



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

Síntesis de bis-heterociclos indolizina-tetrazol RMC vía Ugi-azida/pos-condensación

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**PRESENTA
Q.F.B. ISRAEL NIÑO PANTOJA**

**ASESOR
D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

**CO-ASESOR
D.Q. CARLOS JESÚS CORTES GARCÍA**

Morelia, Michoacán a mayo de 2019



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Maestría con registro No.**619466**. Proyecto 2.18 “Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos obtenidos por RMC Ugi-azida”.

Este trabajo fue presentado en:

“Síntesis de compuestos híbridos de tetrazoles 1,5-disustituidos obtenidos por RMC Ugi-azida/post-condensación”

Israel Niño Pantoja, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes García.

12^{vo} Congresos Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación, que se llevó a cabo en Morelia, Michoacán el 5 y 6 de octubre de 2017.

“Síntesis de nuevos reconocedores ditópicos con base pirrolilquinona-tetrazol obtenidos *por RMC Ugi-azida*”

Israel Niño Pantoja, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes García.

14^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, que se llevó a cabo en la Ciudad de Mérida, Yucatan del 22 y 23 de marzo de 2018.

“Síntesis de compuestos híbridos tetrazoles 1,5-disustituidos-indolizina vía reacción Ugi-azida/pos-transformación” (Trabajo seleccionado por el comité organizador para ser presentado en modalidad de ponencia “flash”).

Israel Niño Pantoja, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García.

15^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, que se llevó a cabo en Cuernavaca, Morelos del 8 al 12 de abril de 2019.

Agradecimientos

Gracias a Dios porque me ha permitido disfrutar de mi familia, compañeros y amigos, así mismo por cada prueba que me ha ayudado a superar, en los momentos buenos y malos, en todo momento el afirma mi caminar y me hace saber que nunca estoy solo. “No temas ni te desalientes, porque el propio Señor irá delante de ti. Él estará contigo; no te fallará ni te abandonará”. Deuteronomio 31:8.

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.

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, consejos y las palabras de ánimo para seguir adelante, por su paciencia, el conocimiento que me ha compartido así como cada experiencia

A mi comité tutorial:

D.Q. Gabriela Rodríguez García, D.C. J. Betzabe González Campos, D.C. Manuel Arroyo Albíter 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, Cesia, Gaby, Meli, Itzel por cada momento de risas, bromas y buen ambiente y también los malos momentos que pasamos en Laboratorio, el tiempo que me brindaron de su amistad, por todos sus consejos y apoyo.

Del laboratorio de diseño molecular, Karina, Jimena, Mario, Jairo, Yuri y a todos los chicharitos que juntos hicieron una agradable estancia.

Índice general.

Contenido

Índice de figuras	4
Índice de esquemas	7
Índice de tablas	9
Lista de abreviaturas.....	10
Compuestos sintetizados	12
Resumen.....	14
Abstract	15
I.- INTRODUCCIÓN	16
II.- ANTECEDENTES.....	20
1. Clasificación estructural del tetrazol.	20
2. Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5-disustituidos, γ -Lactamas e Indolizinas. .	21
2.1. Actividad biológica de los tetrazoles 1,5-disustituidos.....	21
2.2. Actividad farmacológica de los tetrazoles 1,5-disustituidos.	23
2.3. Moléculas híbridas con base al núcleo del T-1,5-DS.....	24
2.4. Otras aplicaciones de los tetrazoles 1,5-disustituidos.....	28
2.5. Actividad biológica de γ -Lactamas.....	30
2.6. Actividad farmacológica de γ -Lactamas.....	31
2.7. Actividad biológica de indolizinas.	33
2.8. Otras aplicaciones de indolizinas.	37
2.9. Aproximaciones sintéticas de T-1.5-DS.....	38
2.10. Aproximaciones sintéticas de γ -Lactamas.	43
2.11. Indolizinas.	46
2.11.1. Indolizinas a partir de pirrol.	47
2.11.2. Indolizinas a partir de piridina.....	48
2.11.2.1. Síntesis de indolizinas vía reacción intermolecular a partir de indolizinas 2-sustituidas.	49

2.11.2.2. Síntesis de indolizinas mediante ciclación intermolecular de derivados de sales de piridina.....	50
2.11.2.3. Síntesis de indolizinas mediante ciclación intramolecular partiendo de 2-alquinilpiridinas o 2-propargilpiridinas.	52
2.11.3. Indolizinas a partir de reacciones multicomponentes (RMC).	54
III.- JUSTIFICACIÓN.....	61
IV.- OBJETIVOS.....	62
V.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
a. Etapa 1: Reacción de Ugi-azida y reacción de sustitución nucleofílica en el acilo. 63	
b. Etapa 2: Síntesis de la sal de piridinio y obtención de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina.	74
VI.- CONCLUSIONES	81
VII.- PARTE EXPERIMENTAL.....	82
a. Instrumentación, reactivos y disolventes.....	82
Procedimiento general (PG-1.1) para la síntesis de los T-1,5-DS 194a-c (Etapa 1.1) ...	83
Procedimiento general (PG-1.2) para la síntesis de los <i>N</i> -acilados 202a-c mediante síntesis lineal. (Etapa 1.2)	90
Procedimiento general (PG-1.3) para la síntesis de los <i>N</i> -acilados 202d-k mediante síntesis “one-pot”. (Etapa 1.3).....	97
Procedimiento general (PG-2) para la síntesis de los T-1,5-DS-indolizina 207a-k (Etapa 2).....	115

Índice de figuras

Contenido

Figura 1. Características de una síntesis ideal.	16
Figura 2. Síntesis lineal vs reacciones de multicomponentes y su proceso de post-condensación.	18
Figura 3. Clasificación de tetrazoles en base a su patrón de sustitución.	20
Figura 4. Ejemplos de T-1,5-Ds con actividad biológica y como enlaces miméticos de <i>cis</i> -amida.	22
Figura 5. T-1,5-DS con actividad farmacológica.	23
Figura 6. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.....	24
Figura 7. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.....	25
Figura 8. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.....	26
Figura 9. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.....	27
Figura 10. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.....	28
Figura 11. Otras aplicaciones de los T-1,5-DS.	29
Figura 12. Núcleo de la γ -lactama y algunos ejemplos de su actividad biológica.	31
Figura 13. Ejemplos de fármacos con el núcleo de γ -lactama.	33
Figura 14. Estructuras de la indolizina, indol y purina.	34
Figura 15. Ejemplos de indolizinas de relevancia biológica.....	35
Figura 16. Indolizinas con actividad biológica importante.....	35
Figura 17. Indolizinas de relevancia biológica.	36
Figura 18. Otras aplicaciones de las indolizinas.	38
Figura 19. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194a.	65
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194a.....	65
Figura 21. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202a.	70
Figura 22. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202a.	71
Figura 23. Indolizina 207a.	78
Figura 24. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207a.	79
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207a.....	80
Figura 26. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194a	85
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194a.....	86
Figura 28. Espectro de HRMS del compuesto 194a.....	86
Figura 29. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194b.	87
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194b.....	88
Figura 31. Espectro de HRMS del T-1,5-DS 194b.....	88
Figura 32. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194c.	89
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194c.	90
Figura 34. Espectro de HRMS del T-1,5-DS 194c.....	90

Figura 35. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202a.	92
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202a.	92
Figura 37. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202a.	93
Figura 38. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202b.	94
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202b.	94
Figura 40. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202b.	95
Figura 41. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202c.	96
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202c.	96
Figura 43. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202c.	97
Figura 44. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202d.	98
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202d.	99
Figura 46. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202d.	100
Figura 47. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202e.	101
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202e.	102
Figura 49. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202e.	102
Figura 50. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202f.	103
Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202f.	104
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202g.	105
Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202g.	106
Figura 54. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202h.	107
Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202h.	107
Figura 56. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202h.	108
Figura 57. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202i.	109
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202i.	110
Figura 59. Espectro de ^1H HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202i.	110
Figura 60. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202j.	111
Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202j.	112
Figura 62. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202j.	112
Figura 63. Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202k.	113
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202k.	114
Figura 65. Espectro de HRMS del T-1,5-DS <i>N</i> -acilado 202k.	115
Figura 66. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207a.	116
Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207a.	117
Figura 68. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207b.	118
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207b.	119
Figura 70. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207c.	120
Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207c.	121
Figura 72. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207d.	122
Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207d.	123
Figura 74. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207e.	124

Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207e.....	125
Figura 76. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207f.	126
Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207f.....	127
Figura 78. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207g.	128
Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207g.....	129
Figura 80. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207h.	130
Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207h.....	131
Figura 82. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207i.	132
Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207i.....	133
Figura 84. Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207j.	134
Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207j.....	135
Figura 86. Espectro RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207k.	136
Figura 87. Espectro RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207k.....	137

Índice de esquemas

Contenido

Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-Ds.	39
Esquema 2. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.....	40
Esquema 3. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.	40
Esquema 4. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC.	41
Esquema 5. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC.	41
Esquema 6. Reacción de Ugi-azida para la síntesis T-1,5-DS.	42
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS mediante RMC de 3-CR.	42
Esquema 8. Rutas de síntesis de mayor utilidad para la formación de γ -lactamas.	43
Esquema 9. Síntesis de RMC para obtención de γ -lactamas.	44
Esquema 10. Síntesis de γ -lactamas mediante RMC de 3-CR.....	45
Esquema 11. Síntesis de γ -lactama mediante RMC 3-CR.	45
Esquema 12. Obtención de γ -lactamas por RMC de 3-CR.....	46
Esquema 13. 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.....	47
Esquema 14. Ejemplos de rutas de síntesis a partir de pirrol para obtener indolizinas.....	48
Esquema 15. Rutas de síntesis importantes a partir de piridina 2-sustituidas para obtener indolizinas.	50
Esquema 16. Rutas de síntesis importantes a partir de sales de piridina para obtener indolizinas.	52
Esquema 17. Rutas de síntesis para obtener indolizinas vía intramolecular.....	54
Esquema 18. Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 4-CR.....	55
Esquema 19. Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 3CR, cicloadición 1,3-dipolar y aromatización.	56
Esquema 20. Síntesis de indolizina a partir de RMC de 3CR.....	56
Esquema 21. Síntesis de indolizinas por RMC de 3CR.....	57
Esquema 22. Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR.	57
Esquema 23. Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR.	57
Esquema 24. Síntesis de indolizina por RMC de 4CR y una reacción oxidativa one-pot.	58
Esquema 25. Síntesis de derivados de indolizina mediante RMC de 3-CR.	58

Esquema 26. Síntesis de indolizina mediante RMC libre de disolventes.	59
Esquema 27. Síntesis de indolizinas mediante una RMC de 3-CR.	59
Esquema 28. Síntesis de indolizinas a partir de RMC de 3CR one-pot por microondas.	60
Esquema 29 Mecanismo de la reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.	67
Esquema 30 Mecanismo de reacción para la formación de los T-1,5-DS N- acilados 202a-c.	72
Esquema 31 Síntesis de los híbridos tetrazol-indolizina 207a-k mediante un proceso “one pot”.	75
Esquema 32 Mecanismo de reacción domino para el compuesto híbrido tetrazol- indolizina.	80

Índice de tablas

Contenido

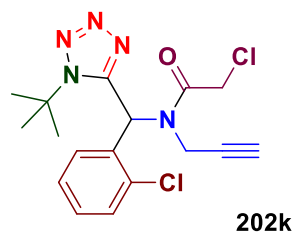
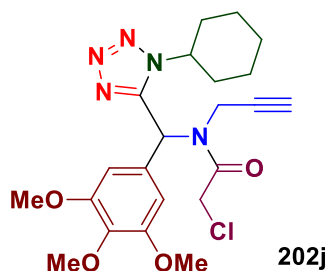
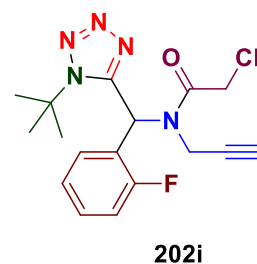
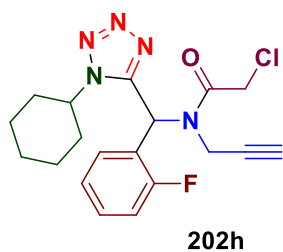
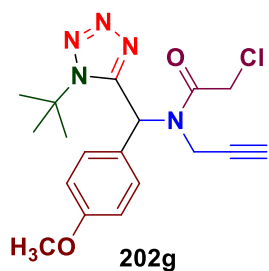
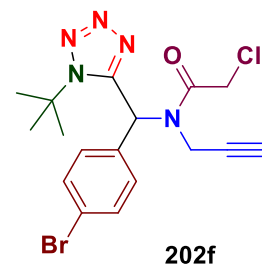
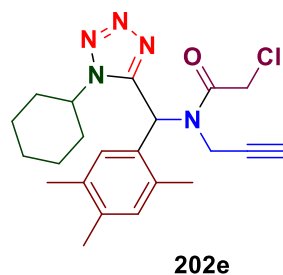
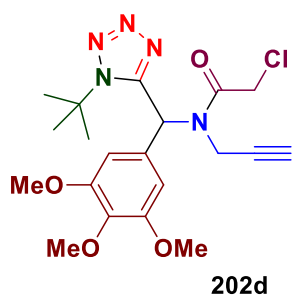
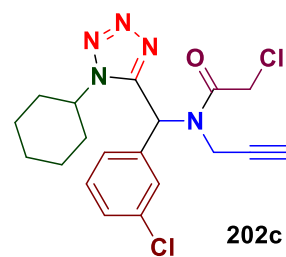
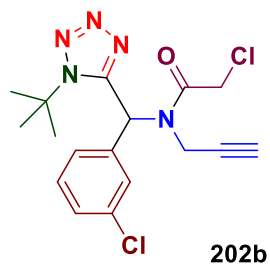
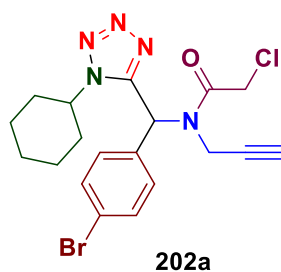
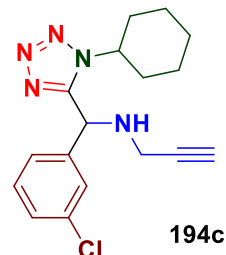
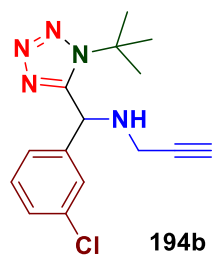
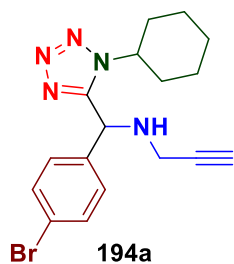
Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción de Ugi-azida.	64
Tabla 2. Síntesis de derivados de tetrazol 1,5-disustituidos 194a-c.	66
Tabla 3. Síntesis de los derivados <i>N</i> -acilados 202a-c	68
Tabla 4. Síntesis de los T-1,5-Ds <i>N</i> -acilados 202d-k mediante un proceso “one pot”.	73
Tabla 5. Derivados de tetrazol-indolizina obtenidos.....	76

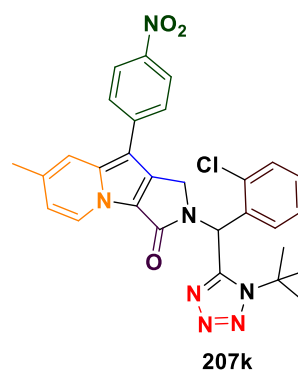
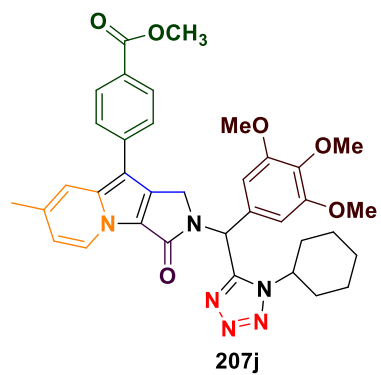
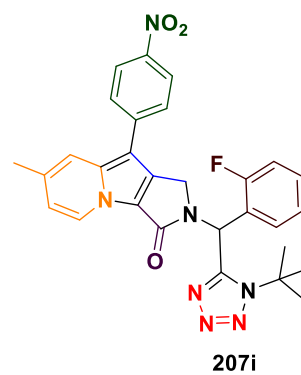
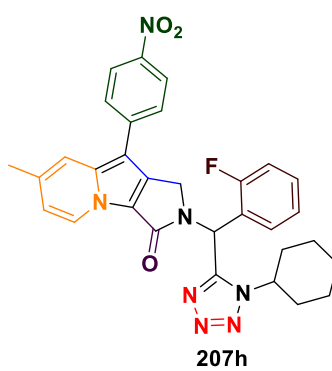
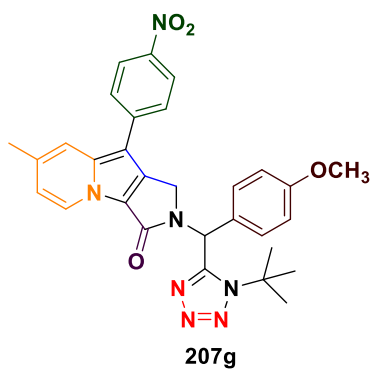
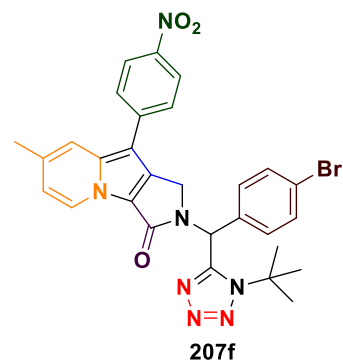
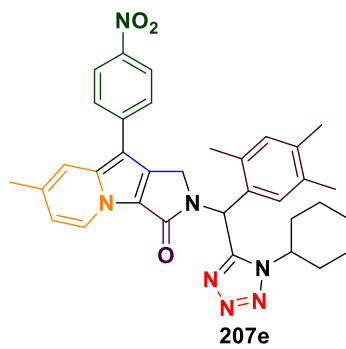
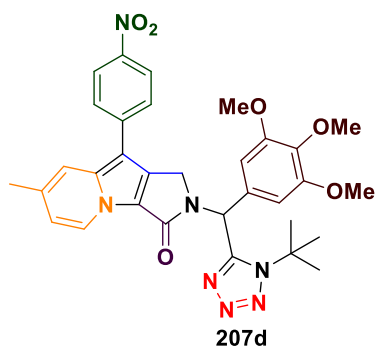
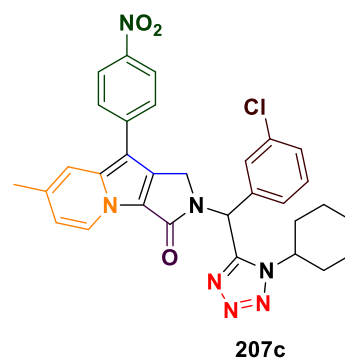
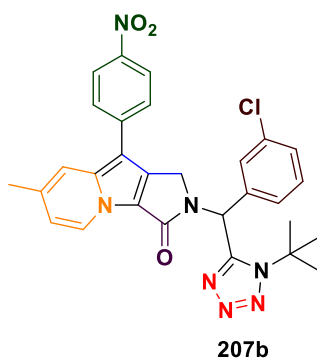
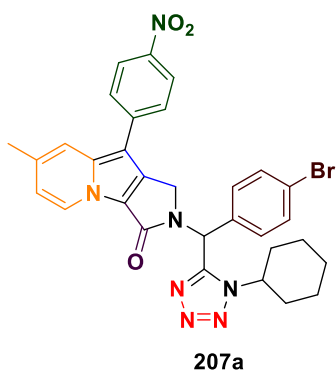
Lista de abreviaturas

T-1,5-DS	Tetrazoles 1,5-disustituidos
°C	Grados Centrígrados
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
^1H -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
^{13}C -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
cm^{-1}	centímetro recíproco
COSY	Espectroscopia de Correlación
cc	Cromatografía en columna
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
c-Hex	Ciclohexil
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
FT-IR	Transformada de Fourier para el infrarrojo
g	Gramo
h	Hora
Hex	Hexano
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución (Por sus siglas en
Ingles)	
Hz	Hertz (s^{-1})
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento

m	Señal múltiple
M	Molar
M ⁺	Ion Molecular
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MW	Microondas
m/z	Relación masa/carga
OMe	Metoxilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
RMC	Reacción de Multicomponentes
RMC-I	Reacción de Multicomponentes con Isonitrilos
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
<i>t</i> -Bu	Tertbutilo
t.a.	Temperatura ambiente
t	Señal triple
T	Temperatura
TEA	Trietilamina
TLC	Cromatografía en capa fina (Por sus siglas en Ingles)
TMS	Tetrametilsilano
TMSN ₃	Azidotrimetilsilano
U-3CR	Reacción de Ugi de tres componentes
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes

Compuestos sintetizados





Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de híbridos indolizinas-tetrazol en dos etapas de reacción vía reacciones de multicomponentes Ugi-azida/poscondensación. La estrategia de síntesis consiste en dos reacciones “one-pot” que involucra cuatro procesos: RMC Ugi-azida, *N*-acilación, SN_2 y reacción domino (Sonogashira, cicloadición 1,3-dipolar, oxidación-aromatización). Las moléculas objetivo son atractivas en el área de la Química medicinal debido a que presentan tres núcleos privilegiados como son la indolizinas, γ -lactamas y tetrazoles 1,5-disustituidos. Asimismo, son de interés en el área de la ciencia de los materiales y fotoquímica debido a que presentan el núcleo base de las indolizinas y en la química supramolecular como reconocedores de cationes con propiedades luminicentes. Por último, este trabajo representa una aportación al área de la síntesis de los compuestos *bis* o *tris*-heterociclos debido a que es el primer trabajo donde un tetrazol 1,5-disustituido está unido vía “*linked*” a un sistema fusionado indolizina- γ -lactama.

Palabras clave: Tetrazol 1,5-disustituido, moléculas híbridas, Núcleos privilegiados, vía linked, Química medicinal.

Abstract

In this work, indolizine-tetrazol hybrids are synthesized via multicomponent reactions/post-condensation process. The synthetic strategy consists in two one-pot process involving four reactions: Ugi-azide, *N*-acylation, $\text{S}_{\text{N}}2$ and domino reactions (Sonogashira, 1,3-dipolar cycloaddition, oxidation-aromatization). The target molecules are interesting in medicinal chemistry area due three privileged nucleus presented on it, such as: indolizine, γ -lactam and 1,5-disubstituted tetrazol. In addition, these molecules are attractive in the fields of materials chemistry, photochemistry and supramolecular chemistry. Therefore, this work represents a contribution in the field of *bis* or *tris*-heterocycles synthesis because this is the first report where a 1,5-disubstituted tetrazol is linked with a fused system indolizine- γ -lactam.

I.- 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, esta área ha ido creciendo de tal forma que se han podido sintetizar compuestos de variada funcionalidad química, así como de complejidad y diversidad estructural para su aplicación en diversos campos como: la farmacéutica, agroquímica y ciencia de los materiales. Pese al amplio repertorio de herramientas sintéticas para la obtención de estos compuestos, muchas de sus estrategias de síntesis implican numerosos pasos, resultandos ineficientes, costosas y complejas; esto ha ocasionado que durante las últimas décadas se busquen nuevas rutas de síntesis para su obtención y que puedan satisfacer los criterios de una síntesis ideal¹ (Figura 1).



Figura 1. Características de una síntesis ideal.

¹ Van Der Heijden, G.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Synlett*. **2013**, 24, 666-685.

Una de las estrategias de síntesis que se acerca a una síntesis ideal son las reacciones de multicomponentes (RMC), las cuales, se definen como reacciones en las que tres o más reactantes se combinan en una sola etapa para formar un producto que contiene de manera proporcional todos los componentes de la reacción en el mismo medio donde se lleva a cabo la reacción (reacciones one-pot).²

La principal importancia de las RMC reside en que permiten la preparación de estructuras que sirven de plataforma sintética para la preparación de librerías de moléculas estructuralmente complejas y de alta funcionalización, no fácilmente accesible a través de una síntesis lineal o convencional multipasos.³ (Figura 2) Así, el potencial sintético de las RMC se ve ampliamente favorecido al efectuar alguna transformación posterior (pos-condensación), el cual ha permitido la síntesis de una gran variedad de moléculas, especialmente heterociclos nitrogenados con alta complejidad y diversidad estructural útil para el desarrollo de nuevos compuestos de relevancia biológica y farmacológica.^{4,5}

² Ganem, B. *Acc Chem Res.* **2009**, *42*, 463-472.

³ Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

⁴ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France. (a) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. **2015**, Germany. (b) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

⁵ Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem-Eur J.* **2009**, *15*, 1300–1308.

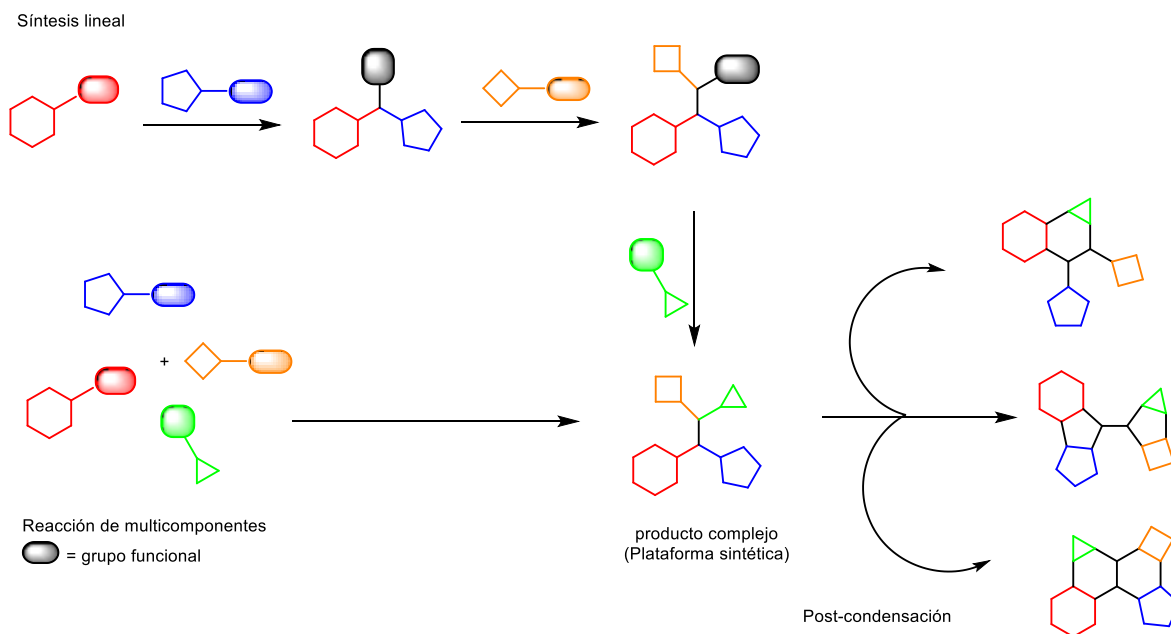


Figura 2. Síntesis lineal vs reacciones de multicomponentes y su proceso de post-condensación.

Las reacciones de multicomponentes se clasifican en las que no hacen uso de isonitrilos (RMC) y las que utilizan isonitrilos (RMCI), estas últimas son las más importantes debido a la cantidad de moléculas de diversidad y complejidad estructural que se han preparado. Dentro de las RMCI que más impacto ha tenido en el área de la síntesis orgánica han sido las reacciones de multicomponentes de Ugi (U-4CR); estas consisten en hacer reaccionar un isonitrilo, un grupo carbonilo de aldehído o cetona, una amina (primaria o secundaria) y un ácido carboxílico para obtener acetoamidoamidas útiles para la síntesis de péptidos. Además, su combinación con procesos de pos-condensación se ha convertido en los últimos años en una herramienta sintética muy poderosa para la generación de una plétora de heterociclos y poliheterociclos nitrogenados de gran complejidad y diversidad estructural para el descubrimiento de nuevas moléculas candidatas a fármacos.⁶

⁶ (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210; (b) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. *Mol. Div.* **2010**, 14, 513–522; (c) Wessjohann, L. A.; Rhoden, C. R. B.;

Por otro lado, la clásica U-4CR al variar su componente ácido ha permitido la obtención de diversas variantes, entre estas, la más importante y que actualmente presenta mayor impacto biológico-sintético es la reacción de Ugi-azida, que utiliza el ácido hidrazoico para la síntesis de tetrazoles-1,5-disustituídos (T-1,5-DS). Esta reacción actualmente es útil para la síntesis de moléculas híbridas que contienen junto con el tetrazol núcleos privilegiados de interés en química medicinal, que ha sido importante para la búsqueda de nuevas moléculas de interés en química medicinal o en otras áreas como la agroquímica y ciencias de los materiales.⁷

Considerando lo anterior, en este trabajo se propone la síntesis de moléculas híbridas que contengan tanto el núcleo de los T-1,5-DS e indolizinas mediante una estrategia de síntesis que consiste en dos etapas de reacción “one-pot” que involucra cuatro procesos: Ugi-azida/SNacilo/SN₂/reacción domino (Sonogashira, ciclación, oxidación-aromatización). Es importante resaltar que la estrategia sintética propuesta permite obtener nuevos sistemas *tris*-heterocíclicos, uno del tipo “fused” entre indolizina- γ -lactama y uno del tipo “linked” con el T-1,5-DS. 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.

Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 23, 199–226 Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z J. *Comb. Chem.* **2006**, 8, 69. (d) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. (e) Marcaccini, S. T. *Post-Condensation modification of the Passerini and Ugi reactions. In Multicomponent Reactions (Zhu, J.; Bienaymé, H.)*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France. (f) Ibarra, I.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 16, 1402-1418.

⁷ El kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 2153.

II.- ANTECEDENTES

1. Clasificación estructural del tetrazol.

Los tetrazoles son heterociclos nitrogenados de cinco miembros con cuatro átomos de nitrógeno y uno de carbono, los cuales a pesar de no estar presentes en productos naturales han recibido gran atención dentro del área de la química medicinal.⁸ Con base a su patrón de sustitución los tetrazoles se clasifican en: (figura 3)

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

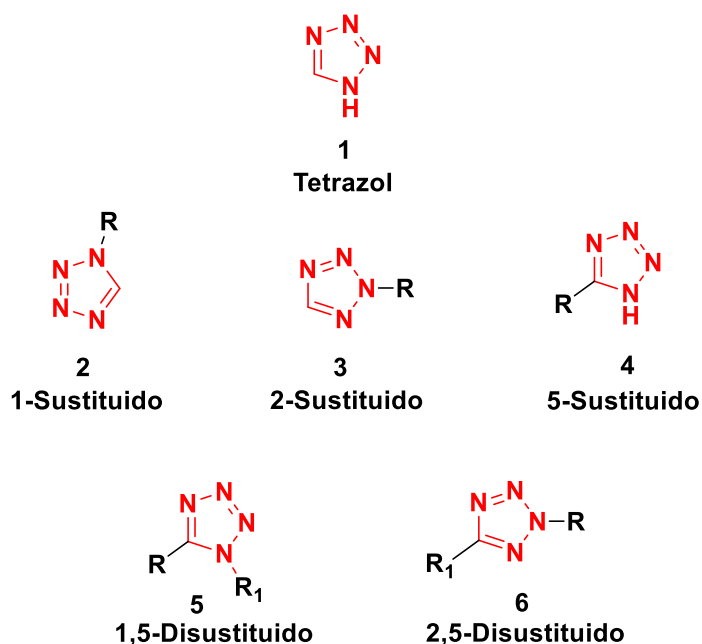


Figura 3. Clasificación de tetrazoles en base a su patrón de sustitución.

⁸ Sarvary, A.; Maleki, A. *Mol. Divers.* **2015**, 19, 189.

2. Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5-disustituidos, γ -Lactamas e Indolizinas.

2.1. Actividad biológica de los tetrazoles 1,5-disustituidos.

En los últimos años, los derivados de T-1,5-DS ha adquirido importancia biológica y medicinal debido a la diversa actividad que estos han presentado como por ejemplo: inhibidores de NADPH oxidasa, activadores de glucocinasa⁹, inhibidores de serina proteasa de virus de hepatitis C, activadores de la glucoquinasa,¹⁰ agentes antimigrañosos,¹¹ anticancerígenos¹² y antiproliferativos.¹³ En el campo de química de péptidos han sido importantes como bioisómero de enlaces *cis*-amida, y esto ha dado origen a compuestos de relevancia biológica como por ejemplo: tetrazol-fenotiazina **8** sintetizada por Thampi en 2003 que actúa como antiinflamatorio;¹⁴ y el tetrazol **9** sintetizado por Ashton en 1992 que actúa como agente antihipertensivo.¹⁵ el tetrazol **10** patentado por Shaw-Reid en el 2005, que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento del VIH;¹⁶ el LY2183240 **11** sintetizado por Holtfrerich en 2013, actúa como inhibidor del ácido graso amida hidrolasa y es utilizado en el tratamiento de la inflamación y ansiedad;¹⁷ El derivado de piperazina-tetrazol **12** patentada por Hulme en el 2005,

⁹ Nikbakht, A.; Ramezanzpour, S.; Balalaie, S.; Rominger, F. *Tetrahedron*. **2015**, 71, 6790-6795.

¹⁰ Nonoshita, K.; Ogino, Y.; Ishikawa, M.; Sakai, F.; Nakashima, H.; Nagae, Y.; Tsukahara, D.; Arakawa, K.; Nishimura, T.; Eiki, J. PCT Int. Appl. WO 2004- JP19843, **2005**; *Chem. Abstr.* 2005, 143, 153371.

¹¹ Luo, G.; Chen, L.; Degnan, A. P.; Dubowchik, G. M.; Macor, J. E.; Tora, G. O.; Chaturvedula, P. V. PCT Int. Appl. WO 2004-US40721, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 78091.

¹² Altintop, M. D.; Ozdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Ilgin, S.; Atli, O.; Iscan, G.; Kaplancikli, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 299.

¹³ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Brancale, A.; Fu, X.; Li, J.; Zhang, S.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 475.

¹⁴ Rajasekaran, A.; Thampi, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 39, 273.

¹⁵ Ashton, W. T.; Cantone, C. L.; Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A.; Lynch, R. J.; Schorn, T. W.; Strouse, J. F.; Siegl, K.S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2103.

¹⁶ Shaw-Reid, C.A.; Miller, M.D.; Hazuda, D.J.; Ferrer, M.; Sur, S. M.; Summa, V.; Lyle, T.A.; Kinzel, O.; Pescatore, G.; Muraglia, E.; Orvieto, F.; William, P. PCT Int. Appl. WO2005/115147, **2005**.

¹⁷ Holtfrerich, A.; Hanekamp, W.; Lehr, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 64.

que actúa como inhibidor de la hormona concentradora de melanina para el tratamiento de la obesidad.¹⁸

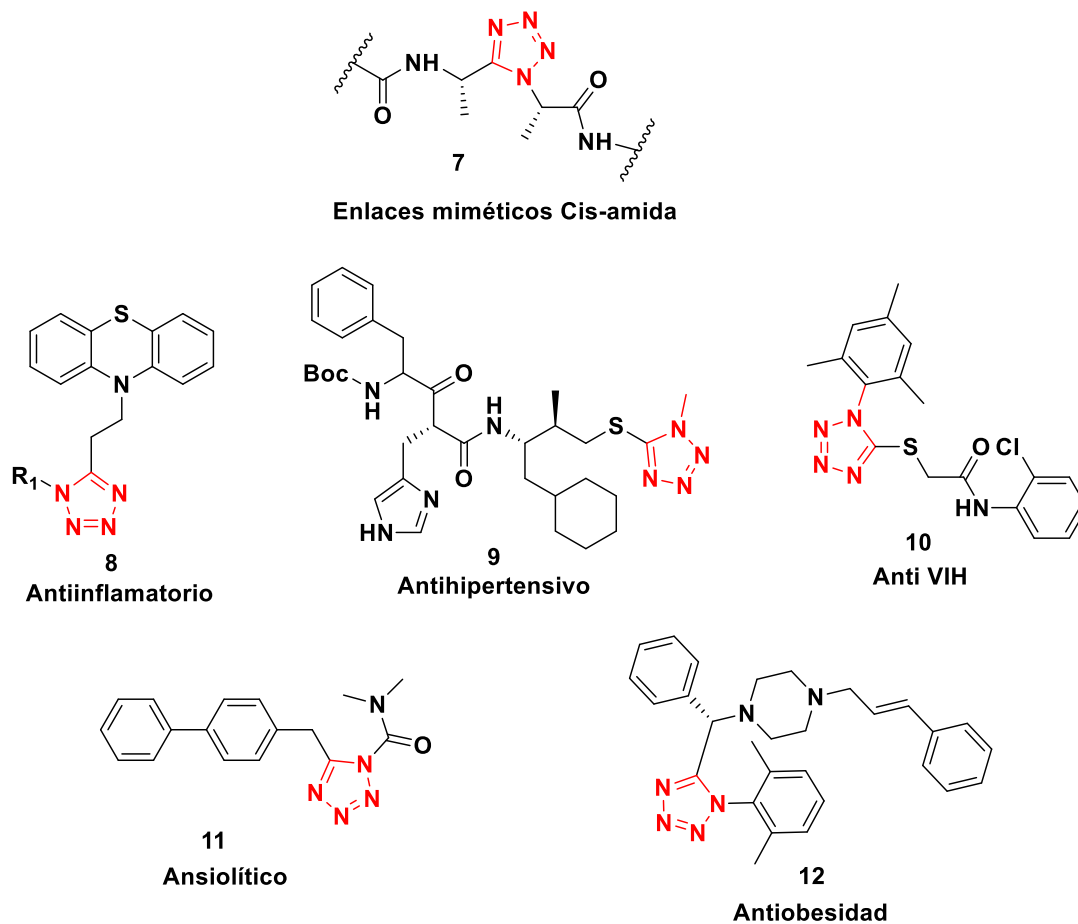


Figura 4. Ejemplos de T-1,5-Ds con actividad biológica y como enlaces miméticos de *cis*-amida.

¹⁸ Hulme, C.; Tempest, P.; Ma, V.; Nixey, T.; Balow, G.; *PCT Int Appl.* WO2005/019167, **2005**.

2.2. Actividad farmacológica de los tetrazoles 1,5-disustituidos.

Los T-1,5-DS son de gran interés en la química medicinal al ser considerados núcleos privilegiados, esto es debido a su amplia actividad biológica y su presencia en diversos fármacos o en pruebas clínicas. algunos ejemplos de lo anterior son: El tetrazol **13** desarrollado por la farmacéutica Otsuka, es un fármaco con actividad antiplaquetaria conocido como Pletal. El tetrazol **14** que se comercializa como Cefamandol y que está presente en los antibióticos β -lactámicos como las cefalosporinas que presentan actividad antimicrobiana y actúan como inhibidores de la síntesis de mucopéptidos en las paredes celulares.¹⁹ El tetrazol **15** desarrollado por la farmacéutica Bayer AG que actúa como antiviral para el tratamiento del VIH.²⁰

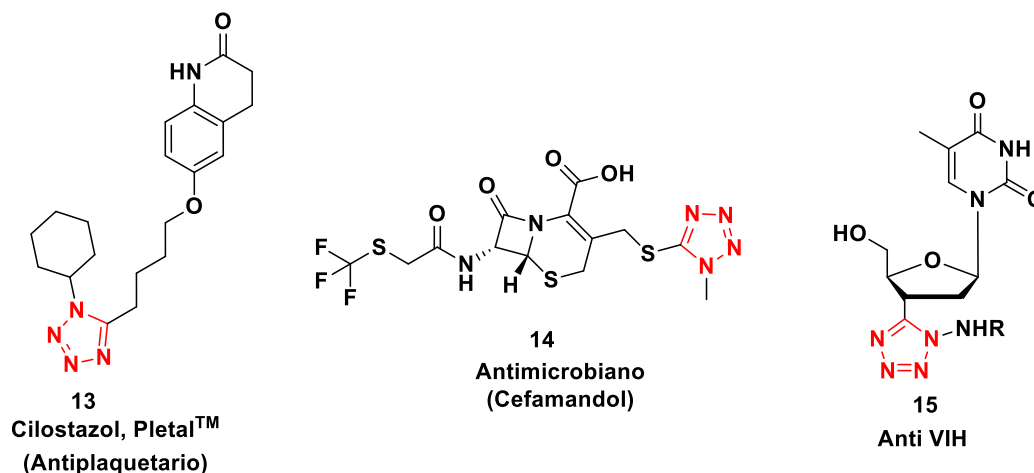


Figura 5. T-1,5-DS con actividad farmacológica.

¹⁹ Powers, R. A.; Shoichet, B. K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3222.

²⁰ Habich, D. *Synthesis*, **1992**, 358.

2.3. Moléculas híbridas con base al núcleo del T-1,5-DS.

Uno de los campos que se encuentra en consolidación para la síntesis de moléculas de relevancia biológica, es la síntesis de moléculas híbridas que contengan en su estructura al menos dos núcleos privilegiados de interés en Química medicinal, a esto también se le conoce como la síntesis de *bis*-heterociclos o *tris*-heterociclos bioactivos. Actualmente esta aproximación ha permitido la síntesis reciente de varias moléculas híbridas con base al núcleo de T-1,5-DS, con potencial actividad biológica como: el *tris*-heterociclo tetrazol-spiro(pirrolidina-oxindoles) **16** reportado por el grupo de Gámez-Montaño en 2018;²¹ el *tris*-heterociclo spirooxindol-thiazolina-tetrazol en el 2018 descrito por Rainoldi y colaboradores **17**²² y el tetrazol-imidazopiridinas **18** reportado por Dömling y colaboradores en 2018.²³

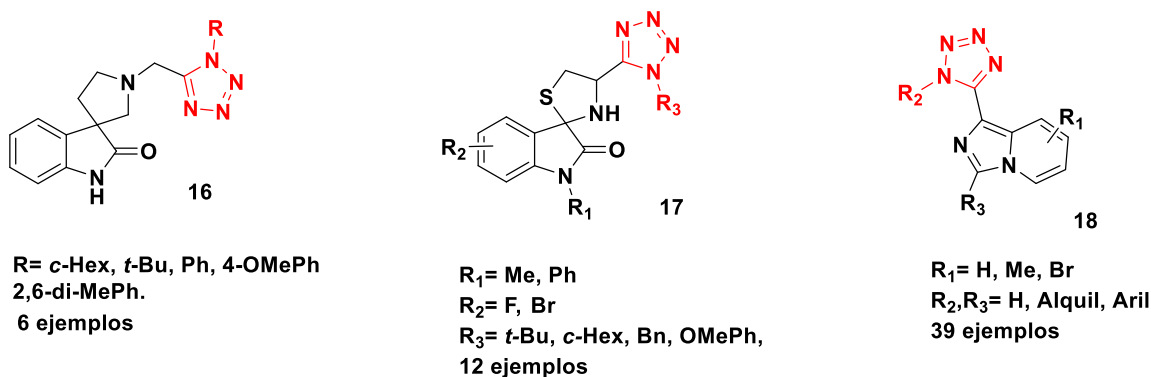


Figura 6. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.

²¹ Álvarez-Rodríguez, N. V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L. E.; Unnamatla, M.V.B.; Gámez-Montaño, R. *New. J. Chem.* **2018**, *42*,1600-1603.

²² Rainoldi, G.; Begnini, F.; de Munnik, M.; Lo Presti, L.; Christophe, M. L.; Velde, V.; Orru, R.; Lesma, G.; Ruijter, E.; Silvani, A. *ACS Comb Sci.* **2018**, *20*, 98-105.

²³ Kurhade, S.; Diekstra, E.; Sutanto, F.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *Org Lett.* **2018**, *20*, 3871-3874.

En 2017 Chauhan y colaboradores reportaron el híbrido tetrahydro- β -carbolina-tetrazol **19** y su estudio de actividad antileishmanial.²⁴ El tetrahidropirrolotetrazol **20** reportado en 2017 por el grupo de trabajo de Ghandi.²⁵ Spiroindoleninas-tetrazol **21** reportadas por Orru, Ruijter y colaboradores en 2017.²⁶ Benzoxazinas-tetrazol **22** reportadas por Ding y colaboradores en 2017, aún no se reportado actividad biológica de los híbridos **20**, **21** y **22**.²⁷

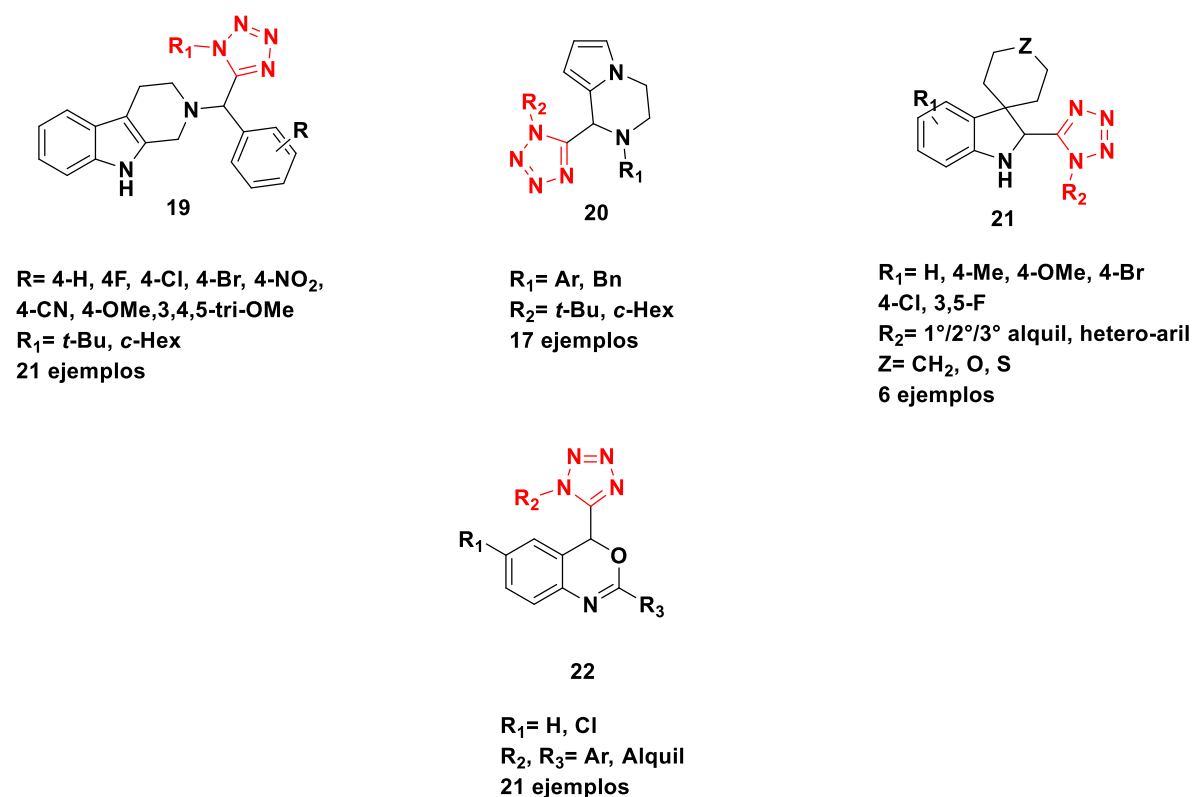


Figura 7. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.

