



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Iztapalapa
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ciencias (Química)

“Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas vía la reacción Ugi-Zhu catalizada por SU-101”

TESIS

Para obtener el grado de
“Maestro en Ciencias (Química)”

PRESENTA

L.Q.A. Pablo Marín Rosas
Matrícula: 2231802423
Correo: pablomarindr@hotmail.com

ASESORES DE TESIS

Dr. Eduardo González Zamora
Dr. Ricardo Atahualpa Peralta Ávila

JURADO

Presidente: Dr. Ilich Argel Ibarra Alvarado
Secretario: Dr. Alejandro Islas Jácome
Vocal: Dr. Francisco Javier Tzompantzi Morales

Iztapalapa, Ciudad de México

26 de marzo de 2025

Agradecimientos

A mis papás Francisco y Alejandra, por apoyarme e impulsar todos mis sueños y aspiraciones, no sería el hombre que soy sin ustedes. A mi hermano Miguel, por ser mi inspiración y mi gran apoyo en esta vida, gracias por todos los momentos que compartimos. Este y todos mis logros están dedicados a ustedes.

A mi abuela Clemencia, por apoyarme incondicionalmente en este y todos mis procesos, por las anécdotas y enseñanzas que me has dejado. Mis logros también te los dedico.

Al Dr. Eduardo, por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme la confianza en los proyectos, gracias por siempre enseñarme y corregirme cuando fue necesario.

Al Dr. Ricardo, por confiar en mí desde el primer día en este y todos mis proyectos, por todas las enseñanzas brindadas en el proceso. Gracias por todo el apoyo y por siempre impulsarme a dar lo mejor de mí.

A mis sinodales el Dr. Argel, Dr. Alejandro y Dr. Francisco, por los comentarios y mejoras en mi trabajo. Gracias también por todo el apoyo brindado en el proceso de mi formación.

A mi mejor amiga Odette, por ser mi apoyo incondicional a través de todos estos años, por ayudarme a mantenerme concentrado cuando más lo necesitaba y por los ratos de ocio y diversión cuando también era necesario. Hoy estoy aquí gracias a ti.

A mis amigos Valeria, Solis, Vanessa, Julián, Vanire, Ricardo, Alessary, Mafer y Camila, ustedes son la familia que elegí, agradezco su amistad y apoyo a pesar de la distancia. Por muchos años más de apoyo y cariño.

Al Dr. Alejandro Estrella, por ayudarme a mejorar, por la confianza en los proyectos y por impulsarme en el mundo de la ciencia. Gracias por tu amistad.

A mis compañeros de maestría Carlos, Evelyn y Nora. Gracias por su amistad durante estos dos años, el posgrado no hubiera sido igual sin ustedes. A mis compañeros y amigos del R-103, R-101 y R-212, en especial a Ivette y Julio por todo el conocimiento, amistad y apoyo brindado en mis proyectos.

A mis colegas y amigos de otras instituciones Juan, Catalina, Leidy y Marco del IPN, a Gabo de UAM-A y Valeria del Instituto de materiales, por todo el apoyo brindado. Que sean más años de amistad y trabajo juntos. A el Dr. Leo y la Dra. Nora, por todo el apoyo brindado en la maestría.

A la familia Piaget por 3 maravillosos años de trabajo, gracias a mis compañeros y alumnos que me ayudaron a encontrar una de mis vocaciones en la docencia.

A los maestros Atilano y Marco por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN, así como a la maestra Mónica por su apoyo en los espectros de masas.

A CONAHCYT por la beca de maestría otorgada (CVU= 1277642).

Contenido

Índice de figuras	iv
Índice de esquemas	v
Índice de tablas	v
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
3.1 Reacciones de multicomponentes	3
3.1.1 Reacción de Ugi	4
3.2 Catálisis	6
3.2.1 Catálisis homogénea	7
3.2.2 Catálisis heterogénea	9
3.3 Redes Metal-Orgánicas (MOF)	10
3.2.1 Síntesis de MOFs	11
3.2.1.1 Método solvotermal	11
3.2.1.2 Método asistido por microondas	12
3.2.1.3 Método mecanoquímico	12
3.2.1.4 Método sonoquímico	13
3.2.1.5 Método electroquímico	14
3.2.2 Sitios insaturados	14
3.2.3 MOFs en reacciones de multicomponentes	16
3.2.4 MOFs a base de Bi (III)	17
3.2.4.1 SU-101 ($[\text{Bi}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{14}\text{H}_2\text{O}_8)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$)	18
4. Objetivos	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivos específicos	19
5. Técnicas de caracterización	20
5.1 Espectro electromagnético	20
5.2 Espectroscopia de infrarrojo	20
5.3 Resonancia magnética nuclear	22
5.4 Espectrometría de masas	24
5.5 Difracción de rayos X	25
5.6 Espectroscopia de absorción atómica	26
6. Resultados y discusiones	27

6.1 SU-101 ($[\text{Bi}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{14}\text{H}_2\text{O}_8)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$)	27
6.2 Isonitrilo: 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona	29
6.3 Ensayo catalítico	35
6.3.1 Síntesis de moléculas con el núcleo pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-onas	35
6.3.2 Ciclos de reacción	45
7. Conclusiones y perspectivas	48
7.1 Conclusiones	48
7.2 Perspectivas	48
8. Desarrollo experimental	49
8.1 Síntesis de SU-101 ($[\text{Bi}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{14}\text{H}_2\text{O}_8)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$).....	49
8.2 Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona.....	50
8.3 Ensayo catalítico	51
8.3.1 Síntesis de 2-bencil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona (83a).....	51
8.3.2 Síntesis de 2-bencil-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-7-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona (83b).....	52
8.3.3 Ciclos de reacción	53
9. Referencias	54
10. Anexos	63
10.1 Mecanismo de reacción para la síntesis del isonitrilo	63
10.2 Espectros de IR, RMN y HRMS de los compuestos sintetizados	64
10.2.1 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona	64
10.2.3 2-bencil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona.....	64
10.2.3 2-bencil-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-7-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona.....	68

Índice de figuras

Figura 1. Catálisis en sistema homogéneo (izquierda) y heterogéneo (derecha).....	7
Figura 2. Síntesis convencional de las redes metal-orgánicas.....	11
Figura 3. Síntesis solvotermal de MOFs.....	12
Figura 4. Síntesis asistida por microondas de MOFs.	12
Figura 5. Síntesis mecanoquímica de MOFs.....	13
Figura 6. Síntesis sonoquímica de MOFs.....	13
Figura 7. Síntesis electroquímica de MOFs.....	14
Figura 8. Métodos de catálisis en MOFs: I) Soporte de moléculas activas, II) Introducción de grupos funcionales (GF) en la estructura, III) Generación de sitios insaturados.....	15
Figura 9. Generación de sitios insaturados.	15
Figura 10. Estructura del SU-101.	18
Figura 11. Clasificación del espectro electromagnético ⁹⁸	20
Figura 12. Cambio en el momento dipolar de una molécula diatómica heteronuclear ¹⁰⁰	21
Figura 13. Las cuatro regiones del espectro infrarrojo medio ¹⁰¹	21
Figura 14. Espines nucleares orientados al azar (izquierda) y orientados por un campo externo (derecha) ¹⁰¹	22
Figura 15. Desplazamientos químicos de grupos representativos para ¹³ C (arriba) y para ¹ H (abajo) ^{99, 101}	23
Figura 16. Procedimiento general de un espectrómetro de masas ⁹⁸	24
Figura 17. Interferencias en las ondas ¹⁰³	25
Figura 18. Difracción de rayos X por planos atómicos ¹⁰³	26
Figura 19. Difractograma del SU-101 sintetizado (verde) y SU-101 simulado ¹⁰⁷ (negro).	27
Figura 20. Espectro de infrarrojo del ácido elágico (azul) y SU-101 sintetizado (verde).	28
Figura 21. Ampliación del espectro de infrarrojo del ácido elágico (azul) y SU-101 sintetizado (verde).....	29
Figura 22. Espectro de infrarrojo del isonitrilo sintetizado.	30
Figura 23. Espectro de ¹ H-RMN del isonitrilo.	31
Figura 24. Espectro de ¹³ C-RMN del isonitrilo.	32
Figura 25. Espectro HSQC 2D RMN del isonitrilo.	33
Figura 26. Espectro COSY 2D RMN del isonitrilo.....	34
Figura 27. Espectro HMBC 2D RMN del isonitrilo.	34
Figura 28. Moléculas sintetizadas y sus rendimientos.....	37
Figura 29. Espectro de infrarrojo del compuesto 83b	40
Figura 30. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 83b	41
Figura 31. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 83b	42
Figura 32. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto 83b	43
Figura 33. Espectro COSY 2D RMN del compuesto 83b	44

Figura 34. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto 83b	44
Figura 35. Ciclos de reacción para las moléculas 83a y 83b	45
Figura 36. Difractograma del SU-101 sintetizado (verde) y después de 3 ciclos de reacción con los compuestos 83a (rojo) y 83b (azul).	46
Figura 37. Espectro de infrarrojo del SU-101 sintetizado (verde) y después de 3 ciclos de reacción con los compuestos 83a (rojo) y 83b (azul).	47
Figura A38. Espectro de masas del isonitrilo sintetizado.	64
Figura A39. Espectro de infrarrojo del compuesto 83a	64
Figura A40. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 83a	65
Figura A41. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 83a	65
Figura A42. Espectro COSY 2D RMN del compuesto 83a	66
Figura A43. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto 83a	66
Figura A44. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto 83a	67
Figura A45. Espectro de masas del compuesto 83a	67
Figura A46. Espectro de masas del compuesto 83b	68

Índice de esquemas

Esquema 1. Mecanismo general de la reacción de U-4CR ¹⁵	4
Esquema 2. Mecanismo general de la reacción de U-3CR ¹⁷	5
Esquema 3. Mecanismo general de la reacción de UZ-3CR ¹⁸	5
Esquema 4. Mecanismo general para la formación del núcleo pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas ²⁰	6
Esquema 5. Propuesta del mecanismo catalítico para la reacción de U-3CR ³¹	8
Esquema 6. Síntesis de compuestos vía la reacción U-4CR catalizada con fluotita ⁴⁵	10
Esquema 7. Síntesis de heterociclos con MOF Uio-66 como catalizador ⁷⁴	17
Esquema 8. Síntesis de isonitrilos en tres etapas.	29
Esquema 9. Propuesta de mecanismo catalítico del SU-101 en la reacción UZ-3CR.	35
Esquema 10. Mecanismo de reacción para síntesis de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas.	36
Esquema A11. Mecanismo de reacción del isonitrilo por etapas.	63

Índice de tablas

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.	37
Tabla 2. MOFs como catalizadores en reacciones de tipo Ugi.	38

1. Resumen

Las reacciones de multicomponentes son una excelente alternativa para la síntesis de nuevas moléculas con posible actividad biológica. Sin embargo, uno de los factores que limitan estas reacciones es el uso de un catalizador que actúe de manera adecuada, pero que sobre todo que pueda ser recuperado y reutilizado sin afectar los rendimientos de reacción. Una alternativa que se ha presentado en los últimos años son las redes metal-orgánicas, los cuales son sólidos cristalinos que han encontrado su aplicación en campos como la catálisis heterogénea y más reciente aún en reacciones orgánicas como las de multicomponentes.

En el presente trabajo se utilizó la red metal-orgánica SU-101, la cual fue sintetizada a partir de acetato de bismuto y ácido elágico en medio acuoso, su estructura presenta sitios insaturados que pueden actuar como ácidos de Lewis. El material fue utilizado como catalizador en una reacción de 3 componentes del tipo Ugi-Zhu para la síntesis de moléculas con el núcleo pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, el cual ha presentado importancia y aplicaciones en el ámbito biológico.

La reacción fue realizada en un proceso asistido por microondas para minimizar los tiempos de reacción y optimizar los procesos de síntesis. Los productos fueron aislados y caracterizados por medio de distintas técnicas como resonancia magnética nuclear, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución.

El SU-101 fue evaluado después de la reacción por métodos de difracción de rayos X de polvos para confirmar la retención de la estructura cristalina, así como su actividad catalítica después de varios ciclos de reacción. Se encontró que el material puede ser utilizado varias veces en reacciones de 3 componentes tipo Ugi-Zhu sin afectar su estructura o su actividad como catalizador en la reacción.

2. Introducción

Las reacciones de multicomponentes son procesos en los que tres o más reactivos reaccionan de manera convergente para formar un solo producto. Estas reacciones se llevan a cabo en un mismo matraz de reacción, lo cual se conoce como procesos “one-pot”. Entre las reacciones de multicomponentes más conocidas, se encuentran las reacciones de Ugi, las cuales se han utilizado para generar compuestos con actividad óptica y biológica.

Una de las variantes más interesantes es la reacción de Ugi-Zhu, esta presenta una ruta para sintetizar 5-aminooxazoles, los cuales pueden ser transformados a productos como las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas por medio de un proceso en cascada. Un factor importante en estas reacciones es la presencia de un catalizador; entre los más efectivos para estas reacciones se encuentran los ácidos de Lewis y durante varios años se han buscado alternativas de catalizadores heterogéneos que puedan resultar altamente activos en reacciones orgánicas.

Las redes metal-orgánicas (MOFs) son materiales que han sido estudiados durante las últimas dos décadas y presentando resultados interesantes en diversas áreas de la química, entre ellas la catálisis heterogénea. Estos materiales se han estudiado en algunas reacciones de multicomponentes como catalizadores presentando resultados prometedores. Sin embargo, estos materiales generalmente requieren disolventes y procedimientos que pueden resultar complicados o incluso dañinos para el medio ambiente. Los MOFs a base de Bi (III) han sido de gran interés ya que es un metal que es considerado de toxicidad baja; el SU-101 presenta la ventaja que su síntesis se lleva a cabo en condiciones acuosas y temperatura ambiente. Los sitios insaturados de Bi (III) que presenta el material actúan como ácidos de Lewis y pueden ser utilizados como catalizadores en reacciones orgánicas como las de multicomponentes y en específico para la reacción de 3 componentes tipo Ugi-Zhu.

3. Antecedentes

3.1 Reacciones de multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes también conocidas como MCR (por sus siglas en inglés Multi-Component Reaction) son procesos que se llevan a cabo en un solo matraz de reacción, denominados “one-pot”, en los que tres o más compuestos reaccionan siguiendo una secuencia de pasos ordenados para construir moléculas complejas^{1, 2}. En las MCR la mayoría de los átomos que se encuentran en los reactivos se encuentran en el producto y los subproductos suelen ser moléculas pequeñas como el CO₂ o agua³. Combinando así altos niveles de complejidad y convergencia; generando diversidad con un bajo costo sintético y una alta economía atómica⁴.

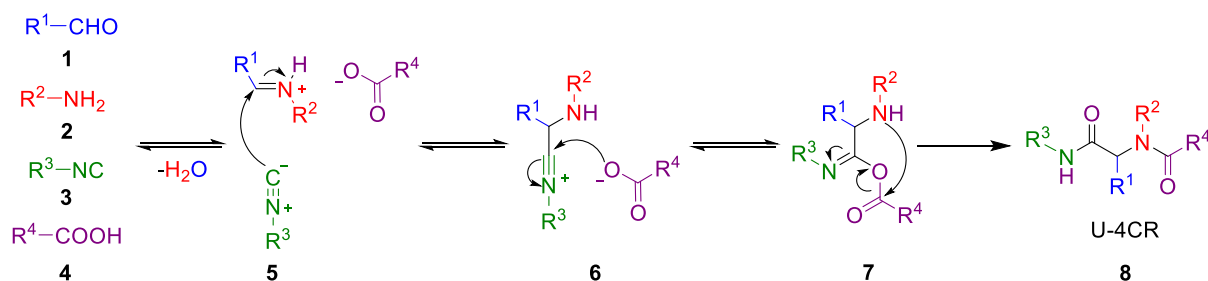
Estas reacciones tienen ciertas ventajas sobre los métodos clásicos, ya que pueden usar disolventes de menor toxicidad, ahorran pasos en las síntesis o procesos de purificación y proporcionan reacciones con alta quimio, regio y estereoselectividad⁵. Existen varias maneras para describir las reacciones que son consideradas “one-pot”, entre las cuales se encuentran las reacciones dominó, la reacción en cascada, las reacciones tándem, las reacciones zipper y las ya mencionadas reacciones de multicomponentes.

Una reacción dominó es un proceso que implica la formación de dos o más enlaces (normalmente C-C), los cuales tienen lugar en las mismas condiciones de reacción sin añadir reactivos o catalizadores adicionales, y en el que las reacciones posteriores resultan como consecuencia del paso previo⁶. Las reacciones en cascada son en las cuales el reactivo de partida está diseñado para que el producto se convierta en el sustrato del siguiente paso, y así sucesivamente hasta alcanzar un producto estable a las condiciones de reacción^{7, 8}. La reacción tándem es aquella en la que se produce una transformación secuencial de reactivos a través de dos o más procesos distintos. Se puede definir la palabra tándem como una disposición de dos mecanismos que trabajan en cooperación o uno tras de otro^{9, 10}. La reacción de zipper es una reacción que isomeriza una molécula que contiene un alquino interno en un alquino terminal. El término zipper representa la migración del alquino a lo largo de la estructura de carbono de la molécula que se produce durante la reacción¹¹.

Las MCR se rigen bajo tres enfoques clave como lo son; 1) síntesis orientada a la diversidad o DOS (por sus siglas en inglés Diversity Oriented Synthesis) la cual tiene como objetivo ampliar la distribución de compuestos en el espacio químico; 2) química combinatoria también conocida como CC (por sus siglas en inglés Combinatorial Chemistry), la cual consiste en la síntesis de nuevos compuestos que contienen el mismo sistema o núcleo heterocíclico pero cambiando los sustituyentes de los reactivos de partida y 3) síntesis orientada a un objetivo o TOS (por sus siglas en inglés Target Oriented Synthesis) donde se busca acceder a moléculas que se encuentran en productos naturales y pueden ser objetivo de síntesis por sus propiedades^{12, 13}.

3.1.1 Reacción de Ugi

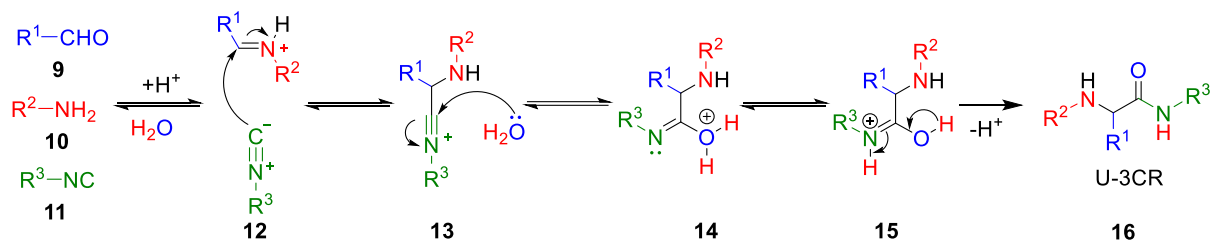
La reacción de multicomponentes de Ugi es una de las más utilizadas en la actualidad, junto con la de Passerini que fue desarrollada en 1921. En 1959 se presentó la reacción de cuatro componentes de Ugi o U-4CR (por sus siglas en inglés Ugi 4 Component Reaction), esta consiste en la reacción entre una amina primaria, un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), un isonitrilo y un ácido carboxílico para obtener α -amidoamidas, como se muestra en el Esquema 1. La reacción U-4CR ha permitido sintetizar compuestos con gran diversidad estructural con actividad biológica para la síntesis de fármacos, productos naturales y cromóforos¹⁴⁻¹⁶.



Esquema 1. Mecanismo general de la reacción de U-4CR¹⁵.

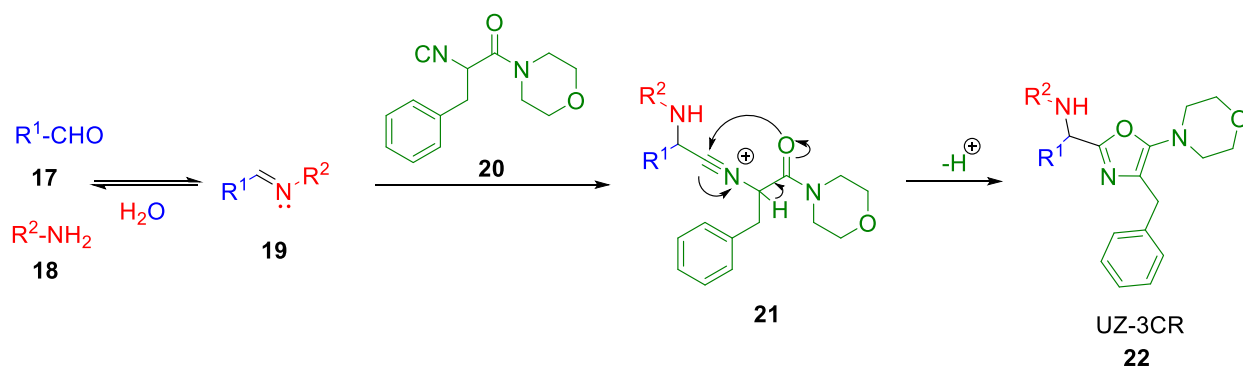
Una de las variantes que ha atraído interés en los últimos años es la reacción de tres componentes de Ugi o U-3CR (por sus siglas en inglés Ugi 3 Component Reaction), la cual implica la condensación de amina primaria con un carbonilo (aldehído o cetona) para formar una imina. Un catalizador ácido es agregado para formar un ion iminio, el cual es atacado por un isonitrilo. El agua que se genera en la síntesis de la imina es la

especie que se adiciona al ion nitrilio para generar la α -aminoamida¹⁷, como se muestra en el Esquema 2.

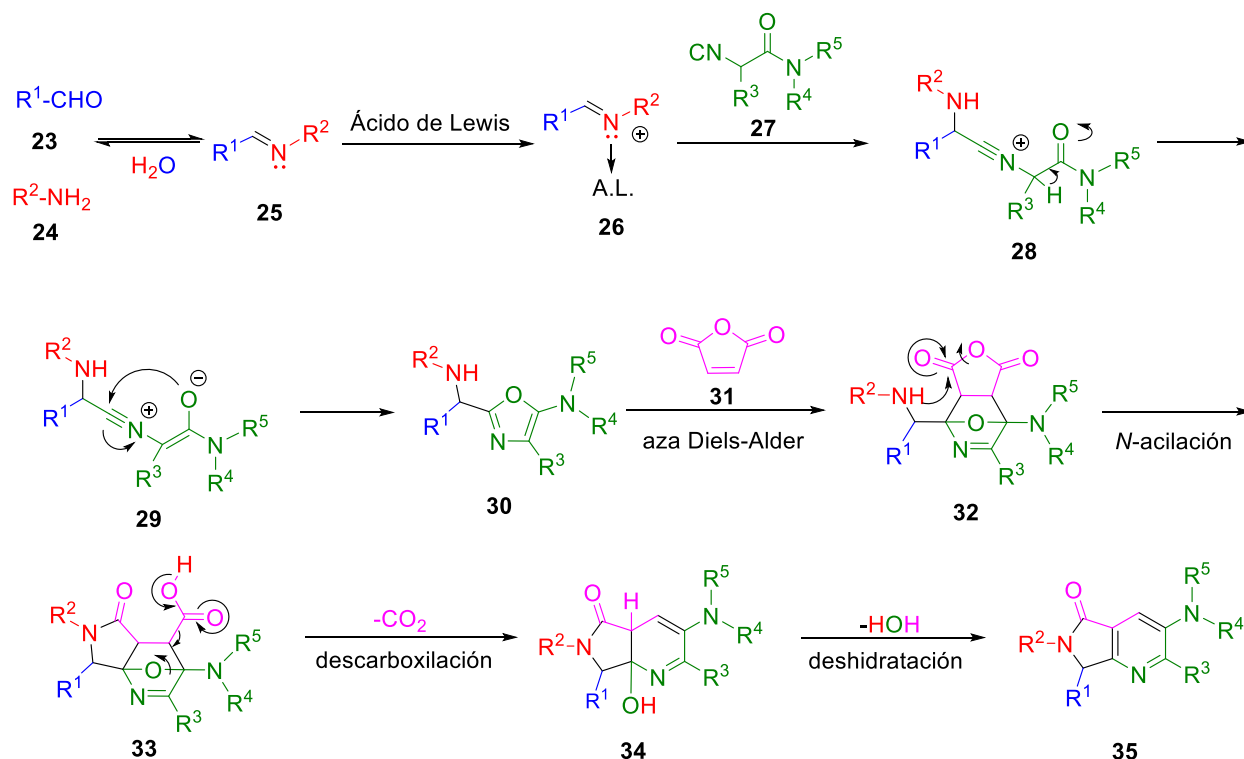


Esquema 2. Mecanismo general de la reacción de U-3CR¹⁷.

En 2001 Zhu y colaboradores publicaron la síntesis de 5-aminoxazoles, bajo una reacción de U-3CR, la cual se basa en el uso de isonitrilos y que hoy es conocida como la reacción de 3 componentes de Ugi-Zhu o UZ-3CR (por sus siglas en inglés Ugi-Zhu 3 Component Reaction)¹⁸, la cual se muestra en el Esquema 3. Una ventaja de las reacciones de multicomponentes es la capacidad para acoplarse con reacciones adicionales en un proceso en cascada para generar productos más complejos a partir de reactivos de partida relativamente simples¹. La reacción UZ-3CR de 5-aminoxazoles fue acoplada con cloruro de ácido α,β -insaturado el cual sirvió para generar pirrolo[3,4-*b*]piridinas que eran de interés por su actividad biológica^{18, 19}. González-Zamora y colaboradores han utilizado esta técnica, haciendo reacciones de tipo UZ-3CR catalizadas por ácidos de Lewis, empleando anhídrido maleico para generar un proceso en cascada que consiste en cicloadición aza-Diels-Alder / *N*-acilación / descarboxilación / deshidratación para generar pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas, las cuales han tenido aplicaciones ópticas y biológicas²⁰⁻²², como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 3. Mecanismo general de la reacción de UZ-3CR¹⁸.



Esquema 4. Mecanismo general para la formación del núcleo pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas²⁰.

Un factor importante en las reacciones de multicomponentes es la presencia de un catalizador adecuado, su actividad puede ayudar en la selección de la ruta de reacción, evitando productos secundarios no deseados, así como predecir mejores condiciones de reacción²³. El intermediario de reacción se convierte en un buen electrófilo al coordinarse con el centro metálico del catalizador, lo cual lo hace más susceptible a un ataque nucleofílico y haciendo favorable el siguiente paso de la reacción. Los ácidos de Lewis son conocidos como una de las mejores opciones para las reacciones de multicomponentes, proporcionan estabilidad relativa y son capaces de coordinarse con grupos carbonilo y grupos funcionales que contienen nitrógeno²⁴.

3.2 Catálisis

Un catalizador se define como una sustancia química que aumenta la velocidad de una reacción sin formar parte del producto. Uno de los objetivos más importantes en este campo es el diseño de catalizadores con sitios activos. Estos sitios normalmente definen si la reacción deseada procederá con una velocidad y/o selectividad más alta con el fin

de evitar la formación de productos no deseados y con condiciones relativamente suaves en comparación con una reacción no catalizada^{25, 26}. Estos procesos se pueden llevar a cabo de manera homogénea o heterogénea como se muestra en la Figura 1. La catálisis es crucial en procesos químicos, actualmente entre 80 y 90% de los procesos en la industria incluyen al menos un paso catalítico para llevarlos a cabo de manera eficiente y amigable con el medio ambiente^{25, 27}.

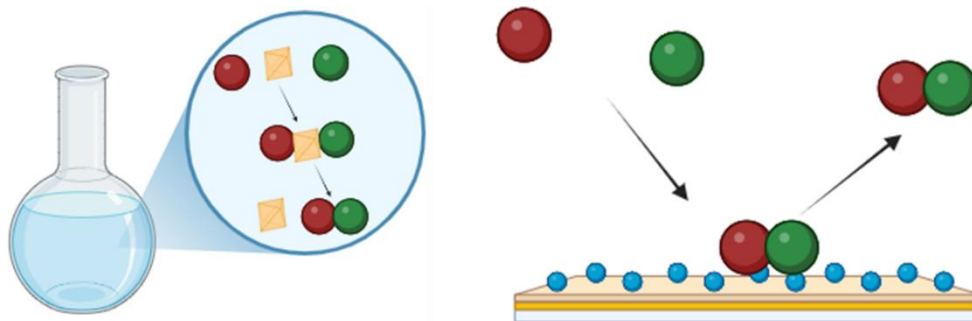


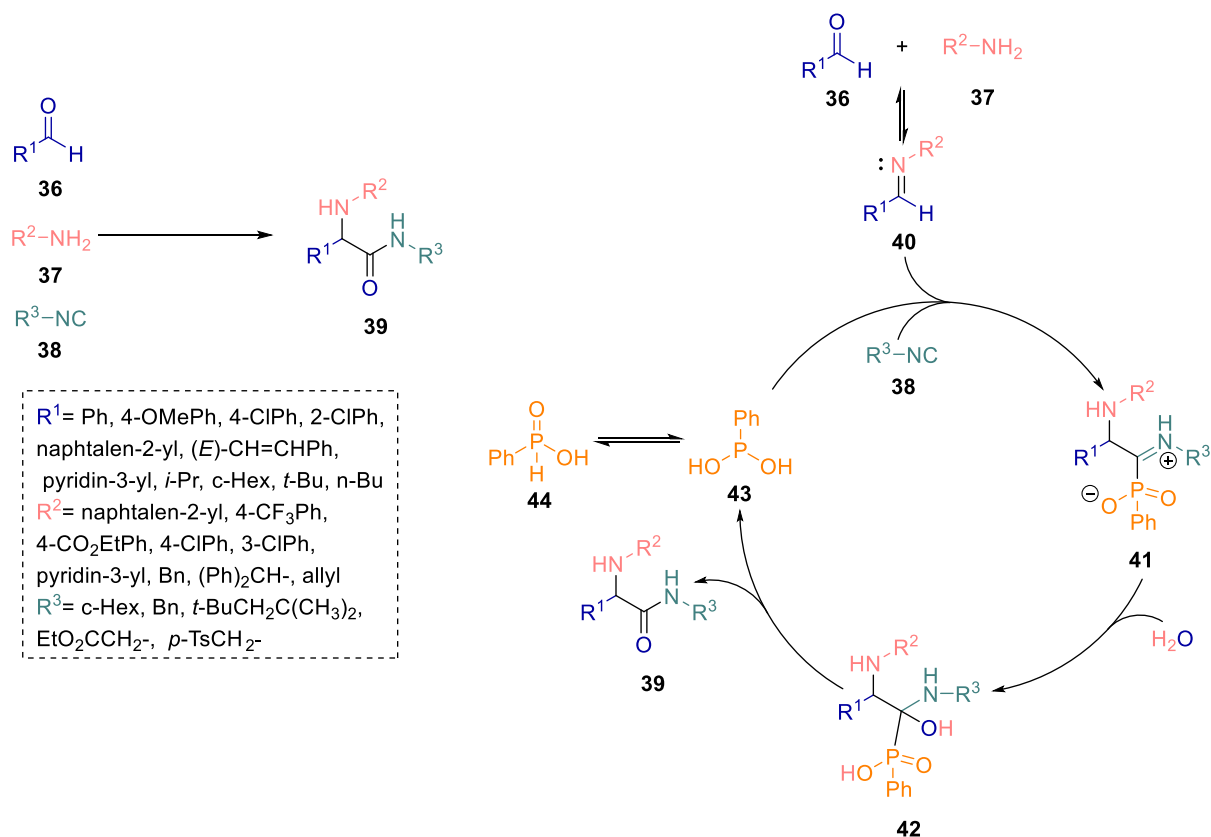
Figura 1. Catálisis en sistema homogéneo (izquierda) y heterogéneo (derecha).

