



---

---

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

**“SÍNTESIS DE COMPUESTOS HÍBRIDOS TETRAZOL-  
INDOLIZINA VÍA DOBLE PROCESO ONE-POT”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.**

**PRESENTA:  
ARTURO GALLARDO ALFONZO.**

**DIRECTOR DE TESIS:  
D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:  
D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

**MORELIA, MICHOACÁN, OCTUBRE DE 2020.**



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 Dirección del D.Q. Carlos Jesús Cortes García y la Co-Dirección del D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de la Coordinación de Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH). Proyecto 14646 “Síntesis orientada a la diversidad de derivados de benzofuranos vía reacciones de multicomponentes Ugi-azida y reacción de Schiff”.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Reyna Fabiola Alfonzo González y Salvador Gallardo Ortiz por darme la oportunidad de estudiar; además de que siempre han sido un ejemplo para mí en todos los ámbitos de mi vida. Gracias por todo el amor, esfuerzo y dedicación que me dieron.

A mis hermanos, Salvador y Andrea por siempre estar a mi lado para apoyarme, aconsejarme y guiarme, gracias por recordarme que el éxito se cultiva con esfuerzo.

A mi asesor de tesis el Dr. Carlos Cortés, a quien agradezco su confianza, paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo, así como la oportunidad de formar parte de su equipo.

A mi co-asesor de tesis el Dr. Luis Chacón por su apoyo y confianza brindados.

A Erátzeni Anahí, por todo el apoyo que me brindó y la motivación que generó en mí para mejorar como ser humano.

A mis amigos y compañeros: Edwin Torres y Uriel Gudiño, quienes durante gran parte de mi vida me han apoyado y hemos vivido experiencias buenas y malas, gracias por tan valiosa amistad. De la Universidad, Gera, Santos, Karen y Moni; por siempre mantener el ánimo y crear momentos únicos durante la carrera.

A mis compañeras del laboratorio de diseño molecular Vero, Aidme, Karen, Karina, Meli, Gabi y Cesia por hacer una experiencia agradable.

## TRAYECTORÍA ACADÉMICA

- El presente trabajo de tesis sirvió para realizar una estancia de investigación en el **XXIV Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico**, con el proyecto titulado “Síntesis de análogos de Fármacos mediante reacciones de multicomponentes”. El trabajo se realizó en el laboratorio del D.C. Luis Chacón García.
- El trabajo de tesis se presentó en la modalidad oral en un congreso nacional: **14° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación**. Celebrado los días 29 y 30 de octubre del 2019 en la Ciudad de Morelia Michoacán.

## ÍNDICE GENERAL

### Contenido

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	II
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	II
ÍNDICE DE TABLAS.....	III
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IV
COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	V
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1.- INTRODUCCIÓN.....	3
2.- ANTECEDENTES.....	6
2.1. Actividad biológica y farmacológica de los tetrazoles 1,5-disustituidos.....	6
2.1.1. Moléculas híbridas con base al núcleo de tetrazol.....	7
2.2. Actividad biológica de las indolizinas.....	8
2.2.1. Moléculas híbridas con base al núcleo de indolizina.....	9
2.3. Rutas de síntesis para la obtención de los tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS).....	10
2.4. Rutas de síntesis para la obtención del núcleo de la indolizina.....	11
3.- JUSTIFICACIÓN.....	15
4.- OBJETIVOS.....	16
4.1. Objetivo general:.....	16
4.2. Objetivos Específicos:.....	16
5.- ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS TETRAZOL-INDOLIZINAS.....	17
6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
7.- CONCLUSIONES.....	25
8.- PARTE EXPERIMENTAL.....	26
8.1.- Procedimiento general para la síntesis de los tetrazoles-indolizinas 54a-h.....	27
9.-BIBLIOGRAFÍA.....	33
10.- ANEXOS.....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.-</b> Ejemplos de heterociclos nitrogenados y oxigenados considerados núcleos privilegiados. ....	3
<b>Figura 2.-</b> Modelo de hibridación molecular.....	4
<b>Figura 3.-</b> Reacciones de multicomponentes.....	4
<b>Figura 4.-</b> Derivados de T-1,5-DS con actividad biológica. ....	6
<b>Figura 5.-</b> Fármacos que presentan el núcleo de tetrazol 1,5-disustituido. ....	7
<b>Figura 6.-</b> Moléculas híbridas con base al núcleo de tetrazol 1,5-disustituido. ....	8
<b>Figura 7.-</b> Derivados de indolizina con actividad biológica.....	9
<b>Figura 8.-</b> Moléculas híbridas con el núcleo de indolizina. ....	10
<b>Figura 9.-</b> Indolizina <b>54a</b> .....	21
<b>Figura 10.-</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del híbrido tetrazol-indolizina <b>54a</b> . ....	22
<b>Figura 11.-</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C del híbrido tetrazol-indolizina <b>54a</b> . ....	22
<b>Figura 12.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54a</b> . ....	36
<b>Figura 13.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54a</b> . ....	36
<b>Figura 14.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54b</b> .....	37
<b>Figura 15.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54b</b> .....	37
<b>Figura 16.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54c</b> .....	38
<b>Figura 17.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54c</b> .....	38
<b>Figura 18.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54d</b> .....	39
<b>Figura 19.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54d</b> .....	39
<b>Figura 20.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54e</b> .....	40
<b>Figura 21.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54e</b> . ....	40
<b>Figura 22.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54f</b> . ....	41
<b>Figura 23.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54f</b> . ....	41
<b>Figura 24.-</b> <sup>1</sup> H RMN espectro del compuesto <b>54g</b> . ....	42
<b>Figura 25.-</b> <sup>13</sup> C RMN espectro del compuesto <b>54g</b> . ....	42

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.-</b> Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.....	10
<b>Esquema 2.-</b> Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.....	11
<b>Esquema 3.-</b> Aproximaciones al núcleo de indolizina A) a partir de piridina, B) a partir de pirrol, C) a partir de RMC, D) a partir de sales de piridina. ....	12

---

<b>Esquema 4.-</b> Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 4-CR. ....	12
<b>Esquema 5.-</b> Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 3CR, cicloadición 1,3-dipolar y aromatización. ....	13
<b>Esquema 6.-</b> Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR. ....	13
<b>Esquema 7.-</b> Síntesis de indolizinas a partir de RMC de 3CR “one-pot” asistida por microondas. ....	14
<b>Esquema 8.-</b> Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina <b>54a-h</b> . ....	17
<b>Esquema 9.-</b> Reacción modelo para la obtención del tetrazol <i>N</i> -acilado <b>53a</b> . ....	19
<b>Esquema 10.-</b> Esquema general de reacción para la obtención del tetrazol <i>N</i> -acilado <b>53a</b> . ....	20
<b>Esquema 11.-</b> Síntesis del compuesto híbrido tetrazol-indolizina <b>54a</b> . ....	20
<b>Esquema 12.-</b> Mecanismo de reacción para la obtención de la molécula híbrida tetrazol-indolizina <b>54a</b> a partir del tetrazol <i>N</i> -acilado <b>53a</b> . ....	23

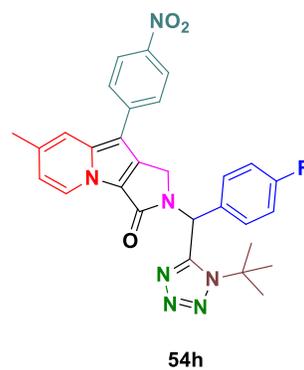
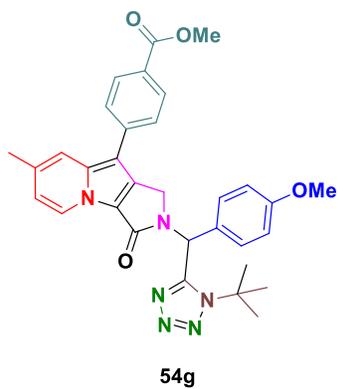
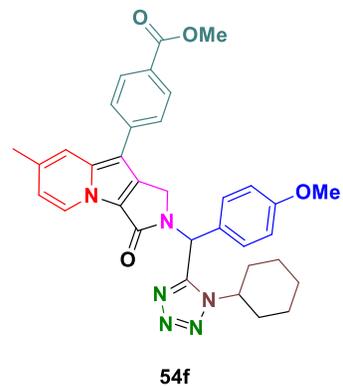
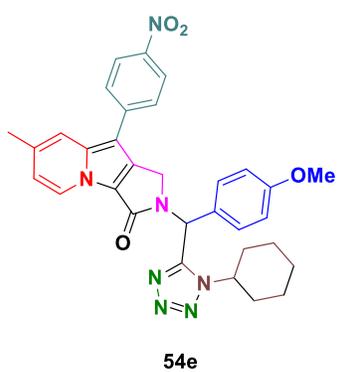
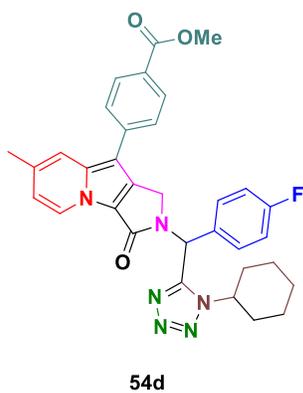
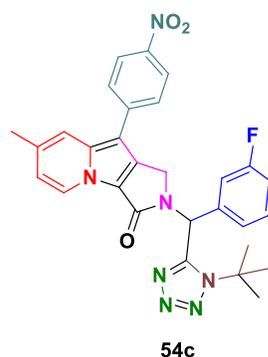
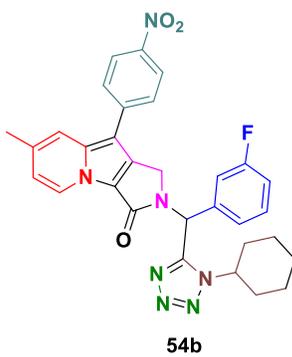
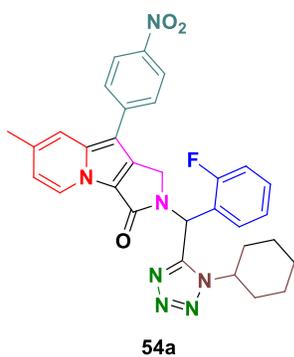
## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.-</b> Derivados Híbridos tetrazol-indolizina <b>54a-h</b> obtenidos. ....	24
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
μL	Microlitro
<sup>13</sup> C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
<sup>1</sup> H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
AcOEt	Acetato de etilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
dt	Señal doble de triples
ΔV	Cambio de volumen
equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
SN <sub>2</sub>	Sustitución Nucleofílica bimolecular
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (Por sus siglas en inglés)
Hex	Hexano
Hz	Hertz (s <sup>-1</sup> )
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
<i>RF</i>	Factor de retardo
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
sa	Señal ancha
T	Temperatura
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
v/v	Relación volumen/volumen
δ	Desplazamiento químico
TMV	Virus del mosaico del tabaco (Por sus siglas en inglés)
U-4CR	Ugi-4 reacción de cuatro componentes

COMPUESTOS SINTETIZADOS



## RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis en rendimientos bajos a moderados de una serie de compuestos híbridos tetrazol 1,5-disustituidos-indolizina vía un doble proceso “one-pot”, utilizando la reacción de multicomponentes de Ugi-azida como etapa clave. La estrategia sintética permite sintetizar las moléculas objetivo de una manera más rápida, eficiente y económica en comparación al trabajo de tesis de maestría del MCQ Israel Niño Pantoja. Adicionalmente, estos compuestos son de gran interés a nivel biológico por presentar tres núcleos privilegiados como lo es el tetrazol,  $\gamma$ -lactama e indolizina y de interés en el área de los materiales y óptica debido a que presentan el núcleo base de las indolizinas. Por último, este trabajo representa una aportación al área de la síntesis de los compuestos híbridos farmacofóricos, el cual es un campo que se encuentra en desarrollo para la búsqueda de nuevas moléculas candidatas a fármacos.

Palabras clave: Ugi-azida, reacciones de multicomponentes, tetrazoles 1,5-disustituidos, indolizinas, one-pot

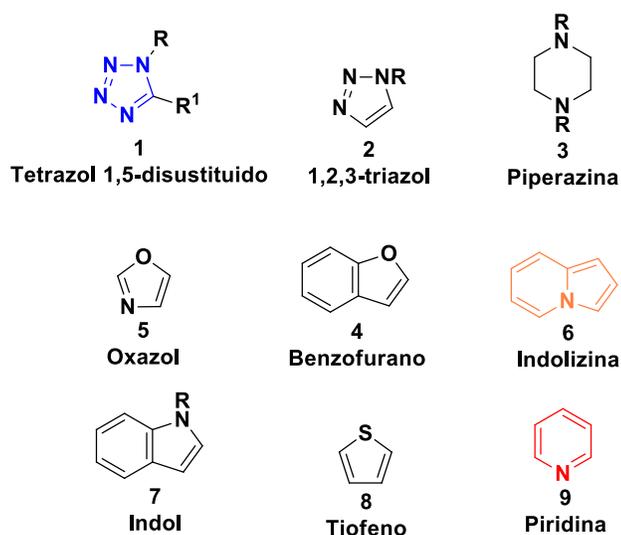
## ABSTRACT

Synthesis of hybrids compounds based on 1,5-disubstituted-tetrazol by Ugi-azide multicomponent reactions via a double one-pot process in bad to moderate yields was done. The synthetic strategy allows to synthesize the target molecules in a faster, more efficient and economical way compared to the MCQ Israel Niño Pantoja's master thesis work. Additionally, these compounds are of great interest in medicinal chemistry due they present three privileged nuclei such as tetrazole,  $\gamma$ -lactam and indolizine and of interest in materials and optics area because they present the base nucleus of the indolizines. Finally, this work represents a contribution to the area of synthesis of hybrid pharmacophoric compounds, which is a field under development for the search of new drug candidate molecules.

Keywords: Ugi-azide, multicomponent reactions, 1,5-disubstituted tetrazole, indolizine, one-pot

## 1.- INTRODUCCIÓN

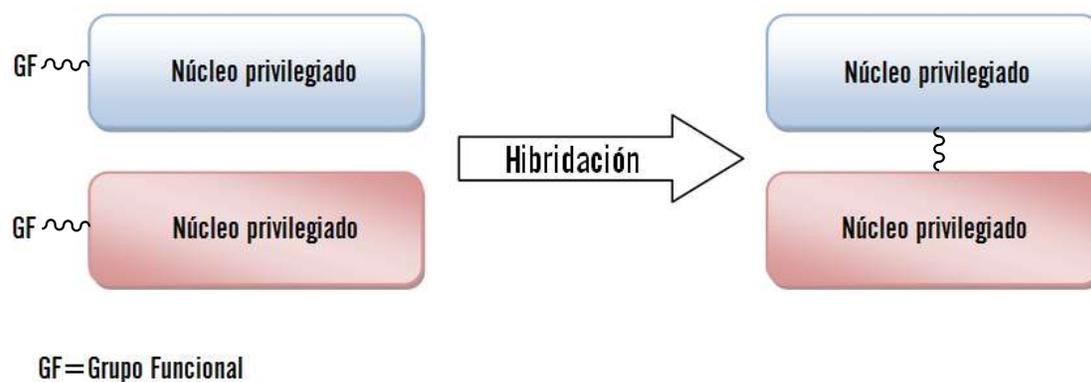
La química heterocíclica es un área dentro de la química orgánica que tiene como objeto de estudio los compuestos heterocíclicos que presentan en su estructura al menos un heteroátomo como N, O, S, P y que pueden ser aromáticos o no aromáticos;<sup>1</sup> sus amplias aplicaciones en diversas áreas del conocimiento han impactado directamente en una mejora de la calidad de vida del ser humano, convirtiéndose en objetivos moleculares atractivos para los químicos orgánicos, siendo su uso principal en la preparación de nuevas moléculas bioactivas que puedan ser candidatos a fármacos.<sup>2</sup> De los heterociclos de mayor relevancia biológica y farmacológica son los heterociclos nitrogenados y oxigenados, y la mayoría de estos son considerados núcleos privilegiados o fragmentos privilegiados, que son fragmentos moleculares que al variar su funcionalidad química varía su actividad biológica.<sup>3,4</sup> Ejemplos de núcleos privilegiados incluyen el tetrazol 1,5-disustituido **1**, 1,2,3-triazoles **2**, piperazina **3**, benzofurano **4**, oxazoles **5**, indolizinas **6**, indol **7**, tiofeno **8** y piridina **9** por citar algunos (Figura 1).