²⁴ Purohit, P.; Pandey, A.K.; Singh, D.; Chouhan, P. S.; Ramalingam, K.; Shukla, M.; Goyal, N.; Lal, J.; Chauhan, P. M.S. *Med Chem Commun.* **2017**, 8, 1824-1834.

²⁵ Ghandi, M.; Salahi, S.; Taheri, A.; Abbasi, A. *Mol Divers.* **2017**, 22, 291-303.

²⁶ Estévez, V.; Kloeters, L.; Kwietniewska, N.; Vicente-García, E.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Synlett.* **2017**, 28, 376-380.

²⁷ Ren, Z. L.; Liu, J.C.; Ding, M.W. *Synth.* **2017**, 49, 745-754.

En 2016 Gámez-Montaño y colaboradores reportaron los siguientes híbridos: tetrazolil-tetrazolquinolinas **23**, el imatinib-tetrazol **24**, ambos con núcleos de gran interés en química medicinal.^{28,29} En 2016 Hulme y colaboradores reportaron el híbrido isatina-tetrazol **25**, aun sin estudios de actividad biológica.³⁰

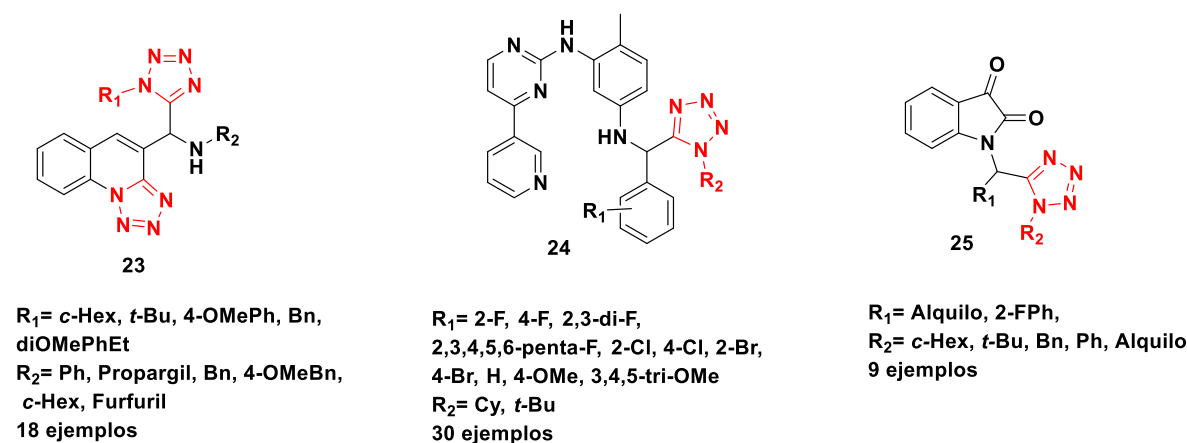


Figura 8. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.

Tetrazol-quinolonas **26**, reportadas por Ghandi y colaboradores en 2015, aún no se ha reportado actividad biológica.³¹ En 2015 Hulme y colaboradores reportaron la imidazo-tetrazoldiazepinonas **27**, aún no se ha reportado actividad biológica.³² Cetopiperazinas-tetrazol **28** reportadas por Dömling y colaboradores en 2015.³³

²⁸ Unnamatla, M.V.B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López S.C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaño, R. *J Org Chem.* **2016**, *81*, 10576-10583.

²⁹ Cortes-García CJ, Islas-Jácome A, Rentería-Gómez A, Gámez-Montaño R. *Monatsh Chem.* **2016**, *147*, 1277-1290.

³⁰ Foley, C.; Shaw, A.; Hulme, C. *Org Lett.* **2016**, *18*, 4904-4907.

³¹ Hasan, S. A.; Elias, A. N.; Farhan, M. S. *Der Pharma Chem.* **2015**, *7*, 39-42.

³² Medda, F.; Martínez-Ariza, G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5295-5298.

³³ Zarganes-Tzitzikas, T.; Patil, P.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Eur J Org Chem.* **2015**, *2015*, 51-55.

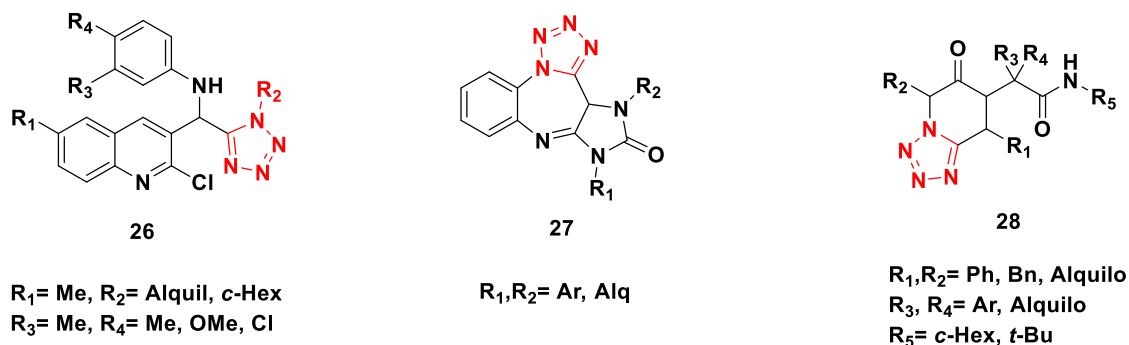


Figura 9. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.

Quinolonas-tetrazol **29** reportadas por Chauhan en 2014 y el estudio de actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*.³⁴ cromonas-tetrazol **30**, reportadas por el grupo de Gámez-Montaña en 2014 y el estudio de actividad antimicrobiana contra *Entamoeba histolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Tricromona vaginalis*.³⁵ Anilinoquinolinas-tetrazol **31** reportadas por Tukulula en 2013 y el estudio como agentes antimaláricos.³⁶ Isoindoles-tetrazol **32** reportadas por Yu y colaboradores en 2014,³⁷ benzodiazepinas-tetrazol **33** reportadas por Dömling en 2012, aún no se ha reportado estudios de actividad biológica para **32** y **33**.³⁸ Tetrahydroisoquinolinas-tetrazol **34**, reportadas por Shinde en 2014³⁹ (Figura 10).

³⁴ Chauhan, K.; Singh, P.; Kumar, V.; Shukla, P. K.; Siddiqi, M. I.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 442.

³⁵ Cano, P.A.; Islas-Jácome, A.; González-Marrero, J.; Yépez-Mulia, L.; Calzada, F.; Gámez-Montaña, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1370.

³⁶ Tukulula, M.; Njoroge, M.; Mugumbate, G. C.; Gut, J.; Rosenthal, P.J.; Barteau, S.; Streckfuss, J.; Heudi, O.; Kameni-Tcheudji, J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4904.

³⁷ Wu, R.; Gao, S.; Chen, X.; Yang, G.; Pan, L.; Hu, G.; Jia, P.; Zhong, W.; Yu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3379.

³⁸ Huang, Y.; Khoury, K.; Chanas, T.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5916.

³⁹ Shinde, A. H.; Srilaxmi, M.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6821.

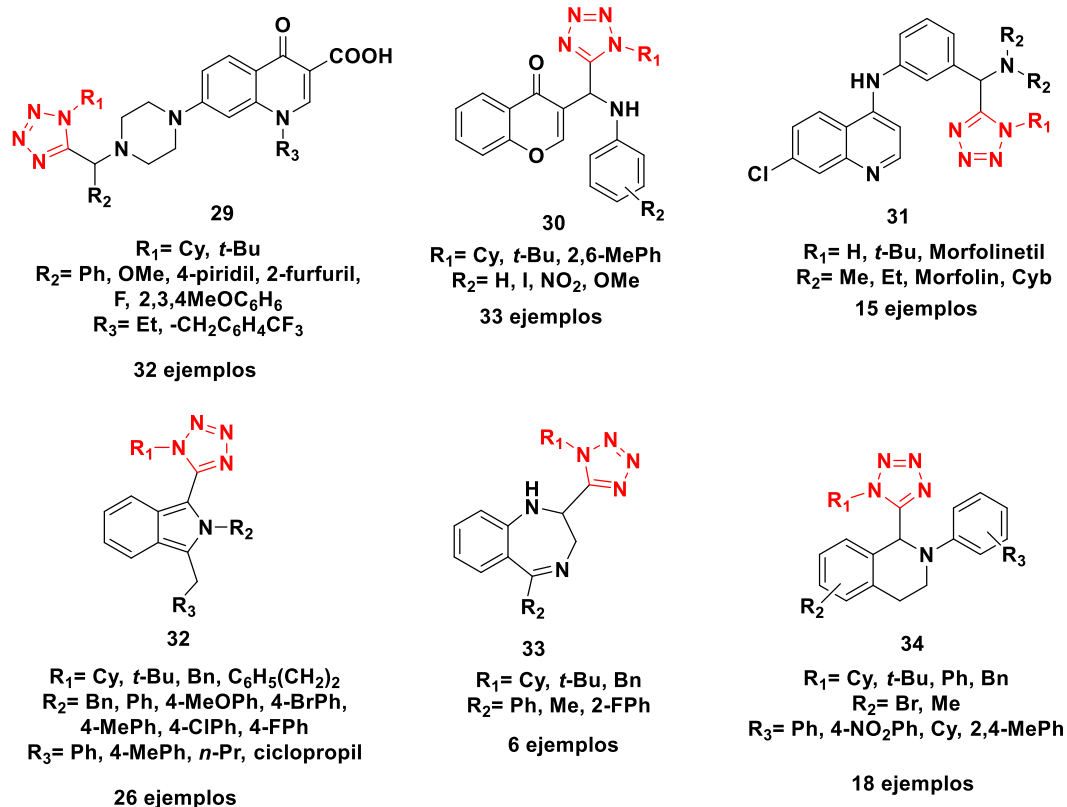


Figura 10. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituido.

2.4. Otras aplicaciones de los tetrazoles 1,5-disustituidos.

Los T-1,5-DS son de interés en otras áreas como en química de coordinación, organocatálisis, química de explosivos y en agricultura. Algunos ejemplos se encuentran en la figura **11**. Padmini en 2016 reportó la síntesis del tetrazol **35** y su estudio como quimiosensor fluorescente selectivo a iones Zinc

(II).⁴⁰ Los tetrazoles **36** y **37** actúan como ligandos orgánicos para metales de transición como Cu^{2+} y Fe^{3+} .⁴¹ El tetrazol **38** fue eficiente para acomplejar metales como Molibdeno y Tungsteno.⁴² Saalfrank sintetizó el tetrazol **39** que a partir de su coordinación con Fe^{3+} permitió llevar a cabo la síntesis de complejos, los cuales se utilizaron como catalizadores en la reacción de oxidación de dihidropiridinas a piridinas.⁴³ Los tetrazoles **40** sintetizados por Weller se utilizaron como surfactantes para la síntesis de nanoparticulas de cadmio.⁴⁴ El tetrazol **41** sintetizado por Camilleri y su evaluación biológica como patógeno para posible uso en agricultura como herbicida.⁴⁴

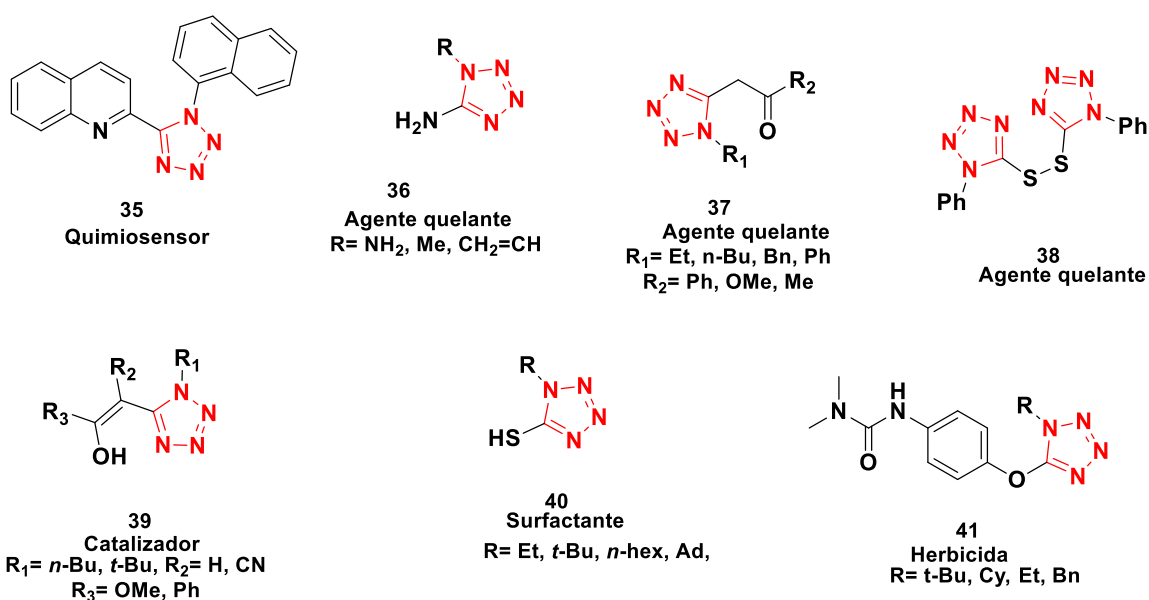


Figura 11. Otras aplicaciones de los T-1,5-DS.

⁴⁰ Ponnuvel, K.; Padmini, V.; Sribalan, R. *Sensors and Actuators B*. **2016**, 222,605.

⁴¹ Gaponik, P.N.; Voitekhovich, S. V.; Ivashkevich, O.A. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 6, 507.

⁴² Saalfrank, R. W.; Reihs, S.; Hug, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6033.

⁴³ Welle, H.; Kornowsk, A.; Klinke, C.; Talapin, D. V.; Voitekhovich, S. V.; *Chem. Mater.* **2008**, 20, 4545.

⁴⁴ Camilleri, P.; Kerr, M. W.; Terence, K.; Newton, T. W.; Bowyer, J. R. *J. Agric. Food. Chem.* **1989**, 37, 196.

2.5. Actividad biológica de γ -Lactamas.

El anillo de γ -lactama o pirrolidin-2-ona **42** es conocido como núcleo privilegiado el cual se encuentra en productos naturales y sintéticos, que presentan un amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas. Algunos ejemplos de este núcleo presentes en productos con actividad biológica son (Figura 12):⁴⁵ el derivado ascosali pirrolidona A aislado del hongo marino *Ascochyta silocornae* con actividad antimalaria **43**, disibetaína **44** y anantina **45** los cuales presentan actividad citotóxica, antitumoral y antiinflamatoria, el rolipram **46** que presenta actividad como inhibidor de la fosfodiesterasa IV, antiinflamatorio y antidepressivo.⁴⁶ La pramanicina **47** presenta actividad anticancerígena. La γ -lactama **48** y sus derivados, sintetizado por Vorobyev y colaboradores en 2018 que presenta actividad neurotrópica y ansiolítica,⁴⁷ γ -lactama **49**, y sus derivados, sintetizada por Barbosa en 2018 presentó capacidad de inhibir el crecimiento *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.⁴⁸ Actualmente la síntesis de derivados de este núcleo va dirigida hacia la búsqueda de nuevos compuestos antibacterianos que puedan sustituir a los de la familia de las β -lactamas.

⁴⁵ Suć Sajko, J.; Ljolić Bilić, V.; Kosalec, I.; Jerić, I. *ACS Comb Sci.* **2019**, *21*, 28-34.

⁴⁶ Soleimani-Amiri, S.; Vessally, E.; Babazadeh, M.; Hosseini, A.; Edjlali, L. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 28407-28418.

⁴⁷ Negrebetsky, V. V.; Vorobyev, S. V.; Kramarova, E. P.; Shipov, A. G.; Shmigol, T.A.; Baukov, Y. I.; Lagunin, A.A.; Korlyukov, A. A.; Arkhipov, D. E. *Russ Chem B+*. **2018**, *67*, 1518-1529.

⁴⁸ Miranda, A.C.M.; Barbosa, L.C.A.; Masood, M. A.; Varejao, J.O.S.; Sordi, M.; Benfatti, C.A.M.; Pimenta, A.L. *ACS Omega.* **2018**, *3*, 18475-18480.

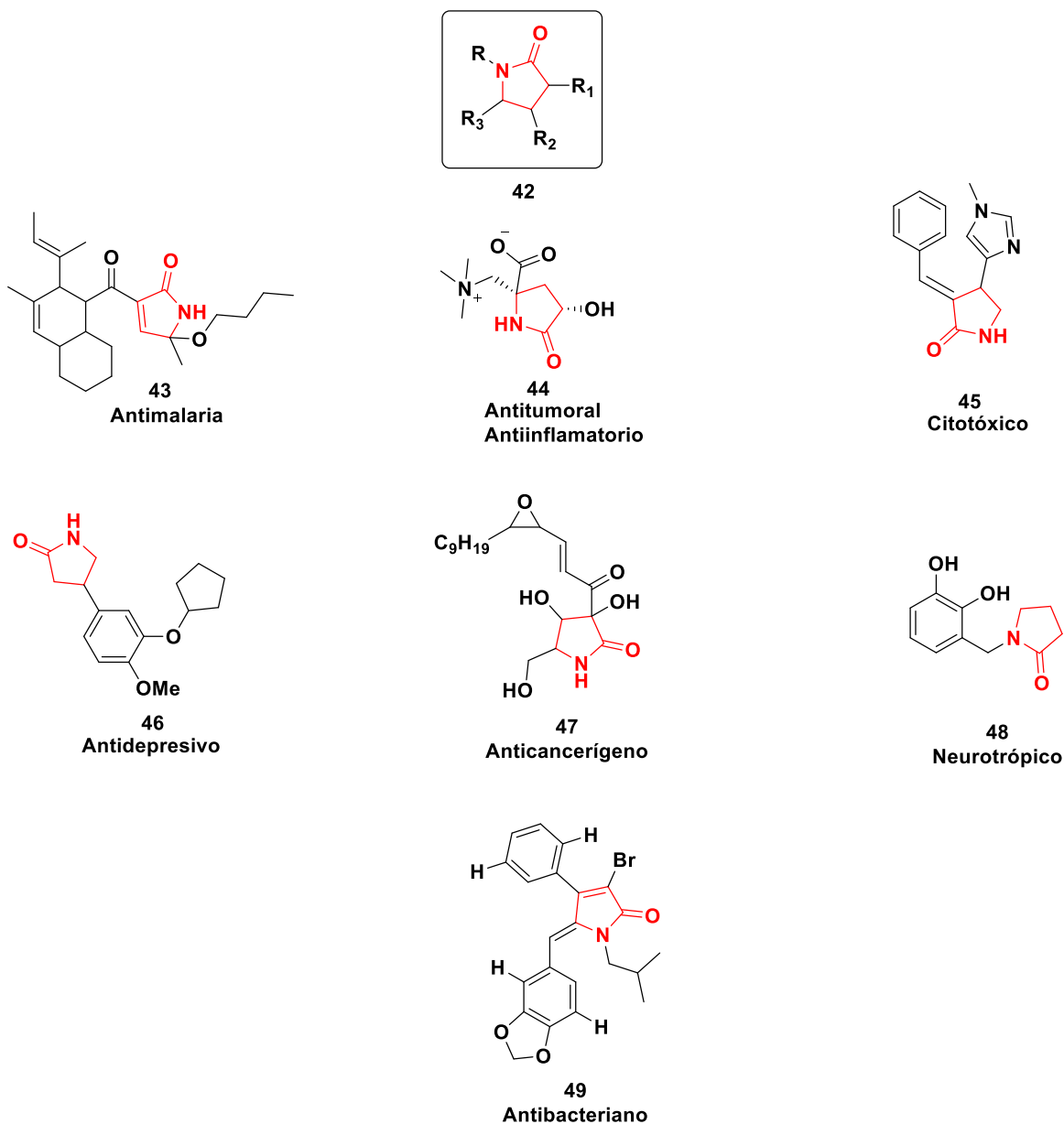


Figura 12. Núcleo de la γ -lactama y algunos ejemplos de su actividad biológica.

2.6. Actividad farmacológica de γ -Lactamas.

Algunos de los compuestos con el núcleo de γ -lactamas que se encuentran como fármacos son: El Briviact **50** comercializado por la farmacéutica UCB que es utilizado como anticonvulsionante, el Piracetam **51** comercializado por

la farmacéutica UCB utilizado como nootrópico modulando funciones cognitivas para mejorar la capacidad de aprendizaje, demencia y vértigo, Marizomib **52** es un fármaco candidato para el tratamiento de mieloma múltiple, cáncer y linfoma, el Doxapram **53** es utilizado como estimulante respiratorio de breve duración. El fármaco Levetiracetam **54** es uno de los tratamientos más utilizados para epilepsia.⁴⁹ Protirelina **55** es un análogo sintético de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) contra el hipotiroidismo. El rolapitant **56** es un fármaco comercializado como Varubi actúa contra los síntomas de náuseas y vómitos causados por quimioterapias. La γ -lactama **57** desarrollado por Johnson & Jonhson, actúa como antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* resistentes. La γ -lactama **58** ivosidenib y comercializado como Tibsovo por la farmacéutica Agios utilizado para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA).^{49,50}

⁴⁹ Shen, Y.M.; Lv, P.C.; Chen, W.; Liu, P.G.; Zhang, M.Z.; Zhu, H.L. *Eur J Med Chem.* **2010**, *45*, 3184-3190.

⁵⁰ Wishart, D. S. DrugBank: A Comprehensive Resource for in Silico Drug Discovery and Exploration. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, D668–D672.

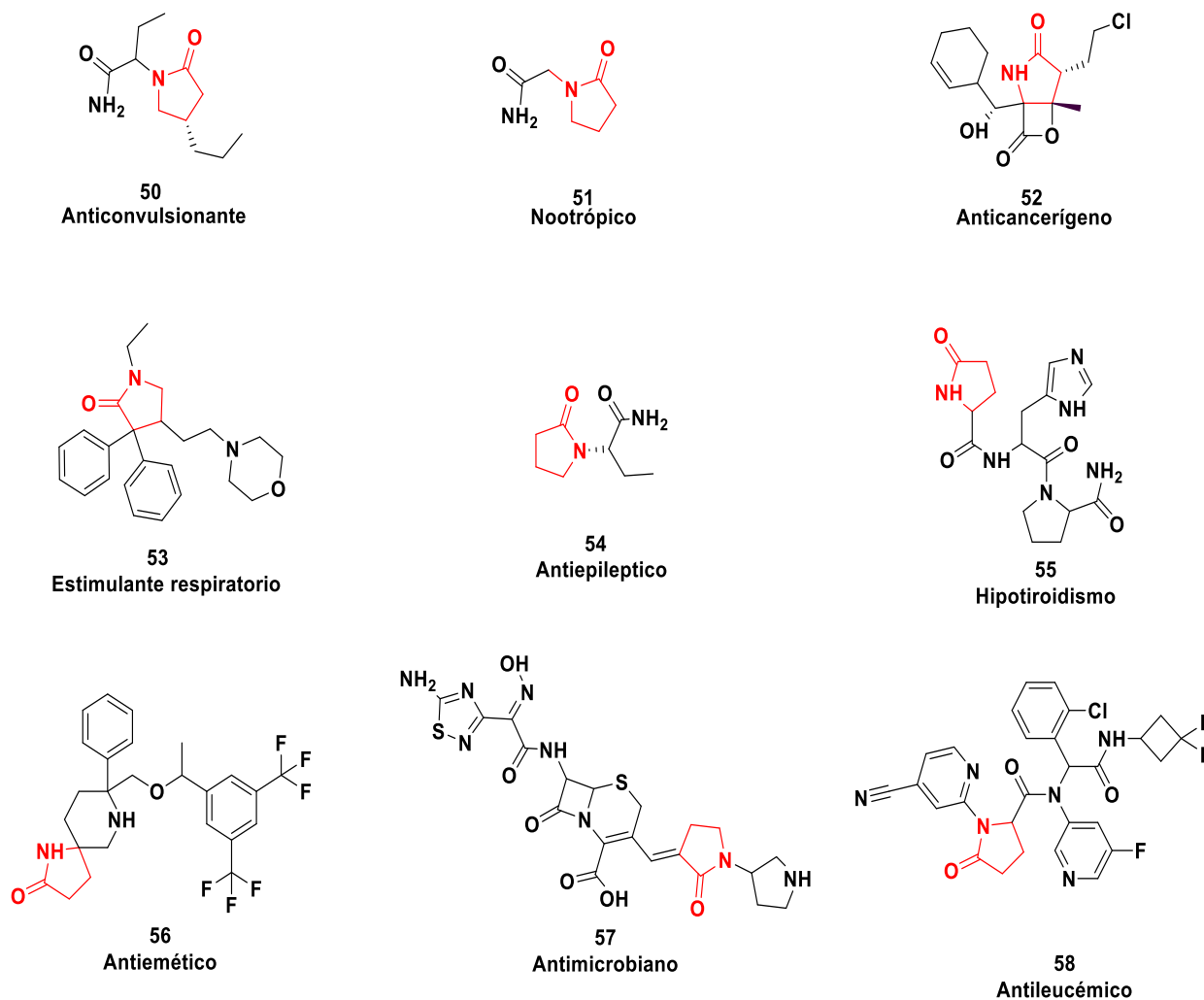


Figura 13. Ejemplos de fármacos con el núcleo de γ -lactama.

2.7. Actividad biológica de indolizinas.

Las indolizinas son heterociclos nitrogenados aromáticos no presentes en productos naturales con un átomo de nitrógeno fusionado a un anillo de cinco miembros tipo pirrol y seis miembros tipo piridina y que presentan similitud estructural e isoelectrónica al anillo del indol y purina, los cuales son considerados como núcleos privilegiados de interés en Química medicinal (Figura 14). Actualmente, las indolizinas también pertenecen a este grupo de heterociclos

nitrogenados privilegiados debido a su amplia presencia en moléculas de interés biológico y en compuestos con actividad herbicida y fungicida; también, estos son precursores claves para la síntesis de los alcaloides indolizidinas, que son la forma saturada de este heterociclo nitrogenado.⁵¹

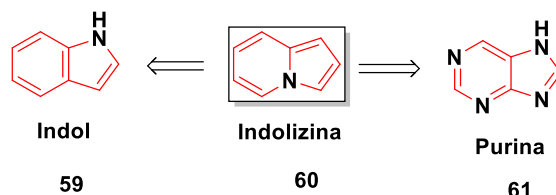


Figura 14. Estructuras de la indolizina, indol y purina.

Los derivados de indolizina se han convertido en compuestos de estudio importantes siendo candidatos potenciales para el desarrollo de nuevos compuestos en el tratamiento contra el VIH, cáncer y enfermedades cardiovasculares.⁵² Algunos de los derivados de indolizina que han presentado actividad biológica son: el derivado de indolizina **62** sintetizado en 2018 por Kim y colaboradores y que presentó actividad anticancerígena.⁵³ En 2018 Katharigatta y colaboradores sintetizaron una serie de compuestos de los cuales el compuesto **63** demostró actividad antiinflamatoria.⁵⁴ Demeunynck y colaboradores reportaron en 2017 el compuesto de indolizina-biotina-COB223 **64** presentando actividad antiangiogénica.⁵⁵ En 2017 Shrivastava y colaboradores sintetizaron el compuesto **65** y que presentó actividad antiinflamatoria.⁵⁶

⁵¹ Vemula, V.R.; Vurukonda, S.; Bairi, C. K. *Int J Pharm Sci Rev Res.* **2011**, *11*, 159-163.

⁵² Sharma, V.; Kumar, V. *Med Chem Res.* **2014**, *23*, 3593-3606.

⁵³ Park, S.; Kim, E.H.; Kim, J.; Kim, S.H.; Kim, I. *Eur J Med Chem.* **2018**, *144*, 435-443.

⁵⁴ Chandrashekhara, S.; Venugopala, K.N.; Nayak, S.K.; Gleiser, R.M.; García, D. A.; Kumalo, H.M.; Kulkarni, R.S.; Mahomoodally, F.M.; Venugopala, R.; Mohan, M.K.; Odhav, B. *New J Chem.* **2018**, *42*, 4893-4901.

⁵⁵ Arvin-Berod, M.; Desroches-Castan, A.; Bonte, S.; Brugière, S.; Couté, Y.; Guyon, L.; Feige, J.; Baussanne, I.; Demeunynck, M. *ACS Omega.* **2017**, *2*, 9221-9230.

⁵⁶ Shrivastava, S.K.; Srivastava, P.; Bandresh, R.; Tripathi, P. N.; Tripathi, A. *Bioorg Med Chem.* **2017**, *25*, 4424-4432.

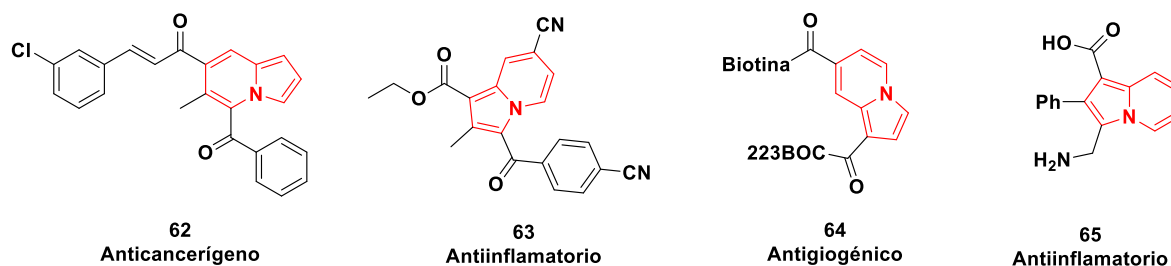


Figura 15. Ejemplos de indolizinas de relevancia biológica.

En 2017 Mangalagiu y colaboradores sintetizaron el compuesto **66** presentando actividad contra *M.tuberculosis* y citotoxicidad.⁵⁷ El compuesto indolizina-chalcona **67** reportado en 2016 por Bîcu y que se evaluó su actividad antitumoral.⁵⁸ En 2016 Kim y colaboradores reportaron la síntesis del compuesto **68** y su estudio de actividad anticancerígena.⁵⁹ El compuesto **69** presentó actividad antipsicótica y que fue sintetizado por Wang y colaboradores en 2016.⁶⁰

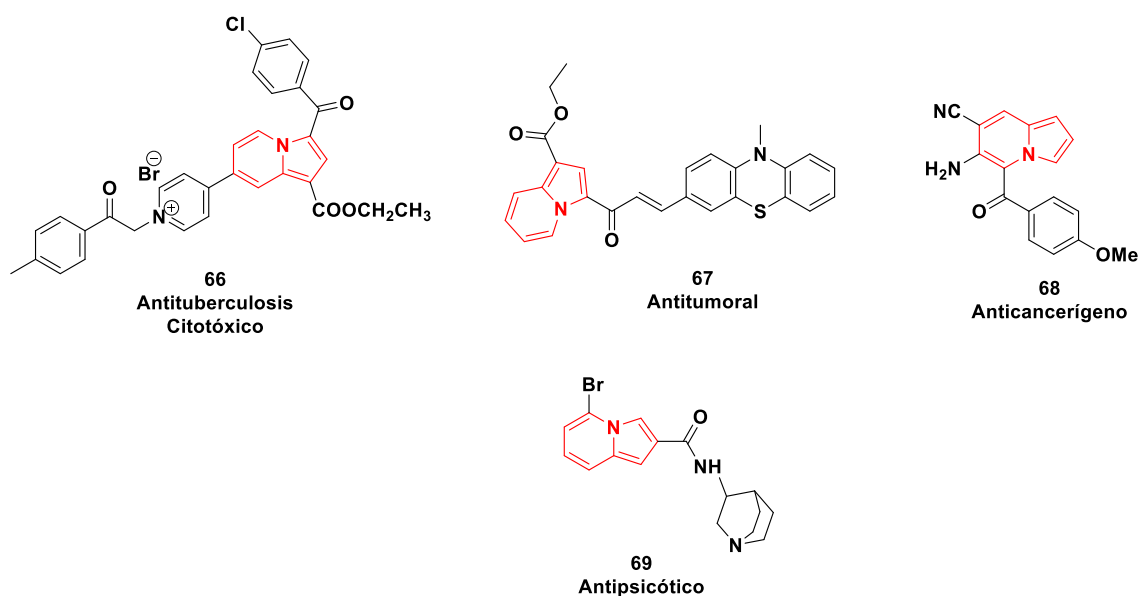


Figura 16. Indolizinas con actividad biológica importante.

⁵⁷ Olaru, A.M.; Vasilache, V.; Danac, R.; Mangalagiu, I.I. *J Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 1291-1298.

⁵⁸ Moise, I.M.; Ghinet, A.; Belei, D.; Dubois, J.; Farce, A.; Bîcu, E. *Bioorganic Med. Chem Lett.* **2016**, *26*, 3730-3734.

⁵⁹ Moon, S.; Jung, Y.; Hwan, S.; Kim, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 110-113.

⁶⁰ Xue Y, Tang J, Ma X, et al. *Eur J Med Chem.* **2016**, *115*, 94-108.

Hazra y col. en 2011 sintetizaron y evaluaron la actividad antifúngica y antimicrobiana del compuesto **70** exhibiendo la doble actividad contra *A. niger*, *C. albicans* y *C. tropicalis*.⁶¹ El derivado **71** sintetizado por Gundersen en 2003 fue probado con actividad contra *M. tuberculosis*.⁶¹ En 2010 Shen sintetizó mediante un procedimiento “one-pot” el derivado **72** presentando actividad anti proliferativa contra la línea celular de carcinoma hepatocelular humano (Hep-G2).⁶¹ El compuesto **73**, **obtenido** por Mederski en 2012, posee actividad antidiabética. Gian Mario sintetizó derivados del compuesto **74** los cuales mostraron actividad antidepresiva anti acetilcolina, antihistamínicas y del SNC. Jorgensen en el 2000 sintetizó **75** un agonista de estrógenos no esteroideo, para el tratamiento para la degeneración pos-menopáusica.⁶¹

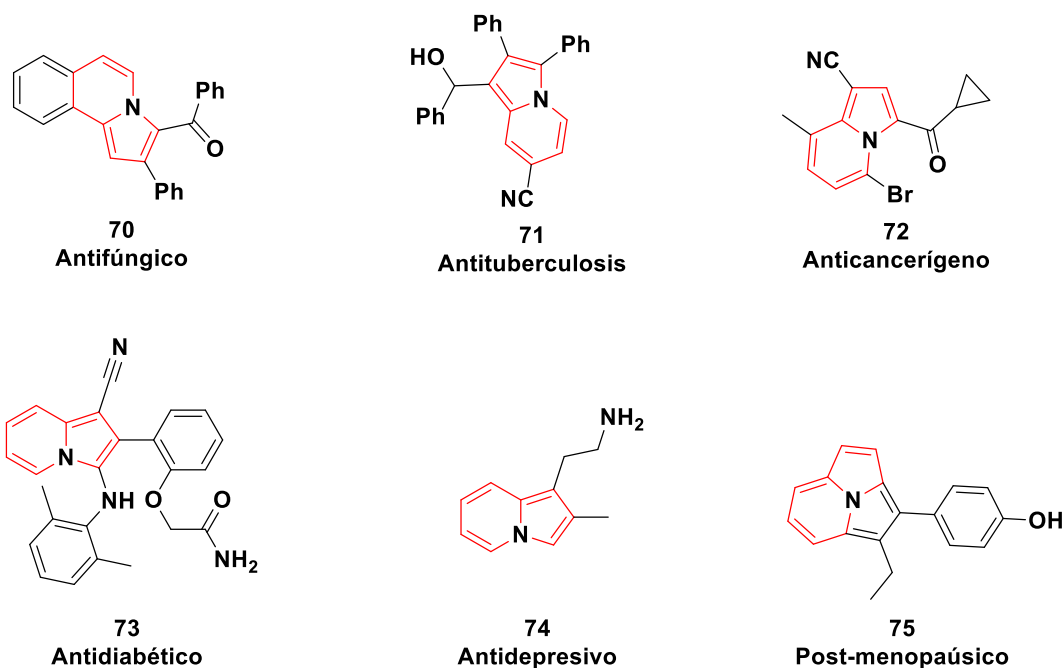
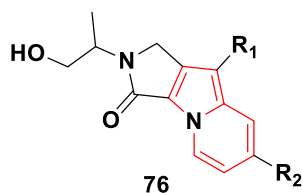


Figura 17. Indolizinas de relevancia biológica.

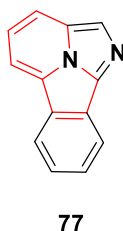
⁶¹ Vemula, V.R.; Vurukonda, S.; Bairi, C.K. *Int J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**; *11*,159-163.

2.8. Otras aplicaciones de indolizinas.

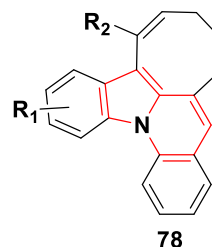
Otra de las aplicaciones importantes de las indolizinas es que debido a su alta π -conjugación ha sido importante en el campo de la ciencia de los materiales y que han sido útil para la síntesis de diodos emisores de luz orgánicos (OLED), marcadores biológicos, materiales electroluminiscentes y tintes sintéticos. Además, otros derivados de indolizinas han mostrado actividad como herbicidas y fungicidas, importantes para el área de la agroquímica. Algunos ejemplos de estas aplicaciones se encuentran en la figura 18, por ejemplo: Los derivados de indolizina **76** sintetizados por Park y colaboradores en 2008 el cual nombraron como Seoul-Fluor, presentan gran relevancia en el área de la fluorescencia como OLED y que se utilizó como biomarcador luminiscente.⁶² El derivado **77** sintetizado por Wang en 2015 como fluoroforo similar al Seoul-Fluor con el núcleo de indolizina.⁶³ En 2018 Shi y colaboradores sintetizaron el derivado de indolizina **78** con potencial utilidad como OLED.⁶⁴ El derivado **79** considerado un potente herbicida.⁶¹



R₁ = CH₃, Ph, o-CH₃Ph, SPh, p-(CH₃)₂NPh.
R₂ = H, OCH₃, Ph, CN, Acetil.

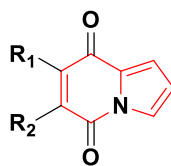


77



78

R₁ = H, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, NO₂.
R₂ = H, Ph, Et.



79

R₁ = Cl, OCH₃.
R₂ = OCH₃.

⁶² Kim, E.; Koh, M.; Ryu, J.; Park, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 9, 3-5.

⁶³ Yang, D.; Radtke, J.; Møllerup, S.K.; Yuan, K.; Wang, X.; Wagner, M.; Wang, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2486-2489

⁶⁴ Ruixing, L.; Qiang W.; Yin.W.; Min, S. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 1225-1228.

Figura 18. Otras aplicaciones de las indolizinas.

2.9. Aproximaciones sintéticas de T-1,5-DS.

Como estructuras privilegiadas, los T-1,5-DS son objetivos sintéticos muy atractivos y el desarrollo de nuevas metodologías para su obtención es un reto para los químicos sintéticos, debido a esto, varias son las rutas de síntesis reportadas en la literatura para la preparación de estos heterociclos nitrogenados. La más reciente incluye la reacción reportada por el grupo de Jiao en 2011 a partir de moléculas alifáticas **80** y una doble activación C-H y C-C catalizada con cobre en condiciones neutras para obtener los T-1,5-DS en rendimientos del 50 al 90% (Esquema 1A).⁶⁵ Katritzky en 2007 sintetizó varios T-1,5-DS con rendimientos de 60-95% a partir de la reacción entre imidoilbenzotriazoles **81** y azida de sodio a temperatura ambiente (Esquema 1B).⁶⁶

Otras estrategias sintéticas consisten en la síntesis de cloruro o triflatos de imidoilos a partir de amidas secundarias **82** con PCl_5 , anhídrido triflico, tetraclorosilano y HN_3 o NaN_3 ⁶⁷ (Esquema 1C); LeTiran en 2001, reportó la síntesis de los T-1,5-DS con rendimientos de 75-80%; a partir de diferentes amidas secundarias con PCl_5 y HN_3 .⁶⁷ Thomas sintetizó los T-1,5-DS en bajos rendimientos del 27-72% a partir del anhídrido triflico y azida de sodio.⁶⁷ Ostrovskii sintetizó los T-1,5-DS en rendimientos moderados (35-70%) utilizando tetraclorosilano y azida de sodio.⁶⁸ Nishiyama en 1984 reportó la síntesis de T-1,5-DS a partir de cetonas **83** con NaN_3 o TMSN_3 con rendimientos del 25-80%,

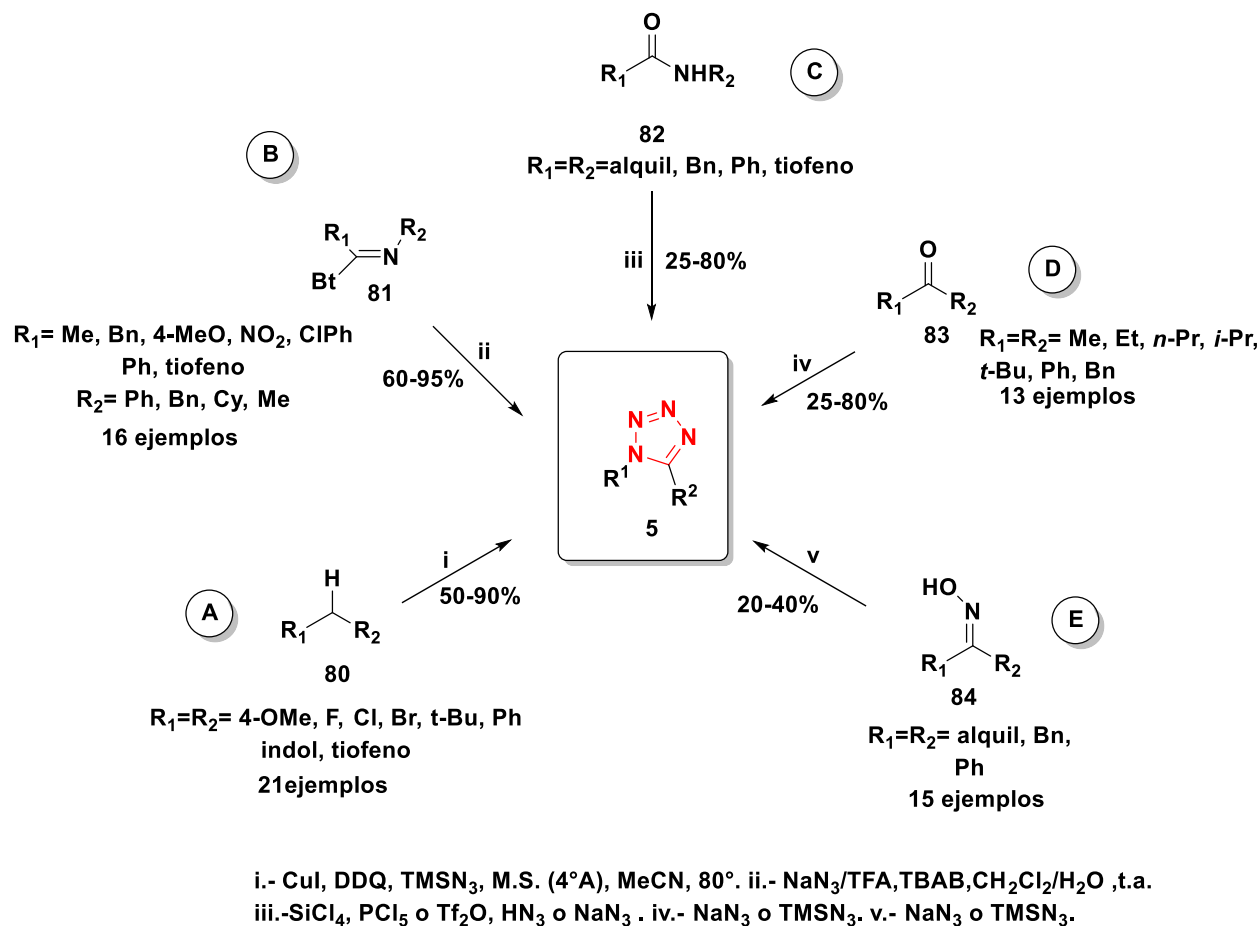
⁶⁵ Chen, F.; Qin, C.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11487.

⁶⁶ Katritzky, A.R.; Cai, C.; Meher, N. K. *Synlett*, **2007**, 8, 1204.

⁶⁷ (a) Hegarty, A. F.; Tynan, N. M.; Fergus, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2002**, 7, 1328. (b) LeTiran, A.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2693. (c) Xiao, J.; Zhang, X.; Wang, D.; Yuan, C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 83 (d) Zabrocki, J.; Dunbar, J. B., Jr.; Marshall, K. W.; Toth, M. V.; Marshall, G. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 202. (e) Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767.

⁶⁸ Esikov, K.A.; Morozova, S.E.; Malin, A.A.; Ostrovskii, V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1370.

(Esquema 1D).⁶⁹ Butler sintetizó los T-1,5-DS a partir de oximas **84** con HN₃ en rendimientos del 20-40% (Esquema 1E).⁶⁷

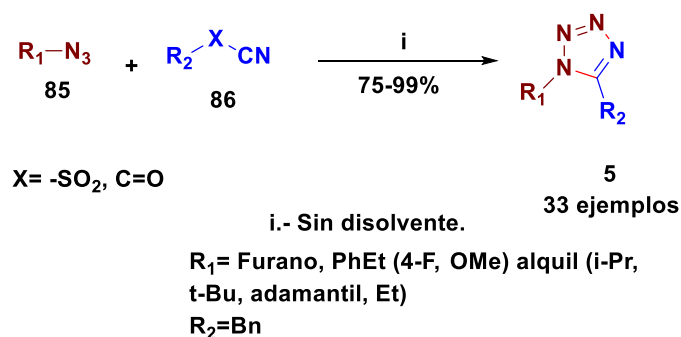


Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-Ds.

