



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD IZTAPALAPA**  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**Síntesis de compuestos heterocíclicos por reacciones  
de multicomponentes**

Tesis que presenta:

**Alejandro Islas Jácome**

Para obtener el grado:

**Doctor en Ciencias (Química)**

Asesor:

**Dr. Eduardo González Zamora**

México D. F. Septiembre 2011

# DISERTACIÓN PÚBLICA

Fecha y hora: 14 de Septiembre del 2011, 17:00 hrs.

Lugar: Salón 001 del edificio de posgrado (P-001), UAM-Iztapalapa.

Jurado:

- Presidente: Dr. José Norberto Farfán García
- Secretario: Dra. Judith Cardoso Martínez
- Vocal: Dr. Guillermo Negrón Silva
- Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde
- Vocal: Dra. Ma. del Rocío Gámez Montaña

## AGRADECIMIENTOS

**A mis Padres y hermanas:** Guillermina Jácome M., Alejandro Islas E., Geli y Mau por estar siempre a mi lado, por sus sabios consejos y por todos esos momentos felices que compartimos juntos.

**A mi esposa:** Ruth Guadalupe Ávila C. por su apoyo y comprensión. Te amo pichón!!

**A mis amigos:** por los buenos momentos, por los viajes y por todas esas inolvidables noches de bohemia en las que estuvieron conmigo, gracias a todos ellos.

**A los Maestros en Ciencias:** Atilano Gutiérrez C. y Marco Antonio Vera R. por su ayuda desinteresada para la obtención de los espectros de RMN.

**A los Doctores en Química:** Adriana Benavides M. y Joaquín Tamariz M. por el apoyo brindado para la obtención de los espectros de IR y de HRMS.

**A los Doctores en Química** Luis Demetrio Miranda G. y Joseph M. Muchowski por sus valiosos comentarios sobre algunos mecanismos de reacción.

**A la Doctora** Rocío Gámez M. por haberme aceptado en su laboratorio para desarrollar uno de sus interesantes proyectos durante mi estancia de investigación en Guanajuato.

**A mi asesor de Tesis:** Dr. Eduardo González Z. por haberme permitido trabajar en su grupo de investigación y por transmitirme sus conocimientos y experiencias durante el tiempo que duró mi tesis. De manera muy especial le agradezco ¡¡Doc!! por haberme tenido tanta paciencia y por ser un ejemplo de vida para mí.

**A mis Sinodales** por su tiempo y dedicación para la evaluación y correcta presentación del presente trabajo de tesis.

**Y finalmente al CONACyT:** por la beca otorgada (227423), con la cual me fue posible realizar mis estudios de doctorado.

## PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Publicación de resultados en revistas de arbitraje internacional:

1. A short microwave-assisted synthesis of tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones by a triple process: Ugi-3CR-aza Diels-Alder / S-oxidation / Pummerer. Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E.;\* Gámez-Montaña, R.\* *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5245-5248.

Presentación de resultados en congresos nacionales e internacionales:

1. Cartel estudiantil “Síntesis de macrociclos heterocíclicos polisustituídos de tipo biarilo por MCR” XL congreso de la Sociedad Química de México, Morelia, Michoacán, México. Septiembre 2005.
2. Cartel estudiantil “Síntesis de análogos nitrogenados de nuevamina y lennoxamina” 4ª reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Pátzcuaro, Michoacán, México. Abril 2008.
3. Cartel estudiantil “Síntesis de heterociclos nitrogenados análogos de lennoxamina” V encuentro: participación de la mujer en la ciencia, León, Guanajuato, México. Mayo 2008.
4. Professional poster “Synthesis of nuevamine and lennoxamine aza-analogs” XX<sup>th</sup> International symposium on medicinal chemistry, Wien, Österreich. September 2008.
5. Ponencia oral “Síntesis de S-óxidos, precursores de análogos nitrogenados de nuevamina y lennoxamina” XLIII congreso de la Sociedad Química de México, Tijuana, Baja California, México. Septiembre 2008.
6. Cartel estudiantil “Síntesis de aza-análogos de lennoxamina asistida por microondas” 5ª reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Zacatecas, Zacatecas, México. Mayo 2009.

7. Professional poster “MW assisted synthesis of lennoxamine aza-analogs” I<sup>st</sup> International symposium on advances in synthetic and medicinal chemistry, Kiev, Ukraine, August 2009.
8. Cartel estudiantil “Síntesis de un aza-análogo de lenoxamina vía una ciclización 6-exo-trig” 6<sup>a</sup> reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Toluca, Estado de México, México, Abril 2010.
9. Ponencia oral “Síntesis de pirrolopiridinonas mediante un proceso UGI-3CR / ciclación” XLV congreso de la Sociedad Química de México, Riviera Maya, Quintana Roo, México, Septiembre 2010.
10. Cartel estudiantil “Síntesis de Macro-Heterociclos tipo Biarilo por RMC” 7<sup>a</sup> reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Cuernavaca, Morelos, México, Abril 2011.
11. Ponencia oral “Síntesis de un aza-análogo de nuevamina mediante una secuencia oxi-Ugi / aza Diels-Alder bajo un proceso *one pot*” XLVI congreso de la Sociedad Química de México, Querétaro, Querétaro, México. Septiembre 2011.

# ÍNDICE

<b>Lista de abreviaturas</b>	7
<b>Justificación</b>	11
<b>Resumen</b>	13
<b>Introducción</b>	14
• Reacciones de multicomponentes	14
• Isonitrilos	19
• Microondas en síntesis orgánica	20
<b>Antecedentes</b>	22
• Síntesis de tetrahydroisoquinolin-isoindolinonas	23
• Síntesis de tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas	25
• Síntesis de lennoxamina	28
• Síntesis de aza-análogos de lennoxamina	32
• Síntesis de nuevamina	34
• La reacción de Ugi oxidativa	35
<b>Resultados y discusión</b>	38
• Síntesis de tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas	38
• Síntesis de aza-análogos de lennoxamina	59
• Síntesis <i>one pot</i> de un aza-análogo de nuevamina	68
<b>Conclusiones y Perspectivas</b>	71
<b>Parte experimental</b>	73
<b>Bibliografía</b>	125
<b>Publicación</b>	130

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\alpha$	alfa (posición a un enlace)
Ac	grupo acilo
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
Ar	grupo arilo
$\beta$	beta (posición a dos enlaces)
BH	ácido de Brønsted
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	grupo bencilo
°C	grado Celsius
CSA	ácido alcanfor sulfónico
Cy	grupo ciclohexilo
$\delta$	delta (desplazamiento químico)
DIPEA	base de Hunig (diisopropiletilamina)
DMF	N, N-dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido

Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
equiv.	equivalente
ERG	grupo electrodonador
EWG	grupo electroatractor
FT-IR	transformada de Fourier para el infrarrojo
g	gramo
h	hora
H <sub>2</sub> O	agua
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz (s <sup>-1</sup> )
IBA	ácido 2-iodobenzóico
IBX	ácido 2-iodoxibenzóico
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M	molar (mol/L)
MCR	reacción de multicomponentes por sus siglas en ingles
MeOH	metanol
min	minuto
mL	mililitro

mmol	milimol ( $1 \times 10^{-3}$ mol)
MW	microondas
p. e.	punto de ebullición
p. f.	punto de fusión
Ph	grupo fenilo
PhH	benceno
PhMe	tolueno
ppm	partes por millón
$R_f$	cociente de retención para cromatografía en placa fina
RMC	reacción de multicomponentes
$^1\text{H}$ -RMN	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
$^{13}\text{C}$ -RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
s	segundo
SIBX	ácido 2-iodoxibenzóico estabilizado
$S_{\text{E}}\text{Ar}$	sustitución electrofílica aromática
$S_{\text{N}}\text{Ar}$	sustitución nucleofílica aromática
T. A.	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	tetrametilsilano (referencia interna a 0.0 ppm)

TMSOTf	triflato de trimetilsilano
Ts	grupo tosilo (paratoluen-sulfonilo)
U-3CR	reacción tipo Ugi en versión de tres componentes
U-4CR	reacción tipo Ugi en versión de cuatro componentes
UV-Vis	radiación electromagnética en la región ultravioleta y visible

#### Abreviaturas para RMN:

s	señal simple
sa	simple ancha
d	señal doble
dd	señal doble de dobles
t	señal triple
c	señal cuadruple
m	señal múltiple

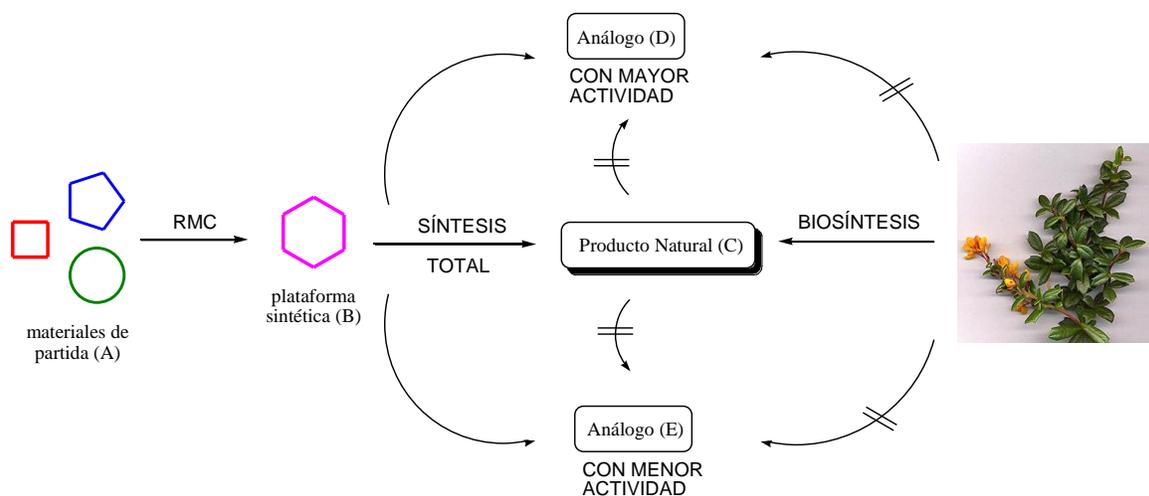
## JUSTIFICACIÓN

Los compuestos orgánicos se dividen en dos grupos dependiendo de su origen: los productos naturales y los sintéticos. La fuente de los primeros es la mayoría de las veces muy escasa, por lo que es necesario desarrollar metodologías eficientes para su preparación en el laboratorio.<sup>1</sup>

Los compuestos orgánicos tienen una gran variedad de aplicaciones dependiendo de sus propiedades. Por ejemplo, estos compuestos pueden ser usados como lubricantes,<sup>2</sup> colorantes,<sup>3</sup> agroquímicos,<sup>4</sup> fungicidas,<sup>5</sup> fotorreceptores,<sup>6</sup> conservadores alimenticios,<sup>7</sup> nutrientes esenciales<sup>8</sup> o como fármacos,<sup>9</sup> entre otras aplicaciones. Los compuestos orgánicos que son utilizados como fármacos (o medicamentos) poseen una mayor importancia con respecto al resto de los compuestos con otras aplicaciones. Lo anterior se debe a que mediante su uso, es posible prevenir o curar diferentes tipos de enfermedades. La propiedad inherente a este tipo de compuestos es la actividad farmacológica.

Actualmente es conocido que una gran parte de los productos naturales que presentan actividad farmacológica son heterociclos nitrogenados. Los inmunólogos explican que un compuesto orgánico presenta actividad farmacológica, cuando existe un reconocimiento antagónico entre la molécula y los sitios activos del agente patógeno. Estas interacciones se deben en la mayoría de los casos a la formación de puentes de hidrógeno.<sup>10</sup>

En la **figura 1**, se muestran de manera esquemática y generalizada las dos formas conocidas para la síntesis de un determinado producto natural (C).<sup>11</sup> Por un lado, los organismos vivos se encargan de sintetizar de forma inherente este tipo de compuestos. Por otra parte, después de un proceso de aislamiento y caracterización, en un laboratorio se puede preparar el mismo producto natural (C) empleando las herramientas sintéticas necesarias. La ventaja de la síntesis orgánica sobre la biosíntesis, es que en un laboratorio se pueden preparar análogos del producto natural (C), que después de unas pruebas adecuadas de actividad farmacológica, se podría determinar si estos análogos pudieran presentar una mayor (D) o menor actividad (E) con respecto al producto natural (C).



**Figura 1**

En este contexto, se desea preparar compuestos heterocíclicos nitrogenados de diferente naturaleza que pudiesen presentar actividad farmacológica.<sup>12</sup> Para lo anterior, se hará uso de reacciones de multicomponentes, las cuales de forma general se definen como procesos en los cuales tres o más reactivos de partida (A) se combinan secuencialmente para generar plataformas sintéticas altamente funcionalizadas (B), que en función de procesos posteriores se puede obtener una gama de compuestos estructuralmente distintos, **figura 1**.

## RESUMEN

En la presente tesis se describe la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos empleando metodologías basadas en el uso de reacciones de multicomponentes (RMC).

Primero se describe una metodología novedosa para la preparación de compuestos con el núcleo base de tipo tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinona. La síntesis se realizó en un primer tiempo en tres etapas, posteriormente en dos etapas y finalmente se logró bajo un proceso *one pot*, haciendo uso de una reacción de Pummerer como post-funcionalización de la reacción de multicomponentes y empleando microondas como fuente de calentamiento. Se detalla la síntesis de los materiales de partida, posteriormente se muestran las condiciones de optimización para cada etapa de la síntesis y finalmente se explica cómo se puede hacer uso de metodologías alternativas con el objetivo de preparar los compuestos con el núcleo deseado.

También se describe la síntesis de una serie de aza-análogos de los productos naturales lennoxamina y nuevamina haciendo uso de una secuencia de reacciones: Ugi-3CR / aza Diels-Alder / S-oxidación / Chugaev / Pictet-Spengler. Para este proceso se aplicaron las condiciones óptimas desarrolladas para la síntesis de las tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinonas y de esta forma demostrar la generalidad del método.

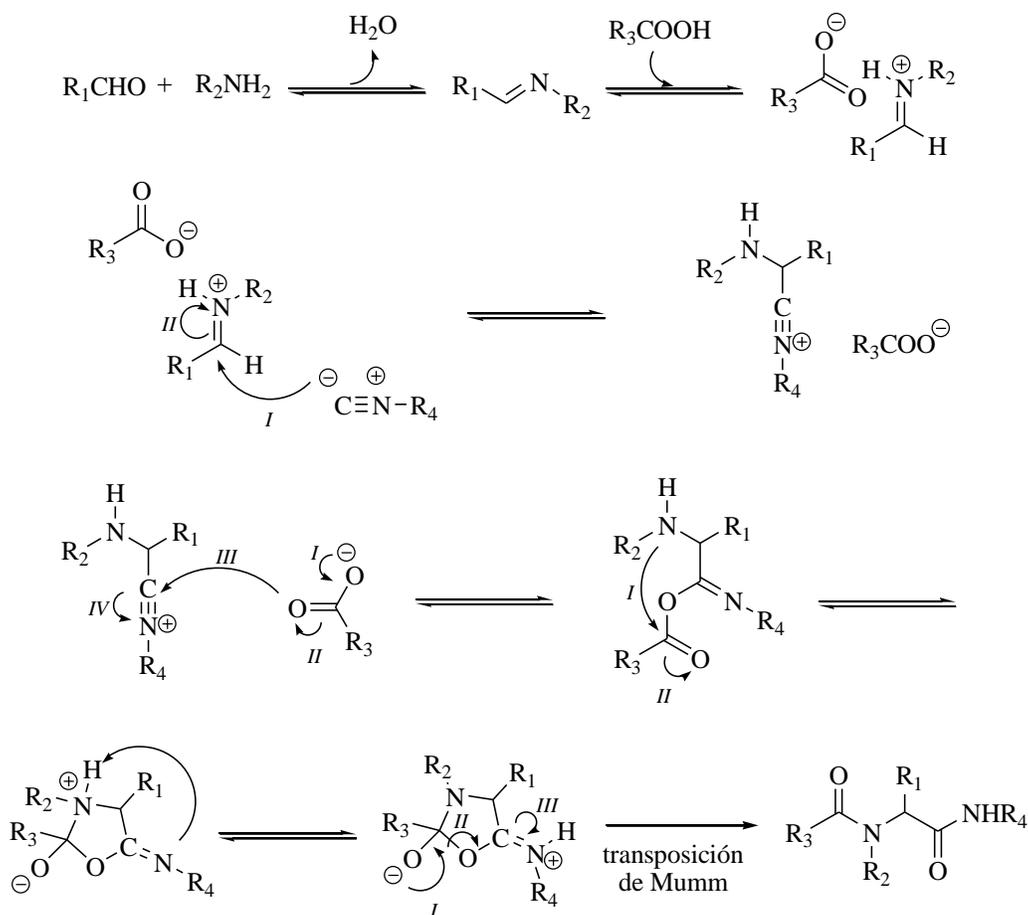
Y finalmente se describe el desarrollo de la primera metodología basada en una reacción tipo Ugi oxidativa seguida de una cicloadición tipo aza Diels-Alder intermolecular para sintetizar un aza-análogo de nuevamina. Lo anterior se logró empleando un proceso *one pot* desde los materiales de partida hasta el producto final. Se describe también la optimización del proceso y la generalidad del método.

Adicionalmente se anexa un apartado experimental, en el cual se detalla la síntesis y caracterización de los productos nuevos. También se anexa una copia del artículo publicado, el cual fue producto del trabajo descrito en esta tesis.

# INTRODUCCIÓN

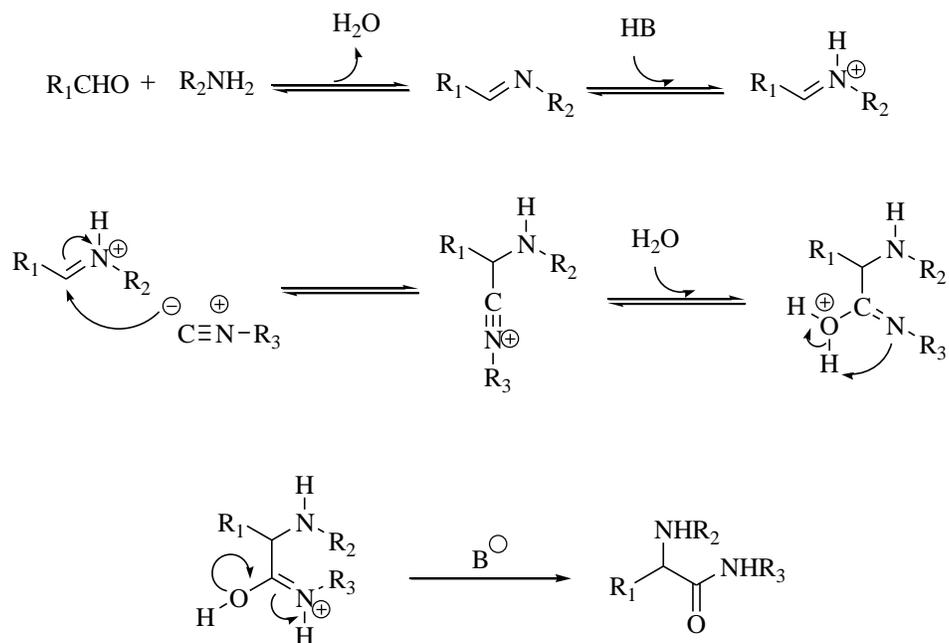
## Reacciones de multicomponentes.

Una reacción se considera de multicomponentes,<sup>13</sup> cuando en un mismo matraz se agregan tres o más reactivos de manera sucesiva, obteniéndose en un mínimo de etapas productos de alto peso molecular que incorporan la mayoría de los átomos involucrados en los reactivos de partida, por ejemplo la reacción descrita por Ugi.<sup>14</sup> En la reacción de Ugi se combinan secuencialmente un aldehído, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo para generar  $\alpha$ -amidoamidas eventualmente con altos rendimientos. En todo el proceso se pierde solo una molécula de agua, esto demuestra la química amigable con el medio ambiente y la economía atómica que ofrecen las reacciones de este tipo, **esquema 1**.



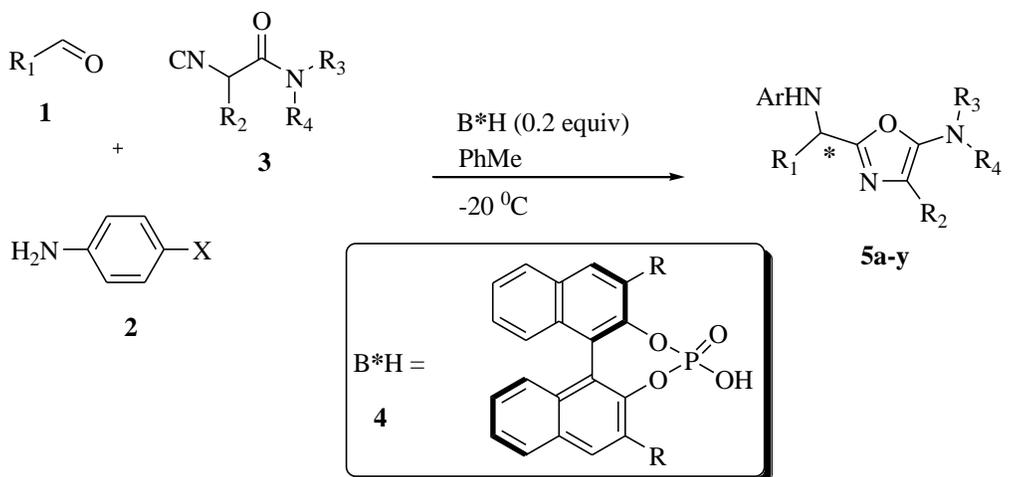
**Esquema 1**

La reacción de Ugi clásica descrita anteriormente es llevada a cabo empleando cuatro componentes (U-4CR). En la literatura se describe una reacción tipo Ugi alternativa haciendo uso solo de tres componentes (U-3CR).<sup>15</sup> Un aldehído, una amina y un isonitrilo son secuencialmente combinados para obtener  $\alpha$ -aminoamidas, **esquema 2**.



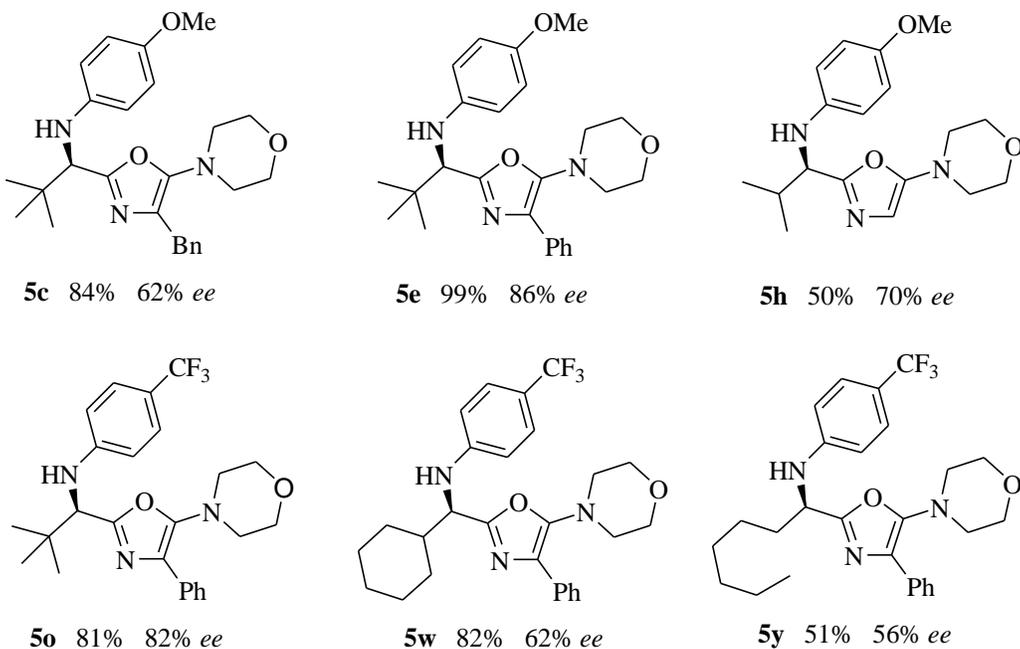
**Esquema 2**

Las reacciones de multicomponentes cuentan con una versión asimétrica (A-MCR) con el objetivo de preparar mezclas de productos estereoquímicamente enriquecidas.<sup>16</sup> Como ejemplo, Zhu y colaboradores<sup>17</sup> reportaron la síntesis de la serie de 5-aminoxazoles **5a-y** con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos empleando una reacción tipo Ugi de tres componentes en su versión asimétrica (AU-3CR). Combinaron de forma sucesiva a los aldehídos **1** con las anilinas **2** y los isonitrilos **3** en tolueno a baja temperatura empleando el ácido de Brønsted **4** derivado del BINAP como inductor de quiralidad. En el **esquema 3** solo se muestran seis ejemplos seleccionados **5c,e,h,o,w,y** de los veinticinco que fueron reportados en el manuscrito original de Zhu.



$\text{X} = \text{-OMe, -CF}_3 \quad \text{R}_1 = t\text{-Bu, } i\text{-Pr, -Cy, } n\text{-Hex} \quad \text{R}_2 = \text{-H, -Ph, -Bn} \quad \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{-morfolina}$

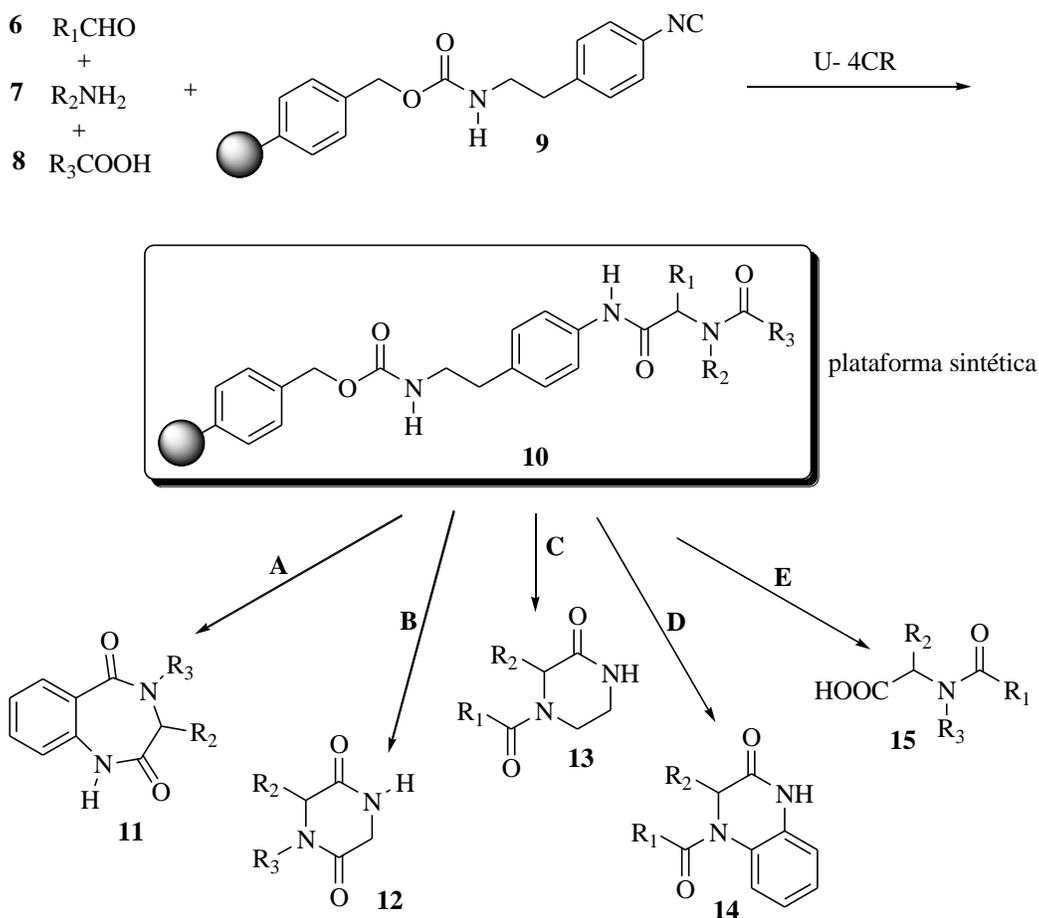
---



**Esquema 3.** 5-aminooxazoles seleccionados con rendimientos y excesos enantioméricos.

Como se puede apreciar en el esquema 3, las reacciones de multicomponentes son empleadas como una herramienta sintética muy poderosa en el campo de la química combinatoria, debido a que se pueden preparar librerías de compuestos variando los materiales de partida.

Las reacciones de multicomponentes son procesos altamente convergentes, mediante las cuales se pueden preparar plataformas sintéticas a partir de materias primas comerciales o de fácil preparación. Las plataformas sintéticas son moléculas estructuralmente complejas y altamente funcionalizadas, mediante las cuales se puede obtener diversidad estructural al hacerlas reaccionar bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, Hulme y colaboradores<sup>18</sup> emplearon una reacción tipo Ugi de cuatro componentes para preparar una plataforma sintética, la cual posteriormente usaron para la obtención de una serie de compuestos estructuralmente distintos, **esquema 4**.

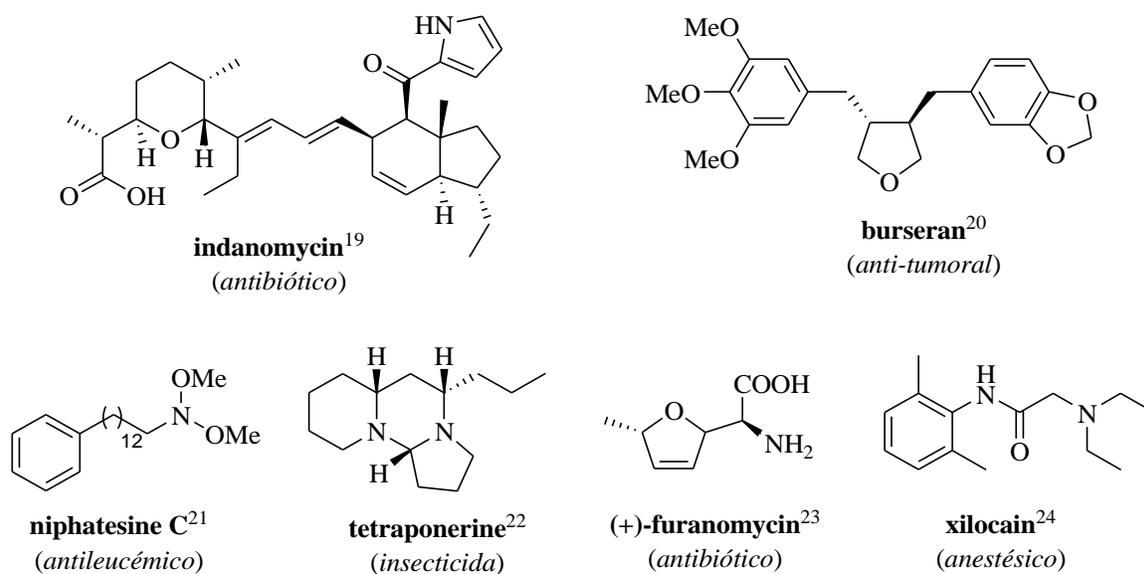


**Esquema 4**

Una síntesis lineal como herramienta sintética presenta ventajas y desventajas con respecto a las síntesis convergentes como las reacciones de multicomponentes. La principal ventaja de una síntesis lineal multietapas radica en que mediante su uso se puede preparar prácticamente cualquier molécula planteada como objetivo, por ejemplo un producto natural de alta complejidad. La desventaja inherente de esta metodología es que en la mayoría de los casos los compuestos objetivo son preparados en largos periodos con bajos rendimientos, lo que se traduce en costosos e inviables procesos de síntesis.

Las metodologías de síntesis convergentes son útiles en la rápida preparación de intermediarios sintéticos avanzados, mediante los cuales se puede acoplar una secuencia posterior multietapas y de esa forma acceder a moléculas complejas en tiempos más cortos y con mejores rendimientos globales. En este contexto, diversos grupos dedicados a la síntesis de productos naturales con importancia en química medicinal han empleado reacciones de multicomponentes para preparar sus compuestos objetivo de una manera más rápida y eficiente.

En la **figura 2** se muestran algunos productos naturales con importancia en química medicinal que fueron preparados empleando reacciones de multicomponentes como principal herramienta sintética.

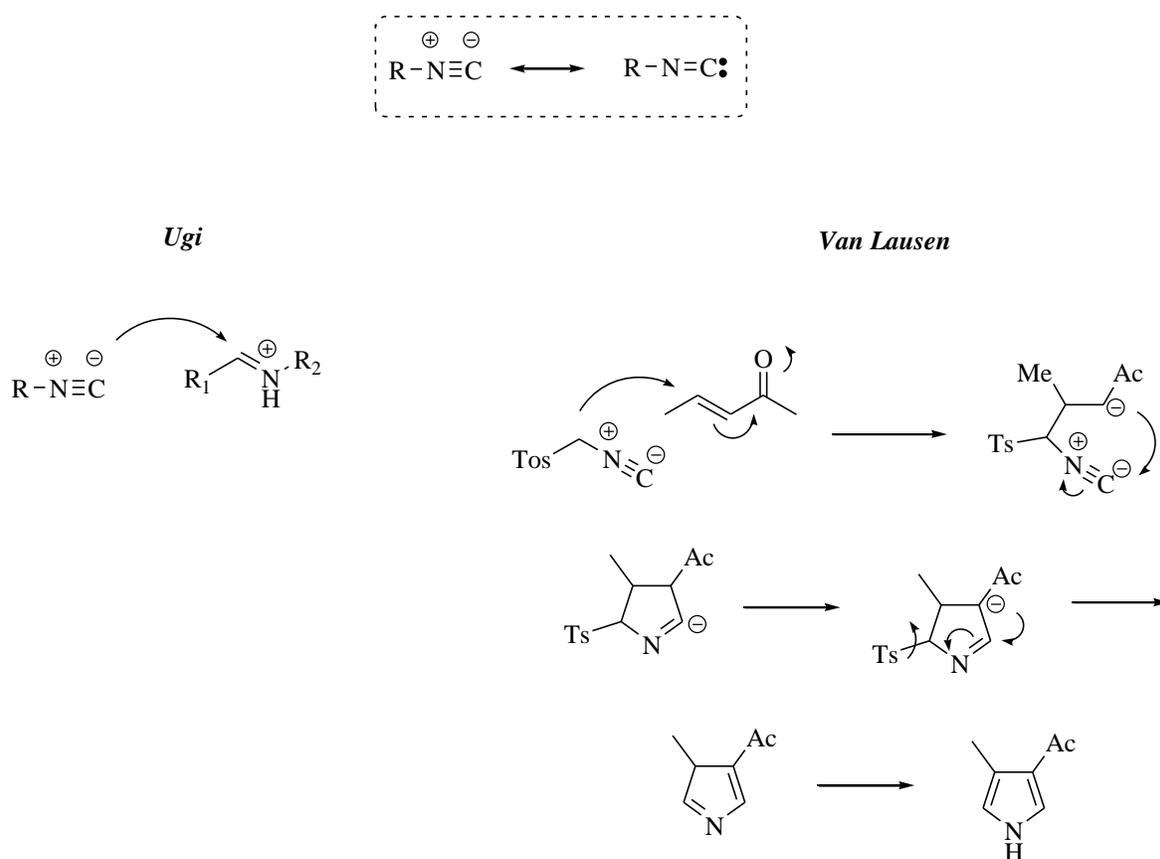


**Figura 2**

## Isonitrilos.

En la reacción de Ugi se emplean isonitrilos ( $R-NC$ ). Estos compuestos se conocen desde el siglo XIX, sin embargo se dejaron de utilizar por mucho tiempo debido a su olor desagradable. Se pensaba que eran extremadamente tóxicos. En la actualidad se ha retomado su uso en las reacciones de multicomponentes debido a que presentan un elevado potencial sintético de gran relevancia para la síntesis orgánica moderna.<sup>25</sup> También se sabe que la toxicidad de los isonitrilos con respecto a otro tipo de compuestos orgánicos es mínima.

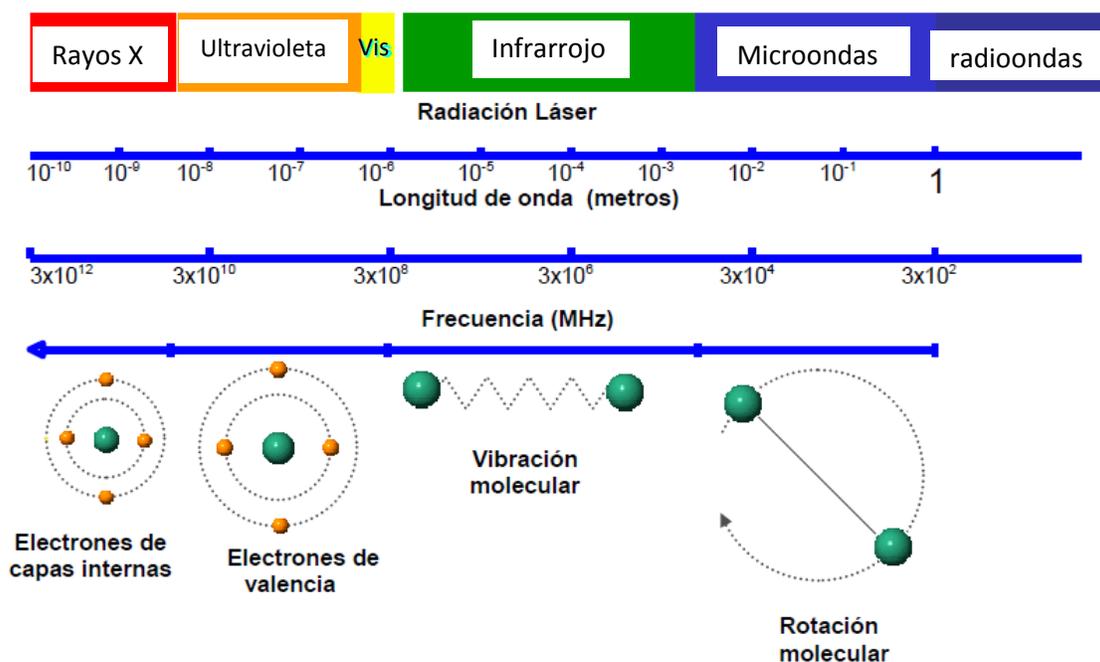
El grupo funcional isonitrilo presenta un carácter ambifílico dependiendo de los sustituyentes que tenga y del sustrato con el que va a reaccionar. Por ejemplo, en la reacción de Ugi el grupo isonitrilo actúan como nucleófilo y en la reacción descrita por Van Lausen actúa como electrófilo, **esquema 5**.



**Esquema 5**

## Microondas en síntesis orgánica

Las microondas (MW) son un tipo de radiación electromagnética de baja frecuencia que se ubican entre la región del infrarrojo y de las ondas de radio, **figura 3**.

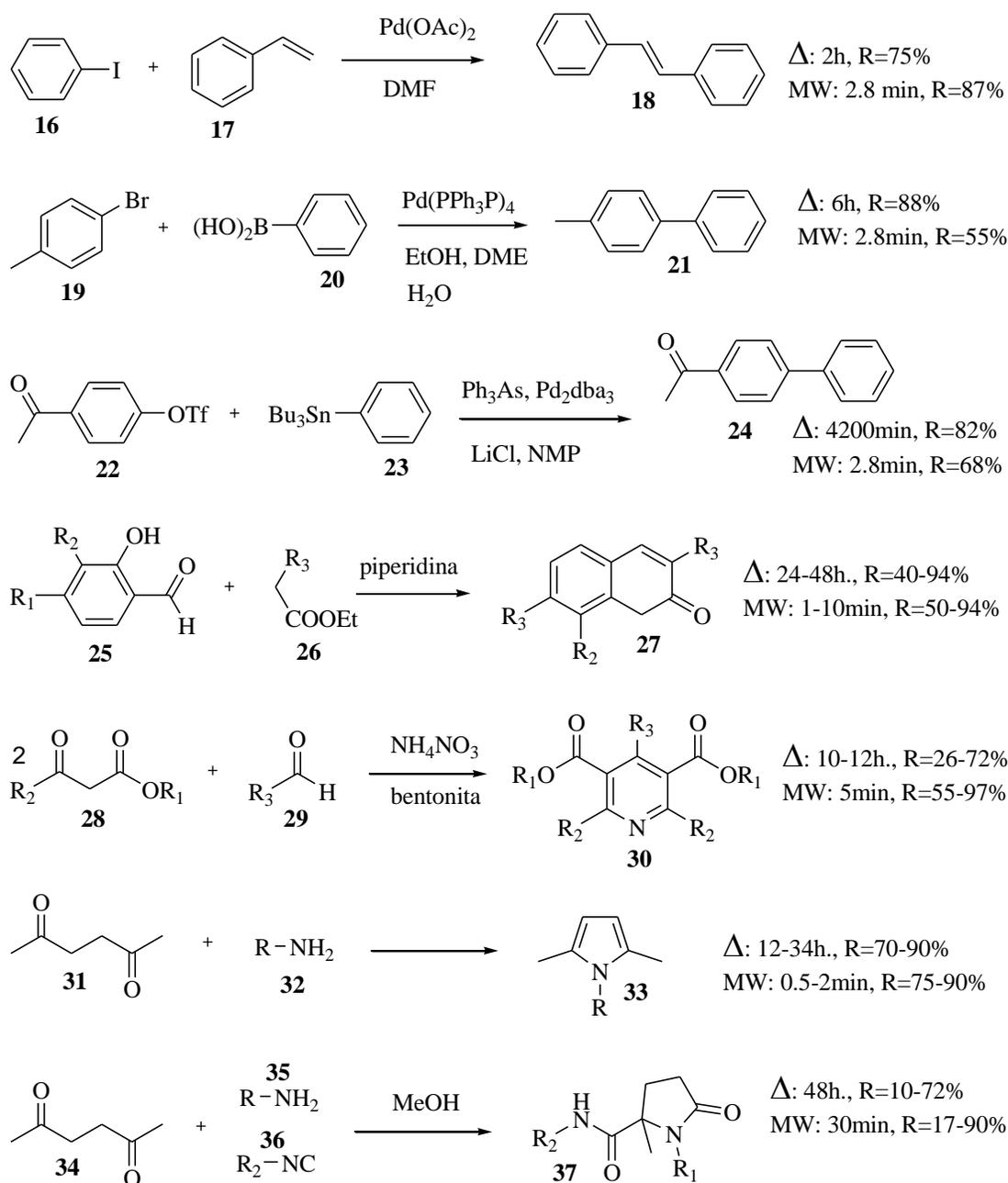


**Figura 3**

Las microondas son radiaciones de baja energía, por lo que tienen una gran variedad de aplicaciones. Este tipo de ondas electromagnéticas interactúan con las moléculas solo a nivel rotacional, provocando un aumento en la temperatura de una manera más rápida que con calentamiento convencional. Otros tipos de radiación electromagnética con mayor energía como las ondas UV-Visible provocan transiciones electrónicas, generando eventualmente modificaciones en su estructura.<sup>26</sup>

Las características de las microondas han sido aprovechadas en el campo de la síntesis orgánica debido a que mediante su uso se pueden obtener los compuestos deseados con mayor rapidez.<sup>27</sup> No obstante, aún no es claro si mediante su uso se incrementan los rendimientos en una transformación química o si afectan a la selectividad.

Desde 1986 se ha incrementado exponencialmente el número de publicaciones en síntesis orgánica donde se describen metodologías sintéticas asistidas con microondas. Reacciones clásicas como el acoplamiento de Heck,<sup>28</sup> la reacción de Suzuki-Miyaura,<sup>29</sup> el acoplamiento de Stille,<sup>30</sup> la condensación de Knoevenagel,<sup>31</sup> la reacción de Hantzsch,<sup>32</sup> la síntesis de Paal-Knorr<sup>33</sup> y la reacción de Ugi<sup>34</sup> han sido optimizadas empleando microondas como fuente de calentamiento, **esquema 6**.

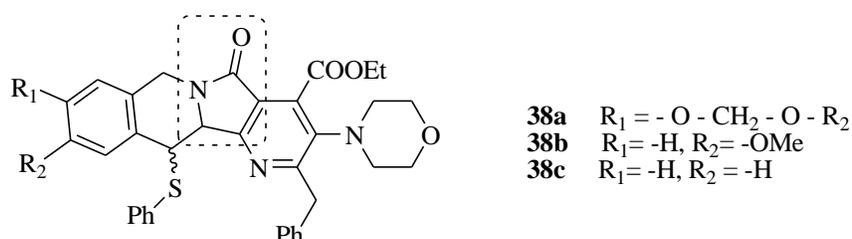


**Esquema 6**

## ANTECEDENTES

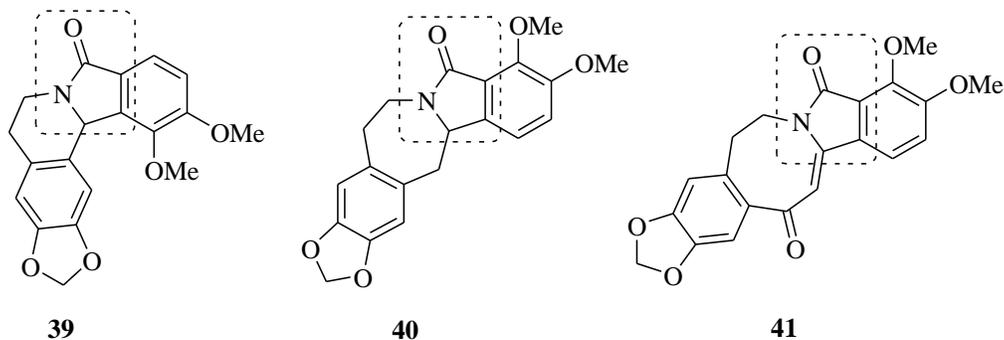
### Objetivo Particular

Haciendo uso de reacciones de multicomponentes, se propone sintetizar la serie de compuestos poliheterocíclicos lineales **38a-c** con el núcleo base de tipo tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona, los cuales contienen un anillo de pirrolidinona en su estructura, **figura 4**.



**Figura 4**

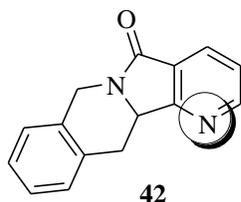
Algunos productos naturales como la ( $\pm$ )-nuevamina (**39**),<sup>35</sup> la ( $\pm$ )-lennoxamina (**40**)<sup>36</sup> y la magallanesina (**41**)<sup>37</sup> poseen estructuras poliheterocíclicas lineales de diferente orden, conectividad y grado de sustitución. Estos compuestos contienen un heterociclo de tipo pirrolidinona dentro de su estructura, el cual representa un verdadero reto para su síntesis, **figura 5**.



