

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

TESIS

"Síntesis sustentable de nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas poliheterocíclicas vía reacciones de multicomponentes"

Que presenta:

Q. Rosaura Ivette Morales Salazar

Matricula:

2191800596

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias (Química)

Director

Dr. Eduardo González Zamora

Jurados

Presidente: Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Vocal: Dr. Carlos Jesús Cortés García

Secretario: Dr. Alejandro Islas Jácome

Iztapalapa, Ciudad de México, Septiembre de 2021.

El presente trabajo de tesis se realizó en el laboratorio R-103 del Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa bajo la dirección del Dr. Eduardo González Zamora.

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo González Zamora por haberme permitido formar parte de su grupo de investigación y al Dr. Alejandro Islas Jácome por todo su apoyo durante mi formación.

A CONACYT por el estímulo académico (947606)

A Mi familia, La familia Escamilla, R.I. Cabral ¡Gracias por todo su apoyo y motivación!

“Hay cada vez más universidades y cada vez más estudiantes. Los estudiantes, para poder terminar sus carreras, tienen que inventar temas para sus tesis. Hay una cantidad infinita de temas, porque sobre cualquier cosa se puede hacer un estudio. Los folios de papel escrito se amontonan en los archivos, que son más tristes que un cementerio, porque en ellos no entra nadie ni siquiera el día de difuntos. La cultura sucumbe bajo el volumen de la producción, la avalancha de letras, la locura de la cantidad.”

Milan Kundera

Abstract

By using a microwave assisted one-pot strategy consisting of an Ugi-Zhu / Diels-Alder / *N*-acylation / Aromatization, seven new polyheterocyclic pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones were synthesized in moderate yields (24-40%). Also, emission-absorption spectra were obtained, and achieved as one compound as possible chromophore candidate.

Resumen

Mediante el uso de una estrategia one-pot que consiste en una secuencia en cascada Ugi-Zhu / Diels-Alder / *N*-acilación / Aromatización asistida por microondas se sintetizaron siete nuevos poliheterociclos de tipo pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona con rendimientos moderados (24-40%). Posteriormente se obtuvieron los espectros de emisión y absorción, que, como resultados preliminares en uno de los productos se considera como potencial candidato a cromóforo.

Contenido

Abstract / Resumen	iii
Abreviaturas	1
2. Justificación	3
3. Introducción	4
3.1 Clasificación de las RMC y enfoques de diseño	6
3.2 Procesos One-pot	9
3.2.1 Procesos en cascada	10
3.2.2 Procesos dominó	10
3.2.3 Procesos tándem	11
3.2.4 Procesos zipper	12
4. Antecedentes Sintéticos	13
4.1 Rutas de síntesis para la obtención de derivados de pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-onas	13
5. Objetivos	20
6. Metodología	20
7. Resultados y discusión	21
7.1 Síntesis de los reactivos de partida: Isonitrilos	21
7.2 Síntesis de pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-onas	22
7.3 Mecanismo de reacción	31
7.3 Estudios Ópticos	32
8. Conclusiones	34
9. Perspectivas	35
10. Parte experimental	36
11. Referencias	56

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
°C	Grado Celsius
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de correlación)
δ	Delta (desplazamiento químico)
d	Doblete
dd	Doble de dobletes
DFT	Density-Functional Theory (Teoría de funcionales de la densidad)
DOS	Diversity Oriented Synthesis (Síntesis orientada a la diversidad)
equiv.	Equivalente
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por electrospray)
Fig.	Figura
Hex	Hexano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlación de enlaces múltiples heteronucleares)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital molecular ocupado de mayor energía)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometría de masas de alta resolución)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (Correlación cuántica simple heteronuclear)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
μL	Microlitros
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbital molecular desocupado de menor energía)
m	Multiplete
M	Molar (mol/L)



mg	Miligramos
min	Minuto
MHz	MegaHertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol (1×10^{-3} mol)
MW	Microondas
m/z	Relación masa-carga
nm	Nanómetros
Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por millón
q	Cuadruplete
Rf	Cociente de retención para cromatografía en placa fina
RMCs	Reacciones de multicomponentes
RMN-H ¹	Resonancia magnética nuclear de protón
RMS-C ¹³	Resonancia magnética nuclear de carbono
SRR	Single Reactant Replacement (Reemplazo de un reactivo)
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography (Cromatografía en capa fina)
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Radiación electromagnética en la región ultravioleta y visible
W	Watts

2. Justificación

La importancia de los compuestos heterocíclicos dentro de la química moderna es trascendental debido a que están presentes en diferentes productos naturales o en compuestos con actividad biológica. Algunos productos sintéticos contienen anillos heterocíclicos fusionados que tienen mayor impacto en la industria farmacéutica. Tal es el caso de la isoindolin-1-ona, esta plataforma sintética se encuentra en compuestos naturales de interés biológico.¹ Un aza-análogo de la isoindolin-1-ona es la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, porque en su estructura se reemplaza el anillo de benceno por piridina otorgando propiedades como antiepiléptico, antiepiléptico o antipsicótico.² En este mismo contexto, una diversidad de productos con aplicaciones farmacéuticas, agrícolas, alimenticias, ópticas, etc. contienen en sus estructuras anillos de furanos o piridinas haciendo que a nivel mundial se tenga mayor interés por este tipo de materiales.³ Por otro lado, además del interés biológico, el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona contiene en su estructura una serie de conjugación extendida tipo π , lo que lo vuelve un candidato ideal para evaluación de propiedades ópticas mediante los espectros de absorción, excitación y emisión.

De este modo, tomando en cuenta que los análogos de productos biológicamente activos pueden exhibir propiedades potencialmente mayores respecto a su formador o características diferentes (actividad óptica o actividad biológica en una diana diferente), en este trabajo se ha desarrollado una metodología para sintetizar una serie de nuevos productos que contienen heterociclos de interés medicinal u óptico usando como herramienta las reacciones de multicomponentes. Este tipo de metodologías han sido utilizadas por los químicos sintéticos debido a la complejidad estructural que se puede alcanzar de forma rápida y eficiente en una etapa de reacción; contrario a lo que ocurre con la síntesis multietapas. Por ejemplo, las reacciones de multicomponentes permiten ahorrar recursos como tiempo, energía e insumos para purificaciones, de forma que estas herramientas posibilitan la obtención de series de compuestos orgánicos que pueden abarcar un amplio espectro del espacio químico.

3. Introducción

Las reacciones de multicomponentes (RMCs) se definen como procesos secuenciales en los que se hacen reaccionar dos o más reactivos de partida para obtener un producto final que incorpora la mayoría de los átomos provenientes de los reactivos, resultando en una elevada economía atómica.⁴ Estas se llevan a cabo bajo un proceso “one-pot” (en el mismo matraz de reacción), de forma que son herramientas bastante útiles para acceder a productos complejos minimizando los múltiples pasos de reacción característicos de las síntesis tradicionales multietapas. Así, el uso de las RMC ha permitido explorar ampliamente el espacio químico por medio de la Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS, por sus siglas en inglés).⁵ Estas técnicas son adecuadas para la química combinatoria, además de ser útiles en diferentes campos de la química tales como: química medicinal, catálisis, óptica y ciencia de materiales. Las RMCs han generado interés en la industria farmacéutica debido a la simplicidad experimental⁶ ya que muchos de los compuestos sintetizados mediante este tipo de estrategias han presentado diversos tipos de actividad biológica, por ejemplo, como antiinflamatorios, antimicrobianos y anticancerígenos⁷, por mencionar algunos.

Las reacciones de multicomponentes cumplen con la mayoría de los principios de la química verde, por ejemplo: uso de disolventes no tóxicos, uso de catalizadores en vez de reactivos en cantidades estequiométricas, y reducción en el número de pasos de derivatización sintética (protección / desprotección de grupos funcionales). Uno de estos ejemplos es la síntesis de tiobenzamidas mediante la reacción de Willgerodt-Kindler de tres componentes llevada a cabo en condiciones libres de disolventes y catalizadores, sin generación de productos secundarios y con la formación de un único producto en excelente rendimiento.⁸ Las RMCs también se han utilizado como etapa clave en la síntesis de productos naturales, un ejemplo es la síntesis total de la (\pm)-alstoscholarisina E, la cual es un alcaloide natural extraído de las hojas de la *Alstonia scholaris*, un arbusto originario de la India que es utilizado como tratamiento de trastornos neurodegenerativos.⁹ El paso inicial de la síntesis de la (\pm)-alstoscholarisina E fue una reacción de Mannich de tres componentes. En cuanto a la síntesis total de fármacos, un ejemplo es la síntesis total de la conduramina E, un tipo de azúcar utilizado como plataforma sintética para el desarrollo de inhibidores enzimáticos y otros compuestos de interés farmacológico. Una etapa de su síntesis consistió en una RMC tipo Petasis¹⁰. También, se han utilizado algunas RMCs para la preparación de nuevos materiales porosos, como el caso de un Covalent Organic Framework (COF, por sus siglas en inglés), que fue sintetizado mediante una reacción de Strecker de tres componentes.¹¹ Algunas de las aplicaciones más importantes de este tipo de materiales híbridos son como catalizadores o para la captura de gases de efecto invernadero.

La primera reacción de multicomponentes fue reportada en 1850 por Strecker, proceso en el que se combinan tres componentes para obtener precursores de α -aminoácidos. Otra reacción de multicomponentes fue reportada por Mannich en 1912; el cual obtienen compuestos β -amino carbonílicos que son precursores clave en la síntesis de varios productos naturales. La reacción de Passerini, reportada en 1921, fue la primera RMC en

la que se utilizaron isonitrilos permitiendo la síntesis de α -aciloxi carboxamidas.¹² Por otro lado, hay dos tipos de RMCs que implican la combinación de cuatro componentes; una es la reacción de Hantzsch (1882), que permite acceder a las 1,4-dihidropiridinas.¹³ La segunda reacción es la de Ugi reportada en 1959 para la síntesis de α -aminoácidos, que se discutirá a detalle en la siguiente sección. También, existen otras RMCs (**Tabla 1**) que han sido menos estudiadas tales como: a) la reacción de Reissert reportada en 1905, que consiste en la combinación de un derivado de piridina, como las quinolinas, con un cloruro de acilo y un nucleófilo para obtener 1,2-dihidroquinolinas, b) Willgerodt-Kindler (1923), que es la reacción entre un compuesto carbonílico, una amina y azufre atómico que como producto se obtienen tioacetamidas, c) reacción de Bucherer-Bergs (1934), en la que se combina un aldehído o cetona con una fuente de anión cianuro y carbonato de amonio obteniéndose hidantoínas, d) Ritter (1948), reacción a partir de alquenos o alcoholes, nitrilos y un nucleófilo para obtener amidas, e) Kabachnik–Fields (1952), proceso que combina aldehídos, aminas y fosfito de dialquilo cuyo producto son los aminofosfonatos, y f) reacción de Gewald (1966), de la que existen dos versiones, la primera de dos componentes en la que se combina un mercapto-carbonilo con un nitrilo, y la segunda versión de tres componentes entre un aldehído o cetona, un nitrilo y azufre atómico, en ambos casos se obtienen aminotiofenos.

Tabla 1. Reacciones de multicomponentes menos conocidas

Reacción	Año	Esquema
Reissert	1905	
Willgerodt-Kindler	1923	
Bucherer-Bergs	1934	
Ritter	1948	
Kabachnik–Fields	1952	
Gewald	1966	

3.1 Clasificación de las RMC y enfoques de diseño

Es preciso mencionar que no hay una clasificación formal de las RMCs, por lo que diversos autores han propuesto sus propios enfoques de diseño.¹⁴ Una de las clasificaciones que cuenta con mayor aceptación es la propuesta por Orru (2011), de los que se describirán los tres primeros enfoques de diseño debido a su relevancia metodológica. En la **Figura 1** se muestra un enfoque ampliamente utilizado en química combinatoria (todas las combinaciones posibles para la síntesis de quimiotecas), que, para este primer caso, se define como reemplazo de un reactivo (en inglés, Single Reactant Replacement SRR), en donde el reactivo A se sustituye por el reactivo W, modificándose así la estructura del producto final.¹⁵ Cabe destacar que este enfoque de diseño está en función de la estructura del producto que se desea preparar, por ejemplo, la variación en la decoración de un núcleo heterocíclico específico.

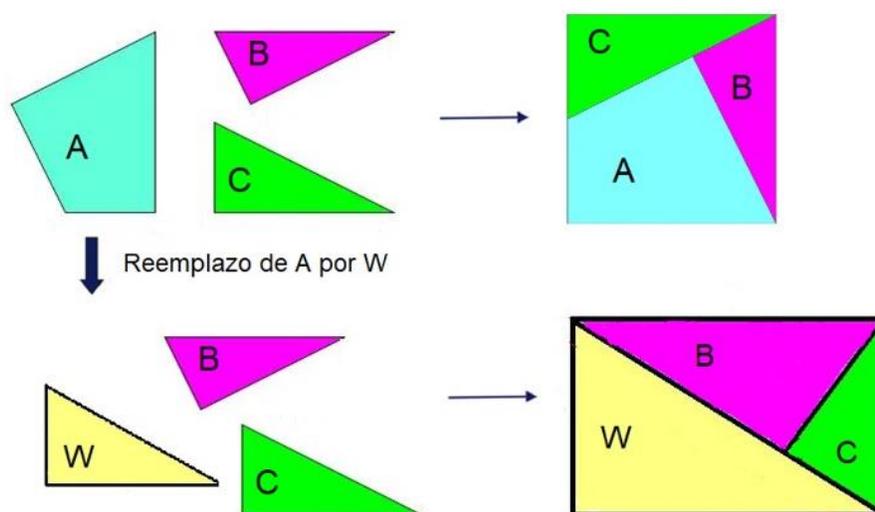
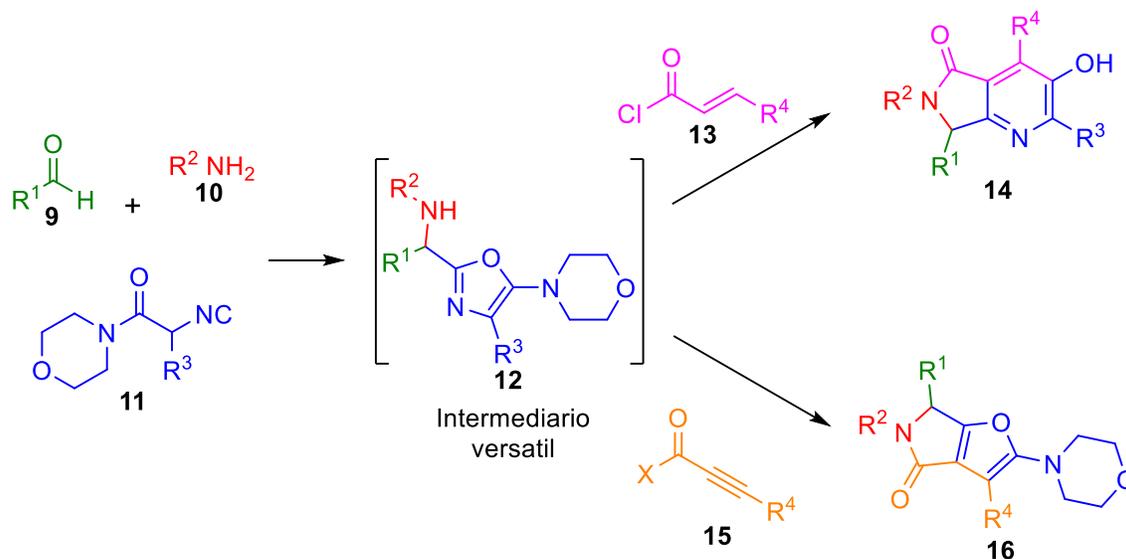


Fig. 1. Reemplazo de un reactivo propuesta por Orru.

Un ejemplo del enfoque de reemplazo de un reactivo se reportó en 2017 por Cui y colaboradores para la síntesis de β -aciloxiamidas mediante la modificación en la reacción de Passerini de tres componentes (**Esquema 1**), en la que se reemplazó un isonitrilo por una ynamida que actúa como nucleófilo y electrófilo.¹⁶

la formación de los 5-aminoxazoles, el intermediario versátil. A partir de este compuesto, por un lado, se combina con cloruros de ácido que generan las pirrolopiridinonas polisustituidas. La variación de este enfoque es al combinar dicho intermediario con ácidos alquinoicos para obtener dihidrofuropirrolonas (**Esquema 2**).¹⁸



Esquema 2. Enfoque de secuencia modular de reacciones reportada por Zhu y colaboradores.

Finalmente, se muestran las reacciones multicomponentes divergentes mediante el cambio de condiciones. Este tipo de reacciones pueden producir diferentes tipos de productos mediante el control de las condiciones de reacción.¹⁷ Los resultados en este tipo de metodologías dependen del disolvente utilizado, catalizador, aditivo, temperatura, concentración, etc.

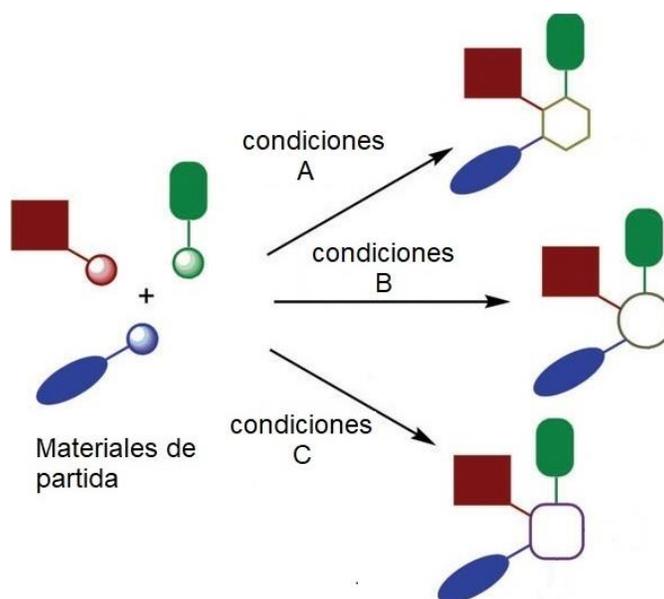
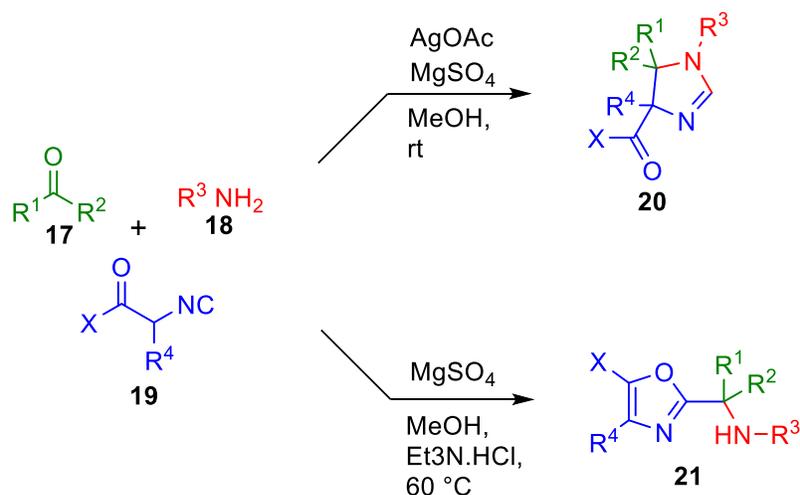


Fig. 3. RMCs divergentes mediante el cambio de condiciones propuesta por Orru.

Un ejemplo del enfoque de RMCs divergentes mediante el cambio de condiciones fue reportado por el mismo Orru en 2008. Como materiales de partida se usaron aldehídos o cetonas, aminas primarias e isonitrilos; mediante la variación en las condiciones A se utilizó una cantidad catalítica de acetato de plata para obtener 2-imidazolininas. Mientras que en las condiciones B se usó un ácido de Bronsted para generar los correspondientes oxazoles (**Esquema 3**).¹⁹



Esquema 3. RMCs divergentes mediante el cambio de condiciones reportado por Orru y colaboradores.

3.2 Procesos One-pot

Al igual que las RMCs, en la actualidad no hay una clasificación formal de los procesos one-pot. Sin embargo, el término one-pot ha sido asociado a las secuencias en cascada, a los procesos dominó, a las reacciones tándem, a los procesos zipper y a las RMC utilizadas en síntesis orgánica (**Figura 4**),²⁰ por lo que resulta conveniente hacer mención sobre las características que posee cada uno de estos tipos de estrategias one-pot, ya que están íntimamente interrelacionados y suelen encontrarse en la literatura variaciones de unos y otros; incluso a veces estos conceptos se usan de forma indistinta.