3.2.1 Catálisis homogénea

Las reacciones pueden ser catalizadas en un sistema homogéneo donde los reactivos y el catalizador se encuentran disueltos en la misma fase, normalmente en fase líquida. Este sistema tiene la ventaja de que todos los sitios catalíticos se encuentran accesibles, esto permite altos niveles de actividad, selectividad y estabilidad lo cual es muy importante en la química orgánica y la industria farmacéutica. Sin embargo, su mayor desventaja es que el catalizador es difícil de recuperar del medio de reacción y, por lo tanto, puede elevar los costos del proceso²⁸⁻³⁰.

La catálisis homogénea ha sido ampliamente utilizada en reacciones orgánicas con el fin de obtener productos con buenos rendimientos y de forma selectiva hacia el producto deseado, por lo que se han utilizado una amplia gama de catalizadores en distintas reacciones buscando el mejor resultado. En 2008 se presentaron estudios de reacciones de U-3CR utilizando ácido fenilfosfínico como ácido de Brønsted³¹, se presentaron rendimientos del 95% utilizando tolueno como disolvente. En este trabajo se presenta una de las primeras propuestas del mecanismo catalítico de la reacción de U-3CR, como se muestra en el Esquema 5. En 2012, Kumar y colaboradores utilizaron ácido bórico como catalizador en la reacción de U-3CR para sintetizar 2-arilamino-2-fenilacetamidas³²,

utilizaron agua como disolvente presentando buenos rendimientos. Este estudio es de importancia porque permite preparar precursores para derivados de α -aminoácidos *N*-sustituídos mediante hidrólisis, los cuales son compuestos con posible actividad biológica.



Esquema 5. Propuesta del mecanismo catalítico para la reacción de U-3CR³¹.

Los catalizadores de Bi (III) han sido utilizados a través de los años en reacciones orgánicas de gran importancia, ya que presentan la ventaja de tener una menor toxicidad en comparación con otros metales. Además, se ha demostrado que los compuestos de Bi (III) se comportan como ácidos de Lewis y se ha utilizado en distintas reacciones orgánicas³³. Banik y colaboradores realizaron estudios utilizando nitrato de bismuto como catalizador para la síntesis de pirroles utilizando el método de Paal-Knorr³⁴ y en reacciones de tipo Michael para la síntesis de compuestos con posible actividad biológica³⁵. En 2012, Brahmachari y Das utilizaron esta misma sal de Bi (III) como catalizador en reacciones “one-pot” para compuestos de piperidina funcionalizada, el catalizador presentó buenos rendimientos en condiciones de reacción suaves³⁶. Mansoor

y colaboradores utilizaron nitrato de bismuto en reacciones de Hantzsch³⁷ en etanol como disolvente con rendimientos superiores al 82%; también reportaron el uso de esta sal de Bi (III) como catalizador en reacciones de Strecker³⁸, el catalizador permitió que las reacciones se realizaran en acetonitrilo a temperatura ambiente con rendimientos mayores a 77%.

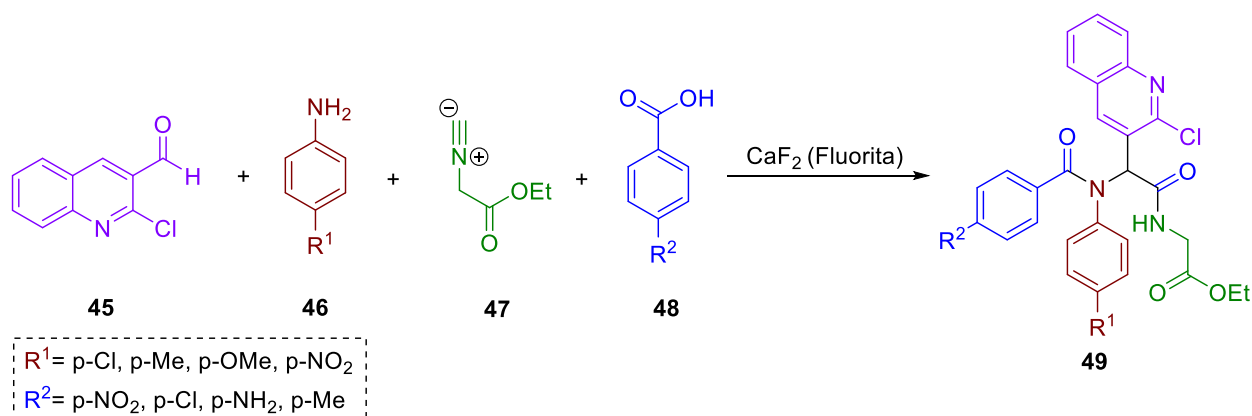
3.2.2 Catálisis heterogénea

Los catalizadores heterogéneos son sistemas en los que el catalizador se encuentra en una fase diferente a la de los reactivos²⁸. Las ventajas de este tipo de sistemas son su estabilidad a altas temperaturas y fácil remoción del medio de reacción, reduciendo el costo del proceso, lo cual es de gran importancia para industrias como la refinación de petróleo, gas y aguas residuales, entre otras³⁹. Sin embargo, un factor para tener en cuenta es que, en muchos casos, su actividad es menor que la de los catalizadores homogéneos⁴⁰.

La catálisis heterogénea ha sido aplicada en reacciones orgánicas a través de los años con el fin de obtener buenos resultados, con la ventaja de que el catalizador puede ser recuperado y reutilizado en varios ciclos de reacción. Ansari y colaboradores reportaron en 2017 el uso de nanopartículas de MgO como catalizador para la síntesis asistida por microondas de piridinas esteroideas. Se obtuvieron rendimientos arriba del 80% y el catalizador fue utilizado hasta 5 ciclos sin pérdida considerable de la actividad catalítica⁴¹. En 2019 se reportó la síntesis de tetrazoles mediante un procedimiento domino Knoevenagel utilizando microondas como fuente de calentamiento y nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ como catalizador heterogéneo. La reacción presentó buenos rendimientos en la ausencia de disolventes tóxicos y tiempos de reacción cortos; el catalizador fue recuperado con ayuda de un imán para su uso hasta por 5 ciclos con una pérdida menor de actividad catalítica⁴².

En 2021 se reportó el uso de catalizadores de Rh (I) y (III) para la hidrogenólisis asistida con microondas de oxitetraciclina para obtener de manera selectiva α -doxiciclina con un rendimiento del 34% y usando agua como disolvente⁴³. En ese mismo año, Antenucci y colaboradores reportaron el uso de un catalizador de 1,2-bencenodisulfonimida inmovilizada en gel de sílice en una reacción enantioselectiva de Passerini, se

presentaron 17 ejemplos con rendimientos superiores al 90%, el catalizador pudo ser recuperado y reutilizado sin pérdida de actividad catalítica⁴⁴. Mohanram y colaboradores presentaron en 2013 la síntesis de compuestos con posible actividad biológica mediante la reacción de U-4CR asistida por microondas y usando fluorita como catalizador, como se muestra en el Esquema 6. La reacción presentó rendimientos entre 88 - 92 % utilizando etanol como disolvente y el catalizador fue recuperado y usado en ciclos catalíticos por 3 ocasiones presentando los mismos rendimientos iniciales⁴⁵.



Esquema 6. Síntesis de compuestos vía la reacción U-4CR catalizada con fluorita⁴⁵.

Un factor importante para tener en cuenta es que en los sistemas heterogéneos los reactivos (líquido o gas) son adsorbidos en la superficie del catalizador sólido. Por lo tanto, los materiales que tienen gran área superficial, como los polvos finos o los sólidos porosos, son más eficientes que los catalizadores monocristalinos⁴⁶; por lo que a través de varias décadas se han investigado varios materiales que tengan un área superficial grande para que puedan tener mejor actividad catalítica.

3.3 Redes Metal-Orgánicas (MOF)

Las redes metal-orgánicas o MOF (por sus siglas en inglés Metal-Organic Frameworks) son estructuras cristalinas porosas que poseen una gran área superficial que han atraído gran atención durante las últimas dos décadas debido a su potencial para producir una amplia variedad de redes⁴⁷, esto ha impulsado a los investigadores a buscar aplicaciones en distintas áreas como almacenamiento y separación de gases, detección o degradación de contaminantes, encapsulación de enzimas, catálisis, entre otras^{48, 49}.

Los MOFs están constituidos por cúmulos o “clusters” de cationes metálicos que están coordinados a moléculas orgánicas conocidas como ligantes o “linkers”, como se muestra en la Figura 2. El control estructural de los MOFs puede depender de varios factores, la coordinación y geometría del metal son importantes, al igual que el grado de conectividad del ligante orgánico (bidentado, tridentado o polidentado). Los factores experimentales como la razón molar de los reactivos, el pH, la presión, la temperatura y el disolvente utilizado para su síntesis también pueden afectar la morfología de la estructura deseada^{50, 51}.

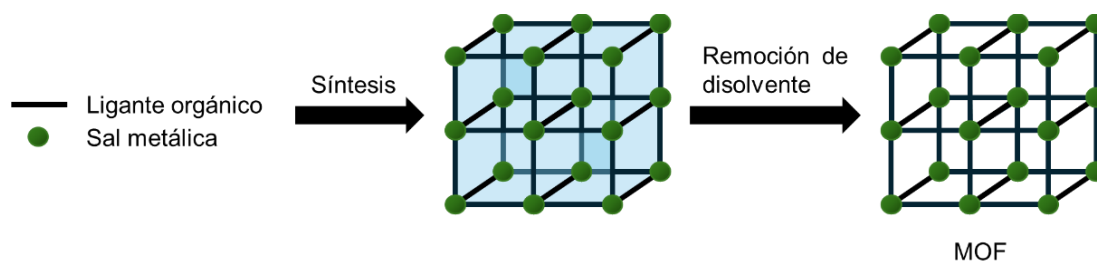


Figura 2. Síntesis convencional de las redes metal-orgánicas.

3.2.1 Síntesis de MOFs

Durante las últimas décadas, se han aplicado y mejorado distintos métodos para sintetizar MOFs, entre los que se encuentran los solvotermales, los asistidos por microondas, mecanoquímicos, sonoquímicos y electroquímicos. La mayoría de estos procesos se llevan a cabo en fase líquida; la adición de disolventes promueve la mezcla correcta de las sales metálicas y ligantes orgánicos para formar las redes cristalinas.

3.2.1.1 Método solvotermal

Este es el método más común para la síntesis de MOFs, los reactivos son agitados en disolventes próticos, apróticos o una mezcla de ambos para evitar problemas de solubilidad de los reactivos. La reacción tiene lugar en recipientes cerrados a alta presión y normalmente a temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente, como se muestra en la Figura 3. La desventaja de este tipo de síntesis es que se requieren largos tiempos de reacción, equipos voluminosos y un alto consumo energético. La síntesis hidrotermal presenta una solución amigable al usar agua en vez de disolventes orgánicos. Sin embargo, se depende de la solubilidad de los reactivos en el medio acuoso^{52, 53}.

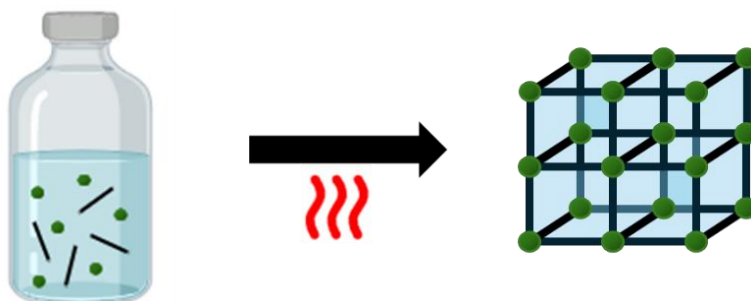


Figura 3. Síntesis solvotermal de MOFs.

3.2.1.2 Método asistido por microondas

La síntesis asistida por microondas presenta un método más rápido para la síntesis de MOFs. Este método puede proporcionar resultados semejantes o mejores en propiedades como la cristalinidad, la porosidad y un mejor control de la morfología de las partículas⁵⁴. La síntesis asistida por microondas se basa en la interacción de ondas electromagnéticas, las cuales favorecen la colisión entre moléculas y provoca un aumento de la energía cinética del sistema. Debido a la interacción directa de los reactivos con la radiación, la síntesis por microondas presenta un método de calentamiento eficiente en términos de velocidad y homogeneidad en la reacción^{47, 55}, como se muestra en la Figura 4. Una desventaja de este método es la elección de disolvente, ya que debe tener la capacidad de absorber la energía del microondas y ser capaz de transformar esta energía electromagnética en calor para la reacción⁵⁶.

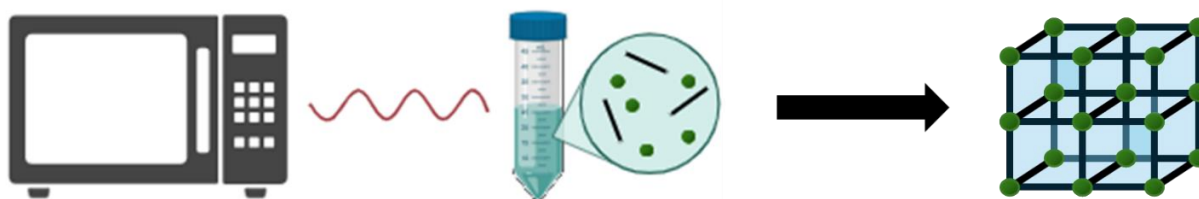


Figura 4. Síntesis asistida por microondas de MOFs.

3.2.1.3 Método mecanoquímico

La mecanoquímica ofrece una síntesis libre de disolventes y tiempos cortos de reacción. En esta síntesis, la transformación química tiene lugar mediante la rotura mecánica de enlaces intramoleculares⁴⁷. Esta síntesis sólido-sólido conduce a productos que también son sólidos, presenta la ventaja de que genera subproductos menores (como moléculas

de agua)⁵⁷, como se muestra en la Figura 5. Las desventajas de este método son la dificultad de un control preciso en el método de la síntesis, como la medición de la fuerza aplicada. Por otro lado, el uso de equipos especializados como molinos o trituradores necesitan un consumo de energía alto⁵⁸.

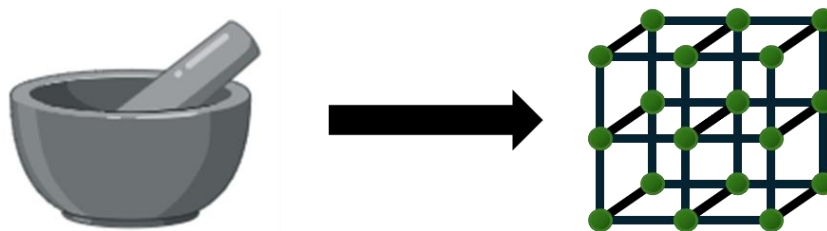


Figura 5. Síntesis mecanoquímica de MOFs.

3.2.1.4 Método sonoquímico

La sonoquímica se ocupa de los cambios en las propiedades físicas y químicas de las moléculas que se someten a ultrasonidos de alta energía (20 kHz–10 MHz), como se muestra en la Figura 6. Al aplicar esta energía se favorece la formación de burbujas por cavitación, el colapso de estas burbujas debido a la alta frecuencia genera puntos críticos de altas presiones y temperaturas. Estos puntos críticos promueven la síntesis química y generan centros de nucleación homogéneos que pueden reducir el tiempo de cristalización en comparación con los métodos solvotermales convencionales^{54, 59, 60}. Sin embargo, el calentamiento que presenta este método es limitado y esto se ve reflejado en un rendimiento menor en la síntesis del material a comparación con otros métodos de síntesis^{58, 61}.

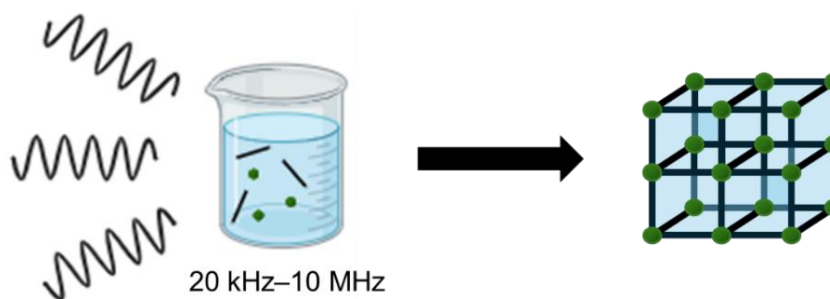


Figura 6. Síntesis sonoquímica de MOFs.

3.2.1.5 Método electroquímico

La principal ventaja de este método es su velocidad y alta pureza debido a la ausencia de contraiones; en lugar de utilizar sales metálicas, los iones metálicos se agregan continuamente a través de la disolución anódica al medio de reacción, que contiene las moléculas ligantes disueltas y una sal conductora, como se muestra en la Figura 7. La deposición del metal en el cátodo se puede evitar usando disolventes próticos, sin embargo, se genera H_2 durante el proceso de reacción^{47, 55}. La principal desventaja de este método de síntesis es el tamaño de los equipos electroquímicos, los electrodos metálicos de gran superficie limitan la síntesis a gran escala de los materiales⁶¹.

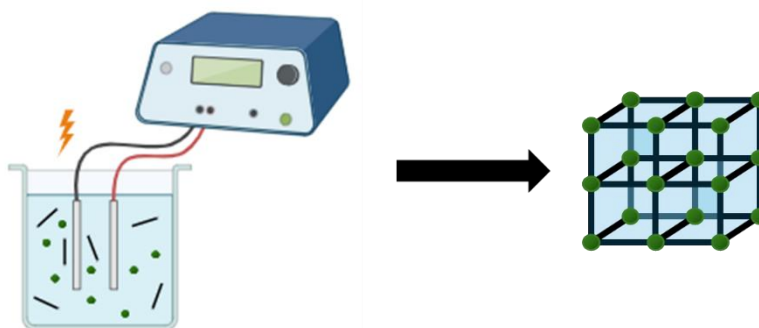


Figura 7. Síntesis electroquímica de MOFs.

3.2.2 Sitios insaturados

Los MOF han atraído un gran interés como catalizadores y han mostrado ventajas sobre otros materiales porosos, por ejemplo, los ligantes de los MOFs pueden ser modificados mediante síntesis orgánica a diferencia de algunas zeolitas o aluminofosfatos cuyas estructuras son fijas e inalterables⁶². Existen varias técnicas para poder ser utilizados en esta aplicación, como se muestra en la Figura 8. Uno de los primeros enfoques es usando el MOF como soporte de moléculas catalíticamente activas; se pueden utilizar los poros del material para encapsular moléculas como polímeros, biomoléculas, nanopartículas, entre otros⁶³. La desventaja de esta técnica es que se disminuye la porosidad y área superficial del material, disminuyendo su actividad catalítica. Un segundo enfoque es mediante modificaciones en el ligante orgánico para unir otros grupos activos, como centros ácidos de Brønsted (ácido sulfónico), centros básicos (amino), entre otros⁶⁴.

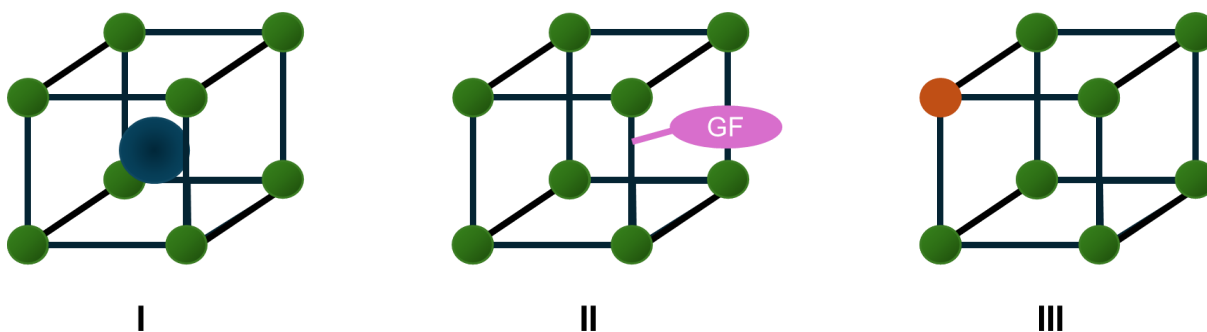


Figura 8. Métodos de catálisis en MOFs: I) Soporte de moléculas activas, II) Introducción de grupos funcionales (GF) en la estructura, III) Generación de sitios insaturados.

Finalmente, algunos MOFs también cuentan con sitios de coordinación libres son conocidos como sitios insaturados o también como OMS (por sus siglas en inglés Open Metal Sites), los cuales tienen al menos una molécula de un ligante relativamente lábil proveniente de la síntesis del material. Para obtener estos sitios es necesario remover los ligandos lábiles que están coordinados al centro metálico, sin alterar las propiedades del MOF como la cristalinidad o la porosidad^{65, 66}. Esto se puede hacer mediante un intercambio de disolvente el cual consiste en hacer lavados del material con un disolvente más volátil, seguido por una activación térmica para evaporarlo⁶⁷⁻⁶⁹, como se muestra en la Figura 9.

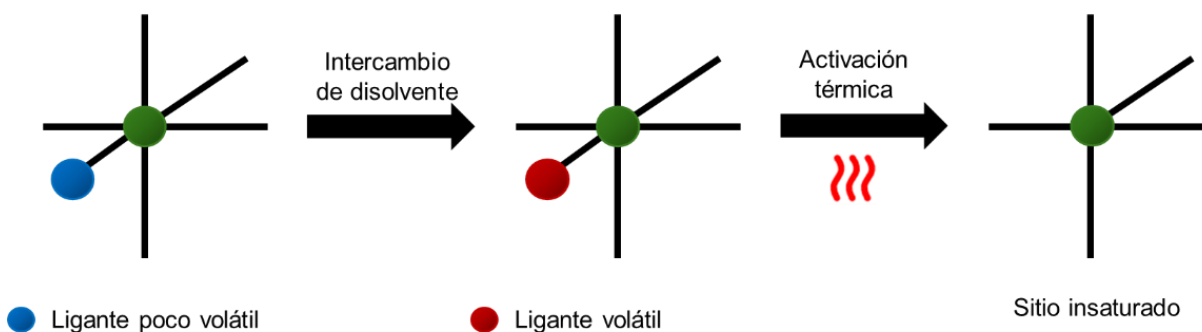


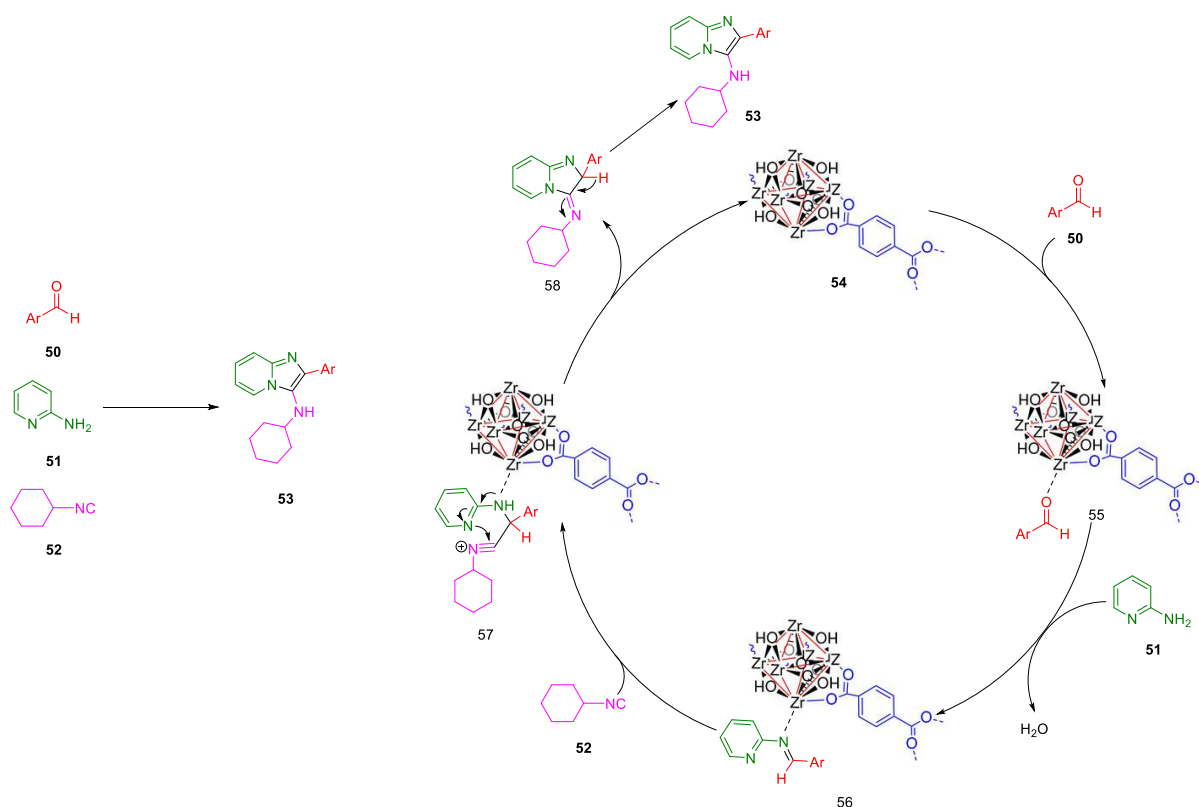
Figura 9. Generación de sitios insaturados.

Es común que se utilicen los MOFs que contienen OMS como materiales catalíticamente activos ya que representan sitios de unión más fuertes, a diferencia de los MOFs que tienen los sitios metálicos completamente ocupados^{70, 71}. En estos sistemas los OMS actuarán como un ácido de Lewis y estará disponible para aceptar densidad electrónica

de cualquier molécula donante que pueda estar presente⁷². Ciertos MOFs no poseen una porosidad suficiente como para permitir el paso de las especies reactantes. Sin embargo, estos materiales pueden poseer actividad catalítica sucediendo la reacción en la superficie del material⁴⁰.

3.2.3 MOFs en reacciones de multicomponentes

La presencia de los OMS en estos materiales ha hecho que sean de gran interés en reacciones orgánicas y sobre todo han demostrado ser efectivas en reacciones de multicomponentes⁷³. Los MOFs a base de Zr (IV) han sido utilizados en este tipo de reacciones, en 2017 el MOF Uio-66-Zr [$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)_6$] (por sus siglas Universitetet i Oslo= Universidad de Oslo) fue utilizado para la síntesis de distintos compuestos heterocíclicos (derivados de imidazopiridina, piridina y quinoxalina) con rendimientos superiores al 80%⁷⁴, como se muestra en el Esquema 7; posteriormente Ghasemzadeh y colaboradores modificaron este MOF con líquidos iónicos para mejorar su actividad catalítica y lo probaron en reacciones de 3 componentes para formar derivados de pirimido[4,5-*d*]pirimidinas⁷⁵. Los MOFs con Zn (II) también han sido utilizados como catalizadores en reacciones “one-pot” para sintetizar derivados de pirimidopirimidinas⁷⁶, Rostamnia y colaboradores también han utilizado MOFs de Zn (II) en reacciones de acoplamiento asimétrico de Hantzsch para sintetizar polihidroquinolinas⁷⁷, en reacciones de 3 componentes de tipo Kabachnik–Fields para producir α -aminofosfonatos⁷⁸, en reacciones de Biginelli para sintetizar dihidropirimidinonas y reacciones de Hantzsch para sintetizar dihidropiridinas⁷⁹, en todos los casos, las moléculas fueron de interés farmacéutico y biológico.



Esquema 7. Síntesis de heterociclos con MOF UiO-66 como catalizador⁷⁴.