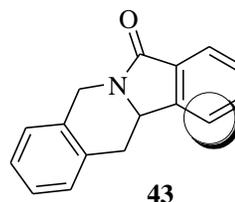
**Figura 5**

Los compuestos objetivo **38a-c** ilustrados en la **figura 4** contienen el núcleo base de tipo tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona **42**, el cual es aza-análogo de compuestos con el núcleo base de tipo tetrahydroisoquinolin-isoindolinona **43**, debido a que el anillo bencénico terminal en esta estructura es sustituido por una piridina, **figura 6**.

tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona



tetrahydroisoquinolin-isoindolinona

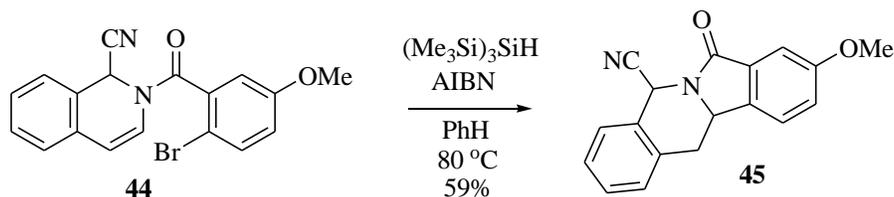


**Figura 6**

A continuación se describen las aproximaciones sintéticas existentes en la literatura para la preparación de diversos poliheterocícllos lineales que contienen los núcleos **42** y **43**. Estas aproximaciones fueron tomadas en cuenta para el posterior diseño de nuestra metodología para acceder a los compuestos planteados como objetivo.

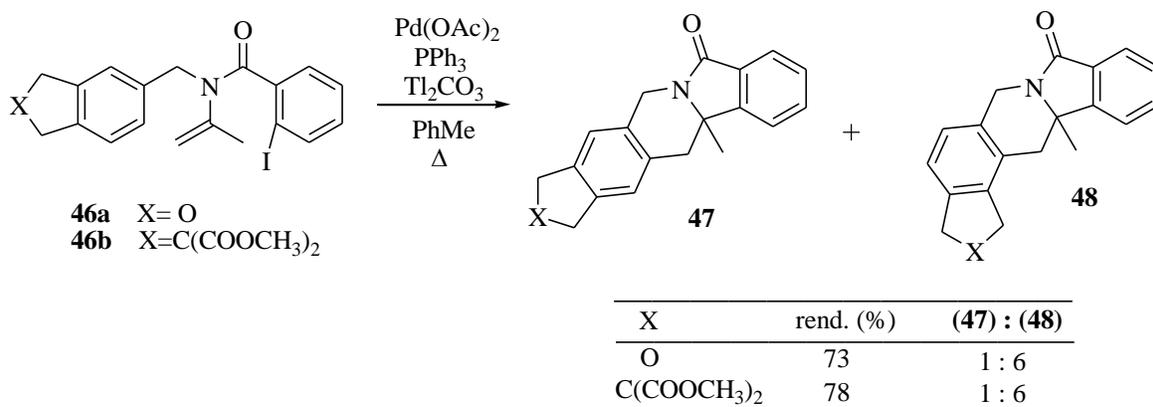
### Síntesis del núcleo base tetrahydroisoquinolin-isoindolinona

En 1999 Zhang y colaboradores<sup>38</sup> reportaron la síntesis del compuesto **45**. Partiendo del halogenuro **44**, realizaron una ciclización intramolecular empleando condiciones clásicas de radicales libres para obtener el producto deseado **45** con 59% de rendimiento, **esquema 7**.



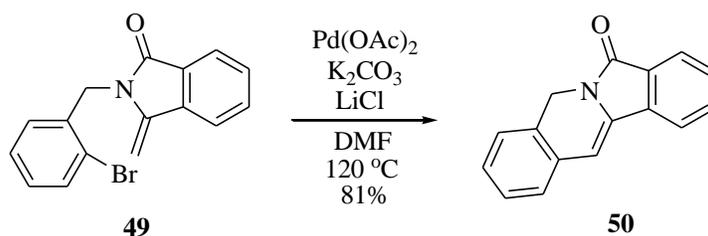
**Esquema 7**

En el año 2000 Grigg y colaboradores<sup>39</sup> reportaron la síntesis de los compuestos **47** y **48** como una mezcla de productos de la misma reacción. Partiendo de las enaminas polifuncionalizadas **46a-b**, realizaron un acoplamiento tipo Heck en cascada para obtener los productos **47** y **48** con rendimientos químicos moderados y con una selectividad preferencial para el compuesto **48**, esquema 8.



**Esquema 8**

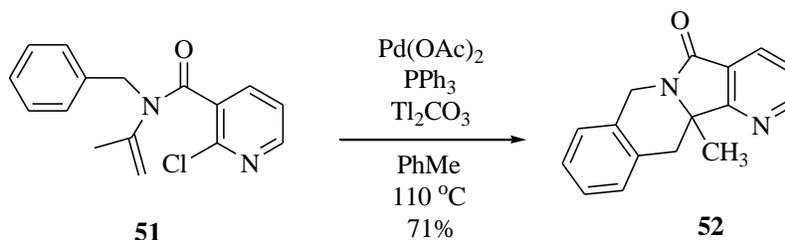
En el 2003 Kim y colaboradores<sup>40</sup> reportaron la síntesis del compuesto **50**. Partiendo de la enamina **49**, efectuaron un acoplamiento tipo Heck intramolecular para aislar directamente el poliheterociclo lineal deseado **50** con 81% de rendimiento, esquema 9.



**Esquema 9**

## Síntesis del núcleo base tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona

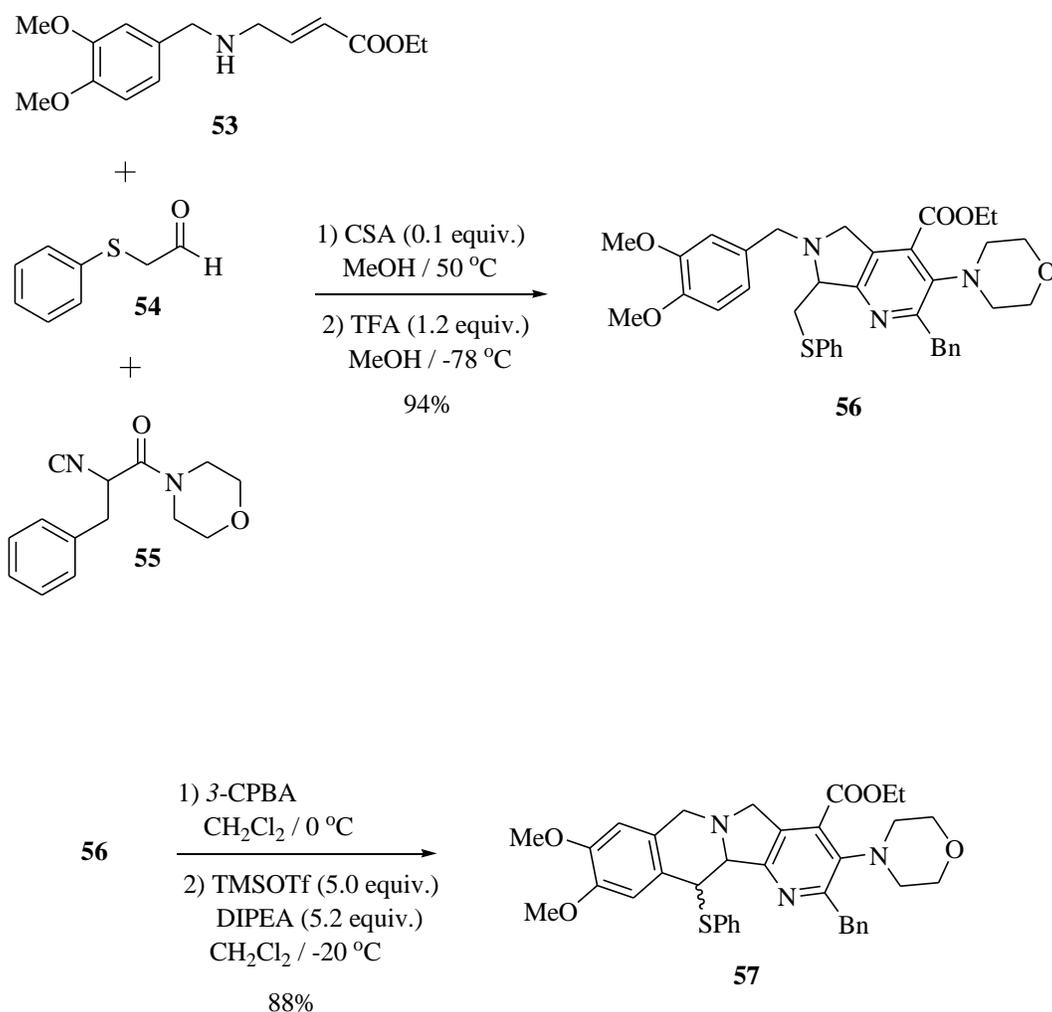
En 1997 Grigg y colaboradores<sup>41</sup> reportaron la síntesis del compuesto **52**. Partiendo de la enamina polifuncionalizada **51**, emplearon una secuencia tipo Heck y Fridels-Crafts para generar el producto deseado **52** con 71% de rendimiento, **esquema 10**.



**Esquema 10**

En el 2002 Zhu y colaboradores describieron la síntesis del compuesto **57**. En la primera etapa de la síntesis emplearon la reacción de Ugi en su versión de tres componentes seguida de una cicloadición tipo aza Diels-Alder intramolecular.<sup>42</sup> Combinaron de manera secuencial a la amina **53** con el aldehído **54** y el isonitrilo **55** para obtener el heterociclo **56** con 94% de rendimiento. Para la segunda etapa de la síntesis efectuaron una S-oxidación seguida de una ciclización de tipo Pummerer para acceder directamente al poliheterociclo deseado **57** con 88% de rendimiento, **esquema 11**.

El rendimiento global fue de 83%, el cual es considerablemente alto tomando en cuenta la complejidad molecular del producto final y tomando en cuenta también que solo se necesitaron dos etapas para su síntesis. Las reacciones de multicomponentes tipo Ugi seguidas de una post-funcionalización como la ciclización de Pummerer son herramientas sintéticas poderosas para acceder a estructuras poliheterocíclicas de tipo tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinas en pocas etapas y con buenos rendimientos. En este contexto, tomamos elementos de este trabajo para la planeación de nuestra metodología.

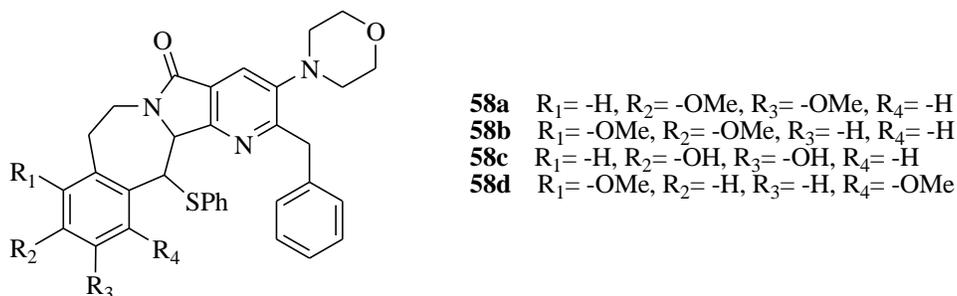


**Esquema 11**

Una característica del compuesto **57a** reportado por Zhu y colaboradores es que este producto contiene un anillo de pirrolidina en su estructura. Los compuestos que nosotros deseamos preparar contienen un anillo de pirrolidinona. Por lo que la inclusión de un grupo carbonilo en el anillo de cinco miembros hace que nuestros compuestos objetivo se asemejen más estructuralmente a los productos naturales ilustrados en la **figura 5**.

### Objetivo particular

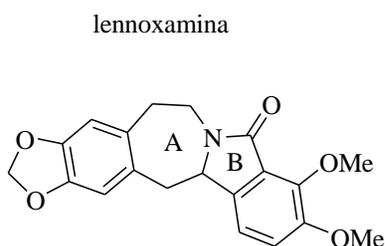
Haciendo uso de reacciones de multicomponentes, se propone sintetizar la serie de aza-análogos del producto natural lennoxamina **58a-d**, **Figura 7**.



**Figura 7**

La (±)-lennoxamina es un alcaloide natural aislado de una planta nativa de Sudamérica conocida como michai (*Berberis Darwinii*).<sup>43</sup> Este compuesto presenta actividad farmacológica como vasodilatador de alta potencia y también se ha demostrado que inhibe *in vitro* el crecimiento de algunos tipos de tumores cancerosos.

La estructura base de este producto natural está constituida por una serie lineal de ciclos fusionados con diferente orden y grado de sustitución. Las síntesis reportadas en la literatura presentan como etapa clave la ciclización final en los anillos internos **A** y **B**, **Figura 8**.

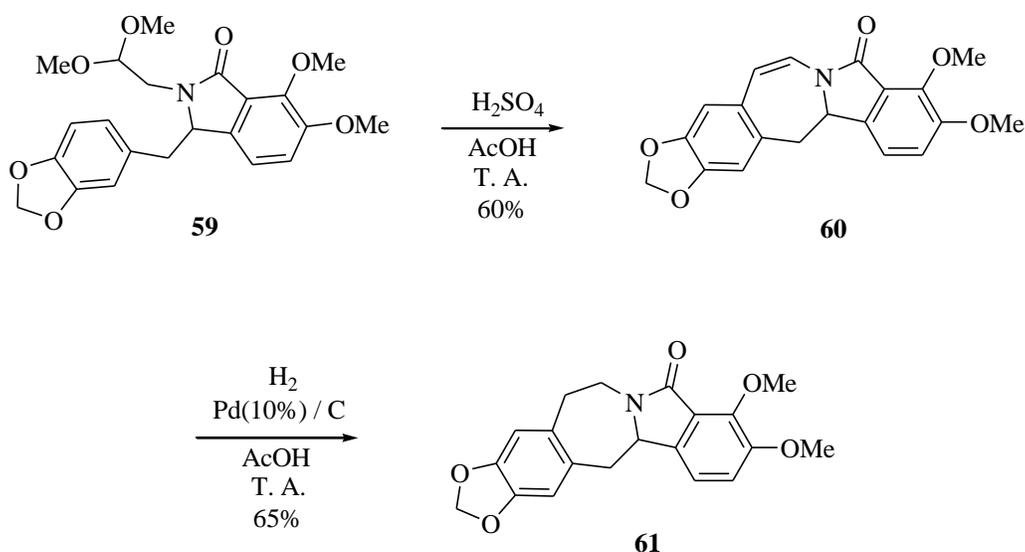


**Figura 8**

## Síntesis de la lennoxamina

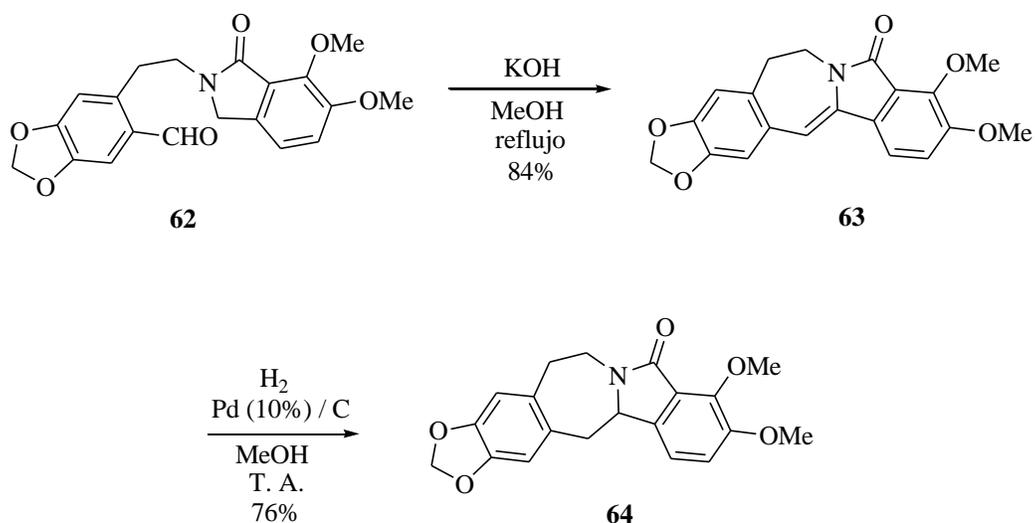
A continuación se describen las metodologías existentes en la literatura para la síntesis de la lennoxamina, en las cuales la etapa final es la ciclización para formar el anillo interno A.

En el 2006 Cossy y colaboradores<sup>44</sup> publicaron la síntesis de la lennoxamina (**61**). Partiendo del acetal **59** realizaron una hidrólisis ácida para generar el correspondiente aldehído, seguido de una S<sub>E</sub>Ar para generar el correspondiente alcohol y posteriormente llevar a cabo una deshidratación para generar la enamina cíclica **60**. Finalmente efectuaron una hidrogenación catalítica para acceder a la lennoxamina (**61**), **esquema 12**.



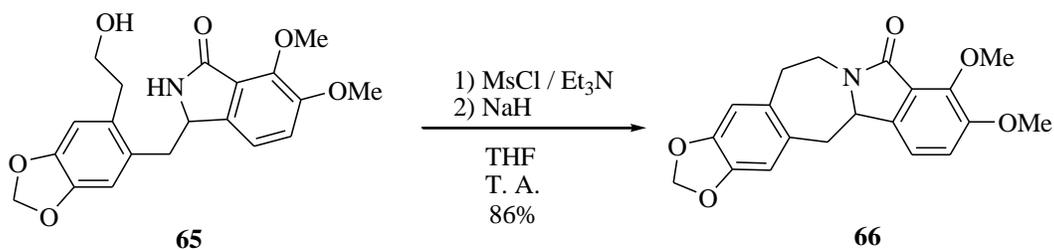
**Esquema 12**

En el 2004 Sahakitpichan y colaboradores<sup>45</sup> reportaron la síntesis de la lennoxamina (**64**). Partiendo del aldehído **62** se llevó a cabo una adición intramolecular 1,2 y posteriormente efectuaron una deshidratación para generar la enamina cíclica **63**, la cual fue hidrogenada catalíticamente para acceder a la lennoxamina **64**, **esquema 13**.



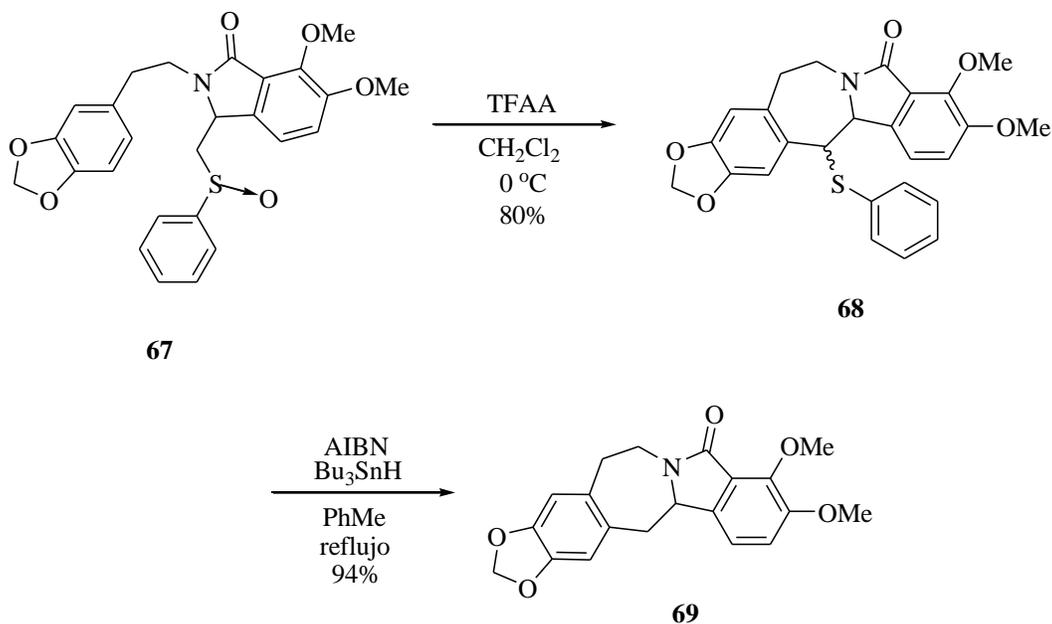
**Esquema 13**

En el 2005 Comins y colaboradores<sup>46</sup> reportaron la síntesis de la lennoxamina (**66**). Partiendo del alcohol **65** realizaron una activación del grupo –OH, posteriormente generaron el amiduro para llevar a cabo una S<sub>N</sub>2 intramolecular y de esa forma obtener el producto ciclizado **66** con 86% de rendimiento, **esquema 14**.



**Esquema 14.**

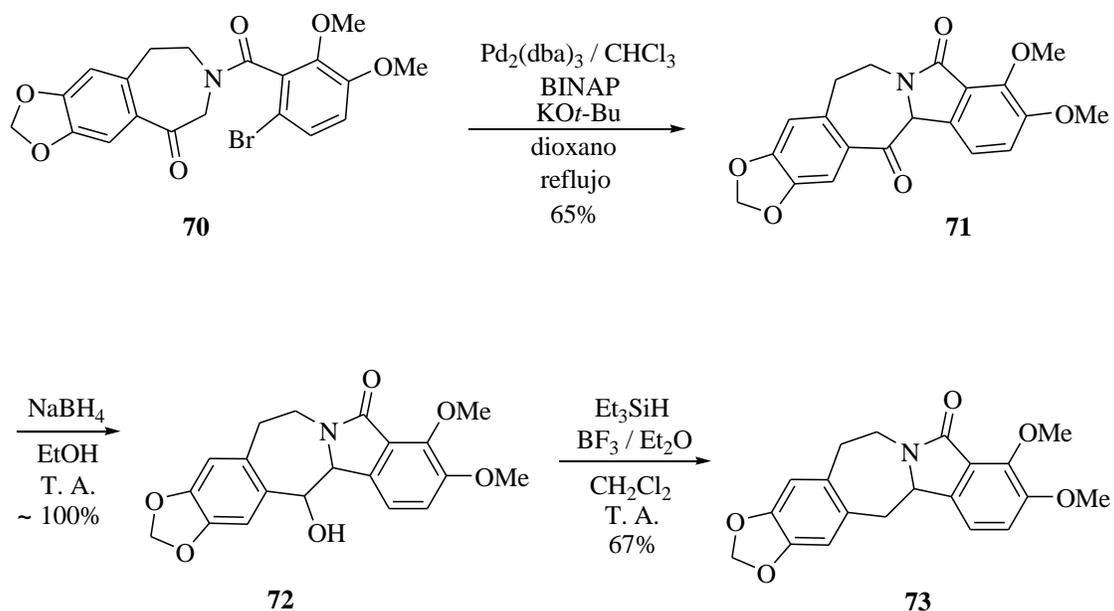
En 1997 Ishibashi y colaboradores<sup>47</sup> reportaron la síntesis de la lennoxamina (**69**). Partiendo del S-óxido **67** realizaron una ciclización tipo Pummerer para generar el intermediario **68**, el cual fue desulfurado empleando condiciones típicas de radicales libres para obtener el producto natural deseado **69**, **esquema 15**.



**Esquema 15**

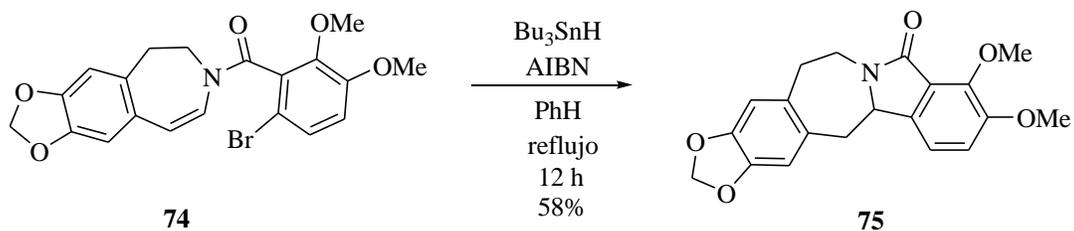
A continuación se describen las metodologías existentes en la literatura para la síntesis de la lennoxamina, en las cuales la etapa final es la ciclización para formar el anillo interno de tipo pirrolidinona.

En el 2005 Honda y colaboradores<sup>48</sup> reportaron la síntesis de la lennoxamina (**73**). Partiendo del compuesto bromado **70** realizaron un acoplamiento intramolecular asistido por paladio para generar el compuesto dicarbonílico ciclizado **71**, posteriormente efectuaron una reducción quimioselectiva para obtener el alcohol **72**, el cual fue deshidroxilado para acceder a la lennoxamina **73**, **esquema 16**.



**Esquema 16**

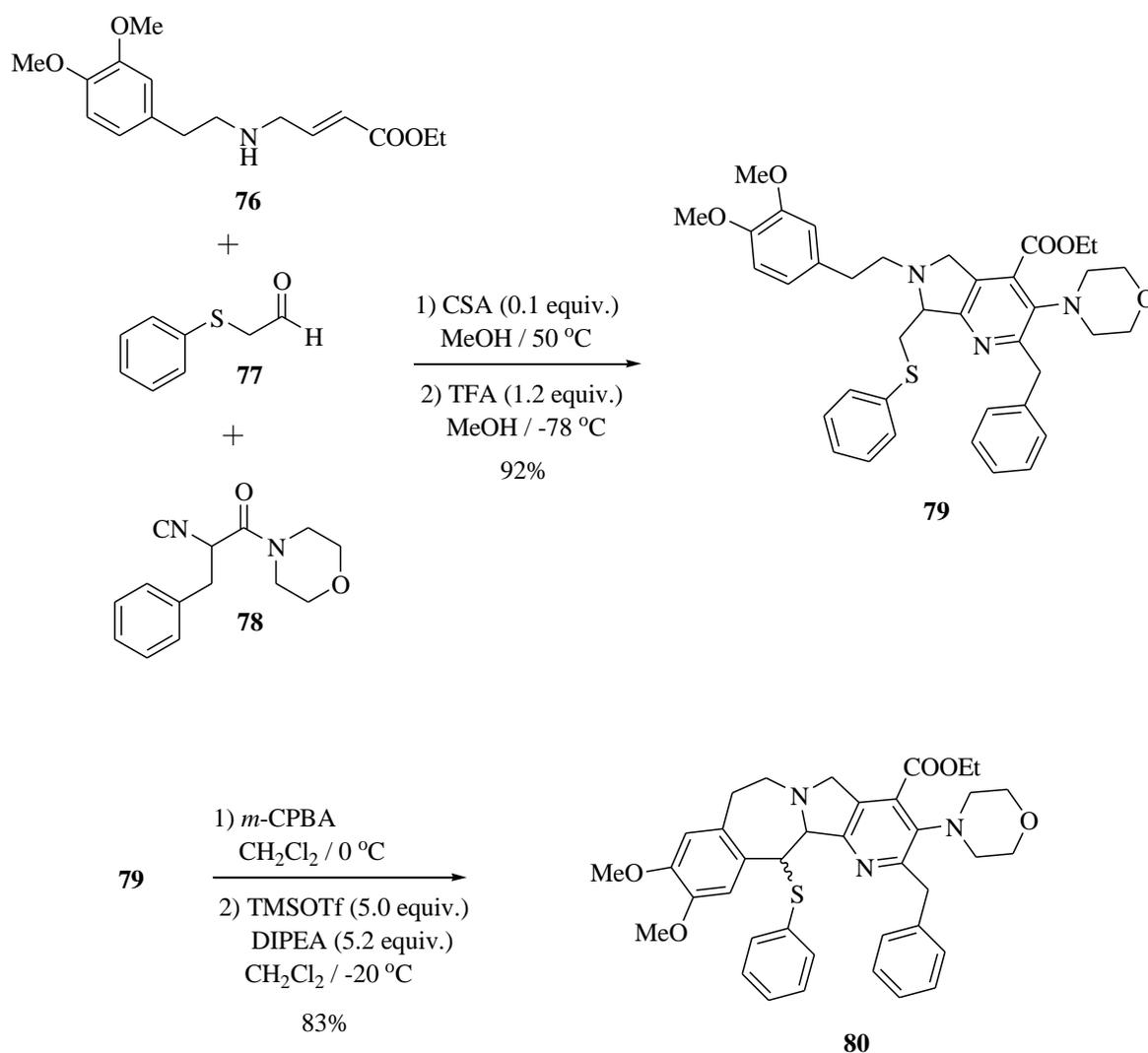
En el 2001 Funk y colaboradores<sup>49</sup> reportaron la síntesis de la lennoxamina (**75**). Partiendo del compuesto bromado **74** realizaron una ciclización intramolecular empleando condiciones típicas para reacciones con radicales libres, de esta forma obtuvieron el alcaloide natural deseado **75** con 58% de rendimiento, **esquema 17**.



**Esquema 17**

## Síntesis de aza-análogos de lennoxamina

En el 2002 Zhu y Gámez-Montaña describieron la síntesis del compuesto **80**, el cual es un aza-análogo del producto natural lennoxamina, pero sin carbonilo en el anillo interno de pirrol. En la primera etapa de la síntesis emplearon la reacción de Ugi en su versión de tres componentes seguida de una cicloadición tipo aza Diels-Alder intramolecular.<sup>42</sup> Hicieron reaccionar de manera secuencial a la amina **76** con el aldehído **77** y el isonitrilo **78** para obtener el poliheterociclo **79** con 92% de rendimiento. Para la segunda etapa de la síntesis efectuaron una S-oxidación seguida de una ciclización de tipo Pummerer para obtener el compuesto deseado **80** con 83% de rendimiento, **esquema 18**.

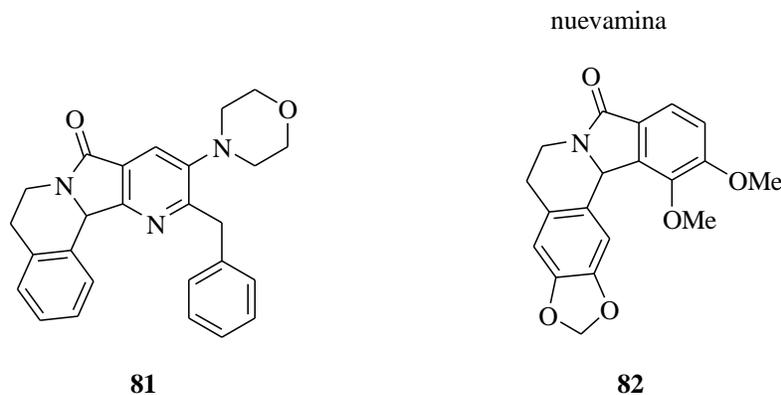


Esquema 18

El rendimiento global fue de 76%, el cual es considerablemente alto tomando en cuenta la complejidad molecular del producto final y también tomando en cuenta que solo se necesitaron dos etapas para su síntesis. El uso de reacciones de multicomponentes tipo Ugi seguido de una post-funcionalización como la ciclización de Pummerer es una herramienta sintética poderosa para acceder a estructuras poliheterocíclicas análogas a productos naturales como la lennoxamina, en pocas etapas y con buenos rendimientos. En este contexto, se tomaron elementos de este trabajo para la planeación de nuestra metodología. La inclusión de un grupo carbonilo en el anillo de pirrolidina resulta en una mayor semejanza de los poliheterociclos objetivo **58a-d** con respecto a la lennoxamina.

#### *Objetivo particular*

Haciendo uso de reacciones de multicomponentes tipo Oxi-Ugi<sup>50</sup> y bajo un proceso *one pot*, se propone sintetizar el aza-análogo de nuevamina **81**. La ( $\pm$ )-nuevamina (**82**) es un alcaloide natural aislado en 1984 de una planta nativa de Sudamérica conocida como michai (*Berberis Darwinii Hook*).<sup>51, 43</sup> Este compuesto ocupa un lugar especial en la química de productos naturales debido a que fue el primer alcaloide reportado que contiene el núcleo base tetrahydroisoquinolin-isoindolinona, **figura 9**.

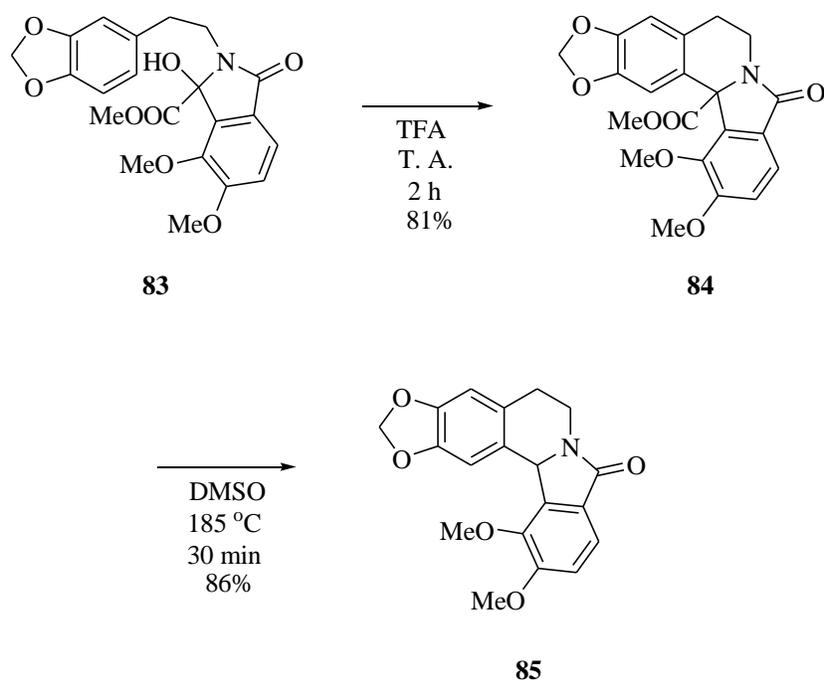


**Figura 9**

## Síntesis de la nuevamina

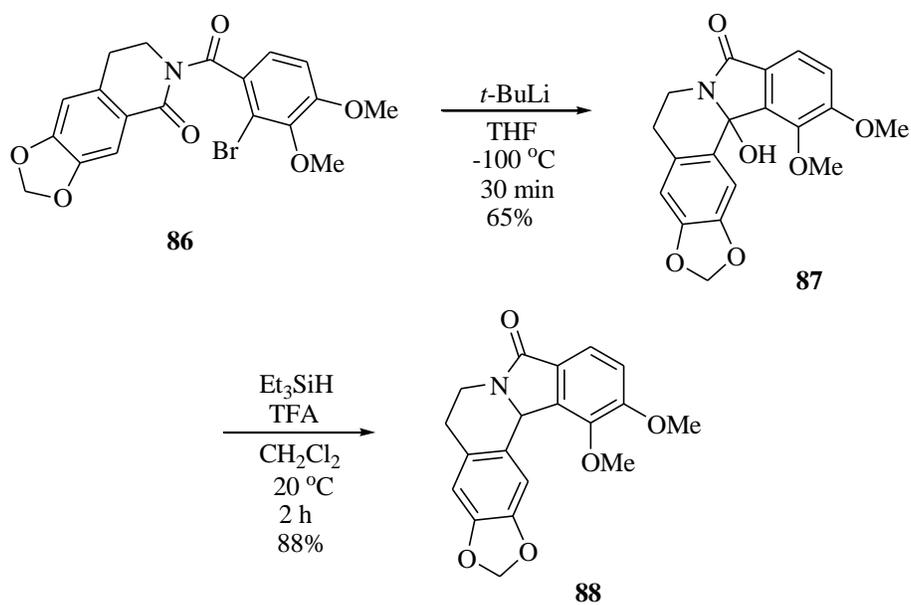
Aunque la nuevamina no posee una actividad farmacológica considerable, varios grupos de investigación se han interesado en su síntesis. A continuación se describen las metodologías existentes en la literatura para la preparación de este alcaloide natural.

En el 2008 Argade y colaboradores<sup>52</sup> reportaron la síntesis de la nuevamina (**85**). Partiendo del alcohol **83**, realizaron una S<sub>E</sub>Ar en medio ácido para generar el poliheterociclo **84**, el cual se descarboxiló a alta temperatura para generar directamente el alcaloide natural deseado **85**, esquema 19.



Esquema 19

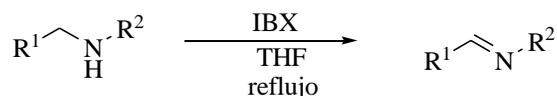
En el 2005 Couture y colaboradores<sup>53</sup> reportaron la síntesis de la nuevamina (**88**). Partiendo del compuesto bromado **86** realizaron una ciclización intramolecular por vía aniónica para generar el alcohol **87**, el cual fue posteriormente reducido para acceder al alcaloide natural nuevamina (**88**), esquema 20.



**Esquema 20**

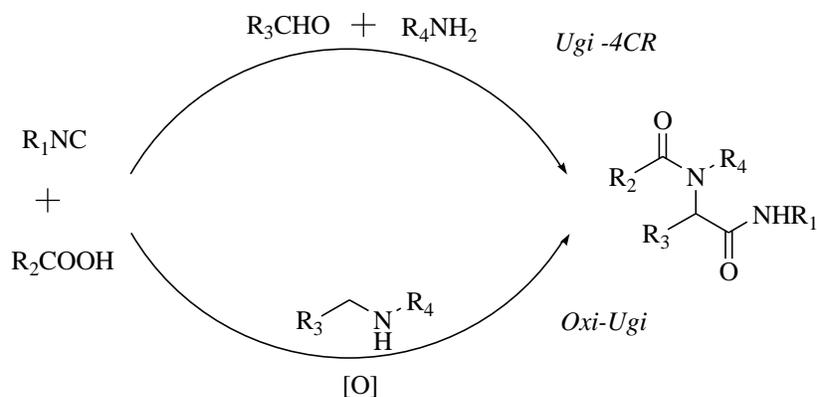
### Reacción tipo Ugi oxidativa

Nicolaou y colaboradores<sup>54</sup> reportaron una metodología para obtener iminas a partir de aminas secundarias empleando IBX como agente oxidante, **esquema 21**.



**Esquema 21**

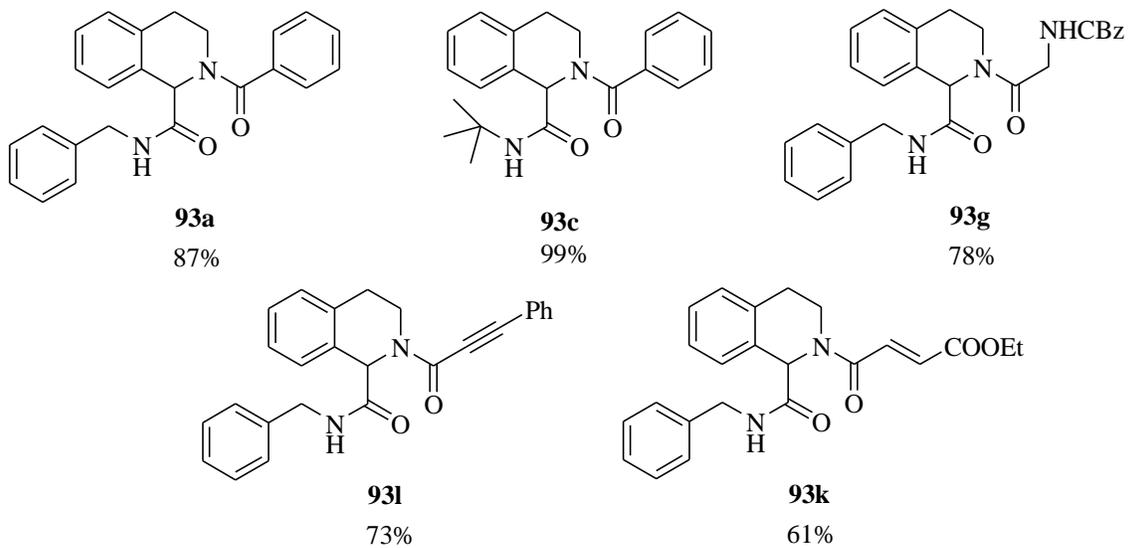
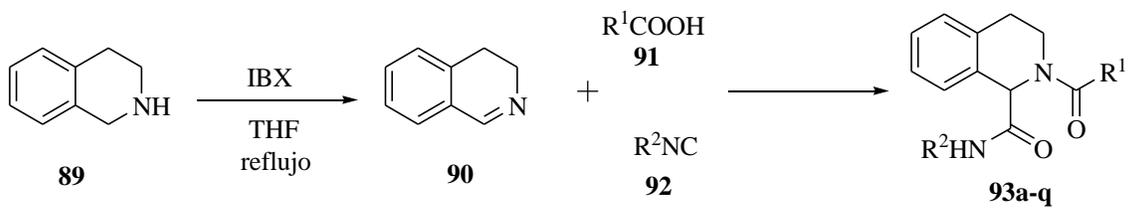
En la primera etapa de las reacciones tipo Ugi se genera una imina a partir de la condensación de una amina con un aldehído, posteriormente se adiciona un isonitrilo si la reacción va a ser de tres componentes, o bien, se adiciona un ácido carboxílico seguido de un isonitrilo si la reacción fuese de cuatro componentes. Lo que es invariable es que se debe generar una imina para continuar con el proceso. Partiendo de esta idea, Zhu y colaboradores<sup>50</sup> modificaron la reacción de Ugi empleando la metodología descrita por Nicolaou para la síntesis de iminas. A este nuevo proceso le llamaron reacción de Ugi oxidativa o reacción tipo oxi-Ugi, **esquema 22**.



**Esquema 22**

En el esquema anterior se comparan la reacción tipo Ugi clásica de cuatro componentes con la variante oxidativa descrita por Zhu, en ambas metodologías se generan  $\alpha$ -amidoamidas.

En este trabajo de Zhu se describe la síntesis de la serie de  $\alpha$ -amidoamidas **93a-q** empleando una reacción tipo oxi-Ugi.<sup>50</sup> En una primera etapa de la síntesis oxidaron la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina comercial (**89**) para generar la 1,2-dihidroisoquinolina (**90**), la cual fue *in situ* combinada secuencialmente con los ácidos carboxílicos **91** y los isonitrilos **92** para obtener la serie de compuestos finales deseados **93a-q** con diferentes rendimientos. En el **esquema 23** solo se muestran cinco ejemplos seleccionados **93a,c,g,l,k** de los diecisiete que fueron publicados en el manuscrito original.

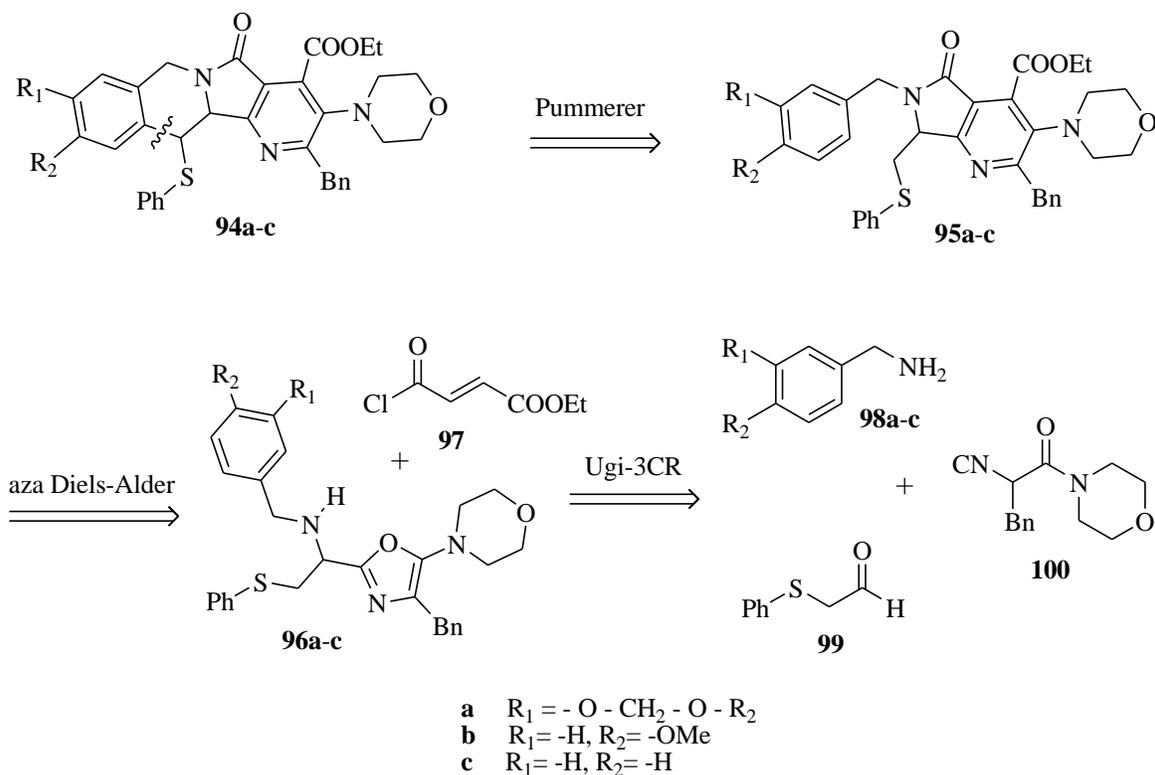


**Esquema 23.** Reacción oxi-Ugi con ejemplos seleccionados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Síntesis de tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas

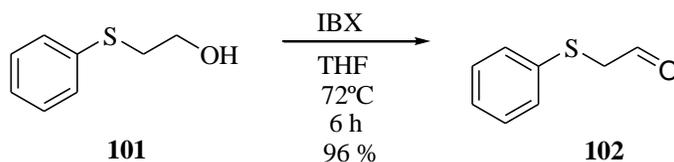
Los poliheterociclos objetivo de tipo tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona **94a-c** serán preparados al efectuar una S-oxidación seguida de una ciclización tipo Pummerer a las pirrolopiridinonas **95a-c**, las cuales serán preparadas al hacer reaccionar los 5-aminoxazoles **96a-c** con el cloruro de ácido **97** en una sola etapa que involucra tres procesos en cascada, primero se llevará a cabo una N-acilación, seguida de una cicloadición de tipo aza Diels-Alder intramolecular y finalmente una aromatización. Los compuestos **96a-c** son los productos de Ugi que serán obtenidos al combinar secuencialmente y bajo un proceso *one pot* a las aminas **98a-c** con el aldehído **99** y el isonitrilo **100**, esquema 24.



**Esquema 24.** Retrosíntesis para las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas **94a-c**.

Síntesis del 2-tiofenil-acetaldehído.

El 2-tiofenil-acetaldehído **102** fue preparado con 96% de rendimiento oxidando el alcohol comercial **101** bajo condiciones anhidras,<sup>55</sup> empleando IBX como agente oxidante, **esquema 25**.

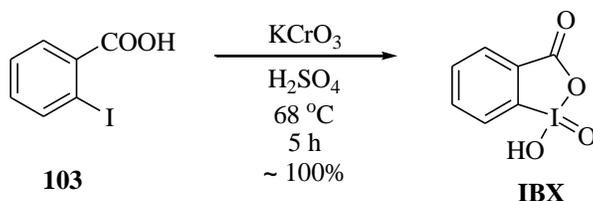


**Esquema 25**

El aldehído tiende a degradarse aún estando bajo atmósfera de N<sub>2(g)</sub> y a baja temperatura, por lo que solo fue preparado en pequeñas cantidades cada vez que se iba a utilizar.