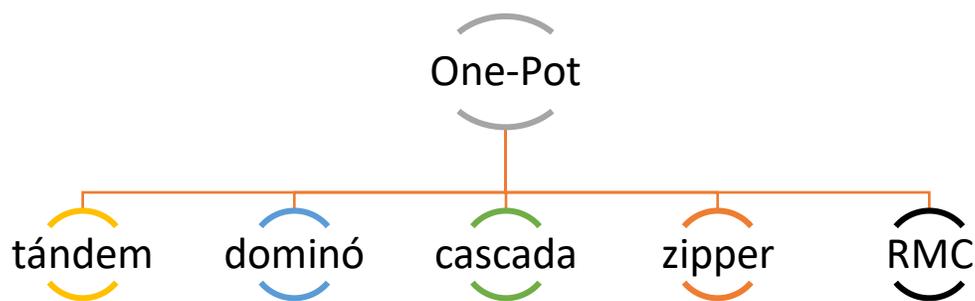
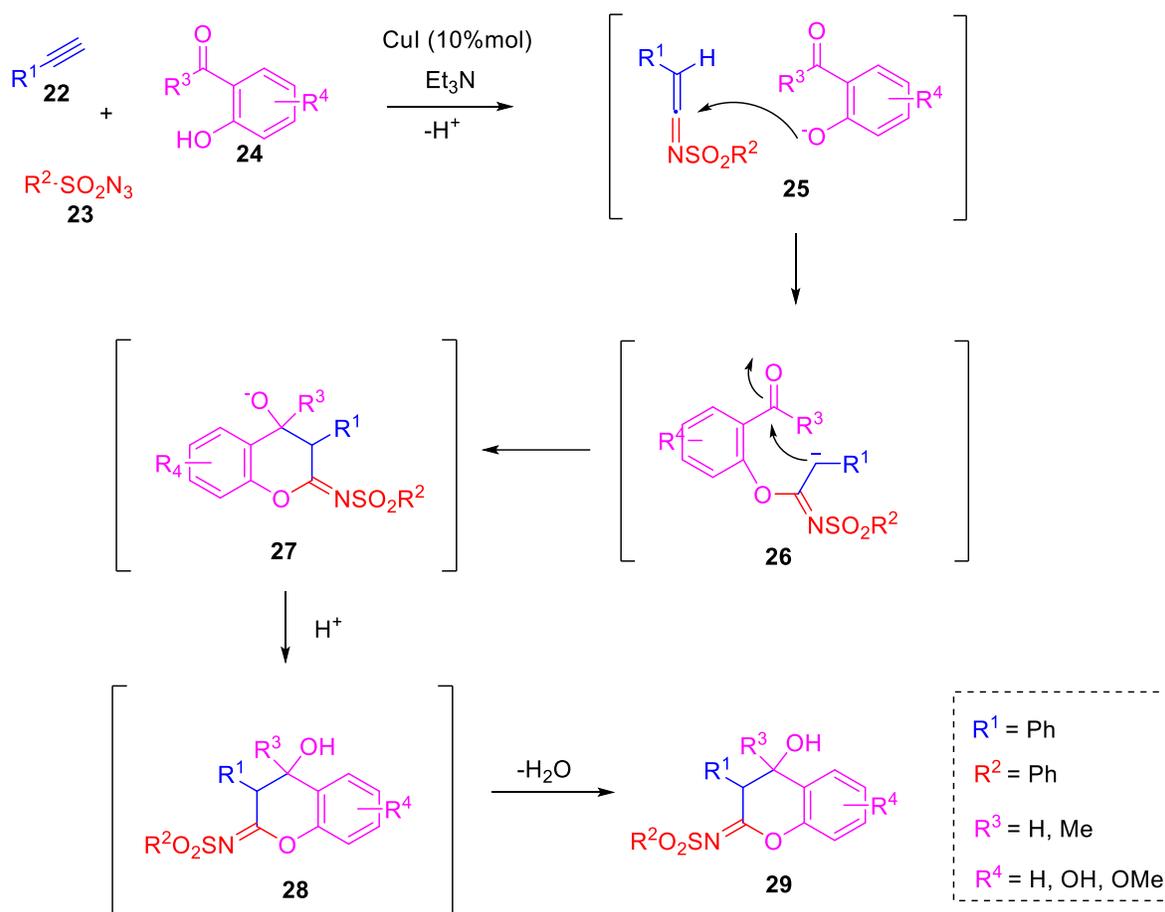


Fig. 4. Procesos One-Pot

3.2.1 Procesos en cascada

En 2006 Nicolau definió una reacción en cascada como aquel proceso en el que se pueden alterar las condiciones de reacción.²¹ Mas adelante, en el review del 2009 de Nicolau y Chen se puede extraer la definición de proceso en cascada: “Las reacciones en cascada son secuencias de transformaciones químicas en las que el sustrato de partida está diseñado para (o pasa a) sufrir una reacción cuyo producto se convierte en el sustrato para el siguiente paso, cuyo producto vuelve a ser el sustrato para el siguiente paso, y así sucesivamente, hasta que se alcance un producto estable a las condiciones de reacción”.²² En el **Esquema 4** se muestra un ejemplo de una reacción en cascada para la formación de iminocumarinas a partir de alquinos terminales, sulfonilazidas y *orto*-hidroxiacetofenonas.²³

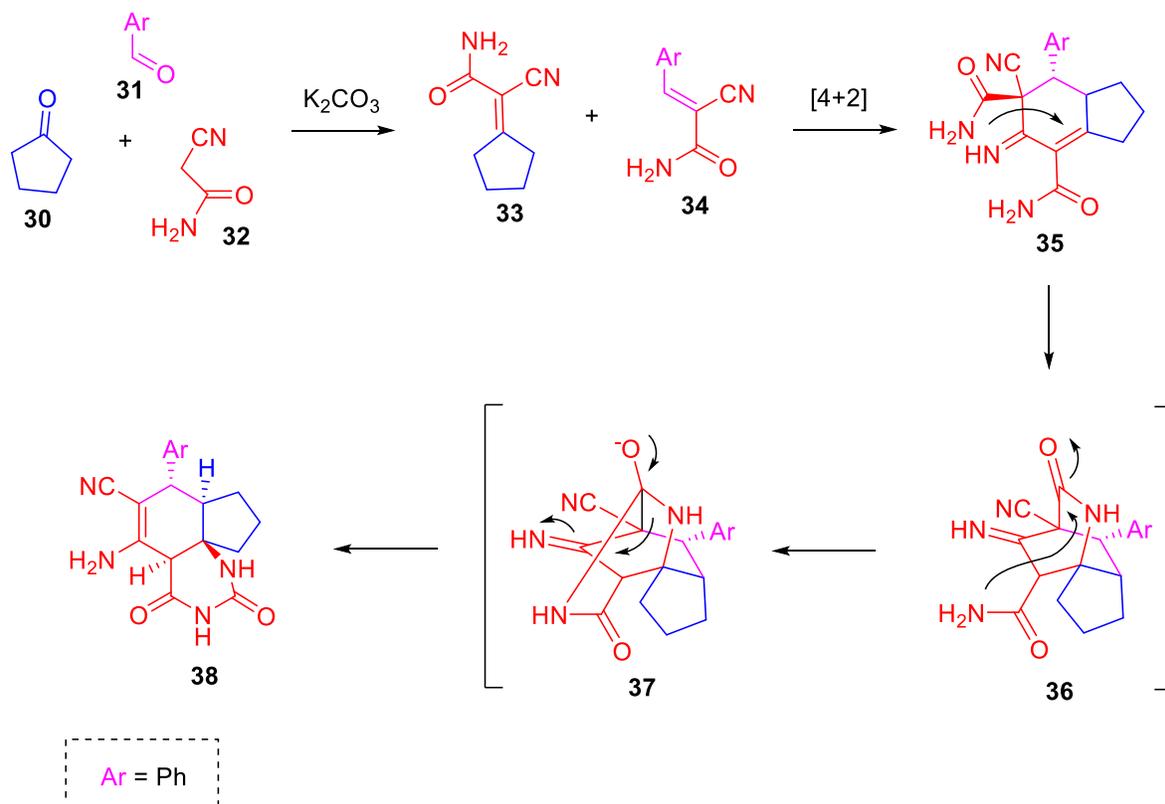


Esquema 4. Síntesis de iminocumarinas vía un proceso en cascada

3.2.2 Procesos dominó

Un proceso dominó se define como una transformación química en la cual existe la formación de dos o más enlaces sin cambiar las condiciones de reacción, de manera que, para formar el producto final, es necesario seguir un camino de intermediarios que

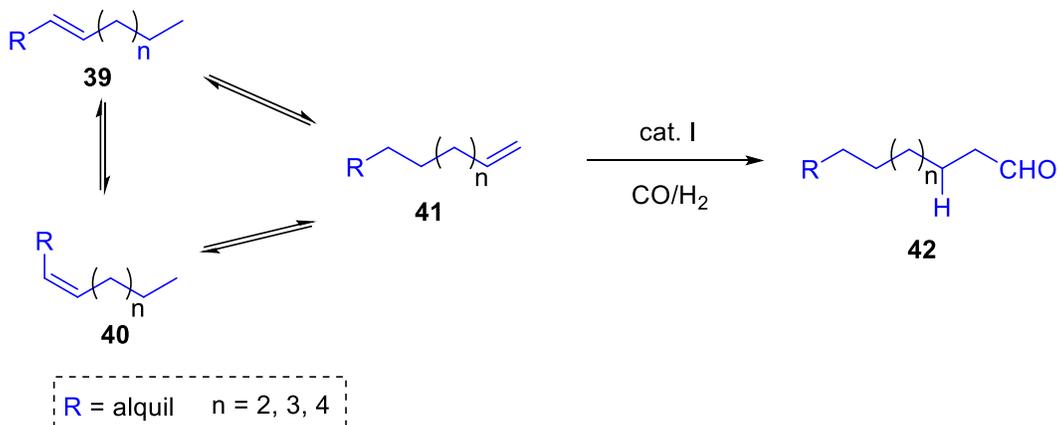
contribuyen al subsecuente paso de reacción.²⁴ Su nombre hace referencia al proceso de tirar una tras otra las fichas de dominó. Como ejemplo, en 2009 Jian y colaboradores reportaron la síntesis del 2,4-dioxociclopenta[*l*]quinazolina-6-carbonitrilo por medio de un proceso dominó a partir de una cetona cíclica, un aldehído y una cianoamida (**Esquema 5**).²⁵



Esquema 5. Síntesis del 2,4-dioxociclopenta[*l*]quinazolina-6-carbonitrilo vía un proceso dominó

3.2.3 Procesos tándem

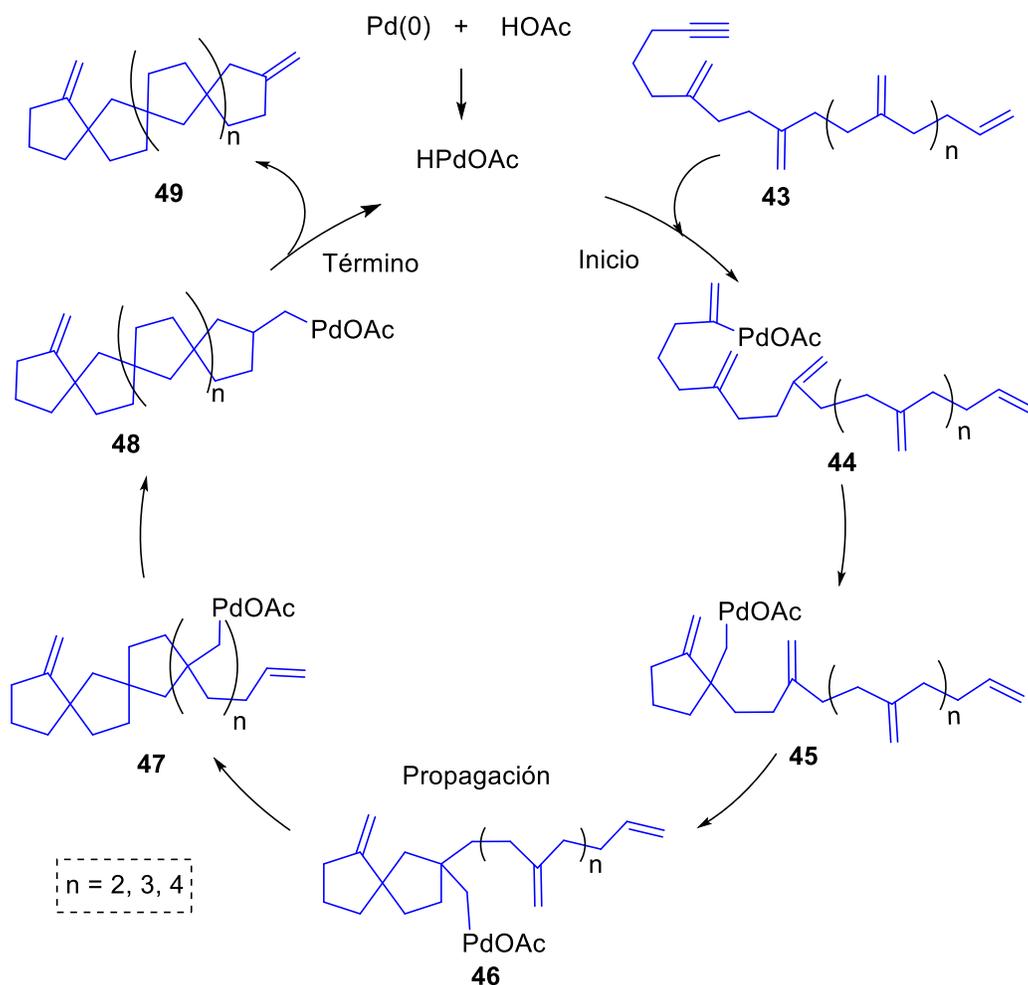
En el review de Velker y Neier (1998)²⁶ se hace una retrospectiva sobre la descripción de los procesos tándem mediante el comparativo sobre las definiciones entre diversos autores, resaltando a dos en particular, el primero de ellos es Tietze, quien indica que una reacción tándem es sinónimo de un proceso dominó, haciendo analogía a las reacciones consecutivas.²⁷ El segundo autor es Ho, quien en su libro de 1992 señaló también que las transformaciones tándem son simples reacciones consecutivas.²⁸ De esta forma, diversos autores coinciden en hacer equitativo el concepto de proceso tándem y dominó.²⁹ Una definición más acorde a las reacciones tándem es: aquel proceso en el que se involucran reacciones consecutivas con diversas funcionalidades y no se tiene certeza de cuál de estas procede primero o cuál después. En el **Esquema 6** se muestra una reacción tándem de isomerización-hidroformilación a partir de olefinas para la obtención de aldehídos.³⁰



Esquema 6. Reacción tándem de isomerización-hidroformilación

3.2.4 Procesos zipper

Los procesos zipper son reacciones intramoleculares de ciclación secuencial. Típicamente son procesos catalizados por algún metal.³¹ Este tipo de reacciones se asemejan al proceso de unir los dientes de un cierre. Algunos reactivos utilizados para estos procesos son polioles y polialquenos, por ejemplo, la ciclación Tomita Zipper.³² En el trabajo de Trost y Shi de 1993 se muestra un tipo de ciclación en donde el paladio es el detonador del cierre que dio lugar a los policiclos. El **Esquema 7** ilustra el ciclo catalítico involucrado en este proceso.³³

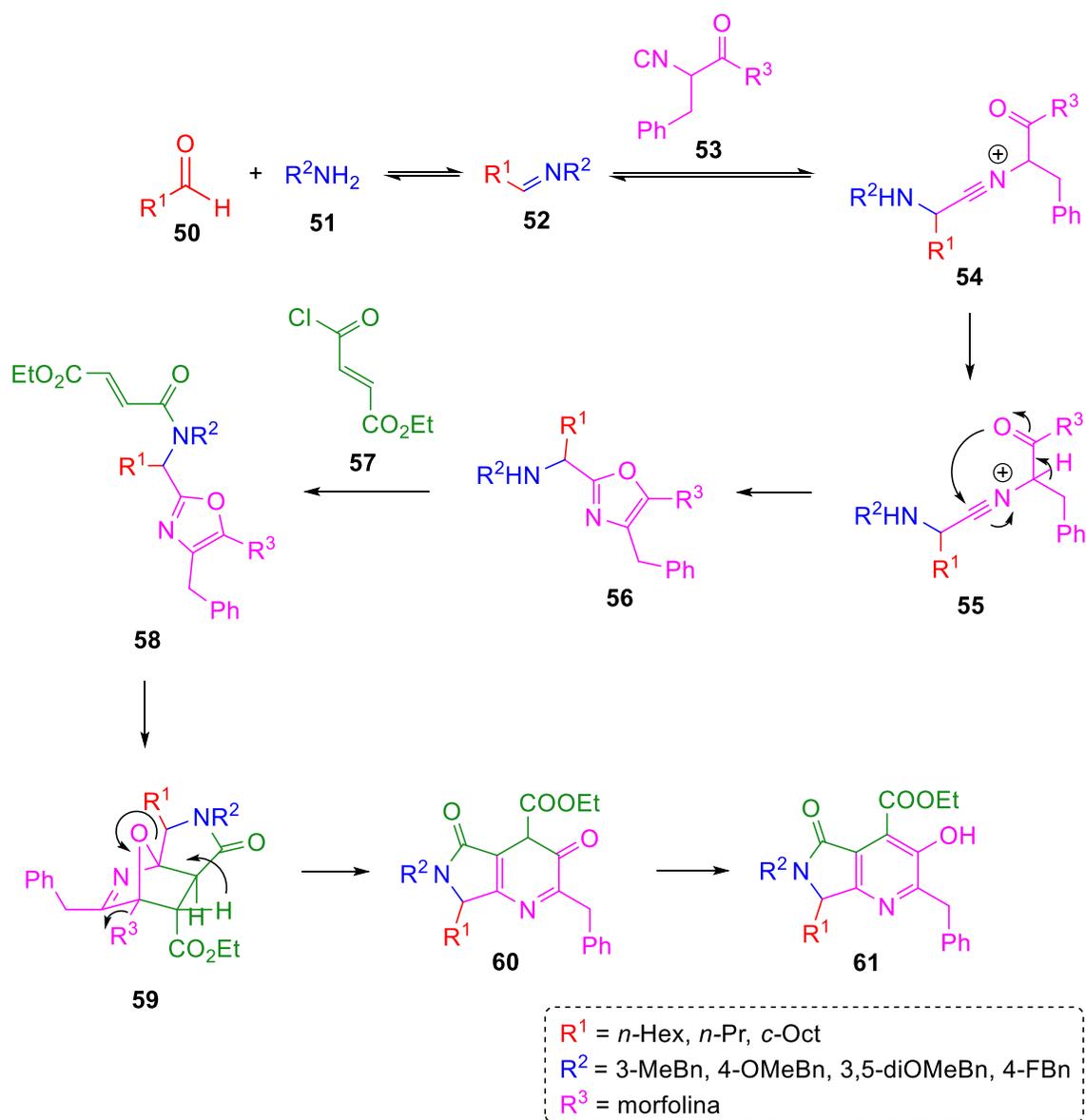


Esquema 7. Ciclación zipper catalizada por paladio

4. Antecedentes Sintéticos

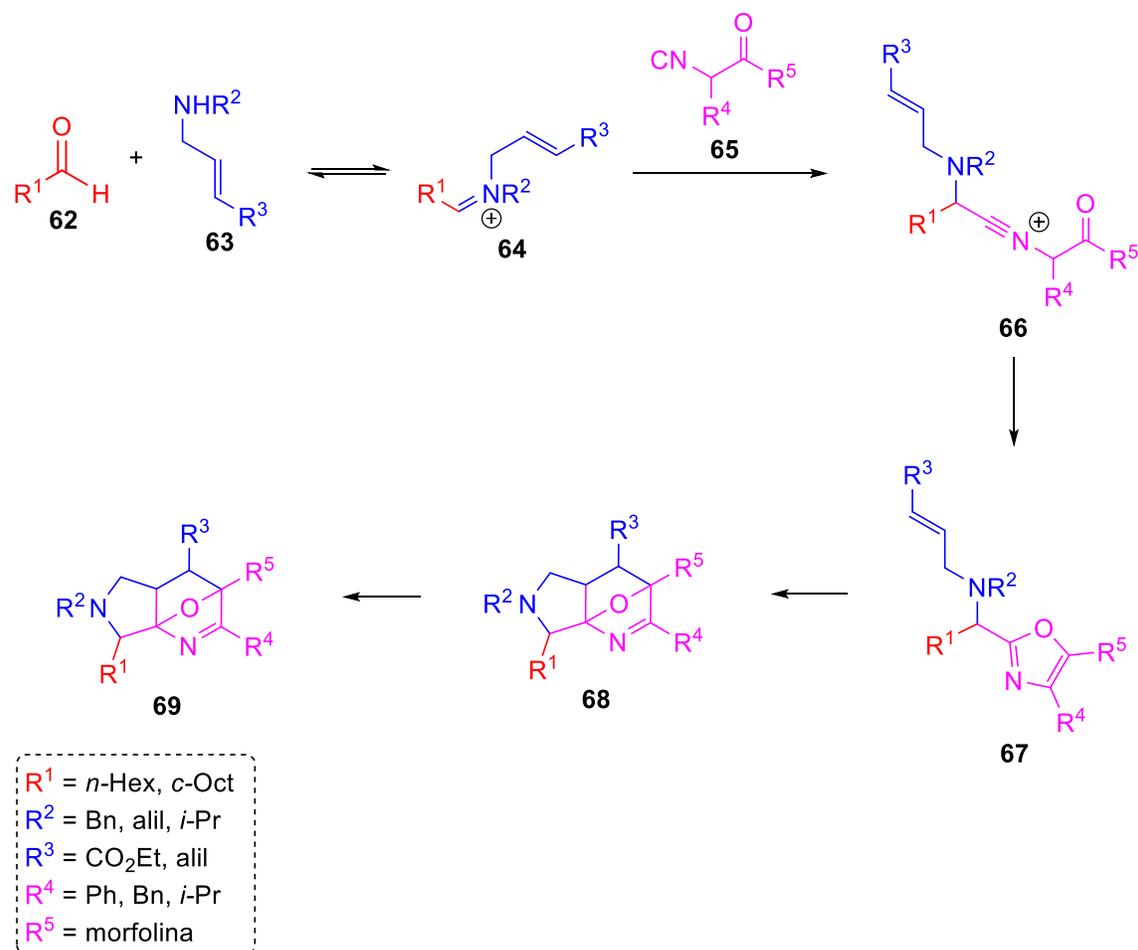
4.1 Rutas de síntesis para la obtención de derivados de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

La síntesis de un compuesto con el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona fue reportada por primera vez en 2001 por Zhu y colaboradores. Un aldehído **50**, una amina **51** y un isonitrilo **53** se hicieron reaccionar de forma secuencial para dar lugar a la formación de un 5-aminoxazol **56** como producto mayoritario. Posteriormente se añadió el cloruro de ácido monoéster fumarico (**57**) para acceder a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona **61** mediante un proceso one-pot basado en una reacción de cuatro componentes (**Esquema 8**).³⁴



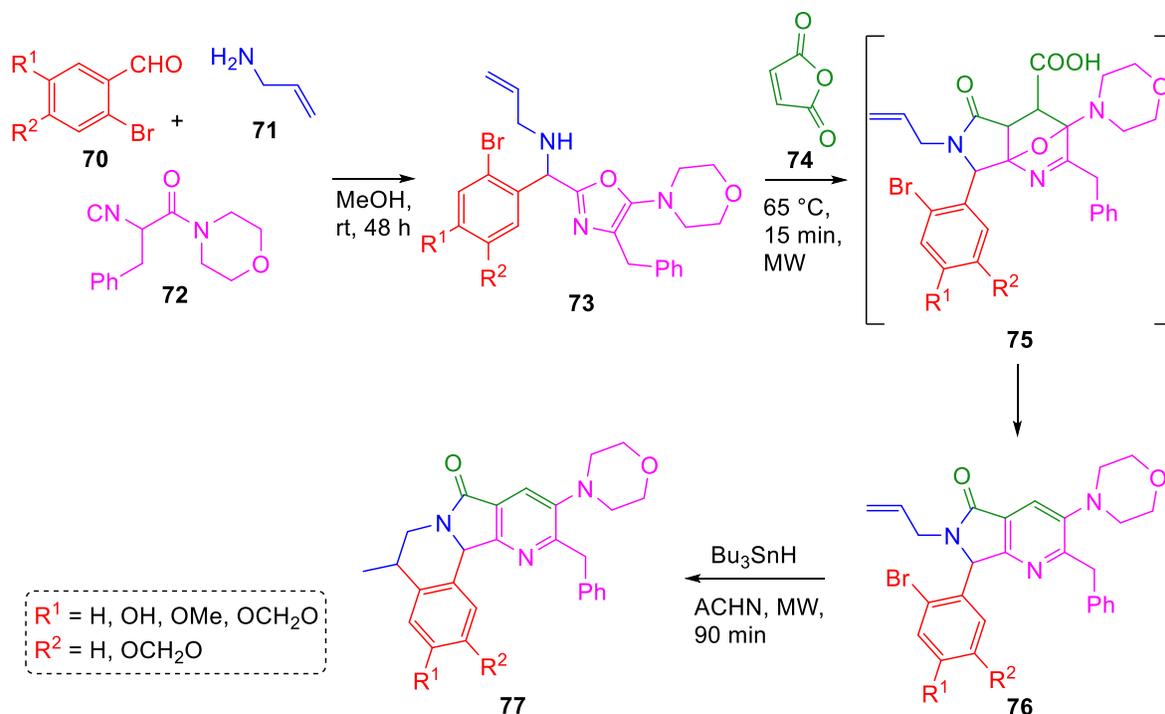
Esquema 8. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas

En 2002, González-Zamora y Zhu combinaron los aldehídos **62** con las aminas **63** y los isonitrilos **65** de forma secuencial para obtener los productos oxapunteados **69**, que son precursores directos del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**Esquema 9**).³⁵