3.2.4 MOFs a base de Bi (III)

Los MOFs sintetizados con Bi (III) han ganado importancia debido a sus sitios activos de relativamente fácil acceso, funcionalización y área superficial⁸⁰. Según la teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson, el catión de Bi (III) se encuentra en el límite ácido y posee una gran afinidad por ligantes que tienen átomos de O o N. Por lo tanto, los ligantes policarboxilados y fenolatos son ideales para el catión de Bi (III) debido al fuerte efecto de coordinación^{81, 82}. Los MOFs basados en Bi (III) han sido utilizados para degradar foto-catalítica de colorantes como la rodamina B, naranja de metilo y azul de metileno⁸³⁻⁸⁵, también han sido utilizados para la producción de hidrógeno⁸⁶ y para la detección de H₂S⁸⁷. Estos materiales también han demostrado su actividad catalítica en distintas reacciones orgánicas, como la hidroximetilación de 2-metilfurano⁸⁸, la apertura del anillo de óxido de estireno a 2-metoxi-2-feniletanol⁸⁹, la formación de acetales y reacciones de esterificación⁹⁰, así como la reacción de multicomponentes de Strecker en cetonas⁹¹.

3.2.4.1 SU-101 ($[\text{Bi}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{14}\text{H}_2\text{O}_8)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$)

Un MOF que ha atraído mucho interés en los últimos años es el SU-101 (por sus siglas Stockholm University= Universidad de Estocolmo), el cual está sintetizado a partir de acetato de bismuto $[\text{Bi}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3]$ y ácido elágico ($\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_8$), como se muestra en la Figura 10. El ácido elágico presenta una buena estabilidad química, la cual se presenta como resultado de un mayor pKa de los grupos fenolato, generando una mayor capacidad de coordinación⁸¹. El SU-101 se sintetiza en condiciones acuosas a temperatura ambiente, la ausencia de disolventes tóxicos y el uso de un ligante que se extrae de materiales de origen vegetal que se consideran desechos, como la corteza de los árboles y las cáscaras de frutas, lo convierte en una alternativa amigable con el medio ambiente^{92, 93}.

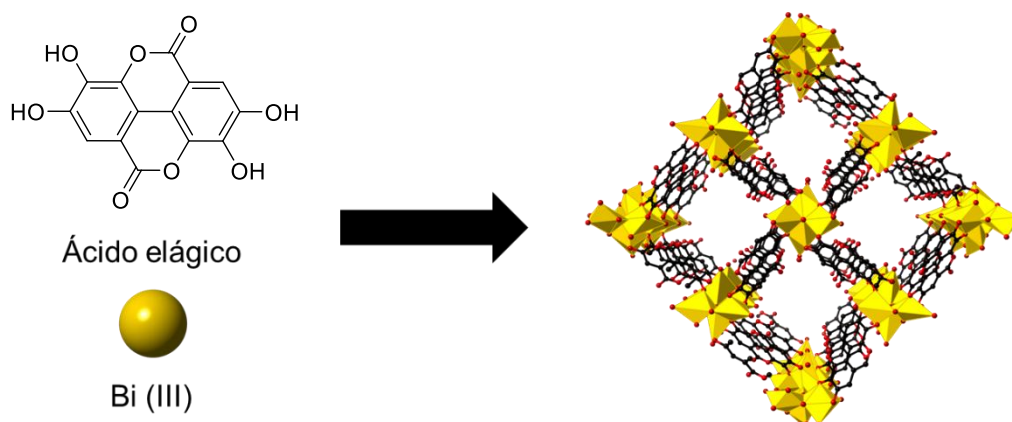


Figura 10. Estructura del SU-101.

Se ha demostrado que el SU-101 tiene sitios insaturados de Bi (III), los cuales pueden estar disponibles mediante la remoción de una molécula de agua y pueden actuar como ácidos de Lewis, lo cual hace este MOF un candidato ideal para aplicaciones de catálisis^{80, 94}. El SU-101 ha sido usado en aplicaciones como la adsorción de CO_2 ⁹⁵ y otros contaminantes como Co (II) y Ni (II) en soluciones acuosas⁹⁶; aplicaciones catalíticas como la transformación de partículas de H_2S en polisulfuros⁹⁷ y en la alcoholisis de óxido de ciclohexeno a partir de metanol y etanol⁹⁴. Este material podría ser un candidato interesante para la catálisis heterogénea de reacciones de multicomponentes.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Evaluar un MOF basado en Bi (III) y su aplicación como catalizador en la síntesis de poliheterociclos empleando una reacción de multicomponente tipo UZ-3CR.

4.2 Objetivos específicos

- Sintetizar SU-101 y caracterizar por métodos de difracción de rayos X en polvos y espectroscopia de infrarrojo.
- Sintetizar isonitrilo para su uso como precursor en reacciones de 3 componentes tipo Ugi-Zhu; su caracterización por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopia de infrarrojo.
- Evaluar el SU-101 como catalizador en procesos “one-pot” para síntesis de poliheterociclos con el núcleo estructural pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.
- Caracterizar los poliheterociclos mediante resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopia de infrarrojo.
- Evaluar el SU-101 en ciclos de reacción para conocer su actividad catalítica.
- Evaluar el catalizador con pruebas de absorción atómica, difracción de rayos X en polvos y espectroscopia de infrarrojo para confirmar la retención de la estructura cristalina.

5. Técnicas de caracterización

5.1 Espectro electromagnético

El espectro electromagnético es la clasificación de las ondas electromagnéticas en función de su frecuencia, energía o longitud de onda, como se muestra en la Figura 11. El espectro va de las ondas de radio donde la longitud de onda es mayor y la energía es baja, y termina en los rayos gamma donde la longitud de onda es menor y las energías son muy altas^{98, 99}.

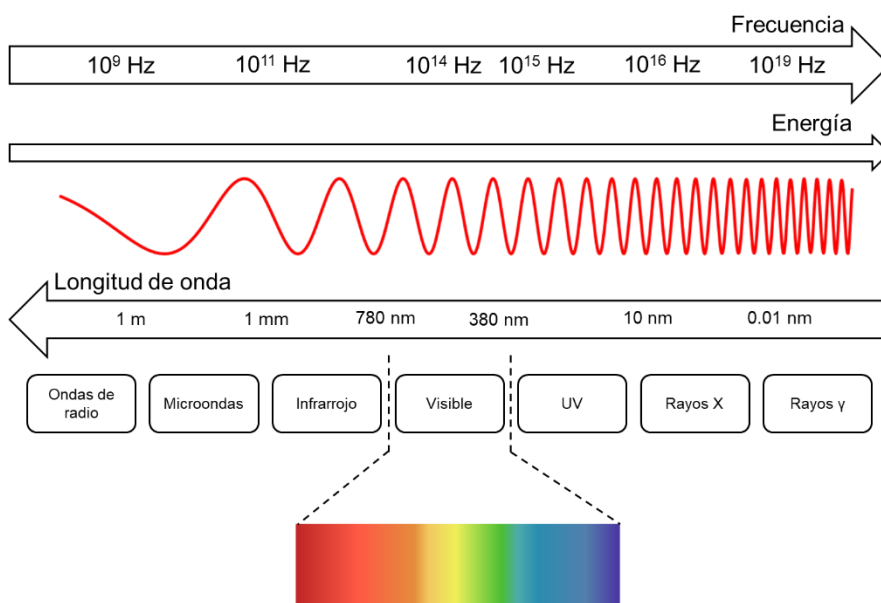


Figura 11. Clasificación del espectro electromagnético⁹⁸.

5.2 Espectroscopia de infrarrojo

La espectroscopía infrarroja (IR) se basa en la absorción por parte de la materia, de la radiación electromagnética que se encuentra por debajo de las frecuencias visibles y por encima de las frecuencias de microondas. El espectro IR se puede dividir en tres regiones: cercano, medio y lejano, sin embargo, la región más utilizada y en la que la mayoría de los equipos funcionan es en el infrarrojo medio que comprende de 4000 a 400 cm^{-1} . Para que una molécula se considere activa en el espectro infrarrojo debe cumplir con una propiedad muy importante, el momento dipolar de la molécula debe cambiar durante la vibración, este cambia a medida que el enlace se contrae y expande^{98, 100}, como se muestra en la Figura 12.

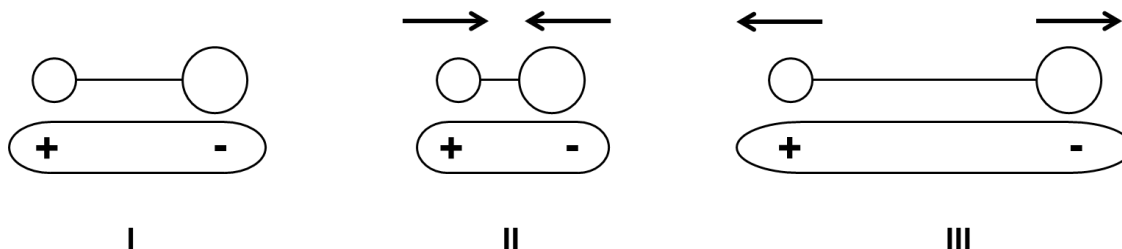


Figura 12. Cambio en el momento dipolar de una molécula diatómica heteronuclear¹⁰⁰.

La frecuencia de la vibración del estiramiento depende de las masas de los átomos, los átomos más pesados vibran de manera más lenta que los más ligeros. En un grupo de enlaces con energías de enlace similares, la frecuencia disminuye con el incremento de la masa atómica. La frecuencia de vibración también depende de la rigidez del enlace, los enlaces más resistentes por lo general son más rígidos, requiriendo más fuerza para estirarlos o comprimirlos, por ejemplo, los enlaces múltiples son más fuertes que los sencillos y por lo tanto vibran a frecuencias más altas. En un grupo de enlaces que tienen átomos de masas similares, la frecuencia aumenta con la energía de enlace.

En química orgánica la mayoría de los grupos funcionales presentan bandas de absorción en el IR características y se pueden dividir en 4 secciones: 1) la región de 4000 a 2500 cm^{-1} corresponde a absorciones de estiramiento de enlaces sencillos, 2) la región entre 2500 y 2000 cm^{-1} corresponde al estiramiento de enlaces triples, 3) la región entre 2000 y 1500 cm^{-1} se relaciona con la absorción de los dobles enlaces y 4) la región por debajo de los 1500 cm^{-1} es conocida como la región de huella dactilar, esta sección suele ser muy compleja debido a que ocurren una gran variedad de absorciones. En la Figura 13 se muestran las regiones en las que se divide el infrarrojo medio y la zona en la que absorben los enlaces más comunes^{99, 101}.

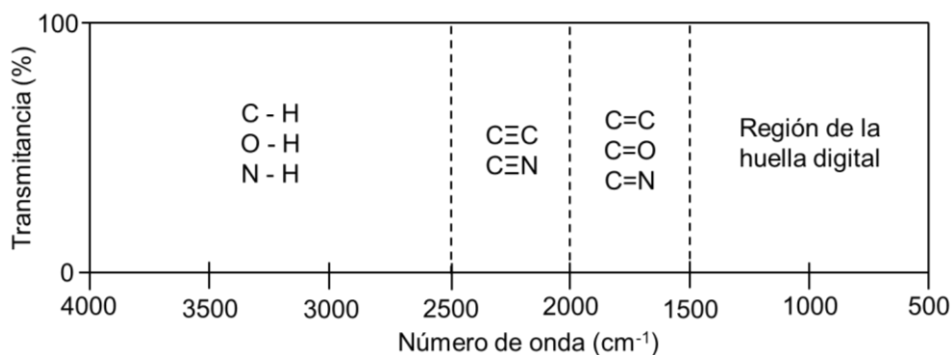


Figura 13. Las cuatro regiones del espectro infrarrojo medio¹⁰¹.

5.3 Resonancia magnética nuclear

Un núcleo con un número de masa impar tiene un espín nuclear que puede ser observado por medio de espectroscopia de resonancia magnética nuclear, los núcleos más comunes son ^1H y ^{13}C . Estos átomos se comportan como si estuvieran girando alrededor de un eje. Debido a que tienen carga positiva, estos núcleos giratorios actúan como pequeños imanes en forma de barra e interactúan con un campo magnético externo, denotado por B_0 . En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de los protones poseen orientaciones aleatorias. Cuando se aplica un campo magnético externo, cada protón en una muestra puede orientarse en cualquiera de los siguientes estados, donde se alinea o está en contra del campo magnético, como se muestra en la Figura 14. Generalmente el estado de menor energía es el que se alinea con el campo y por lo tanto es el mayoritario. Si se irradian los núcleos orientados con radiación electromagnética de la frecuencia apropiada, la absorción de energía ocurre y el estado de menor energía “invierte su espín” al estado de mayor energía, cuando esto ocurre se dice que los núcleos están en resonancia.

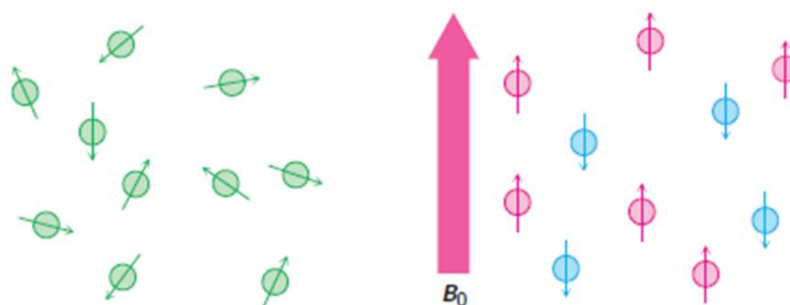


Figura 14. Espines nucleares orientados al azar (izquierda) y orientados por un campo externo (derecha)¹⁰¹.

Es importante considerar que la frecuencia de absorción no es la misma en todos los núcleos de ^1H y ^{13}C , ya que las moléculas orgánicas están rodeadas por electrones que los protegen (o apantallan) de manera parcial del campo magnético. Cuando se aplica a una molécula un campo magnético externo, los electrones aplican por sí mismos pequeños campos magnéticos locales; estos actúan en oposición al campo aplicado de tal manera que el campo efectivo sentido por el núcleo es un poco más débil que el campo aplicado. Los protones en los distintos entornos químicos están protegidos en cantidades diferentes, por lo que pueden detectarse pequeñas diferencias en los campos

magnéticos efectivos experimentados por los núcleos diferentes y se observa una señal distinta para cada uno de los núcleos químicamente distintos en una molécula.

La posición en la gráfica en la cual absorbe un núcleo se llama desplazamiento químico (δ), para definir la posición de una absorción en la gráfica se debe utilizar una referencia en la medición, la más común es el tetrametilsilano o TMS ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) y se considera como cero. Del lado izquierdo del espectro se representa el campo bajo y del lado derecho el campo alto. Los núcleos que absorben en campo bajo requieren una fuerza menor para la resonancia, lo que significa que se encuentran menos protegidos. Los núcleos que absorben en campo alto requieren una fuerza mayor para la resonancia, lo que significa que están más protegidos. En la Figura 15 se muestran los desplazamientos químicos para algunos grupos orgánicos importantes^{99, 101}.

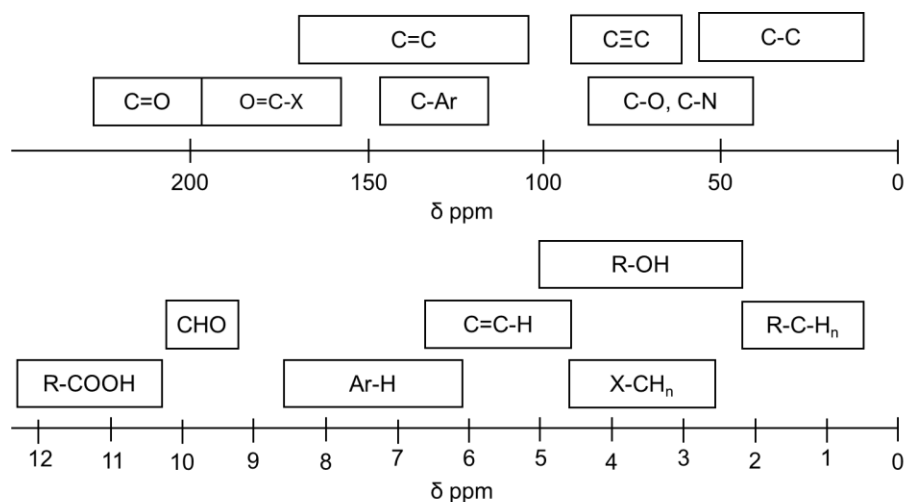


Figura 15. Desplazamientos químicos de grupos representativos para ^{13}C (arriba) y para ^1H (abajo)^{99, 101}.

5.4 Espectrometría de masas

La espectrometría de masas se basa en la ionización de las moléculas o átomos que forman una muestra, estos iones son clasificados y separados de acuerdo con su relación masa-carga (m/z) y se registra la abundancia de los iones de cada masa¹⁰², como se muestra en la Figura 16.

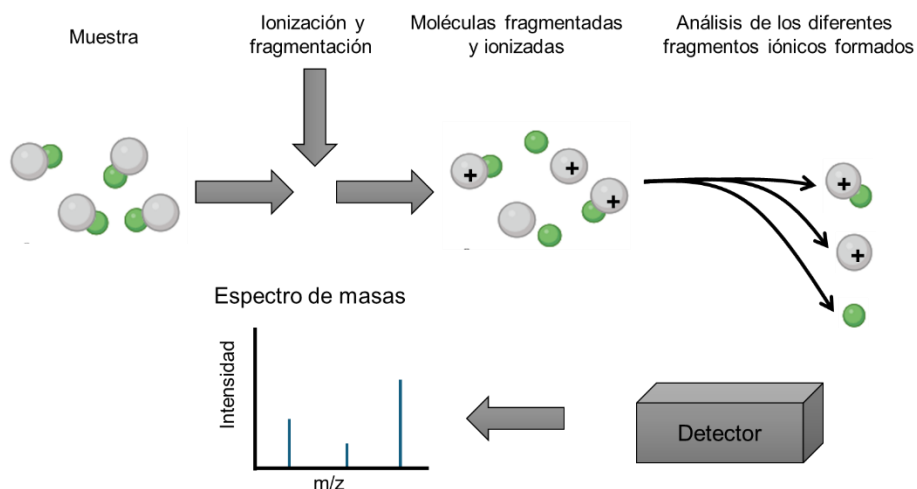


Figura 16. Procedimiento general de un espectrómetro de masas⁹⁸.

La mayoría de los espectrómetros de masas utilizan la ionización de impacto electrónico, donde una pequeña cantidad de la muestra se evapora y es bombardeada por un haz de electrones. Cuando un electrón de alta energía golpea una molécula orgánica, desprende un electrón de valencia de la molécula, produciendo un radical catión, este proceso puede fragmentar a los radicales en partes más pequeñas, de los cuales algunos mantienen la carga positiva y otros se hacen neutros. La forma más común de separar estos iones es mediante deflexión magnética, los fragmentos generados fluyen a través de una tubería curvada en un campo magnético, el cual separa los iones de acuerdo con su relación masa-carga. Los fragmentos neutros no son desviados y se pierden en la tubería.

Un detector específico cuantifica separadamente cada uno de los iones producidos a partir de una muestra, dando lugar así a un espectro de masas en el que se representa la abundancia relativa de cada ion, en función de su relación masa/carga. El espectro de masas de un compuesto se representa típicamente como una gráfica de barras donde al

pico más alto se le llama pico base y el pico que corresponde al radical catión sin fragmentar se llama pico principal o ion molecular (M^+)^{99, 101}.

5.5 Difracción de rayos X

El fenómeno de difracción es la interferencia causada por un objeto situado en el camino de ondas, cuando estas interfieren unas con otras se pueden generar dos fenómenos: 1) cuando sus máximos y mínimos coinciden entre los mismos para dar un mayor desplazamiento y se dice que se refuerzan mutuamente, también conocido como interferencia constructiva y 2) cuando los máximos coinciden con los mínimos para dar un desplazamiento menor y se conoce como interferencia destructiva, como se muestra en la Figura 17.

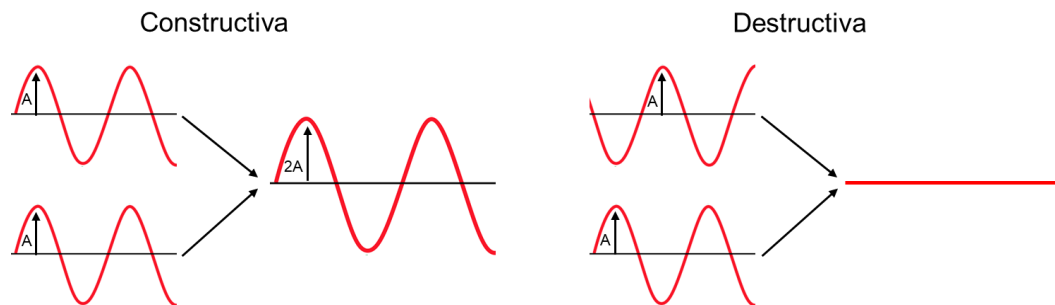
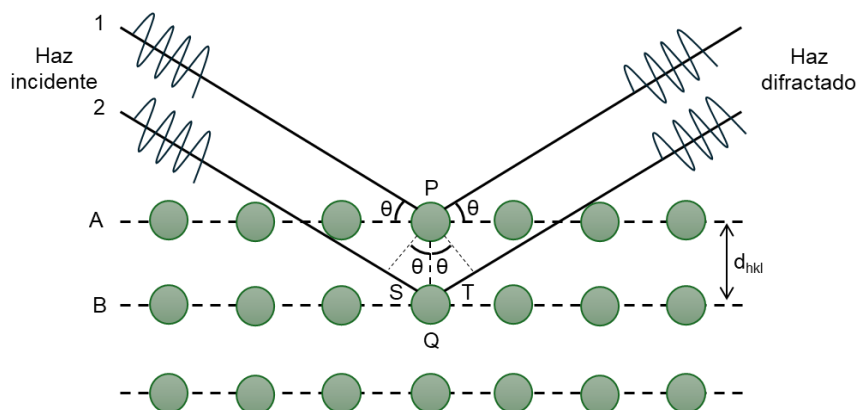


Figura 17. Interferencias en las ondas¹⁰³.

Los rayos X son una forma de radiación electromagnética que tiene elevada energía y corta longitud de onda, cuando un haz de rayos X incide en un material sólido, el haz se dispersa a causa de los electrones que se encuentran en el trayecto, como se muestra en la Figura 18. Los puntos representan una sección del cristal que tienen los mismos índices de Miller (h,k,l) y están separados por una distancia interplanar d_{hkl} , un haz incidente que tiene una longitud de onda λ (normalmente cobre= 1.5404 Å), incide sobre estos planos del cristal formando un ángulo θ . Los rayos de este haz, etiquetados como 1 y 2, son dispersados por los átomos P y Q. Para cada ángulo θ ocurrirá una interferencia constructiva de los rayos dispersados, siempre y cuando la suma de las distancias SQ y QT equivalga a un número entero.



Ley de Bragg:
 $2d \sin \theta = n\lambda$

Figura 18. Difracción de rayos X por planos atómicos¹⁰³.

Este modelo, conocido como la Ley de Bragg, ha resultado útil para calcular el ángulo entre el cristal y el haz de rayos X necesario para que se produzca una interferencia constructiva. La técnica más común es la difracción de rayos X de polvo, la muestra consiste en partículas de cristales diminutos que se encuentran orientadas al azar y son expuestas a la radiación de rayos X. En este caso, algunas partículas estarán orientadas de manera adecuada para que sus planos cristalográficos cumplan con las condiciones para la difracción. Esta técnica es utilizada para identificar muestras sólidas, comparando la posición e intensidad de las líneas de difracción con bases de datos conocidas¹⁰³⁻¹⁰⁵.

5.6 Espectroscopia de absorción atómica

La espectroscopía de absorción atómica consiste en la determinación de un analito previamente atomizado, mediante la medida de la absorción de radiación específica. Generalmente se emplean lámparas específicas dependiendo del elemento que se va a determinar, estas emiten una longitud de onda determinada⁹⁸.

Al suministrar una determinada cantidad de energía a un átomo que se encuentra en estado fundamental, los electrones del átomo pueden ser promovidos a orbitales más altos por un instante, conocido como estado excitado, mediante la absorción de una cantidad de energía. Como la energía que emite la lámpara en un inicio es conocida, es posible conocer la energía absorbida por los átomos del analito y así obtener una señal que es proporcional a la concentración del elemento que se mide¹⁰⁶.

6. Resultados y discusiones

6.1 SU-101 ($[\text{Bi}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{14}\text{H}_2\text{O}_8)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$)

El SU-101 fue sintetizado acorde a lo reportado en la literatura¹⁰⁷, se obtuvo un polvo amarillo el cual fue analizado por difracción de rayos X de polvo (PDRX) como se muestra en la Figura 19. El difractograma contiene las señales representativas del sistema en 2θ : 6.8, 9.5, 13.5, 22.1, 26.8 y 29.4°, las cuales coinciden con las simulados y las reportadas en varios estudios^{94, 108}. La celda del SU-101 está conformada por una molécula de ligante, un catión de Bi (III), así como tres átomos de oxígeno, con lo que se conforma una estructura de carga neutra. El número de coordinación del centro metálico de Bi (III) es seis, tres de sus enlaces se forman con los grupos fenolatos que provienen de ácidos elágicos coordinados, dos enlaces de coordinación μ -oxígeno que cumplen la función de ligante puente en el nodo metálico y una molécula de agua coordinada^{107, 109}.

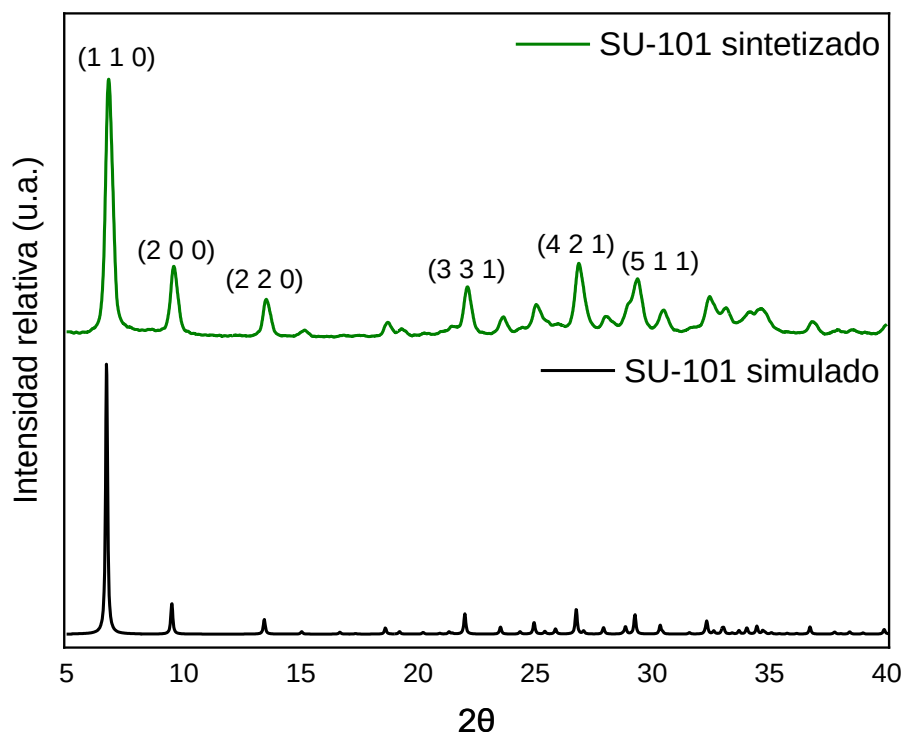


Figura 19. Difractograma del SU-101 sintetizado (verde) y SU-101 simulado¹⁰⁷ (negro).

Se comparó el espectro de infrarrojo del material sintetizado contra el del ácido elágico, como se muestra en la Figura 20; en el espectro del ligante se observa una banda en 3149 cm^{-1} , la cual corresponde a la vibración de los grupos O-H en la molécula; en el espectro del MOF la banda se observa en 3420 cm^{-1} y es menos intensa, lo que sugiere la coordinación del ligante con el Bi (III). En la Figura 21 en el espectro del ligante, se observa la banda que se encuentra en 1510 cm^{-1} , esta se relaciona con la vibración C-O de los grupos hidroxilo, en el espectro del MOF esta banda desaparece confirmando la coordinación con el Bi (III)^{108, 110}; en ambos espectros se encuentra la banda que corresponde al estiramiento del grupo C=O y se encuentra en 1726 cm^{-1} en el espectro del ligante y en 1713 cm^{-1} en el espectro del MOF. Finalmente, en el espectro del MOF se observa una banda ancha en el rango 587 cm^{-1} que se relaciona con la vibración del Bi (III) con el oxígeno¹¹¹.

