



**UNIVERSIDAD
MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SÍNTESIS DE NUEVOS RECONOCEDORES DITOPICOS
CON BASE PIRROLILQUINONA-TETRAZOL.OBTENIDOS
POR RMC UGI-AZIDA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

ISRAEL NIÑO PANTOJA

ASESOR: D. en C.Q. LUIS CHACÓN GARCÍA

**CO-ASESOR: D. en C.Q. CARLOS JESUS CORTES
GARCÍA**

MORELIA, MICH., FEBRERO DE 2017



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría del D.C. Luis Chacón García y la Co-Asesoría del D.C. Carlos Jesús Cortes García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH). **Proyecto 2.18**

Dedicatoria

Gracias a Dios porque me ha permitido disfrutar de mi familia y amigos, así mismo por los momentos buenos y malos, ya que en cada situación me hace ver que nunca estoy solo.

A mis padres:

Ramiro Niño Pacheco y Lilia Pantoja Zavala, que siempre me brindan su amor y apoyo incondicional en todo momento, así como su confianza; ya que además han sido de ejemplo para mí en todo momento, siendo también mi motivo de superación día a día. Gracias por instruirme en el camino de Dios desde pequeño.

A mis hermanos:

Jair y Sarai, por todos los momentos que hemos pasado juntos y en todo momento me muestran su apoyo, por ser un gran ejemplo de superación para mí, no hay palabras para expresar lo que siento.

Agradecimientos

A mi asesor de tesis:

Dr. Luis Chacón García, por la oportunidad que me brindo, así mismo el apoyo y confianza depositada en mí, por todo el conocimiento que día a día nos transmite con sus experiencias, por la paciencia y todos los gratos momentos en el laboratorio.

A mi co-asesor de tesis:

Dr. Carlos Jesús Cortes García, por todo el apoyo que me ha brindado desde el primer día, paciencia y el conocimiento que me ha compartido sin importar la distancia.

A mi comité tutorial:

DC. Claudia Contreras, MC. Melissa Tapia, MC. Sandra Barbosa, MC. Yolanda Valencia y MC. Rosa María Trujillo; por el tiempo que han brindado para la revisión de este trabajo, así mismo hacer de este un mejor trabajo.

A los servicios técnicos:

Al QFB José Manuel Zaragoza, por su valiosa ayuda para obtener los datos espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear.

A mis amigos:

Josue, Karina y Gris por todos los buenos y malos momentos que pasamos en la Facultad, y el tiempo que me brindaron de su amistad, por todos sus consejos y apoyo. Ya que además en los momentos más difíciles algunos amigos se convierten en hermanos.

Del laboratorio de Diseño Molecular, a Meli que además de ser mi revisora, me brindaste desde los primeros momentos tu apoyo y conocimiento, Mario que me brindó su apoyo, y conocimiento, de igual manera Salvador como su paciencia, Gaby y Lizza que en todo momento me apoyan y los momentos divertidos que pasamos, así como su amistad, así de la misma manera a Ismael. También a Itzel, Abel, Erick, Gerardo, Alex que aunque ha sido poco el tiempo de trabajo juntos me comparten de su conocimiento y apoyo.

Índice General

Índice General	i
Índice de Figuras.....	iii
Índice de Esquemas.....	iv
Índice de Tablas	v
Lista de abreviaturas	vi
Compuestos sintetizados	vii
Resumen	ix
Abstract	x
1. Introducción	1
2. Antecedentes.....	5
2.1. Tetrazoles	6
2.2. Tetrazoles 1,5-disustituidos.....	7
2.3. Benzoquinonas	9
2.4. Pirrolilquinonas.....	11
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivo General	15
3.2. Objetivos Específicos	15
4. Justificación	16
5. Metodología.....	17
6. Parte experimental.....	18
6.1. Materiales y métodos	18
6.2. Obtención de N-((4-bromofenil) (1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) metil) prop-2-in-1-amina.....	19
6.3. Obtención de N-((1-(tert-butil)-1H-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)prop-2-in-1-amina.....	20
6.4. Obtención de N-((2-clorofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-yl)metil)prop-2-in-1-amina.....	21

6.5. Obtención de N-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(3-nitrofenil)metil)prop-2-in-1- amina.....	22
6.6. Obtención de 3-(5-(((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5- il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno- 1,4-diona.....	23
6.7. Obtención de 3-(5-(((2-clorofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)(prop- 2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona. ..	24
6.8. Obtención de N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)-2-cloro- N-(prop-2-in-1-il)acetamida.....	25
7. Resultados y discusión	26
7.1. Formación del compuesto 3-(5-(((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5- il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno- 1,4-diona.....	30
7.2. Acilación del intermediario sintético 1.	33
7.2.1. Formación del compuesto N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5- il)metil)-2-cloro-N-(prop-2-in-1-il)acetamida.	34
7.3. Ensayo cualitativo preliminar de evaluación supramolecular del compuesto (5) 36	
8. Conclusiones	39
9. Bibliografía.....	40
10. Anexos	42
Anexo 1. Espectros de RMN para el compuesto 1.	42
Anexo 2. Espectros de RMN para el compuesto 2.	43
Anexo 3. Espectros de RMN para el compuesto 3.	44
Anexo 4. Espectro de RMN para el compuesto 4.	45
Anexo 5. Espectros de RMN para el compuesto 5.	46
Anexo 6. Espectro de RMN para el compuesto 6.	47
Anexo 7. Espectros de RMN para el compuesto 7.	48

Índice de Figuras

Figura 1. Comparativo de estrategias sintéticas, síntesis lineal A) y reacción de multicomponentes B).....	2
Figura 2 Tetrazoles bioisósteros de ácidos carboxílicos y <i>cis</i> -amidas.....	3
Figura 3. Clasificación de tetrazoles en base a su patrón de sustitución	6
Figura 4 Ejemplos de Tetrazoles 1,5-disustituídos medicinalmente importantes y como imitadores de enlaces <i>cis</i> -amida.	8
Figura 5 Fármaco BMS-317180.	9
Figura 6 Estructura base 1,4-benzoquinona o <i>p</i> -benzoquinona.	10
Figura 7 Estreptonigrina, quinona natural con actividad antitumoral y antibiótica.	11
Figura 8 Pirrolilquinonas reportadas. (Tomada de Chacon,G.L. y colaboradores.2014)	12
Figura 9 Interacción pirrolilquinona-anión Fluoruro.	13
Figura 10 Compuesto (1- <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona. (Tomado de Chacon,G.L. y colaboradores).	13
Figura 11. Cambios de coloración presentados por el compuesto 5 en los ensayos de reconocimiento.....	37

Índice de Esquemas

Esquema 1	Reacción multicomponente (MCR) Ugi.	5
Esquema 2	Mecanismo general de reacción de Ugi-azida.....	7
Esquema 3	. Equilibrio quinona-hidroquinona.	11
Esquema 4	Reacción obtención del compuesto 1	19
Esquema 5	Reacción de obtención del compuesto 2	20
Esquema 6	Reacción de obtención del compuesto 3	21
Esquema 7	Reacción de obtención del compuesto 4	22
Esquema 8	Reacción de obtención del compuesto 5	23
Esquema 9	Reacción de obtención del compuesto 6	24
Esquema 10	Reacción de obtención del compuesto 7	25
Esquema 11	Ruta de síntesis para obtención de compuestos 5 y 6	26
Esquema 12	Mecanismo de reacción Ugi-azida.....	28
Esquema 13	Propuesta de mecanismo de reacción obtención del producto 5	33
Esquema 14	Propuesta de síntesis para la obtención del heterociclo 58	34
Esquema 15	Reacción de obtención del compuesto 7	35

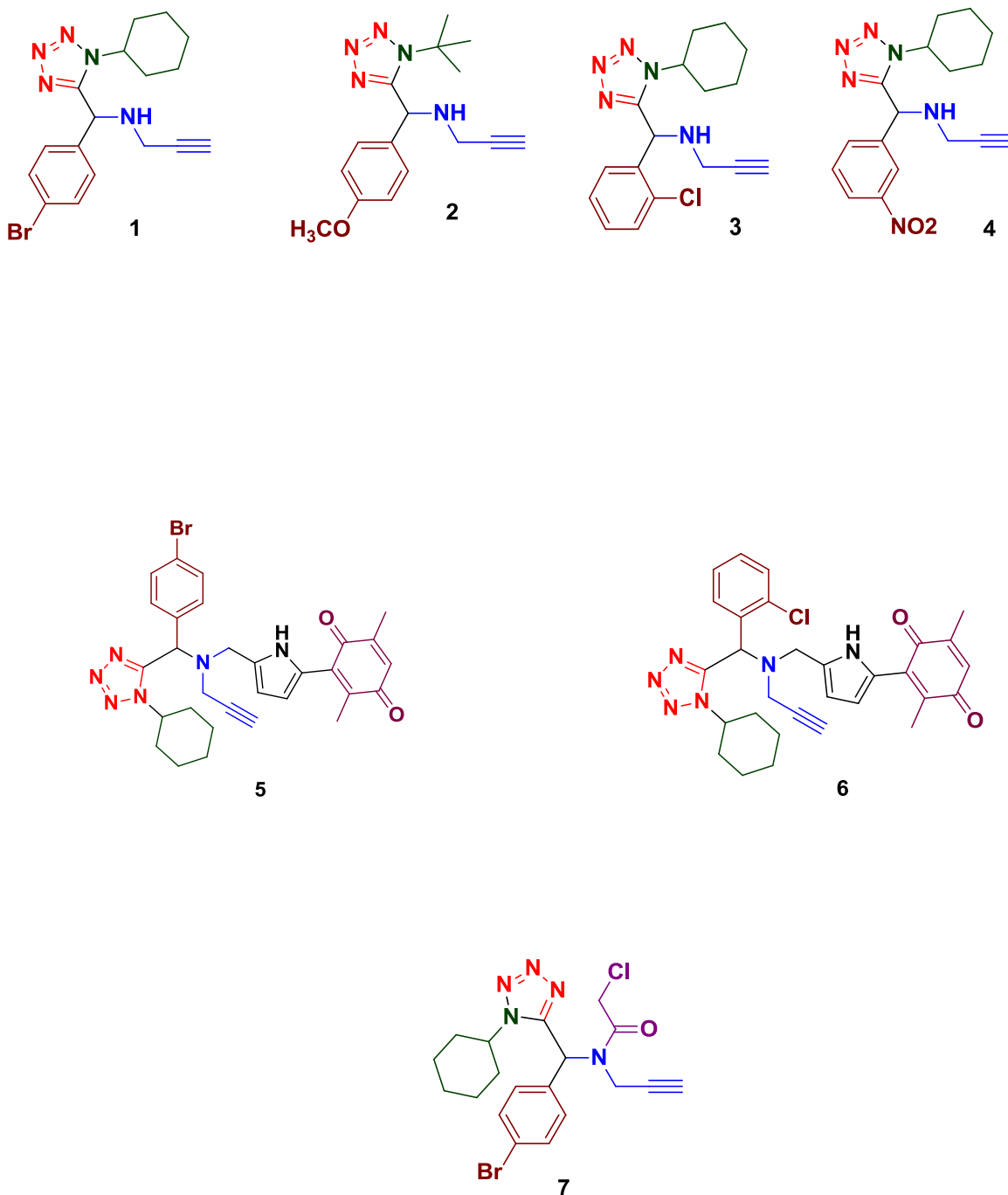
Índice de Tablas

Tabla 1. Optimización de condiciones, reacción Ugi-azida	28
Tabla 2. Síntesis de derivados de tetrazol 1,5-disustituídos.	29
Tabla 3 Comparación condiciones de reacción, compuesto (15).....	32

Lista de abreviaturas

RMC	Reacción de multicomponentes
IMCRs	Reacción de multicomponentes basada en isocianuro
U-4CR	Reacción de 4 componentes Ugi
°C	Grados Celsius
Hex	Hexano
AcOEt	Acetato de etilo
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear para hidrógeno-1
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear para carbono-13
UV-vis	Ultra violeta-visible
TMS	Tetrametilsilano
MHz	Mega Hertz
M	Solución molar
mL	Mililitros
Mmol	Milimoles
G	Gramos
TMSN ₃	Azido Trimetil- Silano
TEA	Trietilamina
t.a.	Temperatura Ambiente
CCF	Cromatografía de Capa Fina
<i>p</i> -TSA	Ácido para-toluenosulfónico
TBAF	Fluoruro de Tetrabutilamonio (por sus siglas en ingles)

Compuestos sintetizados



Resumen

El presente trabajo describe la síntesis de nuevos reconocedores ditopicos, con base pirrolilquinona-tetrazoles y obtenidos a partir de RMC Ugi-azida. Los cuales por separado presentan propiedades interesantes por su utilización en la química sintética, industria farmacéutica, ciencias biológicas y como sensores ópticos.

Las pirrolilquinonas serán entonces de gran importancia ya que presentan capacidad de reconocimiento aniónico, y dichos compuestos son de gran interés desempeñando funciones en procesos tanto biológicos como catalíticos. Los tetrazoles presentan capacidad de formar complejos con metales, además de proporcionar un amplia gama de propiedades como antibacteriano, anti-fúngicos, antimicrobiano, etc.

Se evaluó la capacidad de reconocimiento aniónico y catiónico del compuesto híbrido pirrolilquinona-tetrazol, siendo catalogado como sensor óptico al cambio de coloración en presencia del anión fluoruro y el catión níqueloso.

Palabras clave: reconocedores ditopicos, pirrolilquinona, tetrazol, reconocimiento aniónico y catiónico.

Abstract

The present work describes the synthesis of novel pyrrolyl quinone-tetrazole based ditopic receptors which were obtained by Ugi-azide MCRs. These receptors in turn, present interesting properties which can be applied in chemical synthesis, in the pharmaceutical industry and biological sciences as optic sensors.

Pyrrolyl quinones then, are of great importance due to its capacity to recognize anions and such compounds are of great interest carrying out biological and catalytic processes. Tetrazoles have the ability to not only form complexes with metals, but present antibiotic, fungicide and antimicrobial properties.

The capacity of the hybrid pyrrolyl quinone-tetrazole compound to recognize both anions and cations was evaluated, being categorized as an optic sensor due to the change of color witnessed in the presence of the fluoride anion and nickel cation.

Key words: ditopic receptors, pyrrolyl quinone, tetrazole, recognize both anions and cations.

1. Introducción

La química orgánica se ha encontrado en evolución constante. En un inicio se centraba en explicar los cambios ocurridos en una serie de mezclas y lo que los propiciaba. Actualmente, gracias al impresionante desarrollo de esta área de estudio, es posible diseñar rutas de síntesis a partir de una gran diversidad de reactivos e incluso crear y utilizar bibliotecas de estructuras moleculares como referencia. Sin embargo, pese a la amplia gama de opciones sintéticas, muchas estrategias de síntesis implican numerosos pasos, resultando ineficientes, costosas y de elevada complicación. Lo que ha causado por un largo tiempo la búsqueda de alternativas sintéticas.¹ Idealmente, dichas alternativas, se pueden resumir en los siguientes aspectos:

1. Materiales de partida disponibles.
2. Pasos de reacción sencillos.
3. Rendimiento de 100%.
4. Condiciones de reacción amigables con el medio ambiente.
5. Un recipiente permite efectuar diversos pasos sintéticos.
6. Aprovechamiento eficaz de los recursos disponibles.
7. Segura.

Si bien una estrategia de síntesis orgánica está lejos de poder presentarse como una síntesis ideal, existe una serie de alternativas que han permitido aproximarlas a los postulados planteados. Un claro ejemplo de ello son las reacciones de multicomponentes, conocidas comúnmente como MCR por sus siglas en inglés.