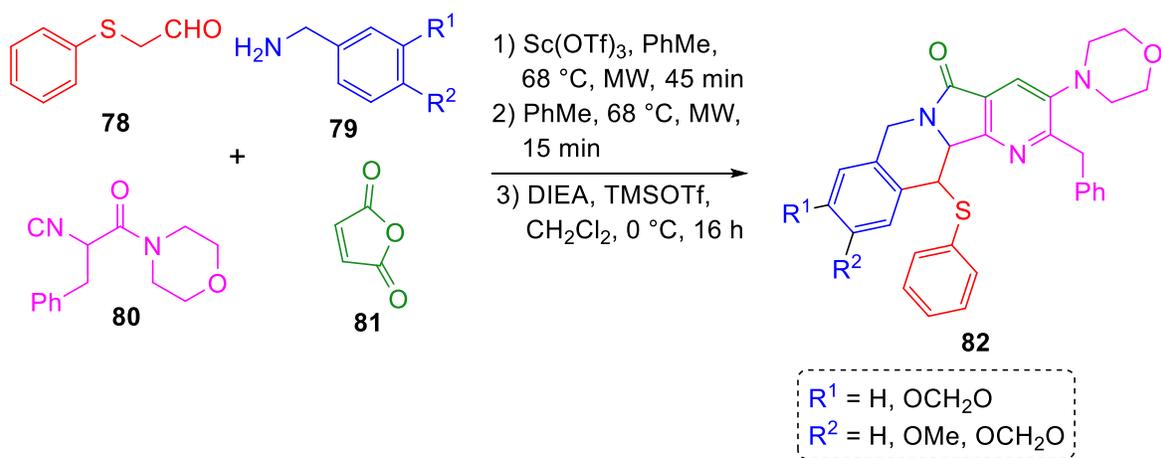
Esquema 9. Proceso dominó para acceder a precursores de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas

En 2011, se reportó la síntesis de varios aza-análogos del alcaloide natural (\pm)-nuevamina bajo un proceso RMC one-pot de cuatro componentes. Tras la formación del 5-aminoxazol **73** vía una reacción Ugi-Zhu, se llevó a cabo una cicloadición aza Diels-Alder entre el anhídrido maleico (**74**) y el 5-aminoxazol **73** para formar el intermediario oxapunteado **75**, que después de una deshidratación / descarboxilación combinada con una ciclación vía radicales libres permitió acceder a los poliheterociclos **77** (**Esquema 10**).³⁶



Esquema 10. Síntesis de aza-análogos de la (±)-nuevamina

Mediante el uso de microondas como fuente de calentamiento se optimizaron algunas metodologías de síntesis basadas en el uso de RMCs. En el 2011, González-Zamora y colaboradores reportaron la síntesis de tres nuevas tetrahydroisoquinolin-pirrolpiridinonas mediante un proceso Ugi-Zhu / aza Diels–Alder / S-oxidación / Pummerer. Cabe destacar que en esta metodología se implementó el uso del triflato de escandio como catalizador ácido de Lewis para optimizar la reacción de Ugi-Zhu (**Esquema 11**).³⁷



Esquema 11. Síntesis asistida por microondas de tetrahydroisoquinolin-pirrolpiridinonas

Para tratar de visualizar la ruta de reacción más favorable en la síntesis de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas vía reacciones tipo Ugi-Zhu, en el 2016 se realizó un estudio computacional basado en la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), en el que se simularon las dos rutas posibles de reacción: a) *N*-acilación / aza Diels-Alder / aromatización y b) aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización; ambas fueron evaluadas en tolueno como disolvente y usando el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d)//M06-2X/6-31G(d) con el software Gaussian09. En la **Figura 5** se muestra que la ruta de reacción **B** es la más favorecida cinética y termodinámicamente, y, por lo tanto, la más viable.³⁸ Cabe destacar que este tipo de estudios se pueden implementar para todas las estrategias de síntesis para simular los perfiles de reacción.

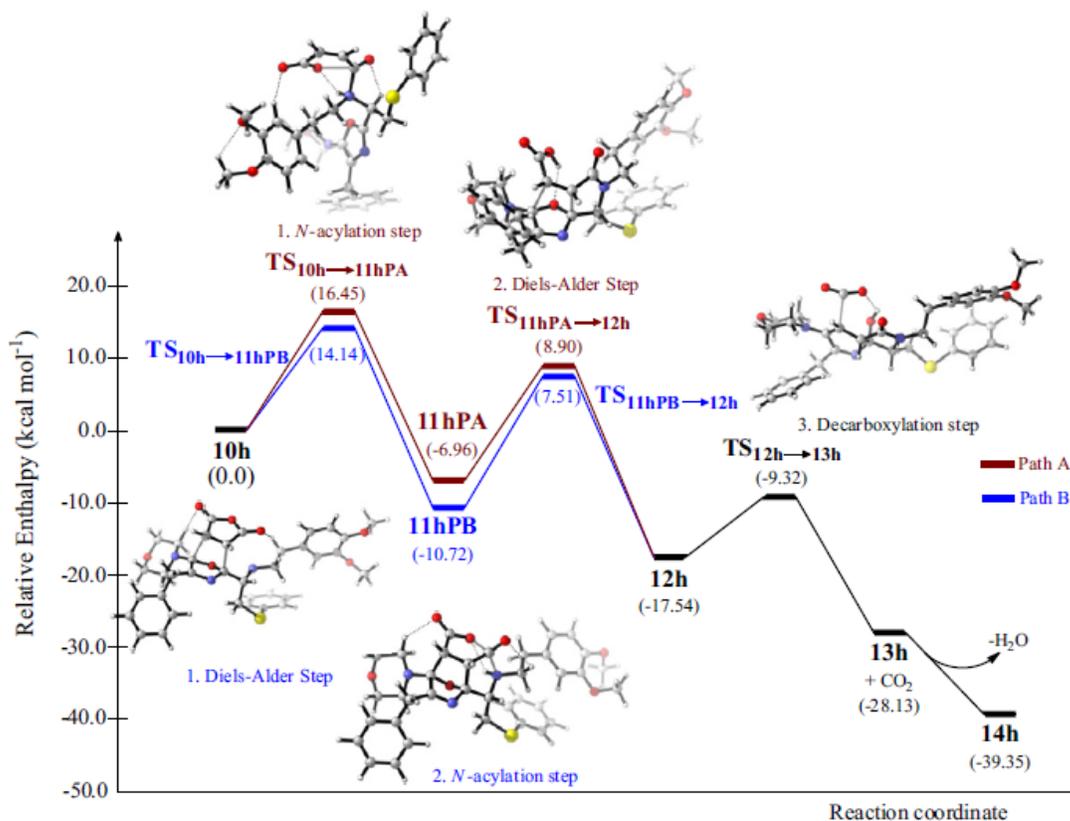
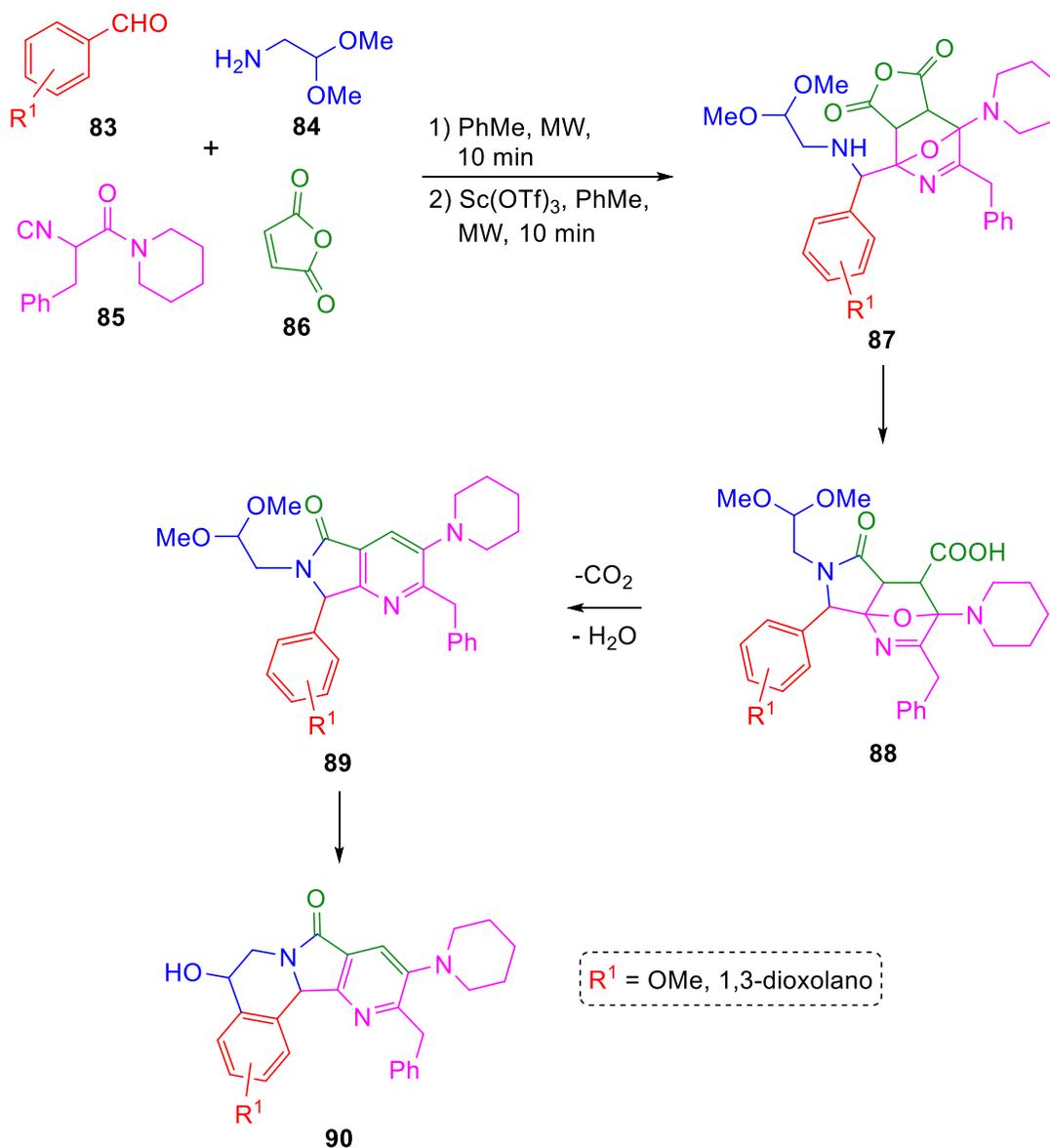


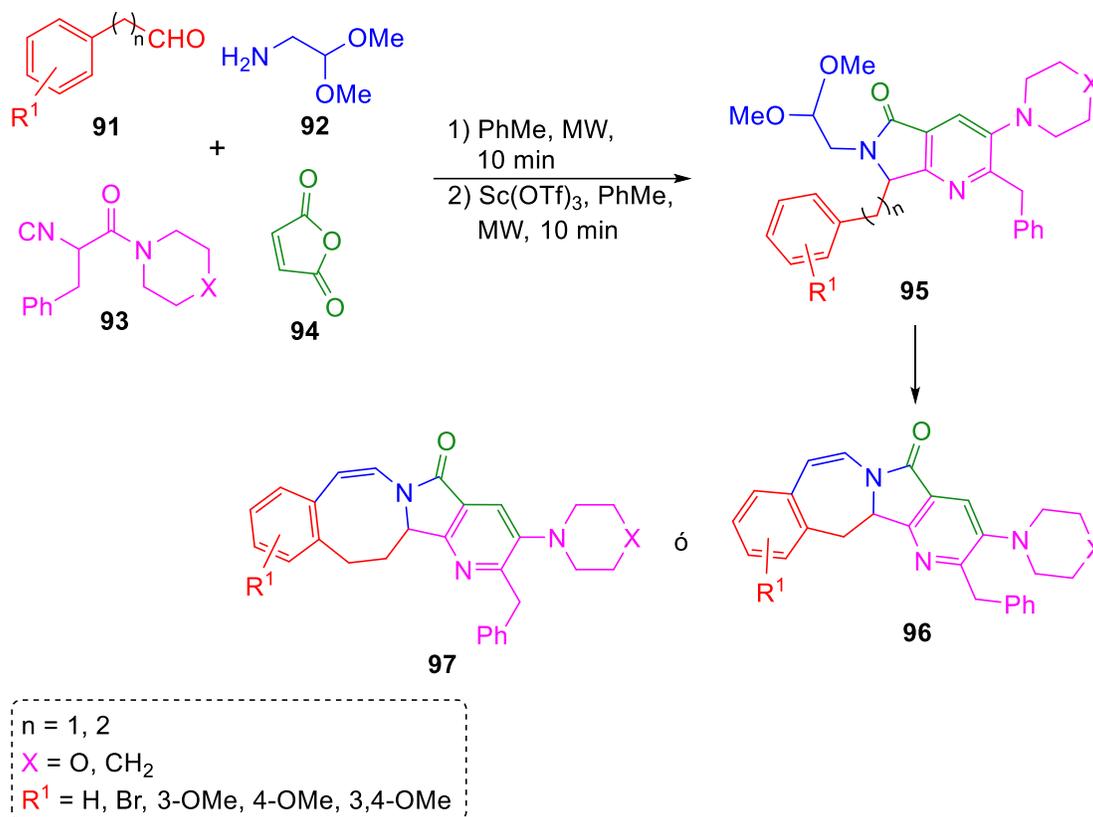
Fig. 5. Perfil de reacción para la síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas vía una RMC tipo Ugi-Zhu. Reproducido de la referencia 31. Copyright 2016 Elsevier

En 2017, González-Zamora y colaboradores reportaron la síntesis de una serie de aza-análogos de la (\pm)-nuevamina, (\pm)-lennoxamina y magallanesina empleando microondas como fuente de calentamiento y triflato de escandio como catalizador ácido de Lewis. La síntesis se llevó a cabo vía una reacción de Ugi-Zhu entre los aldehídos **83**, la amina (**84**) y el isonitrilo **85** para formar el correspondiente 5-aminooxazol, seguida por un proceso en cascada cicloadición aza-Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización con anhídrido maleico (**86**) para generar las correspondientes pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas **89** y **95**. Para el caso de

los aza-análogos de (±)-nuevamina (**Esquema 12**), (±)-lennoxamina y magallanesina (**Esquema 13**) las transformaciones finales consistieron en ciclaciones intramoleculares tipo Pomeranz-Fritsch.³⁹

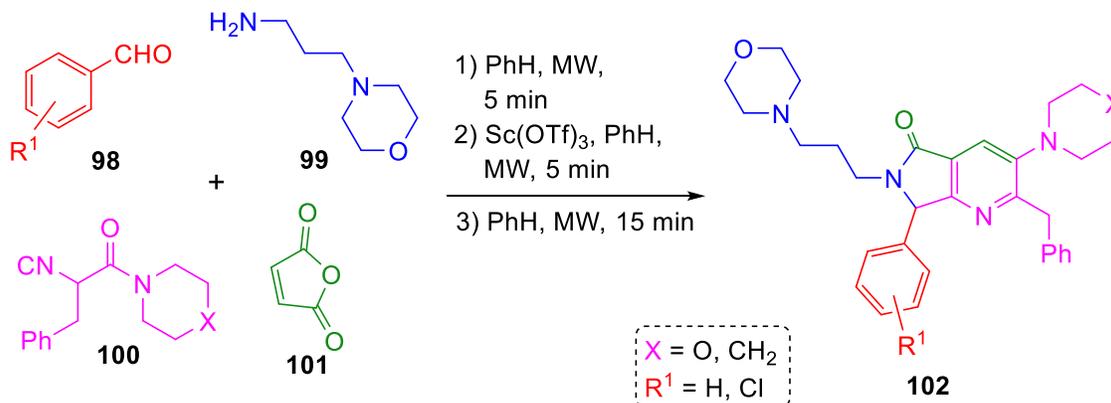


Esquema 12. Síntesis de aza-análogos de (±)-nuevamina



Esquema 13. Síntesis de aza-análogos (\pm)-lennoxamina y magallanesina

Bajo un proceso one-pot Ugi–Zhu / aza Diels–Alder / *N*-acilación / descarboxilación / deshidratación, el cual ha sido ampliamente utilizado en el grupo de investigación de González-Zamora y colaboradores, en 2019 se reportó la síntesis de varios aza-análogos del falipamil, además de la evaluación *in vitro* en cultivos de líneas celulares de carcinoma epitelial cervical humano, así como estudios *in silico* por medio de docking molecular; en ambos casos, utilizando el fármaco Paclitaxel como modelo de referencia interna. En el **Esquema 14** se muestran los compuestos sintetizados.⁴⁰



Esquema 14. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas y estudios *in vitro-in silico*.

5. Objetivos

Objetivo general

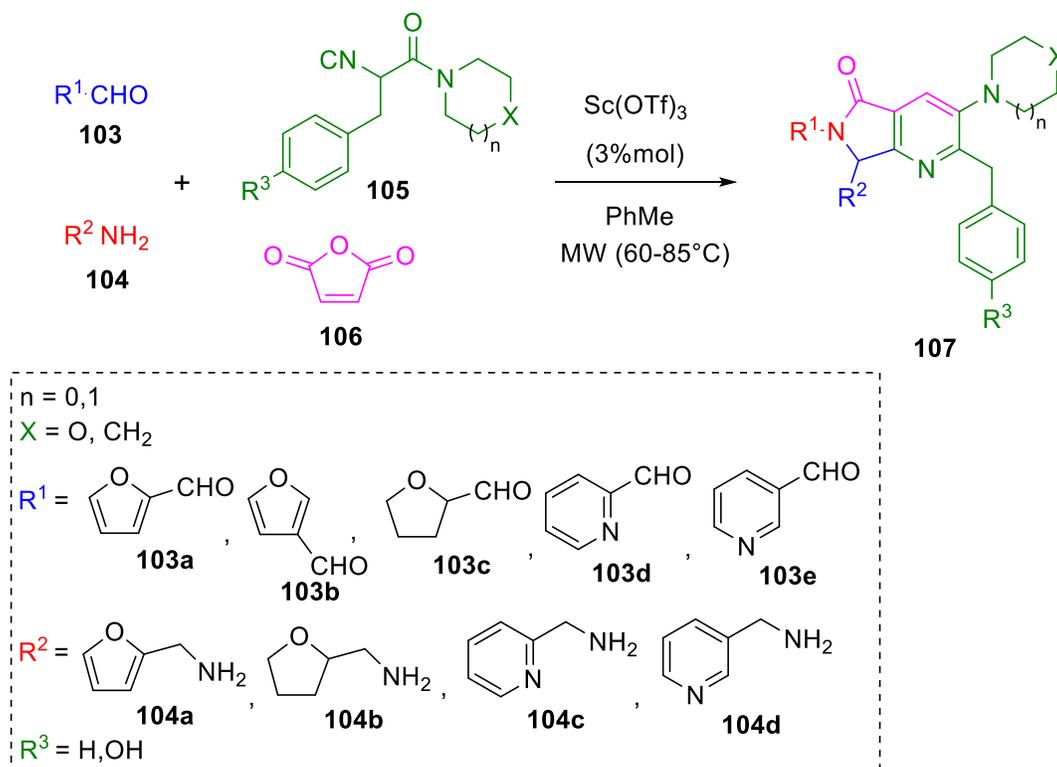
Sintetizar 12 nuevos oxa y aza poliheterociclos vía una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Zhu acoplada a un proceso en cascada aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización.

Objetivos específicos

- Sintetizar isonitrilos como precursores en tres etapas de reacción.
- Sintetizar una familia de poliheterociclos que contienen el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona vía reacciones de multicomponentes.
- Caracterizar los poliheterociclos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN, HRMS, IR, etc.).
- Caracterizar las propiedades ópticas de los poliheterociclos sintetizados.

6. Metodología

La síntesis de las moléculas objetivo se describe en el **Esquema 15**, que consiste en un proceso Ugi-Zhu⁴¹ acoplado a un proceso en cascada aza-Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización (descarboxilación / deshidratación) empleando los aldehídos (**103a-e**), las aminas (**104a-d**) y los isonitrilos **105** de diferente naturaleza estereoelectrónica, además de anhídrido maleico (**106**). Las condiciones de reacción para la síntesis de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas han sido optimizadas previamente en el grupo de investigación,⁴² por lo que se ha encontrado al diclorometano como uno de los mejores disolventes, y el triflato de escandio como el mejor catalizador ácido de Lewis. En el presente trabajo se ha reemplazado el disolvente por tolueno debido a una mejor solubilidad observada para todos los reactivos. De manera que se genera una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas **107**.

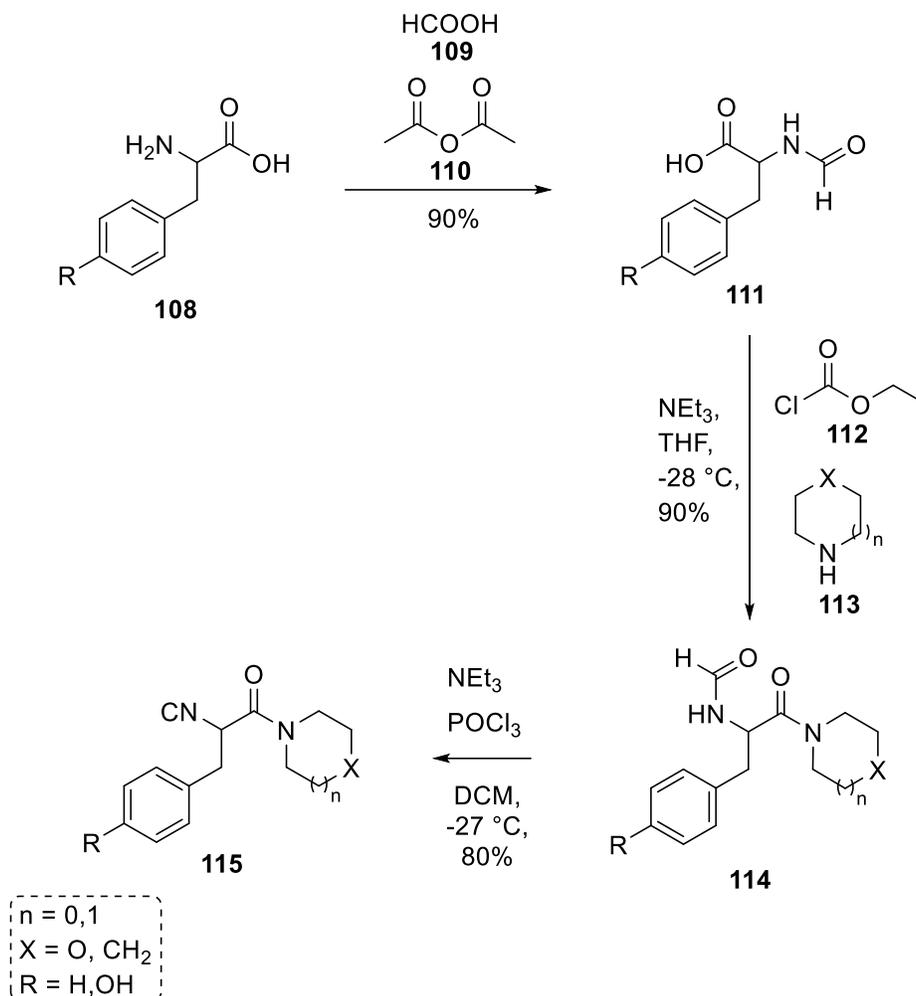


Esquema 15. Esquema general de síntesis.