**Figura 1.-** Ejemplos de heterociclos nitrogenados y oxigenados considerados núcleos privilegiados.

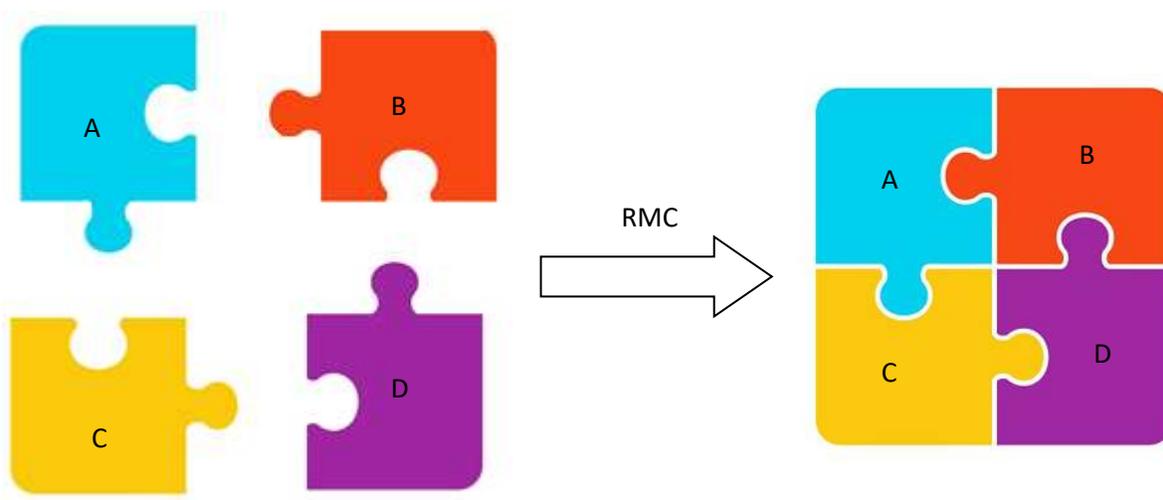
En los últimos años, se ha ido consolidando un campo que dentro de la Química medicinal y Orgánica permite la síntesis de moléculas que contengan al menos dos núcleos privilegiados y que mediante efecto sinérgico presenten mayor bioactividad en comparación a sus fragmentos individuales o fármacos en comparación, esto es conocido como la síntesis de moléculas híbridas o moléculas multidianas.<sup>5</sup> Una de sus aplicaciones principales es el tratamiento de enfermedades

consideradas complejas como el cáncer, infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Estas enfermedades han presentado el problema de la farmacorresistencia, el cual, en los últimos años se ha convertido en una amenaza mundial de salud, por lo que existe la necesidad de desarrollar moléculas candidatas a fármacos para combatir este problema.<sup>2</sup>



**Figura 2.-** Modelo de hibridación molecular.

Por lo tanto, una de las estrategias de síntesis de mayor relevancia para acceder a moléculas híbridas son las reacciones de multicomponentes (RMC), estas permiten a partir de tres o más reactantes, formar en una etapa y en un mismo matraz de reacción (proceso “one-pot”), productos que incorporan las porciones y/o átomos de todos y cada uno de los componentes en el producto final, lo cual contribuye de manera relevante a la síntesis de quimiotecas de moléculas híbridas presentando un alto grado de diversidad y complejidad estructural.<sup>7,8</sup>



**Figura 3.-** Reacciones de multicomponentes.

Las RMC permiten acceder a estructuras moleculares que sirven de plataforma sintética a quimiotecas de compuestos de cierta complejidad estructural y/o alto grado de funcionalización, a las cuales no es posible acceder a través de una síntesis lineal o convencional multipasos en buenos rendimientos. Existen dos tipos de RMC: con isonitrilos (RMC-I) y sin isonitrilos (RMC), las más importantes y estudiadas son las que utilizan isonitrilos.<sup>9</sup>

La RMC-I más importante es la reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR), reportada por Ivan Ugi en 1959 para la síntesis de acetoamido-amidas o péptidos mediante la reacción entre un isonitrilo, un compuesto carbonílico de aldehído o cetona, una amina (primaria o secundaria) y un ácido carboxílico.<sup>10</sup>

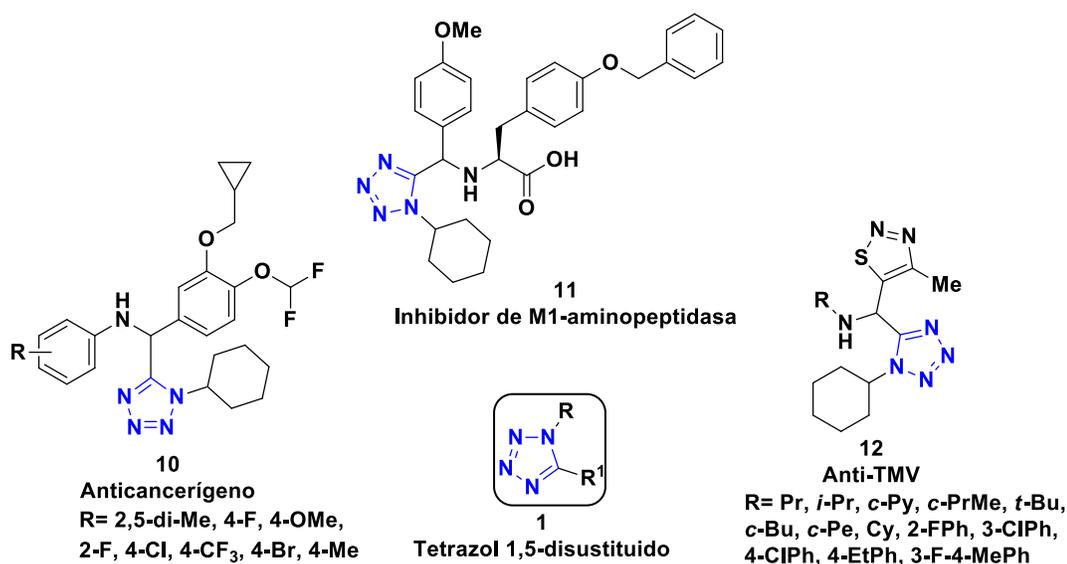
Actualmente, existen variaciones del componente ácido carboxílico de esta reacción, siendo la RMC de Ugi-azida la de mayor relevancia biológico-sintético para obtener tetrazoles 1,5-disustituídos (T-1,5-DS), utilizando ácido hidrazoico.<sup>11</sup> Esta reacción acompañada de procesos de *pos*-condensación ha permitido convertirse en una herramienta sintética muy útil para generar moléculas con diversidad y complejidad estructural facilitando el descubrimiento de moléculas de interés en química medicinal.<sup>12</sup>

## 2.- ANTECEDENTES

### 2.1. Actividad biológica y farmacológica de los tetrazoles 1,5-disustituídos.

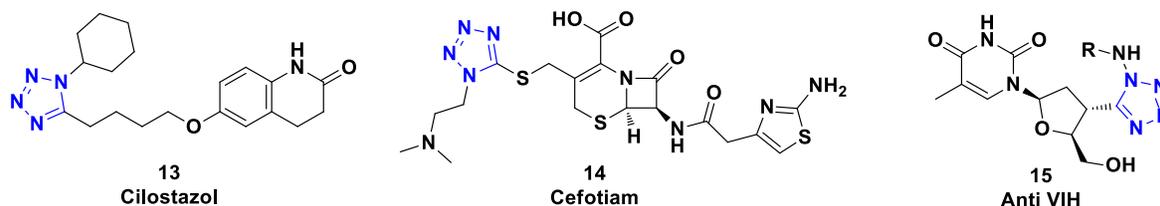
Los tetrazoles 1,5-disustituídos (T-1,5-DS) **1** son heterociclos sintéticos de cinco miembros de gran interés en la química medicinal que actúan como bioisómeros de enlaces *cis*-amida<sup>11a</sup> y que han presentado un amplio rango de aplicaciones biológicas y farmacológicas como: antibacterianos,<sup>13</sup> antiinflamatorias,<sup>14</sup> antiproliferativos,<sup>15</sup> antivirales<sup>16</sup> y anticancerígenas.<sup>17</sup>

En la figura 4 se muestran algunos de los ejemplos de moléculas con actividad biológica de los T-1,5-DS, como por ejemplo: (a) En 2018, el grupo de investigación de Khunt sintetizó una serie de derivados de tetrazol **10** evaluando su actividad anticancerígena a nueve variantes de líneas celulares: cáncer pulmonar, leucemia, cáncer de colon, cáncer del SNC (Sistema Nervioso Central), melanoma, cáncer de ovarios, cáncer renal.<sup>18</sup> (b) En 2018, el equipo de investigación de Valiente, González y Rivera sintetizó derivados de tetrazoles **11** con actividad inhibitoria de la M1-aminopeptidasa en *Escherichia coli*.<sup>19</sup> (c) Fan y colaboradores sintetizaron en 2013 derivados de híbridos tetrazol-tiadiazol **12** con actividad antiviral contra el virus del mosaico del tabaco (TMV, por sus siglas en inglés).<sup>20</sup>



**Figura 4.-** Derivados de T-1,5-DS con actividad biológica.

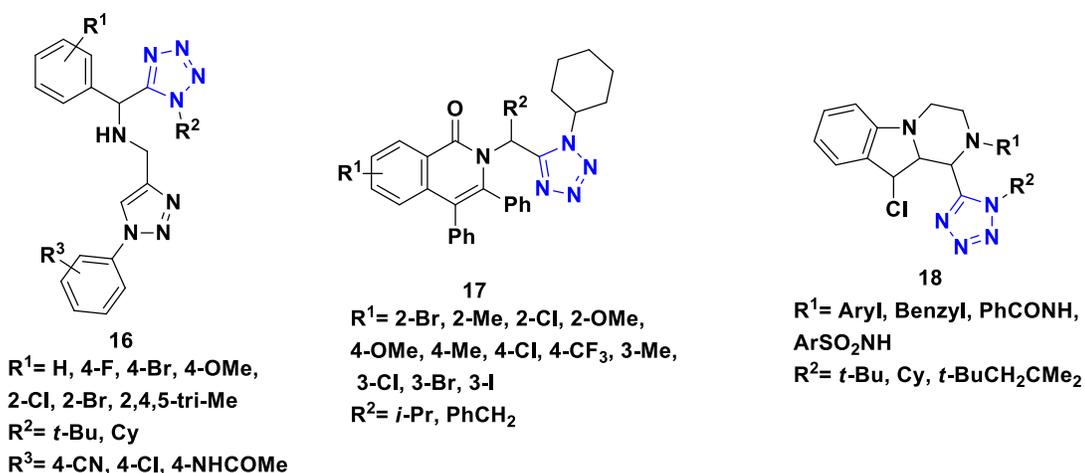
Dentro de los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) que contienen el núcleo base del T-1,5-DS se encuentra el tetrazol **13** que es un fármaco con actividad antiplaquetaria y vasodilatadora conocido como Cilostazol. El tetrazol **14** que se comercializa como Cefotiam y que está presente en los antibióticos  $\beta$ -lactámicos como las cefalosporinas. Finalmente, el tetrazol **15** con actividad antiviral para el tratamiento del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).<sup>21</sup>



**Figura 5.-** Fármacos que presentan el núcleo de tetrazol 1,5-disustituido.

### 2.1.1. Moléculas híbridas con base al núcleo de tetrazol

Los híbridos con base al núcleo de tetrazol han sido objeto de estudio de gran interés en el área de la química medicinal y algunos ejemplos se muestran en la figura 6. (a) El grupo de investigación del Dr. Luis Chacón y Cortés García en el año 2019 sintetizaron una serie híbridos tetrazol-triazol **16** en dos etapas de reacción y estos fueron evaluados mediante estudios de acoplamiento molecular (DOCKING) en el 2020 como posibles inhibidores de la proteasa del SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19.<sup>22, 23</sup> (b) En 2019, el grupo de investigación de Van der Eycken y Rivera sintetizó híbridos de tetrazol-isoquinolona/piridona **17** y no se les ha evaluado su actividad biológica.<sup>24</sup> (c) En 2018, Ghandi y colaboradores sintetizaron los *tris*-heterociclos tetrazol-indol-piperazina **18**.<sup>25</sup>

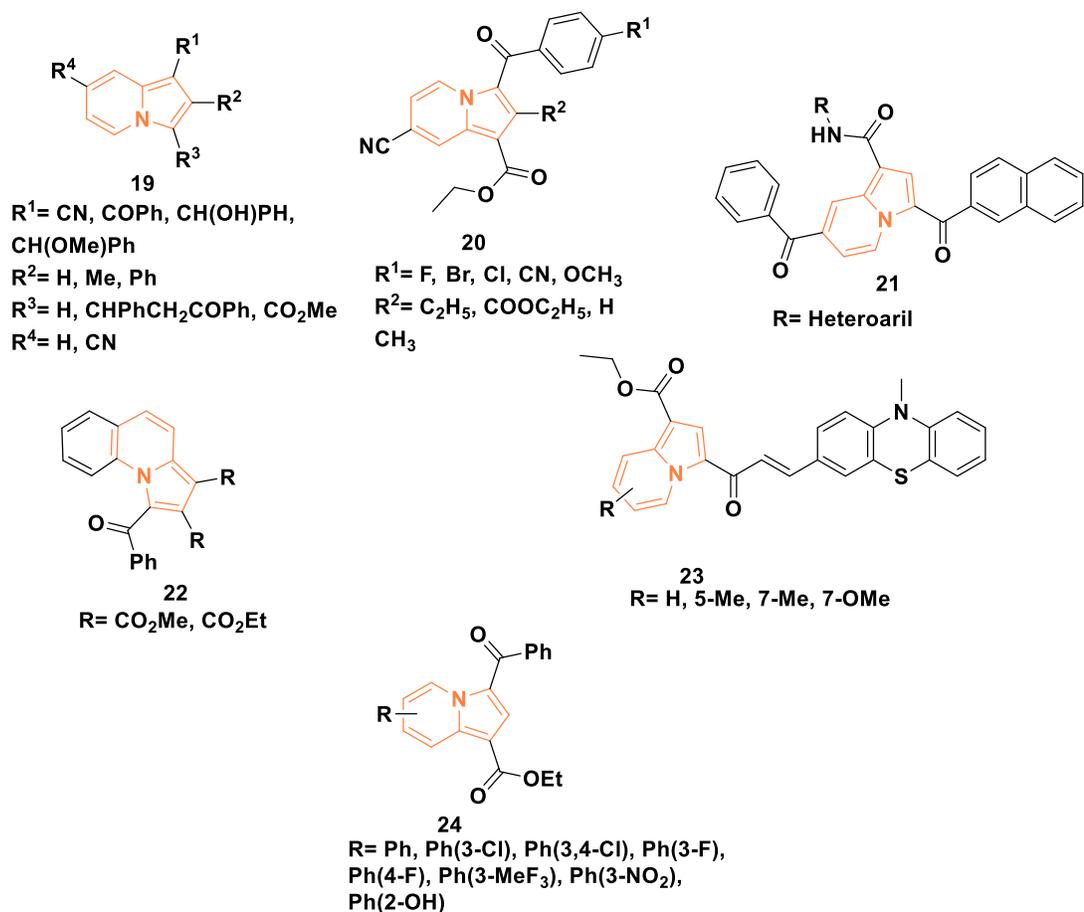


**Figura 6.-** Moléculas híbridas con base al núcleo de tetrazol 1,5-disustituido.

## 2.2. Actividad biológica de las indolizinas

Las indolizinas constituyen una clase de compuestos heteroaromáticos no presentes en la naturaleza que contienen dos anillos fusionados (5 y 6miembros) y un átomo de nitrógeno que une ambos ciclos. Son núcleos privilegiados de interés en química medicinal debido a la diversidad de actividades biológicas que se le han atribuido como antiinflamatorias, anticancerígenas, antimicrobianas, inhibidores de la fosfatasa, entre otros.<sup>26</sup>