La estrategia más popular es la que desarrolló Sharpless en 2002 a partir de una reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas en condiciones suaves y buenos rendimientos (75-99%), esta metodología presenta como ventaja el no usar disolventes orgánicos (Esquema 2).⁷⁰

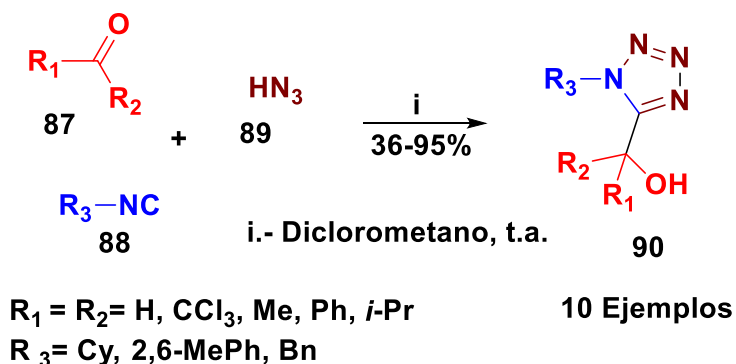
⁶⁹ Nishiyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, 455.

⁷⁰ Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113.



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

Pocas son las estrategias sintéticas propuestas que aplica la química de multicomponentes, para la síntesis de los T-1,5-DS, todas involucran el uso de isonitrilos. La primera en publicarse fue por Passerini y Ragni en 1931; En esta reacción los T-1,5-DS **90** se sintetizaron en buenos rendimientos a partir de la reacción entre un grupo cetona o aldehído **87**, el isonitrilo **88** y ácido hidrazoico **89** (Esquema 3).⁷¹

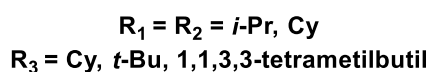
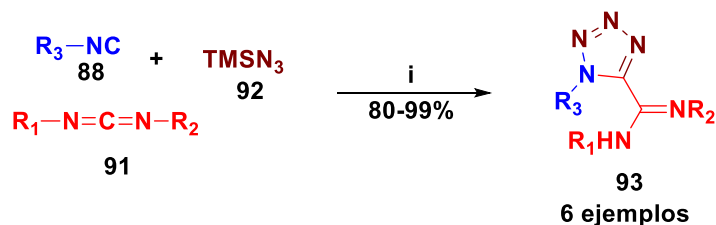


Esquema 3. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.

Kazemizadeh en 2012 reportó la síntesis de T-1,5-DS mediante una RMC de 3CR entre la reacción del isonitrilo **88** la carbodiimida **91** y trimetilsililazida **92** a

⁷¹ Passerini, M.; Ragni, G.; *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, 61, 964.

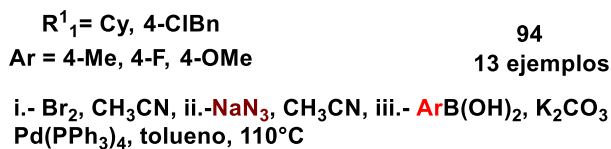
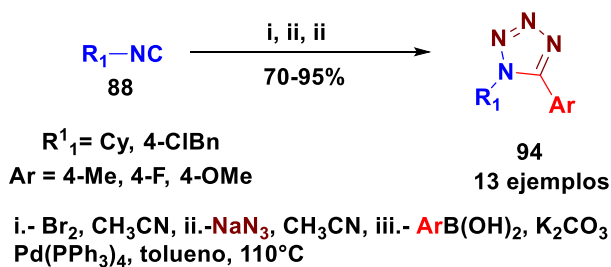
partir de un doble proceso que consistió en la adición nucleofílica del isonitrilo al centro electrofílico de la carbodiimida seguido del ataque nucleofílico del ion azida para dar el T-1,5-DS **93** mediante la reacción de electrociclización 1,5-dipolar (Esquema 4).⁷²



i.- MeOH, t.a. 24 h.

Esquema 4. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC.

El grupo de Laurent sintetizó los tetrazoles **94** mediante una RMC de 3CR mediante un triple proceso: bromación de isonitrilos, electrociclización y acoplamiento Susuki (Esquema 5).⁷³



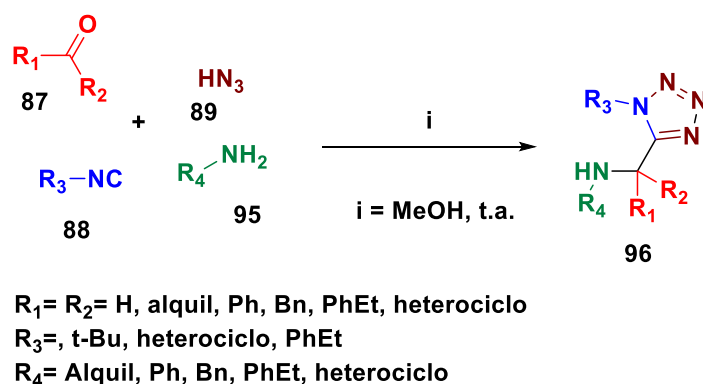
Esquema 5. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC.

La reacción de Ugi-azida que fue reportada en 1961 por Ivar Ugi, ha sido aplicada no solo por la obtención de los T-1,5-DS, si no su gran utilidad como plataforma sintética para la obtención de una gran variedad de heterociclos de

⁷² Kazemizadeh, A. R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Shajari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95, 594.

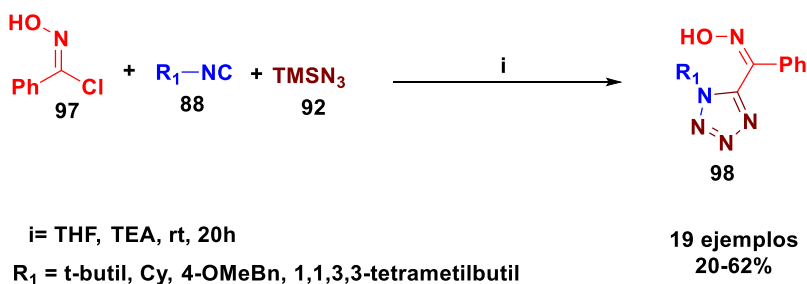
⁷³ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1261.

interés en química medicinal.⁷⁴ La reacción de Ugi-azida en general se lleva a cabo en condiciones de temperatura ambiente y MeOH y tienen como ventaja que presentan tolerancia a diferentes grupos funcionales presentes en los componentes, lo cual permite incrementar su potencial sintético y generar diversidad estructural (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de Ugi-azida para la síntesis T-1,5-DS.

Tron y colaboradores en 2017 reportaron la síntesis de T-1,5-DS mediante una RMC de 3CR entre la reacción de Clorooximas, isonitrilos y trimetilsililazida mediante una cicloadición [3+1] entre el isonitrilo y *N*-óxido de nitrilo en un solo paso la obtención del tetrazol **98**.⁷⁵



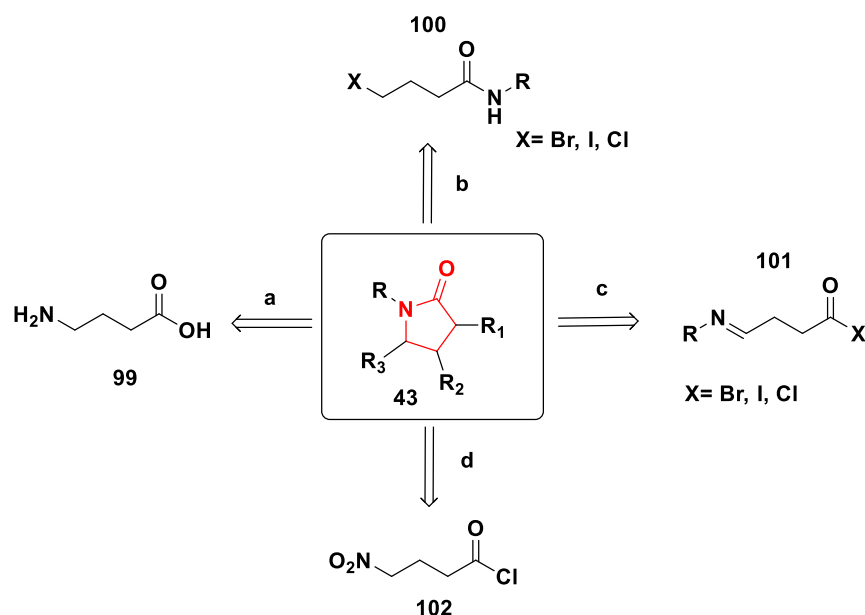
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS mediante RMC de 3-CR.

⁷⁴ Welle, H.; Kornowsk, A.; Klinke, C.; Talapin, D. V.; Voitekhovich, S. V. *Chem. Mater.* **2008**, *20*.

⁷⁵ Giustiniano, M.; Pelliccia, S.; Muñoz-García, A.B.; Pavone, M.; Pagano, B.; Galli, U.; Novellino, E.; Tron, G.C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3549-3553.

2.10. Aproximaciones sintéticas de γ -Lactamas.

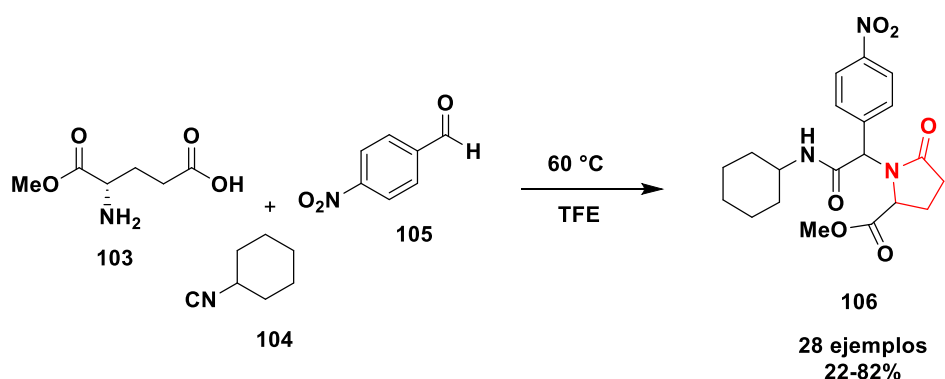
Las rutas de síntesis más comunes para la obtención del nucleó de γ -lactama es mediante ciclaciones intermoleculares. Algunos ejemplos de esto, es como lo que se describe en el esquema 8: la ruta a consiste en una reacción de formación de amida a partir de una ciclación intramolecular entre ácido carboxílico y la amina. La ruta b consiste en una ciclación intramolecular *N*-alquilación de la amida con el grupo saliente. La ruta c es a partir de la formación de una imina, la cual es reducida y posteriormente se lleva a cabo una ciclación intramolecular. La ruta d consiste en la reducción del grupo nitro y que mediante una ciclación se obtiene la γ -lactama.⁷⁶



Esquema 8. Rutas de síntesis de mayor utilidad para la formación de γ -lactamas.

⁷⁶ Caruano, J.; Muccioli, G.G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134-10156.

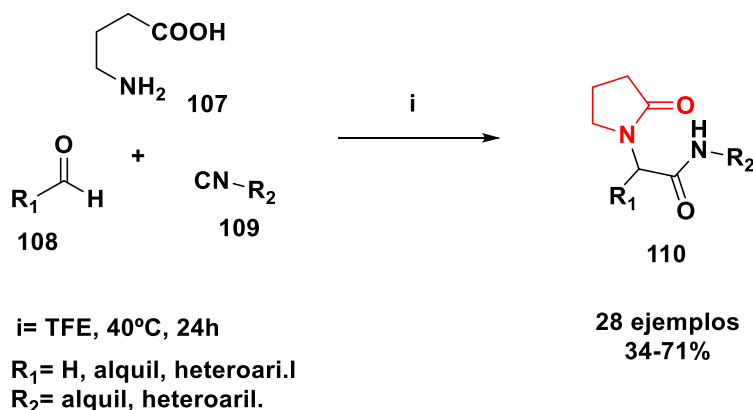
Otras estrategias de síntesis han sido descritas en la literatura que involucran reacciones de multicomponentes para la obtención de las γ -lactamas; la más reciente es lo reportado por el grupo de Jeric en el 2018 que hace uso de la RMC de Ugi utilizando un compuesto bifuncional amino-ácido carboxílico para la síntesis de **106** en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 9); asimismo estas moléculas se les evaluó su actividad biológica como antimicrobianos hacia bacterias gram-positivas.⁴⁵



Esquema 9. Síntesis de RMC para obtención de γ -lactamas.

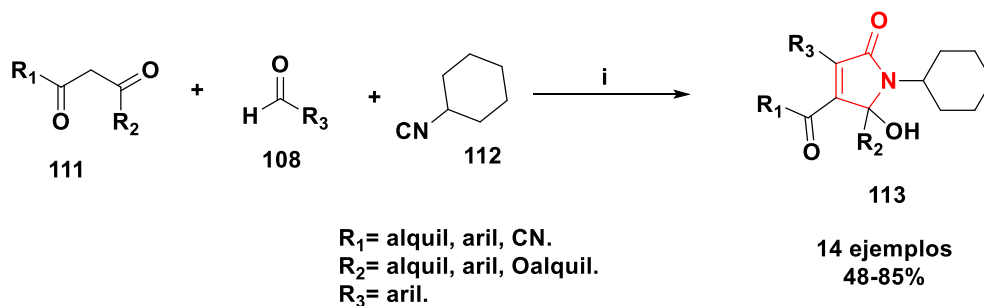
En 2017 el grupo de Ruijter y Orru reportó la RMC de 3-CR la síntesis de γ -lactamas a partir de γ -amino ácidos **107**, aldehídos **108** e isonitrilos **109** mediante un proceso one-pot en rendimientos de moderados a buenos, no fueron probadas con actividad biológica.⁷⁷

⁷⁷ Cioc, R.C.; Schaepkens van Riepst, L.; Schuckman, P.; Ruijter, E.; Orru R.V.A. *Synth.* **2017**, *49*, 1664-1674.



Esquema 10. Síntesis de γ -lactamas mediante RMC de 3-CR.

Liang y colaboradores en 2007 reportaron la síntesis de la γ -lactama **113** mediante una reacción de multicomponentes de 3-CR a partir de 1,3-dicarbonilos **111**, aldehídos **108** y ciclohexilisonitrilo **112** en buenos rendimientos.⁷⁸

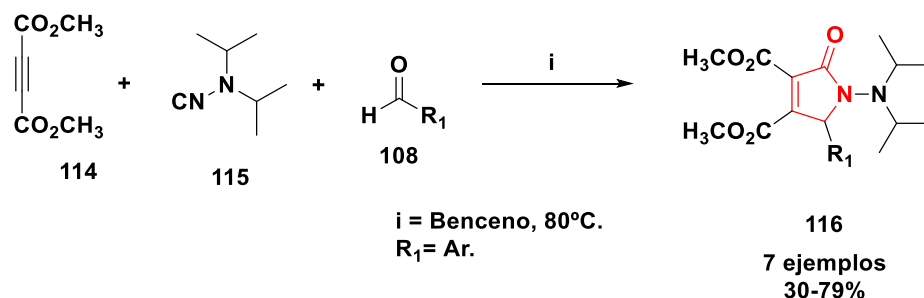


Esquema 11. Síntesis de γ -lactama mediante RMC 3-CR.

En 2002 Nair y colaboradores reportaron la síntesis de la γ -lactama **116** mediante una RMC de 3-CR utilizando dimetil acetilenodicarboxilato **114**, isonitrilo **115** y aldehídos aromáticos **108**, obteniendo rendimientos moderados a buenos.⁷⁹⁷⁹

⁷⁸ Fan, M.J.; Qian, B.; Zhao, L.B.; Liang, Y.M. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 8987-8992.

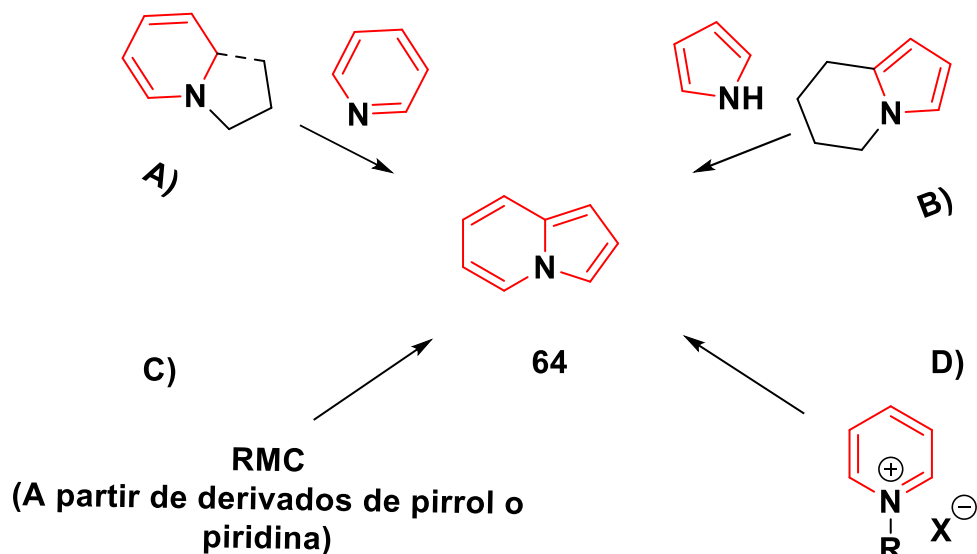
⁷⁹ Nair, V.; Mathen, J.S.; Vinod, A.U.; Varma, R.L. *Chem. Lett.* **2003**, 30, 738-739.



Esquema 12. Obtención de γ -lactamas por RMC de 3-CR.

2.11. Indolizinas.

Existen diversas rutas sintéticas para la obtención de indolizinas y dentro de las reacciones más conocidas se encuentran las reacciones de Tschitschibabin,⁶¹ de cicloadición 1,3-dipolares y ciclaciones intramoleculares; la mayoría involucran el 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 13 las rutas de síntesis y diferentes estrategias para la obtención de las indolizinas.



Esquema 13. 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.

2.11.1. Indolizinas a partir de pirrol.

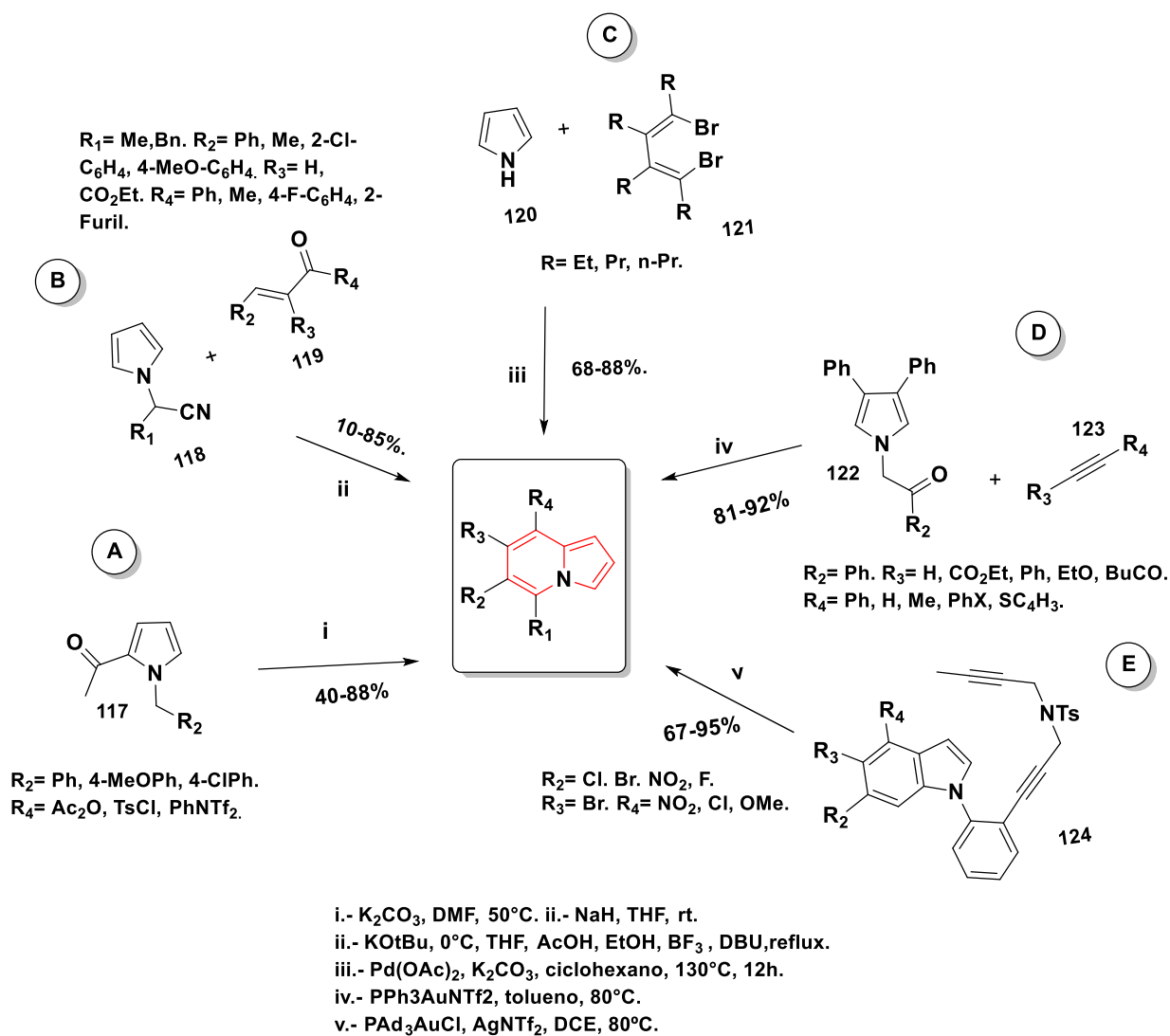
Pocas son las síntesis descritas a partir del pirrol como por ejemplo: Kim y Lee en 2012 reportaron la síntesis de 6,8-disustituidas indolizinas a partir de **117** 2-acetilpirrol y una cicloaromatización con rendimientos del 40-88%.⁸⁰ Opatz en 2013 sintetizó derivados de indolizina altamente sustituida a partir de **118** 2-(1*H*-pirrol-1-il) nitrilos y **119** α,β -cetonas insaturadas o aldehídos con rendimientos de 10-85%.⁸¹ Xi en el 2015 sintetizó los derivados de indolizina a partir de **120** pirrol y **121** 1,4-dibromuro-1,3-butadieno con rendimientos del 68-88%.⁸² En el 2016 Liu a partir de **122** cetonas, alquinos y catalizado por oro, en un solo paso de reacción con rendimientos del 81-92%. Shi y colaboradores en 2018 reportaron una

⁸⁰ Lee, J.H.; Kim, I. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1283–1288

⁸¹ Kucukdisli, M.; Opatz, T. *J Org Chem.* **2013**, 78, 6670-6676.

⁸² Hao, W.; Wang, H.; Ye, Q.; Zhang, W.X.; Xi, Z. **2015**, 17, 5674-5677.

ciclación a partir de derivados de pirrol **124** y un complejo de oro para la síntesis de indolizinas en rendimientos entre 67-95% (Esquema 14).⁸³



Esquema 14. Ejemplos de rutas de síntesis a partir de pirrol para obtener indolizinas.

2.11.2. Indolizinas a partir de piridina.

⁸³ Li, X.; Xie, X.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3688-3699.

2.11.2.1. Síntesis de indolizinas vía reacción intermolecular a partir de indolizinas 2-sustituidas.

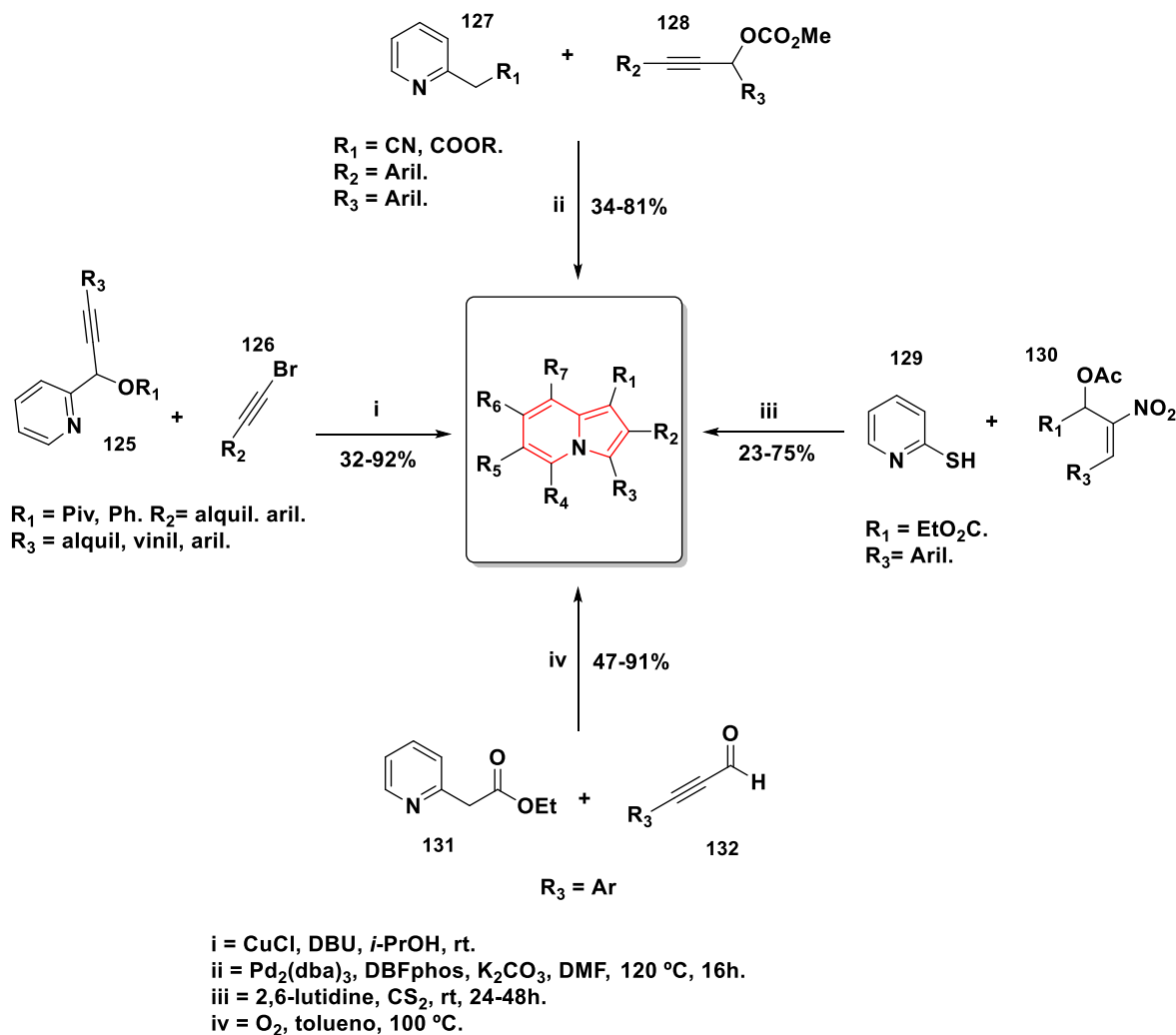
La síntesis de indolizinas a partir de derivados de piridina es la estrategia más utilizada y reportada. Entre estas, los derivados a partir de piridinas 2-sustituidas es la estrategia más común, como por ejemplo: Park y colaboradores en 2016 obtuvieron derivados de indolizinas a partir de la piridina 2-sustituida **125** mediante una ciclización intermolecular utilizando como catalizador CuCl, en rendimientos buenos a excelentes (32-92%).⁸⁴ En 2018 Yang y colaboradores sintetizaron a partir de piridinas 2-sustituidas **127** y utilizando como catalizador Pd para llevar el acomplamiento con propargil carbonatos **128** obteniendo indolizinas en rendimientos moderados a buenos (34-81%).⁸⁵ Roy en 2019 reportó la síntesis de indolizinas a partir de la 2-mecarptopiridina **129** y acetatos nitroalilicos **130** en presencia de una base obteniendo rendimientos moderados a buenos (23-75%).⁸⁶ Chen y colaboradores en 2019 reportaron la síntesis de indolizinas, libre de catalizadores metálicos a partir de 2-piridilacetatos **131** y fenilpropionaldehídos **132** utilizando condiciones en oxígeno y obteniendo rendimientos moderados a buenos (47-91%).⁸⁷

⁸⁴ Oh, K.H.; Kim, S.M.; Park, S.Y.; Park, J.K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2204-2207.

⁸⁵ Jin, T.; Tang, Z.; Hu, J.; Yuan, H.; Chen, Y.; Li, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 413-416.

⁸⁶ Roy, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 765-769

⁸⁷ Chen Z, Liang P, Ma X, et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1630-1639.



Esquema 15. Rutas de síntesis importantes a partir de piridina 2-sustituídas para obtener indolizinas.

2.11.2.2. Síntesis de indolizinas mediante ciclación intermolecular de derivados de sales de piridina.

La síntesis de las indolizinas a partir de la ciclación intermolecular de derivados de sales de piridina ocurren mediante cicloadiciones 1,3-dipolares, y algunos ejemplos de esta estrategia son: Shang y colaboradores en el 2009 sintetizaron una serie de indolizinas con buenos rendimientos (40-91%) utilizando

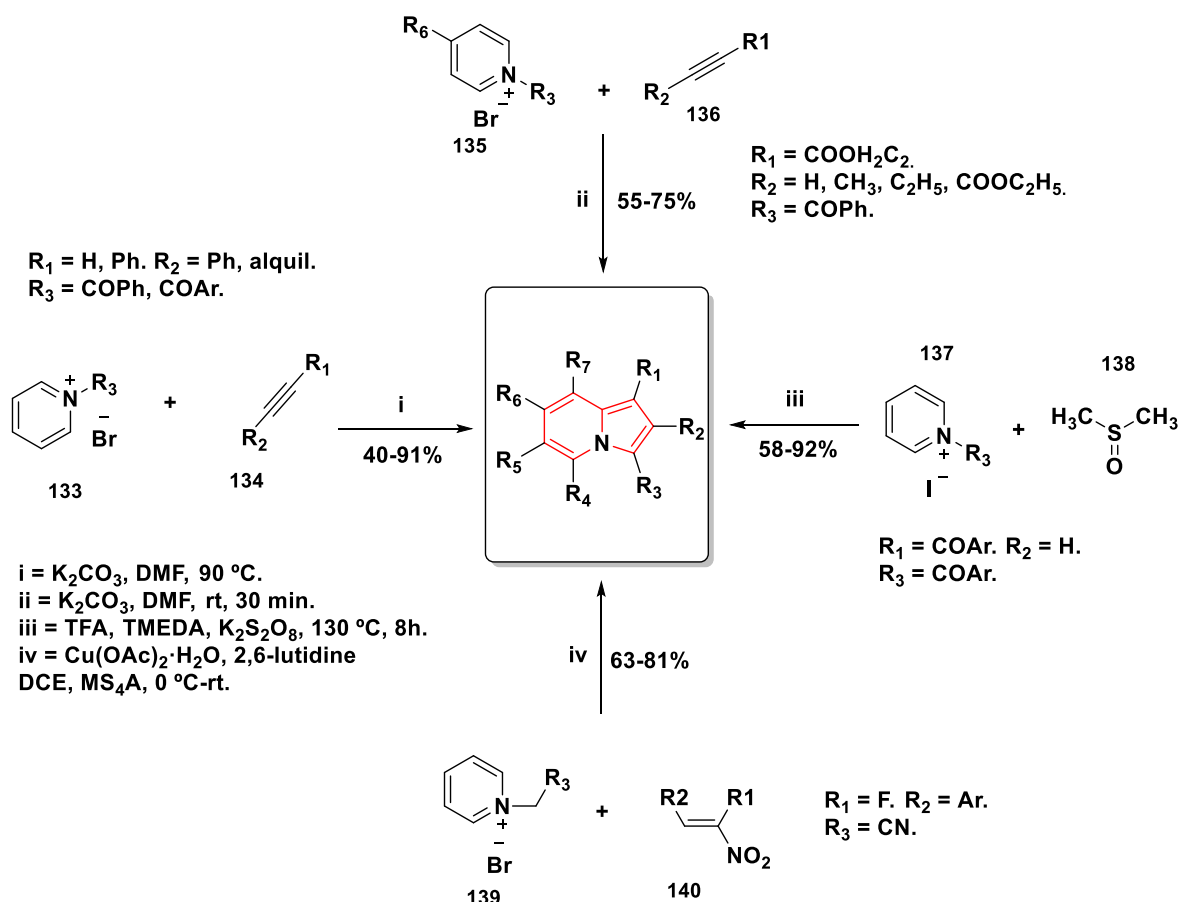
la sal de piridinio **133** y un alquino **134**.⁸⁸ En 2013 Padmashali y colaboradores reportaron la síntesis de las indolizinas a partir de sales de piridinio **135** y alquinos **136** en rendimientos moderados a buenos (55-75%).⁸⁹ Wu y colaboradores en 2018 reportaron una síntesis eficiente y directa para obtención de indolizinas en rendimientos de moderados a buenos (58-92%) utilizando sales de piridinio **137** y DMSO como fuente de carbono para la formación de la indolizina.⁹⁰ En 2019 Tabolin y colaboradores desarrollaron la síntesis de indolizinas por medio de anulación oxidativa por acetato de cobre (II) con sales de piridinio **139** en rendimientos moderados a buenos (63-81%).⁹¹

⁸⁸ Shang, Y.; Zhang, M.; Yu, S.; Ju, K.; Wang, C.; He, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6981-6984.

⁸⁹ Sandeep, C.; Padmashali, B.; Kulkarni, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6411-6414.

⁹⁰ Jin, T.; Tang, Z.; Hu, J.; Yuan, H.; Chen, Y.; Li, C.; Jia, X.; Li, Ji. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 413-416.

⁹¹ Motornov, V.A.; Tabolin, A.A.; Nelyubina, Y. V.; Nenajdenko, V.G.; Ioffe, S.L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1442-1454.



Esquema 16. Rutas de síntesis importantes a partir de sales de piridina para obtener indolizinas.

2.11.2.3. Síntesis de indolizinas mediante ciclación intramolecular partiendo de 2-alkinilpiridinas o 2-propargilpiridinas.

La versión intramolecular de derivados de 2-alkinilpiridinas o 2-propargilpiridinas se lleva a cabo mediante una activación de alquinos por catalizadores metálicos como lo son: platino, oro, paladio y cobre. Algunos ejemplos de estas transformaciones se encuentran como por ejemplo lo reportado

por Sarpong y Hardin en 2007 a partir de la piridina **141** y un catalizador de Pt, obteniendo rendimientos moderados a buenos (34-91%).⁹² En 2007 Liu y colaboradores reportaron la síntesis a partir de propargilpiridinas **142** catalizadas por Cu y en condiciones de reacción moderadas obteniendo indolizinas en rendimientos buenos (77-97%).⁹³ Gevorgyan y colaboradores en 2008 reportaron la síntesis de indolizinas en rendimientos moderados a buenos (51-90%) a partir de la propargilpiridina **143** con un organocatalizador de cobre.⁹⁴ En 2015 Jia y colaboradores reportaron a partir de la piridina **144** y 1,3-dicarbonilos **145** catalizados por Cu en rendimientos buenos a excelentes (65-99%).⁹⁵ Por último, Song y colaboradores en 2018 reportaron la síntesis de indolizinas a partir de propargilpiridina **146** en ausencia de catalizadores metálicos en rendimientos moderados a buenos (20-89%).⁹⁶ Esta metodología es la primera en reportarse siguiendo los principios de una química amigable con el medio ambiente.

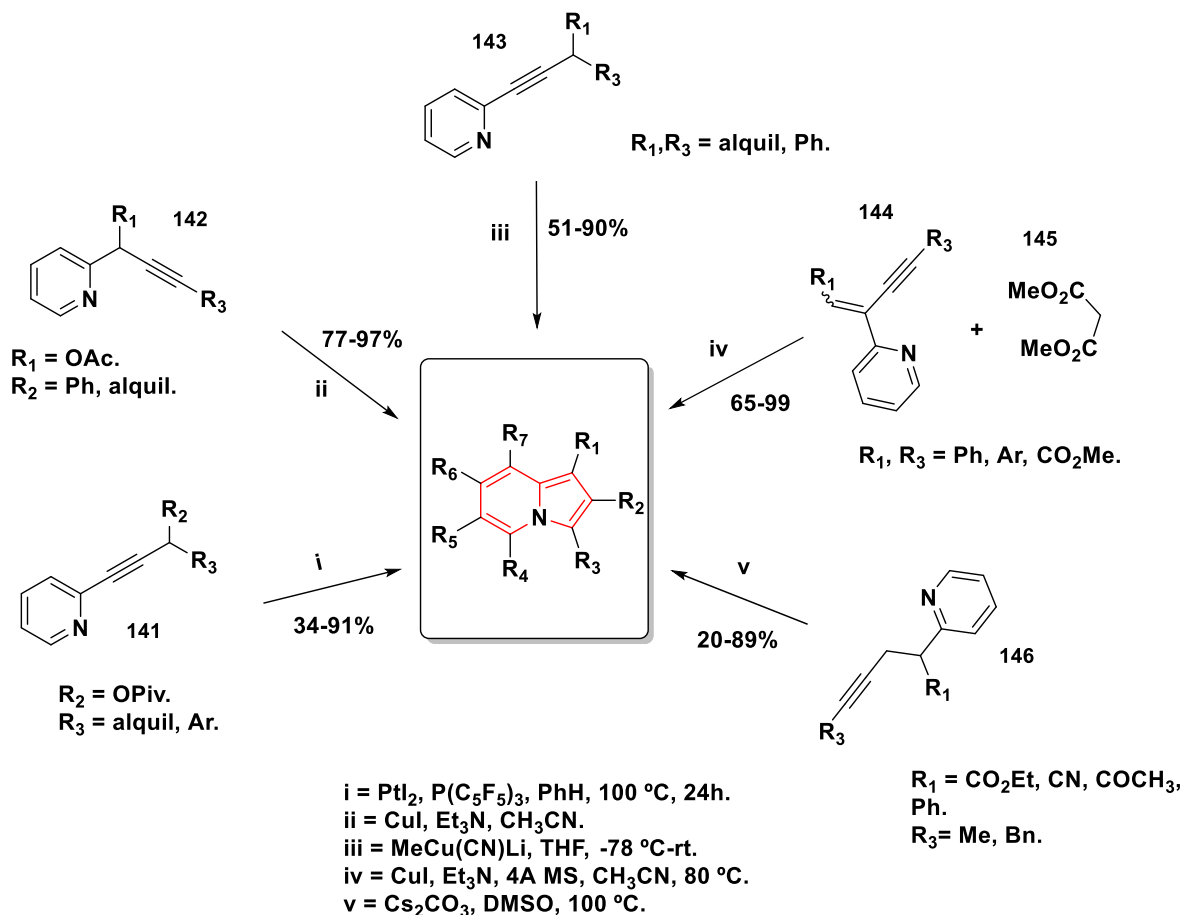
⁹² Hardin, A.R.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4547-4550.

⁹³ Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7783-7786.

⁹⁴ Chernyak, D.; Gadamsetty, S.B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2307-2310.

⁹⁵ Liu RR, Cai ZY, Lu CJ, et al *Org. Chem. Front.* 2015;2(3):226-230.

⁹⁶ Song, C.; Xiao, K.; Chang, J.; Zhu, C.; Lin, M. *ChemistrySelect.* **2018**, 3, 11270-11272.

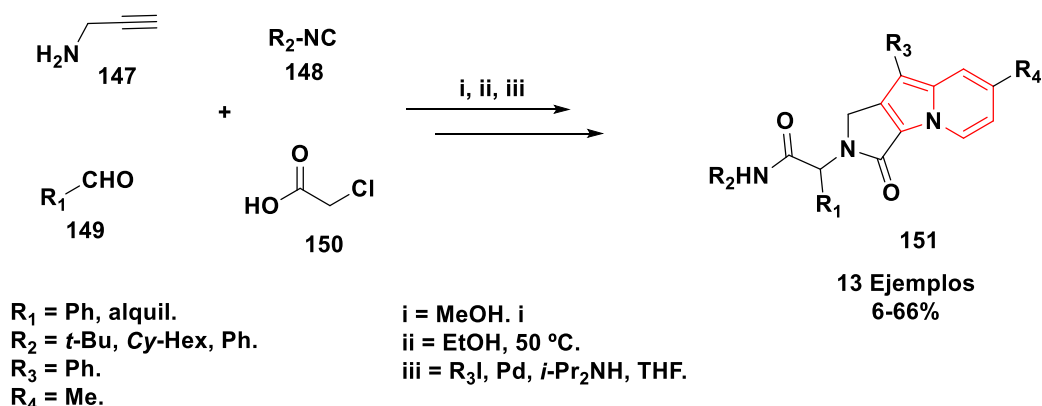


Esquema 17. Rutas de síntesis para obtener indolizinas vía intramolecular.

2.11.3. Indolizinas a partir de reacciones multicomponentes (RMC).

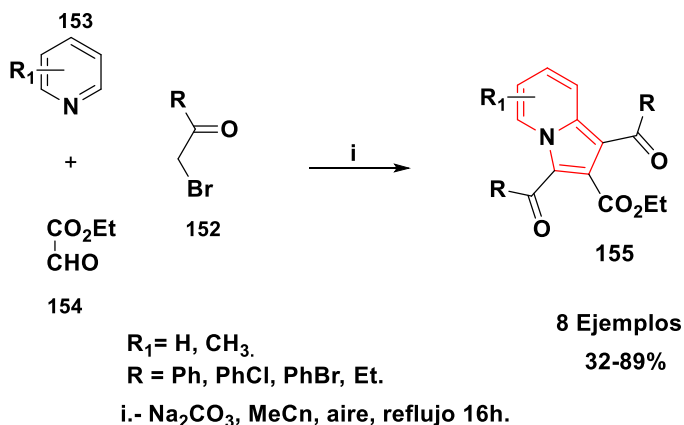
Las estrategias más comunes para la síntesis de indolizinas involucran varias etapas presentando rendimientos globales bajos, por lo que también se ha reportado utilizando como herramienta clave las reacciones de multicomponentes, como por ejemplo: En 2007 El Kaim y colaboradores reportó la síntesis de indolizinas mediante una RMC de 4-CR y una cicloadición [3+2] de sales de piridinio entre la propargilamina **147**, ácido cloroacético **148**, isonitrilo **149** y un

aldehído **150** involucrando por ultimo una reacción domino Sonogashira/cicloadición/oxidación en rendimientos bajos a moderados (6-66%).⁹⁷



Esquema 18. Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 4-CR.

Lin en 2011 reportó la síntesis de los derivados de indolizina polisustituidos mediante una RMC de 3CR entre **152** bromuro de fenacilo, **153** piridina con **154** glioxilato de etilo involucrando la formación de sales de piridinio una cicloadición 1,3-dipolar y una reacción de aromatización en rendimientos bajos a buenos (32-89%).⁹⁸

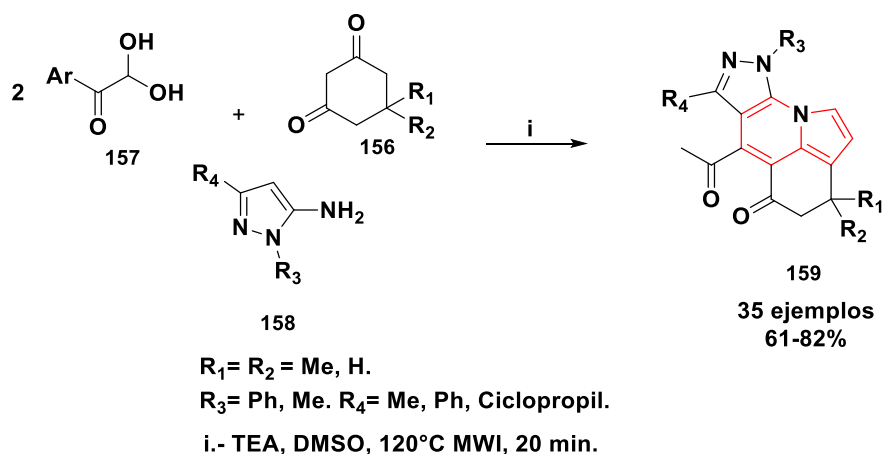


⁹⁷ Kaim, E.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Synlett*. **2007**, 2, 227-230

⁹⁸ Mao, Z.; Li, X.; Lin, X.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 85-91.

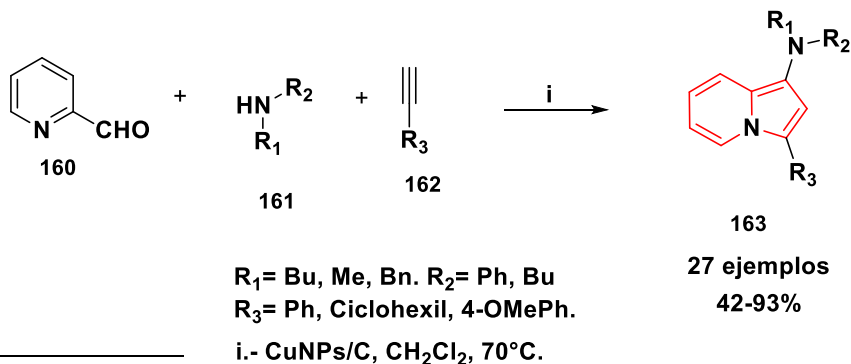
Esquema 19. Síntesis de indolizinas a partir de una RMC de 3CR, cicloadición 1,3-dipolar y aromatización.

En 2015 Huang, Shi y colaboradores reportaron la síntesis de 3CR asistida por microondas a partir de **156** 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona, **157** fenilglioxal monohidratado y **158** 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol en rendimientos moderados a buenos (61-82%).⁹⁹



Esquema 20. Síntesis de indolizina a partir de RMC de 3CR.

Alonso y colaboradores en 2015 reportaron la síntesis de 3CR de una serie de indolizinas a partir de **160** piridina-2-carbaldehído, **161** aminas secundarias y alquinos **162** utilizando un catalizador de cobre obteniendo rendimientos moderados a buenos (42-93%).¹⁰⁰

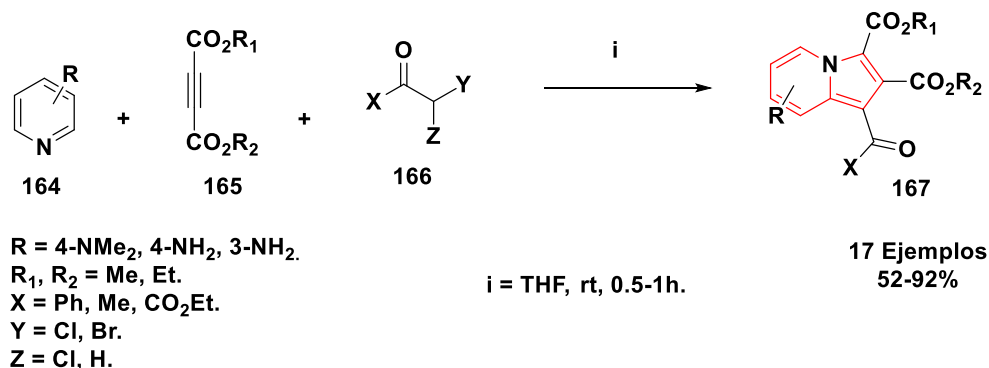


⁹⁹ Wang, J.J.; Feng, X.; Xun, Z.; Shi, D.Q.; Huang, Z.B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8435-8442.