Síntesis del ácido 2-iodoxibenzóico (IBX)

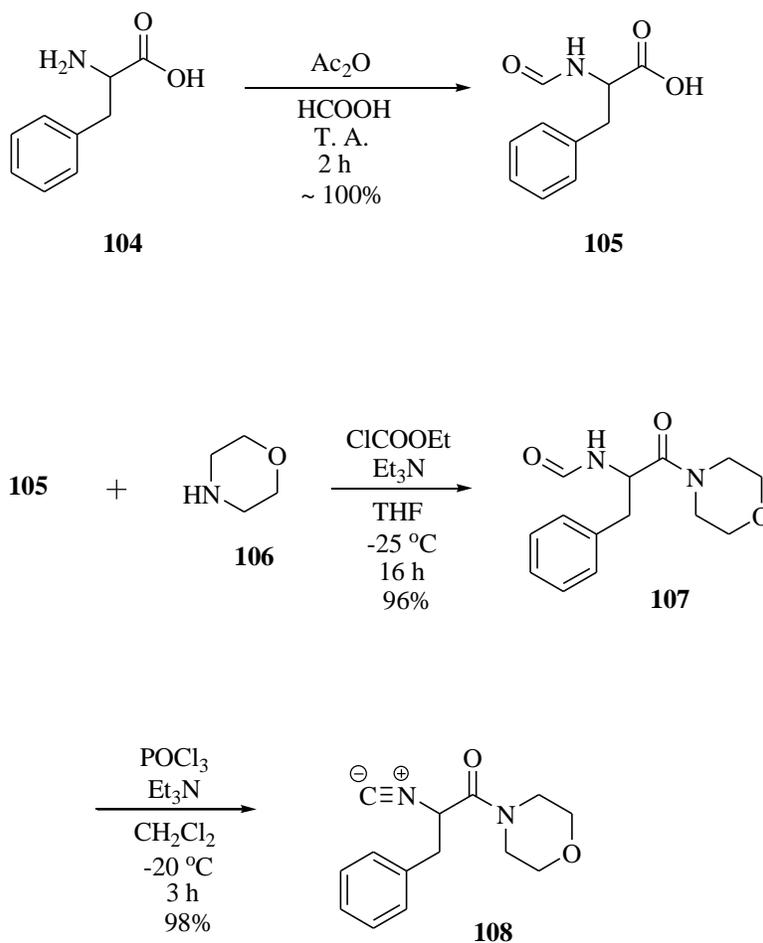
El IBX no es un reactivo comercial por lo que fue preparado con rendimiento cuantitativo oxidando el ácido 2-iodobenzóico comercial (**103**) siguiendo el protocolo original descrito por Dess y Martin,<sup>56</sup> **esquema 26**.



**Esquema 26**

## Síntesis del 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (**108**)

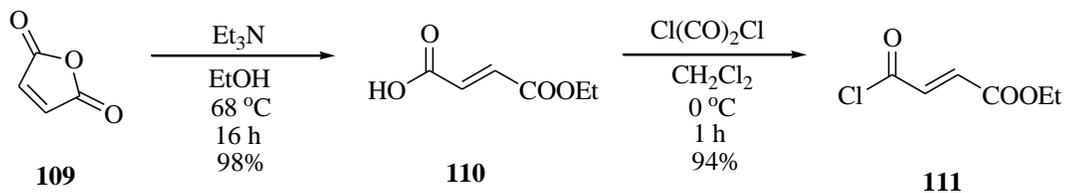
El isonitrilo **108** se preparó en tres etapas siguiendo el protocolo descrito por Bienaymé.<sup>57</sup> Primero se efectuó una formilación de la fenilalanina comercial (**104**), seguido de un acoplamiento peptídico de la N-formil-fenilalanina (**105**) con morfolina (**106**) y finalmente se realizó una deshidratación de la N-formil-fenilpropionamida **107** para generar directamente el compuesto deseado **108** con 94% de rendimiento por las tres etapas, **esquema 27**.



**Esquema 27**

### Síntesis del cloruro de ácido monoéster-fumárico (**111**)

El cloruro de ácido **111** fue preparado en dos etapas a partir del anhídrido maléico comercial (**109**). Primero se realiza una etanolisis<sup>58</sup> alcalina para generar el ácido monoéster-fumárico (**110**) seguido de una halogenación del grupo ácido con  $\text{Cl}(\text{CO})_2\text{Cl}$  para obtener el cloruro de ácido **111**.<sup>59</sup> El rendimiento obtenido por las dos etapas fue de 92%, **esquema 28**.

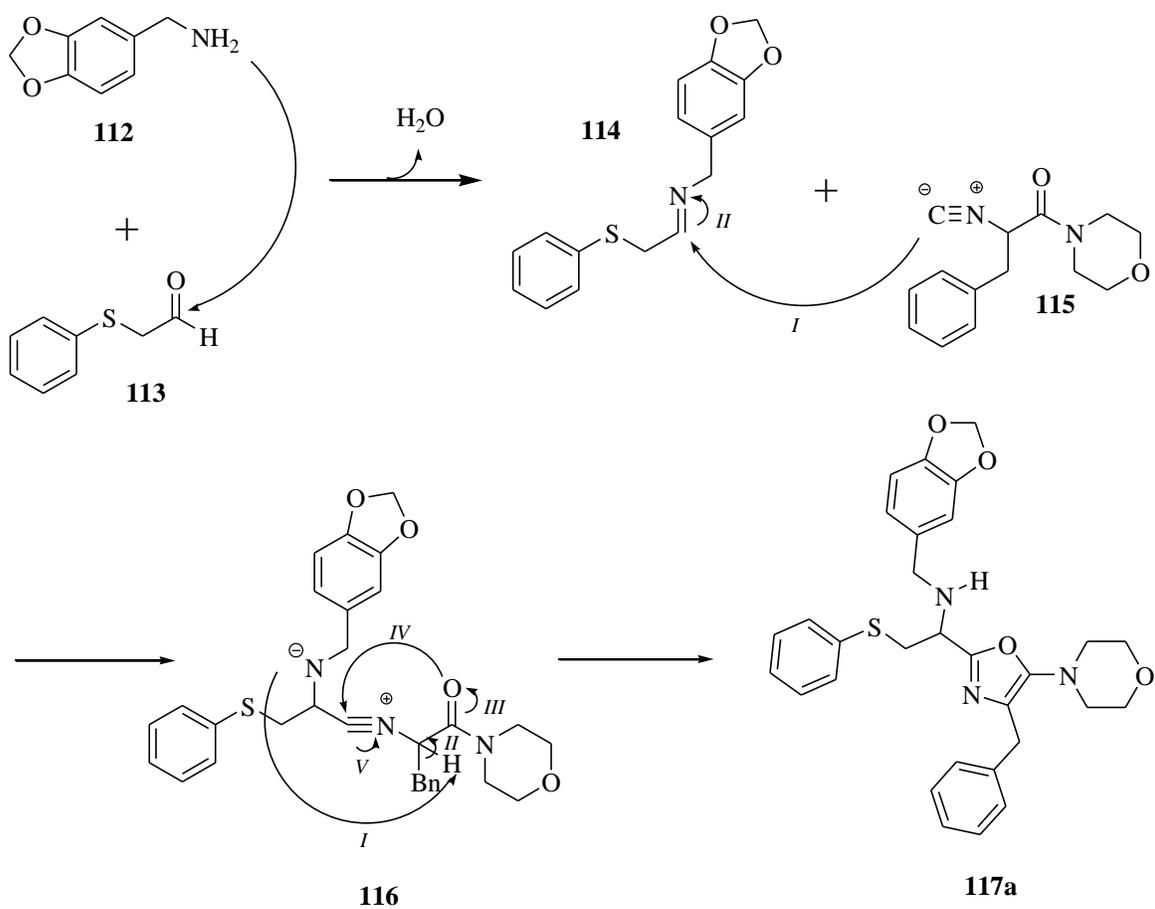


**Esquema 28**

### Síntesis de los 5-aminoxazoles de Ugi

Una vez preparados los materiales de partida se procedió a realizar la primera etapa de la síntesis empleando una reacción de Ugi en su versión de tres componentes.

La síntesis inició con una condensación entre la piperonilamina comercial (**112**) y el 2-tiofenilacetaldehído (**113**) para generar la imina **114**. Posteriormente se adicionó el isonitrilo **115** para generar el intermediario lineal abierto **116**, el cual efectuó una tautomerización cadena-anillo<sup>60</sup> para generar el correspondiente 5-aminoxazol **117a**, **esquema 28**.



**Esquema 28.** Mecanismo de reacción para la síntesis del 5-aminooxazol **117a**

Este proceso fue optimizado hasta obtener el 5-aminooxazol **117a** con 98% de rendimiento y en solo 45 minutos, **tabla 1**.

En los experimentos 1-3 la reacción de Ugi fue realizada empleando condiciones típicas, esto es, a temperatura ambiente, sin catalizadores y en un disolvente polar prótico como el metanol. En estos experimentos se estudió el efecto en la variación del tiempo de reacción. Para el experimento 1 la reacción se detuvo a las 24 horas, en el experimento 2 la reacción se detuvo a las 48 horas y en el experimento 3 la reacción se detuvo a las 72 horas. El compuesto deseado no logró ser preparado. En los experimentos 4 y 5 se adicionaron 0.1 equivalentes de CSA<sup>61</sup> con el objetivo de transformar una parte de la imina en ión iminio, que en principio es mas reactivo que la imina en la reacción de Ugi debido a que el carbono electrofílico está más activado en el ión iminio que en la imina. De esta forma en el experimento 5 se aisló por primera vez el producto deseado **117a** con 14% de rendimiento. En el experimento 4 el producto esperado no se observó, probablemente porque el CSA fue adicionado antes de agregar el aldehído a la amina, lo cual ocasionó que se formara la sal de amonio inerte correspondiente a la reacción ácido-base entre la amina y el CSA. En los experimentos 6 y 7 se aumentó la cantidad de CSA para favorecer la formación del ion iminio, el rendimiento aumentó hasta 20% en el experimento 7 y nuevamente no se observó el producto deseado cuando el CSA es agregado antes de la adición del aldehído a la amina (experimento 6). La observación anterior confirmó que al adicionar los reactivos en este orden se genera una especie no reactiva ante la subsecuente adición del aldehído. En el experimento 8 se adicionó una cantidad equimolar de CSA y el resultado fue conforme a lo esperado, el rendimiento aumentó hasta 52%. En este contexto, para el experimento 9 se decidió estudiar el efecto de agregar un exceso de CSA y lo que se observó fue un decaimiento en el rendimiento hasta un 20%, dejando ver así que hasta ese punto las condiciones óptimas se habían observado en el experimento 8. En el experimento 10 se mantuvo la reacción por 24 horas más con respecto al experimento 8 para observar si el rendimiento aumentaba con el tiempo y el resultado fue que el aumento no fue considerable. En el experimento 11 se empleó cloruro de amonio como aditivo ácido, conocido en la literatura por incrementar los rendimientos en la reacción de Ugi,<sup>60</sup> el rendimiento observado fue de 50%. Con el objetivo de probar diferentes aditivos, en el experimento 12 se adicionó una cantidad equimolar de LiBr,<sup>62</sup> el cual está reportado que funciona como agente deshidratante y por lo tanto ayuda a desplazar el equilibrio hacia la formación de la imina, el rendimiento se incrementó hasta 60%. En el experimento 14 se

emplearon las condiciones del experimento 8 pero ahora con calentamiento convencional hasta alcanzar el reflujo y el rendimiento aumentó hasta 82%, lo que llevó a concluir que la reacción debería ser estudiada aumentando la temperatura. En los experimentos 14 y 15 se emplearon los aditivos de los experimentos 11 y 12 pero ahora llevando la reacción a reflujo, se observaron rendimientos de 80 y 82% respectivamente. En el experimento 16 se utilizaron nuevamente las condiciones del experimento 8 pero ahora empleando microondas como fuente de calentamiento y el rendimiento observado fue de 80% con respecto al 50% obtenido en el experimento 8. Lo más notable del uso de microondas fue que todo el proceso fue llevado a cabo en solo 45 minutos. En los experimentos 17 y 18 se emplearon las mismas condiciones de los experimentos 14 y 15 pero empleando microondas como fuente de calentamiento y los rendimientos obtenidos fueron del 82% para ambos casos. En el experimento 19 se adicionó  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  como catalizador metálico<sup>63</sup> de tipo ácido de Lewis y se emplearon MW como fuente de calentamiento, obteniéndose el producto deseado con 92% de rendimiento. En el experimento 20 se empleó  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en cantidad catalítica bajo condiciones de MW y el producto esperado fue obtenido con 98% de rendimiento, siendo este el experimento más eficiente. En el experimento 21 se aumentó la cantidad del catalizador pasando de 0.03 equivalentes empleados en el experimento 20 a 0.05 equivalentes. Lo que se observó fue un decaimiento drástico en el rendimiento. Por lo que se concluyó que la cantidad óptima a utilizar de catalizador para esta transformación es de 0.03 equivalentes. Finalmente se realizó un último ensayo para estudiar el efecto en el rendimiento con un cambio de disolvente. En el experimento 22 se empleó benceno en lugar de tolueno y el rendimiento disminuyó hasta 70%.

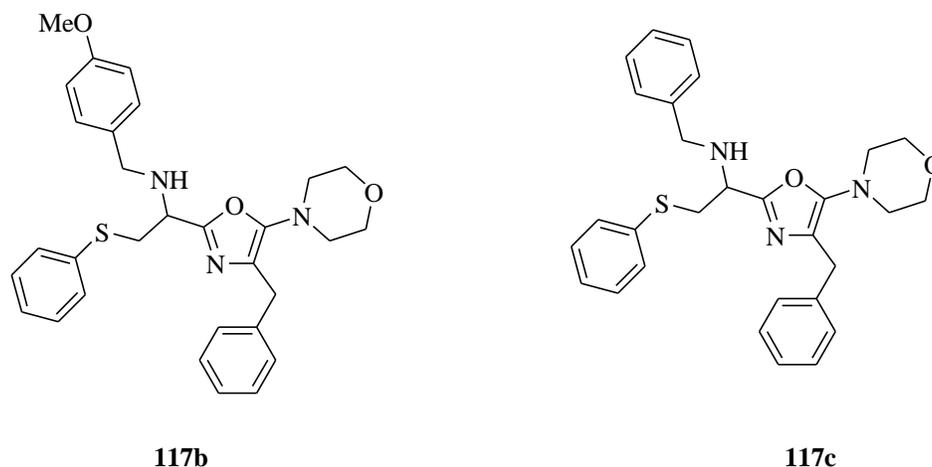
**Tabla 1.** Optimización para la síntesis del 5-aminoxazol **117a**

Experimento	Disolvente	Condiciones	Tiempo	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	MeOH	T. A.	24 h	-
2	MeOH	T. A.	48 h	-
3	MeOH	T. A.	72 h	-
4	MeOH	T. A. / 0.1 equiv. CSA <sup>b</sup>	72 h	-
5	MeOH	T. A. / 0.1 equiv. CSA	72 h	14
6	MeOH	T. A. / 0.5 equiv. CSA <sup>b</sup>	72 h	-
7	MeOH	T. A. / 0.5 equiv. CSA	72 h	20
8	MeOH	T. A. / 1.0 equiv. CSA	72 h	52
9	MeOH	T. A. / 1.5 equiv. CSA	72 h	20
10	MeOH	T. A. / 1.0 equiv. CSA	98 h	58
11	MeOH	T. A. / 1.0 equiv. NH <sub>4</sub> Cl	72 h	50
12	MeOH	T. A. / 1.0 equiv. LiBr	72 h	60
13	MeOH	68 °C / 1.0 equiv. CSA	16 h	82
14	MeOH	68 °C / 1.0 equiv. NH <sub>4</sub> Cl	16 h	80
15	MeOH	68 °C / 1.0 equiv. LiBr	16 h	82
16	MeOH	MW / 1.0 equiv. CSA	45 min	80
17	MeOH	MW / 1.0 equiv. NH <sub>4</sub> Cl	45 min	82
18	MeOH	MW / 1.0 equiv. LiBr	45 min	82
19	PhMe	MW / 0.03 equiv. Yb(Otf) <sub>3</sub>	45 min	92
<b>20</b>	<b>PhMe</b>	<b>MW / 0.03 equiv. Sc(Otf)<sub>3</sub></b>	<b>45 min</b>	<b>98</b>
21	PhMe	MW / 0.05 equiv. Sc(Otf) <sub>3</sub>	45 min	82
22	PhH	MW / 0.03 equiv. Sc(Otf) <sub>3</sub>	45 min	70

<sup>a</sup> Rendimientos calculados después de la purificación,

<sup>b</sup> El CSA fue adicionado antes de agregar el aldehído a la amina.

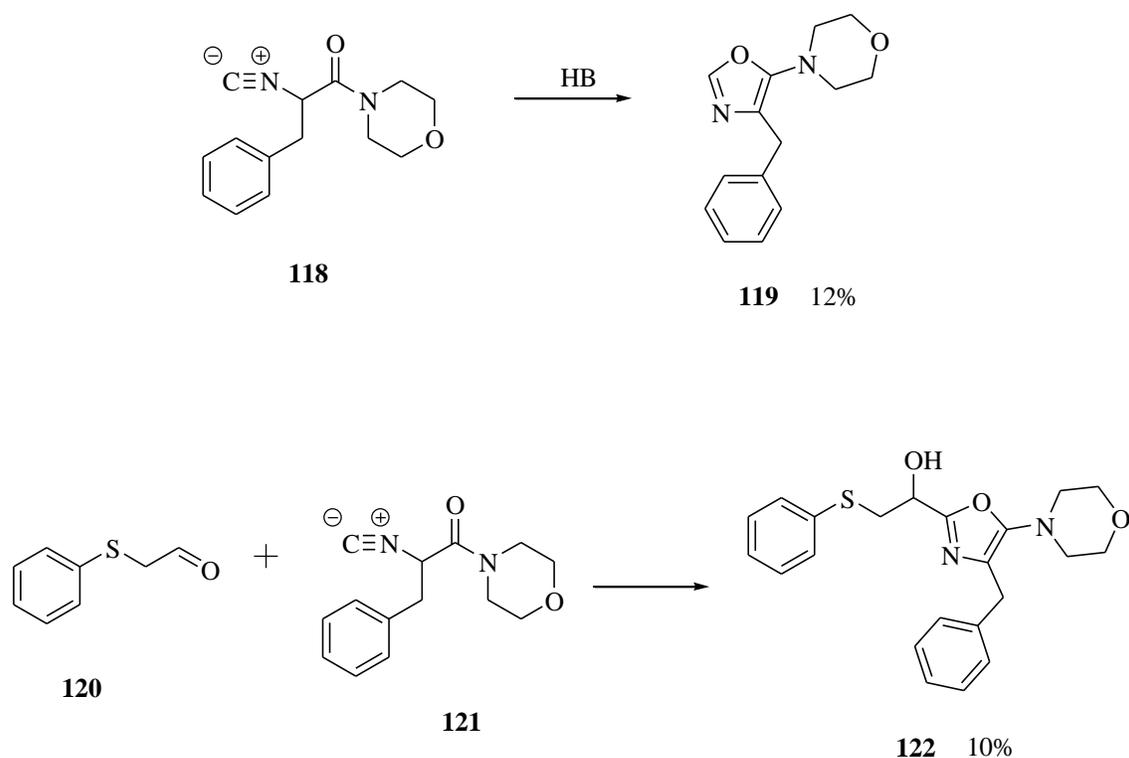
Empleando las condiciones optimizadas descritas en el experimento 20 de la **tabla 1**, se procedió a efectuar la síntesis de los 5-aminoxazoles **117b-c** con rendimientos de 98% para ambos casos, **figura 10**.



**Figura 10**

#### Productos paralelos

En el experimento optimizado 20 (**Tabla 1**) el producto mayoritario fue el 5-aminoxazol **117a** (98%) y el 2% restante fue un compuesto insoluble en  $\text{CHCl}_3$  de alta polaridad que no fue caracterizado, probablemente fue una sal obtenida como residuo del proceso. No obstante, en el experimento 8 (no optimizado) se aislaron y caracterizaron otros dos productos paralelos al 5-aminoxazol **117a**, los cuales también se formaron en mayor o menor proporción en la mayoría de los otros experimentos descritos en la **tabla 1**. En el experimento 8, el 4-bencil-5-morfolin-oxazol **119** se obtuvo con 12% de rendimiento, generado por la tautomerización cadena-anillo *in situ* del isonitrilo **118** bajo condiciones ácidas. De igual forma, el alcohol **122** fue obtenido con 10% de rendimiento, formado al adicionarse<sup>61</sup> el isonitrilo **120** al aldehído **121**, **esquema 29**.

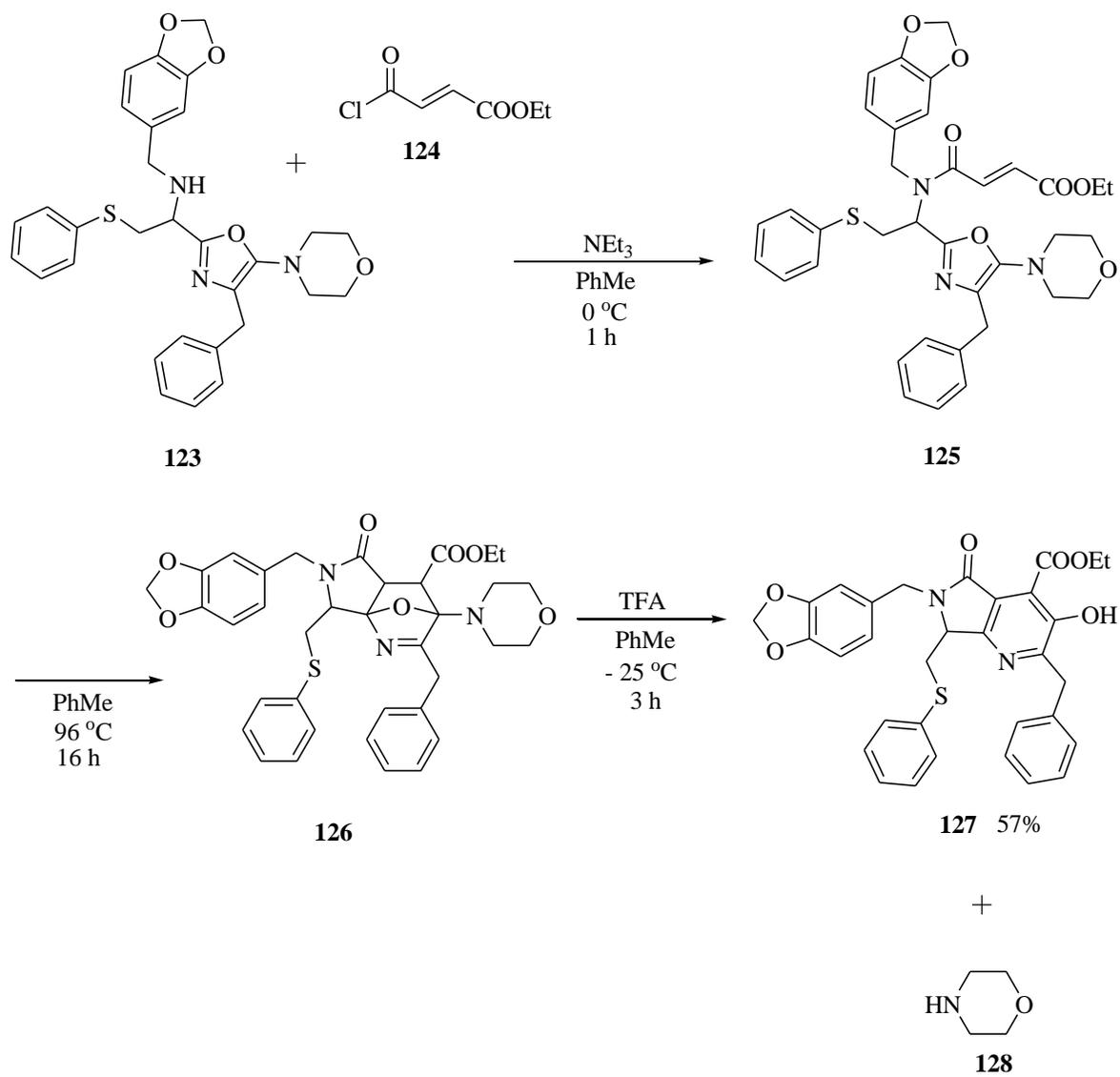


**Esquema 29**

### Síntesis de las pirrolopiridinonas

Teniendo en mano los 5-aminoxazoles de Ugi, se procedió a efectuar la segunda etapa de la síntesis con el objetivo de preparar las pirrolopiridinonas correspondientes.

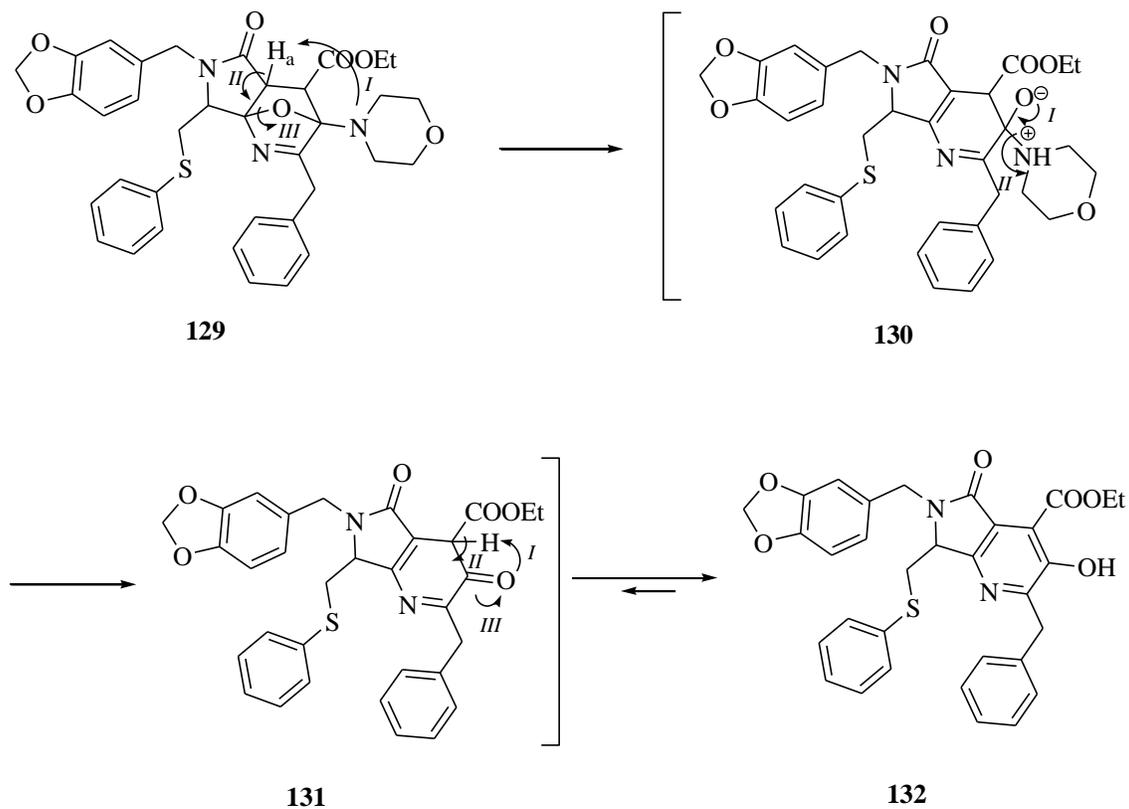
El 5-aminoxazol **123** fue N-acilado con el cloruro de ácido **124** para generar en una primera etapa el intermediario lineal abierto **125**, el cual llevó a cabo una cicloadición tipo aza Diels-Alder intramolecular para generar el intermediario oxa-punteado **126**, que finalmente se aromatizó en medio ácido bajo una cicloreversión tipo retro-Michael<sup>60</sup> para acceder al producto poliheterocíclico **127** con 57% de rendimiento por los tres procesos, **esquema 30**.



**Esquema 30**

## Mecanismo de reacción

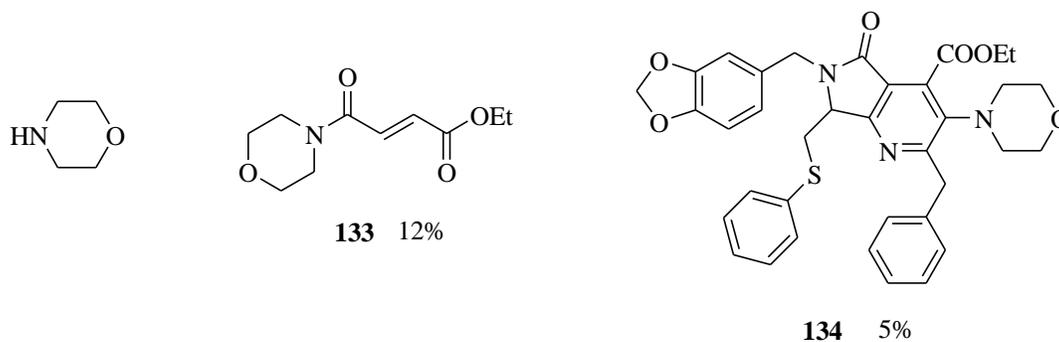
El compuesto **129** contiene el núcleo de pirrolopiridinona, sin embargo éste no fue el producto deseado. En la cicloreversión tipo retro-Michael el intermediario oxapunteado **129** eliminó morfolina en lugar de agua, debido a que el equilibrio ácido-base entre el nitrógeno de la morfolina y el protón  $H_a$  en la molécula **129** ocurrió más rápido que el equilibrio ácido-base entre el oxígeno del oxa-puente y el protón  $H_a$  en la molécula **129**. De esta forma, la morfolina protonada se convirtió en un excelente grupo saliente que fue fácilmente eliminado en el intermediario **130** para generar el intermediario **131**, el cual efectuó un equilibrio ceto-enólico para acceder directamente a la pirrolopiridinona **132**, esquema 31.



**Esquema 31.** Mecanismo de la cicloreversión tipo retro-Michael.

## Productos paralelos

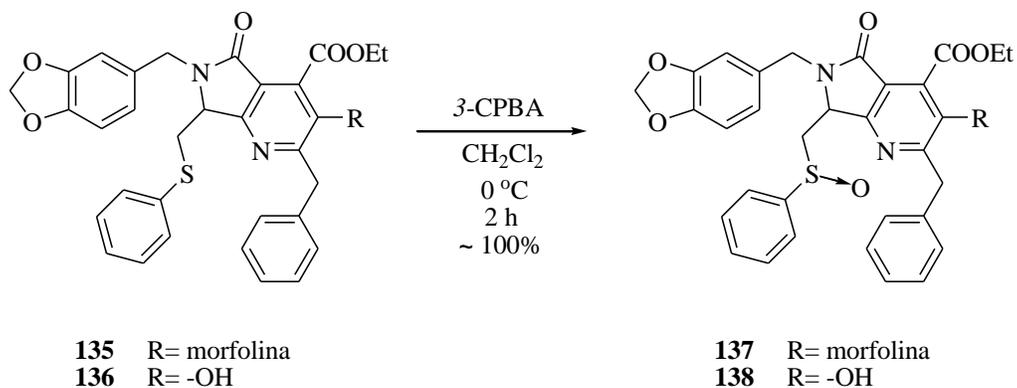
En esta reacción se aislaron otros tres productos generados paralelamente al compuesto **132**. Como se discutió anteriormente, en el proceso se eliminó morfolina, la cual fue obtenida sin ser cuantificada. La morfolina N-acilada **133** fue aislada con 12% de rendimiento y la pirrolopiridinona deseada **134** se obtuvo con 5% de rendimiento como producto minoritario de la cicloneversión tipo retro-Michael, **figura 11**.



**Figura 11**

## Síntesis de los S-óxidos

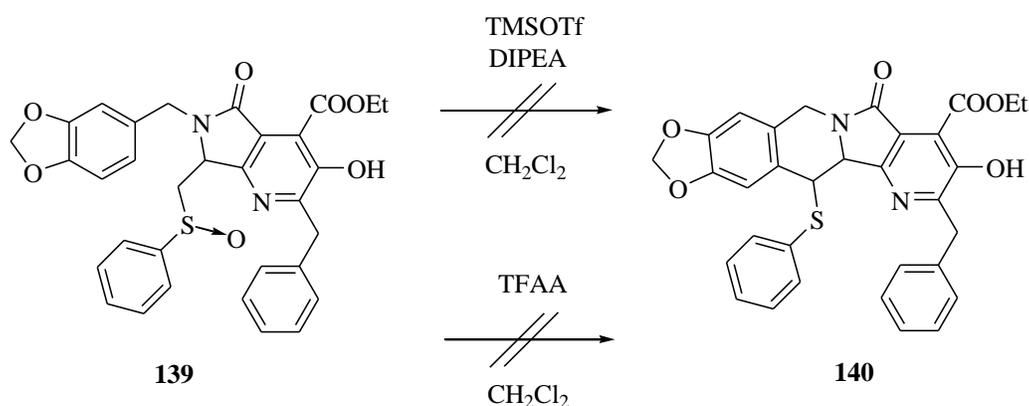
Partiendo de las pirrolopiridinonas **135** y **136** se efectuó una oxidación del grupo tioeter aplicando el protocolo descrito por Daïch y colaboradores.<sup>64</sup> De esa forma los S-óxidos correspondientes **137** y **138** fueron obtenidos como una mezcla inseparable de diastereoisómeros con rendimientos cuantitativos, **esquema 32**.



**Esquema 32**

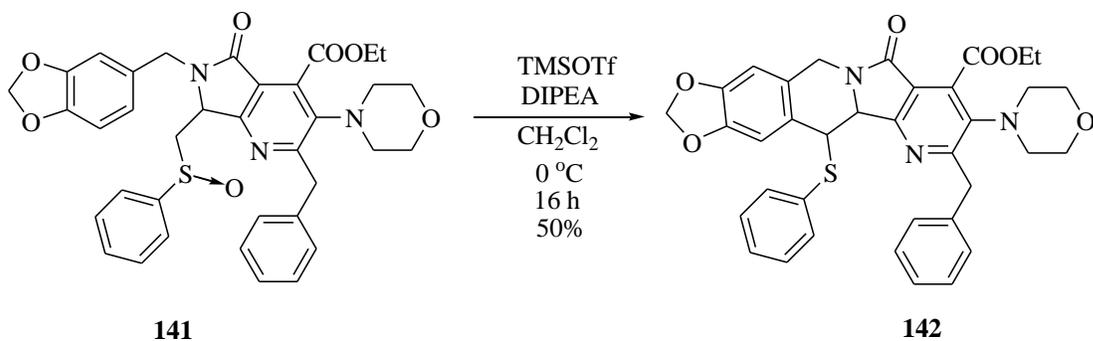
## Síntesis de las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas

Partiendo del S-óxido **139**, se intentó realizar la reacción de Pummerer empleando las dos metodologías de elección descritas en la literatura para este tipo de ciclizaciones. Primero la reacción fue llevada a cabo haciendo uso de las condiciones descritas por Zhu<sup>42</sup> y el producto deseado **140** no pudo ser obtenido. Posteriormente la reacción se llevo a cabo empleando las condiciones descritas por Ishibashi<sup>47</sup> y el producto deseado **140** nuevamente no pudo ser obtenido. De manera general el panorama de síntesis fue el mismo para ambos casos. Mediante el uso de TLC se observó una serie de productos con diferentes polaridades y ninguno de ellos fue mayoritario. Lo anterior demuestra que el grupo –OH en la molécula **139** interfiere de manera significativa en la reacción de Pummerer, lo que originó la formación de diferentes productos, **esquema 33**.



**Esquema 33**

Se realizó la ciclización de Pummerer a partir del S-óxido **141**. La tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona deseada **142** fue obtenida con 50% de rendimiento. La cantidad disponible del material de partida era de solo 10 miligramos, debido a que su precursor fue obtenido como producto minoritario con relación al S-óxido que contiene el grupo –OH en el anillo terminal de piridina. De hecho, esa cantidad alcanzó para realizar la reacción de Pummerer una sola vez. El producto aislado después de la purificación fue caracterizado por <sup>1</sup>H-RMN, **esquema 34**.



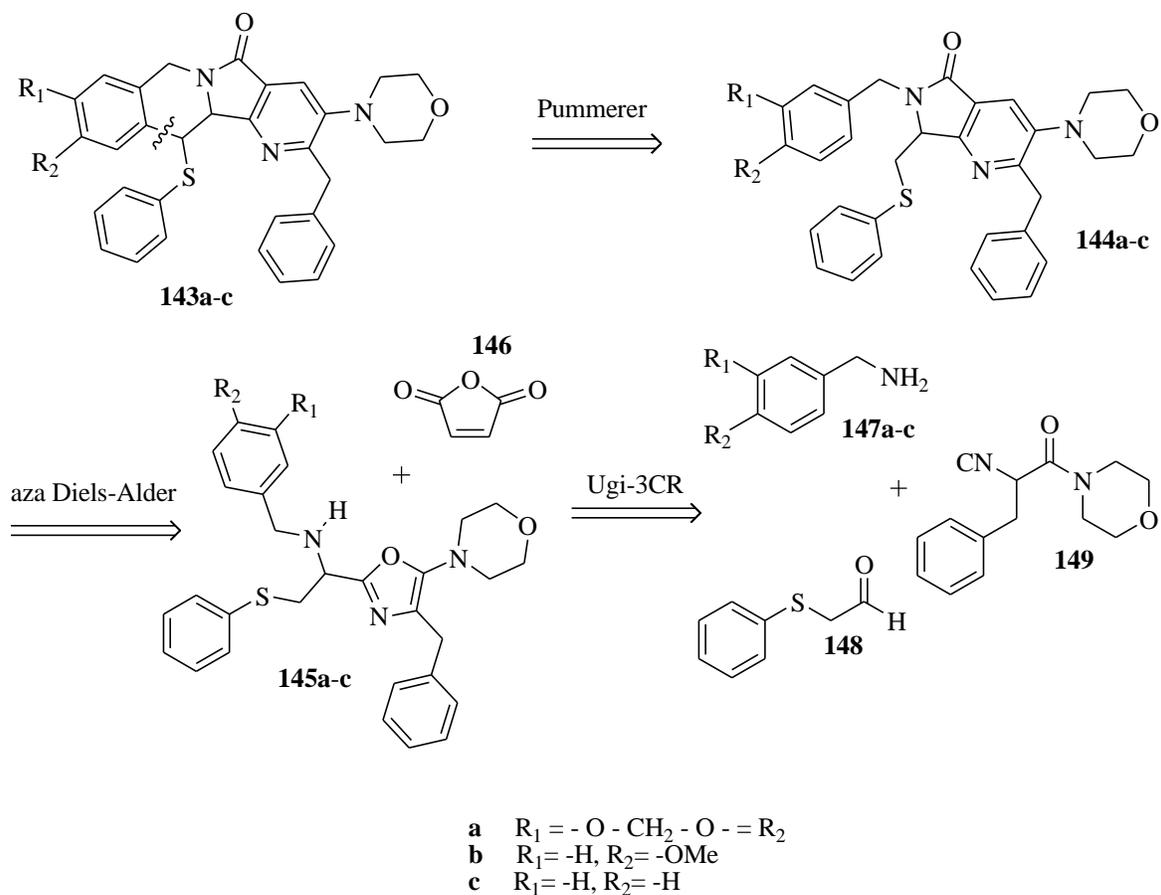
**Esquema 34**

La existencia de un grupo carbonilo en el anillo de pirrolidina dentro del sistema poliheterocíclico lineal, permitió la síntesis con rendimientos aceptables hasta la formación de los S-óxidos. Como conclusión preliminar, se postula que una molécula que contenga un grupo S-óxido y al mismo tiempo un -OH soportado en uno de sus anillos aromáticos no puede llevar a cabo una ciclización de tipo Pummerer empleando las condiciones descritas anteriormente.

#### Replanteamiento de la metodología

En el 2010, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología mediante la cual se pueden preparar pirrolopiridinonas conteniendo morfolina en lugar de -OH en el anillo terminal de piridina.<sup>65</sup> Este método es llevado a cabo en tiempos cortos de reacción y en un solo paso haciendo uso de una reacción tipo Ugi-3CR seguida de una cicloadición aza Diels-Alder intermolecular. En esta metodología se emplea anhídrido maléico como dienófilo y se hace uso de microondas como fuente de calentamiento. En base a este trabajo, nuestra metodología fue replanteada sustituyendo el uso del cloruro de ácido monoéster-fumárico por el anhídrido maléico comercial para generar las pirrolopiridinonas deseadas conteniendo morfolina en lugar de -OH en el anillo terminal de piridina. Por el estudio realizado con anterioridad, se predijo que estos nuevos compuestos funcionarían sin problema alguno en la ciclización de Pummerer y mediante su uso lograr la síntesis de las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas deseadas.

Las tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinonas **143a-c** serán preparadas al efectuar una S-oxidación seguida de una ciclización tipo Pummerer a las pirrolopiridinonas **144a-c**, las cuales serán preparadas al hacer reaccionar los 5-aminoxazoles **145a-c** con el anhídrido maléico comercial (**146**) bajo una cicloadición tipo aza Diels-Alder. Los compuestos **145a-c** son los productos de Ugi que serán obtenidos al combinar de manera secuencial y bajo un proceso *one pot* a las aminas **147a-c** con el aldehído **148** y el isonitrilo **149**, esquema 35.



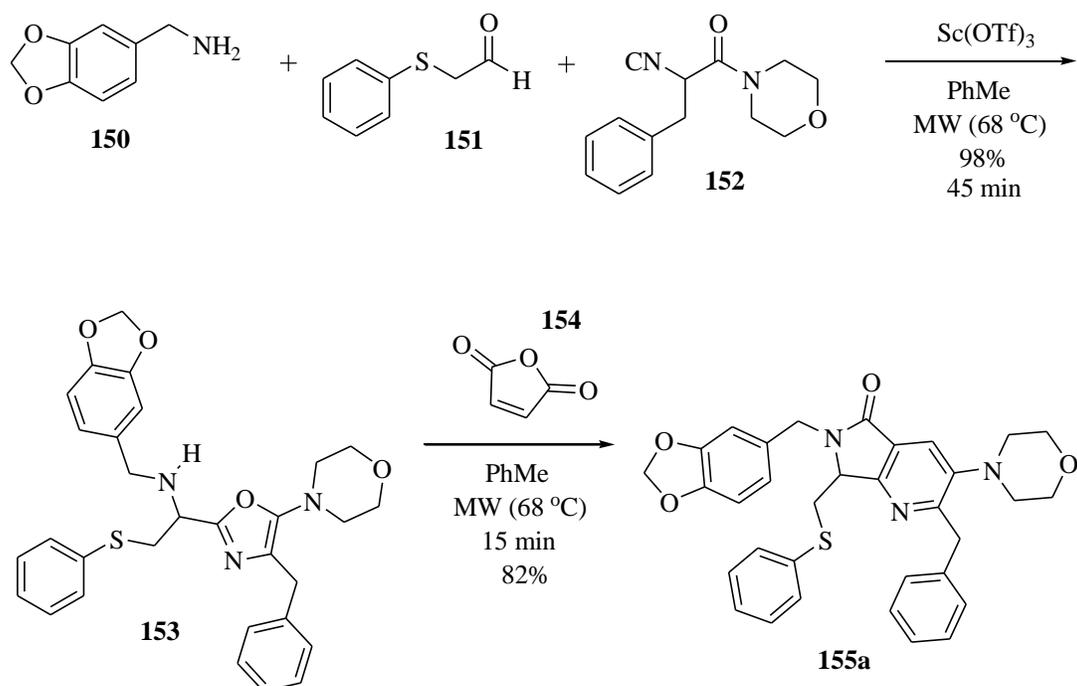
**Esquema 35.** Retrosíntesis de la nueva metodología a utilizar

La diferencia entre los compuestos objetivo originales y las nuevas moléculas objetivo es que en estas últimas ya no se encuentra el grupo funcional éster en el anillo terminal de piridina. Lo cual no representó limitante alguna para realizar la síntesis, ya que lo realmente importante es que los compuestos finales contengan el núcleo base deseado de tipo tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinona.

## Síntesis de las nuevas tetrahidroisoquinolin-pirrolpiridinonas

Las condiciones para la obtención de los 5-aminoxazoles de Ugi ya habían sido optimizadas (**tabla 1**), por lo que se aplicó la nueva metodología haciendo uso de dichas condiciones para la síntesis estos compuestos.

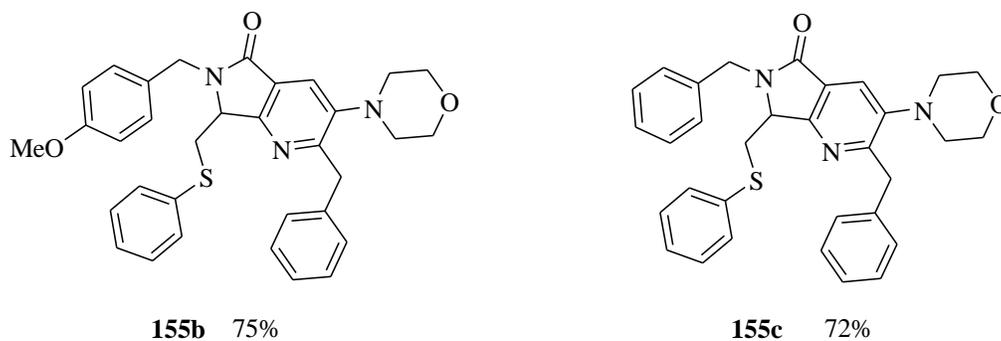
Empleando una reacción tipo Ugi de tres componentes, se combinaron de manera secuencial la piperonilamina comercial (**150**) con el aldehído **151** y el isonitrolo **152** para generar el 5-aminoxazol correspondiente **153** con rendimiento cuantitativo. Posteriormente el anhídrido maléico comercial (**154**) fue adicionado *in situ* para generar la pirrolpiridinona deseada **155** con 82% de rendimiento, **esquema 36**.