Algunos de los ejemplos de su actividad biológica son: (a) En 2003 el equipo de investigación de Gundersen, sintetizó y probó derivados de indolizina 1-sustituida **19** por su actividad contra la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.<sup>27</sup> (b) En 2017 el equipo de investigación de Venugopala, sintetizó y analizaron los derivados de indolizina **20** con actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa (COX)-2.<sup>28</sup> (c) En 2013 Zhang y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de indolizina **21** que presentaron actividad biológica antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>29</sup> (d) Mondal y colaboradores en 2011 una serie de indolizinas **22** con actividad antibacteriana *in vitro*.<sup>30</sup> (e) En 2016 el equipo de investigación de Bîcu sintetizó una serie de derivados de indolizinas **23** con actividad inhibitoria de la farnesiltransferasa.<sup>31</sup> (f) Zhang, Wang y colaboradores sintetizaron en 2015 cuatro series de indolizinas con actividad biológica para el tratamiento de esquizofrenia, la molécula **24** representa la serie “A”.<sup>32</sup>



**Figura 7.-** Derivados de indolizina con actividad biológica.

### 2.2.1. Moléculas híbridas con base al núcleo de indolizina

El interés en la síntesis de moléculas híbridas con base al núcleo de indolizina ha ido incrementando en los últimos años, ampliando así su estudio dentro de la química medicinal y sintética. Algunos ejemplos que han sido reportado son: (a) Namkung, Kim y colaboradores en 2020 sintetizaron una serie de híbridos quinona-indolizina **25** para evaluar su actividad anticancerígena.<sup>33</sup> (b) El grupo de investigación de Kim y Kim sintetizó en 2018 los híbridos indolizina-chalcones **26** que presentaron actividad anticancerígena mediante su análisis con cultivos celulares.<sup>34</sup> (c) En 2006 Dawood y colaboradores sintetizaron los híbridos benzofurano-indolizina **27** los cuales mostraron propiedades anticonvulsivas.<sup>35</sup>

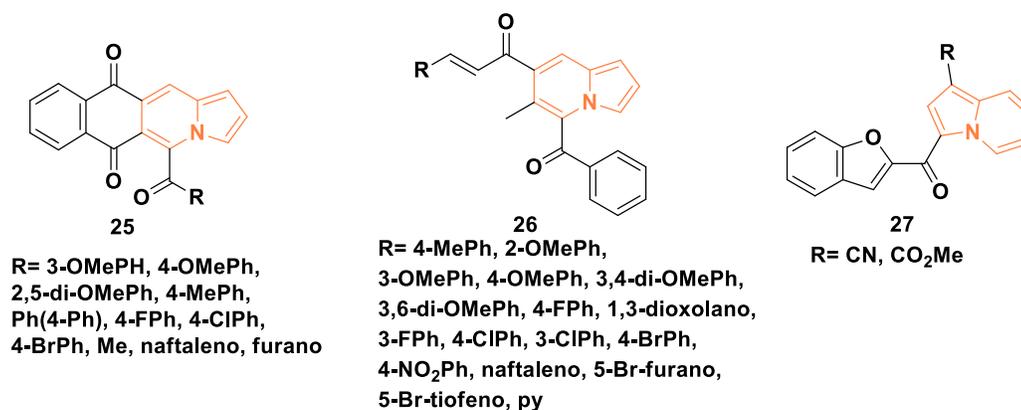
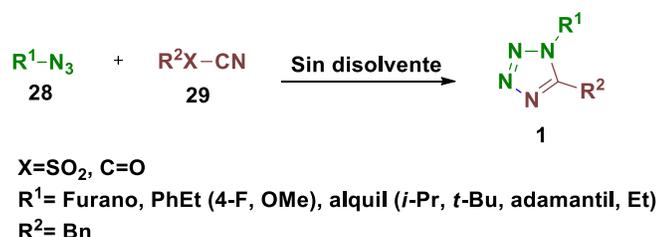


Figura 8.- Moléculas híbridas con el núcleo de indolizina.

### 2.3. Rutas de síntesis para la obtención de los tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS)

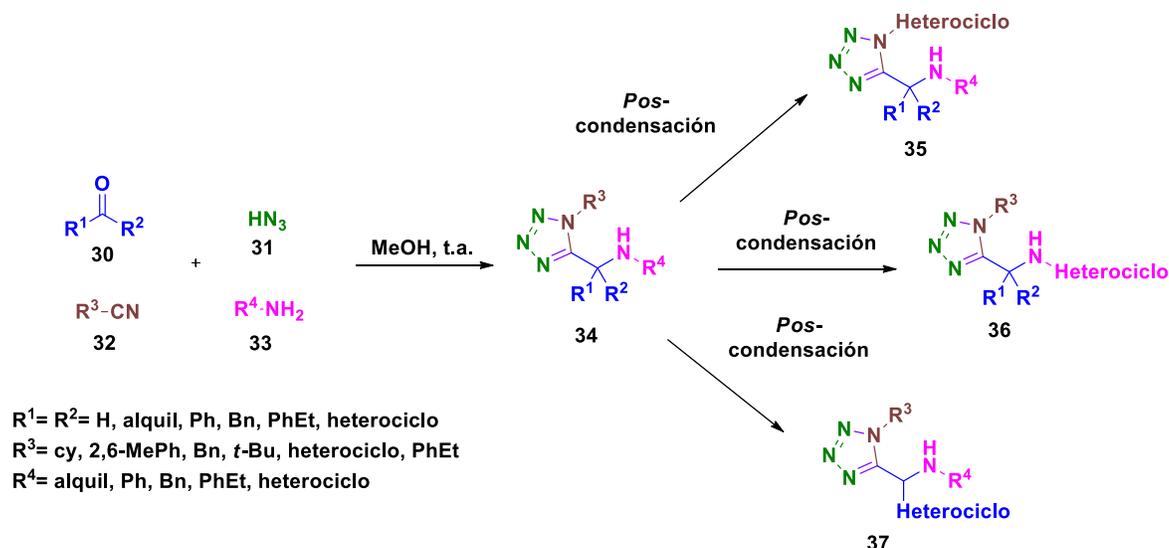
Varias rutas de síntesis se han descrito para preparar T-1,5-DS debido a su relevancia biológica y farmacológica, entre ellas, la estrategia sintética más popular fue la que desarrolló Sharpless en 2002 a partir de una reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas en condiciones suaves (Esquema 1).<sup>36</sup>



Esquema 1.- Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.

Dentro del campo de las reacciones de multicomponentes, la reacción más utilizada para las síntesis de los T-1,5-DS es la reacción de Ugi-azida reportada por Ivar Ugi en 1961, esta consiste en la reacción entre una amina primaria o secundaria, un compuesto carbonílico de cetona o aldehído, ácido hidrazoico como fuente de azida y un isonitrilo (Esquema 2). La mayoría de estas reacciones se llevan a cabo en condiciones de temperatura ambiente y en disolventes polares próticos como el metanol y trifluoroetanol, teniendo como ventaja una tolerancia a diferentes grupos funcionales presentes en todos los componentes permitiendo incrementar su potencial sintético y generar diversidad estructural. Asimismo, una de las bondades sintéticas que presenta esta reacción, es que

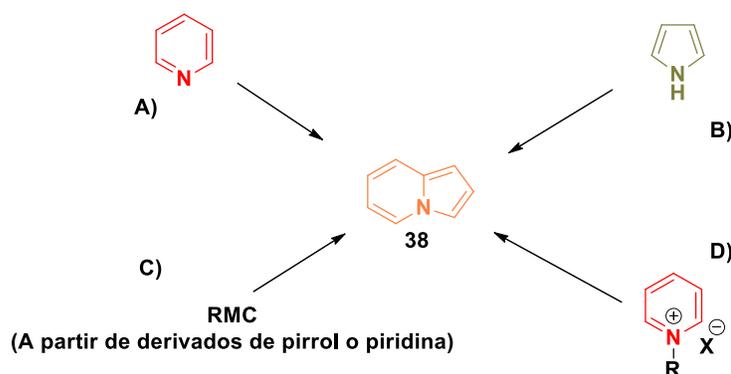
los tetrazoles 1,5-DS sirven como plataforma sintética para la obtención de diversos heterociclos en diferentes formas de unión (tipo “linker”, fusionados y “bound”) a partir de procesos de *pos*-condensación ya sea mediante reacciones intermoleculares, intramoleculares y/o combinación de ambas.<sup>11a, 37</sup>



**Esquema 2.-** Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.

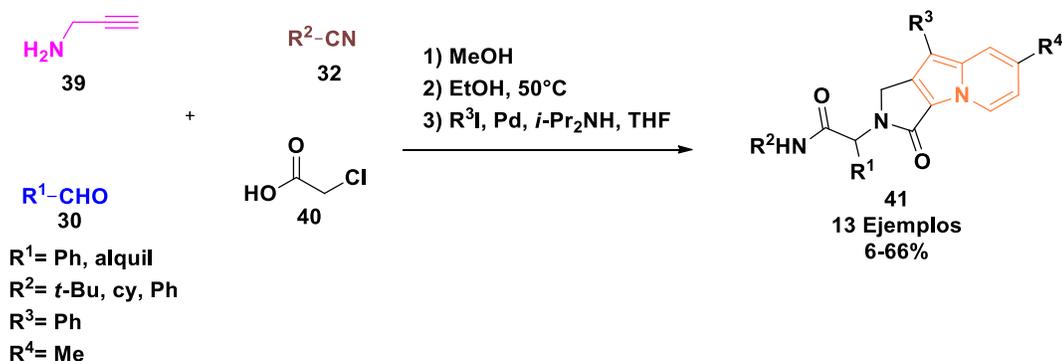
## 2.4. Rutas de síntesis para la obtención del núcleo de la indolizina

Existen diversas rutas sintéticas para la obtención de indolizinas y dentro de las reacciones más conocidas se encuentran las reacciones de Tschitschibabin, de cicloadición 1,3-dipolares y ciclaciones intramoleculares; la mayoría hacen uso de catalizadores metálicos como el cobre, platino, plata, oro y paladio. También, involucran sustratos que ya contienen nitrógeno en un anillo ya sea piridina, pirrol o quinolina. Por otra parte, el avance en metodologías amigables con el medioambiente es de gran importancia en química orgánica y las rutas reportadas para la síntesis de estos heterociclos que son consideradas verdes involucran el uso de reacciones de multicomponentes, síntesis asistida por microondas o síntesis utilizando como disolvente agua. Por lo tanto, se describirá en el esquema 3 las rutas de síntesis y diferentes estrategias para la obtención de las indolizinas.<sup>38</sup>



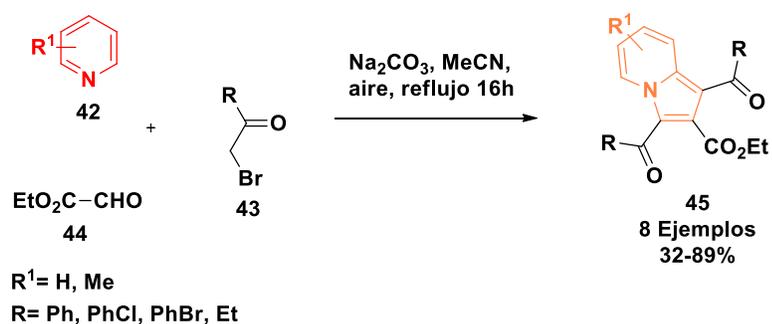
**Esquema 3.-** Aproximaciones al núcleo de indolizina A) a partir de piridina, B) a partir de pirrol, C) a partir de RMC, D) a partir de sales de piridina.

Como ejemplo sintético a lo descrito en el esquema 3, se describirá algunos ejemplos de la síntesis de la indolizinas vía reacciones de multicomponentes. Así, En 2007 El Kaim y colaboradores reportó la síntesis de indolizinas mediante una RMC de 4-CR y una cicloadición [3+2] de sales de piridinio entre la propargilamina **39**, isonitrilo **32**, un aldehído **30** y ácido cloroacético **40** involucrando por último una reacción dominó Sonogashira/cicloadición/oxidación en rendimientos bajos a moderados (6-66%).<sup>39</sup>



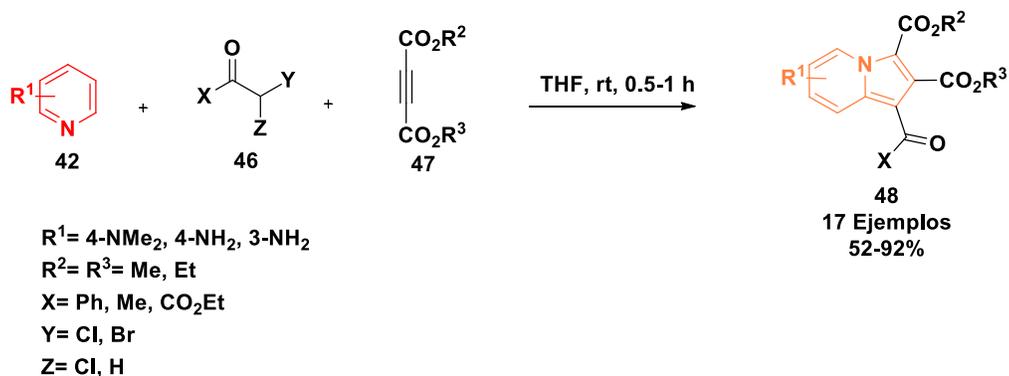
**Esquema 4.-** Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 4-CR.

Lin en 2011 reportó la síntesis de los derivados de indolizina poli-sustituidos mediante una RMC de 3CR entre piridina **42**, bromuro de fenacilo **43** con glicoxilato de etilo **44** involucrando la formación de sales de piridinio una cicloadición 1,3-dipolar y una reacción de aromatización en rendimientos bajos a buenos (32-89%).<sup>40</sup>



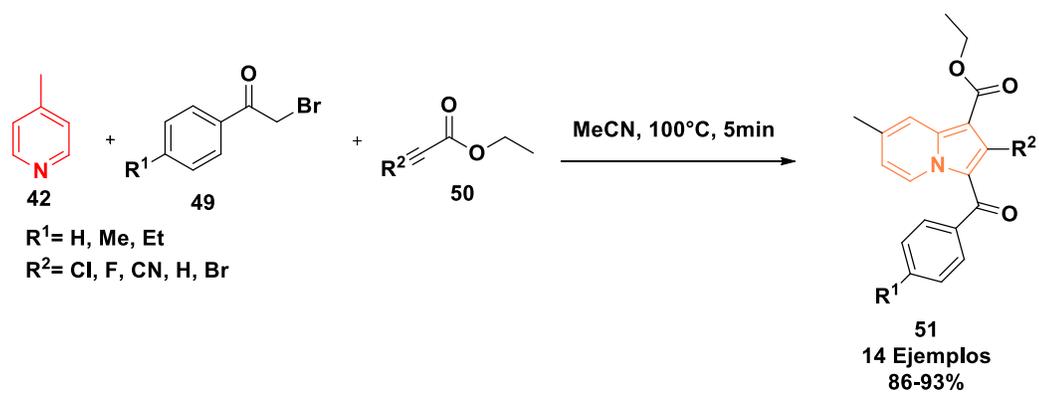
**Esquema 5.-** Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 3CR, cicloadición 1,3-dipolar y aromatización.

Asghari y colaboradores en 2015 reportaron la síntesis de indolizinas altamente sustituidas a partir de piridinas **42**,  $\alpha$ -halocetonas **46** y di-ésteres acetilénicos **47** en condiciones suaves y buenos rendimientos (52-92%).<sup>41</sup>



**Esquema 6.-** Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR.

En 2018 Nayak y colaboradores reportaron la síntesis de derivados de indolizina mediante una RMC de 3CR la cual presentó actividad larvicida; la síntesis fue llevada mediante un proceso “one-pot” asistida por microondas a partir de 4-metilpiridina **42**, 4-clorofenacil bromuro **49**, etilbutionato **50** en rendimientos del 86-93%.<sup>42</sup>



**Esquema 7.-** Síntesis de indolizinas a partir de RMC de 3CR “one-pot” asistida por microondas.

### 3.- JUSTIFICACIÓN

La síntesis eficiente de quimiotecas de relevancia biológica con alto grado de complejidad y diversidad estructural y que en su estructura contengan dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal es un reto actual de los Químicos sintéticos. Para lograrlo, se hace uso del concepto de hibridación molecular utilizando herramientas sintéticas como las reacciones de multicomponentes con isonitrilos (RMC-I) acompañados de procesos *pos*-condensación como ciclaciones intra o intermoleculares, que ha permitido obtener moléculas híbridas altamente funcionalizadas de una manera eficiente y en un mínimo de etapas.

Con base a lo anterior y como complemento al trabajo desarrollado por el MCQ Israel Niño Pantoja, en este trabajo se describe la síntesis de moléculas híbridas tetrazol 1,5-disustituido-indolizinas bajo un doble proceso “one-pot”. El primer proceso “one-pot” consiste en dos etapas de reacción: Ugi-azida y Sustitución nucleofílica en el acilo. El segundo proceso “one-pot” consiste en dos etapas de reacción: sustitución nucleofílica bimolecular (SN<sub>2</sub>) seguida de una reacción dominó que involucra tres procesos: Sonogashira, ciclación intramolecular, oxidación-aromatización. Es importante resaltar que la estrategia sintética propuesta permite obtener un nuevo sistema *tris*-heterocíclico, uno del tipo “fused” entre indolizina- $\gamma$ -lactama y uno del tipo “linked” con el T-1,5-DS de una forma más rápida y bajo una mejor simplicidad operacional, principalmente por el hecho que solo se lleva a cabo una sola purificación por columna cromatográfica que en comparación al trabajo de maestría de MCQ Israel Niño Pantoja. Se espera que estas moléculas sean de relevancia biológica debido a los núcleos privilegiados presentes en su estructura base, así como de interés en el área de la óptica debido al núcleo de la indolizina.

## 4.- OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general:

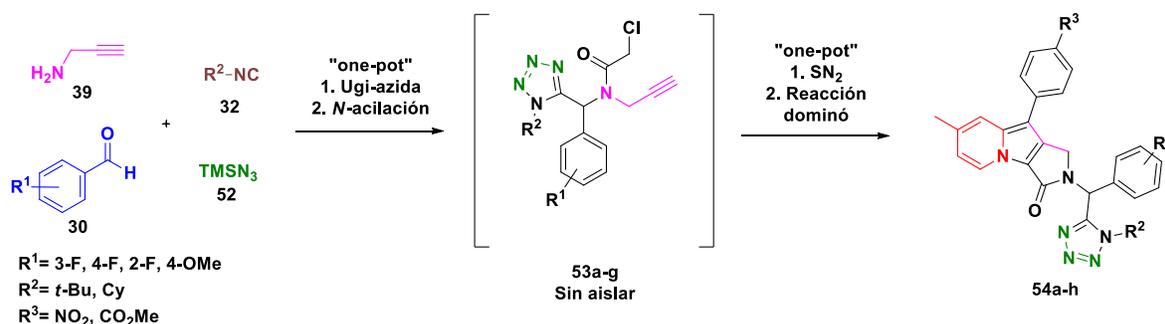
Sintetizar una serie de compuestos híbridos tetrazol-indolizina vía un doble proceso “one-pot” utilizando como herramienta de síntesis clave la reacción de multicomponentes de Ugi-azida.

### 4.2. Objetivos Específicos:

1. Sintetizar una serie de compuestos tetrazoles *N*-acilados **53a-g** mediante un proceso “one-pot” que involucra dos etapas de reacción: RMC de Ugi-azida y Sustitución nucleofílica en el acilo (S<sub>N</sub>Acilo).
2. Sintetizar una serie de compuestos híbridos tetrazoles-indolizinas **54a-h** mediante un proceso “one-pot” que involucra dos etapas de reacción: Sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) y reacción dominó (Sonogashira, ciclación intramolecular, oxidación-aromatización).

## 5.- ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS TETRAZOL-INDOLIZINAS

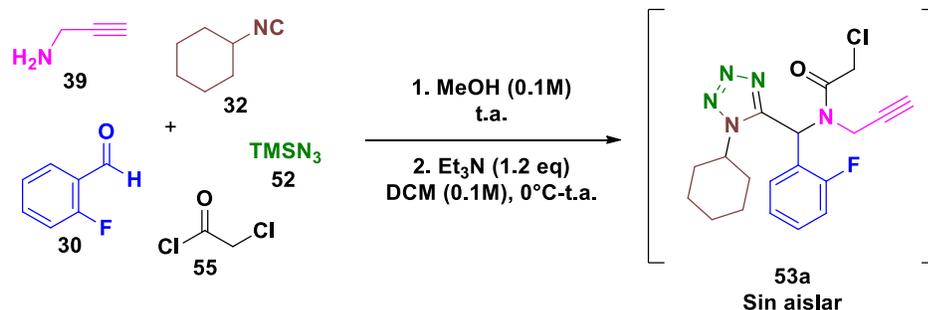
La síntesis de las moléculas híbridas tetrazol-indolizina **54a-h** se realizó con base al esquema general de síntesis (Esquema 8), que consistió en dos dobles procesos “one-pot” involucrando cuatro etapas de reacción. El primer proceso “one-pot” consistió en la obtención de los tetrazoles *N*-acilados **53a-g** en dos etapas de reacción, la primera es una RMC de Ugi-azida seguida de una *N*-acilación (sustitución nucleofílica en el acilo). El segundo proceso “one-pot” para obtener las moléculas objetivo tetrazol-indolizina **54a-h** consistió en dos etapas de reacción: sustitución nucleofílica bimolecular seguida de una reacción dominó que involucra tres procesos: Sonogashira, ciclación intramolecular, oxidación-aromatización. Las Condiciones de reacción se realizaron con base a lo reportado en la tesis de maestría del MCQ Israel Niño Pantoja.



**Esquema 8.-** Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina **54a-h**.

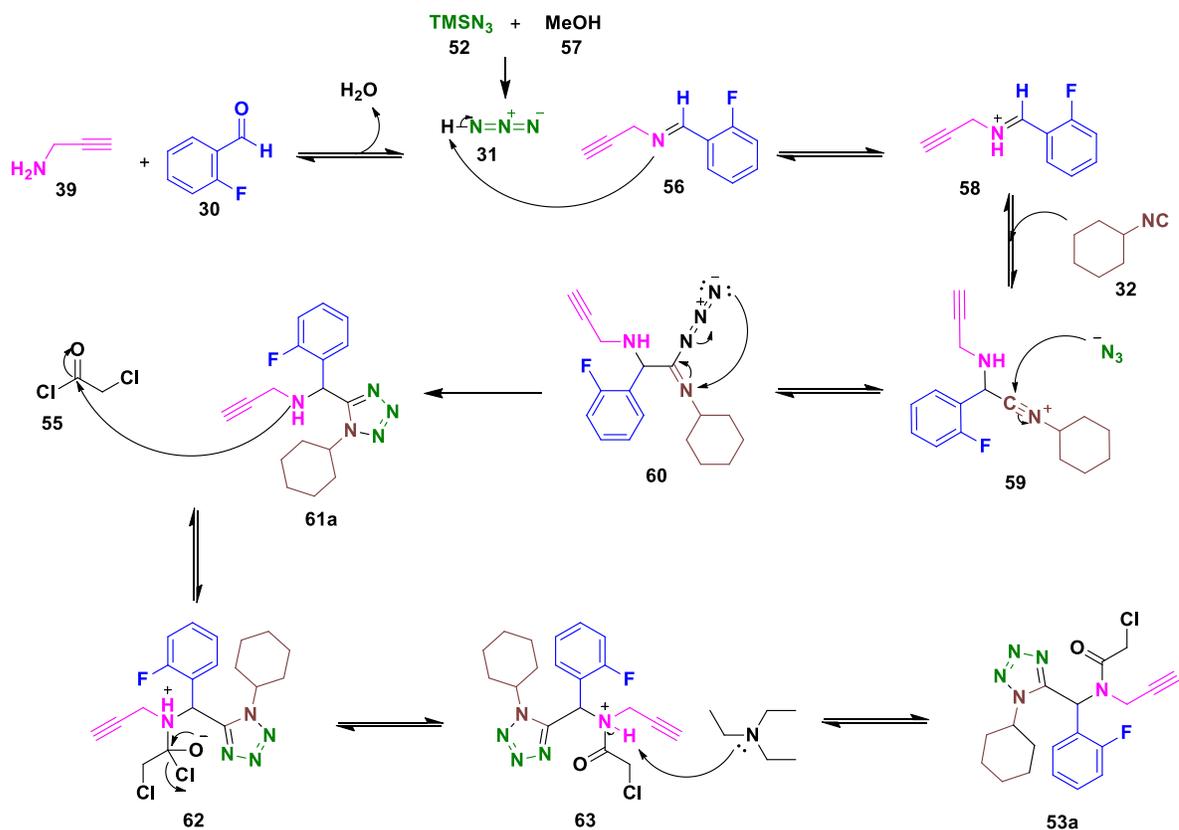
## 6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo tetrazol-indolizina **54a-h** se realizó con base al esquema general de síntesis 8 bajo un doble proceso “one-pot”. Este trabajo complementa a lo realizado en la tesis de maestría y de licenciatura del MCQ Israel Niño Pantoja,<sup>43</sup> el cual, la hipótesis es que se pueden obtener las moléculas objetivo sin purificar cada intermedio de las cuatro etapas de reacción y solo llevar a cabo una purificación por columna cromatográfica, haciendo más eficiente su síntesis. Para comprobar la hipótesis, primero se comenzó por utilizar una reacción modelo en la primera etapa de reacción que es la reacción de multicomponentes de Ugi-azida (Esquema 9). Se empleó como componte clave la propargilamina **39** que presenta doble funcionalidad, la parte de la amina primaria que sirve para la RMC y el alquino para llevar a cabo la cicloadición [3+2] y formar el núcleo base de la indolizina. Se utilizó como componente aldehído el 2-fluorobenzaldehído **30**, esto por dos motivos, el primero porque en el grupo de trabajo se detectó que al usar aldehídos alifáticos la reacción no da en buenos rendimientos o no se llega a formar nada de producto<sup>22</sup> y el átomo de flúor en la posición orto al carbonilo favorece la adición nucleofílica de la amina al carbono del carbonilo del aldehído. Se usó como fuente de ácido hidrazoico el TMSN<sub>3</sub>, ya que este al reaccionar con el disolvente libera poco a poco el HN<sub>3</sub> ya que, al utilizarlo como tal, puede ocasionar explosión del matraz o del reactor y además presenta propiedades neurotóxicas. Como componente isonitrilo se usó el ciclohexil isonitrilo debido a que presenta mejor nucleofilicidad en comparación a los isonitrosos comerciales alifáticos como el propil isonitrilo y aromáticos como el fenil isonitrilo. Por último, se usó metanol como disolvente y temperatura ambiente, que son condiciones clásicas de la reacción de Ugi-azida y que con base a lo reportado por el grupo son las condiciones más favorables y eficientes hasta ahora exploradas. La reacción se monitoreó por CCF y en 24 h no se observó presencia de la MP, no fue necesario aislarlo ya que el producto ha sido reportado por Aguilar-Morales y colaboradores. Así, una vez formado el tetrazol 1,5-disustituido, este presenta en su estructura un grupo funcional amina secundaria que sirve para realizar una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo utilizando un componente bifuncional, el cloruro de cloroacetilo **55**, donde el cloro servirá como buen grupo saliente para la reacción siguiente. En esta etapa sólo se evaporó el Metanol de la reacción de Ugi-azida y en el mismo matraz se llevó a cabo la segunda reacción con las condiciones ya reportadas por Niño-Pantoja (esquema 9).



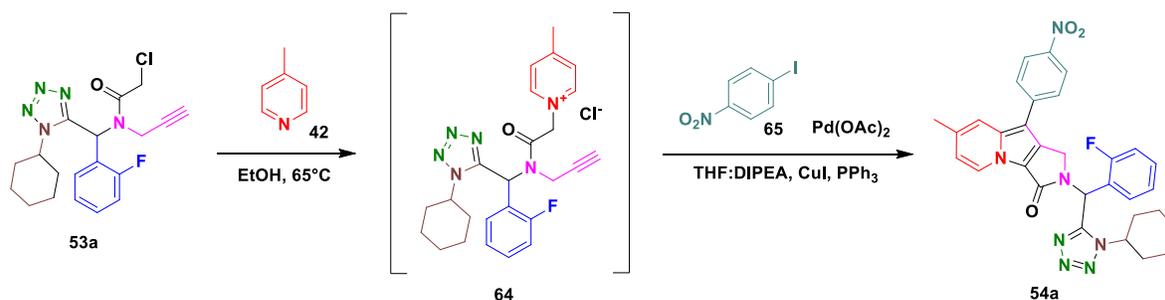
**Esquema 9.-** Reacción modelo para la obtención del tetrazol *N*-acilado **53a**.

Una vez que la reacción terminó vía CCF, se hizo lavados con agua para eliminar las sales que se forman de la reacción, pero no se purificó el producto tetrazol *N*-acilado por cromatografía en columna, sólo el crudo de la extracción se utilizó como tal para el segundo proceso “one-pot”. También, el producto acilado ya fue reportado por el grupo de trabajo y sólo se identificó por CCF. En el esquema 10 se describe el mecanismo de reacción para la obtención del tetrazol *N*-acilado **53a**, donde primero se lleva a cabo la RMC de Ugi-azida, que se inicia por la condensación del aldehído con la propargilamina para formar la imina **56** que abstrae un protón del HN<sub>3</sub> **31** que se genera *in-situ* por la reacción del metanol **57** y la TMSN<sub>3</sub> **52** para formar el ion iminio **58**, el cual es atacado por el isonitrilo para formar el ión nitrilo **59**, que reacciona con el ion azida, para que mediante una electrociclización 1,5 dipolar se obtenga el tetrazol 1,5 disustituido **61a**, el cual la amina secundaria ataca al carbonilo del cloruro de cloroacetilo para formar el intermediario **62** y que después de formarse el grupo carbonilo libera el cloro como buen grupo saliente para formar el intermediario **63**, el cual el protón del nitrógeno es abstraído por una base del medio para formar la amida **53a**.



**Esquema 10.-** Esquema general de reacción para la obtención del tetrazol *N*-acilado **53a**.

Continuando con el tetrazol *N*-acilado **53a** de la reacción modelo descrita en el esquema 10, se llevó a cabo el segundo proceso “one-pot” para la obtención de la molécula híbrida tetrazol-indolizina **54a** que consistió en dos etapas de reacción (Esquema 11).



**Esquema 11.-** Síntesis del compuesto híbrido tetrazol-indolizina **54a**.

La primera etapa de reacción para la obtención del tetrazol-indolizina **54a** consistió en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con la 4-metil piridina bajo las condiciones exploradas en nuestro grupo de investigación. En esta etapa no fue necesario aislar y purificar la sal

de piridina. Por lo tanto, el crudo de reacción después de eliminar el disolvente y decantar con éter etílico para eliminar la piridina, se usó tal cual para la siguiente reacción. Una vez obtenida la sal de piridina **64** se llevó a cabo la síntesis de los híbridos tetrazol-indolizina a partir de lo reportado por nuestro grupo de trabajo, que consistió en una reacción dominó que involucra tres reacciones (Sonogashira, ciclación intramolecular, oxidación-aromatización) y este se obtuvo en rendimiento del 37% con base al peso de la propargilamina **39**. El producto se caracterizó por RMN unidimensional de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para corroborar la identidad de la molécula y las señales corresponde a lo reportado en la tesis de MCQ Israel Niño Pantoja.<sup>42</sup> En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 6.72 y 8.52 ppm se observan dos dobletes de los protones **7** y **8** característicos del anillo de la indolizina. También a 2.43 ppm se observa la señal singulete correspondiente al metilo **9** de la indolizina así como el sistema *para* del nitrobencono que está unido a la indolizina (**22**, **23**, **25**, **26**). La señal clave del anillo de la  $\gamma$ -lactama que se encuentra fusionada a la indolizina es el protón del metileno **11**, el cual se observa entre 4.27–4.33 una señal que se traslapa con la señal del metino del ciclohexil y a 5.24 un doblete característico del sistema AB. Asimismo, se observan las señales claves pertenecientes al producto de la reacción de Ugi-azida que es el metino y del grupo ciclohexilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observan las señales características del anillo de la indolizina que son los cuaternarios **4**, **3**, **2** y **1**, a 135.1,129.4,126.6,124.5 ppm respectivamente, estas señales se asignaron con ayuda del DEPTQ. También, se observan las señales claves de la  $\gamma$ -lactama como es el carbonilo **10** a 160.6 ppm y el carbono metileno **11** a 44.6 ppm. Asimismo, se observan las señales claves correspondientes al anillo de tetrazol a 152.5 ppm y al carbono del metino **12** donde convergen los productos de la reacción de RMC Ugi-azida

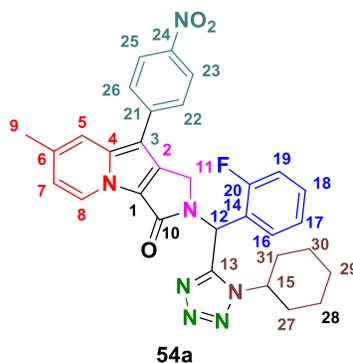


Figura 9.- Indolizina **54a**.