Las reacciones de multicomponentes (MCR) de manera general se definen como reacciones en las que tres o más reactantes se combinan formando un producto generalmente en un solo paso. En dicho proceso se incorporan las características estructurales de cada uno de los materiales de inicio.²

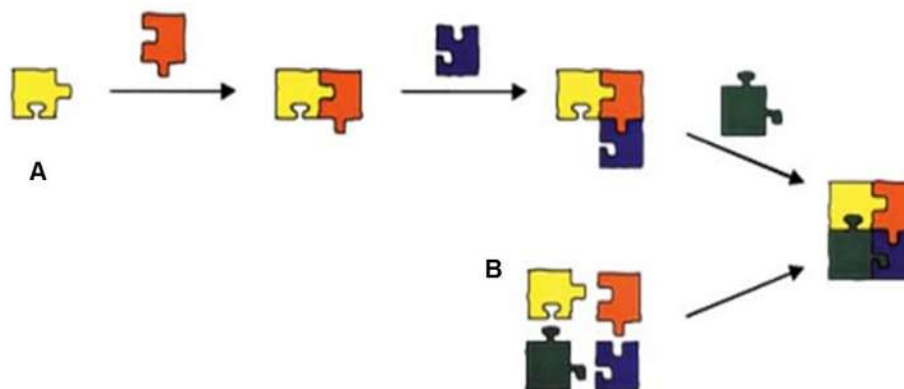


Figura 1. Comparativo de estrategias sintéticas, síntesis lineal A) y reacción de multicomponentes B).

Las reacciones de multicomponentes son alternativas que presentan una gran ventaja en el área de la química orgánica sintética con aplicaciones directas en la industria farmacéutica, ya que permiten la obtención de estructuras orgánicas complejas de manera sencilla, rápida y eficiente. Lo anterior, sumado a que sus materiales de inicio que pueden ser encontrados comercialmente o se pueden preparar de manera fácil, hacen de las MCR metodologías muy atractivas.³

Desde su aparición, las reacciones de multicomponentes han tomado importancia en los sectores industriales y académicos, esta estrategia forma parte esencial del arsenal del químico especializado en síntesis orgánica con la mira puesta en la generación de agentes que permitan combatir la inclusión de virus, cepas multirresistentes de bacterias y células cancerosas y, en general, se ha incrementado la búsqueda de nuevos fármacos, pese a la búsqueda del uso de biomoléculas como los anticuerpos monoclonales, por citar un ejemplo, que también se encuentra en aumento, en su mayoría las opciones de tratamiento son y probablemente continuaran siendo pequeñas moléculas.^{4, 5} En este contexto, las MCR representan una manera eficiente en la síntesis de los nuevos candidatos a fármacos tanto en manera de tiempo y costo efectivo; así como la gran

capacidad de la generación de bibliotecas moleculares, siendo grandes herramientas en la síntesis orientada a la diversidad.^{6, 7,8}

La disponibilidad de procesos económicos, y el número limitado de procesos sintéticos, es un tema importante en el desarrollo de nuevas posibles metodologías orientadas a la diversidad, por ello, la reacción de multicomponentes basadas en isonitrilos (IMRCs) es considerada una herramienta eficiente con la capacidad de reunir tres o más entradas de diversidad en un paso y con la mínima formación de residuos.¹³

Esta reacción, más conocida como reacción de Ugi-azida tanto de tres, como de cuatro, componentes, tiene como una de sus aplicaciones más interesantes la incorporación de tetrazoles sobretodo ya que además de ser bioisómeros de las amidas, tienen afinidad por la formación de complejos metálicos y se les ha conferido de ahí su interés en la química farmacéutica alta actividad fisiológica y baja toxicidad haciendo posible el uso de dichos como posibles fármacos.³⁵

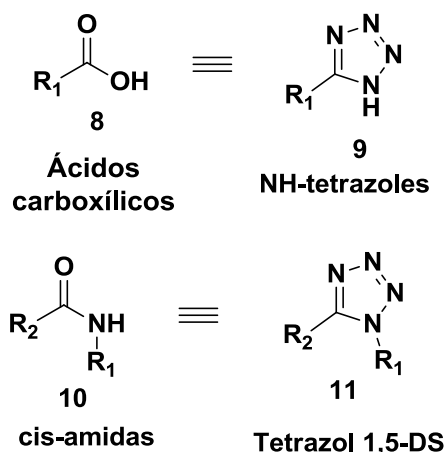


Figura 2 Tetrazoles bioisómeros de ácidos carboxílicos y cis-amidas

Otra característica potencial que presentan los tetrazoles es que pueden ser utilizados como materiales filtrantes de iones de metales pesados para la purificación de líquidos fisiológicos (sangre, linfa, etc.)

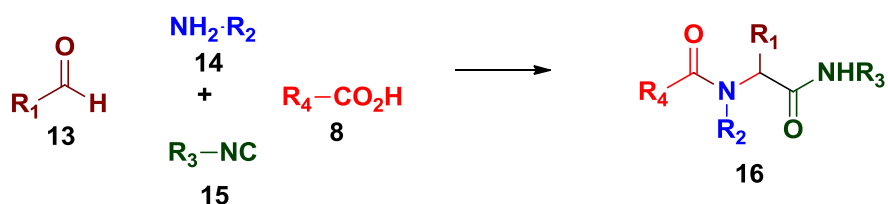
Siguiendo el esquema de las IMCRs, el presente trabajo se centra en crear compuestos diseñados como reconocedores de iones metálicos y aniones, así como posible actividad farmacológica. Dentro del diseño, se ha incluido una región, de tipo pirrolilquinona, de reconocimiento supramolecular, con propiedades colorimétricas. Dicha región aporta un incremento en la capacidad de interacción entre la nueva entidad pirrolilquinona-tetrazol, reconociendo por un lado aniones y por el otro cationes metálicos haciéndolos reconocedores ditopicos.

2. Antecedentes

Los primeros reportes de estrategias sintéticas multicomponentes se remontan a la segunda mitad del siglo XIX con las reacciones de Hantzsch, Strecker, Biginelli y Passerini, pero no fue sino hasta que Ugi y colaboradores ⁹ dieron formalidad a la reacción de multicomponentes (MCR). En décadas recientes este tipo de reacciones se ha convertido en una herramienta muy poderosa de la química sintética.⁹

En el año de 1859 se da a conocer la primera investigación con isonitrilos informada por Lieke con la alquilación de cianuro de plata, y manteniéndose sin utilizar los isonitrilos durante décadas, ya que por su olor repulsivo la mayoría de los químicos evitaban trabajar con estos reactivos. El primer gran avance fue en el año 1920 con Passerini, quien realizó sus investigaciones con isonitrilos, derivados de carbonilo y ácidos carboxílicos.

No fue hasta 1959 en el que Ugi describe una de las más importantes variantes hasta la fecha, la condensación de cuatro componentes, añadiendo aminas como cuarto componente, siendo a principios de los años 90 que esta reacción se posicionó como líder en el desarrollo de quimioterapia en la industria farmacéutica y además como tendencia en la química orgánica.¹²



Esquema 1 Reacción multicomponente (MCR) Ugi.

Las reacciones multicomponentes se han clasificado en dos bloques: MCR basadas en isonitrilos y MCR no basadas en isonitrilos; la reacción de Passerini es una de las dos más conocidas MCRs basadas en isonitrilos. Por su parte, la MCR más importante basada en isonitrilos es la reacción de 4 componentes de Ugi.⁴

Dentro de las MCR más estudiadas se encuentran aquellas basadas en isonitrilos, llamadas IMCR (Isocyanide-multicomponent reactions). En ellas se utilizan los isonitrilos como los materiales de partida adecuados ya que presentan una naturaleza reactiva anfótera, esto es, pueden reaccionar tanto con nucleófilos como con electrófilos.¹⁰ Entre las características que brinda el uso de dichos isonitrilos se encuentra la diversidad de formación de enlaces y tolerancia a grupos funcionales.¹¹

2.1. Tetrazoles

Los tetrazoles considerados una parte importante de compuestos de nitrógeno heterocíclico, los cuales contienen un anillo de 5 miembros, cuatro nitrógenos y un átomo de carbono, son divididos en 3 categorías:

- 1) Tetrazoles simples.
- 2) Tetrazoles monosustituídos (1-, 2- o 5- sustituido).
- 3) Tetrazoles disustituídos (1,5 o 2,5- disustituido).

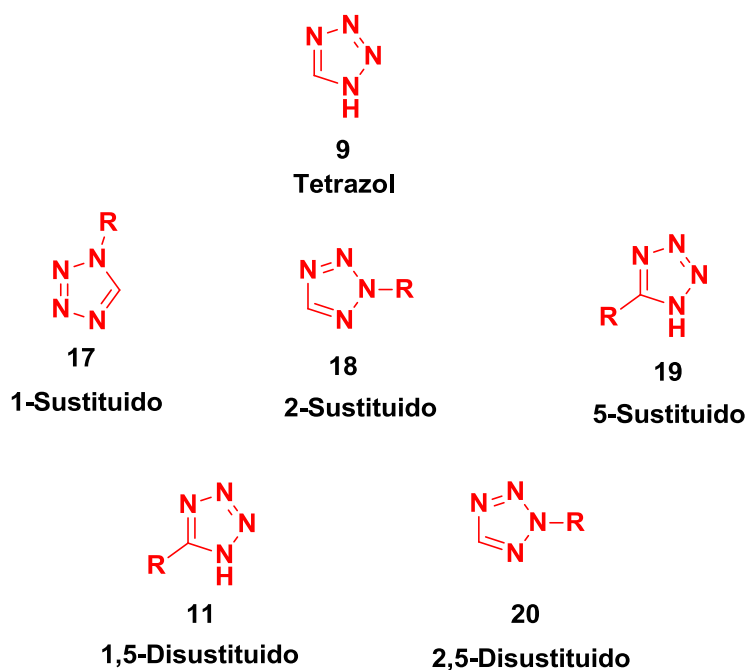
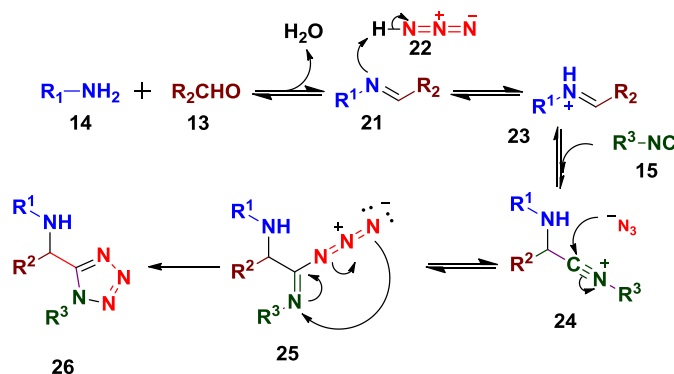


Figura 3. Clasificación de tetrazoles en base a su patrón de sustitución

La importancia de este heterociclo es a nivel industrial y biológico, ya que proporcionan un amplia gama de propiedades como agente antibacteriano, anti-fúngico, antimicrobiano, analgésico, antiinflamatorio, anti-virales y anticancerígeno.^{14, 15}

En 1956 Herbst propuso que la sustitución del grupo carboxilo por un grupo 5-Tetrazol, en los ácidos carboxílicos biológicamente activos podrían contener propiedades interesantes. Siendo las reacciones de nitrilos con azidas los primeros métodos para la preparación de tetrazoles, en 1961 Ugi reporta una variante de su ya conocida reacción clásica U-4CR (Ugi-4 Components Reaction) en donde se utiliza un aldehído, una amina, un isonitrilo y reemplazando el ácido carboxílico por ácido hidrazoico el cual es generado *in situ* a partir de NaN_3 en medio ácido o TMSN_3 . Además siendo intercambiable el ácido carboxílico y generando no solo una, sino diversas variantes en la reacción clásica de Ugi, pero posiblemente la más utilizada es la MCR Ugi-Azida con TMSN_3 .^{16, 17, 18}



Esquema 2 Mecanismo general de reacción de Ugi-azida.

2.2. Tetrazoles 1,5-disustituidos.

En los últimos años se ha tomado mayor relevancia a los tetrazoles 1,5-disustituidos, los cuales son los derivados de tetrazol más comunes, en gran

manera debido a su importancia biológica y sus propiedades funcionales. Algunas de las propiedades presentadas es debido a su importancia en medicina y biología como inhibidores de NADPH oxidasa, activadores de glucocinasa, inhibidores de serina proteasa NS3 de virus de hepatitis C (HCV). En el campo de química peptídica han llamado la atención como imitaciones de conformación de enlaces *cis-amida*, del cual han probado ser un bioisótero valioso, e incluso derivados utilizados como herbicidas. Por mencionar algunos de los agentes que contienen el anillo tetrazol 1,5-disustituido se encuentran: Cilostazol (antiplaquetario), Latamoxef (antimicrobiano), el estimulante circulatorio y respiratorio Pentileno tetrazol y Nojiritetrazol (anti-diabetico), estructuras que se muestran en la figura 5.^{15, 20, 21, 22}

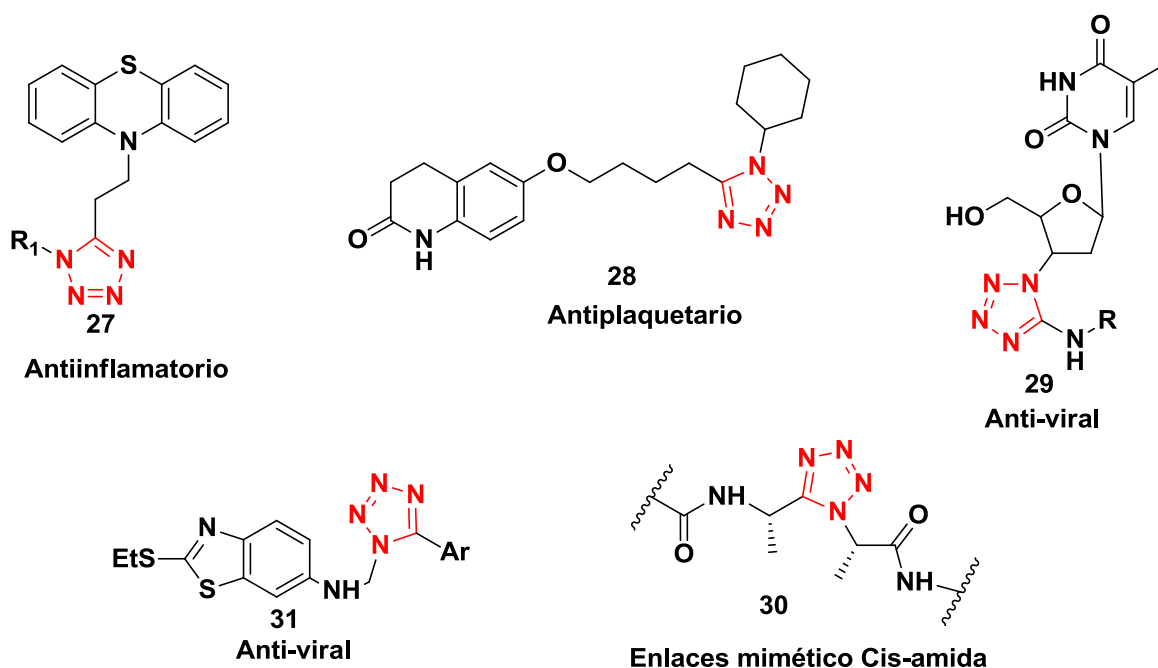


Figura 4 Ejemplos de Tetrazoles 1,5-disustituidos medicinalmente importantes y como imitadores de enlaces *cis-amida*.

Si bien la reacción Ugi-azida presenta gran alcance, uno de sus usos más explotados es la generación de derivados de tetrazoles 1,5-disustituidos los

cuales, dicho sea de paso, son más estables que los derivados 5-monosustituídos.²³ Un ejemplo práctico de esta reacción es el caso de la síntesis del fármaco que se encuentra en fase clínica BMS-317180 (figura 6), siendo desarrollado por la compañía Bristol-Myers-Squibb como un potente ligando secretagogo de la hormona del crecimiento (GHS).²⁴

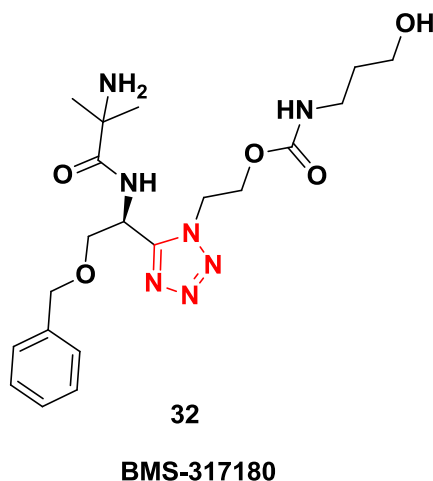


Figura 5 Fármaco BMS-317180.