7. Resultados y discusión

7.1 Síntesis de los reactivos de partida: Isonitrilos

La síntesis de los isonitrilos **115** se llevó a cabo en tres etapas de reacción con base a lo reportado por Zhu y colaboradores (**Esquema 16**).⁴³ En la primera etapa, a partir de fenilalanina racémica (**108**) se realizó la formilación en anhídrido acético (**110**) y ácido fórmico (**109**) para obtener el producto (**111**). La segunda etapa se realizó un acoplamiento peptídico de la *N*-formil-fenilalanina (**111**) con cloroformiato de etilo (**112**) y morfolina (**113**) en THF anhidro a baja temperatura. Finalmente, la tercera etapa consistió en una deshidratación de la *N*-formil-fenilpropionamida (**114**) con trietilamina y oxiclorigo de fósforo usando diclorometano como disolvente, también a baja temperatura obteniéndose el producto **115** con un rendimiento global de las tres etapas del 64.8%.



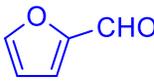
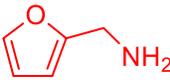
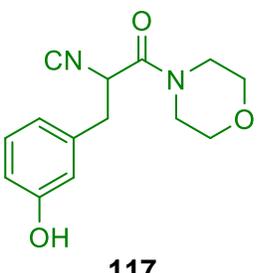
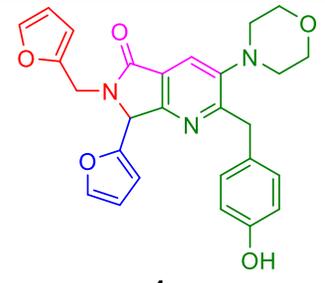
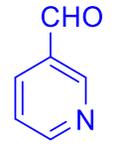
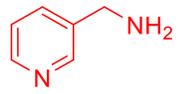
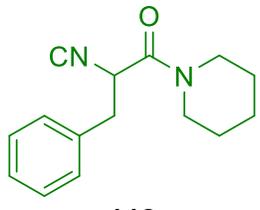
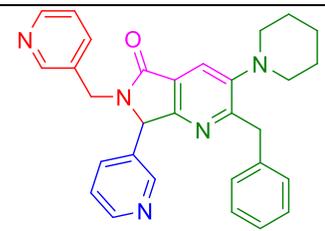
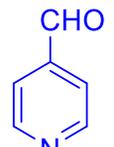
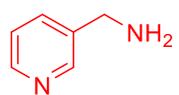
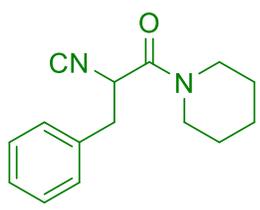
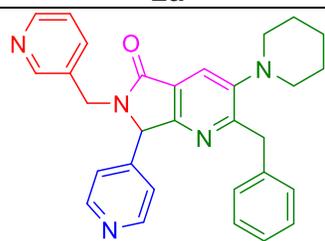
Esquema 16. Síntesis de isonitrilos

7.2 Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas

Una vez sintetizado el isonitrilo **115** se llevó a cabo la síntesis de una serie de siete pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas bajo las condiciones reportadas por Zhu y colaboradores,¹⁸ y posteriormente optimizada en varias ocasiones por el grupo de investigación⁴² en donde se usa tolueno como solvente, triflato de escandio como catalizador y microondas como medio de calentamiento para reducir los tiempos de reacción. Así, En la **Tabla 2** se muestran las moléculas objetivo sintetizadas bajo un esquema de química combinatoria en las que se ha variado la naturaleza estructural o electrónica de los aldehídos, las aminas y los isonitrilos. No se ha reportado en la literatura el uso de furanos y picolinas empleados como materiales de partida para la decoración estructural del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. Los rendimientos de los productos **1a-d** y **2a-b** oscilan entre el 24% y 40%, destacando su complejidad estructural, así como la formación de nuevos enlaces C-C y C-N con lo que se denota alta economía atómica por parte de la metodología utilizada.

Tabla 2. Productos sintetizados

Aldehído	Amina	Isonitrilo	Producto	Rendimiento
 103a	 104a	 116	 1a	30%
 103a	 104b	 116	 1b	38%
 103b	 104b	 116	 1c	35%
 103b	 104a	 116	 1d	40%

 103a	 104a	 117	 1e	30%
 103d	 104c	 118	 2a	28%
 103e	 104c	 118	 2b	24%

El producto **1a** fue caracterizado por RMN- H^1 . La primera señal a desplazamiento alrededor de 8.0 ppm es un singlete característico de la posición 4 de la piridina, correspondiente al protón 9, seguida de los sistemas aromáticos del furano y el fenilo. Entre 6.0 y 6.5 ppm se encuentran los protones complementarios a cada uno de los furanos. El metino característico al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona se observa aproximadamente en 5.5 ppm, seguido por uno de los protones del metileno 20 que emite un doblete por influencia del par electrónico del nitrógeno, cuya señal complementaria se encuentra cercana a 4.1 ppm. El sistema del metileno 12 ubicado cerca de 4.3 ppm es también característico del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. Finalmente, a desplazamiento más bajo, entre 2.8 y 3.8 ppm se encuentra el sistema AA'BB' de la morfolina (**Figura 6**).

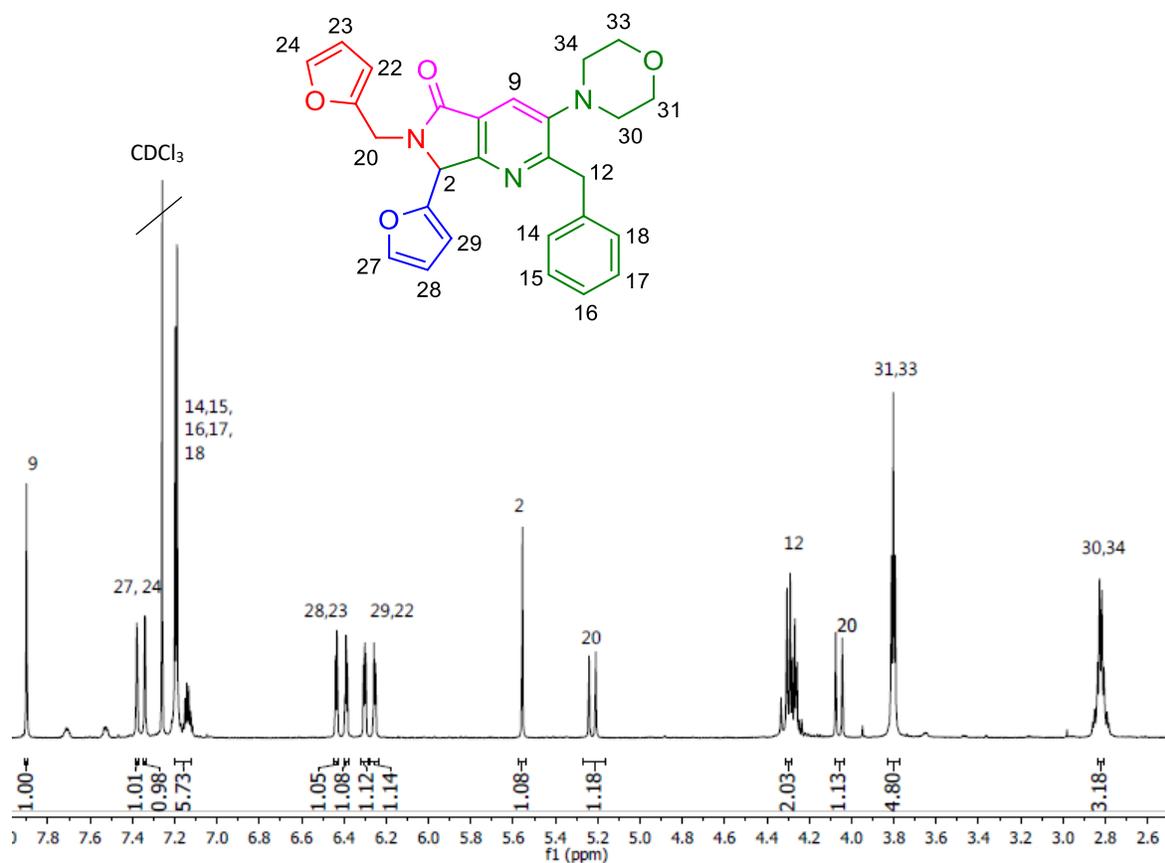


Fig. 6. Espectro de ^1H del producto **1a**

El producto **1a** fue caracterizado por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) en donde la m/z obtenida es de 456.1920, comparada con 456.1918 teórica, bajo un error de 0.5 ppm (**Figura 7**).

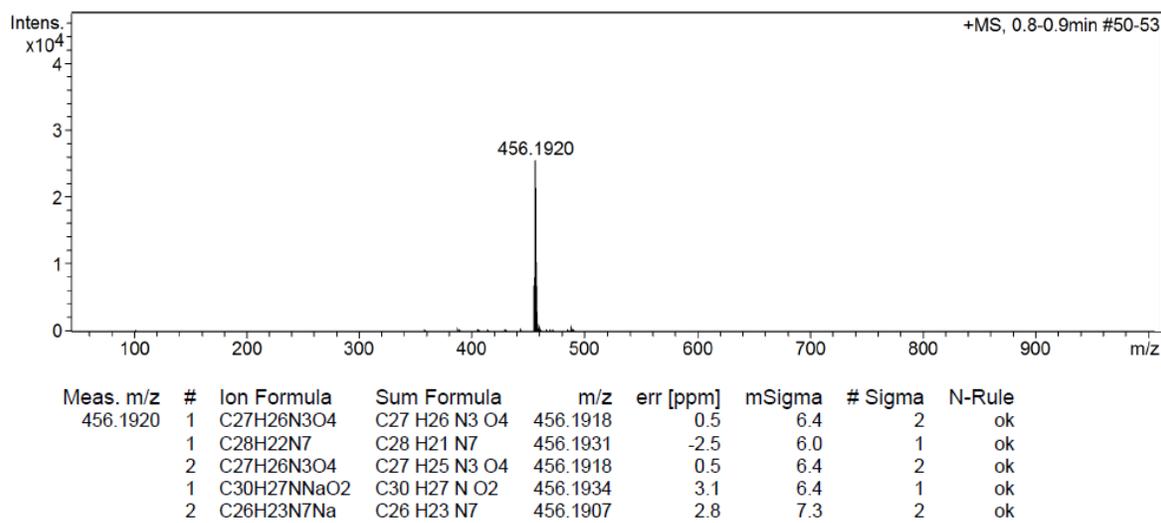


Fig. 7. Espectro de masas del producto **1a**

El producto **1e** se caracterizó por H^1 y C^{13} RMN, además de técnicas de RMN-bidimensional (HSQC y HMBC).

Analizando el espectro de H^1 RMN, a mayor desplazamiento se encuentra el singlete característico de la piridina que integra para un protón, seguido por el sistema de dobletes de los furanos entre 7.0 y 7.4 ppm, a menor desplazamiento entre 6.4 y 6.2 ppm se observa el sistema de dobles A_2B_2 debido al anillo aromático de la tirosina. En 5.5 ppm aparece el singlete del metino 2, otra señal característica del núcleo de trabajo. El metileno 19 contiene dos señales dobles, una en 5.2 ppm y la otra aproximadamente 4.0 ppm esto es debido a su cercanía con el par libre del nitrógeno del núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. En 4.2 ppm corresponde al metileno 12, y por último en 3.8 y 2.8 ppm se encuentra el sistema $AA'BB'$ de la morfolina (**Figura 8**).

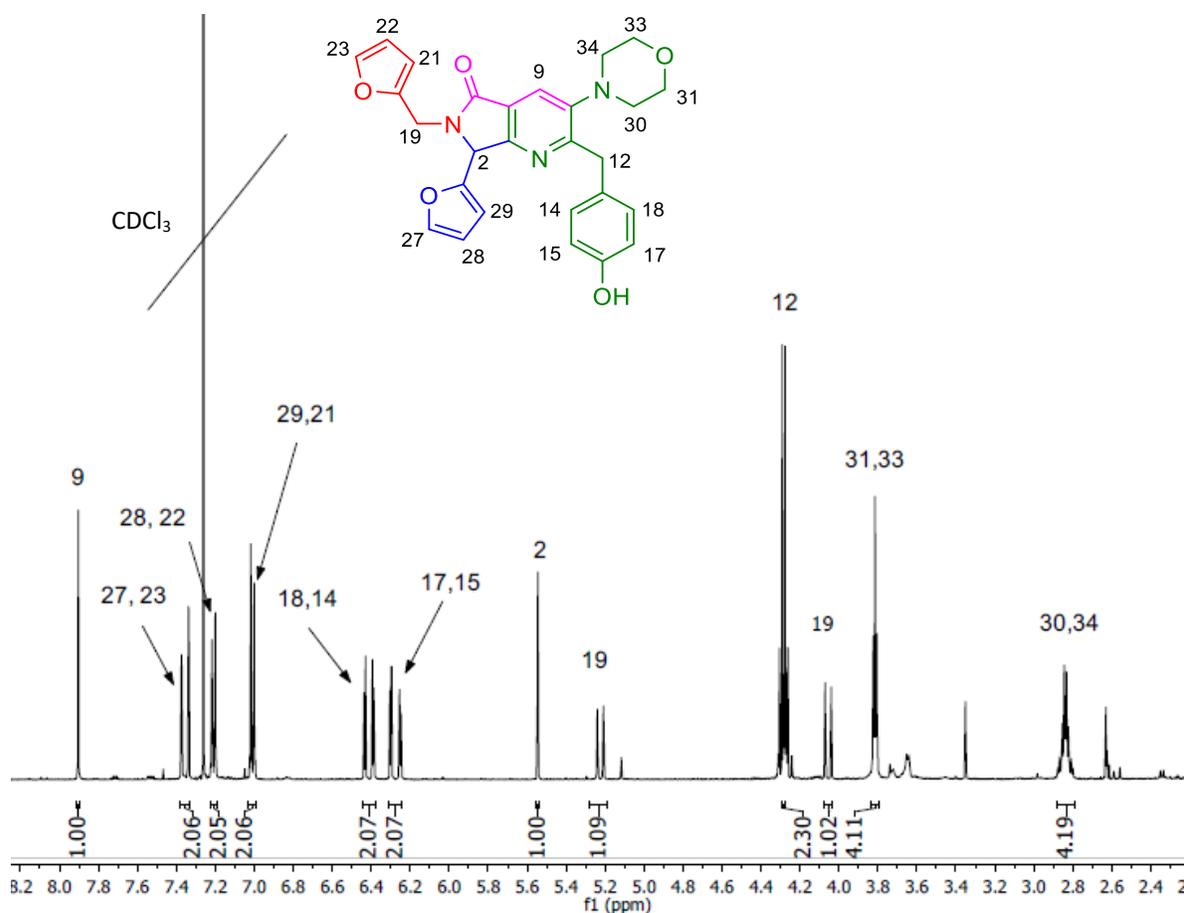


Fig. 8. Espectro de 1H del producto **1e**

En el espectro de C^{13} RMN, a mayor desplazamiento aparecen las señales de los carbonos cuaternarios 5, 7 y 3 correspondientes al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, seguido por el carbono ipso de la tirosina en 153 ppm. Entre 143 y 120 ppm se encuentran los carbonos aromáticos de los furanos; en ese mismo intervalo se encuentra el carbono cuaternario

cabeza de puente del núcleo de trabajo y el carbono 9 que pertenece a la señal característica de la piridina. Entre 115 y 105 ppm se ubican los carbonos aromáticos de la tirosina. A menor desplazamiento, en 67 y 53 ppm se ubican los metilenos de la morfolina. Por último, en 58 ppm se observa la señal del metino 2; en 39 y 37 ppm los metilenos 12 y 19, respectivamente (**Figura 9**).

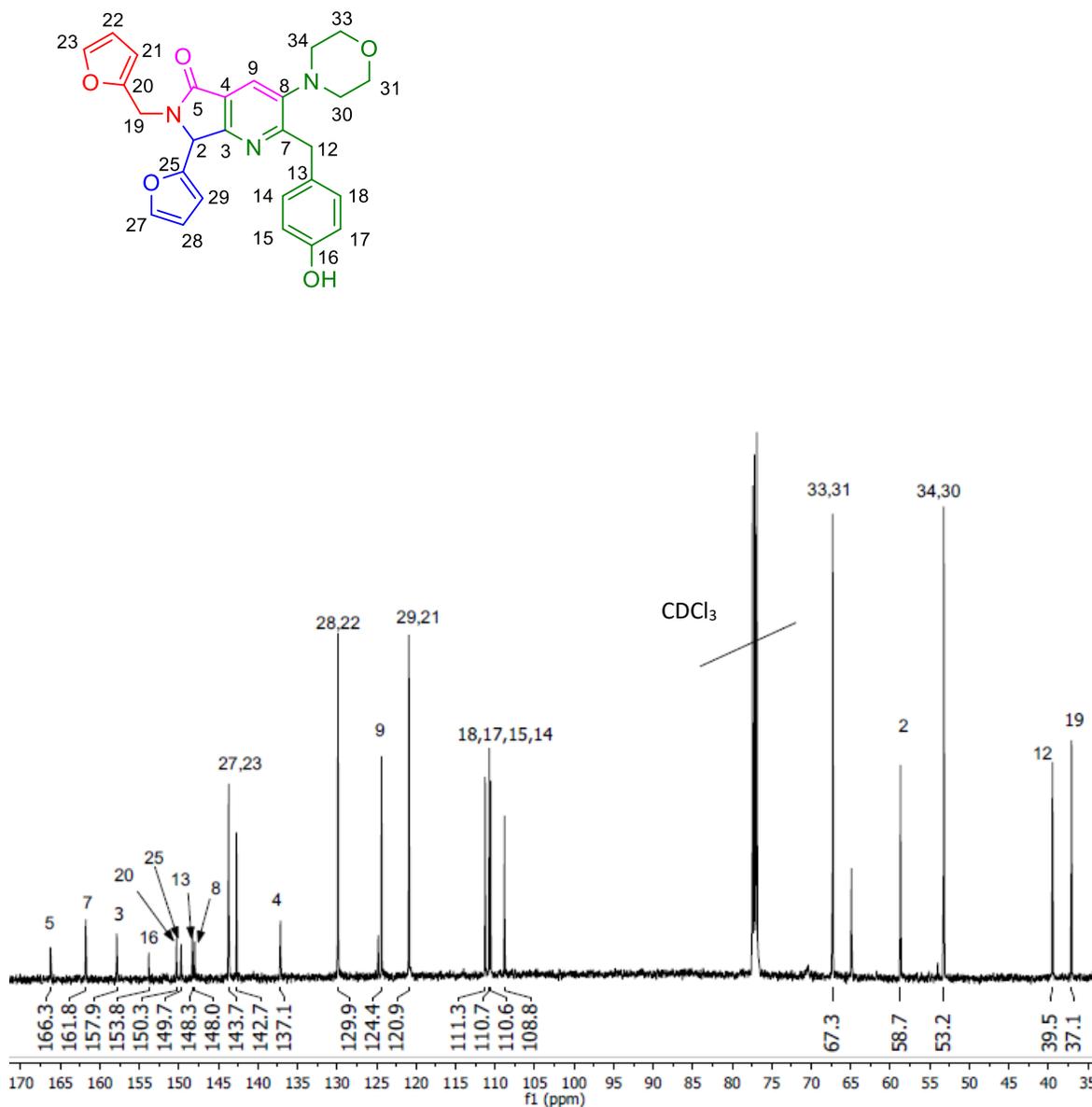


Fig. 9. Espectro de ^{13}C del producto 1e

En el espectro de HSQC (**Figura 10**) se aprecian las siguientes señales: a mayor desplazamiento corresponde a la interacción protón 9 de la piridina con el carbono ubicado en 124.4 ppm. Los protones 27 y 23 que corresponden a los carbonos en 143.7 y 142.7

ppm, después los protones 28 y 22 se asignan a los carbonos en 129.9 ppm que traslapan su señal, de la misma forma sucede con los protones 29 y 22, que corresponden a los carbonos en 120.9 ppm, estas señales en conjunto pertenecen al sistema aromático de los furanos. El sistema aromático de la tirosina corresponde a las señales entre 111.3 y 108.8 ppm. A menor desplazamiento, se encuentra la interacción del metino 2 asignada al carbono en 58.7 ppm. Al sistema del metileno 19 le corresponde el carbono ubicado en 37.1 ppm. Para el sistema del metileno 12 se asigna el carbono en 39.5 ppm. Por último, el sistema de la morfolina que está comprendido por los protones 33, 31, 34 y 30 se asignan los carbonos ubicados en 67.3 y 53.2 ppm.