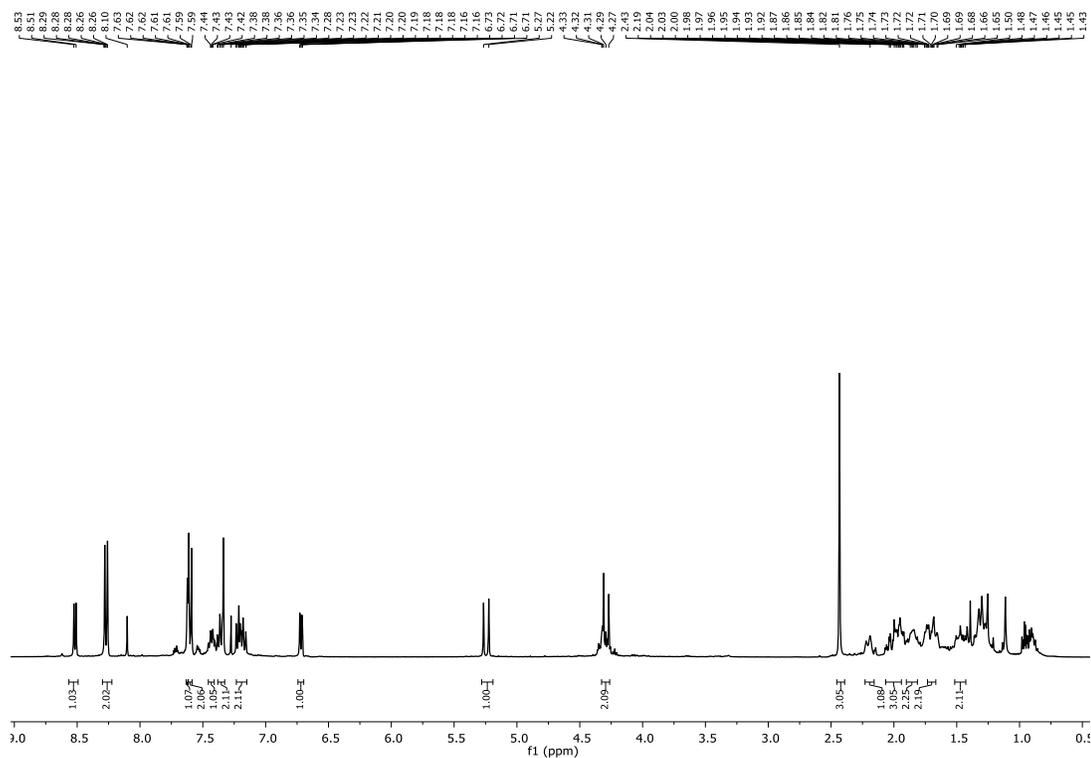


Figura 10.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H del híbrido tetrazol-indolizina **54a**.

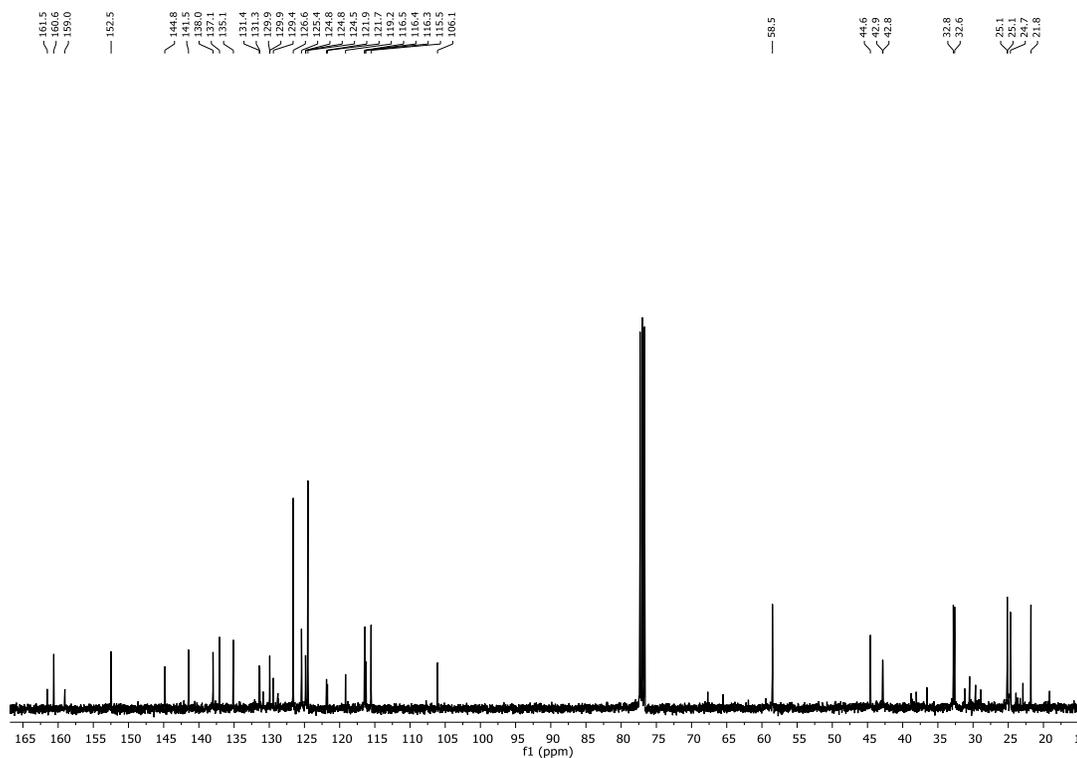
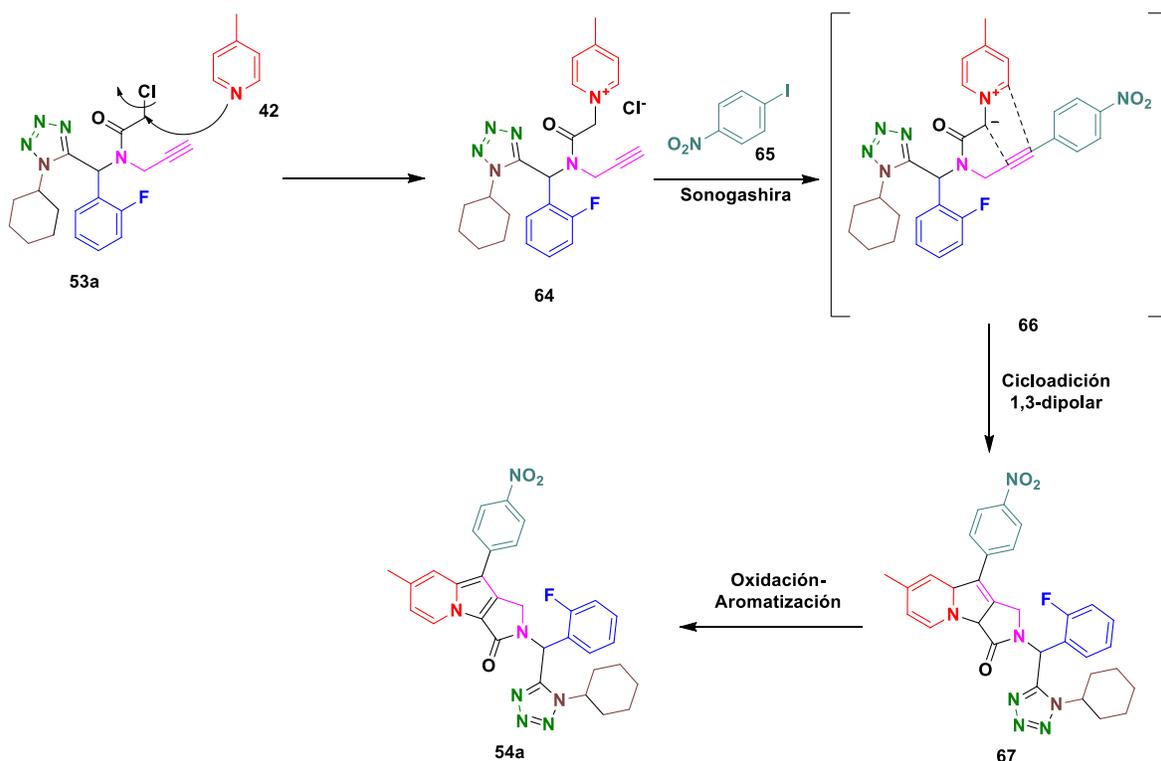


Figura 11.- Espectro de RMN <sup>13</sup>C del híbrido tetrazol-indolizina **54a**.

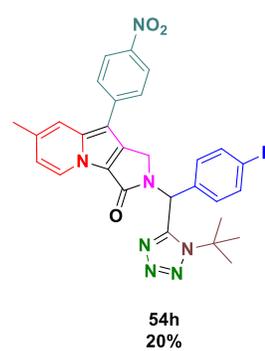
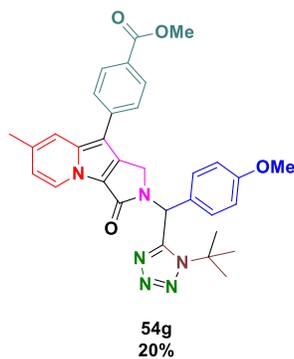
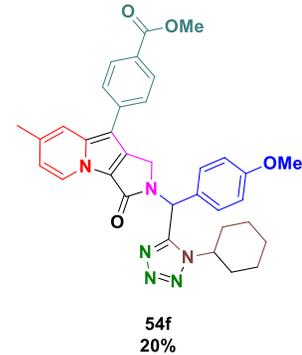
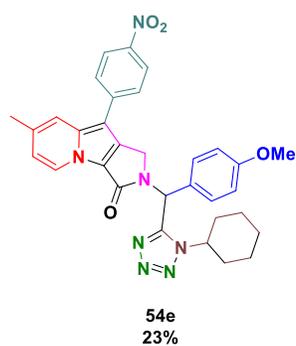
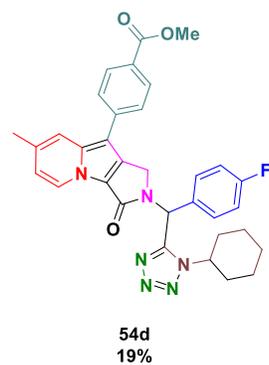
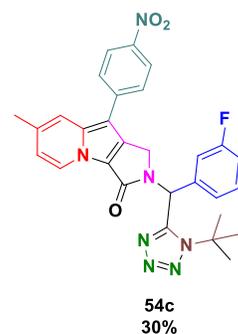
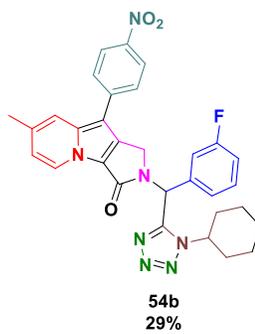
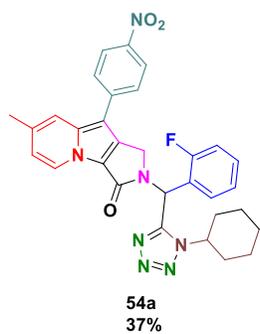
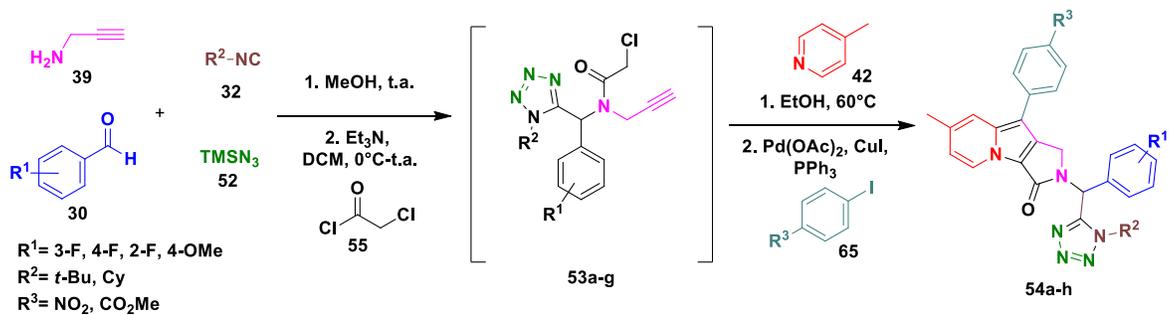
En el esquema 12, se muestra el mecanismo de reacción para la obtención del compuesto híbrido tetrazol-indolizina **54a** a partir del tetrazol *N*-acilado **53a** y que consiste en dos etapas de reacción. En la primera etapa se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular donde la 4-metilpiridina **42** ataca al carbono primario del cloruro liberando el átomo de cloro y formando la sal de piridina **64**. Como segunda etapa de reacción, es una reacción dominó que involucra tres procesos. El primer proceso es una reacción de acoplamiento Sonogashira entre el 4-iodo nitrobenzato y el acetileno de la sal de piridinio **64**, seguido de una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de **66** para generar el intermediario **67**, que mediante una oxidación-aromatización se obtiene la indolizina fusionada con la  $\gamma$ -lactama **54a**.<sup>43</sup>



**Esquema 12.-** Mecanismo de reacción para la obtención de la molécula híbrida tetrazol-indolizina **54a** a partir del tetrazol *N*-acilado **53a**.

Una vez obtenido el tetrazol-indolizina **54a**, se decidió preparar varios derivados probando diferentes aldehídos de naturaleza estereoelectrónica y utilizando como fuente de iodo benceno el 4-iodo nitrobenzato y el 4-iodo benzoato de metilo, estas se muestran en la tabla 1, el cual se obtuvieron rendimientos de bajos a moderados.

**Tabla 1.-** Derivados Híbridos tetrazol-indolizina **54a-h** obtenidos.



## 7.- CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina **54a-h** en rendimientos de bajos a moderados a partir de dos procesos “one-pot” que involucran cuatro reacciones, siendo la reacción de multicomponentes de Ugi-azida la etapa clave de la estrategia sintética.

Este trabajo de tesis permitió hacer más eficiente y bajo una mejor simplicidad operacional, la síntesis de las moléculas objetivo, ya que sólo fue necesario llevar a cabo una sola purificación por columna cromatográfica, en comparación a lo reportado por el MCQ Israel Niño Pantoja, el cual, en cada etapa se aislaba el intermedio de reacción, que involucraba tres columnas cromatográficas.

Este trabajo aporta a la síntesis de las moléculas híbridas y a la síntesis de heterociclos nitrogenados bioactivos debido a que es el primer estudio sintético donde la indolizina que esta fusionada a una  $\gamma$ -lactama se encuentra unida vía “linked” con un tetrazol 1,5-disustituido.

Como perspectiva de este proyecto, se tiene el realizar estudios de actividad biológica y estudios de fluorescencia, ya que los núcleos privilegiados presentes en la molécula objetivo presentan relevancia biológica y además son de interés en el área de la ciencia de los materiales fluorescentes.

## 8.- PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes procedentes de Sigma-Aldrich se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) sin previa purificación. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck y las bandas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400). Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un Mercury (400 MHz). El disolvente que se usó fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) a 0.0 ppm.

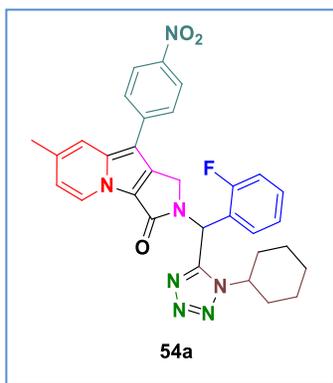
Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento se reportan en megahertz (MHz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt) y señal multiplete (m).

Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNovaTM (versión 6.0.2-5475). La asignación de los espectros fue con base en experimentos unidimensionales como  $^1\text{H}$ , DEPTQ y bidimensionales como: COSY, HSQC y HMBC. Las longitudes de onda se reportaron en centímetros recíprocos ( $\nu / \text{cm}^{-1}$ ). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección. Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

### 8.1.- Procedimiento general para la síntesis de los tetrazoles-indolizinas 54a-h

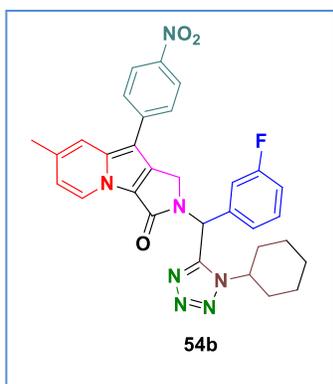
En un matraz balón se disolvió propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) en metanol (1 M) y se agitó por 5 min a temperatura ambiente. Después, isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN<sub>3</sub> (1.1 equiv.) se añadieron secuencialmente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (0.1 M) y se añadió EtN<sub>3</sub> (1.5 equiv.) a una temperatura entre 0-5°C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de cloroacetilo (1.2-1.5 equiv.) a 0°C y atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió la materia prima vía CCF y se añadió agua (5 mL) y diclorometano (5 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 mL) y las fases orgánicas juntas se lavaron con agua (2\*3 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Así, el crudo de reacción del tetrazol 1,5-disustituido *N*-acilado (1 equiv.) se disolvió en etanol (0.1 M) y se añadió 4-metilpiridina (1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 24 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. Así, se añadió éter dietílico (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Posteriormente, el crudo de reacción se seco a alto vacío después de la decantación de la mezcla, para después, bajo atmósfera de Argón, el crudo de sal de piridina (1 equiv.) se suspendió en una mezcla de disolventes THF-*i*-Pr<sub>2</sub>NH (1:1, 6 mL) y se añadió yoduro de arilo (1.2 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 equiv.), CuI (0.08 equiv.) y PPh<sub>3</sub> (0.08 equiv.) agitándose a temperatura ambiente por 48 h. Después se añadió acetato de etilo (3 mL) y se filtró a través de una capa de Celita y sílica gel. Las aguas madres se transfirieron a una mezcla de agua (7 mL) y acetato de etilo (5 mL). La fase acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (5 mL). La combinación de las fases orgánicas fue lavada con agua (2\*5 mL), secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada bajo presión reducida. Finalmente, la mezcla de reacción se purificó mediante columna cromatográfica Hexano:EtOAc 6:4 (v/v) para obtener los compuestos híbridos 1,5-disustituido tetrazol-indolizina **54a-h**.

**2-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona (54a)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu$ L, 0.18 mmol), 2-fluorobenzaldehído (19  $\mu$ L, 0.18 mmol), TMSN<sub>3</sub> (29  $\mu$ L, 0.20 mmol), ciclohexil isonitrilo (23  $\mu$ L, 0.18 mmol), EtN<sub>3</sub> (38  $\mu$ L, 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu$ L, 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu$ L, 0.27 mmol), 1-Iodo-4-nitrobenceno (54.3 mg, 0.22 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.009 mmol), CuI (2.3 mg, 0.01 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54a** fue obtenido como un sólido naranja (rendimiento 26.9 mg, 37%). P.f. = 120-124 °C; R<sub>f</sub> = 0.48 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.33–4.27 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20–1.43 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.6, 160.3 (d, *J* = 250.5 Hz), 152.5, 144.8, 141.5, 138.0, 137.1, 135.1, 131.4 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 129.4, 126.6, 125.4, 124.8 (d, *J* = 3.7 Hz), 124.5, 121.8 (d, *J* = 13.6 Hz), 119.2, 116.4, 116.4 (d, *J* = 21.2 Hz), 115.5, 106.1, 58.5, 44.6, 42.9, 42.8, 32.8, 32.6, 25.1, 24.7, 21.8.

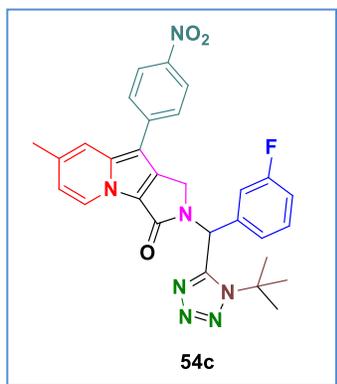
**2-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(3-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona (54b)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu$ L, 0.18 mmol), 3-fluorobenzaldehído (19  $\mu$ L, 0.18 mmol), TMSN<sub>3</sub> (29  $\mu$ L, 0.20 mmol), ciclohexil isonitrilo (23  $\mu$ L, 0.18 mmol), EtN<sub>3</sub> (38  $\mu$ L, 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu$ L, 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu$ L, 0.27 mmol), 1-Iodo-4-nitrobenceno (54.3 mg, 0.22 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.009 mmol), CuI (2.3 mg, 0.01 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54b** fue obtenido como un sólido naranja (rendimiento 29.8 mg, 29%). P.f. = 108-112 °C; R<sub>f</sub> = 0.40 (Hexano-AcOEt 6:4 v/v); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.62–7.59 (m, 3H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.35–4.29 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22–1.26 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.1 (d, *J* = 249.0 Hz), 161.1,

152.2, 145.0, 141.4, 138.2, 137.4, 137.2 (d,  $J = 7.0$  Hz), 135.2, 132.5 (d,  $J = 5.2$  Hz), 131.0 (d,  $J = 8.1$  Hz), 126.7, 125.4, 124.5, 123.8 (d,  $J = 3.1$  Hz), 116.5, 116.3 (d,  $J = 20.9$  Hz), 115.6, 115.4 (d,  $J = 22.7$  Hz), 106.3, 58.5, 48.0, 44.3, 32.9, 32.8, 25.2, 24.7, 21.8.

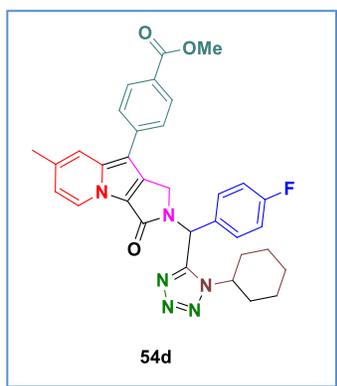
**2-((1-(*tert*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (54c)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu$ L, 0.18 mmol), 3-fluorobenzaldehído (19  $\mu$ L, 0.18 mmol), TMSN<sub>3</sub> (29  $\mu$ L, 0.20 mmol), *tert*-butil isonitrilo (19  $\mu$ L, 0.18 mmol), EtN<sub>3</sub> (38  $\mu$ L, 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu$ L, 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu$ L, 0.27 mmol), 1-Iodo-4-nitrobenceno (54.3 mg, 0.22 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.009 mmol), CuI (2.3 mg, 0.01 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54c** fue obtenido como un sólido color naranja (rendimiento 29.4 mg, 30%). P.f. = 101-105 °C;

$R_f = 0.27$  (Hexano-AcOEt 6:4 v/v); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.52$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.10–7.05 (m, 1H), 7.03–6.99 (m, 2H), 6.73 (dd,  $J = 7.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.7 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.9, 161.1, 152.9, 145.0, 141.4, 138.1, 137.9$  (d,  $J = 6.7$  Hz), 137.6, 135.2, 132.3, 131.0 (d,  $J = 8.1$  Hz), 126.7, 125.4, 124.6, 124.0 (d,  $J = 2.9$  Hz), 116.5, 116.3, 116.1, 115.6, 115.4, 106.2, 62.0, 49.6, 44.9, 30.1, 21.8.

**9-(4-acetil-fenil)-2-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-7-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (54d)**

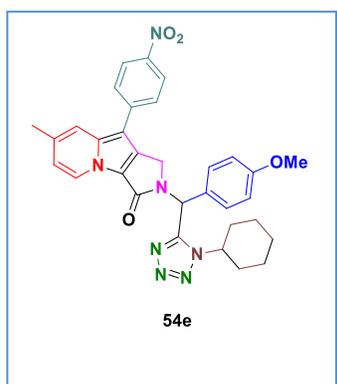


Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu$ L, 0.18 mmol), 4-fluorobenzaldehído (19  $\mu$ L, 0.18 mmol), TMSN<sub>3</sub> (29  $\mu$ L, 0.20 mmol), ciclohexil isonitrilo (23  $\mu$ L, 0.18 mmol), EtN<sub>3</sub> (38  $\mu$ L, 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu$ L, 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu$ L, 0.27 mmol), metil-4-iodobenzoato (57.1 mg, 0.22 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.0 mg, 0.009 mmol), CuI (2.3 mg, 0.01 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54d** fue obtenido como un sólido amarillo (rendimiento 19.4 mg, 19 %). P.f. = 70-74 °C;  $R_f =$

0.42 (Hexano-AcOEt 6:4 v/v); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.49$  (dd,  $J = 6.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.07

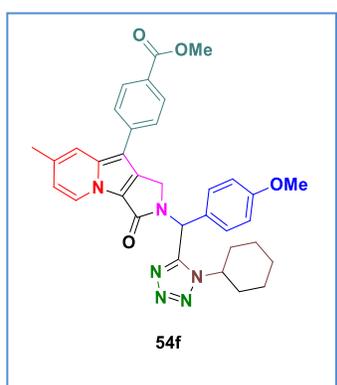
(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60 (bs, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.11–7.06 (m, 3H), 6.67 (dd,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14–1.30 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9, 162.9$  (d,  $J = 249.5$  Hz), 161.2, 152.6, 139.1, 137.8, 137.1, 134.1, 130.7 (d,  $J = 3.3$  Hz), 130.4, 130.7 (d,  $J = 3.3$  Hz), 127.1, 126.5, 125.2, 116.7, 116.4 (d,  $J = 21.7$  Hz), 115.2, 107.3, 58.4, 52.1, 47.8, 44.2, 32.9, 32.8, 29.7, 25.2, 25.2, 21.7.

**2-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona (54e)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-metoxibenzaldehído (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol), ciclohexil isonitrilo (23  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{EtN}_3$  (38  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), 1-Iodo-4-nitrobenzeno (54.3 mg, 0.22 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.0 mg, 0.009 mmol),  $\text{CuI}$  (2.3 mg, 0.01 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54e** fue obtenido como un sólido naranja (rendimiento 24.1 mg, 23 %). P.f. = 181-184  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.42$  (Hexano-AcOEt 6:4 v/v);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.52$  (dd,  $J = 7.0, 1.0$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.62 (bs, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.72 (dd,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.32–4.28 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22–1.27 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.1, 160.1, 153.1, 144.9, 141.6, 138.3, 138.0, 137.4, 135.0, 129.7, 126.6, 125.4, 124.5, 119.5, 116.5, 115.5, 114.7, 106.2, 58.4, 55.3, 48.4, 44.4, 32.9, 32.6, 25.2, 25.2, 24.7, 21.8$

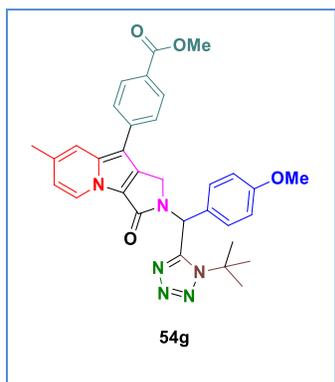
**Metil 4-(2-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-7-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-9-il)benzoato (54f)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-metoxibenzaldehído (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol), ciclohexil isonitrilo (23  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{EtN}_3$  (38  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), metil-4-iodobenzoato (57.1 mg, 0.22 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.0 mg, 0.009 mmol),  $\text{CuI}$  (2.3 mg, 0.01 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54f** fue obtenido como un sólido amarillo (rendimiento 24.1 mg, 20 %). mp = 200-204  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.23$  (Hexano-AcOEt 6:4 v/v);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.49$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$

= 8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 1.34–4.27 (m, 1H), 4.23 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21–1.45 (m, 10 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9, 161.3, 160.0, 153.1, 139.3, 137.7, 137.2, 133.8, 130.3, 129.7, 127.0, 126.8, 126.5, 125.2, 118.8, 116.7, 115.1, 114.6, 107.2, 58.3, 55.3, 52.0, 48.3, 44.3, 32.9, 32.6, 25.2, 25.2, 24.8, 21.7$ .

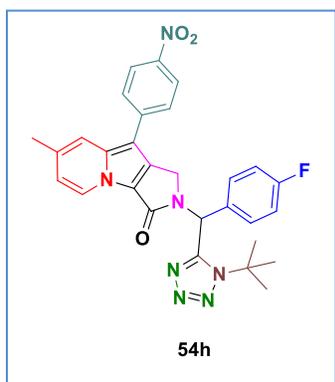
**metil 4-(2-((1-(*tert*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-7-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-9-il)benzoato (54g)**



Con base a PG-1, propargilamina (12  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-metoxibenzaldehído (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol), *tert*-butil isonitrilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{EtN}_3$  (38  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol), 4-metilpiridina (27  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), metil-4-iodobenzoato (57.1 mg, 0.22 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.0 mg, 0.009 mmol),  $\text{CuI}$  (2.3 mg, 0.01 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron usados y **54g** fue obtenido como un sólido amarillo (rendimiento 24.1 mg, 20 %). P.f.= 210-213  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f =$

0.30 (Hexano-AcOEt 6:4 v/v);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.48$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.78 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9, 161.4, 159.8, 153.8, 139.3, 137.6, 137.4, 133.7, 130.3, 129.7, 128.5, 128.4, 127.3, 126.9, 126.4, 125.1, 118.8, 116.6, 115.0, 114.6, 107.2, 68.1, 61.8, 55.3, 55.2, 52.0, 49.8, 44.9, 30.0$ .

**2-((1-(*tert*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3(2*H*)-ona (54h)**



Con base a PG-1, (12  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-fluorobenzaldehído (19  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol), *tert*-butil isonitrilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{EtN}_3$  (38  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol), cloruro de cloroacetilo (19  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol), 4-metilpiridina (19  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol), 1-Iodo-4-nitrobenceno (54.3 mg, 0.22 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.0 mg, 0.009 mmol),  $\text{CuI}$  (2.3 mg, 0.01 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (3.8 mg, 0.01 mmol) fueron

usados y **54h** fue obtenido como un sólido naranja (rendimiento 26.9 mg, 20%). P.f. = 221-224 °C ;  
 $R_f = 0.3$  (Hexano-AcOEt 6:4 v/v)

## 9.-BIBLIOGRAFÍA

1. Sudipta P.; Majumdar, K.C. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 37784.
2. (a) Pearce, S. *Drug. Discov. World Summer*. **2017**, 66. (b) Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.S.; Wadhwa D. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2012**, *3*, 2947. (c) Soural, M.; Bouillon I.; Krchňák, V. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 923. (d) Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L. R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista P.V.; Fernandes, A. R. *Molecules*. **2015**, *20*, 16852.
3. (a) Venkatachalam, H.; Kumar, N. V. A. IntechOpen. (b) Shukla, P. K.; Verma, A.; Mishra, P. **2017**, 100-126. (c) Asif, M. *Int. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *2*, 146.
4. Chackalamni, S.; Rotella, D.; Ward, S.E. *Cromprehensive Medicinal Chemistry III*. Third edition. Editorial Elsevier, **2017**, United Kingdom.
5. (a) Choudhary, S.; Singh, K. P.; Verma, H.; Singh, H.; Silakari, O.; *Eur J Med Chem.* **2018**, *151*, 62. (b) Shaveta; Mishra, S.; Singh, P.; *Eur J Med Chem.* **2016**, *124*, 500. (c) Desai, N.; Trivedi, A.; Pandit, U.; Dodiya, A.; Roa, K. P.; Desai, P.; *Med Chem.* **2016**, *16*, 1500. (d) Bérubé, G.; *Expert Opin Drug Dis.* **2016**, *11*, 218. (e) Viegas, C.; Danuello, A.; Bolzani, S. V.; Barreiro. J. P.; Fraga, M. A. C.; *Curr Med Chem.* **2017**, *14*, 1829.
6. a) Pedrola, M.; Jorba, M.; Jardas, E.; Jardi, F.; Ghashghaei, O.; Viñas, M.; Lavilla; R.; *Front Chem.* **2019**, *7*, 1. (b) Seiple, B. I.; Zhang, Z.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier1, A.; Wright, M. P.; Hog, T. D.; Yabu, K.; Allu, R. S.; Fukuzaki, T.; Carlsen, N. P.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, L. M.; Szczypiński, T. F.; Green, D. W.; Myers, G. A.; *Nature*, **2016**, *533*, 338.
7. (a) Reymond, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 722. (b) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. (d) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300.
8. (a) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. **2015**, Germany. (b) Dömnling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France.
9. (a) Nenajdenko, V. *Isocyanide Chemistry*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2012**, Germany. (b) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543. (c) Dömnling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

10. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
11. (a) Neochoritis, G. C.; Zhao, T.; Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970. (b) El kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2153.
12. Mohammadkhani, L.; Heravi, M. M.; *Mol. Divers.* **2019**, *5*, 1.
13. Powers, R. A.; Shoichet, B. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3222.
14. Gao, F.; Xiao, J.; Huang, G.; *Eur J Med Chem.* **2019**, *184*, 111744.
15. Habich, D. *Synthesis*, **1992**, 358
16. Heteroci Diao, Q. P.; Guo, H.; Wang, G. Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, *56*, 1687.
17. Zhang, Y.; Wang, R.; Zhang, T.; Yan, W.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Zhou, M. *Chinese Chem. Lett.* **2019**, *30*, 653.
18. Khunt, R. C.; Gohel, J. N.; Kapadiya, K. M.; Lunagariya, K. S. *Chem. Eur.* **2018**, *3*, 11657.
19. González, J.; Valiente, P. A.; Rivera, D. G.; Méndez, Y.; De Armas, G.; Pérez, I.; Rojas, T.; Valdés, M. E.; Izquierdo, M.; Rivero, M. A.; Álvarez, Y. M.; Soto, C.; León, L.; Vasco, A. V.; Scott, W. L.; Westermann, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 481.
20. Fan, Z. J.; Huang, Y.; Wang, S. X.; Fang, Z.; Wang, D.; Li, X. Y.; Ji, X. T.; Hua, X. W.; Huang, Y.; Kalinina, T. A.; Bakulev, V. A.; Morzherin, Y. Y. *Chinese Chem. Lett.* **2013**, *24*, 889.
21. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron, L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074.
22. Aguilar, C. M.; Loera, D.; Contreras, C.; Cortés, C. J.; Chacón, L. *Synthetic Commun.* **2019**, *49*, 2086.
23. Cortés, C. J.; Chacón, L.; Mejía, J. E.; Díaz, E. *PeerJ Phys. Chem.* **2020**.
24. Van der Eycken, E. V.; Rivera, D. G.; Ojeda, G. M.; Ranjan, P.; Fedoseev, P.; Amable, L.; Sharma, U. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2447.
25. Ghandi, M.; Salahi, S.; Abbasi, A. *Winley Online Library* **2019**, *56*, 1296.
26. (a) Dömling, A.; Neochoritis, C. G.; Zhao, T. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970. (b) Mohammadkhani, L.; Heravi, M. M. *Mol. Divers.* **2019**, *5*, 1.
27. Gundersen, L. L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Euro. J. Pharm. Scien.* **2007**, *30*, 26.
28. Chandrashekharappa, S.; Venugopala, K. N.; Tratrata, C.; Mahomoodally, F. M.; Aldhubiab, B. E.; Haroun, M.; Venugopala, R.; Mohan, M. K.; Kulkarni, R. S.; Attimarad, M. V.; Harsha, S.; Odhav, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 4893.

29. Huang, W.; Zuo, T.; Luo, X.; Jin, H.; Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, Y.; Zhang, L.; Zhang, L. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 730.
30. Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Naskar, S.; Saha, P.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Paira, P.; Ghosh, S.; Sinha, C.; Samanta, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. *Euro. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132.
31. Moise, I. M.; Ghinet, A.; Belei, D.; Dubois, J.; Farce, A.; Bîcu, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3730.
32. Xue, Y.; Tang, J.; Ma, X.; Li, Q.; Xie, B.; Hao, Y.; Jin, H.; Wang, K.; Zhang, L.; Zhang, L. *Euro. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 94.
33. Joshi, D. R.; Seo, Y.; Heo, Y.; Park, S.; Lee, Y.; Namkung, W.; Kim, I. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 16, 10994.
34. Park, S.; Kim, E. H.; Kim, J.; Kim, S. H.; Kim, I. *Euro. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 435.
35. Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithy, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. *Arch. Pharm. Chem.* **2006**, *339*, 133.
36. Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113.
37. Mohammadkhani, L.; Heravi, M. M. *Mol. Divers.* **2020**, *24*, 841
38. Vemula, V.R.; Vurukonda, S.; Bairi, C.K. *Int J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *11*, 159.
39. El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Synlett.* **2007**, *2*, 227-230.
40. Mao, Z.; Li, X.; Lin, X.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 85.
41. Behboodi V, Qandalee M, Asghari S, Pasha GF, Gorji AN. *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *27*, 361-364.
42. Pantoja Niño, I. Síntesis de bis-heterociclos indolizina-tetrazol RMC vía Ugi-azida/pos-condensación. Tesis maestría. UMSNH. **2019**.
43. El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Synlett.* **2007**, *2*, 227.

## 10.- ANEXOS

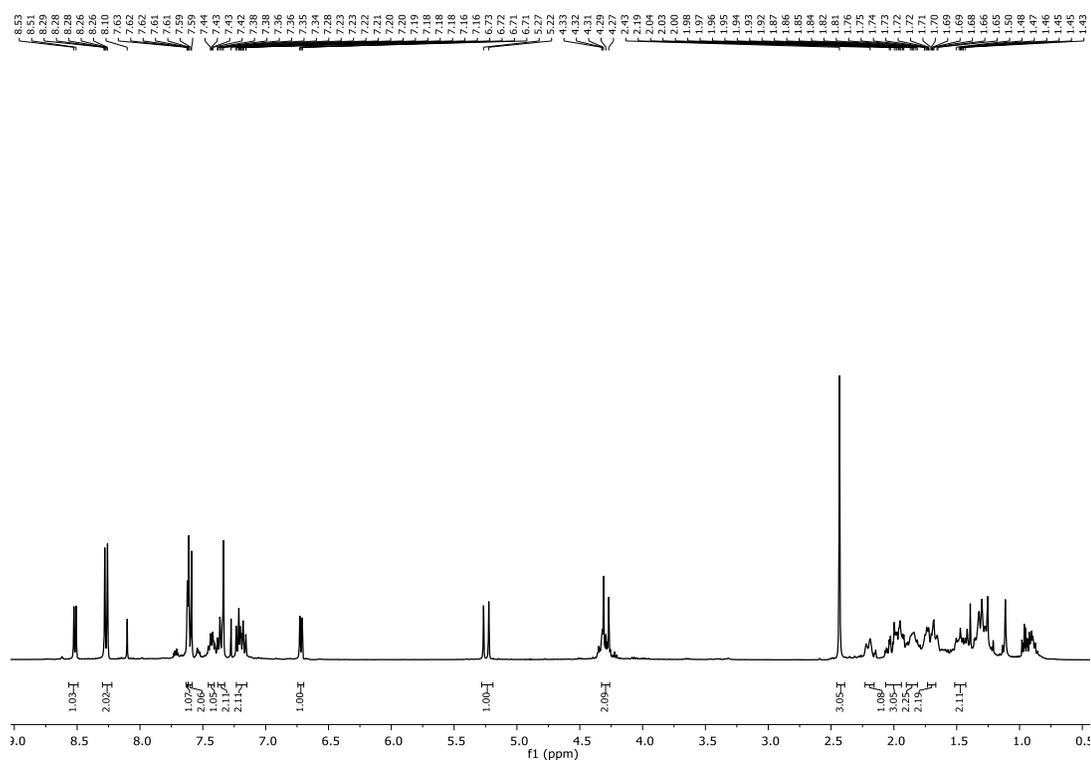


Figura 12.-  $^1\text{H}$  RMN espectro del compuesto 54a.

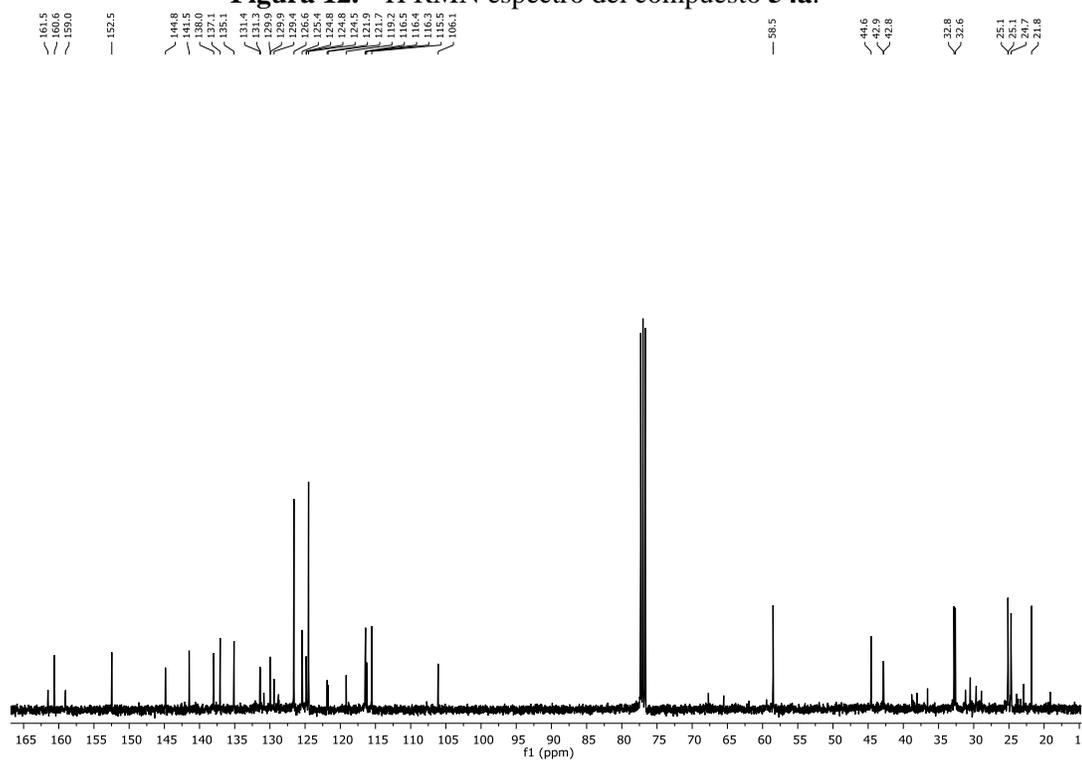


Figura 13.-  $^{13}\text{C}$  RMN espectro del compuesto 54a.



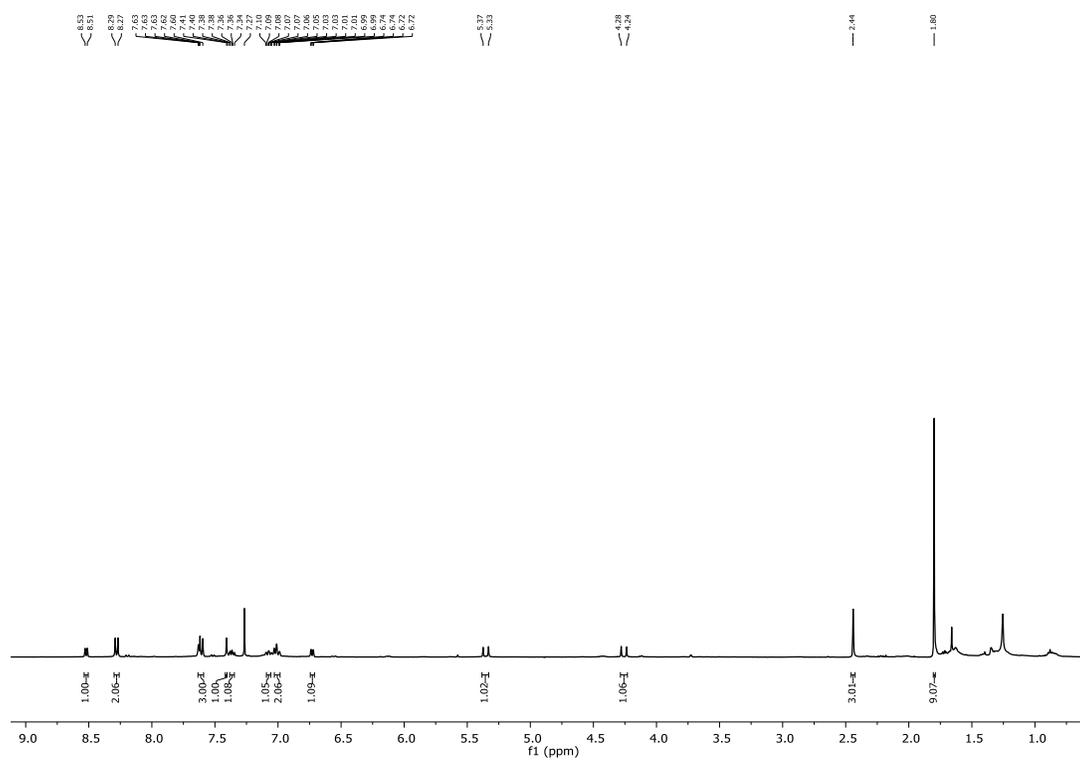


Figura 16.-  $^1\text{H}$  RMN espectro del compuesto **54c**.

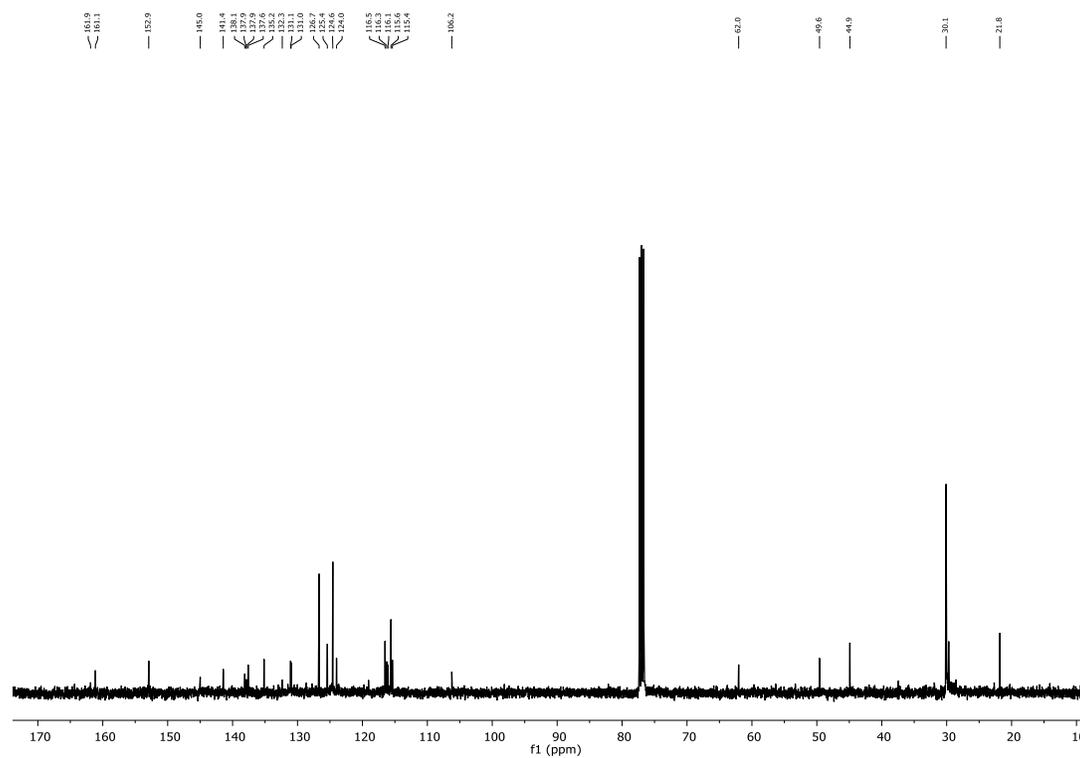


Figura 17.-  $^{13}\text{C}$  RMN espectro del compuesto **54c**.