Otros tetrazoles 1,5-disustituídos reportados, mostraron una importante actividad biológica, como lo fue actividad antimicrobiana frente a *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida Albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus niger*.²⁵, ²⁶ Derivados de tetrazoles en organocatálisis en la química de coordinación, química de explosivos y agricultura.²⁷, ²⁸

2.3. Benzoquinonas

Por otra parte y considerando que los compuestos de interés en este trabajo de investigación involucran la incorporación de grupos cromóforos

derivados de pirrolil quinonas, resulta conveniente mencionar, así sea brevemente, la relevancia y química de este tipo de compuestos.

Las quinonas son una gran familia de compuestos, las cuales están distribuidas ampliamente en el mundo natural, encontrándose en bacterias, plantas, artrópodos; es decir, se encuentran de manera omnipresente en los sistemas vivos. Esta familia de compuestos posee fascinantes propiedades químicas, ya que tienen una buena reactividad química y capacidad oxidoreductora, siendo la estructura base quinoide la 1,4-benzoquinona o *p*-benzoquinona **33**.²⁹



Figura 6 Estructura base 1,4-benzoquinona o *p*-benzoquinona.

Los derivados de benzoquinonas e hidroquinonas (la forma reducida de la quinona) han sido estudiados ampliamente en la síntesis orgánica y ambas se encuentran como subunidades en muchos compuestos biológicos; así mismo, poseen una gran variedad de propiedades biológicas.³⁰

La estructura de la 1,4-benzoquinona es común ser encontrada en una amplia gama de compuestos sintéticos con aplicación biológica como son agentes antibióticos, antitumorales, antineoplásicos e inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, anticoagulantes y con actividad herbicida; de igual forma su importancia en el campo de la química orgánica sintética es evidente.^{29, 30} Un ejemplo interesante es la Estreptonigrina mostrada en la Figura 7.

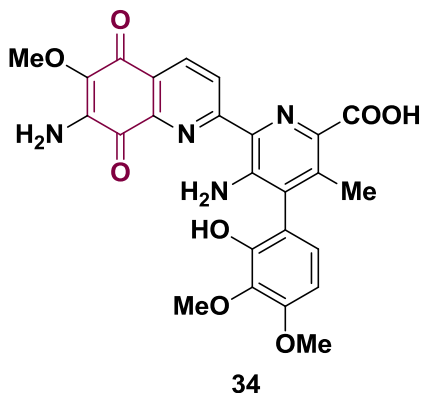
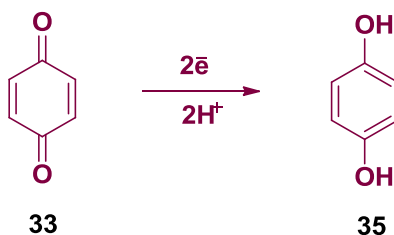


Figura 7 Estreptonigrina, quinona natural con actividad antitumoral y antibiótica.

Algo que caracteriza a las quinonas es lo referente a sus propiedades oxido-reductoras, mismas que son relevantes en su actividad biológica general.³¹ Siendo este su papel más importante como agente de transferencia de electrones como ocurre en las plantas en procesos metabólicos primarios como lo es la fotosíntesis y en la vida humana en la respiración.



Esquema 3 . Equilibrio quinona-hidroquinona.

Cabe mencionar que cada vez se encuentran más beneficios medicinales en dichos compuestos, y por lo tanto los descubrimientos de nuevas propiedades de varias quinonas aumentan el interés por parte de la comunidad científica, para explorar su uso como posibles productos farmacéuticos.²⁹

2.4. Pirrolilquinonas

Durante la búsqueda de nuevos compuestos sintéticos que puedan tener capacidad como receptores iónicos, ha despertado un gran interés en los usos de estos compuestos y su síntesis; en áreas como lo son las ciencias biológicas, químicas o incluso de materiales.³²

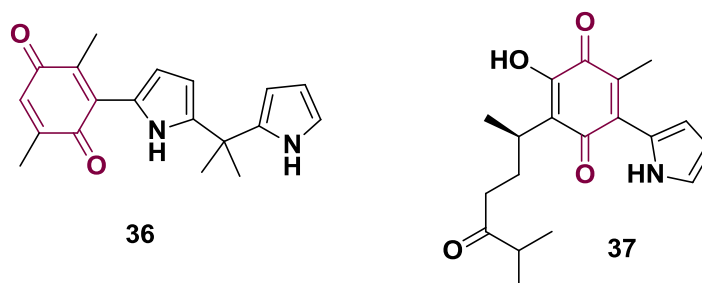


Figura 8 Pirrolilquinonas reportadas. (Tomada de Chacon,G.L. y colaboradores.2014)

Las interacciones que presentan estos compuestos son conocidas como π -anión (**Figura 9**) y, si bien no son nuevas, han tomado vital importancia en las últimas décadas, en especial porque presentan potencial para el diseño de receptores de aniones selectivos, sensores colorimétricos y catalizadores. Estas interacciones también podrían encontrarse presentes en funciones biológicas, tales como interacción proteína-anión.³²

La importancia de las pirrolilquinonas es que al ser reconocedoras específicas del anión Fluoruro, las hace útiles para determinar presencia de dicho anión que se puede encontrar en el agua residual de tipo industrial, y que este en un alta concentración puede ser perjudicial para la salud humana.³³

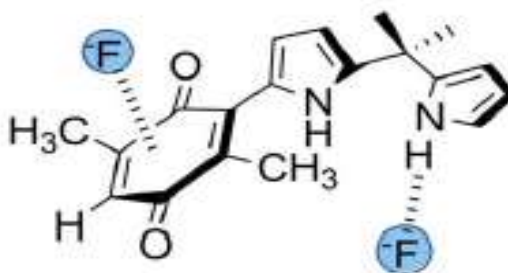


Figura 9 Interacción pirrolilquinona-anión Fluoruro.

En el caso del compuesto (1-*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona, resultó además relevante que este compuesto puede medir fluoruro en solución acuosa, lo cual es un valor agregado a un nuevo quimiosensor.³²

La pirrolilperezona entra en la clasificación de un grupo de compuestos conocidos como receptores ditópicos, los cuales al poder captar un par de iones tienen alto potencial como quimiosensores ya que la unión los iones interactúan con el receptor se encuentran de una manera fuertemente estabilizante.³²

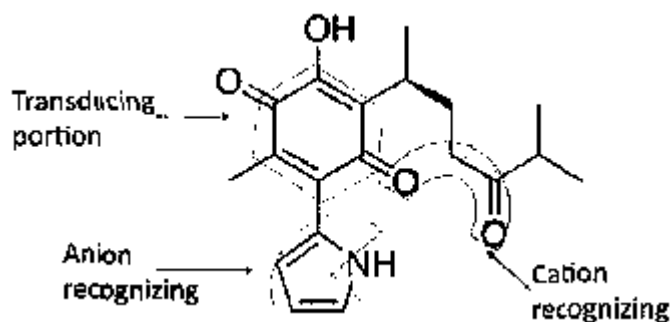


Figura 10 Compuesto (1-*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona. (Tomado de Chacon,G.L. y colaboradores).

El desarrollo de sensores de aniones colorimétricos busca, entre otras cualidades, no requerir instrumentación sofisticada lo que les confiere una utilidad accesible. En este sentido, nuestro grupo de trabajo se ha dedicado a la síntesis

de quimiosensores novedosos derivados pirrolilquinonas buscando su aplicación como sensores ópticos selectivos.

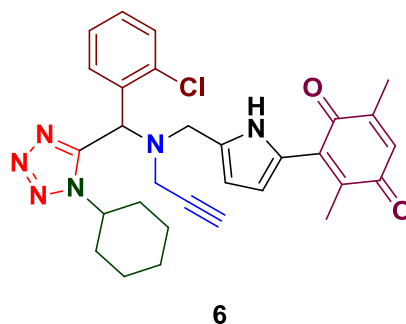
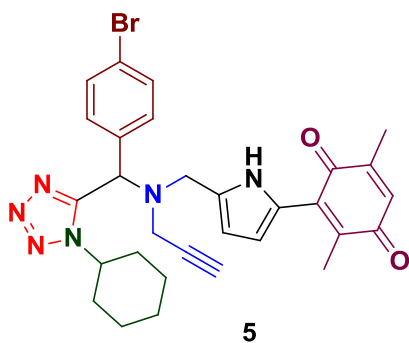
3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Sintetizar reconocedores iónicos ditópicos novedosos que contengan en su estructura pirrolilquinona-tetrazol como región reconocedora.

3.2. Objetivos Específicos

- Establecer una metodología de síntesis de los compuestos híbridos pirrolilquinona-tetrazol **5-6** mediante el uso de estrategia de multicomponentes Ugi-azida.



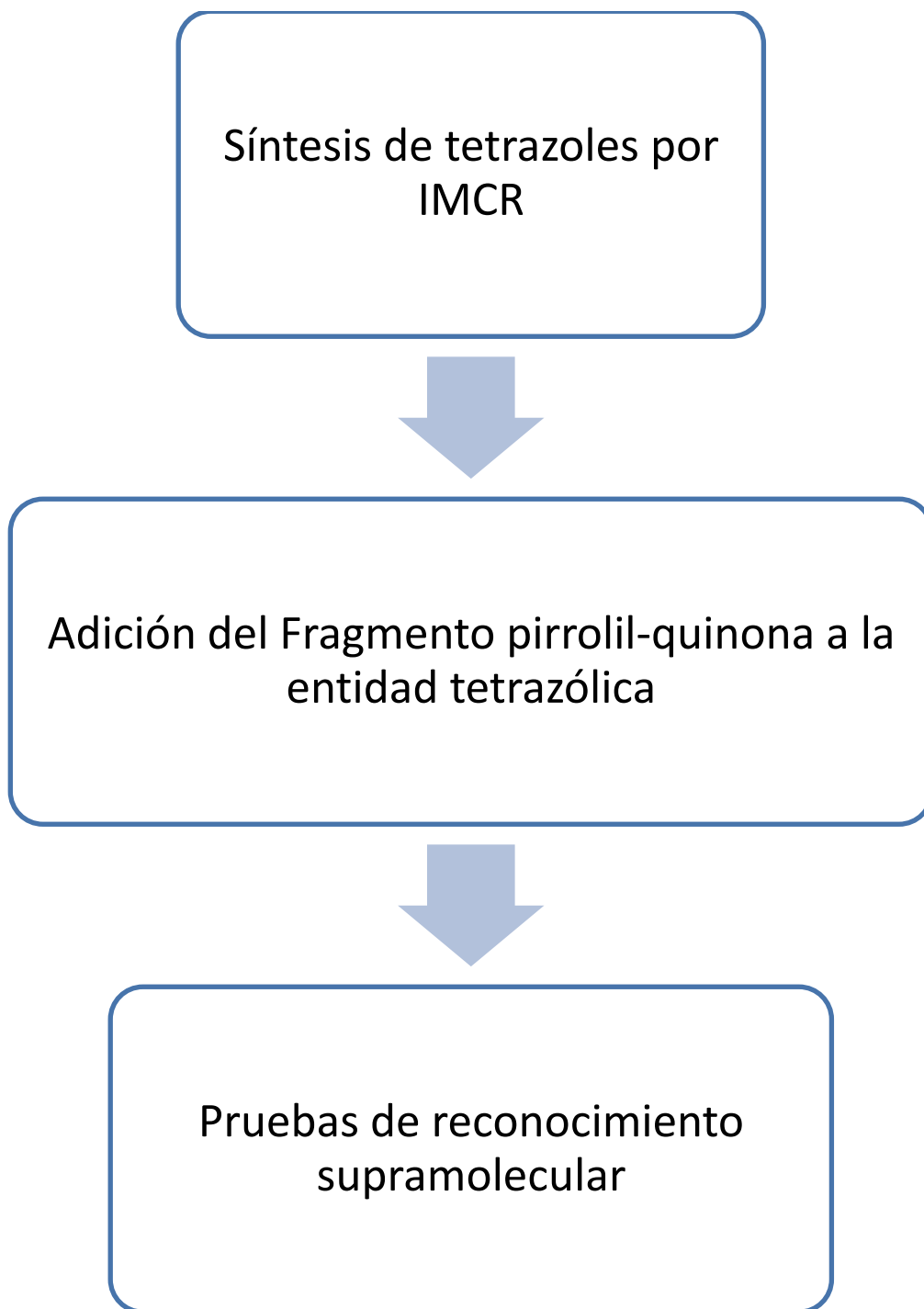
- Evaluar de manera cualitativa el reconocimiento iónico de los compuestos híbridos sintetizados.

4. Justificación

Dado que la exposición crónica con algunos iones nocivos para la salud puede ser de tal gravedad que puede causar padecimientos como el cáncer o enfermedades renales, la importancia de encontrar nuevos métodos para su detección en alimentos, agua, o en fluidos biológicos es de gran relevancia.

Los compuestos híbridos pirrolilquinona-tetrazol, contienen un alto potencial como quimiosensores. La obtención de estos compuestos mediante el uso de estrategias sintéticas como la reacción de RMC Ugi-azida, facilitará la creación de bancos de moléculas para ser exploradas con diferentes aniones y cationes.

5. Metodología



6. Parte experimental

6.1. Materiales y métodos

El material de cristalería que se empleó para la parte experimental fue lavado, limpiado con acetona y secado en estufa antes de ser usado.

Los reactivos utilizados fueron de la marca Sigma-Aldrich y los disolventes utilizados fueron de la mayor calidad disponible en el mercado, y usados sin purificación adicional.

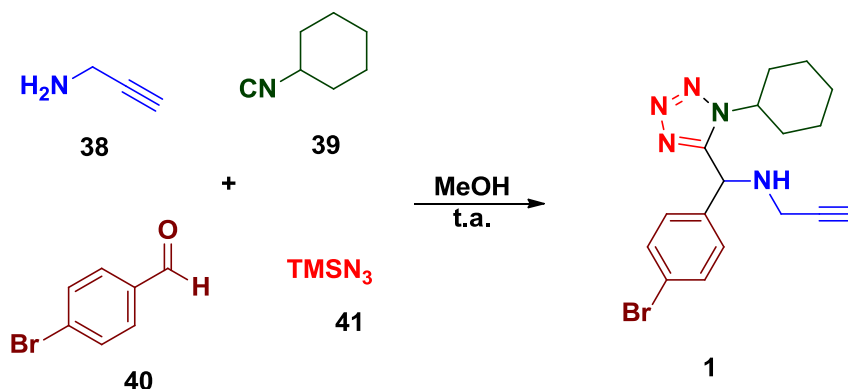
La purificación de los compuestos fue realizada por cromatografía en columna, utilizado gel de sílice 70-230 Mesh de la marca Sigma-Aldrich, y como eluyente, en todos los casos, con mezclas de Hex:AcOEt en proporción variable según el caso.

Con la finalidad de contribuir a cuidar el medio ambiente, las reacciones se llevaron a cabo en un nivel de microescala.

Así también los monitoreos de las reacciones y fracciones de las columnas de cromatografía fueron realizadas en cromatografía de capa fina empleando cromatofolios con fase fija gel F₂₅₄ y utilizando como reveladores vapores de yodo y lámpara de luz UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron con un equipo Varian Mercury Plus de 400 MHz, utilizándose CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

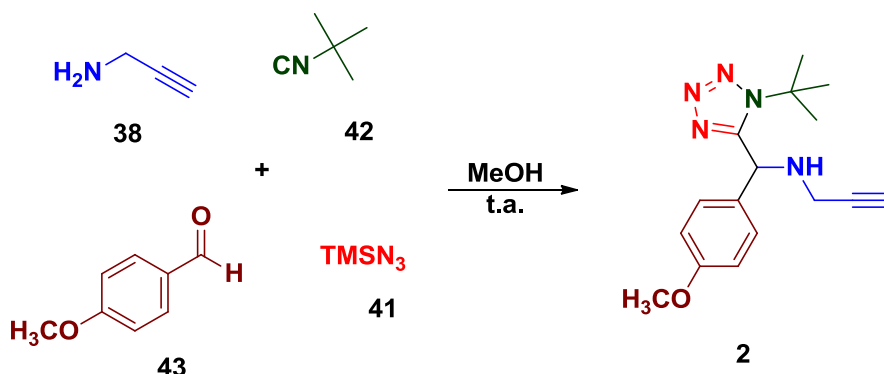
6.2. Obtención de N-((4-bromofenil) (1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) metil) prop-2-in-1-amina.



