

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
CAMPUS GUANAJUATO  
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS



**“Síntesis *one pot* de *tris*-heterociclos vía un proceso en cascada:  
Ugi-azida / cicloadición 1,3-dipolar”**

TESIS QUE PRESENTA:

**Manuel Alejandro Rentería Gómez**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRIA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Asesor:

**Dra. María del Rocío Gámez Montaña**

Guanajuato, Gto., 11 de agosto de 2017

## EXAMEN DE TITULACIÓN

Fecha y hora: 11 de agosto de 2017, XX:00 hrs.

Lugar: Auditorio "Efraín Gómez Durán" de la Sede Noria Alta, DCNE.

### JURADO

Presidente: Dra. Patricia Ponce Noyola \_\_\_\_\_

Secretario: Dr. Alejandro Islas Jácome \_\_\_\_\_

Vocal: Dr. Carlos Jesús Cortes García \_\_\_\_\_

Suplente: Dr. Murali Venkata Basavanag Unnamatla \_\_\_\_\_

**EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGANICA II DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS EN LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. MARÍA DEL ROCÍO GÁMEZ MONTAÑO.**

## AGRADECIMIENTOS

## RESUMEN

Se describe la síntesis de *tris*-heterociclos de tipo 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[*f*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas mediante una estrategia de síntesis *one pot* que involucra una reacción Ugi-azida seguido de una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular tipo Huisgen asistidos por ultrasonido (US) y microondas (MW), respectivamente con rendimientos de moderados a buenos (60-88%), haciendo uso de condiciones verdes de reacción.

## INDICE GENERAL

	Pág
ABREVIATURAS	
COMPUESTOS SINTETIZADOS	
I.    INTRODUCCIÓN	
II.   JUSTIFICACIÓN	
III.  OBJETIVO GENERAL	
IV.  ANTECEDENTES	
4.1. Antecedentes biológicos	
4.1.1. 1,4-benzodiazepinas (1,4-BZD)	
4.1.2. 1,2,3-triazoles	
4.1.3. <u>Tetrazoles 1,5-disustituídos (1,5-DS-1H-T)</u>	
4.2. Antecedentes biológicos	
4.2.1. Síntesis de 1,2,3-triazoles	
4.2.2. Síntesis de 1,4-BZD por RMC-I	
4.2.3. Síntesis de 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas vía RMC-I	
V.   OBJETIVOS ESPECIFICOS	
VI.  ESTRATEGIA DE SINTESIS	
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
7.1 Síntesis de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas	
7.1.1 Optimización de la reacción Ugi-azida	
7.1.2 Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida tipo Huisgen	
7.1.3 Síntesis one pot de 120a	
7.1.4 Síntesis de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas	
7.1.5 Mecanismo de reacción	
VIII. CONCLUSIONES	
IX.  PERSPECTIVAS	
X.   APENDICE	
10.1 Parte experimental	

## ABREVIATURAS

1,5-DS-1 <i>H</i> -T	Tetrazales 1,5-disustituidos
1,4-BZD	1,4-benzodiazepina
1,4-DZ	1,4-diazepinas
5-S-1 <i>H</i> -T	1 <i>H</i> -tetrazales 5-sustituidos
3CR	Reacción de 3 componentes
4CR	Reacción de 4 componentes
Å	Angstrom
AAC	Cicloaddición alquino-azida de Huisgen
Ac	grupo acilo
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ATR	Reflectancia Total Atenuada
Ar	Grupo arilo
Bn	Grupo bencilo
Boc	tert-butiloxicarbonilo
Ph	Grupo fenil
PhH	Benceno
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
c.p.	Cromatografía preparativa
°C	Grado Celsius
CuAAC	Cicloaddición alquino-azida catalizada con Cu
Cy	Grupo Ciclohexil
δ	Delta (desplazamiento químico)
D	Debye

DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Grupo etilo
EtOH	Etanol
equiv.	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray (por sus singlas en inglés)
FG	Grupo funcional
FT-IR	Transformada de Fourier para el infrarrojo
g	Gramo
h	Hora
H <sub>2</sub> O	Agua
Hex	Hexano
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz (s <sup>-1</sup> )
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
iPr	Grupo isopropil
Leu	Leucina
M	Molar (mol/L)
Me	Grupo metilo
MAOS	Síntesis Orgánica Asistida por Microondas
MeOH	Metanol



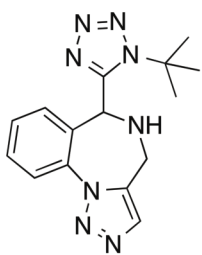
min	minuto
mL	mililitro
mmol	milimol ( $1 \times 10^{-3}$ mol)
MHz	MegaHertz
MW	Microondas
OMe	Grupo metoxi
p. f.	Punto de fusión
Ph	Grupo fenilo
Phe	Fenilalanina
PivOH	Ácido piválico
PhMe	Tolueno
ppm	Partes por millón
$R_f$	Cociente de retención para cromatografía en placa fina
RMC	Reacción de multicomponentes
RMC-I	Reacción de multicomponentes basada en isonitrilos
RuAAC	Cicloaddición alquino-azida catalizada con Ru
$^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbono
t. a.	Temperatura ambiente
tert-Bu	Grupo tert-Butil
tBuOH	<i>tert</i> -butanol
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano (referencia interna a 0.0 ppm)
TMSN <sub>3</sub>	Trimetilsilil azida
Trp	Triptofano
Tyr	Tirosina

U-3CR	Reacción de Ugi en versión de tres componentes
U-4CR	Reacción de Ugi en versión de cuatro componentes
US	Ultrasonido (por sus siglas en inglés)
UV-Vis	Radiación electromagnética en la región ultravioleta y visible

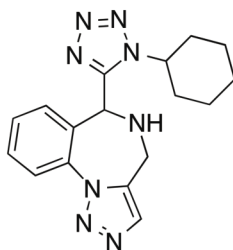
Abreviaturas para RMN:

s	singulete
d	doblete
dd	doble de dobletes
t	triplete
q	cuadruplete
m	multiplete

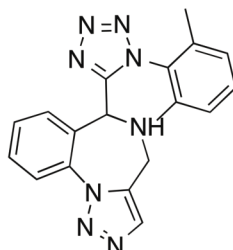
## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



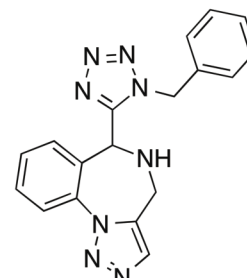
120a



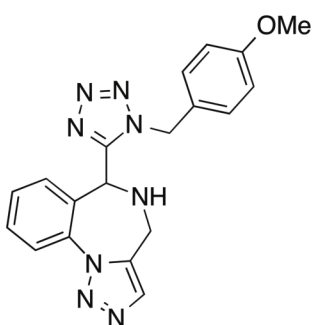
120b



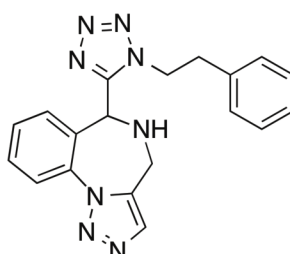
120c



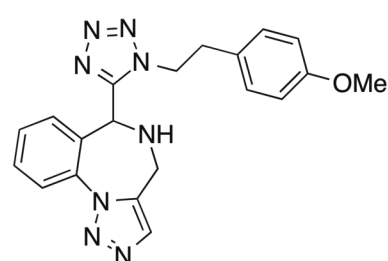
120d



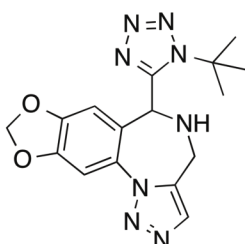
120e



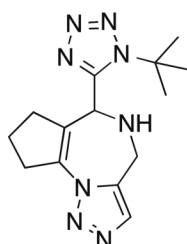
120f



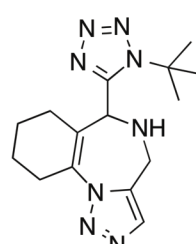
120g



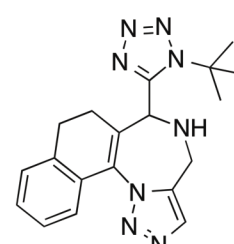
120h



120i



120j



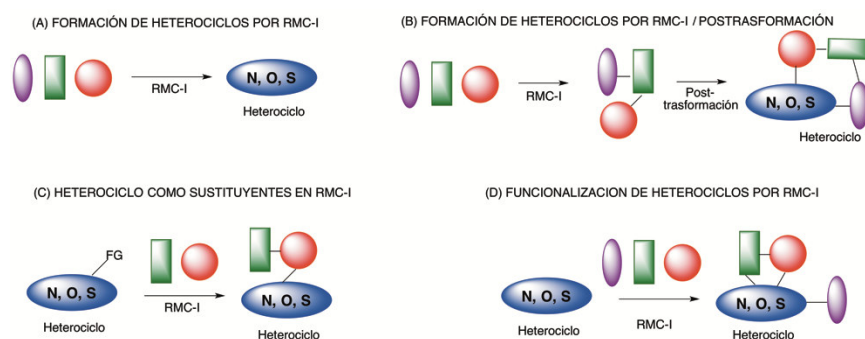
120k

## I. INTRODUCCIÓN

La preparación eficiente de nuevos compuestos con aplicaciones en química medicinal, agroquímica, óptica y ciencias de los materiales, requieren métodos de síntesis nuevos y más adecuados. En química medicinal, el diseño de fármacos requiere la búsqueda de un gran número de moléculas pequeñas complejas y elaboradas; cuyo principal objetivo es la búsqueda de rutas sintéticas eficientes y sustentables para satisfacer las necesidades actuales. En este contexto, las reacciones multicomponentes (RMC) cumplen con características importantes donde más de dos materiales de partida reaccionan secuencialmente para generar un producto con alta economía atómica donde todos o la mayoría de los átomos de los materiales de partida se incorporan en el producto final.

Por otra parte, los heterociclos son los compuestos orgánicos más comunes que se encuentran en los productos naturales, compuestos bioactivos y fármacos, y pueden considerarse como subestructuras privilegiadas. Por lo que una síntesis práctica, versátil y eficiente de estos compuestos sigue siendo uno de los principales objetivos de la química medicinal.