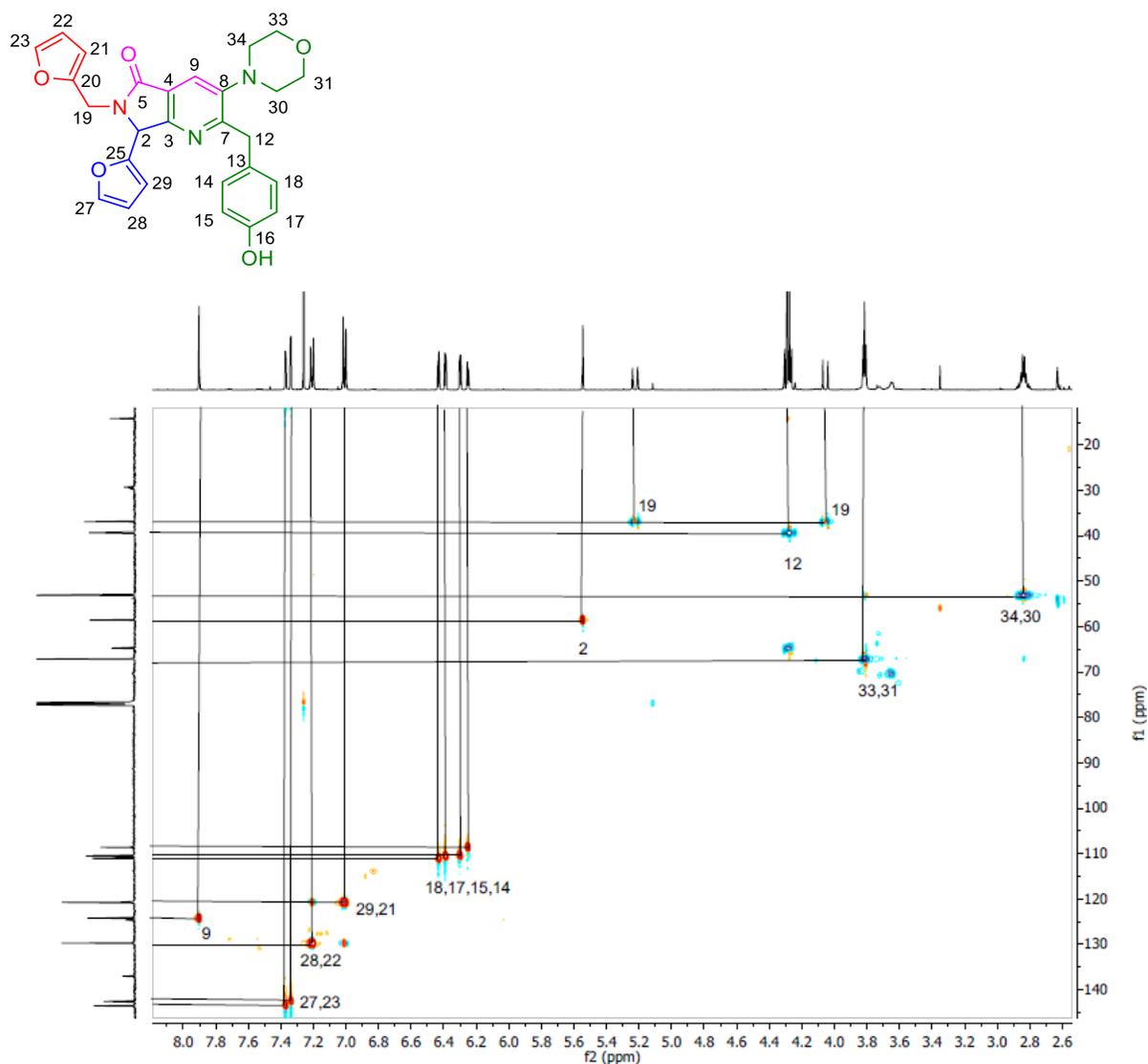


Fig. 10. Espectro de HSQC del producto **1e**

En el espectro de HMBC (**Figura 11**) se aprecian las señales siguientes: se asigna el carbono del carbonilo 5 que interactúa a tres enlaces con el protón 9 y el metileno 19. El carbono 7 interacciona fuertemente con el metileno 12 y a tres enlaces con el protón 9 de la piridina. El carbono 3 interacciona con el protón 9 de la piridina y el hidrogeno del metino 2. A menor desplazamiento, el carbono asignado a 16 correspondiente al hidroxilo del fenol, tiene una única interacción con el metileno 12. El carbono 20 tiene una fuerte interacción con el metileno 19, en cambio el carbono asignado como 25 únicamente interacciona con el sistema de furanos. Los carbonos asignados a 13 y 8 tienen un traslape de señales de manera que se distinguen las interacciones del carbono del hidroxilo de la tirosina con el sistema aromático. Por último, el carbono cuaternario que corresponde a 4 tiene interacciones a más de tres enlaces con el protón 29 del furano y el metileno 12, esto tiene relación al sistema conjugado de enlaces π dentro del anillo de piridina.

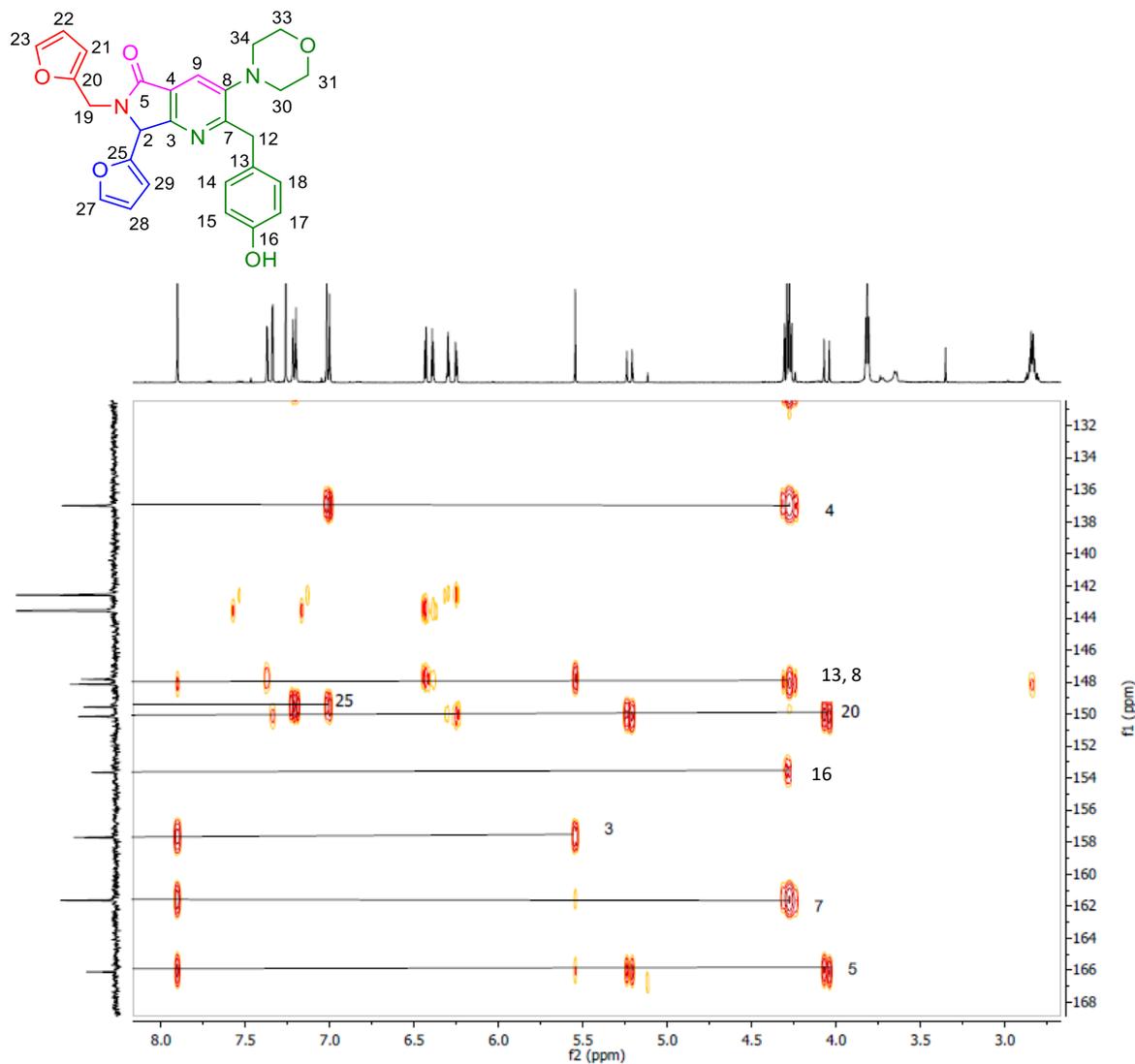


Fig. 11. Espectro de HMBC del producto **1e**

El producto **2a** fue caracterizado mediante RMN- ^1H , visualizándose las siguientes señales: a mayor desplazamiento, alrededor de 8.5 ppm se encuentran los protones 14 de la picolilamina, así como 18 y 20, que corresponden al piridincarboxaldehído, ambos alfa al nitrógeno de cada compuesto. En 7.9 ppm se aprecia el protón 7 que pertenece a la piridina del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, singulete característico que integra para uno. Los protones 16 y 22 se observan alrededor de 7.6 ppm, los cuales pertenecen a las piridinas que provienen del aldehído y la amina. Entre 7.0 y 7.3 ppm se encuentran los protones restantes 12, 15 y 21 de las piridinas que provienen del aldehído y de la amina, así como del sistema aromático del anillo de fenilo. A menor desplazamiento, en 5.5 ppm se observa el singulete del metino 2, característico del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. Entre 5.2 y 4.3 ppm se observa el sistema de dobles del metileno 10, que por efecto del nitrógeno se observa ese tipo de desdoblamiento. La señal en 4.1 ppm pertenece al metileno 23, y finalmente las tres señales con menor desplazamiento, entre 2.6 y 1.6 ppm corresponden al sistema de la piperidina (**Figura 12**).

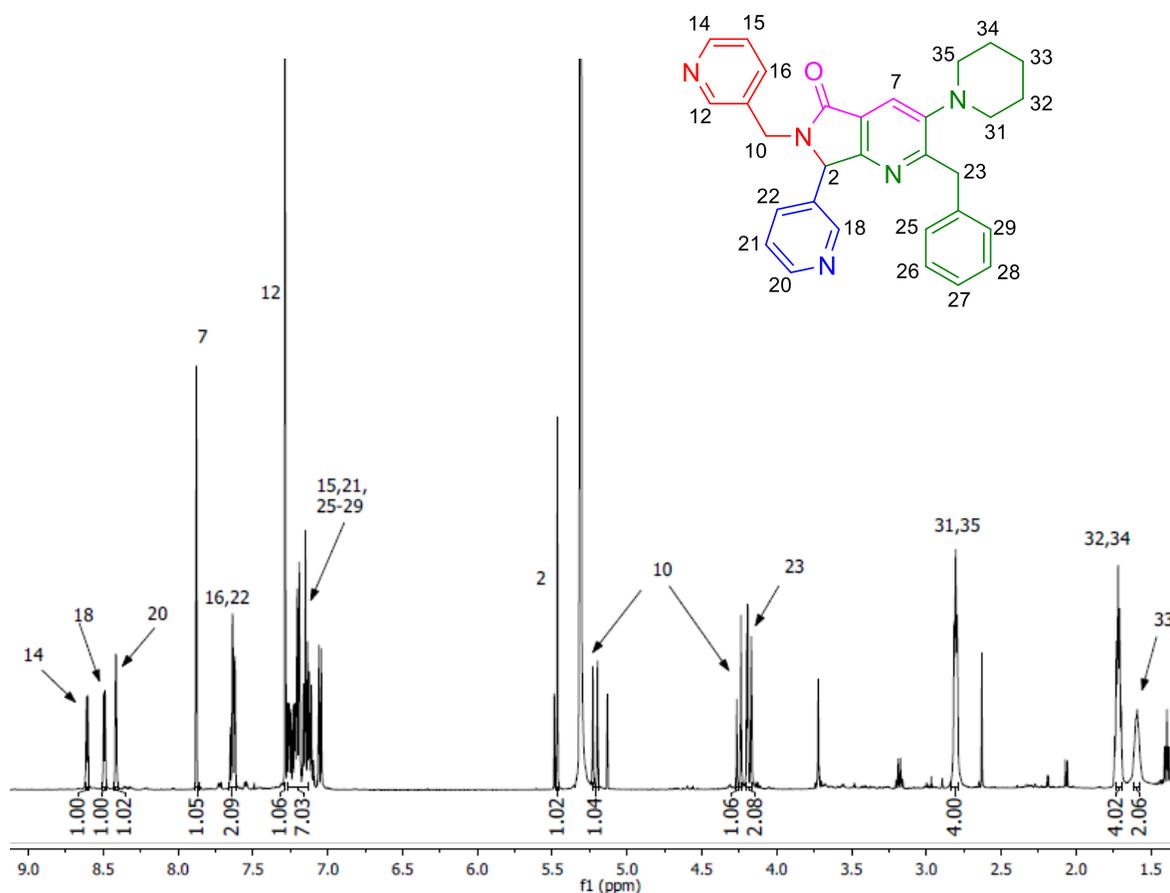
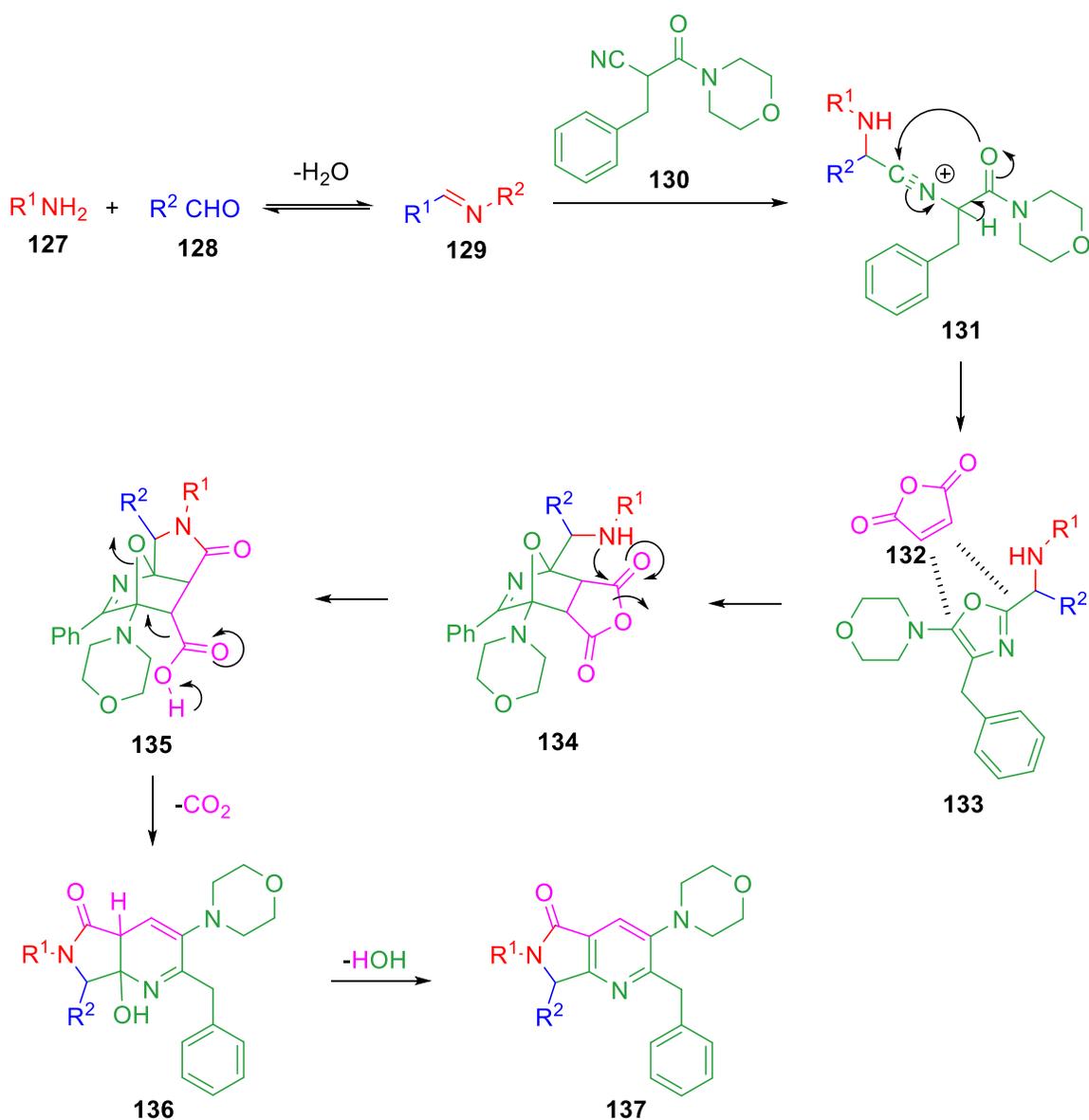


Fig. 12. Espectro de ^1H del producto **2a**

7.3 Mecanismo de reacción

En el proceso Ugi-Zhu ocurre una condensación entre el aldehído **87** y la amina **88** como primer paso del proceso para acceder a la imina **89**, la cual se convierte en el iminio de Lewis **91**. Este intermediario es atacado nucleofílicamente por el isonitrilo **90**, originando un ion nitrilo **91**, que promueve la formación del correspondiente 5-aminoxazol **93** vía una tautomerización cadena-anillo. Posteriormente se lleva a cabo una cicloadición aza-Diels-Alder entre el anhídrido maleico (**92**) y el 5-aminoxazol **93**. Finalmente, el producto oxapunteado **94** reacciona bajo un proceso en cascada *N*-acilación / aromatización (descarboxilación / deshidratación) para generar la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona correspondiente **97**.

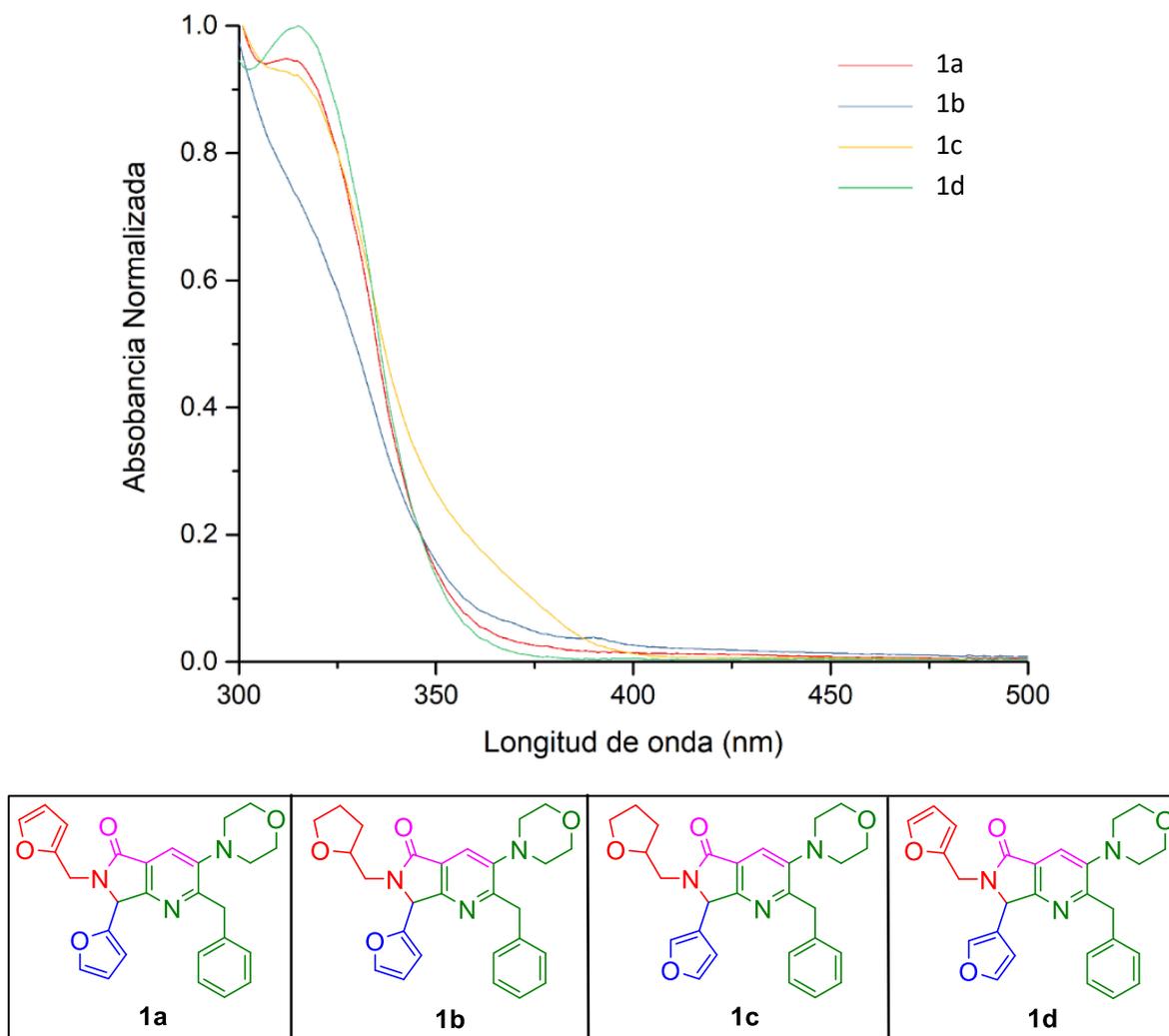


Esquema 17. Reacción Ugi-Zhu acoplada a un triple proceso en cascada aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización.

7.4 Estudios Ópticos

En 2017, el grupo de investigación de Gámez-Montaño y colaboradores reportó la síntesis y evaluación óptica de una serie de 2-julolidin-imidazo[1,2-a]piridinas bis-heterocíclicas.⁴⁴ Partiendo de esta premisa y con el objetivo de caracterizar los productos **1a-d** por sus propiedades ópticas, se realizaron estudios de absorción, excitación y emisión en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Rubén Arrollo Murillo y su estudiante de doctorado Azucena Arias (Área de Química Inorgánica, DQ, UAM-I).

El método experimental consistió en disolver cada compuesto en THF anhidro hasta alcanzar una concentración diluida de $[10^{-4} \text{ M}]$. De esta forma se obtuvo en primera estancia el espectro UV-Vis para conocer la longitud de onda a la que cada compuesto absorbe, **Figura 13**.



Posteriormente se realizaron los estudios de fluorescencia de emisión para cada compuesto, **Figura 14**.

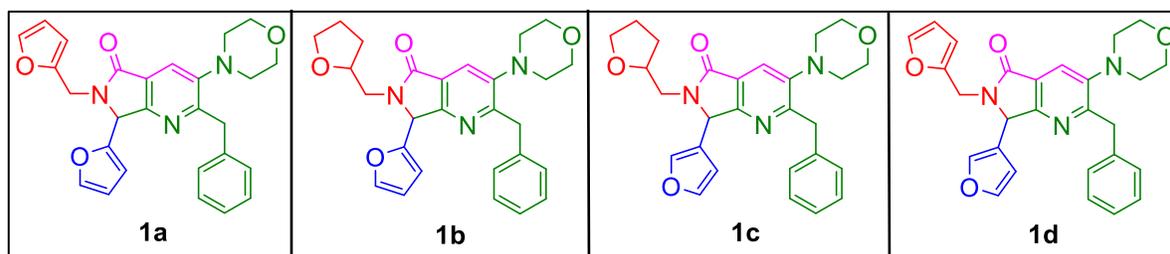
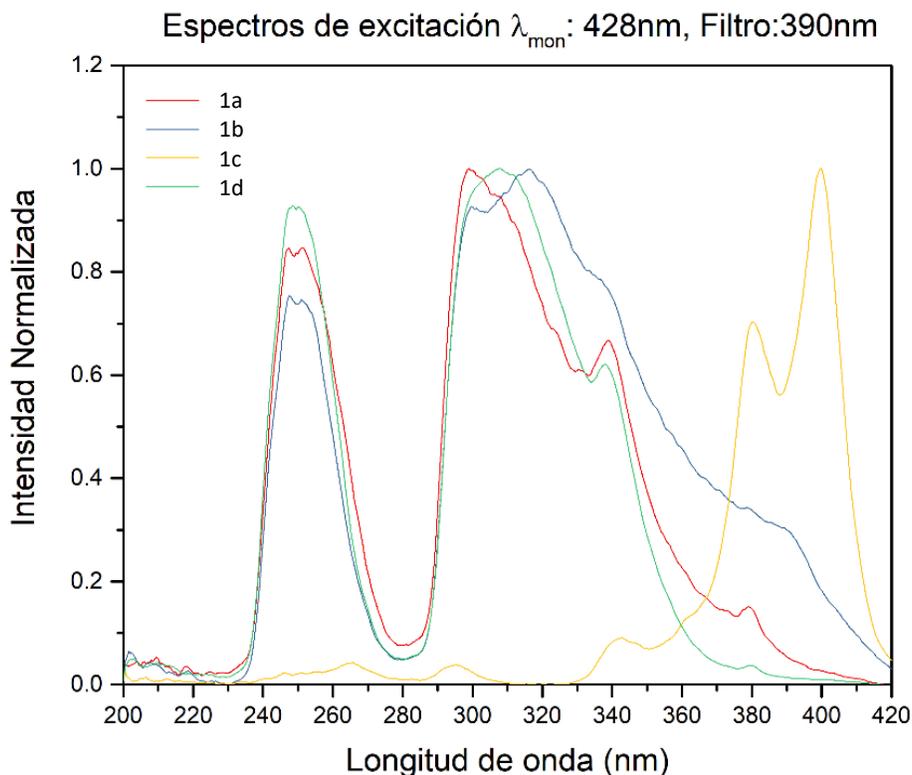


Fig. 14. Espectro de emisión de los productos **1a-d**

Es importante resaltar que el compuesto **1c** emitió en la región visible entre azul y verde, por lo que es candidato potencial para pruebas posteriores de eficiencia cuántica mediante el método de esfera integrada y para cálculos teóricos HOMO-LUMO.