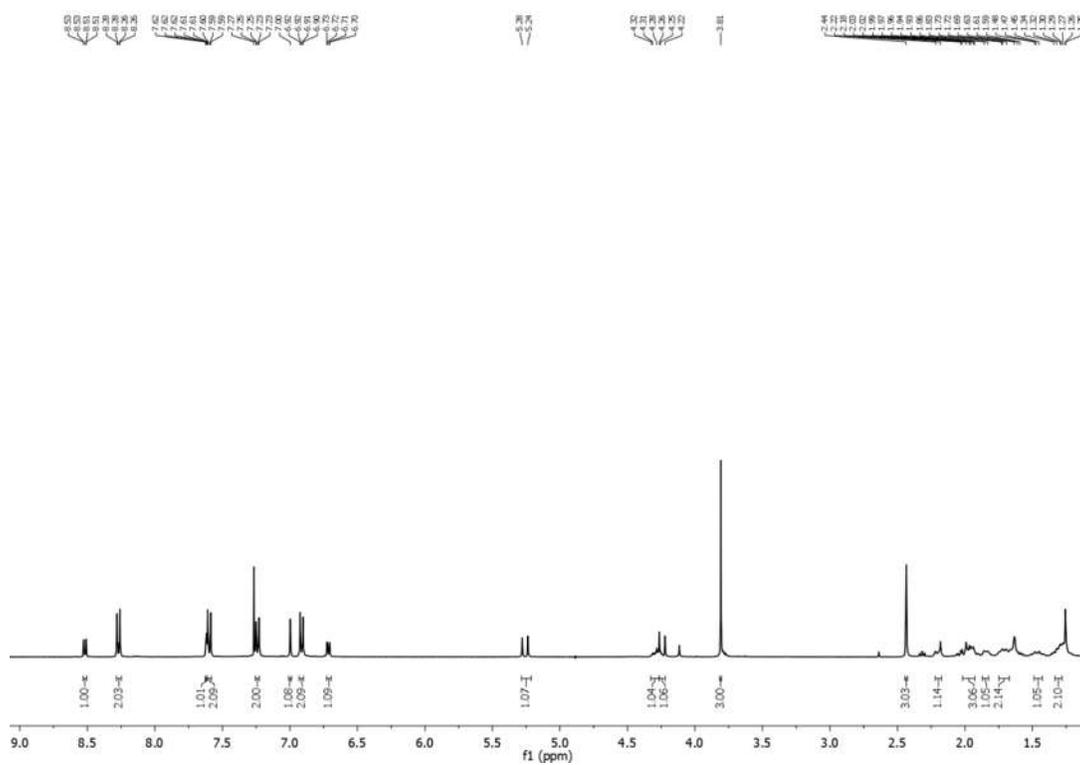


Figura 20.-  $^1\text{H}$  RMN espectro del compuesto **54e**.

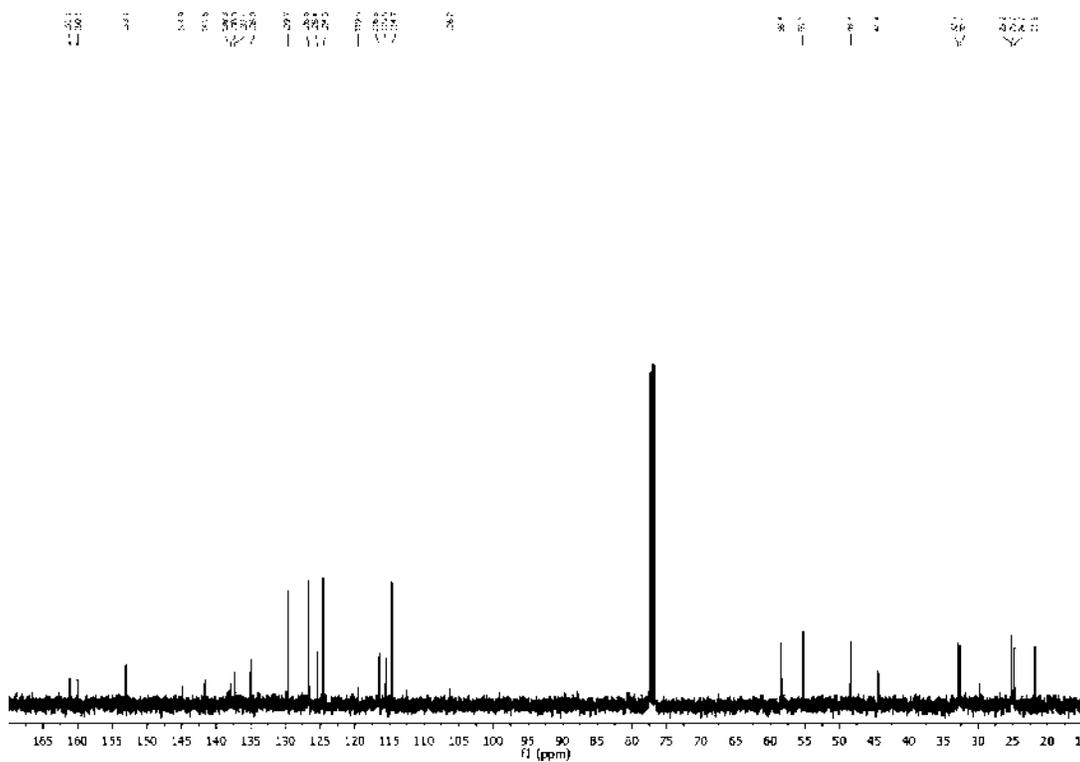


Figura 21.-  $^{13}\text{C}$  RMN espectro del compuesto **54e**.

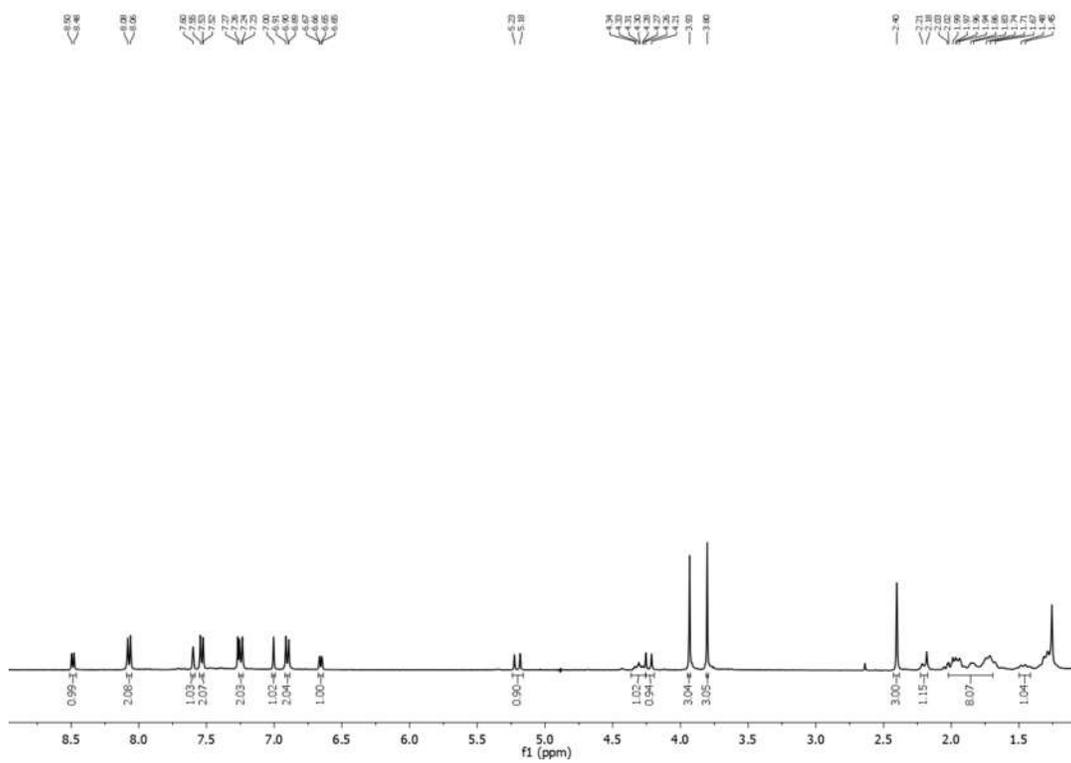


Figura 22.-  $^1\text{H}$  RMN espectro del compuesto 54f.

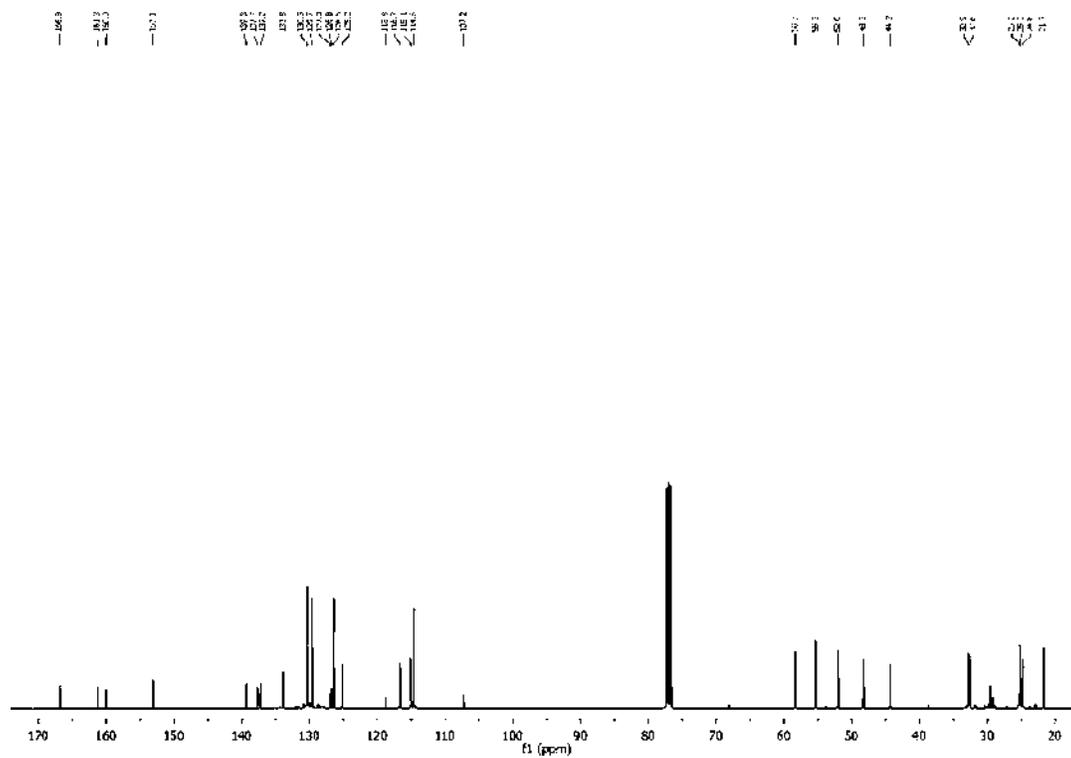


Figura 23.-  $^{13}\text{C}$  RMN espectro del compuesto 54f.

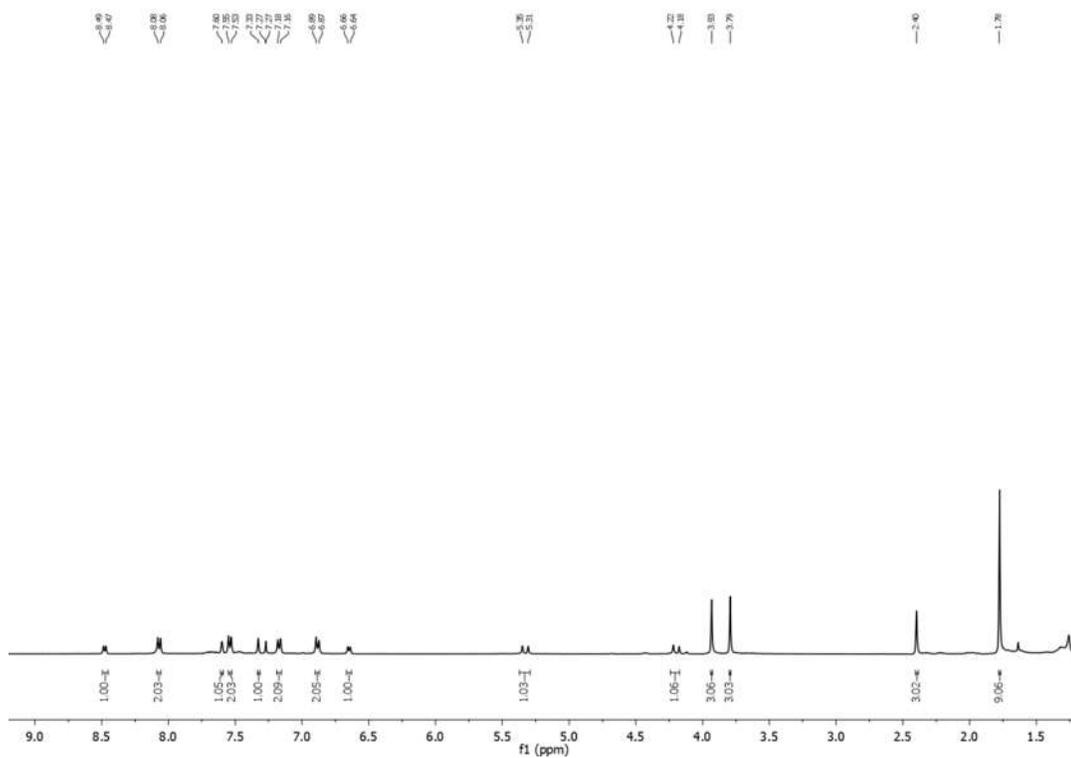


Figura 24.- <sup>1</sup>H RMN espectro del compuesto 54g.

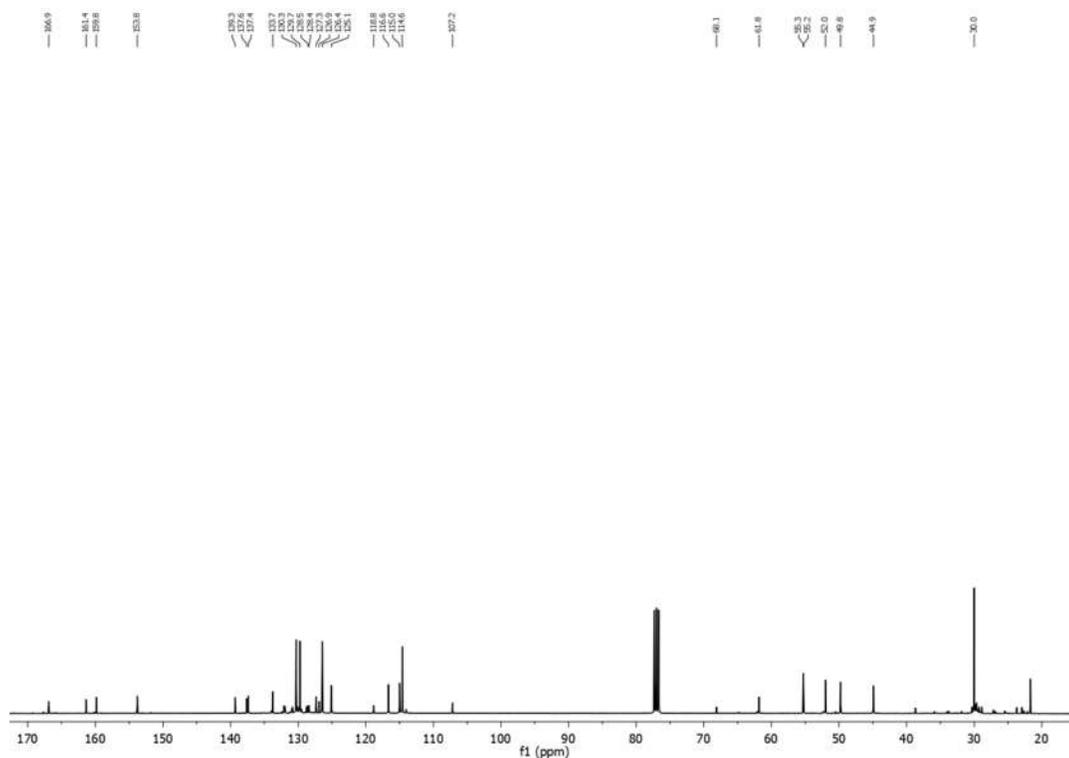


Figura 25.- <sup>13</sup>C RMN espectro del compuesto 54g.