**Esquema 36**

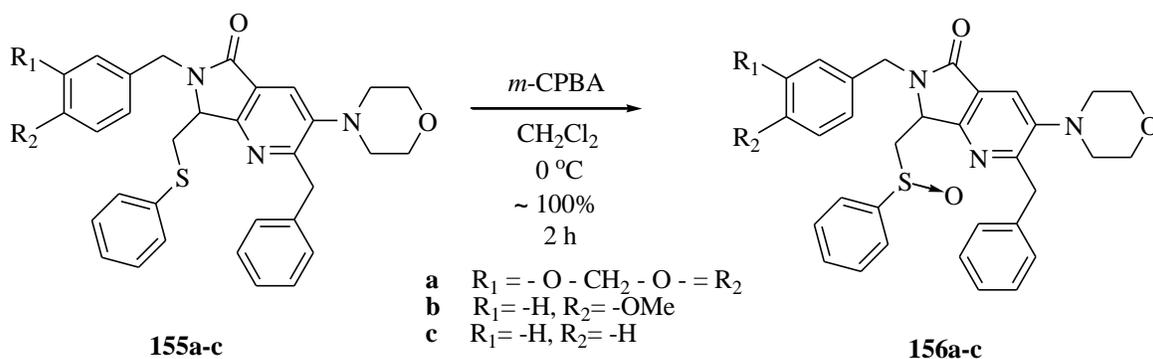
El mecanismo de reacción para la formación de la pirrolpiridinona **155** a partir del 5-aminoxazol **153** y el anhídrido maléico (**154**) es actualmente objeto de estudios teóricos en nuestro grupo de investigación.

Empleando la metodología descrita anteriormente, se completo la serie de pirrolopiridinonas **155b-c** (figura 12) empleando 4-metoxibencilamina y bencilamina, ambas comerciales como materiales de partida,.



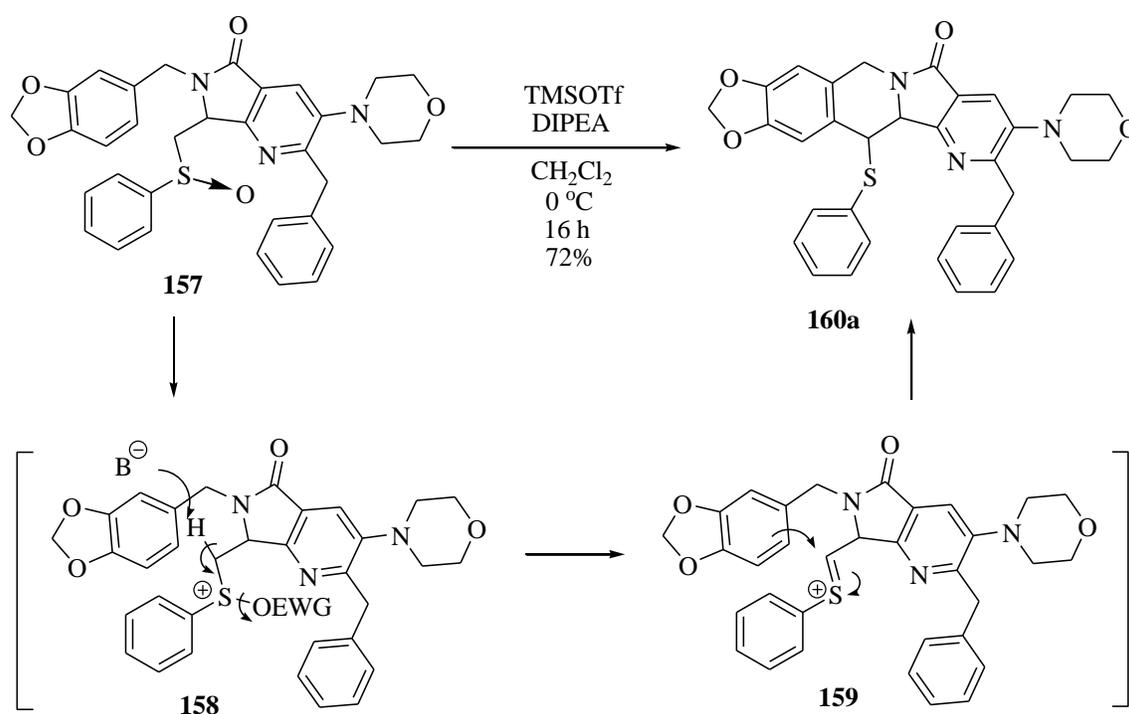
**Figura 12**

Teniendo como base la serie de pirrolopiridinonas **155a-c** se procedió a realizar la S-oxidación para obtener la serie de sulfóxidos correspondientes **156a-c** empleando ácido metacloroperbenzóico como agente oxidante, **esquema 37**.



**Esquema 37**

La etapa final de la síntesis fue la ciclización de Pummerer. Se partió del S-óxido **157** para optimizar esta reacción. Primero se activó el grupo S-óxido empleando TMSOTf para generar el intermediario **158**, posteriormente se adicionó la base de Hunig para generar el ión tionio **159**, el cual llevó a cabo una S<sub>E</sub>Ar de tipo *6-exo-trig* altamente favorecida para generar el poliheterociclo final deseado **160** con 72% de rendimiento, **esquema 38**.



**Esquema 38**

En el experimento 1 la ciclización de Pummerer se llevó a cabo a 0 °C, se emplearon 1.0 equiv. de TMSOTf y 1.0 equiv. de la base de Hunig, el producto deseado no fue obtenido en una hora de reacción. En el experimento 2 se emplearon las mismas condiciones pero por 16 horas de reacción y el producto esperado fue aislado con 16% de rendimiento. En el experimento 3 se adicionaron 6.0 equiv. de TMSOTf y 6.0 equiv. de la base de Hunig, el poliheterociclo deseado fue aislado con 72% de rendimiento. Para el experimento 4 la reacción se detuvo hasta las 48 horas y el rendimiento bajó hasta 50%. En el experimento 5 la temperatura se llevó hasta -78 °C y el rendimiento fue 70%. Las observaciones anteriores llevaron a concluir que las condiciones óptimas se encontraron en el experimento 3 **tabla 2**.

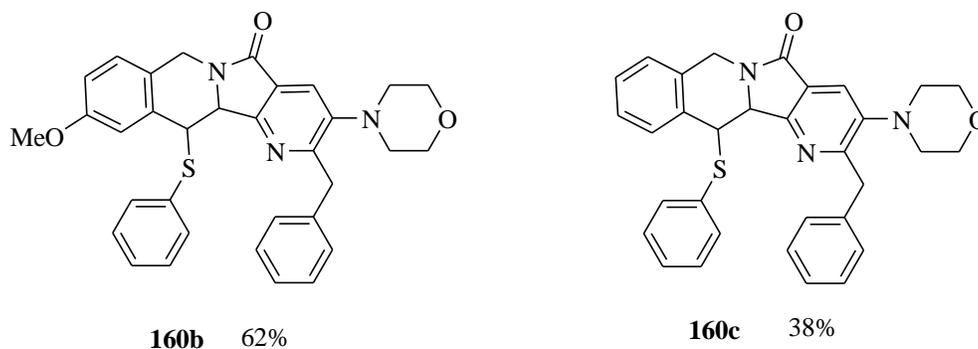
**Tabla 2.** Condiciones de optimización para la síntesis del producto final **160a**.

Experimento	Disolvente	Condiciones	Tiempo	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(1.0), (1.0) <sup>a</sup>	1 h	0
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(1.0), (1.0) <sup>a</sup>	16 h	16
<b>3</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>(6.0), (6.0)<sup>a</sup></b>	<b>16 h</b>	<b>72</b>
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(6.0), (6.0) <sup>a</sup>	48 h	50
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(6.0), (6.0) <sup>b</sup>	16h	70

<sup>a</sup> DIPEA, TMSOTf (equiv.) a 0 °C, <sup>b</sup> La reacción fue llevada a cabo a -78 °C

<sup>c</sup> Rendimientos calculados después de la purificación por cromatografía en columna.

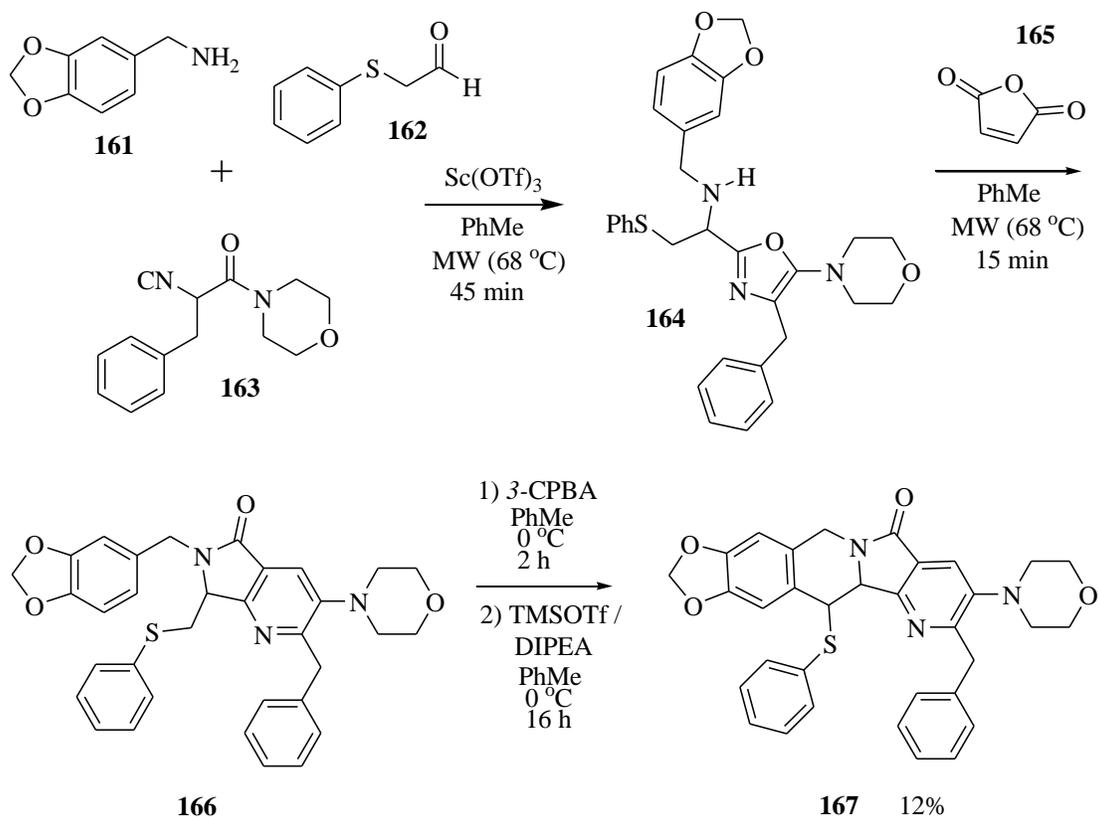
Una vez optimizada la reacción se procedió a sintetizar las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas **160b-c** con el objetivo de completar la serie de tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas. Los rendimientos observados fueron del 62% y 38% respectivamente, **figura 13**.



**Figura 13**

Los rendimientos obtenidos fueron 72% para el compuesto **160a**, 62% para el compuesto **160b** y 38% para el compuesto **160c**. La variación en los rendimientos se debe a la diferencia en la naturaleza electroinductiva de los sustituyentes en el arilo responsable de la ciclización de Pummerer. El dioxa-metileno como sustituyente en el arilo activó más que el grupo metoxilo y este a su vez activó más que el protón en el compuesto **160c**.

Con el objetivo de preparar el producto final en el mismo matraz de reacción, se efectuaron todas las etapas de la síntesis bajo un proceso *one pot*. La tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona final deseada **167** fue aislada con 12% de rendimiento global, **Esquema 39**.

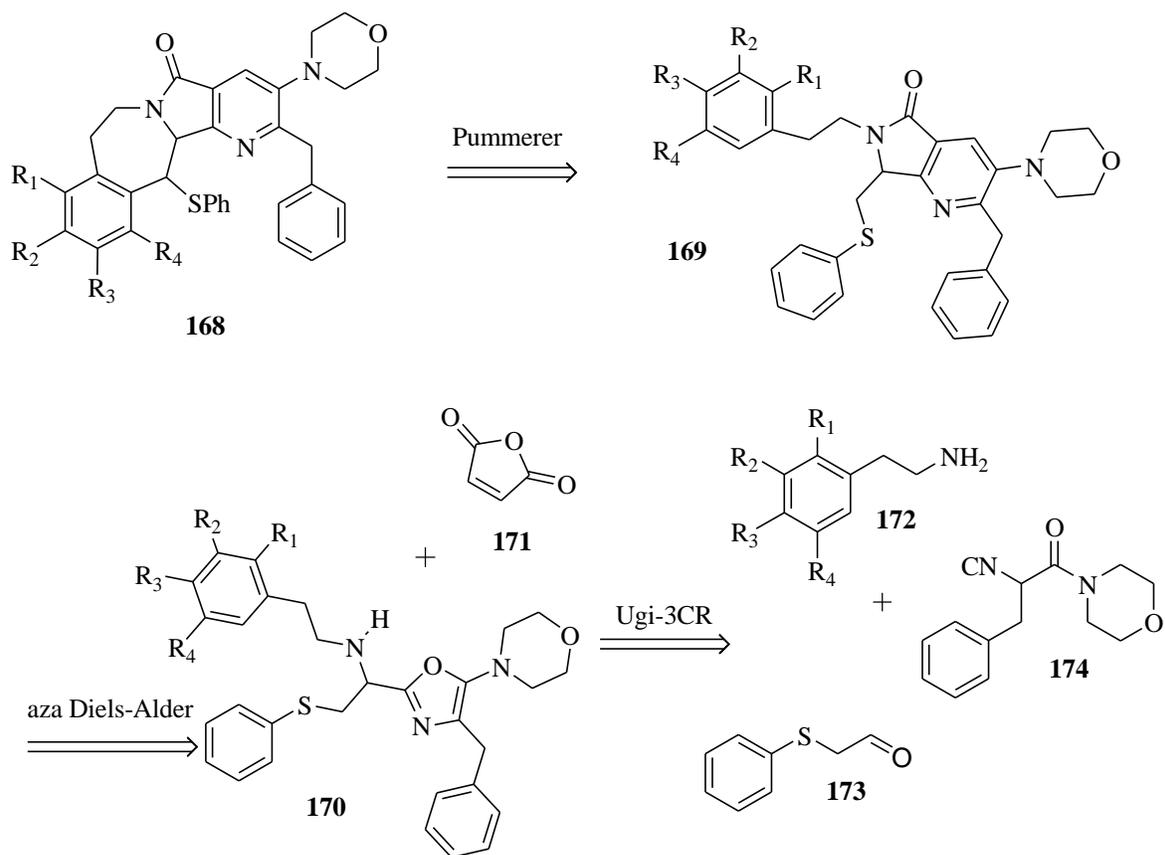


**Esquema 39**

Un último experimento fue realizado en dos etapas con el objetivo de verificar si de esta forma se lograba un aumento en el rendimiento con respecto al proceso *one pot*. En este último ensayo, el proceso *one pot* se truncó en la etapa donde se forma la pirrolopiridinona, efectuando una extracción con  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  y realizando un cambio de disolvente, diclorometano en lugar de tolueno. Posteriormente se continuó con la secuencia hasta el final bajo un segundo proceso *one pot* y la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona esperada se obtuvo con rendimiento global de 19%. Lo anterior se debió a que el exceso de sales y de ácido fue retirado con la extracción alcalina y los procesos de oxidación y de Pummerer fueron favorecidos con el cambio de disolvente, ya que el diclorometano es el disolvente de elección para este tipo de procesos.

## Síntesis de aza-análogos de lennoxamina

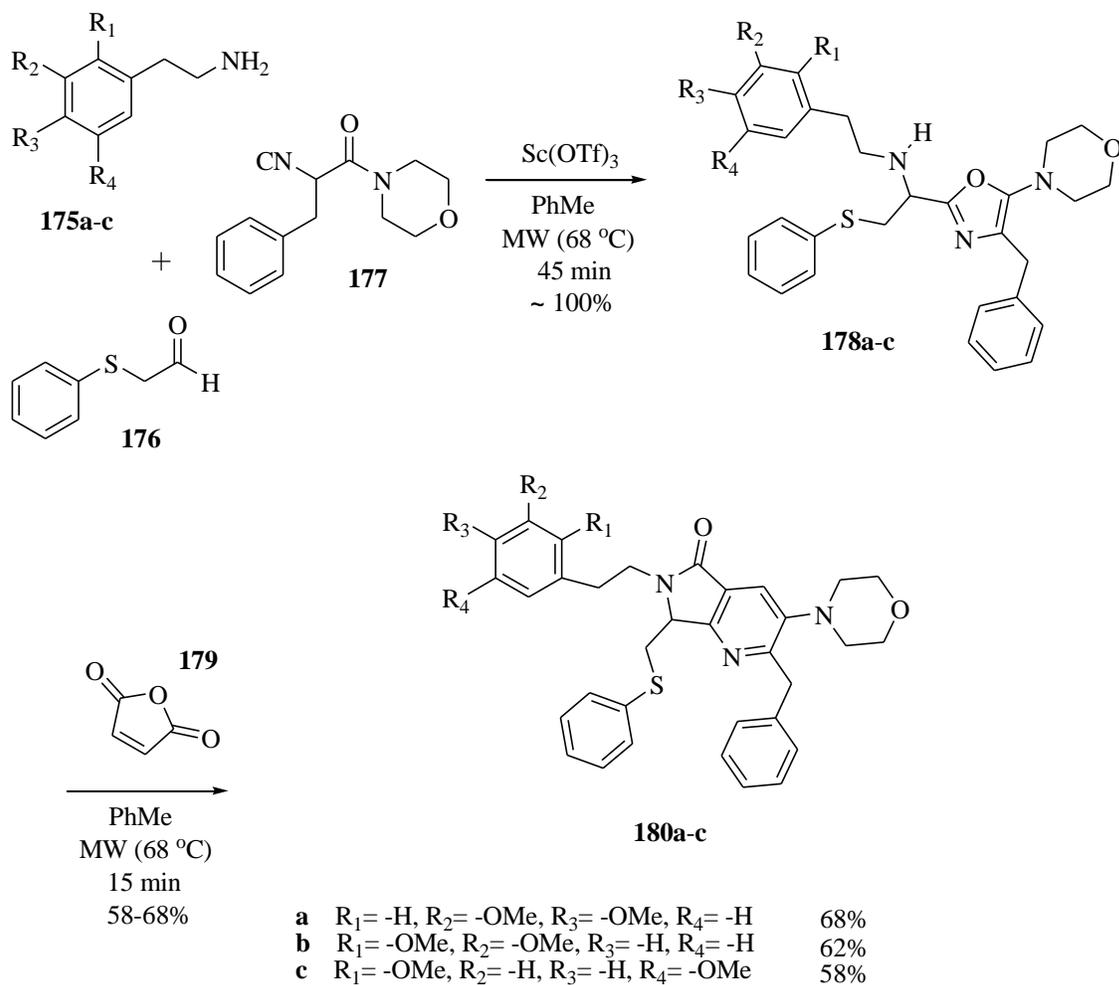
Los aza-análogos de lennoxamina **168** serán preparados al efectuar una S-oxidación seguida de una ciclización tipo Pummerer a las pirrolopiridinonas **169**, las cuales serán preparadas al hacer reaccionar los 5-aminoxazoles **170** con el anhídrido maléico comercial (**171**) bajo una cicloadición tipo aza Diels-Alder. Los compuestos **170** son los productos de Ugi que serán obtenidos al combinar de manera secuencial y bajo un proceso *one pot* a las aminas **172** con el aldehído **173** y el isonitrilo **174**, esquema 40.



- a  $R_1 = -H, R_2 = -OMe, R_3 = -OMe, R_4 = -H$
- b  $R_1 = -OMe, R_2 = -OMe, R_3 = -H, R_4 = -H$
- c  $R_1 = -H, R_2 = -OH, R_3 = -OH, R_4 = -H$
- d  $R_1 = -OMe, R_2 = -H, R_3 = -H, R_4 = -OMe$

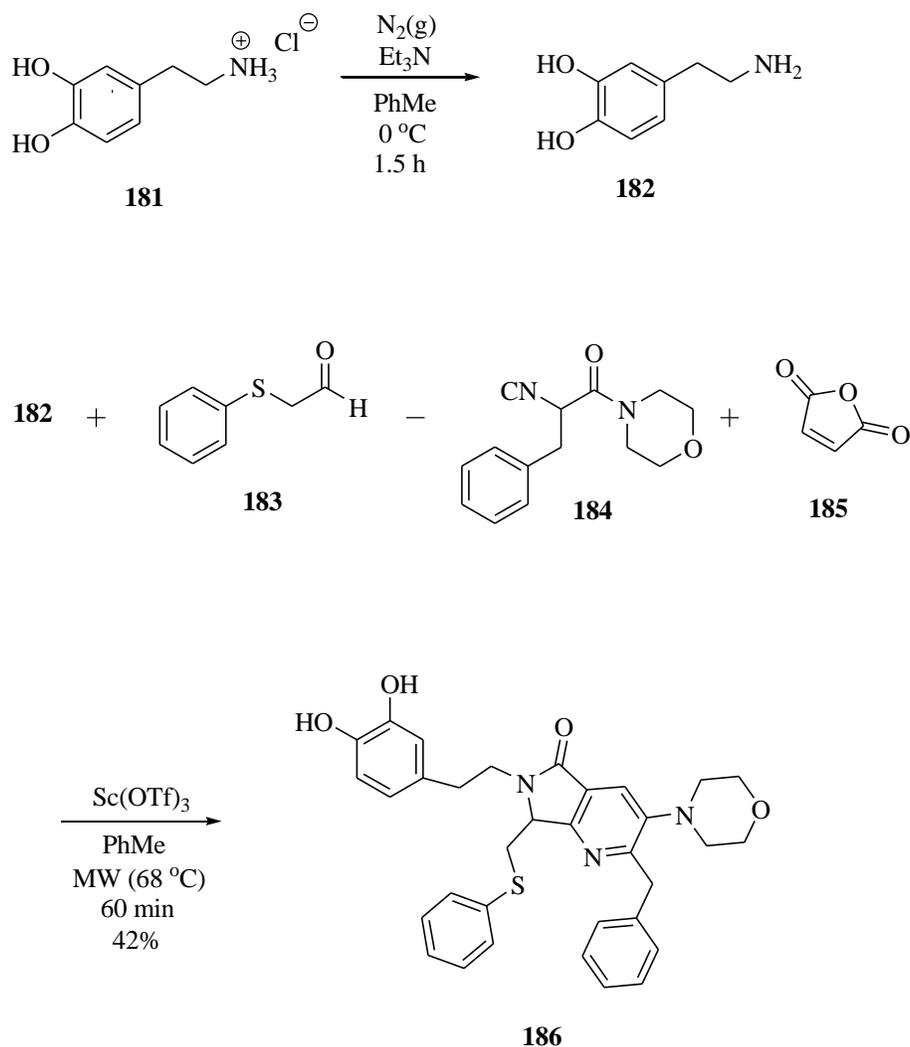
**Esquema 40.** Esquema retrosintético para las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas **168**.

Partiendo de las fenetilaminas comerciales **175a-c**, el 2-tiofenilacetaldehído (**176**) y el isonitrilo **177**, se realizó una reacción tipo Ugi-3CR para generar los 5-aminoxazoles correspondientes **178a-c** con rendimientos cuantitativos. Posteriormente el anhídrido maléico (**179**) fue adicionado *in situ* para acceder a las pirrolopiridinonas correspondientes **180a-c**. Las condiciones empleadas para la síntesis de estos compuestos han sido descritas con anterioridad, **esquema 41**.



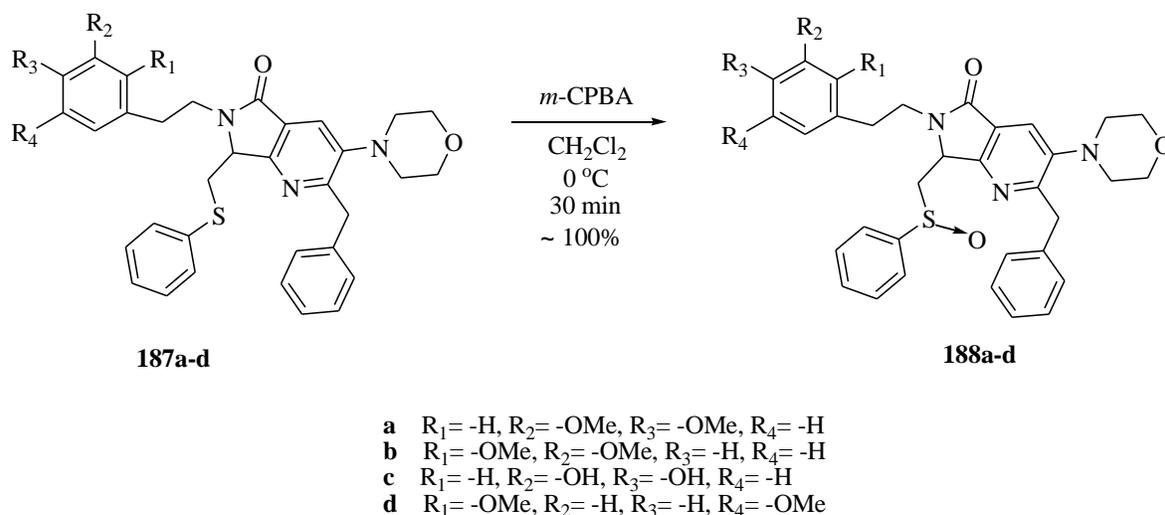
**Esquema 41**

Para la síntesis de la pirrolopiridinona **186**, primero se realizó un tratamiento alcalino bajo condiciones anhidras al clorhidrato de dopamina comercial (**181**) para generar la fenetilamina correspondiente **182** y posteriormente combinarla con el aldehído **183**, el isonitrilo **184** y el anhídrido maléico (**185**) empleando la metodología anteriormente descrita, **esquema 42**.



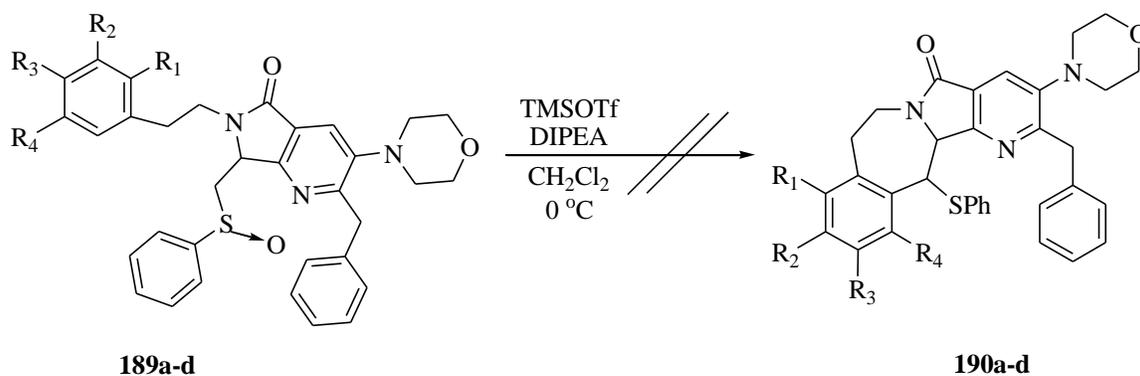
**Esquema 42**

Teniendo como base la serie de pirrolopiridinonas **187a-d** se procedió a efectuar la S-oxidación para generar la correspondiente serie de S-óxidos **188a-d** con rendimientos cuantitativos, **esquema 43**.



### Esquema 43

Con el objetivo de preparar los aza-análogos de lennoxamina **190a-d** a partir de los S-óxidos correspondientes **189a-d**, se efectuó la reacción de Pummerer haciendo uso de la metodología optimizada para la síntesis de las tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas, la cual ha sido descrita con anterioridad. Los productos deseados no pudieron ser obtenidos. Primeramente, empleando TLC se observó una serie de productos con diferentes polaridades y ninguno de ellos fue mayoritario. Posteriormente se efectuó un análisis de las fracciones aisladas por cromatografía en columna y se observó la presencia de materia de partida y de otros productos formados probablemente por la degradación de los S-óxidos, **esquema 44**.

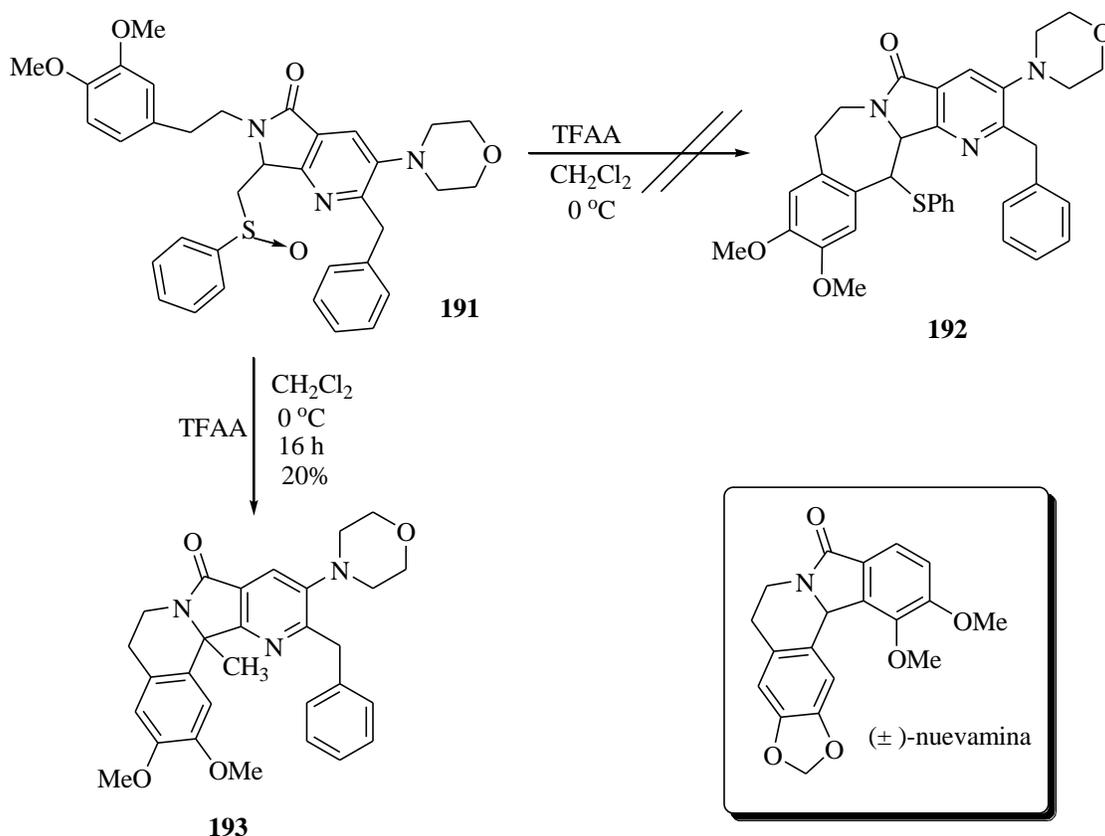


- a** R<sub>1</sub>= -H, R<sub>2</sub>= -OMe, R<sub>3</sub>= -OMe, R<sub>4</sub>= -H  
**b** R<sub>1</sub>= -OMe, R<sub>2</sub>= -OMe, R<sub>3</sub>= -H, R<sub>4</sub>= -H  
**c** R<sub>1</sub>= -H, R<sub>2</sub>= -OH, R<sub>3</sub>= -OH, R<sub>4</sub>= -H  
**d** R<sub>1</sub>= -OMe, R<sub>2</sub>= -H, R<sub>3</sub>= -H, R<sub>4</sub>= -OMe

#### Esquema 44

Con el objetivo de encontrar las condiciones adecuadas para llevar a cabo la ciclización de Pummerer, se empleó la metodología descrita por Ishibashi y colaboradores,<sup>47</sup> en la cual se hace uso de anhídrido trifluoroacético (TFAA) como activador del grupo S-óxido.

Partiendo del S-óxido **191**, se realizó la reacción de Pummerer empleando TFAA y diclorometano como disolvente a 0 °C. Bajo estas condiciones, el producto esperado **192** no pudo ser obtenido. Sin embargo, se aisló el producto nuevo **193** con 20 % de rendimiento. Compuesto que después de haber sido caracterizado por <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, DEPT-135, COSY, HSQC, HMBC y HRMS se determinó que su estructura correspondía a la de un aza-análogo del alcaloide natural nuevamina, **esquema 45**.



**Esquema 45**

Habiendo caracterizado el aza-análogo de nuevamina **193**, se procedió a optimizar la reacción con el objetivo de aumentar el rendimiento, **tabla 3**.

El experimento 1 se llevó a cabo empleando las condiciones reportadas por Ishibashi.<sup>47</sup> Se usó diclorometano como disolvente a 0 °C y se adicionó 1.0 equivalente de TFAA. El compuesto deseado **193** fue obtenido con 20% de rendimiento. En el experimento 2 se emplearon 5.0 equivalentes de TFAA para estudiar la tendencia de la reacción con un aumento de este reactivo y el rendimiento observado fue de 38%. Posteriormente, en el experimento 3 se emplearon 10.0 equivalentes de TFAA y el rendimiento se mantuvo en 38%, por lo que se concluyó que la reacción no necesitó más de 5.0 equivalentes de TFAA. En el experimento 4, la temperatura se llevó hasta -45 °C y se usaron nuevamente 5.0 equivalentes de TFAA. De esta forma el rendimiento observado aumentó hasta 60%. En el experimento 5, la temperatura se bajo hasta -78 °C y el rendimiento se mantuvo constante

con respecto al experimento 5, por lo que se concluyó que el proceso no necesita de esa temperatura. Finalmente se realizó el experimento 6 dejando la reacción por un periodo de 72 h y el rendimiento fue de 58%. Hasta ese punto, las condiciones óptimas para esta transformación se observaron en el experimento 4.

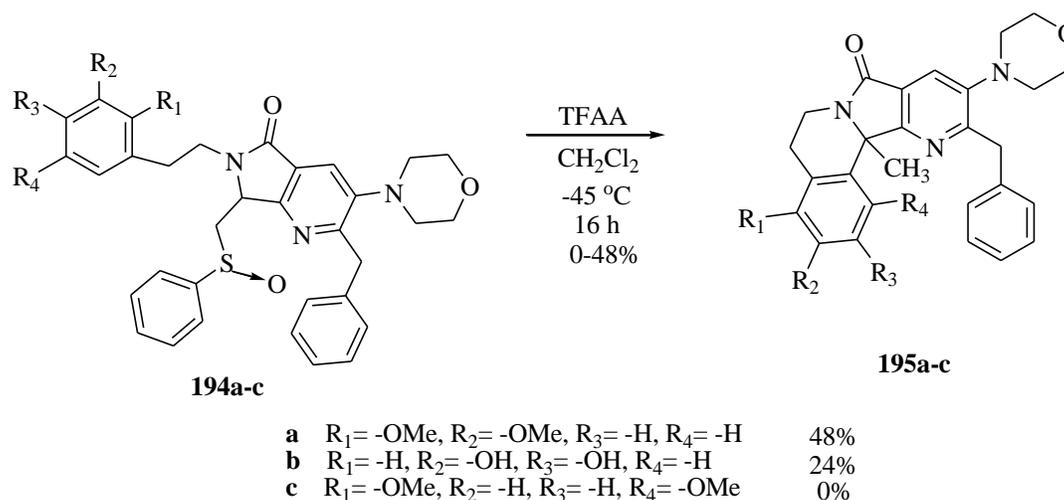
**Tabla 3.** Condiciones de optimización para la síntesis del producto final **193**.

Experimento	Disolvente	Condiciones	Tiempo	Rend (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFAA (1.0 equiv.), 0 °C	16 h	20
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFAA (5.0 equiv.), 0 °C	16 h	38
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFAA (10.0 equiv.), 0 °C	16 h	38
<b>4</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>TFAA (5.0 equiv.), -45 °C</b>	<b>16 h</b>	<b>60</b>
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFAA (5.0 equiv.), -78 °C	16 h	60
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFAA (5.0 equiv.), -45 °C	72 h	58

<sup>a</sup> Calculado después de la purificación.

En todos los experimentos descritos en la tabla 3 hubo recuperación del S-óxido de partida, esto nos llevó a concluir que en la reacción no se generaron subproductos.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la síntesis del aza-análogo de nuevamina **193**, se procedió a realizar la síntesis de los aza-análogos de nuevamina **195a-c** a partir de los correspondientes S-óxidos **194a-c**, esquema 46.



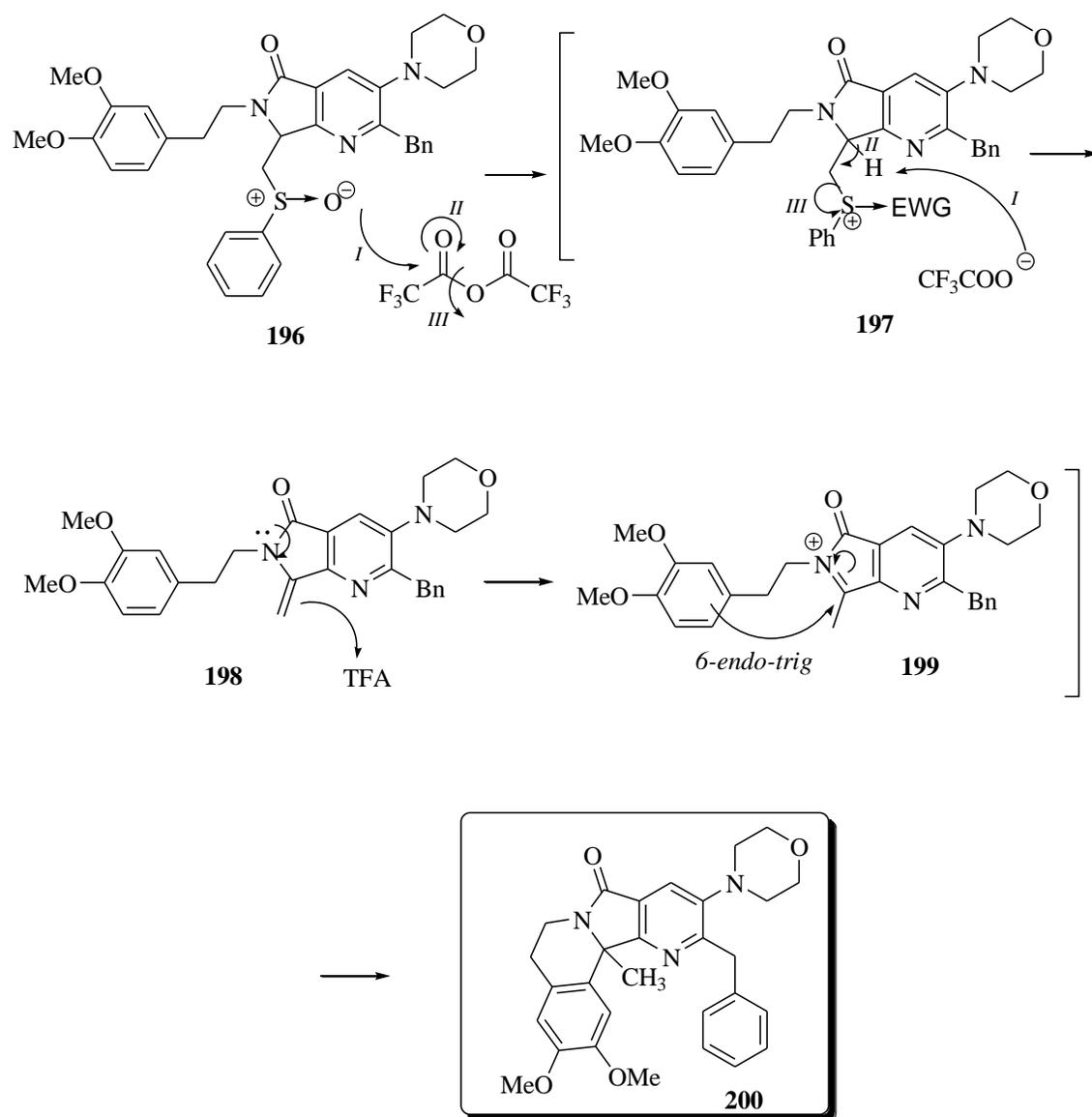
**Esquema 46**

Los rendimientos obtenidos para los productos finales fueron 60, 48, 24 y 0% respectivamente. La diferencia se puede explicar por la posición y la naturaleza de los sustituyentes en el arilo responsable de la ciclización final. En este contexto, el compuesto **195c** no logró ser preparado debido al impedimento estérico que se generó por los grupos metoxilo en las posiciones 1 y 4.

Los productos obtenidos poseen un carbono cuaternario con un metilo *exo* a su estructura poliheterocíclica lineal.

#### Mecanismo de reacción

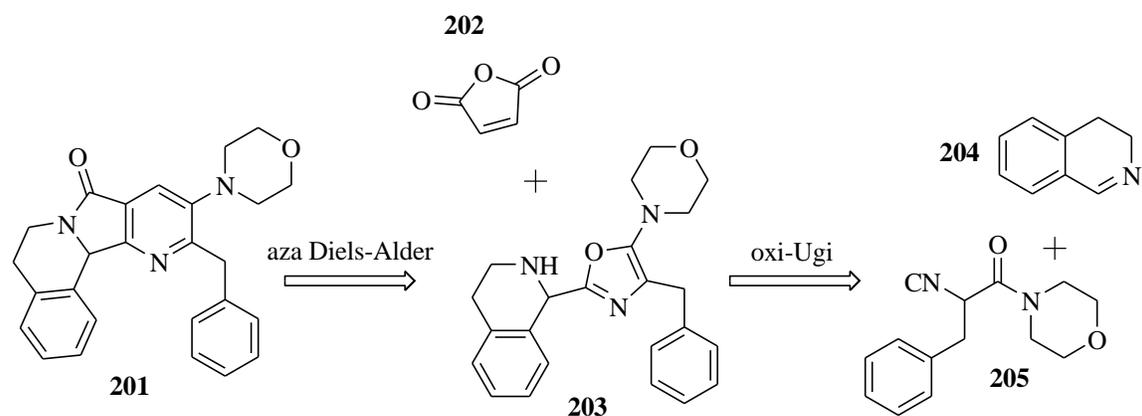
Se propone el siguiente mecanismo de reacción para la formación de los aza-análogos de nuevamina. Partiendo del compuesto **196** se realiza una activación del grupo S-óxido con TFAA para generar el intermediario **197**, el cual lleva a cabo una eliminación tipo Chugaev para generar el intermediario **198**, el cual efectúa una tautomerización enamina-iminio en presencia del TFA generado en el medio de reacción para formar el intermediario **199**, el cual finalmente lleva a cabo una  $S_EAr$  *6-endo-trig* de tipo Pictet-Spengler y de esa forma acceder al aza-análogo de nuevamina **200**, **esquema 47**.



**Esquema 47.** Mecanismo de reacción para la síntesis del aza-análogo de nuevamina **200**

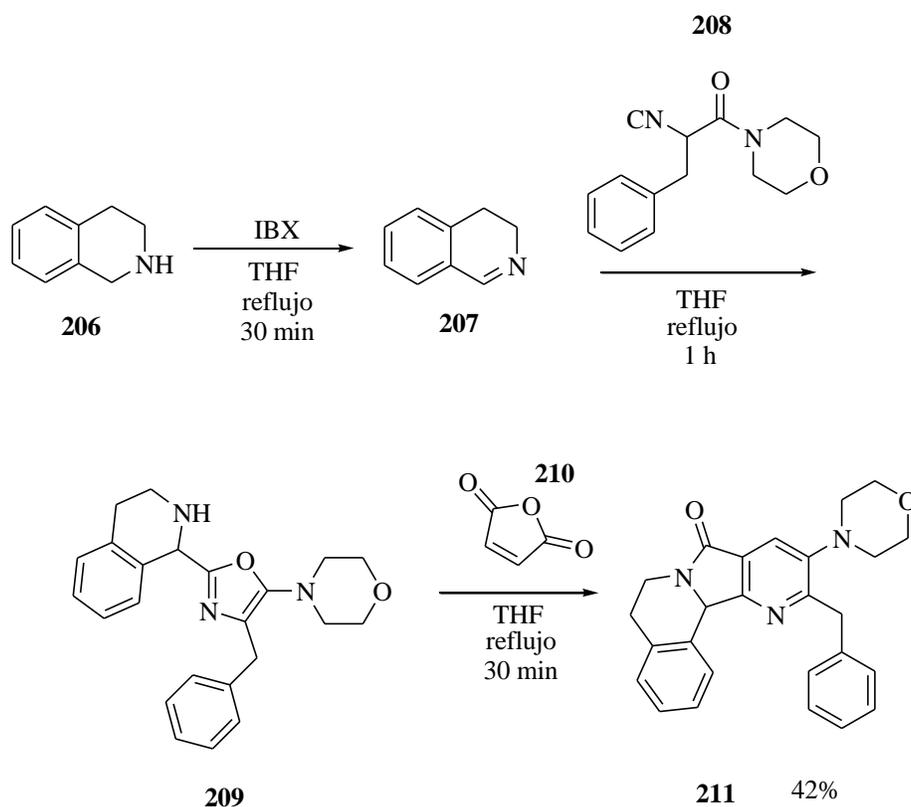
### Síntesis *one pot* de un aza-análogo de nuevamina

El aza-análogo de nuevamina **201** provendrá de efectuar una cicloadición tipo Diels-Alder entre el anhídrido maléico (**202**) y el 5-aminoxazol **203**. Este último será preparado al realizar una reacción tipo oxi-Ugi entre la 1,2-dihidroisoquinolina **204** y el isonitrilo **205**, esquema 48.



**Esquema 48.** Esquema retrosintético para el compuesto **201**.

Se efectuó un proceso *one-pot* para generar el compuesto final deseado **211**. Partiendo de la tetrahydroisoquinolina comercial (**206**), se realizó una oxidación empleando IBX como agente oxidante para acceder a la imina cíclica **207**. Posteriormente *in situ* se adicionó el isonitrilo **208** para generar después de una tautomerización cadena-anillo el 5-aminoxazol **209**. Finalmente se agregó el anhídrido maléico comercial (**210**) para acceder al aza-análogo de nuevamina deseado **211** mediante una cicloadición tipo aza Diels-Alder con 42% de rendimiento, **esquema 49**.



**Esquema 49**

En el primer experimento realizado el rendimiento fue de 42%. Posteriormente se procedió a optimizar la reacción con el objetivo de aumentar los rendimientos para la formación del producto final **211**, **tabla 4**. En el experimento 2, la reacción se llevó a cabo empleando  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en cantidad estequiométrica para transformar la imina en ión iminio y el rendimiento observado se mantuvo constante con respecto al experimento 1. En el experimento 3 se empleó  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en cantidad catalítica para activar la imina y el rendimiento nuevamente se mantuvo constante con respecto a los experimentos anteriores. El experimento 4 se llevó a cabo empleando  $\text{LiBr}$  con el propósito de deshidratar el medio de reacción y de esta forma desplazar el equilibrio hacia la formación del producto deseado, el rendimiento observado fue de 45%. Finalmente se realizó el experimento 5 empleando microondas como fuente de calentamiento y el rendimiento nuevamente fue de 42%. Estas observaciones llevaron a concluir que el ácido 2-iodoxibenzóico adicionado para la oxidación de la amina secundaria y su derivado reducido el ácido 2-iodobenzóico generaron

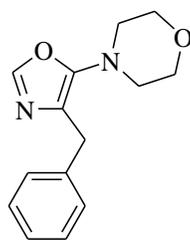
*in situ* el ión iminio en el medio de reacción ya que ninguno de los catalizadores y aditivos ácidos aumentaron significativamente los rendimientos.

**Tabla 4.** Optimización para la síntesis del aza-análogo de nuevamina

Experimento	Disolvente	Condiciones	Tiempo	Rend (%) <sup>a</sup>
1	THF	-	2 h	42
2	THF	NH <sub>4</sub> Cl (1.2 equiv.)	2 h	42
3	THF	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.03 equiv.)	2 h	42
4	THF	LiBr (1.5 equiv)	2 h	45
5	THF	MW (78 °C)	2 h	42

<sup>a</sup> Calculado después de la purificación

Como producto paralelo a la formación del aza-análogo de nuevamina, se aisló el 4-bencil-5-morfolin-oxazol con 24% de rendimiento. Lo que llevó a concluir que se presenta una competencia considerable entre la adición del isonitrilo al ion iminio correspondiente y la tautomerización del isonitrilo promovida por el medio ácido debido a la presencia del IBX y su derivado reducido el IBA en el medio de reacción, **figura 14**.



24%

**Figura 14**

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

### Conclusiones:

- Se desarrollaron tres nuevas metodologías basadas en el uso de reacciones de multicomponentes para preparar series de compuestos poliheterocíclicos con rendimientos aceptables considerando los siguientes aspectos: la complejidad molecular de los productos finales, el número de enlaces formados con una alta economía atómica generalizada y finalmente los tiempos cortos de reacción en los que fueron preparados los compuestos.
- Algunas de las metodologías desarrolladas fueron llevadas a cabo bajo proceso *one pot*, lo que aumentó considerablemente la viabilidad operacional de estos procesos. La desventaja inherente de estos procesos son los bajos rendimientos globales obtenidos.
- Se comprobó que empleando microondas como fuente de calentamiento, los tiempos de reacción se acortaron de manera considerable con respecto al uso de calentamiento térmico convencional.

### Perspectivas:

- Realizar modificaciones sintéticas a los productos finales. Esto debido a que los productos están altamente funcionalizados y es posible aumentar su complejidad estructural en función de reacciones posteriores.
- Preparar quimiotecas de compuestos con cada núcleo reportado en esta tesis mediante la realización de una química combinatoria. Lo anterior se logrará variando los materiales de partida.
- Se planea buscar una colaboración para enviar los productos finales a pruebas de actividad biológica ya que como hipótesis, se plantea que estos compuestos pudiesen presentar actividad debido a que poseen estructuras basadas en productos naturales.

- Desarrollar una metodología alternativa para lograr la preparación del aza-análogo de nuevamina con sustituyentes en las posiciones 1 y 4, puesto que con la metodología utilizada no fue posible su síntesis.
- Se pretende estudiar el proceso final de ciclización empleando diferentes metodologías con el objetivo de obtener a toda costa los aza-análogos de lennoxamina.

## PARTE EXPERIMENTAL

Las reacciones empleando microondas se realizaron en un reactor CEM® (Discover).

Las reacciones bajo calentamiento térmico convencional se efectuaron en un sistema a base de baño con aceite mineral y usando matraces tipo bola de vidrio equipados con agitador magnético y flujo de nitrógeno anhidro.

El avance de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC). Se utilizaron placas de sílica-gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia y una lámpara UV (double band 254/365 NM) para el revelado.

Las purificaciones se realizaron por cromatoflash utilizando sílica-gel 60 (0.040-0.063 mesh) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes proporciones de hexano y acetato de etilo. Para las purificaciones de los compuestos finales se emplearon placas preparativas de sílica-gel sobre vidrio (20x20 cm) con indicador de fluorescencia como fase estacionaria y como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes proporciones de hexano y acetato de etilo.

Los disolventes fueron purificados y secados en base a las metodologías estándar descritas en la literatura.<sup>66</sup>

Para la obtención de los espectros de RMN se utilizó un equipo de 500 MHz Bruker modelo AMX (Avance III). El disolvente utilizado fue  $\text{CDCl}_3$  y se usó TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresan como señal simple (s), señal doble (d), señal doble de dobles (dd), señal triple (t), señal cuádruple (c) y señal múltiple (m). La asignación se realizó en base a los siguientes estudios bidimensionales: COSY, NOESY, HSQC y HMBC.

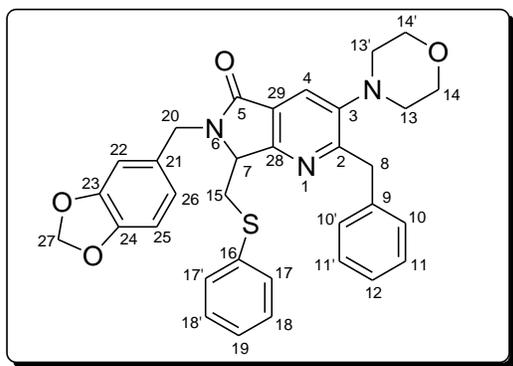
Los espectros de FT-IR se adquirieron en un espectrofotómetro de IR (Perkin Elmer Spectrum 2000) empleando películas de la muestra disueltas en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Los experimentos de masas de alta resolución se realizaron en un equipo JEOL® acoplado a un cromatógrafo de gases. Las muestras fueron introducidas por inyección directa y la técnica utilizada para la fragmentación fue por impacto electrónico.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

### Síntesis de los productos nuevos obtenidos

#### 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil) pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 38.0 mg (0.225 mmol, 0.9 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.1 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 32.0  $\mu\text{L}$  (0.250 mmol, 1.0 equiv.) de piperonilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 3.7 mg (0.0075 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 73.2 mg (0.301 mmol, 1.2 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 37.0 mg (0.301 mmol, 1.2 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x5mL) de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla de Hex-AcOEt 2:1 como eluyente. Se aislaron 104.0 mg de un sólido espumoso amarillo con 82% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.83 (s, 1H, H-4), 7.23-7.12 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 6.72 (dd, 1H, *J* = 11.1, 0.8 Hz, H-26), 6.72 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H-25), 6.70 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz, H-22), 5.90 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-27), 5.88 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-27), 5.21 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-20), 4.59-4.57 (m, 1H, H-7), 4.28 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H-8), 4.12 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H-8), 3.84-3.79 (m, 5H, H-14, H-20), 3.69 (dd, 1H, *J* = 14.1, 3.2 Hz, H-15), 3.56 (dd, 1H, *J* = 14.1, 4.1 Hz, H-15), 2.83-2.79 (m, 4H, H-13).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 167.0 (C-5), 161.3 (C-2), 158.3 (C-28), 148.1 (C-23), 147.7 (C-3), 147.1 (C-24), 139.2 (C-9), 135.2 (C-16), 131.1 (C-10), 130.4 (C-21), 128.8 (C-11), 128.7 (C-17), 128.2 (C-18), 126.7 (C-12), 126.1 (C-19), 125.1 (C-29), 123.5 (C-4), 121.5 (C-26), 108.6 (C-25), 108.2 (C-22), 101.0 (C-27), 67.1 (C-14), 59.0 (C-7), 52.9 (C-13), 43.6 (C-20), 39.8 (C-8), 35.4 (C-15).

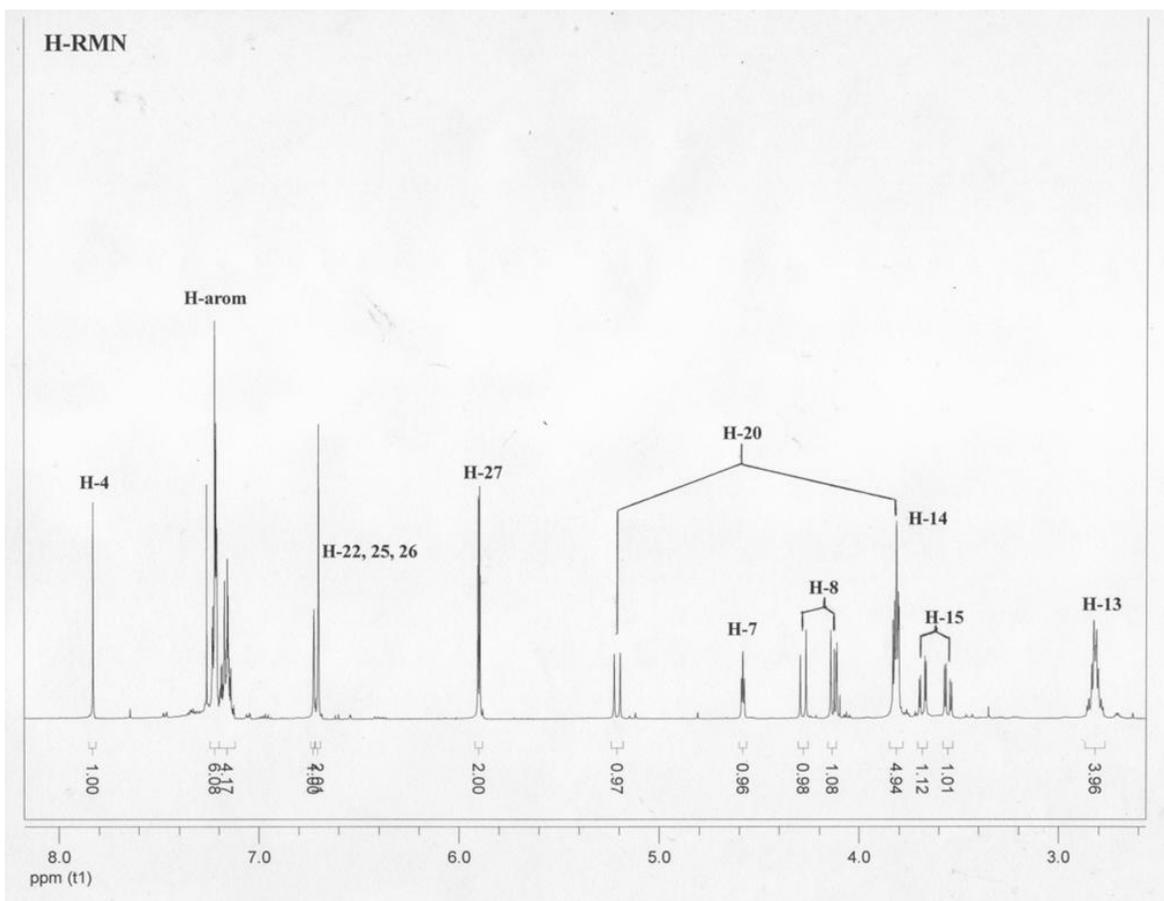
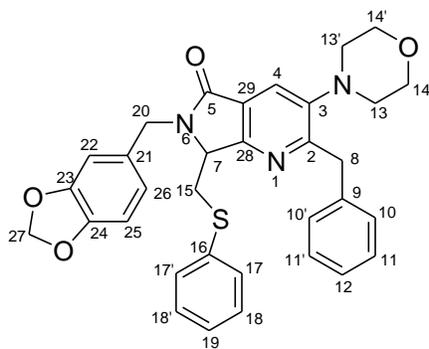
**P. F.** = 58 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Hex-AcOEt 1:1)

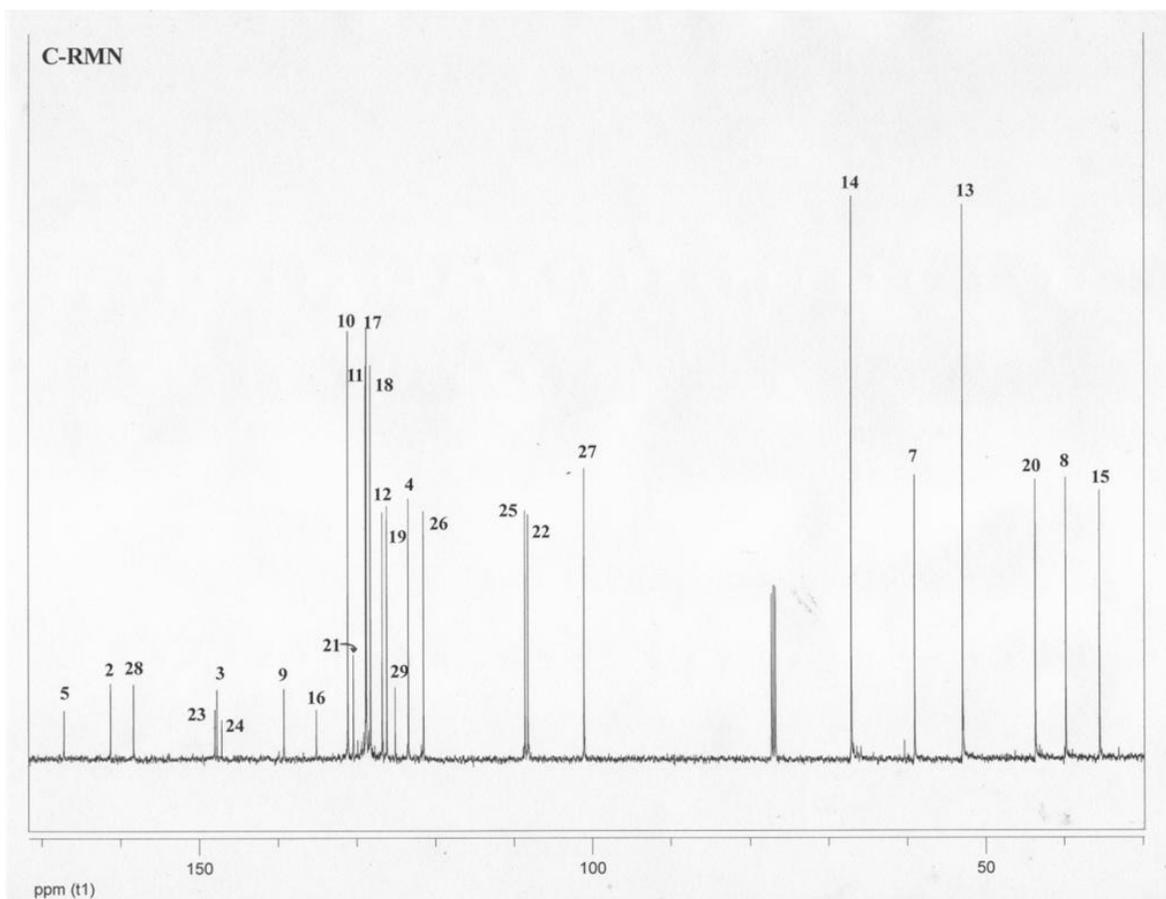
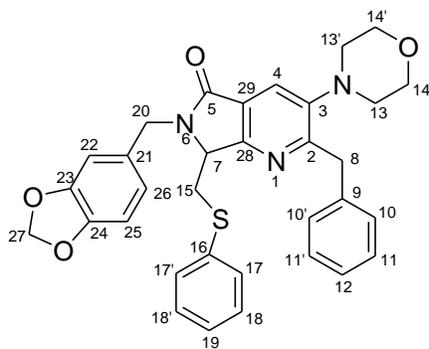
**FT-IR (película en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 3057, 2857, 2143, 1692, 1442 cm<sup>-1</sup>

**HRMS;** calculado para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S = 565.2035, encontrado = 565.2029

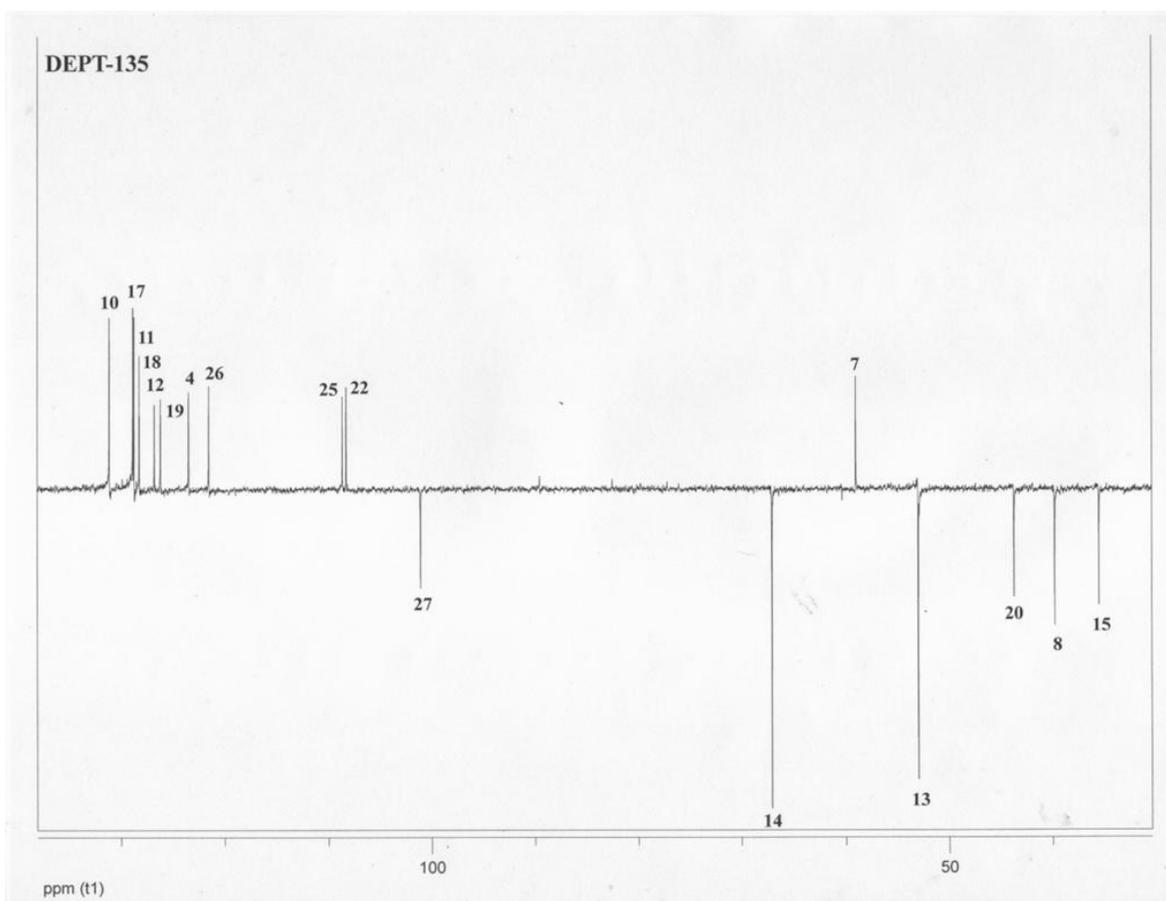
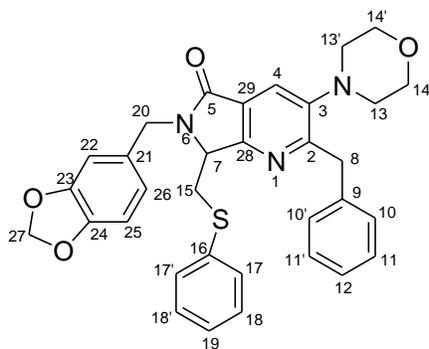
Adicionalmente se presentan las imágenes correspondientes a la caracterización de este compuesto, el cual es representativo de la serie de pirrolopiridinonas.



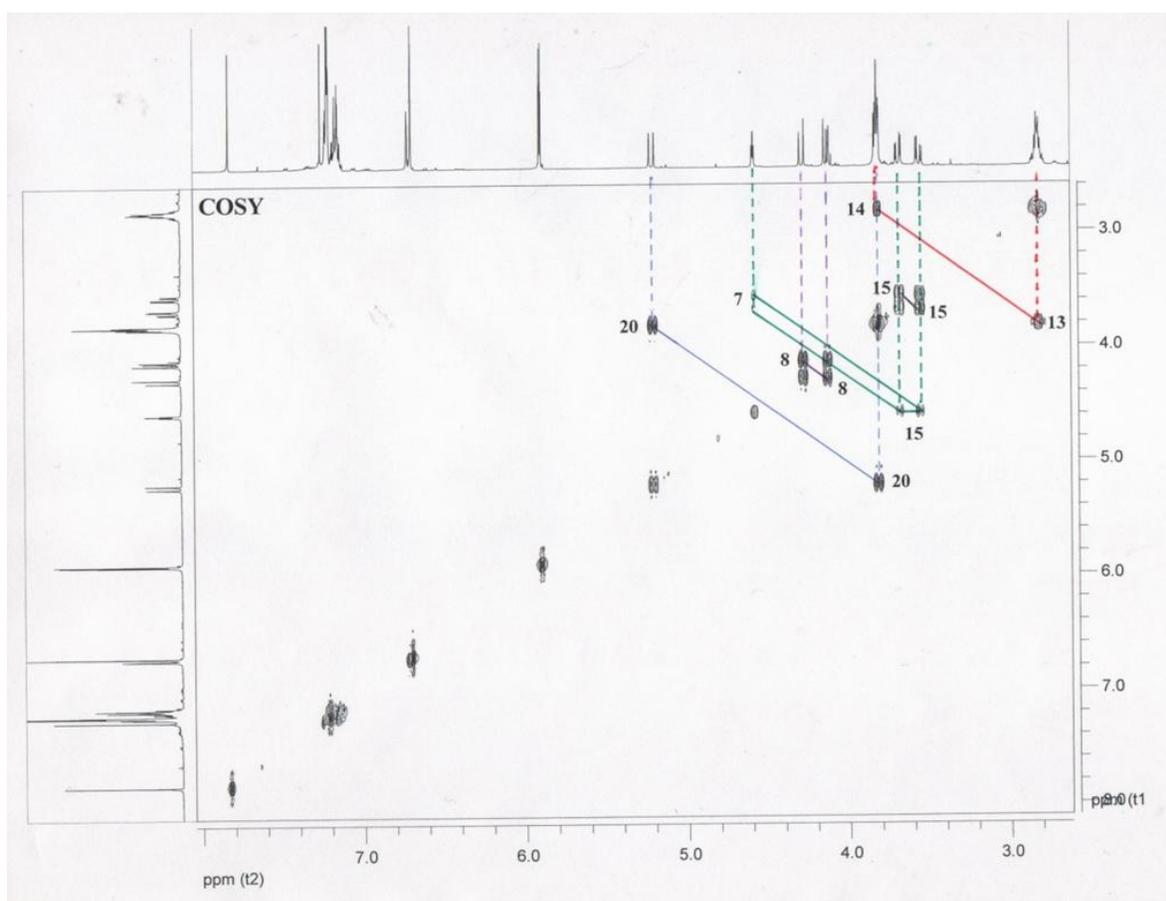
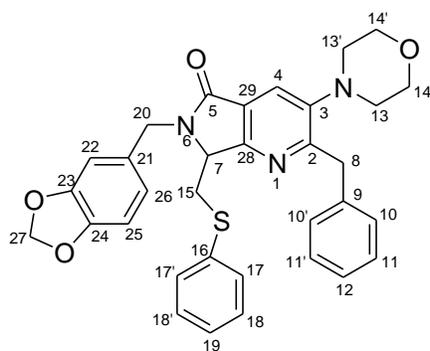
**Figura 14.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



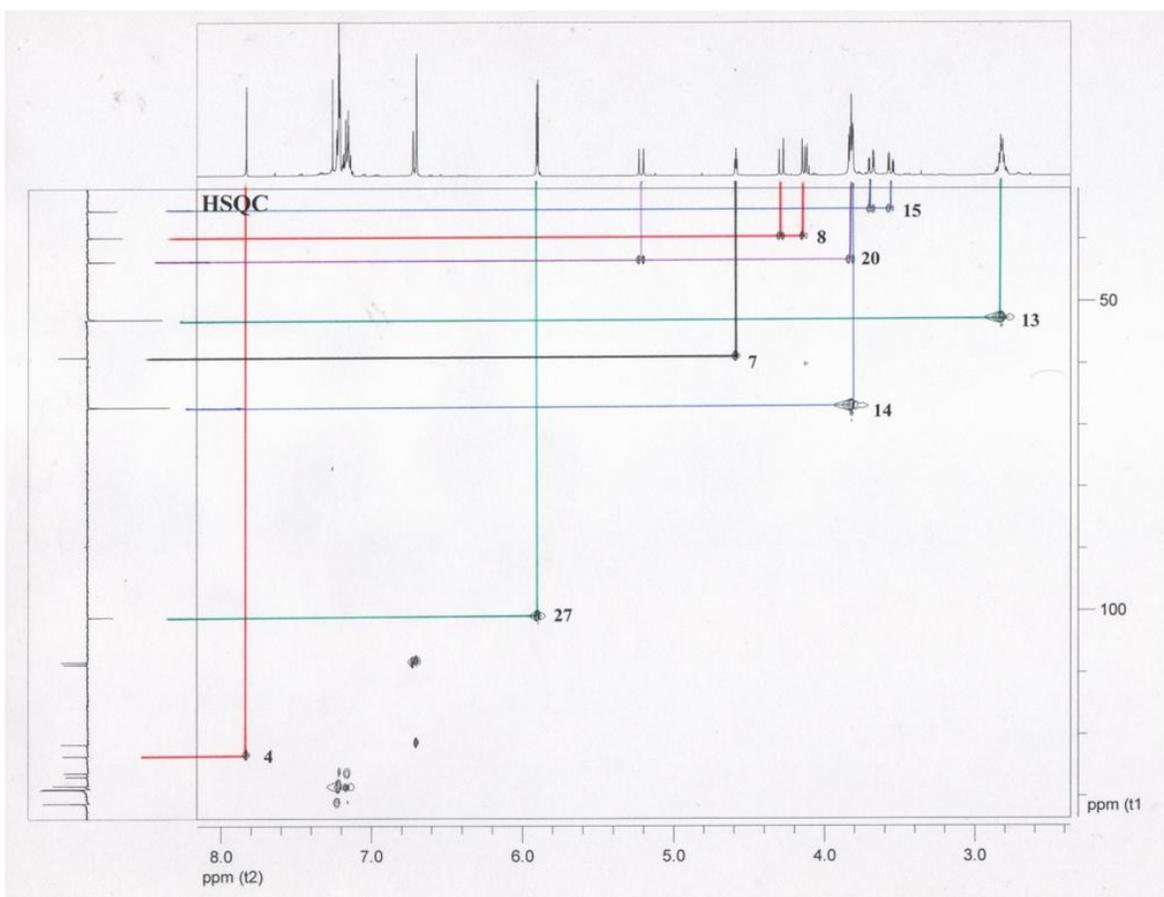
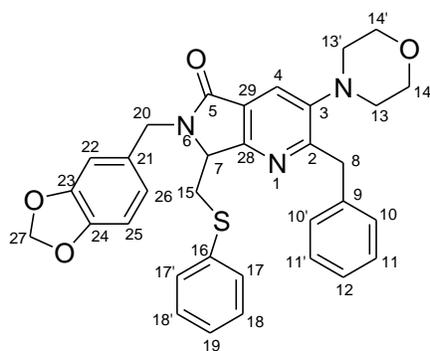
**Figura 15.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



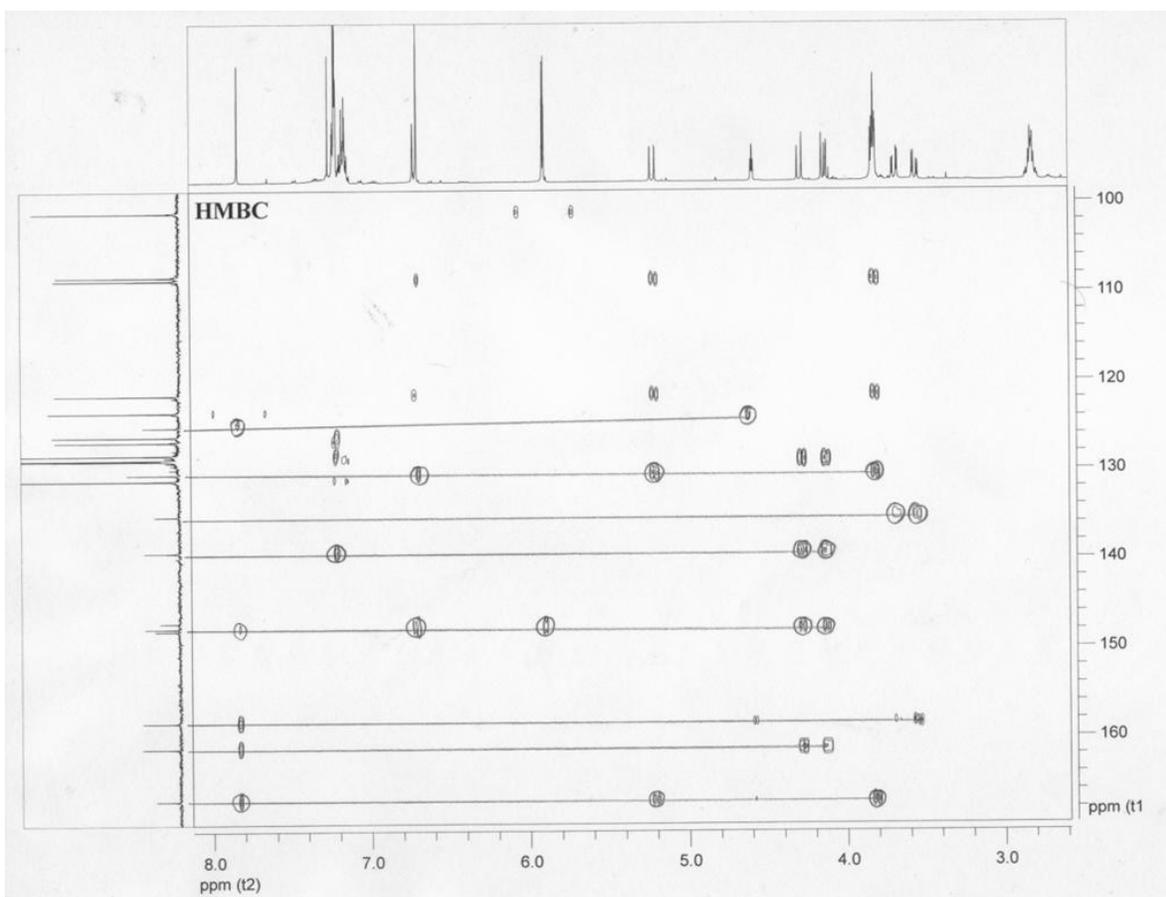
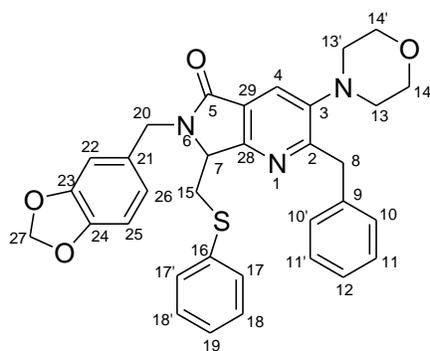
**Figura 16.** Espectro **DEPT-135** para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



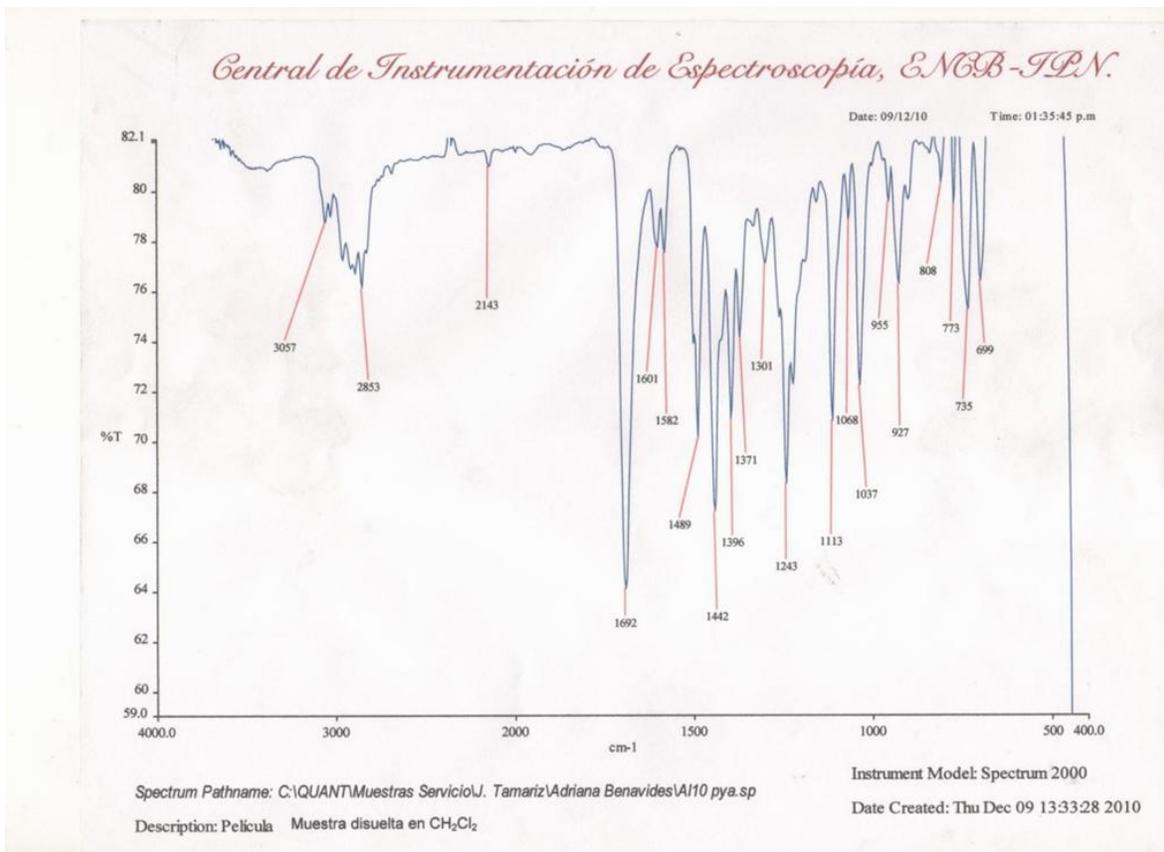
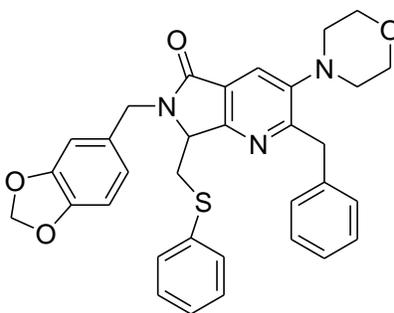
**Figura 17.** Espectro **COSY** para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



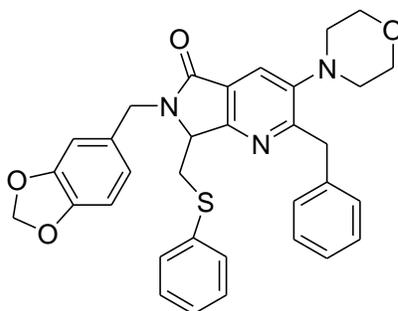
**Figura 18.** Espectro HSQC para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



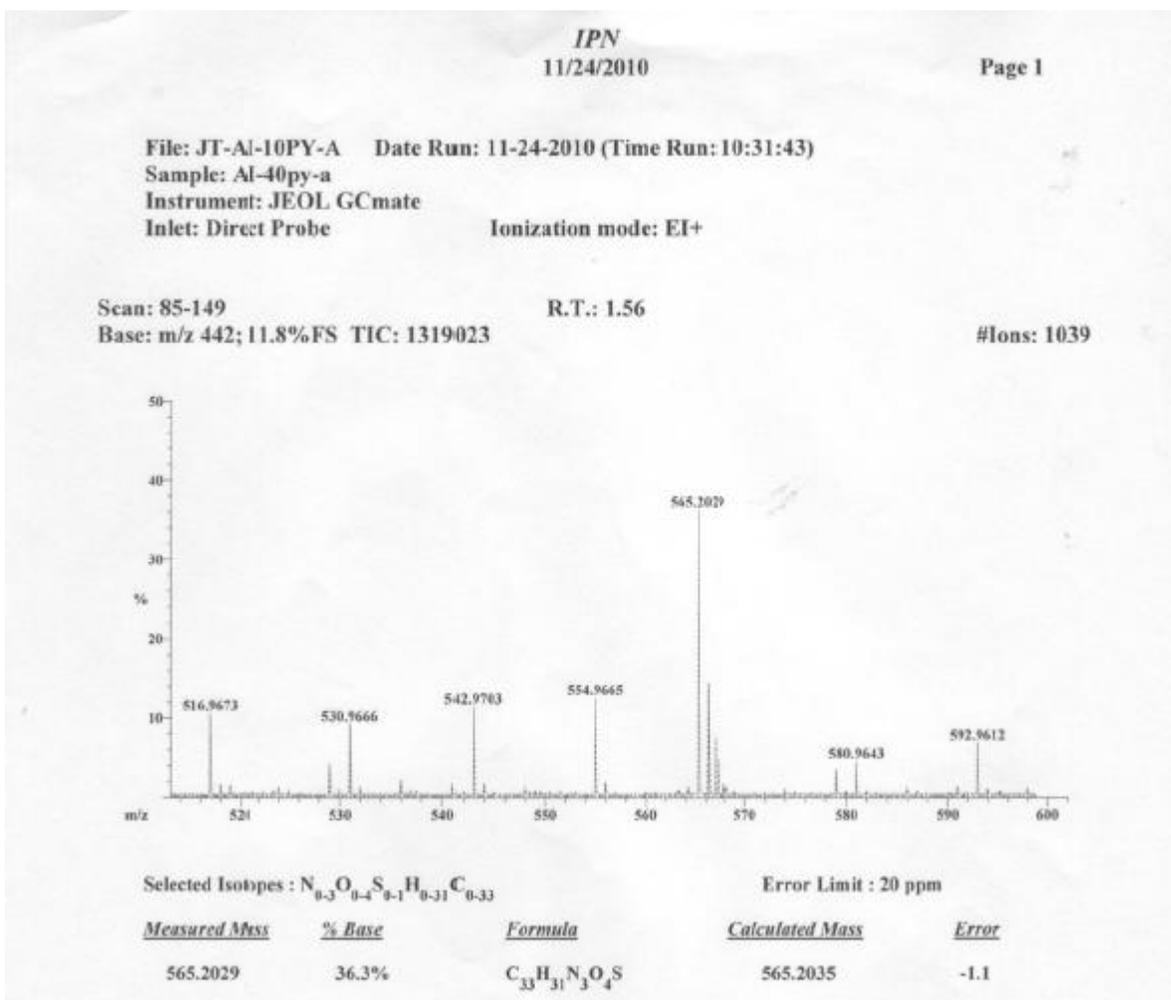
**Figura 19.** Espectro **HMBC** para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



**Figura 20.** Espectro de **FT-IR** para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

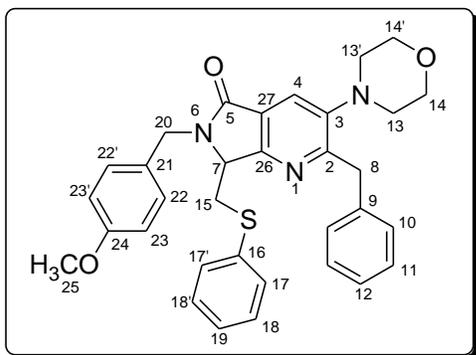


$C_{33}H_{31}N_3O_4S$   
 Masa exacta calculada (ChemDraw Ultra 8.0): 565.2035



**Figura 21.** Espectro de HRMS para la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

**6-(4-metoxibencil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 119.0 mg (0.783 mmol, 1.0 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.5 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 104.0  $\mu$ L (0.783 mmol, 1.0 equiv.) de 4-metoxibencilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 11.5 mg (0.0234 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 229.0 mg (0.939 mmol, 1.2 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 100.0 mg (1.0 mmol, 1.3 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x15mL) de  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla de Hex-AcOEt 2:1 como eluyente. Se aislaron 215.7 mg de un sólido espumoso amarillo con 75% de rendimiento.

**$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 7.83 (s, 1H, H-4), 7.23-7.11 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.79 (dd, 2H,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, H-23), 5.25 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H-20), 4.58-4.56 (m, 1H, H-7), 4.27 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.11 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 3.87 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H-20), 3.80-3.78 (m, 4H, H-14), 3.72 (s, 3H, H-25), 3.69 (dd, 1H,  $J = 14.1, 3.2$  Hz, H-15), 3.55 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.2$  Hz, H-15), 2.82-2.76 (m, 4H, H-13).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.0 (C-5), 161.1 (C-2), 159.1 (C-24), 158.3 (C-26), 147.7 (C-3), 139.3 (C-9), 135.2 (C-16), 131.0 (C-10), 129.5 (C-17), 128.9 (C-11), 128.7 (C-22), 128.6 (C-21), 128.2 (C-18), 126.7 (C-12), 126.1 (C-19), 125.2 (C-27), 122.5 (C-4), 114.1 (C-23), 67.0 (C-14), 59.0 (C-7), 55.1 (C-25), 52.9 (C-13), 43.3 (C-20), 39.7 (C-8), 35.4 (C-15).

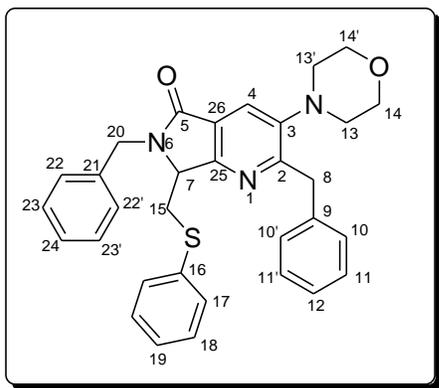
P. F. = 54 °C

$R_f$  = 0.38 (Hex-AcOEt 1:1)

FT-IR (película en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3051, 2852, 1691, 1588, 1441  $\text{cm}^{-1}$

HRMS; calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  = 551.2234, encontrado = 551.2239

### 2,6-dibencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 294.0 mg (1.93 mmol, 1.0 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.8 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 210.7  $\mu\text{L}$  (1.93 mmol, 1.0 equiv.) de bencilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 28.4 mg (0.058 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 612.0 mg (2.50 mmol, 1.3 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 283.0 mg (2.9 mmol, 1.5 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue

evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x25 mL) de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla de Hex-AcOEt 2:1 como eluyente. Se aislaron 724.0 mg de un sólido espumoso amarillo con 72% de rendimiento.

**$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 7.84 (s, 1H, H-4), 7.31-7.14 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, H-20), 4.59-4.57 (m, 1H, H-7), 4.28 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.14 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 3.91 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, H-20), 3.83-3.80 (m, 4H, H-14), 3.69 (dd, 1H,  $J = 14.1, 3.2$  Hz, H-15), 3.56 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.1$  Hz, H-15), 2.84-2.81 (m, 4H, H-13).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 167.3 (C-5), 161.3 (C-2), 158.4 (C-25), 147.8 (C-3), 139.3 (C-9), 136.6 (C-21), 135.2 (C-16), 131.2 (C-10), 128.9 (C-22), 128.8 (C-11), 128.7 (C-23), 128.3 (C-17), 128.2 (C-18), 127.7 (C-12), 126.8 (C-24), 126.2 (C-19), 125.2 (C-26), 123.5 (C-4), 67.2 (C-14), 59.1 (C-7), 53.0 (C-13), 43.9 (C-20), 39.8 (C-8), 35.5 (C-15).

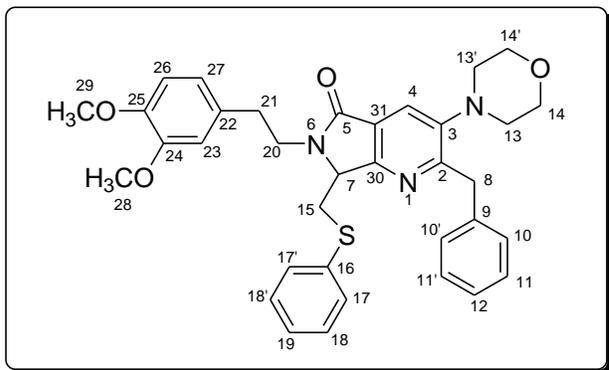
**P. F.** = 52.0 °C

**$R_f$**  = 0.45 (Hex-AcOEt 1:1)

**FT-IR (película en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):** 3059, 2851, 1696, 1493, 1443  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS;** calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  = 521.2137, encontrado = 521.2139

**6-(3,4-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 102 mg (0.603 mmol, 0.9 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.3 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 114  $\mu\text{L}$  (0.671 mmol, 1.0 equiv.) de 3,4-dimetoxifenetilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 9.8 mg (0.0201 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 196.1 mg (0.805 mmol, 1.2 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 78.9 mg (0.805 mmol, 1.2 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x10 mL) de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla de Hex-AcOEt 1:1 como eluyente. Se aislaron 364.0 mg de un sólido espumoso amarillo con 68% de rendimiento.

**$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.79 (s, 1H, H-4), 7.25-7.13 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.76-6.69 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.53-4.51 (m, 1H, H-7), 4.27 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.19 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.21-4.13 (m, 1H, H-20), 3.83 (s, 3H, H-29), 3.83-3.79 (m, 4H, H-14), 3.78 (s, 3H, H-28), 3.56 (dd, 2H,  $J = 14.1, 3.8$  Hz, H-15), 3.25-3.19 (m, 1H, H-20), 2.96-2.89 (m, 1H, H-21), 2.88-2.82 (m, 1H, H-21), 2.82-2.80 (m, 4H, H-13).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.0 (C-5), 161.1 (C-2), 158.3 (C-30), 148.9 (C-24), 147.8 (C-3), 147.6 (C-25), 139.2 (C-9), 135.2 (C-16), 131.0 (C-22), 130.7 (C-10), 128.8 (C-11), 128.8 (C-17), 128.3 (C-18), 126.7 (C-12), 126.2 (C-19), 125.1 (C-31), 123.2 (C-4), 120.5 (C-27), 111.8 (C-26), 111.2 (C-23), 67.1 (C-14), 60.1 (C-7), 55.9 (C-28, C-29), 52.9 (C-13), 41.7 (C-20), 39.8 (C-8), 35.6 (C-15), 34.0 (C-21).

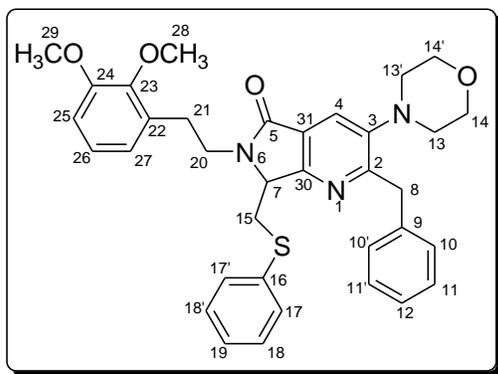
P. F. = 56 °C

$R_f$  = 0.25 (Hex-AcOEt 1:1)

FT-IR (película en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3055, 2929, 1691, 1515, 1441  $\text{cm}^{-1}$

HRMS; calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  = 595.2505, encontrado = 595.2507

**6-(2,3-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 195.0 mg (1.283 mmol, 1.0 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.5 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 222.0  $\mu\text{L}$  (1.283 mmol, 1.0 equiv.) de 2,3-dimetoxi fenetilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 18.9 mg (0.038 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 406.0 mg (1.670 mmol, 1.3 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 188.0 mg (1.920 mmol, 1.5 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se

sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x15 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica fue secada en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla de Hex-AcOEt 1:1 como eluyente. Se aislaron 473.3 mg de un sólido espumoso amarillo con 62% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.79 (s, 1H, H-4), 7.21-7.11 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 6.93 (dd, 1H, *J* = 8.2, 8.2 Hz, H-26), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H-25), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.5 Hz, H-27), 4.62-4.60 (m, 1H, H-7), 4.25 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H-8), 4.18 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H-8), 4.11-4.05 (m, 1H, H-20), 3.83 (s, 3H, H-29), 3.81 (s, 3H, H-28), 3.81-3.78 (m, 4H, H-14), 3.66 (dd, 1H, *J* = 14.0, 3.3 Hz, H-15), 3.60 (dd, 1H, *J* = 14.0, 4.1 Hz, H-15), 3.28-3.22 (m, 1H, H-20), 3.02-2.96 (m, 1H, H-21), 2.93-2.88 (m, 1H, H-21), 2.81-2.79 (m, 4H, H-13).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 167.0 (C-5), 160.8 (C-2), 158.3 (C-30), 152.6 (C-24), 147.6 (C-3), 147.2 (C-23), 139.3 (C-9), 135.2 (C-16), 132.3 (C-22), 130.9 (C-10), 128.7 (C-11), 128.6 (C-17), 128.2 (C-18), 126.5 (C-12), 126.0 (C-19), 125.4 (C-31), 124.0 (C-26), 123.1 (C-4), 122.1 (C-27), 111.0 (C-25), 67.0 (C-14), 60.6 (C-28), 60.2 (C-7), 55.6 (C-29), 52.9 (C-13), 40.7 (C-20), 39.8 (C-8), 35.3 (C-15), 29.1 (C-21).

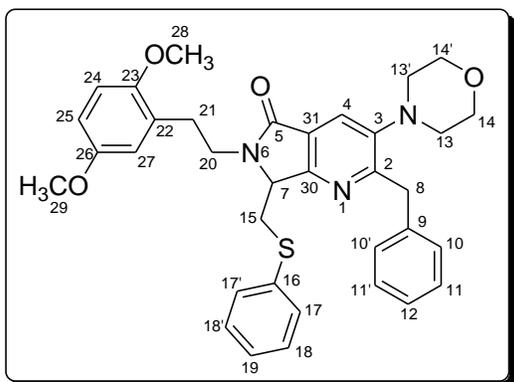
**P. F.** = 52 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Hex-AcOEt 1:1)

**FT-IR (película en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 2934, 2832, 1694, 1584, 1441 cm<sup>-1</sup>

**HRMS;** calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S = 595.2505, encontrado = 595.2504

**6-(2,5-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un tubo para reacciones con microondas (10 mL) equipado con agitador magnético, se disolvieron 176.0 mg (1.158 mmol, 1.0 equiv.) de 2-tiofenil-acetaldehído en 0.5 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se agregaron 200.0  $\mu\text{L}$  (1.158 mmol, 1.0 equiv.) de 2,5-dimetoxifenetilamina y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Después se adicionaron 17.5 mg (0.035 mmol, 0.03 equiv.) de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y se pusieron a reaccionar por 5 minutos a 68 °C (MW). Posteriormente se agregaron 338.0 mg (1.391 mmol, 1.2 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y nuevamente se pusieron a reaccionar por 15 minutos a 68 °C (MW). Finalmente se adicionaron 150.1 mg (1.505 mmol, 1.3 equiv.) de anhídrido maléico y la reacción se sometió por 15 minutos más a 68 °C (MW). El avance de reacción fue monitoreado por TLC y al concluir esta, el disolvente fue evaporado a sequedad. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (4x10 mL) de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla Hex-AcOEt 1:1 como eluyente. Se aislaron 399.6 mg de un sólido espumoso amarillo con 58% de rendimiento.

**$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.78 (s, 1H, H-4), 7.22-7.10 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.73 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-24), 6.70 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-27), 6.69 (dd, 1H,  $J = 9.4, 2.7$  Hz, H-25), 4.62-4.60 (m, 1H, H-7), 4.27 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.16 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-8), 4.15-4.09 (m, 1H, H-20), 3.80-3.78 (m, 4H, H-14), 3.71 (s, 3H, H-28), 3.67-3.63 (m, 4H, H-29, H-15), 3.56 (dd, 1H,  $J = 14.1, 4.2$  Hz, H-15), 3.27-3.21 (m, 1H, H-20), 2.98-2.92 (m, 1H, H-21), 2.89-2.83 (m, 1H, H-21), 2.81-2.77 (m, 4H, H-13).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 167.0 (C-5), 160.8 (C-2), 158.4 (C-30), 153.4 (C-26), 151.7 (C-23), 147.7 (C-3), 139.3 (C-9), 135.3 (C-16), 130.9 (C-10), 128.7 (C-11), 128.6 (C-17), 128.2 (C-18), 127.9 (C-22), 126.6 (C-12), 126.1 (C-19), 125.5 (C-31), 123.2 (C-4), 116.5 (C-24), 112.2 (C-27), 111.1 (C-25), 67.0 (C-14), 60.2 (C-7), 55.7 (C-29), 55.6 (C-28), 52.9 (C-13), 39.9 (C-20), 39.8 (C-8), 35.3 (C-15), 29.7 (C-21).

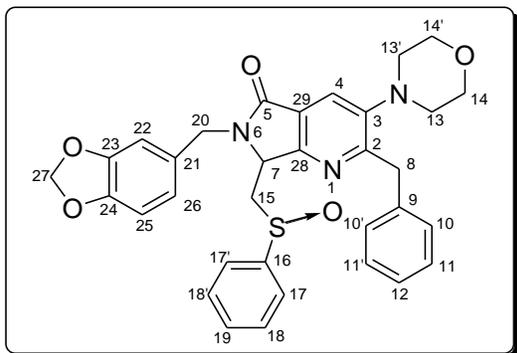
**P. F.** = 53 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Hex-AcOEt 1:1)

**FT-IR (película en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 2831, 1693, 1499, 1439, 1396 cm<sup>-1</sup>

**HRMS;** calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S = 595.2505, encontrado = 595.2503

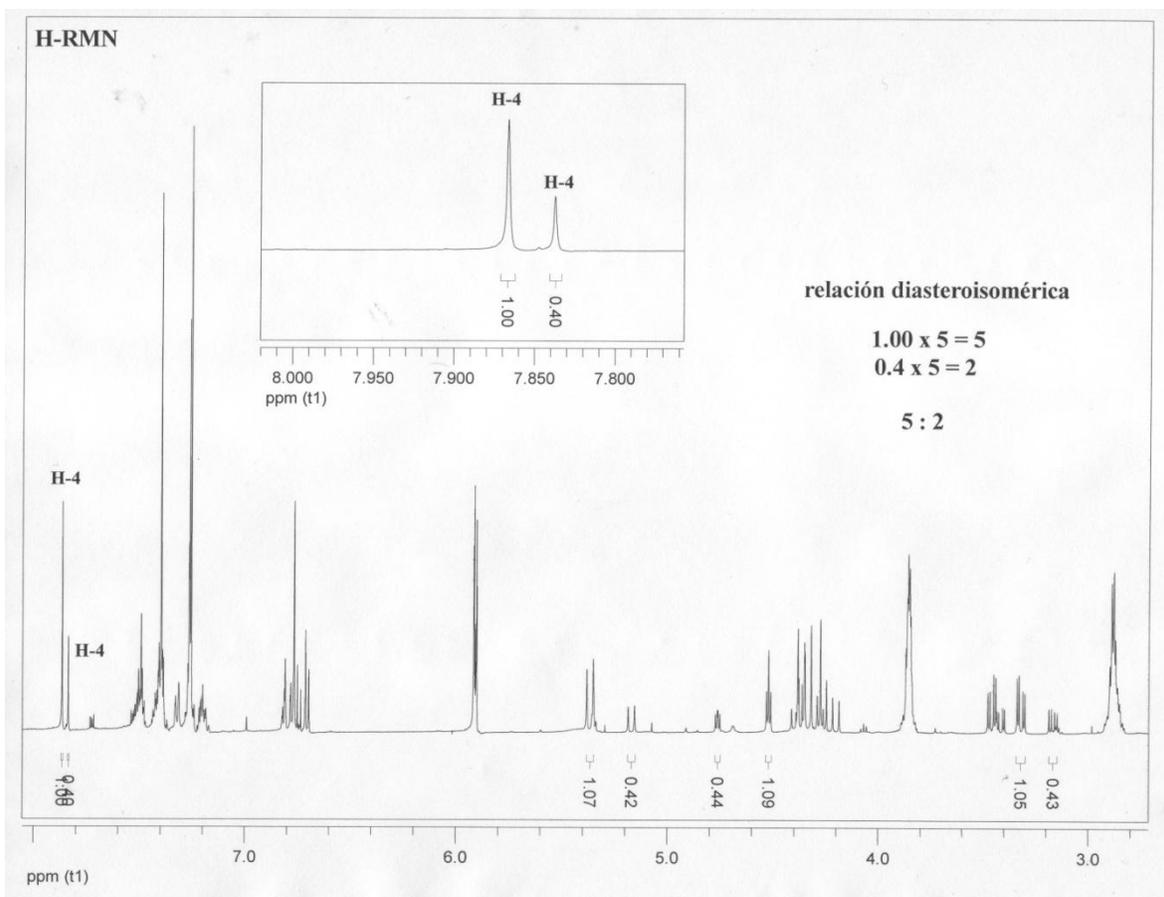
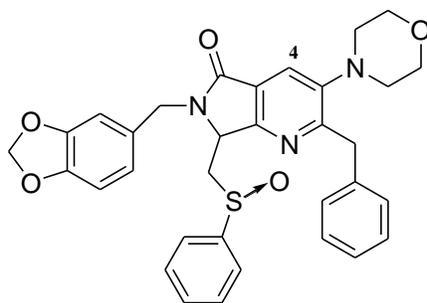
**6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil) pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



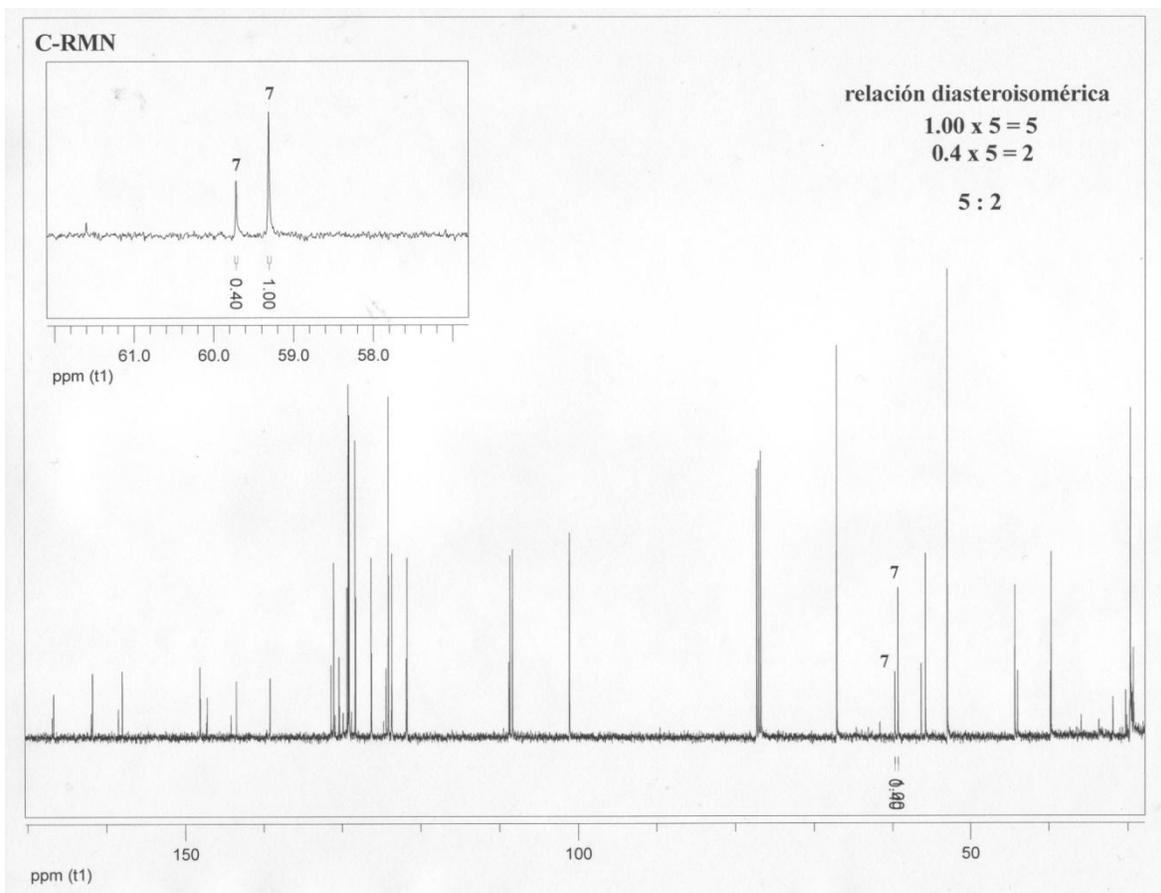
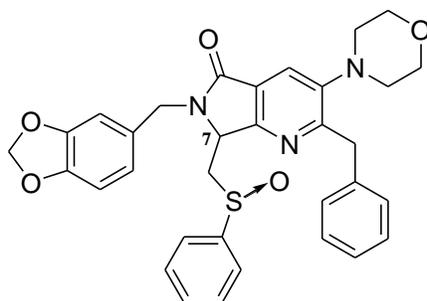
En un matraz de 5 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 18.7 mg (0.033 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-((benzo[1,3]dioxol-6-il)-2-metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 2.0 mL de diclorometano anhidro. La temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 10.63 mg (0.0462 mmol, 1.4 equiv.) de ácido metacloroperbenzóico diluido en 0.5 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 2 horas, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x10 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 19.0 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 5:2 con rendimiento cuantitativo.

Se presentan las imágenes correspondientes a la caracterización de este compuesto, el cual es representativo de la serie de S-óxidos. La asignación no pudo ser efectuada debido a que el compuesto se obtiene como una mezcla inseparable de diastereoisómeros y las señales de RMN se muestran duplicadas con relación de integración 5 a 2.

En los siguientes espectros se tomó solo una señal para mostrar el desdoblamiento debido a la presencia de los dos diastereoisómeros del S-óxido.

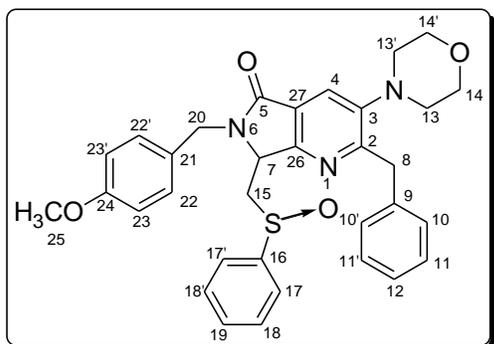


**Figura 22.** Espectro de **H-RMN** para la 6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil) pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.



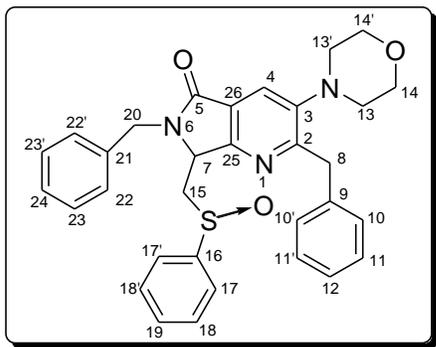
**Figura 23.** Espectro de **C-RMN** para la 6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil) pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

**6-(4-metoxibencil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfenil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



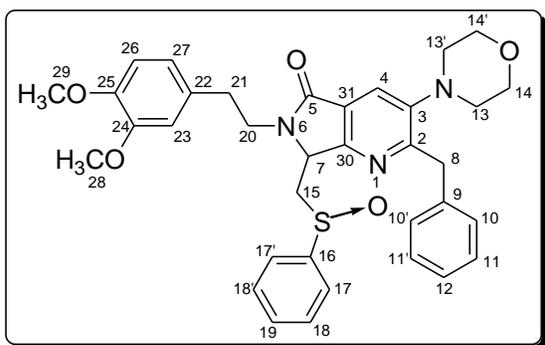
En un matraz de 25 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 139.0 mg (0.252 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-(4-metoxibencil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 10.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 75.5 mg (0.327 mmol, 1.3 equiv.) de ácido metacloroperbenzónico diluido en 2.0 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 2 horas, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x25 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 140.1 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 2:1 con rendimiento cuantitativo.

## 2,6-dibencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona



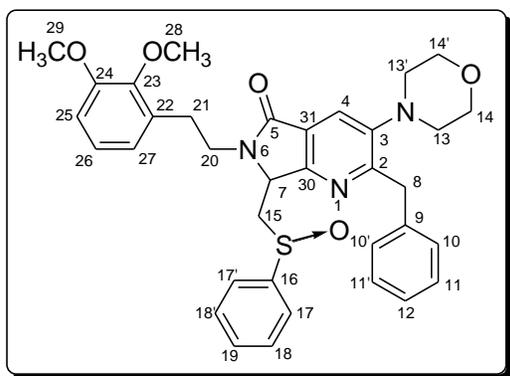
En un matraz de 10 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 45.5 mg (0.087 mmol, 1.0 equiv.) de la 2,6-dibencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 4.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 26.0 mg (1.134 mmol, 1.3 equiv.) de ácido metacloroperbenzóico diluido en 1.0 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 2 horas, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x15 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 46.9 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 2:1 con rendimiento cuantitativo.

## 6-(3,4-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona



En un matraz de 10 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 41.9 mg (0.070 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-(3,4-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 3.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 21.0 mg (0.091 mmol, 1.3 equiv.) de ácido metacloroperbenzóico diluido en 0.5 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 1 hora, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x10 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 43.5 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 2:1 con rendimiento cuantitativo.

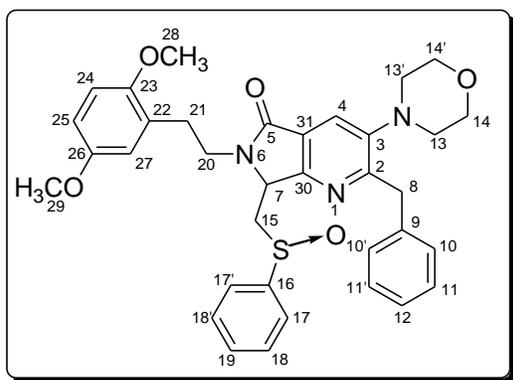
**6-(2,3-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un matraz de 10 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 13.0 mg (0.0218 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-(2,3-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 2.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 6.0 mg (0.0261 mmol, 1.2 equiv.) de ácido metacloroperbenzóico diluido en 0.5 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 1 hora, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x25 mL) de

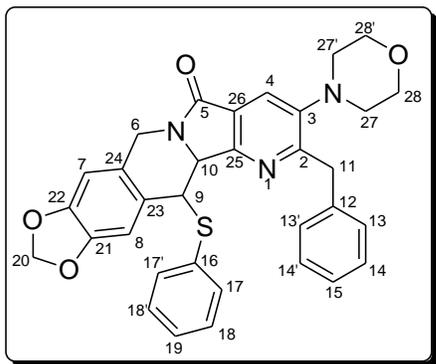
NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 13.6 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 2:1 con rendimiento cuantitativo.

**6-(2,5-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona**



En un matraz de 25 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 163.0 mg (0.274 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-(2,5-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((feniltio)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 10.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 82.0 mg (0.356 mmol, 1.3 equiv.) de ácido metacloroperbenzóico diluido en 2.0 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a la misma temperatura por un periodo de 1 hora, tiempo en el cual esta concluye. Finalmente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x25 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> en diclorometano seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. Se aislaron 167.9 mg de un sólido espumoso blanco. El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 2:1 con rendimiento cuantitativo

## Tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinona



En un matraz tipo bola de 10 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 60.0 mg (0.103 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil) pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 5.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta 0 °C y se agitó por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron 112.0  $\mu$ L (0.620 mmol, 6.0 equiv.) de TMSOTf seguidos de 107.0  $\mu$ L (0.620 mmol, 6.0 equiv.) de DIPEA. Después de un periodo de 16 horas a 0 °C y 24 horas más a temperatura ambiente, la reacción concluyó. Posteriormente se hicieron extracciones al crudo de reacción empleando (3x15 mL) de NaHCO<sub>3(aq)</sub> seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica fue secada con NaSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente fue removido a sequedad empleando alto vacio. Finalmente el crudo fue purificado mediante el uso de una placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla 2:1 de Hex-AcOEt como eluyente. Se aislaron 41.0 mg de un sólido amarillo con 72% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.79 (s, 1H, H-4), 7.47-7.45 (m, 2H, H-13), 7.40-7.38 (m, 2H, H-17), 7.28-7.18 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 6.63 (s, 1H, H-8), 5.98 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-20), 5.93 (s, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-20), 5.14 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-6), 4.66 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-10), 4.43 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, H-11), 4.34 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-9), 4.33 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, H-11), 4.20 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-6), 3.85-3.83 (m, 4H, H-28), 2.86-2.82 (m, 4H, H-27).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 165.8 (C-5), 165.4 (C-2), 159.3 (C-25), 147.8 (C-3), 147.2 (C-21), 147.0 (C-22), 139.4 (C-12), 133.2 (C-13), 132.9 (C-16), 129.2 (C-14), 128.9 (C-17), 128.7 (C-18), 127.8 (C-15), 127.5 (C-23), 127.2 (C-24), 126.2 (C-19), 124.5 (C-26), 123.3 (C-4), 109.6 (C-7), 106.1 (C-8), 101.3 (C-20), 67.1 (C-28), 59.9 (C-10), 52.9 (C-27), 48.7 (C-9), 41.2 (C-6), 40.0 (C-11).

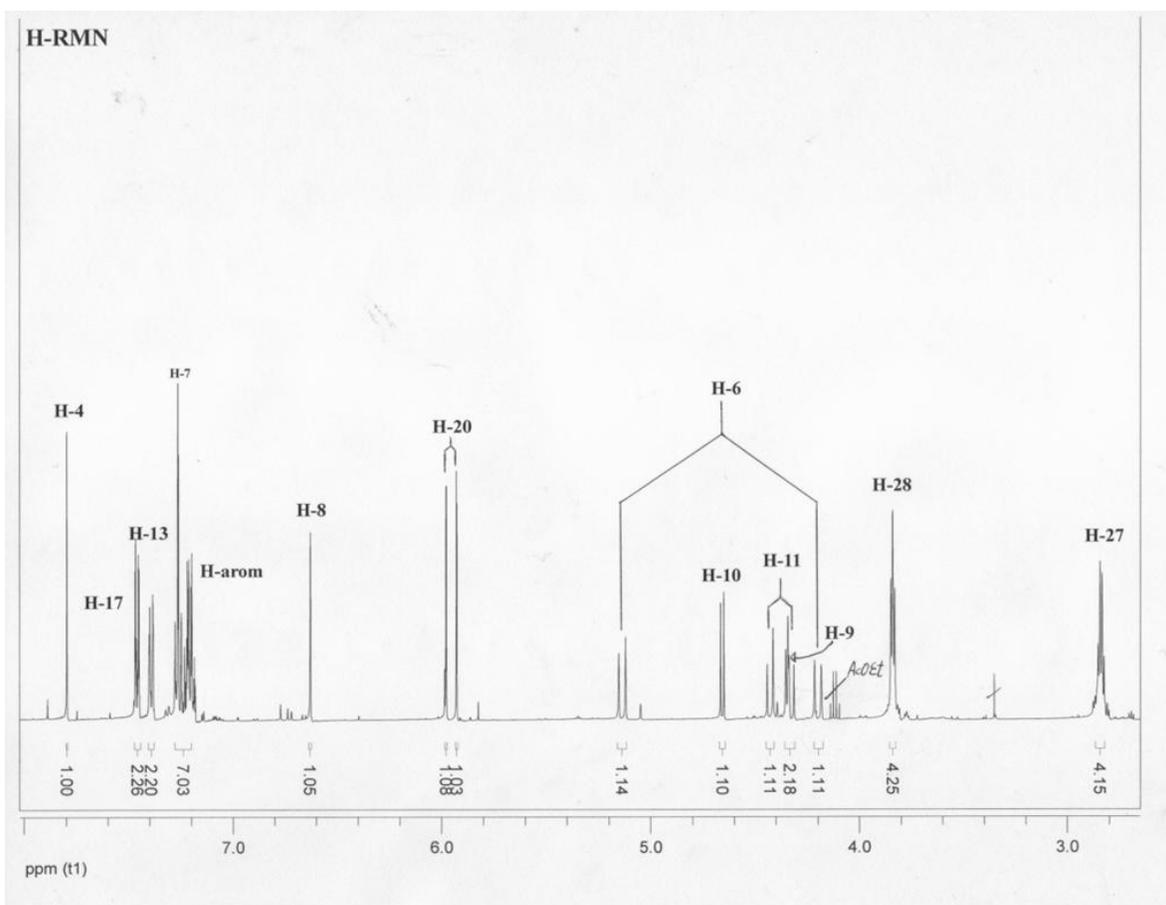
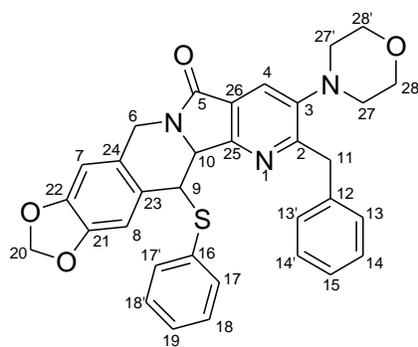
**P. F.** = 68 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hex-AcOEt 1:1)

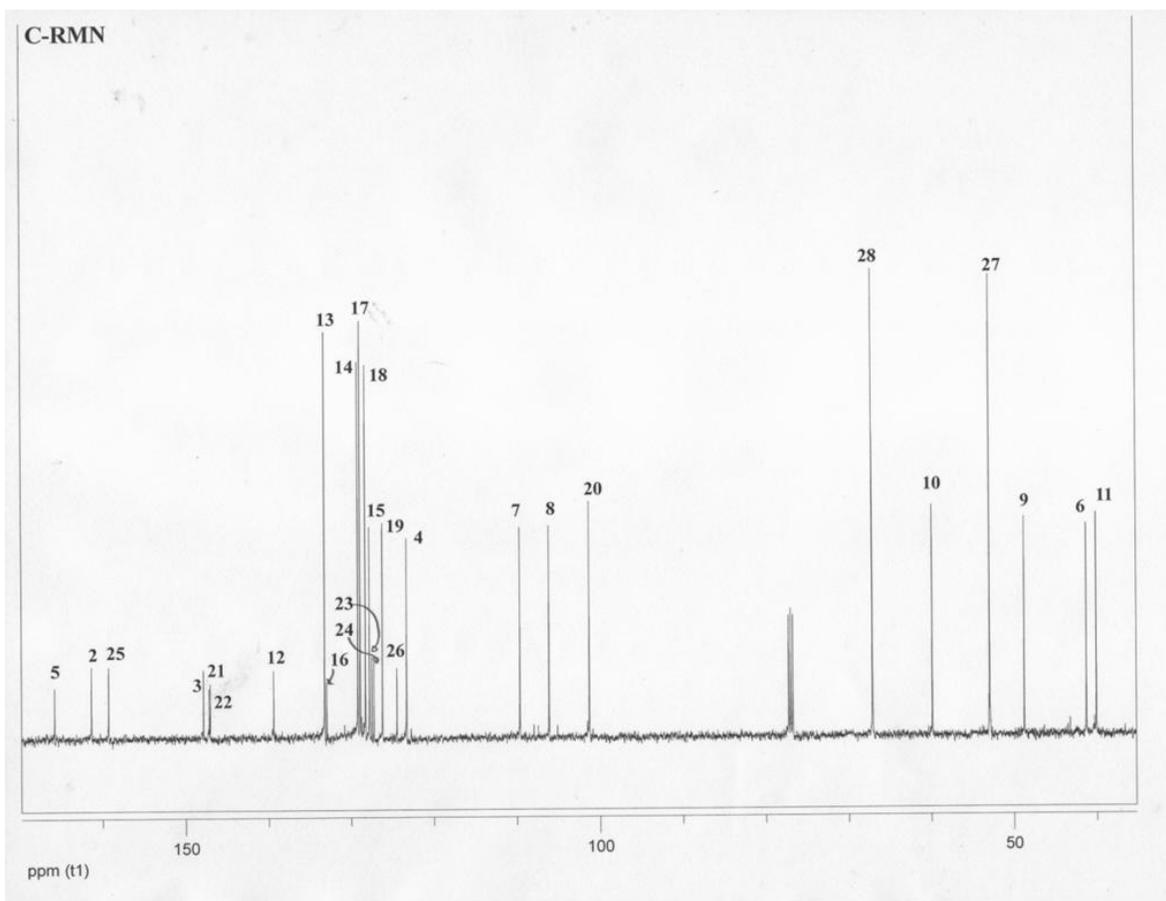
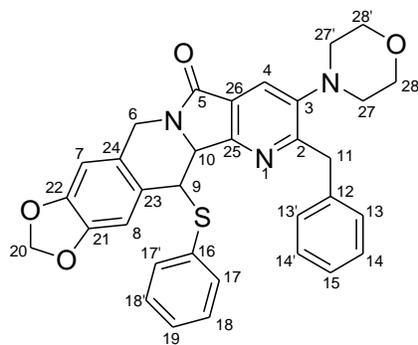
**FT-IR (película en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 2851, 1696, 1481, 1441 cm<sup>-1</sup>

**HRMS;** calculado para C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S = 563.1879, encontrado = 563.1881

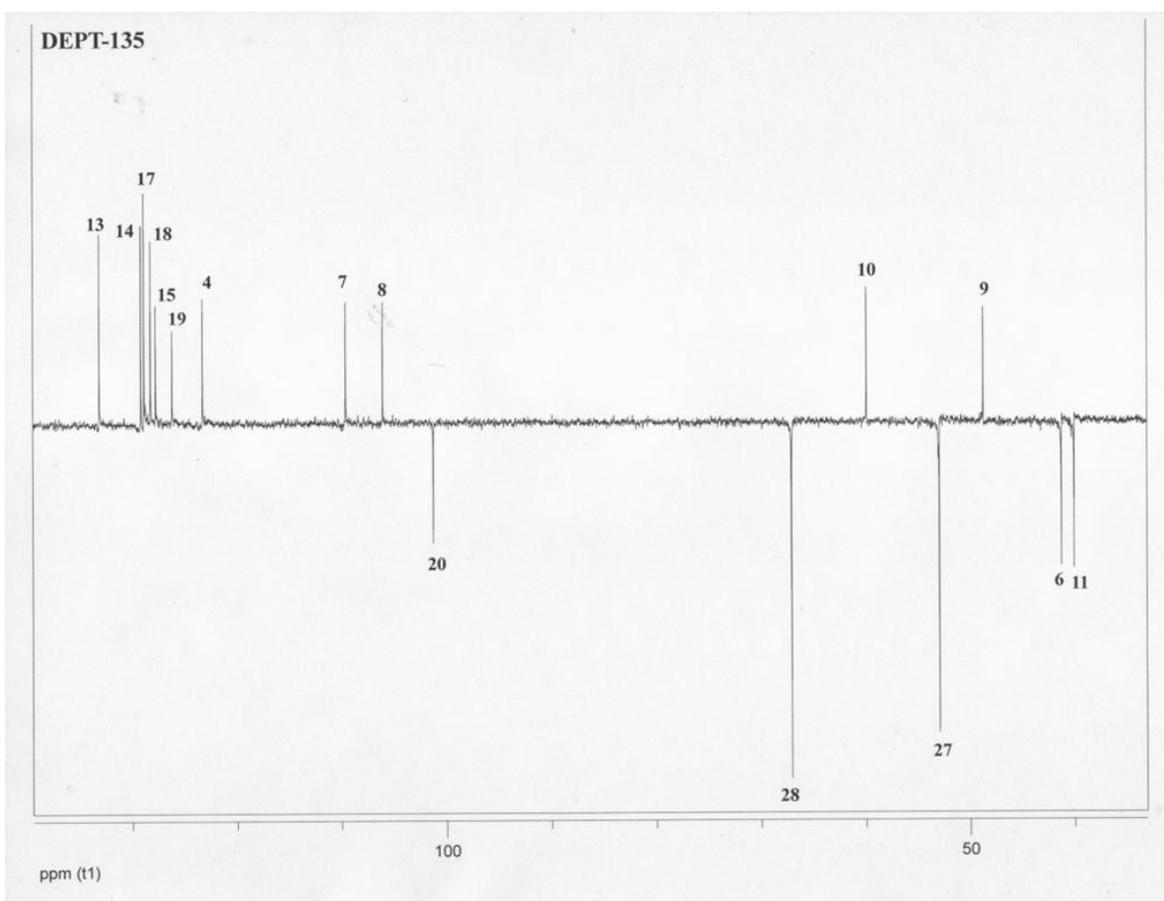
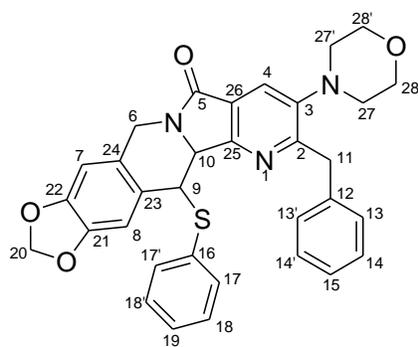
Adicionalmente se presentan las imágenes correspondientes a la caracterización de esta tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinona.



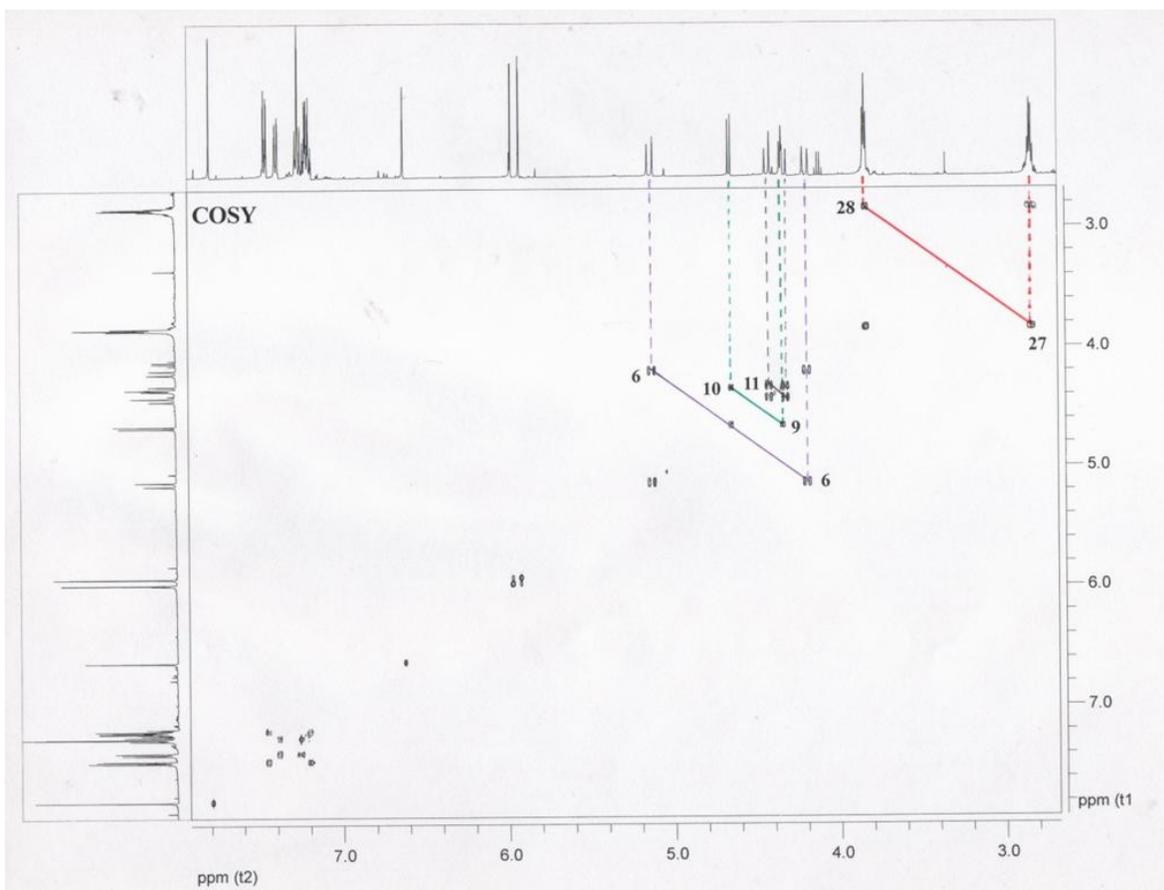
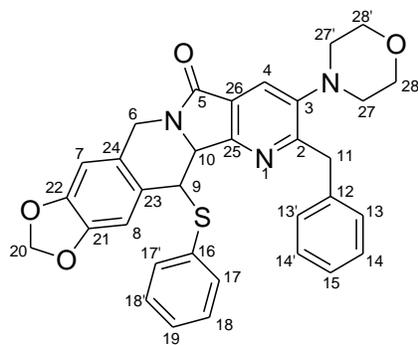
**Figura 24.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.



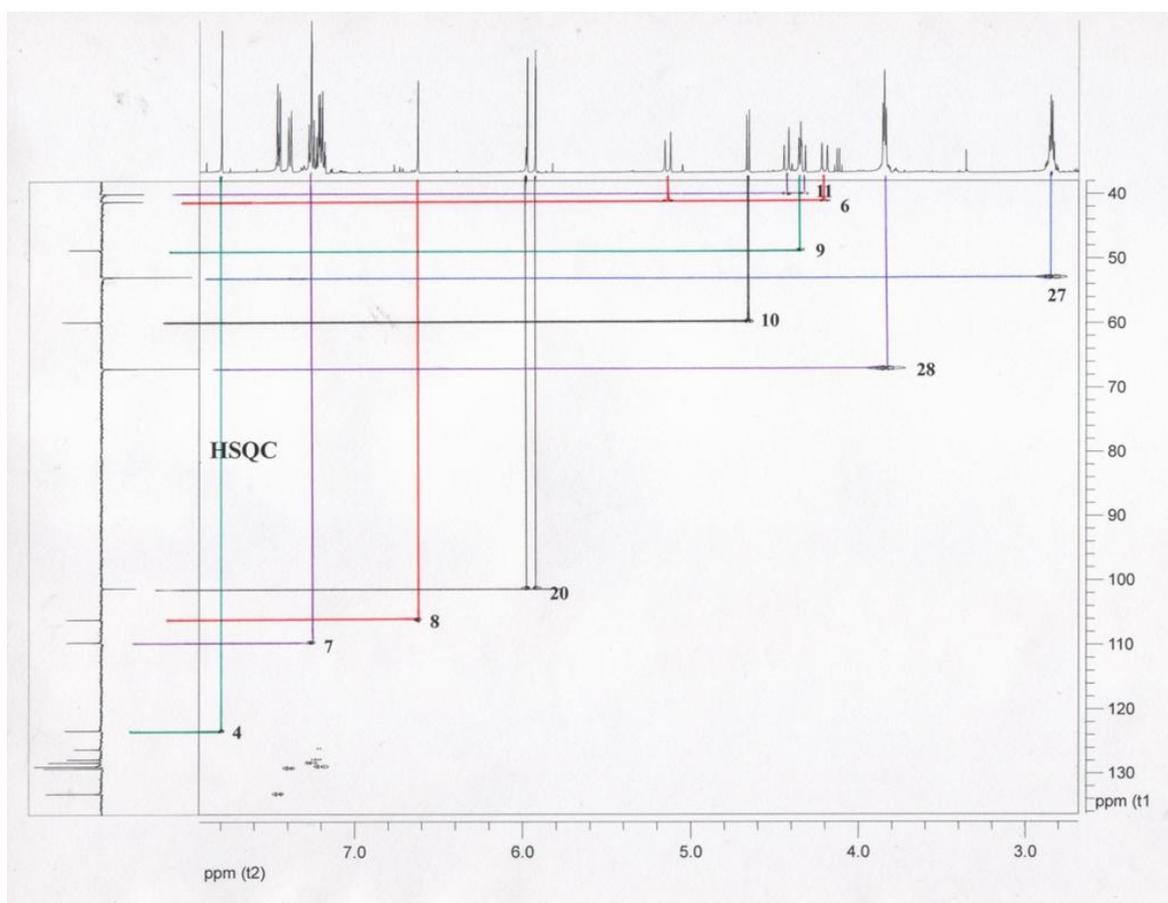
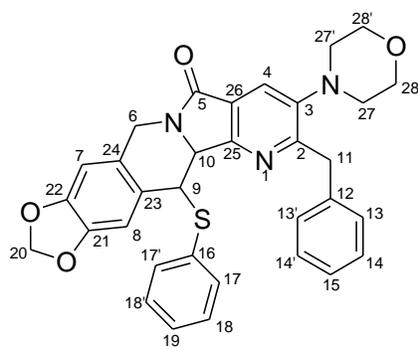
**Figura 25.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.



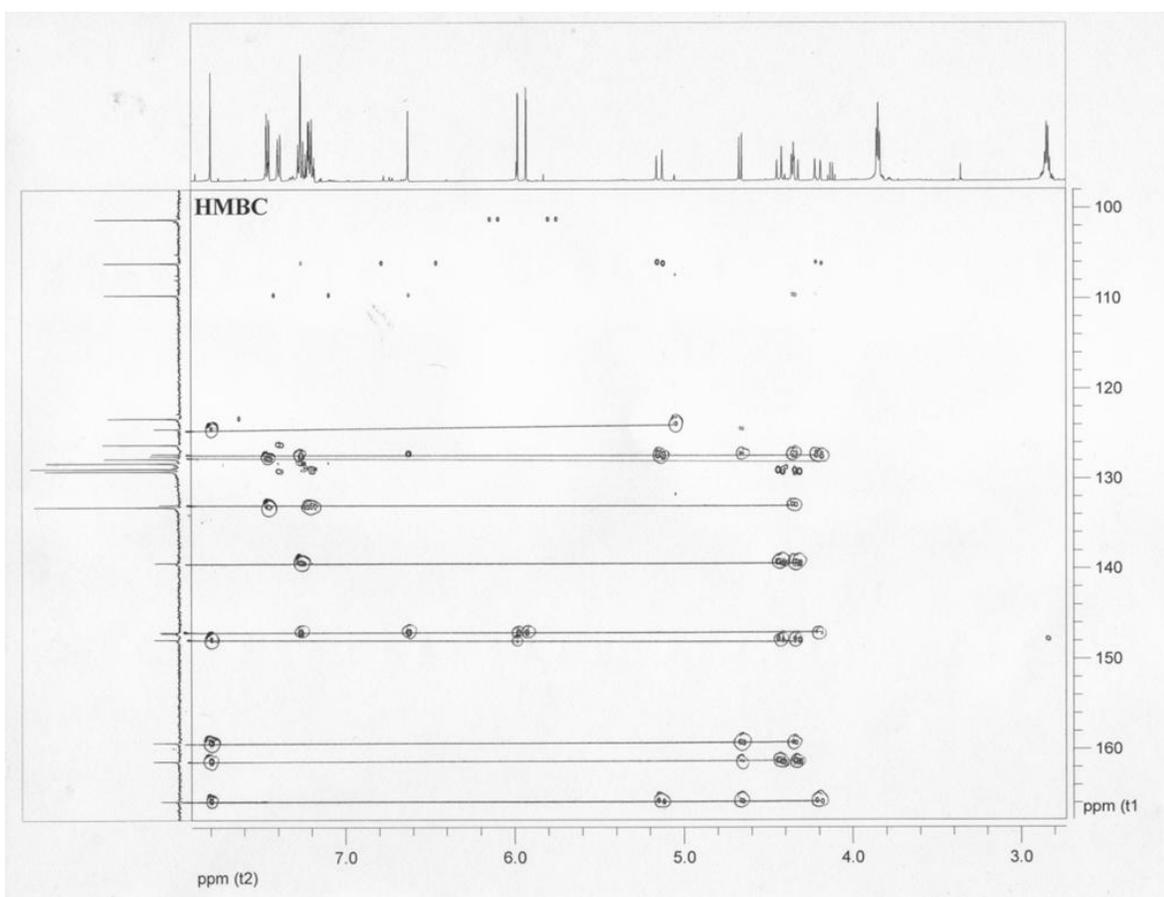
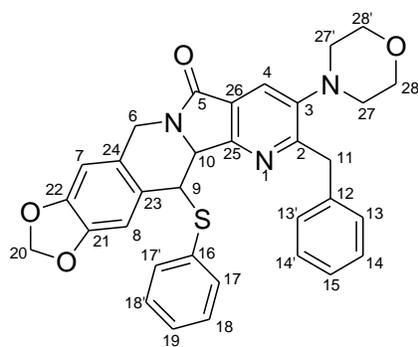
**Figura 26.** Espectro DEPT-135 para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.



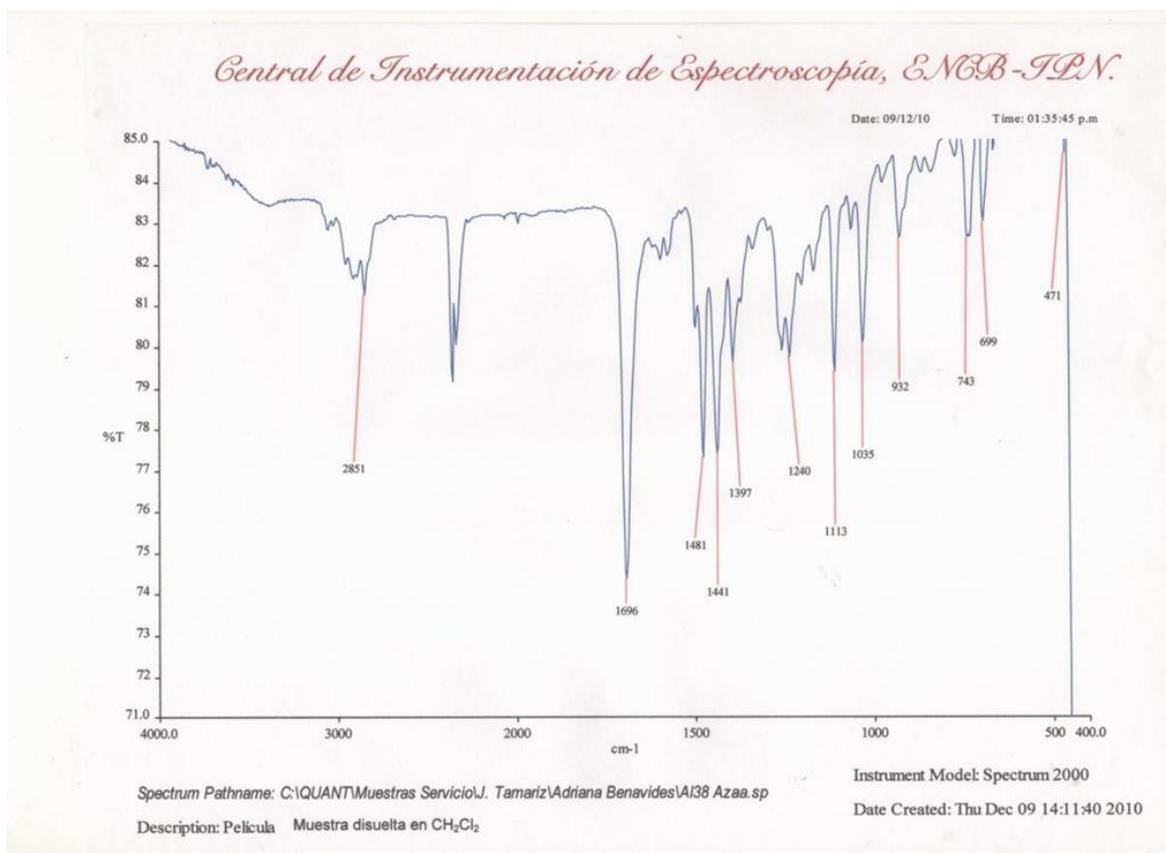
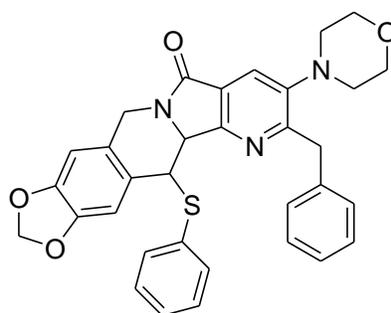
**Figura 27.** Espectro COSY para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.



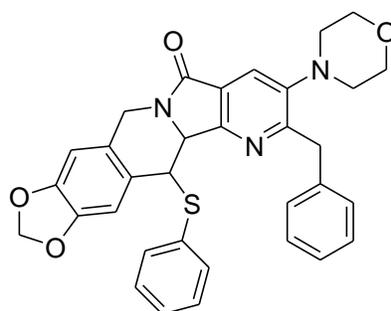
**Figura 28.** Espectro HSQC para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.



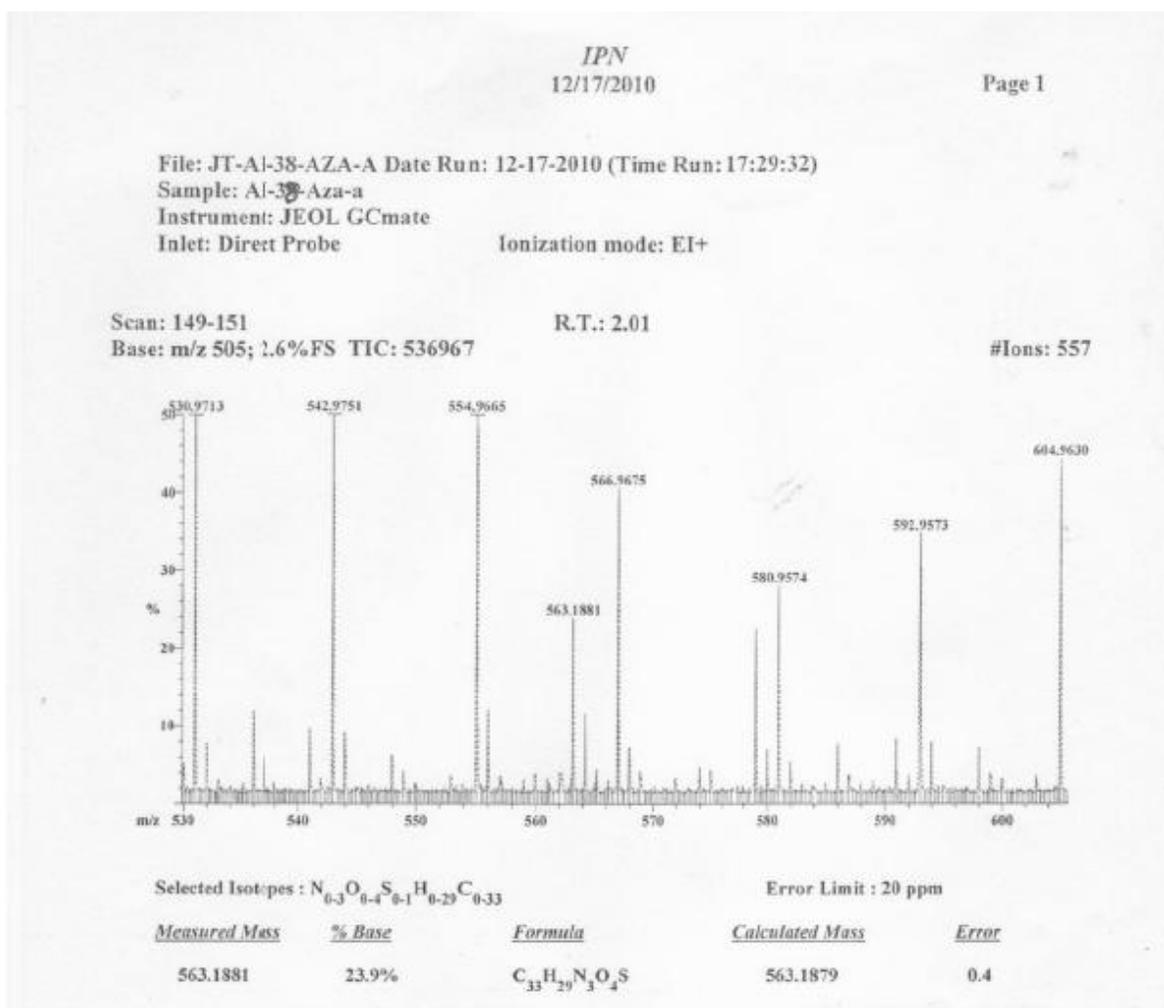
**Figura 29.** Espectro **HMBC** para la tetrahidroisoquinolin-pirrolpiridinona.



**Figura 30.** Espectro de **FT-IR** para la tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinona.

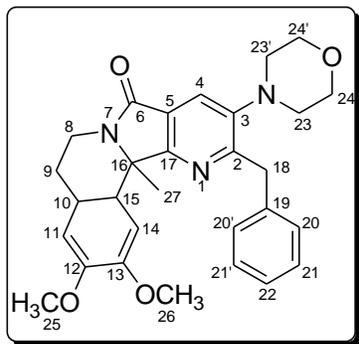


$C_{33}H_{29}N_3O_4S$   
 Masa exacta (ChemDraw): 563.1879



**Figura 31.** Espectro de HRMS para la tetrahydroisoquinolin-pirrolpiridinona.

## Aza-análogo de nuevamina 105a



En un matraz tipo bola de 5 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 21.1 mg (0.034 mmol, 1.0 equiv.) de la 6-(3,4-dimetoxifenetil)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolino-7-((fenilsulfinil)metil)pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en 2.0 mL de diclorometano anhidro, la temperatura se llevó hasta  $-45^{\circ}\text{C}$  y se dejó agitar por 10 minutos. Posteriormente se adicionaron  $25.0\ \mu\text{L}$  (0.172 mmol, 5.0 equiv.) de TFAA. La temperatura se mantuvo por un periodo de 3 horas y 12 horas más a temperatura ambiente, tiempo en el cual concluyó la reacción. Posteriormente se realizaron extracciones al crudo de reacción empleando (3x10 mL) de  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente fue removido a sequedad empleando alto vacio. El crudo fue purificado mediante el uso de una placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla 1:1 de Hex-AcOEt como eluyente. Se aislaron 9.9 mg de un sólido rojo pálido con 60% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (s, 1H, H-4), 7.67 (s, 1H, H-11), 7.27-7.16 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.55 (s, 1H, H-14), 4.67-4.63 (m, 1H, H-8), 4.50 (d, 1H,  $J = 14.5$  Hz, H-18), 4.32 (d, 1H,  $J = 14.5$  Hz, H-18), 3.83-3.79 (m, 7H, H-24, H-25), 3.67 (s, 3H, H-26), 3.42-3.26 (m, 1H, H-8), 3.06-2.99 (m, 1H, H-9), 2.84-2.82 (m, 4H, H-23), 2.76-2.72 (m, 1H, H-9), 1.81 (s, 3H, H-27).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.7 (C-6), 163.5 (C-17), 161.0 (C-2), 148.0 (C-12), 147.7 (C-3), 147.5 (C-13), 139.6 (C-19), 129.6 (C-15), 128.9 (C-20), 128.3 (C-21), 126.2 (C-22), 124.6 (C-10), 123.7 (C-4), 123.1 (C-5), 111.2 (C-14), 109.9 (C-11), 67.2 (C-24), 63.1 (C-16), 55.9 (C-25), 55.8 (C-26), 53.0 (C-23), 40.0 (C-18), 34.7 (C-8), 29.0 (C-9), 27.9 (C-27).

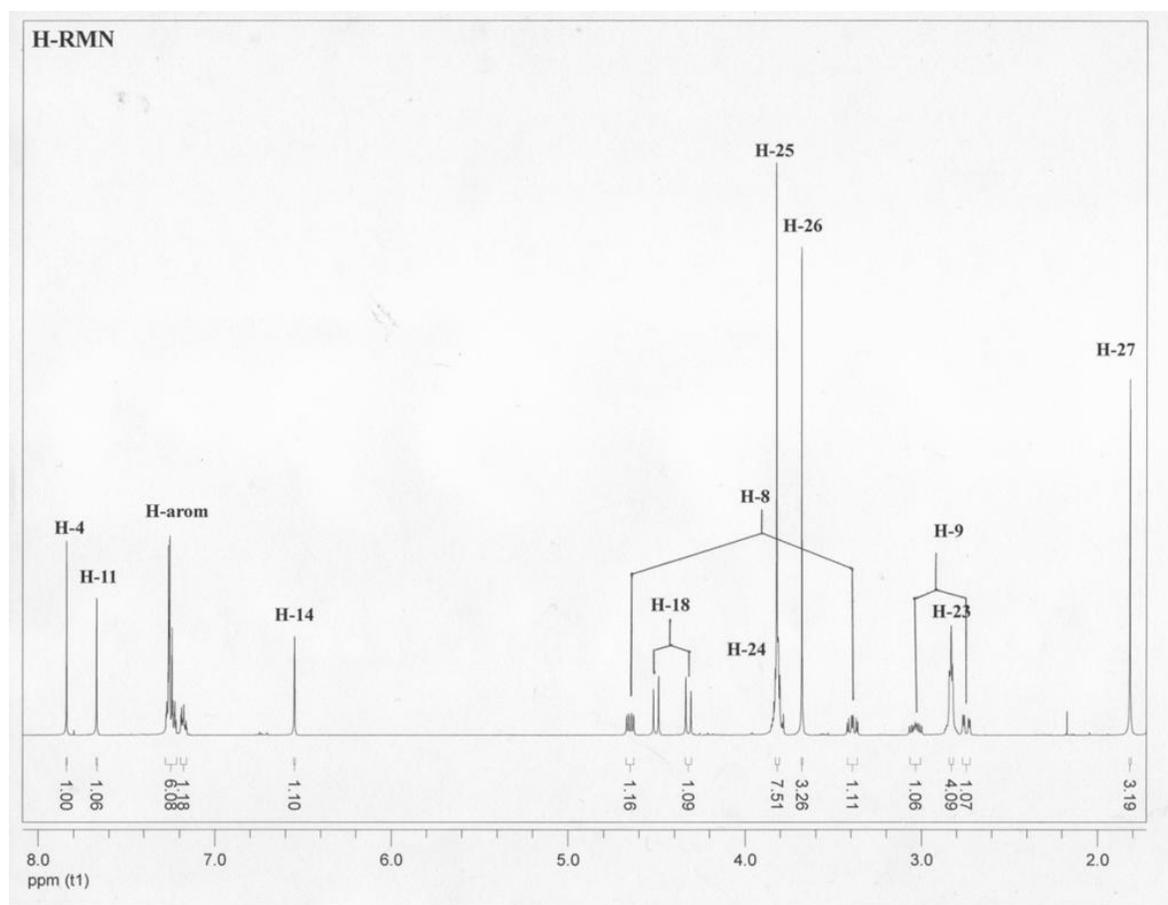
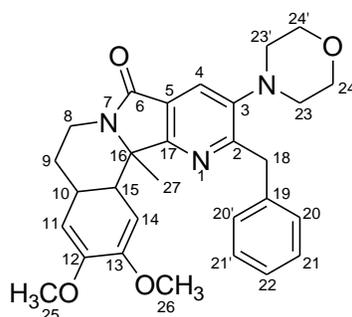
**P. F.** =  $71^{\circ}\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Hex-AcOEt 1:1)

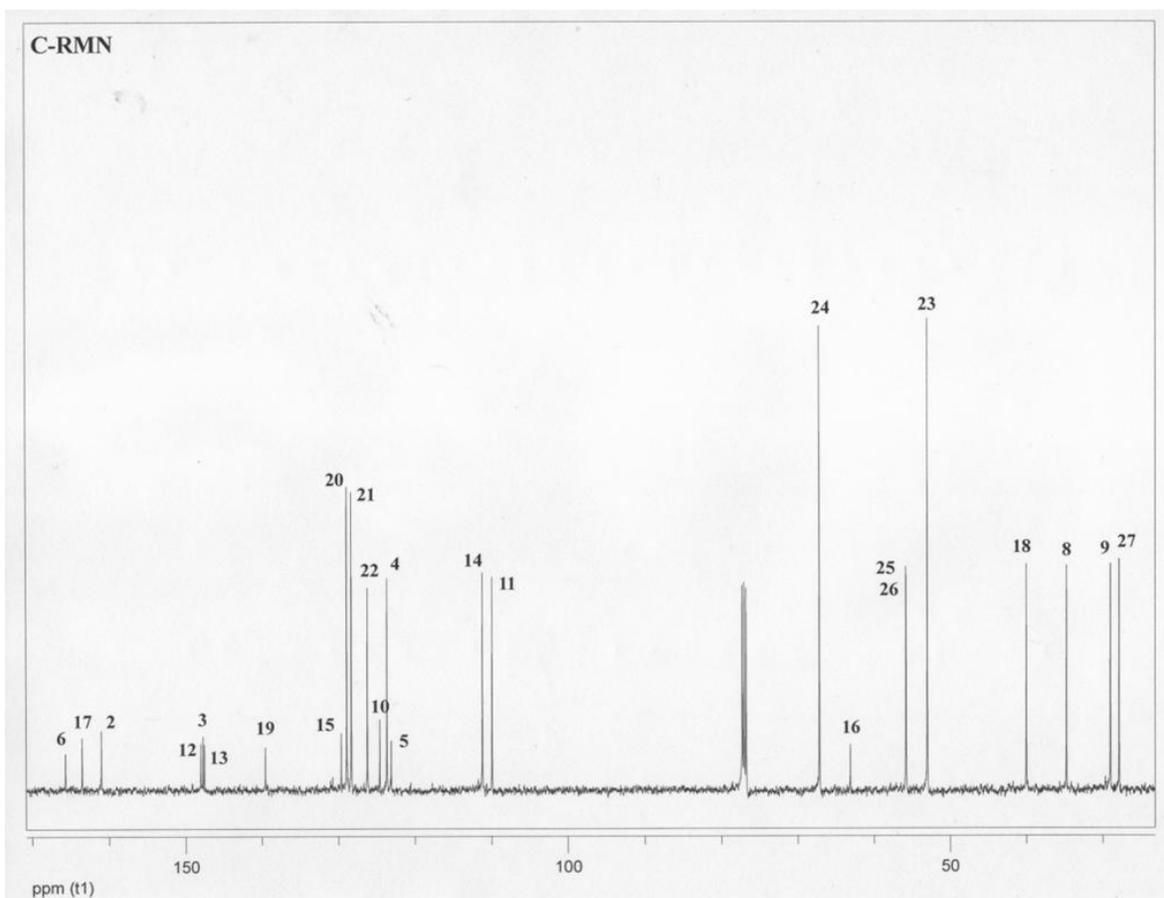
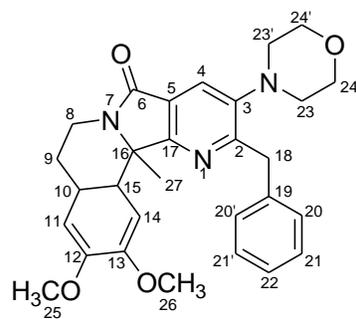
**FT-IR (película en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 2930, 2850, 1693, 1439 cm<sup>-1</sup>

**HRMS;** calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 485.2315, encontrado = 485.2314

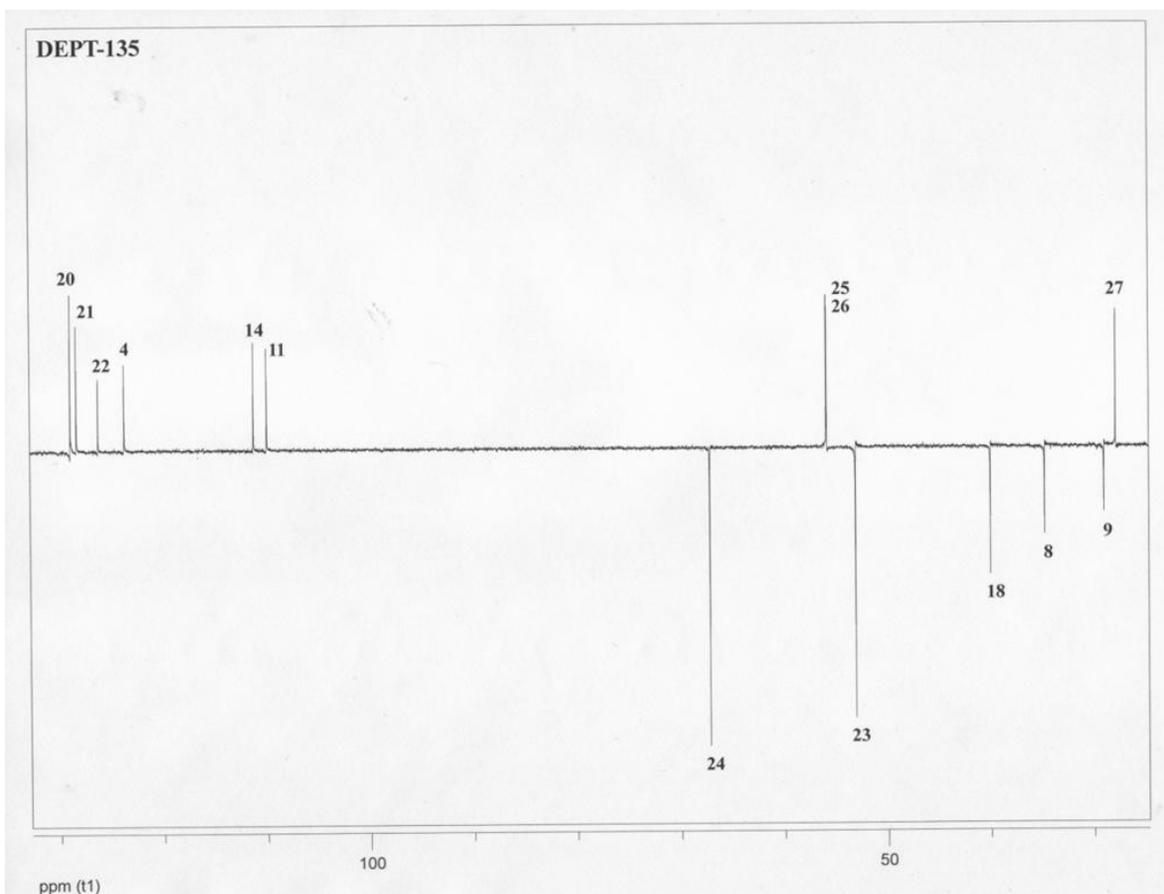
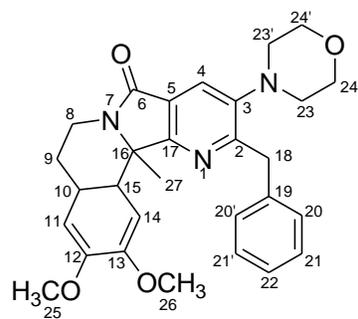
Adicionalmente se presentan las imágenes correspondientes a la caracterización de este aza-análogo de nuevamina.



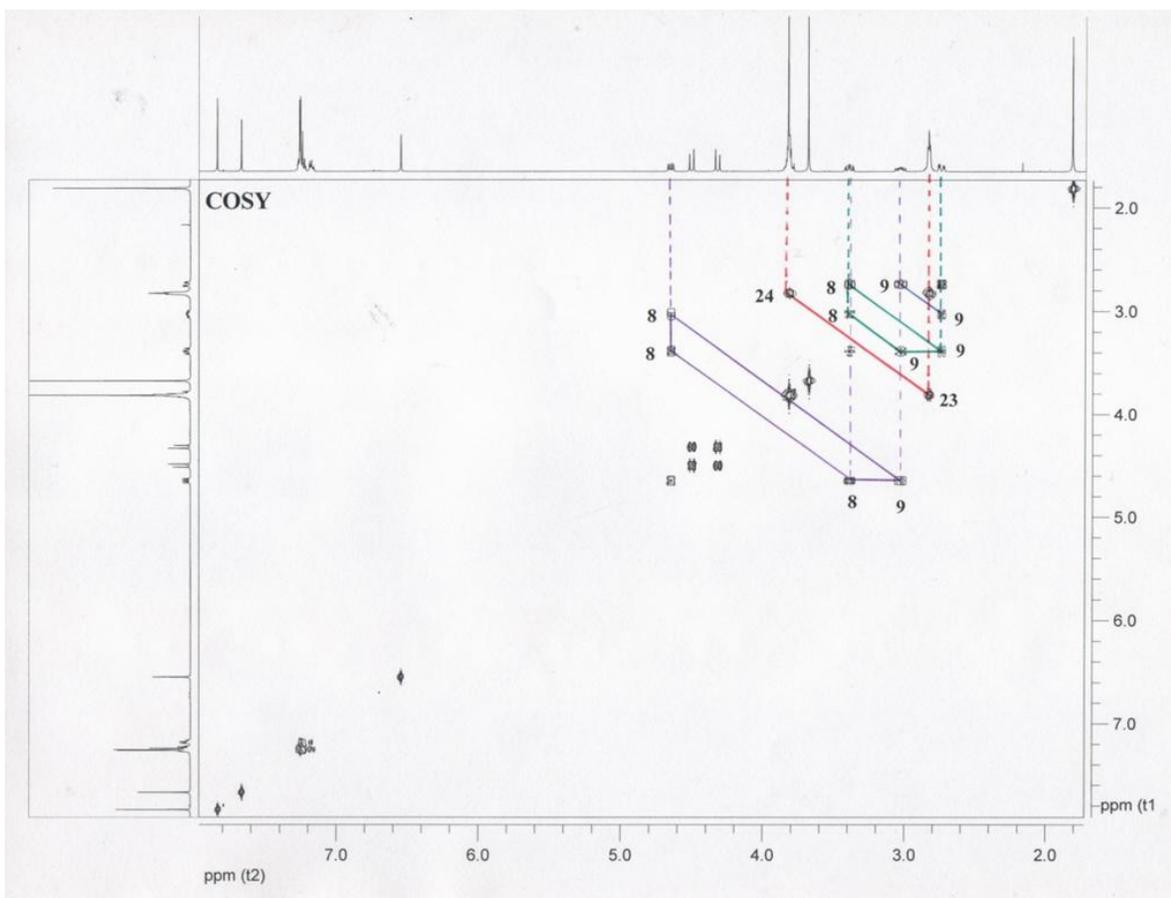
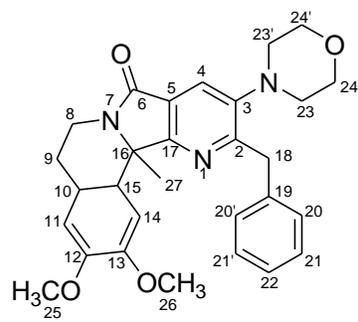
**Figura 32.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN para el aza-análogo de nuevamina.



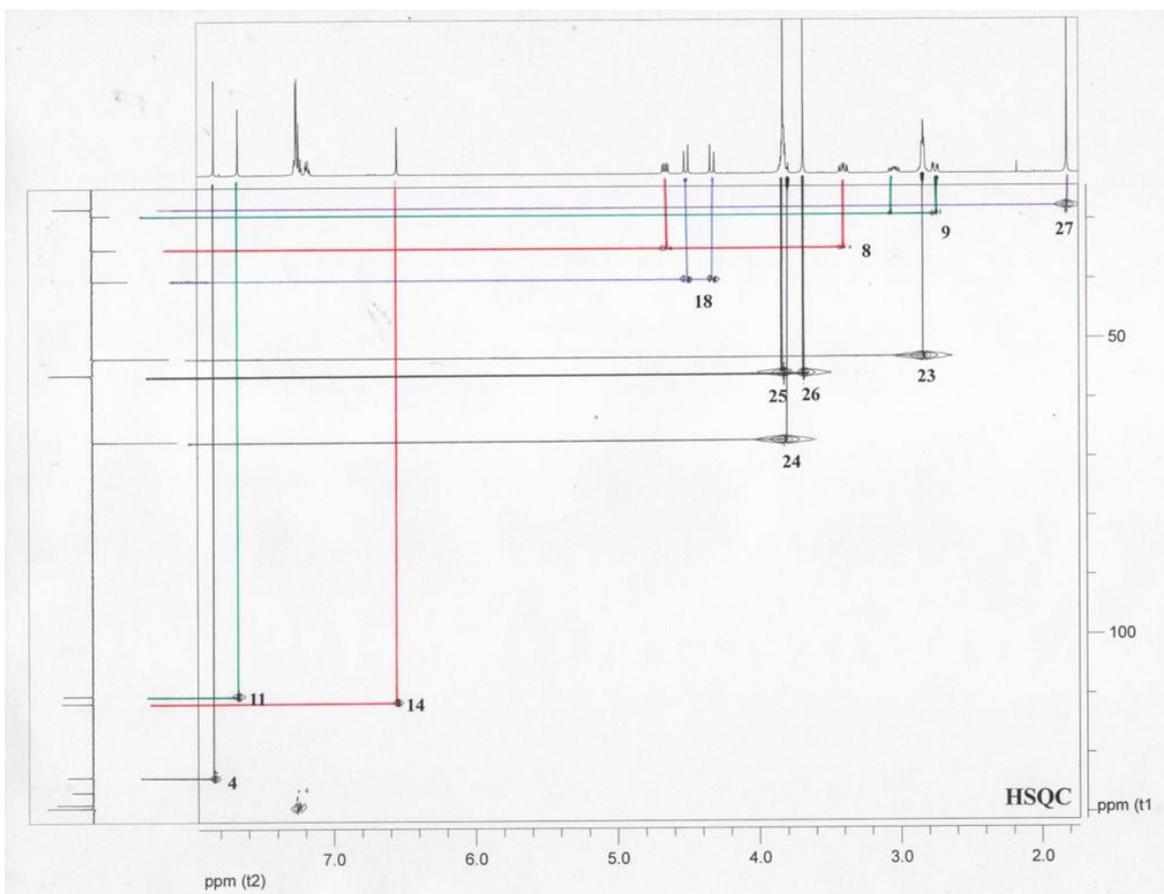
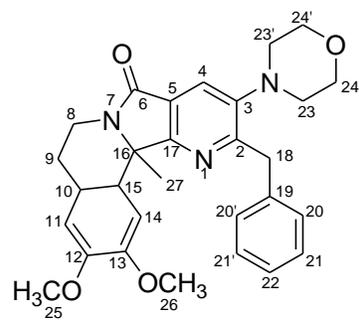
**Figura 33.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN para el aza-análogo de nuevamina.



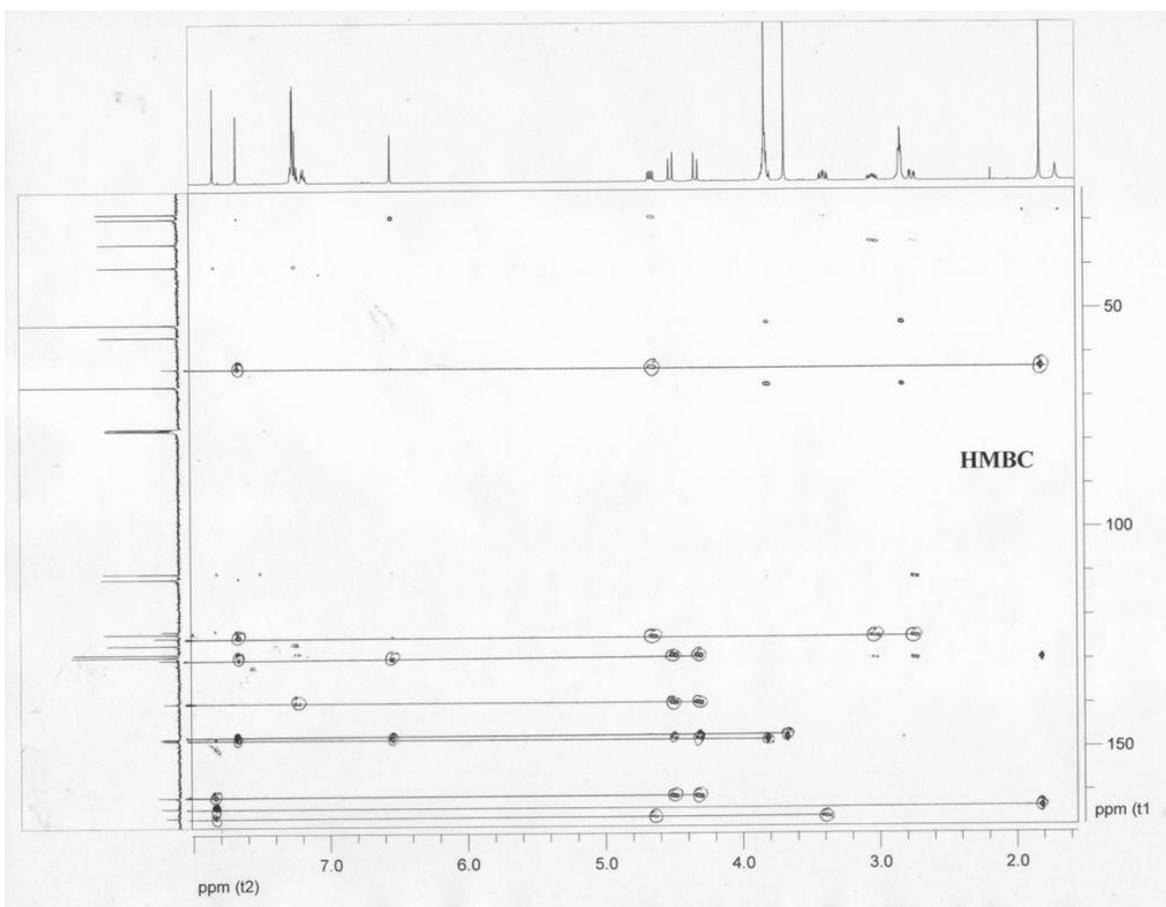
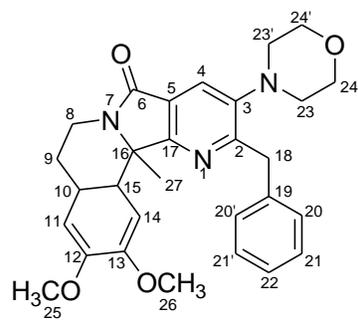
**Figura 34.** Espectro **DEPT-135** para el aza-análogo de nuevamina.



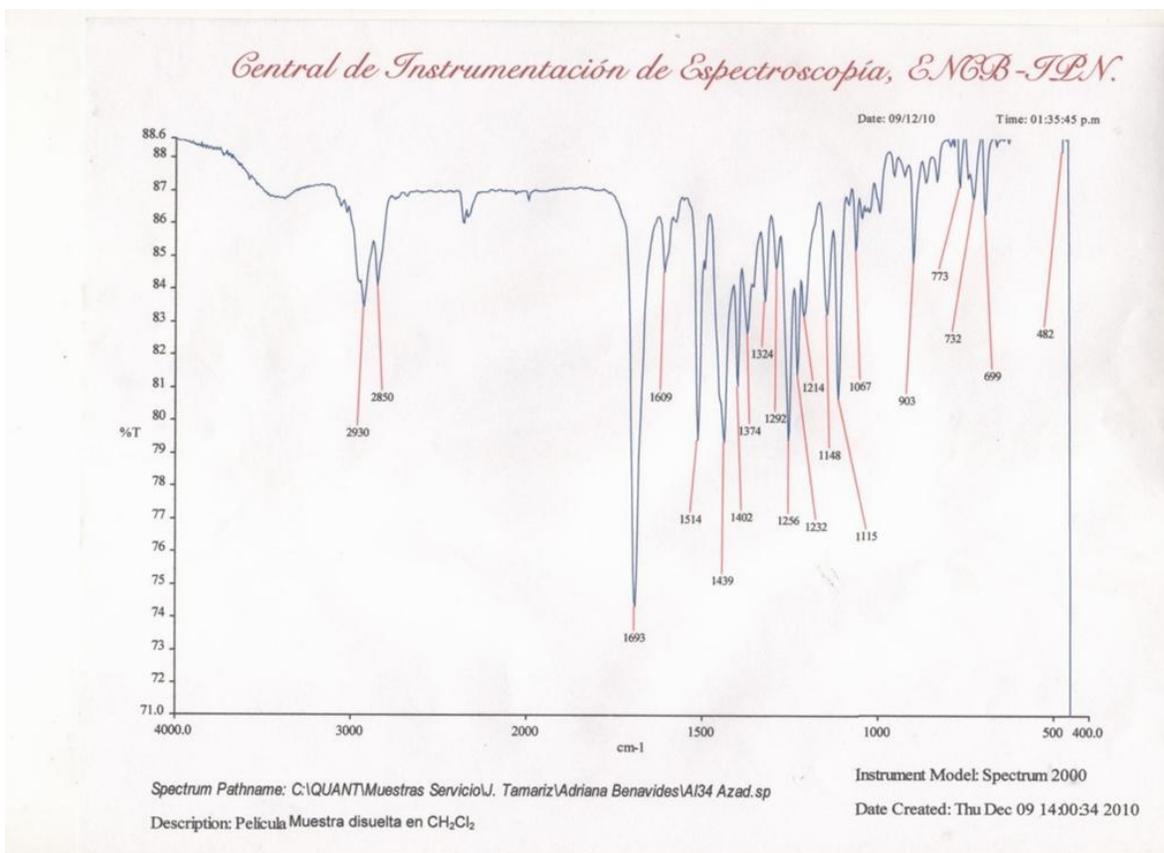
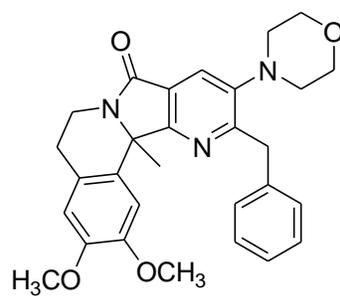
**Figura 35.** Espectro COSY para el aza-análogo de nuevamina.



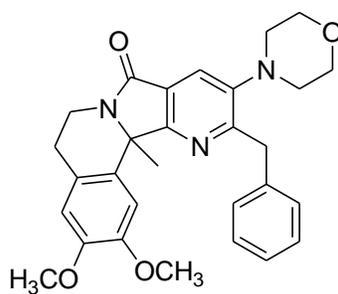
**Figura 36.** Espectro HSQC para el aza-análogo de nuevamina.



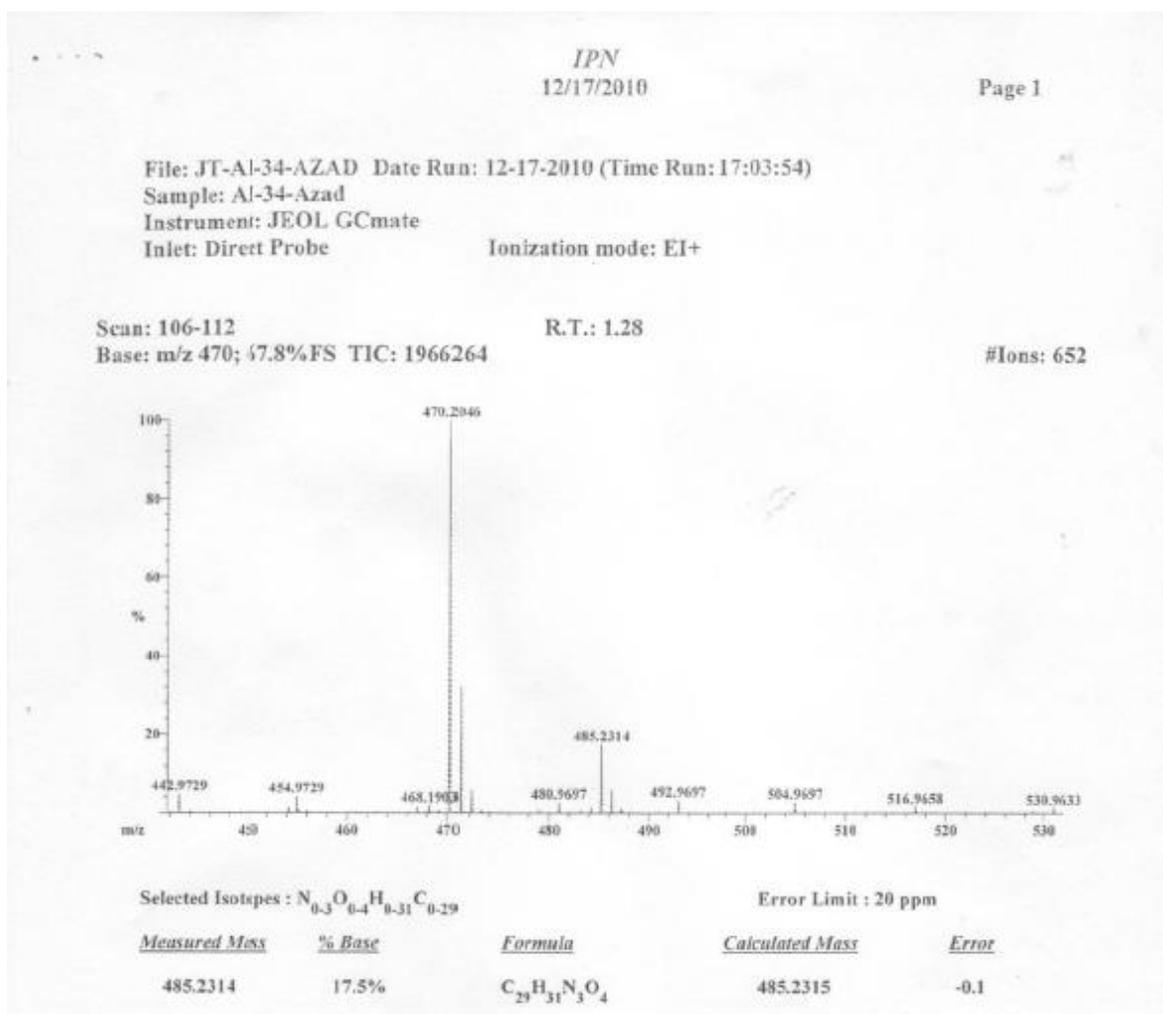
**Figura 37.** Espectro **HMBC** para el aza-análogo de nuevamina.



**Figura 38.** Espectro de **FT-IR** para el aza-análogo de nuevamina.

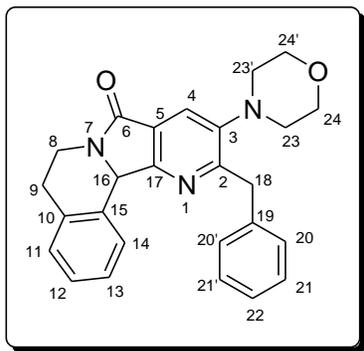


$C_{29}H_{31}N_3O_4$   
 Masa exacta calculada (ChemDraw): 485.2315



**Figura 39.** Espectro de HRMS para el aza-análogo de nuevamina.

## Aza-análogo de nuevamina obtenido mediante un proceso *one pot*



En un matraz tipo bola de 25 mL equipado con agitador magnético y bajo condiciones anhidras, se diluyeron 100  $\mu\text{L}$  (0.885 mmol, 1.0 equiv.) de tetrahidroisoquinolina en 5.0 mL de THF anhidro, la temperatura se llevó a reflujo. Posteriormente se adicionaron 500.0 mg (1.77 mmol, 2.0 equiv.) de IBX y el reflujo se mantuvo por un periodo de 30 minutos. Pasado ese tiempo se adicionaron 216.0 mg (0.885 mmol, 1.0 equiv.) de la 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona y el reflujo nuevamente se mantuvo por un periodo de 60 minutos. Finalmente se adicionaron 105.0 mg (1.062 mmol, 1.2 equiv.) de anhídrido maléico y el reflujo se mantuvo por un periodo de 30 minutos. El avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Al concluir esta, se realizaron extracciones al crudo de reacción empleando (3x5 mL) de  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  seguido de un lavado con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente fue removido a sequedad empleando alto vacio. El crudo fue purificado mediante el uso de una placa preparativa de sílica gel sobre vidrio (20x20 cm) empleando una mezcla 2:1 de Hex-AcOEt como eluyente. Se aislaron 150.2 mg de un sólido blanco (**109**) con 42% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (s, 1H, H-4), 7.33-7.21 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.60 (s, 1H, H-16), 4.63-4.58 (m, 1H, H-8), 4.49 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-18), 4.35, (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, H-18), 3.88-3.83 (m, 4H, H-24), 3.51-3.45 (m, 1H, H-8), 3.12-3.05 (m 1H, H-9), 2.89-2.83 (m, 5H, H-9, H-23).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.4 (C-6), 161.2 (C-17), 158.9 (C-2), 147.8 (C-3), 139.5 (C-19), 133.6 (C-10), 132.6 (C-15), 129.2 (C-20), 129.0 (C-14), 128.3 (C-21), 127.4 (C-11), 126.9 (C-12), 126.4 (C-13), 126.2 (C-22), 124.6 (C-5), 123.5 (C-4), 67.2 (C-24), 59.2 (C-16), 53.0 (C-23), 40.0 (C-18), 37.7 (C-8), 29.3 (C-9).