Esquema 4 Reacción obtención del compuesto **1**

En un vial, equipado con agitación magnética, conteniendo 0.9mL de metanol, se adiciono 2-propinilamina (**38**) (0.908mmol; 0.05g) y 4-bromobenzaldehído (**40**) (0.8 mmol; 0.151g) dejándolo en agitación suave durante 15 minutos; posteriormente se adicionaron 0.909mmol (0.100g) de ciclohexil-isonitrilo (**39**) y 1.536mmol (0.177g) de azidotrimetil-silano (**41**). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, la reacción procede tomando un color amarillo. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC, y una vez que se observa que la mayor parte de la materia prima se consume, se retiró de agitación y se llevó a evaporación. La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **1** fueron cristales incoloros. Con rendimiento de 72% (0.24g). El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 1**.

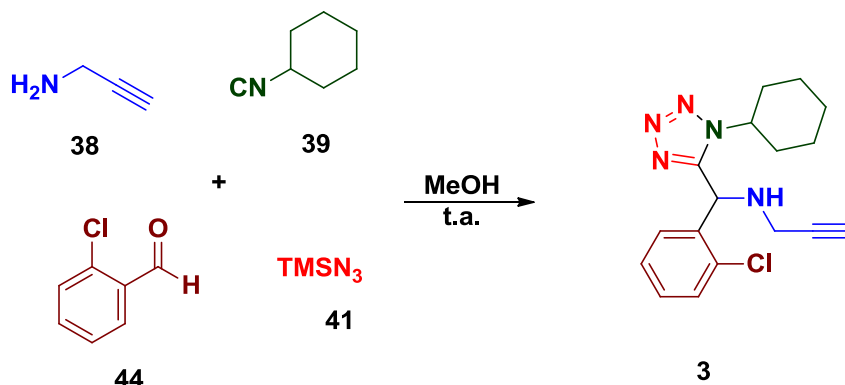
6.3. Obtención de N-((1-(tert-butil)-1H-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)prop-2-in-1-amina.



Esquema 5 Reacción de obtención del compuesto **2**.

En un vial, equipado con agitación magnética, se adicionaron 0.9mL de metanol, posteriormente se adicionaron 0.9 mmol (0.05g) de 2-propinilamina (**38**) y 0.82 mmol (0.111g) de 4-metoxibenzaldehído (**43**) dejando en agitación suave durante 15 minutos; posteriormente se adicionaron 0.9 mmol (0.075g) de tert-butil isonitrilo (**42**) y 1.5 mmol (0.177g) de azidotrimetil-silano. La mezcla se dejó en agitación durante 72 horas, tomando un color naranja. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC, una vez que se observa que el avance se mantiene se detiene la reacción parando la agitación y dejando a evaporación. La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **2** fueron cristales anaranjados, con un rendimiento de 39%. El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 2**

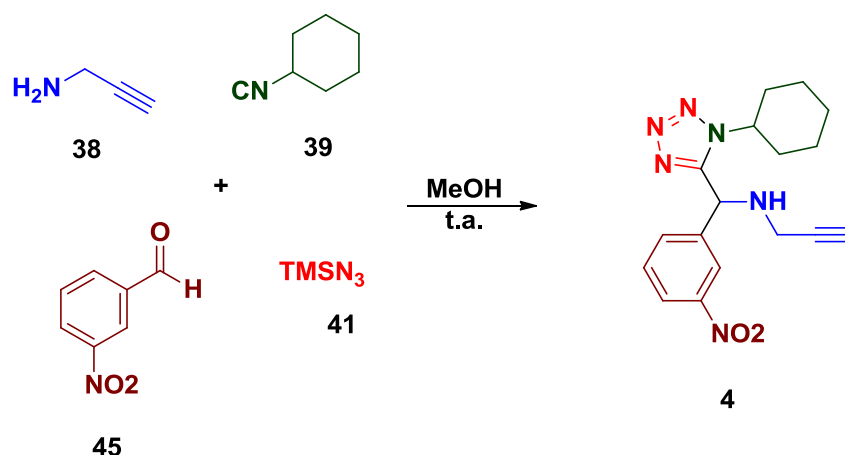
6.4. Obtención de N-((2-clorofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-yl)metil)prop-2-in-1-amina.



Esquema 6 Reacción de obtención del compuesto **3**.

En un vial, equipado con agitación magnética, se adicionaron 0.9 mL de metanol, posteriormente se adicionaron 0.9 mmol (0.05 g) de 2-propinilamina (**38**) y 0.8 mmol (0.114 g) de 2-clorobenzaldehído (**44**) dejando en agitación suave durante 15 minutos; posteriormente se adicionaron 0.9 mmol (0.100 g) de ciclohexil-isonitrilo (**39**) y 1.5 mmol (0.177 g) de azidotrimetil-silano. La mezcla se dejó en agitación durante 24 horas tomando un color amarillo. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC y una vez que se observa que la materia prima se consume se detiene la reacción retirando de agitación, y dejando a evaporación. Para esta reacción no fue necesario purificar, ya que no se observó presencia de materias primas en la TLC. El producto obtenido **3** fueron cristales amarillos, con un rendimiento del 73%. El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 3**.

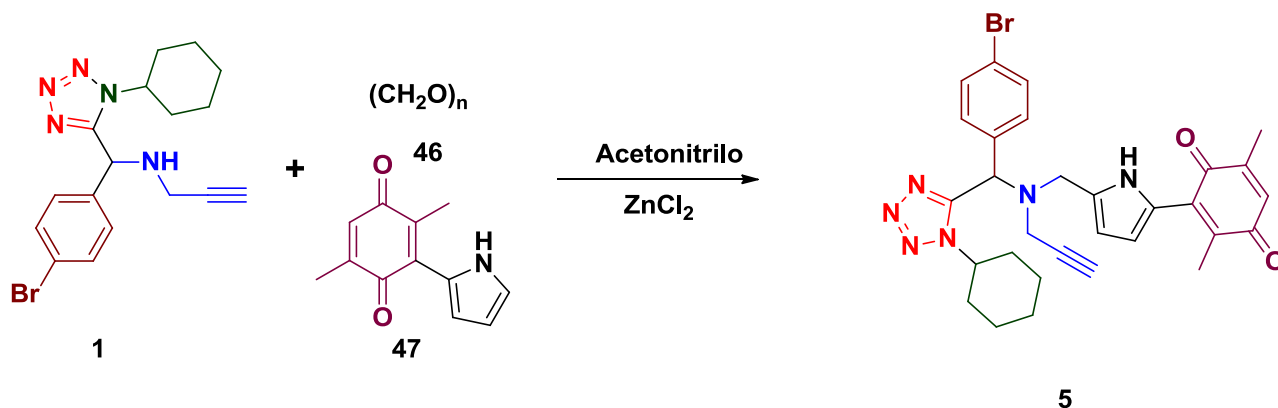
6.5. Obtención de N-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(3-nitrofenil)metil)prop-2-in-1-amina.



Esquema 7 Reacción de obtención del compuesto **4**

En un vial, equipado con agitación magnética, se adicionó 1 mL de metanol, posteriormente se adicionaron 1.08mmol (0.06g) de 2-propinilamina (**38**) y 0.966 mmol (0.146g) de 2-nitrobenzaldehído (**45**) dejando en agitación suave durante 15 minutos; posteriormente se adicionaron 1.07mmol (0.117 g) de ciclohexil-isonitrilo (**39**) y 1.8 mmol (0.211g) de azidotrimetil-silano (**41**). La mezcla se dejó en agitación durante 24 horas, la reacción procede tomando un color amarillo. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC, una vez que se observa que la materia prima se consume en su mayoría se detiene la reacción retirando de agitación y dejando a evaporación. La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **4** fueron cristales amarillos con un rendimiento del 71%. El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 4.**

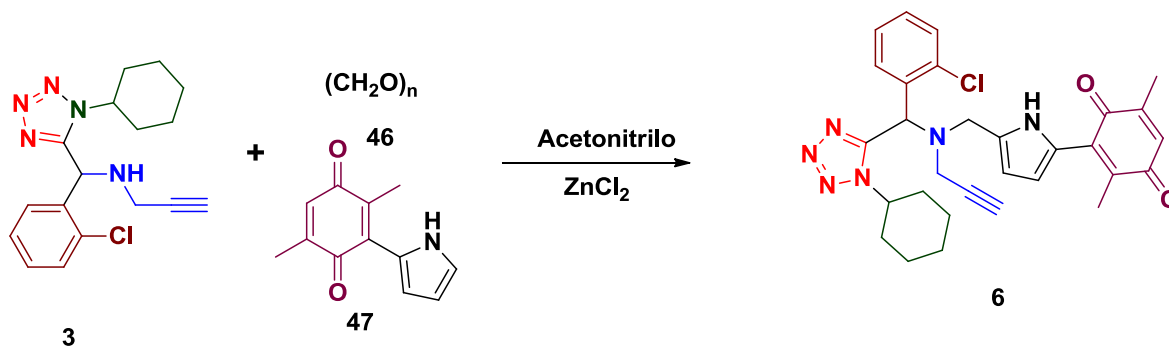
6.6. Obtención de 3-(5-(((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.



Esquema 8 Reacción de obtención del compuesto **5**.

En un vial se adiciono 1mL de acetonitrilo, 0.16mmol (0.005g) paraformaldehído (**46**) y 0.05mmol (0.007g) de ZnCl_2 dejando en agitación durante 20 minutos, se adicionaron 0.1mmol (0.04g) del compuesto **1** dejando 20 minutos nuevamente en agitación, se adicionaron 0.15mmol (0.032g) de pirrolilquinona (**47**) y se dejó en agitación durante 48hrs. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC. La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **5** fueron cristales morados, en un rendimiento del 24%. El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 5**.

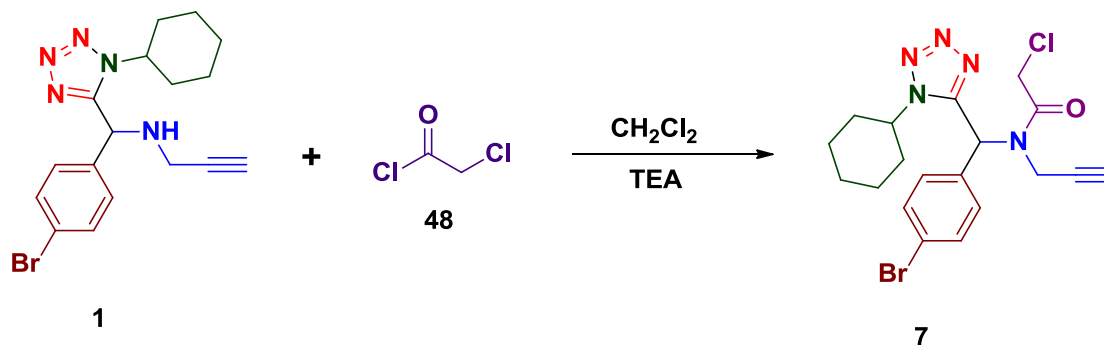
6.7. Obtención de 3-(5-((((2-clorofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.



Esquema 9 Reacción de obtención del compuesto **6**

En un vial equipado con agitación magnética, se adiciono 1mL de acetonitrilo, 0.23 mmol (0.007g) paraformaldehído (**46**) y 0.07 mmol (0.01g) de ZnCl_2 dejando en agitación durante 20 minutos, se adicionaron 0.151mmol (0.05g) del compuesto **3** dejando 20 minutos nuevamente en agitación, se adicionaron 0.22 mmol (0.045g) de pirrolilquinona (**47**) y se dejó en agitación durante 24hrs. El avance de la reacción se monitorea mediante TLC. La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **6** fue de color morado, con un rendimiento del 8%. El compuesto fue debidamente caracterizado por RMN. **Anexo 6.**

6.8. Obtención de N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)-2-cloro-N-(prop-2-in-1-il)acetamida.



Esquema 10 Reacción de obtención del compuesto **7**

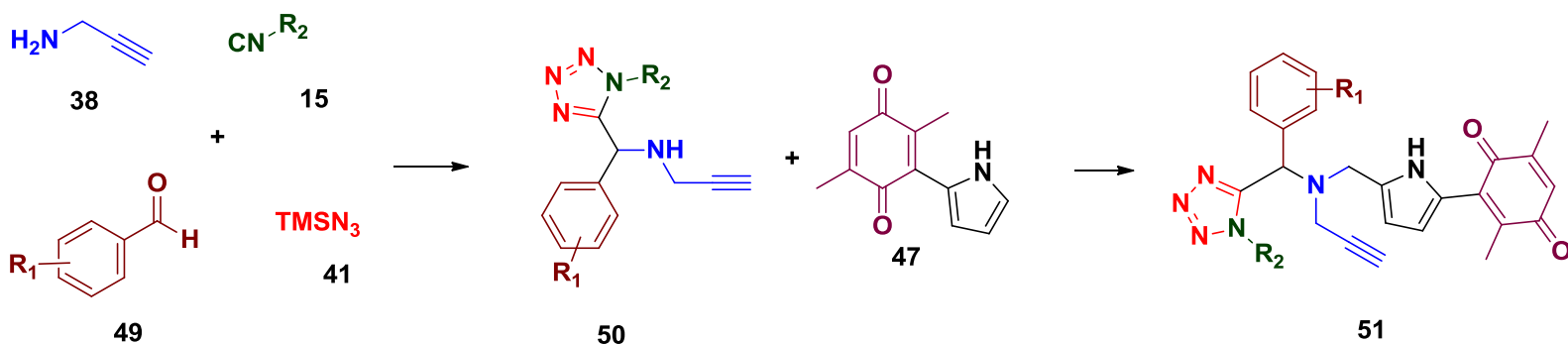
En un matraz se adicionaron 5.3mL de CH_2Cl_2 , 0.53mmol (0.2g) del compuesto (**1**), 1.06mmol (0.108g) de TEA, se colocó atmosfera de Argón y se colocó en un baño de hielo-sal hasta -5°C . Se adicionaron lentamente 0.1068mmol (0.0120g) de cloruro de cloroacetilo (**48**); el avance de la reacción se monitoreo cada 20 minutos atemperando a 10°C .

Al observar formación del producto nuevamente se lleva la temperatura a 0°C y se adicionan lentamente 5mL de CH_2Cl_2 y 20mL de agua destilada. Se extrae la fase orgánica y se realiza lavado con 20mL de agua destilada. Nuevamente se extrae fase orgánica secando con Na_2SO_4 . La purificación se llevó a cabo en una columna de cromatografía empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano:AcOEt en proporción 90:10. El producto obtenido **7** fueron cristales incoloros con un rendimiento del 73%. **Anexo 7.**

7. Resultados y discusión

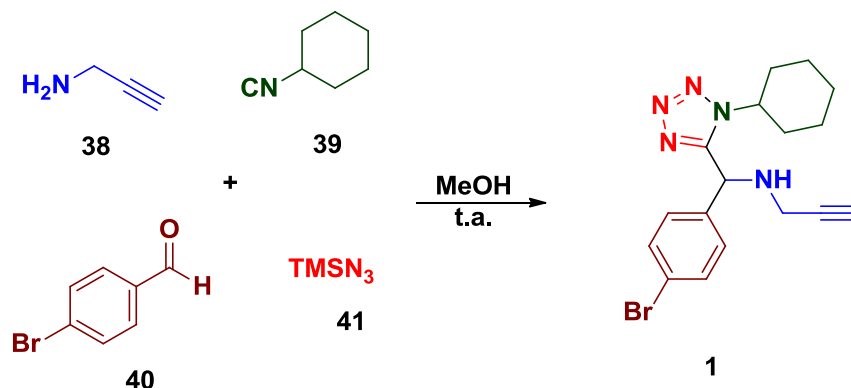
Los compuestos objetivo de este trabajo son estructuras polifuncionalizadas que de pretender obtenerlos mediante síntesis lineal o convergente resultaría demasiado complicado. Sin embargo, la opción de síntesis por multicomponentes ofrece una alternativa excelente pues esta permite obtener por un lado los tetrazoles con una amina secundaria, esta última disponible para una subsecuente RMC y así en dos pasos llegar a los compuestos deseados.