8. Conclusiones

Mediante la estrategia Ugi-Zhu acoplada a un triple proceso en cascada aza-Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización se obtuvieron siete nuevas pirrolopiridinonas con rendimientos moderados (24-40%), que debido a su complejidad estructural y el número de enlaces formados en una sola etapa de reacción (proceso one-pot), pueden considerarse como rendimientos bastante correctos. Cabe destacar el uso de las microondas como medio de calentamiento para optimizar el proceso de síntesis reduciendo los tiempos de reacción y el uso del triflato de escandio para activar las iminas formadas en la reacción Ugi-Zhu.

Dentro de los resultados preliminares de los estudios de caracterización óptica se observó que uno de los compuestos (**1c**) es un posible candidato para estudios complementarios, con el objetivo de determinar si cuenta con un grupo fluoróforo, para lo que se determinará su eficiencia cuántica haciendo uso del método esfera integrada.



9. Perspectivas

Se propone sintetizar una quimioteca más amplia haciendo uso de los principios de la química combinatoria para que en su momento sea evaluada contra los agentes infecciosos de Zika, Chikungunya y Dengue. Así mismo, se harán los correspondientes estudios docking para que los resultados experimentales sean contrastados con criterios teóricos.

Con la serie completa será posible realizar estudios ópticos adicionales para determinar si las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas cuentan con un fragmento cromofórico.

10. Parte experimental

Todos los reactivos y disolventes de partida, en su mayoría comerciales, se adquirieron con Sigma-Aldrich-Merck y fueron utilizados tal como se recibieron (sin tratamientos adicionales de purificación, destilación ni deshidratación).

Para las reacciones asistidas con microondas se hizo uso de un reactor CEM® MW Discover SP (Matthews, Carolina del Norte, CA, EE. UU.) en modo de recipiente cerrado. Se controló el progreso de cada reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC) y los spots se visualizaron mediante luz ultravioleta (UV a 254 o 365 nm). Durante la purificación se utilizaron columnas flash rellenas con gel de sílice 60 y placas preparativas de vidrio (20x20 cm) recubiertas con gel de sílice 60 dopado con indicador UV (F254) como fase estacionaria. Para la fase móvil se emplearon mezclas de disolventes Hexano/ Acetato de etilo (Hex:AcOEt) en diferentes proporciones, según el producto elaborado.

Las estructuras químicas se dibujaron con el software ChemDraw profesional (Ver. 15.0.0.106, Perkin Elmer Informatics, Cambridge, MA, EE. UU.). La pureza para todos los productos sintetizados (> 90%) fue evaluada de forma cualitativa.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un equipo Bruker AMX Advance spectrometer III (500 MHz, Fällande, Uster, Suiza). El disolvente utilizado para los experimentos de RMN fue cloroformo deuterado (CDCl_3). Se informan los desplazamientos químicos 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 tetrametilsilano (TMS) a 0 ppm. Las multiplicidades de las señales se informan usando las abreviaturas estándar: singulete (s), doblete (d), doble de dobles (dd), triplete (t), cuadruplete (q) y multiplete (m). La asignación de las señales se realizó mediante los estudios bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

Los espectros de espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron mediante la técnica de ionización química por electrospray (ESI) en un Micro-TOF II spectrometer Bruker Daltonics GmbH (Bremen, Alemania). Las muestras de HRMS se inyectaron directamente (Fuente Apolo) y fueron analizadas por tiempo de vuelo (TOF). Los espectros HRMS se analizaron utilizando el software Compass 1.5 analysis.

Síntesis de precursores (Isonitrilos)

Primera etapa

En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con agitador magnético, se disolvieron 1.0 equiv. de (\pm)-fenilalanina en 100 mL de ácido fórmico a 0 °C. Posteriormente, se agregó gota a gota 1.2 equiv. de anhídrido acético, a la misma temperatura. Finalizada la adición, la mezcla se dejó reaccionar por un periodo de 5 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionó agua a 0 °C y se hicieron extracciones (5x20 mL) con acetato de etilo. Se colectó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro. Por último, el disolvente se evaporó a sequedad. El producto, un sólido color blanco, se utilizó sin purificar para la segunda etapa obteniéndose un rendimiento del 90%.

Segunda etapa

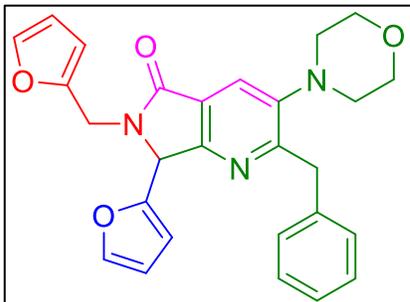
Se enfrió a -27 °C una solución de *N*-formilfenilalanina (1.0 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro y atmósfera de argón. Se adicionó 1.0 equiv. de cloroformiato de etilo y 1.2 equiv. de trietilamina manteniendo la temperatura a -27 °C. Se dejó reaccionar por 1 hora con agitación constante. Posteriormente se agregó 1.1 equiv. de morfolina, la mezcla de reacción fue agitada por un periodo de 3 horas manteniendo la temperatura a -27 °C. Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se continuó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar por 16 horas con agitación constante. Al término de esta, se adicionó una solución saturada de carbonato de sodio, la fase orgánica se extrajo (5x20 mL) con acetato de etilo y el disolvente se evaporó a sequedad. Se obtuvo un líquido viscoso color amarillo con un 90% de rendimiento.

Tercera etapa

En un matraz redondo de 250 mL equipado con agitador magnético, se adicionó 1.0 equiv. de *N*-formamida (preparada en la segunda etapa) en diclorometano anhidro a -27 °C y atmósfera de argón. En seguida, se añadió 5.0 equiv. de trietilamina y se esperó 10 minutos a que la temperatura del sistema alcanzara -27 °C. Posteriormente se adicionó gota a gota 1.5 equiv. de oxicluro de fósforo dejando reaccionar por 4 horas a -27 °C. Se llevó la reacción a temperatura ambiente, después, se adicionó una solución saturada de carbonato de sodio para detener la reacción. La fase orgánica fue extraída con diclorometano (5x15mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla 3:2 hexano / AcOEt para obtener un sólido amarillo con 80% de rendimiento.

Síntesis de los nuevos productos obtenidos

Síntesis de 2-benzil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (1a)



En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μL de 2-furfural (1.0 equiv., 1.21 mmol) y 107 μL de furfural-2-amina (1.0 equiv., 1.21 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}\text{C}$ y 100W. Se añadió 16 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0339 mmol) como catalizador y nuevamente se irradio por microondas a las mismas condiciones Se agregaron 354 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.2 equiv., 1.45 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Finalmente, se adicionó 166 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.69 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}\text{C}$ por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreo mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria silica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:1), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 165 mg (0.36 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (30% rendimiento). Rf: 0.375 (1:1 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 5H), 6.41 (dd, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.28 (d, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 2.84 – 2.81 (m, 2H). **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4^+$: 456.1918, encontrada: 456.1920.

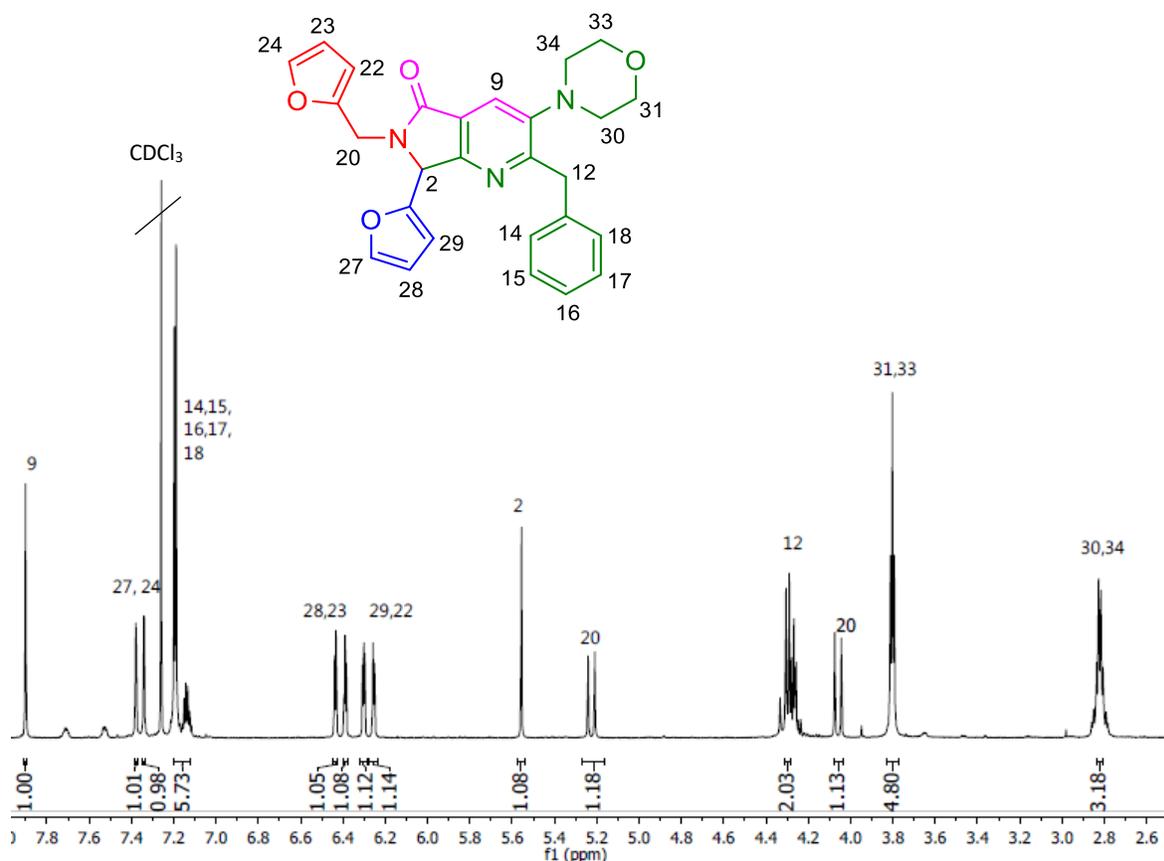
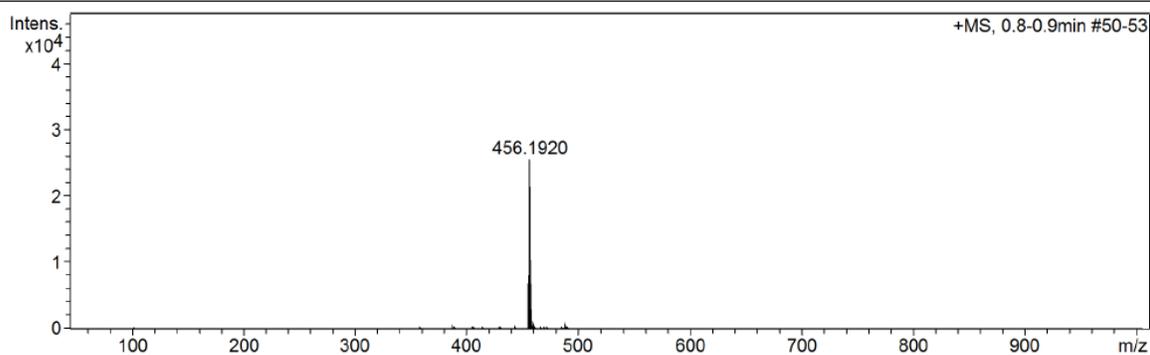


Fig. 15. Espectro de ^1H -RMN para 2-benzil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1a**)

Acquisition Parameter

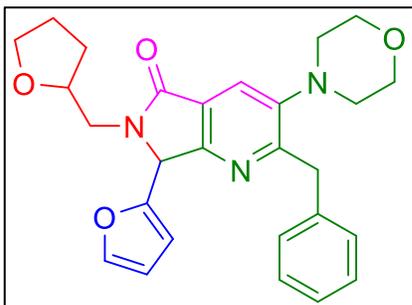
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	210 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	10.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	0 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# Sigma	N-Rule
456.1920	1	C27H26N3O4	C27 H26 N3 O4	456.1918	0.5	6.4	2	ok
	1	C28H22N7	C28 H21 N7	456.1931	-2.5	6.0	1	ok
	2	C27H26N3O4	C27 H25 N3 O4	456.1918	0.5	6.4	2	ok
	1	C30H27NNaO2	C30 H27 N O2	456.1934	3.1	6.4	1	ok
	2	C26H23N7Na	C26 H23 N7	456.1907	2.8	7.3	2	ok

Fig. 16. Espectro de HRMS para 2-benzil-7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1a**)

Síntesis de 2-benzil-7-(furan-2-il)-3-morfolino-6-((tetrahidrofuran-2-il)methyl)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (1b)



En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μL de 2-furfural (1.0 equiv., 1.21 mmol) y 124 μL de tetrahidrofurfurilamina (1.0 equiv., 1.21 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}\text{C}$ y 100W. Se añadió 16 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0363 mmol) como catalizador y nuevamente se irradio por microondas a las mismas condiciones Se agregaron 356 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.2 equiv., 1.45 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Finalmente, se adicionó 166 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.69 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}\text{C}$ por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreo mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria silica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:2), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 211 mg (0.45 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (38% rendimiento). Rf: 0.35 (1:2 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.36 – 7.35 (d, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 6H), 6.46 – 6.45 (m, 1H), 6.38 – 6.37 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ 460.2231, encontrada: 460.2226.

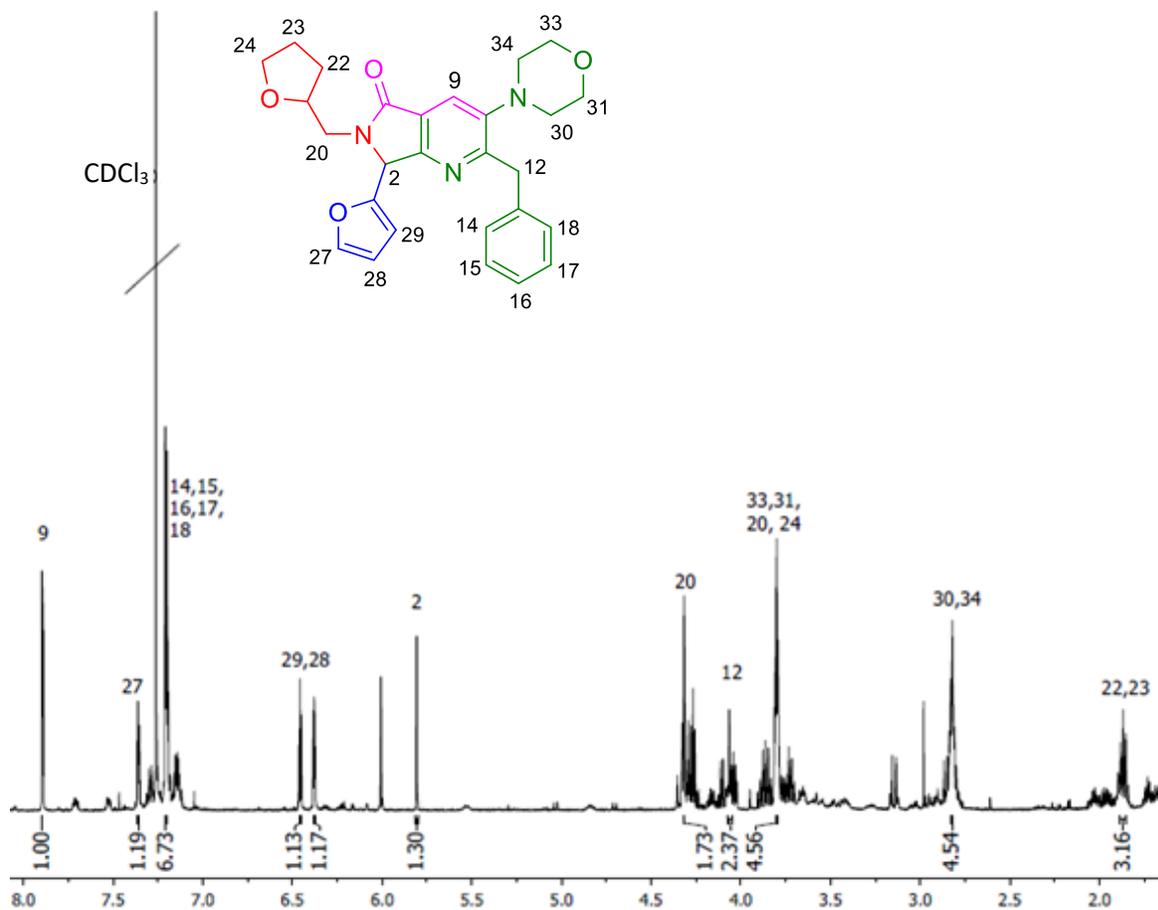


Fig. 17. Espectro de ^1H -RMN para 2-benzil-7-(furan-2-il)-3-morfolino-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1b**)

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	210 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	10.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	0 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

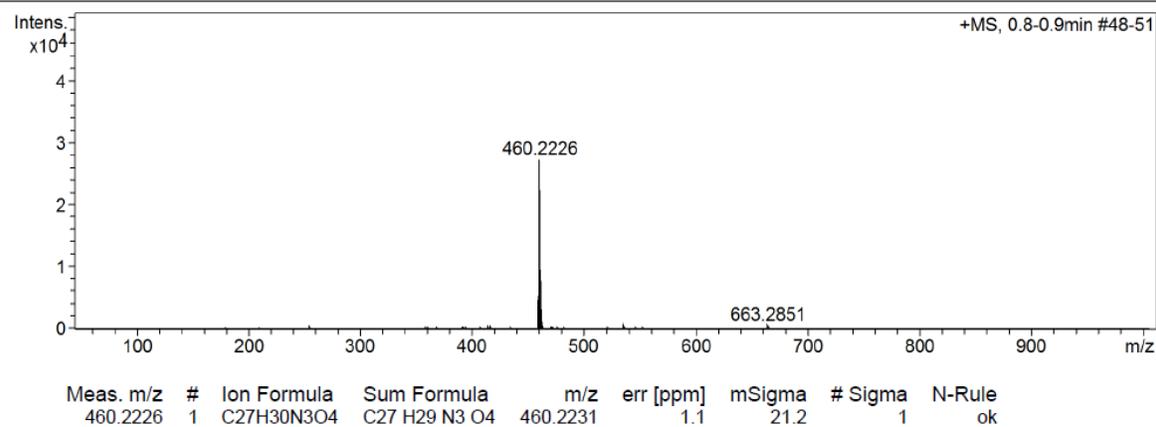
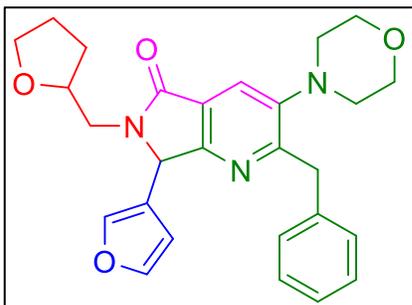


Fig. 18. Espectro de HRMS para 2-benzil-7-(furan-2-il)-3-morfolino-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1b**)

Síntesis de 2-benzil-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (1c)



En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μ L de 3-furancarboxaldehído (1.0 equiv., 1.16 mmol) y 100 μ L de tetrahidrofurfurilamina (1.0 equiv., 1.16 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}$ C y 100W. Se añadió 17 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0348 mmol) como catalizador y nuevamente se irradió por microondas a las mismas condiciones. Se agregaron 339 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.2 equiv., 1.39 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}$ C durante 15 min. Finalmente, se adicionó 159 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.62 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}$ C por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreó mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:1), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 186 mg (0.406 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (35% rendimiento). Rf: 0.2 (1:1 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 5H), 5.97 (dtd, J = 1.8, 0.9, 0.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 2.82 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.56 (s, 4H). **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ 460.2231, encontrada: 460.2231.