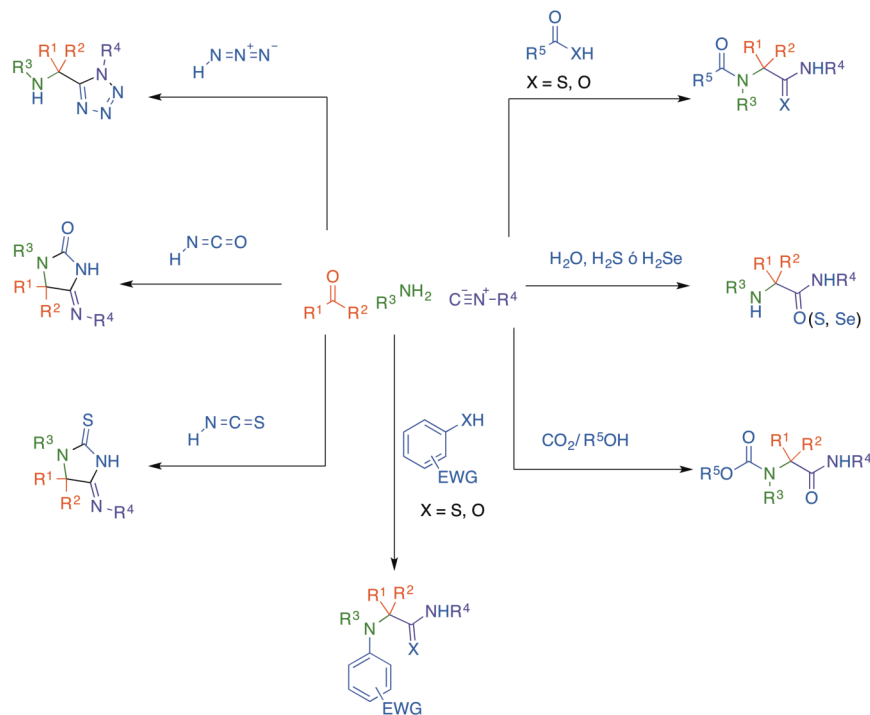
La relación de heterociclos por RMC ha contemplado principalmente la síntesis de heterociclos como productos de estos procesos (**Esquema 1a**). Alternativamente, los heterocíclicos se encuentran a menudo como sustituyentes de grupos funcionales reactivos, permitiendo, en este caso, la incorporación de la unidad heterocíclica en el producto final (**Esquema 1b**). Además, pueden sintetizarse en una reacción de post-condensación (**Esquema 1c**). Los enfoques antes mencionados son sumamente valiosos para generar diversidad estructural. Una posibilidad distinta, menos explorada, implica el uso directo de heterociclos como reactivos en RMC (**Esquema 1d**).<sup>1</sup>



**Esquema 1.** Rol de los heterociclos en las RMC

<sup>1</sup> Zhu, J.; Wang, Q.; Wang M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015, Vicente-García, E.; Kielland, N.; Lavilla, R. Chap. 6. *Functionalization of Heterocycles by MCRs*, 159-206.

Con la introducción de las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I) por Passerini<sup>2</sup> y Ugi,<sup>3</sup> el uso de estas ha atraído la atención en el área de la química medicinal. En la reacción clásica de Ugi (U-4CR) un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina, un isonitrilo y un ácido carboxílico reaccionan secuencialmente para la formación de  $\alpha$ -acilaminocarboxamidas. La reacción U-4CR es muy versátil permitiendo la variación del componente ácido y la formación de familias muy diferentes de compuestos (**Esquema 2**).<sup>4</sup>



**Esquema 2.** U-4CR y sus variantes

La versión clásica de la reacción U-4CR permite la síntesis de sistemas acíclicos, y al variar el componente ácido carboxílico de la reacción de U-4CR por ácido hidrazoico ( $\text{HN}_3$ ), ácido isocianico y ácido tioisocianico, permite la síntesis heterociclos como: tetrazoles 1,5-disustituidos (1,5-DS-1H-T), hidantoinas y tiohidantoinas, respectivamente.

El desarrollo de RMC-I como la reacción Ugi-azida mediante el reemplazo de diversos materiales de partida ortogonales bifuncionales, como el 2-azidobenzaldehído, 6-azidopiperonal, 3-azida-2-alquenas cíclicas y propargilamina, ha permitido sintetizar plataformas sintéticas funcionalizadas que

<sup>2</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

<sup>3</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.

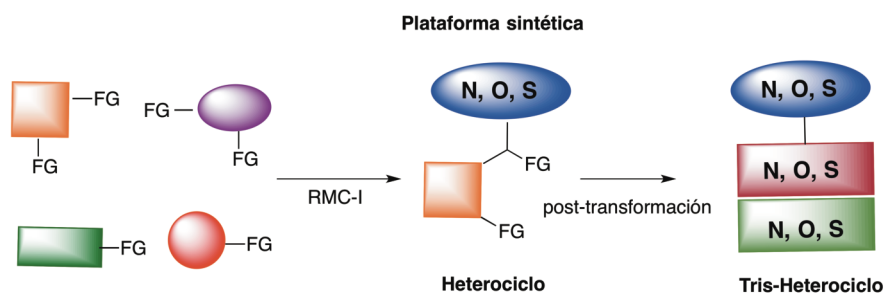
<sup>4</sup> Alexander Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 3083–3135

ha sido clave para procesos de post-transformación, permitiendo así la síntesis de compuestos que incorporan más de un núcleo heterocíclico.

En este trabajo se describe una metodología basada en una RMC-I haciendo uso de una reacción Ugi-azida seguido de una cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida intramolecular tipo Huisgen que permite la síntesis de *tris*-heterociclos que incorpora los núcleos de: 1,5-DS-1*H*-T, 1,2,3-triazoles, 1,4-benzodiazepinas (1,4-BZD) o 1,4-diazepinas (1,4-DZ).

No existen reportes en la literatura que describan la síntesis de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4*H*-benzo[*f*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas mediante el uso de una RMC-I Ugi-azida / cicloadición azida-alquino intramolecular tipo Huisgen en un proceso *one pot* asistido por ultrasonido (US) y microondas (MW).

Es importante destacar que la estrategia de síntesis RMC-I / post-transformación haciendo uso de materiales de partida ortogonales bifuncionales permite la síntesis de *tris*-heterociclos (**Esquema 3**), haciendo uso de reactivos no heterocíclicos y cuyo producto final incorpora núcleos importantes con interés en química medicinal.



**Esquema 3.** Síntesis de *tris*-heterociclos vía RMC-I / post-transformación

## II. JUSTIFICACIÓN

El desafío de la química orgánica es desarrollar metodologías que sean más benignos y sustentable desde el punto de vista ambiental, al evitar el uso excesivo de reactivos, disolventes tóxicos y peligrosos, condiciones de reacción drásticas y catalizadores metálicos tóxicos.

Las RMC cumplen con este propósito y presentan las siguientes características: 1) son quimio- y regioselectivas, 2) presentan alta economía atómica, 3) son procesos *one pot* lo que se ve reflejado en costos, 5) son operacionalmente simples, 6) además de ser procesos convergentes y eficientes que permiten la generación de complejidad y diversidad estructural.

Un diseño adecuado haciendo uso de RMC-I con una correcta elección de materiales de partida ortogonales bifuncionales permite la síntesis de plataformas sintéticas que mediante diversos procesos de post-transformación, se puede acceder a heterociclos nitrogenados.

Muchos de estos heterociclos forman parte de fármacos comerciales y un objetivo de la química medicinal es el desarrollo y diseño de nuevas metodologías que lleven al descubrimiento y síntesis de estos de forma rápida y eficiente.

Un gran número de los fármacos comercializados actualmente contienen al menos un fragmento heterocíclico en sus estructuras. Sin embargo, la combinación de dos heterociclos privilegiados en una molécula puede construir un nuevo sistema de un *bis*-heterociclo que potencialmente puede tener propiedades biológicas inusuales a través de un efecto sinérgico. Dentro de la literatura se describen, bibliotecas de compuestos en el que se ha observado que entre los compuestos más activos se encuentran los *bis*-heterociclo y un promedio de seis publicaciones en cada edición del *Journal of Medicinal Chemistry* informó que los *bis*-heterociclos eran los más potentes en 2008.<sup>5</sup>

Por tal motivo se desea buscar nuevas estrategias de síntesis basadas en RMC-I / post-transformación para la síntesis de *bis*-heterociclos o *tris*-heterociclos en pocas etapas de reacción y que no solo presenten propiedades importantes en áreas de química medicinal, sino también en otras áreas como la agroquímica, ciencia de los materiales, etc.

---

<sup>5</sup> Cao, J.; Huang, X. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 1-4.

En este contexto, es importante el diseño de estrategias que involucren: 1) una o pocas etapas de reacción, 2) el uso de condiciones verdes de reacción, buscando el uso de reacciones libres de disolvente o disolventes amigables con el medio ambiente 3) así como buscar metodologías que permitan llevar a cabo procesos que eviten el uso de purificación cromatográfica y 4) metodologías que permitan la síntesis de plataformas sintéticas para la síntesis de núcleos heterocíclicos haciendo uso de procesos de post-transformación, 5) permitir la formación de nuevas librerías de *bis* o *tris*-heterociclos con importancia en alguna área de interés.

### III. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología novedosa y eficiente para la síntesis de *tris*-heterociclos de tipo 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4*H*-benzo[*f*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas vía una estrategia *one pot* que involucra una RMC-I de tipo Ugi-Azida seguido de una cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino intramolecular tipo Huisgen asistido por ultrasonido (US) y microondas (MW), haciendo uso de condiciones verdes de reacción.



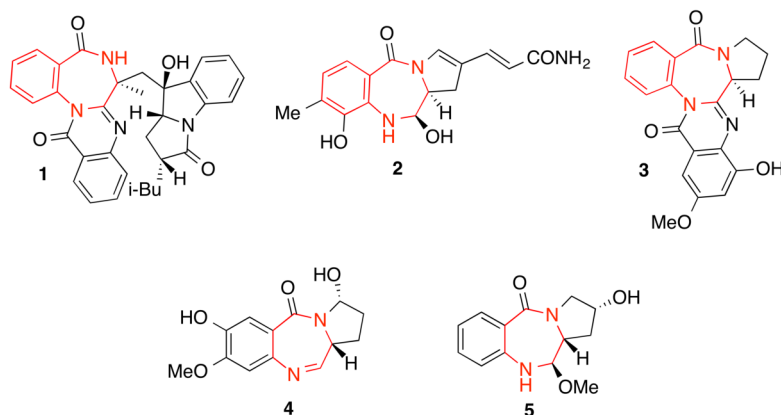
## Síntesis de 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas mediante una secuencia Ugi-azida / cicloadición azida-alquino

### IV. ANTECEDENTES

#### 4.1 Antecedentes biológicos

##### 4.1.1 1,4-Benzodiazepinas (1,4-BDZ)

1,4-BDZ es un núcleo privilegiado<sup>6</sup> que se ha identificado en una gran cantidad de compuestos biológicamente activos. Entre algunos productos naturales que incorporan este núcleo se pueden encontrar: asperlicina (**1**),<sup>7</sup> antramycin (**2**),<sup>8</sup> circumdatin H (**3**),<sup>9</sup> neotramycin (**4**), y abeimicina (**5**) por mencionar solo algunos, (Figura 1).