Así, la estrategia sintética consistió en dos reacciones de multicomponentes secuenciales, la primera de ellas una RMC Ugi-azida y la segunda una MCR de tres componentes (**Esquema 11**).



Esquema 11 Ruta de síntesis para obtención de compuestos **5** y **6**

Para la optimización del primer paso de la síntesis se utilizó como la 2-propinilamina (**38**), el 4-bromobenzaldehído (**40**), ciclohexilisonitrilo (**39**) y TMSN_3 (**41**). La reacción se llevó a cabo en metanol. Las variables a explorar para optimizar la eficiencia de la reacción serían entonces temperatura, disolvente y concentración de los reactivos.



Esquema 5 Reacción obtención del compuesto **1**

En un primer experimento fue utilizado en metanol a temperatura ambiente, (**Experimento 1, Tabla 1**) la reacción se monitoreó mediante CCF. Al término de 72 h se detuvo la reacción, se purificó y se obtuvo una fracción más polar que el benzaldehído. El análisis espectroscópico permitió corroborar la estructura correspondiente al compuesto **1** aunque con muy bajos rendimientos (12%) y recuperación de abundante materia prima.

Considerando la posibilidad de que el bajo rendimiento sería debido al disolvente, se realizó una serie de variantes, empleando agua destilada en un primer ensayo, modificando la concentración inicial. (**Experimento 2, Tabla 2**) Usando como disolvente agua, en el seguimiento en CCF se apreciaba la presencia de producto deseado pero aún bastante aldehído, aunque la mezcla resultó ser un sólido viscoso el cual dificultó valorar adecuadamente el avance de la reacción.

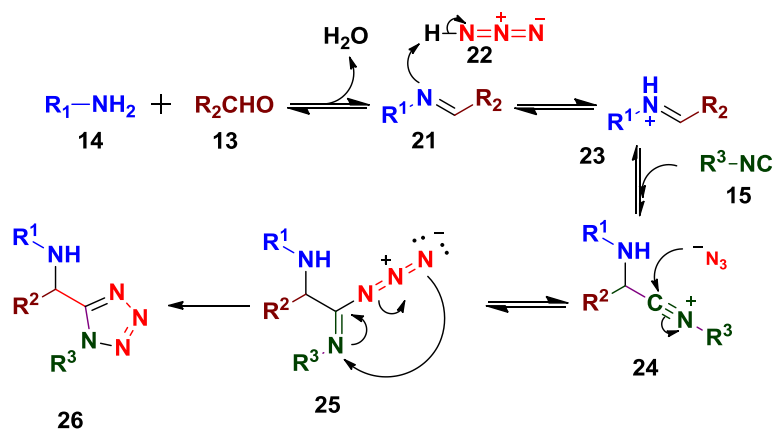
En el último ensayo, considerando que el agua por sí sola no sería la mejor opción, se realizó una variante incrementando la proporción de metanol con

respecto al primer ensayo de metanol, dejando el mismo tiempo de reacción y temperatura, observando por CCF que aldehído disminuía considerablemente; en estas condiciones se logró aumentar el rendimiento a 72%, el cual es más congruente con reacciones similares reportadas. El producto obtenido **1** presentó buena estabilidad, ya que no se observaron productos de descomposición al paso del tiempo. (**Experimento 3, Tabla 3**)

Tabla 1. Optimización de condiciones, reacción Ugi-azida

Experimento	Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1	MeOH	T.A.	72H	12
2	Agua	T.A.	72H	TRAZAS
3	MeOH	T.A.	72H	72

El mecanismo de la MCR Ugi-azida es ya conocido. La reacción se inicia por la condensación del aldehído con una amina reactiva, dando origen a la formación de una imina. Posteriormente la reacción con el isonitrilo produciendo un ion nitrilo intermedio, siendo un intermediario clave¹⁶, obteniendo así el producto de formación el tetrazol 1,5-disustituido.

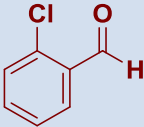
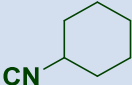
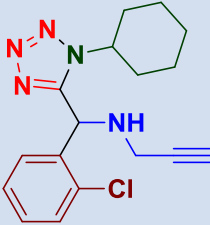


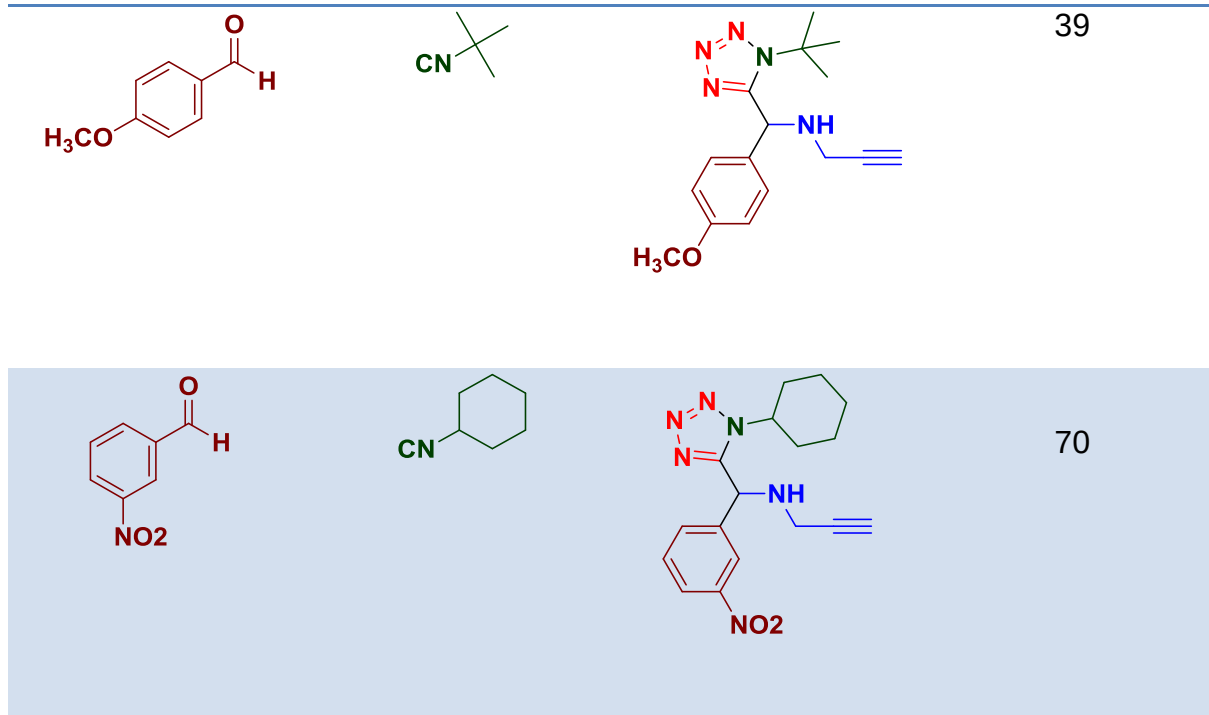
Esquema 12 Mecanismo de reacción Ugi-azida.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C mostraron las señales esperadas para el compuesto **1**.

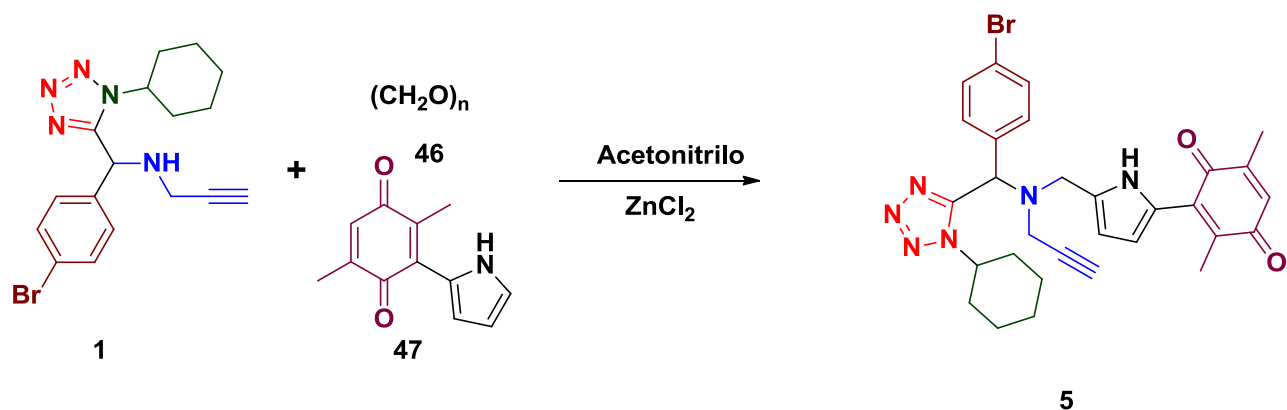
Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción y teniendo en cuenta la versatilidad de la reacción Ugi-azida, se obtuvieron los compuestos **1-2-3-4** con la finalidad de contar con sustituyentes electroattractores y electrodonadores que, por una parte permitan explorar la influencia del efecto inductivo en la reactividad del aldehído y por otra el efecto que estos grupos puedan tener en la capacidad de reconocimiento aniónico de los productos finales. Así, se exploró la reacción con 2-cloro benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído y 4-nitrobenzaldehído.

Tabla 2. Síntesis de derivados de tetrazol 1,5-disustituídos.

Aldehídos	Isonitrilos	Tetrazol	Rendimiento (%)
			73



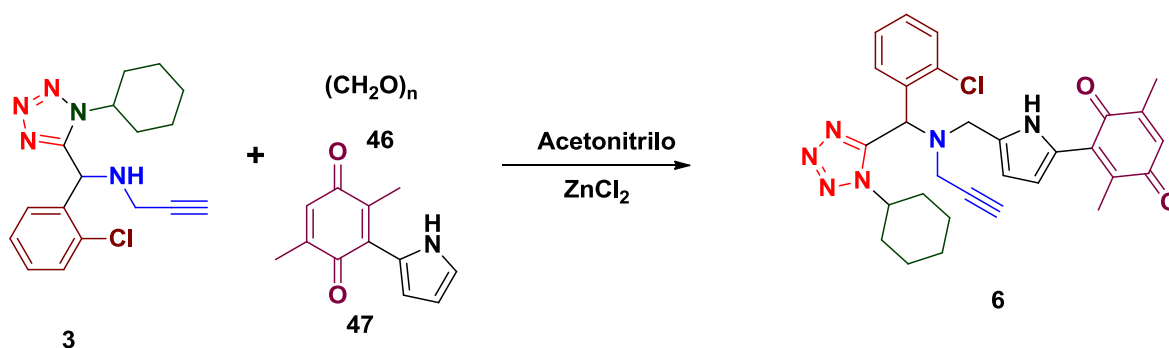
7.1. Formación del compuesto 3-(5-(((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1H-pirrol-2-il)-2,5-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona



Esquema 9 Reacción de obtención del compuesto 5.

Una vez obtenido el componente tetrazólico, el siguiente paso sería entonces la incorporación de la una región de reconocimiento supramolecular por aniones, con propiedades colorimétricas.

La síntesis de compuesto **5** se llevó a cabo mediante una variante de RMC (**Esquema 9**) que, al igual que en la reacción de Ugi-azida, el primer paso genera una base de Schiff gracias al ataque nucleofílico de la amina hacia el carbonilo activado del formaldehído, siendo el iminio obtenido muy reactivo (complejo activado) facilitando la adición de la pirrolilquinona, recordando que el carbono de la posición 2 del pirrol es nucleofílica por sí misma y que su densidad electrónica se incrementa cuando el heterociclo está unido a una quinona en la posición 5, como hemos observado en nuestra experiencia en la búsqueda de compuestos derivados de pirrolilquinonas.^{36,37}



Esquema 10 Reacción de obtención del compuesto **6**.

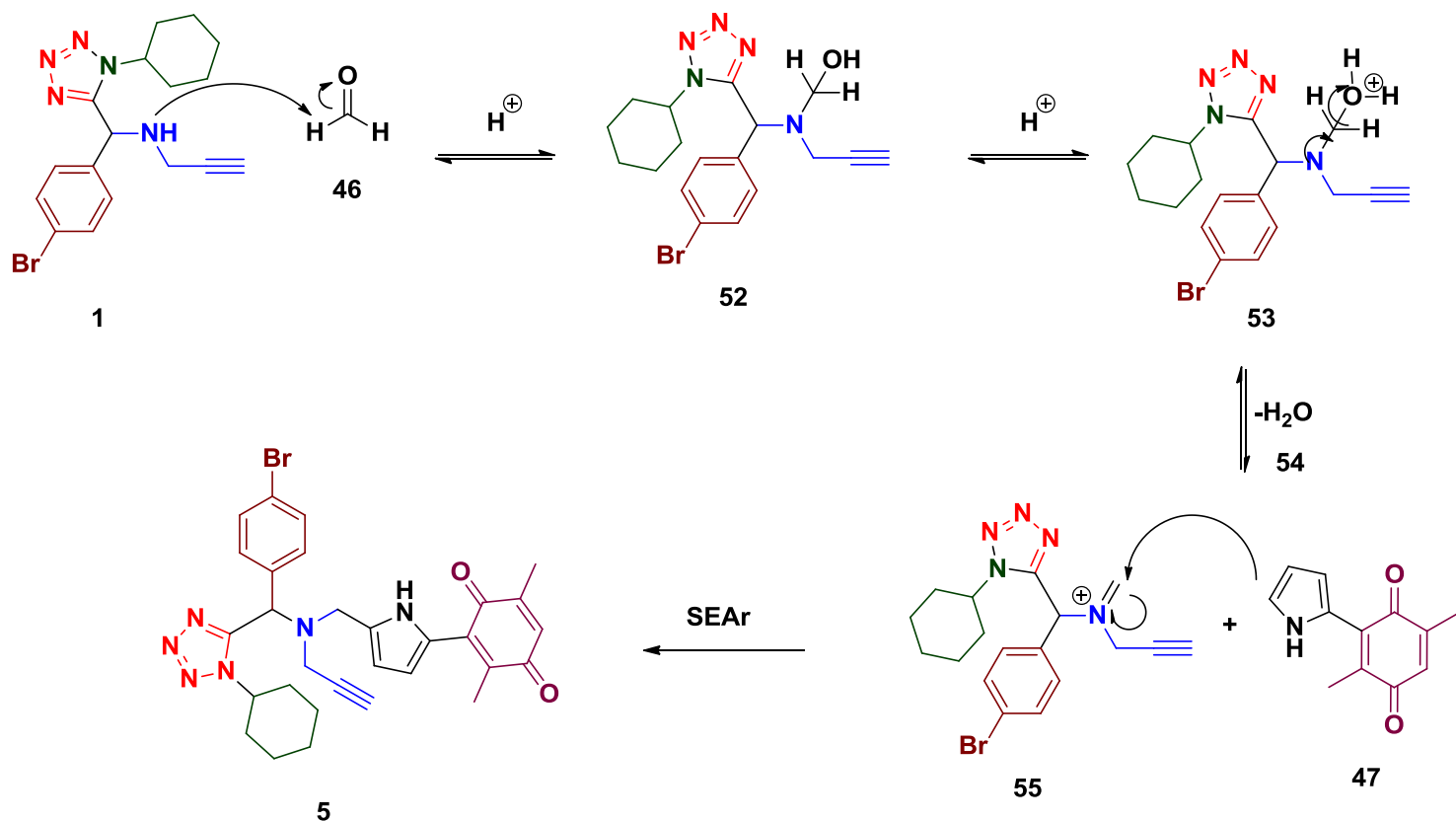
Se emplearon para la obtención del compuesto **5** dos tipos de ácido como promotor de la reacción. En el primer ensayo se usó un ácido de Bronsted-Lowry (*p*-TSA) con el cual se observó la formación del producto en bajos rendimientos (menor al 5%) además de la presencia de subproductos que permiten suponer descomposición de las materias primas. En el segundo ensayo se empleó un ácido de Lewis (ZnCl_2) el cual genera condiciones más suaves de reacción, obteniendo un rendimiento de 24%, que si bien es bajo, permitió la caracterización espectroscópica del producto esperado **5**. En el tercer ensayo, se cambió el disolvente, pensando en mantener polaridad relativamente alta pero en un

ambiente prótico, pero el rendimiento del producto esperado fue apenas perceptible por lo que se empleó nuevamente el ácido de Lewis (ZnCl_2), pero primero la reacción fue llevada a temperatura ambiente y posteriormente se llevó a reflujo, observándose que ciertamente había formación de producto pero en bajo rendimiento (menor al 5%), y con mayor cantidad de subproductos. (**Tabla 3**)

Tabla 3 Comparación condiciones de reacción, compuesto (15).