¹⁰⁰ Albaladejo, M.J.; Alonso F.; González-Soria, M.J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3446-3456.

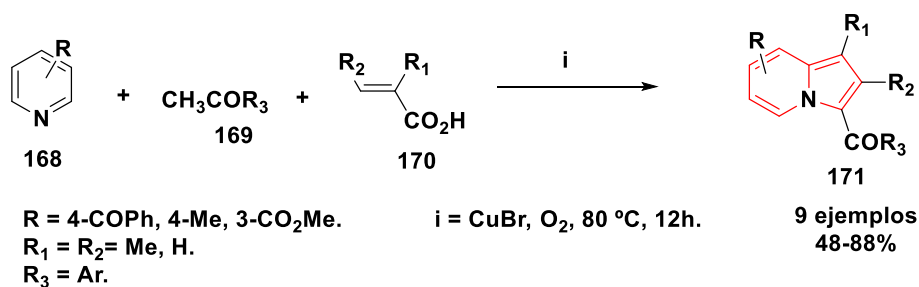
Esquema 21. Síntesis de indolizinas por RMC de 3CR.

Asghari y colaboradores en 2015 reportaron la síntesis de indolizinas altamente sustituidas a partir de piridinas **164**, α -halocetonas **165** y diésteres acetilénicos **166** en condiciones suaves y buenos rendimientos (52-92%).¹⁰¹



Esquema 22. Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR.

Liu y colaboradores en 2017 reportaron la síntesis de derivados de indolizinas catalizados por CuBr, piridinas **168**, metil cetonas **169** y ácidos alquenoicos **170**; libre de disolventes en rendimientos de moderados a buenos (48-88%).¹⁰²

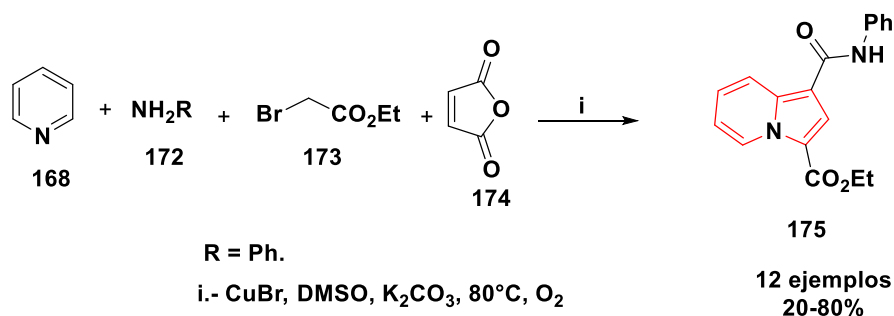


Esquema 23. Síntesis de indolizinas con alta funcionalidad mediante RMC de 3-CR.

¹⁰¹ Behboodi, V.; Qandalee, M.; Asghari, S.; Pasha, G.F.; Gorji, A.N. *Chinese Chem. Lett.* **2015** 27, 361-364.

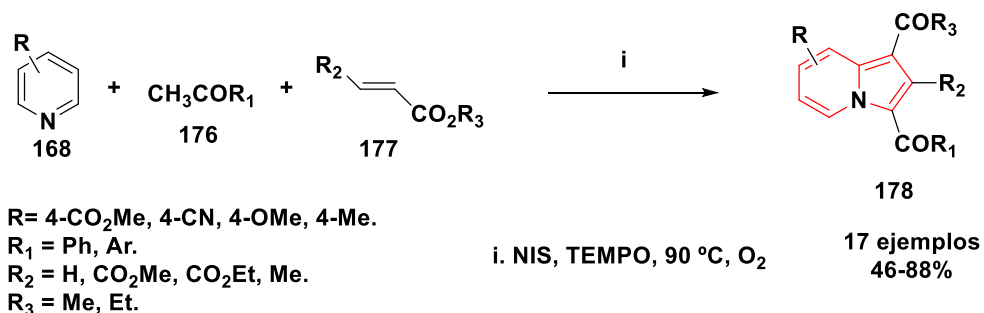
¹⁰² Wang, W.; Han, J.; Sun, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2835-2842.

En 2017 Hu y colaboradores reportaron la síntesis de 4CR con una reacción oxidativa catalizada por cobre one-pot a partir de **168** piridina, **172** anilina, **173** 2-bromoacetato de etilo y **174** anhídrido maleico en rendimientos del (20-80%).¹⁰³



Esquema 24. Síntesis de indolizina por RMC de 4CR y una reacción oxidativa one-pot.

El grupo de Sun reportó en 2018 la síntesis de derivados de indolizinas mediante una RMC de 3-CR, utilizando piridina **168**, metilcetonas **176** y ésteres alquenoicos **177**, libre de catalizadores metálicos y en rendimientos moderados a buenos (46-88%).¹⁰⁴

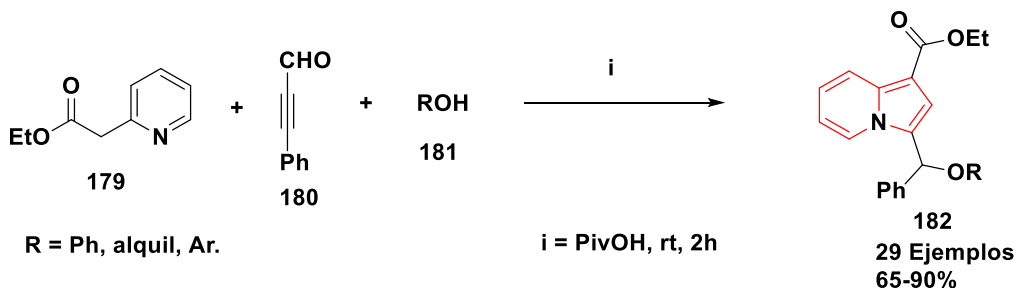


Esquema 25. Síntesis de derivados de indolizina mediante RMC de 3-CR.

¹⁰³ Xu, J.; Hu, H.; Liu, Y.; Wang, X.; Kan, Y.; Wang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 257-261.

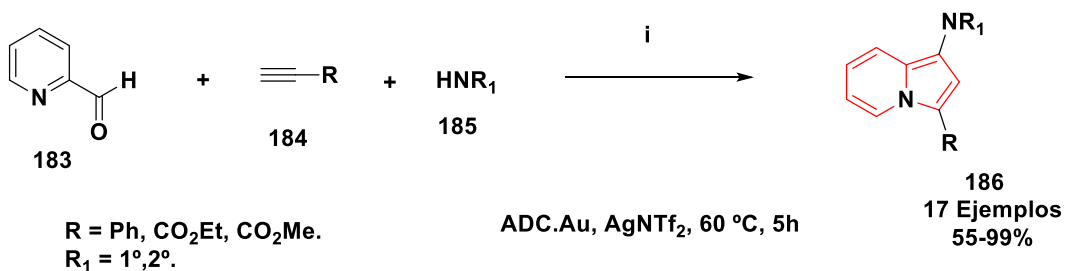
¹⁰⁴ Liu, Y.; Wang, W.; Han, J.; Shi, Y.; Sun, J. *ChemistrySelect.* **2018**, 3, 6949-6952.

En 2018 Cao y colaboradores reportaron la síntesis de indolizinas a partir de piridina **179**, alcoholes o tioles **180** y propionaldehídos **181**; la RMC se llevó a cabo en condiciones libre de disolventes y catalizadores metálicos en rendimientos moderados a buenos (65-90%).¹⁰⁵



Esquema 26. Síntesis de indolizina mediante RMC libre de disolventes.

El grupo de Gimeno reportó en 2018 la síntesis de indolizinas mediante una RMC de 3-CR a partir de derivados de piridina **183**, acetilenos **184** y aminas **185** con un catalizador de Au y en rendimientos buenos a cuantitativos (55-99%).¹⁰⁶



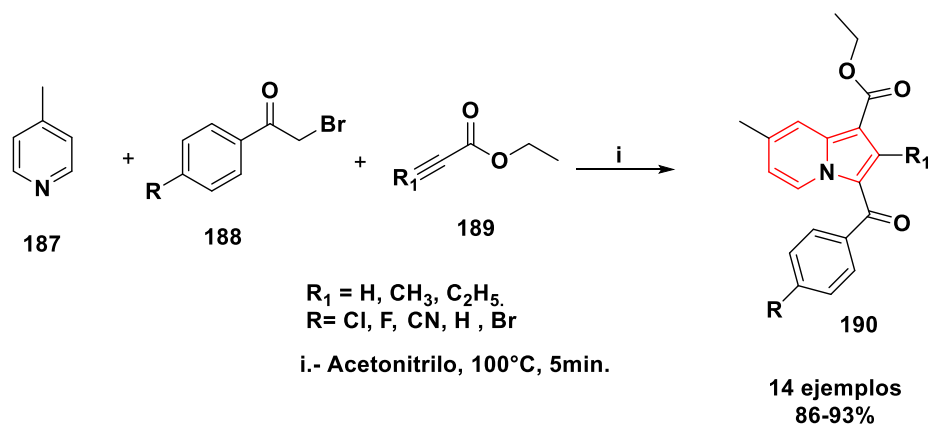
Esquema 27. Síntesis de indolizinas mediante una RMC de 3-CR.

En 2018 Nayak y colaboradores reportaron la síntesis de derivados de indolizina mediante una RMC de 3CR la cual presentó actividad larvica; la síntesis fue llevada mediante un proceso one-pot bajo irradiación de microondas a

¹⁰⁵ Yang, D.; Yu, Y.; Wu, Y.; Feng, H.; Li, X.; Cao, H. *Org Lett.* **2018**, 20, 2477-2480.

¹⁰⁶ Aliaga-Lavrijsen, M.; Herrera, R.P.; Villacampa, M.D.; Concepción-Gimeno, M. *ACS Omega.* **2018**, 3, 9805-9813.

partir de **187** 4-metilpiridina, **188** 4-clorofenacil bromuro, **189** etilbutionato en rendimienitos del 86-93%.¹⁰⁷



Esquema 28. Síntesis de indolizinas a partir de RMC de 3CR one-pot por microondas.

¹⁰⁷ Nayak, M.; Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 510-516.

III.- JUSTIFICACIÓN

La síntesis de quimiotecas moleculares con cierto grado de diversidad y complejidad estructural y que presenten al menos dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal es un reto actual de los químicos sintéticos. Para lograrlo, existe en la literatura el concepto de hibridación molecular que ha permitido la síntesis de *bis* o *tris*-heterociclos nitrogenados con alta funcionalidad química, útil para la búsqueda de nuevas moléculas candidatas a fármacos; una de las estrategias sintéticas más atractivas para preparar moléculas híbridas de una manera eficiente y en un mínimo de etapas son las RMC acompañadas de procesos de pos-condensación.

Resulta importante entonces, desarrollar síntesis de moléculas híbridas que contengan tanto el núcleo de los T-1,5-DS e indolizinas mediante estrategias simples y eficientes que permitan obtener nuevos sistemas *tris*-heterocíclicos, como lo es el sistema fusionado indolizina- γ -lactama y uno del tipo “linked” con el T-1,5-DS y así poder ampliar el universo de compuestos para ser explorados por su potencial relevancia biológica debido a los núcleos privilegiados, así como de interés en el área de la óptica debido al núcleo de la indolizina o bien con aplicaciones mas amplias como reconocedores supramoleculares de metales.

IV.- OBJETIVOS

Objetivo General:

Sintetizar una serie de compuestos híbridos tetrazol-1,5DS-indolizinas mediante un doble proceso “one-pot”.

Objetivos Específicos:

- a) Sintetizar los tetrazoles-1,5-DS mediante la reacción de Ugi-azida.
- b) Sintetizar los compuestos *N*-acilados a partir de los tetrazoles-1,5-DS.
- c) Sintetizar los compuestos *N*-acilados mediante un proceso “one-pot”.
- d) Sintetizar las sales de piridinio a partir de los compuestos *N*-acilados.
- e) Sintetizar los compuestos híbridos tetrazol-indolizinas a partir de la ciclación intramolecular de las sales de piridinio.

V.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

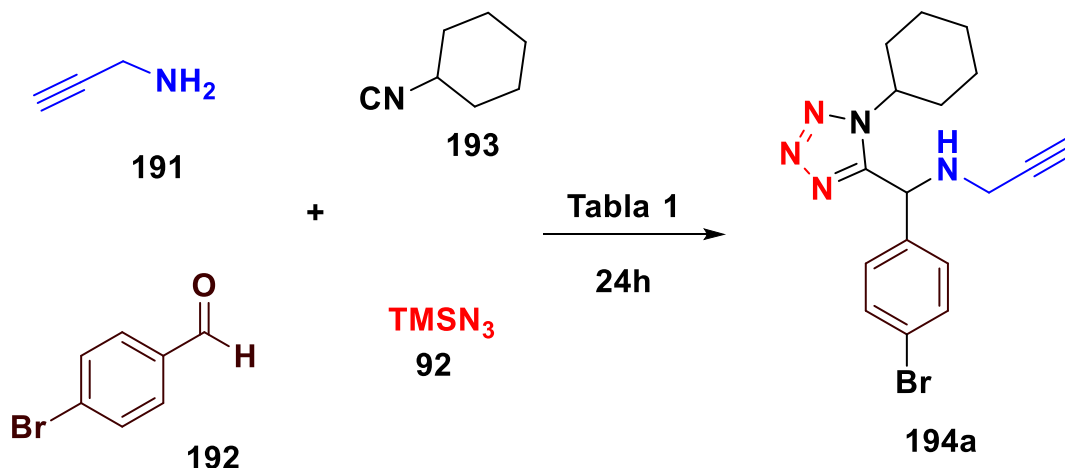
a. Etapa 1: Reacción de Ugi-azida y reacción de sustitución nucleofílica en el acilo.

Para la síntesis de los T-1,5-DS primero se comenzó con la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción y cuyos resultados se describen en la tabla 1. Se utilizó como reacción modelo la propargilamina, 4-bromobenzaldehído, ciclohexilisonitrilo y TMSN₃ como fuente de ácido hidrazoico. Como primer experimento se partió de las condiciones clásicas de Ugi-azida que consistió en utilizar metanol como disolvente a temperatura ambiente^{108,109} obteniendo un 80% de rendimiento y, aunque es aceptable, se modificaron las condiciones con la finalidad de hacer la reacción en condiciones amigables con el medio ambiente; así, como segundo experimento se llevó a cabo la reacción utilizando agua como disolvente a temperatura ambiente, pero solo se observaron trazas del producto deseado. En un tercer experimento la reacción se llevó a cabo utilizando como disolventes una mezcla de agua y metanol (1:1) a temperatura ambiente, pero se tuvo un rendimiento de solo 10%. Como último experimento se decidió evaluar el calentamiento en la reacción de Ugi-azida, haciendo la reacción a reflujo de metanol pero se obtuvo un rendimiento muy bajo de 21% y además después de 10 y 24 h de reflujo no se observó avance de reacción, esto debido a que se pudo haber evaporado el ácido hidrazoico que se genera *in-situ* y que presenta un punto de ebullición de 37°C. Por lo que se decidió que las condiciones a utilizar son las del experimento 1.

¹⁰⁸ Marcaccini, S.; Torroba, T. Nat. Protoc. **2007**, 2, 632-639.

¹⁰⁹ Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. ACS. Comb. Sci. 2012, 14, 160-163.

Tabla 1 Optimización de las condiciones de reacción de Ugi-azida.



Experimento	Disolvente	Temperatura	Rendimiento (%)
1	MeOH	T.A.	80
2	Agua	T.A.	Trazas
3	MeOH/Agua	T.A.	10
4	MeOH	Reflujo	21

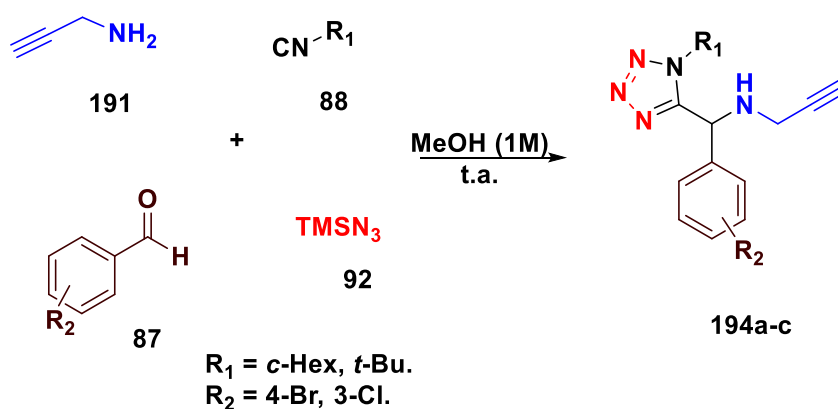
^a 24h de reacción.

La estructura del tetrazol 1,5-disustituido **194a** fue confirmada a partir de los datos obtenidos por RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN ^1H en 5.45 ppm se observa la señal singulete del metino en donde converge la formación del producto del T-1,5-DS, siendo esta señal la clave para la elucidación. También, se observan las señales correspondientes al ciclohexilo proveniente del ciclohexilisonitrilo como multiplete entre 1.23-1.96 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C en 54.7 ppm se observa la señal del carbono del metino en donde convergen todos los componentes de la reacción y en 153.9 ppm se observa la señal que corresponde al carbono del tetrazol. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en ingles), el cual mostró una masa de $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.0794 que corresponde a la fórmula $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{Na}$.

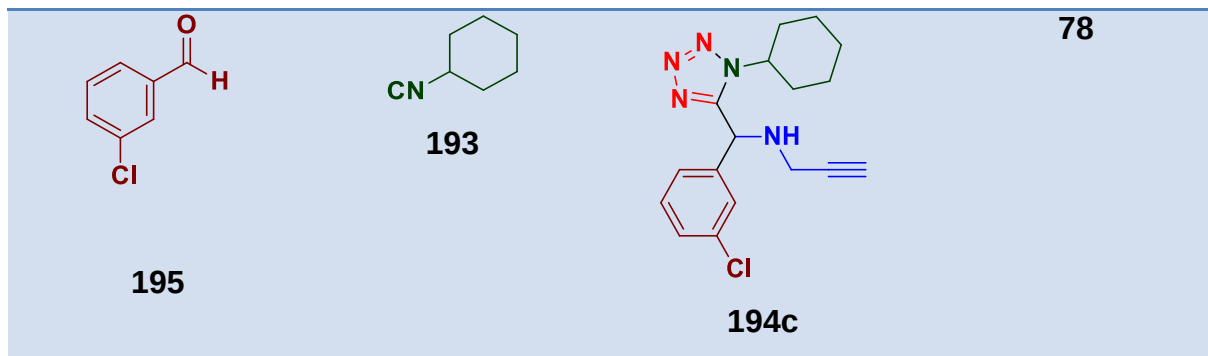


Con las mejores condiciones óptimas de reacción estudiadas, se llevó a cabo la síntesis de los tetrazoles **194a-c** utilizando 4-cloro benzaldehído con ciclohexil y terbutilisonitrilo y 4-bromo benzaldehído con ciclohexilisonitrilo obteniendo rendimientos de 75-80 %. (Tabla 2)

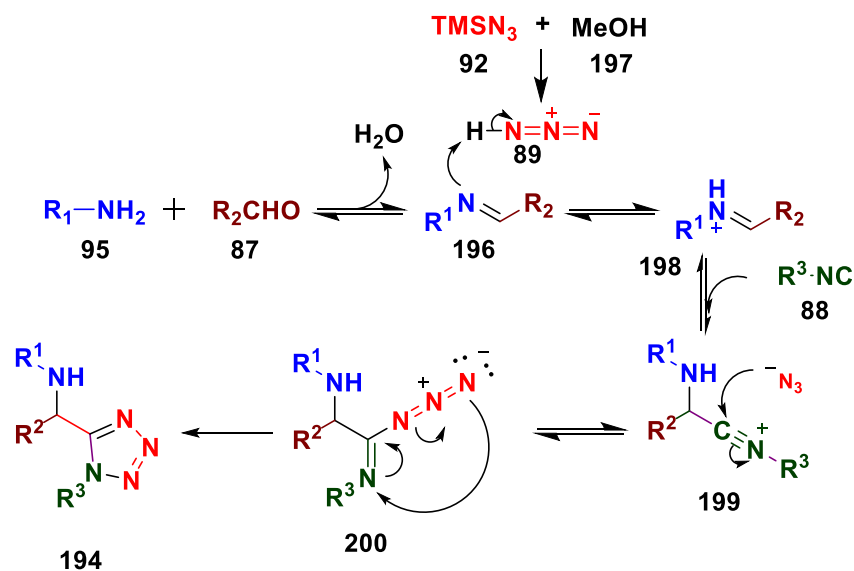
Tabla 2 Síntesis de derivados de tetrazol 1,5-disustituidos **194a-c**.



Aldehídos	Isonitrilos	Tetrazol	Rendimiento (%)
192	193	194a	80
195	196	194b	75



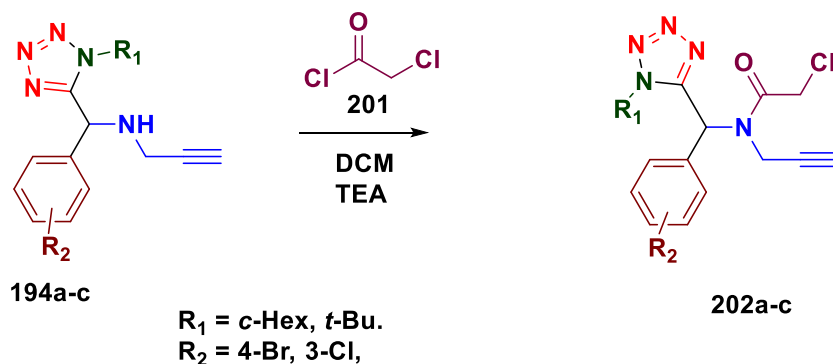
El mecanismo de reacción de Ugi-azida para la síntesis de los tetrazoles **194a-c** se muestra en el esquema 29. La reacción se inicia por la condensación del aldehído con la propargilamina para formar la imina **196** que abstrae un protón del HN_3 **89** que se genera *in-situ* por la reacción del metanol y la TMSN_3 **92** para formar el ion iminio **198**, el cual es atacado por el isonitrilo para formar el ión nitrilo **199**, que reacciona con el ion azida, para que mediante una electrociclización 1,5 dipolar se obtenga el tetrazol 1,5 disustituido **194a-c**.



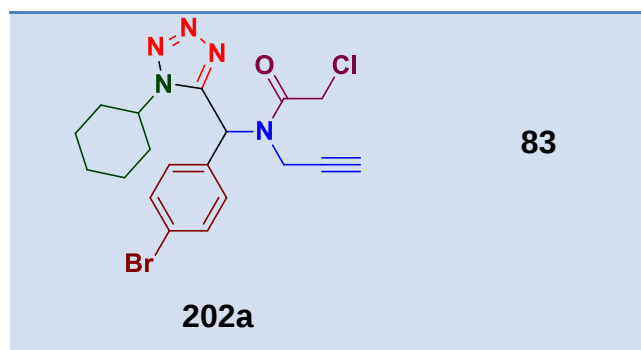
Esquema 29 Mecanismo de la reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.

Una vez obtenido los tetrazoles-1,5-DS, se realizó la síntesis de los tetrazoles *N*-acilados, esto se llevó con base a lo reportado por el grupo de Chandrasekaran,¹¹⁰ y que consiste en hacer reaccionar la amina secundaria del tetrazol con cloruro de acetilo en presencia de trietilamina como base y diclorometano como disolvente. En la tabla 3 se presentan los tetrazoles *N*-acilados **202a-c** sintetizados.

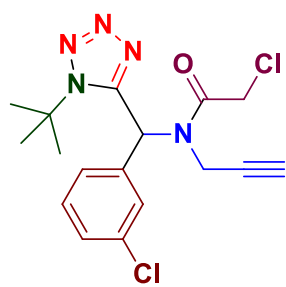
Tabla 3 Síntesis de los derivados *N*-acilados **202a-c**



Tetrazol-1,5-DS N-acilado Rendimiento
(%)

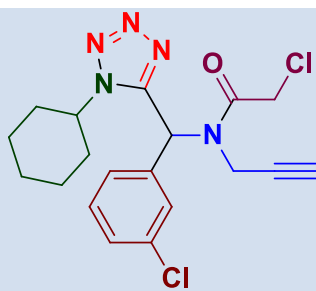


¹¹⁰ Sai Sudhir, V.; Nasir Baig, R.B.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2423-2429



80

202b



84

202c

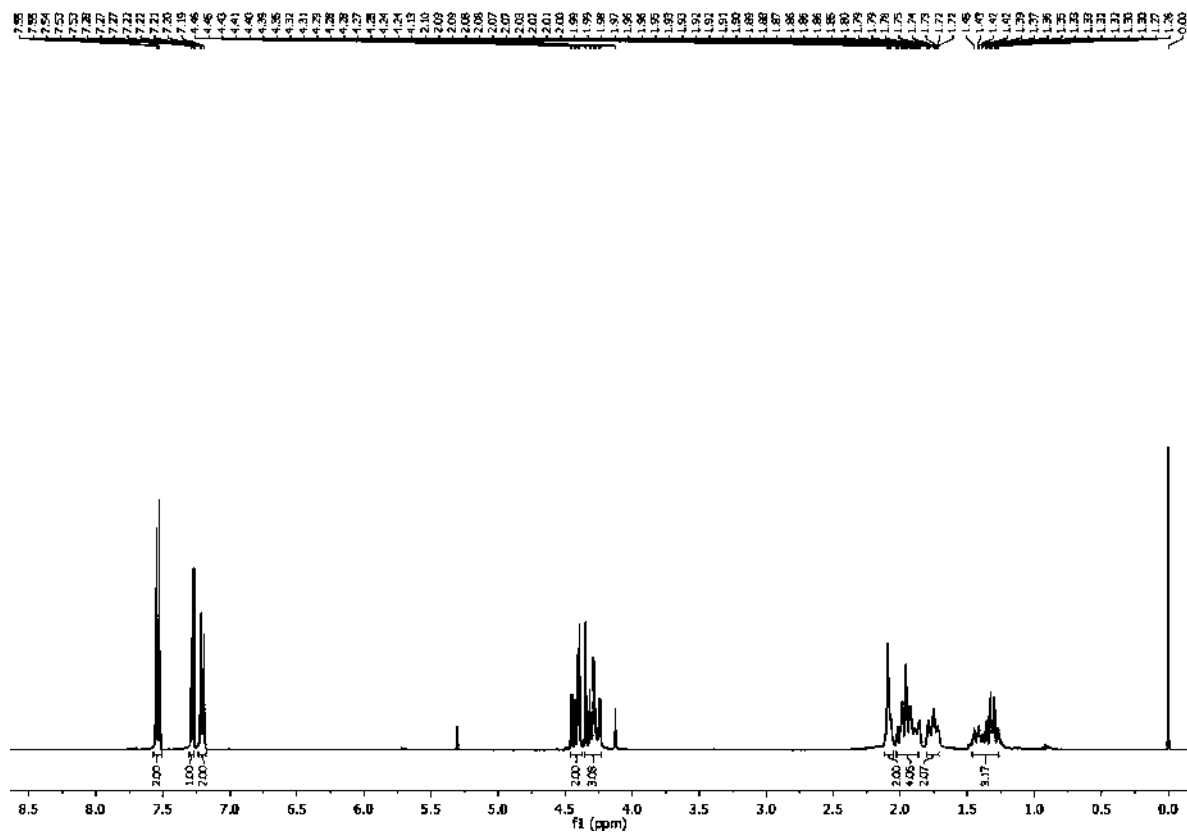


Figura 21 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202a.

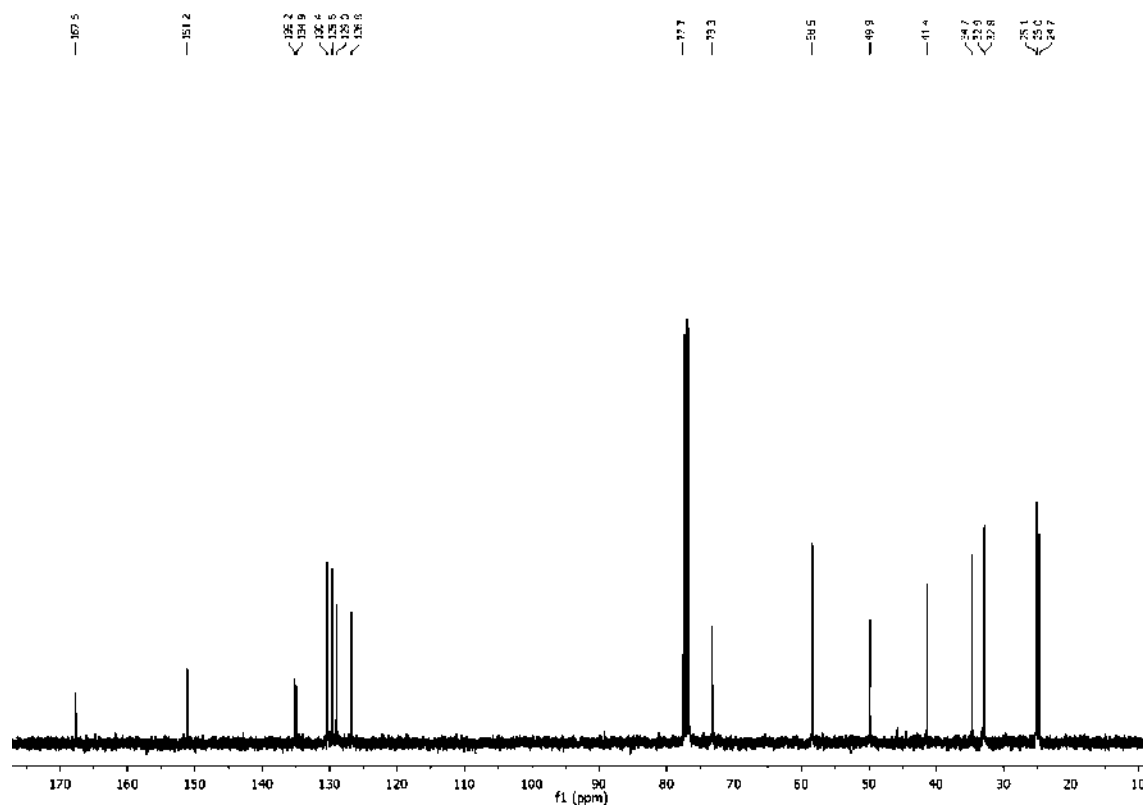
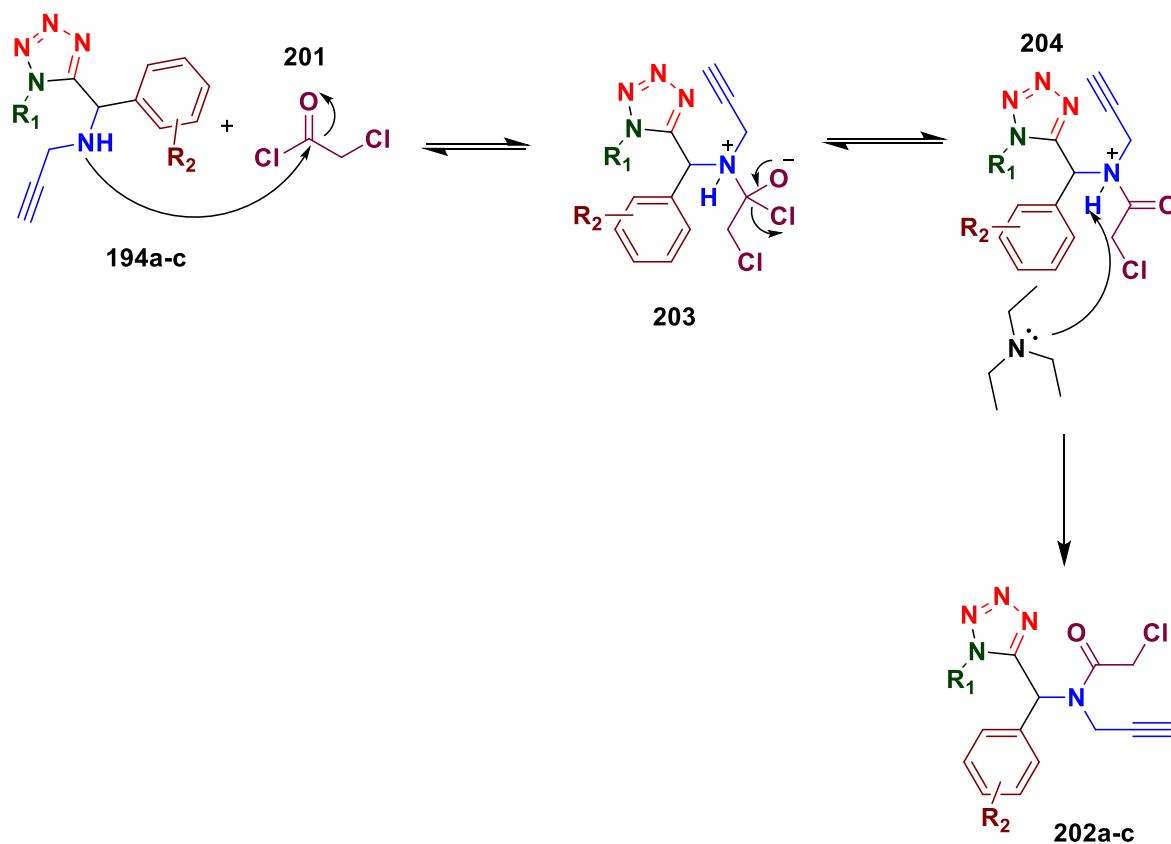


Figura 22 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado **202a**.

El producto *N*-acilado **202a** se confirmó su estructura mediante RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN ^1H en 7.28 ppm se observa el singulete correspondiente a la señal clave del metino, que ahora se desplaza a frecuencias bajas debido a la presencia del grupo amida. En 4.24 a 4.46 ppm se observa una señal múltiple correspondiente al metileno de cloro amida. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la presencia del carbono del carbonilo de la amida a 167.6 ppm y en 41.4 ppm se observa la presencia del carbono del metileno de la cloro amida. La estructura se corroboró mediante HRMS, para el cual se espera una $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 472.0510 y obteniéndose experimentalmente 472.0520, correspondiente a $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClN}_5\text{Na}$.

Con el compuesto *N*-acilado caracterizado y purificado se llevó a cabo la síntesis de los tetrazoles-1,5-DS *N*-acilados **202a-c** en rendimientos moderados. El mecanismo de reacción para la síntesis de los tetrazoles -1,5-DS *N*-acilados **202a-c** se muestra en el esquema **30** y que consiste en una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo. La amina secundaria ataca al carbonilo del cloruro de cloroacetilo para formar el intermediario **203** y que después de formarse el grupo carbonilo libera el cloro como buen grupo saliente para formar el intermediario **204**, el cual el protón del nitrógeno es abstraído por una base del medio para formar la amida **202a-c**.

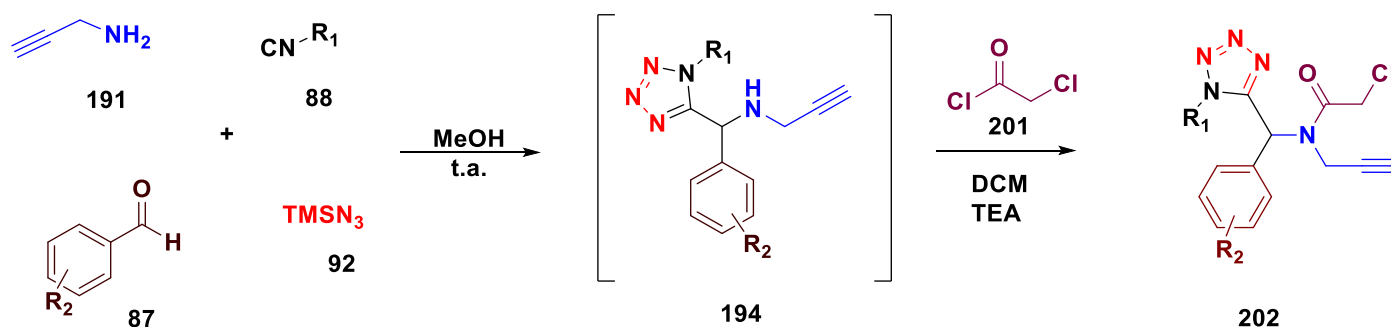


Esquema 30 Mecanismo de reacción para la formación de los T-1,5-DS *N*-acilados **202a-c**.

Por otro lado, y con el objetivo de implementar un protocolo “one-pot” para la síntesis de los T-1,5-Ds *N*-acilados, esto es, sin aislar el T-1,5-DS. Primero se llevó a cabo la reacción de Ugi-azida con las condiciones óptimas de reacción que se describieron en la tabla 1. Al terminar la reacción se decidió solo evaporar el disolvente y después en el mismo matraz de reacción se llevó a cabo la reacción de *N*-acilación para obtener los T-1,5-DS *N*-acilados **202d-k** en rendimientos de 63 a 72% (tabla 4). La ventaja en hacer la reacción en un proceso “one-pot” permitió un ahorro de tiempo y de disolventes en la purificación de los T-1,5-DS, además en términos de rendimientos no se observa una mejoría, ya que si se compara la síntesis de los compuestos vía síntesis multipasos del **194a** y **202a** el rendimiento global es del 64% y el rendimiento para la síntesis de los compuestos *N*-acilados

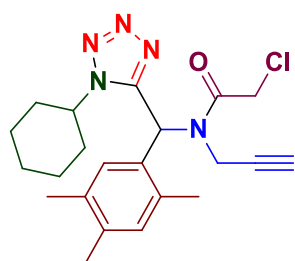
vía “one-pot” **202f** y **202h** es alrededor del 65%. Por lo tanto, en términos de rendimientos no hay una mejoría, si no en términos de ahorro de tiempo en el aislamiento y purificación del intermedio T-1,5-DS.

Tabla 4 Síntesis de los T-1,5-Ds *N*-acilados **202d-k** mediante un proceso “one pot”.



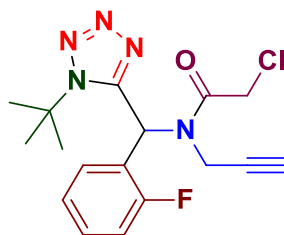
R_1 = *c*-Hex, *t*-Bu.
 R_2 = 4-Br, 2-Cl, 4-OMe, 3,4,5-OMe, 2,4,5-Me, 2-F.

Tetrazol-1,5-DS <i>N</i> - acilado “one-pot”	Rendimiento (%)	Tetrazol-1,5-DS <i>N</i> - acilado “one-pot”	Rendimiento (%)
202d	70	202h	63



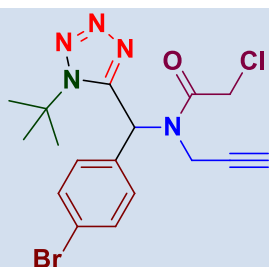
202e

67



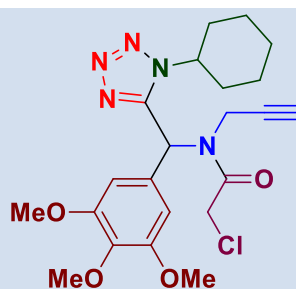
202i

64



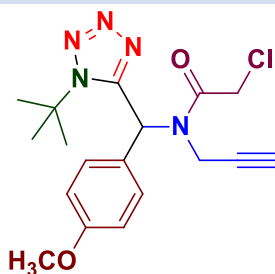
202f

65



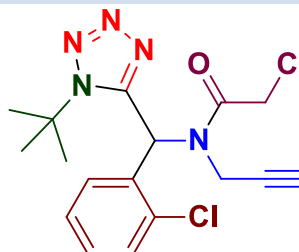
202j

72



202g

64

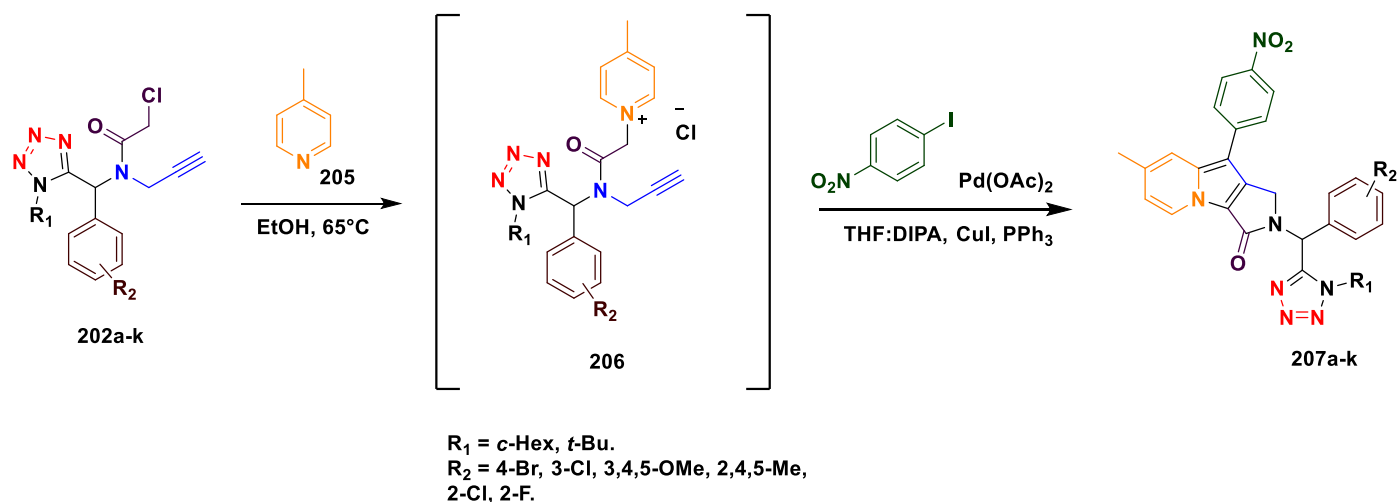


202k

68

b. Etapa 2: Síntesis de la sal de piridinio y obtención de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina.

La síntesis de los compuestos objetivo se realizó mediante un proceso “one-pot” a partir de los compuestos *N*-acilados y que se describe en el esquema 31. La secuencia de reacción involucró dos reacciones: la primera fue la síntesis

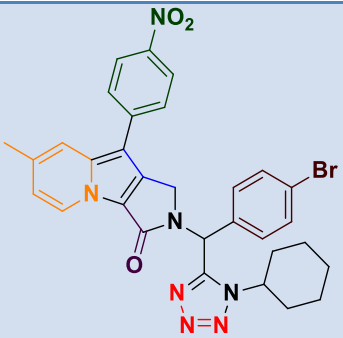
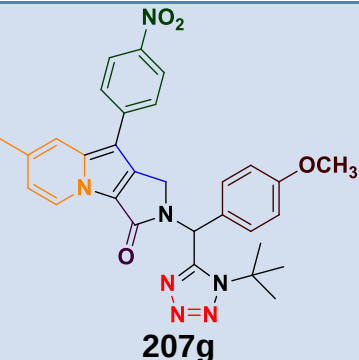
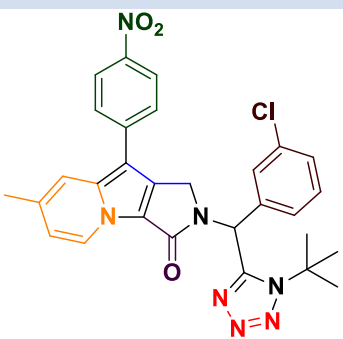
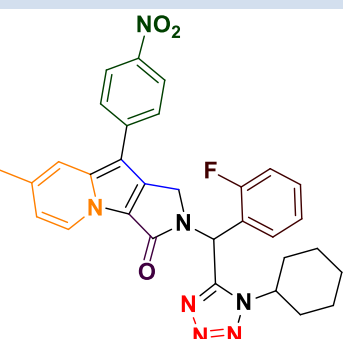
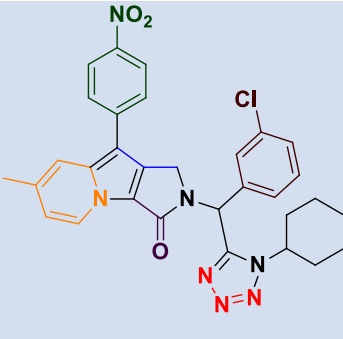
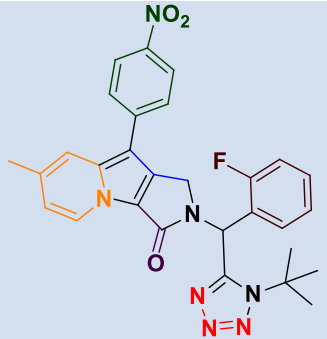


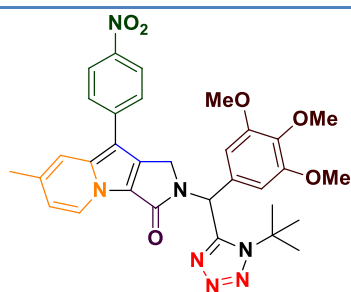
Esquema 31 Síntesis de los híbridos tetrazol-indolizina 207a-k mediante un proceso “one pot”.

La síntesis de la sal de piridinio, la cual es el precursor clave para la obtención de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina, se llevó a cabo tomando como referencia el trabajo previo descrito por el grupo de El Kaim⁹⁷ y que consistió en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con un derivado de piridina como nucleófilo y los tetrazoles *N*-acilados como electrófilos. 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 obtenidos las sales de piridinio, se llevó a cabo la síntesis de los híbridos tetrazol-indolizina, a partir de lo reportado por el grupo de El Kaim, que consistió en una reacción domino, obteniéndose en rendimientos moderados y se muestran en la tabla 5.

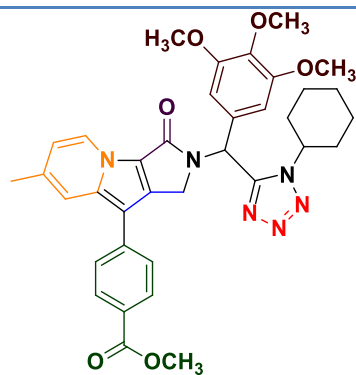
Tabla 5 Derivados de tetrazol-indolizina obtenidos.