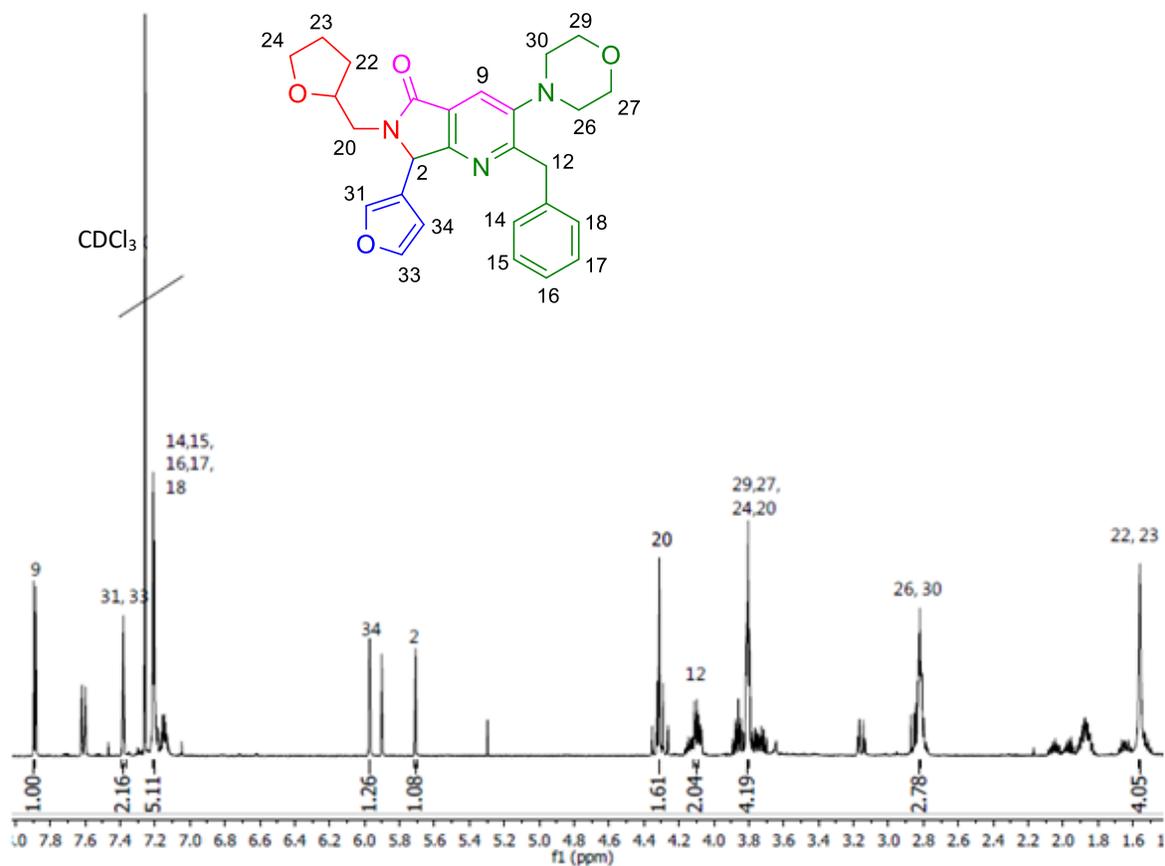


Fig. 19. Espectro de ^1H -RMN para 2-benzil-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1c**)

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	210 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	10.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	0 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

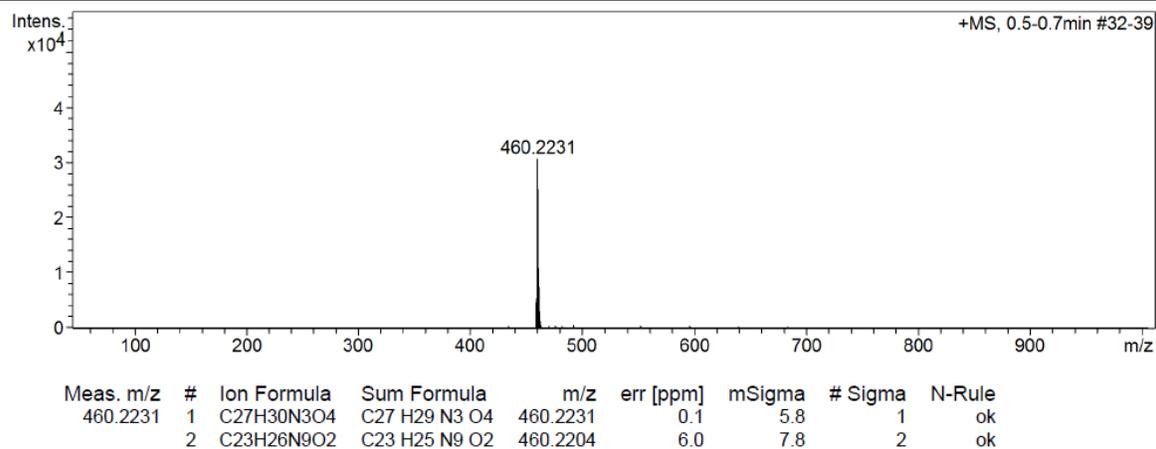
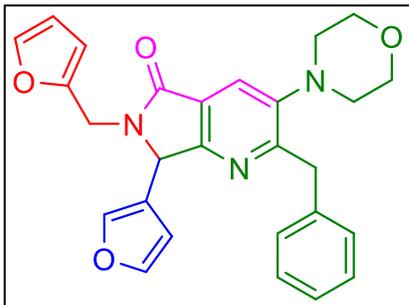


Fig. 20. Espectro de HRMS para 2-benzil-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1c**)

Síntesis de 2-benzil-6-(furan-2-ilmethyl)-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (1d)

En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μ L de 3-furancarboxaldehído (1.0 equiv., 1.16 mmol) y 102 μ L de furfúril-2-amina (1.0 equiv., 1.16 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}$ C y 100W. Se añadió 17 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0348 mmol) como catalizador y nuevamente se irradió por microondas a las mismas condiciones. Se agregaron 339 mg de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (1.2 equiv., 1.39 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}$ C durante 15 min. Finalmente, se adicionó 159 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.62 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}$ C por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreó mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:1), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 211 mg (0.464 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (40% rendimiento). Rf: 0.43 (1:1 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (ddd, J = 1.6, 0.9, 0.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 2.1, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 6.31 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 3.2, 0.6 Hz, 1H), 6.02 (ddd, J = 1.9, 0.9, 0.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.27 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H). **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 456.1918, encontrada: 456.1900.

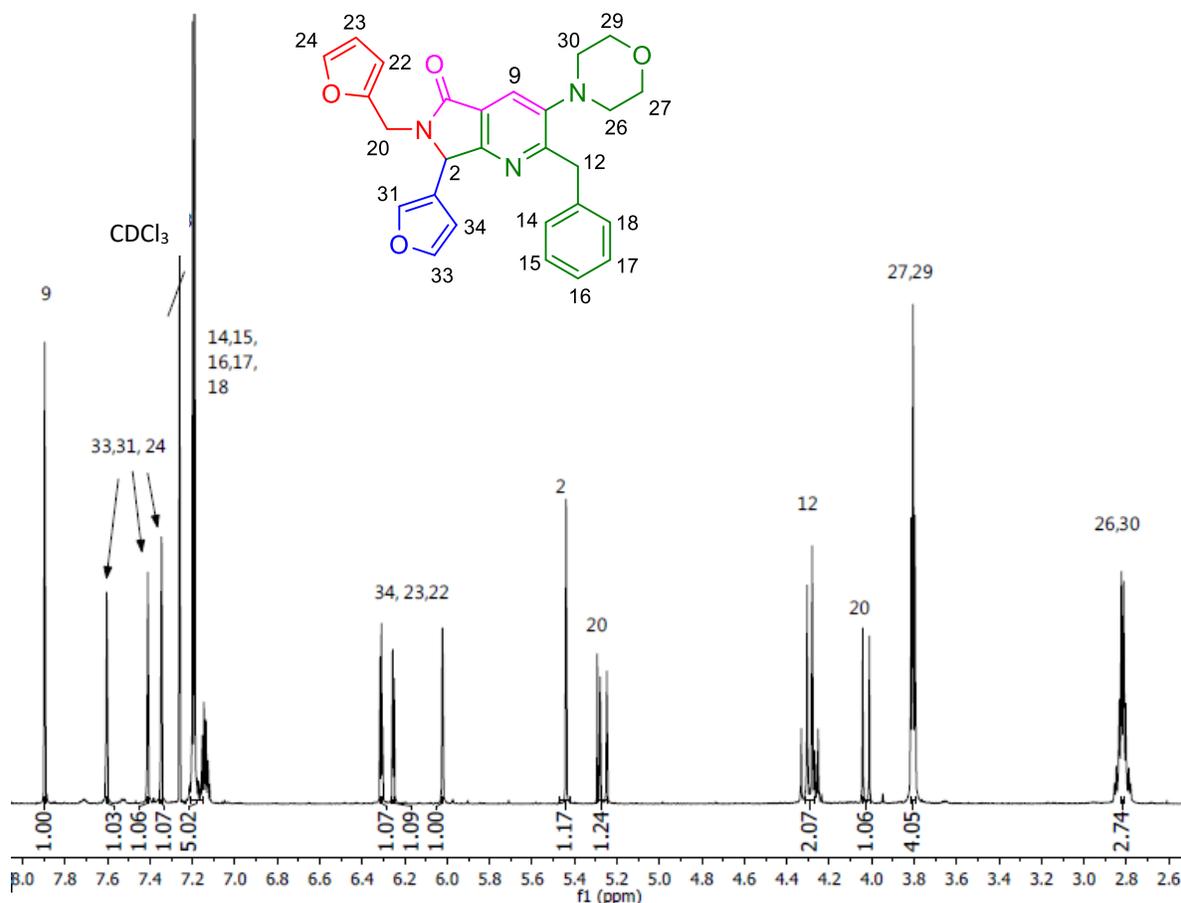


Fig. 21. Espectro de ^1H -RMN para 2-benzil-6-(furan-2-ilmethyl)-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**1d**)

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	210 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	10.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	0 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

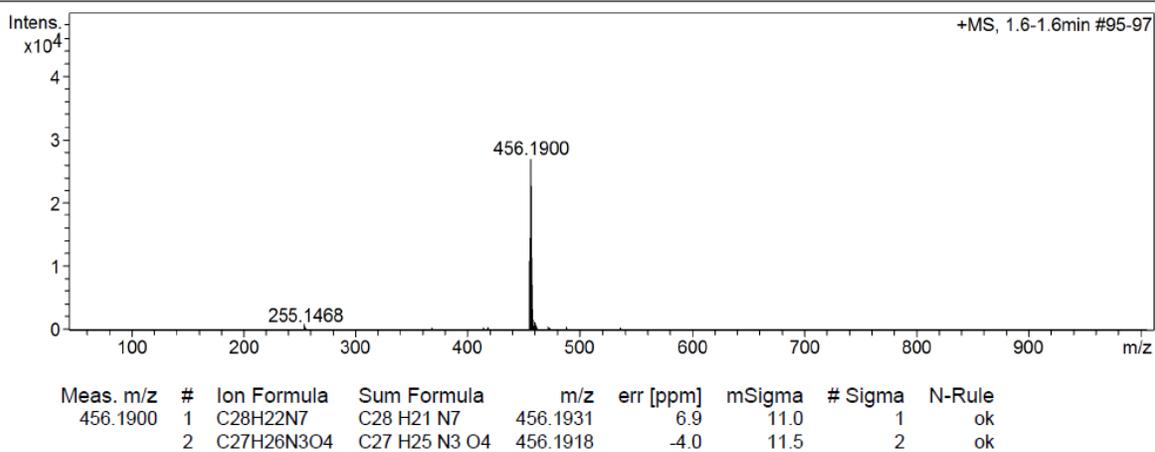
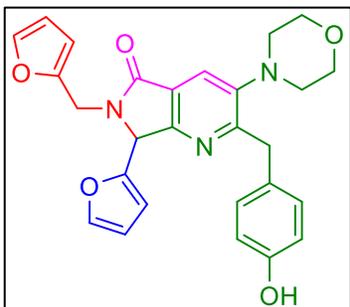


Fig. 22. Espectro de HRMS para 2-benzil-6-(furan-2-ilmethyl)-7-(furan-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**1d**)

Síntesis de 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (1e)



En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μ L de 2-furfural (1.0 equiv., 1.21 mmol) y 107 μ L de furfural-2-amina (1.0 equiv., 1.21 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}$ C y 100W. Se añadió 17 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0363 mmol) como catalizador y nuevamente se irradió por microondas a las mismas condiciones. Se agregaron 377 mg de 3-(3-hidroxifenil)-2-isociano-1-morfolinopropan-1-ona (1.2 equiv., 1.45 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}$ C durante 15 min. Finalmente, se adicionó 166 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.7 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}$ C por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreó mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:2), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 171 mg (0.363 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (30% rendimiento). Rf: 0.29 (1:2 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.37 (ddd, $J = 1.8, 0.9, 0.2$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (ddd, $J = 3.3, 0.9, 0.4$ Hz, 1H), 6.39 (ddd, $J = 3.3, 1.9, 0.3$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.27 – 6.23 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.24 – 5.21 (q, $J = 0.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 2.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 161.8, 157.9, 153.8, 150.3, 149.7, 148.3, 148.0, 143.7, 142.7, 137.1, 129.9, 124.4, 120.9, 111.3, 110.7, 110.6, 108.8, 67.3, 58.7, 53.2, 39.5, 37.1.

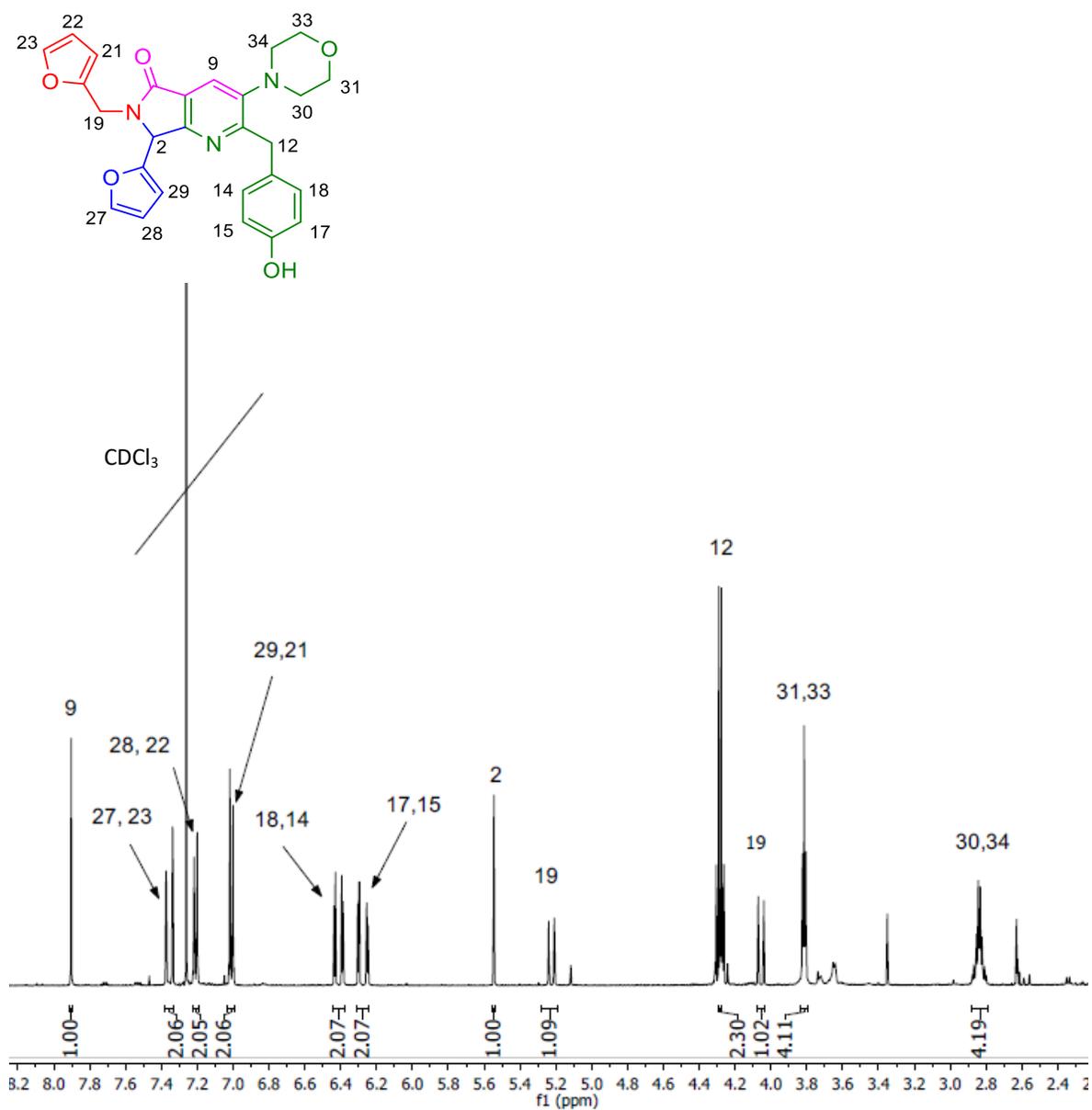


Fig. 23. Espectro de ¹H-RMN para 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1e**)

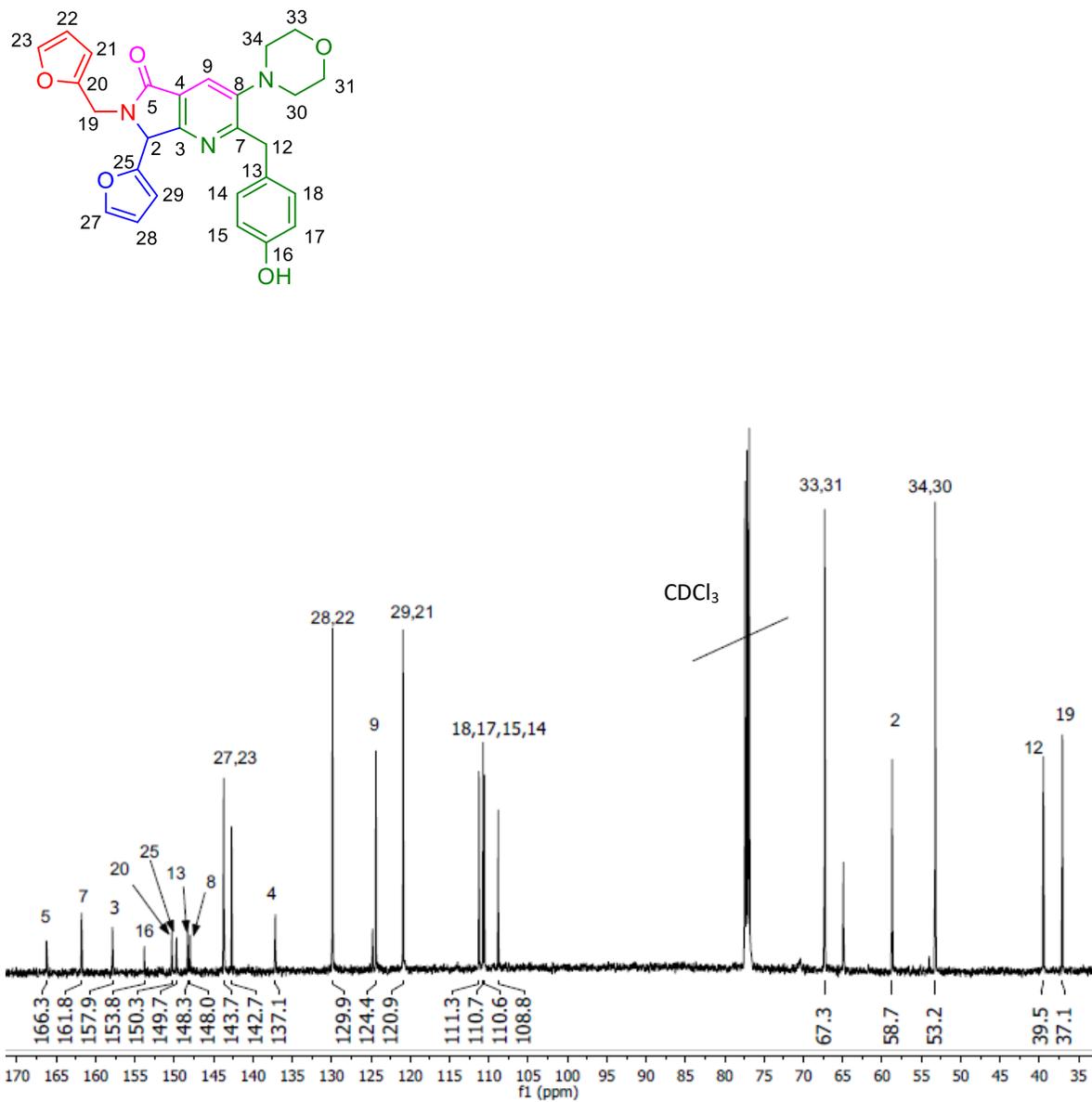


Fig. 24. Espectro de ¹³C-RMN para 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1e**)

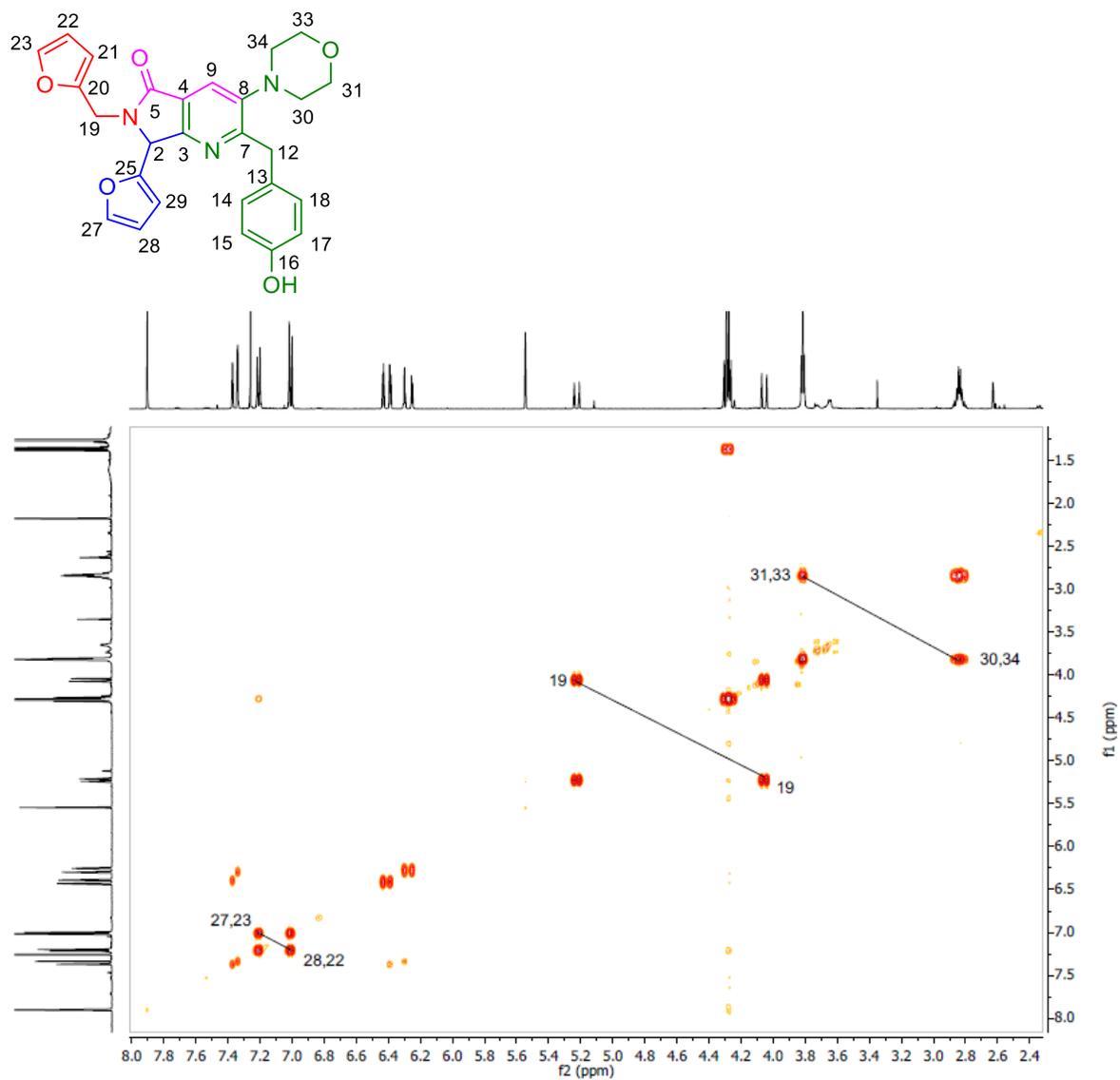


Fig. 25. Espectro de COSY para 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1e**)