Experimento	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Catalizador	Rendimiento
1	Acetonitrilo	t.a.	24h	p-TSA	Trazas
2	Acetonitrilo	t.a.	48h	ZnCl_2	24
3	Metanol	Reflujo	48h	ZnCl_2	Trazas
4	Acetonitrilo	t.a./reflujo	24h	ZnCl_2	6%

Se realizó la síntesis de un segundo producto híbrido pirrolilquinona-tetrazol **6**, siguiendo la misma metodología del anterior y tomando las condiciones en acetonitrilo y ZnCl_2 como catalizador, sin embargo solamente se dejó a un tiempo de reacción de 24h y obteniendo 8% de rendimiento, por lo tanto se puede entender que el aumento en el rendimiento esta en proporción al tiempo de reacción. El compuesto **6** debido a su bajo rendimiento solamente se pudo dilucidar su espectro de ^1H .

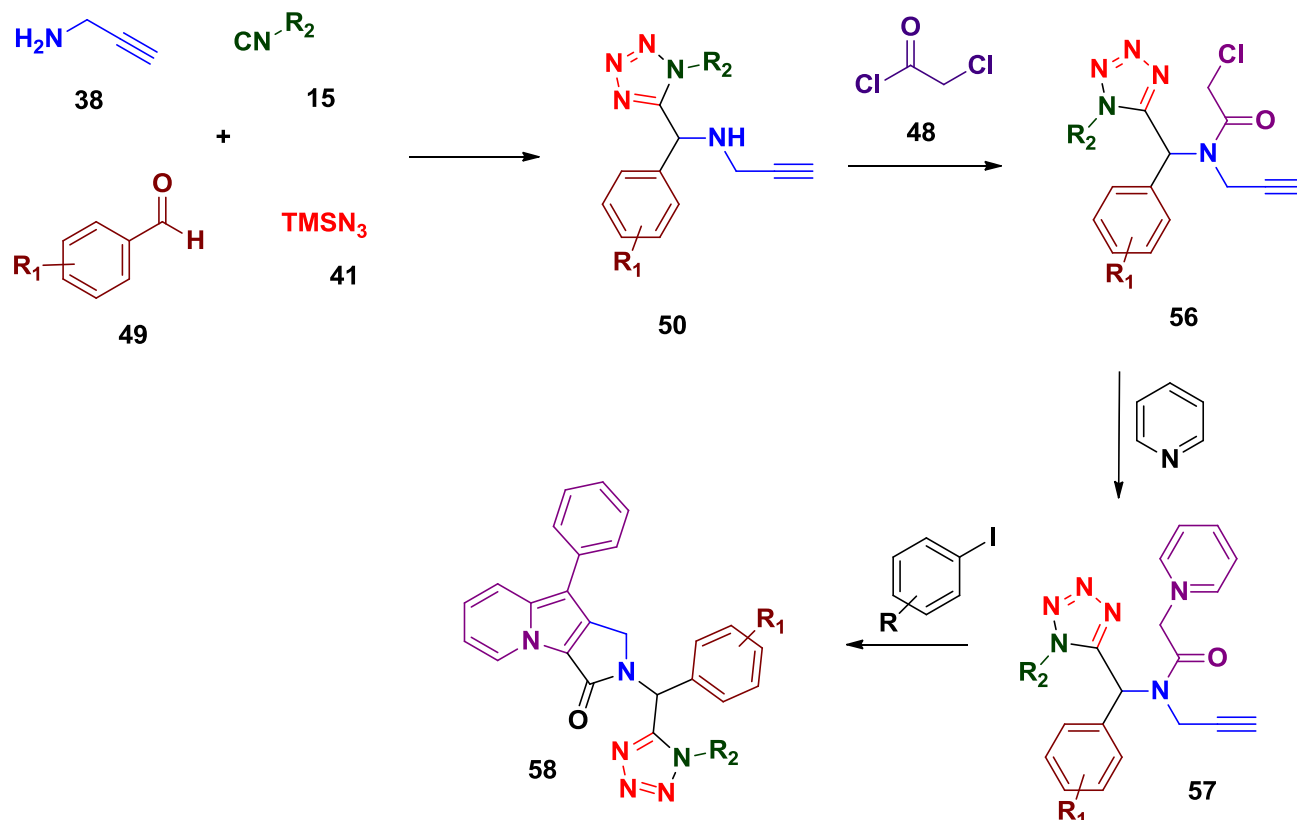


Esquema 13 Propuesta de mecanismo de reacción obtención del producto 5

7.2. Acilación del intermediario sintético 1.

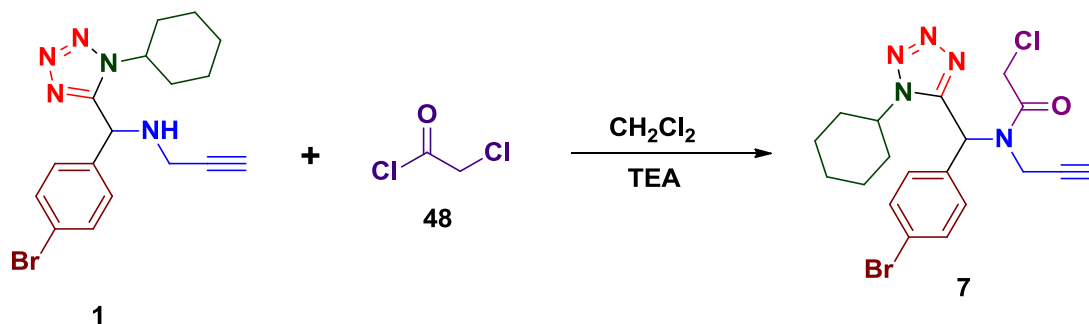
Hasta el momento se ha discutido la obtención de los compuestos tetrazol-pirrolilquinonas que forma parte de los objetivos de esta tesis. Sin embargo, tanto el primer intermediario obtenido como el producto final ofrecen una amplia gama de posibilidades para obtener estructuras aún más complejas o heterociclos de interés medicinal. De hecho, en un principio, se contempló la síntesis del heterociclo **58** (**Esquema 14**) como una posibilidad interesante de llevarse a cabo en este estudio, aunque por motivos de tiempo se consideró que lo adecuado

sería explorar la acilación de la amina y contar entonces con un buen antecedente experimental para llevar a cabo la obtención de **58**.



Esquema 14 Propuesta de síntesis para la obtención del heterociclo **58**

7.2.1. Formación del compuesto N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)-2-cloro-N-(prop-2-in-1-il)acetamida.



Esquema 15 Reacción de obtención del compuesto **7**

La metodología empleada para la formación del compuesto **7**, consistió en hacer reaccionar el compuesto **1** y el cloruro de cloroacetilo **48** en presencia de TEA, una base no nucleofílica.

El mecanismo de reacción consiste en una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo, para la formación de amidas. Se lleva a cabo a temperatura de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ya que los cloruros de acilo son muy reactivos además de que la reacción es exotérmica. El exceso TEA actuara como base no nucleofílica, desprotonando la amina y facilitando la reactividad de la misma y además neutralizará el ácido generado.

El compuesto **7** se obtuvo en rendimiento de 73% y demostró ser estable a temperatura ambiente.

7.3. Ensayo cualitativo preliminar de evaluación supramolecular del compuesto (5)

Este ensayo resultó de suma importancia ya que permitió valorar la capacidad de reconocimiento aniónico y catiónico del compuesto **5** aunque de una manera meramente cualitativa.

Como se mencionó en los antecedentes, las pirrolilquinonas son excelentes reconocedores selectivos del anión fluoruro y lo hacen a través de interacciones pi-anión así como por puente de hidrógeno entre el NH del pirrol y el anión. Por su parte, los tetrazoles son reconocedores de cationes metálicos mediante interacciones de tipo ácido-base de Lewis formando complejos estables con cationes de metales no ferrosos como níquel, estaño, plomo o zinc, en los que el átomo metálico puede unirse al heterociclo por unión covalente, iónica o de coordinación³⁵.

De acuerdo a esto se realizaron los ensayos de reconocimiento, preparando 4 soluciones del compuesto **5** empleando MeCN grado HPLC como disolvente. Las sales utilizadas fueron fluoruro de tetrabutilamonio y perclorato de níquel. Cabe señalar que la elección de la sal apropiada está en función del contraión, en este caso el tetrabutilamonio y perclorato que ambos son iones no coordinantes y no interferirán en la interpretación de los resultados. El estudio permitió observar presumibles interacciones entre las especies involucradas y a simple vista observando los cambios de coloraciones de las soluciones como fue de fucsia (color inicial del compuesto control) a violeta ($\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$), o amarillo (TBAF) y amarillo formando una suspensión ($\text{TBAF} + \text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$). Puede observarse en la **Figura 11** el esquema de adición, así como los cambios de coloración observados en dicho ensayo.

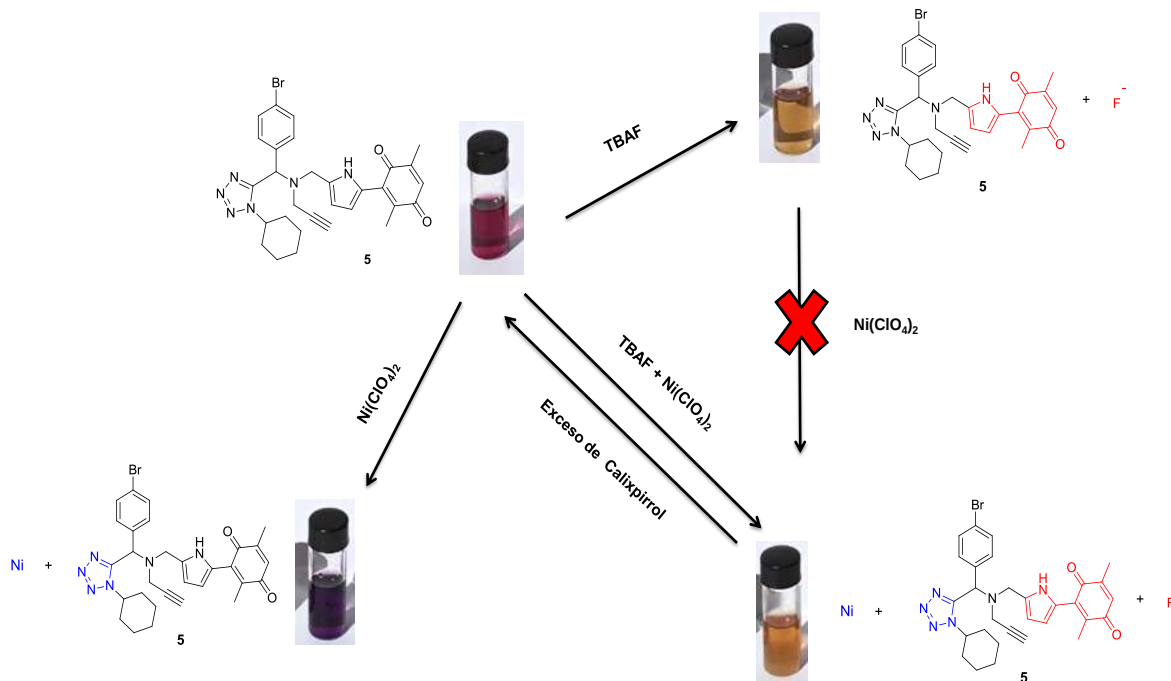


Figura 11. Cambios de coloración presentados por el compuesto **5** en los ensayos de reconocimiento.

Cabe señalar que cada vez es más común encontrar estudios de quimiosensores que presentan resultados de cambio de coloración a simple vista pues aunque los estudios espectroscópicos, como uv/vis y fluorescencia, son importantes estos son poco prácticos en el campo analítico en donde se carece de instrumentación a la mano como pueden ser los espectrofotómetros en las cercanías a un río de desagüe alejado de una zona industrial, de ahí que las tiras reactivas o “kits” de mediciones analíticas sean muy preciados.

Los resultados del ensayo anterior nos permitió observar que el cambio de coloración debido a la interacción entre el ion fluoruro y el fragmento pirrolilquinona puede ser desactivado al entrar en competencia otra especie afín a dicho anión, como es el caso de los calixpirroles. En el ensayo puede observarse que el anión es secuestrado por esta especie polipirrólica regenerando el puente de hidrógeno existente en el compuesto **5** antes de la adición de fluoruro, el cual

da estabilidad y extensión a los sistemas π -conjugados. Esto se traduce en la coloración observada.

Otro punto a destacar es la intensidad en la coloración observada al adicionar la sal de níquel a la solución del compuesto **5**, la cual es debida a las interacciones establecidas entre la fracción tetrazólica y el catión ya que como se ha venido enfatizando es bien conocido que los tetrazoles tienen la capacidad de generar coordinaciones con distintos metales de transición.³⁵ En el experimento realizado puede observarse que la interacción coordinante es favorecida por la presencia de fluoruro, generando la precipitación del sistema. Los resultados obtenidos de este experimento, si bien son cualitativos, nos dan la pauta para dirigir una serie de pruebas más precisas que proyecten a esta nueva clase de compuestos híbridos basados en tetrazol-pirrolilquinona para la detección rápida de metales no ferrosos en solución acuosa, siendo útiles para la extracción de contaminantes en los procesos de potabilización.

8. Conclusiones

Los compuestos conteniendo una región de tetrazol 1,5-disustituido, así y otra región de pirrolilquinona **5** y **6** pueden ser considerados buenos reconocedores ditópicos pues además de reconocer fluoruro y níquel presentan cambios de coloración significativa. Dichos compuestos, pese a contener un alto grado de funcionalizaciones, pueden obtenerse mediante únicamente dos reacciones de multicomponentes secuenciales, lo que lo hace además interesante desde el punto de vista sintético pues la posibilidad de llevar a cabo esta misma síntesis en un solo paso con seis componentes resulta bastante atractiva.

Asimismo, el compuesto **7** obtenido es un intermediario clave para la obtención del heterociclo **58**. Finalmente cabe señalar que con los resultados aquí descritos se abre una línea de investigación interesante tanto en el campo de los quimiosensores y la química supramolecular como de la síntesis orgánica.