**Figura 1.** Productos naturales que contienen el núcleo de benzodiazepina

Este tipo de compuestos se han prescrito como los fármacos de elección para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central, con propiedades tranquilizantes, sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, relajantes musculares y

<sup>6</sup> (a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246. (b) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2010**, *14*, 347–361

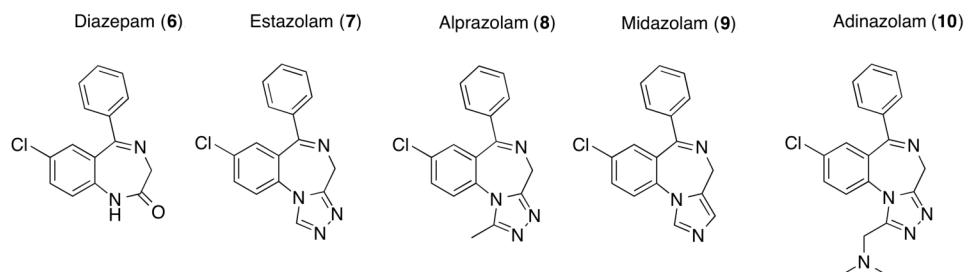
<sup>7</sup> Chang, R. S. L.; Monaghan, R. L.; Birnbaum, J.; Stapley, E. O.; Goetz, M. A.; Albersschonberg, G.; Patchett, A. A.; Liesch, J. M.; Hensens, O. D.; Springer, J. P. *Science*, **1985**, *230*, 177-179.

<sup>8</sup> (a) Leimgruber, W.; Stefanovic, V.; Schenker, F.; Karr, A.; Berger, J. J.; *Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5791-5793. (b) Leimgruber, W.; Batcho, A. D.; Schenker, F. J. J. J.; *Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5793-5795.

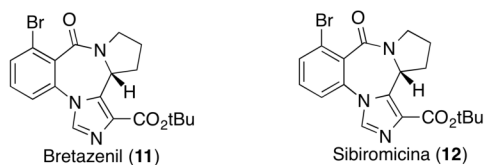
<sup>9</sup> Boldim A. M.; *Current Opinion in Chemical Biology*, **2004**, *8*, 281–286.

anticonvulsivas. Existen por lo menos 40 fármacos comerciales que incorporan el núcleo de 1,4-BDZ (**Figura 2** compuestos 6-10).<sup>10</sup> También se ha reportado en compuestos con propiedades antibacterial, antifúngicas, anticancerígenas,<sup>11</sup> anticonceptivas, antiparasitarias,<sup>12</sup> anti-VIH.<sup>13</sup> (**Figura 2** compuestos 11-18)

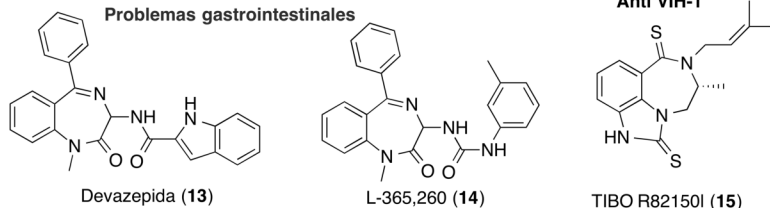
**Anxiolítico,antidepresivos.**



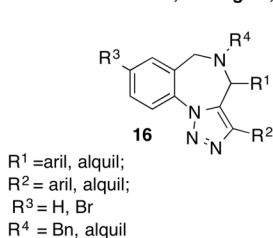
**Anticancer**



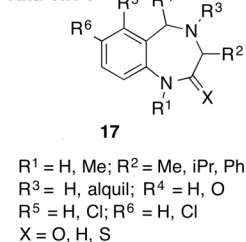
**Problemas gastrointestinales**



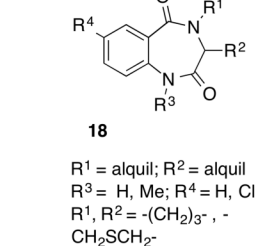
**Antibacterial, antifungico, anticancerígeno**



**Anti VIH-1**



**Antilesmania**



**Figura 2.** Fármacos que incorporan el núcleo de 1,4-BDZ

### 4.1.2 1,2,3-Triazoles

<sup>10</sup> a) J. R. Davidson, *J. Clin. Psychiatry* **2001**, 62, 46–50; b) W. V. McCall, *J. Clin. Psychiatry* **2001**, 62, 27–32; c) D. F. Hanley, M. Pozo, *Int. J. Clin. Pract.* **2006**, 54, 30–35; d) M. J. Hsu, A. D. Schutt, M. Holly, L. W. Slice, M. I. Sherman, D. D. Richman, M. J. Potash, D. J. Volsky, *Science* **1991**, 254, 1799–1802.

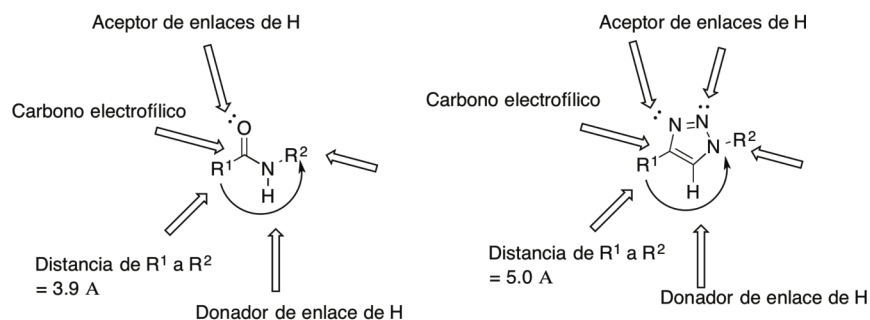
<sup>11</sup> N. Sudhapriya, N.; Nandakumar, A.; Arun, Y.; Perumal, P. T.; Balachandran, C.; Emi, N. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 66260–66270

<sup>12</sup> Xie, H.; Liu, J.; Ding, M. *Synthesis* **2016**, 48, A–G

<sup>13</sup> Liu, A.; Zhou, H.; Su, G.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 1083–1093

Los 1,2,3-triazoles se han descrito una gran variedad de propiedades biológicas importantes, estos núcleos se encuentran formando parte de moléculas que presentan propiedades antivirales, bactericidas, antiparasitarias, antifúngicas, antiinflamatorias, anticancerígenas, por mencionar sólo algunas.<sup>14</sup>

Los 1,2,3-triazoles son considerados como bioisómeros no clásicos de los enlaces *trans*-amida de los péptidos, debido a que estos heterociclos presentan similitudes estructurales, biológicas, y además de que mejoran las propiedades fisicoquímicas. Presentan la ventaja de ser inactivo a la hidrólisis enzimática y ser poco reactivos en medios oxidantes o reductores. La diferencia estructural más notable entre los 1,2,3-triazoles y las amidas, radica en el aumento de la distancia entre los átomos de carbono conectados a las posiciones 1 y 4 del anillo del triazol en 1.1 Å respecto a la distancia de las amidas, y presenta además un momento dipolar mayor, este gran momento dipolar junto con la posibilidad de establecer dos puentes de hidrogeno en los nitrógenos en las posiciones 2 y 3 induce una constante acidez al hidrogeno en la posición 5, lo que aumenta aún más la equivalencia electrónica con la función amida del enlace peptídico (**Figura 3**).<sup>15</sup>



**Figura 3.** 1,2,3-triazoles bioisómeros no clásicos de amidas

#### 4.1.3 Tetrazoles 1,5-disustituídos (1,5-DS-1H-T)

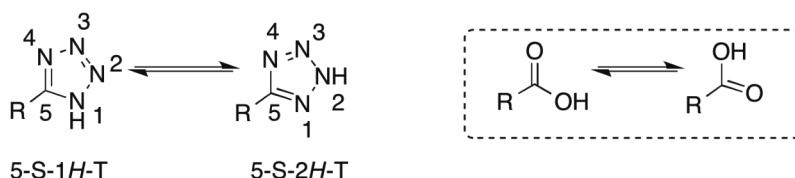
Los tetrazoles al igual que los 1,2,3-triazoles y las 1,4-BDZ son estructuras privilegiadas que forman parte de moléculas con propiedades biológicas importantes, cabe destacar que estos heterociclos no se encuentran en la naturaleza. En la literatura podemos encontrar moléculas sintéticas que incorporan

<sup>14</sup> (a) Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H. *Inflammation & Cell Signaling* **2014**, 1, e95. (b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696 – 2718.

<sup>15</sup> (a) Tron, C. G.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Medicinal Research Reviews*, **2008**, 28, 278-308. (b) Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, B. S.; Fokin V. V. y Hawker, C. J. *An. Quím.* **2008**, 104, 173-180.

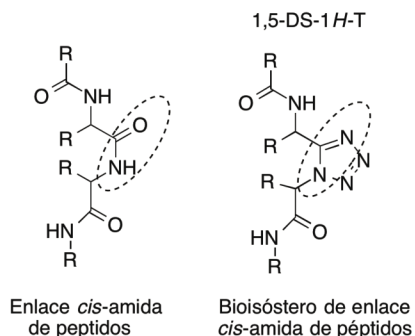
el núcleo de tetrazol y que presentan propiedades bactericidas, antifúngicas, antivirales, antiparasitarias, antiinflamatorias y anticancerígenas.<sup>16</sup>

Los tetrazoles se clasifican como 1-, 2- y 5- monosustituídos y 1,5-, 2,5-disustituídos.<sup>17</sup> En este contexto, los 1H-tetrazoles 5-sustituídos (5-S-1H-T) son los tetrazoles con mayor importancia biológica, debido a que estos son bioisómeros de los ácidos carboxílicos. Ambos presentan propiedades fisicoquímicas similares como acidez y la habilidad de presentar formas tautoméricas (**Figura 4**).<sup>18</sup>



**Figura 4.** Tetrazoles como bioisómeros de los ácidos carboxílicos

Por otra parte, los tetrazoles 1,5-disustituídos (1,5-DS-1H-T) presentan también propiedades biológicas interesantes, ya que estos son bioisómeros del enlace *cis*-amida de los péptidos, debido a que pueden adoptar su conformación estérica (**Figura 5**).<sup>19,20</sup>



**Figura 5.** 1,5-DS-1H-T bioisómeros de enlace *cis*-amida

Adicionalmente, los 1,5-DS-1H-T son usados como ligantes bidentados ([1](#)), MOF's ([2](#)), agentes de bioimagen ([3](#)) y agentes de fotoimagen ([4](#)).

<sup>16</sup> Wei, C.; Bian, M.; Gong, G. *Molecules*, **2015**, *20*, 5528-5853.

<sup>17</sup> Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6101.

<sup>18</sup> Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

<sup>19</sup> Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

<sup>20</sup> (a) Zabrocki, J.; Smith, G. D.; Dunbar, J. B.; Iijima, H.; Marsahll, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5875. (b) May, B. C. H.; Abell, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5641. (c) Cárdenas-Galindo, L. E.; Islas-Jácome, A.; Alvarez-Rodríguez, N. V.; El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R. *Synthesis* **2014**, *46*, 49-56.

## 4.2 Antecedentes sintéticos

### 4.2.1 Síntesis de 1,5-DS-1H-T

Las principales rutas para la síntesis de 1,5-DS-1H-T son las cicloadiciones 3+2 intermoleculares y las reacción Ugi-azida

### 4.2.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles

El proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas se ha establecido como la reacción prototipo dentro de las clasificadas como “click”. Esta reacción fue descrita por primera vez en 1960 por Huisgen y constituye la ruta más eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles. Dicho proceso presenta las limitaciones que requiere elevadas temperaturas y tiempos de reacción prolongados. Presenta la desventaja de no ser regioselectiva, debido a que en la mayoría de los casos se forman los dos posibles regioisómeros 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5 disustituidos.<sup>21</sup>

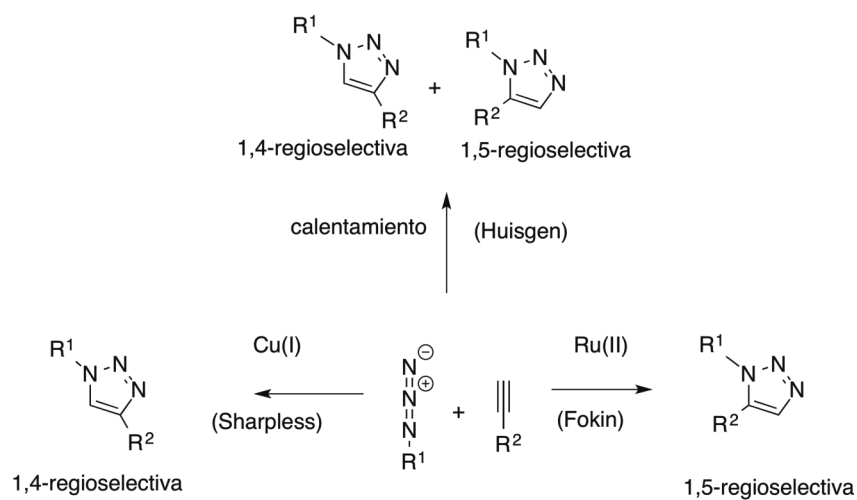
En 2002 la introducción de catalizadores de Cu(I) (CuAAC) por parte de Meldal y Sharples, el cual no solo aumenta la velocidad de reacción y permite llevar las reacciones a temperaturas bajas, sino que además da una absoluta regioselectividad con la formación exclusiva del regioisómero 1,4.<sup>22</sup>

Por otra parte, Fokin y colaboradores reportaron el uso de catalizadores de rutenio (II) (RuACC) los cuales permiten la obtención exclusiva del regioisómero 1,5 de los 1,2,3-triazoles.<sup>23</sup>

<sup>21</sup> (a) Huisgen, R.; Knorr, R.; Moebius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014. (b) Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**, 1–176.

<sup>22</sup> (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599. (c) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. van der *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.

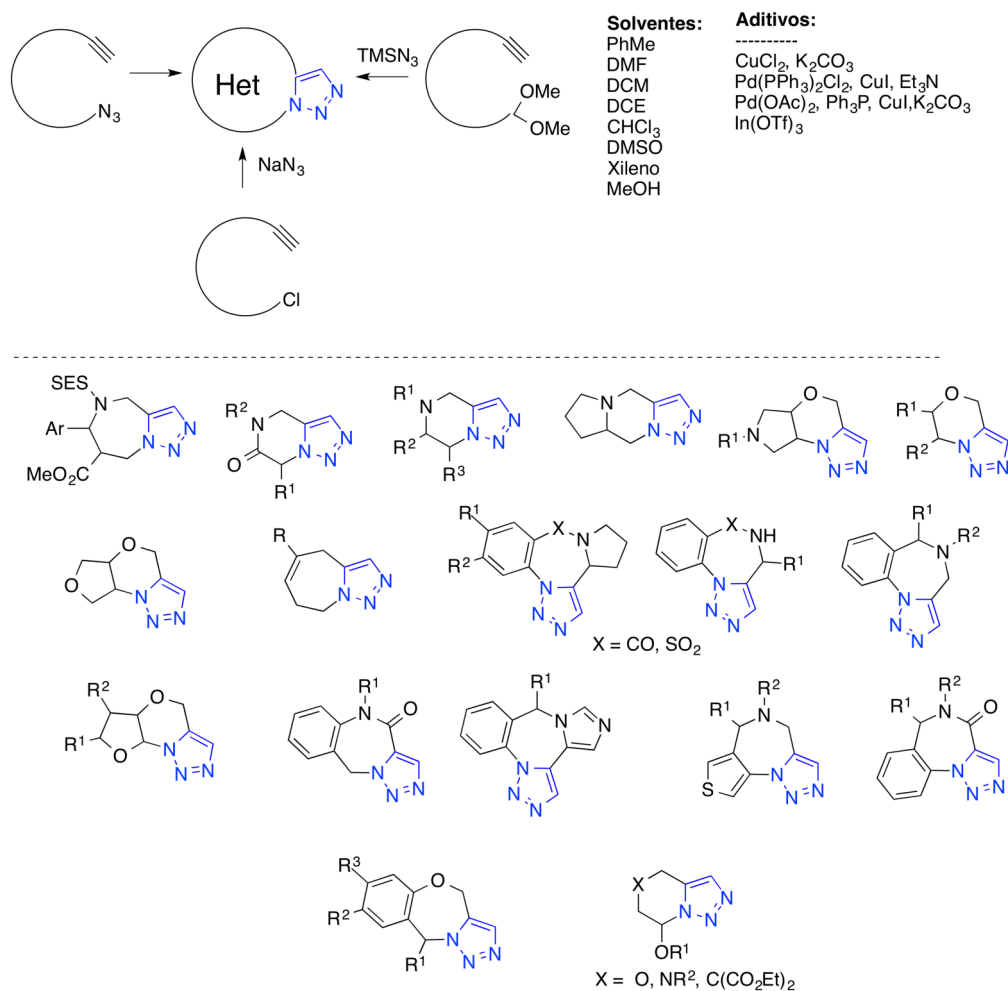
<sup>23</sup> (a) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923. (b) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.



**Figura 6.** Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida

Las cicloadición 1,3-dipolares entre alquinos y azidas no solamente puede ser de tipo intermolecular, la aplicación de esta de manera intramolecular tiene una amplia aplicación para la síntesis de *bis*-heterociclos de tipo *fused* que contienen el núcleo de 1,2,3-triazol. En el **esquema 5** se puede resumir las metodologías que permiten la síntesis de núcleos heterocíclicos y las condiciones descritas para estos procesos.<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Majumdar, K. C.; Ray, K. *Synthesis*, 2011, 23, 3767-3783.



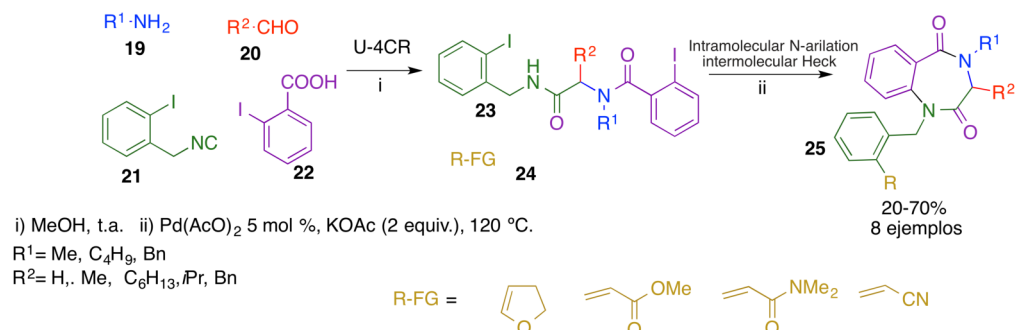
**Esquema 5.** Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida intramolecular

#### 4.2.3 Síntesis de 1,4-BZD por RMC-I

Varias estrategias basadas en RMC-I han sido descritas en la literatura para la construcción del núcleo de 1,4-BZD. La reacción de U-4CR seguido de un proceso de post-transformación se encuentra ampliamente descrita, a continuación, se describen las metodologías más representativas para la síntesis de este núcleo.

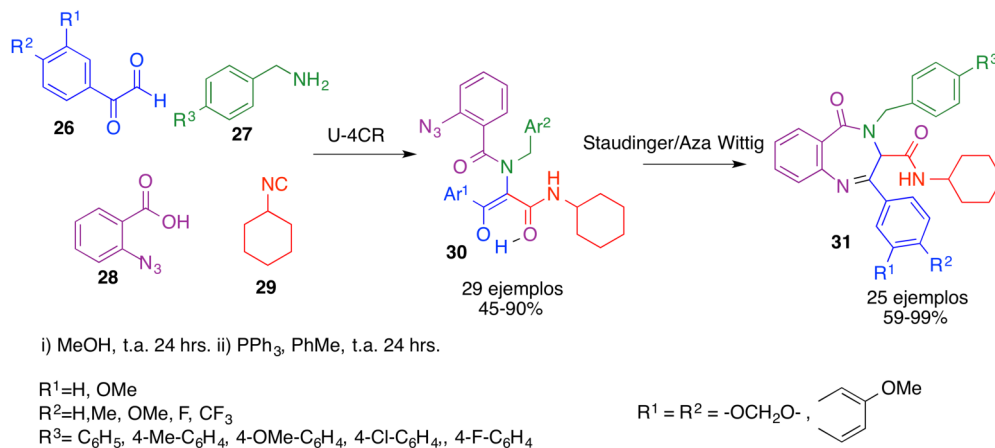
En 2008 Zhu, reporta una metodología que involucra dos etapas de reacción: U-4CR / (N-Arilación intramolecular catalizada por paladio / formación de enlaces C-C intermoleculares vía un proceso domino) para la síntesis de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionas funcionalizadas (**25**) haciendo uso de *o*-iodobencil

isonitrilo (**21**) y ácido 2-iodobenzoico (**22**) como reactivos clave para el proceso de post-transformación (**Esquema 6**).<sup>25</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de benzo[1,4]diazepin-2,5-dionas

Torroba, reporta en 2009 la síntesis de 3,4-dihidro-5*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-onas (**31**) en dos etapas. La estrategia de síntesis implica una U-4CR en la primera etapa y en la segunda, como proceso de ciclación una secuencia que implica una reacción Staudinger / aza-Wittig intramolecular, los glicoxal aldehídos (**26**) y el ácido 2-azidobenzoico (**29**) son claves en la segunda etapa de ciclación. (**Esquema 7**).<sup>26</sup>



**Esquema 7.** Síntesis de 5-oxobenzo[*e*][1,4]diazepina-3-carboxamidas

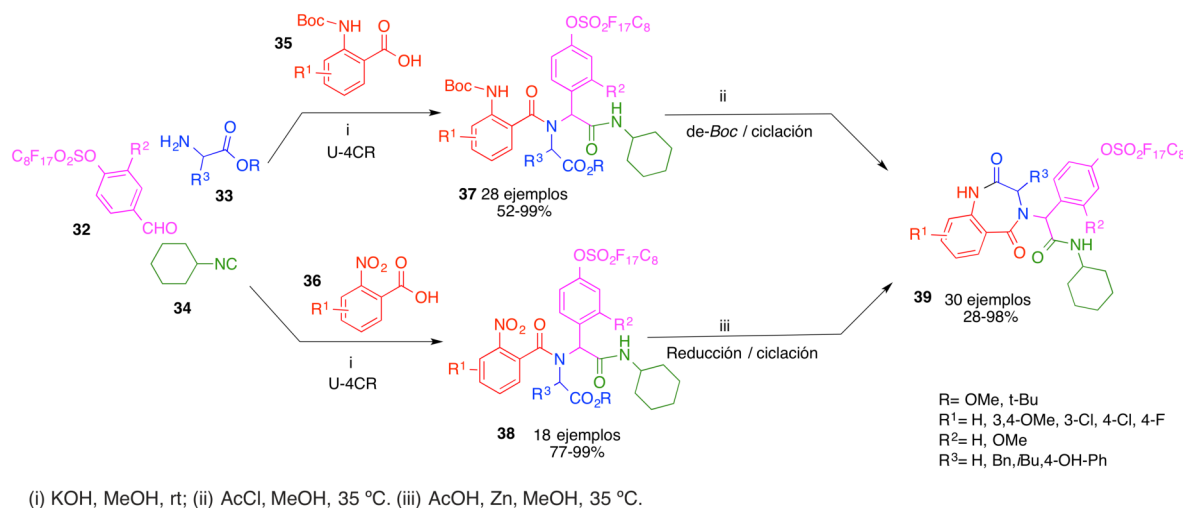
En el mismo año, Yan reporta otra metodología descrita en la literatura utiliza los ácidos antranílicos *Boc*-protectegidos (**35**) ó ácidos 2-nitrobenzoicos (**36**), así como  $\alpha$ -amino ésteres (**33**) como reactivos claves para el proceso de ciclación, en la primera etapa se llevó a cabo una reacción U-4CR seguido de una desprotección

<sup>25</sup> (a) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 857-860. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14475-14484.

<sup>26</sup> a) Sañudo, García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Delgado, J. J.; Rojo, J.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2189-2192

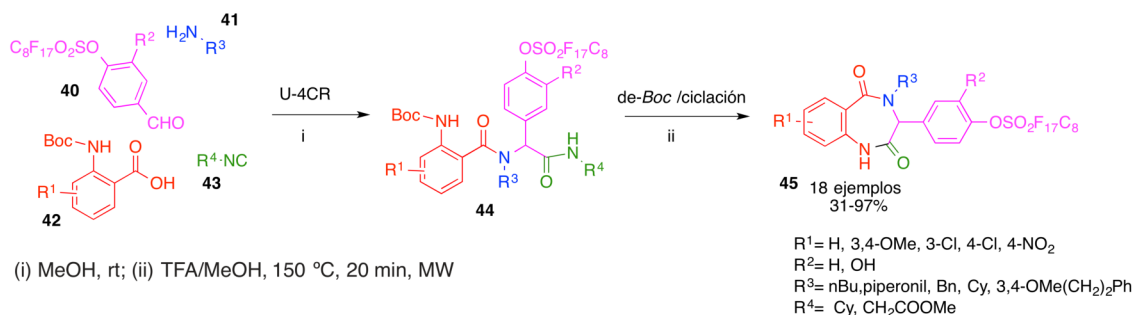


de Boc / ciclación o una reducción del grupo nitro / ciclación, para la síntesis de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionas (**39**) (**Esquema 8**).<sup>27</sup>



**Esquema 8.**

Con base a la estrategia de síntesis descrita en el **Esquema 8**, en 2010 Yan describe una metodología haciendo uso de ciclohexil isonitrilo y metil 2-isocinoacetato (**41**) como isonitrilos convertibles mediante una secuencia U-4CR/de-Boc/ciclación para la síntesis de 1,4-benzodiazepinas-2,5-diona (**45**), donde los ácidos antranílicos Boc-protectegidos (**42**) y los isonitrilos son los reactivos bifuncionales que permiten el proceso de ciclación (**Esquema 9**).<sup>28</sup>



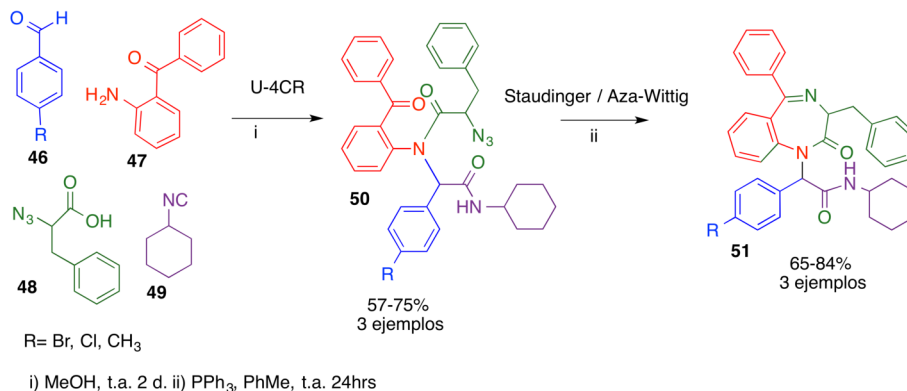
**Esquema 9.**

En 2010, Torroba describió otra metodología diferente para la síntesis de 1,3-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2-ona en dos etapas. En la primera, se hace uso secuencia U-4CR y en una segunda una reacción Staudinger / aza-Wittig para llevar a cabo el proceso de ciclación, el ácido (*S*)-3-fenil-2-azidopropionico (**48**) y la 2-

<sup>27</sup> Liu, A.; Zhou, H.; Su, G.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2009**, *12*, 1083–1093

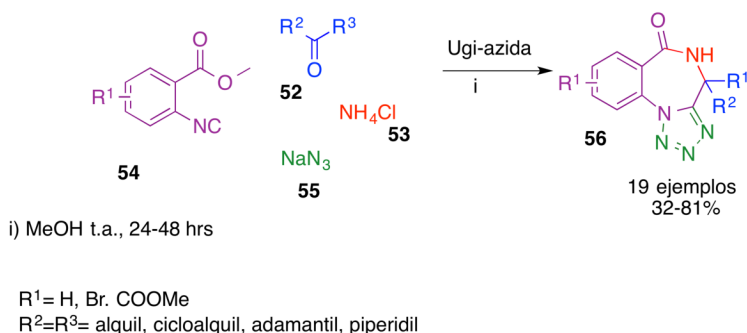
<sup>28</sup> Zhou, H.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 206–214.

aminobenzofenona (**47**) fueron claves para llevar a cabo el proceso de ciclación (**Esquema 10**).<sup>29</sup>



**Esquema 10.**

En 2010 Voskressensk, reportó la síntesis de 4,5-dihidro-6*H*-benzo[*f*]tetrazolo[1,5-*a*][1,4] diazepin-6-ona (**56**) mediante una reacción Ugi azida. Se usa NH<sub>4</sub>Cl (**53**) como el componente amino y como fuente de protones para la formación de HN<sub>3</sub> a partir de NaN<sub>3</sub> (**55**), así como el uso de cetonas (**52**) e isonitrilos bifuncionales (**54**), en un proceso *one pot* (**Esquema 11**).<sup>30</sup>



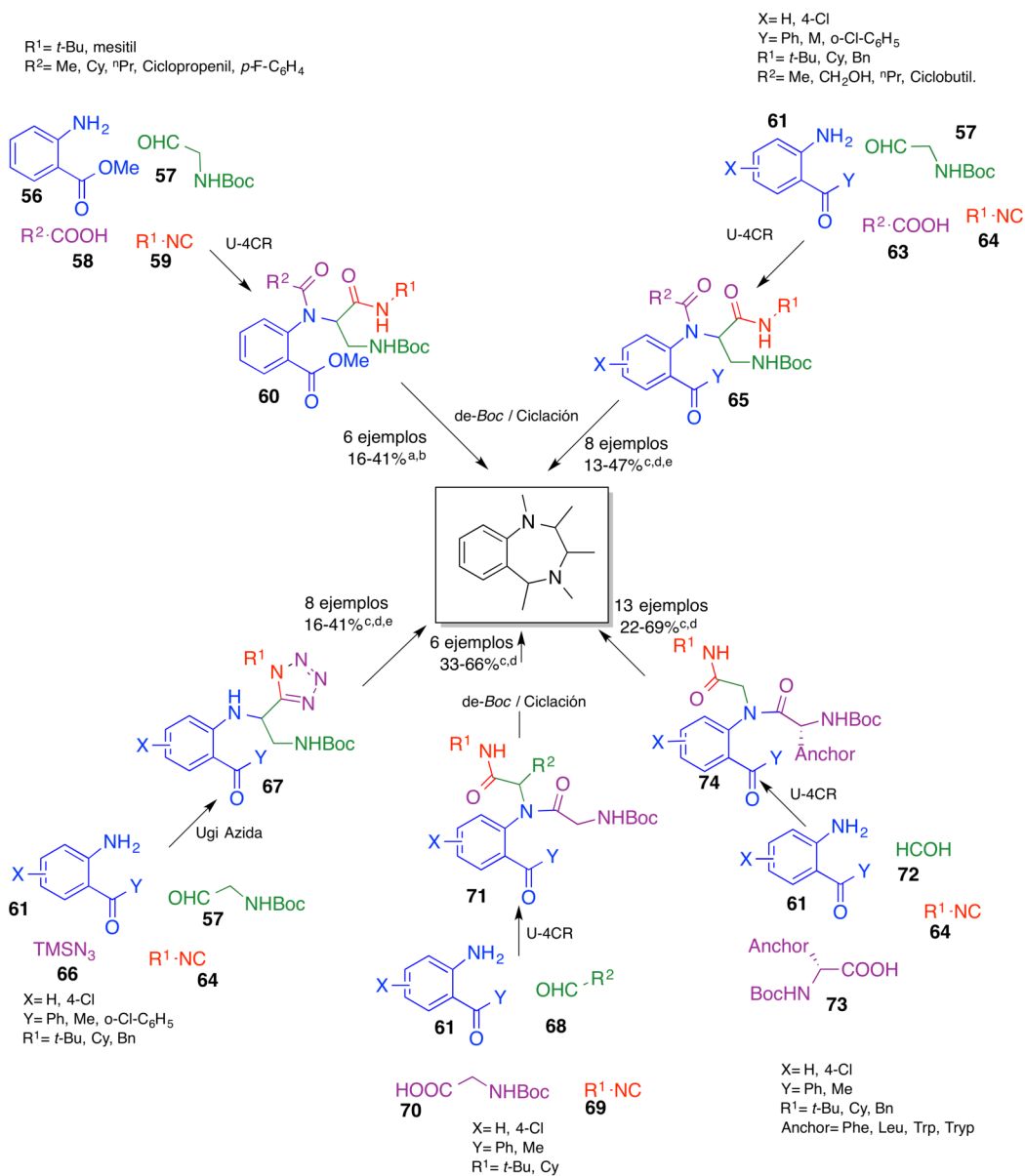
**Esquema 11** Síntesis de 4,5-dihidro-6*H*-benzo[*f*]tetrazolo[1,5-*a*][1,4] diazepin-6-onas.

En 2012 Dömling, describió la síntesis de 1,4-BDZ en dos etapas de reacción a través de una reacción U-4CR o Ugi-azida en una primera etapa, seguido de un proceso de desprotección / ciclación. Se hacen uso de diversos materiales de partida ortogonales bifuncionales como: *Boc*-glicinal (**57**), antranilato de metilo (**56**), aminofenilcetonas (**61**), *Boc*-glicina (**70**) así como derivados de *N*-*Boc*-amino ácidos

<sup>29</sup> Lecinska, P.; Corres, N.; Moreno, D.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Torroba, T. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6783-6788

<sup>30</sup> Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L.A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensk, L. G. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3894-3897

(73) (Esquema 12). Con rendimientos globales de bajos a moderados y con tiempos largos de reacción.<sup>31</sup>

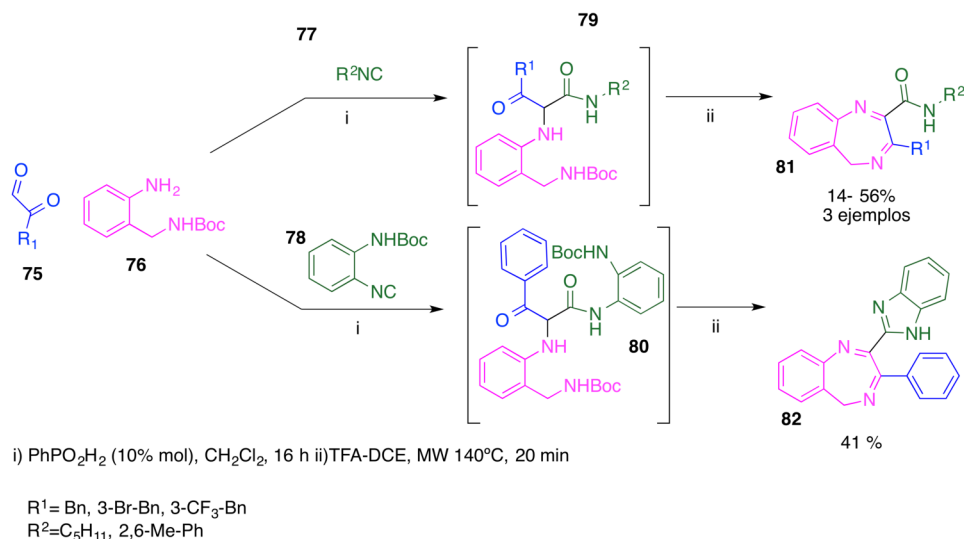


<sup>a</sup> Rendimiento aislado (después de 3 etapas). <sup>b</sup> Método A: (i) MeOH, t.a., 2 días; (ii) DCM (10% TFA), t.a., 2 días; (iii) THF, Et<sub>3</sub>N, (TBD), 40 °C, durante la noche. <sup>c</sup> Rendimiento aislado (después de 2 etapas). <sup>d</sup> Método B: (i) MeOH, t.a., 2 días; (ii) DCM (10% TFA), 40°C, durante la noche; <sup>e</sup> Método C: (i) MeOH, MW (100°C, 30 min.); (ii) DCM (10% TFA), 40°C, durante la noche.

### Esquema 12 Síntesis de 1,4-BDZ.

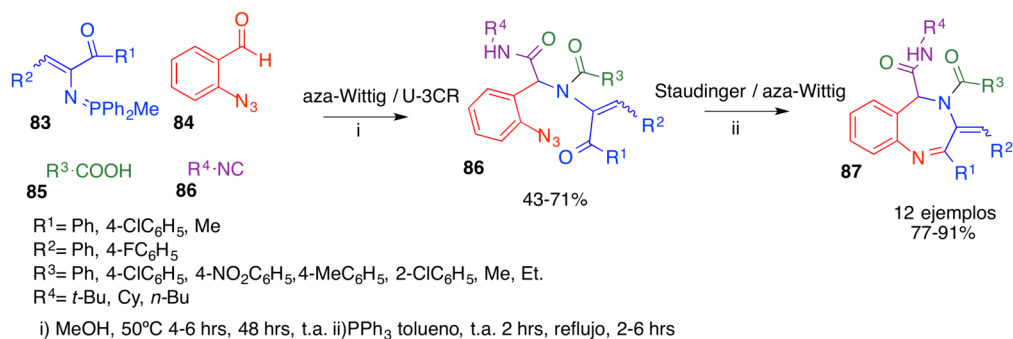
<sup>31</sup> Huang, Y.; Khoury, K.; Chanas, T.; Dömling, A. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5916-5919.

En 2014 Hulme, reportó la síntesis de 5*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinas mediante un proceso *one pot*, que involucra una reacción de U-3CR catalizado por ácido fenilfosfinico seguido de un proceso de desprotección / ciclación, siendo claves el uso de glicoxal aldehídos (**75**) y *tert*-butil 2-aminobenzilcarbamate (**76**) para el proceso de ciclación (**Esquema 13**).<sup>32</sup>



### Esquema 13 Síntesis de 5*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinas

Ding y colaboradores reportaron en 2016, la síntesis de 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina en dos etapas de reacción, la primera etapa involucra un una secuencia Aza-Wittig / Ugi 3CR haciendo uso de difenil(metil)iminofosforanos (**83**) y 2-azidobenzaldehído como reactivos bifuncionales. En una segunda etapa se hace uso de una secuencia Staudinger / Aza-Wittig intramolecular (**Esquema 14**).<sup>33</sup>



### Esquema 14 Síntesis de 3-Arylidene-3*H*-1,4-benzodiazepines

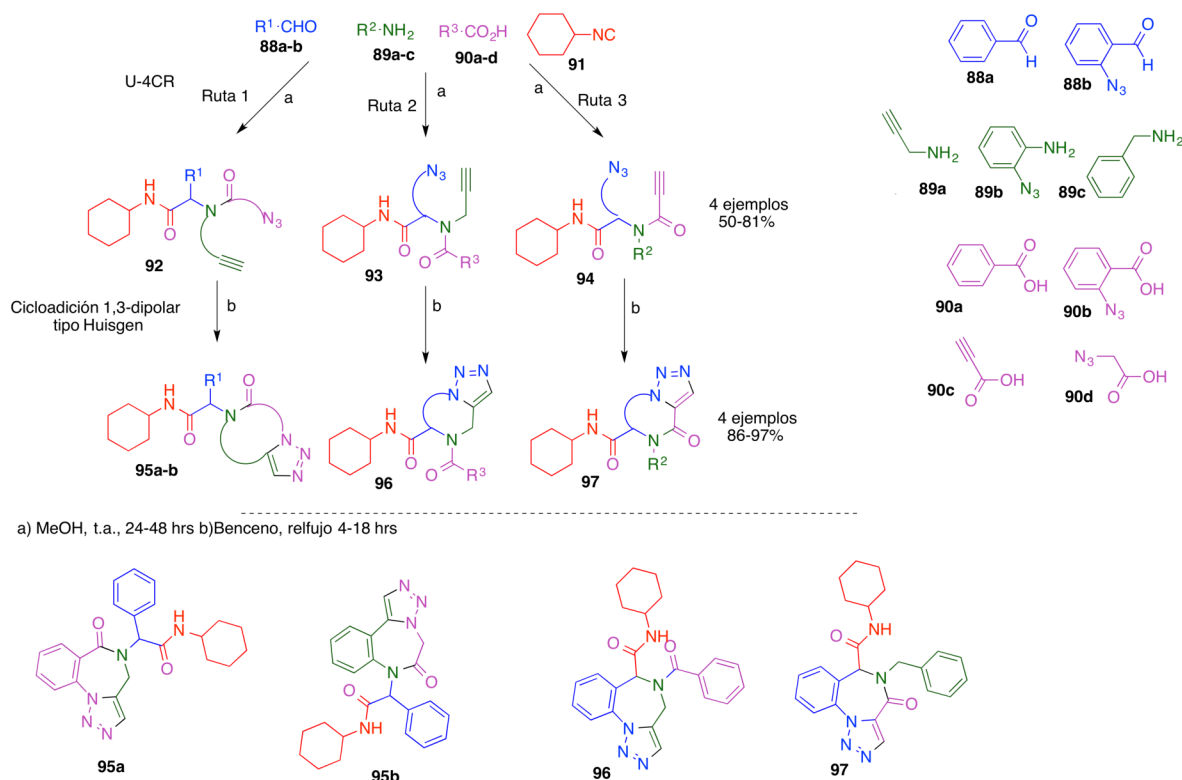
<sup>32</sup> Ayaz, M.; Martínez-Ariza, G.; Hulme, C. *Synlett* **2014**, 25, 1680–1684.

<sup>33</sup> Xie, H.; Liu, J.; Ding, M. *Synthesis* **2016**, 48, A–G

#### 4.2.4 Síntesis de 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas vía RMC-I.

Existen pocos reportes vía RMC para la síntesis de 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepina, en todos los casos se describe el uso de materiales de partida ortogonales bifuncionales. A continuación, se ejemplifican las metodologías que podemos encontrar en la literatura haciendo uso de RMC-I

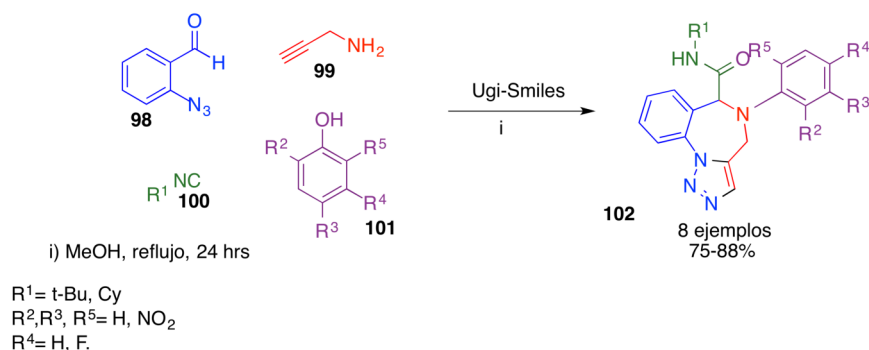
En 2004 Zanze-Akritopoulou reporta la síntesis de 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas en dos etapas de reacción, mediante una secuencia U-4CR / cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino tipo Huisgen intramolecular; los rendimientos de la primera etapa son de moderados a buenos, la reacción se lleva a temperatura ambiente, con tiempos de reacción largos. La segunda etapa involucra el uso de benceno a reflujo como disolvente y aunque los rendimientos son buenos, las condiciones drásticas a reflujo de benceno empobrecen la metodología. Se hace uso de diversos materiales de partida bifuncionales como propargilamina (**89a**), 2-azidoanilina (**89b**), ácido 2-azidobenzoico (**90b**), ácido 2-azidoacético (**90c**) y ácido propiólico (**90d**), permitiendo la síntesis de 1,4-BZD con diferente patrón de sustitución (**Esquema 15**).<sup>34</sup>



**Esquema 15** U-4CR / cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino intramolecular tipo Huisgen

<sup>34</sup> Zanze-Akritopoulou, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8439-8441

Saeedi reportó en 2013 una metodología *one pot* que involucra una variante de la reacción U-4CR, una reacción Ugi-Smiles, seguido de una cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino tipo Huisgen intramolecular. Esta metodología permite obtener 4,5-dihidro-1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas (**102**) con rendimientos de moderados a buenos, pero con tiempos largos de reacción a reflujo de MeOH. El 2-azidobenzaldehído (**98**) así como la propargilamina (**99**) son claves para llevar a cabo el proceso de ciclación (**Esquema 16**).<sup>35</sup>

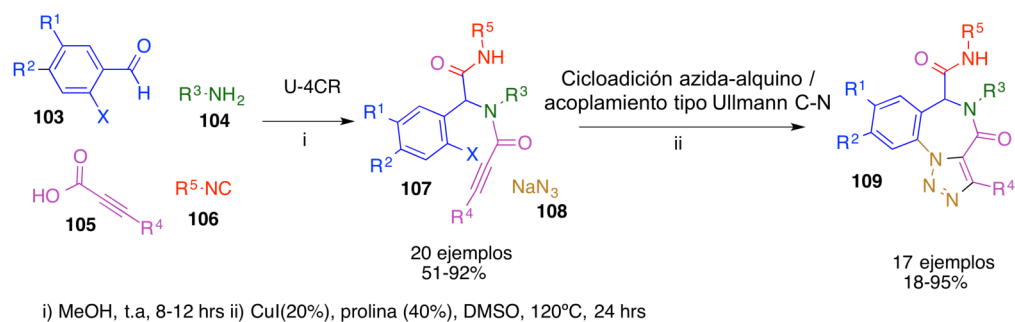


**Esquema 16** Ugi-Smiles / cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino intramolecular tipo Huisgen

En 2013, Vachhani describe una metodología en dos etapas de reacción: la primera, involucran una reacción U-4CR, seguido de una cicloadición azida-alquino / acoplamiento tipo Ullmann C-N en la segunda, por lo que el uso de 2-halobenzaldehídos sustituidos (**103**), así como el uso de ácidos propiolínicos (**105**) y NaN<sub>3</sub> (**108**) son claves para que se lleve a cabo el proceso de ciclación. Los rendimientos en la primera etapa son de moderados a buenos, mientras que en la segunda etapa son de bajos a buenos. Puede observarse que las condiciones de la primera pueden ser consideradas como suaves, mientras que las condiciones de la segunda etapa, implica tiempos de reacción prolongados a temperaturas altas y el uso de aditivos. (**Esquema 17**).<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Saeedi, M.; Mahdvi, M.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3506-3510.

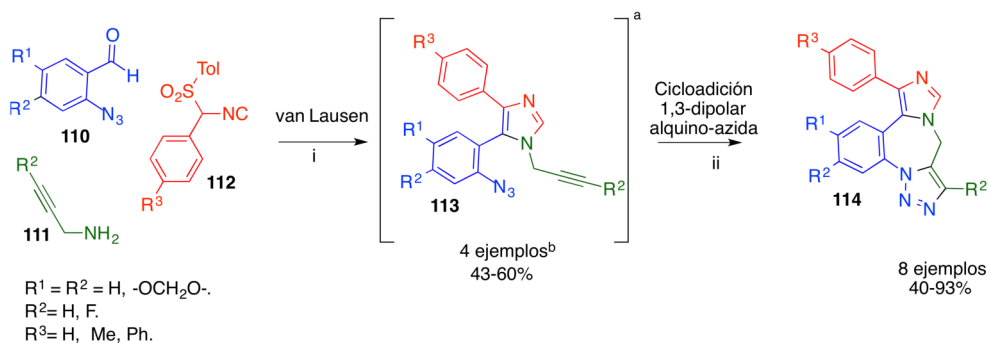
<sup>36</sup> Vachhani, D. D.; Kumar, A.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1223-1227.



X= Br, Cl, I.  
R<sup>1</sup>= H, OMe, Cl, F.  
R<sup>2</sup>= H, OMe.  
R<sup>3</sup>= 4-OMe-Bn, Bn, *n*Bu  
R<sup>4</sup>= *p*-tolyl, Ph, Et, Me, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, H  
R<sup>5</sup>= *t*-Bul, Cy, *n*Bu, Bn, TMB.

### Esquema 17 Ugi-4CR / (tándem cicloadición azida-alquino / acoplamiento tipo Ullmann C-N)

Otra metodología que implica una RMC-I para la síntesis de 1,2,3-triazolo[1,5-a]benzodiazepinas es descrita por Gracias y colaboradores en 2005, se basa en el uso de una reacción de van Lausen para la síntesis de imidazoles, seguido de una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular alquino-azida (**Esquema 18**), con el uso de alquinos no sustituidos la síntesis se lleva mediante un proceso *one pot*, en cambio con el uso de alquinos sustituidos el intermediario imidazol debe ser aislado. Los rendimientos globales son de bajos a buenos con tiempos de reacción largos.<sup>37</sup>



i) DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 hrs  
ii) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, Ascorbato de Na, *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O, 17 hrs (Sólo en imidazoles con alquinos sustituidos)

a) Cuando se utilizo propargilamina, el intermediario imidazol de van Lausen no fue aislado  
b) Rendimientos de imidazoles de van Lausen aislados, cuando se usaron alquinos sustituidos

### Esquema 18 van Lausen/ cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino

<sup>37</sup> Gracias, V.; Darczak, D.; Gasielki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 9053-9056.

No existen reportes en la literatura donde se haga uso de la variante Ugi-azida seguido de un proceso de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino tipo Huisgen para la síntesis de este núcleo en un proceso *one pot*, destacando la formación de tres núcleos heterocíclicos, destacando la incorporación del anillo de 1,5-1H-DS-T en la posición 5, y el grupo amino libre de la azepina en la posición 4 (**Figura 6**).

\*Síntesis *One pot* de tris-heterociclos

\*RMC-I Ugi azida / Cicloadición 1,3-dipolar azida alquino tipo Huisgen

\*Síntesis de 3 heterociclos: 1,5-DS-1H-T, 1,2,3-triazol, 1,4-DZ o 1,4-BZD

\*Asistido por US y MW

\*Condiciones verdes

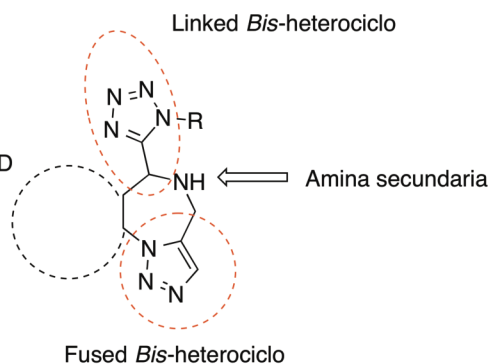


Figura 6

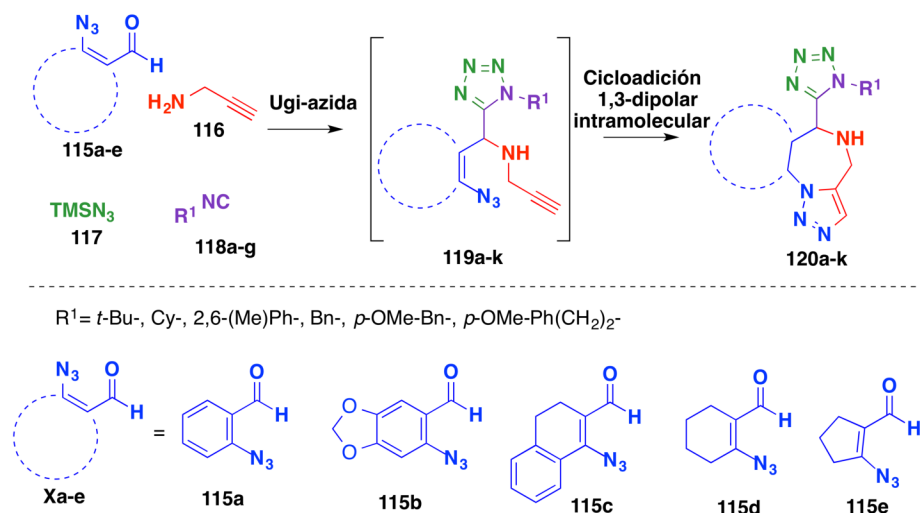
## V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Optimizar la reacción Ugi-azida usando 2-azidobenzaldehído, propargilamina, *tert*-butil isonitrilo y TMSN<sub>3</sub> (Producto **119a**).
2. Optimizar las condiciones para la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular tipo Huisgen partiendo de **120a**
3. Sintetizar el *tris*-heterociclo **120a** en un proceso *one pot*.
4. Sintetizar una familia de *tris*-heterociclo variando el componente isonitrilo **120a-g** y el componente aldehído **120h-k**.