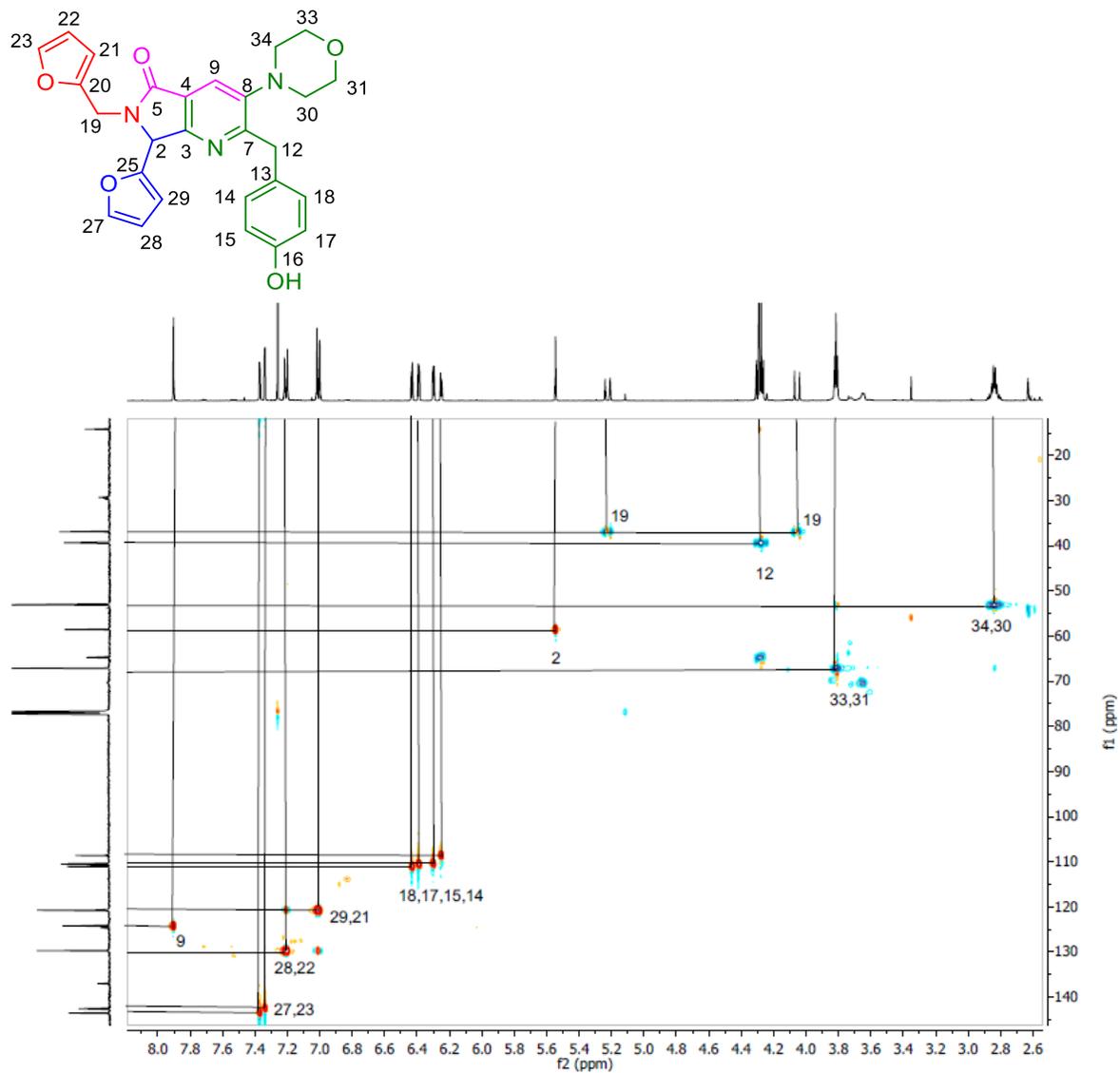


Fig. 26. Espectro de HSQC para 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmetil)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1e**)

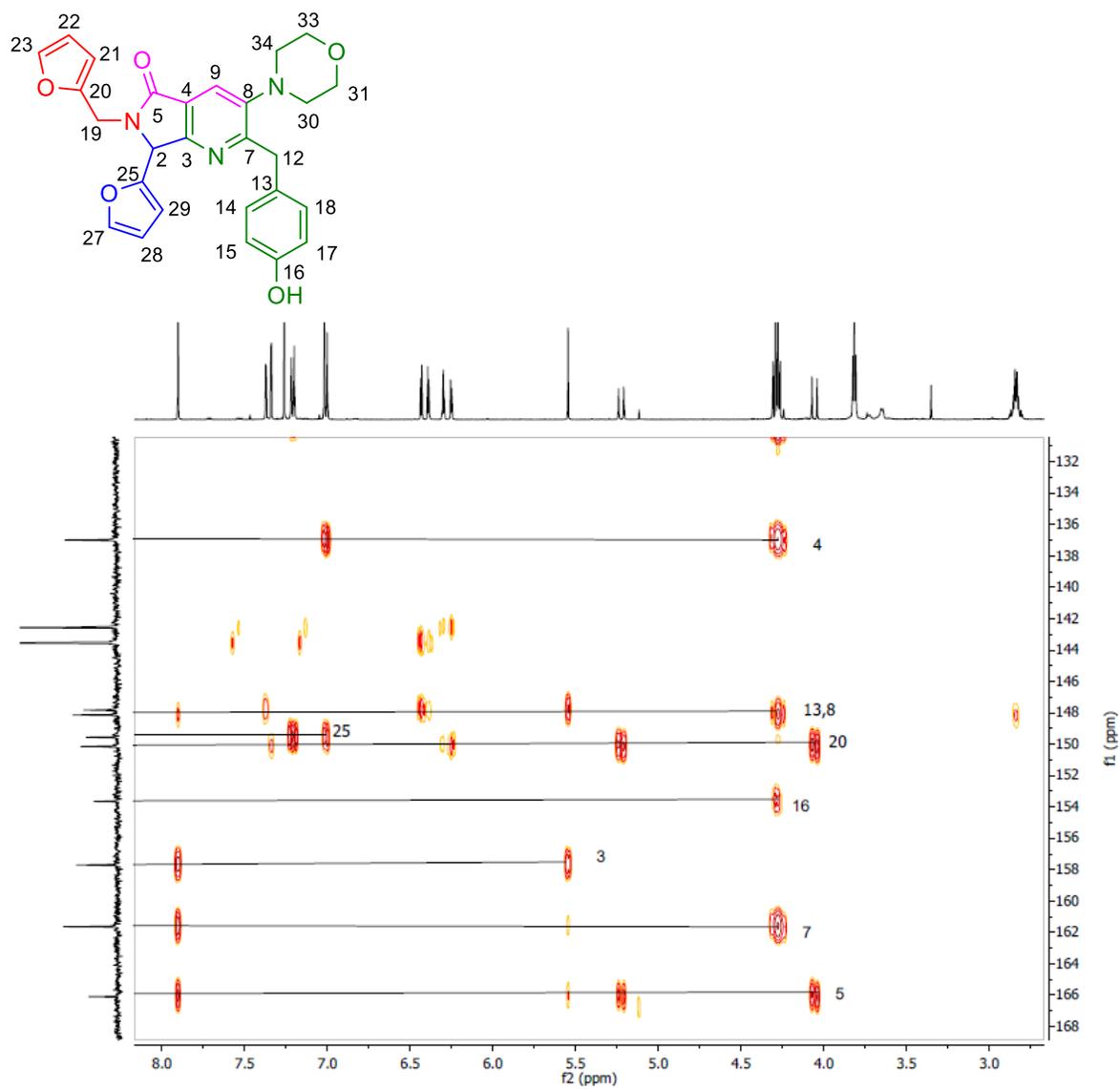
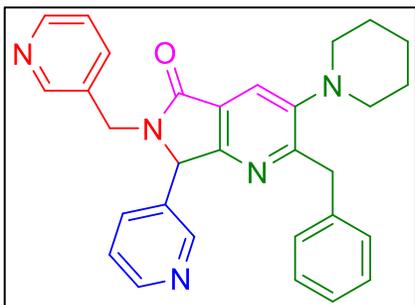


Fig. 27. Espectro de HMBC para 7-(furan-2-il)-6-(furan-2-ilmethyl)-2-(4-hidroxibenzil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-*b*]piridin-5-ona (**1e**)

Síntesis de 2-benzil-3-(piperidin-1-il)-7-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (2a)

En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μL de 3-piridincarboxaldehído (1.0 equiv., 1.07 mmol) y 109 μL de 3-picolilamina (1.0 equiv., 1.07 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}\text{C}$ y 100W. Se añadió 16 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.0321 mmol) como catalizador y nuevamente se irradió por microondas a las mismas condiciones. Se agregaron 310 mg de 2-isociano-3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona (1.2 equiv., 1.28 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Finalmente, se adicionó 147 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.49 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}\text{C}$ por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreó mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:2), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 142 mg (0.29 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (28% rendimiento). Rf: 0.3 (1:2 Hex / AcOEt)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.72 (s, 2H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

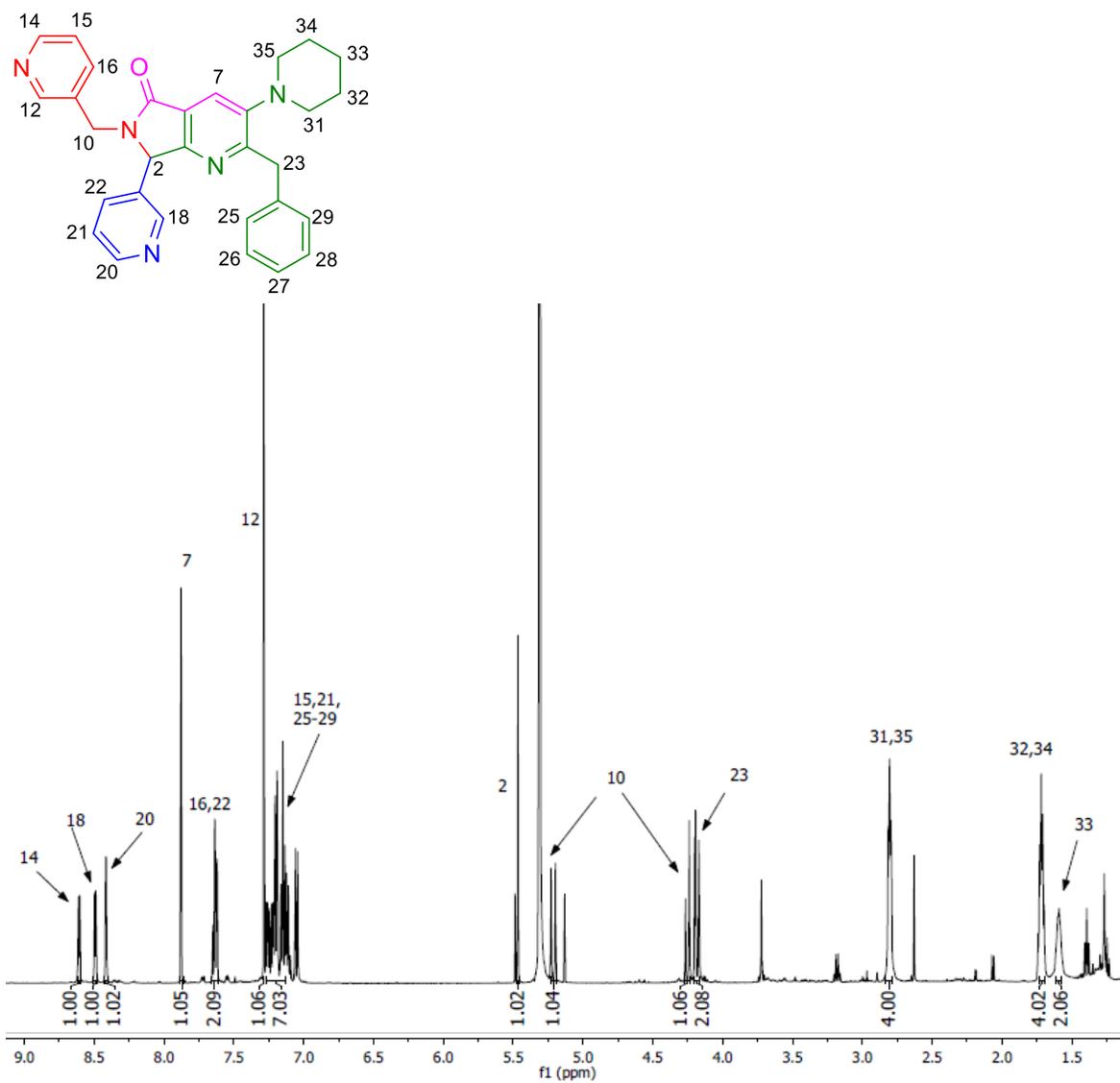
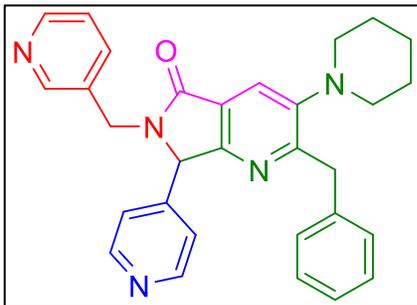


Fig. 28. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ para 2-benzil-3-(piperidin-1-il)-7-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (**2a**)

Síntesis de 2-benzil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetil)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (2b)



En un tubo para microondas de 10 mL equipado con agitador magnético se combinaron 100 μ L de 4-piridincarboxaldehído (1.0 equiv., 1.06 mmol) y 109 μ L de 3-picolilamina (1.0 equiv., 1.06 mmol) en 1.0 mL de tolueno anhidro, esta mezcla fue asistida por microondas durante 5 min a 65 $^{\circ}$ C y 100W. Se añadió 16 mg de triflato de escandio (0.03 equiv., 0.032 mmol) como catalizador y nuevamente se irradió por microondas a las mismas condiciones. Se agregaron 309 mg de 2-isociano-3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona (1.2 equiv., 1.27 mmol) cambiando las condiciones de microondas a 150 W, 80 $^{\circ}$ C durante 15 min. Finalmente, se adicionó 146 mg de anhídrido maleico (1.4 equiv., 1.49 mmol) a 150 W, 70 $^{\circ}$ C por 15 min. Al concluir el tiempo de reacción, se monitoreó mediante TLC obteniéndose una mancha azul brillante. Después, se realizaron las correspondientes extracciones (5x10 mL) en diclorometano colectando la fase orgánica, que fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica-gel y como fase eluyente la combinación de disolventes Hexano-Acetato de etilo (1:2), cuya misma fase se usó para la posterior purificación en cromatografía por placa (20x20 cm) obteniéndose 120 mg (0.2544 mmol) de un líquido aceitoso color amarillo (24% rendimiento). Rf: 0.31 (1:2 Hex / AcOEt)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 – 8.54 (m, 2H), 8.45 – 8.42 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 8H), 5.42 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.25 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.74 (s, 3H).

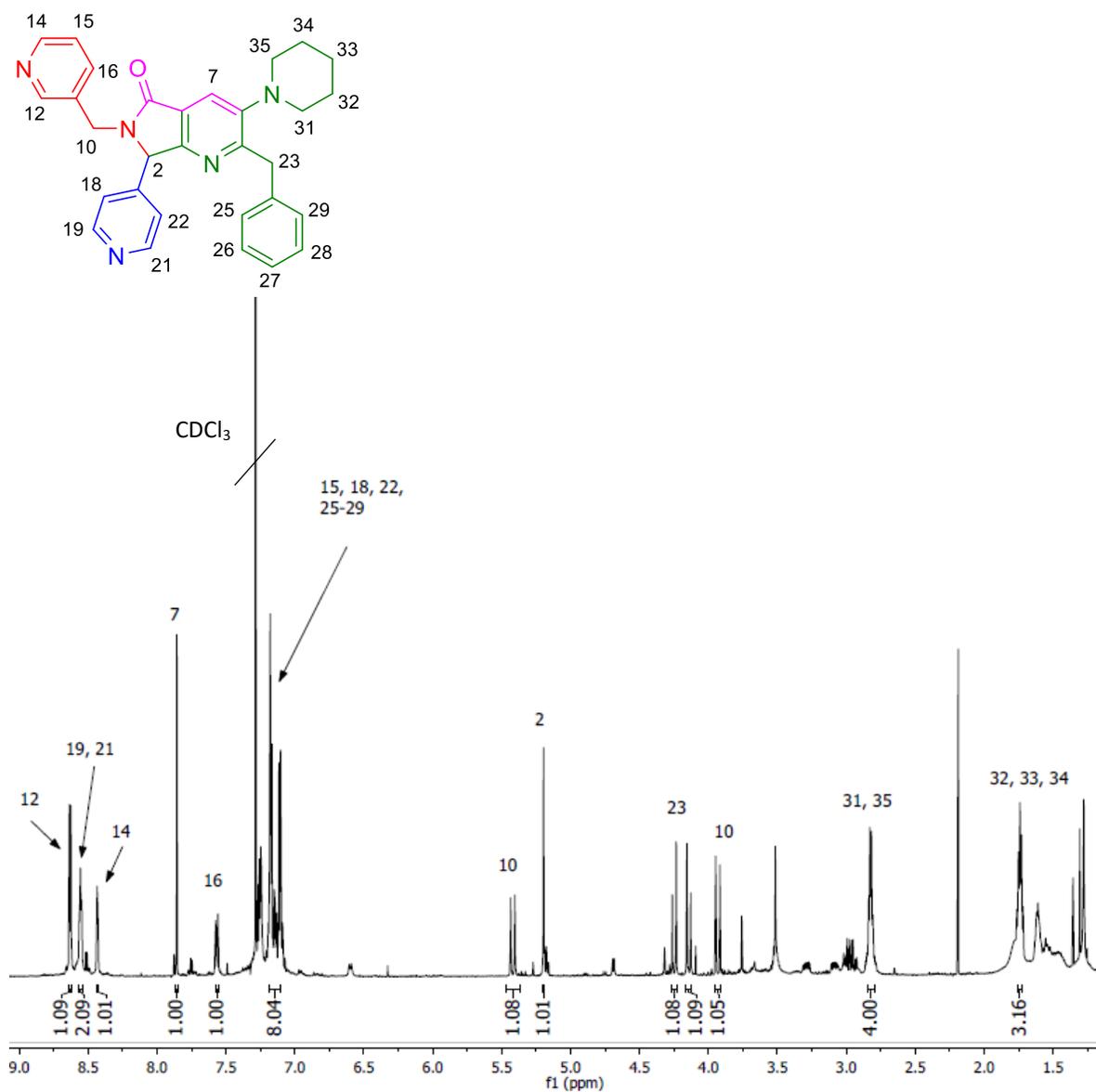


Fig. 29. Espectro de ¹H-RMN para 2-benzil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetil)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**2b**)

11. Referencias

1. Speck, K.; Magauer, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048–2078.
2. Rentería-Gómez M. A., Pharande S. G., Islas-Jácome A., González-Zamora E., Gámez-Montaño R., *Proceedings* **2019**, *9*, 5–13.
3. Montalvo González R., Salinas Mardueño M., Becerra Verdín E. M., Barrón Jaime A., *Química Orgánica: Introducción a la química heterocíclica*, Universidad Autónoma de Nayarit, **2013**. ISBN: 978-607-7868-55-2.
4. Zhu, J.; Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. ISBN: 3-527-30806-7.
5. Van der Heijden G., Ruijter E., Orru R. V. A., *Synlett* **2013**, *24*, 0666–0685.
6. Wei Zhang W., Cue B. W. Jr., *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons, 2012 ISBN: 9780470711514.
7. Insuasty D., Castillo J., Becerra D., Rojas H., Abonia R., *Molecules* **2020**, *25*, 505.
8. Papa M., Chiarotto I., Feroci M., *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3207–3210.
9. Wood M. D., Klosowski D. W., Martin S. F., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 786–790.
10. Ghosal P., Shaw A. K., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7627–7632.
11. Li X., Zou J., Wang T., Ma H., Chen G., Dong Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6521–6526.
12. Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
13. Kurti L., Czako B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier, **2005**, ISBN: 9780124297852.
14. a) Weber L., Illgen K., Almstetter M., *Synlett* **1999**, *3*, 366–374; b) Mironov M. A., *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2628–2646.
15. Ganem B., *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472.
16. Shen Y., Huang B., Zeng L., Cui S., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4616–4619.
17. Ruijter E., Scheffelaar R., Orru R. V. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
18. Sun X., Janvier P., Zhao G., Bienaymé H., Zhu J., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 877–880.
19. Elders N., Ruijter E., de Kanter F. J. J., Groen M. B., Orru R. V. A., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961 – 4973
20. Ramon D. J., Yus M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
21. Nicolaou K. C., Edmonds D. J., Bulger P. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
22. Nicolaou K. C., Chen J. S., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009.
23. Sun-Liang Cui, Xu-Feng Lin, and Yan-Guang Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4517–4520.
24. Tietze L. F., *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2014, ISBN: 978-3-527-33432-2.
25. Jian B., Tu S., Kaur P., Wever W., Li G., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11660–11661.
26. Neuschütz K., Velker J., Neier R., *Synthesis* **1998**, *3*, 227–255.
27. Tietze L. F., Beifuss U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163.
28. Ho T.-L. *Tandem Organic Reactions*; J. Wiley: New York, 1992, ISBN-13: 978-0471570226.

29. a) Beller M., *Catalytic Carbonylation Reactions*, Springer, 2006, ISBN-13 978-3-540-33002-8. b) Felpin F. X., Fouquet E., *Chem. Sus. Chem.* **2008**, *1*, 718–724. c) Huang Y. B., Liang J., Wang X., Cao R., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 126.
30. Vilches-Herrera M., Domke L., Börner A., *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1706–1724.
31. Bradshaw J. D., Solooki D., Tessier C. A., Youngs W. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3177–3179.
32. Ramachary D. B., Venkaiah C., Krishna P. M., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4714–4717.
33. Trost B. M., Shi Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421–9438.
34. Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567.
35. Gámez-Montaña R., González-Zamora E., Potier P., Zhu J., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351–6358.
36. Zamudio-Medina A., García-González M. C., Padilla J., González-Zamora E., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4837–4839.
37. Islas-Jácome A., González-Zamora E., Gámez-Montaña R., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5245–5248.
38. Islas-Jácome A., Rentería-Gómez A., Rentería-Gómez M. A., González-Zamora E., Jiménez-Halla J. O. C., Gámez-Montaña R., *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3496–3500.
39. Vázquez-Vera O., Sánchez-Badillo J. S., Islas-Jácome A., Rentería-Gómez M. A., Pharande S. G., Cortes-García C. J., Rincón-Guevara M. A., Ibarra I. A., Gámez-Montaña R., González-Zamora E., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2363–2369.
40. Segura-Olvera D., García-González A. N., Morales-Salazar I., Islas-Jácome A., Rojas-Aguirre Y., Ibarra I. A., Díaz-Cervantes E., Alcaraz-Estrada S. L., González-Zamora E., *Molecules* **2019**, *24*, 2648–2663.
41. Flores-Reyes J. C., Islas-Jácome A., González-Zamora E., Ugi 3-component reaction and its variants (No publicado)
42. (a) Islas-Jácome A., Cárdenas-Galindo L. E., Jerezano A. V., Tamariz J., González-Zamora E., Gámez-Montaña R., *Synlett* **2012**, *23*, 2951–2956; (b) Islas-Jácome A., Gutiérrez-Carrillo A., García-Garibay M. A., González-Zamora E., *Synlett* **2014**, *25*, 0403–0406.
43. Fayol A., Housseman C., Sun X., Janvier P., Bienaymé H., Zhu J., *Synthesis* **2005**, 161–165.
44. Basavanag U. M. V., Islas-Jácome A., Rentería-Gómez A., Conejo A. S., Kurva M., Jiménez-Halla J. O. C., Velusamy J., Ramos-Ortiz G., Gámez-Montaña R., *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3450–3459.
45. (a) Marcaccini S., *Org. Prep. Proceed. Int.* **1993**, *25*, 141–208; (b) Arnold R. G., Nelson J. A., Verbanc J. J., *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 47–76; (c) Ozaki S., *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 457–496.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00102

Matricula: 2191800596

Síntesis sustentable de nuevas pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas poliheterocíclicas vía reacciones de multicomponentes



ROSAURA IVETTE MORALES SALAZAR
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 13:00 horas del día 14 del mes de junio del año 2021 POR VIA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ
DR. CARLOS JESUS CORTES GARCIA
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:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: ROSAURA IVETTE MORALES SALAZAR

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 a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ

VOCAL

DR. CARLOS JESUS CORTES GARCIA

SECRETARIO

DR. ALEJANDRO ISLAS JACOME

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella