



División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Química
Posgrado en Química

TESIS

Síntesis de moléculas poliheterocíclicas *vía* reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu

Presenta: Perla Islas Jácome (2203801470)

Asesor: Dr. Eduardo González Zamora

Para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Química)

Jurado:

Dr. Francisco Méndez Ruiz

Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Dr. Carlos Jesús Cortés García

Iztapalapa, CDMX, Junio 2023

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

Agradecimientos

A mis padres Alejandro Islas Espejel y Guillermina Jácome Montero por todos sus consejos, amor y apoyo que me han dado desde siempre.

A mis hermanos Alejandro y Angélica por todo lo que me han brindado durante el transcurso de mi carrera.

A mis sobrinos Axel y Astrid por todo su amor y cariño que me han dado; por todas sus locuras que me alegran los días y que me hacen reír tanto.

A Kalu por toda la felicidad y comprensión; gracias por creer en mí.

A mis amigos por tantos momentos de diversión y ánimo que me dieron a lo largo de mi estancia en esta institución.

A mi mascota Fiona por estar conmigo siempre dándome tanto afecto, cariño y por ser parte de mí.

A mi asesor de tesis el Dr. Eduardo González Zamora por haberme permitido pertenecer a su grupo de trabajo; por todo su apoyo incondicional durante mi formación por animarme y motivarme tantas veces. Gracias por todo Doc.

Al Dr. Daniel Canseco por haberme proporcionado el reactivo (amina) para este proyecto.

A los miembros del jurado por dedicar su tiempo para la revisión de tesis.

A la comisión de posgrado por el financiamiento para el congreso realizado en Puebla.

A CONACYT por el estímulo académico (1098528).

Contenido

Resumen	5
Abreviaturas	6
Justificación	8
Introducción	9
Antecedentes	16
Hipótesis	18
Objetivos	19
Metodología	19
Síntesis del poliheterociclos	19
Resultados y discusión	20
Síntesis del precursor no comercial (isonitrilos)	20
Síntesis de la triazolo-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona <i>vía</i> reacción de multicomponentes	22
Parte experimental	26
Síntesis del precursor no comercial (isonitrilos)	26
Caracterización	28
Síntesis del poliheterociclo <i>vía</i> reacción de multicomponentes	29
Caracterización	31
Conclusiones	39
Perspectivas	40
Referencias	40
Anexo	43
Apéndice	46

Resumen

Se sintetizó y caracterizó un nuevo poliheterociclo que contiene el núcleo estructural de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y 1,2,3-triazol en una etapa experimental. La síntesis del nuevo poliheterociclo se realizó a partir de una amina, un aldehído, un isonitrilo y anhídrido maleico bajo un proceso one pot Ugi-Zhu/*aza* Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización, asistido por microondas.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
°C	Grado Celsius
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
¹³ C NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance (Resonancia magnética nuclear de carbono 13)
COSY	Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de correlación)
CuAAC	Cicloaddición azida-alquino catalizada por cobre
δ	Delta (Desplazamiento químico)
d	Doblete
dd	Doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
equiv.	Equivalente
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por electro spray)
Hex	Hexano
¹ H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance (Resonancia magnética nuclear de protón)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlación de enlaces múltiples heteronucleares)
HMRS	High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometría de masas de alta resolución)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (Correlación cuántica simple heteronuclear)
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
mg	Miligramos

MCR	Multi-Component Reactions
MHz	MegaHertz
min	Minuto
mL	Mililitro
MW	Microondas
m/z	Relación masa-carga
ppm	Partes por millón
R_f	Cociente de retención para cromatografía en placa fina
s	Singulete
TLC	Thin Layer Chromatography (Cromatografía en capa fina)
W	Watt

Justificación

Los compuestos heterocíclicos son de gran importancia ya que muchos de ellos se encuentran presentes en diferentes productos naturales. La importancia de estos heterociclos no deriva solo de su abundancia sino también por formar parte de moléculas presentes en la vida, tales como las vitaminas, antibióticos, herbicidas, hormonas, entre otros. La isoindolin-1-ona es un sistema heterocíclico que se encuentra presente en productos naturales utilizados para el tratamiento de procesos inflamatorios, estados febriles y dolor de estómago. La pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona es un *aza*-análogo de la isoindolin-1-ona ya que en su estructura se cuenta con un anillo de piridina en lugar del anillo de benceno otorgando propiedades de interés biológico. (Figura 1)

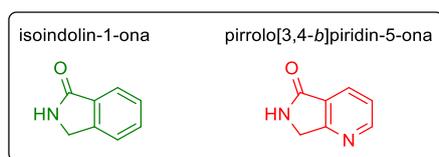


Figura 1.- Núcleo de la isoindolin-1-ona y la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

El núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona se encuentra presente en varios productos con propiedades biológicas importantes, por ejemplo, en antiepilépticos¹, antipsicóticos², y antihipoglucémicos³, entre otros. (Figura 2)

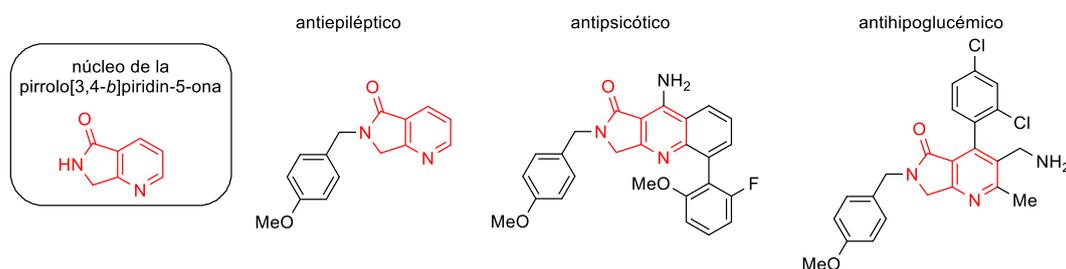
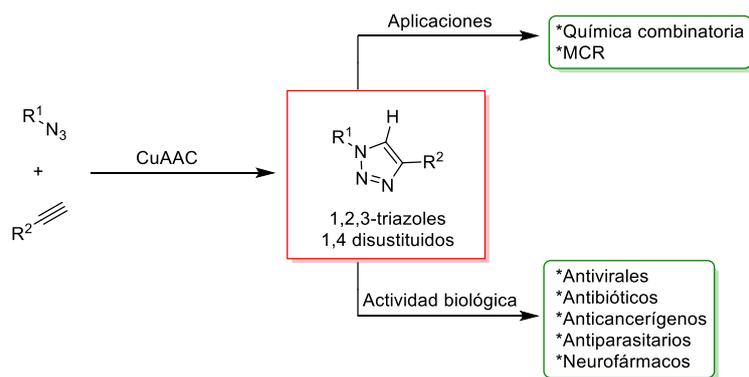


Figura 2.- Núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas presente en compuestos de interés biológico.

Los compuestos heterocíclicos que contienen el núcleo de 1,2,3-triazol han sido de gran interés para el desarrollo de nuevos fármacos; estos compuestos podrían participar activamente en los enlaces de hidrógeno y las interacciones dipolo-dipolo debido a sus fuertes momentos dipolares. En el desarrollo de la química combinatoria se ha empleado la cicloadición alquino azida catalizada con cobre, (CuAAC); se ha empleado esta técnica para la formación del 1,2,3-triazol, por medio de un alquino y azida de sodio, se convirtió en un excelente recurso, por ejemplo, en diversos agentes quimioterapéuticos, tales como anticancerígenos⁴, antimicrobiales⁵ y antivirales,⁶ entre otros. (Esquema 1)

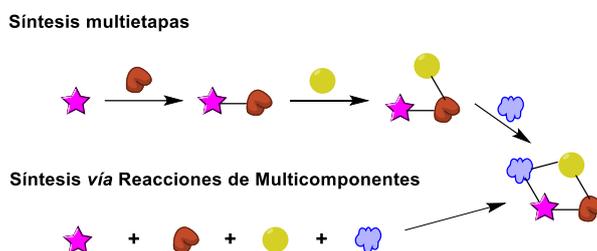


Esquema 1.- Aplicaciones de la CuAAC y actividad biológica en moléculas que contienen el 1,2,3-triazol

Introducción

Las reacciones de multicomponentes (RMC, por las siglas en inglés Multi-Component Reactions) se definen como procesos one-pot en los que tres o más reactivos se combinan de forma secuencial para ensamblar productos estructuralmente complejos que incorporan la mayoría de los átomos presentes en los reactivos de partida; al ser procesos one-pot se requiere de un solo *work up*, es decir, un único proceso de extracción y purificación, lo que implica un ahorro considerable de disolventes, energía, tiempo de trabajo y materiales para purificación.⁷

Las RMC son diferentes a las síntesis convencionales ya que son procesos altamente convergentes y se llevan a cabo en un mismo reactor; otra ventaja de las RMC es que el producto se ensambla mediante una secuencia de reacciones químicas elementales; por lo tanto, existe una serie de equilibrios químicos que concluyen con un paso final irreversible dando lugar al producto. Por el contrario, las reacciones multietapas se realizan mediante secuencias que involucran varias etapas (una detrás de otra) para obtener los productos finales; no obstante, en la mayoría de los casos los productos se sintetizan con rendimientos bajos debido al número de etapas involucradas, adicionalmente cada etapa requiere de un *work up* y purificación, haciendo procesos de síntesis poco viables y costosos. (**Esquema 1**)



Esquema 2.- Representación de una síntesis multietapas vs una reacción de multicomponentes

Las síntesis *vía* RMCs se diseñan de tal forma que las series de reacciones en equilibrio conduzcan a la formación del producto deseado evitando la generación de productos secundarios y haciendo que los rendimientos globales resulten ser favorables en la mayoría de los casos.; el resultado dependerá de las condiciones de reacción por ejemplo disolvente,

temperatura, catalizador, concentración y los grupos funcionales presentes en los reactivos de partida.⁸

En los últimos años las RMC han demostrado ser de las estrategias sintéticas con mayor valor debido a que mediante su uso se puede acceder a series de moléculas complejas útiles en varios campos del conocimiento por ejemplo en química medicinal, ciencia de materiales, agroquímica y óptica.⁹

Microondas en síntesis orgánica

La irradiación de microondas es utilizada como fuente alterna al calentamiento convencional. Las microondas se ubican en la zona de bajas frecuencias en el espectro electromagnético localizada en la región de longitud de onda entre 1 mm a 1 m; 300-300,000 MHz (0.3-300 GHz) entre el infrarrojo y las ondas de radio; este tipo de radiación interacciona con las moléculas a nivel rotacional provocando un aumento en la temperatura de una manera más rápida que con calentamiento convencional.¹⁰

Dos de las formas de calentamiento para promover las transformaciones orgánicas impulsadas térmicamente son el calentamiento convencional y el calentamiento acelerado por microondas; en la primera forma los reactivos se activan lentamente por una fuente de calor convencional; el calor es conducido a las sustancias pasando primero a través de las paredes del recipiente para llegar al disolvente y después a los reactivos, este es un proceso inductivo por convección, lento e ineficiente. En la segunda forma; las microondas se acoplan directamente con las moléculas de toda la mezcla de reacción con momento dipolar diferente de cero, lo que conduce a un rápido aumento de la temperatura; dado que el proceso no está limitado por la conductividad térmica del contenedor. El resultado es un sobrecalentamiento instantáneo.¹¹ (Figura 3)

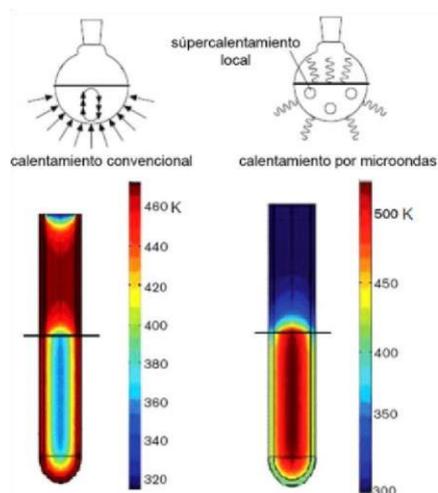


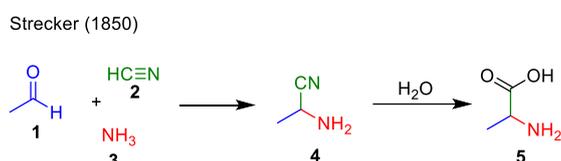
Figura 3.- Calentamiento convencional y calentamiento asistido por microondas.

Línea del tiempo de las multicomponentes

Las RMC se clasifican en dos grupos principales independientemente del número de reactivos que participan: RMC basadas en isonitrilos (RMC-I) y RMC no basadas en isonitrilos (RMC-NI).

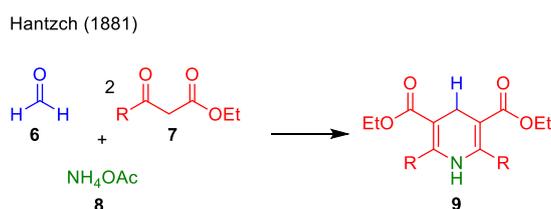
Del **esquema 3** al **6** se ilustra una línea del tiempo de las RMC donde se puede observar el desarrollo que han tenido con el transcurso de los años; la mayoría de ellas llevan el nombre del autor que las reportó por primera vez.

Las siguientes cuatro reacciones no están basadas en el uso de isonitrilos como reactivos de partida. La primera RMC fue descrita en 1850 por A. Strecker; quien hizo reaccionar tres componentes: acetaldehído (**1**), ácido cianhídrico (**2**) y amoníaco (**3**) para generar aminonitrilos **4**; la hidrólisis posterior llevó a la síntesis de la alanina (**5**); aminoácido que se sintetizó en un laboratorio incluso antes de que se aislara de fuentes naturales; esto en tan solo dos pasos experimentales todo un hito para esa época.¹² (**Esquema 3**)



Esquema 3.- Reacción de Strecker

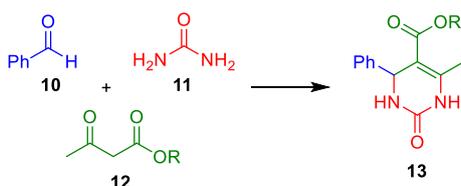
La reacción de Hantzsch que fue reportada en 1881; es una reacción para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas **9** la cual implica la ciclocondensación del formaldehído (**6**) dos equivalentes de β -cetoésteres **7** y acetato de amonio (**8**).¹³ Las 1,4-dihidropiridinas **9** actúan como agentes neuroprotectores, broncodilatadores, antitumorales, antidiabéticos, antihipertensivos, contra las anginas de pecho, antiinflamatorios, antituberculosos, analgésicos y antitrombóticos.¹⁴ (**Esquema 4**)



Esquema 4.- Reacción de Hantzsch

La reacción de Biginelli fue reportada en 1893 y es una condensación entre benzaldehído (**10**), urea (**11**) y un β -cetoéster **12** para generar dihidropirimidinas funcionalizadas **13**¹⁵ las cuales han presentado propiedades antitumorales, antihipertensivas, anticancerígenas y como bloqueadores de los canales de calcio.¹⁶ (**Esquema 5**)

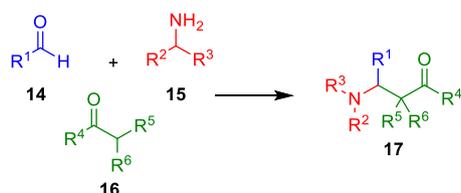
Biginelli (1893)



Esquema 5.- Reacción de Biginelli

La reacción de Mannich fue descrita en 1912; esta reacción involucra la condensación entre aldehídos no enolizables **14** con una amina **15** y compuestos carbonílicos enolizables **16** para generar compuestos α -aminocarbonílicos **17**;¹⁷ la principal aplicación de estos compuestos es en la industria farmacéutica ya que son muy reactivos y son utilizados para la síntesis de moléculas con nitrógeno en su estructura; otra aplicación es para el tratamiento de materiales como: el papel, textiles, cuero y en la producción de polímeros sintéticos como aditivos en la industria del petróleo.¹⁸ (Esquema 6)

Mannich (1912)



Esquema 6.- Reacción de Mannich

La aparición de los isonitrilos y gracias a su reactividad dada por su naturaleza dual como dipolo iónico y carbeno¹⁹ permitió nuevas RMCs bajo un nuevo enfoque sintético.

Isonitrilos

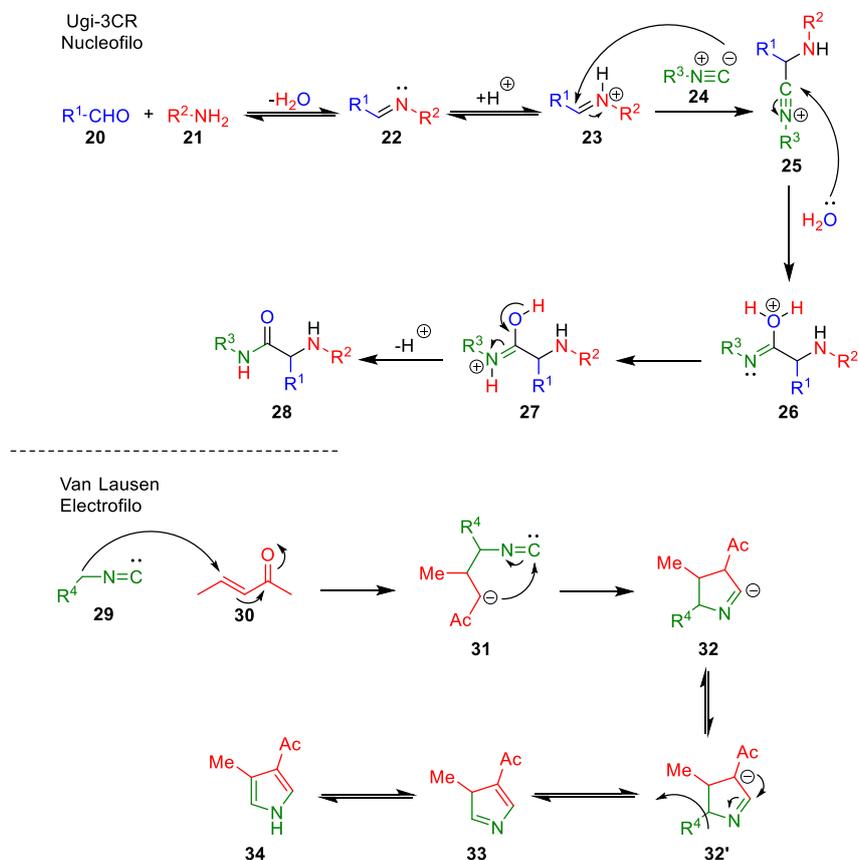
El primer isonitrilo de origen natural fue aislado de un cultivo de *Penicillium notatum* Westling, descubierto por Rothe en 1950 el cual fue utilizado como antibiótico. El primer isonitrilo sintético fue preparado accidentalmente por Lieke en 1859, quién quería obtener un nitrilo a partir de un ioduro de alilo con cianuro de plata; no obstante, lo que sintetizó fue un compuesto de olor desagradable el cual resultó ser un isonitrilo; con el paso del tiempo se dejó de utilizar isonitrilos debido a su mal olor ya que se pensaban que eran tóxicos. Hoy en día el uso de isonitrilos dentro de las reacciones de multicomponentes tiene gran potencial ya que su toxicidad con respecto a otro tipo de compuestos orgánicos es mínima; esto es de gran importancia para la síntesis orgánica moderna.²⁰

Los isonitrilos tienen un carácter anfílico el cual depende de los sustituyentes y del sustrato con el que va a reaccionar. (Esquema 7)



Esquema 7.- Estructuras de resonancia de los isonitrilos

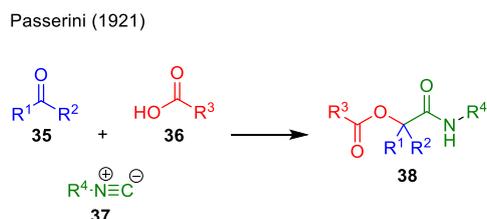
A continuación, se puede observar cómo en la reacción de Ugi y en la reacción de Van Lausen el isonitrilo actúa en la primera reacción como nucleófilo y en la segunda reacción como electrófilo. (**Esquema 8**)



Esquema 8.- Isonitrilo actuando como nucleófilo o electrófilo en la reacción de Ugi y reacción Van Lausen respectivamente

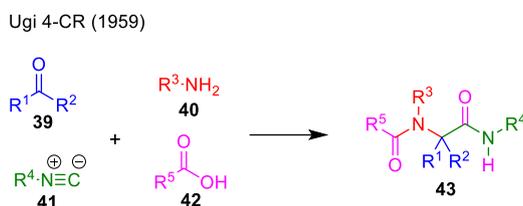
Entre las RMC más importantes destacan aquellas que hacen uso de isonitrilos como reactivos de partida; se encuentran las de 3 componentes y de 4 componentes; este tipo de reacciones han ganado popularidad en la industria farmoquímica por su utilidad para la preparación de series de compuestos con potencial farmacológico.

La reacción de 3 componentes de Passerini implica la condensación entre aldehídos o cetonas **35**, ácidos carboxílicos **36** e isonitrilos **37** para obtener α -hidroxiamidas **38**; la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente con alta concentración de las materias primas y en disolventes polares apróticos.²¹ (**Esquema 9**)



Esquema 9.- Reacción de Passerini

Una de las reacciones de multicomponentes más usadas para la síntesis de nuevos fármacos es la reacción de Ugi; la reacción de cuatro componentes de Ugi implica la condensación entre aldehídos o cetonas **39**, aminas **40**, isonitrilos **41** y ácidos carboxílicos **42** para la formación de compuestos peptídicos **43**; en esta reacción se ha implementado el uso de ácidos de Lewis como catalizadores.²² (**Esquema 10**)

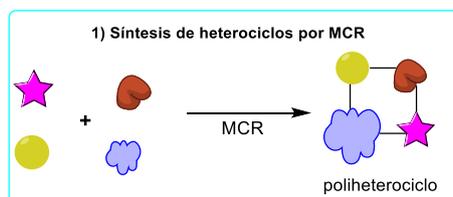


Esquema 10.- Reacción de Ugi 4-CR

Enfoques de las reacciones de multicomponentes.

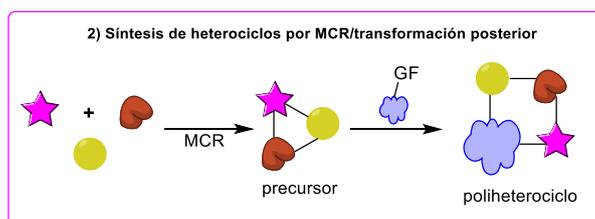
R. Lavilla²³ propuso cuatro enfoques de las reacciones de multicomponentes en química heterocíclica; este concepto de enfoque es parte fundamental para el desarrollo de este proyecto, ya que el tercer enfoque está involucrado directamente con la metodología de dicho trabajo. Cabe resaltar que, dentro del grupo de investigación, la versión de Lavilla se extrapoló a química poliheterocíclica.

En primer lugar, se tiene la síntesis de un poliheterociclo mediante reacciones de multicomponentes en donde primero se tienen los reactivos de partida y se produce un nuevo heterociclo o poliheterociclo *vía* reacción de multicomponentes. (**Esquema 11**)



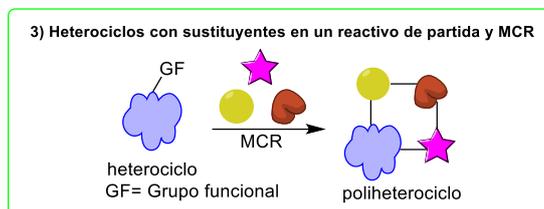
Esquema 11.- Primer enfoque de las reacciones de multicomponentes

Como segundo lugar, la síntesis de un poliheterociclo en donde se tienen los reactivos de partida; estos se hacen reaccionar mediante una reacción de multicomponentes para acceder a un precursor, que mediante una transformación posterior con otro reactivo que contenga un grupo funcional se obtendrá un nuevo poliheterociclo funcionalizado. El antecedente directo de Gámez Montaña está asociado con este enfoque y se discutirá en otro apartado. (**Esquema 12**)



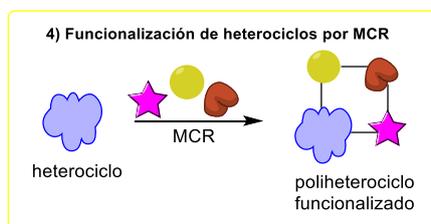
Esquema 12.- Segundo enfoque de las reacciones de multicomponentes

En tercer lugar, está la formación de un nuevo poliheterociclo; primero con un heterociclo funcionalizado se procederá a realizar una reacción de multicomponentes; en este nuevo poliheterociclo se tendrá al grupo funcional en su estructura. **(Esquema 13)**



Esquema 13.- Tercer enfoque de las reacciones de multicomponentes

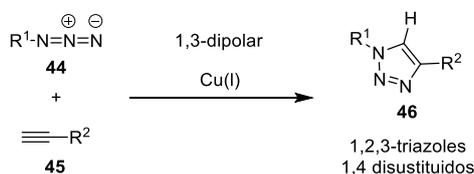
En cuarto lugar, para la formación de un nuevo poliheterociclo; primero se tendrá un heterociclo el cual mediante una reacción de multicomponentes se funcionalizará para dar un nuevo poliheterociclo funcionalizado. **(Esquema 14)**



Esquema 14.- Cuarto enfoque de las reacciones de multicomponentes

Cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC)

La síntesis de 1,2,3-triazoles mediante la cicloadición 1,3 dipolar de alquino y azida en condiciones térmicas fue descrita por Huisgen en 1961²⁴ en la cual se obtiene una mezcla de isómeros 1,4-sustituidos y 1,5-sustituidos. En 2002 Sharpless y Meldal dieron a conocer la versión catalizada por Cu(I) la cual resultó ser mejor en cuanto a regioselectividad dando lugar a 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos en condiciones suaves de reacción.²⁵ **(Esquema 15)**



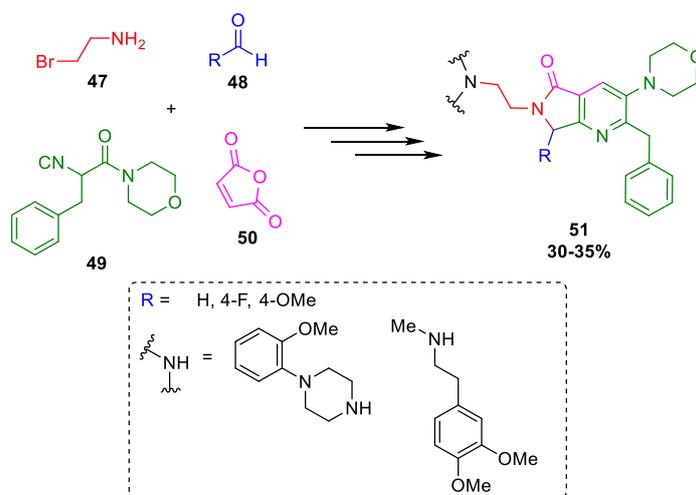
Esquema 15.- Cicloadición alquino-azida catalizada con cobre

Dentro de las principales características de CuAAC destacan la facilidad con la que se lleva a cabo, lo tolerante que es a una gran variedad de grupos funcionales, la regioselectividad, las condiciones de reacción y que el aislamiento del producto final es simple.²⁶

Antecedentes

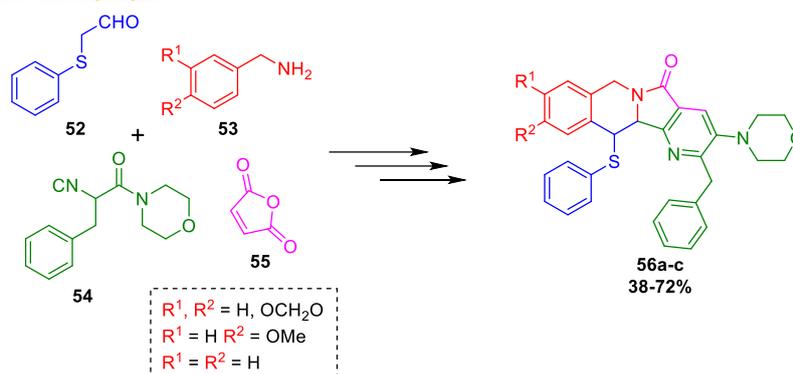
Para el desarrollo de nuevos fármacos los compuestos heterocíclicos han sido de gran importancia; el 78% de los fármacos en el mercado poseen al menos un heterociclo en sus estructuras. Por lo tanto, las investigaciones en el campo de la síntesis combinatoria para acceder a series de heterociclos bioactivos y análogos de productos naturales han recibido especial atención. Inicialmente los elementos clave en el diseño de quimiotecas consideraban el tamaño de la propia quimioteca; sin embargo esto se ha transformado gradualmente en la calidad y estrategia de forma tal que las quimiotecas sintéticas están cada vez más orientadas a la generación de compuestos heterocíclicos;²⁷ dentro de este contexto se inició la investigación dirigida a la síntesis eficiente de compuestos heterocíclicos y macrocíclicos mediante el uso combinado de RMC con procesos dominó y en cascada.

Los reportes de síntesis de compuestos heterocíclicos haciendo uso de una RMC muestran que varias moléculas poseen actividad biológica; por lo tanto son de gran importancia en química medicinal;²⁸ por ejemplo el fármaco falipamil y el núcleo de la piperazina; fármacos como el falipamil contienen en sus estructuras una unidad similar a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, en un estudio publicado por González-Zamora y colaboradores en 2018 se describió la síntesis de poliheterociclos basados en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona *vía* un proceso en cascada Ugi-Zhu/*aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización.²⁹ (**Esquema 16**)



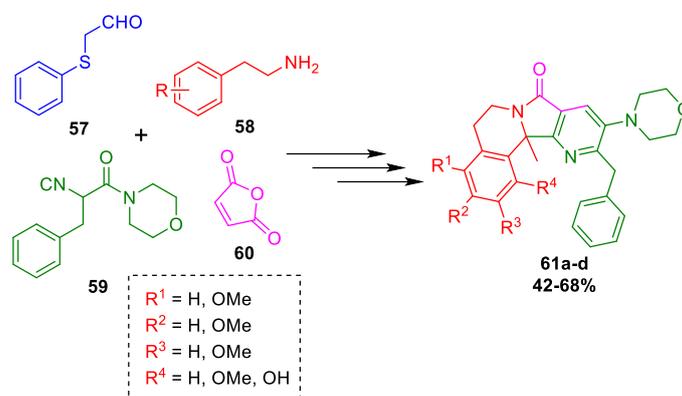
Esquema 16.- Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

En 2011 González-Zamora y colaboradores reportaron la síntesis de tres nuevas tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinonas **56a-c** mediante un proceso Ugi-Zhu/*aza*-Diels-Alder/*S*-oxidación/Pummerer con el uso de microondas como fuente de calentamiento; se optimizaron algunas metodologías de síntesis basadas en el uso de RMC.³⁰ (**Esquema 17**)



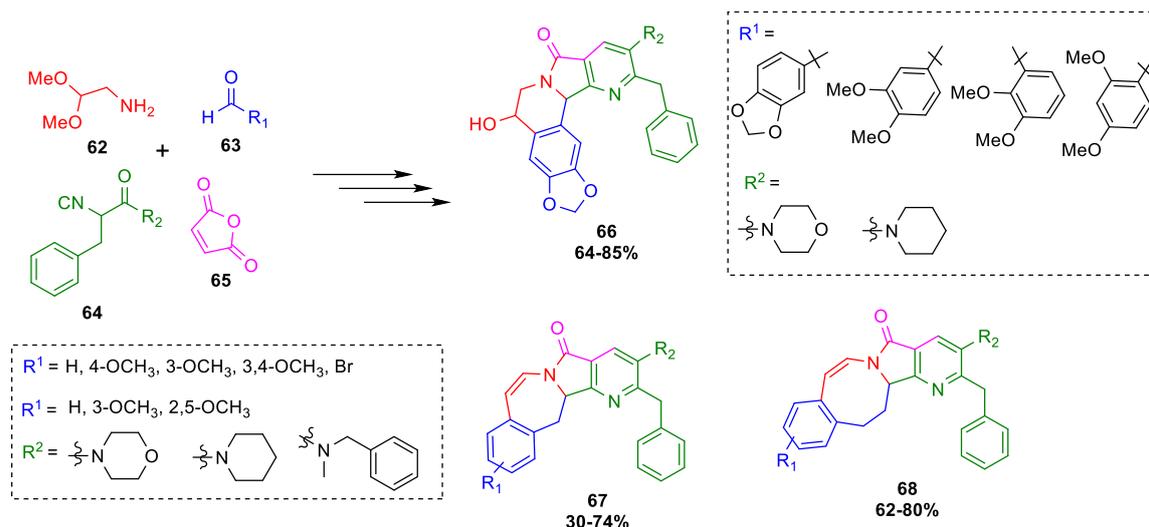
Esquema 17.- Síntesis asistida por microondas de tetrahydroisoquinolin-pirrolopiridinonas

En 2012 González-Zamora y colaboradores reportaron la síntesis de *aza*-análogos de la (\pm)-nuevamina **61** bajo un proceso RMC basada en isonitrilo **59** mediante una cicloadición *aza*-Diels-Alder y una reacción de Pictet-Spengler como proceso de post-condensación obteniendo rendimientos de moderados a buenos.³¹ (**Esquema 18**)



Esquema 18.- Síntesis de *aza*-análogos de la (\pm)-nuevamina

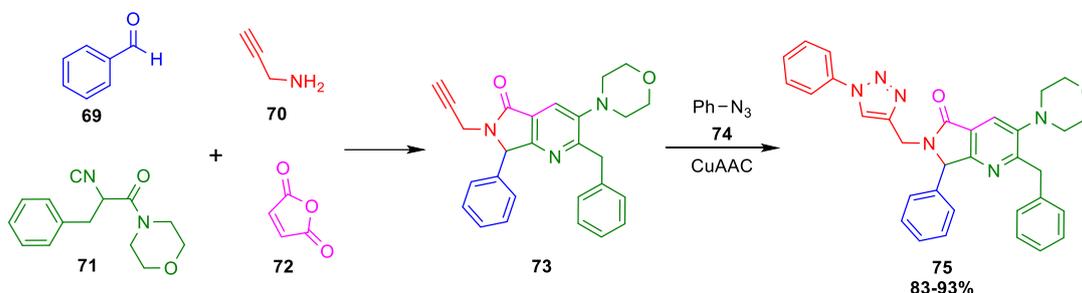
En 2017 González-Zamora y colaboradores reportaron la síntesis de una serie de *aza*-análogos de la (\pm)-nuevamina, (\pm)-lennoxamina y magallanesina empleando microondas como fuente de calentamiento y bajo un esquema de síntesis orientada a la diversidad (DOS por su siglas en inglés); la estrategia sintética se llevó a cabo mediante una reacción Ugi-Zhu/*aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización para obtener las correspondientes pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas para los *aza*-análogos de (\pm)-nuevamina **66** y ciclación tipo Pomeranz-Fritsch para (\pm)-lennoxamina **67** y magallanesina **68**.³² (**Esquema 19**)



Esquema 19.- Síntesis de aza-análogos de la (\pm)-nuevamina, (\pm)-lennoxamina y magallanesina

Antecedente directo y contribución

En 2019 Gámez-Montaña y colaboradores reportaron la síntesis de *tris*-heterociclos de 6-triazolilmetil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona con rendimientos de 70 al 93%; la síntesis se realizó en dos etapas; primero se llevó a cabo el proceso de multicomponentes tipo Ugi-Zhu mediante un proceso en cascada *aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización seguido de una cicloadición alquino-azida [3+2] catalizada por cobre (CuAAC) para la síntesis de los triazoles.³³ (**Esquema 20**)



Esquema 20.- Síntesis de *tris*-heterociclos de 6-triazolilmetil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

Hipótesis

- ❖ La metodología sintética propuesta que está basada en el uso de reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu permitirá acceder a nuevos poliheterociclos que contengan el núcleo estructural de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y de triazol en una etapa experimental siguiendo el tercer enfoque de las MCR's en química heterocíclica/poliheterocíclica reportado por R. Lavilla.²³

Objetivos

Objetivo general

- Sintetizar poliheterociclos que contengan el núcleo estructural pirrolo[3,4-*b*]piridin5-ona mediante una reacción Ugi-Zhu acoplado a un proceso en cascada *aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización.

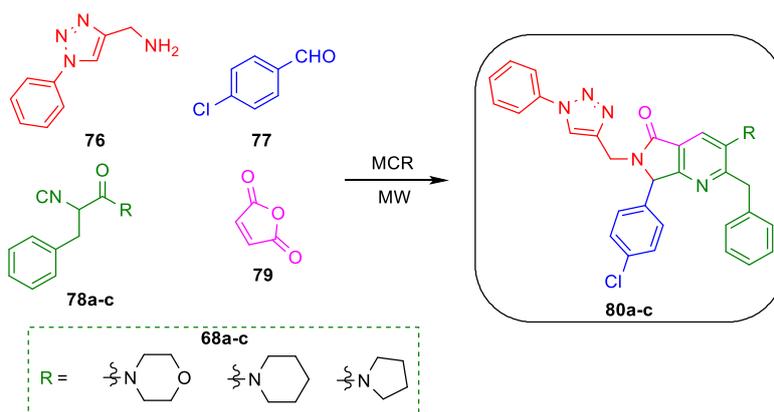
Objetivos específicos

- Sintetizar el precursor isonitrilo a partir del aminoácido fenilalanina.
- Sintetizar el precursor triazol-amina para la reacción de Ugi-Zhu.
- Caracterizar los productos mediante factor de retención por cromatografía en capa fina, espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear en una (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) y en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y HMBC de ^{15}N).

Metodología

Síntesis de poliheterociclos

La metodología sintética para acceder a los productos objetivo **80a-c** se muestra en el **esquema 21**; la cual se llevará a cabo combinando la triazol-amina **76** con el *p*-Cl-benzaldehído (**77**), el isonitrilo **78a-c** y el anhídrido maleico (**79**) haciendo uso de un proceso de multicomponentes tipo Ugi-Zhu; acoplado a un proceso en cascada *aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización.

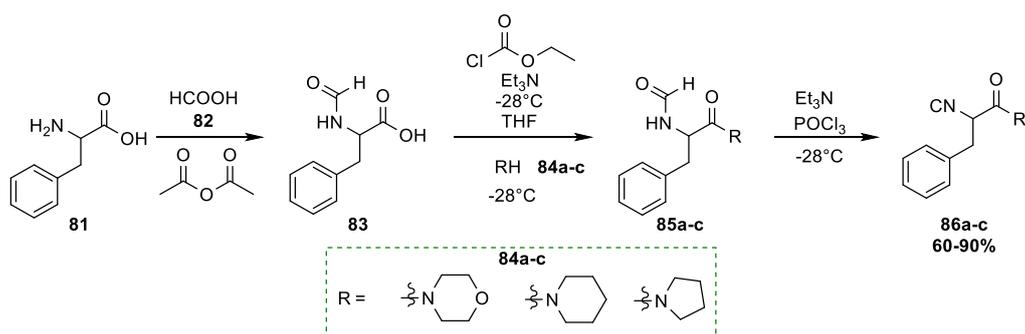


Esquema 21.- Metodología para la síntesis de los poliheterociclos objetivo.

Resultados y discusión

Síntesis de precursores (isonitrilos)

La preparación de los isonitrilos **86a-c** se realizó en una secuencia en tres etapas, siguiendo el protocolo reportado por Zhu y colaboradores,³⁴ la primera mediante la formilación de la fenilalanina racémica (**81**) en ácido fórmico (**82**) y anhídrido acético seguido de un acoplamiento peptídico con la amina **84** utilizando cloroformiato de etilo como agente de acoplamiento en THF anhidro a baja temperatura y finalmente una deshidratación de la formamida con POCl₃ también a baja temperatura; se obtuvieron rendimientos buenos de 60-90%. (**Esquema 22**)



Esquema 22.- Síntesis de los isonitrilos **86a-c**

A continuación se muestra la interpretación de los espectros de ¹H y ¹³C RMN del isonitrilo que contiene la morfolina; para el caso del espectro de ¹H RMN a campo bajo en la primera señal entre 7.38-7.25 ppm se encuentra un multiplete el cual corresponde a los protones del anillo aromático (1, 2, 3, 4, 5), en 4.57 ppm se encuentra un doble de dobles con *J* = 7.9, 6.7 Hz, el cual pertenece al protón del metino número 8, en seguida entre 3.71-3.18 ppm se observan las señales correspondientes a los metilenos de la morfolina (11, 12, 13, 14) y el metileno número 7. (**Figura 4**)

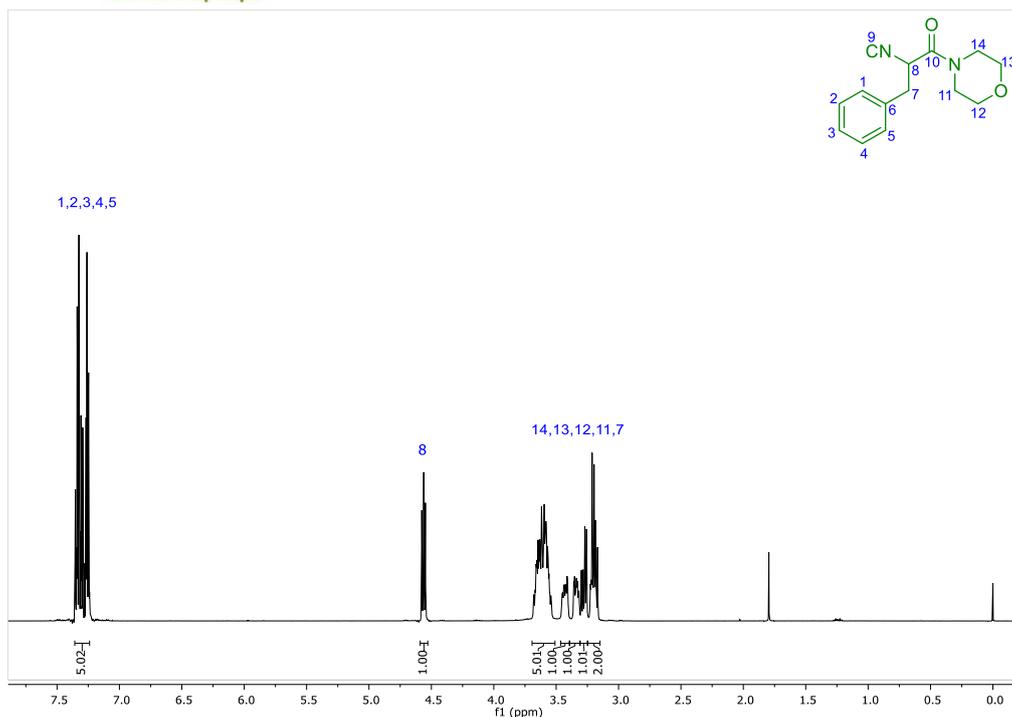


Figura 4. Espectro ^1H RMN del isonitrilo que contiene morfolina

En el espectro de ^{13}C RMN del isonitrilo de morfolina se puede observar a campo bajo el pico correspondiente al carbonilo en 163.4 ppm, seguido de 159.9 ppm el cual pertenece al carbono del grupo $-\text{NC}$, entre 134.9-127.6 ppm se encuentran los seis carbonos que corresponden al anillo aromático del isonitrilo, en 66.3 y 65.8 ppm se observan los carbonos de dos metilenos unidos al oxígeno del anillo de la morfolina, a 54.9 ppm se encuentra el carbono del metino número 8, en 46.2 y 42.8 ppm se pueden observar los otros dos metilenos unidos a nitrógeno del anillo de la morfolina y como último en 39.0 ppm el carbono del metileno 7. (Figura 5)

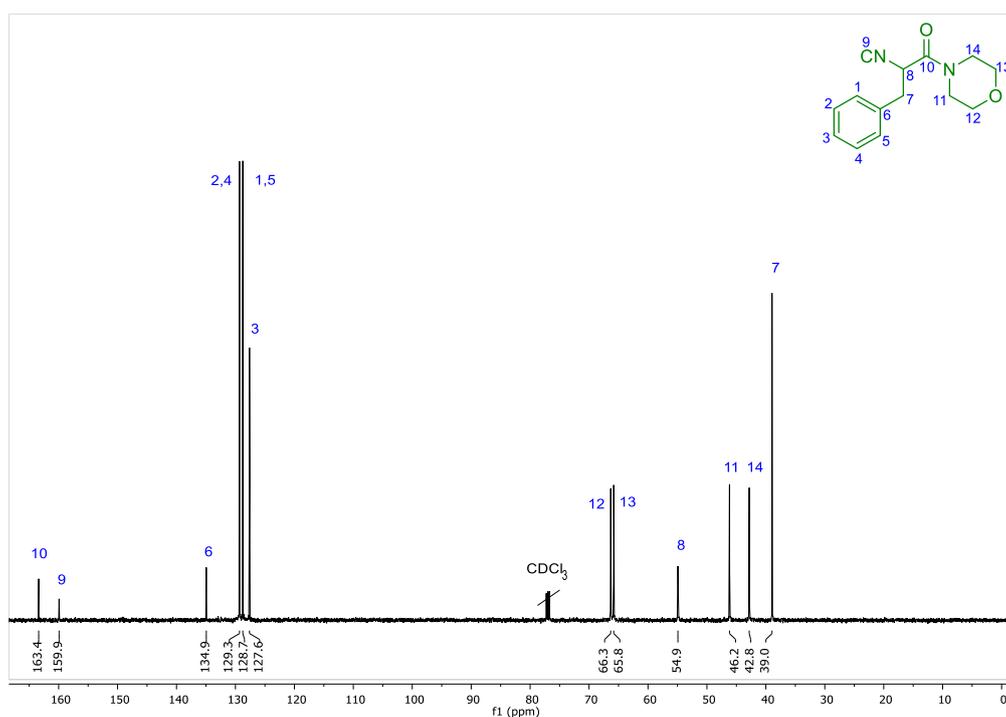
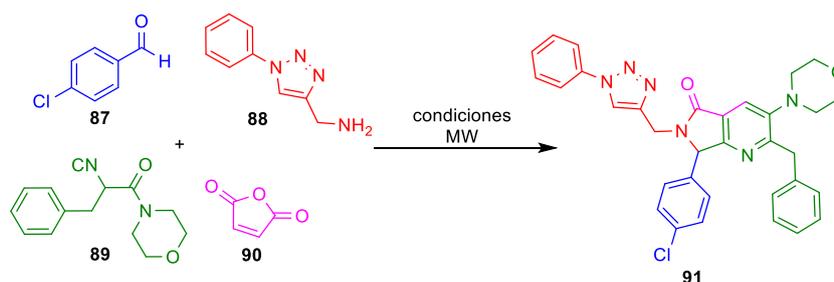


Figura 5. Espectro ^{13}C RMN del isonitrilo que contiene morfolina

Síntesis de triazolo-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona *vía* reacciones de multicomponentes Ugi-Zhu

Se modificaron parámetros como la temperatura y el disolvente para encontrar las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de la triazolo-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**91**). Para el primer intento se llevó a cabo siguiendo el protocolo reportado por nuestro grupo de investigación³⁰, se combinaron el *p*-Cl-benzaldehído (**87**) con la triazol-amina **88**, a continuación el isonitrilo que contiene morfolina (**89**) y anhídrido maleico (**90**) en tolueno utilizando MW como fuente de calor, la reacción no se produjo, lo que podría deberse al hecho de que la triazol-amina no era soluble en tolueno, en los tres intentos siguientes se aumentó la temperatura para solubilizar la amina pero no funcionó, así que se cambió el disolvente a metanol, para acelerar la reacción, se aumentó la temperatura en los dos intentos siguientes pero la reacción no procedió, se hizo una mezcla de tolueno/metanol (1: 1) y al final de la reacción se detectó el producto a nivel de trazas, por lo que se procedió a cambiar la proporción de disolvente a tolueno/metanol (5:2), se obtuvo el producto con un rendimiento del 8%, así en el siguiente intento se dejó la reacción un poco más de tiempo en las mismas condiciones obteniéndose un rendimiento del 28%, se realizó un experimento adicional dejando la reacción más tiempo pero sólo se observaron trazas, en TLC se observó descomposición del sistema. Cabe señalar que en todos los experimentos se utilizó triflato de escandio [III] como catalizador y MW como fuente de calentamiento (**Tabla 1**).



Esquema 23.- Síntesis del poliheterociclo objetivo **91**

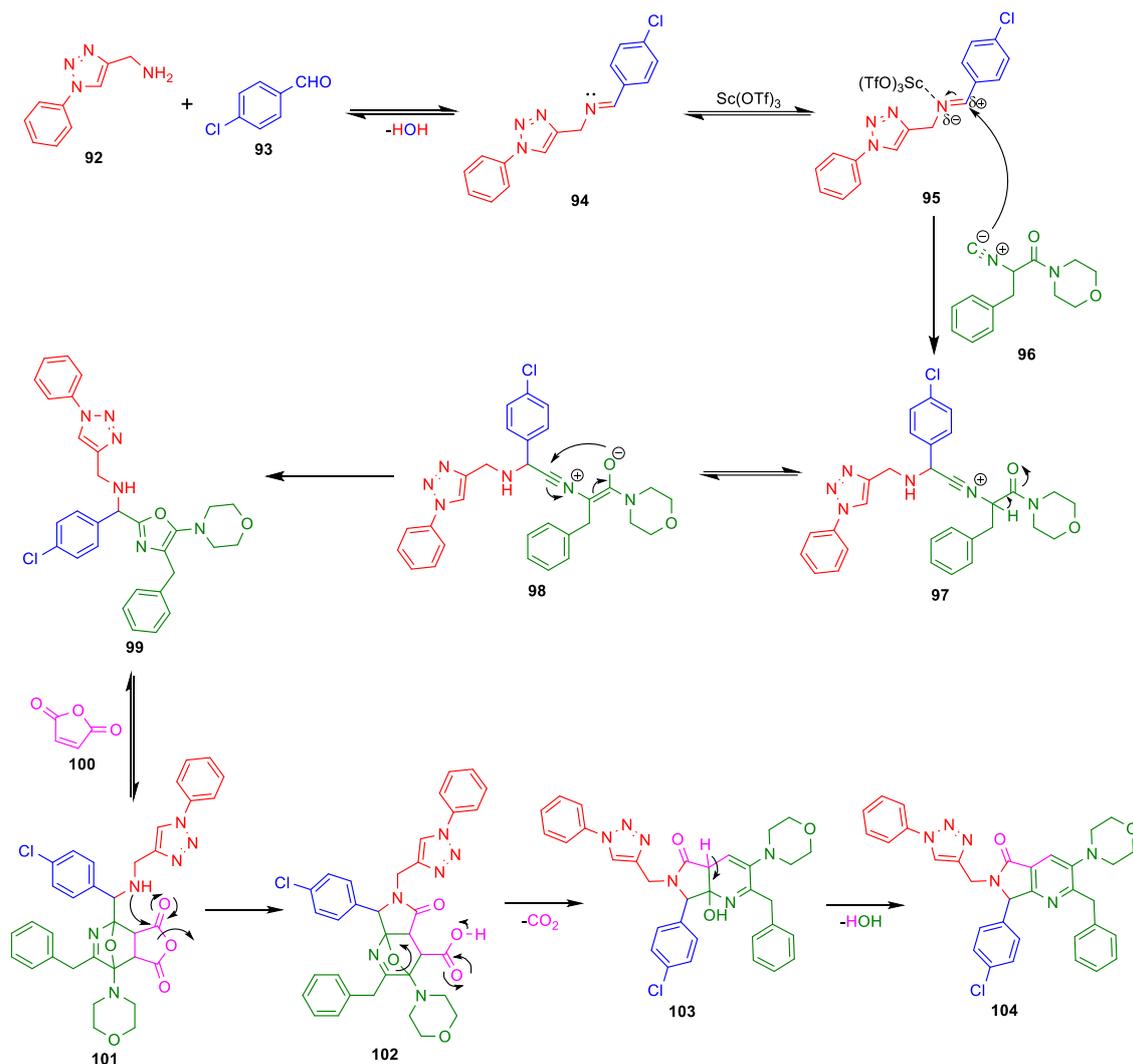
Experimento ^a	Disolvente	Temperatura (°C) ^b	Tiempo de reacción (min.)	Rendimiento (%)
1	PhMe	70	20 ^c	Nr
2	PhMe	80	20 ^c	Nr
3	PhMe	90	40 ^c	Nr
4	PhMe	100	40 ^c	Nr
5	MeOH	80	40 ^c	Nr
6	MeOH	90	40 ^c	Nr
7	MeOH	100	60 ^c	Nr
8	PhMe/MeOH (1:1 v/v)	100	80 ^e	Trazas
9	PhMe/MeOH (5:2 v/v)	100	135 ^d	8%

10^e	PhMe/MeOH (5:2 v/v)	100	195 ^d	28%
11	PhMe/MeOH (5:2 v/v)	100	235 ^d	Trazas

Tabla 1.- Condiciones de reacción de algunos experimentos realizados. ^a Catalizador (5% mol) Sc(OTf)₃. ^b MW (100 °C). ^c Primera reacción. ^d Toda la etapa. ^e Condiciones óptimas de reacción. Nr = No reaccionó.

En el esquema 24 se muestra el mecanismo de reacción más probable para la síntesis del poliheterociclo basado en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona **104** la cual es una de las moléculas objetivo. La triazol-amina **92** se condensa con el *p*-Cl-benzaldehído (**93**) para acceder a la imina **94** la cual es atacada nucleofílicamente por el isonitrilo **96** formando el ion nitrilio **97**; en la primera etapa del proceso de multicomponentes se obtiene el 5-aminoxazol **110** *vía* un proceso RMC tipo Ugi-Zhu, el cual lleva a cabo una cicloadición [4+2] *aza* Diels-Alder con el anhídrido maleico (**100**) para así obtener el intermediario oxapunteado **101** que como última etapa se lleva a cabo una apertura de anillo seguida de una descarboxilación y finalmente de una deshidratación; todo esto bajo un proceso en cascada para obtener la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona objetivo **104** con un rendimiento del 8%.

Cabe resaltar que el rendimiento puede parecer bajo; sin embargo, si se considera la complejidad molecular del producto, el cual requirió solamente de una etapa experimental para su síntesis, 3 horas de reacción y permitió la formación de varios enlaces C-C y C-N; el rendimiento resulta ser correcto. Por otro lado en 2019 Gámez-Montaño y colaboradores describieron la síntesis de moléculas similares *vía* un proceso de dos etapas siguiendo el segundo enfoque de las RMC en química heterocíclica propuesto por R. Lavilla; primero bajo un proceso de multicomponentes tipo Ugi-Zhu mediante un proceso en cascada *aza*-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización seguido de una cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC) para la síntesis de los triazoles, en nuestro caso el producto **104** fue sintetizado en una sola etapa siguiendo el tercer enfoque de las RMC en química poliheterocíclica descrito por R. Lavilla; es decir que mediante una RMC se puede acceder de forma directa a una molécula poliheterocíclica aprovechando que uno de los materiales de partida ya estaba funcionalizado previamente con un sistema heterocíclico (1,2,3-triazol).



Esquema 24.- Mecanismo de reacción de la RMC tipo Ugi-Zhu para la síntesis de la molécula objetivo **104**

A continuación se muestra la interpretación de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del producto sintetizado; para el caso del espectro de ^1H -RMN, a campo bajo en la primera señal a 7.99 ppm es un singlete, el cual corresponde al protón del metino del anillo del triazol, esta señal es seguida por un singlete en 7.86 ppm que pertenece al protón del metino número 15, entre 7.68-7.44 ppm se encuentran los protones del anillo aromático (38, 42, 39, 41, 40) los cuales se ven como multipletes, en seguida entre 7.37-7.25 ppm se pueden observar los protones que se encuentran en el anillo del *p*-cl-benzaldehído (25, 27, 24, 28) estos se ven como multipletes, a continuación en 7.16 ppm se observa un multiplete el cual corresponde a los protones procedentes del anillo aromático del bencilo (18, 19, 20, 21, 22), en 5.67 ppm se observa un singlete corresponde al protón del metino número 11 el cual pertenece al núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, en seguida en 5.31 ppm se observa un doblete con $J = 15.41$ Hz que pertenece a un protón del metileno número 29 con sistema AX, la señal en 4.22 ppm corresponde al otro protón del metileno 29' observándose un doblete con $J = 15.31$ Hz con sistema AX, en 4.29 ppm se encuentra la señal de un protón del metileno 16 y en 4.18 ppm del otro protón los cuales emiten un doblete con $J = 13.89$ Hz y $J = 13.82$ Hz respectivamente, en 3.81 ppm se observa un triplete con $J = 4.57$ Hz con sistema AA'BB' el cual integra para 4H y corresponde a los protones de 2 y 6 de dos metilenos de la morfolina y por último en 2.81 ppm

con un sistema AA'BB' se observa un multiplete que integra para 4H y pertenece a los metilenos 3 y 5 de la morfolina. (Figura 6)

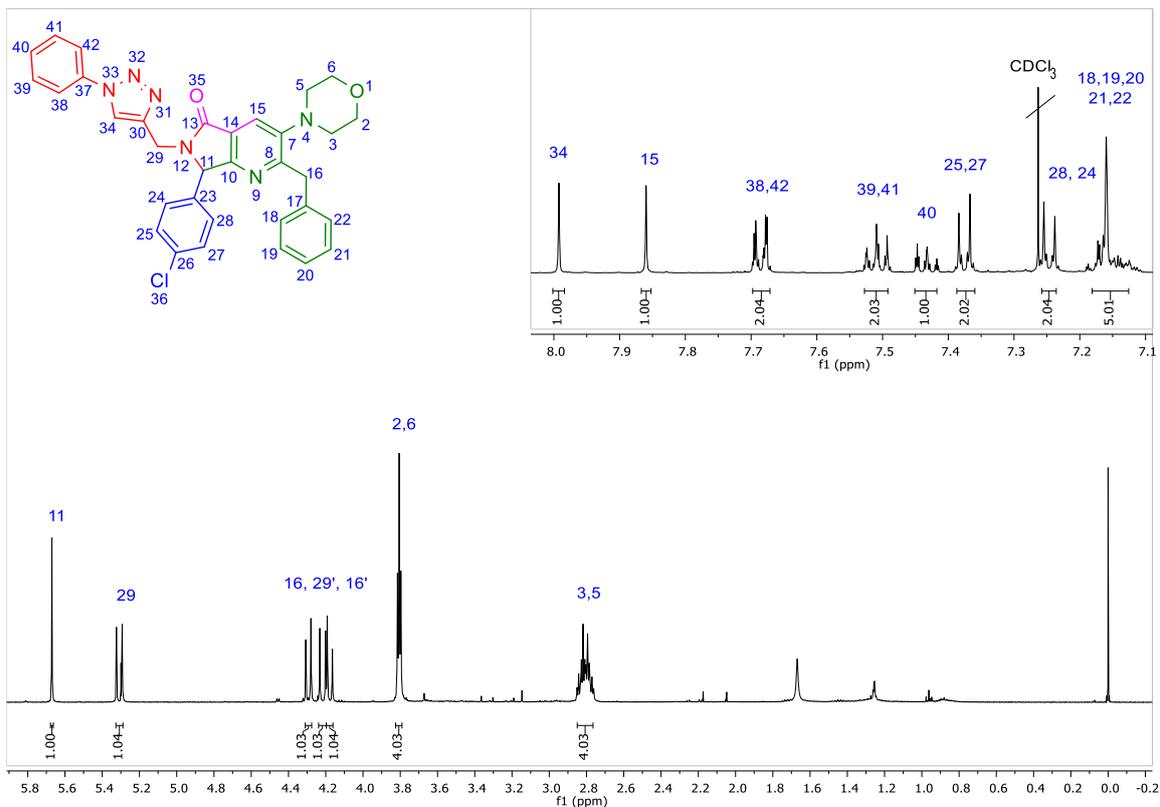


Figura 6. Espectro ^1H RMN del poliheterociclo objetivo

El espectro de ^{13}C RMN del producto sintetizado se asignó con la ayuda de los espectros bidimensionales; se puede observar a campo bajo el pico correspondiente al carbonilo en 167.0 ppm, seguido de 162.5 ppm el cual pertenece al carbono cuaternario 8 del núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, en 160.1 ppm corresponde al carbono cuaternario número 10 del núcleo, a 147.9 ppm se encuentra el carbono cuaternario 7 también del núcleo, en 144.0 ppm corresponde al carbono cuaternario del triazol, en 139.1 y 136.8 ppm pertenecen a los dos carbonos cuaternarios 17 y 37 respectivamente de los anillos aromáticos, en 134.7 ppm se encuentra otra señal la cual pertenece al carbono cuaternario 26 que sostiene al Cl, en 133.8 ppm está el otro carbono cuaternario del anillo donde se encuentra el Cl, en 129.7 y 129.2 ppm se encuentran los cuatro carbonos 24, 28, 25 y 27 que corresponden al anillo aromático de la parte del aldehído, en 128.8 y 128.2 ppm se encuentran los cinco carbonos de los metinos del anillo aromático de la triazol amina (38, 40, 42, 39, 41), en 126.2 ppm se encuentra el carbono del metino número 20 del anillo aromático de la parte del isonitrilo, en 123.7 ppm está el carbono del metino 15 del núcleo, en 123.6 el carbono cuaternario 14 también del núcleo, en 121.0 ppm se encuentra el carbono del metino del triazol, en 120.5 se encuentran los metinos 18, 19, 21 y 22 del anillo aromático de la parte del isonitrilo, en 67.1 y 53.0 ppm se observan los carbonos de los metilenos del anillo de morfolina 2, 6 y 3, 5 respectivamente, a 64.5 ppm se encuentra el carbono del metino número 11 característico del núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, en 40.0 ppm se puede ver el carbono del metileno 16 y en 35.3 ppm el carbono del metileno 29. (Figura 12)

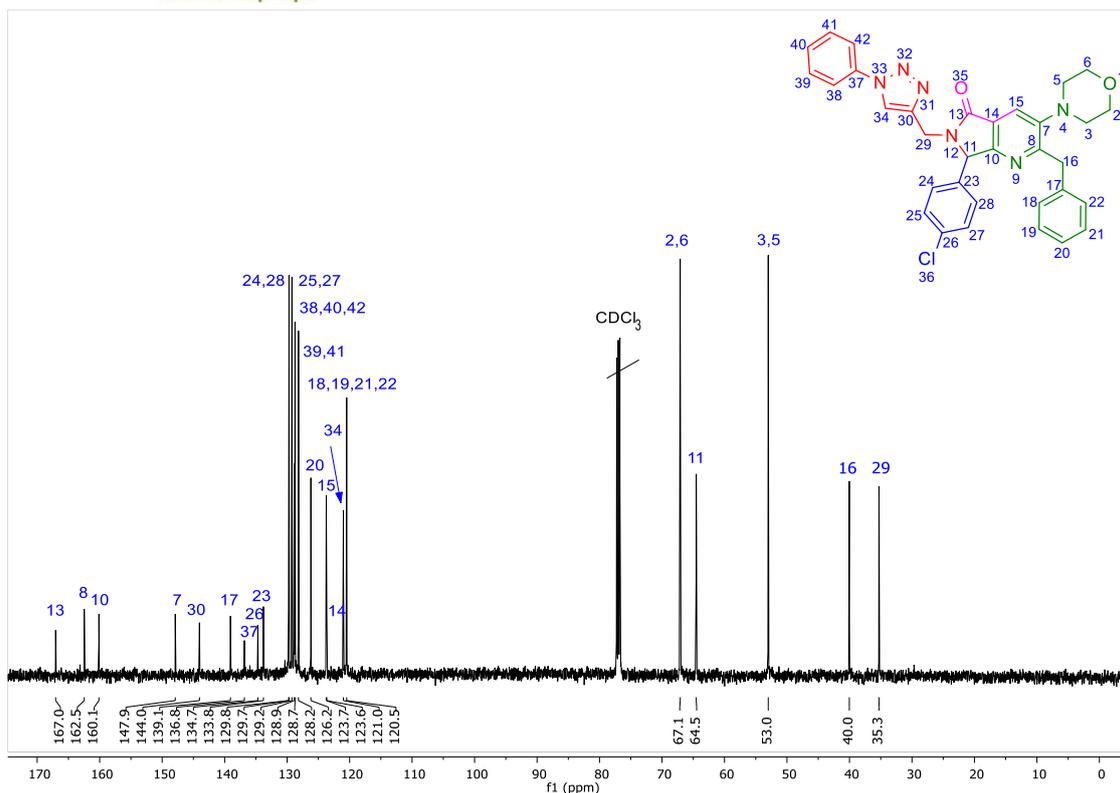


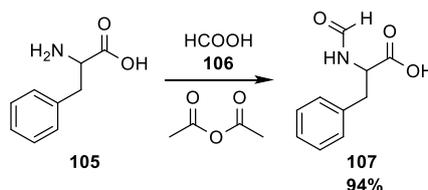
Figura 7. Espectro ^{13}C RMN del poliheterociclo objetivo

Parte experimental

Síntesis del precursor (isonitrilos)

Primera etapa de síntesis para acceder al isonitrilo.

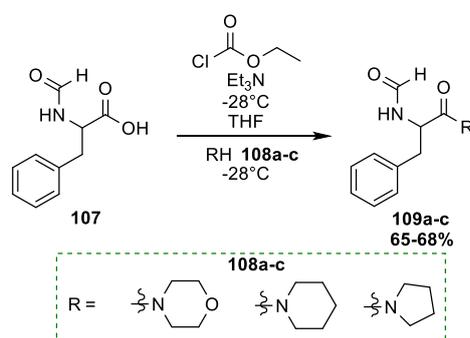
En un matraz de fondo redondo de 250 mL con agitador magnético se disolvieron 4.13 g (1.0 equiv.) de (\pm)-fenilalanina (**105**) en 70 mL de ácido fórmico (**106**) a 0 °C; posteriormente se agregaron gota a gota 17.5 mL (1.2 equiv.) de anhídrido acético a la misma temperatura; una vez finalizada la adición la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente; transcurrido este tiempo se adicionó agua/hielo y se dejó bajo agitación por 15 minutos más; posteriormente se evaporó a sequedad a 80 °C, en esta primera etapa se obtuvo un producto sólido de color blanco con un rendimiento de 94%. (**Esquema 25**)



Esquema 25.- Primera etapa de la síntesis de isonitrilos

Segunda etapa de síntesis para acceder al isonitrilo.

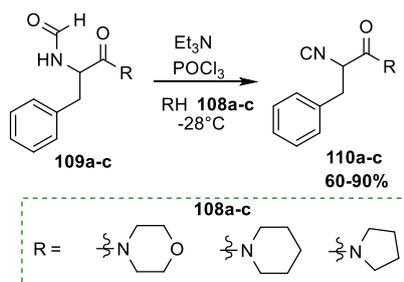
Una solución de 4.5 g (1.0 equiv.) de *N*-formilfenilalanina (**107**) (preparada en la primera etapa) en 80 mL de tetrahidrofurano anhidro con atmósfera de argón a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionaron 2.5 mL (1.0 equiv.) de cloroformiato de etilo y 4.3 mL (1.2 equiv.) de trietilamina manteniendo la temperatura se dejó reaccionar durante 30 minutos con agitación constante; después se agregaron 2.5 mL (1.1 equiv.) de la amina **108a-c**, la mezcla de reacción se agitó por 1 hora manteniendo la temperatura a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$; finalizado este tiempo la reacción continuó a temperatura ambiente y agitación constante durante 16 horas; posteriormente se adicionó una solución saturada de carbonato de potasio; la fase orgánica se extrajo 5 x 20 mL con acetato de etilo y el disolvente se evaporó a sequedad a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ con alto vacío, se obtuvo un líquido viscoso color amarillo con un 65-80% de rendimiento según las diferentes aminas. (**Esquema 26**)



Esquema 26.- Segunda etapa de la síntesis de isonitrilos

Tercera etapa de síntesis para acceder al isonitrilo.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL con agitador magnético se adicionó 4.86 g (1.0 equiv.) de morfolino-*N*-formamida (**109**) (preparada en la segunda etapa) en 90 mL de diclorometano anhidro a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ y atmósfera de nitrógeno; después de 15 minutos se añadieron 12.8 mL (5.0 equiv.) de trietilamina; posteriormente se adicionaron gota a gota 2.6 mL (1.5 equiv.) de oxiclورو de fósforo (POCl_3) la mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ y al término de este tiempo se llevó la reacción a temperatura ambiente; se adicionó una solución saturada de carbonato de potasio para detener la reacción; la fase orgánica se extrajo con diclorometano 5 x 20 mL, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 3:2 de hexano/acetato de etilo para obtener cristales transparentes con 60-90% de rendimiento según las diferentes aminas. (**Esquema 27**)



Esquema 27.- Tercera etapa de la síntesis de isonitrilos

Caracterización

$R_f = 0.4$ (hexano:AcOEt = 3:2)

^1H RMN (500 MHz; CDCl_3): δ 7.38–7.25 (m, 5H), 4.57 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.71–3.55 (m, 3H), 3.45 (ddd, $J = 13.2, 6.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J = 11.5, 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.25–3.18 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 163.4, 159.9, 134.9, 129.3, 128.7, 127.6, 66.3, 65.8, 54.9, 46.2, 42.8, 39.0 ppm.

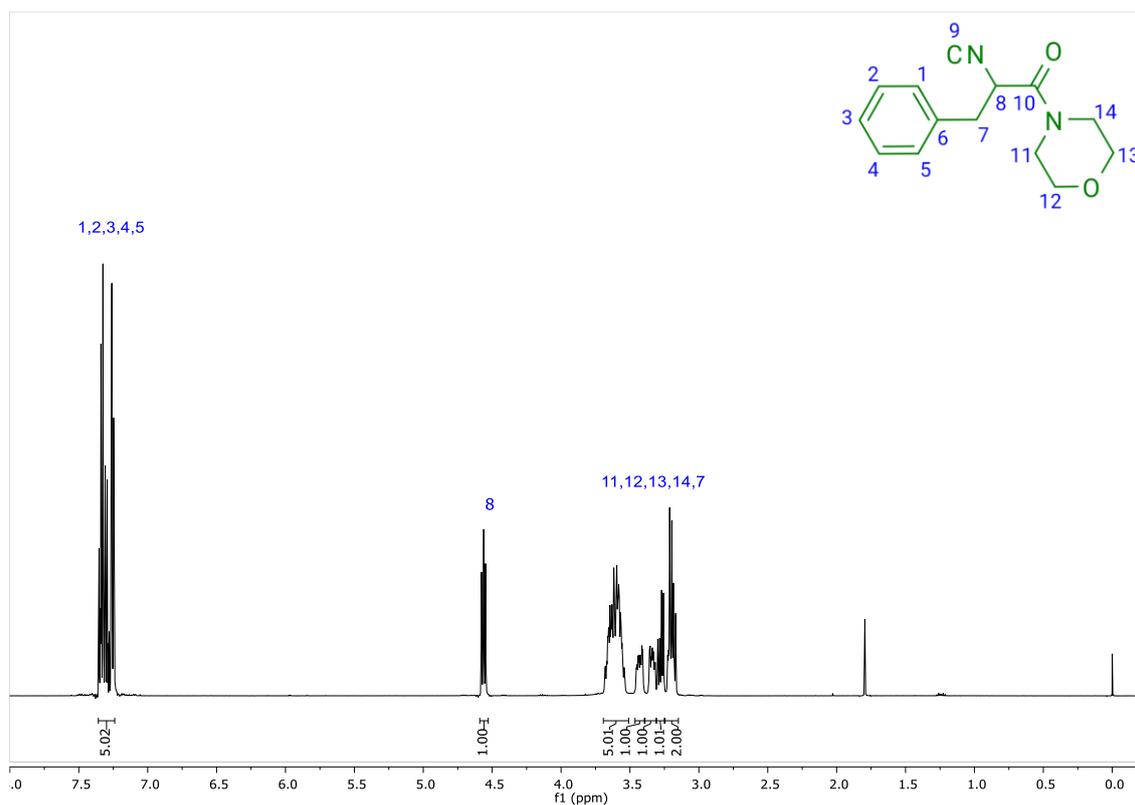


Figura 8. Espectro ^1H RMN del isonitrilo con morfolina

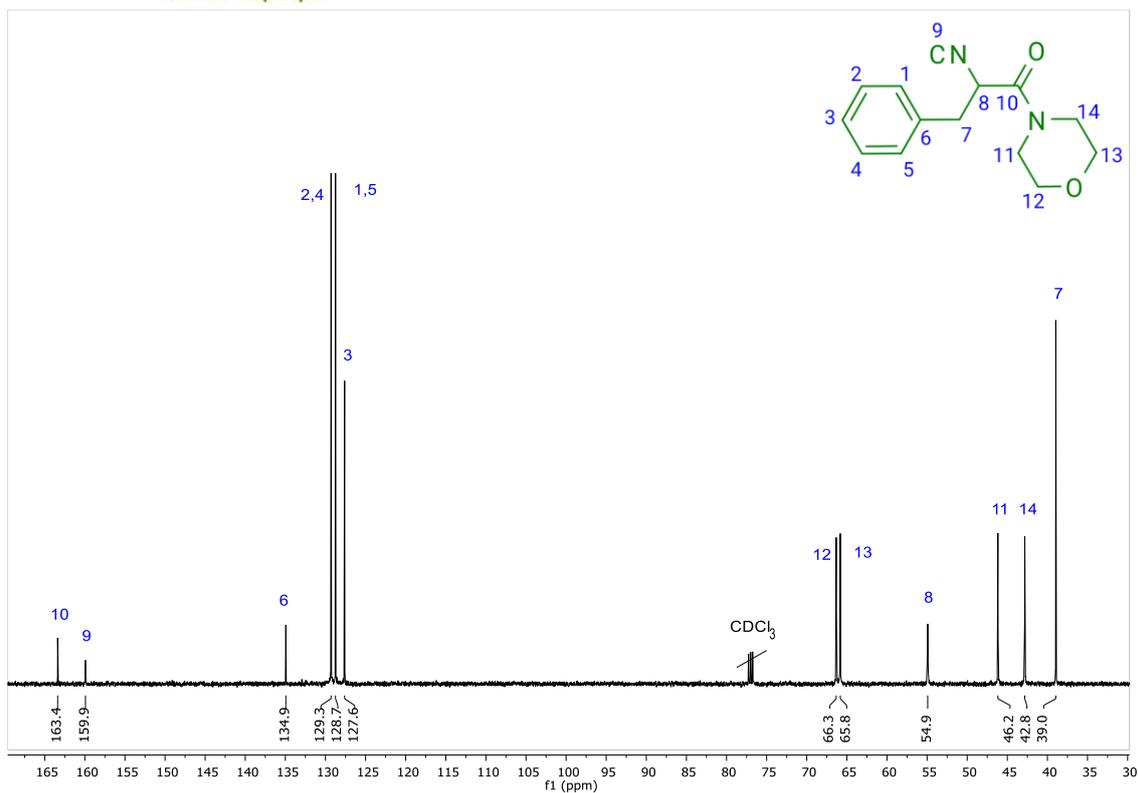
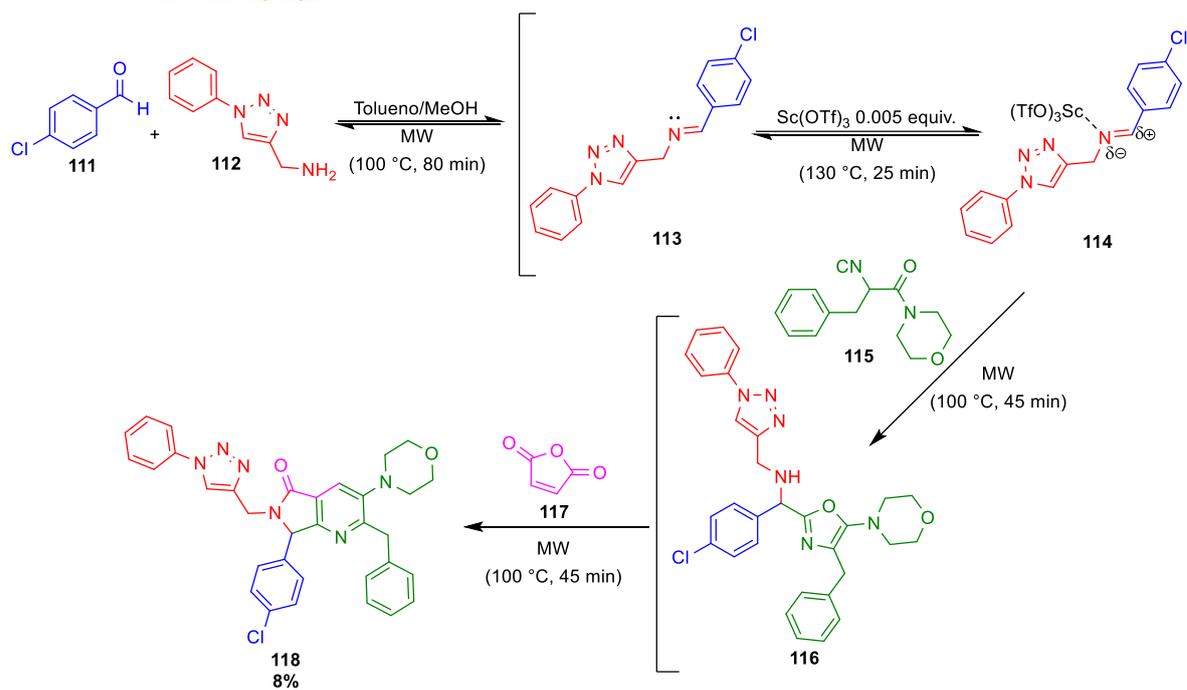


Figura 9. Espectro ^{13}C RMN del isonitrilo con morfolina

Síntesis de la triazolo-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona *vía* reacciones de multicomponentes

Procedimiento para sintetizar uno de los poliheterociclos objetivo:

En un tubo de reacción de microondas se colocan el *p*-Cl-benzaldehído (**111**) (1.0 equiv.) y la triazol-amina (**112**) (1.2 equiv.) se diluyen en 0.5 mL de tolueno y 0.2 ml de metanol; la mezcla se irradia a 100 °C durante 40 minutos 2 veces; se añadió $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.005 equiv.) la mezcla se irradia a 130 °C durante 25 minutos; se agrega el isonitrilo de morfolina (**115**) (1.3 equiv.) la mezcla se irradia a 100 °C durante 45 minutos; se añade el anhídrido maleico (**117**) (1.5 equiv.) la mezcla de reacción se irradia en las mismas condiciones y se obtiene un líquido color café claro, el crudo se purifica en TLC preparativa usando con una mezcla 3:1 Hex-AcOEt como fase móvil; se lleva a sequedad y se vuelve a migrar con otra mezcla 3:1 Hex-AcOEt como fase móvil; se lleva a sequedad y se realiza una última migración con una mezcla 1:1 Hex-AcOEt como fase móvil metiéndose la placa tres veces a la fase y posteriormente se lleva a sequedad, la recuperación del producto con acetona y evaporación del disolvente permitió la obtención del compuesto esperado con un rendimiento de 8%. (**Esquema 28**)



Esquema 28.- Síntesis del poliheterociclo objetivo 137

Para garantizar la identidad de este nuevo producto se caracterizó por sus propiedades fisicoquímicas (factor de retención por cromatografía en capa fina, solubilidad) y por sus propiedades espectroscópicas mediante el uso de técnicas como espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en una ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$) y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC y HMBC de ^{15}N).

A continuación se muestra el espectro $^1\text{H RMN}$, $^{13}\text{C RMN}$ y bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) y la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) del poliheterociclo objetivo asignados.

Caracterización

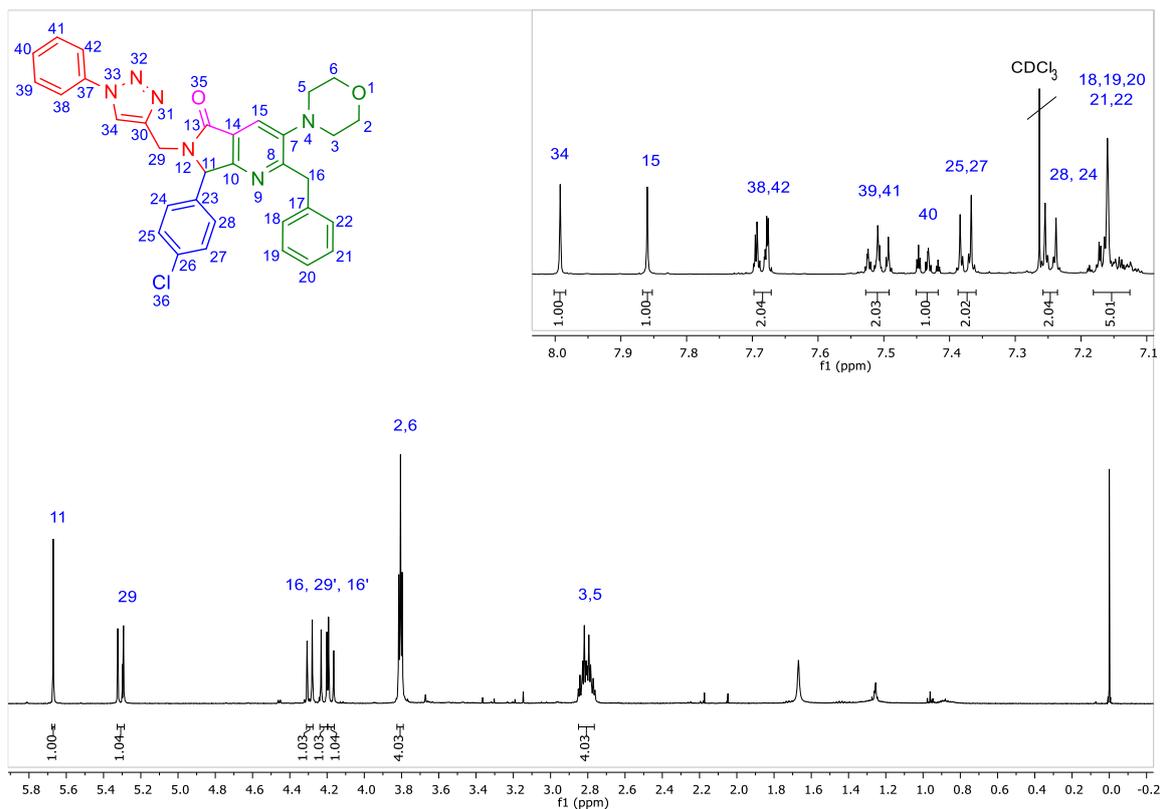


Figura 10. Espectro ¹H RMN del poliheterociclo

Producto. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H, H-34), 7.86 (s, 1H, H-15), 7.68 (m, 2H, H-38, 42), 7.51 (m, 2H, H-39, 41), 7.44 (m, 1H, H-40), 7.37 (m, 2H, H-25,27), 7.25 (m, 2H, H-24,28), 7.16 (m, 5H, H-18,19,20,21,22), 5.67 (s, 1H, H-11), 5.31 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H, H-29), 4.29 (d, *J* = 13.89 Hz, 1H, H-16), 4.22 (d, *J* = 15.31 Hz, 1H, H-29), 4.18 (d, *J* = 13.82 Hz, 1H, H-16), 3.81 (t, *J* = 4.57 Hz, 4H, H-2,6), 2.81 (m, 4H, H-3,5).

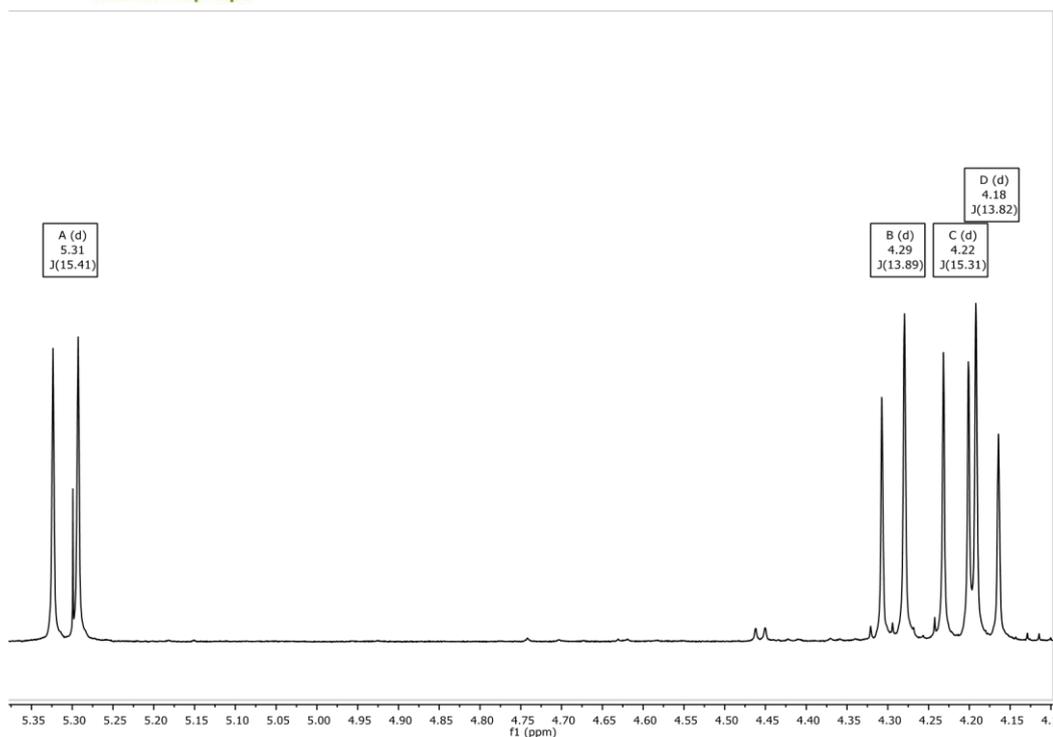


Figura 11. ^1H RMN ampliación del poliheterociclo

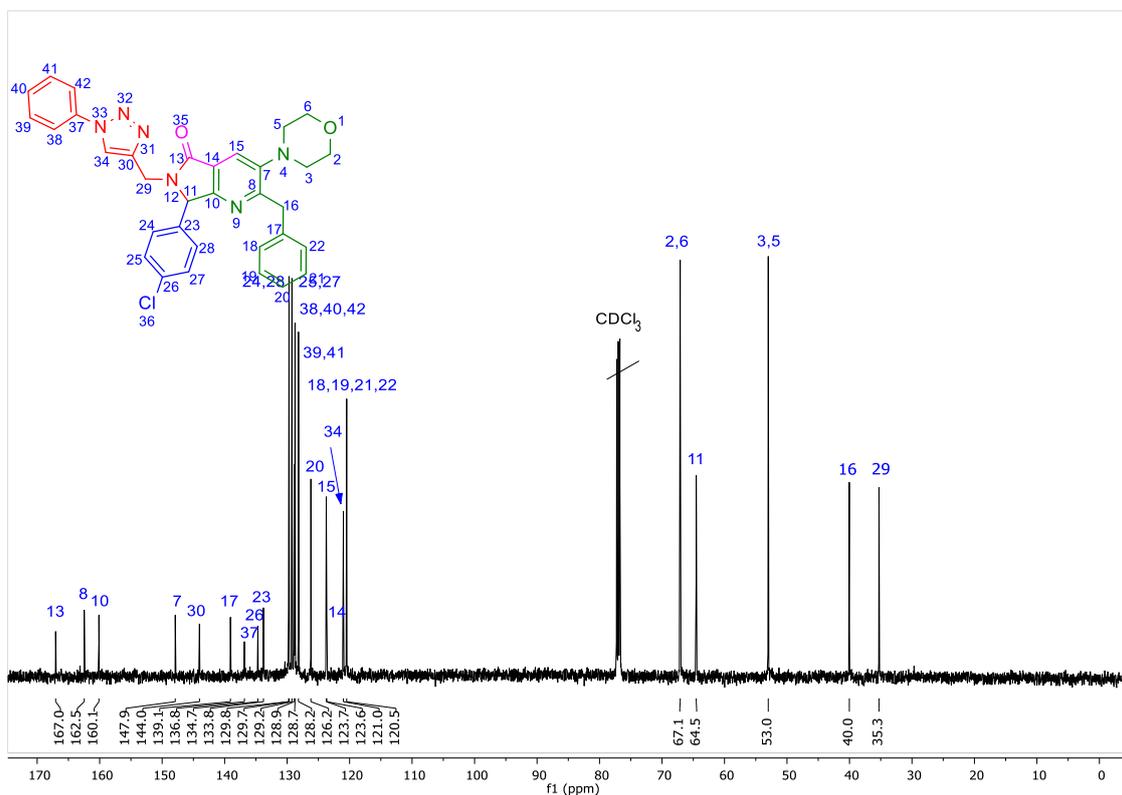


Figura 12. Espectro ^{13}C RMN del poliheterociclo

Producto. ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C-13), 162.5 (C-8), 160.1 (C-10), 147.9 (C-7), 144.0 (C-30), 139.1 (C-17), 136.8 (C-37), 134.7 (C-26), 133.8 (C-23), 129.7 (C-24,28), 129.2 (C-25,27), 128.8 (C-38,40,42), 128.2 (C-39,41), 126.2 (C-20), 123.7 (C-15), 123.6 (C-14), 121.0 (C-34), 120.5 (C-18,19,21,22), 67.1 (C-2,6), 64.5 (C-11), 53.0 (C-3,5), 40.0 (C-16), 35.3 (C-29).

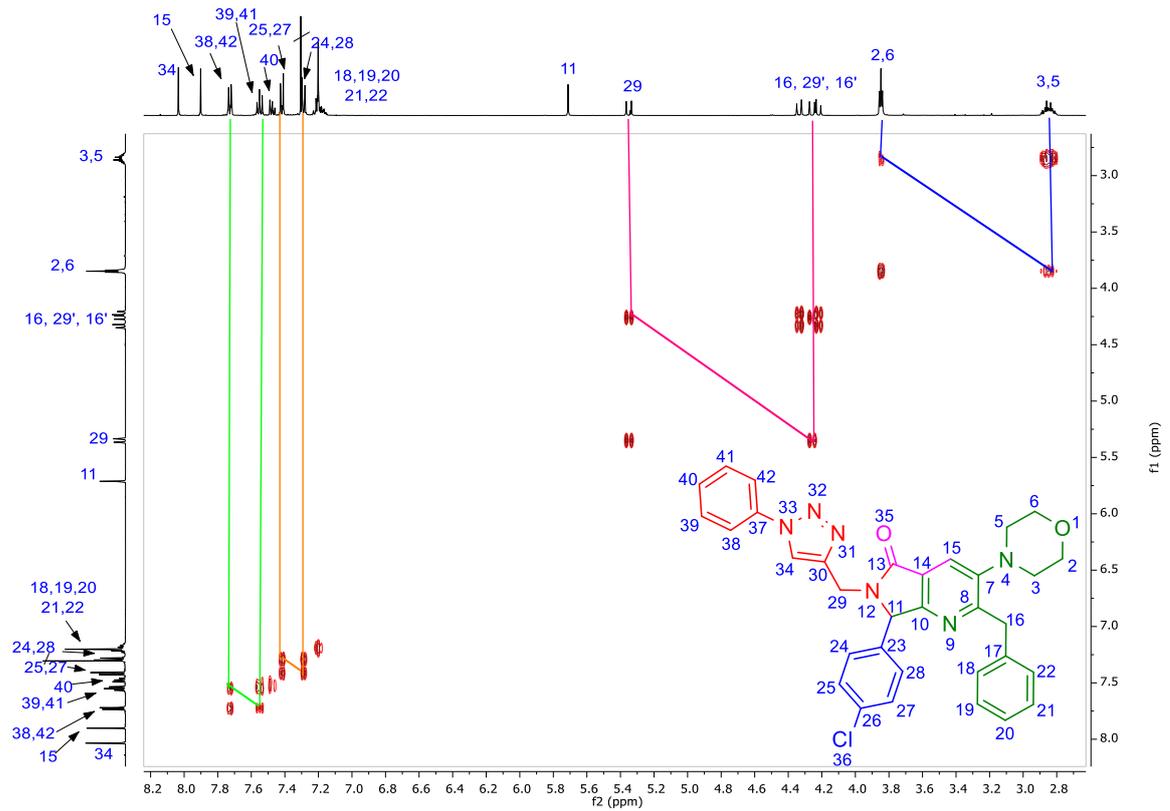


Figura 13. COSY RMN del poliheterociclo

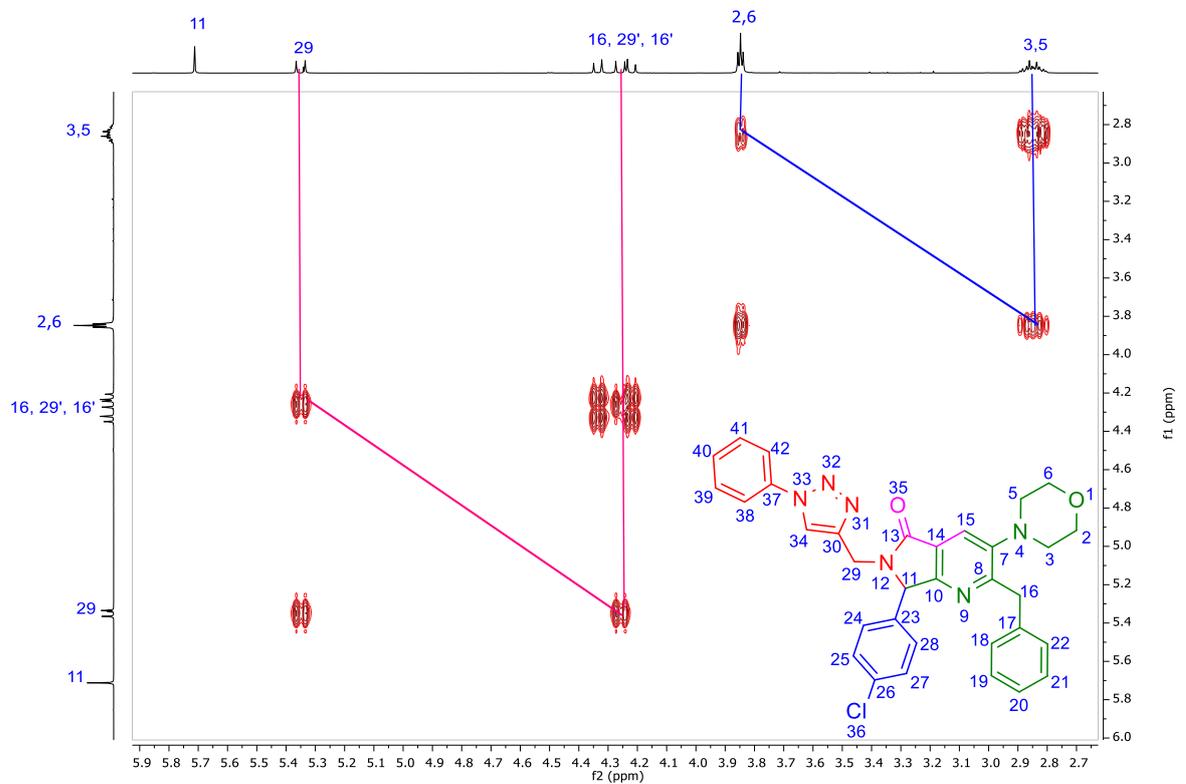


Figura 14. COSY RMN ampliación del poliheterociclo

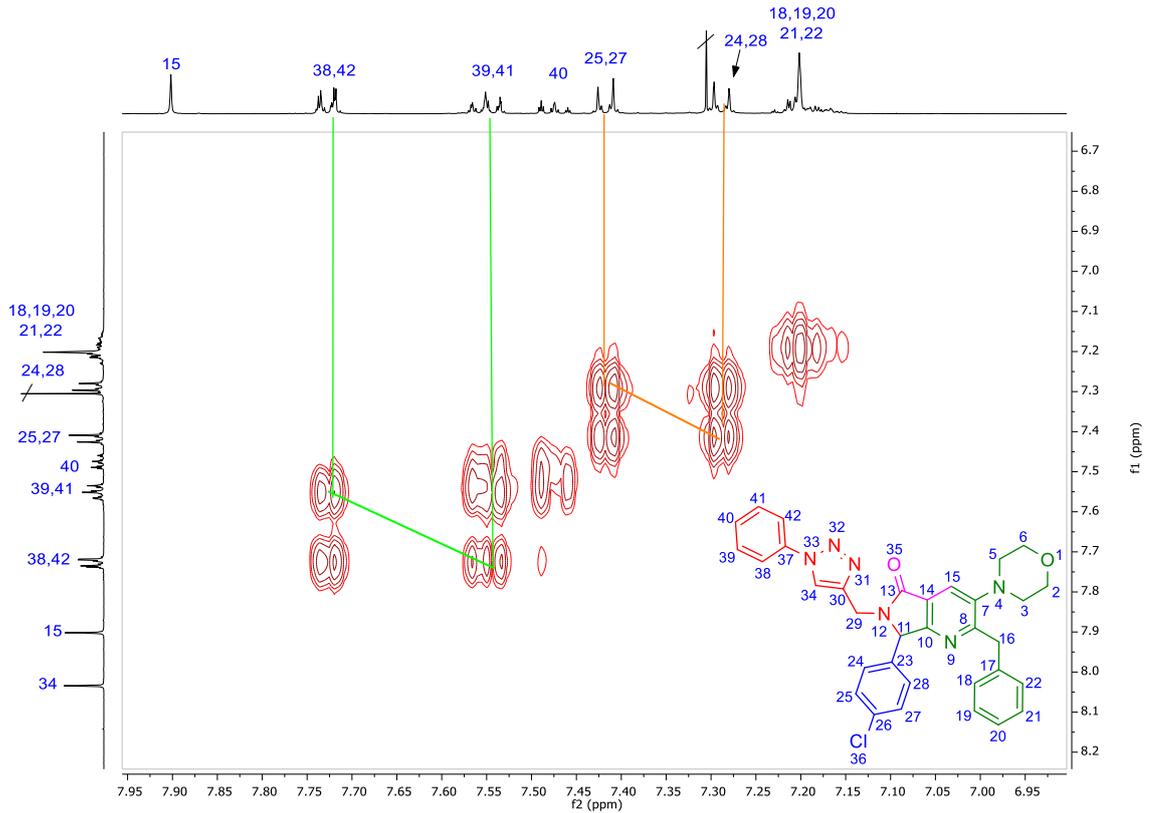


Figura 15. COSY RMN ampliación del poliheterociclo

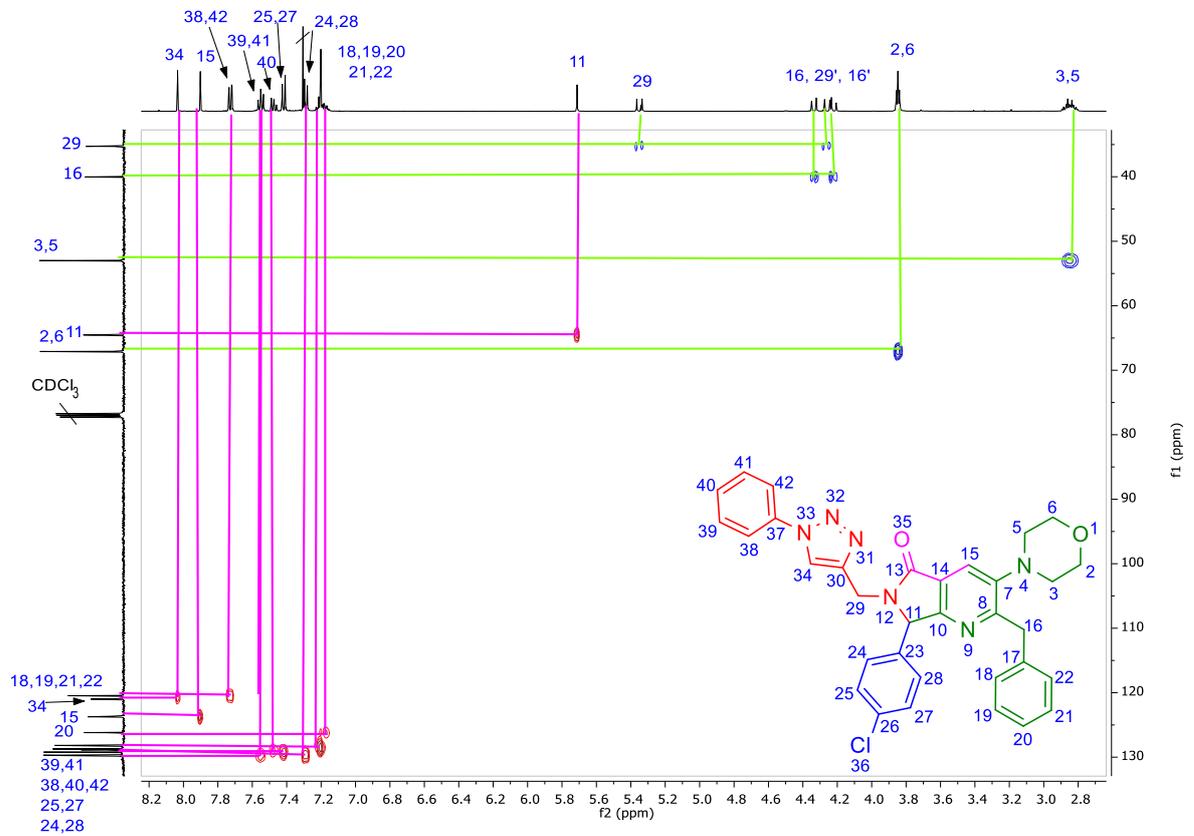


Figura 16. HSQC RMN del poliheterociclo

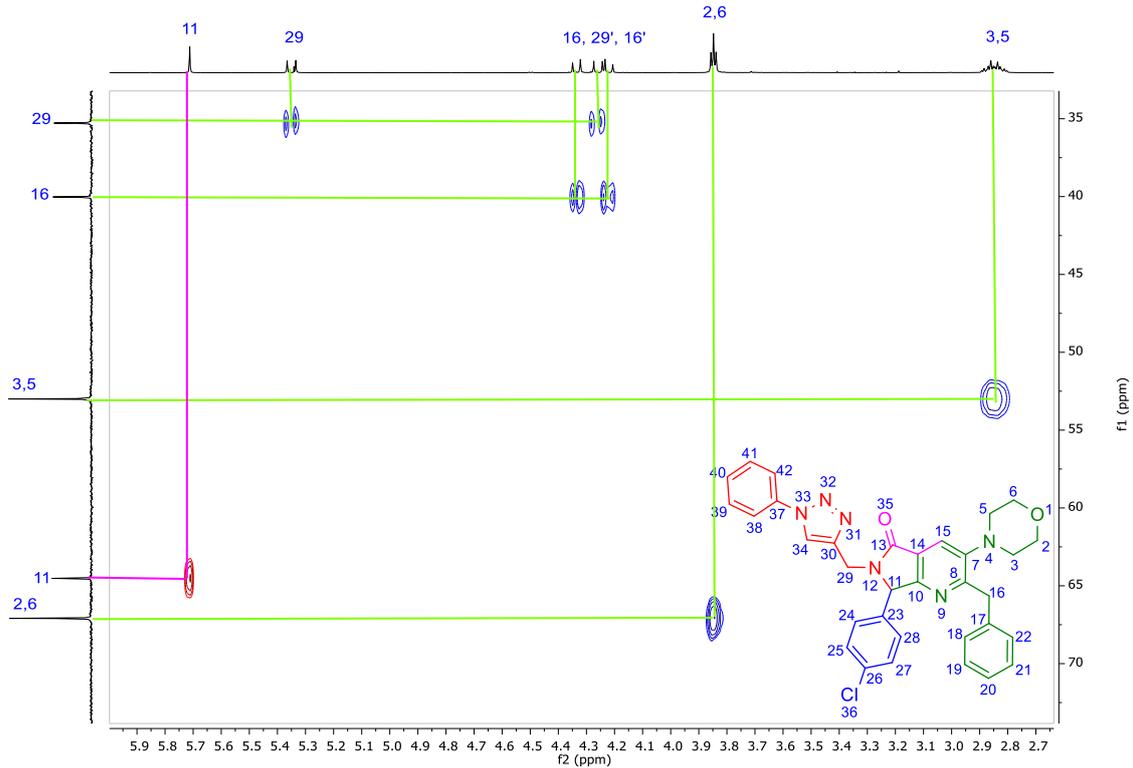


Figura 17. HSQC RMN ampliación del poliheterociclo

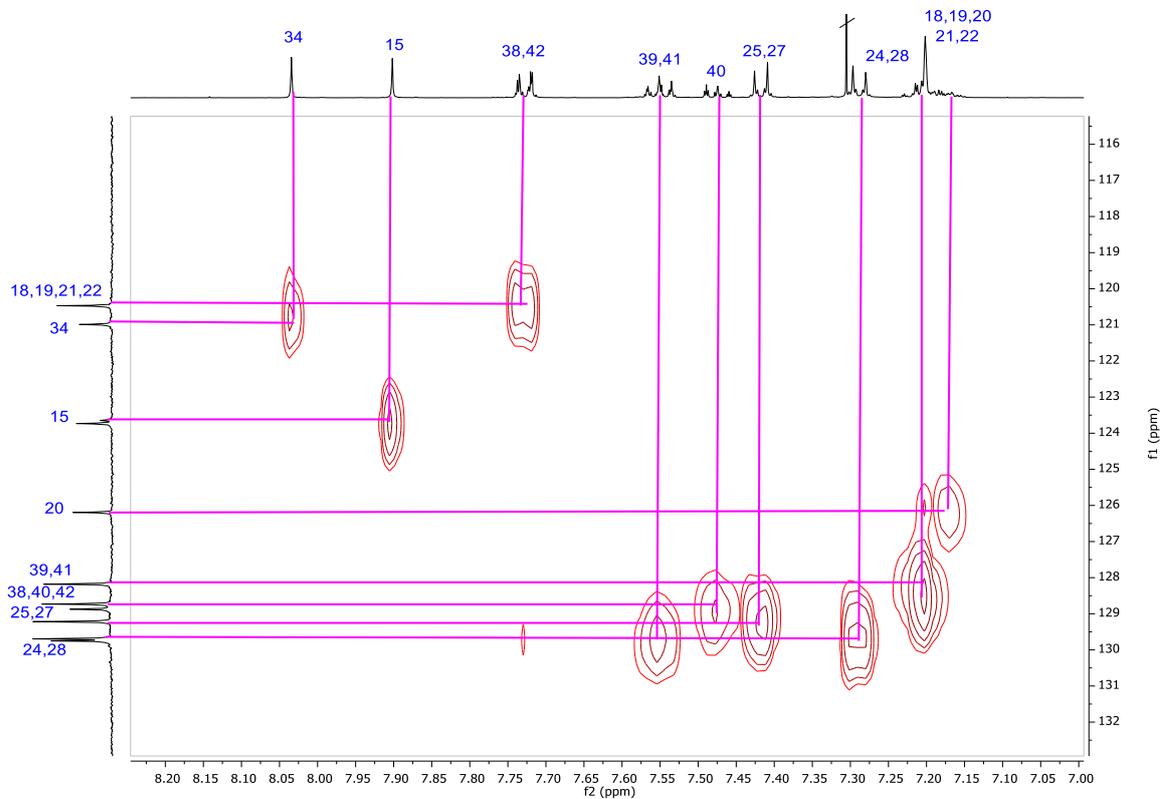


Figura 18. HSQC RMN ampliación del poliheterociclo

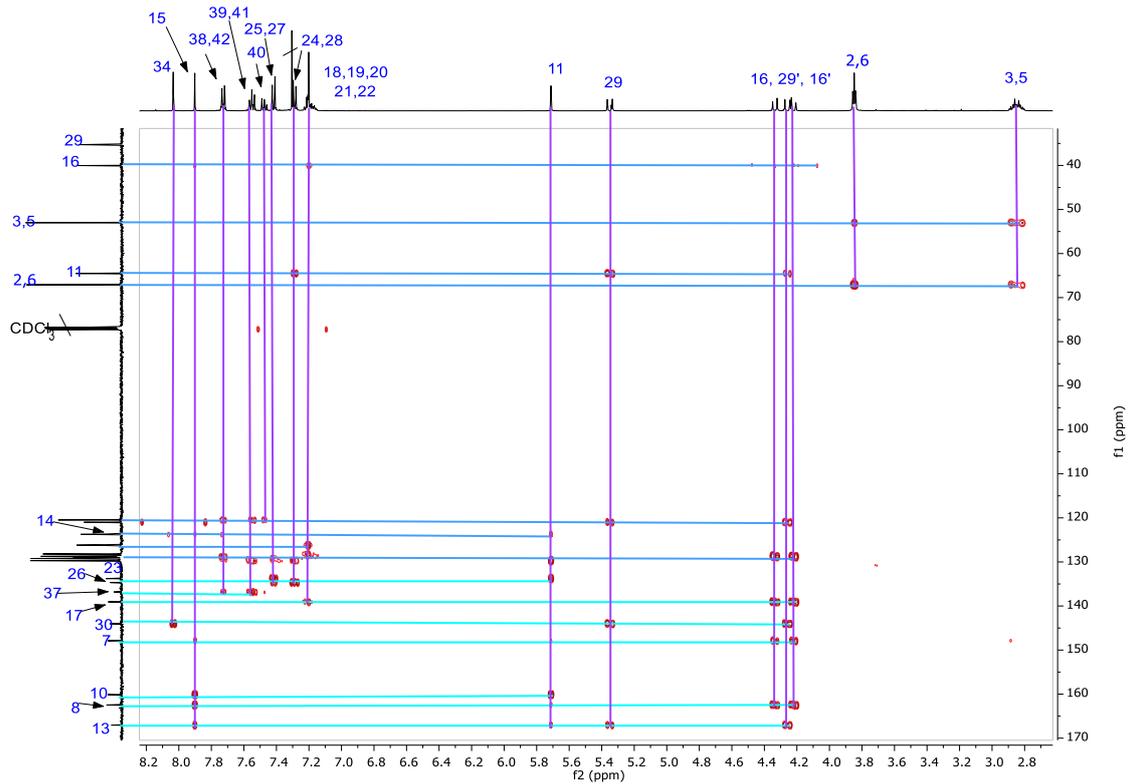


Figura 19. HMBC RMN del poliheterociclo

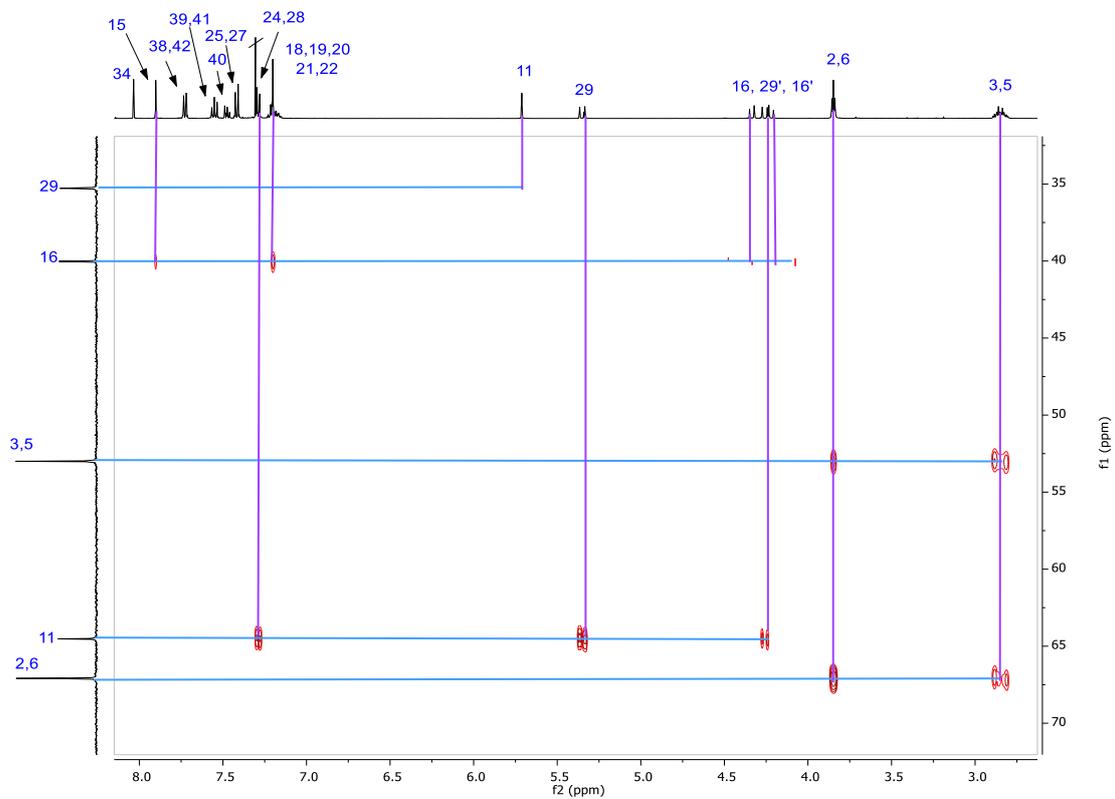


Figura 20. HMBC RMN ampliación del poliheterociclo

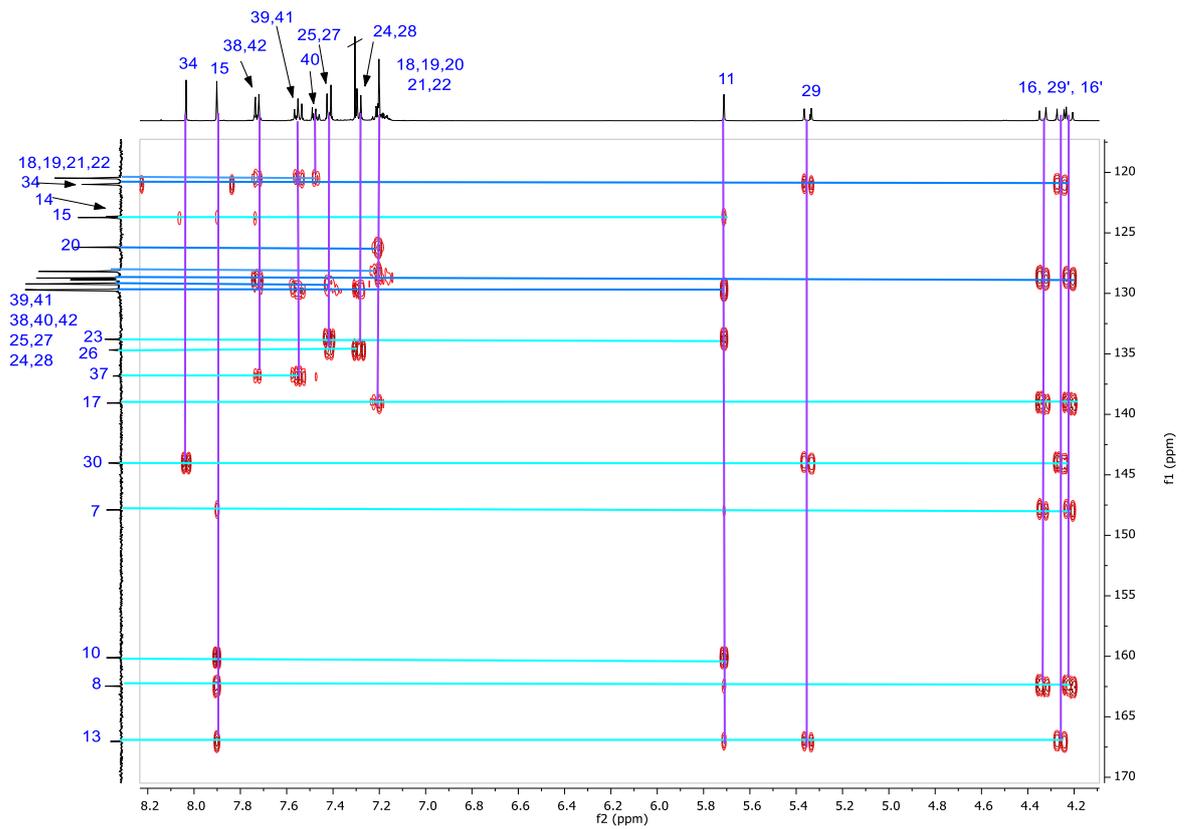


Figura 21. HMBC RMN ampliación del poliheterociclo

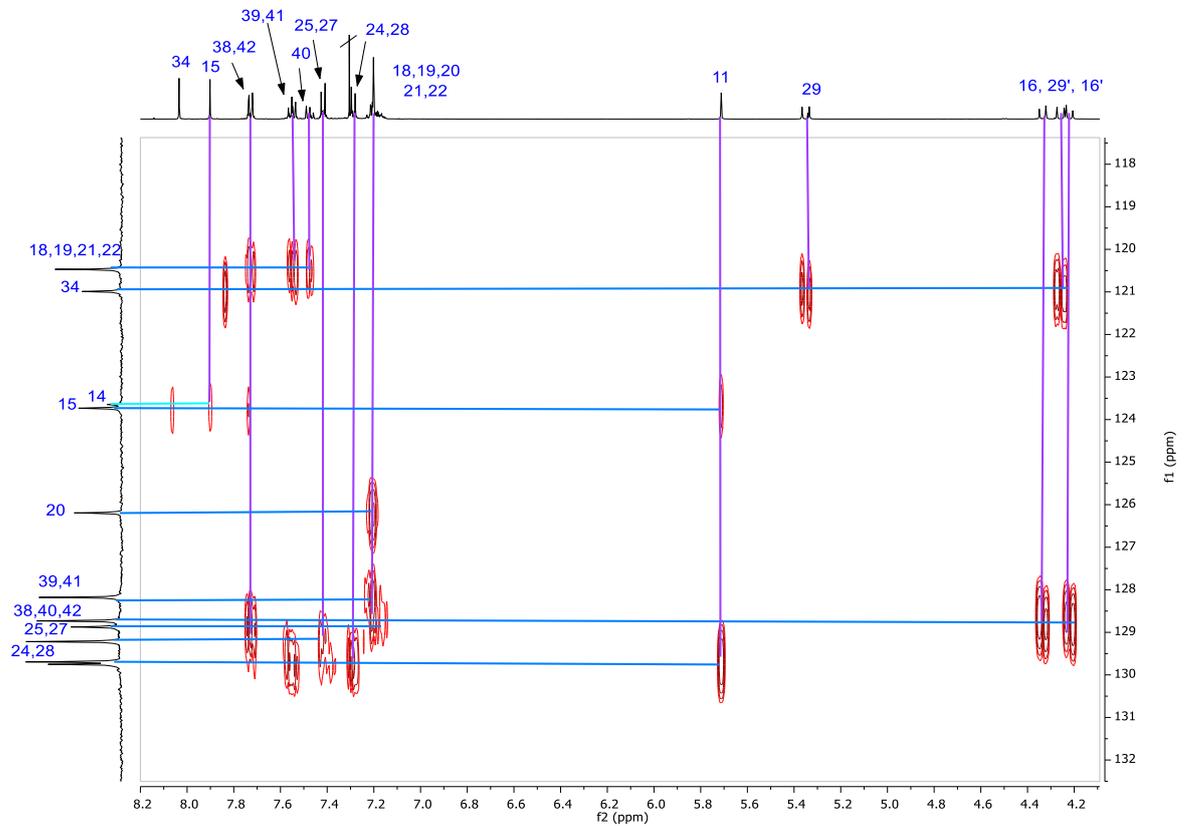


Figura 22. HMBC RMN ampliación del poliheterociclo

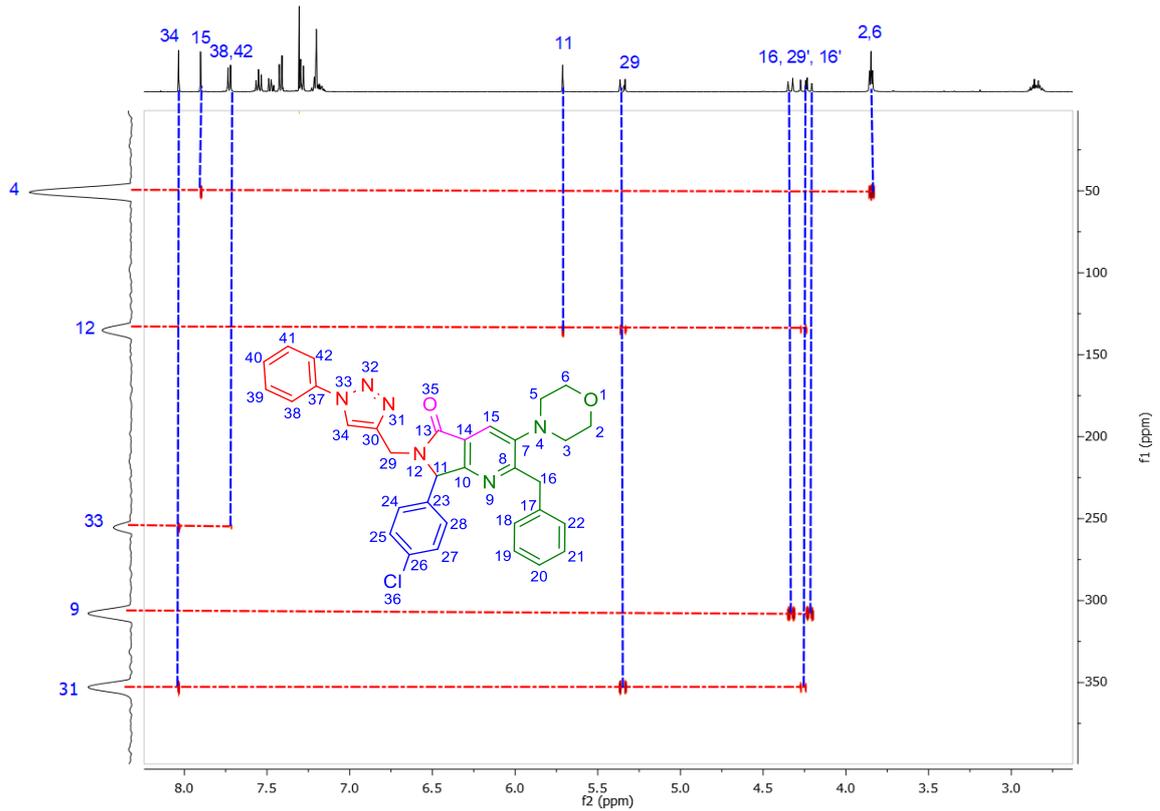


Figura 23. HMBC de ^{15}N RMN del poliheterociclo

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Charging Voltage	0 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

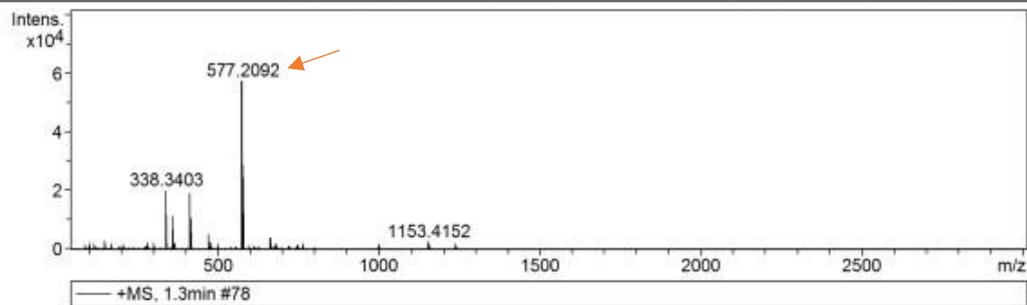


Figura 24. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) del poliheterociclo

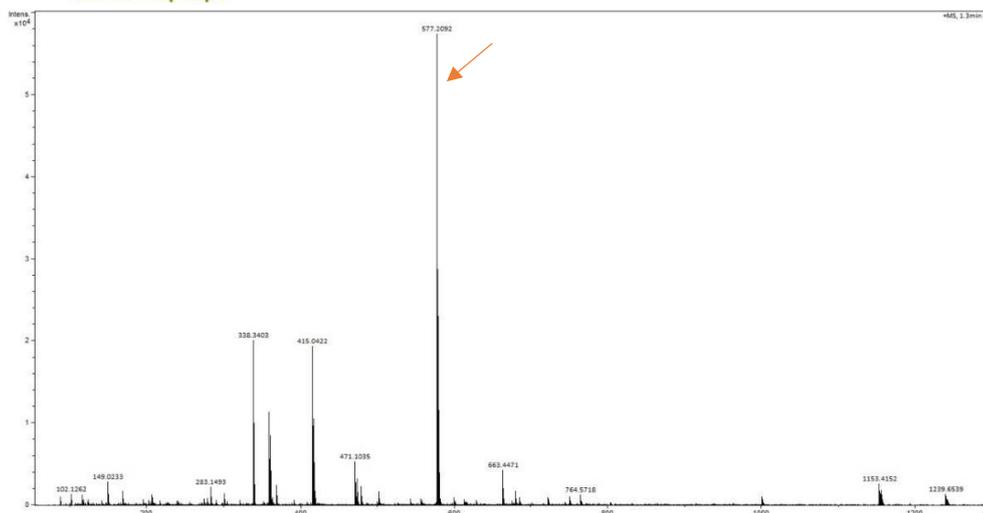


Figura 25. Grafica de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) del poliheterociclo

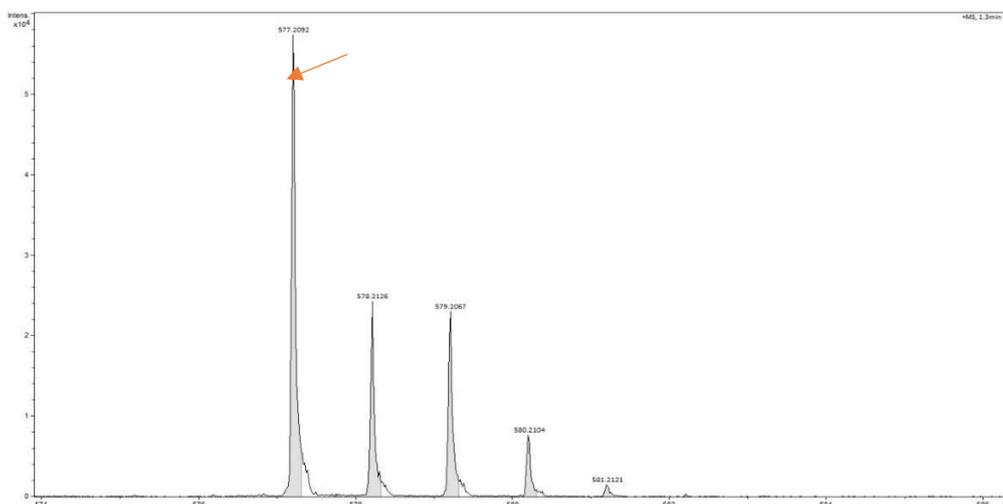


Figura 26. Ampliación de grafica de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) del poliheterociclo

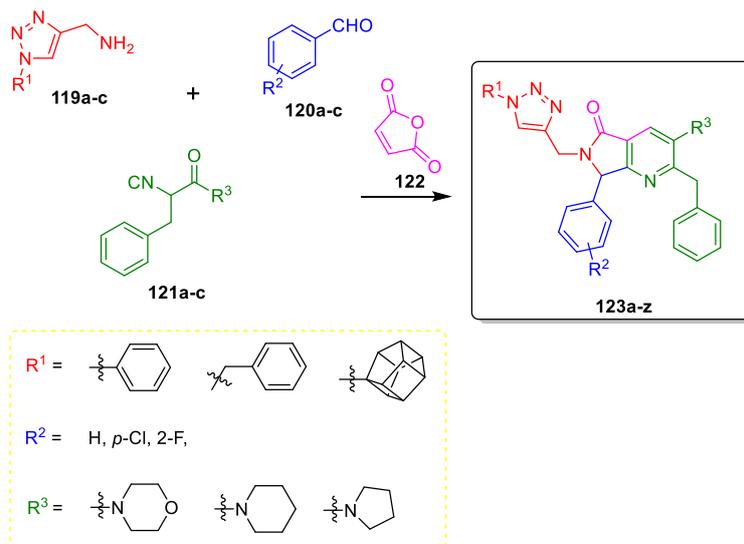
Conclusiones

- Mediante una RMC se pudo acceder de forma directa a una molécula poliheterocíclica con uno de los materiales de partida previamente funcionalizado.
- El rendimiento obtenido fue bajo; sin embargo, si se considera la complejidad molecular del producto y que solo se requirió de una etapa experimental para su síntesis y aislamiento con la formación de varios enlaces, el rendimiento resulta ser bastante bueno.
- La síntesis descrita por Gámez-Montaño y colaboradores se realizó en dos etapas; primero una MCR y después una CuAAC con un reactivo funcionalizado. La metodología basada en MCRs que se implementó en el presente proyecto involucró el uso de un

reactivo heterocíclico previamente funcionalizado con el grupo amino. Ambas metodologías siguieron un enfoque diferente de las MCR en química heterocíclica.

Perspectivas

- Se continuará con la síntesis de la serie completa de los poliheterociclos con otros componentes para obtener una quimioteca más amplia.



Esquema 29.- Síntesis general.

- Se enviarán los productos finales a evaluar contra Zika, Chikungunya, Dengue y SARS-CoV-2 ya que pudieran presentar actividad debido a que poseen un núcleo estructural basado en un producto natural.
- Se preparará la triazol-amina dentro del grupo de investigación para ampliar la quimioteca.
- Se continuará trabajando en la redacción de un artículo Molbank de la molécula objetivo: 2-benzyl-7-(4-chlorophenyl)-3-morpholino-6-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one, y en un review titulado: Ugi-4CR based synthesis of heterocyclic compounds: A review. (Ver apéndice al final de la tesis)

Referencias

1. Unverferth, K.; Arnold, T.; Lankau, H.-J.; Rostock, A.; Tober, C.; Dost, R.; Rundfeldt, C.; Gasparic, A. From PCT Int. J. Appl. **2002**, WO 2002018381 A1 20020307.

2. Chang, H.-F.; Chapdelaine, M.; Dembofsky, B. T.; Herzog, K. J.; Horchler, C.; Schmiesing, R. J. *From PCT Int. J. Appl.* **2008**, WO 2008155572 A2 20081224.
3. Devasthale, P.; Wang, Y.; Wang, W.; Fevig, J.; Feng, J.; Wang, A.; Harrity, T.; Egan, D.; Morgan, N.; Cap, M.; Fura, A.; Klei, H. E.; Kish, K.; Weigelt, C.; Sun, L.; Levesque, P.; Moulin, F.; Li, Y.; Zahler, R.; Kirby, M. S.; Hamman, L. G. J. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 7343.
4. Kommidi, H.; Guo, H.; Nurili, F, J. *Med Chem.* **2018**, *61*, 4256.
5. Lopes, S. M. M.; Novais, J. S.; Costa, D. C. S.; Castro, H. C.; Figueiredo, A. M. S.; Ferreira, V. F.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; da Silva, F. de C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1010.
6. Cheng, H.; Wan, J.; Lin, M. I.; Liu, Y.; Lu, X.; Liu, J.; Xu, Y.; Chen, J.; Tu, Z.; Cheng, Y. S. E.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2144.
7. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
8. Montañó, M. D. R. G.; Surqué, L. A. P., *Jóvenes en la Ciencia* **2021**, *10*.
9. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3168.
10. Townes, C.H.; Schawlow, A.L. *Microwave Spectroscopy*. Dover Publications **1975**, ISBN: 048661798X.
11. Hayes, BL. *Aldrichimica Acta*, **2004**, *37*, 66.
12. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
13. Hantzsch, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *215*, 1.
14. Gutierrez, L. F.; Prieto, G. A. *Inv. Jov.* **2016**, *3*, 5.
15. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
16. Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 6937.
17. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
18. Allochio, J.F.; Fiorot, R.G.; Lacerda Jr, V.; dos Santos, R.B.; Vanini, G.; Romão, W.; Greco, S.J. *Coloides y comunicaciones científicas de interfaz.* **2015**, *4*, 14.
19. Ugi, I.; Werner, B. and Dömling, A. *Molecules.* **2003**, *8*, 53.
20. Lygin, AV and Meijere, A. *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 9094.
21. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
22. Ugi, I. *Chem Berichte.* **1959**, *92*, 1864.
23. Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *28*, 8444.
24. Huisgen, R.; Stangl, H.; Sturm, H. J.; Wugenhofer, H. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 368.
25. Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, K. *Angew. Chem.* **2002**, *14*, 2708.
26. Díaz, D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. *Angew. Chem.* **2008**, *3*, 173.
27. Ibarra, I. A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Biomol Chem.* **2018**, *16*, 1402.

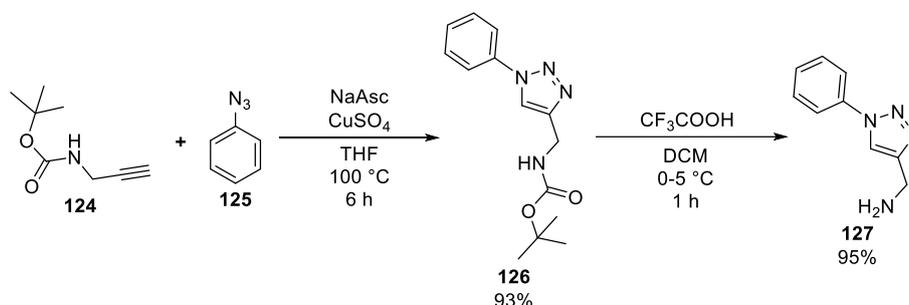
28. Flores-Reyes, J. C.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5460.
29. Zamudio-Medina, A.; García-González, A.; Herrera-Carrillo, G.; Zárate-Zárate, D.; Benavides-Macías, A.; Tamariz, J.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Molecules.* **2018**, *23*, 763.
30. Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5245.
31. González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R.; Islas-Jácome, A.; Cárdenas-Galindo, L.; Jerezano, A.; Tamariz, J. *Synlett.* **2012**, *23*, 2951.
32. Vázquez-Vera, Ó.; Sánchez-Badillo, J. S.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, M. A.; Pharande, S. G.; Cortes-García, C. J.; González-Zamora, E. *Org. Biomol Chem.* **2017**, *15*, 2363.
33. Rentería-Gómez, M. A.; Islas-Jácome, A.; Pharande, S. G.; Vosburg, D. A.; Gámez-Montaño, R. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 546.
34. Zhu, J.; Fayol, A.; Housseman, C.; Sun, X.; Janvier, P.; Bienaymé, H. *Synthesis.* **2005**, *01*, 161.

Anexo

Síntesis del precursor (triazol-amina)

La colaboración con el Dr. Daniel Canseco de la Universidad Autónoma Chapingo (UACH) permitió que se tuvieran a disposición aproximadamente 1.2 g de triazol amina para realizar la parte experimental del proyecto.

Para la síntesis de (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (**127**), mediante una reacción de clic, la propargilamina protegida con N-Boc (**124**) disponible comercialmente se hace reaccionar con azidobenceno (**125**) para obtener el correspondiente carbamato de *tert*-butilo ((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo) (**126**). A continuación, utilizando ácido trifluoroacético, este último se desprotege justo antes de ser utilizado para dar la (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (**127**), con un rendimiento global del 88% (**Esquema 30**).



Esquema 30.- Síntesis de la triazol-amina **127** (realizada por el Dr. Daniel Canseco en la UACH)

Síntesis reportada por el Dr. Daniel Canseco (parte experimental):

Para la síntesis de 1-Fenil-4-*tert*-butil-metilcarbamato-1,2,3-triazol. En una mezcla de agua 7 mL y THF 7 mL se suspendieron fenil azida (800 mg, 4.9 mmol) y una disolución de prop-2-linilcarbamato de *t*-butilo recién sintetizado (798 mg, 4.9 mmol) en THF 7 mL; se añadieron ascorbato sódico (194 mg, 1.0 mmol) y CuSO₄ (24 mg, 0.1 mmol) la mezcla se agitó durante 6 h a 100 °C; se evaporaron todos los volátiles y el residuo se extrajo con DCM 2 × 100 mL; las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O 2 × 100 mL y salmuera 2 × 30 mL; se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad; el residuo se lavó con pentano 300 mL obteniéndose un sólido blanquecino (1.45 g, 93 %).

Para la síntesis de 1-fenil-4-metilamina-1,2,3-triazol. Se disolvió 1-fenil-4-*tert*-butil-metilcarbamato-1,2,3-triazol (1000 mg, 3.6 mmol) en 100 mL de DCM anhidro a 0-5 °C; a continuación se añadió lentamente gota a gota ácido trifluoroacético (2.080 mg, 1.400 µL, 3.6 mmol) la mezcla se agitó durante 1 h a 0-5 °C y después la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche; se evaporaron todos los volátiles y el residuo se extrajo con DCM 2 × 100 mL; las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O 2 × 50 mL y salmuera 2 × 30 mL; se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad; el residuo se lavó con pentano 300 mL resultando un sólido blanco muy higroscópico con rendimiento del 59%.

A continuación, se muestra la interpretación de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de la triazolamina. Para el caso del espectro de ^1H -RMN, a campo bajo en la primera señal en 8.77 ppm se encuentra un singlete que corresponde al metino del anillo del triazol, en 8.57 ppm hay un singlete que pertenece a los dos protones de la amina, entre 7.90-7.54 ppm tres multipletes que corresponden al anillo aromático (2, 4, 1, 5, 3) y por último en 4.30 ppm un singlete que pertenece a los dos protones del metileno 9. (**Figura 27**)

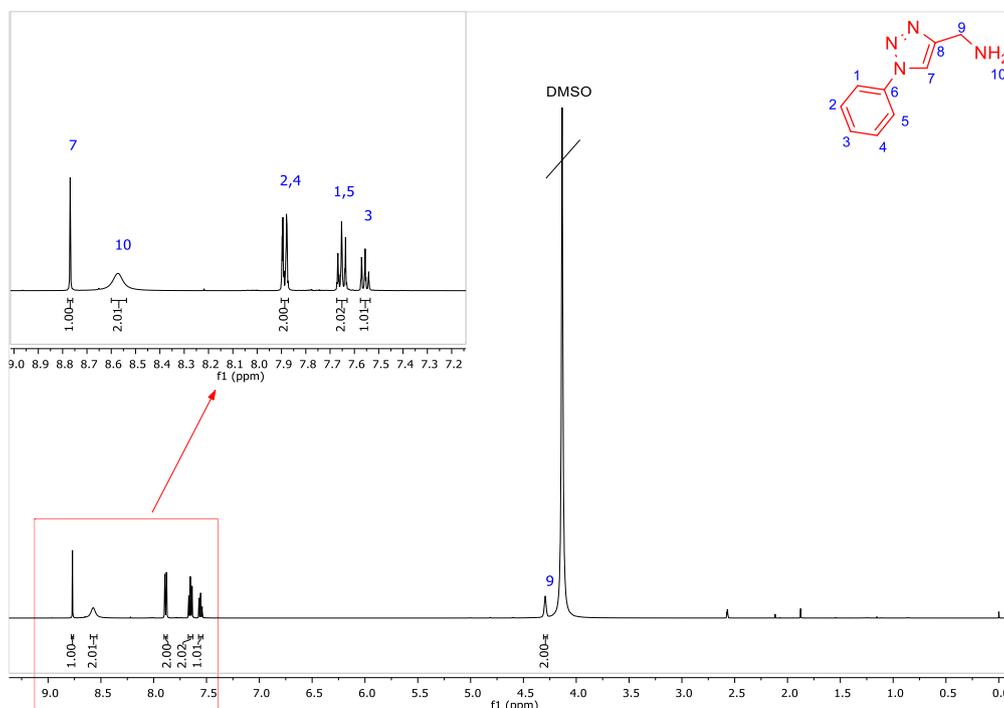


Figura 27. Espectro ^1H RMN de triazol amina

En el espectro de ^{13}C -RMN de la triazol amina se puede observar a campo bajo un pico en 141.6 ppm correspondiente al carbono cuaternario número 6 del anillo aromático, en 136.8 ppm se encuentra el carbono cuaternario número 8 del triazol, seguido de 130.5 ppm el cual pertenece a dos de los carbonos del anillo aromático, a 129.6 ppm se encuentra el carbono del metino número 7 del triazol, en 123.2 y 120.7 ppm corresponde a los carbonos 3, 2 y 4 del anillo aromático respectivamente y en 34.4 ppm el carbono del metileno número 9. (**Figura 28**)

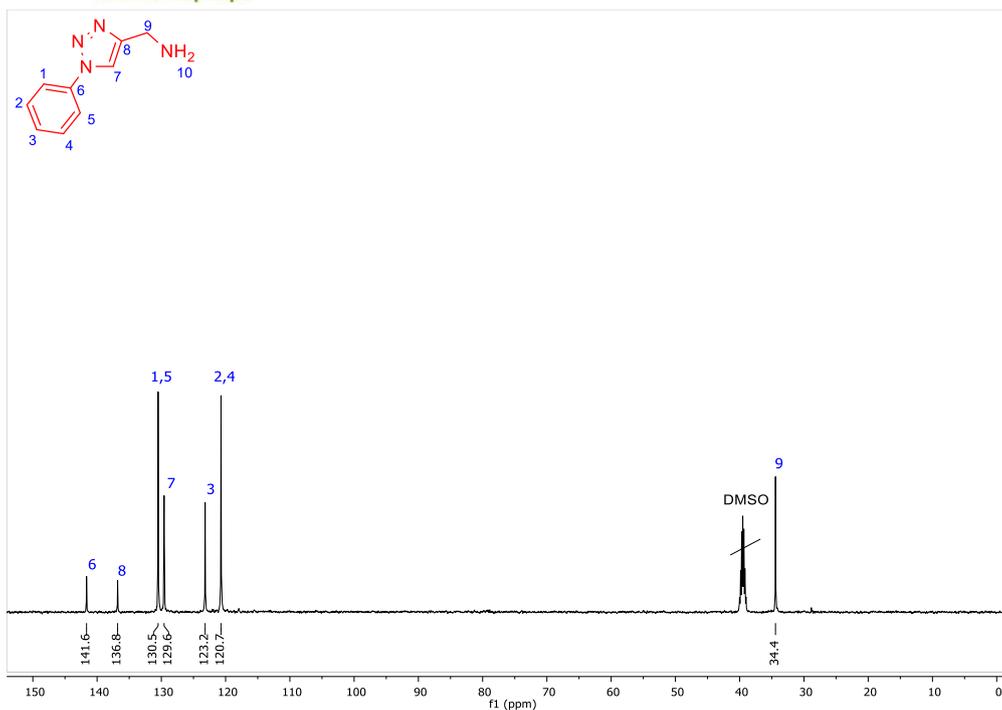


Figura 28. Espectro ^{13}C RMN de triazol amina

Caracterización

^1H RMN (500 MHz, 6d -DMSO): δ 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.90–7.87 (m, 2H), 6.67–7.63 (m, 2H), 7.58–7.54 (m, 1H), 4.30 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, 6d -DMSO): δ 141.6, 136.8, 130.5, 129.6, 123.2, 120.7, 34.4 ppm.

Redacción de un artículo Molbank de la molécula objetivo: 2-benzyl-7-(4-chlorophenyl)-3-morpholino-6-((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one.



Short Note

2-benzyl-7-(4-chlorophenyl)-3-morpholino-6-((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one

Perla Iñás-Jácome ¹, Cecilia García-Falcón ², Sandra L. Castañón-Alonso ³, Daniel Carrasco-González ^{1,4}, Eduardo González-Zamora ^{1,5}, and Alejandro Iñás-Jácome ^{1,6}

- ¹ Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Francisco de Arce 360, Cal. Reyes de Heredia 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México; perma22@gmail.com (P.I.-J.);
- ² Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Francisco de Arce 360, Cal. Reyes de Heredia 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México; ceval@ayb.izt.uam.mx (C.G.-F.);
- ³ Laboratorio de Investigaciones en Termodinámica, Unidad de Investigaciones en Termodinámica, Centro de Investigación de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Francisco de Arce 360, Cal. Reyes de Heredia 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México; sandralca@ayb.izt.uam.mx (S.L.C.-A.);
- ⁴ Centro Nacional de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Unidad de Investigaciones en Termodinámica, Centro de Investigación de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Francisco de Arce 360, Cal. Reyes de Heredia 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, México;
- ⁵ Correspondence: (EduardoGonzalez@ayb.izt.uam.mx) (E.G.-Z.); (perma22@gmail.com) (A.I.-J.)

Abstract: The synthesis of 2-benzyl-7-(4-chlorophenyl)-3-morpholino-6-((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one was carried out via multicomponent reaction from an amine, aldehyde, isocyanide and maleic anhydride under a cascade process Ugi-Zhu-Ugi, Diels-Alder/N-acylation/epoxidation, assisted by microwave as heat source, in 8% yield. The synthesized compound was characterized by 1D (¹H, ¹³C) and 2D (COSY, HSQC, and HMBC) NMR, and HRMS.

Keywords: Multicomponent reactions (MCR); Ugi-Zhu reaction; 2-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole; 4-chlorophenyl-5-ones; 1,2,3-triazoles.

Citation: Iñás-Jácome, P.; García-Falcón, C.; Castañón-Alonso, S.; Carrasco-González, D.; González-Zamora, E.; Iñás-Jácome, A. *Molbank* **2022**, *2022*, 1021. <https://doi.org/10.3390/molbank20221021>

Academic Editor: Christopher Leahy

Received: 2022-07-14
Accepted: 2022-07-20
Published: 2022-07-21

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Multi-Component Reactions (MCR) are defined as one-pot processes in which three or more reagents are combined sequentially to assemble structurally complex products that incorporate most of the atoms present in the starting reagents. As a one-pot process, a single work-up, a single extraction and purification process, will be required, which implies considerable savings in solvents, energy, labour time and materials for purification.¹

MCRs are different from conventional syntheses as they are highly convergent processes and are carried out in the same reactor. Another advantage of MCRs is that the product is assembled through a sequence of elementary chemical reactions; therefore, there is a series of chemical equilibria that conclude with an irreversible step, giving rise to the final product.

RESEARCH ARTICLE

Title: Ugi–4CR based synthesis of heterocyclic compounds: A review

Perla Islas-Jácome ¹, Alejandro Islas-Jácome ^{1*}, Eduardo González-Zamora ^{1*}, Ricardo Alfredo Luna-Mora ^{1*} and Leonardo David Herrera-Zúñiga ¹

Abstract: Synthetic organic chemists use the Ugi Four-Component Reaction (Ugi-4CR) to synthesize the linear peptide backbone quickly and easily. Ugi-4CR contains amines (1° or 2°), aldehydes or ketones, carboxylic acids, and isocyanides. In its native form, the Ugi-4CR can synthesize compounds with the α -acylamino-carboxamide moiety in one step with good to excellent yields and atom economy. The Ugi-4CR intelligently assembles complex heterocyclic products with biological activity from the roles of Multicomponent Reactions (MCRs) in heterocyclic chemistry, as suggested a few years ago by **Leu** and co-workers: a) synthesis of heterocycles via direct MCRs; b) synthesis of heterocycles via MCRs coupled to further **coupling**; c) synthesis of heterocycles using similarly arranged versions of the Ugi-4CR based on the substitution of a suitable surrogate for the carboxylic acid, such as hydrazine acid, isocyanic acid, **hydroxy** acid, Electron-Withdrawing Group (EWG) containing phenols, and so on. This review summarizes selected contributions from the last decade about Ugi-4CR-based strategies to synthesize heterocyclic medicinal chemistry products synthesized by direct MCRs (according to **Leu**'s role). The manuscript has been categorized according to the ring-size formed in each methodology reviewed, as well as fused heterocycles with one or two or more heteroatoms, to help readers understand this. Finally, rare responses are shown in depth.

ARTICLE HISTORY

Received

Revised

Accepted

DOI

Keywords: Heterocyclic chemistry; Multicomponent reactions; Ugi-4CR; Biological activity.

***Correspondence to:** Alejandro Islas-Jácome at **Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Arízcano 186, Col. Vicentina, C.P. 09340, Iztapalapa, Ciudad de México. perlan28@gmail.com (P.I.-J.) E-mail: alj@uam.mx; medicinas@uam.mx**

1. INTRODUCTION

The Ugi Four-Component Reaction is a notable multicomponent reaction that produces α -acylamino-carboxamide adduct (Ugi-4CR). In the powerful four-component Ugi reaction, aldehydes or ketones, primary amines, isocyanates, and carboxylic acids are mixed to form α -acylamino-carboxamides. This incredibly flexible and effective reaction does not begin until all the materials are combined. Furthermore, the Ugi reaction is an important component of a comprehensive synthesis process that creates chemical libraries for medicinal chemistry. Because of their ease of operation, these types of reactions may offer complex carbon skeletons for other important industrial and biological activities (one-pot). When the right substrates are used, Ugi-4CR can make both simple and important compounds and more complicated molecules.

As a response to these essential and profitable uses, the number of publications on the synthesis of Ugi-4CR has risen dramatically over the past two decades, from a handful to

about 2,500. (Figure 1). According to the data, the Ugi reaction is the most widely used archetypal multicomponent reaction for the development of chemical libraries, as it allows for the synthesis of many compounds in a single pot, resulting in high-value compounds that can be tested with enzymes or living organisms. Its goal is to discover novel pharmacologically active compounds.

Constancia por participar en el congreso de la Academia Mexicana de Química Orgánica con el cartel titulado: "Síntesis de una triazol-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona *via* reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu".





Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00116

Matrícula: 2203801470

Síntesis de moléculas poliheterocíclicas vía reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 16 del mes de junio del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ
DR. CARLOS JESUS CORTES GARCIA
DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ

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

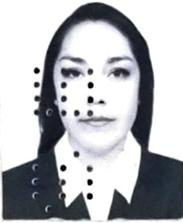
MAESTRA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: PERLA ISLAS JACOME

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.



PERLA ISLAS JACOME
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Roman Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

Francisco Mendez Ruiz
DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ

VOCAL

Carlos Jesus Cortes Garcia
DR. CARLOS JESUS CORTES GARCIA

SECRETARIO

Miguel Angel Garcia Sanchez
DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