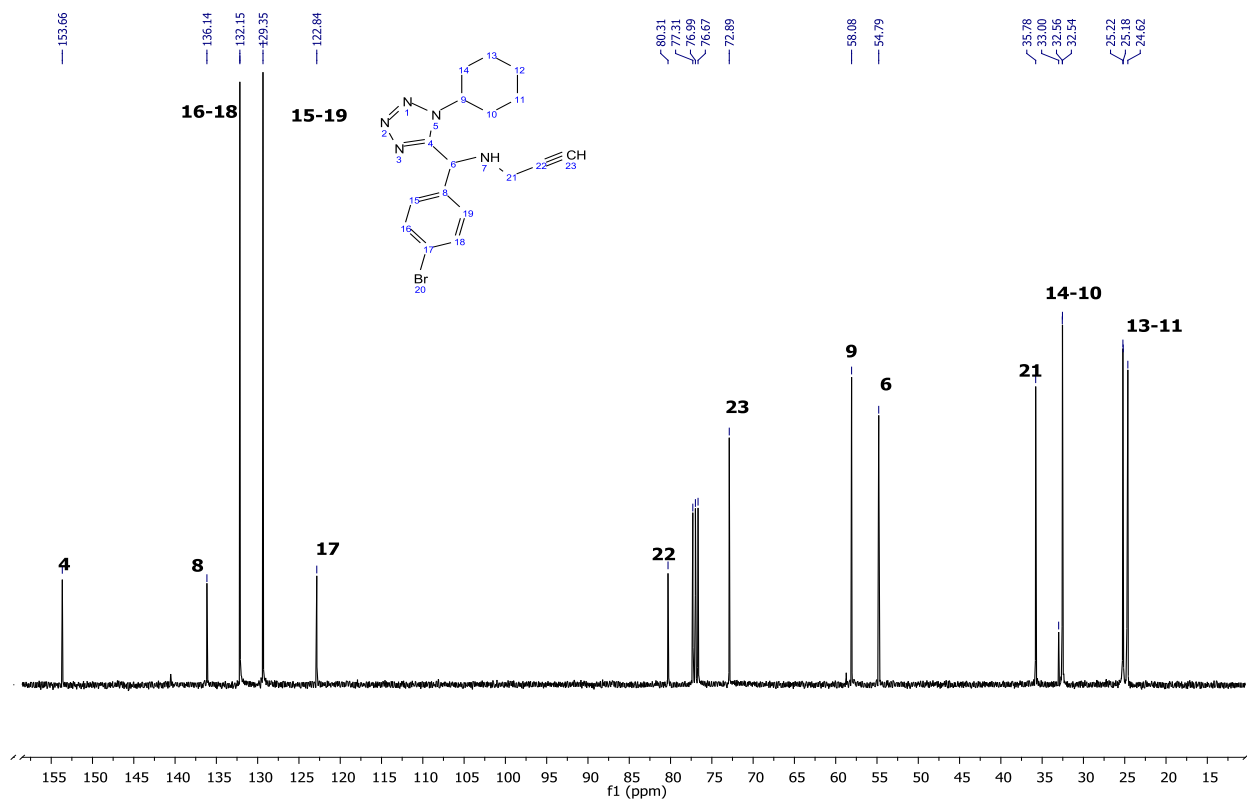
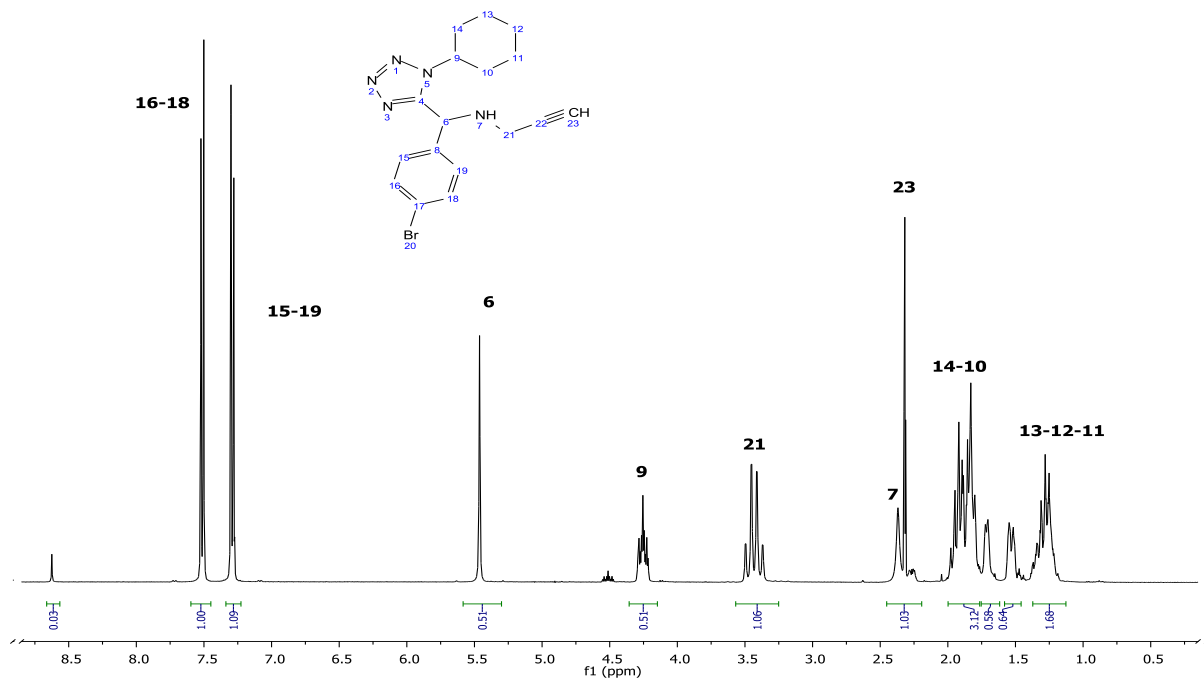
9. Bibliografía

1. Van Der Heijden G, Ruijter E, Orru RVA *Synlett*. 2013;24(6):666-685.
2. Ganem B. *Acc Chem Res*. 2009;42(3):463-472.
3. Domling A. *Chem Rev*. 2006;106(1):17-89.
4. Slobbe P, Ruijter E, Orru RVA. *Med Chem Commun*. 2012;3(10):1189-1218.
5. Bienayme H, Hulme C, Oddon G, Schmitt P. *Chem - A Eur J*. 2000;6(18):3321-3329.
6. Von Wangelin AJ, Neumann H, Gordes D, Klaus S, Strubing D, Beller M. *Chem - A Eur J*. 2003;9(18):4286-4294.
7. Ruijter E, Orru RVA. *Drug Discov Today Technol*. 2013;10(1):1-6.
8. Brauch S, van Berkel SS, Westermann B. *Chem Soc Rev*. 2013;42(12):4948-4962
9. Ugi I, Dömling A, Hörl W. *Endeavour*. 2015;18(3):493.
10. Van Berkel SS, Bogels BGM, Wijdeven MA, Westermann B, Rutjes FPJT.. *European J Org Chem*. 2012;(19):3543-3559.
11. Heravi MM, Moghimi S. *J Iran Chem Soc*. 2011;8(2):306-373.
12. El Kaim L, Grimaud L. *Tetrahedron*. 2009;65(11):2153-2171.
13. Basso A, Banfi L, Riva R. *European J Org Chem*. 2010;(10):1831-1841.
14. Sarvary A, Maleki A. *Mol Divers*. 2015;19(1):189-212.
15. Nikbakht A, Ramezanpour S, Balalaie S, Rominger F *Tetrahedron*. 2015;71(38):6790-6795.
16. Mayer J, Umkehrer M, Kalinski C, et al. *Tetrahedron Lett*. 2005;46(43):7393-7396.
17. Yerande SG, Newase KM, Singh B, Boltjes A, Dömling A. *Tetrahedron Lett*. 2014;55(21):3263-3266.
18. Gunawan S, Nichol G, Hulme, C. *Tetrahedron Lett*. 2012;53(13):1664-1667.
19. Shinde AH, Archith N, Malipatel S, Sharada DS. *Tetrahedron Lett*. 2014;55(50):6821-6826.
20. Ramezanpour S, Balalaie S, Rominger F, Alavijeh NS, Bijanzadeh HR. *Tetrahedron*. 2013;69(50):10718-10723.
21. Gunawan S, Hulme C *Org Biomol Chem*. 2013;11(36):6036-6046.
22. Wang SX, Fang Z, Fan ZJ, et al. *Chinese Chem Lett*. 2013;24(10):889-892.
23. El Kaïm L, Grimaud L, Pravin P *European J Org Chem*. 2013;(22):4752-4755.
24. Cano PA, Islas-Jácome A, González-Marrero J, Yépez-Mulia L, Calzada F, Gámez-Montaña R. *Bioorganic Med Chem*. 2014;22(4):1370-1376.

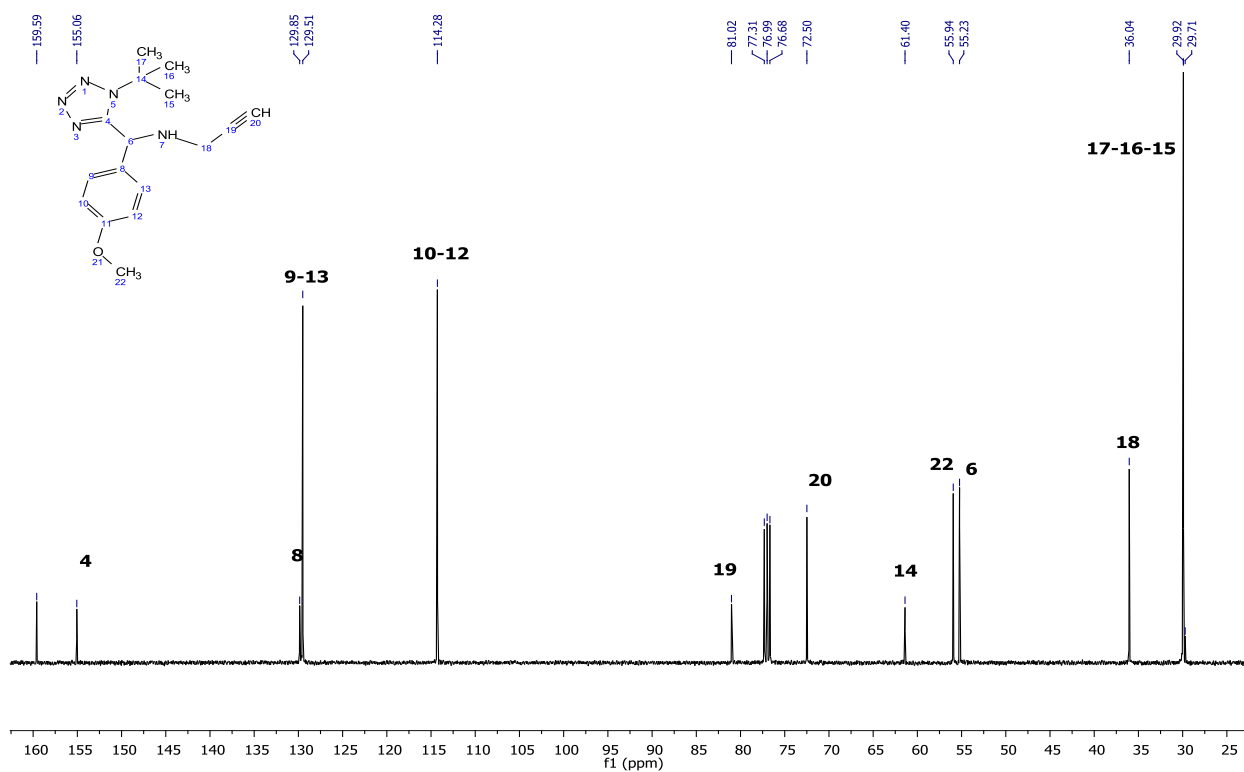
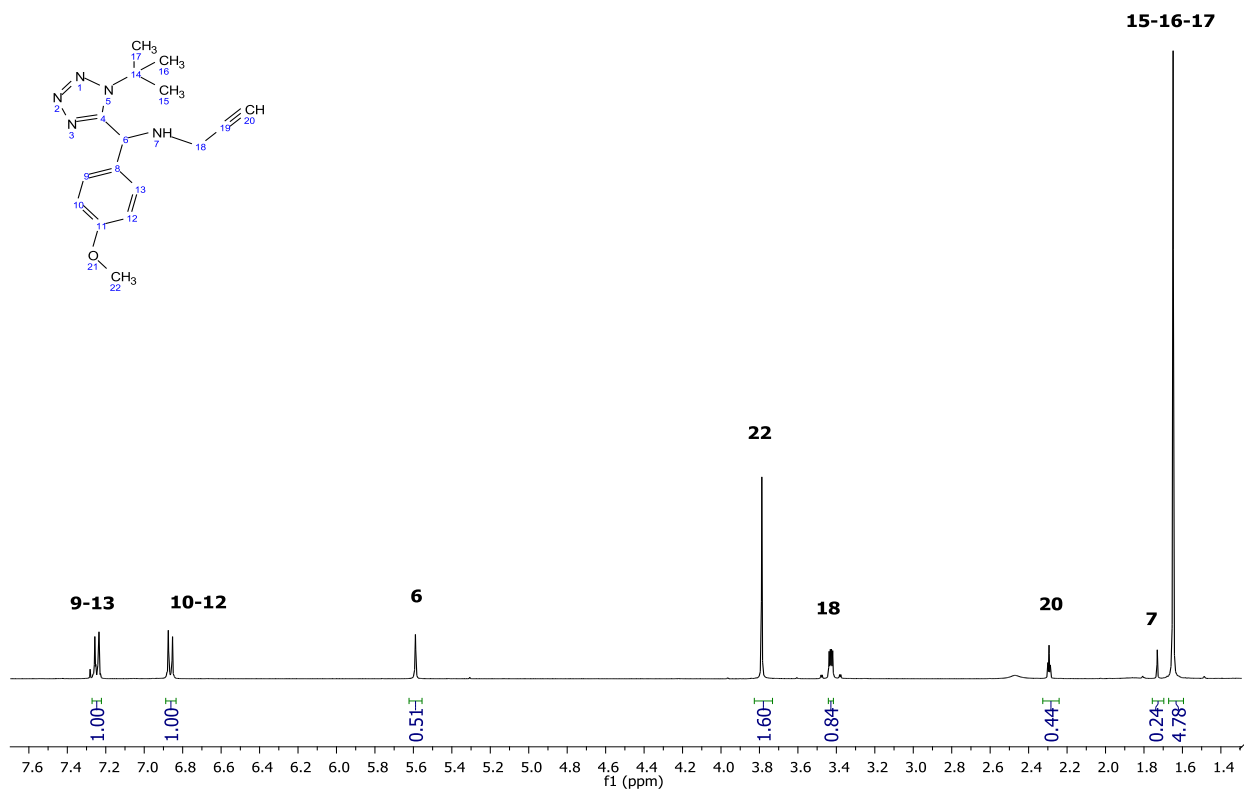
25. Cárdenas-Galindo LE, Islas-Jácome A, Colmenero-Martínez KM, Martínez-Richa A, Gámez-Montaña R. *Molecules*. 2015;20(1):1519-1526.
26. Cano PA, Islas-Jácome A, Rangel-Serrano Ángeles, et al. *Molecules*. 2015; 20(7):12436-12449.
27. Shmatova OI, Nenajdenko VG. *J Org Chem*. 2013;78(18):9214-9222.
28. Cortes García, C. (2016). “SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE IMATINIB MEDIANTE UNA RMC UGI-AZIDA Y ESTUDIOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA”. Doctorado. Universidad de Guanajuato CAMPUS GUANAJUATO DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS POSGRADO EN QUÍMICA.
29. Abraham I, Joshi R, Pardasani P, Pardasani RT. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry. 2011;22(3):385-421.
30. Katritzky AR, Fedoseyenko D, Mohapatra PP, Steel PJ. *Synthesis (Stuttg)*. 2008; 5(Scheme 2):777-786.
31. Brunmark A, Cadenas E. *Free Radic Biol Med*. 1989;7(4):435-477.
32. Tapia-Juárez M, González-Campos JB, Contreras-Celedón C, Corona D, Cuevas-Yañez E, Chacón-García L. *RSC Adv*. 2014;4(11):5660.
33. Chacón-García L, Valle-Sánchez M, Contreras-Celedón C. *Lett Org Chem*. 2013;10:632-636.
34. Juárez MT, Campos JBG, García LC. *MACROMEX*. 2014;2(December):3-7.
35. Popova EA, Trifonov RE, Ostrovskii VA. *Arkivoc*. 2012;2012(1):45-65.
36. Gallardo Alfonso S. SÍNTESIS DE NUEVAS PIRROLIL QUINONAS Y ESTUDIO DE SU INTERACCIÓN FRENTE A FLUORURO Y ADN. Tesis maestría. UMSH. 2015.
37. Valle Sánchez M. “SÍNTESIS Y RECONOCIMIENTO IÓNICO DE NUEVOS DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE PEREZONA”. Tesis licenciatura. UMSNH. 2014.

10. Anexos

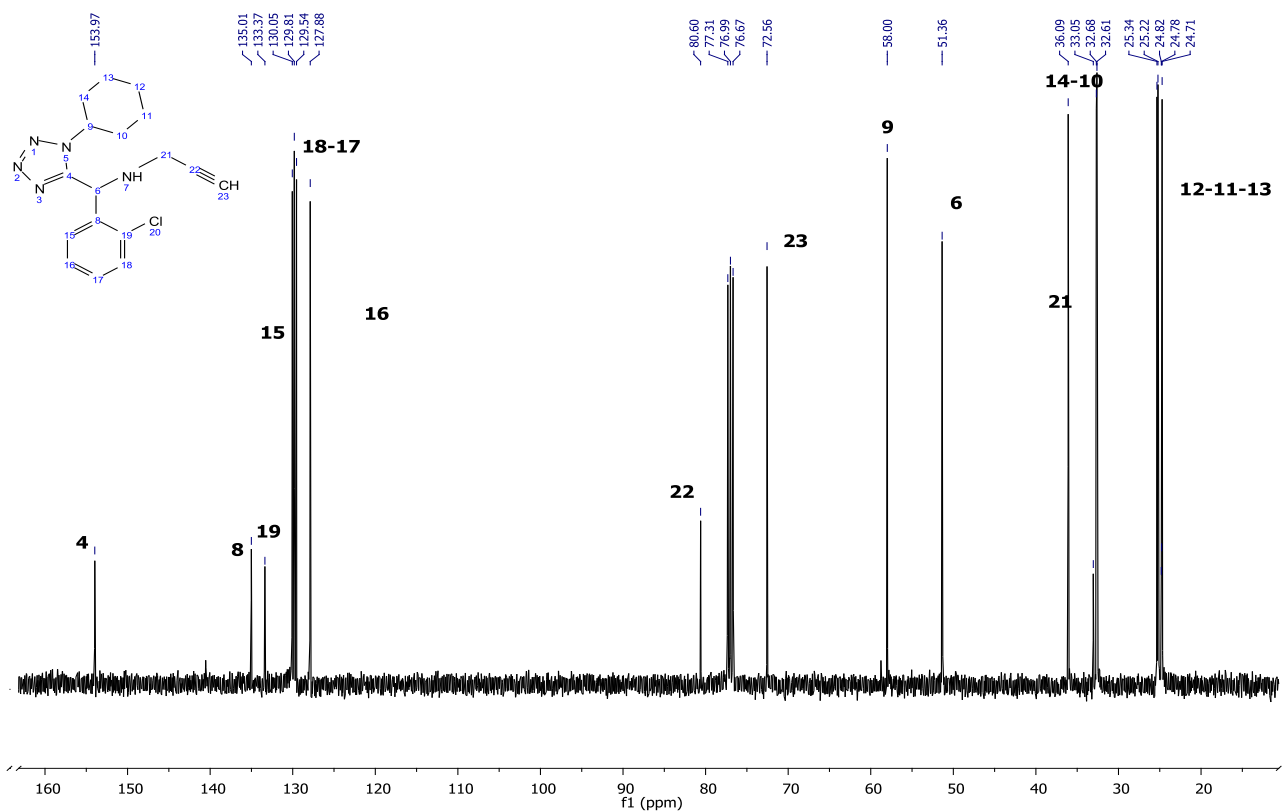
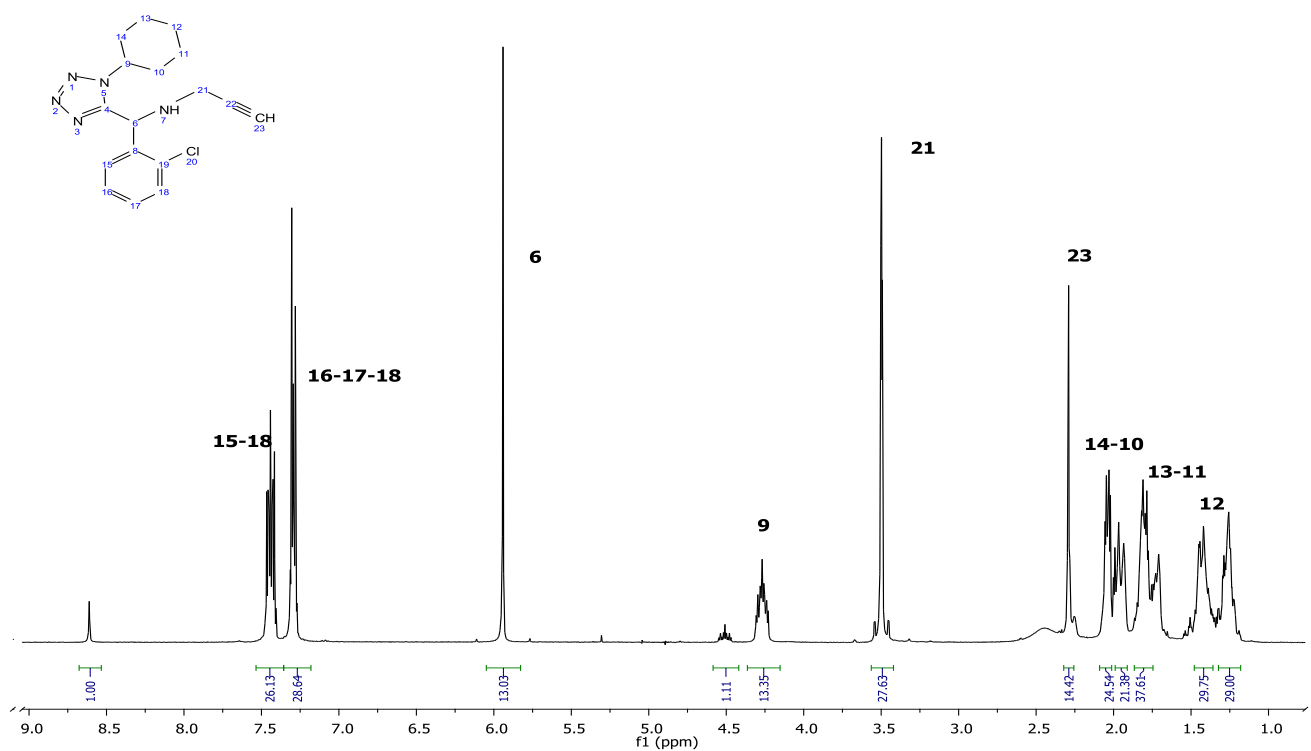
Anexo 1. Espectros de RMN para el compuesto 1.



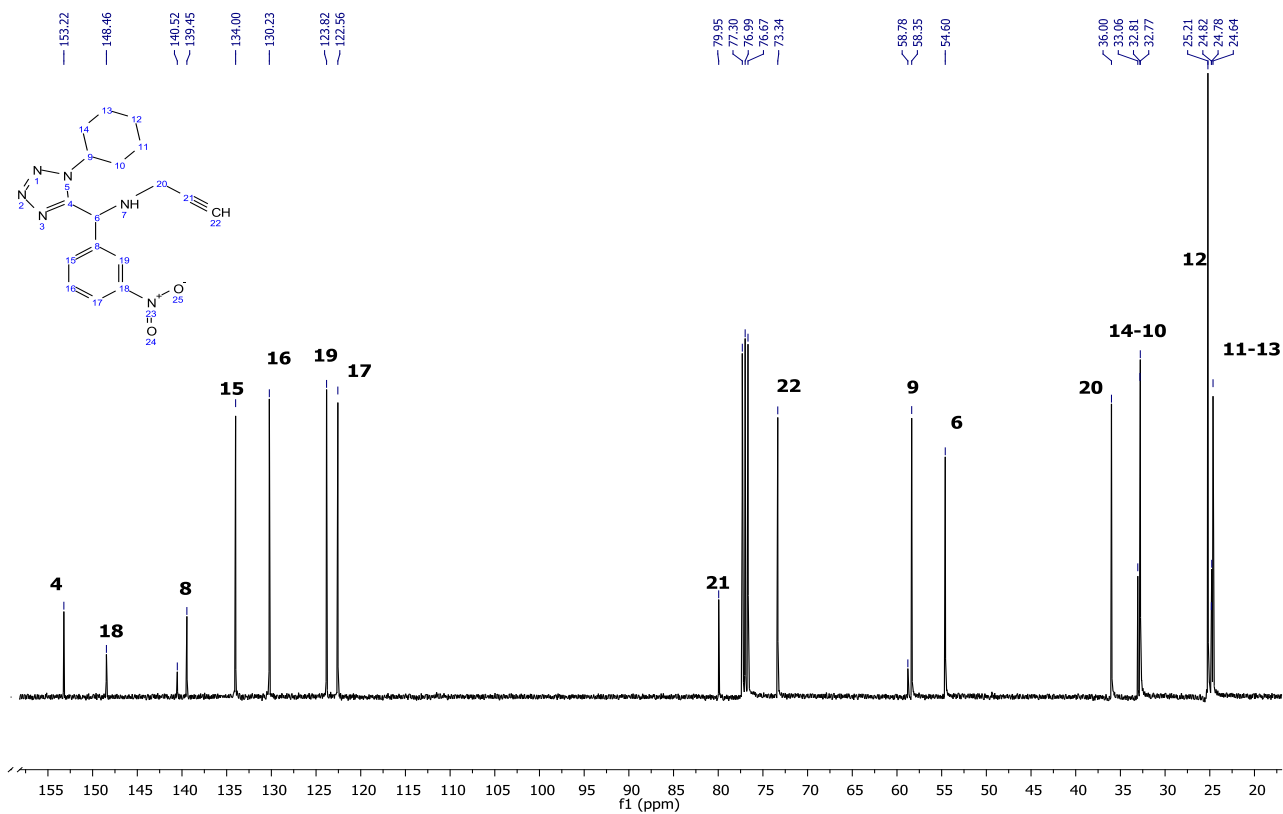
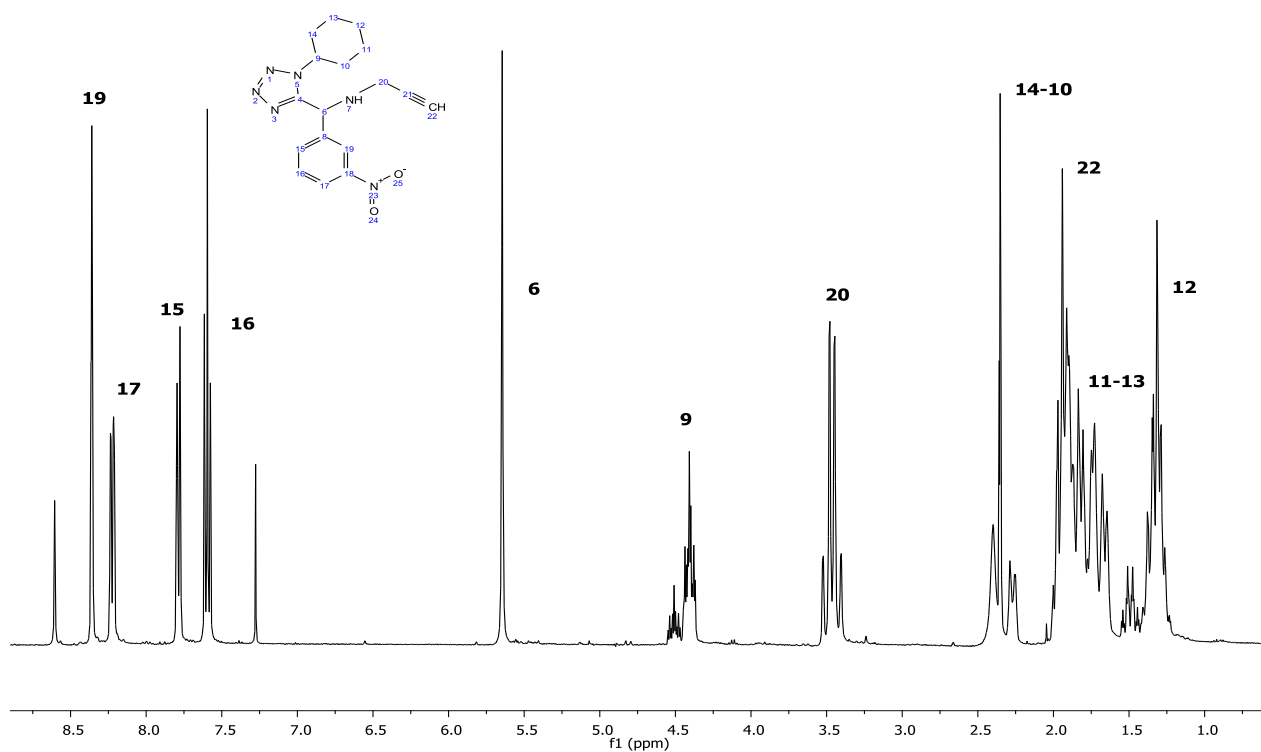
Anexo 2. Espectros de RMN para el compuesto 2.



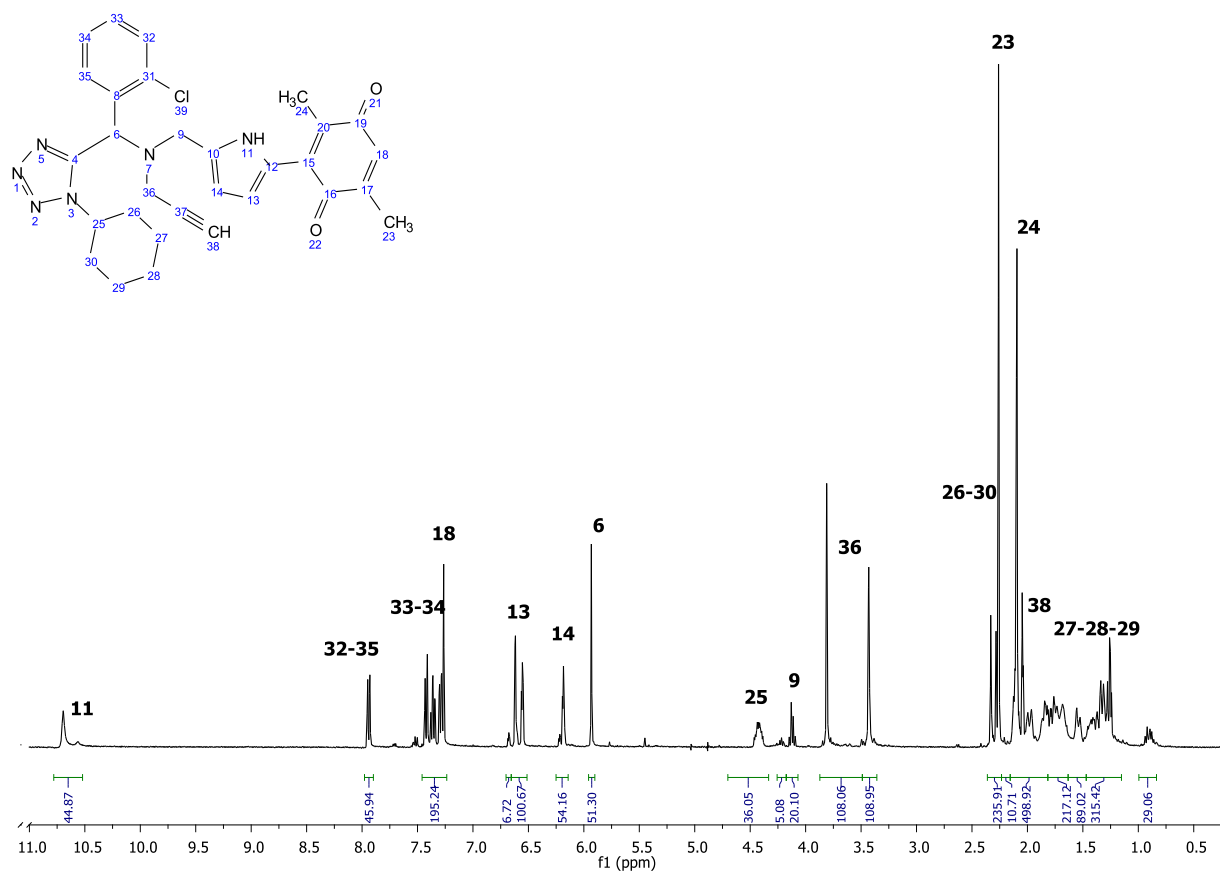
Anexo 3. Espectros de RMN para el compuesto 3.



Anexo 4. Espectro de RMN para el compuesto 4.



Anexo 6. Espectro de RMN para el compuesto 6.



Anexo 7. Espectros de RMN para el compuesto 7.