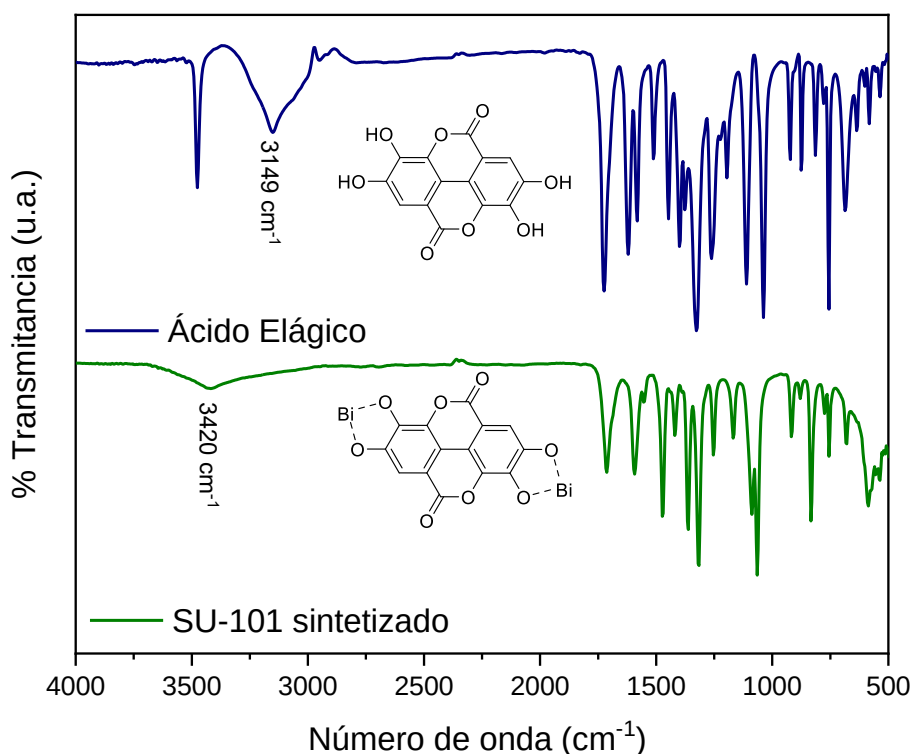


Figura 20. Espectro de infrarrojo del ácido elágico (azul) y SU-101 sintetizado (verde).

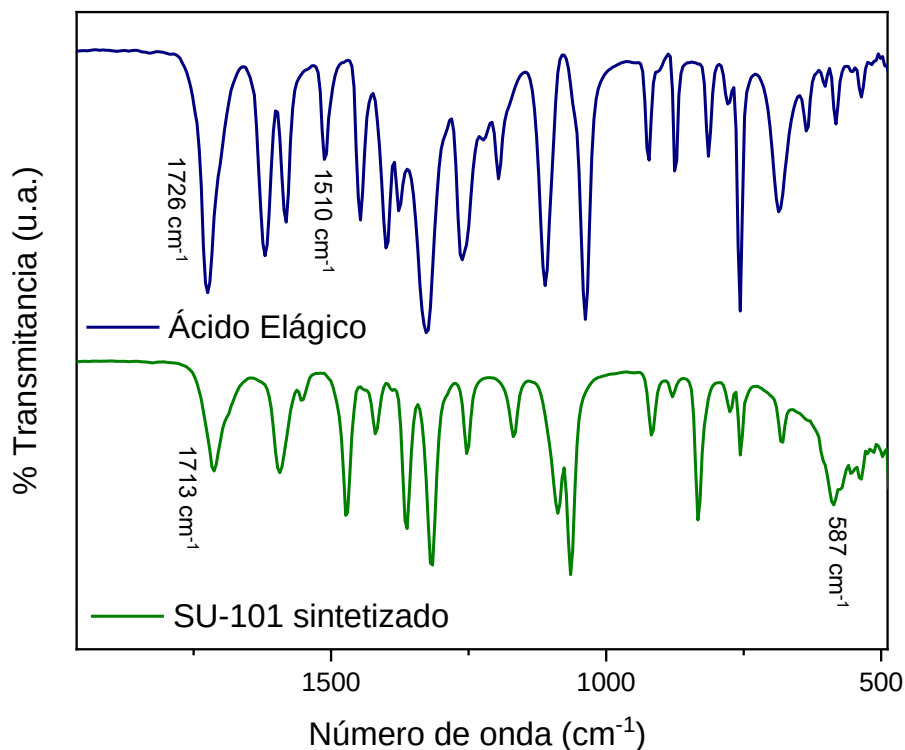
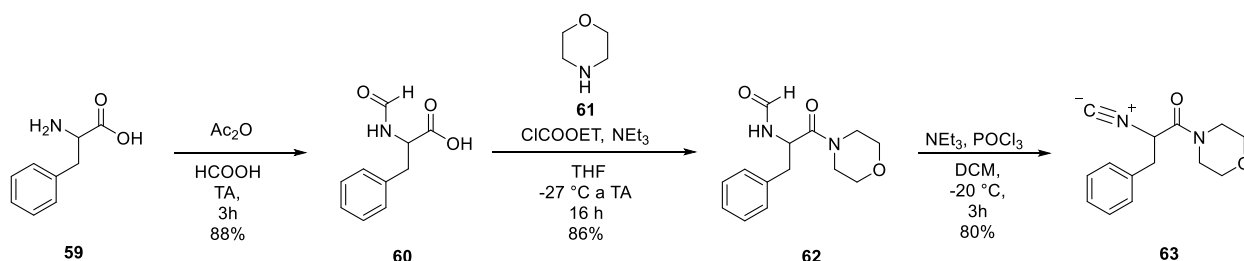


Figura 21. Ampliación del espectro de infrarrojo del ácido elágico (azul) y SU-101 sintetizado (verde).

6.2 Isonitrilo: 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona

La síntesis del isonitrilo se llevó a cabo con base en lo reportado por Zhu y colaboradores¹¹² como se muestra en el Esquema 8, la cual consta de tres etapas: 1) una formilación de la fenilalanina **58** con ácido acético anhídrido y ácido fórmico, 2) un acoplamiento peptídico con cloroformiato de etilo y morfolina y 3) una deshidratación con trietilamina y oxiclورو de fósforo para obtener el isonitrilo **62**. El producto se obtuvo con un rendimiento global de las tres etapas del 61%, el mecanismo de reacción se encuentra en el Esquema A11 (ver el Anexo 10.1).



Esquema 8. Síntesis de isonitrilos en tres etapas.

El espectro de infrarrojo del isonitrilo sintetizado presenta las bandas características del compuesto, como se muestra en la Figura 22. Se observa un conjunto de bandas en $3027 - 2852 \text{ cm}^{-1}$ las cuales pertenecen a la vibración del enlace C-H del anillo bencénico y el fragmento de morfolina, en 2154 cm^{-1} se encuentra una banda de intensidad media la cual pertenece al triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$. En 1653 cm^{-1} se encuentra la banda que pertenece al carbonilo; finalmente, en el rango de $1300 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ se encuentran las bandas que pertenecen a los enlaces C-N o C-O del fragmento de morfolina.

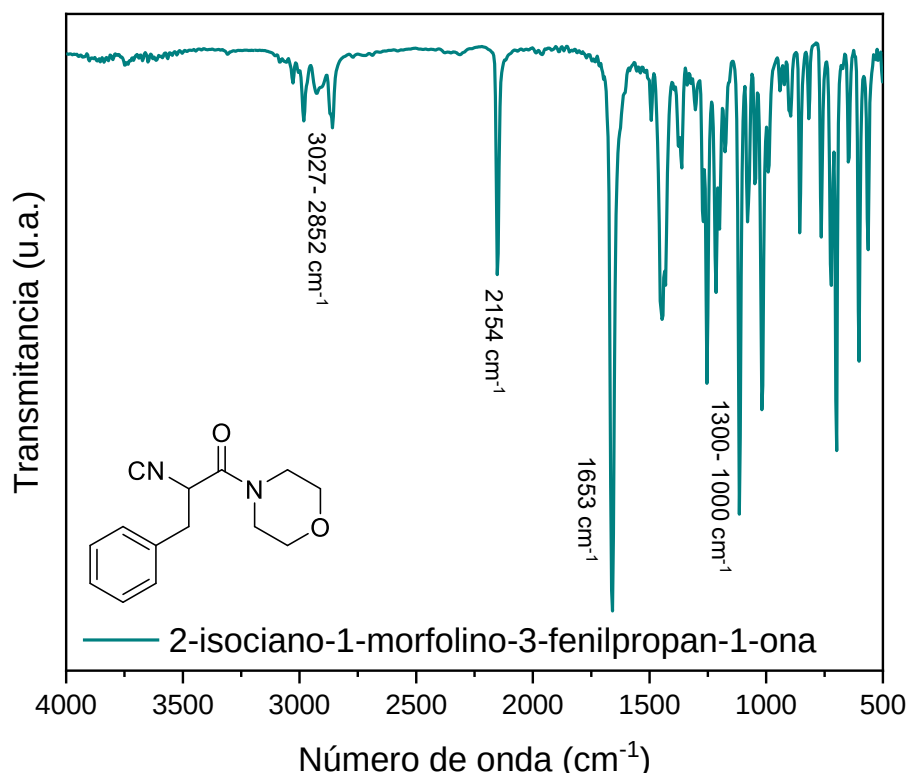


Figura 22. Espectro de infrarrojo del isonitrilo sintetizado.

En la Figura 23 se muestra el espectro de ^1H del isonitrilo sintetizado, se puede observar un multiplete de señales a campo bajo entre 7.4 y 7.2 ppm que corresponden al anillo bencénico de la molécula. En 4.5 ppm se encuentra un triplete que corresponde al metino en la posición 9; en 3.3 y 3.2 ppm se encuentran los protones de la posición 10 y 10'. La parte de la molécula que corresponde al fragmento de la morfolina se encuentra en conformación de silla, por lo que sus protones pueden estar en desplazamientos distintos^{113, 114}; entre 3.7 y 3.4 ppm se observa un multiplete que corresponde a 5 protones de las posiciones 5, 6 y un protón del átomo 2 que se encuentra en posición

ecuatorial. En 3.4 ppm se encuentra un protón de la posición 3 que se encuentra en conformación axial, este desplazamiento se debe a la interacción que puede tener el protón con el par electrónico del nitrógeno del fragmento de la morfolina, en 3.3 ppm se encuentra el protón 2' en posición axial, finalmente se encuentra la señal en 3.2 ppm del protón 3' que se encuentra en posición ecuatorial.

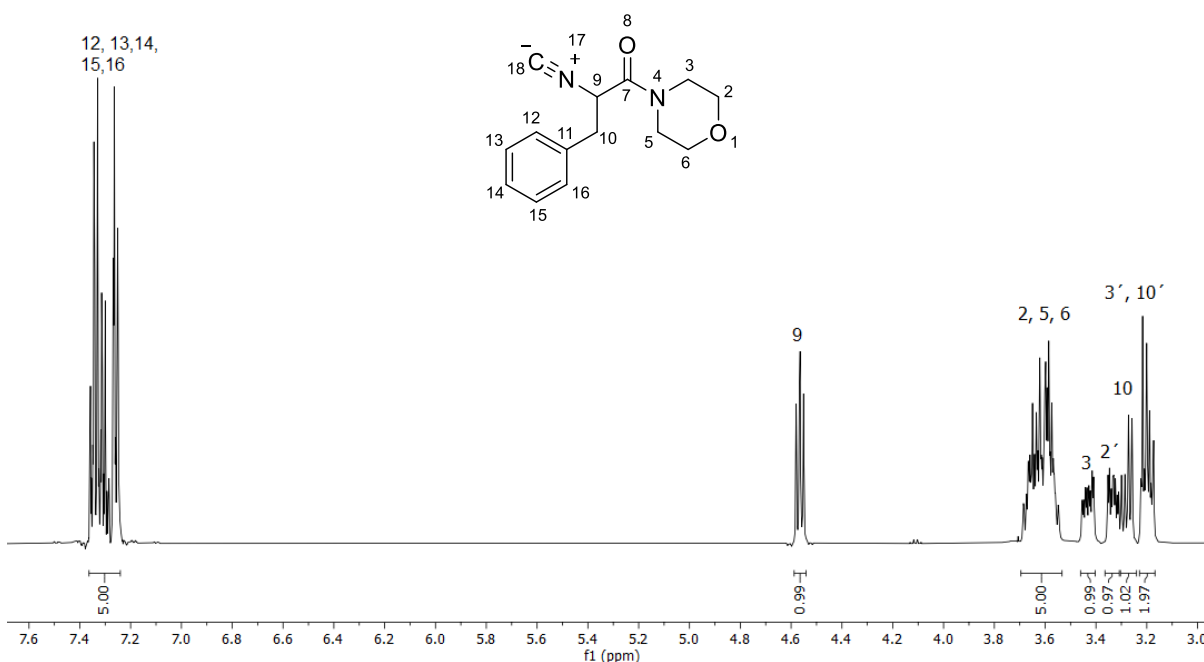


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN del isonitrilo.

En la Figura 24 se muestra el espectro de ^{13}C del isonitrilo sintetizado, a mayor desplazamiento se encuentra el carbono 7 en 163 ppm que pertenece al carbonilo y el carbono 18 en 159 ppm que pertenece al carbono del isonitrilo. Entre 134 y 127 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático; a menor desplazamiento se ubican los carbonos 2 y 6 que están en el rango de 66 y 65 ppm y se encuentran cercanos al átomo de oxígeno del fragmento de la morfolina. En 54 ppm se ubica el metino que se encuentra entre el carbonilo y el átomo de nitrógeno del isonitrilo, en el rango de 46 y 42 ppm se encuentran los carbonos cercanos al nitrógeno del fragmento de la morfolina. Finalmente, en 38 ppm se encuentra el metileno 10 que está unido al bencilo.

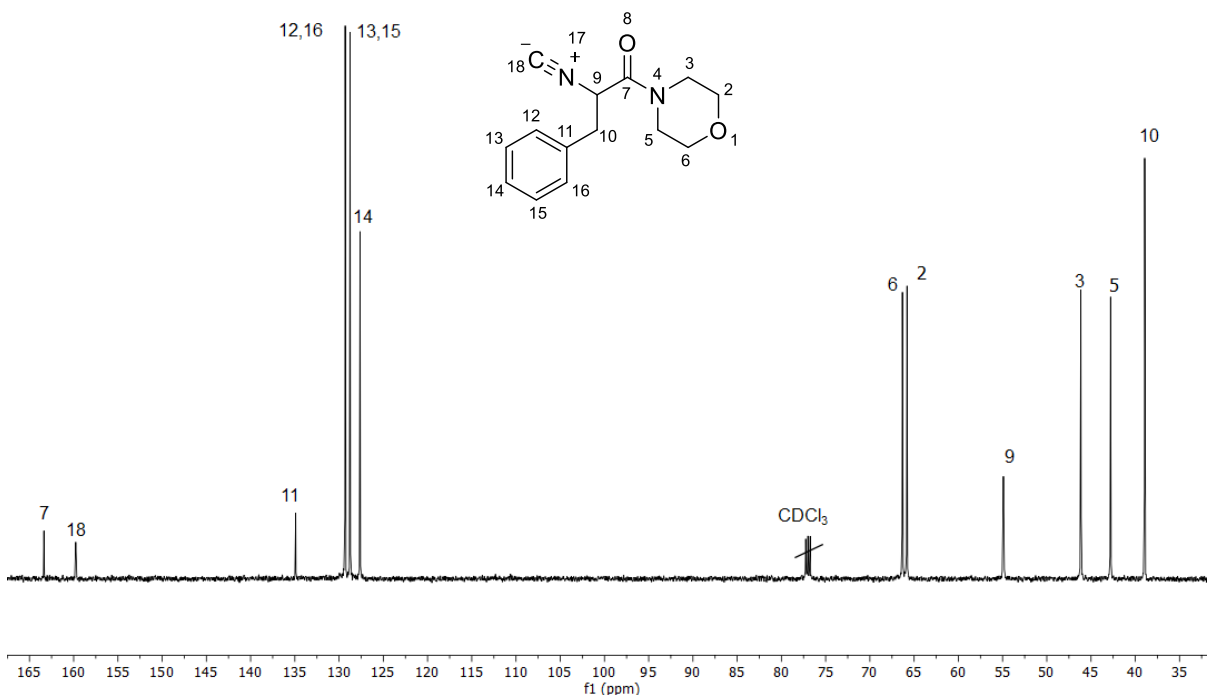


Figura 24. Espectro de ^{13}C -RMN del isonitrilo.

En la Figura 25 se muestra el espectro de coherencia heteronuclear cuántica simple o HSQC (por sus siglas en inglés Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy), donde se muestran las siguientes señales: a mayor desplazamiento corresponde a las señales de los protones 12, 13, 14, 15 y 16 que se asignan a los carbonos entre 134 y 127 ppm que corresponden al sistema bencílico de la molécula. Los protones 2, 2' y 6 corresponden a los carbonos en 66 y 65 ppm que forman parte del fragmento de la morfolina que se encuentra cerca del átomo de oxígeno, el metino en posición 9 se asigna al carbono en 54 ppm. Los protones 3 y 3' se asignan al carbono en 46 ppm y corresponde al carbono de la morfolina que se encuentra cerca del átomo de N y del grupo carbonilo de la molécula, por el otro lado, los protones en 5 se asignan al carbono en 42 ppm. Finalmente, los protones 10 y 10' que pertenecen al metileno se asignan al carbono en 38 ppm.

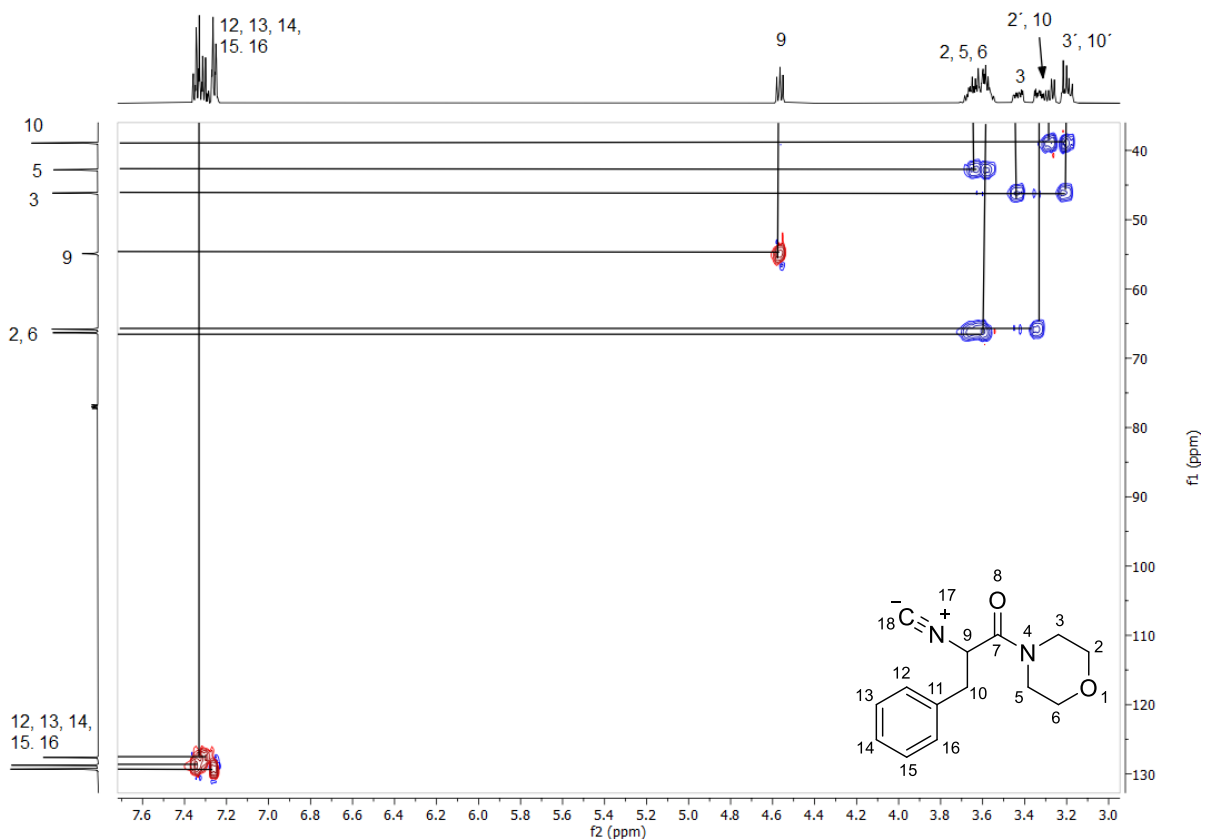


Figura 25. Espectro HSQC 2D RMN del isonitrilo.

En la Figura 26 se observa el espectro de correlación COSY (por sus siglas en inglés Correlation Spectroscopy), donde se muestran las interacciones de los protones vecinos, se observan las interacciones del sistema aromático, la interacción de los protones del metino 9 con los protones del metileno de la posición 10. Finalmente se observan las interacciones de los protones del fragmento de morfolina. En la Figura 27 se muestra el espectro de Correlación heteronuclear a varios enlaces o HMBC (por sus siglas en inglés Heteronuclear Multiple Bond Connectivity), donde se puede observar la interacción del carbono del carbonilo 7 que interactúa con los protones de la morfolina y el protón del metino de la posición 9. De la misma manera se observa la interacción del carbono 18 que pertenece al isonitrilo con el protón del metino debido a su cercanía; finalmente se observa la interacción del carbono cuaternario 11 del bencilo con los protones del metileno 10 y el metino 9.

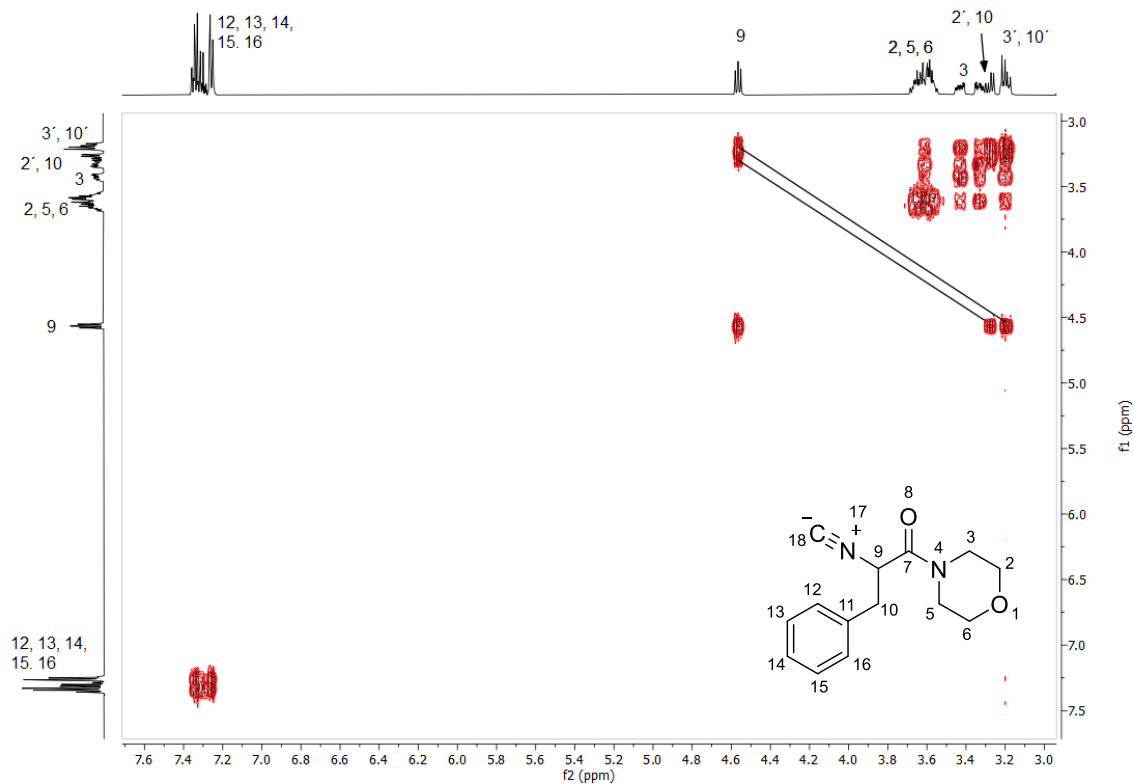


Figura 26. Espectro COSY 2D RMN del isonitrilo.

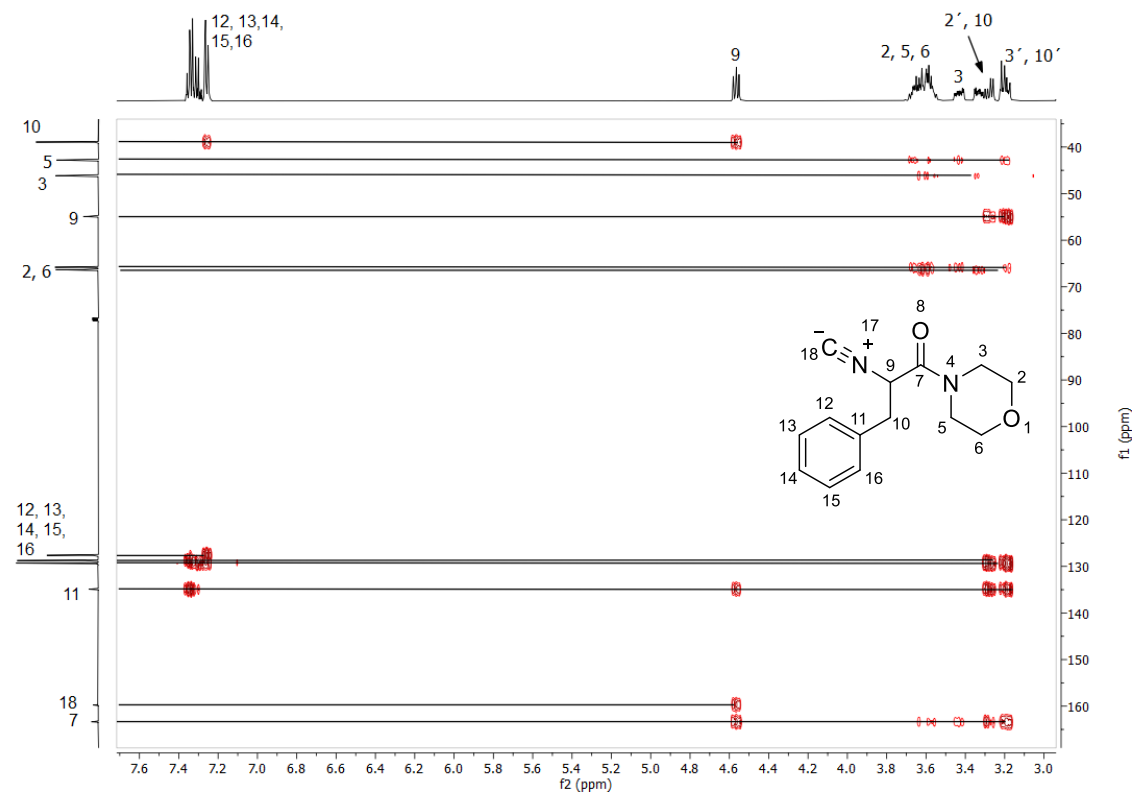
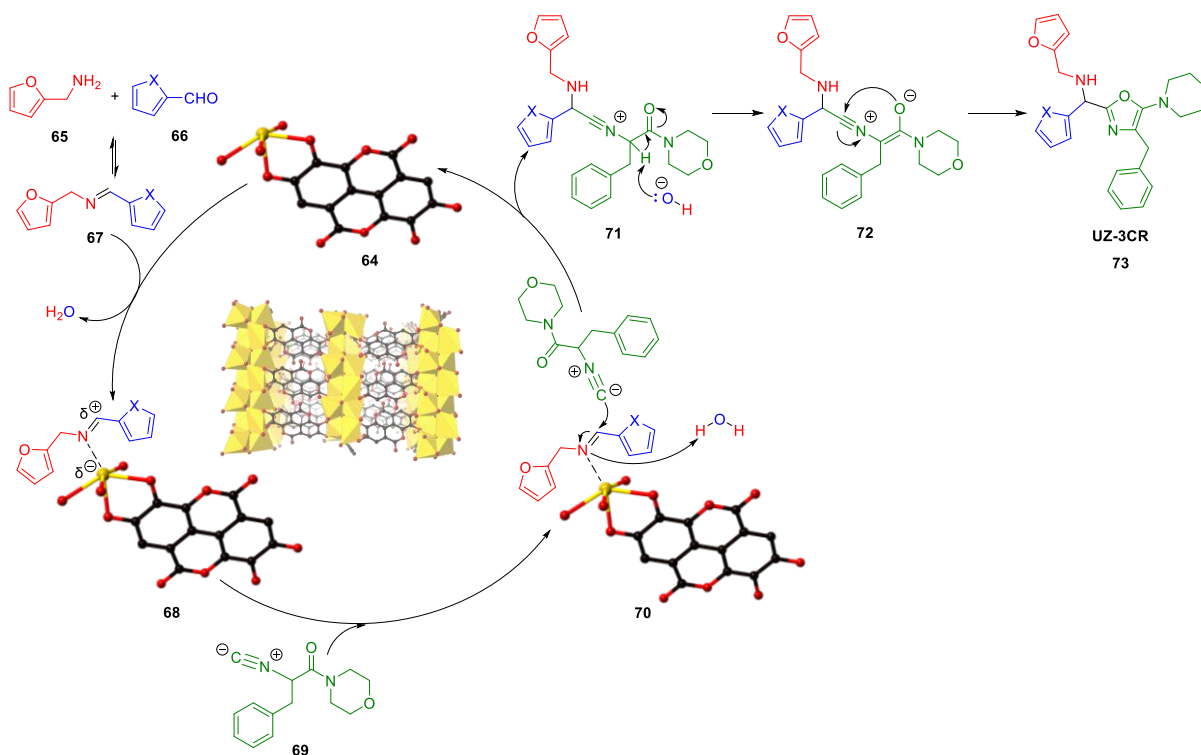


Figura 27. Espectro HMBC 2D RMN del isonitrilo.

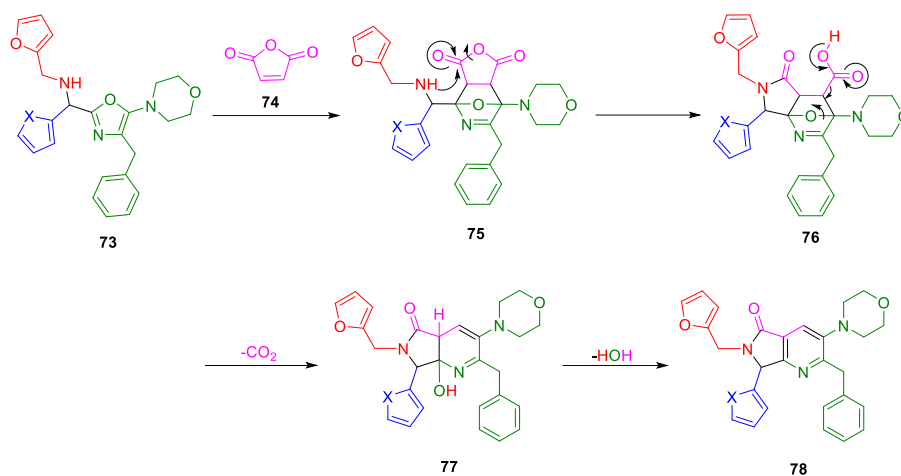
6.3 Ensayo catalítico

6.3.1 Síntesis de moléculas con el núcleo pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas

Con el isonitrilo sintetizado, se procedió a sintetizar las moléculas de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas en un proceso asistido por microondas. La reacción consiste en la condensación de un aldehído **64** con una amina primaria **65**, para la formación de la imina **66**. En este paso entra el catalizador en la reacción, el SU-101 es activado a 100 °C previo a su uso para remover las moléculas de agua presentes en la estructura y dejar disponibles los OMS. La imina se activa con el MOF para formar un ion iminio **67**, posteriormente se agrega el isonitrilo sintetizado **68**, el cual ataca al ion iminio para formar el 5-aminoxazol **71**, como se muestra en el Esquema 9. Finalmente, la adición del anhídrido maleico **73** desencadena un proceso en cascada que consiste en una cicloadición aza-Diels-Alder, seguido por una *N*-acilación, una descarboxilación y deshidratación, la cual reestablece la aromaticidad del anillo, para generar la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona **77**; el mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 10.



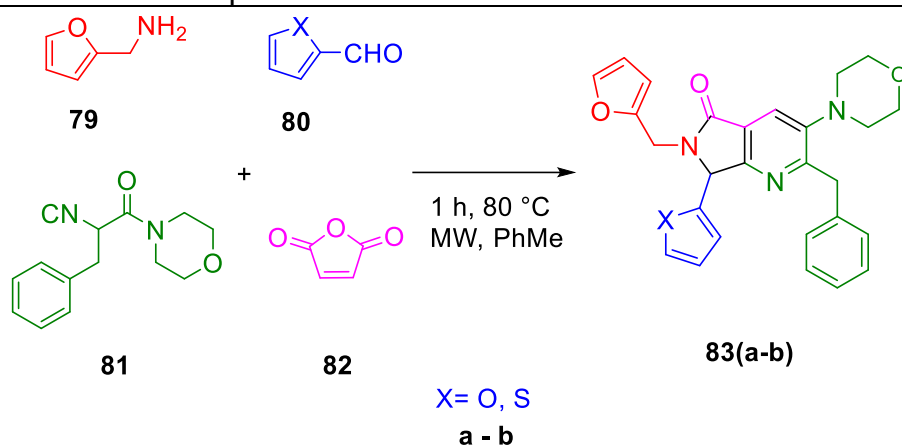
Esquema 9. Propuesta de mecanismo catalítico del SU-101 en la reacción UZ-3CR.



Esquema 10. Mecanismo de reacción para síntesis de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

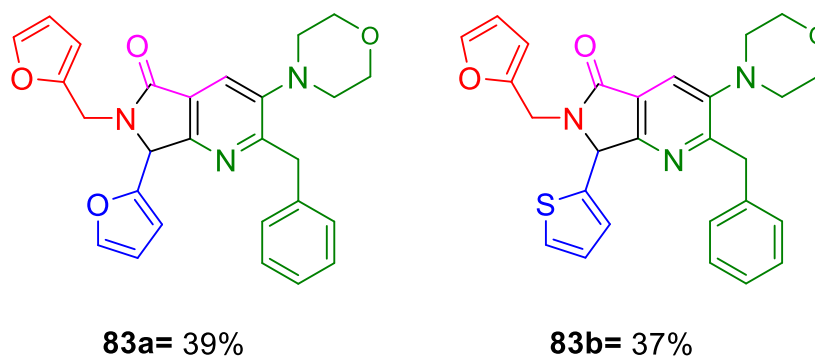
Se realizó una reacción en ausencia de catalizador, en la cual se presentaron rendimientos del 17%, reforzando la necesidad de un catalizador para que la reacción proceda de manera efectiva. De la misma manera se utilizó acetato de bismuto como catalizador homogéneo, en la cual se obtuvo un rendimiento de 41%. Esto se puede atribuir a la estabilidad del ligante acetato con el bismuto^{115, 116}, lo cual no permite que la reacción pueda llevarse a cabo de manera eficiente. Es importante mencionar que el catalizador no pudo ser recuperado del medio de reacción.

Posteriormente se realizó una optimización de las condiciones de reacción utilizando el SU-101 como catalizador heterogéneo, se realizó una variación en el disolvente de la reacción y la cantidad de catalizador añadida, como se muestra en la Tabla 1; los tiempos y temperaturas de reacción se mantuvieron según lo reportado^{22, 117}. Se puede observar que el uso de metanol o acetonitrilo como disolvente presenta trazas del producto. Esto puede atribuirse a que, en la presencia de solventes polares, las iminas son reversibles y dan como resultado rendimientos bajos en la reacción.¹¹⁸⁻¹²⁰ Las condiciones que se tomaron para el SU-101 como catalizador fueron las de la entrada 4, utilizando Tolueno como disolvente y 3 mol% de catalizador (calculado a partir de los moles de la amina), en las que se encontró el mayor rendimiento en la reacción de 39%. Los rendimientos obtenidos con el SU-101 son semejantes a los obtenidos con el acetato de bismuto, con la ventaja de que el SU-101 pudo ser recuperado del medio de reacción para poder ser reutilizado. Este resultado muestra la importancia en la investigación de nuevos catalizadores heterogéneos que puedan ser recuperados y reutilizados en la reacción.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Disolvente	Catalizador	Rendimiento (%)
1	Tolueno	Sin catalizador	17
2	Tolueno	[Bi(CH ₃ CO ₂) ₃] (3 mol%)	41
3	Tolueno	SU-101 (1 mol%)	22
4	Tolueno	SU-101 (3 mol%)	39
5	Tolueno	SU-101 (10 mol%)	37
6	Sin disolvente	SU-101 (3 mol%)	32
7	Metanol	SU-101 (3 mol%)	Trazas
8	Acetonitrilo	SU-101 (3 mol%)	Trazas

En la Figura 28 se muestran las moléculas sintetizadas con los rendimientos obtenidos, los cuales pueden ser considerados como moderados.

**Figura 28.** Moléculas sintetizadas y sus rendimientos.

En la Tabla 2 se muestra el uso de MOFs en reacciones tipo Ugi y su comparación con las moléculas **83a** y **83b**. Todos los materiales presentan OMS, sin embargo, es

importante la presencia de sitios básicos adicionales (grupos -COO^- o -NH_2) que presentan algunas estructuras, a las cuales se les atribuye un mayor rendimiento en los productos obtenidos. Esto se debe a la propuesta de un fenómeno de doble activación; primero por parte del sitio insaturado en el metal que funciona como ácido de Lewis, el segundo por medio de los sitios básicos, los cuales activan al ion nitrilio para generar la α -aminoamida correspondiente¹²¹⁻¹²³. El SU-101 no presenta sitios básicos que puedan participar en la reacción, a este factor podría atribuirse los rendimientos obtenidos en la reacción. Sin embargo, es importante mencionar que el método de síntesis del SU-101 no necesita de disolventes que pueden ser considerados tóxicos y se realiza en condiciones de reacción suaves, como lo es a temperatura ambiente, siendo esta una ventaja sobre otros materiales.

Tabla 2. MOFs como catalizadores en reacciones de tipo Ugi.

MOF	Síntesis del MOF	Sitios básicos	Reacción de Ugi	Condiciones orgánicas	Rendimiento	Referencia
Cu-@MOF-4	H ₂ O, KOH, 120 °C, 72 h	No	U-3CR	MeOH, 25 °C, 12 h, 0.1 mol % MOF	0 %	122
Cu-COOH@MOF-6	H ₂ O, HNO ₃ , 120 °C, 72 h	Si			44 - 90 %	
MIL 53-Al [Al(OH)[CO ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂]	DMF, 150 °C, 70 h	No	U-3CR	Sin disolvente, 65 °C, 3 h, 2 mol% MOF	<20 %	124
NH ₂ -MIL 53-Al [Al(OH)[CO ₂ -C ₆ H ₃ NH ₂ -CO ₂]		Si			80 - 95 %	
InPF-50 [In(btb)(DMF)(H ₂ O)]·H ₂ O	DMF, HNO ₃ , 120 °C, 48 h	Si	U-4CR	EtOH, atmósfera N ₂ , 25 °C, 1 h, 1 mol% MOF	86 %	121
InPF-51 [In ₂ (btb) ₂ (Cl) ₂] ²⁻ ·[NH ₂ (CH ₃) ₂] ₂ ²⁺ ·H ₂ O	DMF, HNO ₃ , 150 °C, 24 h	Si			90 %	
InPF-110 [In ₃ O(HCO ₂) ₂ (btb) ₂ (H ₂ O)]	DMF, HNO ₃ , 150 °C, 4 h	No			58 %	
InPF-16 [In ₈ (OH) ₆ (popha) ₆ (H ₂ O) ₄] ₃ ·3H ₂ O	H ₂ O, 170 °C, 72 h	Si	U-4CR	EtOH, 25 °C, 2 h, 1 mol% MOF	Trazas	123
InPF-17 [In(popha)(2,2'-bipy)]·3H ₂ O	H ₂ O, 150 °C, 24 h	Si			92 %	
InPF-18 [In ₃ (OH) ₃ (popha) ₂ (4,4'-bipy)]·4H ₂ O	H ₂ O, 180 °C, 18 h	Si			67 %	
InPF-20 [In(OH)(Hpoph)]·0.5 (1,7-phen)	H ₂ O, 175 °C, 48 h	Si			89 %	
SU-101 [Bi ₂ O(H ₂ O) ₂ (C ₁₄ H ₂ O ₈)]·nH ₂ O	H ₂ O, 25 °C, 48 h	No	U-3CR	MW, PhMe, 80 °C, 1h, 3 mol% MOF	39 – 37%	En este trabajo

Es importante tener en cuenta que el tamaño del 5-aminooxazol (13.3 Å) es mucho mayor que el tamaño del poro del MOF (6.8 Å), limitando la difusión de los reactivos en el material, por lo que se considera que la catálisis solamente se lleva a cabo en la superficie del material. Este fenómeno de catálisis ya ha sido reportado en MOFs no porosos o con un tamaño de poro pequeño^{91, 125, 126}; uno de los estudios más claros fue el realizado por Zhang y colaboradores, donde utilizaron el MOF Uio-66 y lo funcionalizaron con nanopartículas de Pt para probar su actividad catalítica en la hidrogenación de distintas olefinas; los rendimientos obtenidos fueron 66% para cicloocteno (5.5 Å), 35% para trans-estilbeno (5.6 Å) y 8% para trifenil etileno (5.8 Å), el tetrafenil etileno (6.7 Å) no presentó conversión. Se demostró que el tamaño del poro del MOF (6 Å) promovía o impedía la catálisis en función de la difusión de las olefinas en el poro del material¹²⁷.

El producto **83a** ha sido reportado previamente por el grupo de investigación^{128, 129}, la molécula fue caracterizada por IR, HRMS, RMN de ¹H y ¹³C (ver Anexo 10.2). En la Figura 29 se muestra el espectro de infrarrojo del producto **83b**. Se observa la banda característica del carbonilo en 1688 cm⁻¹, la banda que se encuentra en el rango entre 2985 y 2753 cm⁻¹ se relaciona con la vibración de los enlaces C-H de los fragmentos aromáticos, las bandas que se encuentran en el rango entre 1596 y 1435 cm⁻¹ se relacionan con los enlaces C-C de los fragmentos aromáticos de la molécula, como el bencilo, el furano y tiofeno. En el rango de 1300 - 1000 cm⁻¹ se encuentran las bandas que pertenecen a los enlaces C-N o C-O del fragmento de morfolina.

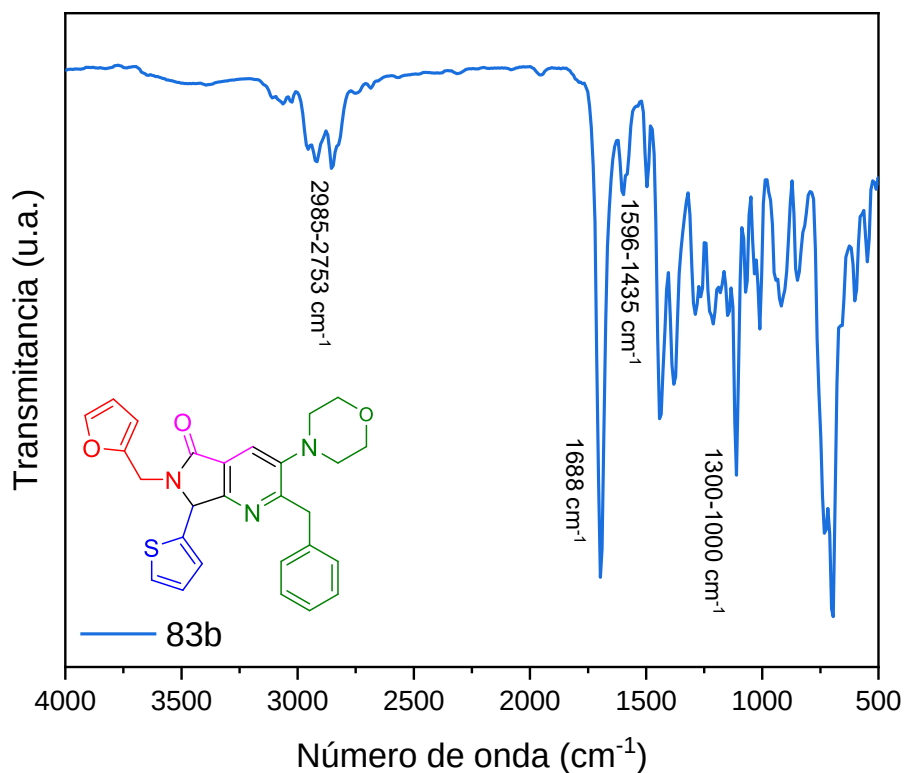


Figura 29. Espectro de infrarrojo del compuesto **83b**.

En la Figura 30 se muestra el espectro de ^1H del producto **83b**; se observa a campo bajo la primera señal en 7.89 ppm, este singulete corresponde al protón de la piridina al cual se asigna la posición 14 y es característico del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, entre 7.37 y 6.25 ppm se encuentran los protones aromáticos que corresponden a las moléculas de fenilo, furano y tiofeno. En 5.73 ppm se observa la señal correspondiente al metino 6, se observan dos señales dobles en 5.27 y 4.03 ppm que corresponden a los protones no equivalentes del metileno que se encuentra unido al pirrol. En 4.27 ppm se encuentra la señal del metileno unido al grupo fenilo. Finalmente, en 3.8 y 2.85 ppm, se encuentran las señales correspondientes a los protones de la morfolina, los cuales presentan un sistema AA'BB'.

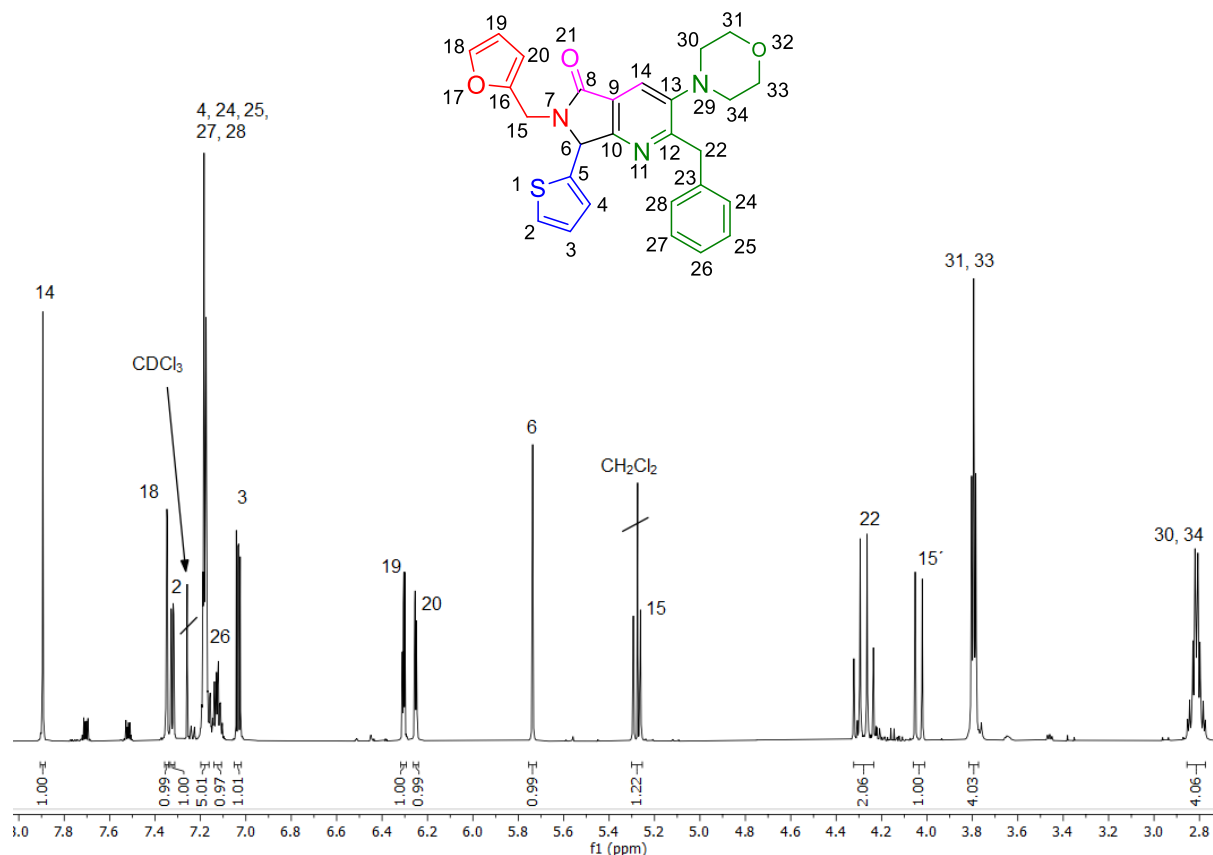


Figura 30. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **83b**.

El espectro de ^{13}C de la muestra **83b** se muestra en la Figura 31, a campo bajo se observa la primera señal a 165 ppm la cual se asigna al carbono 8 del carbonilo, seguido se encuentran los carbonos cuaternarios que pertenecen al núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, el furano, el tiofeno y el carbono ipso del bencilo. Entre 129 y 123 ppm se encuentran los carbonos aromáticos de los fragmentos de bencilo y tiofeno, en 142, 110 y 108 ppm se muestran los carbonos aromáticos del furano. En campo alto se encuentran los carbonos que pertenecen al fragmento de la morfolina en 67 y 53 ppm, el carbono del metino 6 se muestra en 60 ppm y los metinos 22 y 15 se observan en 40 y 36 ppm respectivamente.

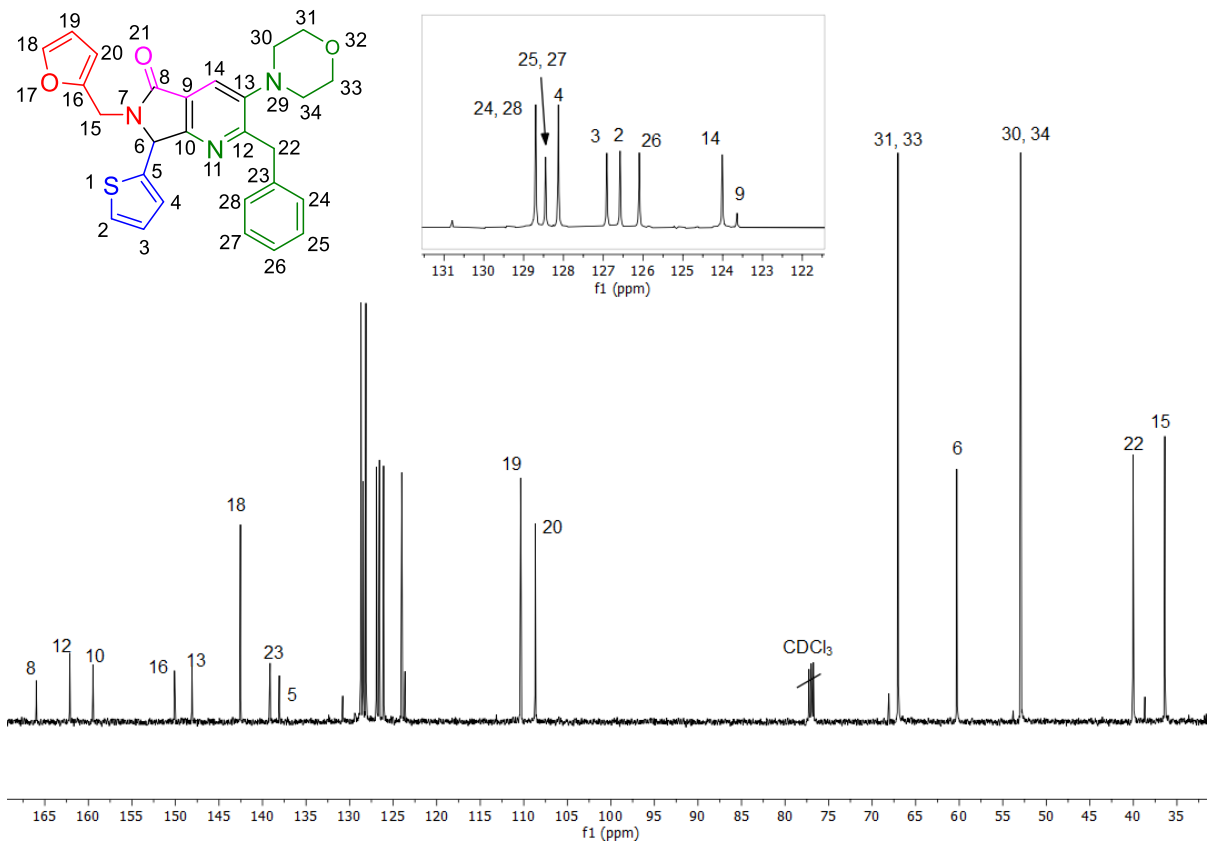


Figura 31. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **83b**.

El espectro de HSQC se muestra en la Figura 32, se observa el protón 14 que se asigna con el carbono en 124 ppm, los protones bencílicos y del tiofeno se asignan con los carbonos que se encuentran entre 129 y 125 ppm. Los protones del metileno 15 se asignan al carbono en 36 ppm, los protones de la morfolina que se asignan a los carbonos en 67 ppm se encuentran unidos al átomo de O, mientras que los protones asignados a los carbonos en 52 ppm son los que se encuentran unidos al átomo de N.

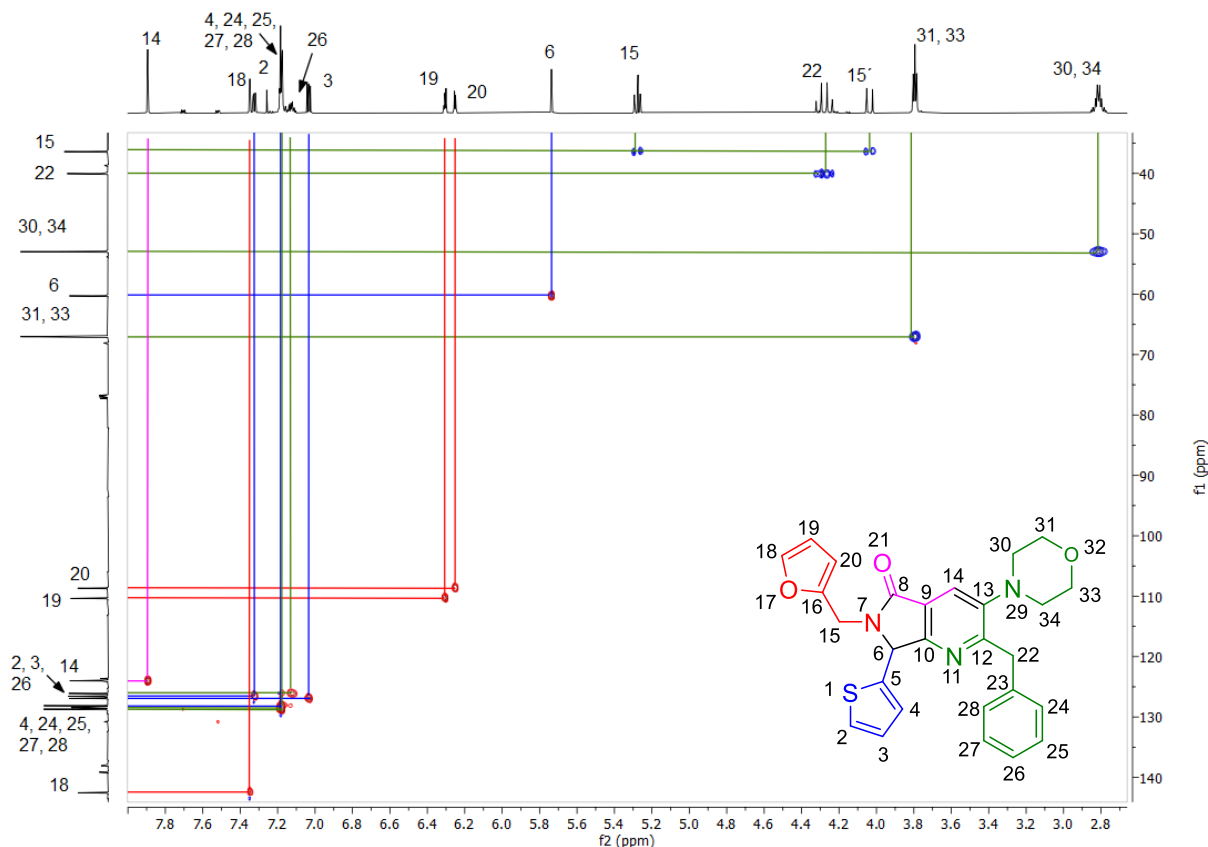


Figura 32. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto **83b**.

En la Figura 33 se muestra el espectro de COSY de la molécula **83b**, se muestran las interacciones de los protones en el fragmento del tiofeno, al igual que las interacciones en el fragmento del furano. Los protones el sistema aromático bencílico también se encuentran en interacción. En campo medio se puede observar la interacción de los protones del metileno 15, los cuales no son equivalentes. En campo alto se muestran las interacciones que tienen los protones del fragmento de morfolina de la molécula. En el espectro de HMBC que se muestra en la Figura 34, se pueden observar las interacciones del carbono 8 con los protones 6, 14 y 15; también se muestran las interacciones que tiene el carbono cuaternario 12 con el protón 14 de la piridina, los protones del metileno 15 y en menor intensidad con el protón del metino 6. El carbono 23 muestra interacción con los protones aromáticos del bencilo y con el metileno 22. El carbono cuaternario del furano tiene interacción con sus protones aromáticos, así como con el metileno 15, de la misma manera el carbono cuaternario del tiofeno interactúa con sus protones aromáticos y con el protón del metino 6.

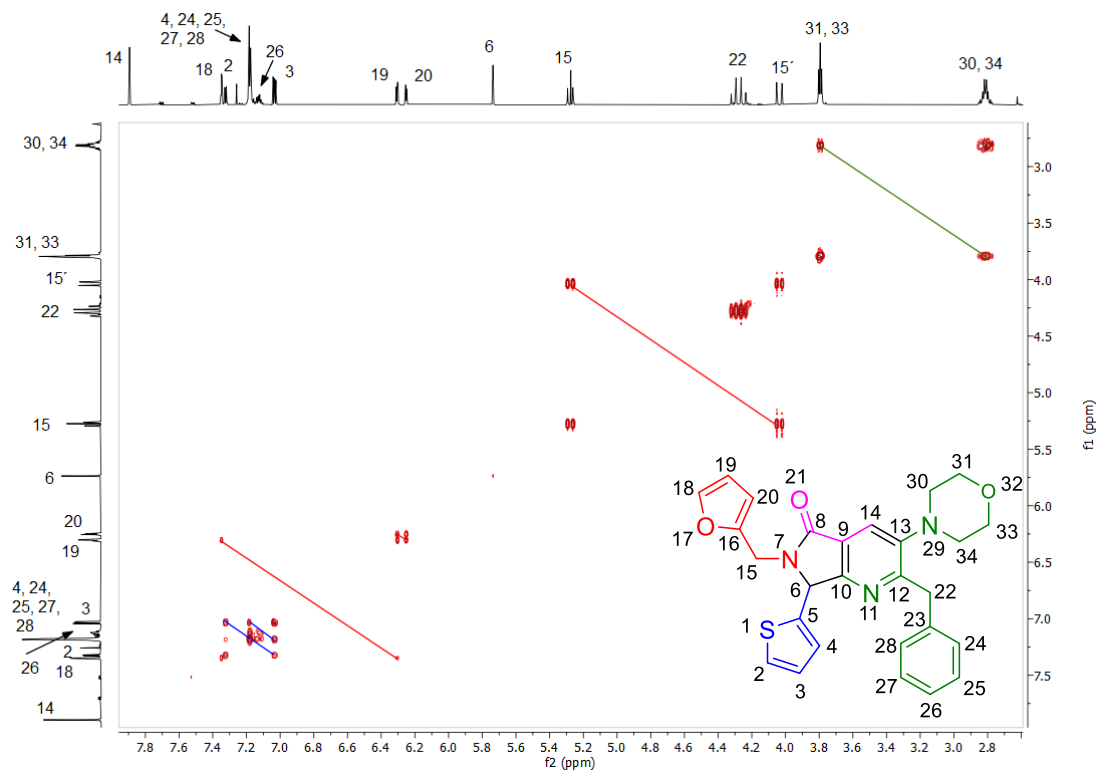


Figura 33. Espectro COSY 2D RMN del compuesto **83b**.

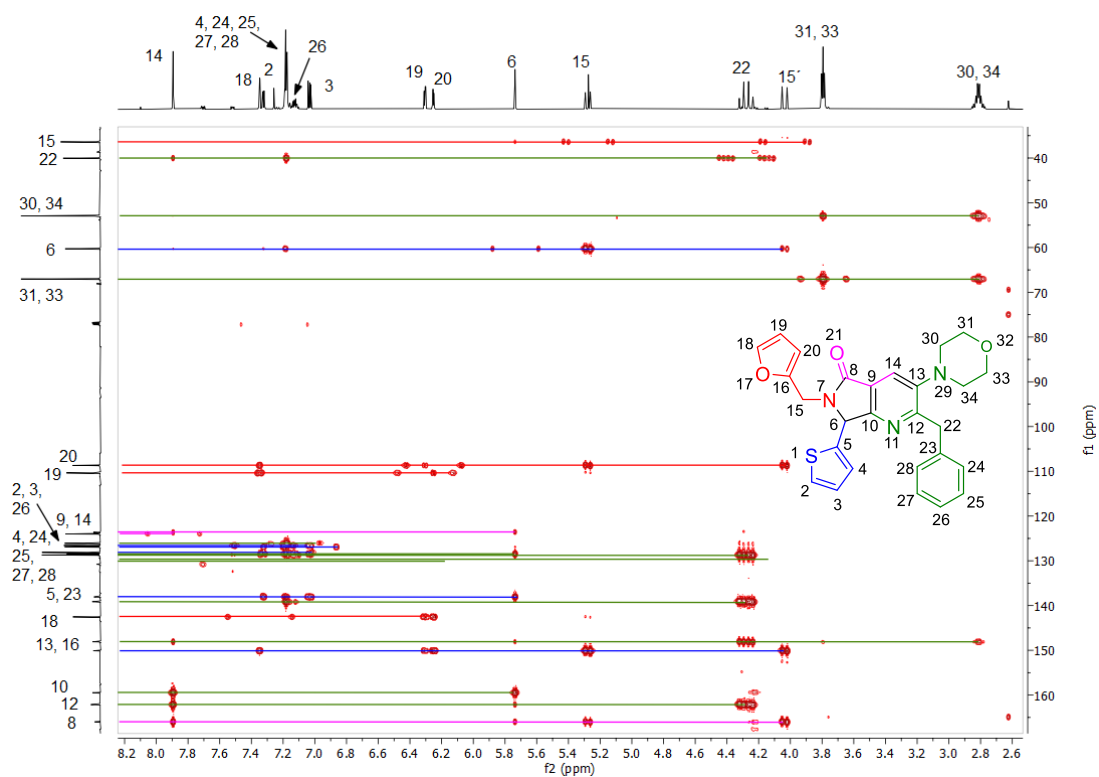


Figura 34. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto **83b**.

6.3.2 Ciclos de reacción

Para evaluar la actividad del material se realizaron 3 ciclos de reacción usando el SU-101 como catalizador. El MOF fue recuperado por centrifugación del crudo de reacción, se realizaron lavados para remover producto que podría encontrarse en el material y se activó por temperatura para poder ser usado de nuevo en una reacción. En la Figura 35 se muestran los rendimientos en los ciclos de reacción para cada una de las moléculas sintetizadas, durante cada ciclo se aseguró que la misma cantidad de SU-101 fuera agregada a la reacción y que no se perdiera material en el proceso. Para la molécula **83a** se registró una pérdida del 19% en el rendimiento después de los 3 ciclos, para la molécula **83b** se registró una pérdida del 5% en el rendimiento después de los 3 ciclos. Estas pérdidas también pueden estar atribuidas a los procesos de purificación de los compuestos. Sin embargo, se puede observar que los rendimientos obtenidos disminuyen en una pequeña proporción, sin presentar una pérdida considerable en la actividad catalítica del SU-101, esto demuestra que el material puede ser utilizado en este tipo de reacciones sin verse afectado por las condiciones como los disolventes o el uso de un reactor de microondas.

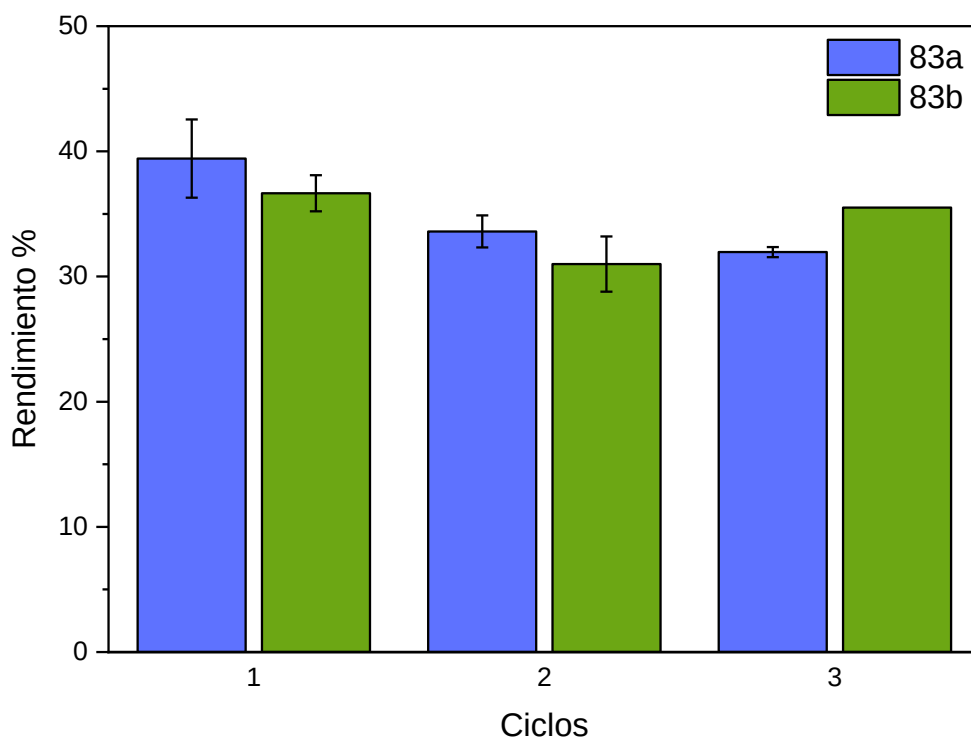


Figura 35. Ciclos de reacción para las moléculas **83a** y **83b**.

Se realizó una prueba de lixiviado de Bi (III) a través de absorción atómica. La lixiviación de iones metálicos y ligantes ocurre debido a la inestabilidad del MOF y su posible destrucción debido a distintos factores como las condiciones de reacción¹³⁰, esta prueba es importante ya que los iones metálicos pueden ser los responsables de la catálisis y no el MOF como se esperaría. Al realizar el estudio por absorción atómica no se encontraron átomos de Bi (III) en el crudo de reacción, por lo que se confirma que el metal no estaba lixivando. Esto fue corroborado a través de PDRX, donde se comparó el SU-101 sintetizado con los usados después de los ciclos de reacción, como se observa en la Figura 36. Se observan los picos característicos del SU-101 en las muestras, incluso después de haber sido expuestas a la radiación de microondas y los ciclos de reacción, confirmando que el material mantiene su estructura cristalina.

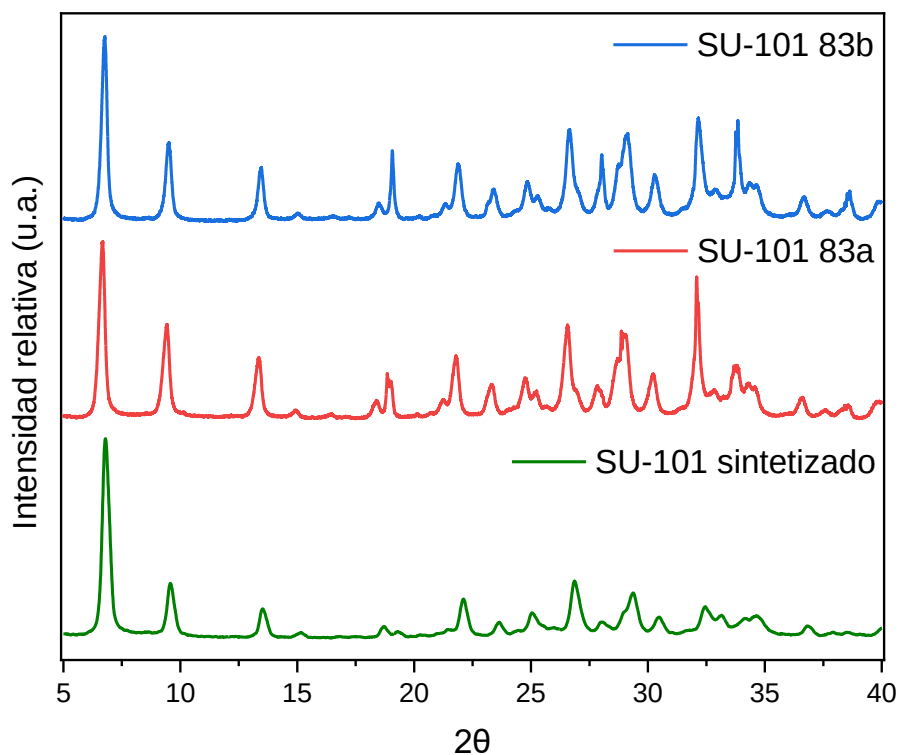


Figura 36. Difractograma del SU-101 sintetizado (verde) y después de 3 ciclos de reacción con los compuestos **83a** (rojo) y **83b** (azul).

Esto también se puede observar en la Figura 37, donde se muestran los espectros de infrarrojo del SU-101 antes y después de los ciclos de reacción. Se observan las bandas características del SU-101 (587 cm^{-1} : Bi-O) incluso después de los ciclos de reacción y no se muestran las bandas características del ácido elágico (3149 cm^{-1} : O-H, 1510 cm^{-1} : C-O-H), por lo que se confirma la buena estabilidad del material elegido. Teniendo estos factores en cuenta, se considera que el SU-101 puede ser considerado como buena opción para las reacciones de multicomponentes ya que presenta una actividad catalítica decente, pero más importante aún es que retiene su estructura cristalina y hay una pérdida mínima en su actividad después de varios ciclos.

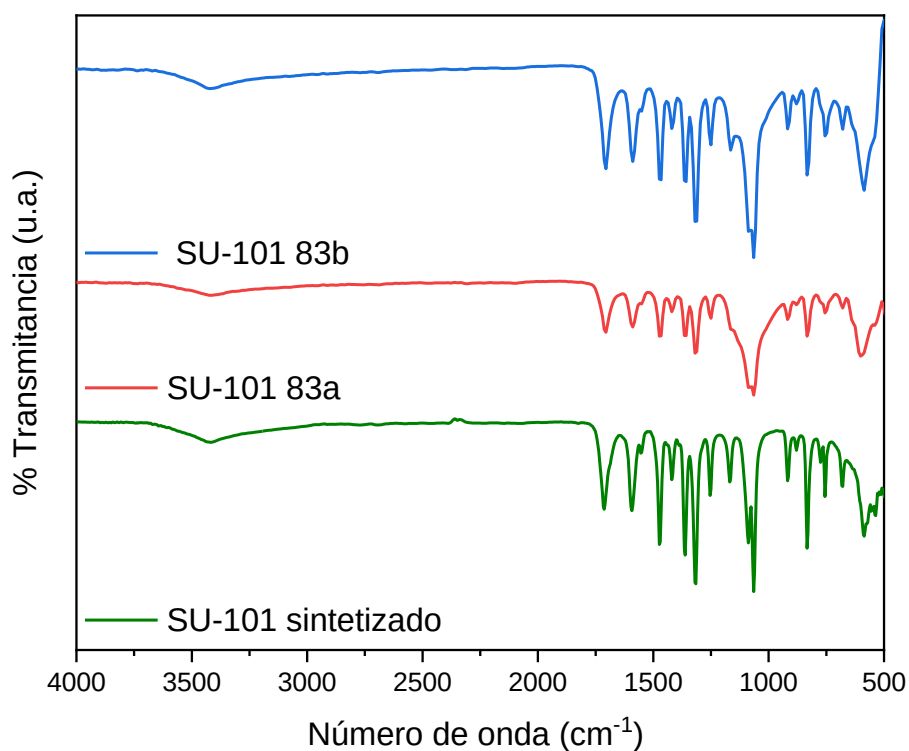


Figura 37. Espectro de infrarrojo del SU-101 sintetizado (verde) y después de 3 ciclos de reacción con los compuestos **83a** (rojo) y **83b** (azul).

7. Conclusiones y perspectivas

7.1 Conclusiones

Se realizó de manera exitosa la síntesis de compuestos vía una reacción de Ugi-Zhu de 3 componentes utilizando el SU-101 como catalizador heterogéneo. El material fue caracterizado mediante difracción de rayos X de polvos y fue confirmada la retención de su estructura cristalina, lo cual es importante considerando que el MOF fue expuesto a una reacción asistida por microondas y su estructura no se vio comprometida durante el proceso. Los rendimientos presentados por los poliheterociclos son considerados moderados (39-37%), sin embargo, es importante tener en cuenta la complejidad de la molécula, así como la formación de nuevos enlaces y que el proceso fue realizado en una sola etapa de reacción. De la misma manera, este tipo de moléculas no habían sido sintetizadas utilizando MOFs como catalizadores, por lo que abre la puerta a nuevas metodologías para mejorar los procesos y aumentar los rendimientos en moléculas complejas como las sintetizadas en este trabajo. Uno de los principales atractivos de estos materiales es su uso después de varios ciclos de reacción, se confirmó que el SU-101 puede ser reutilizado sin una pérdida significativa de su actividad catalítica, esto en conjunto con el uso de materiales y síntesis que son consideradas amigables con el medio ambiente, lo ponen en una posición aceptable como catalizador que puede tener beneficios en el futuro.

7.2 Perspectivas

La variación de otras condiciones de reacción como la temperatura o el tiempo pueden ser importantes para conocer si hay una mejoría en los rendimientos de los productos. Realizar más ciclos de reacción para conocer si hay un decaimiento en la actividad del MOF y si la estructura se mantiene después de un número mayor de reacciones.

Esta metodología abre la oportunidad de utilizar MOFs con un mayor tamaño de poro y mayor área superficial, con el fin de obtener una mejor difusión de los reactivos durante la síntesis y un mayor contacto con los sitios insaturados del material. De la misma manera se propone el uso de MOFs con sitios ácidos y básicos de Lewis, con el fin de conocer si se pueden mejorar los rendimientos de reacción mediante un mecanismo de doble activación en la estructura del material.

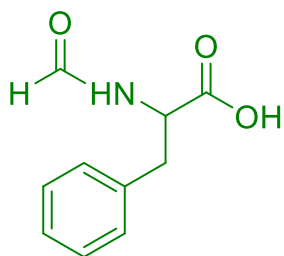
8. Desarrollo experimental

Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich-Merck y se usaron tal como se recibieron (sin purificación, destilación o deshidratación adicionales). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en modo de recipiente cerrado en un reactor CEM Discover SP MW. La caracterización mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD) utilizando un difractómetro Bruker D2 Phaser con radiación Cu-K α . Los patrones PXRD se registraron en el intervalo de escaneo 2θ que va de 5 a 40°, utilizando un tamaño de paso de 0.02° y un tiempo de conteo de 0.6 s por paso. Los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Affinity-1 Shimadzu en modo de transmitancia, cubriendo el rango de 500 a 4000 cm⁻¹ y equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se adquirieron en un espectrómetro Bruker AMX Advance III (500 MHz). El disolvente utilizado para los experimentos de RMN fue cloroformo deuterado (CDCl₃). Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (δ /ppm). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz (J/Hz). La referencia interna para los espectros de RMN fue el tetrametilsilano (TMS) a 0.00 ppm. Las multiplicidades de las señales se reportan utilizando las abreviaturas estándar: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q) y multiplete (m). Los espectros de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron mediante ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro Micro-TOF II Bruker Daltonics GmbH. La muestra fue inyectada directamente (fuente Apollo) y analizada mediante el método de impedancia electroquímica (EIS).

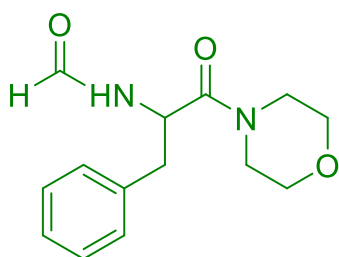
8.1 Síntesis de SU-101 ([Bi₂O(H₂O)₂(C₁₄H₂O₈)]•nH₂O)

Se pesaron 15 mg (0.0496 mmol, 1.0 equiv.) de ácido elágico y 38 mg (0.0984 mmol, 1.0 equiv.) de acetato de bismuto [Bi(CH₃CO₂)₃] y se agregaron a un vaso de precipitado de 100 mL, se agregaron 30 mL de agua destilada y 1 mL de ácido acético. La mezcla se llevó a agitación por 48 horas a temperatura ambiente. El producto resultante se centrifugo con agua destilada, posteriormente se cambió a etanol y finalmente se utilizó acetona, cada lavado se realizó 3 veces. El producto se dejó secando a 100 °C por 24 horas.

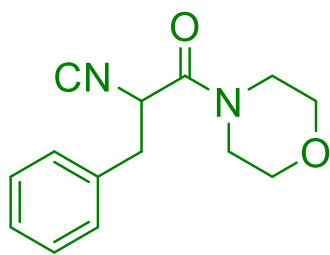
8.2 Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona



Se pesaron 4.13 g (25.00 mmol, 1.0 equiv.) de fenilalanina y se diluyeron en 50 mL de ácido fórmico y se lleva a 0 °C en agitación, se agregan 17 mL (179.84 mmol, 7.2 equiv.) de anhídrido acético por goteo y se deja en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Después se adicionan 25 mL de agua destilada a 0 °C, se agita durante 5 minutos y el producto se concentró para ser utilizado en la siguiente etapa. Se obtuvo un polvo color blanco con un rendimiento del 88%.



Se pesaron 4.5 g (23.29 mmol, 1.0 equiv.) del producto formado (*N*-formilfenilalanina) y se adicionan a 80 mL de THF en atmósfera de N₂ y a -27 °C, se adicionan 2.5 mL (26.17 mmol, 1.0 equiv.) de cloroformiato de etilo y 4.3 mL (30.59 mmol, 1.2 equiv.) de trietilamina por goteo, la mezcla se dejó en agitación por 30 minutos en las condiciones mencionadas, después se agregaron 2.5 mL (28.98 mmol, 1.1 equiv.) de morfolina y se dejó en agitación por 1 hora más. Una vez terminado este tiempo la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente por 16 horas y atmósfera de N₂. Al finalizar el tiempo se agregó una solución acuosa saturada de KHCO₃ y el producto fue extraído con lavados de acetato de etilo, la fase orgánica fue concentrada y el producto se dejó secando para ser utilizado en la etapa final. El producto se obtuvo como un líquido color amarillo con un rendimiento del 86%.



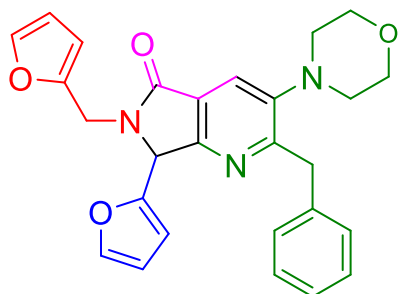
Se pesaron 4.5 g (17.09 mmol, 1.0 equiv.) de la formamida obtenida y se agregaron 12.8 mL (91.07 mmol, 5.0 equiv.) de trietilamina en 90 mL de diclorometano a temperatura de -20 °C en agitación y atmósfera de N₂, posteriormente se adicionaron por goteo 2.6 mL (27.7 mmol, 1.5 equiv.) de POCl₃, la mezcla se dejó en agitación en las condiciones mencionadas durante 2.5 horas. Al finalizar el tiempo se agregó una solución acuosa saturada de KHCO₃ y el producto fue extraído con lavados de diclorometano, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y filtrada para posteriormente ser concentrada y purificada por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria silica-gel y como fase móvil una mezcla de disolventes

Hexano-Acetato de etilo en proporción 1:1, el producto fue lavado y recrystalizado con éter etílico. El producto sólido se obtuvo como cristales de color amarillo con un rendimiento del 80%.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.23 (m, 5H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16), 4.58-4.54 (m, 1H, H-9), 3.69-3.53 (m, 5H, H-2, H-5, H-6), 3.46-3.40 (m, 1H, H-3), 3.35-3.30 (m, 1H, H-2'), 3.30-3.25 (m, 1H, H-10), 3.22-3.16 (m, 2H, H-3', H-10'). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 163.4 (C-7), 159.7 (C-18), 134.8 (C-11), 129.3 (C-12, C-16), 128.8 (C-13, C-15), 127.6 (C-14), 66.3 (C-6), 65.8 (C-2), 54.9 (C-9), 46.1 (C-3), 42.7 (C-5), 38.9 (C-10). HRMS: m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 245.2880, encontrada: 245.1285.

8.3 Ensayo catalítico

8.3.1 Síntesis de 2-bencil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (83a)

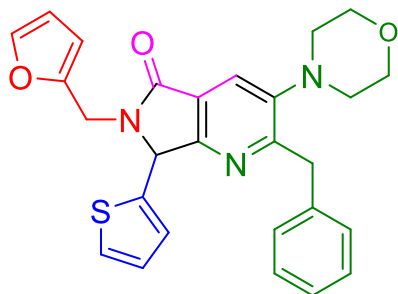


En un tubo para microondas de 10 mL con agitador magnético se agregaron 100 μL de furfuril-2-amina (1.03 mmol, 1.0 equiv.) y 86 μL de furano-2-carboxaldehído (1.03 mmol, 1.0 equiv.) en 1.0 mL de tolueno anhidro, se llevó al reactor de microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}\text{C}$ y 100W. Se añadieron 25 mg de SU-101 (0.0309 mmol, 0.03

equiv.) como catalizador y nuevamente se llevó al microondas utilizando las mismas condiciones de reacción. Se agregaron 300 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.24 mmol, 1.2 equiv.) cambiando las condiciones de microondas durante 15 min, a 70 $^{\circ}\text{C}$, 150 W. Finalmente, se adicionaron 140 mg de anhídrido maleico (1.42 mmol, 1.2 equiv.) y se llevó al microondas durante 15 min, a 80 $^{\circ}\text{C}$, 150 W. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreo mediante TLC observándose una mancha azul brillante. Una vez recuperado el catalizador, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria silica-gel y como fase móvil una mezcla de disolventes Hexano-Acetato de etilo en proporción 2:1, posteriormente el producto fue purificado por cromatografía en placa (20x20 cm) usando como fase móvil una mezcla de disolventes Hexano-Acetato de etilo en proporción 1:1. Se obtuvo un aceite de color ámbar con rendimiento de 39% y se etiqueto la muestra como (83a). Rf: 0.378 (1:1 Hex / AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H, H-15), 7.37 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H, H-25), 7.33 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H, H-31), 7.20-7.11 (m, 5H, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22), 6.43 (dd, $J=3.3, 0.9$ Hz, 1H, H-27), 6.38 (dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H, H-26), 6.30 (dd, $J=3.2, 1.9$ Hz, 1H, H-32), 6.25 (dd, $J=3.2, 0.7$ Hz, 1H, H-33), 5.55 (s, 1H, H-11), 5.22 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, H-28), 4.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-16), 4.06 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, H-28'), 3.81-3.78 (m, 4H, H-2, H-6), 2.84-2.79 (m, 4H, H-3, H-5). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 166.1 (C-13), 162.0 (C-8), 157.5 (C-10), 150.1 (C-29), 148.2 (C-7), 147.8 (C-23), 143.5 (C-25), 142.5 (C-31), 139.3 (C-17), 128.7 (C-18, C-22), 128.2 (C-19, C-21), 126.1 (C-20), 124.5 (C-15), 124.1 (C-14), 111.1 (C-27), 110.5 (C-26), 110.3 (C-32), 108.6 (C-33), 67.1 (C-2, C-6), 58.5 (C-11), 53.0 (C-3, C-5), 40.1 (C-16), 36.9 (C-28). HRMS: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4^+$: 456.4950, encontrada: 456.1918.

8.3.2 Síntesis de 2-bencil-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-7-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrido[3,4-b]piridin-5-ona (83b)



En un tubo para microondas de 10 mL con agitador magnético se agregaron 100 μL de furfural-2-amina (1.03 mmol, 1.0 equiv.) y 96 μL de tiofeno-2-carboxaldehído (1.02 mmol, 1.0 equiv.) en 1.0 mL de tolueno anhidro, se llevó al reactor de microondas durante 5 min a 65 $^\circ\text{C}$ y 100W. Se añadieron 25 mg de SU-101 (0.0309 mmol, 0.03 equiv.)

como catalizador y nuevamente se llevó al microondas utilizando las mismas condiciones de reacción. Se agregaron 300 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.24 mmol, 1.2 equiv.) cambiando las condiciones de microondas a durante 15 min, a 70 $^\circ\text{C}$, 150 W. Finalmente, se adicionaron 140 mg de anhídrido maleico (1.42 mmol, 1.2 equiv.) y se llevó al microondas durante 15 min, a 80 $^\circ\text{C}$, 150 W. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreo mediante TLC observándose una mancha azul brillante. Una vez recuperado el catalizador, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria silica-gel y como fase móvil una mezcla de disolventes Hexano-Acetato de etilo en proporción 1:2, posteriormente el producto fue purificado por cromatografía en placa (20x20 cm) usando como fase móvil una mezcla de disolventes Hexano-Acetato de etilo en proporción 1:1. Se obtuvo un aceite de color

ámbar con rendimiento de 37% y se etiquetó la muestra como (83b). Rf: 0.459 (1:1 Hex / AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (s, 1H, H-14), 7.34 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H, H-18), 7.32 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 7.19-7.10 (m, 6H, H-4, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28), 7.03 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 6.30 (dd, $J=3.2, 1.9$ Hz, 1H, H-19), 6.25 (dd, $J=3.2, 0.7$ Hz, 1H, H-20), 5.73 (s, 1H, H-6), 5.27 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, H-15), 4.27 (dd, $J=$, 2H, H-22), 4.03 (d, $J=15.7$ Hz, 1H, H-15'), 3.82-3.77 (m, 4H, H-31, H-33), 2.85-2.76 (m, 4H, H-30, H-34). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C-8), 162.1 (C-12), 159.4 (C-10), 150.1 (C-16), 148.0 (C-13), 142.5 (C-18), 139.1 (C-23), 138.0 (C-5), 128.6 (C-24, C-28), 128.4 (C-25, C-27), 128.1 (C-4), 126.9 (C-3), 126.5 (C-2), 126.1 (C-26), 124.0 (C-14), 123.6 (C-9), 110.3 (C-19), 108.6 (C-20), 67.0 (C-31, C-33), 60.3 (C-6), 52.9 (C-30, C-34), 40.0 (C-22), 36.4 (C-15). HRMS: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$: 472.5610, encontrada: 472.1689.

8.3.3 Ciclos de reacción

Para evaluar la actividad del MOF, se realizaron 3 ciclos de reacción. El MOF fue recuperado del crudo de reacción por medio de centrifugación, el polvo fue lavado con diclorometano para recuperar crudo de la reacción, hasta que el diclorometano se observó transparente. Finalmente, el MOF fue lavado con acetona y se secó a 100 °C para ser usado en una nueva reacción.

9. Referencias

- (1) Flores-Reyes, J. C.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. The Ugi three-component reaction and its variants. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (19), 5460-5515. DOI: 10.1039/d1qo00313e.
- (2) Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (2), 866-880. DOI: 10.1039/c5sc02913a.
- (3) Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Adv.* **2014**, 4 (97), 54282-54299. DOI: 10.1039/c4ra10651b.
- (4) Reguera, L.; Rivera, D. G. Multicomponent Reaction Toolbox for Peptide Macrocyclization and Stapling. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (17), 9836-9860. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00744.
- (5) John, S. E.; Gulati, S.; Shankaraiah, N. Recent advances in multi-component reactions and their mechanistic insights: a triennium review. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (15), 4237-4287. DOI: 10.1039/d0qo01480j.
- (6) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1995**, 96, 115-136. DOI: 10.1021/cr950027e.
- (7) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (43), 7134-7186. DOI: 10.1002/anie.200601872.
- (8) K. C. Nicolaou, J. S. C. The art of total synthesis through cascade reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (11), 2969-3276. DOI: 10.1039/b903290h.
- (9) Scott E. Denmark, A. T. Tandem [4+2]-[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-135. DOI: 10.1021/cr940277f.
- (10) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248 (21-24), 2365-2379. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.05.012.
- (11) Sørskår, Å. M.; Stenstrøm, H. Ø. K.; Stenstrøm, Y.; Antonsen, S. G. The Alkyne Zipper Reaction: A Useful Tool in Synthetic Chemistry. *Reactions* **2022**, 4 (1), 26-65. DOI: 10.3390/reactions4010002.
- (12) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (1), 46-58. DOI: 10.1002/anie.200300626.
- (13) Ibarra, I. A.; Islas-Jacome, A.; Gonzalez-Zamora, E. Synthesis of polyheterocycles via multicomponent reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (9), 1402-1418. DOI: 10.1039/c7ob02305g.
- (14) Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. *RSC Adv.* **2020**, 10 (70), 42644-42681. DOI: 10.1039/d0ra07501a.
- (15) Fotopoulou, E.; Anastasiou, P. K.; Tomza, C.; Neochoritis, C. G. The Ugi reaction as the green alternative towards active pharmaceutical ingredients. *Tetrahedron Green Chem* **2024**, 3. DOI: 10.1016/j.tgchem.2024.100044.
- (16) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. *ACS Omega* **2020**, 5 (2), 972-979. DOI: 10.1021/acsomega.9b03684.
- (17) Cores, A.; Clerigue, J.; Orocio-Rodriguez, E.; Menendez, J. C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Pharmaceuticals (Basel)* **2022**, 15 (8). DOI: 10.3390/ph15081009.