P. F. = 63 °C

R<sub>f</sub> = 0.18 (Hex-AcOEt 1:1)

HRMS; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 411.1947, encontrado = 411.1956

Adicionalmente se presentan las imágenes correspondientes a la caracterización del aza-análogo de nuevamina

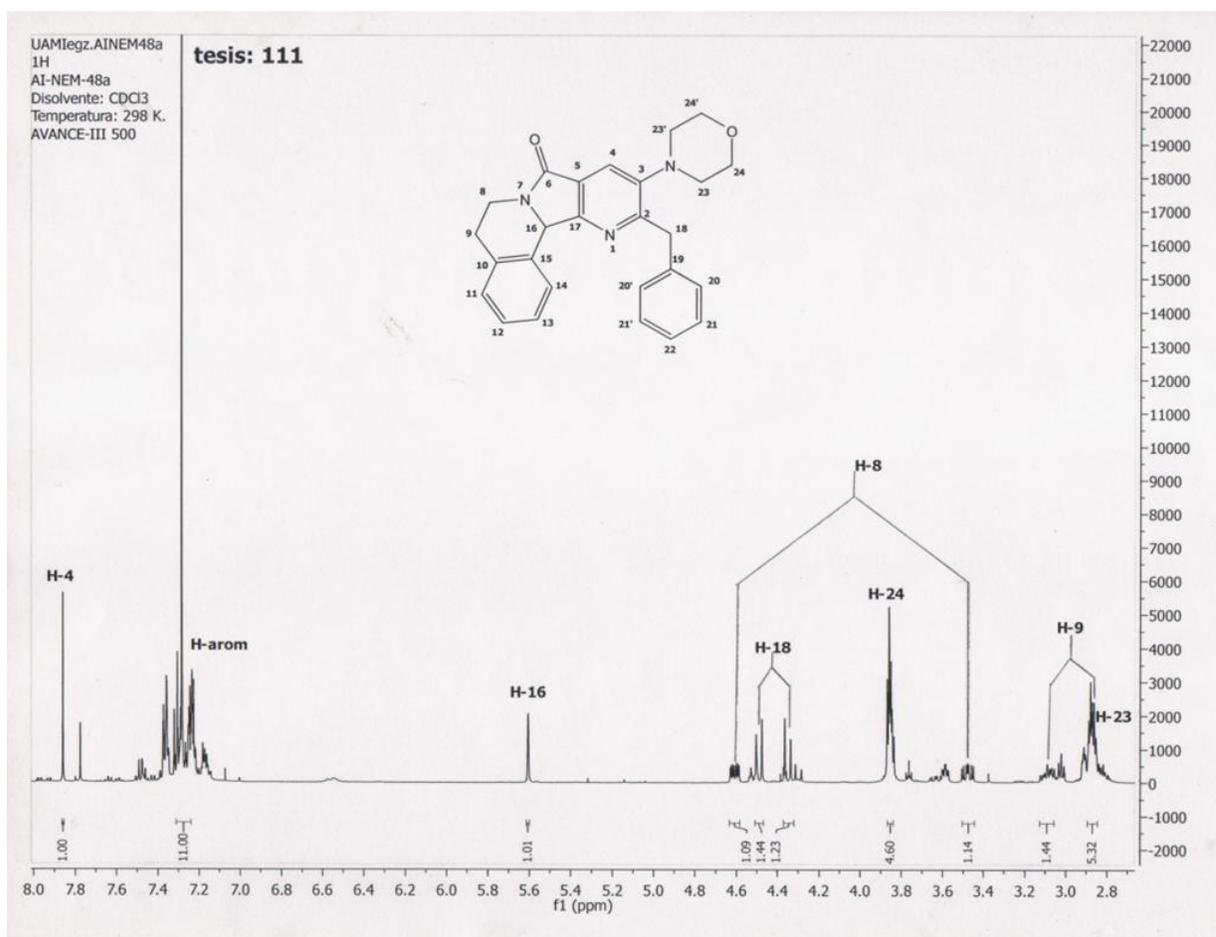
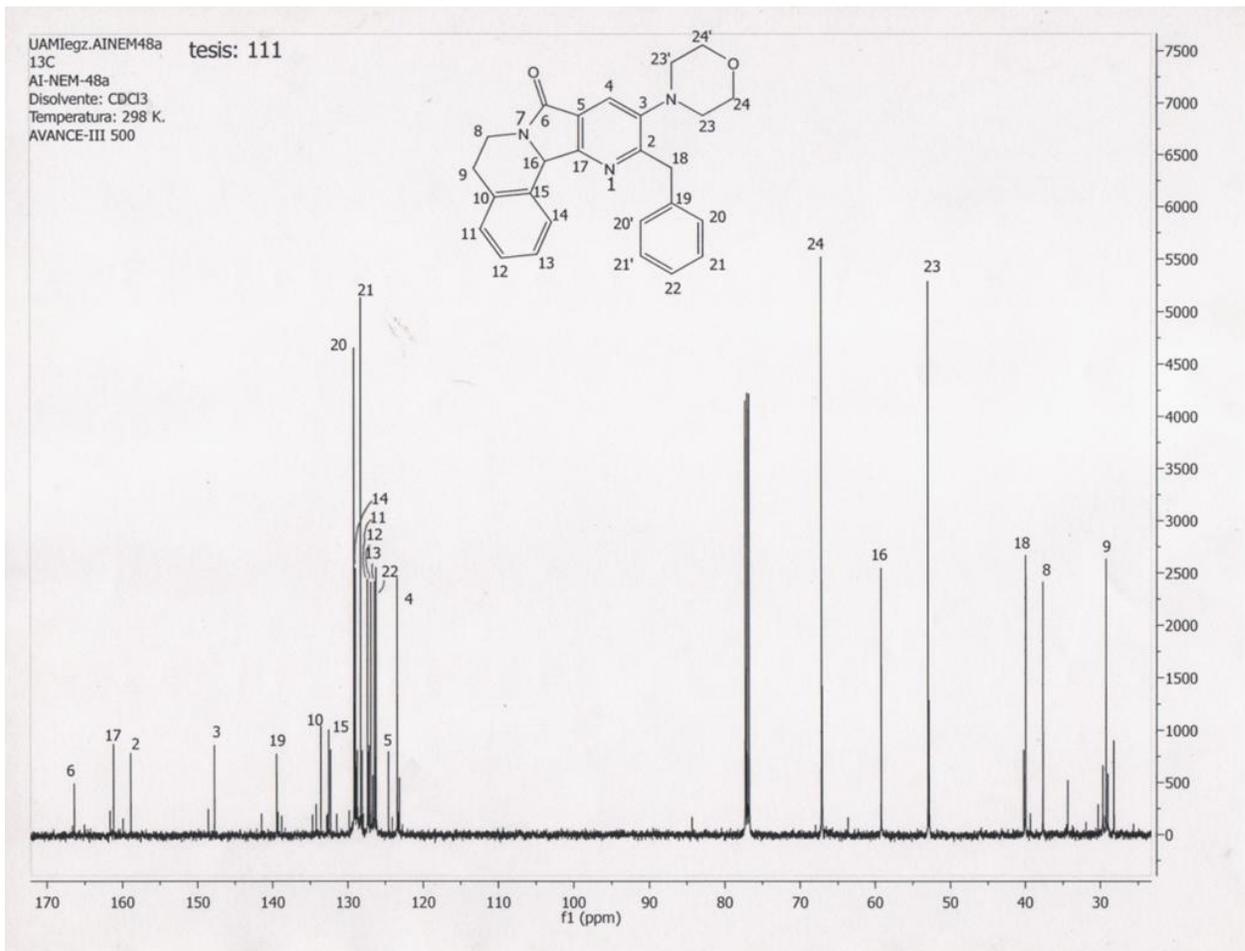
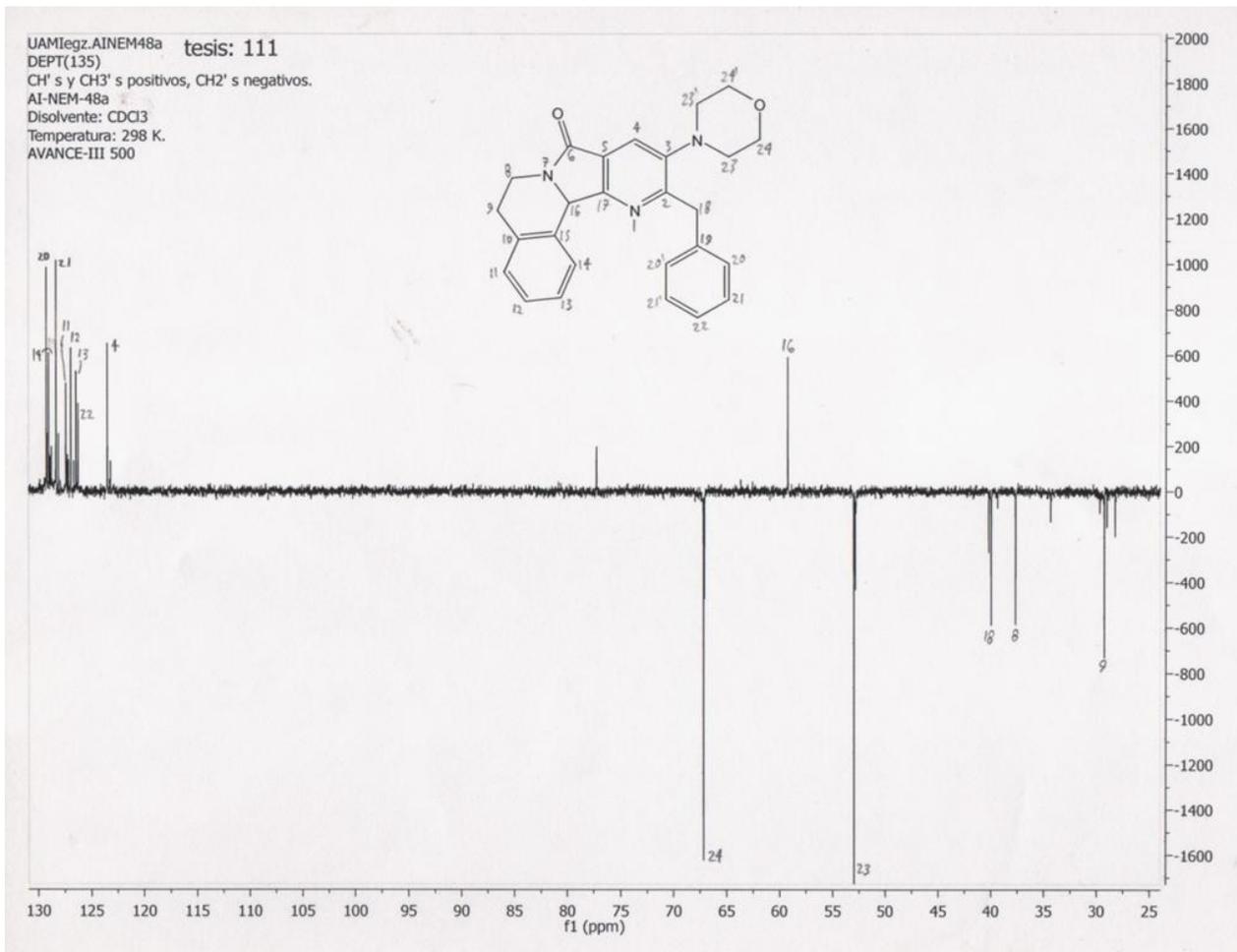


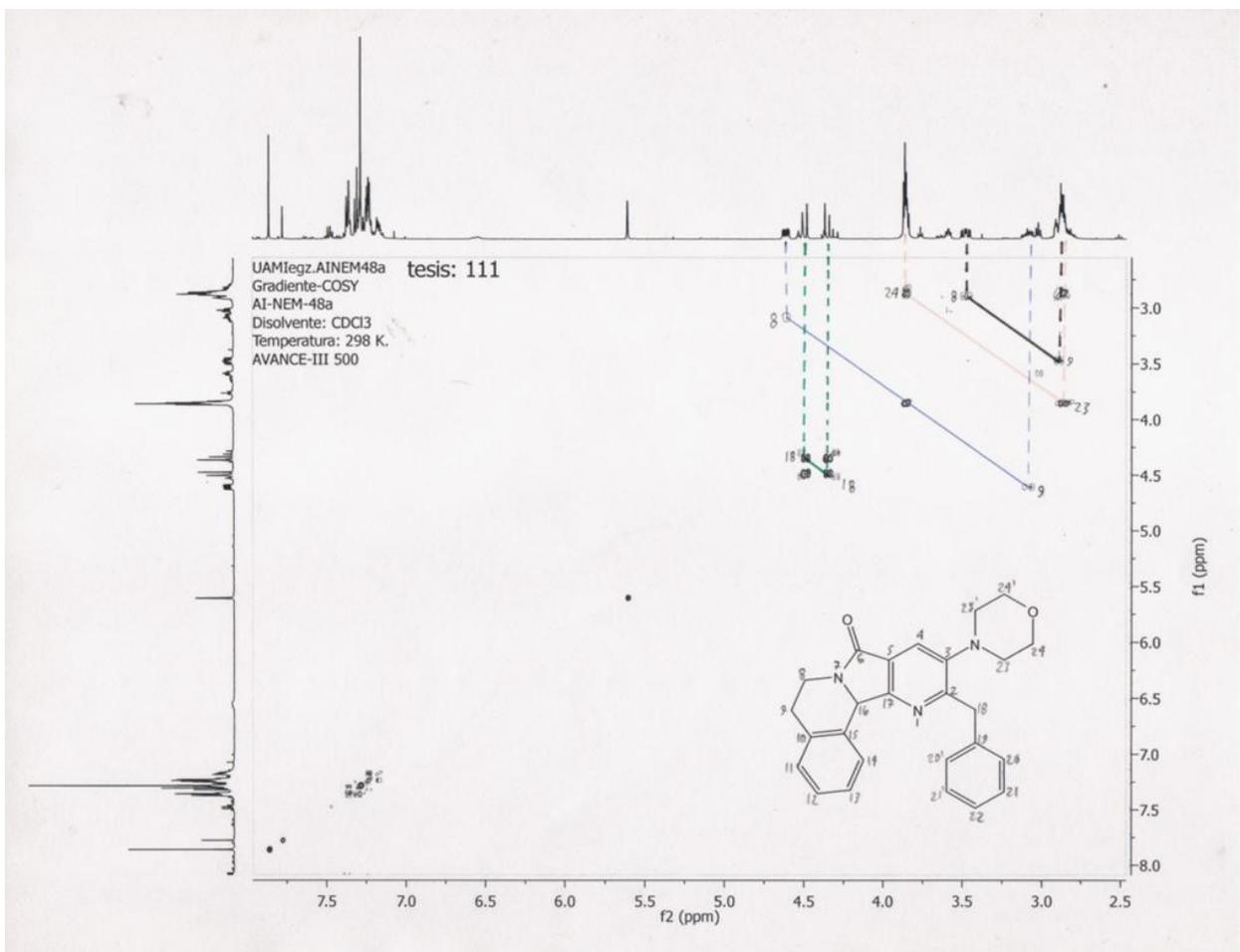
Figura 40. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN para el aza-análogo de nuevamina.



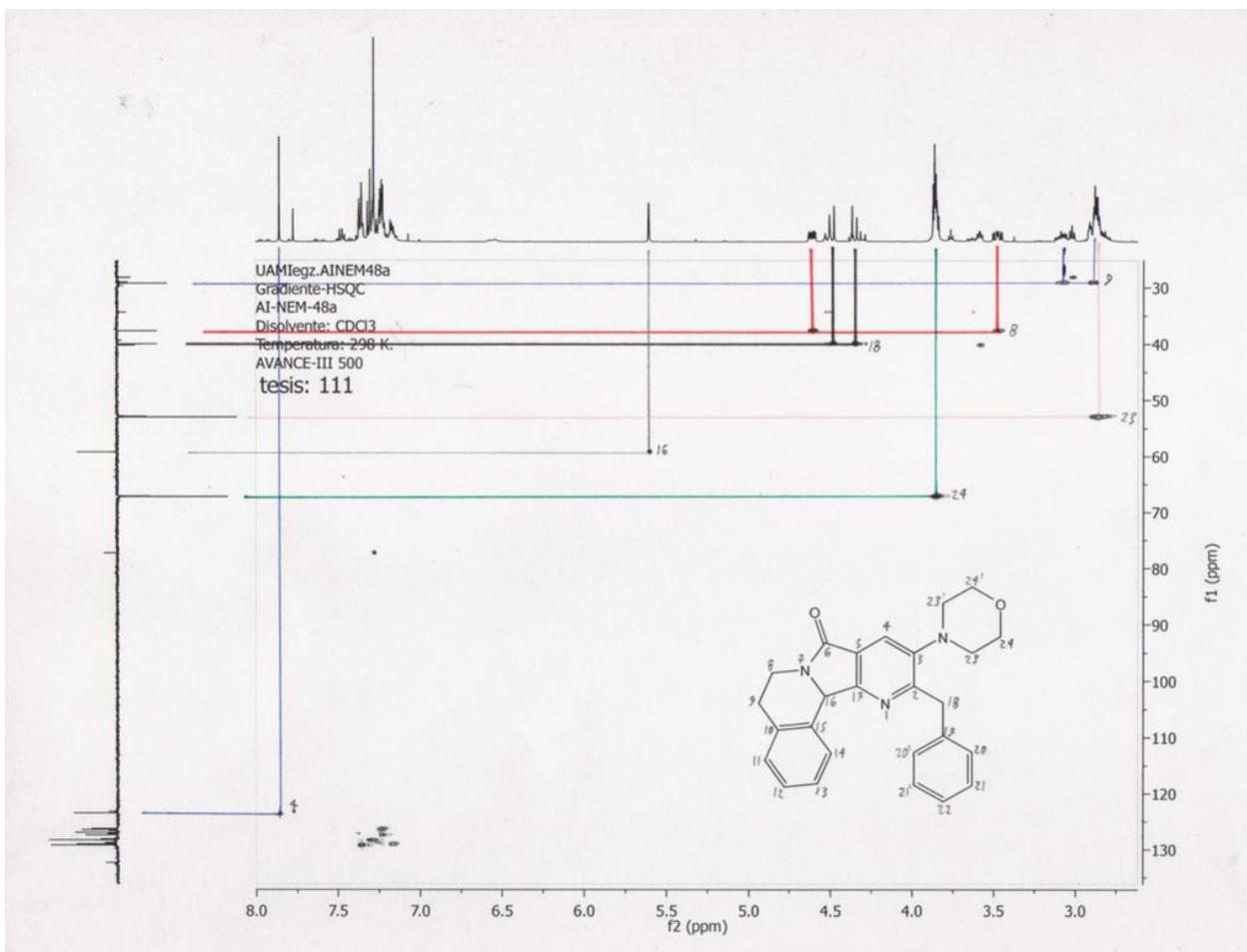
**Figura 41.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN para el aza-análogo de nevirapina.



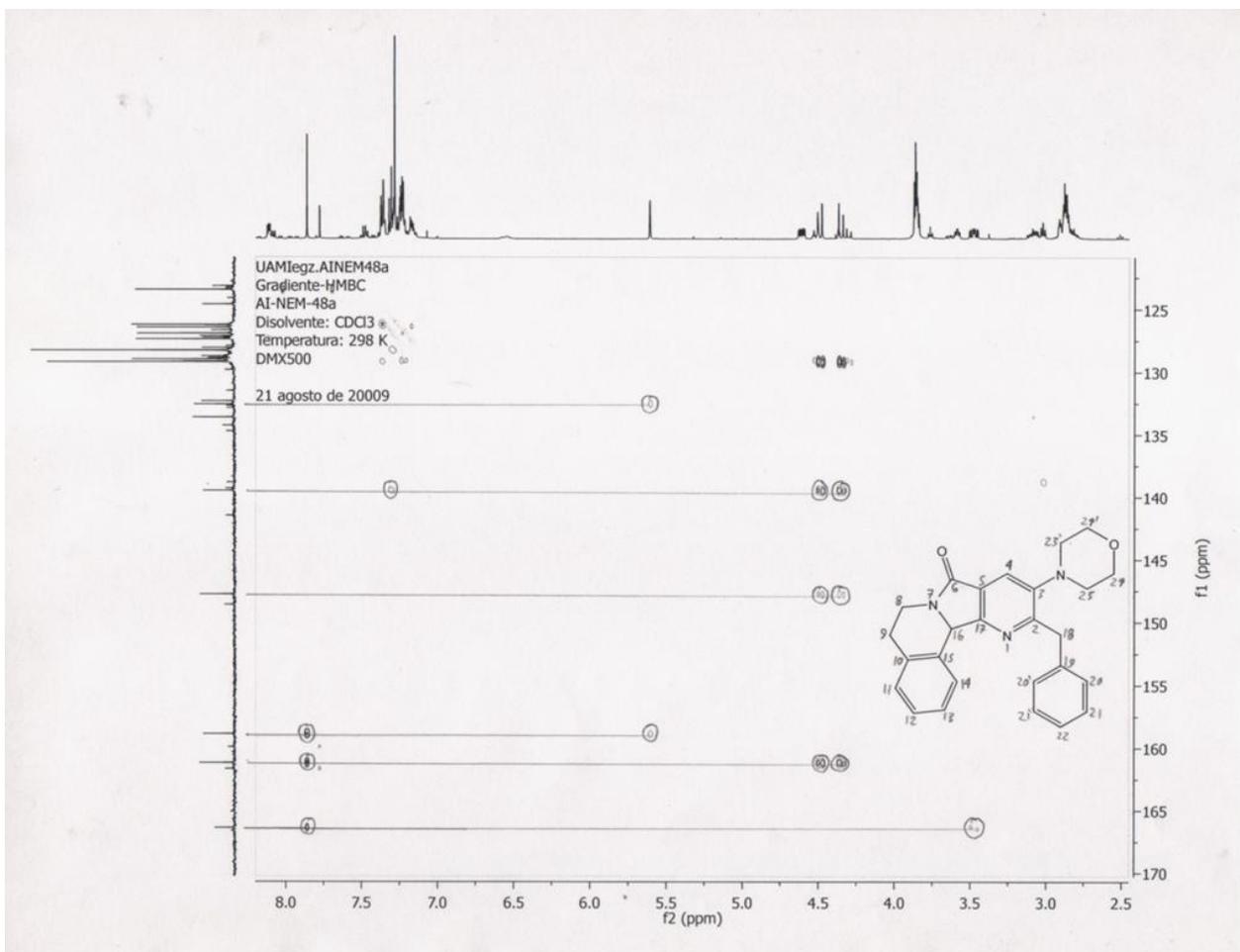
**Figura 42.** Espectro DEPT-135 para el aza-análogo de nuevamina.



**Figura 43.** Espectro COSY para el aza-análogo de nuevamina.



**Figura 44.** Espectro HSQC para el aza-análogo de nuevamina.



**Figura 45.** Espectro **HMBC** para el aza-análogo de nuevamina.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.
- 2.- Baumgart, P.; Cansi, G.; Hanashiro, T.; Doezema, L.; Siniawski, T. M. *Lubrication Science* **2010**, *22*, 393.
- 3.- Ono, T.; Fuji, S.; Nobori, T.; Lehn, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, *42*, 4360.
- 4.- Xu, Z.; Du, X.; Gu, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2003**, *35*, 439.
- 5.- Scalzo, M.; Biava, M.; Cerreto, F.; Porreta, G. C.; Mercantini, R.; Fanelli, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 537.
- 6.- Yang, J.; Li, L.; Wang, C. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6060.
- 7.- Harcz, P. De Voghel, S.; Vromman, V. *Food Additives and Contaminants* **2007**, *24*, 713.
- 8.- Shimoda, K.; Kondo, Y.; Akagi, M.; Abe, K.; Hamada, H. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 570.
- 9.- Scott P. Runyon, Philip D. Mosier, Bryan L. Roth, Richard A. Glennon and Richard B. Westkaemper. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6808.
- 10.- Bárbara, C. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684.
- 11.- Wilson, R. M.; Danishefski, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6032.
- 12.- (a) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449. (b) Franzén, R. J. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195. (c) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 383.
- 13.- Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions* ©Wiley-VCH, Weinheim, 2005. ISBN: 3-527-30806-7.
- 14.- Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- 15.- Pan, S. C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622.

- 16.- (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Yue, T.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9454. (c) Wang, S. X.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388.
- 17.- Yue, T.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6717.
- 18.- Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J. M.; Herpin, T.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227.
- 19.- Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *56*, 332.
- 20.- Garçon, S.; Vassiliou, S.; Cavicchioli, M.; Hartmann, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4069.
- 21.- (a) Kobayashi, J.; Murayama, T.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4833. (b) Wang, Y.; dong, X. Y.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090.
- 22.- (a) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584. (b) Braekman, J. C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M.; Van Hecke, P.; Declercq, J. M.; Sinnwell, V.; Francke, W. *Naturforsch* **1987**, *42c*, 627.
- 23.- (a) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lyzenko, Z.; Joullié, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 857. (b) Bowers, M. M.; Carroll, P.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355.
- 24.- Dömling, A. *Comb. Chem. High Througput Screen* **1998**, *1*, 1.
- 25.- (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1113. (b) Lygin, A. V.; Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094. (c) García-González, M. C.; González-Zamora, E.; Santillan, R.; Farfán, N. *Synlett* **2011**, *3*, 308.
- 26.- Brittany L. Hayes *Microwave Synthesis CEM® Publishing*, EE. UU. 2002, ISBN: 0-9722229-0-1.

- 27.- (a) Rafael Martínez Palou *Química en Microondas CEM® Publishing*, EE. UU. 2006.  
(b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
- 28.- Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.
- 29.- Leadbeater, N.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888.
- 30.- Maleczka, R. E.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2003**, *2*, 3655.
- 31.- Bodgal, D. *J. Chem. Res.* **1998**, 468.
- 32.- Cotteril, I. C.; Usiatinski, A. Y.; Arnold, J. M.; Clark, D. S.; Dordick, J. S.; Michels, P. C.; Khmelnitsky, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1117.
- 33.- Dansk, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957.
- 34.- Tye, H.; Whittaker, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184.
- 35.- Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P. Lebrun, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6169.
- 36.- Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Hoarau, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491.
- 37.- Yoneda, R.; Sakamoto, Y.; Oketo, Y.; Minami, K.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3749.
- 38.- Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7591.
- 39.- Grigg, R.; Savic, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3003.
- 40.- Kim, G.; Kim, J. H.; Kim, W. J.; Kim, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8207.
- 41.- Brown, D.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8137.
- 42.- Gámez-Montaña, R.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2002**, *20*, 2448.
- 43.- Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599.
- 44.- Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 767.

- 45.- Sahakitpichan, P.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4169.
- 46.- Comins, D. L.; Schilling, S.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 95.
- 47.- Ishibashi, H.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 817.
- 48.- Honda, T.; Sakamaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6823.
- 49.- Fuchs, J. R.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3923.
- 50.- Nguouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.
- 51.- Alonso, R.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2925.
- 52.- Wakchaure, P. B.; Easwar, S.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1786.
- 53.- Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3437.
- 54.- Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.
- 55.- (a) Ozanne-Baudenon, A.; Quideau, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5869. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.
- 56.- Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 57.- Fayol, A.; Housseman, C.; Sun, X.; Janvier, P.; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Synthesis* **2005**, 161.
- 58.- Volonterio, A.; Ramírez de A., C.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2161.
- 59.- Denmark, S.; Thorarensen, A.; Middleton, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8266.
- 60.- Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560.
- 61.- Cuny, G.; Gámez-Montaño, R.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4879-4885.

- 62.- (a) Gámez-Montaña, R.; González-Zamora, E.; Potier, P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6351. (b) González-Zamora, E.; Fayol, A.; Bois-Choussy, M; Chiaroni, A.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1684-1685.
- 63.- Kobayashi, S.; Sigiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.
- 64.- Bousquet, T.; Fleury, J. F.; Daïch, A.; Netchitaïlo, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 706.
- 65.- Zamudio-Medina, A.; García-González, M. C.; Padilla, J.; González-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4837.
- 66.- Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, 5<sup>th</sup> edition. ©Longman scientific & technical, Essex 1989. ISBN: 0-470-21414-7.



## A short microwave-assisted synthesis of tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones by a triple process: Ugi-3CR-aza Diels–Alder/S-oxidation/Pummerer

Alejandro Islas-Jácome<sup>a</sup>, Eduardo González-Zamora<sup>a,\*</sup>, Rocío Gámez-Montaño<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina Iztapalapa, C.P. 09340, México D.F., Mexico

<sup>b</sup>Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Gto., Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 June 2011  
Revised 28 July 2011  
Accepted 28 July 2011  
Available online 5 August 2011

#### Keywords:

Microwave-assisted synthesis  
Tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones  
Ugi-3CR  
Aza Diels–Alder cycloaddition  
S-oxidation  
Pummerer cyclization

### ABSTRACT

A series of tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones were prepared from an easily accessible aldehyde, a commercially available amine, a readily isolable isonitrile, and maleic anhydride via a triple process: Ugi-3CR-aza Diels–Alder/S-oxidation/Pummerer. The combination of a multicomponent Ugi-type reaction with other post-functionalization processes provides a powerful tool for the preparation of fused polyheterocyclic compounds.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The chemistry of heterocyclic compounds has assumed an important role in recent years.<sup>1</sup> Nitrogenated heterocyclic compounds are an integral part of numerous drugs and natural products,<sup>2</sup> and the majority of these latter exhibit biological activity.<sup>3</sup> For these reasons, several synthetic methodologies have been developed for preparing natural products.<sup>4</sup> Synthetic methodologies, such as multicomponent reactions (MCR's) have been used to achieve advanced intermediates for the synthesis of compounds with biological activity.<sup>5</sup> In this context, a combination of multicomponent reactions<sup>6</sup> and an efficient post-transformation, typically involving a ring-forming process, has provided a powerful tool to the synthesis of highly functionalized heterocyclic compounds.<sup>7</sup> Indeed, multicomponent reactions that combine three or more reactants together during a single ordered event offer not only molecular complexity and diversity in each step, they also enable the matching of functionalities that are suitable for further transformations. The reaction times and yields of MCR's can greatly benefit from the use of microwave (MW) irradiation.<sup>8</sup>

Several post-transformations of Ugi products have been reported, including cyclocondensations,<sup>9</sup> radical cyclizations,<sup>10</sup> S<sub>N</sub>Ar's,<sup>11</sup> S<sub>N</sub>2's,<sup>12</sup> cycloadditions,<sup>13</sup> and metathesis reactions.<sup>14</sup>

\* Corresponding authors. Tel.: +52 55 58044913; fax: +52 55 58044666 (E.G.); tel.: +52 473 7320006x8191; fax: +52 473 7320006x8168 (R.G.).

E-mail addresses: [egz@xanum.uam.mx](mailto:egz@xanum.uam.mx) (E. González-Zamora), [rociogm@quijote.ugto.mx](mailto:rociogm@quijote.ugto.mx) (R. Gámez-Montaño).

Recently, we focused on the preparation of compound libraries using multicomponent processes, such as Ugi-type reactions combined with other post-functionalization techniques, such as free-radical cyclizations.<sup>15</sup> We also focused on the preparation of synthetically nitrogenated analogs of important natural products in medicinal chemistry. In this context, one of our goals has been to develop synthetic routes to compounds with the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinone skeleton, which is an aza-analog of the tetrahydroisoquinolin-isoindolinone skeleton that may exhibit biological activity. The preparation of these compounds presents an attractive challenge.<sup>16</sup>

In 1997, Grigg and co-workers<sup>17</sup> reported the synthesis of the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinone **1** using a palladium-catalyzed cascade cyclization–Friedel–Crafts alkylation approach in 71% yield (Figure 1).

In 2002, Gámez-Montaño and Zhu<sup>18</sup> reported a three-step synthesis of the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridine **2** using a combination of multicomponent reactions and Pummerer cyclization in good overall yield. This sequence provided the first synthetic approach to tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones without a carbonyl in the pyrrole ring of the linear polyheterocyclic system, (Figure 1).

In this Letter, we describe the synthesis of the new compounds **3a–c** (Fig. 1) containing the aza-tetracyclic skeleton of tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones via a combined multicomponent Ugi-type reaction, aza Diels–Alder cycloaddition, and Pummerer

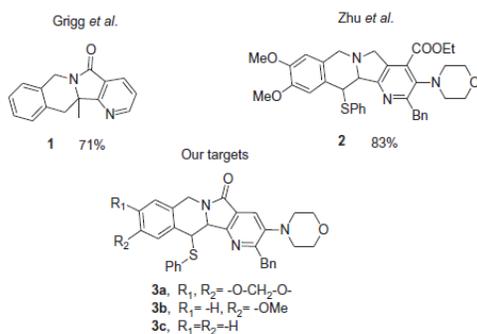
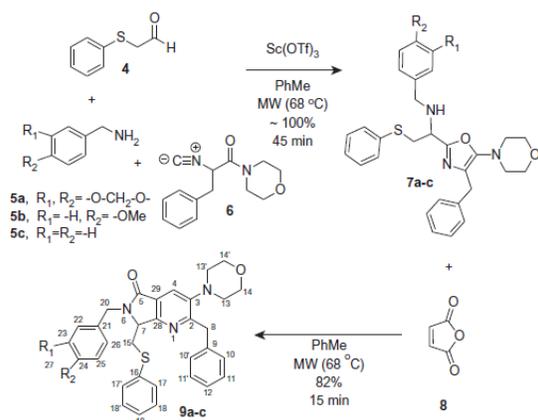


Figure 1. Compounds with the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinone skeleton.

er-type cyclization as a post-functionalization reaction performed under MW-irradiation.

Recently, our group developed a new methodology for preparing the pyrrolopyridinone skeleton using a four-component reaction.<sup>15a</sup> Following this methodology, the easily accessible aldehyde **4**,<sup>19</sup> the commercially available piperonylamine (**5a**), and the readily isolable isonitrile<sup>20</sup> **6** were sequentially combined in an Ugi-3CR in toluene using MW as a heat source to give, after 45 min, the corresponding 5-amino-oxazole **7a**.<sup>21</sup> Next, maleic anhydride (**8**)<sup>22</sup> was added to afford, after 15 min, the expected pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one **9a** via an aza-Diels–Alder cycloaddition<sup>23</sup> (Scheme 1).

In the first attempt to obtain the pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one **9a**, we used LiBr as an additive<sup>24</sup> to facilitate the imine formation, however, the desired compound was obtained in low yield (32%), probably due to the hygroscopic properties of this salt (Table 1, entry 1). The use of NH<sub>4</sub>Cl to generate the iminium ion, which was expected to be more reactive than the imine in the Ugi reaction, as reported by Zhu and co-workers,<sup>23</sup> provided a better yield (Table 1, entry 2). The use of metallic triflates as a catalyst<sup>25</sup> promoted this transformation (Table 1, entries 3 and 4) by activating the imine prior to the isonitrile nucleophilic attack. The use of Sc(OTf)<sub>3</sub>, in particular, gave the highest yield. Once the conditions were optimized, including the reaction parameters associated with the MW conditions, two pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones **9b** and **9c** were prepared in good yield within 60 min in a single step through the use of two amines **5b** and **5c** as starting materials (Table 1,



Scheme 1. Synthesis of the pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones **9a-c** based on a multi-component reaction.

Table 1  
Effect of the catalyst and the solvent in the synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones **9a-c**.

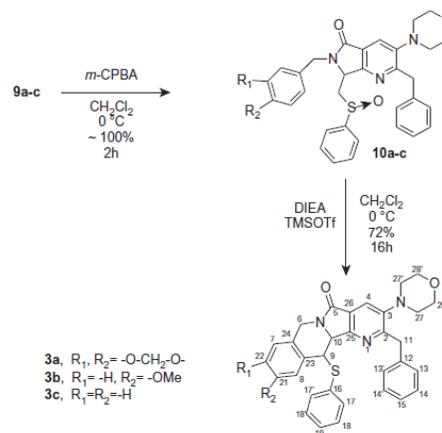
Entry	Solvent	Additive or catalyst	Yield <sup>a</sup> (%)	Product
1	PhMe	LiBr 1.1 equiv	32	<b>9a</b>
2	PhMe	NH <sub>4</sub> Cl 1.2 equiv	45	<b>9a</b>
3	PhMe	Yb(OTf) <sub>3</sub> 3 mol %	48	<b>9a</b>
4	PhMe	Sc(OTf) <sub>3</sub> 3 mol %	82	<b>9a</b>
5	PhH	Sc(OTf) <sub>3</sub> 3 mol %	62	<b>9a</b>
6	PhMe	Sc(OTf) <sub>3</sub> 3 mol %	75	<b>9b</b>
7	PhMe	Sc(OTf) <sub>3</sub> 3 mol %	72	<b>9c</b>

<sup>a</sup> After purification by silica gel column chromatography.

entries 6 and 7). Notably, the use of benzene in place of toluene decreased the yield (Table 1, entry 5).

The pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one **9a** was quantitatively S-oxidized<sup>26</sup> using *m*-CPBA to the corresponding sulfoxide compound **10a** (Scheme 2). A diastereomeric mixture was expected as a consequence of the creation of an axial chiral center at the sulfoxide axis, and the desired compound **10a** was obtained as a mixture in a 5:2 ratio of the inseparable diastereomers by silica gel column chromatography. In the present work, the two sulfoxide diastereoisomers (**10a**) did not need to be isolated and were used as a mixture in the next step.

Closure of the diastereomeric mixture of the sulfoxide compounds **10a**, by a S<sub>2</sub>Ar Pummerer-type cyclization<sup>27</sup> using the Hunig's base and TMSOTf as a sulfoxide activator<sup>18</sup> afforded the desired tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinone **3a** in low yield (Table 2, entry 1) as a single diastereoisomer. The optimal conditions included DIEA (6.0 equiv), TMSOTf (6.0 equiv), and dichloromethane as the solvent, with incubation at 0 °C for 16 h to give the polyheterocycle **3a** in 72% yield (Table 2, entry 2), Scheme 2.



Scheme 2. Preparation of the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones **3a-c**.

Table 2  
Optimization of the Pummerer-type cyclization for the synthesis of final products **3a-c**.

Entry	Conditions <sup>a</sup>	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)	Product
1	(1.0), (1.0)	16	16	<b>3a</b>
2	(6.0), (6.0)	16	72	<b>3a</b>
3	(6.0), (6.0)	34	62	<b>3b</b>
4	(6.0), (6.0)	48	38	<b>3c</b>

<sup>a</sup> Dichloromethane, DIEA, TMSOTf (equiv) at 0 °C.

<sup>b</sup> After purification by silica gel column chromatography.

Under these conditions, the desired tetrahydroisoquinolinopyrrolopyridinones **3b–c** were prepared in moderate to good yields using pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones **9b–c** as starting materials (Table 2, entries 3 and 4).

The  $S_{\text{E}}\text{Ar}$  Pummerer-type cyclization proceeds effectively upon activation of the reaction center in the aryl responsible for the nucleophilic attack by electron-releasing groups (ERGs).<sup>28</sup> In this context, the differences among the observed yields during the synthesis of compounds **3a–c** from the corresponding sulfoxides **10a–c** (72, 62, 38%) could be explained. The di-oxa bridge was a better substituent than the methoxy group, and this latter was better than hydrogen during the last cyclization step.

All tetracycles containing the tetrahydroisoquinolinopyrrolopyridinone system were obtained as a single diastereomer, and their stereochemistry was deduced from mechanistic considerations and NMR studies. The observed coupling constant between H-9 and H-10 ( $J_{\text{H9-H10}} = 7.8 \text{ Hz}$ ) indicated an anti relationship between these two protons. The relative stereochemistry of all new compounds **3a–c** was deduced to be (9*S*–10*R*) by comparison with the literature data.<sup>18</sup>

The scope of this multicomponent reaction was evaluated by including the *S*-oxidation and the Pummerer cyclization in a full one-pot process. Under the conditions established previously for the multistep synthesis, the aldehyde **4**, piperonylamine (**5a**), isonitrile **6**, and  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  were sealed in a reaction tube in toluene, and the solution was MW-irradiated for 45 min at 68 °C. The maleic anhydride **8** was introduced, and MW-irradiation continued at 68 °C for an additional 15 min. *m*-CPBA was then introduced, and the reaction was stirred at 0 °C for 2 h. Finally, DIEA (6.0 equiv) and TMSOTf (6.0 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 h to yield the polyheterocycle **3a** in 12% overall yield in a one-pot process.

In summary, the multicomponent domino process used in the present work, which involved a combination of Ugi-3CR, aza Diels–Alder cycloaddition, *S*-oxidation, and Pummerer-type cyclization under microwave-assistance, produced three fused rings by creating seven new chemical bonds via the simple loss of water and  $\text{CO}_2$ . The obtained polyheterocycles containing the tetrahydroisoquinolinopyrrolopyridinone system were produced in good yields, considering the molecular complexity of the final compounds. The operational simplicity of this synthesis is highly attractive for a range of diversity-oriented synthetic approaches.

#### Acknowledgments

Financial support by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, project 51346-Q and J-50922) and a scholarship awarded to A.I.-J. (227423) are gratefully acknowledged. E.G.-Z. thanks A. Gutiérrez-Carrillo for NMR spectra and Professors J. Tamariz-Mascarúa and A. Benavides-Macias for their fruitful comments.

#### References and notes

- Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449–472.
- Ertl, P.; Jelfs, S.; Mühlbacher, J.; Schuffenhauer, A.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4568–4573.
- Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278–311.
- Nielsen, T. E.; Meldal, M. *Curr. Opin. Discov. Devel.* **2009**, *12*, 798–810.
- (a) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332–347; (b) Garçon, S.; Vassiliou, S.; Cavicchioli, M.; Hartmann, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4063–4069; (c) Wang, Y.; Dong, X. Y.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090–3098; (d) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584–9591; (e) Bowers, M. M.; Carroll, P.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.
- (a) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; (b) Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101–4111; (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; (d) Dömling, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- (a) Marcaccini, S.; Torroba, T. *Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions* In Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005, pp 33–75; (b) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125–147.
- (a) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 71–193; (b) Di Mauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013–1016; (c) Kremser, J. M.; Stadler, A.; Kappe, C. O. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 233–278; (d) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284; (e) Tye, H.; Whittaker, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 813–815; (f) *Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; (g) Hoel, A. M. L.; Nielsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3941–3944.
- Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80.
- (a) El Kam, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259–8261; (b) El Kam, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171–4173.
- (a) Cristau, P.; Vors, J. P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079–4082; (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963–4968; (c) Cristau, P.; Vors, J. P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859–7870; (d) Spatz, J. H.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Bach, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060–8064.
- (a) Ugi, I.; Schmid, T. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 652–655; (b) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Cruz Pozo, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727–2728; (c) Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421–6424; (d) Neo, A. G.; Delgado, J.; Polo, C.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 23–26; (e) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Shao, X.; Chen, J. J.; Colson, A. O.; Grieb, A. L.; Russell, A. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615–2617; (f) Golebiowski, A.; Jozwik, J.; Klopfenstein, S. R.; Colson, A. O.; Grieb, A. L.; Russell, A. F.; Rastogi, V. L.; Diven, C. F.; Portlock, D. E.; Chen, J. J. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 584–590; (g) Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183–3186; (h) de Greef, M.; Abeln, S.; Belkasm, K.; Dömling, A.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2006**, 3997–4004; (i) Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774–6781; (j) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Kielland, N.; Repetto, C.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2151–2160.
- (a) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880; (b) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracías, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421–3423; (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracías, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439–8441; (d) Paulvannan, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207–1214; (e) Gracías, V.; Darczak, D.; Gasięcki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9053–9056; (f) Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4145–4148; (g) Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299–1302.
- (a) Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189–8198; (b) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047–1050; (c) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596–597; (d) Sello, J. K.; Andreana, P. R.; Lee, D.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125–4127; (e) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655–7658; (f) Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987–5990; (g) Dietrich, S. A.; Banfi, L.; Basso, A.; Damonte, G.; Guanti, G.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 97–106; (h) Gracías, V.; Gasięcki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9049–9052; (i) Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittorn, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119–5122.
- (a) Zamudio-Medina, A.; García-González, M. C.; Padilla, J.; González-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4837–4839; (b) El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R.; Laurence, G.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1350–1352.
- (a) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3009–3018; (b) Grigg, R.; Savić, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3003–3006; (c) Hucher, N.; Daich, A.; Decroix, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1201–1204; (d) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7591–7594; (e) García, A.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1903–1905; (f) Kim, G.; Kim, J. H.; Kim, W. J.; Kim, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8207–8209; (g) Wada, Y.; Nishida, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T.; Orito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4320–4327.
- Brown, D.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8137–8140.
- Gámez-Montaño, R.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2002**, *20*, 2448–2449.
- (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276; (b) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5869–5873.
- Fayol, A.; Housseman, C.; Sun, X.; Janvier, P.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Synthesis* **2005**, *1*, 161–165.
- Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880.
- González-Lopez, M.; Show, J. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164–189.
- Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567.
- (a) Gámez-Montaño, R.; González-Zamora, E.; Potier, P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351–6358; (b) González-Zamora, E.; Fayol, A.; Bois-Choussy, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1684–1685.
- Kobayashi, S.; Sigiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227–2302.
- Bousquet, T.; Fleury, J.-F.; Daich, A.; Netchitaïlo, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 706–715.
- Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832–5844.

28. Toda, J.; Sakagami, M.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *47*, 1269–1275.

All compounds were characterized by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, DEPT-135, COSY, HSQC, HMBC, IR, and HRMS. The melting points are reported as the average values from three tests.

*Procedure for obtaining pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones* (See Ref. 15a).

*Selected compound* 6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-2-benzyl-6,7-dihydro-3-morpholino-7-((phenylthio)methyl)pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one **9a**, yield 82%. Pale yellow powder, mp: 58 °C,  $R_f$  = 0.35 (Hexane/AcOEt 1:1).

*Selected spectral data for compound 9a*  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$ : 7.83 (s, 1H, H-4), 7.23–7.12 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.72 (dd, 1H,  $J$  = 11.1, 0.8 Hz, H-26), 6.72 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz, H-25), 6.70 (d, 1H,  $J$  = 0.8 Hz, H-22), 5.90 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, H-27), 5.88 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, H-27), 5.21 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz, H-20), 4.60 (m, 1H, H-7), 4.28 (d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz, H-8), 4.12 (d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz, H-8), 3.84–3.79 (m, 5H, H-14, H-20), 3.69 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 3.2 Hz, H-15), 3.56 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 4.1 Hz, H-15), 2.83–2.79 (m, 4H, H-13).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$ : 167.0 (C-5), 161.3 (C-2), 158.3 (C-28), 148.1 (C-23), 147.7 (C-3), 147.1 (C-24), 139.2 (C-9), 135.2 (C-16), 131.1 (C-10), 130.4 (C-21), 128.8 (C-11), 128.7 (C-17), 128.2 (C-18), 126.7 (C-12), 126.1 (C-19), 125.1 (C-29), 123.5 (C-4), 121.5 (C-26), 108.6 (C-25), 108.2 (C-22), 101.0 (C-27), 67.1 (C-14), 59.0 (C-7), 52.9 (C-13), 43.6 (C-20), 39.8 (C-8), 35.4 (C-15). FT-IR (film in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1692  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). HRMS calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 565.2035, found: 565.2029.

*Procedure for obtaining* 6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-2-benzyl-6,7-dihydro-3-morpholino-7-((phenylsulfinyl)methyl)pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one **10a**: to a stirred solution of compound **9a** (0.033 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at 0 °C, *m*-CPBA (0.0462 mmol, 1.4 equiv) was added. After 2 h, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt 1:1). Finally, the product was re-purified on a

silica-gel preparative plate (20 × 20 cm) with a mixture of hexane and AcOEt 1:1 as the mobile phase to afford a mixture of two inseparable diastereoisomers **10a** (in a 5:2 ratio) in quantitative yield. The NMR signals of **10a** were found to be duplicated.

*Procedure for obtaining the tetrahydroisoquinolin-pyrrolopyridinones. Selected compound 3a*. To a stirred solution of compound **10a** (0.103 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at 0 °C, TMSOTf (0.620 mmol, 6.0 equiv) and DIEA (0.620 mmol, 6.0 equiv) were sequentially added. After 16 h, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was primarily treated with 3 × 15 mL  $\text{NaHCO}_3$  (aq), followed by treatment with excess brine. The crude product was immediately purified on a silica-gel preparative plate (20 × 20 cm) using a mixture of hexane and AcOEt 3:1 as the mobile phase to afford the desired compound **3a** in 72% yield. White solid, mp: 72 °C,  $R_f$  = 0.20 (Hexane/AcOEt 1:1). *Selected spectral data for compound 3a*.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$ : 7.79 (s, 1H, H-4), 7.47–7.45 (m, 2H, H-13), 7.40–7.38 (m, 2H, H-17), 7.28–7.18 (m, 7H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.63 (s, 1H, H-8), 5.98 (d, 1H,  $J$  = 1.4 Hz, H-20), 5.93 (s, 1H,  $J$  = 1.4 Hz, H-20), 5.14 (d, 1H,  $J$  = 16.4 Hz, H-6), 4.66 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, H-10), 4.43 (d, 1H,  $J$  = 13.9 Hz, H-11), 4.34 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, H-9), 4.33 (d, 1H,  $J$  = 13.9 Hz, H-11), 4.20 (d, 1H,  $J$  = 16.4 Hz, H-6), 3.85–3.83 (m, 4H, H-28), 2.86–2.82 (m, 4H, H-27).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$ : 165.8 (C-5), 165.4 (C-2), 159.3 (C-25), 147.8 (C-3), 147.2 (C-21), 147.0 (C-22), 139.4 (C-12), 133.2 (C-13), 132.9 (C-16), 129.2 (C-14), 128.9 (C-17), 128.7 (C-18), 127.8 (C-15), 127.5 (C-25), 127.2 (C-24), 126.2 (C-19), 124.5 (C-26), 123.3 (C-4), 109.6 (C-7), 106.1 (C-8), 101.3 (C-20), 67.1 (C-28), 59.9 (C-10), 52.9 (C-27), 48.7 (C-9), 41.2 (C-6), 40.0 (C-11). FT-IR (film in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1696  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). HRMS calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 563.1879, found: 563.1881.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Fecha : 14/09/2011  
Página : 1/1

CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO

La Universidad Autónoma Metropolitana extiende la presente CONSTANCIA DE PRESENTACION DE DISERTACIÓN PÚBLICA de DOCTOR EN CIENCIAS (QUIMICA) del alumno ALEJANDRO ISLAS JACOME, matrícula 206180428, quien cumplió con los 321 créditos correspondientes a las unidades de enseñanza aprendizaje del plan de estudio. Con fecha catorce de septiembre del 2011 presentó la DEFENSA de su DISERTACIÓN PÚBLICA cuya denominación es:

SINTESIS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS POR REACCIONES DE MULTICOMPONENTES

Cabe mencionar que la aprobación tiene un valor de 180 créditos y el programa consta de 483 créditos.

El jurado del examen ha tenido a bien otorgarle la calificación de:

Aprobar

JURADO

Presidente

Secretaria

DR. JOSE NORBERTO FARFAN GARCIA

DRA. JUDITH MARIA DE LOURDES CARDOSO MARTINEZ

Vocal

Vocal

DR. GUILLERMO ENRIQUE NEGRON SILVA

DR. HIRAM ISAAC BELTRAN CONDE

Vocal

DRA. MA. DEL ROCÍO GAMEZ MONTAÑO

UNIDAD IZTAPALAPA

Coordinación de Sistemas Escolares

Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, México, DF, CP 09340 Apdo. Postal 555-320-9000, Tels. 5804-4880 y 5804-4883 Fax: 5804-4876