Tetrazol-Indolizina	Rendimiento	Tetrazol-Indolizina	Rendimiento
 207a	33	 207g	21
 207b	40	 207h	34
 207c	47	 207i	24



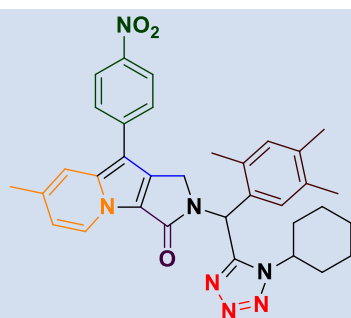
207d

49



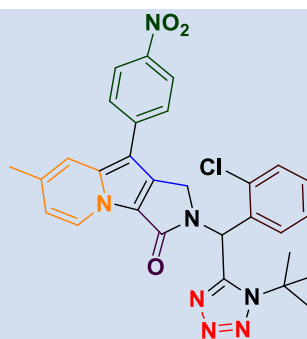
207j

10



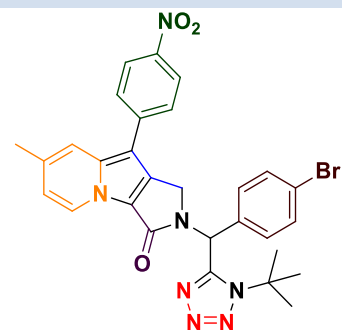
207e

45



207k

34



207f

26

La caracterización espectroscópica de la indolizina **207a** (figura 23) se llevó mediante RMN unidimensional y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC), así como HRMS. En el espectro de RMN ^1H a 6.73 y 8.52 ppm se observan dos dobletes de los protones **1** y **2** característicos del anillo de la indolizina. También a

2.44 ppm se observa la señal singulete correspondiente al metilo **4** de la indolizina así como el sistema *para* del nitrobencono que está unido a la indolizina (**9**, **10**, **12,13**). La señal clave del anillo de la γ -lactama que se encuentra fusionada a la indolizina es el protón del metileno **17**, el cual se observan como dos dobles a 4.26 y 5.18 ppm característicos de un 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}C se observan las señales características del anillo de la indolizina que son los cuaternarios **6**, **7**, **14** y **15**, a 135.2, 129.9, 129.4, 123.4 ppm respectivamente, estas señales se asignaron con ayuda del DEPTQ. También, se observan las señales claves de la γ -lactama como es el carbonilo **16** a 161.0 ppm y el carbono metileno **17** a 44.3 ppm. Asimismo, se observan las señales claves correspondientes al anillo de tetrazol a 152.2 ppm y al carbono del metino **18** de donde convergen los productos de la reacción de RMC Ugi-azida. Por último, también se corroboró la obtención del producto esperado mediante HRMS, el cual mostró una masa masa $[\text{M}-\text{H}]^-$ de 624.1450 en tanto que la masa calculada es de 624.1364 correspondiente a la fórmula: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BrN}_7\text{O}_3$.

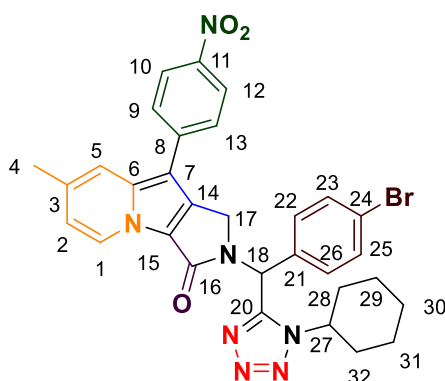


Figura 23 Indolizina **207a**.

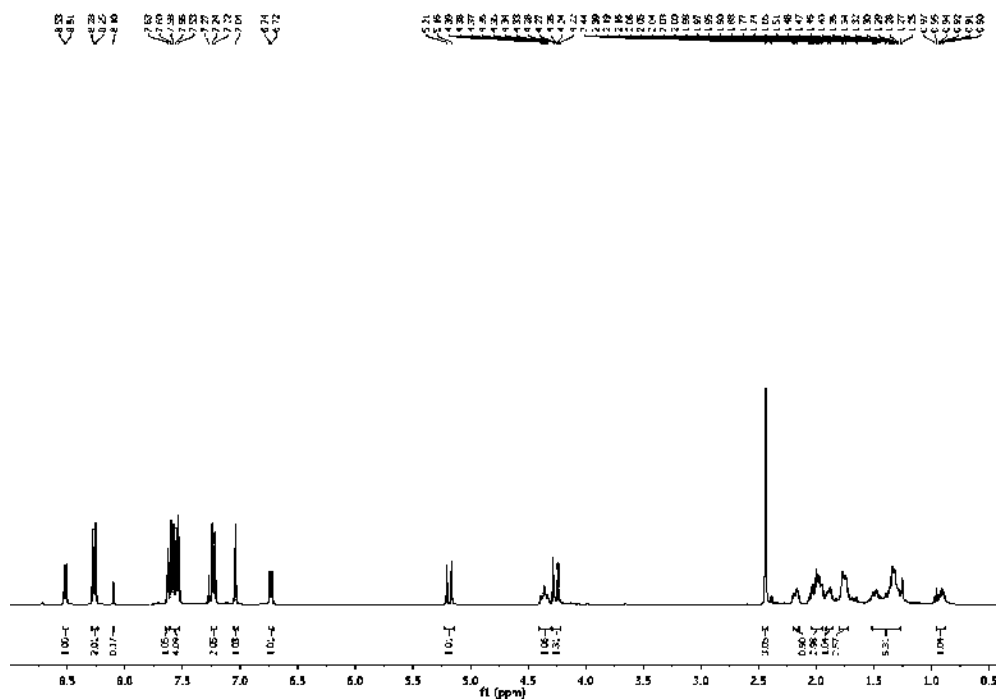


Figura 24 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina **207a**.

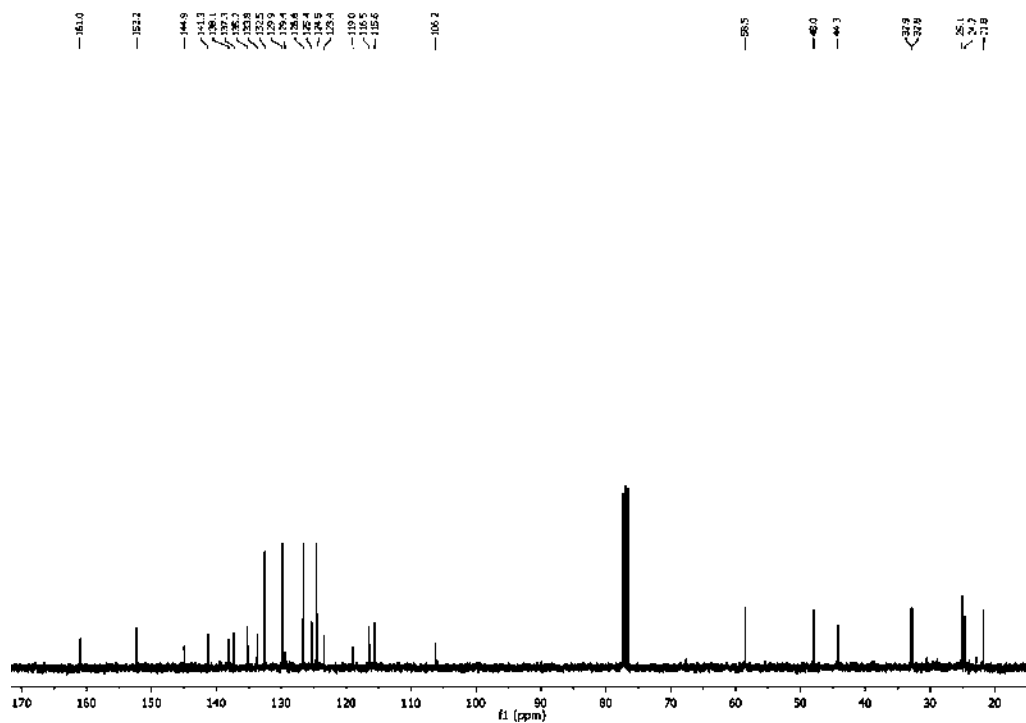
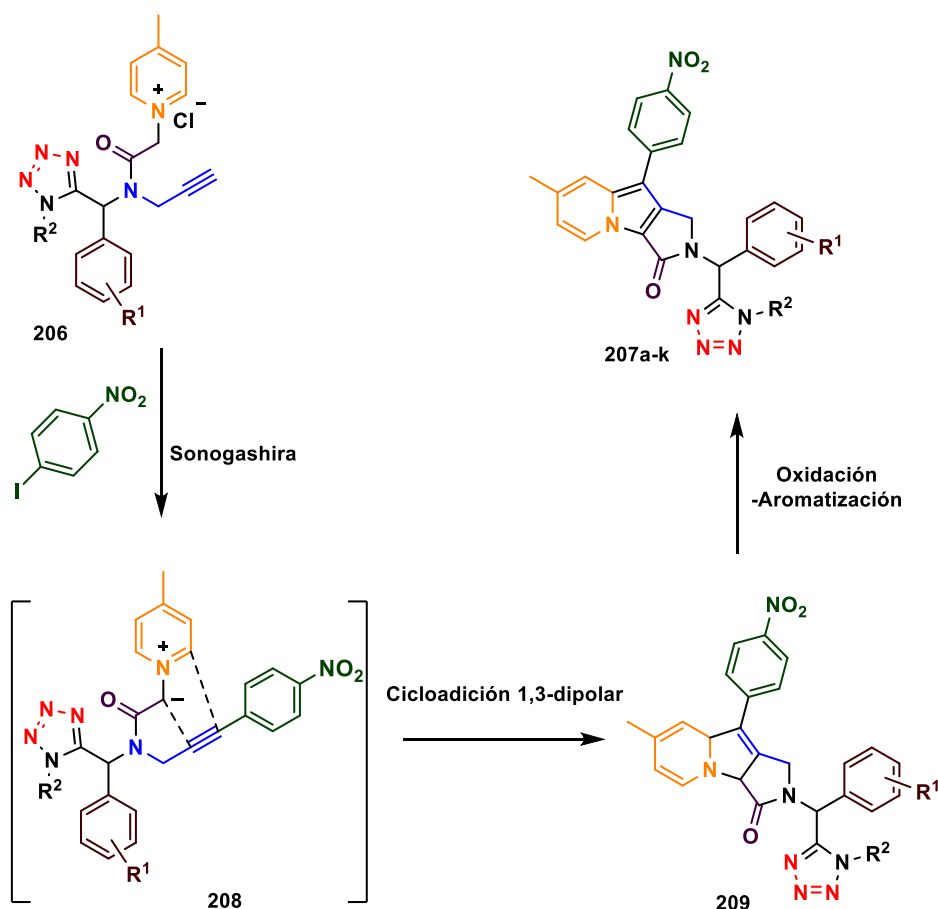


Figura 25 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina **207a**.

El mecanismo de reacción para la síntesis de la indolizina **207**⁹⁷ consiste en una reacción domino que involucra tres procesos que se describen en el esquema 32. El primer proceso es una reacción de acoplamiento Sonogashira entre el yoduro de arilo y el acetileno de la sal de piridinio **206**, seguido de una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de **208** para generar el intermediario **209**, que mediante una oxidación-aromatización se obtiene la indolizina fusionada con la γ -lactama **207**.



Esquema 32 Mecanismo de reacción domino para el compuesto híbrido tetrazol-indolizina.

VI.- CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de los compuestos híbridos tetrazol-indolizina **207a-k** en rendimientos moderados a partir de dos reacciones “one-pot” que involucra cuatro procesos. El proceso clave para la obtención de las moléculas objetivo fue la reacción de RMC Ugi-azida.

La estrategia sintética permitió obtener de una manera eficiente y operacionalmente simple los derivados de indolizinas **207a-k** con alta complejidad y diversidad estructural, debido a que es el primer estudio sintético donde la indolizina que esta fusionada a una γ -lactama se encuentra unida vía “linked” con un tetrazol 1,5-disustituido.

El presente proyecto, representa una contribución importante al área de la síntesis de los heterociclos nitrogenados bioactivos como son los T-1,5-DS, así como en el campo de la síntesis de los *bis* o *tris* heterociclos nitrogenados, el cuales es un campo de reciente desarrollo y que permitirá obtener moléculas candidatas a fármacos.

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.

VII.- PARTE EXPERIMENTAL

a. Instrumentación, reactivos y disolventes

Los reactivos y disolventes se adquirieron de Sigma-Aldrich (ahora Merck) y utilizados sin previa purificación. Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker Fourier (300 Mhz), Bruker Avance I (400 Mhz) y Mercury (400 Mhz). Los disolventes deuterados que se usaron fueron cloroformo deuterado (CDCl_3) y DMSO deuterado (DMSO-d_6) y como referencia interna se utilizó el tetrametilsilano (TMS) a 0.0ppm.

Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doble (d), señal doble de dobles (dd), señal triplete (t), señal cuadruplete (q), señal ancha (sa), señal cuarteto de dobles (qd), señal doble triplete aparente (dt ap), señal doblete traslapado (od) y señal múltiple (m). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova (versión 12.0.1-20560). Los espectros de IR se registraron en un Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR utilizando compuestos puros. Las longitudes de onda se reportan en centímetros recíprocos (ν/cm^{-1}). Los espectros HRMS se adquirieron en un espectrómetro Bruker Micro TOF-II. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns y sin corrección. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC) usando gel de sílice 60 F_{254} de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice (malla 230-400). Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

Síntesis de T-1,5-DS-Indolizina

Etapla 1.1. Parte experimental para la preparación de los T-1,5-DS **194a-c**.

Síntesis y caracterización del Tetrazol-1,5-Disustituido (1.1)

Etapla 1.2. Parte experimental para la preparación de los *N*-acilados **202a-c** mediante síntesis lineal.

Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS *N*-acilados (1.2)

Etapla 1.3. Parte experimental para la preparación de los *N*-acilados **202d-k** mediante síntesis “one-pot”.

Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS *N*-acilados (1.3).

Etapla 2. Parte experimental de la síntesis de los T-1,5-DS-indolizina **207a-k**.

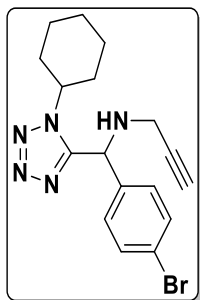
Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS-indolizina (2).

Procedimiento general (PG-1.1) para la síntesis de los T-1,5-DS **194a-c** (Etapla 1.1)

En un matraz balón se disolvió en MeOH (1M) propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió sucesivamente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN₃ (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Finalmente, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía flash en columna con Hexano:AcOEt 7:3 (v/v).

Síntesis y caracterización del Tetrazol-1,5-Disustituido (1.1)

N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)prop-2-in-1-amina (**194a**).



La síntesis de **194a** se llevó con base al PG-1.1: Se utilizó propargilamina (58 μ L, 0.90 mmol), 4-bromobenzaldehído (167 mg, 0.90 mmol), TMSN_3 (155 μ L, 1.17 mmol) y ciclohexil isonitrilo (134 μ L, 0.90 mmol) para obtener **194a** como aceite amarillo (rendimiento 273.5 mg, 80%). R_f = 0.31 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.23-1.96 (m, 10H), 2.35 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.54 (bs, 1H), 3.44 (qd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.7, 24.8, 25.1, 25.2, 32.6, 32.9, 35.8, 54.8, 58.0, 58.7, 73.0, 80.5, 122.7, 129.5, 132.1, 136.3, 141.0, 153.9.

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3335, 3223, 2940, 2862, 1505, 1452, 1093.

HRMS (ESI $^+$): m/z : Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.0794; Encontrado: 396.0744.

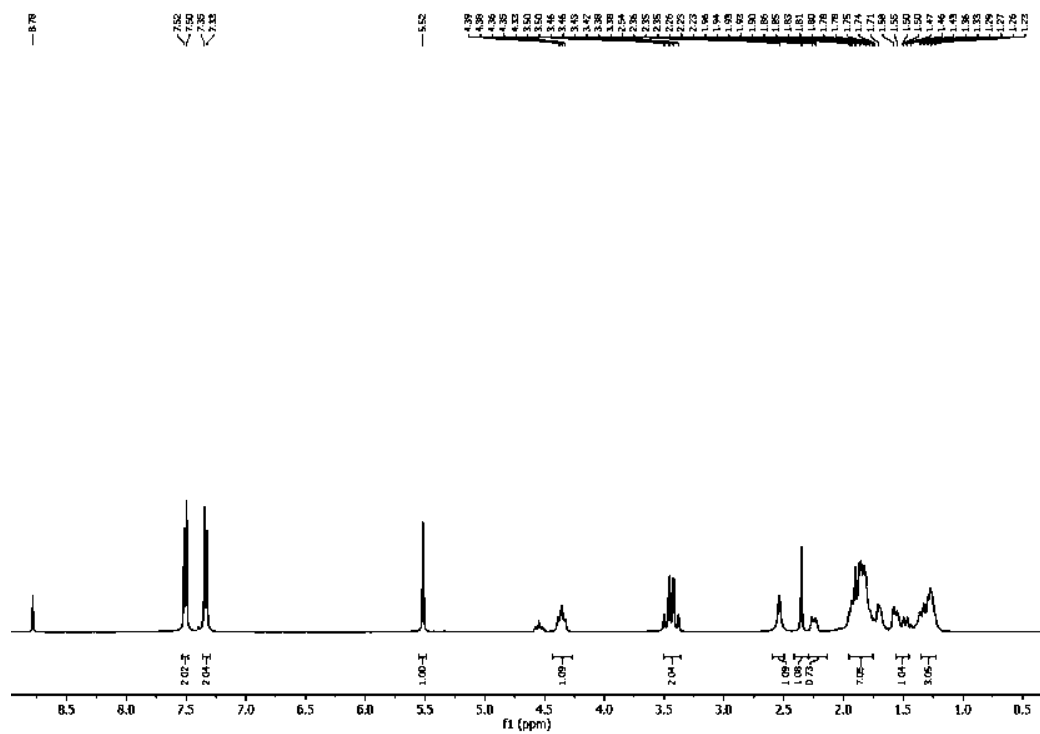


Figura 26 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194a

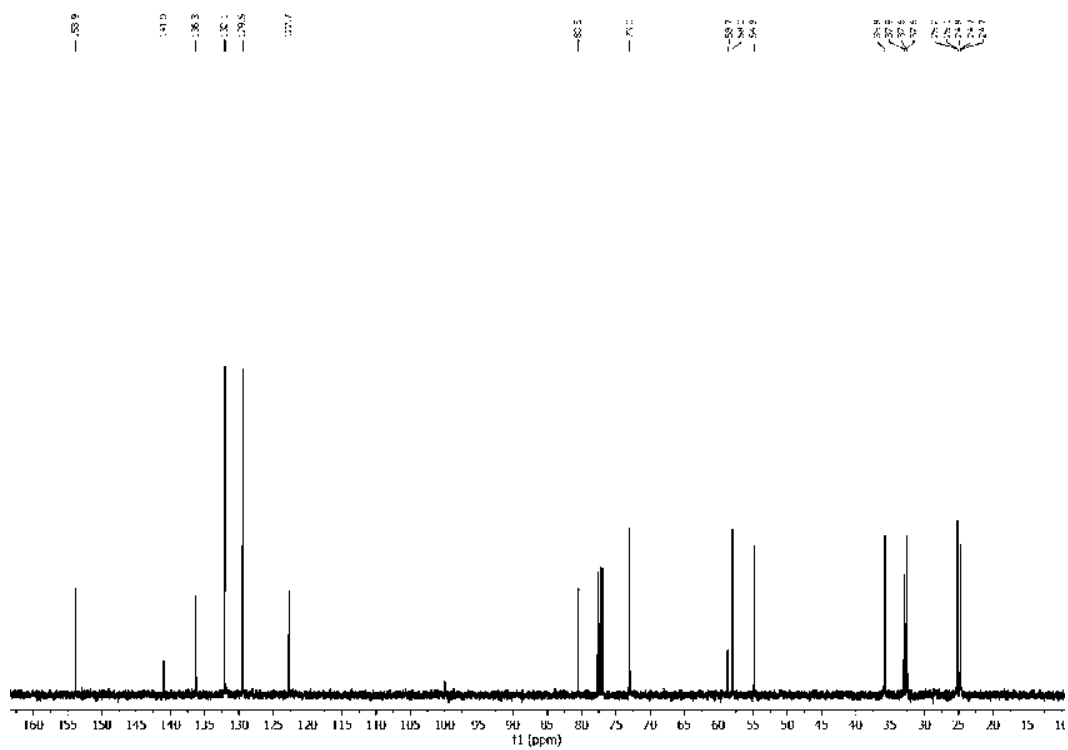


Figura 27 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194a.

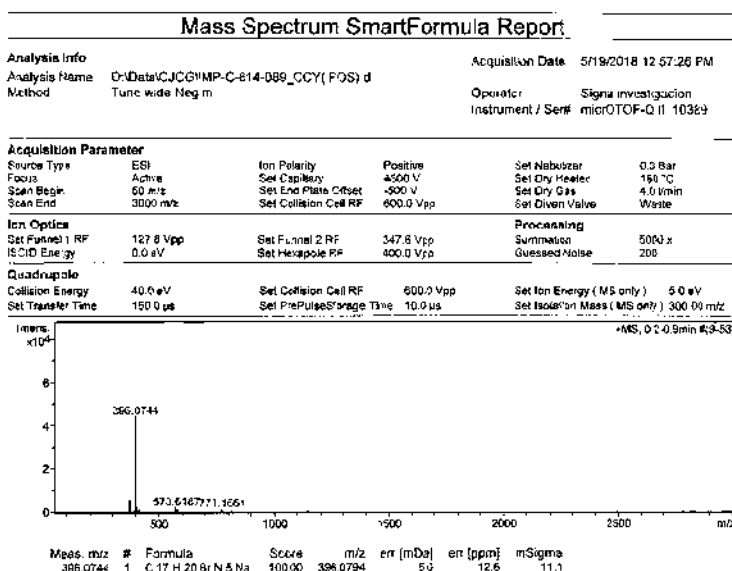
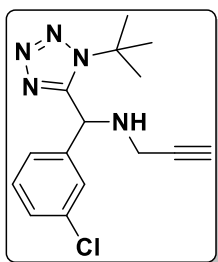


Figura 28 Espectro de HRMS del compuesto 194a

N-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3-clorofenil)metil)prop-2-in-1-amina (**194b**)



La síntesis de **194b** se llevó con base al PG-1.1: Se utilizó propargilamina (58 µL, 0.90 mmol), 3-clorobenzaldehído (102 µL, 0.90 mmol), TMSN₃ (155 µL, 1.17 mmol) y *tert*-butil isonitrilo (102 µL, 0.90 mmol) para obtener **194b** como aceite amarillo (rendimiento 204.0 mg, 75%). *R*_f = 0.38 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.68 (s, 9H), 2.33 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.64 (bs, 1H), 3.44 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.39 (bs, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.92, 36.11, 55.90, 61.51, 72.87, 80.55, 126.34, 128.35, 128.74, 130.16, 134.79, 139.80, 154.33.

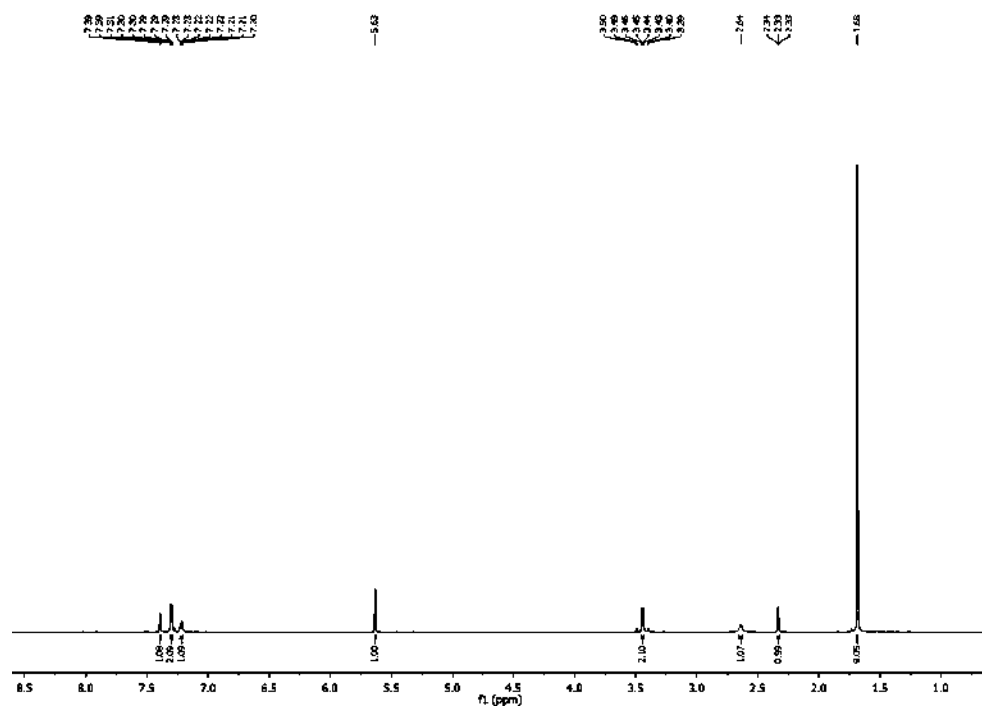


Figura 29 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194b.

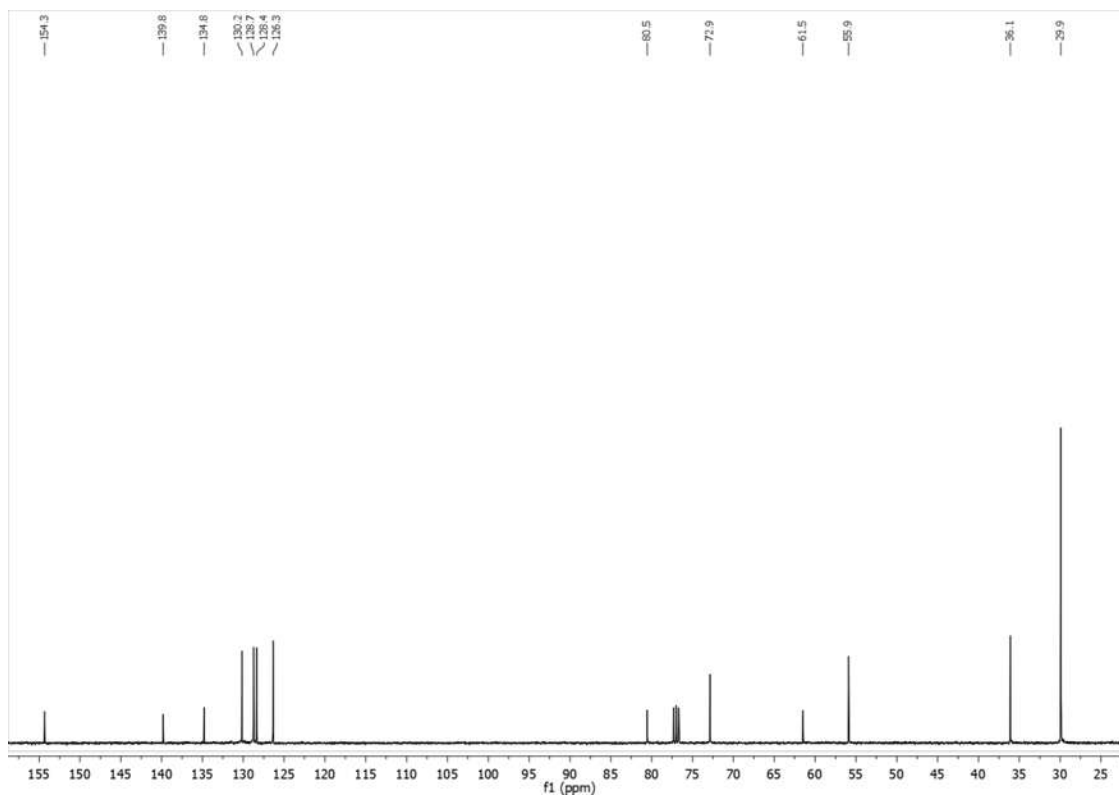


Figura 30 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194b.

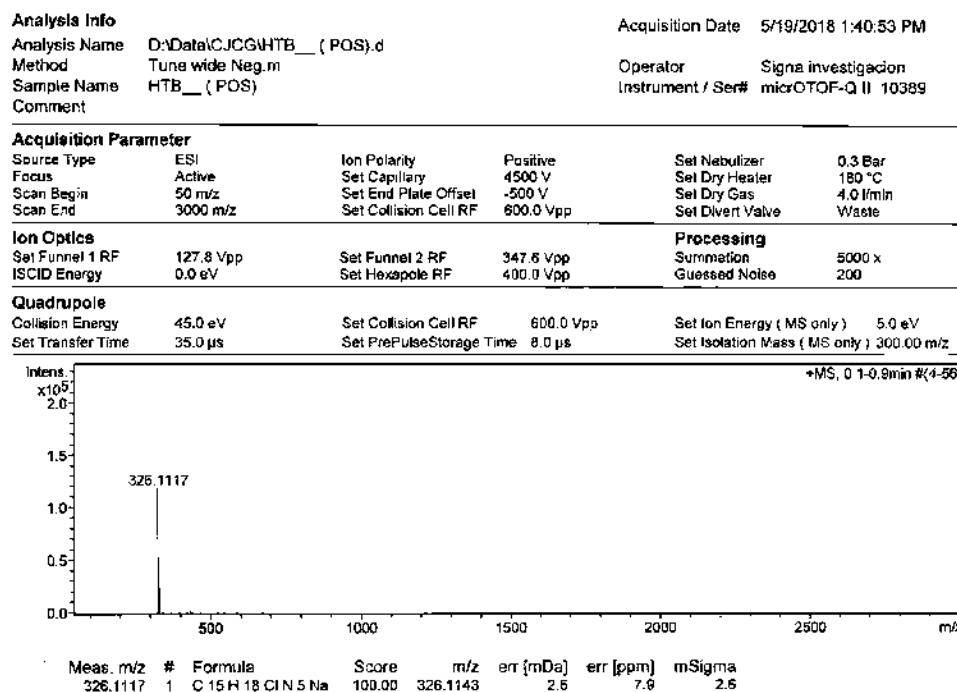
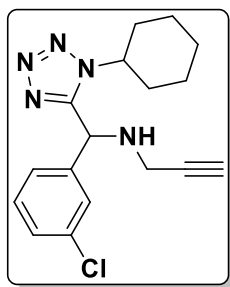


Figura 31 Espectro de HRMS del T-1,5-DS 194b.

N-((3-clorofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)prop-2-in-1-amina (**194c**)



La síntesis de **194c** se llevó con base al PG-1.1: Se utilizó propargilamina (58 μL , 0.90 mmol), 3-clorobenzaldehído (102 μL , 0.90 mmol), TMSN_3 (155 μL , 1.17 mmol) y ciclohexil isonitrilo (134 μL , 0.90 mmol) para obtener **194c** como aceite amarillo (rendimiento 231.7 mg, 78%). R_f = 0.32 (Hexano-AcOEt

7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32-2.28 (m, 10H), 2.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.46 (sa, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.44-7.45 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6, 24.7, 24.7, 25.1, 25.1, 32.5, 32.5, 32.9, 35.8, 54.8, 58.1, 58.7, 72.9, 80.2, 125.8, 127.7, 128.9, 130.3, 134.9, 139.1, 140.6, 153.6$.

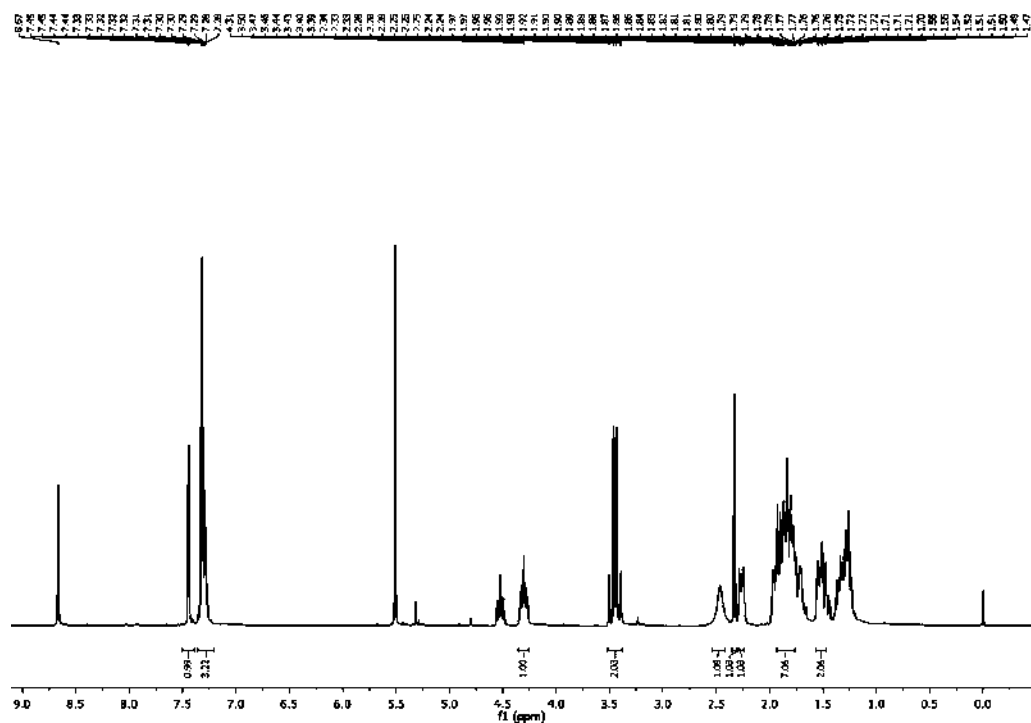


Figura 32 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS 194c.

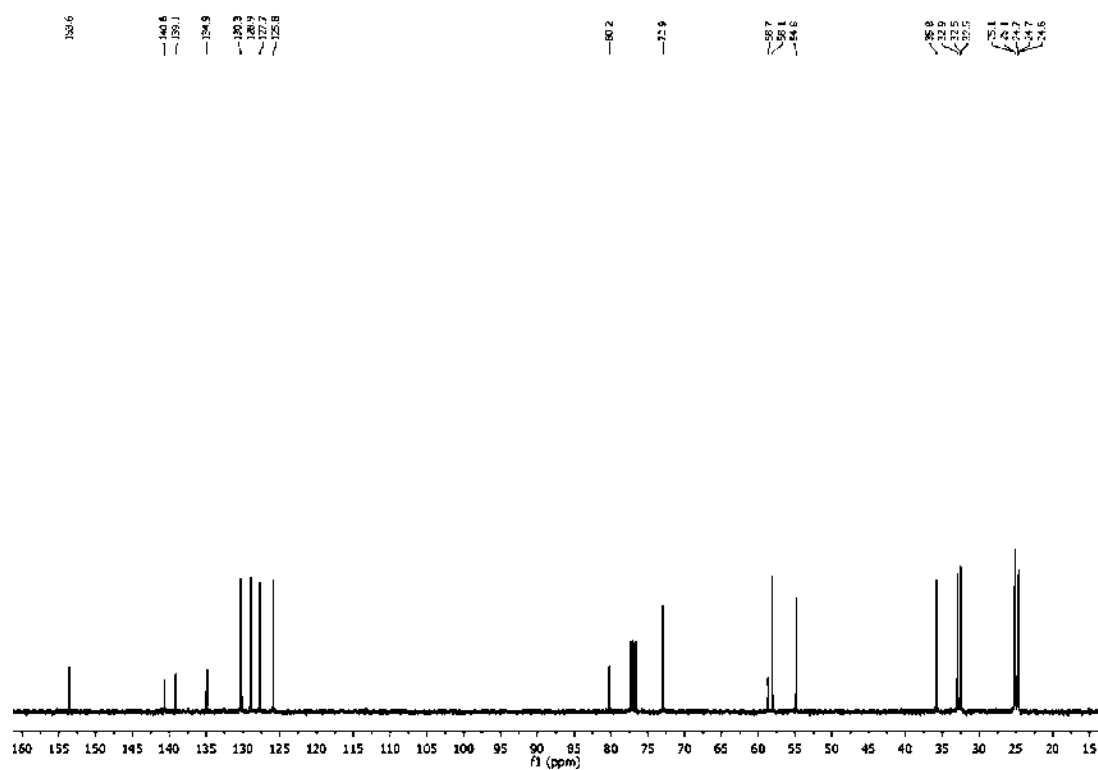


Figura 33 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS 194c.

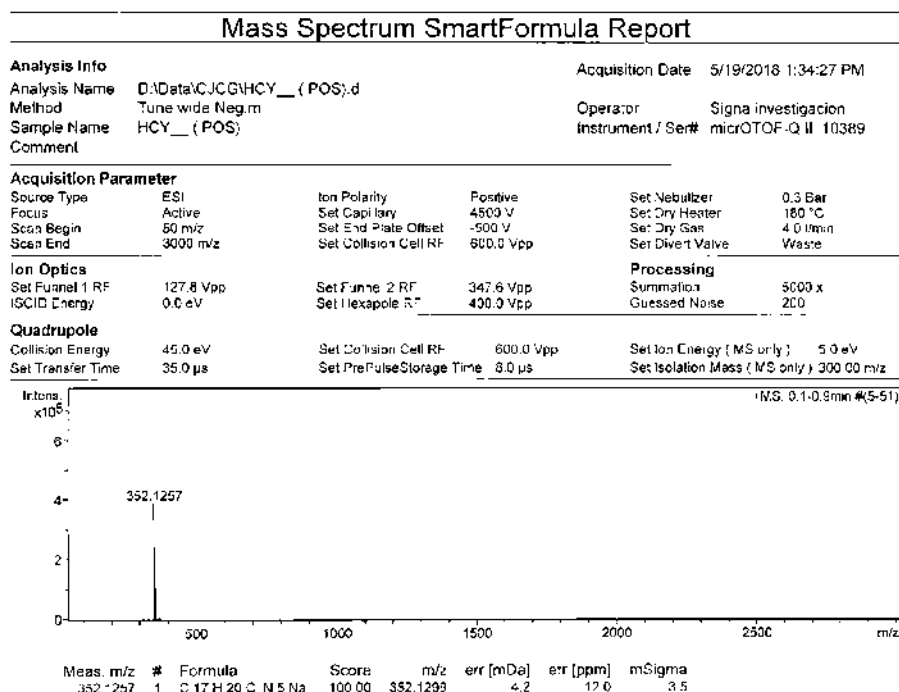


Figura 34 Espectro de HRMS del T-1,5-DS 194c.

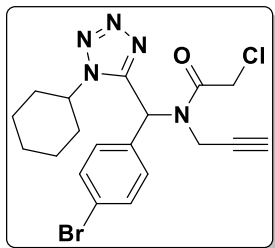
Procedimiento general (PG-1.2) para la síntesis de los *N*-acilados 202a-c mediante síntesis lineal. (Etapa 1.2)

En un matraz balón equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de argón, el T-1,5-DS **194a-c** (0.05 g, 1.0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (0.1M). La solución se llevó a -5°C y se añadió trietilamina (1.5 equiv.) gota a gota seguido de cloruro de cloroacetilo (1.2–1.5 equiv.) a no más de 0°C . Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta la formación de producto vía TLC. Después, a la mezcla de reacción se añadió CH_2Cl_2 (5 mL) y agua (5 mL); se separaron las fases y a la fase acuosa se añadió 3 mL de CH_2Cl_2 . las fases orgánicas juntas se lavaron con agua (2*5 mL) y se secaron con Na_2SO_4

y se evaporaron a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con Hexano:AcOEt 7:3 (v/v).

Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS *N*-acilados (1.2)

N-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202a**)



La síntesis de **202a** se llevó con base al PG-1.2: Se utilizó T-1,5-DS **194a** (0.05 g, 0.13 mmol), trietilamina (26 μ L, 0.18 mmol), cloruro de cloroacetilo (16 μ L, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 1.3 mL para obtener **202a** como cristales blancos (rendimiento 49.2 mg, 83%). R_f = 0.60 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26-2.08 (m, 10H), 2.09 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 5H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.28 (sa, 1H), 7.53-7.55 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.6, 25.0, 25.1, 32.8, 32.9, 34.6, 41.4, 49.9, 58.4, 73.3, 77.7, 123.7, 130.4, 132.0, 132.3, 151.3, 167.6.

HRMS (ESI $^+$): m/z : Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClN}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 472.0510; Encontrado: 472.0520.

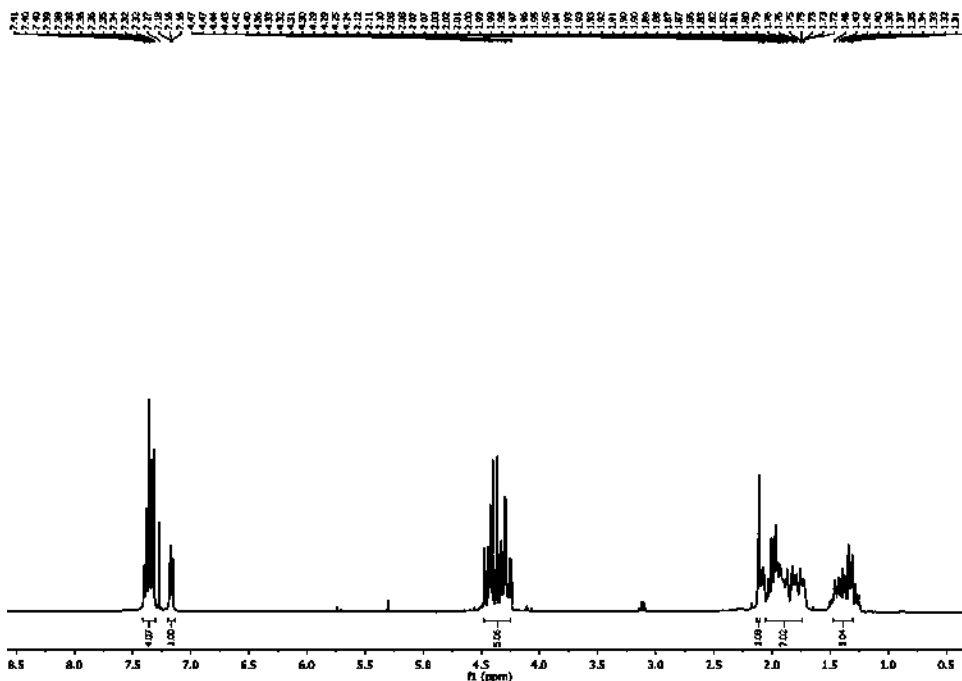


Figura 35 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS N-acilado 202a.

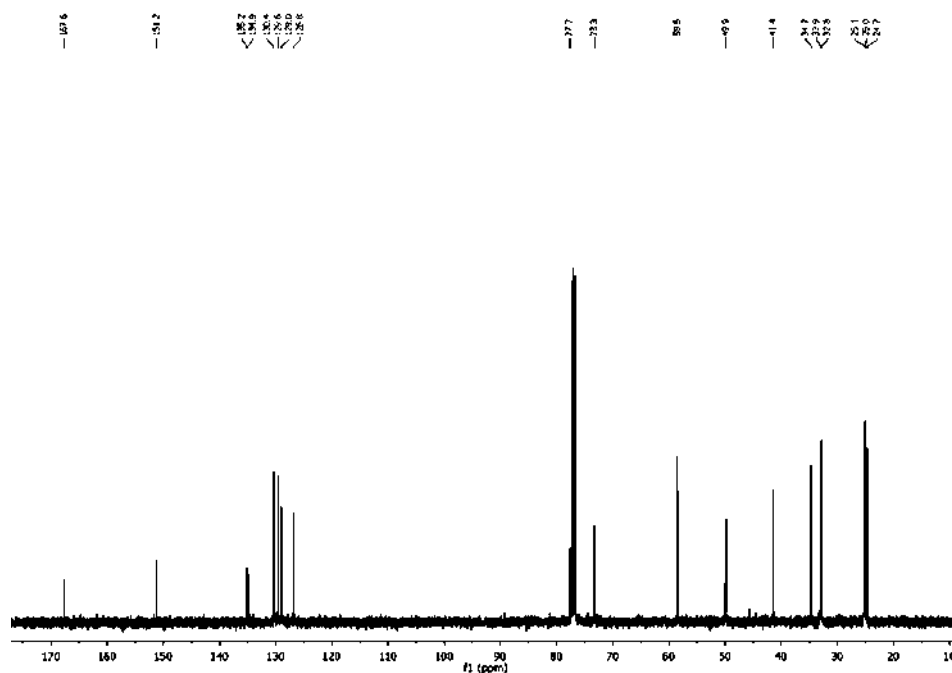


Figura 36 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS N-acilado 202a.

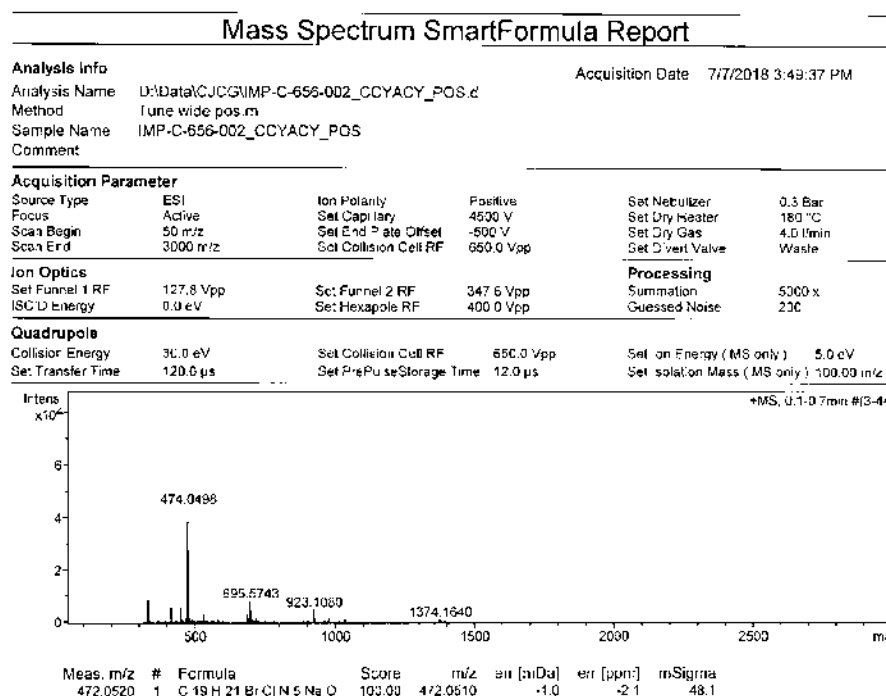
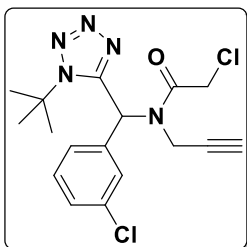


Figura 37 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202a.