- (18) Xiaowen Sun, P. J., Gang Zhao, Hugues Bienaymé, Jieping Zhu. A Novel Multicomponent Synthesis of Polysubstituted 5-Aminooxazole and Its New Scaffold-Generating Reaction to Pyrrolo[3,4-b]pyridine. *Org. Lett.* **2001**, 3 (6), 877-880. DOI: 10.1021/ol007055q.
- (19) Pierre Janvier, X. S., Hugues Bienaymé, Jieping Zhu. Ammonium Chloride-Promoted Four-Component Synthesis of Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (11). DOI: 10.1021/ja017563a.
- (20) Flores-Reyes, J. C.; Rojas-Montoya, S. M.; Blancarte-Carrasco, L.; Xochitiotzi-Flores, E.; Guarín, C. A.; Farfán, N.; Galano, A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. Multicomponent synthesis and photophysical properties of meso-thienyl BODIPY-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones. An experimental and theoretical study. *J. Lumin.* **2024**, 273. DOI: 10.1016/j.jlumin.2024.120698.
- (21) Morales-Salazar, I.; Garduño-Albino, C. E.; Montes-Enríquez, F. P.; Gutiérrez-Carrillo, A.; Rojas-Aguirre, Y.; Estrada-Toledo, N. V.; Sandoval-Basilio, J.; Alcaraz-Estrada, S. L.; Díaz-Cervantes, E.; González-Zamora, E.; et al. In Vitro and In Silico Studies of Bis-furyl-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones on Dengue Virus. *J. Mex. Chem. Soc.* **2024**, 68 (1), 170-183. DOI: 10.29356/jmcs.v68i1.2103.
- (22) Morales-Salazar, I.; Garduno-Albino, C. E.; Montes-Enriquez, F. P.; Nava-Tapia, D. A.; Navarro-Tito, N.; Herrera-Zuniga, L. D.; Gonzalez-Zamora, E.; Islas-Jacome, A. Synthesis of Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via Ugi-Zhu Reaction and In Vitro-In Silico Studies against Breast Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)* **2023**, 16 (11). DOI: 10.3390/ph16111562.
- (23) Neto, B. A. D.; Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O. Catalytic Approaches to Multicomponent Reactions: A Critical Review and Perspectives on the Roles of Catalysis. *Molecules* **2021**, 27 (1). DOI: 10.3390/molecules27010132.
- (24) Tripolitsiotis, N. P.; Thomaidi, M.; Neochoritis, C. G. The Ugi Three-Component Reaction; a Valuable Tool in Modern Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (42), 6525-6554. DOI: 10.1002/ejoc.202001157.
- (25) Védrine, J. C. Importance, features and uses of metal oxide catalysts in heterogeneous catalysis. *Chin. J. Catal.* **2019**, 40 (11), 1627-1636. DOI: 10.1016/s1872-2067(18)63162-6.
- (26) Rogge, S. M. J.; Bavykina, A.; Hajek, J.; Garcia, H.; Olivos-Suarez, A. I.; Sepulveda-Escribano, A.; Vimont, A.; Clet, G.; Bazin, P.; Kapteijn, F.; et al. Metal-organic and covalent organic frameworks as single-site catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (11), 3134-3184. DOI: 10.1039/c7cs00033b.
- (27) Poovan, F.; Chandrashekhar, V. G.; Natte, K.; Jagadeesh, R. V. Synergy between homogeneous and heterogeneous catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, 12 (22), 6623-6649. DOI: 10.1039/d2cy00232a.
- (28) Álvarez, M. S.; Longo, M. A.; Rodríguez, A.; Deive, F. J. The role of deep eutectic solvents in catalysis. A vision on their contribution to homogeneous, heterogeneous and electrocatalytic processes. *J. Ind. Eng. Chem.* **2024**, 132, 36-49. DOI: 10.1016/j.jiec.2023.11.030.
- (29) Cole-Hamilton, D. J. Homogeneous Catalysis-New Approaches to Catalyst Separation, Recovery, and Recycling. *Science* **2003**, 299, 1702-1706. DOI: 10.1126/science.1081881.

- (30) Deuss, P. J.; Barta, K.; de Vries, J. G. Homogeneous catalysis for the conversion of biomass and biomass-derived platform chemicals. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (5), 1174-1196. DOI: 10.1039/c3cy01058a.
- (31) Pan, S. C.; List, B. Catalytic three-component Ugi reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (19), 3622-3625. DOI: 10.1002/anie.200800494.
- (32) Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K. Boric acid catalyzed Ugi three-component reaction in aqueous media. *RSC Adv.* **2013**, *3* (14). DOI: 10.1039/c3ra23087b.
- (33) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (9), 4649-4707. DOI: 10.1039/c0cs00206b.
- (34) Banik, B. K.; Banik, I.; Renteria, M.; Dasgupta, S. K. A straightforward highly efficient Paal–Knorr synthesis of pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (15), 2643-2645. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.02.103.
- (35) Banik, N. S. a. B. K. Bismuth Nitrate-Catalyzed Versatile Michael Reactions. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2109–2114. DOI: 10.1021/jo026550s.
- (36) Brahmachari, G.; Das, S. Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (12), 1479-1484. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.01.042.
- (37) Sheik Mansoor, S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N. Bismuth nitrate as an efficient recyclable catalyst for the one-pot multi component synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through unsymmetrical Hantzsch reaction. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S100-S108. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.09.010.
- (38) Sheik Mansoor, S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N. An efficient one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles via Strecker reaction catalysed by bismuth(III) nitrate. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S202-S210. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.10.009.
- (39) Schlogl, R. Heterogeneous catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (11), 3465-3520. DOI: 10.1002/anie.201410738.
- (40) Gándara, F. Metalorganic Frameworks Nuevos Materiales Con Espacios Llenos de Posibilidades. *An. Quim.* **2012**, *108* (3), 190-196.
- (41) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, S. Microwave-assisted MgO NP catalyzed one-pot multicomponent synthesis of polysubstituted steroidal pyridines. *New J. Chem.* **2018**, *42* (1), 184-197. DOI: 10.1039/c7nj03742b.
- (42) Akbarzadeh, P.; Koukabi, N.; Kolvari, E. Three-component solvent-free synthesis of 5-substituted-1H-tetrazoles catalyzed by unmodified nanomagnetite with microwave irradiation or conventional heating. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *45* (3), 1009-1024. DOI: 10.1007/s11164-018-3657-9.
- (43) Bucciol, F.; Maffei, E.; Calcio Gaudino, E.; Jicsinszky, L.; Tagliapietra, S.; Barge, A.; Prandi, C.; Cravotto, G. Microwave-Assisted, One-Pot Synthesis of Doxycycline under Heterogeneous Catalysis in Water. *Antibiotics (Basel)* **2021**, *10* (9). DOI: 10.3390/antibiotics10091084.
- (44) Antenucci, A.; Marra, F.; Dughera, S. Silica gel-immobilised chiral 1,2-benzenedisulfonimide: a Bronsted acid heterogeneous catalyst for enantioselective multicomponent Passerini reaction. *RSC Adv.* **2021**, *11* (42), 26083-26092. DOI: 10.1039/d1ra05297g.

- (45) Mohanram, I.; Meshram, J.; Shaikh, A.; Kandpal, B. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Bioactive UGI-4CR Using Fluorite as Benign and Heterogeneous Catalyst. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (24), 3322-3328. DOI: 10.1080/00397911.2013.781184.
- (46) Roduner, E. Understanding catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (24), 8226-8239. DOI: 10.1039/c4cs00210e.
- (47) Stock, N.; Biswas, S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 933-969. DOI: 10.1021/cr200304e.
- (48) Zhou, H. C.; Long, J. R.; Yaghi, O. M. Introduction to metal-organic frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 673-674. DOI: 10.1021/cr300014x.
- (49) Safaei, M.; Foroughi, M. M.; Ebrahimpour, N.; Jahani, S.; Omid, A.; Khatami, M. A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. *Trends Anal. Chem.* **2019**, *118*, 401-425. DOI: 10.1016/j.trac.2019.06.007.
- (50) Gangu, K. K.; Maddila, S.; Mukkamala, S. B.; Jonnalagadda, S. B. A review on contemporary Metal–Organic Framework materials. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *446*, 61-74. DOI: 10.1016/j.ica.2016.02.062.
- (51) Yusuf, V. F.; Malek, N. I.; Kailasa, S. K. Review on Metal-Organic Framework Classification, Synthetic Approaches, and Influencing Factors: Applications in Energy, Drug Delivery, and Wastewater Treatment. *ACS Omega* **2022**, *7* (49), 44507-44531. DOI: 10.1021/acsomega.2c05310.
- (52) Walton, R. I. Subcritical solvothermal synthesis of condensed inorganic materials. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (4), 230-238. DOI: 10.1039/b105762f.
- (53) Srinivasan Natarajan, S. M., Partha Mahata, Vandavasi Koteswara Rao, Padmini Ramaswamy, Abhishek Banerjee, Avijit Kumar Paul & K. V. Ramya The use of hydrothermal methods in the synthesis of novel open-framework materials. *Chem. Sci. J.* **2006**, *118*, 525-536. DOI: 10.1007/BF02703950.
- (54) Bedia, J.; Muelas-Ramos, V.; Peñas-Garzón, M.; Gómez-Avilés, A.; Rodríguez, J.; Belver, C. A Review on the Synthesis and Characterization of Metal Organic Frameworks for Photocatalytic Water Purification. *Catalysts* **2019**, *9* (1). DOI: 10.3390/catal9010052.
- (55) Lee, Y.-R.; Kim, J.; Ahn, W.-S. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean J. Chem. Eng.* **2013**, *30* (9), 1667-1680. DOI: 10.1007/s11814-013-0140-6.
- (56) Letwaba, J.; Uyor, U. O.; Mavhungu, M. L.; Achuka, N. O.; Popoola, P. A. A review on MOFs synthesis and effect of their structural characteristics for hydrogen adsorption. *RSC Adv.* **2024**, *14* (20), 14233-14253. DOI: 10.1039/d4ra00865k.
- (57) Klimakow, M.; Klobes, P.; Thünemann, A. F.; Rademann, K.; Emmerling, F. Mechanochemical Synthesis of Metal–Organic Frameworks: A Fast and Facile Approach toward Quantitative Yields and High Specific Surface Areas. *Chem. Mat.* **2010**, *22* (18), 5216-5221. DOI: 10.1021/cm1012119.
- (58) Li, D.; Yadav, A.; Zhou, H.; Roy, K.; Thanasekaran, P.; Lee, C. Advances and Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) in Emerging Technologies: A Comprehensive Review. *Glob. Chall.* **2024**, *8* (2), 2300244. DOI: 10.1002/gch2.202300244.
- (59) Huang, C.-W.; Nguyen, V.-H.; Zhou, S.-R.; Hsu, S.-Y.; Tan, J.-X.; Wu, K. C. W. Metal–organic frameworks: preparation and applications in highly efficient heterogeneous photocatalysis. *Sustainable Energy & Fuels* **2020**, *4* (2), 504-521. DOI: 10.1039/c9se00972h.

- (60) Newton Augustus, E.; Nimibofa, A.; Azibaola Kesiye, I.; Donbebe, W. Metal-organic Frameworks as Novel Adsorbents: A Preview. *Am. J. Environ.* **2017**, *5* (2), 61-67. DOI: 10.12691/env-5-2-5.
- (61) Li, Y.; Wen, G.; Li, J.; Li, Q.; Zhang, H.; Tao, B.; Zhang, J. Synthesis and shaping of metal-organic frameworks: a review. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (82), 11488-11506. DOI: 10.1039/d2cc04190a.
- (62) Pascanu, V.; Gonzalez Miera, G.; Inge, A. K.; Martin-Matute, B. Metal-Organic Frameworks as Catalysts for Organic Synthesis: A Critical Perspective. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (18), 7223-7234. DOI: 10.1021/jacs.9b00733.
- (63) Shen, Y.; Pan, T.; Wang, L.; Ren, Z.; Zhang, W.; Huo, F. Programmable Logic in Metal-Organic Frameworks for Catalysis. *Adv. Mater.* **2021**, *33* (46), e2007442. DOI: 10.1002/adma.202007442.
- (64) Alhumaimess, M. S. Metal-organic frameworks and their catalytic applications. *J. Saudi Chem. Soc.* **2020**, *24* (6), 461-473. DOI: 10.1016/j.jscs.2020.04.002.
- (65) Hall, J. N.; Bollini, P. Structure, characterization, and catalytic properties of open-metal sites in metal organic frameworks. *J. Chem. Eng.* **2019**, *4* (2), 207-222. DOI: 10.1039/c8re00228b.
- (66) Kokcam-Demir, U.; Goldman, A.; Esrafil, L.; Gharib, M.; Morsali, A.; Weingart, O.; Janiak, C. Coordinatively unsaturated metal sites (open metal sites) in metal-organic frameworks: design and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (9), 2751-2798. DOI: 10.1039/c9cs00609e.
- (67) Quartapelle Procopio, E.; Fukushima, T.; Barea, E.; Navarro, J. A.; Horike, S.; Kitagawa, S. A soft copper(II) porous coordination polymer with unprecedented aqua bridge and selective adsorption properties. *Chemistry* **2012**, *18* (41), 13117-13125. DOI: 10.1002/chem.201201820.
- (68) Chen, B.; Ockwig, N. W.; Millward, A. R.; Contreras, D. S.; Yaghi, O. M. High H₂ adsorption in a microporous metal-organic framework with open metal sites. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (30), 4745-4749. DOI: 10.1002/anie.200462787.
- (69) Qiu, W.; Wang, Y.; Li, C.; Zhan, Z.; Zi, X.; Zhang, G.; Wang, R.; He, H. Effect of Activation Temperature on Catalytic Performance of CuBTC for CO Oxidation. *Chin. J. Catal.* **2012**, *33* (4-6), 986-992. DOI: 10.1016/s1872-2067(11)60389-6.
- (70) Alaerts, L.; Maes, M.; Jacobs, P. A.; Denayer, J. F.; De Vos, D. E. Activation of the metal-organic framework MIL-47 for selective adsorption of xylenes and other difunctionalized aromatics. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (20), 2979-2985. DOI: 10.1039/b719513c.
- (71) Luc Alaerts, M. M., Monique A. van der Veen, Pierre A. Jacobs and Dirk E. De Vos. Metal-organic frameworks as high-potential adsorbents for liquid-phase separations of olefins, alkyl naphthalenes and dichlorobenzenes. *Phys Chem Chem Phys* **2009**, *11* (16), 2794-2798. DOI: Phys. Chem. Chem. Phys.
- (72) Valvekens, P.; Vermoortele, F.; De Vos, D. Metal-organic frameworks as catalysts: the role of metal active sites. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3* (6). DOI: 10.1039/c3cy20813c.
- (73) Ghasemzadeh, M. A.; Mirhosseini-Eshkevari, B.; Tavakoli, M.; Zamani, F. Metal-organic frameworks: advanced tools for multicomponent reactions. *Green Chem.* **2020**, *22* (21), 7265-7300. DOI: 10.1039/d0gc01767a.
- (74) Shaabani, A.; Mohammadian, R.; Hooshmand, S. E.; Hashemzadeh, A.; Amini, M. M. Zirconium Metal-Organic Framework (UiO-66) as a Robust Catalyst toward Solvent-

Free Synthesis of Remarkable Heterocyclic Rings. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (35), 11906-11911. DOI: 10.1002/slct.201702410.

(75) Mirhosseini-Eshkevari, B.; Ghasemzadeh, M. A.; Esnaashari, M.; Ganjali, S. T. Introduction of a Novel Brønsted Acidic Ionic Liquid Incorporated in UiO-66 Nanocages for the Efficient Synthesis of Pyrimido[4,5-d]Pyrimidines. *ChemistrySelect* **2019**, 4 (44), 12920-12927. DOI: 10.1002/slct.201903642.

(76) Abdollahi-Basir, M. H.; Shirini, F.; Tajik, H.; Ghasemzadeh, M. A. Zn (BDC)-(MOF): Introduction of a New Catalyst for the Synthesis Pyrimido[4,5-d]Pyrimidine Derivatives under Ultrasound Irradiation in the Absence of Solvent. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2019**, 41 (7), 1580-1589. DOI: 10.1080/10406638.2019.1689404.

(77) Rostamnia, S.; Xin, H. Basic isorecticular metal–organic framework (IRMOF-3) porous nanomaterial as a suitable and green catalyst for selective unsymmetrical Hantzsch coupling reaction. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28 (5), 359-363. DOI: 10.1002/aoc.3136.

(78) Rostamnia, S.; Xin, H.; Nouruzi, N. Metal–organic frameworks as a very suitable reaction inductor for selective solvent-free multicomponent reaction: IRMOF-3 as a heterogeneous nanocatalyst for Kabachnik–Fields three-component reaction. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2013**, 179, 99-103. DOI: 10.1016/j.micromeso.2013.05.009.

(79) Rostamnia, S.; Morsali, A. Basic isorecticular nanoporous metal–organic framework for Biginelli and Hantzsch coupling: IRMOF-3 as a green and recoverable heterogeneous catalyst in solvent-free conditions. *RSC Adv.* **2014**, 4 (21). DOI: 10.1039/c3ra46709k.

(80) Li, J.; Wang, C.; Wang, D.; Yang, C.; Cui, X.; Gao, X. J.; Zhang, Z. A hexacoordinated Bi³⁺-based ellagate MOF with acid/base resistance boosting carbon dioxide electroreduction to formate. *J. Mater. Chem. A* **2022**, 10 (37), 20018-20023. DOI: 10.1039/d2ta01727j.

(81) Wang, Z.; Zeng, Z.; Wang, H.; Zeng, G.; Xu, P.; Xiao, R.; Huang, D.; Chen, S.; He, Y.; Zhou, C.; et al. Bismuth-based metal–organic frameworks and their derivatives: Opportunities and challenges. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 439. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.213902.

(82) Wang, Q.-X.; Li, G. Bi(iii) MOFs: syntheses, structures and applications. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, 8 (3), 572-589. DOI: 10.1039/d0qi01055c.

(83) Nguyen, V. H.; Nguyen, T. D.; Van Nguyen, T. Microwave-Assisted Solvothermal Synthesis and Photocatalytic Activity of Bismuth(III) Based Metal–Organic Framework. *Top. Catal.* **2020**, 63 (11-14), 1109-1120. DOI: 10.1007/s11244-020-01271-6.

(84) Ye, F.; Wei, Z.-X.; Song, J.-F.; Wu, X.-H.; Yue, P. Synthesis, Characterization, and Photocatalytic Properties of Bismuth (III)-benzene-1,3,5-tricarboxylate. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2017**, 643 (10), 669-674. DOI: 10.1002/zaac.201700096.

(85) Huang, Y.-J.; Zheng, Y.-Q.; Zhu, H.-L.; Wang, J.-J. Hydrothermal synthesis of Bismuth(III) coordination polymer and its transformation to nano α -Bi₂O₃ for photocatalytic degradation. *J. Solid State Chem.* **2016**, 239, 274-281. DOI: 10.1016/j.jssc.2016.05.006.

(86) Xiao, Y.; Guo, X.; Liu, J.; Liu, L.; Zhang, F.; Li, C. Development of a bismuth-based metal-organic framework for photocatalytic hydrogen production. *Chin. J. Catal.* **2019**, 40 (9), 1339-1344. DOI: 10.1016/s1872-2067(19)63329-2.

(87) Ma, X.; Wang, S.; Fan, Q.; Wang, P.; Wang, L.; Luo, Y.; Du, L.; Zhao, Q. H. A Highly Stable Multifunctional Bi-Based MOF for Rapid Visual Detection of S²⁻ and H₂S Gas with

High Proton Conductivity. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2024**, *16* (26), 33865-33876. DOI: 10.1021/acsami.4c07878.

(88) Feyand, M.; Mugnaioli, E.; Vermoortele, F.; Bueken, B.; Dieterich, J. M.; Reimer, T.; Kolb, U.; de Vos, D.; Stock, N. Automated diffraction tomography for the structure elucidation of twinned, sub-micrometer crystals of a highly porous, catalytically active bismuth metal-organic framework. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (41), 10373-10376. DOI: 10.1002/anie.201204963.

(89) Köppen, M.; Dhakshinamoorthy, A.; Inge, A. K.; Cheung, O.; Ångström, J.; Mayer, P.; Stock, N. Synthesis, Transformation, Catalysis, and Gas Sorption Investigations on the Bismuth Metal–Organic Framework CAU-17. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018* (30), 3496-3503. DOI: 10.1002/ejic.201800321.

(90) Sushrutha, S. R.; Natarajan, S. Bismuth Carboxylates with Brucite- and Fluorite-Related Structures: Synthesis Structure and Properties. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (4), 1743-1751. DOI: 10.1021/cg4000654.

(91) Gomez-Oliveira, E. P.; Mendez, N.; Iglesias, M.; Gutierrez-Puebla, E.; Aguirre-Diaz, L. M.; Monge, M. A. Building a Green, Robust, and Efficient Bi-MOF Heterogeneous Catalyst for the Strecker Reaction of Ketones. *Inorg. Chem.* **2022**, *61* (19), 7523-7529. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.2c00628.

(92) Fijoł, N.; Mautner, A.; Grape, E. S.; Bacsik, Z.; Inge, A. K.; Mathew, A. P. MOF@Cell: 3D printed biobased filters anchored with a green metal–organic framework for effluent treatment. *J. Mater. Chem. A* **2023**, *11* (23), 12384-12394. DOI: 10.1039/d3ta01757e.

(93) Svensson Grape, E.; Chacón-García, A. J.; Rojas, S.; Pérez, Y.; Jaworski, A.; Nero, M.; Åhlén, M.; Martínez-Ahumada, E.; Galetsa Feindt, A. E.; Pepillo, M.; et al. Removal of pharmaceutical pollutants from effluent by a plant-based metal–organic framework. *Nat. Water* **2023**, *1* (5), 433-442. DOI: 10.1038/s44221-023-00070-z.

(94) Obeso, J. L.; Gabriel Flores, J.; Flores, C. V.; Rios-Escobedo, R.; Aguilar-Pliego, J.; Ken Inge, A.; Antonio de los Reyes, J.; Peralta, R. A.; Ibarra, I. A.; Leyva, C. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Alcoholysis of Cyclohexene Oxide: The Role of Open Metal Sites in the Bi(III)-based Metal-Organic Framework SU-101. *ChemCatChem* **2023**, *15* (13). DOI: 10.1002/cctc.202300471.

(95) Hao, C.; Ren, H.; Zhu, H.; Chi, Y.; Zhao, W.; Liu, X.; Guo, W. CO₂-favored metal–organic frameworks SU-101(M) (M = Bi, In, Ga, and Al) with inverse and high selectivity of CO₂ from C₂H₂ and C₂H₄. *Sep. Purif. Technol.* **2022**, *290*. DOI: 10.1016/j.seppur.2022.120804.

(96) Piątek, J.; Budnyak, T. M.; Monti, S.; Barcaro, G.; Gueret, R.; Grape, E. S.; Jaworski, A.; Inge, A. K.; Rodrigues, B. V. M.; Slabon, A. Toward Sustainable Li-Ion Battery Recycling: Green Metal–Organic Framework as a Molecular Sieve for the Selective Separation of Cobalt and Nickel. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9* (29), 9770-9778. DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c02146.

(97) López-Olvera, A.; Flores, J. G.; Aguilar-Pliego, J.; Brozek, C. K.; Gutiérrez-Alejandre, A.; Ibarra, I. A. Chemical Transformation of H₂S within the Pores of Metal–Organic Frameworks: Formation of Polysulfides. *Chem. Mat.* **2021**, *33* (16), 6269-6276. DOI: 10.1021/acs.chemmater.1c01918.

(98) Raquel Bermejo Moreno, A. M. R. *Análisis instrumental* 2014.

(99) Jr., L. G. W. *Química Orgánica*; 2011.

(100) Stuart, B. *Infrared Spectroscopy- Fundamentals and Applications*; 2004.

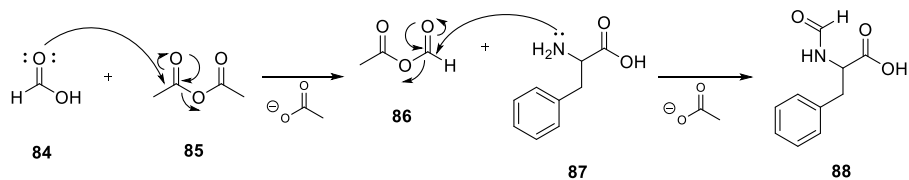
- (101) McMurry, J. *Química Orgánica* 2012.
- (102) Gross, J. H. *Mass Spectrometry*; 2017.
- (103) Shackelford, J. e. F. *Introducción a la ciencia de materiales para ingenieros*; 2005.
- (104) Atkins, P. W. *Fisicoquímica*; 1998.
- (105) Castellan, G. W. *Fisicoquímica*; 1987.
- (106) Christian, G. D. *Química Analítica*; 2009.
- (107) Grape, E. S.; Flores, J. G.; Hidalgo, T.; Martinez-Ahumada, E.; Gutierrez-Alejandre, A.; Hautier, A.; Williams, D. R.; O'Keeffe, M.; Ohrstrom, L.; Willhammar, T.; et al. A Robust and Biocompatible Bismuth Ellagate MOF Synthesized Under Green Ambient Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (39), 16795-16804. DOI: 10.1021/jacs.0c07525.
- (108) Obeso, J. L.; Flores, J. G.; Flores, C. V.; Lopez-Cervantes, V. B.; Martinez-Jimenez, V.; de Los Reyes, J. A.; Lima, E.; Solis-Ibarra, D.; Ibarra, I. A.; Leyva, C.; et al. SU-101: a Bi(III)-based metal-organic framework as an efficient heterogeneous catalyst for the CO₂ cycloaddition reaction. *Dalton Trans.* **2023**, *52* (35), 12490-12495. DOI: 10.1039/d3dt01743e.
- (109) He, X.; Chang, C. Fabrication of bismuth based MOF (SU-101) for adsorption and photocatalytic desorption toward Cr (VI). *J. Photochem. Photobiol., A* **2024**, *452*. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2024.115569.
- (110) Alzard, R. H.; Siddig, L. A.; A, S. A.; Alzamy, A. Visible-Light-Driven Photocatalytic Coupling of Neat Benzylamine over a Bi-Ellagate Metal-Organic Framework. *ACS Omega* **2022**, *7* (41), 36689-36696. DOI: 10.1021/acsomega.2c04934.
- (111) Yang, J.; Xie, T.; Liu, C.; Xu, L. Facile Fabrication of Dumbbell-Like beta-Bi₂O₃/Graphene Nanocomposites and Their Highly Efficient Photocatalytic Activity. *Materials (Basel)* **2018**, *11* (8). DOI: 10.3390/ma11081359.
- (112) Zhu, J.; Fayol, A.; Housseman, C.; Sun, X.; Janvier, P.; Bienaymé, H. Synthesis of α -Isocyano- α -alkyl(aryl)acetamides and their Use in the Multicomponent Synthesis of 5-Aminooxazole, Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one and 4,5,6,7-Tetrahydrofuro[2,3-c]pyridine. *Synthesis* **2004**, *2005* (01), 161-165. DOI: 10.1055/s-2004-831225.
- (113) Flores Antognini, A.; Robles, N. L.; Cutin, E. H.; Bernhardt, E.; Hirschberg, M.; Zeng, X.; Willner, H.; Oberhammer, H. Morpholine sulfur trifluoride: Vibrational spectra, conformational properties and crystal structure. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *144*, 59-64. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2012.07.003.
- (114) Baskar, R.; Baby, C.; Moni, M. S.; Subramanian, K. Synthesis, characterization and dynamic NMR studies of a novel chalcone based N-substituted morpholine derivative. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1040*, 90-97. DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.02.029.
- (115) Flora, S. J.; Pachauri, V. Chelation in metal intoxication. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2010**, *7* (7), 2745-2788. DOI: 10.3390/ijerph7072745.
- (116) Jung, W.; Lee, D. Y.; Moon, E.; Jon, S. Nanoparticles derived from naturally occurring metal chelators for theranostic applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2022**, *191*, 114620. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114620.
- (117) Morales-Salazar, I.; Rincón-Guevara, M. A.; González-Zamora, E.; Islas-Jácome, A. 2-Benzyl-3-morpholino-7-(thiophen-2-yl)-6-(thiophen-2-ylmethyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one. *Molbank* **2022**, *2022* (4). DOI: 10.3390/m1503.
- (118) Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. Dynamic imine chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (6), 2003-2024. DOI: 10.1039/c2cs15305j.

- (119) Ciaccia, M.; Di Stefano, S. Mechanisms of imine exchange reactions in organic solvents. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (3), 646-654. DOI: 10.1039/c4ob02110j.
- (120) Martins, T. D.; Viciosa, M. T.; Oliveira, M. B.; Fernandes, A.; Mano, J. F.; Baleizão, C.; Farinha, J. P. S. Reversible imine crosslinking in waterborne self-healing polymer coatings. *Prog. Org. Coat.* **2023**, *180*. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2023.107552.
- (121) Reinares-Fisac, D.; Aguirre-Diaz, L. M.; Iglesias, M.; Gutierrez-Puebla, E.; Gandara, F.; Monge, M. A. Anionic and neutral 2D indium metal-organic frameworks as catalysts for the Ugi one-pot multicomponent reaction. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (9), 2988-2995. DOI: 10.1039/c8dt04977g.
- (122) Liu, J.; Li, Y.; Liu, N.; Huang, N.; Wang, L.; Li, D. A new type of heterogeneous catalysis strategy for organic reactions: Ugi-3CR catalyzed by highly stable MOFs with exposed carboxyl groups. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9* (22), 6179-6186. DOI: 10.1039/d2qo01257j.
- (123) Aguirre-Diaz, L. M.; Iglesias, M.; Snejko, N.; Gutierrez-Puebla, E.; Monge, M. A. Synchronizing Substrate Activation Rates in Multicomponent Reactions with Metal-Organic Framework Catalysts. *Chemistry* **2016**, *22* (19), 6654-6665. DOI: 10.1002/chem.201504576.
- (124) Rostamnia, S.; Jafari, M. Metal-organic framework of amine-MIL-53(Al) as active and reusable liquid-phase reaction inductor for multicomponent condensation of Ugi-type reactions. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *31* (4). DOI: 10.1002/aoc.3584.
- (125) Nguyen, L. T. L.; Le, K. K. A.; Truong, H. X.; Phan, N. T. S. Metal-organic frameworks for catalysis: the Knoevenagel reaction using zeolite imidazolate framework ZIF-9 as an efficient heterogeneous catalyst. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2* (3), 521-528. DOI: 10.1039/c1cy00386k.
- (126) Yang, D.; Gates, B. C. Catalysis by Metal Organic Frameworks: Perspective and Suggestions for Future Research. *ACS Catal.* **2019**, *9* (3), 1779-1798. DOI: 10.1021/acscatal.8b04515.
- (127) Zhang, W.; Lu, G.; Cui, C.; Liu, Y.; Li, S.; Yan, W.; Xing, C.; Chi, Y. R.; Yang, Y.; Huo, F. A family of metal-organic frameworks exhibiting size-selective catalysis with encapsulated noble-metal nanoparticles. *Adv. Mater.* **2014**, *26* (24), 4056-4060. DOI: 10.1002/adma.201400620.
- (128) Morales-Salazar, I.; Castañón-Alonso, S. L.; Canseco-González, D.; Díaz-Cervantes, E.; González-Zamora, E.; Islas-Jácome, A. Synthesis of New bis-furanyl-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via the Ugi-Zhu Reaction and Docking Studies on the Main Protease (MPro) from SARS-CoV-2. *Chem. Proc.* **2021**. DOI: 10.3390/ecsoc-25-11771.
- (129) Morales-Salazar, I.; Montes-Enriquez, F. P.; Garduno-Albino, C. E.; Garcia-Sanchez, M. A.; Ibarra, I. A.; Rojas-Aguirre, Y.; Garcia-Hernandez, M. E.; Sarmiento-Silva, R. E.; Alcaraz-Estrada, S. L.; Diaz-Cervantes, E.; et al. Synthesis of bis-furyl-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via Ugi-Zhu reaction and in vitro activity assays against human SARS-CoV-2 and in silico studies on its main proteins. *RSC Med. Chem.* **2023**, *14* (1), 154-165. DOI: 10.1039/d2md00350c.
- (130) Oladoye, P. O.; Adegboyega, S. A.; Giwa, A.-R. A. Remediation potentials of composite metal-organic frameworks (MOFs) for dyes as water contaminants: A comprehensive review of recent literatures. *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* **2021**, *16*. DOI: 10.1016/j.enmm.2021.100568.

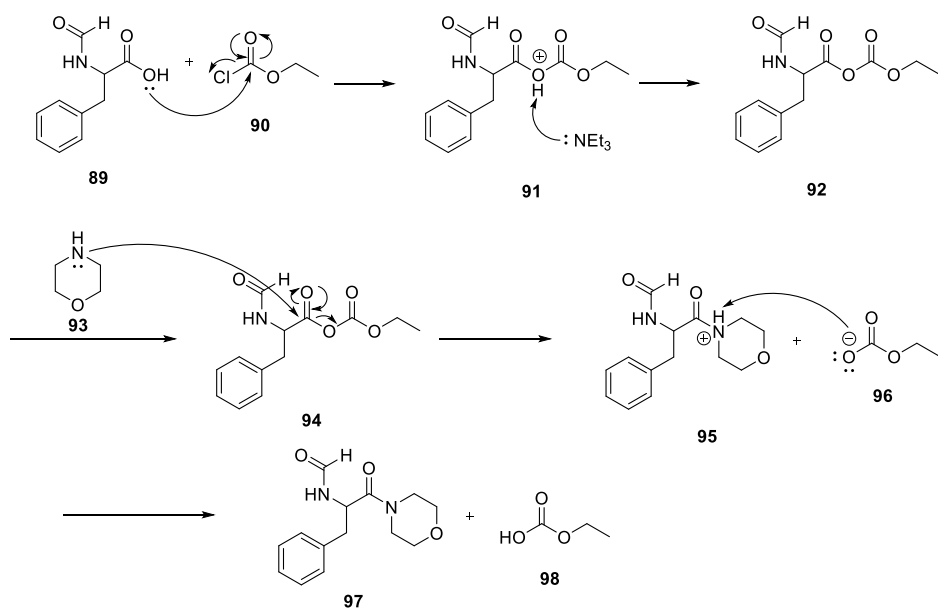
10. Anexos

10.1 Mecanismo de reacción para la síntesis del isonitrilo

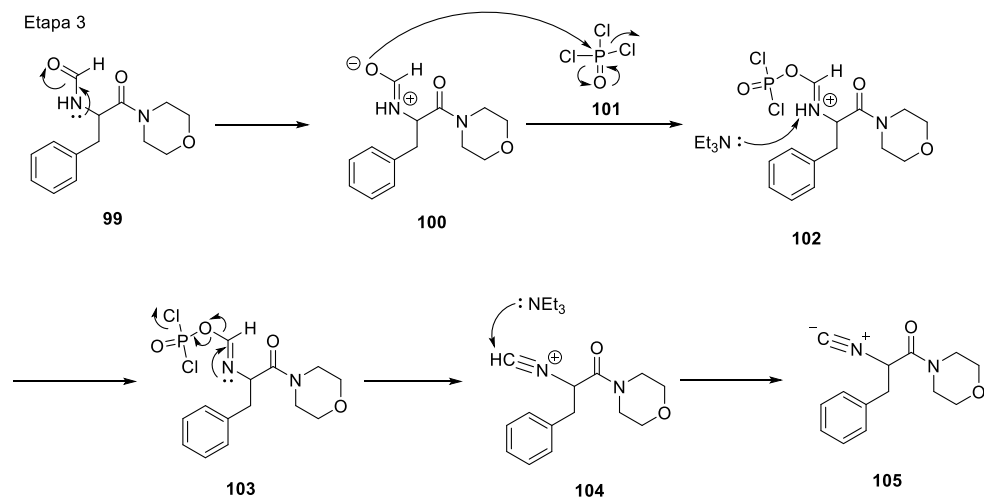
Etapa 1



Etapa 2



Etapa 3



Esquema A11. Mecanismo de reacción del isonitrilo por etapas.

10.2 Espectros de IR, RMN y HRMS de los compuestos sintetizados

10.2.1 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona

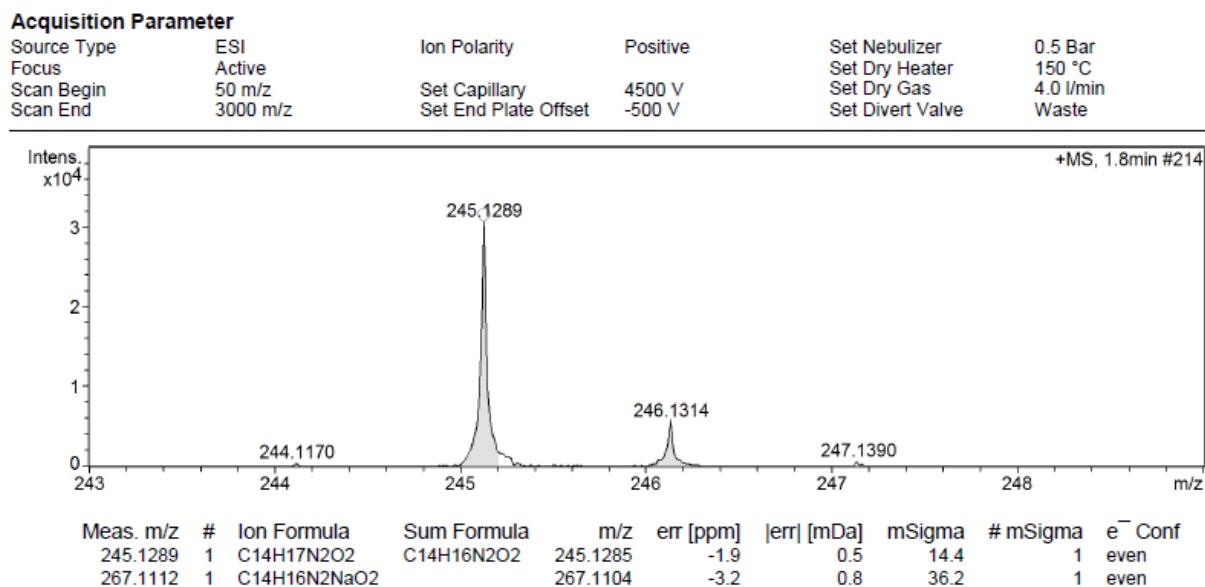


Figura A38. Espectro de masas del isocitrilo sintetizado.

10.2.3 2-bencil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

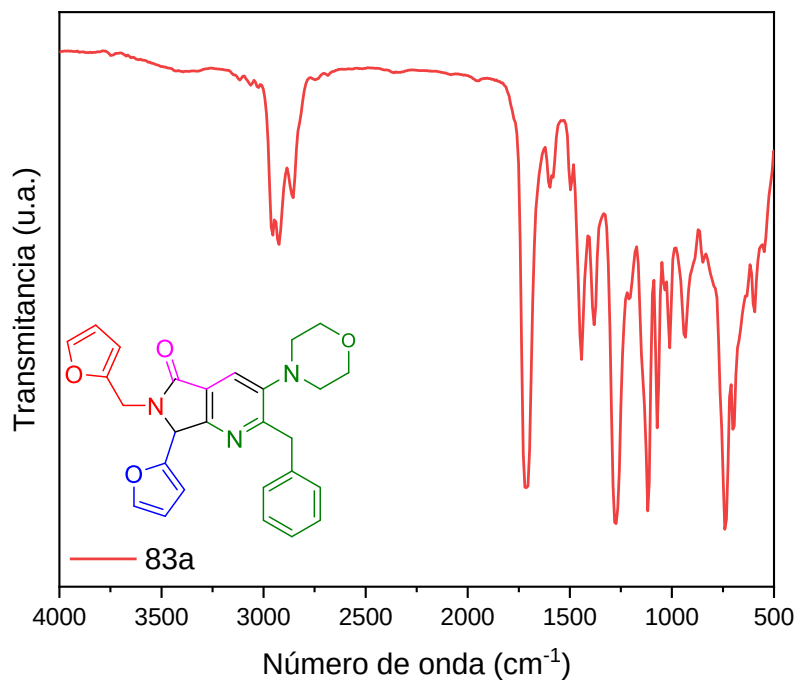


Figura A39. Espectro de infrarrojo del compuesto **83a**.

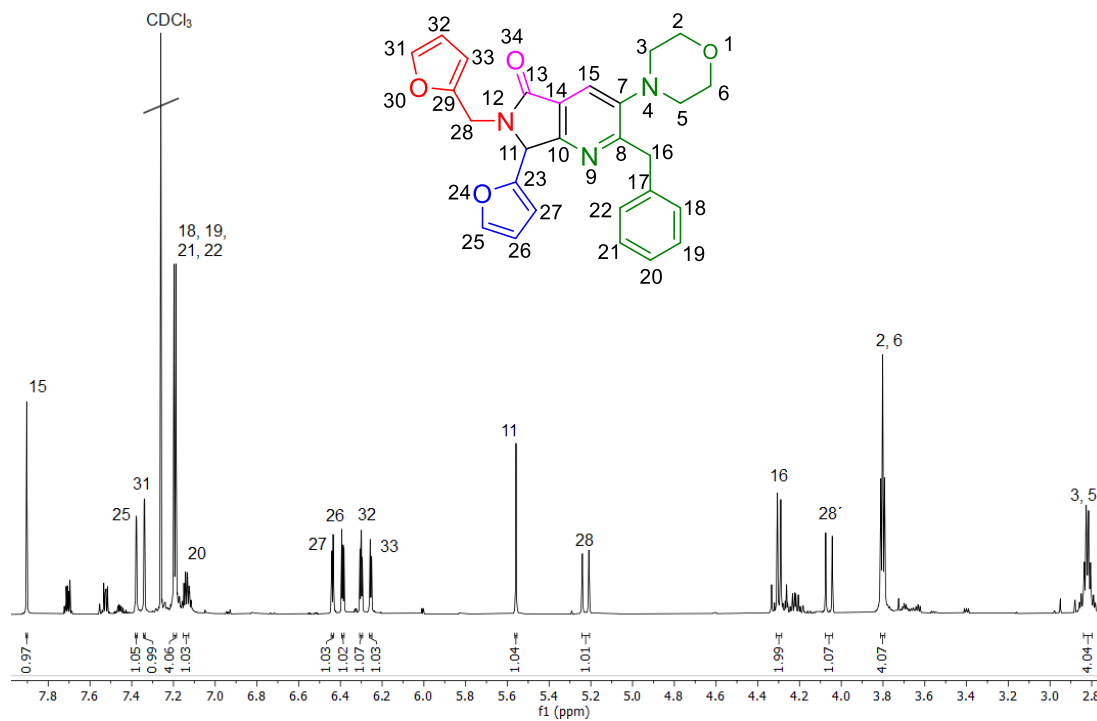


Figura A40. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **83a**.

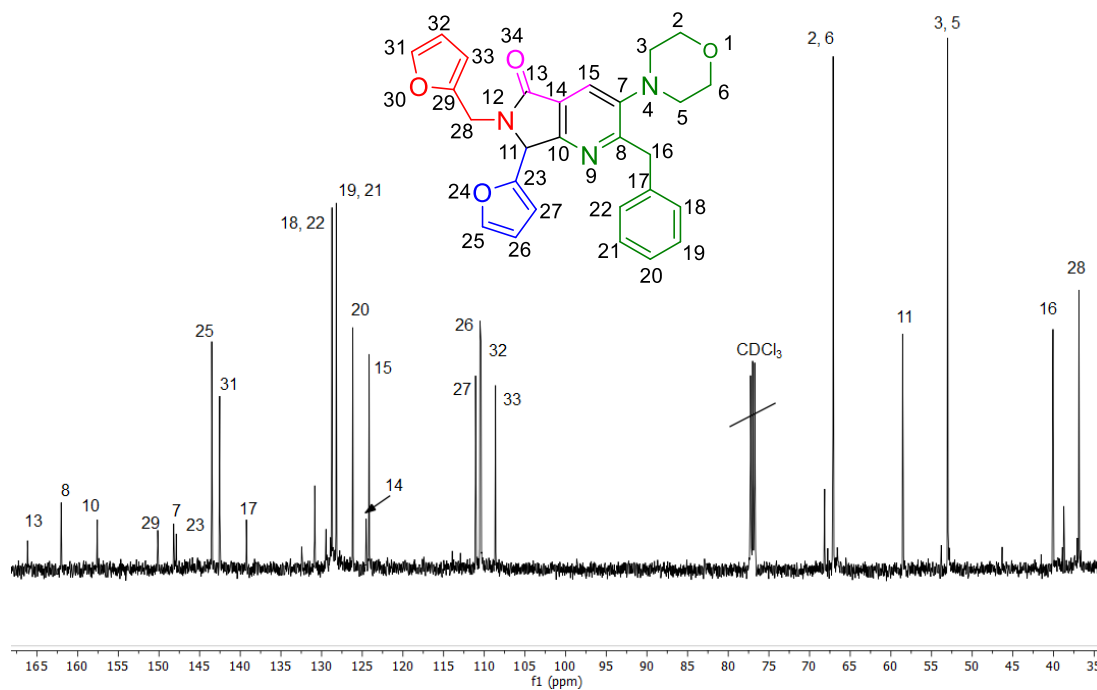


Figura A41. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **83a**.

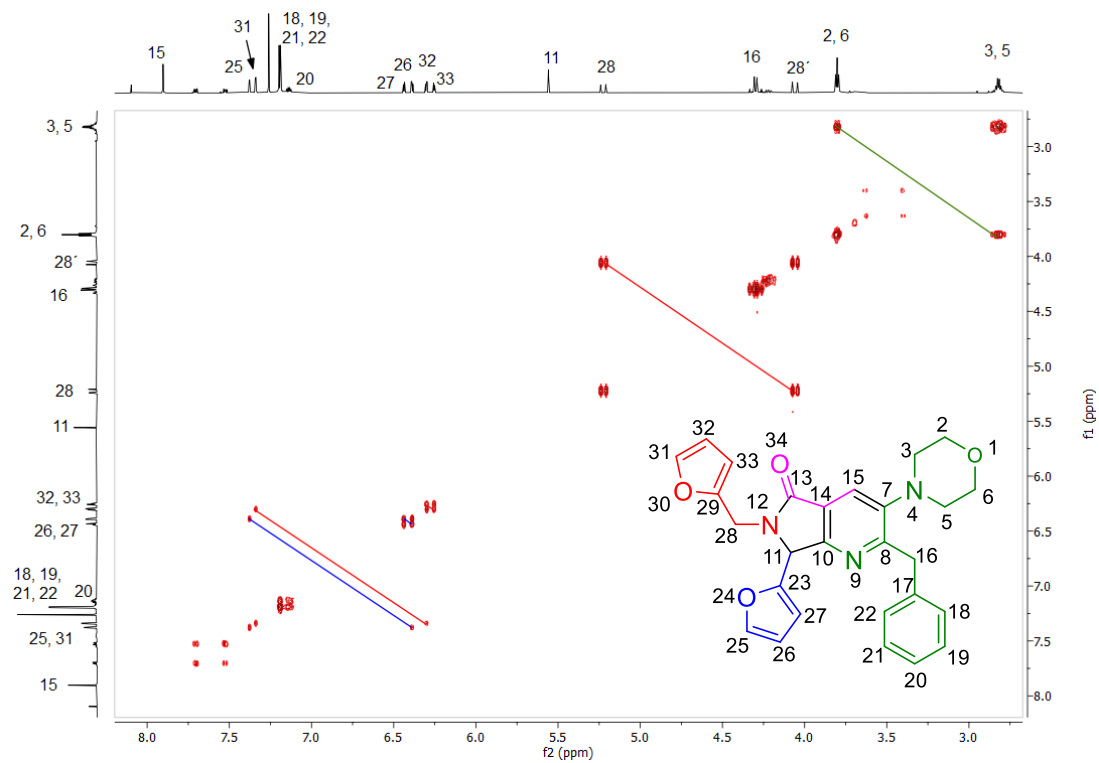


Figura A42. Espectro COSY 2D RMN del compuesto **83a**.

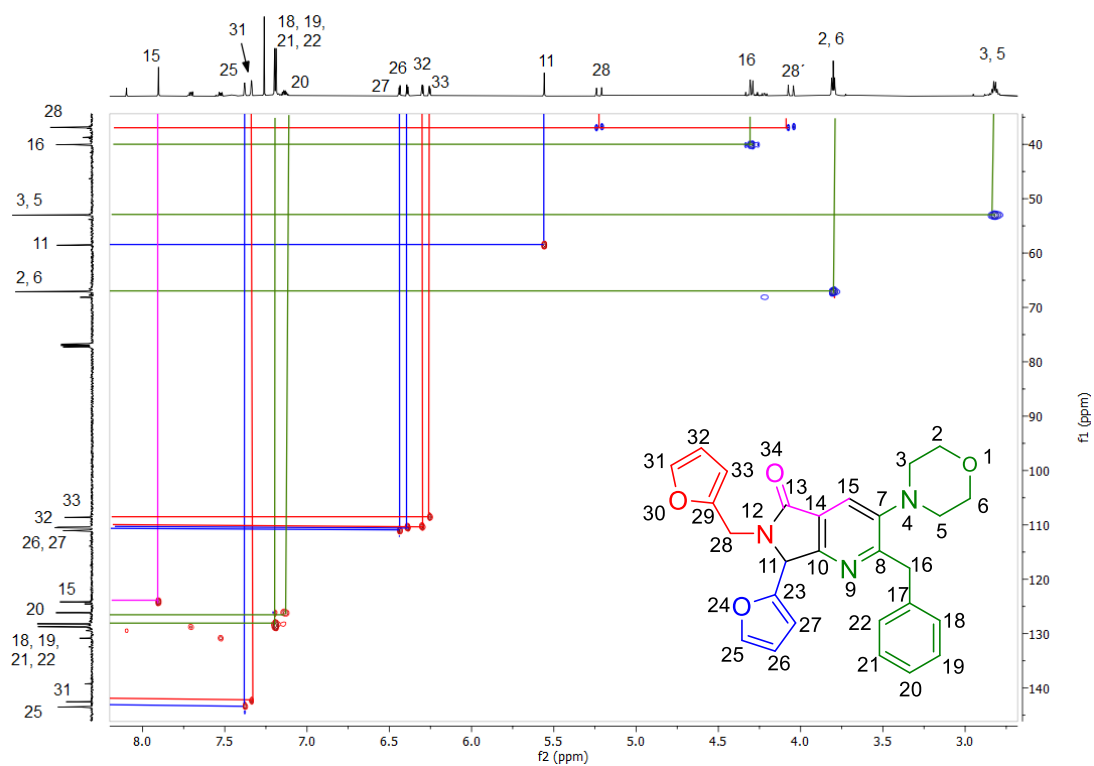


Figura A43. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto **83a**.

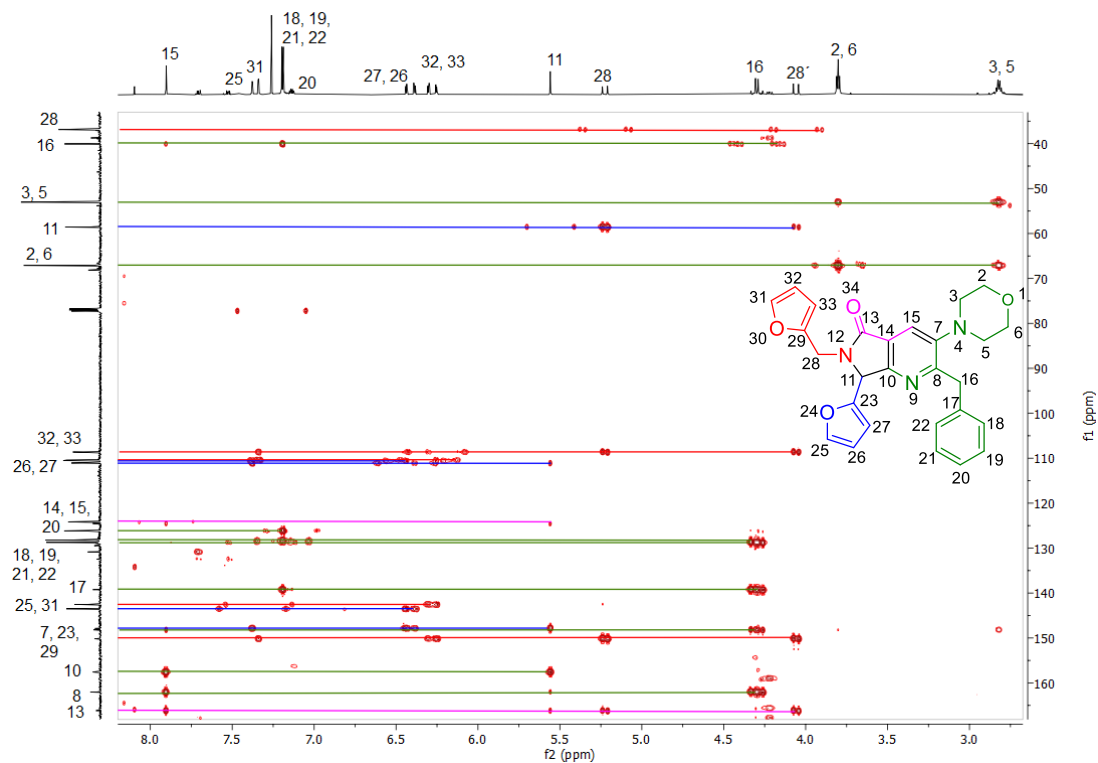


Figura A44. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto **83a**.

Acquisition Parameter

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

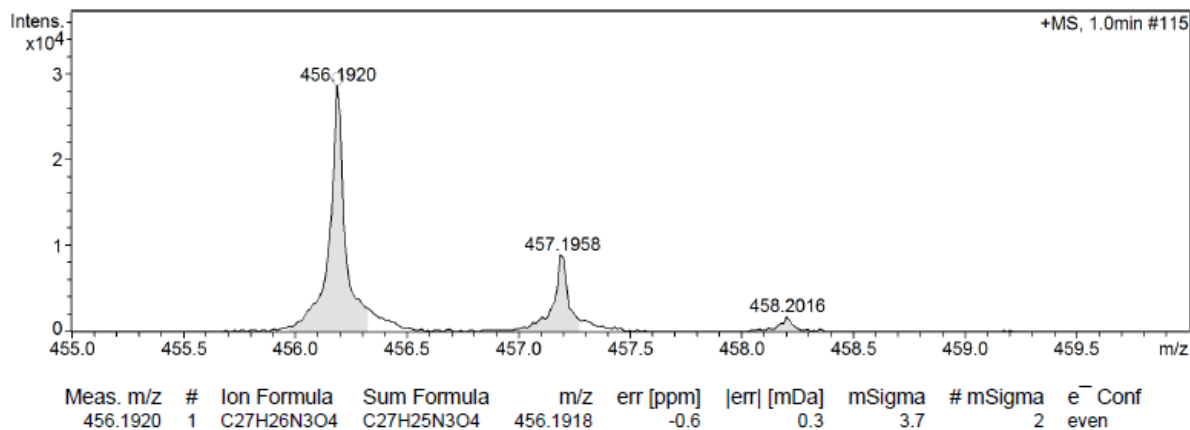


Figura A45. Espectro de masas del compuesto **83a**.

10.2.3 2-bencil-6-(furan-2-ilmetil)-3-morfolino-7-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

Acquisition Parameter

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

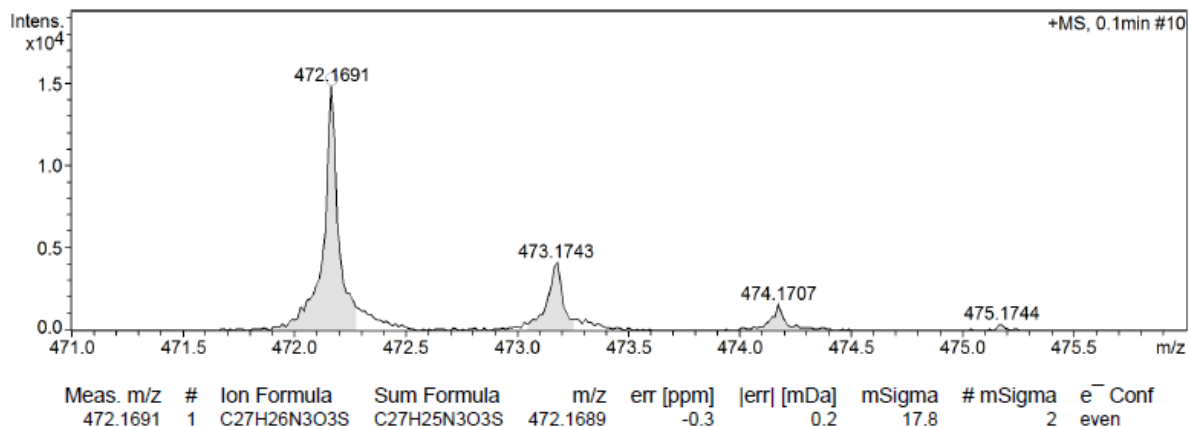


Figura A46. Espectro de masas del compuesto **83b**.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00123

Matrícula: 2231802423

Síntesis de
pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas
vía la reacción Ugi-Zhu
catalizada por SU-101

En la Ciudad de México, se presentaron a las 16:00 horas del día 26 del mes de marzo del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ILICH ARGEL IBARRA ALVARADO
DR. FRANCISCO JAVIER TZOMPANTZI MORALES
DR. ALEJANDRO ISLAS JACOME

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

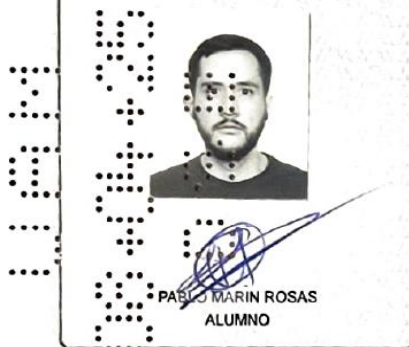
MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: PABLO MARIN ROSAS

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

Aprobar

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



PABLO MARIN ROSAS
ALUMNO



MTRA. ROSALVA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CB:

Román Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

Illich Argel Ibarra Alvarado
DR. ILICH ARGEL IBARRA ALVARADO

VOCAL

Francisco Javier Tzompantzi Morales
DR. FRANCISCO JAVIER TZOMPANTZI
MORALES

SECRETARIO

Alejandro Islas Jacome
DR. ALEJANDRO ISLAS JACOME