N-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3-clorofenil)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202b**)



La síntesis de **202b** se llevó con base al PG-1.2: Se utilizó T-1,5-DS **194b** (0.05 g, 0.16 mmol), trietilamina (33 μ L, 0.23 mmol), cloruro de cloroacetilo (19 μ L, 0.23 mmol) en CH_2Cl_2 1.6 mL para obtener **202b** como aceite amarillo (rendimiento 49.6 mg, 80%). R_f = 0.37 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.70 (s, 9H), 4.35-4.61 (m, 4H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.57 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.9, 35.3, 41.8, 52.1, 62.3, 72.9, 78.0, 127.1, 129.2, 129.6, 130.4, 152.1, 167.6.

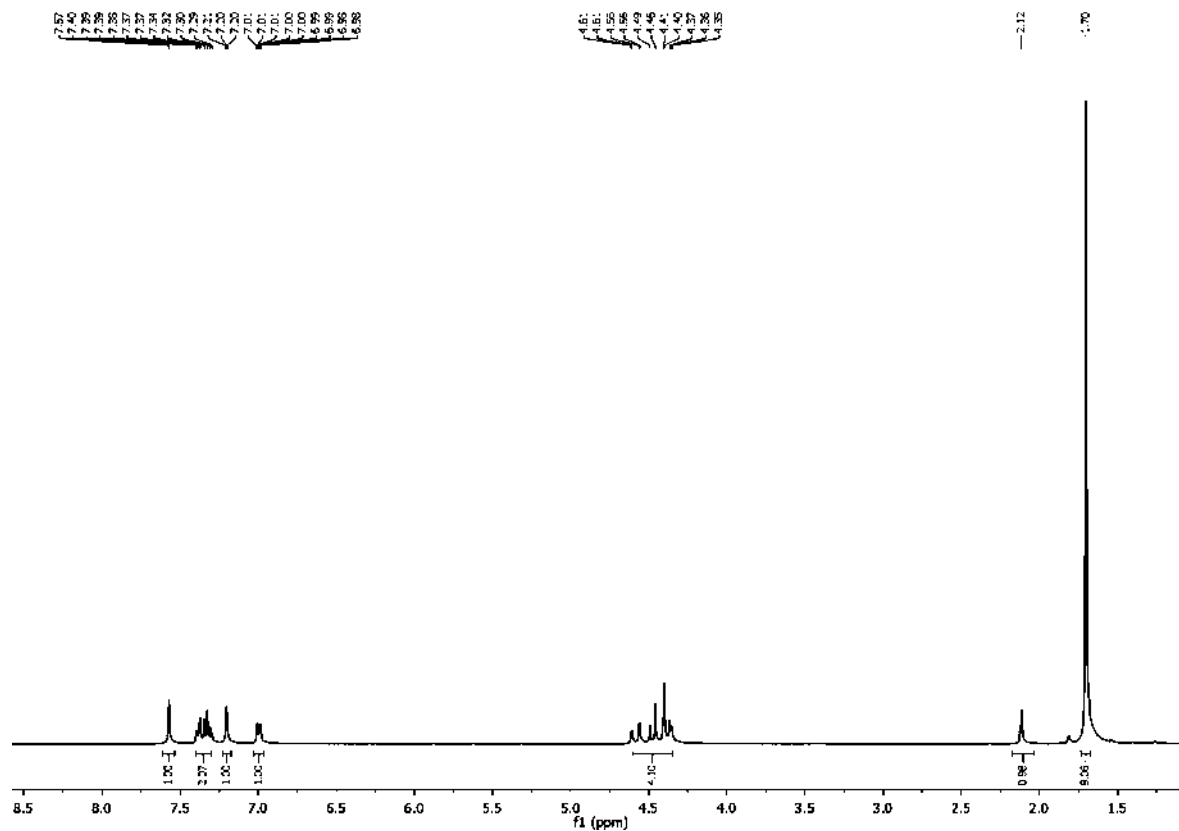


Figura 38 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS N-acilado 202b.

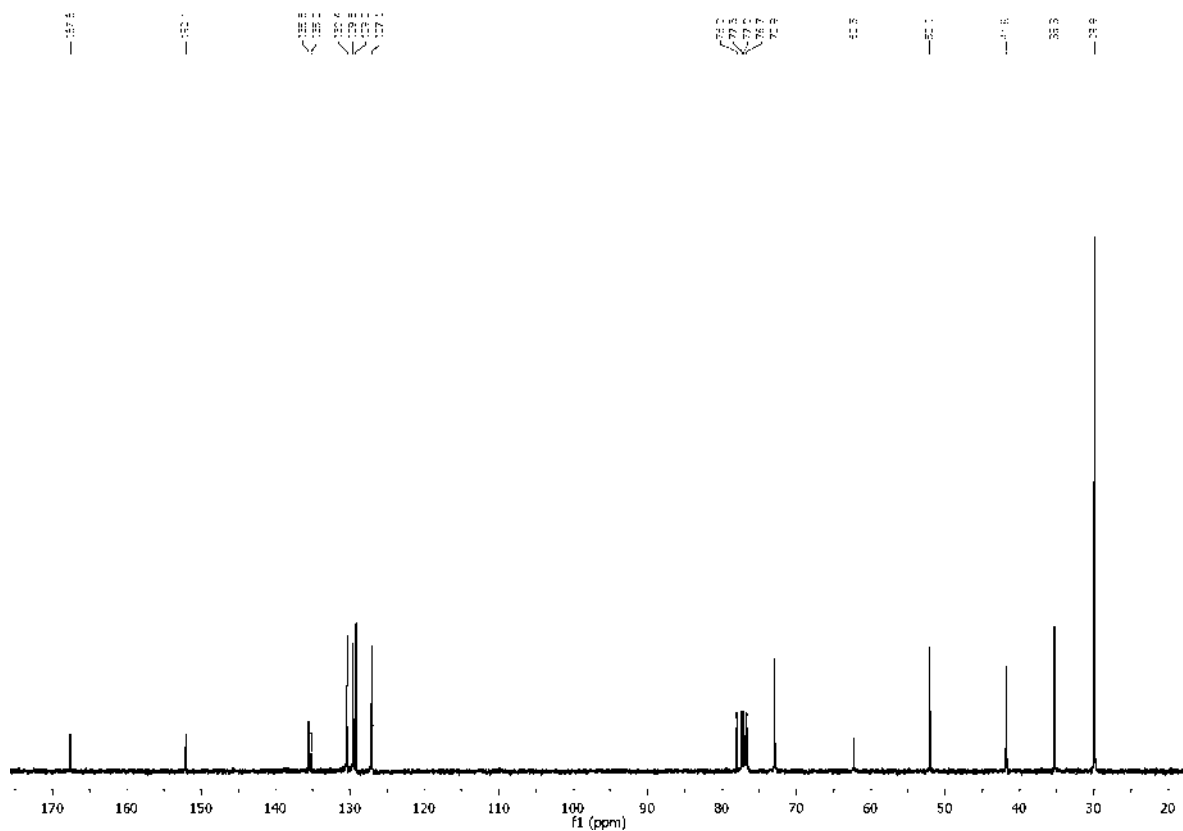


Figura 39 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS N-acilado 202b.

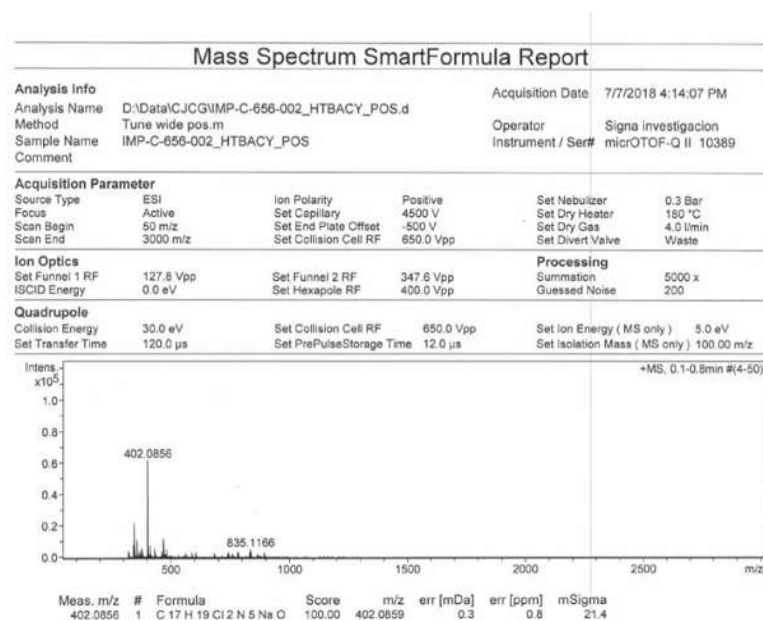
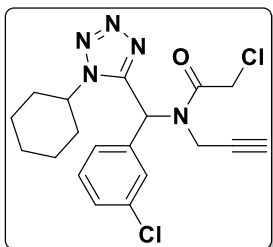


Figura 40 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado **202b**.

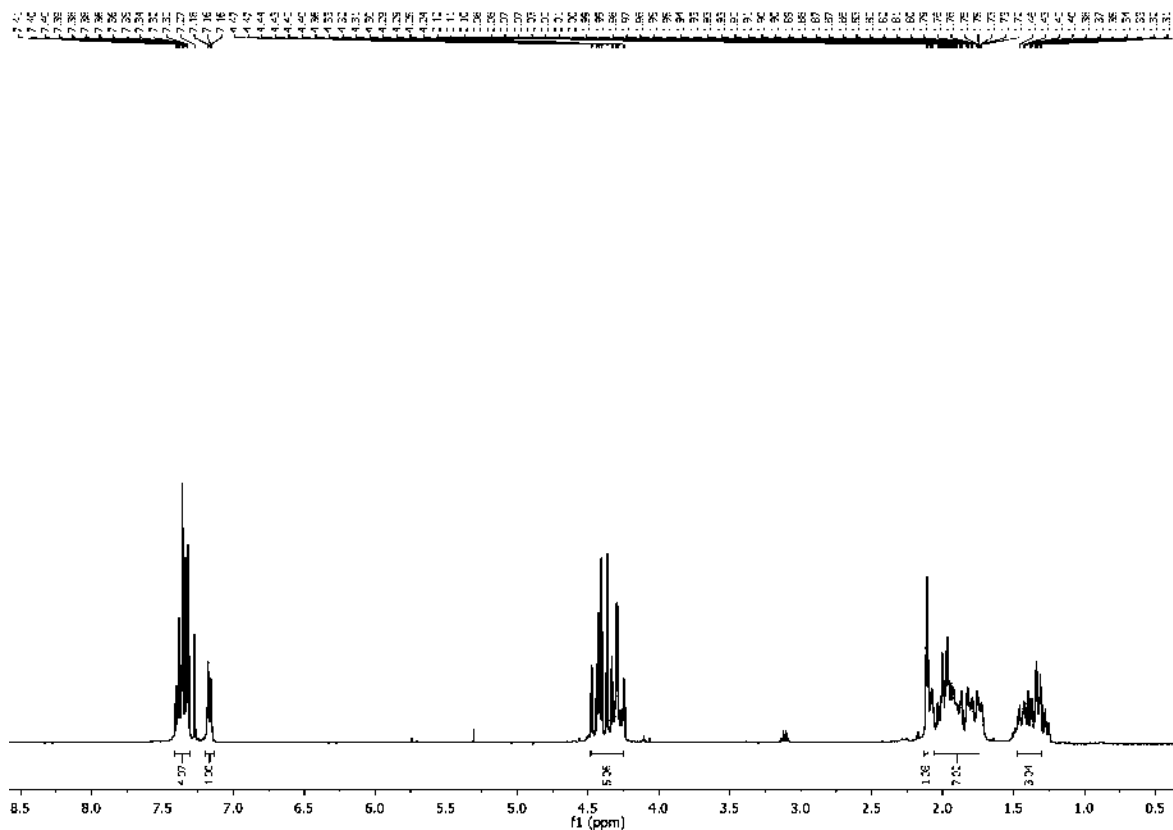
2-cloro-*N*-((3-clorofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202c**)



La síntesis de **202c** se llevó con base al PG-1.2: Se utilizó T-1,5-DS **194c** (0.05 g, 0.15 mmol), trietilamina (30 μ L, 0.21 mmol), cloruro de cloroacetilo (18 μ L, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 1.5 mL para obtener **202c** como aceite amarillo (rendimiento 51.1 mg, 84%). R_f = 0.55 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.30-2.09 (m, 10H), 2.11 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.24-4.47 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.7, 25.0, 25.1, 32.8, 32.9, 34.7, 41.4, 49.9, 58.5, 73.3, 77.7, 126.8, 129.0, 129.6, 130.4, 134.9, 135.2, 151.2, 167.6.



Mass Spectrum SmartFormula Report

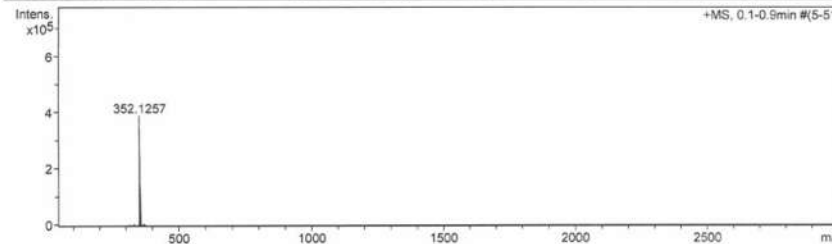
Analysis Info		Acquisition Date																	
Analysis Name	D:\Data\CJCG\HCY__ (POS).d	5/19/2018 1:34:27 PM																	
Method	Tune wide Neg.m																		
Sample Name	HCY__ (POS)																		
Comment																			
Acquisition Parameter																			
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive																
Focus	Active	Set Capillary	4500 V																
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V																
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp																
Set Nebulizer	0.3 Bar	Set Dry Heater	180 °C																
Set Dry Gas	4.0 l/min	Set Dry Gas	4.0 l/min																
Set Divert Valve	Waste	Set Divert Valve	Waste																
Ion Optics		Processing																	
Set Funnel 1 RF	127.5 Vpp	Set Funnel 2 RF	347.5 Vpp																
ISCID Energy	0.0 eV	Set Hexapole RF	400.0 Vpp																
Summation	5000 x	Guessed Noise	200																
Quadrupole																			
Collision Energy	45.0 eV	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp																
Set Transfer Time	35.0 µs	Set PrePulseStorage Time	8.0 µs																
Set Ion Energy (MS only)	5.0 eV	Set Isolation Mass (MS only)	300.00 m/z																
																			
<table border="1"><thead><tr><th>Meas. m/z</th><th>#</th><th>Formula</th><th>Score</th><th>m/z</th><th>err [mDa]</th><th>err [ppm]</th><th>mSigma</th></tr></thead><tbody><tr><td>352.1257</td><td>1</td><td>C 17 H 20 Cl N 5 Na</td><td>100.00</td><td>352.1299</td><td>4.2</td><td>12.0</td><td>3.5</td></tr></tbody></table>				Meas. m/z	#	Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	352.1257	1	C 17 H 20 Cl N 5 Na	100.00	352.1299	4.2	12.0	3.5
Meas. m/z	#	Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma												
352.1257	1	C 17 H 20 Cl N 5 Na	100.00	352.1299	4.2	12.0	3.5												

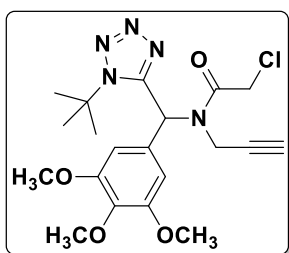
Figura 43 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202c.

Procedimiento general (PG-1.3) para la síntesis de los *N*-acilados 202d-k mediante síntesis “one-pot”. (Etapa 1.3)

En un matraz balón se disolvió en MeOH (1M) propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió sucesivamente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN₃ (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Finalmente, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y bajo atmosfera de argón, el crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (0.1M). La solución se llevó a -5°C y se añadió trietilamina (1.5 equiv.) gota a gota seguido de cloruro de cloroacetilo (1.2–1.5 equiv.) a no más de 0°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta la formación de producto vía TLC. Después, a la mezcla de reacción se añadió CH₂Cl₂ (5 mL) y agua (5 mL); se separaron las fases y a la fase acuosa se añadió 3 mL de CH₂Cl₂. las fases orgánicas juntas se lavaron con agua (2*5 mL) y se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con Hexano:AcOEt 7:3 (v/v).

Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS *N*-acilados (1.3).

N-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida. (**202d**)



La síntesis del compuesto **202d** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 µL, 0.90 mmol), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (176 mg, 0.90 mmol), TMSN₃ (143 µL, 1.00 mmol) y *ter*-butilisonitrilo (102 µL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción.

Trietilamina (190 μ L, 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μ L, 1.3 mmol) en CH_2Cl_2 9 mL para obtener **202d** como aceite amarillo (rendimiento 276.9 mg, 70%). R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 (s, 9H), 2.10 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.28-4.50 (m, 4H), 6.25 (s, 2H), 7.38 (s, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.7, 29.9, 35.2, 42.1, 53.2, 56.2, 60.9, 62.3, 72.7, 78.6, 106.4, 128.8, 138.8, 152.8, 153.7, 167.6.

HRMS (ESI^+): m/z : Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 458.1566; Encontrado: 458.1575.

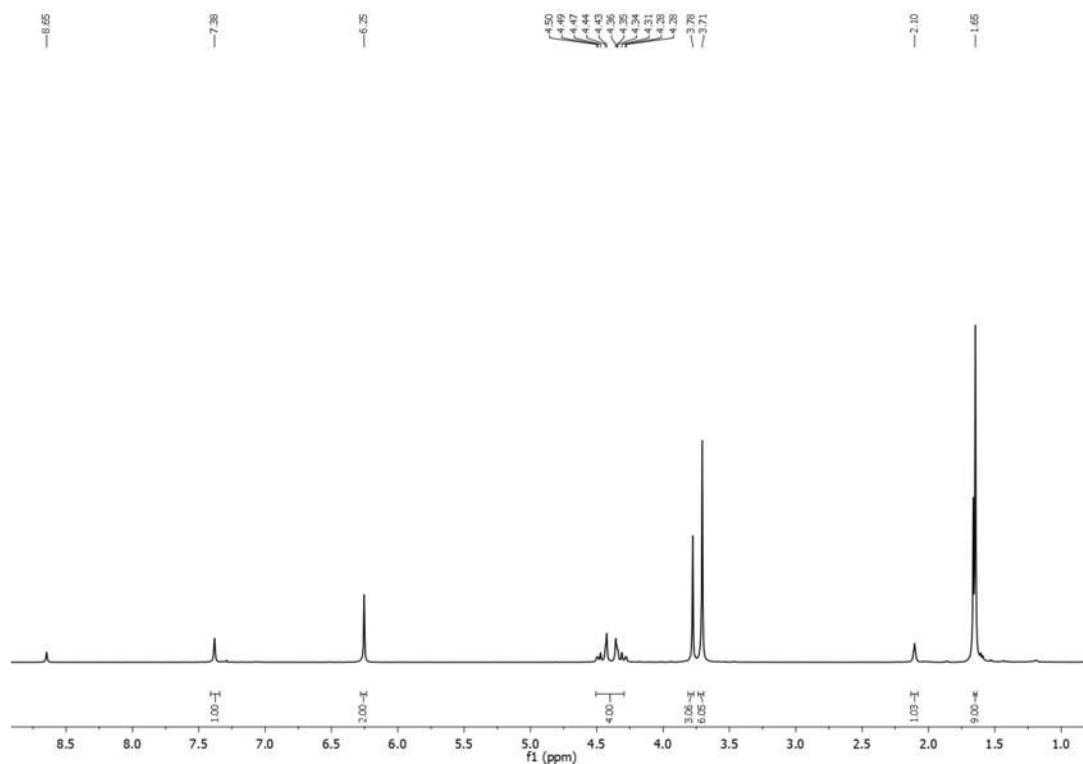


Figura 44 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado **202d**.

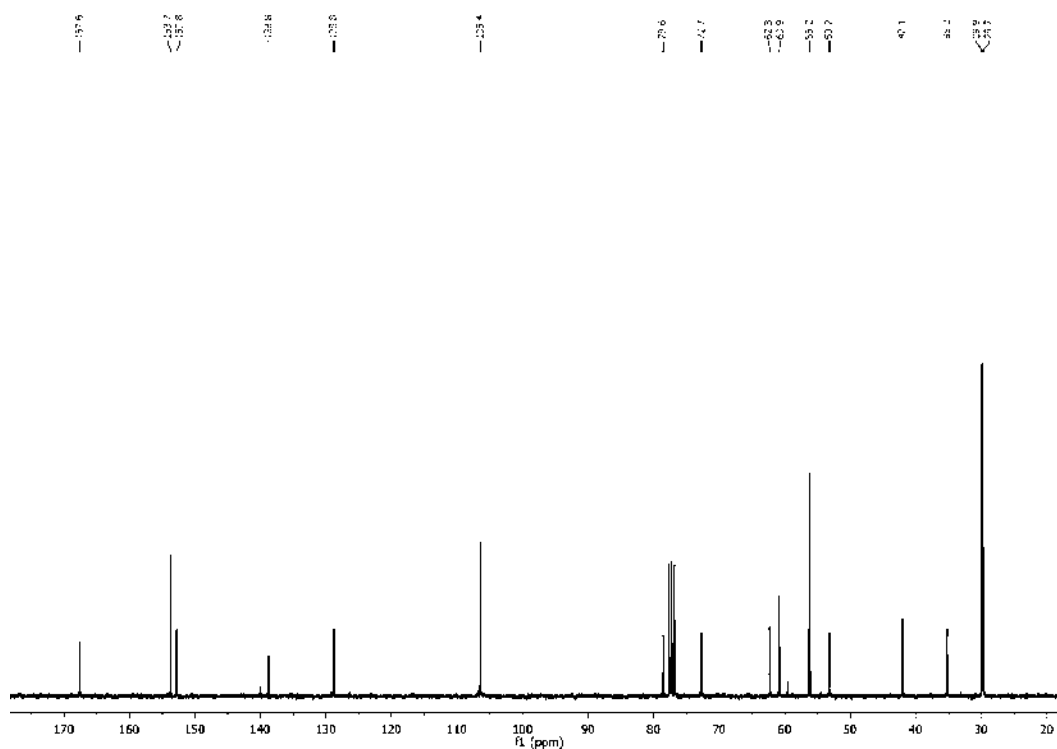


Figura 45 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202d.

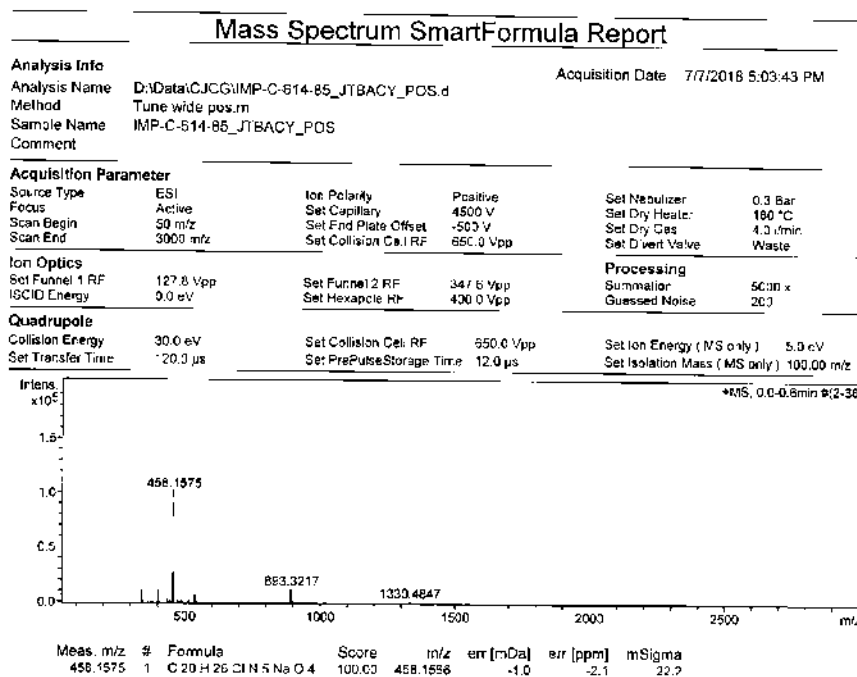
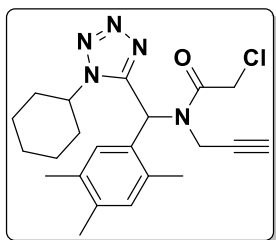


Figura 46 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202d.

2-cloro-*N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(2,4,5-trimetilfenil)metil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202e**)



La síntesis del compuesto **202e** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μ L, 0.90 mmol), 2,4,5-trimetilbenzaldehído (133 mg, 0.90 mmol), TMSN₃ (143 μ L, 1.00 mmol) y ciclohexil isonitrilo (112 μ L, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 μ L, 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μ L, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ 9 mL para obtener **202e** como aceite amarillo (rendimiento 251.7 mg, 67%). *R_f* = 0.50 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.21-1.98 (m, 10H), 2.10-2.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.33-4.49 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (s, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.7, 19.2, 19.4, 24.8, 24.8, 24.9, 25.1, 25.2, 32.2, 32.8, 33.1, 34.7, 41.8, 49.7, 58.4, 72.7, 77.9, 127.8, 130.0, 132.7, 134.8, 135.4, 138.4, 153.0, 167.1.

HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calculado para C₂₂H₂₈ClN₅Na [M+Na]⁺: 436.1875; Encontrado: 436.1827.

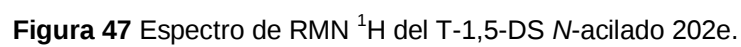


Figura 48 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202e.

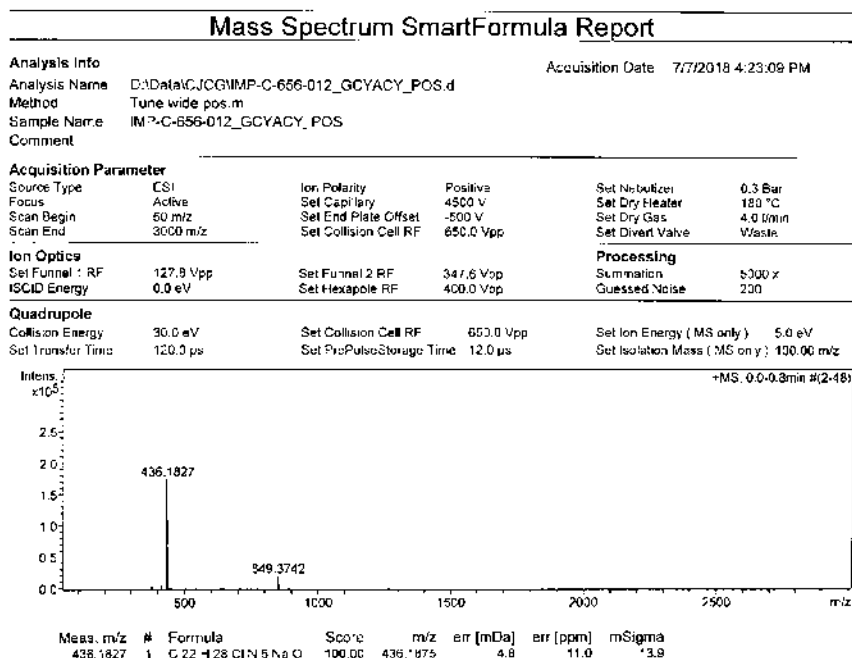
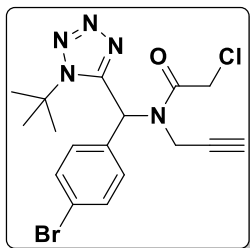


Figura 49 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202e.

N-((4-bromofenil)(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202f**)



La síntesis del compuesto **202f** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μL, 0.90 mmol), 4-bromobenzaldehído (166 mg, 0.90 mmol), TMSN₃ (143 μL, 1.00 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (102 μL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 μL, 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μL, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ 9 mL para obtener

202f como aceite amarillo (rendimiento 251.8 mg, 65%). $R_f = 0.6$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69$ (s, 9H), 2.14 (sa, 1H), 4.37-4.56 (m, 4H), 7.04-7.06 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.7, 35.1, 41.7, 52.2, 62.3, 73.0, 77.8, 123.7, 130.6, 132.3, 132.3, 152.2, 167.8$

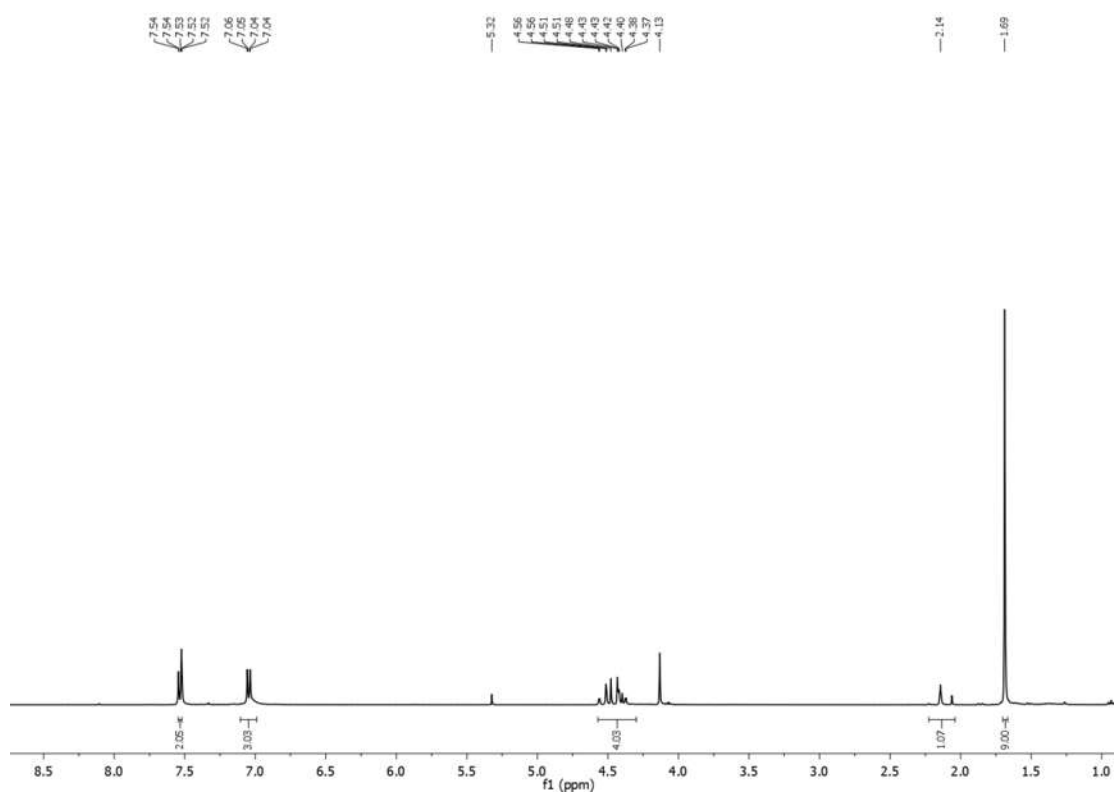


Figura 50 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202f.

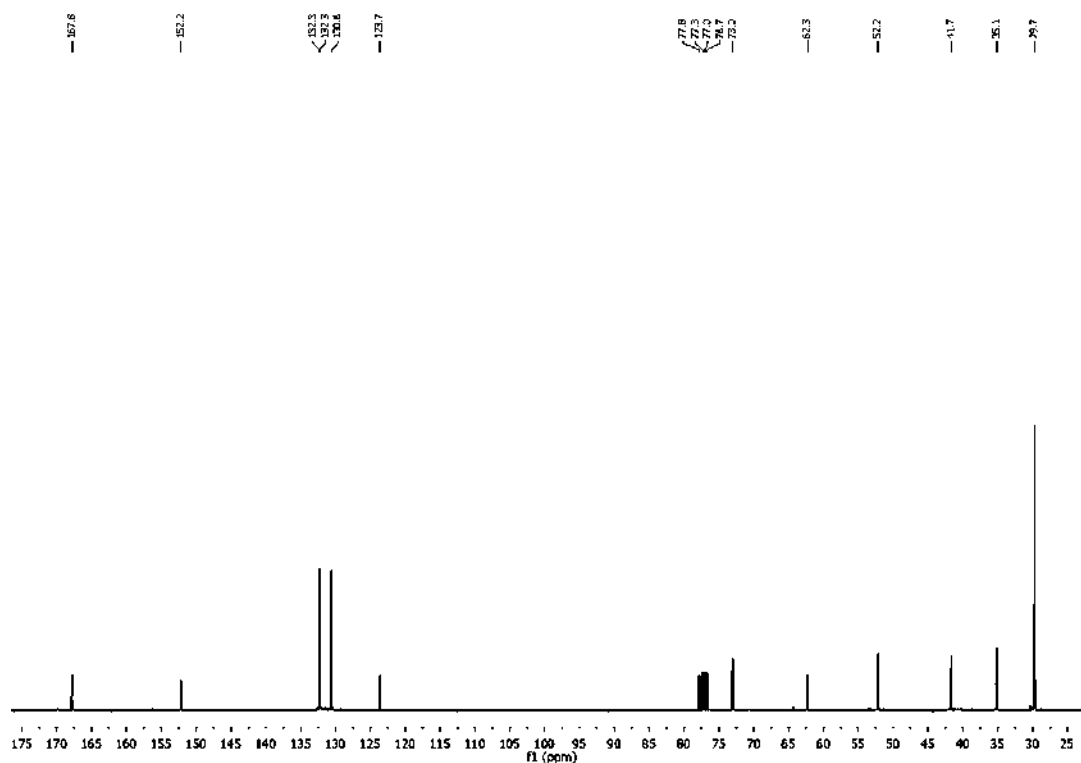
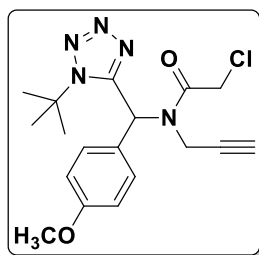


Figura 51 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado **202f**.

N-((1-(*tert*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202g**)



La síntesis del compuesto **202g** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μL , 0.90 mmol), 4-metoxibenzaldehído (109 μL , 0.90 mmol), TMSN_3 (143 μL , 1.00 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (102 μL , 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, trietilamina (190 μL , 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μL , 1.3 mmol) en CH_2Cl_2 9 mL para obtener **202g** como aceite amarillo (rendimiento 218.2 mg, 64%). $R_f=0.55$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (s, 9H), 2.10 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.33-4.56 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.8, 35.0, 42.0, 52.7, 55.2, 62.0, 72.5, 78.3, 114.4, 125.2, 130.5, 153.1, 160.2, 167.4.

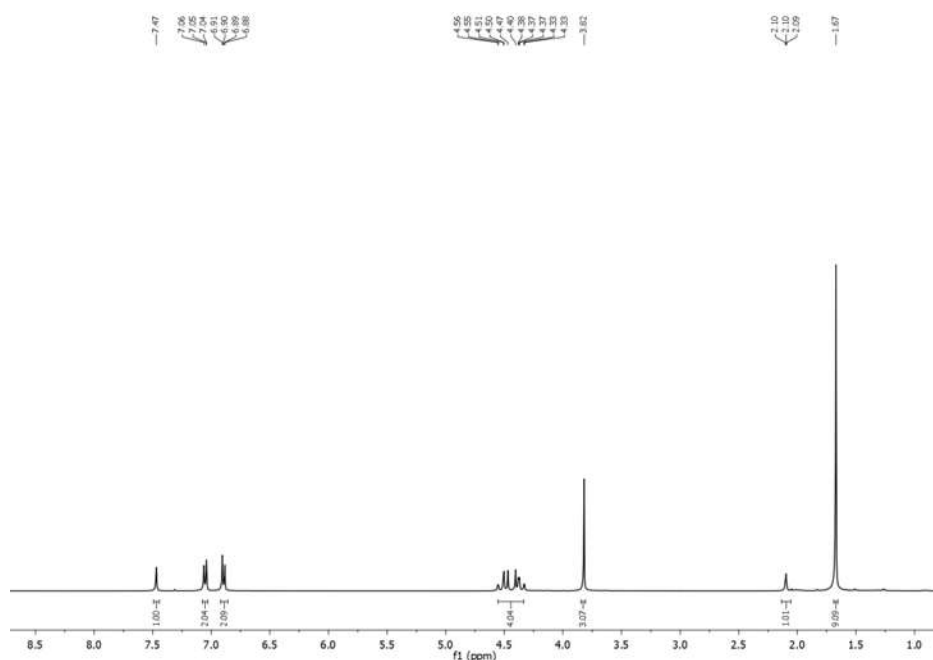


Figura 52 Espectro de RMN de ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202g.

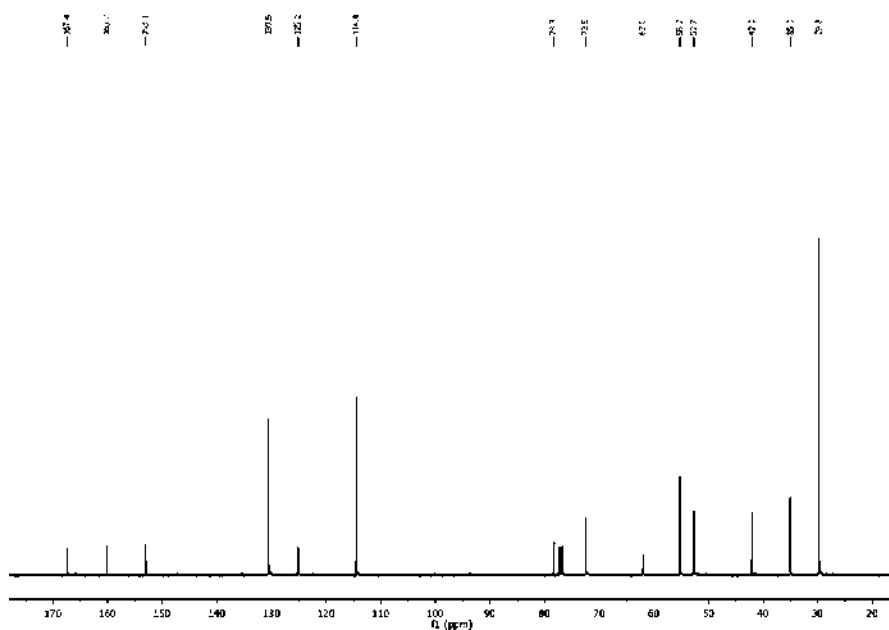
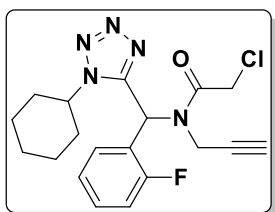


Figura 53 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202g.

2-cloro-*N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202h**)

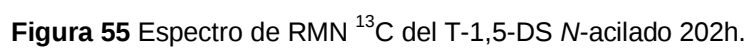
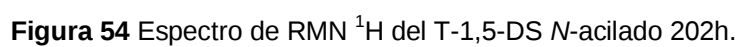


La síntesis del compuesto **202h** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μL , 0.90 mmol), 2-fluorbenzaldehído (94 μL , 0.90 mmol), TMSN_3 (143 μL , 1.00 mmol) y ciclohexil isonitrilo (112 μL , 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 μL , 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μL , 1.3 mmol) en CH_2Cl_2 9 mL para obtener **202h** como aceite amarillo (rendimiento 225.0 mg, 63%). $R_f = 0.6$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31\text{-}2.16$ (m, 10H), 2.05 (sa, 1H), 4.25-4.55 (m, 5H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6, 25.0, 32.6, 32.7, 34.7, 41.4, 45.2, 58.4, 72.7, 77.3, 116.0$ (d, $J = 20.9$ Hz), 120.5 (d, $J = 13.5$ Hz), 124.6 (d, $J = 3.6$ Hz), $129.6, 131.6$ (d, $J = 8.5$ Hz), $151.3, 161.1$ (d, $J = 250.7$ Hz), 166.9 .

HRMS (ESI $^+$): m/z: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.1311; Encontrado: 412.1320.



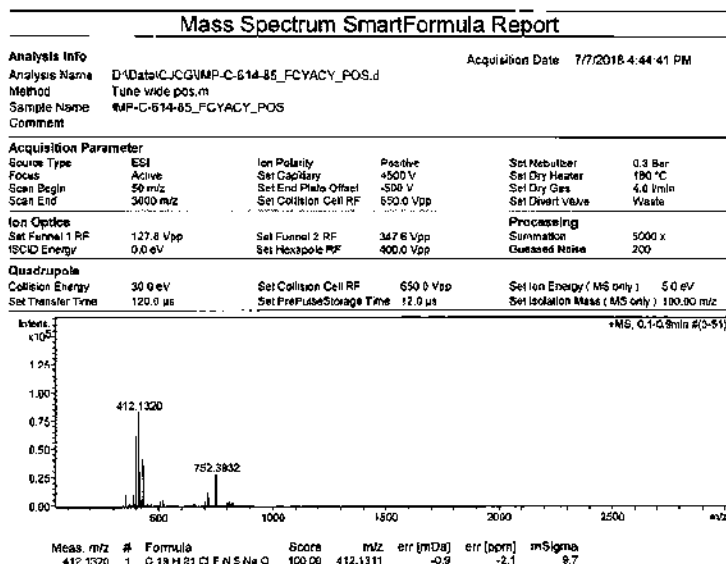
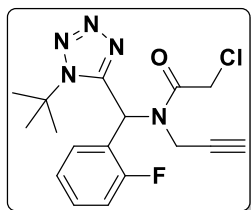


Figura 56 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202h.

N-((1-(tert-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202i**)



La síntesis del compuesto **202i** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μL, 0.90 mmol), 2-fluorobenzaldehído (94 μL, 0.90 mmol), TMSN₃ (143 μL, 1.00 mmol) y *ter* butil isonitrilo (102 μL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 μL, 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μL, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ 9 mL para obtener **202i** como aceite anaranjado (rendimiento 211 mg, 64%) *R*_f = 0.55 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (s, 9H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.34-4.42 (m, 3H), 4.61 (dd, *J* = 19.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.70 (s, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.8, 35.3, 41.7, 47.1, 62.3, 72.4, 77.5, 116.0 (d, *J* = 20.9 Hz), 121.3 (d, *J* = 13.6 Hz), 124.8 (d, *J* = 3.6 Hz), 129.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 131.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 152.4, 160.9 (d, *J* = 251.2 Hz), 166.9.

HRMS (ESI⁺): m/z: Calculado para C₁₇H₁₉ClFN₅Na [M+Na]⁺: 386.1154;
Encontrado: 386.1129.

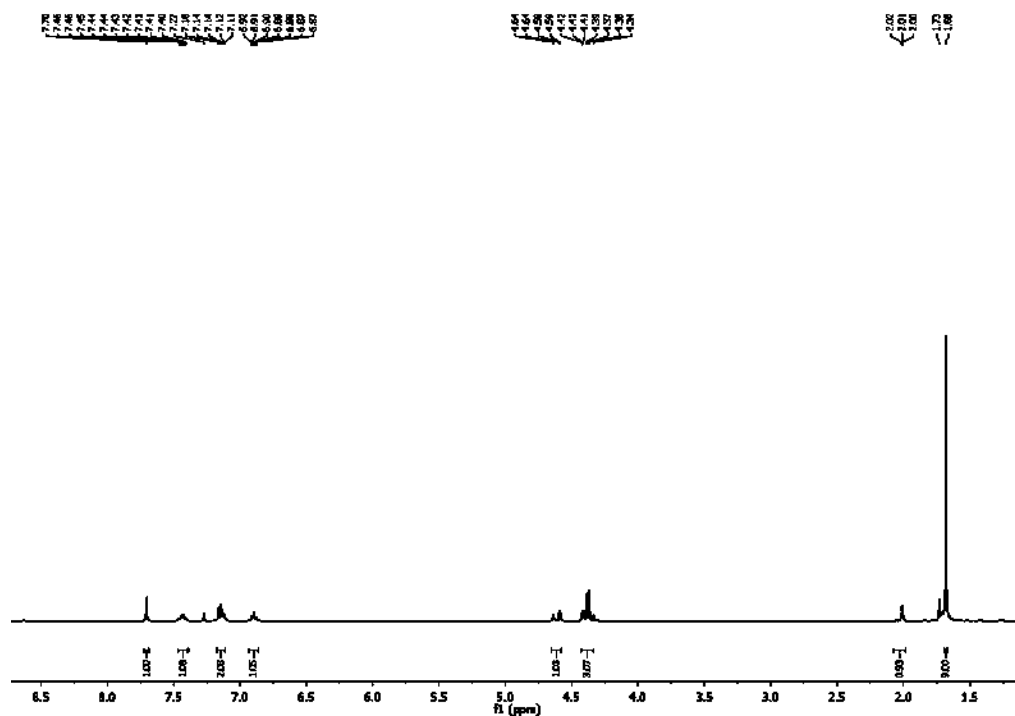


Figura 57 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202i.

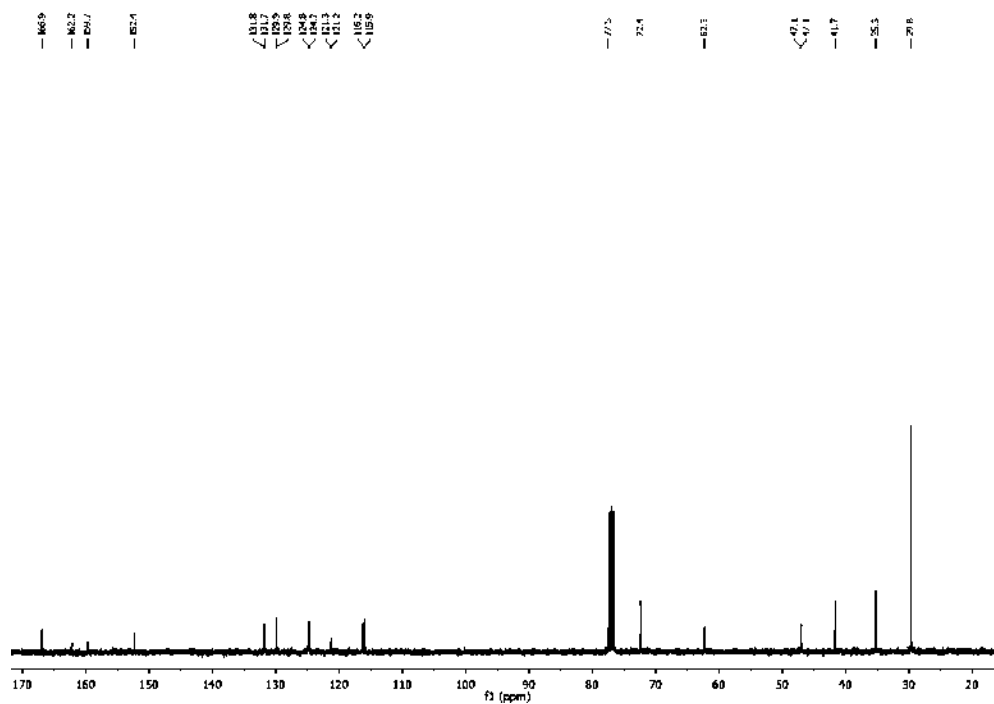


Figura 58 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202i.

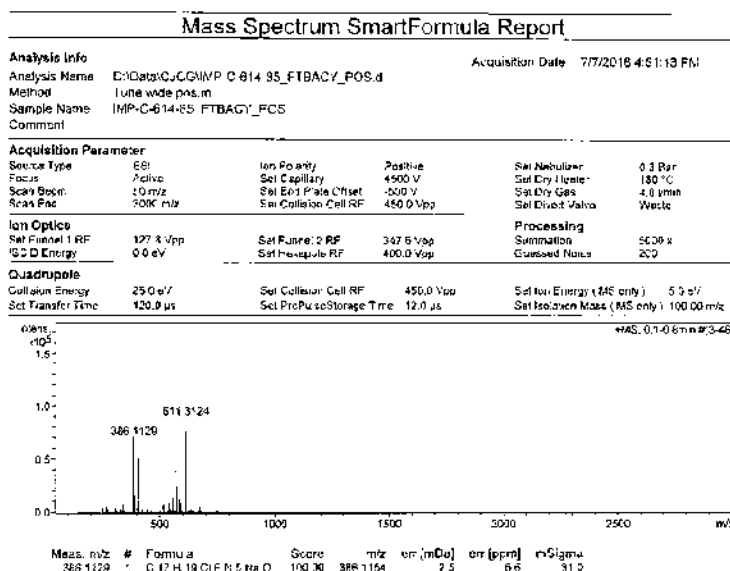
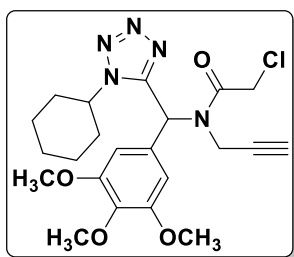


Figura 59 Espectro de ^1H HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202i.

2-cloro-*N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(3,4,5-trimetoxil)metil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202j**)



La síntesis del compuesto **202j** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 μL , 0.90 mmol), 3, 4,5-trimetoxibenzaldehído (176 mg, 0.90 mmol), TMSN_3 (143 μL , 1.00 mmol) y ciclohexil isonitrilo (112 μL , 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 μL , 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 μL , 1.3 mmol) en CH_2Cl_2 9 mL para obtener **202j** como aceite anaranjado (rendimiento 302.4 mg, 72%). R_f = 0.60 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.28-2.15 (m, 10H), 2.12-2.15 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.26-4.48 (m, 5H) 6.49 (s, 2H), 7.21 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.7, 25.1, 25.1, 32.8, 34.6, 41.6, 50.8, 56.2, 58.4, 60.9, 73.0, 78.2, 106.0, 128.1, 138.7, 151.7, 153.6, 167.6.

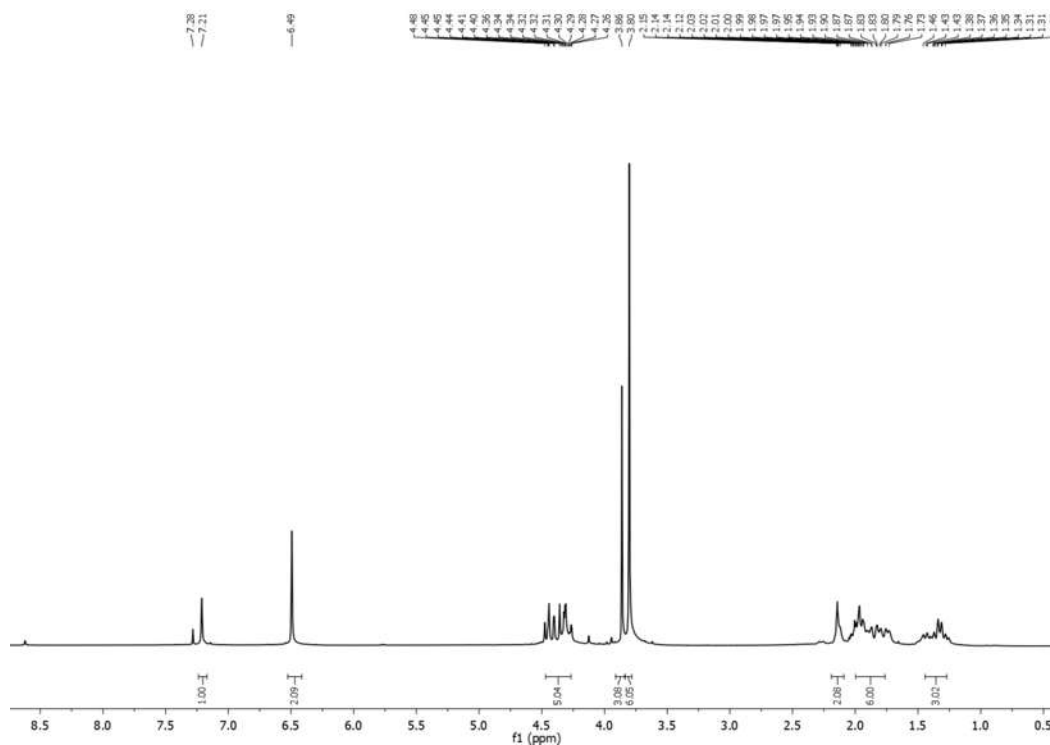


Figura 60 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202j.

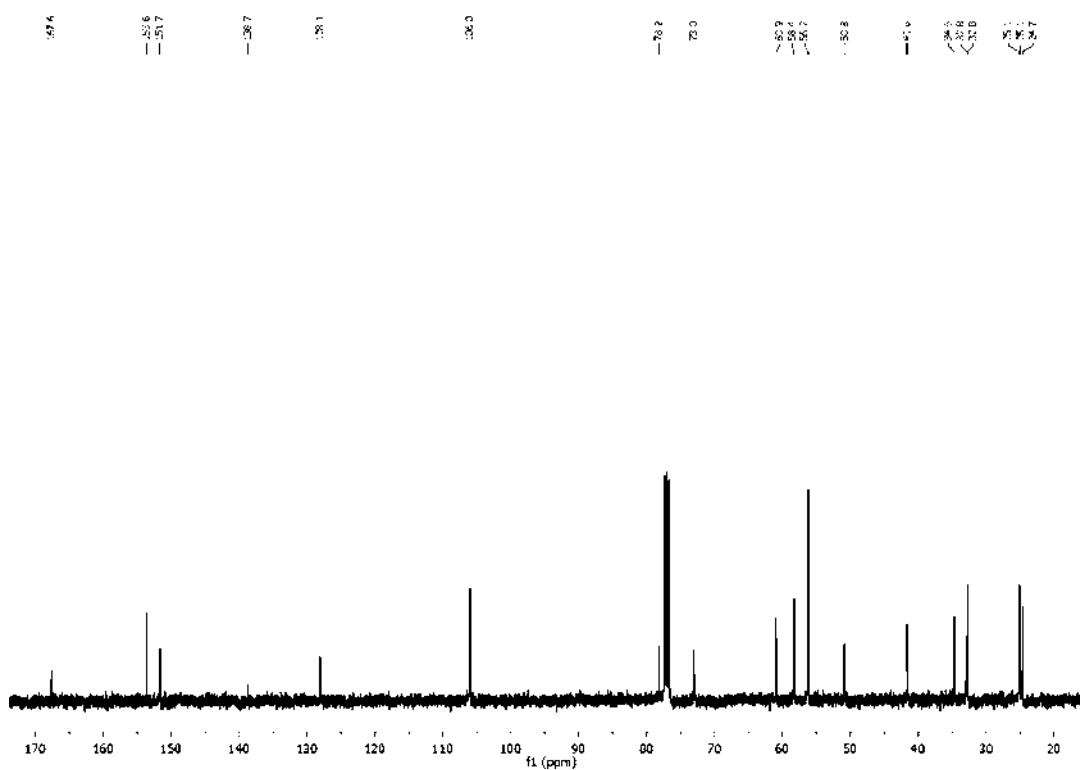


Figura 61 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202j.

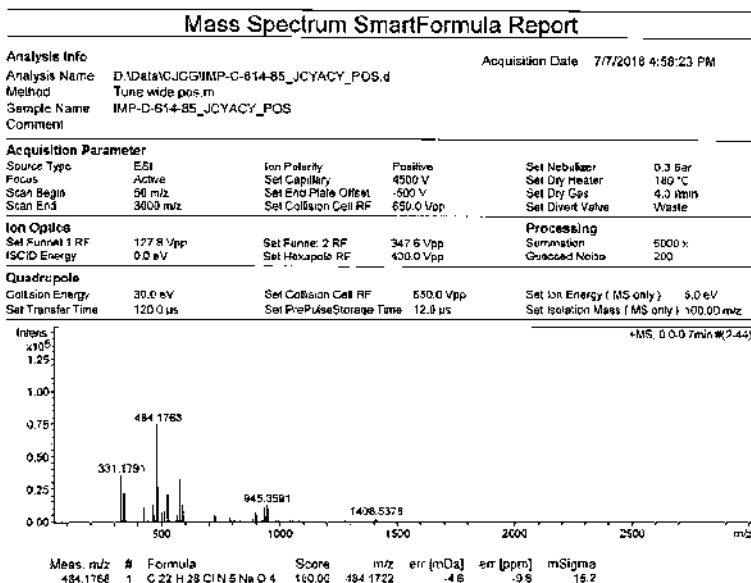
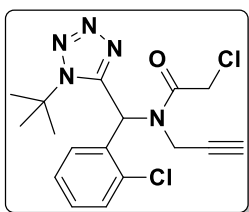


Figura 62 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202j.

N-((1-(tert-butyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-clorofenil)metil)-2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**202k**)



La síntesis del compuesto **202k** se llevó con base al procedimiento general PG-1.3: Se utilizó propargilamina (58 µL, 0.90 mmol), 2-clorobenzaldehído (101 µL, 0.90 mmol), TMSN₃ (143 µL, 1.00 mmol) y *ter* butil isonitrilo (102 µL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción tal cual para la siguiente reacción. Trietilamina (190 µL, 1.5 mmol), cloruro de cloroacetilo (94 µL, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ 9 mL para obtener **202k** como aceite amarillo (rendimiento 235.4 mg, 68%). *R*_f = 0.57 Hexano-AcOEt 7:3 v/v

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 9H), 2.02 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.34-4.55 (m, 4H). 6.87 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.6, 35.3, 41.6, 50.9, 62.3, 72.4, 77.1, 127.4, 130.3, 130.6, 131.1, 131.3, 135.5, 152.8, 166.9.

HRMS (ESI $^+$): m/z : Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 402.0859; Encontrado: 402.0850.

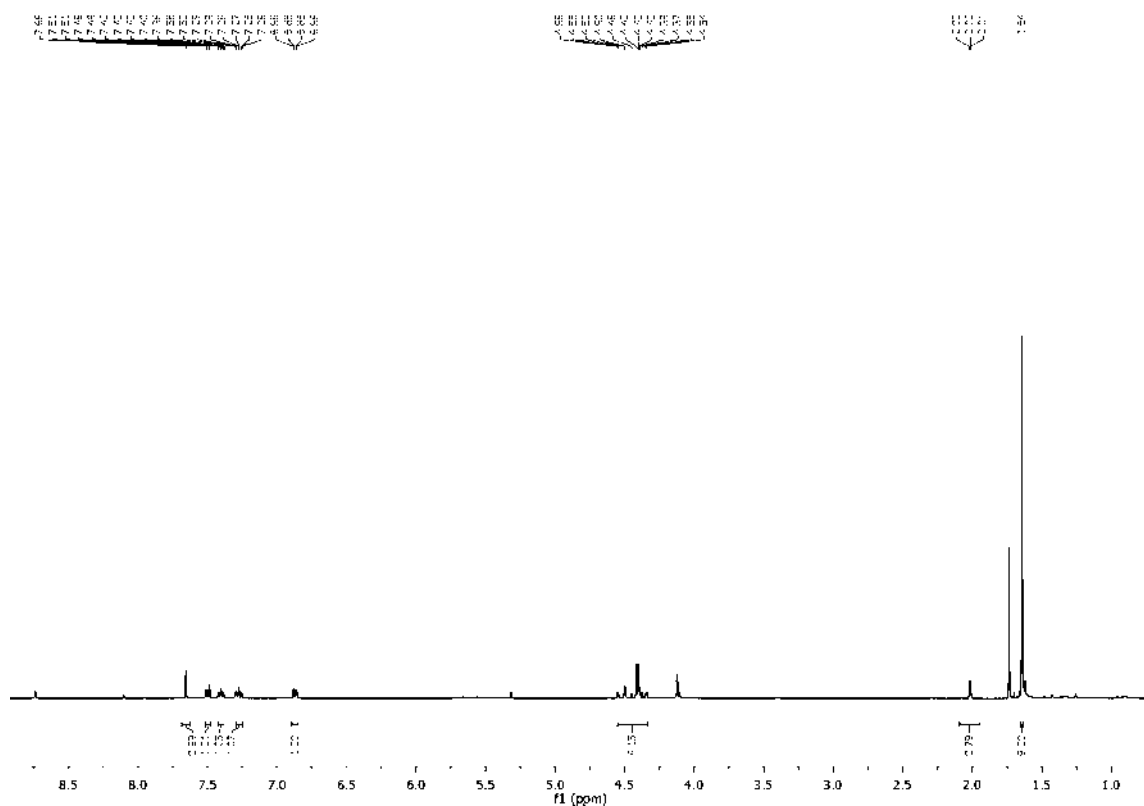


Figura 63 Espectro de RMN ^1H del T-1,5-DS *N*-acilado 202k.

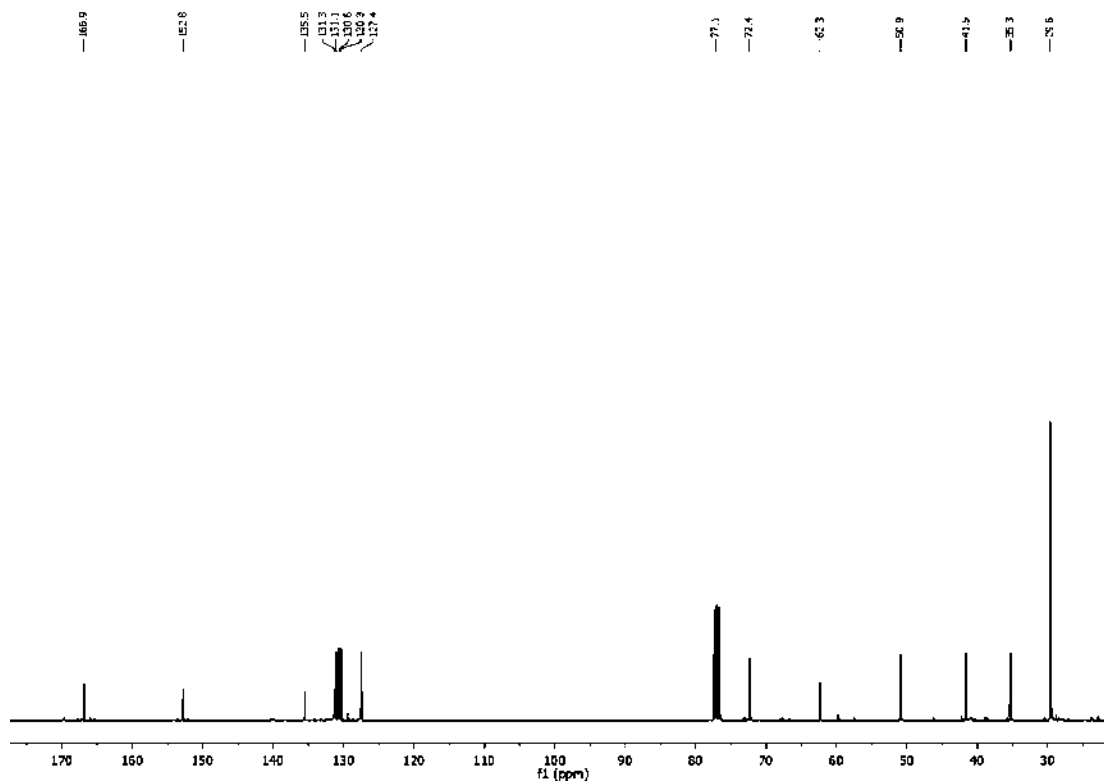


Figura 64 Espectro de RMN ^{13}C del T-1,5-DS *N*-acilado 202k.

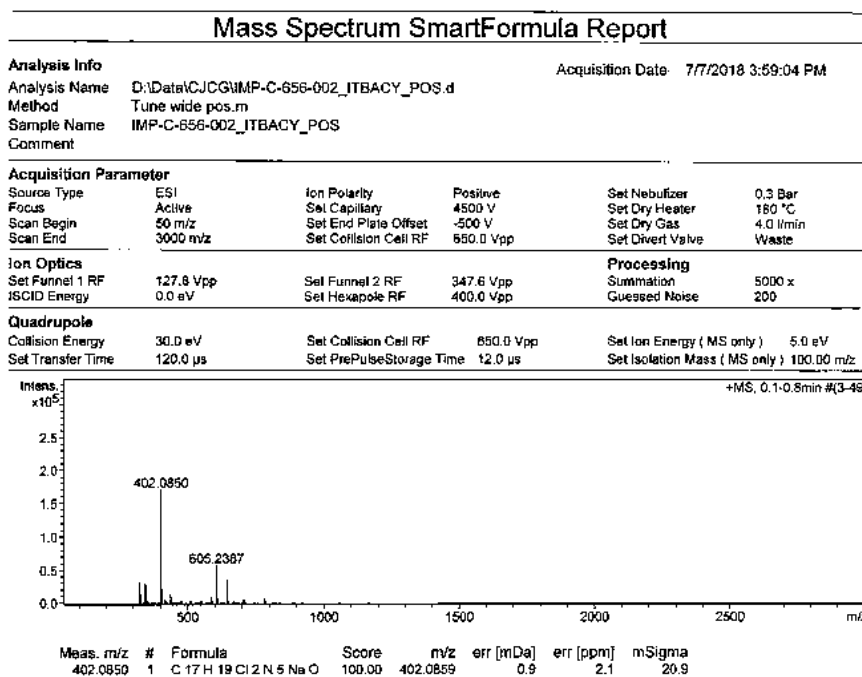


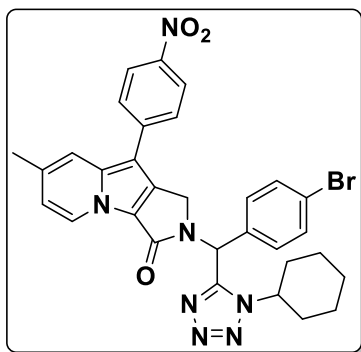
Figura 65 Espectro de HRMS del T-1,5-DS *N*-acilado 202k.

Procedimiento general (PG-2) para la síntesis de los T-1,5-DS-indolizina 207a-k (Etapa 2)

En un matraz balón, el compuesto *N*-acilado **202a-k** (1.0 equiv.) se disolvió en EtOH (0.1M) y después se añadió 4-metilpiridina (1.5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 24 h o la formación de producto via TLC. Después se adicionó éter etílico (10 mL) hasta formar una suspensión y se decantó, el crudo de reacción se llevó a evaporación bajo presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción (1.0 equiv.) se disolvió en THF:DIPA (1:1, 3 mL) bajo atmosfera de argón y se agitó por 10 minutos. Después, se añadieron 1-iodo-4-nitrobenceno (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv.), Cul (0.08 equiv.), PPh₃ (0.08 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, al crudo de reacción se adicionó AcOEt (5 mL) y se lavó con H₂O (2*5 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con (2*5 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para llevar a cabo la purificación por cromatografía en columna Hexano:AcOEt 7:3 (v/v) y obtener la indolizinas **207a-k**.

Síntesis y caracterización de los T-1,5-DS-indolizina (2).

2-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207a**)



La síntesis del compuesto **207a** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202a** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 µL, 0.1mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-

nitrobencono (33 mg, 1.2 mmol), Pd(OAc)₂ (1.2 mg, 0.05 mmol), CuI (1.7 mg, 0.08 mmol), PPh₃ (2.3 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207a** como sólido de color anaranjado (rendimiento 23.2 mg, 33%). R_f = 0.5 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-2.19 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 4.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 5.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 24.7, 25.1, 32.8, 32.9, 44.3, 48.0, 58.5, 106.2, 115.6, 116.5, 119.0, 123.4, 124.5, 125.4, 126.6, 129.4, 129.9, 132.5, 133.8, 135.2, 137.3, 138.1, 141.3, 144.9, 152.2, 161.0.

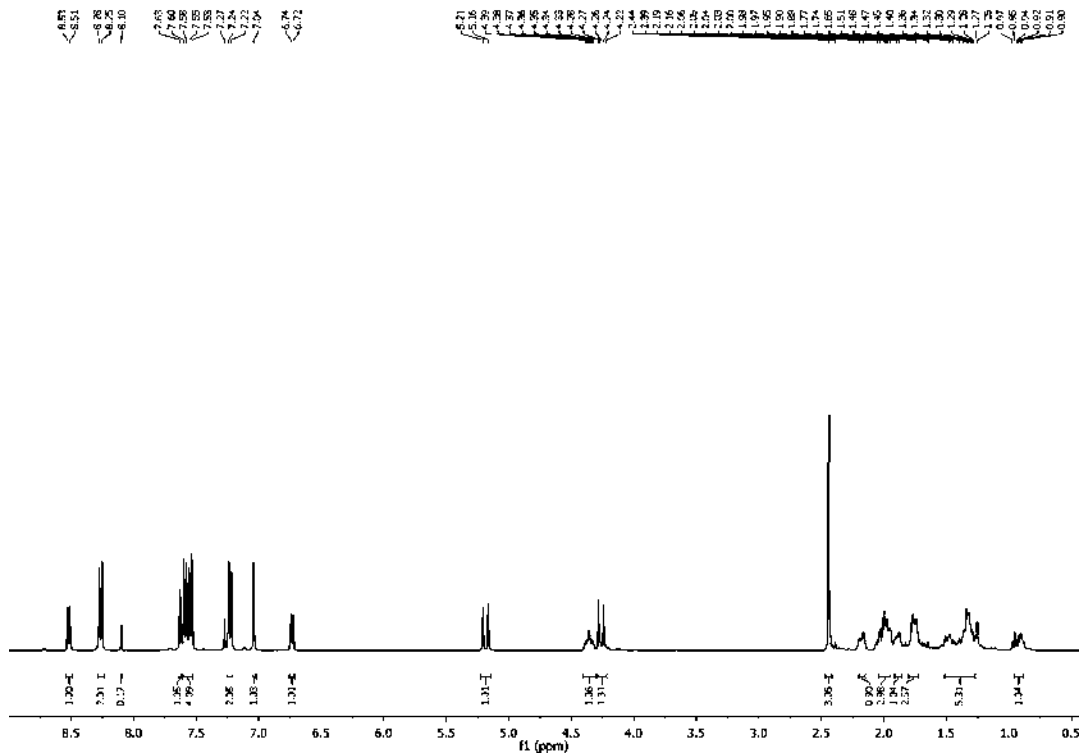


Figura 66 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina 207a.

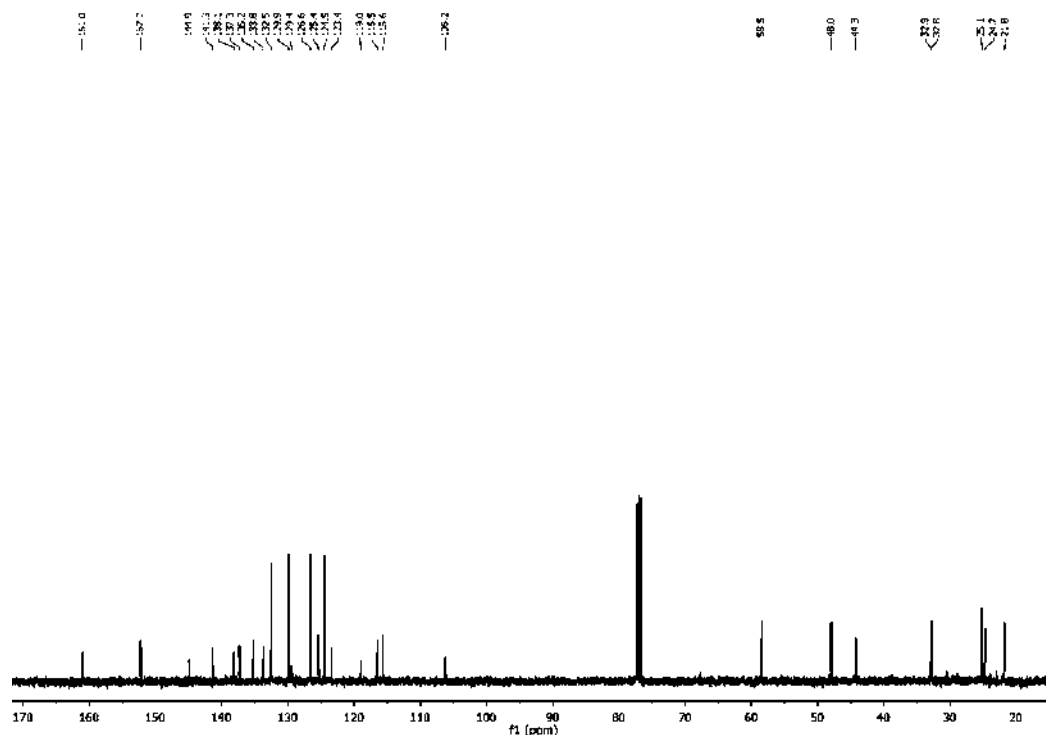
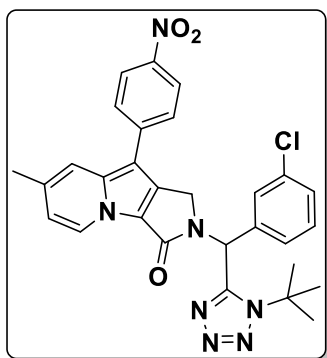


Figura 67 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina **207a**.

2-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3-clorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207b**)



La síntesis del compuesto **207b** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202b** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (39 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5 mg, 0.05

mmol), CuI (2.0 mg, 0.08 mmol), PPh₃ (3.0 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207b** como un sólido de color anaranjado (rendimiento 29.0 mg, 40%). R_f=0.56 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 4.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.28 (sa, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (sa, 1H) 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 30.1, 44.9, 49.5, 62.0, 106.2, 115.6, 116.5, 119.0, 124.5, 125.4, 126.4, 126.6, 128.4, 129.3, 130.6, 135.1, 135.4, 137.4, 137.6, 138.1, 141.4, 144.9, 152.8, 161.1.

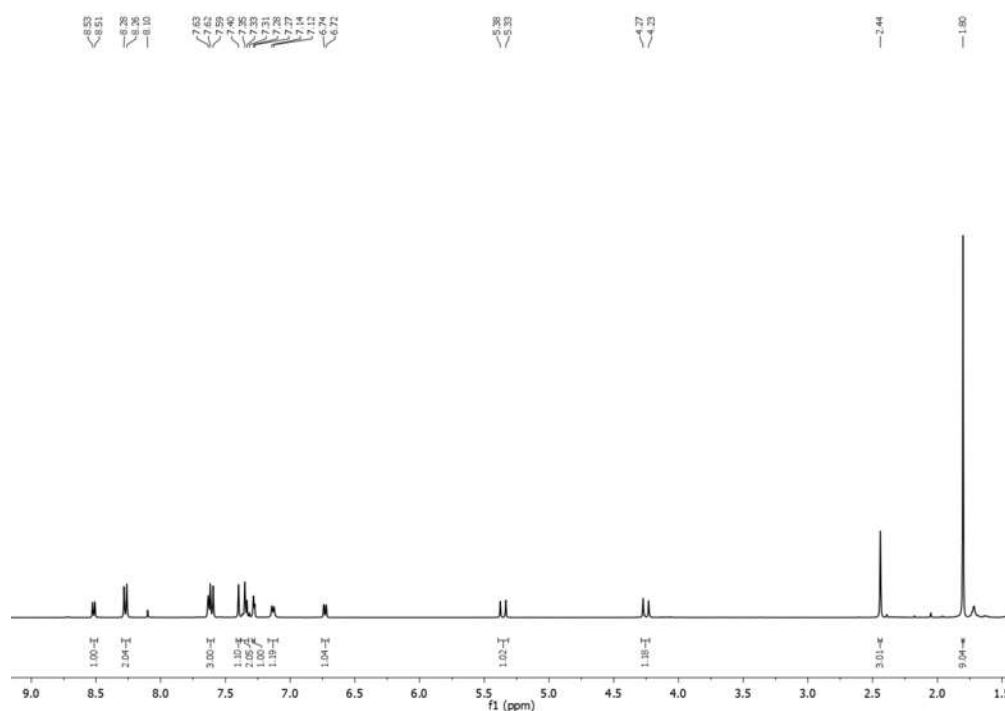


Figura 68 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina 207b.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25-2.19 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 5.19 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 24.7, 25.1, 25.1, 32.8, 32.9, 44.3, 47.9, 58.5, 106.2, 115.6, 116.5, 118.9, 124.5, 125.4, 126.3, 126.6, 128.3, 129.4, 129.4, 130.6, 135.2, 135.4, 136.8, 137.3, 138.1, 141.3, 145.0, 152.1, 161.0.

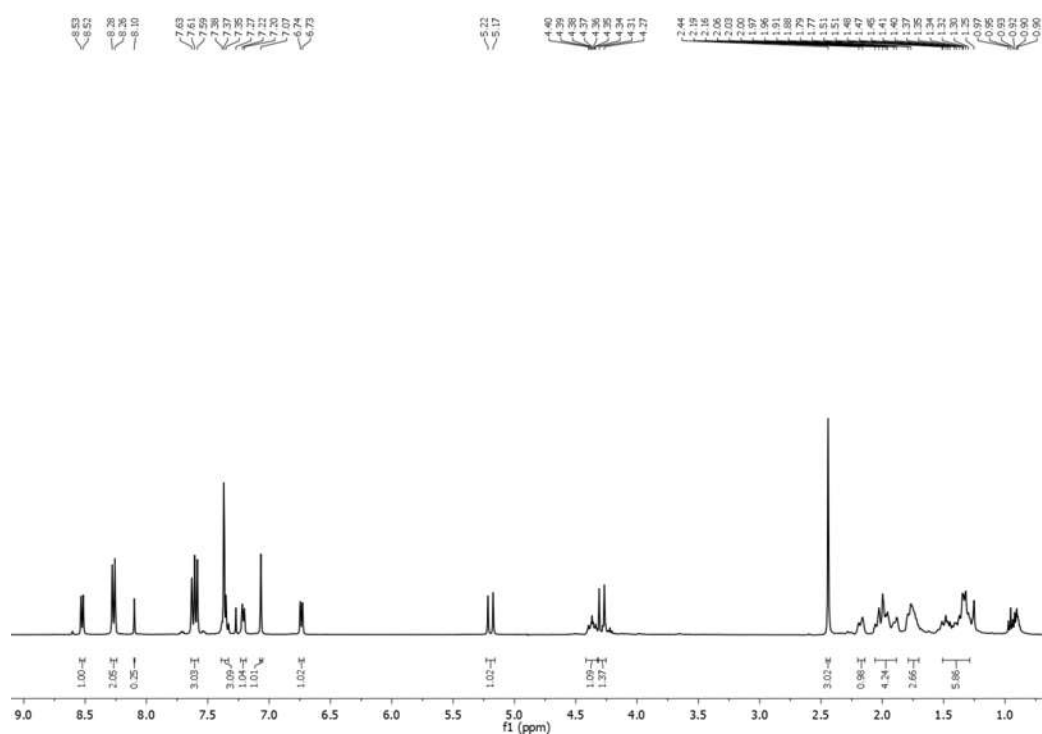


Figura 70 Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207c.

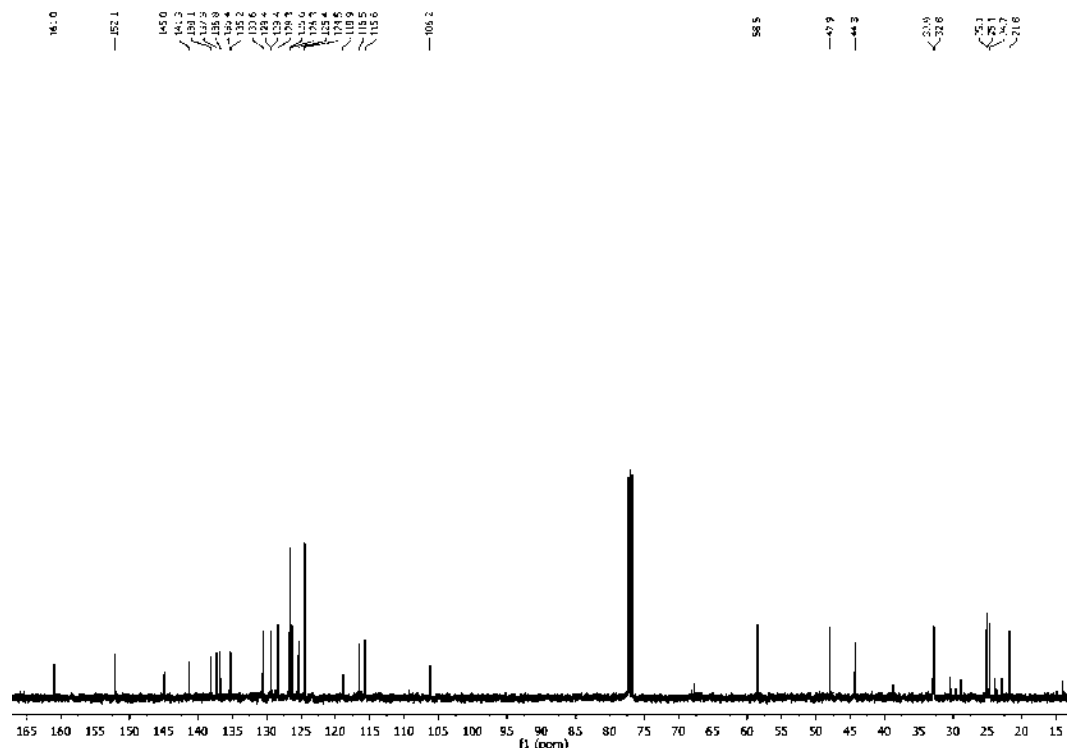
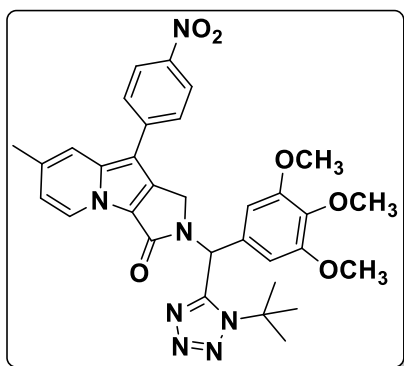


Figura 71 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207c.

2-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207d**)



La síntesis del compuesto **207d** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202d** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (34 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3 mg, 0.05 mmol), CuI (1.7 mg, 0.08

mmol), PPh₃ (2.4 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207d** como un sólido anaranjado (rendimiento 34.0 mg, 49%). R_f = 0.56 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46-7.69 (m, 3H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 30.0, 45.0, 50.3, 56.3, 60.8, 62.0, 105.5, 115.5, 116.5, 124.5, 125.3, 126.7, 128.4, 128.5, 130.6, 132.0, 132.1, 135.0, 137.5, 138.0, 141.5, 144.9, 153.3, 153.8, 161.1.

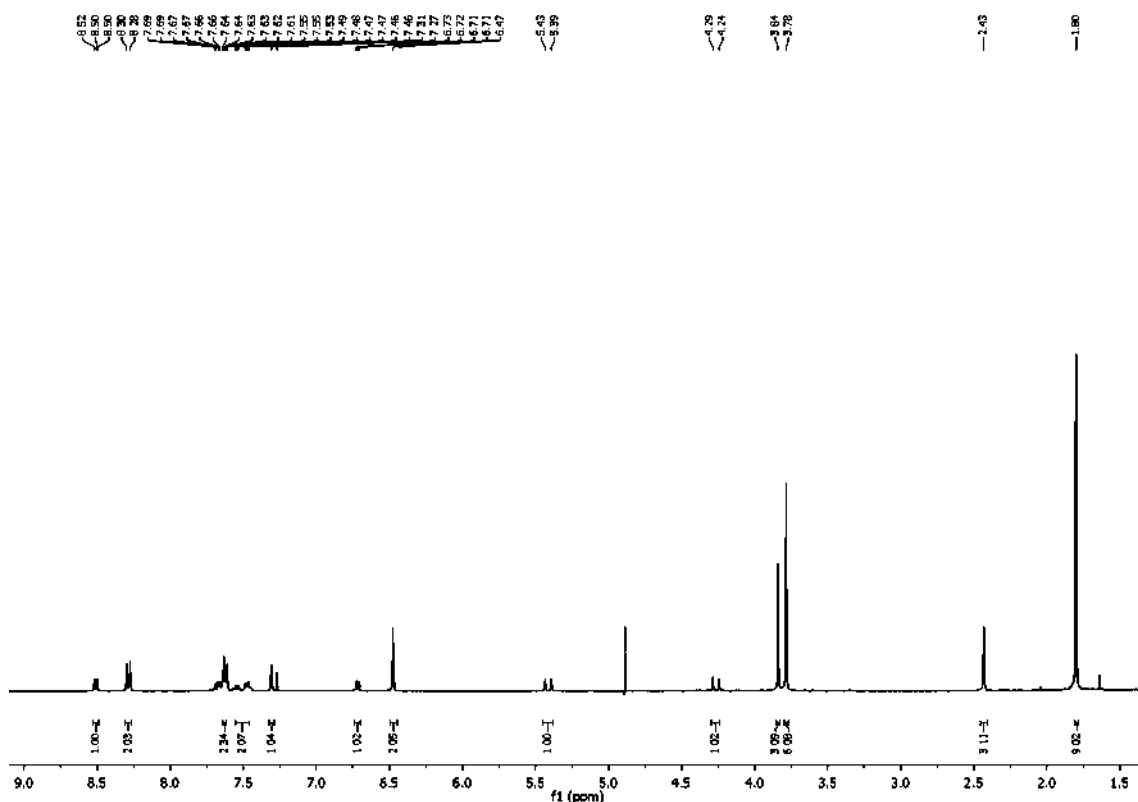


Figura 72 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina 207d.

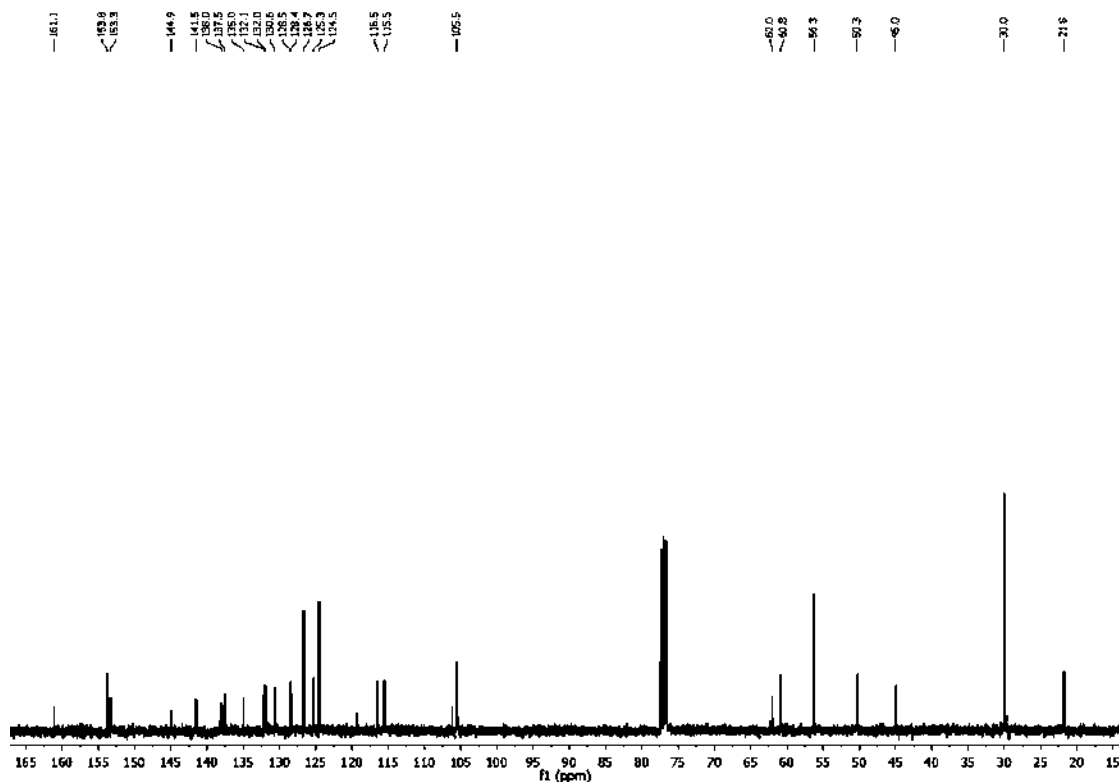
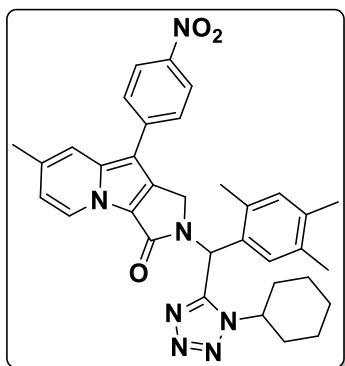


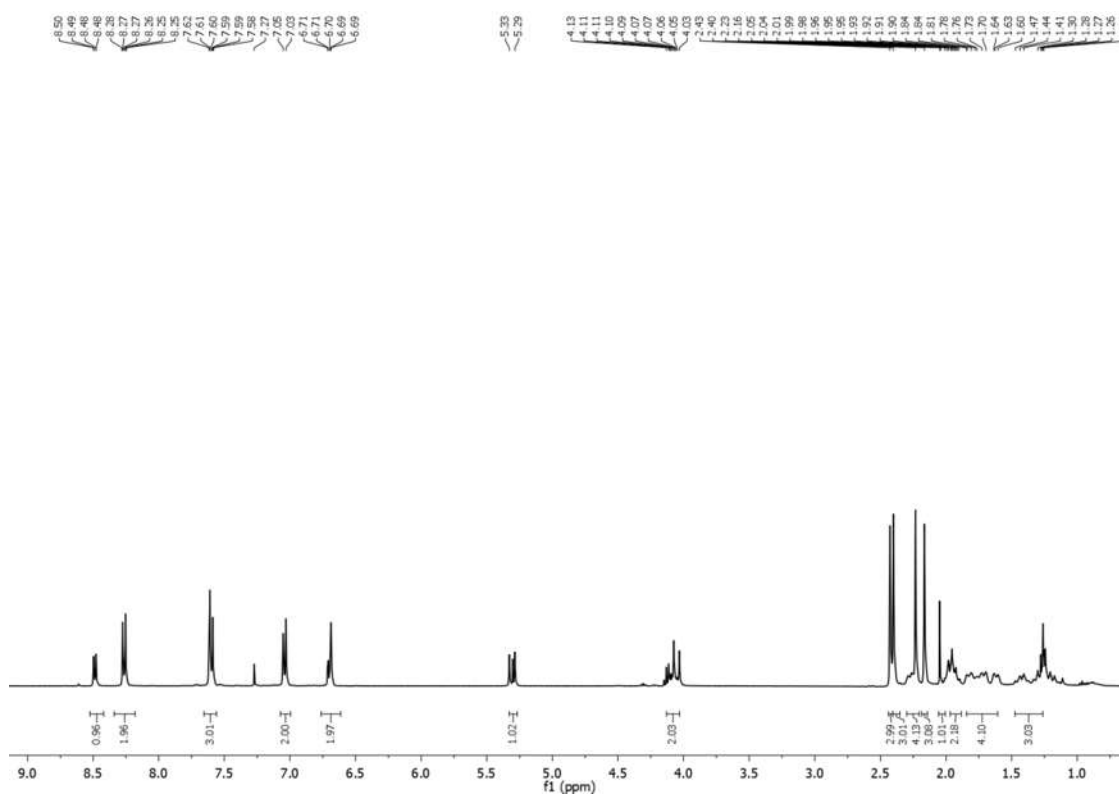
Figura 73 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207d.

2-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(2,4,5-trimetilfenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizina-3-ona (**207e**)



La síntesis del compuesto **207e** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202e** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenzono (36 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3 mg, 0.05 mmol), CuI (1.8 mg, 0.08 mmol), PPh_3 (2.5 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207e** como polvo anaranjado (rendimiento 32.0 mg, 45%). $R_f=0.46$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.6, 19.3, 21.8, 24.7, 25.2, 25.3, 32.1, 32.9, 44.7, 46.5, 58.4, 106.1, 115.4, 116.4, 119.5, 124.5, 125.3, 126.6, 129.4, 129.5, 132.8, 134.0, 134.8, 134.9, 137.3, 137.9, 137.9, 141.6, 144.8, 153.8, 160.8.



124

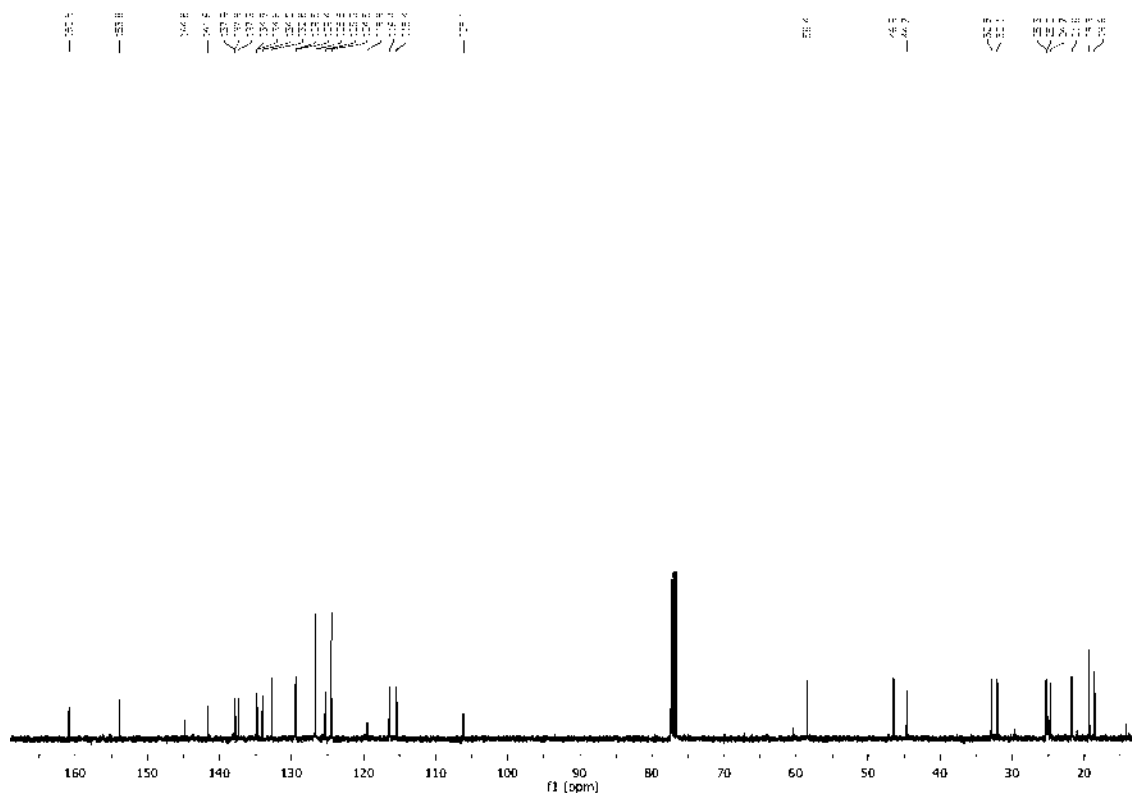
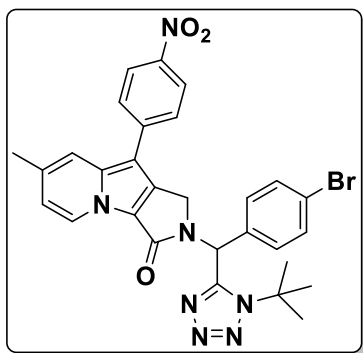


Figura 75 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207e.

2-((4-bromofenil)(1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizina-3-ona (**207f**)



La síntesis del compuesto **207f** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202f** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (35 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3 mg, 0.05 mmol), CuI (1.8 mg, 0.08 mmol), PPh_3 (2.5 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207f** como un sólido de color anaranjado (rendimiento 18.0 mg, 26%). $R_f=0.60$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.79 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 30.0, 44.8, 49.5, 62.0, 106.2, 115.6, 116.5, 119.0, 123.3, 124.5, 125.3, 126.6, 130.0, 132.5, 134.4, 135.1, 137.5, 138.1, 141.4, 144.9, 152.9, 161.1.

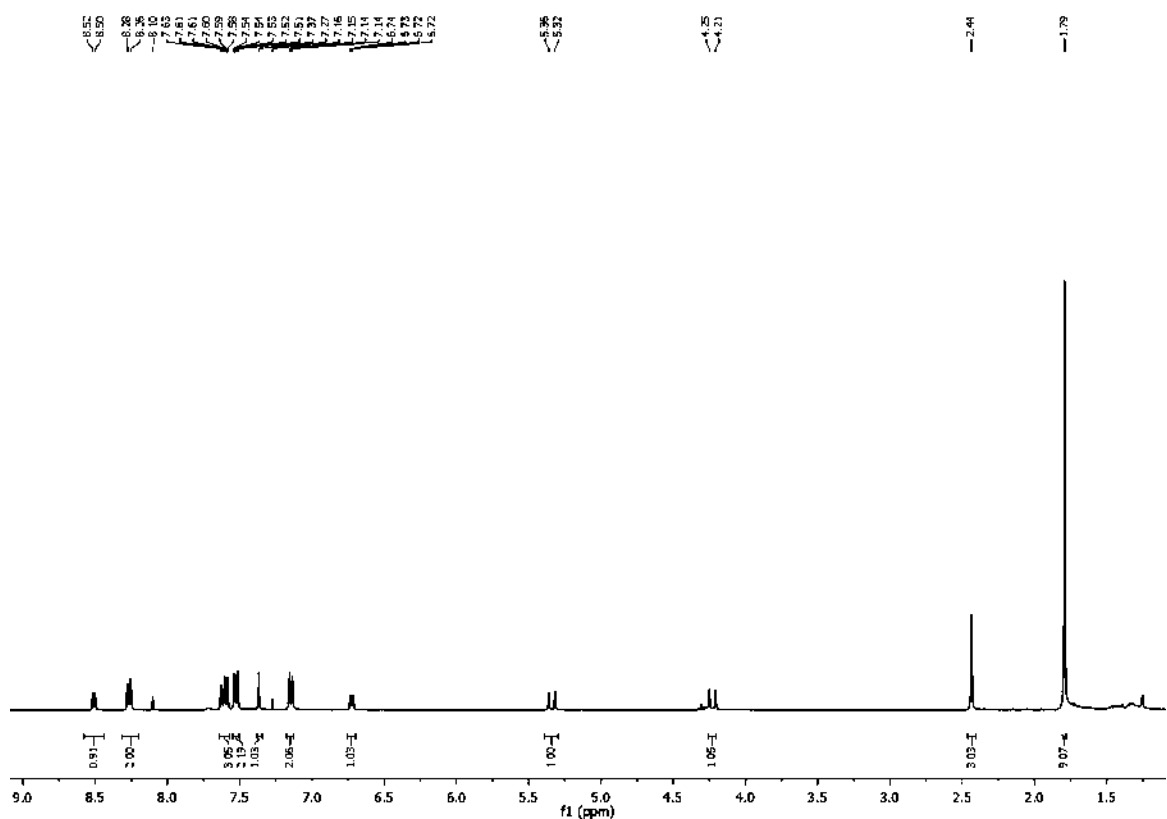


Figura 76 Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207f.

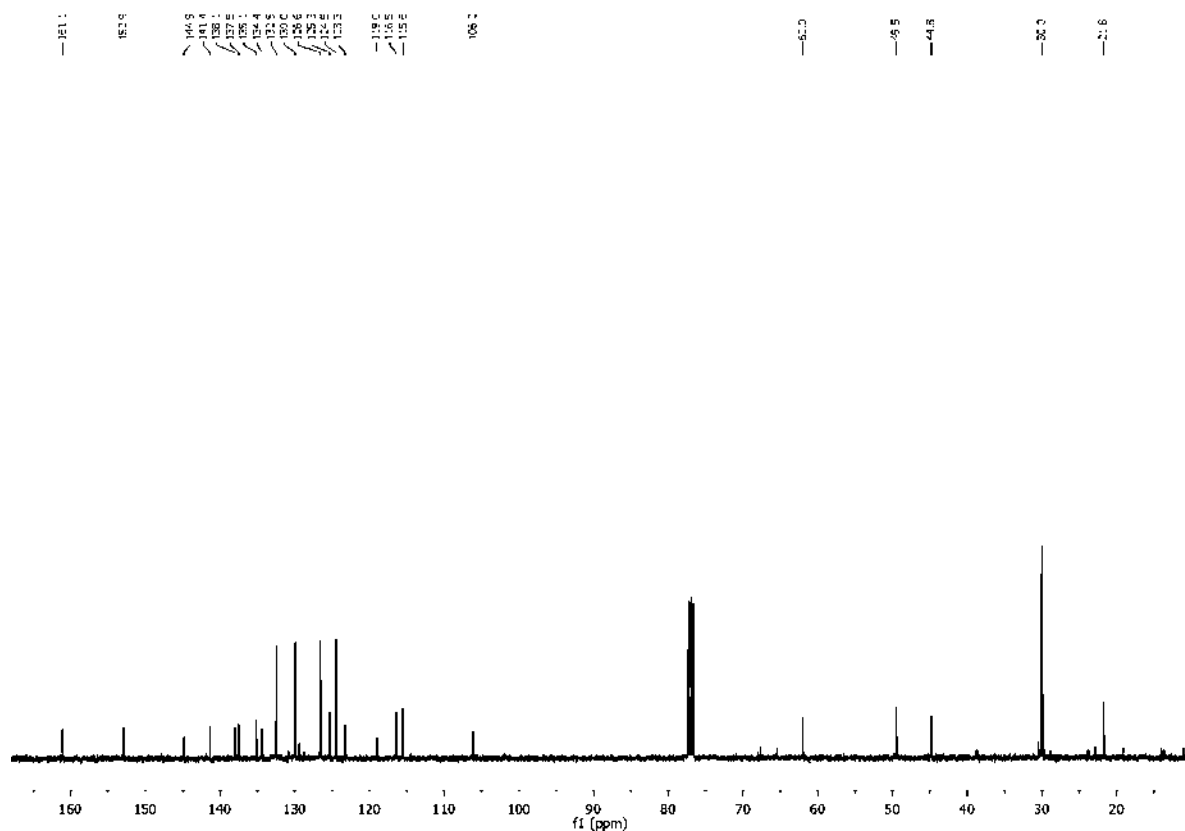
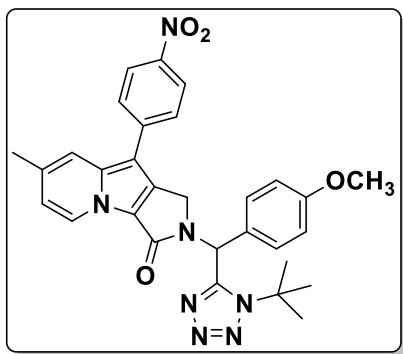


Figura 77 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207f.

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



La síntesis del compuesto **207g** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202g** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (39 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5 mg, 0.05 mmol), CuI (2.0 mg, 0.08 mmol), PPh_3 (2.8 mg, 0.08 mmol)

en THF:DIPA 1:1 3 mL para obtener **207g** como polvo anaranjado (rendimiento 15.4 mg, 21%). $R_f=0.55$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.78 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (sa, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 30.0, 45.0, 49.8, 55.3, 61.9, 106.0, 114.6, 115.4, 116.4, 119.4, 124.5, 125.3, 126.5, 127.1, 129.7, 134.9, 137.6, 137.9, 141.6, 144.8, 153.7, 159.9, 161.1.

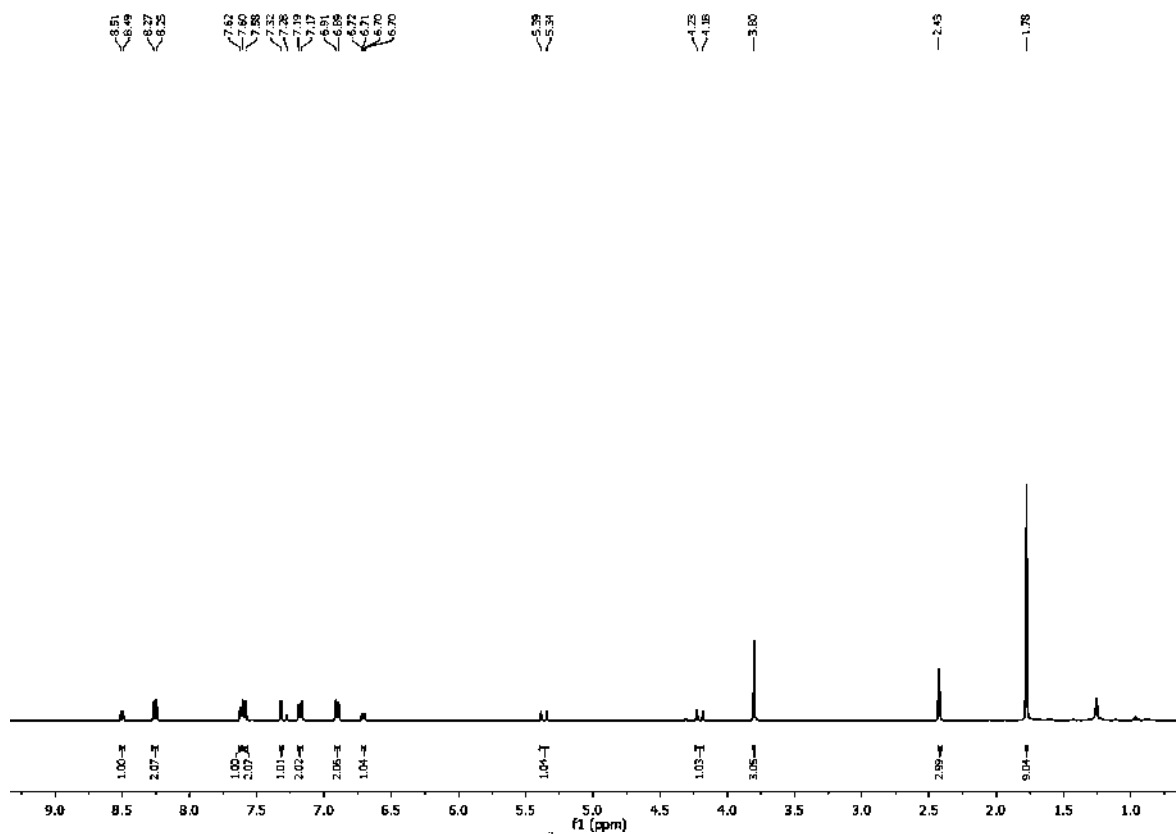


Figura 78 Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207g.

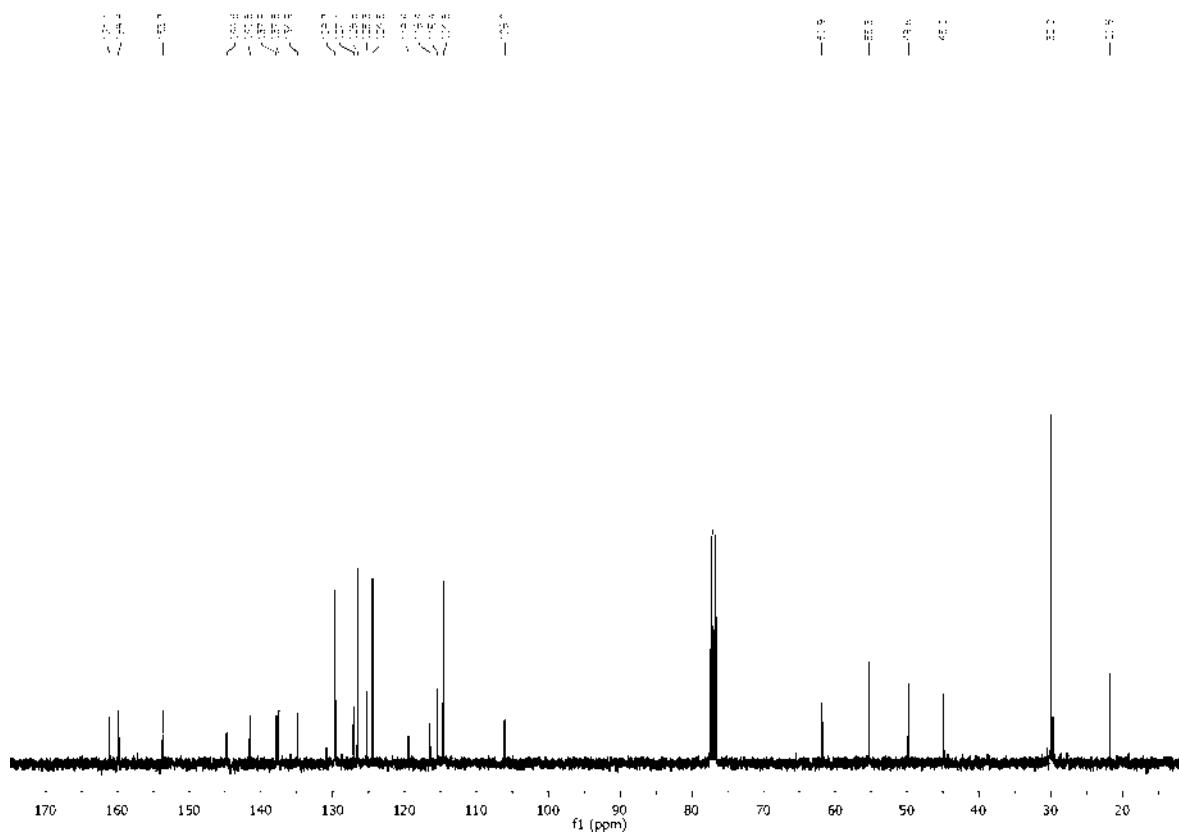
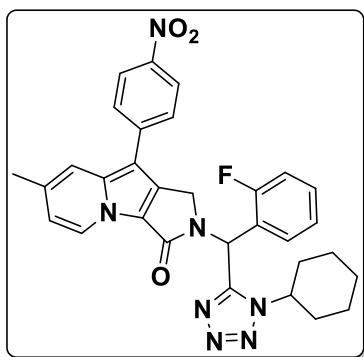


Figura 79 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina **207g**.

2-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207h**)



La síntesis del compuesto **207h** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202h** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (38 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.4 mg,

0.05 mmol), CuI (2.0 mg, 0.08 mmol), PPh₃ (2.7 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1, 3 mL para obtener **207h** como un sólido de color anaranjado (rendimiento 25.0 mg, 34%). R_f=0.48 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43-2.20 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 4.27-4.33 (m, 2H), 5.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 24.7, 25.1, 32.6, 32.8, 42.8, 42.9, 44.6, 58.5, 106.1, 115.5, 116.4 (d, J = 21.2 Hz), 116.4, 119.2, 121.8 (d, J = 13.6 Hz), 124.5, 124.8 (d, J = 3.7 Hz), 125.4, 126.6, 129.4, 129.9 (d, J = 2.4 Hz), 131.4 (d, J = 8.3 Hz), 135.1, 137.1, 138.0, 141.5, 144.8, 152.5, 160.3 (d, J = 250.5 Hz), 160.6.

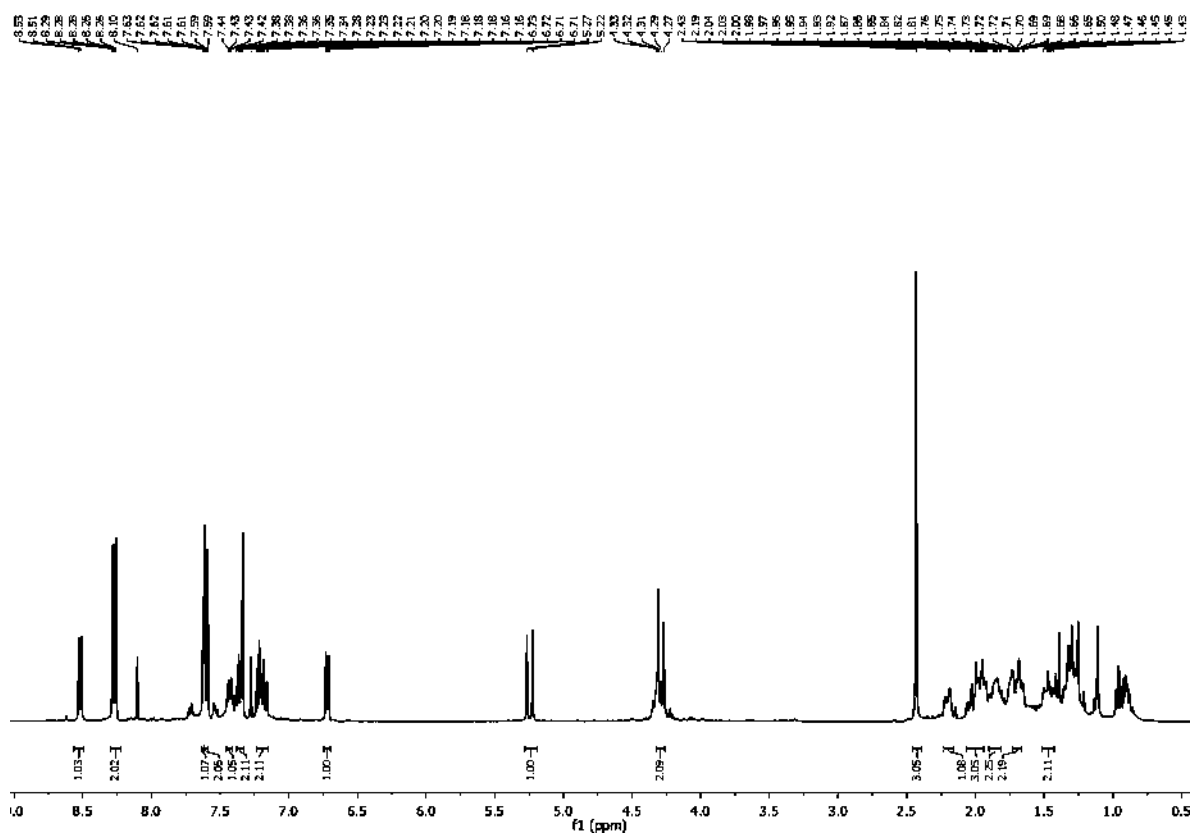


Figura 80 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina **207h**.

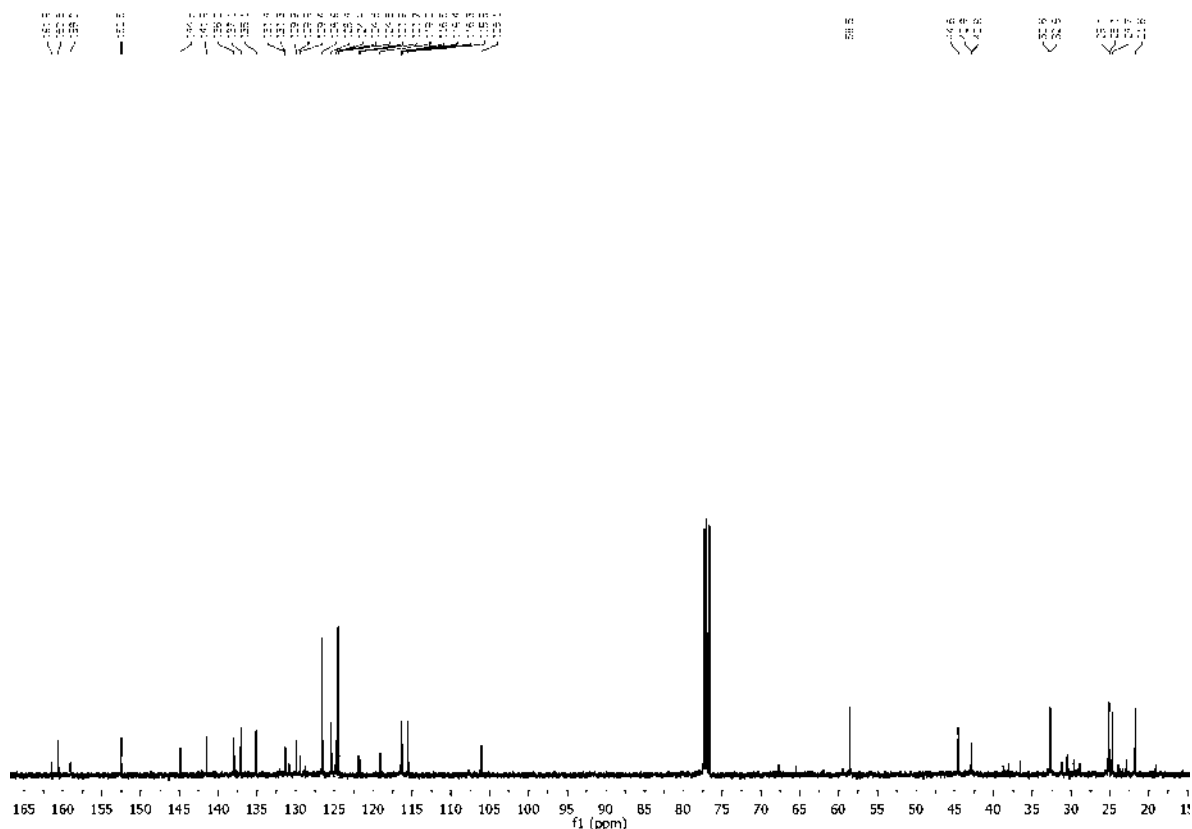
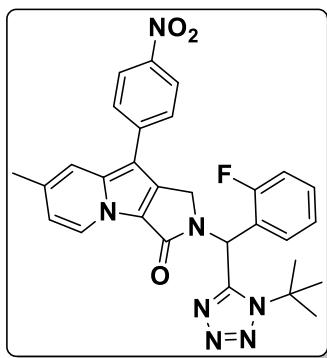


Figura 81 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina **207h**.

2-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H* pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207i**)



La síntesis del compuesto **207i** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202i** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (41 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5 mg, 0.05 mmol), CuI (2.0 mg, 0.08 mmol), PPh_3 (3.0 mg, 0.08

mmol) en THF:DIPA 1:1, 3 mL para obtener **207i** como un sólido de color anaranjado (rendimiento 18.0 mg, 24%). $R_f=0.40$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.78 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.22 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=7.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H); 7.39-7.43 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 4H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.7, 29.8, 44.2, 44.3, 45.1, 62.0, 106.0, 115.4, 116.2, 116.4, 119.2, 122.3 (d, J = 13.9 Hz), 124.4, 124.8 (d, J = 3.7 Hz), 125.3, 126.5, 129.8 (d, J = 2.1 Hz), 131.2 (d, J = 8.2 Hz), 135.0, 137.2, 137.9, 141.5, 144.7, 153.2, 160.0 (d, J = 250.1 Hz), 160.6.

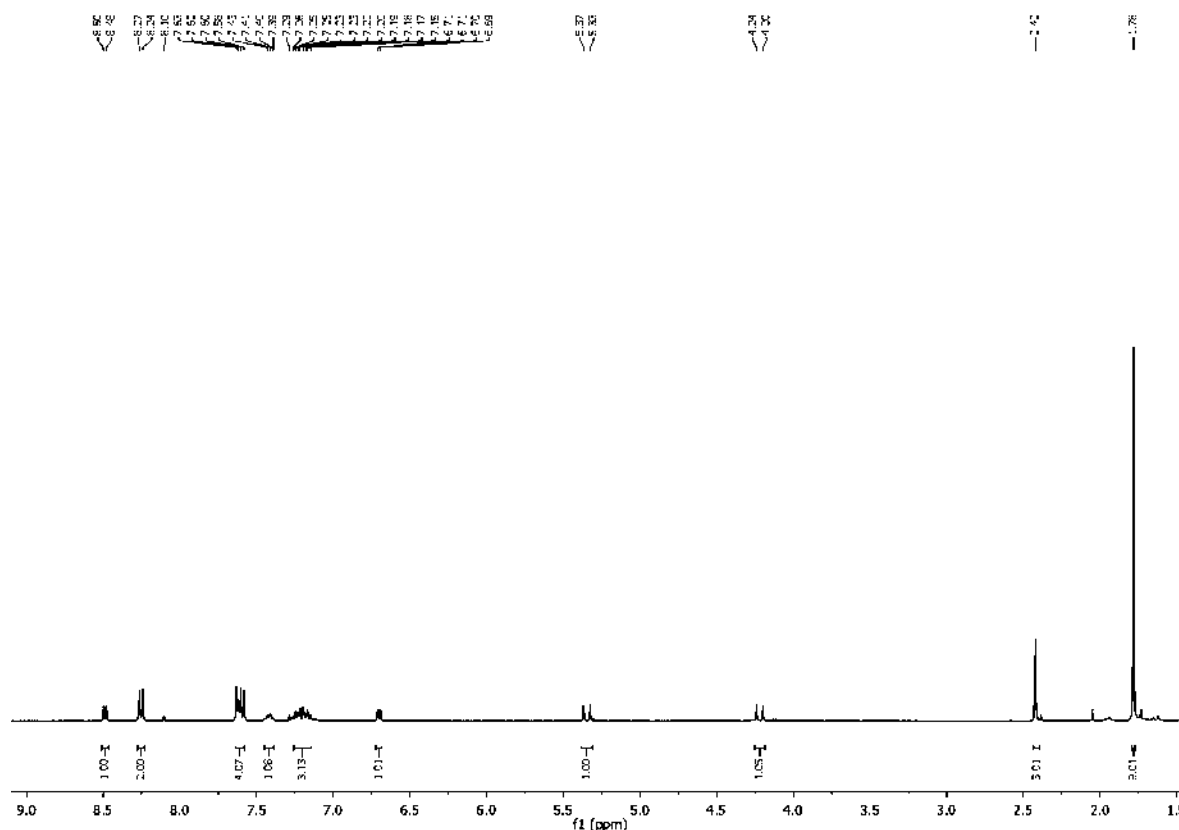


Figura 82 Espectro de RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina **207i**.

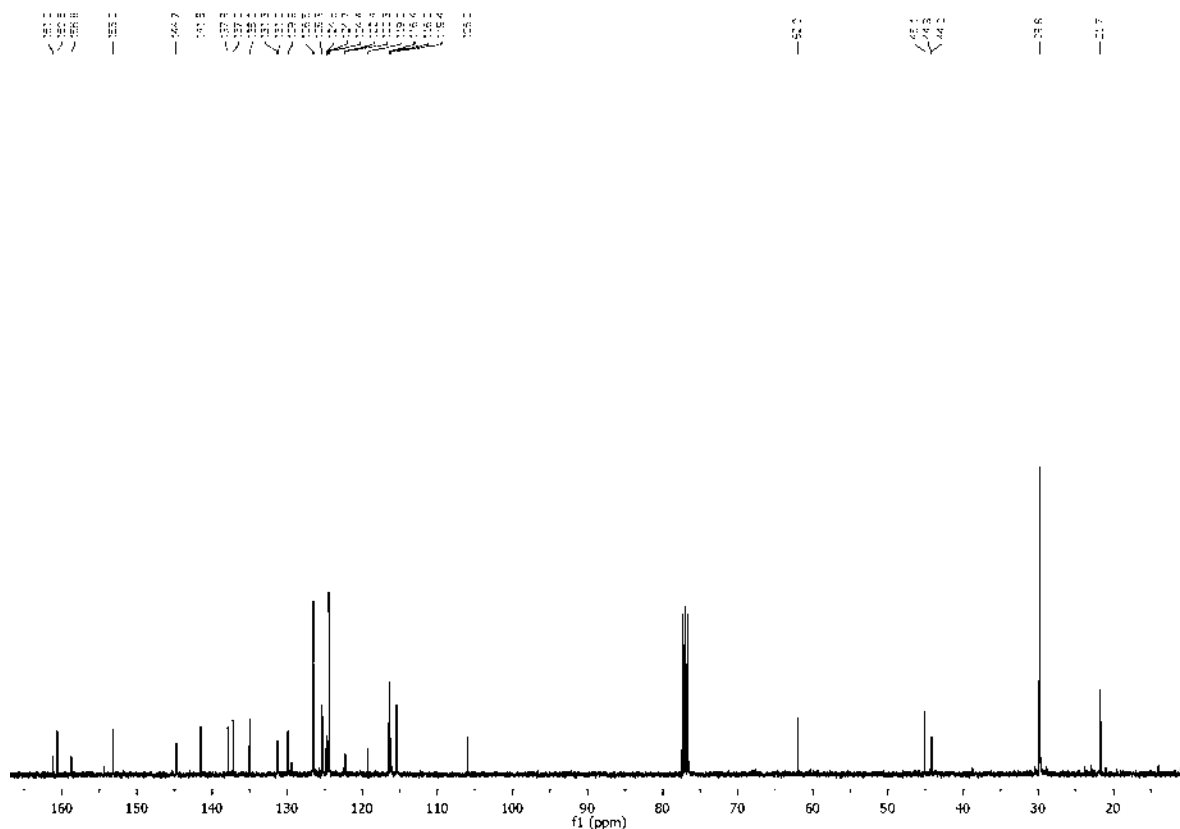
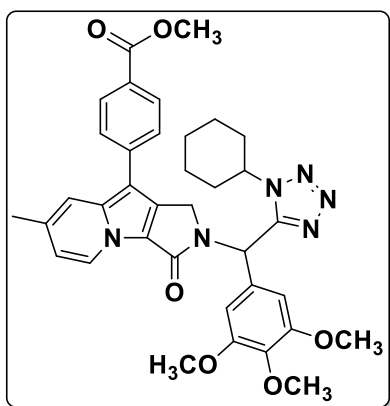


Figura 83 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207i.

2-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207j**)



La síntesis del compuesto **207j** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202j** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 4-iodo benzoato de metilo (34 mg, 1.2

mmol), Pd(OAc)₂ (1.2 mg, 0.05 mmol), CuI (1.6 mg, 0.08 mmol), PPh₃ (2.3 mg, 0.08 mmol) en THF:DIPA 1:1, 3 mL para obtener **207j** como un sólido de color ámbar (rendimiento 7.0 mg, 10%). R_f = 0.52 (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-2.23 (m, 10H), 2.41 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 5.24 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.7, 24.7, 25.2, 32.7, 32.9, 44.3, 48.6, 52.1, 56.3, 58.4, 60.9, 105.4, 107.3, 115.2, 116.7, 118.6, 125.1, 126.5, 127.1, 130.2, 130.4, 134.0, 137.1, 137.8, 139.2, 152.7, 153.8, 161.2.

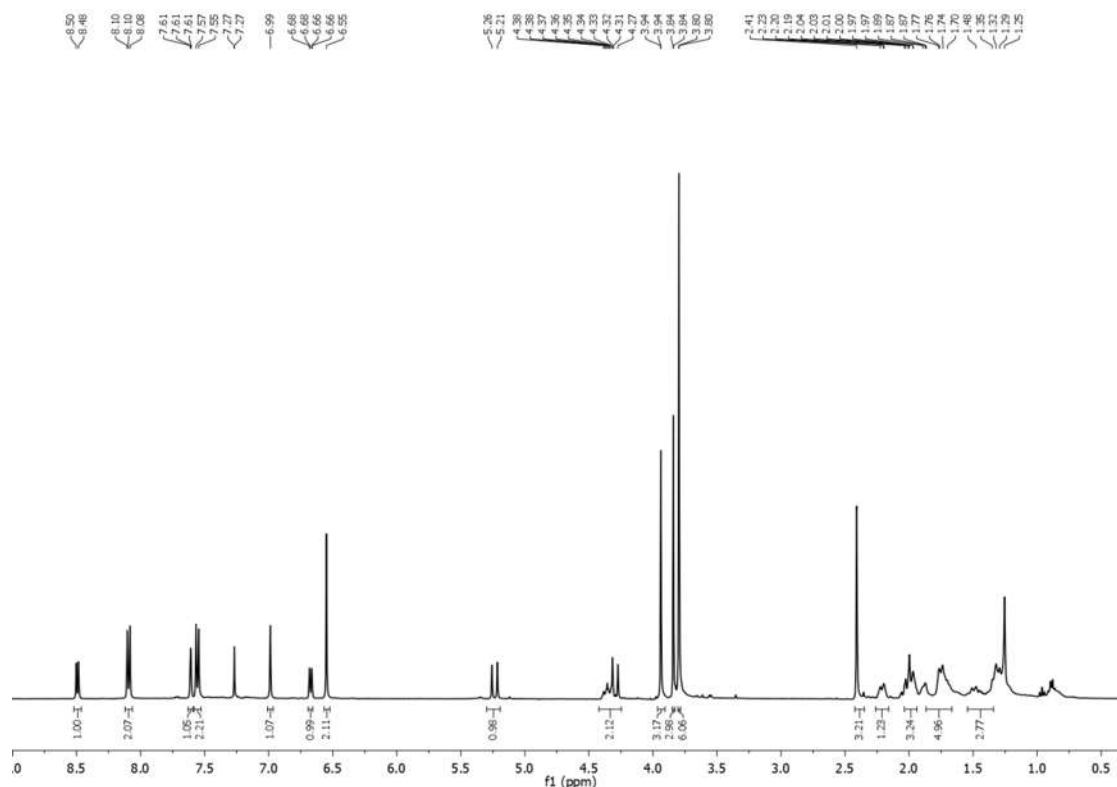


Figura 84 Espectro de RMN ¹H del híbrido tetrazol-indolizina 207j

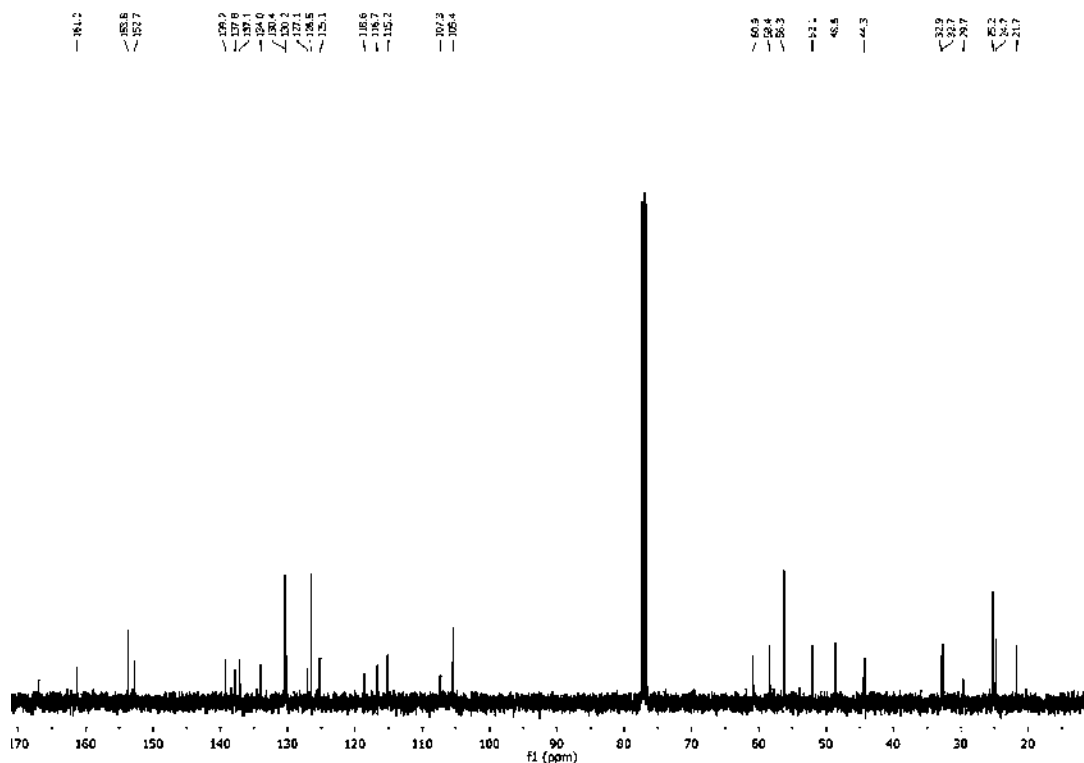
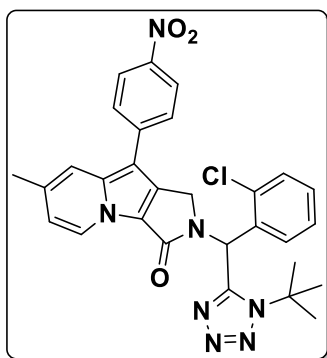


Figura 85 Espectro de RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina **207j**

2-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-clorofenil)metil)-7-metil-9-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*b*]indolizin-3-ona (**207k**)



La síntesis del compuesto **207k** se llevó con base al procedimiento general PG-2: Se utilizó *N*-acilado **202k** (50 mg, 0.1 mmol) y 4-metilpiridina (15 μL , 0.1 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se utilizó el crudo de reacción, 1-iodo-4-nitrobenceno (34 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.2 mg, 0.05 mmol), CuI (1.6 mg, 0.08 mmol), PPh_3 (2.3 mg, 0.08

mmol) en THF:DIPA 1:1, 3 mL para obtener **207k** como un sólido de color anaranjado (rendimiento 25.0mg, 34%). $R_f = 0.55$ (Hexano-AcOEt 7:3 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.75 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 4.01 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 29.7, 29.8, 45.2, 48.2, 62.0, 106.0, 115.5, 116.4, 123.5, 124.5, 125.4, 126.6, 127.6, 130.3, 130.7, 130.7, 132.1, 132.5, 134.1, 135.0, 137.3, 137.9, 141.6, 153.6, 160.7.

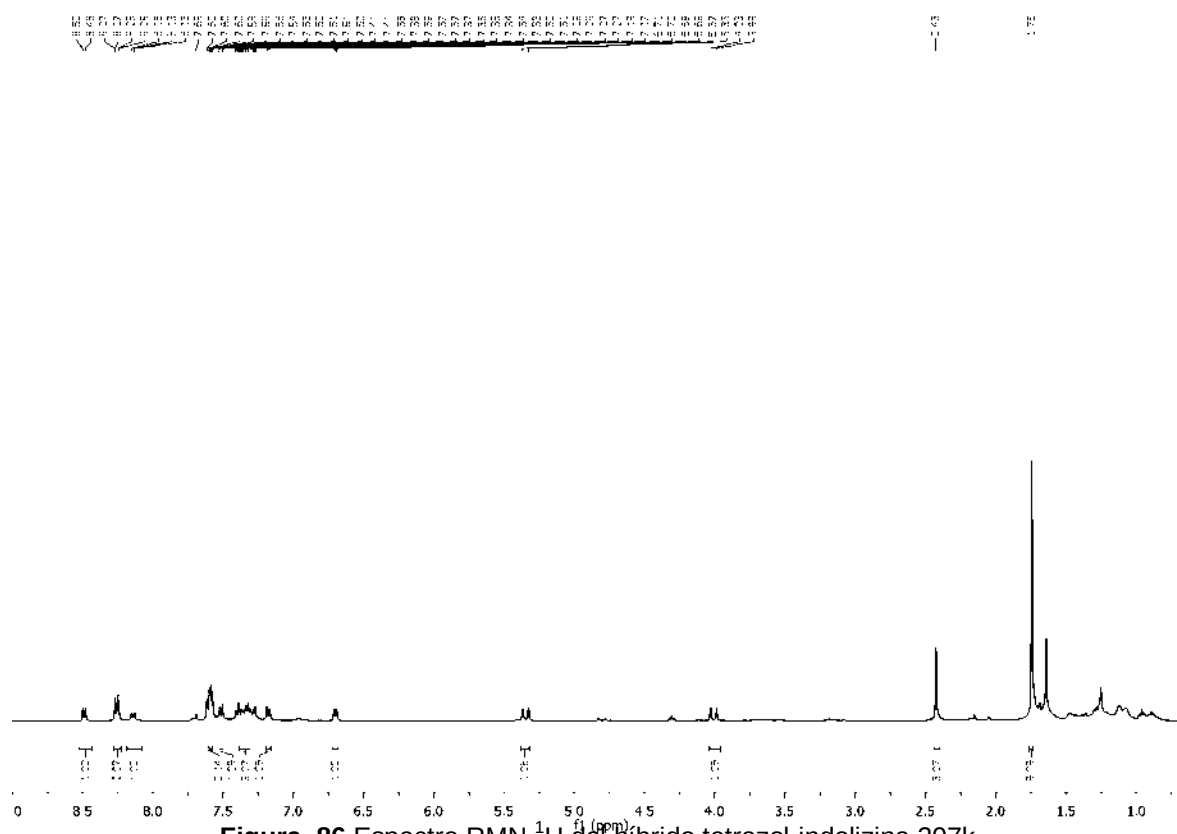


Figura 86 Espectro RMN ^1H del híbrido tetrazol-indolizina 207k.

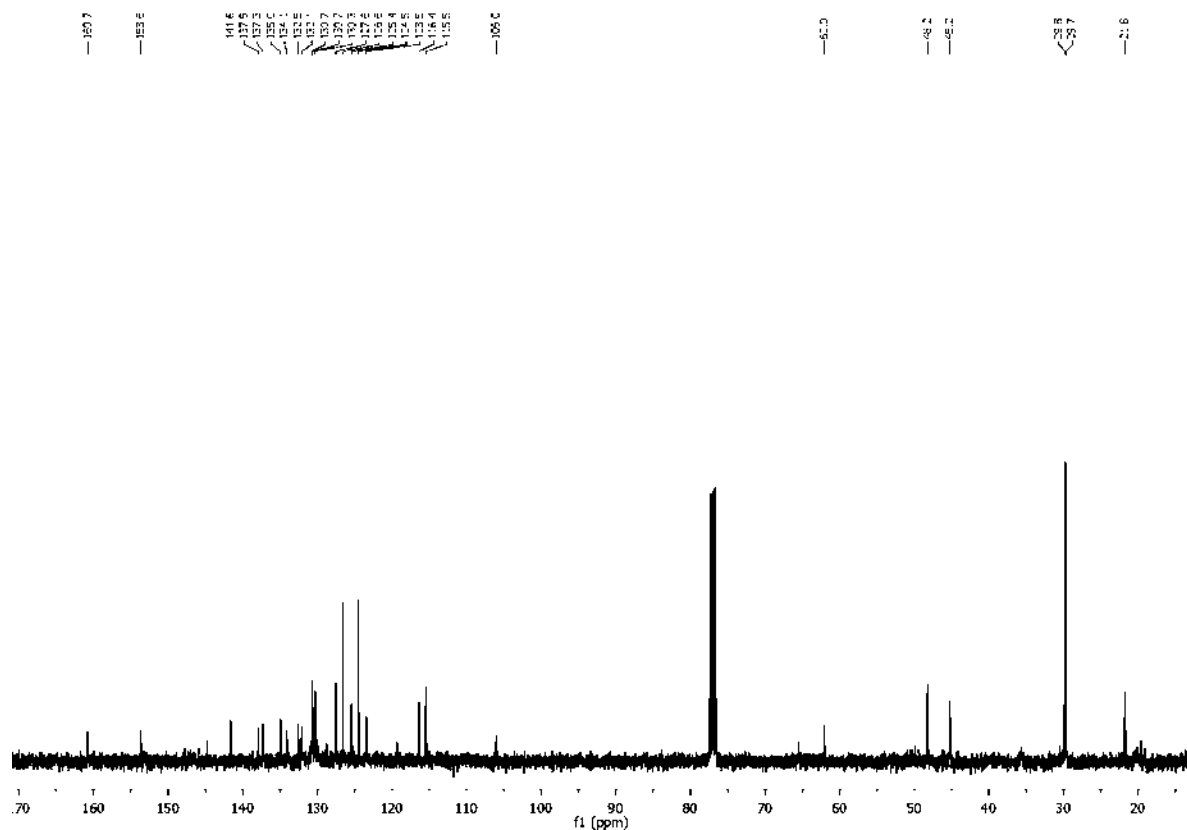


Figura 87 Espectro RMN ^{13}C del híbrido tetrazol-indolizina 207k.