## VI. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

La preparación de los compuestos **120a-k** se realizará mediante de síntesis *one pot* (**Esquema 19**). La estrategia de síntesis involucra la formación de los 1,5-DS-1H-T **119a-k** mediante una RMC-I de tipo Ugi-azida haciendo uso de propargilamina (**116**), el aldehído correspondiente (**115a-e**) usados como materiales de partida ortogonales bifuncionales, además de TMSN<sub>3</sub> (**117**) y diferentes isonitrilos (**118a-g**). En el segundo proceso los 1,5-DS-1H-T **119a-k** reaccionaran *in situ* mediante una una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de tipo Huisgen entre los grupos funcionales alquino proveniente de la propargilamina (**116**) y la azida proveniente del aldehído (**115a-e**) para obtener una familia de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[*f*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas (**120a-k**).





**Esquema 19.** Propuesta sintética para la preparación de *tris*-heterociclos.

## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.1 Síntesis de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[*f*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,4]diazepinas.

#### 7.1.1 Optimización de la reacción Ugi-azida

La síntesis de los *tris*-heterociclos inicio con la optimización de la reacción Ugi-azida, como modelo de estudio se decidió hacer uso del 2-azidobenzaldehído (**115a**), propargilamina (**116**), TMSN<sub>3</sub> (**117**) y *tert*-butil isonitrilo (**118a**). El aldehído **115a** fue preparado siguiendo la metodología descrita por Feldman partiendo del 2-nitrobenzaldehído.<sup>38</sup>

Siguiendo los principios de la química verde, se ha optado por la búsqueda de metodologías de síntesis basados en la ausencia o en el uso de solventes menos tóxicos. Con esta finalidad se hizo una exploración de las mejores condiciones de reacción para la reacción Ugi-azida.

De acuerdo a reportes previos dentro del grupo de investigación se obtienen buenos rendimientos haciendo uso de anilinas en la reacción Ugi-azida bajo condiciones de reacción libre de disolvente y haciendo uso de US.<sup>39</sup> De acuerdo a

<sup>38</sup> Felmanm K. S.; Gonzalez, I. Y.; Glinkerman, C. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11849–11862.

<sup>39</sup> Pharande, S. G.; Corrales E. A. R.; Gámez-Montaño, R. *Green Chem.*, **2017**, 19, 1259-1262

lo anterior, se decidió iniciar usando estas condiciones (**Experimento 1**), sin embargo, a diferencias del reporte previo, el con el uso de propargilamina (**116**) la reacción no procede.

Dentro de la literatura podemos encontrar descritos disolventes que son considerados como disolventes verdes<sup>40</sup> y teniendo en cuenta de que la reacción Ugi-azida procede haciendo uso de disolventes polares próticos. Se procedió a hacer uso de tres diferentes alcoholes que cumplen con este criterio: MeOH, EtOH, iPrOH (**Experimento 2-4**). El mejor rendimiento obtenido fue de 82% con el uso de MeOH a temperatura ambiente en un periodo de 3 hrs.

Posteriormente, se decidió usar MeOH como disolvente y ver el efecto del tiempo y la temperatura (**Experimento 5**) observándose que después de un periodo de 12 hrs se obtuvo un rendimiento similar a la **Experimento 2** y con una temperatura de 70°C un rendimiento de 75 % (**Experimento 6**). Incluso con el uso de microondas como fuente de calentamiento a 70°C se observó que el rendimiento fue de un 70% (**Experimento 7**).

Dömling y colaboradores<sup>41</sup> describen el uso de MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) y usando US en una PT-3CR con buenos resultados, por lo que se decidió hacer uso de estas condiciones y en un tiempo de 50 min y a temperatura ambiente se obtuvo un rendimiento de 83% (**Experimento 8**).

Finalmente se decidió ver efecto de otros disolventes haciendo uso de US a temperatura ambiente. Haciendo uso de MeOH se obtuvo un rendimiento de 75% (**Experimento 9**), mientras que con el uso de EtOH y la mezcla EtOH /H<sub>2</sub>O (1:1), los rendimientos obtenidos fueron de 52 y 77% respectivamente (**Experimento 10-11**).

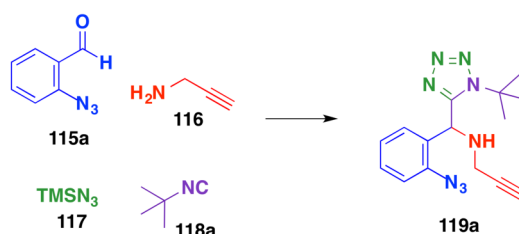
Las reacciones de irradiación por US son mucho más ventajosas que los métodos térmicos tradicionales en términos de velocidades de reacción, rendimientos, y pureza de los productos, es por tan motivo que la irradiación por US puede reemplazar los métodos convencionales de calentamiento y agitación como fuente alternativa para reacciones orgánicas.

Los buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción en las reacciones asistidas por US pueden ser explicadas por lo siguiente, en la mezcla de reacción genera un gran número de burbujas de cavitación que crecen rápidamente y

<sup>40</sup> (a) Jessop, P. G. *Green Chem.*, **2011**, 13, 1391–1398. (b) Soh, L.; Eckelman, M. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4, 5821–5837. (c) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.*, **2016**, 18, 288–296.

<sup>41</sup> Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Green Chem.* **2016**

posteriormente sufre colapsos vigorosos que dan lugar a la formación de microchorros que pueden producir una emulsión fina entre los reactivos. Estos colapsos violentos de burbujas de cavitación también aumentan la temperatura local dentro de la mezcla de reacción que eventualmente conduce a cruzar la barrera de energía de activación. Por tal motivo, en muchas ocasiones la síntesis orgánica asistida por US pueden evitar el uso de catalizadores en reacciones orgánicas.

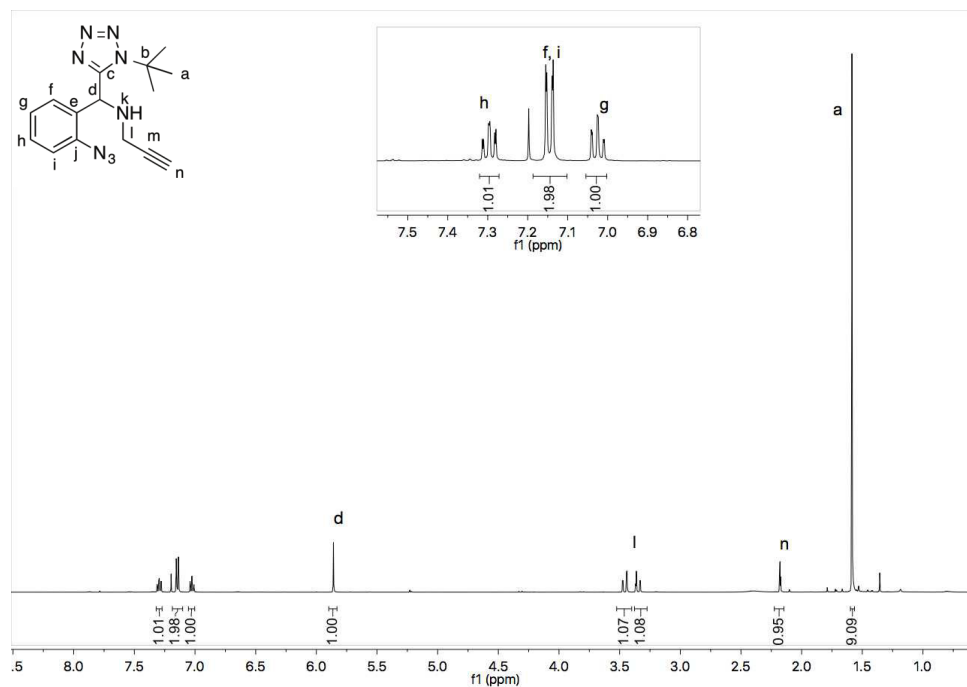


Experimento <sup>a</sup>	Solvente <sup>a</sup>	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	Sin solvente	1.5 hrs	30 °C US	n.d.
2	MeOH	3 hrs	t.a	82%
3	EtOH	3 hrs	t.a	72%
4	iPrOH	3 hrs	t.a	69%
5	MeOH	12 hrs	t.a	80%
6	MeOH	3 hrs	70°C	75%
7	MeOH	30 min	70°C MW	70%
8	<b>MeOH/H<sub>2</sub>O<sup>b</sup></b>	<b>1.0 h</b>	<b>30 °C US</b>	<b>86%</b>
9	MeOH	2.0 h	30 °C US	75%
10	EtOH	2 hrs	30 °C US	52%
11	EtOH/H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	2 hrs	30 °C US	77%

Condiciones de reacción: propargilamina (1.1 equiv.), 2-azidobenzaldehído (1.0 equiv.), TMSN<sub>3</sub> (1.05 equiv.), *tert*-butil isonitrilo (1.0 equiv.). a) 1.0 M, b) 1:1 (v/v) 1.0 M

**Tabla 1.** Optimización de la reacción Ugi-azida

El compuesto **119a** se caracterizó por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, FT-IR y HRMS. En el espectro de <sup>1</sup>H se observan las señales que permitieron confirmar la formación de producto **119a** (**Figura 7**). En 1.65 ppm se aprecia el singulete que integra para 9H correspondientes a los protones del grupo t-Bu. La señal **n** corresponde al protón del alquino terminal y aparece como un triplete a 2.24 (J = 2.5 Hz). Para los protones diastereotópicos del metileno **l** corresponden a un sistema AB de dos dobles de dobles a 3.52 y 3.41 ppm respectivamente (J = 13.7, 2.5 Hz). En 5.92 ppm se encuentra el singulete del protón del metino **d**. Y los protones para las señales del anillo de aromático aparecen como multipletes: **g** 7.05 – 7.00 (1H), **f** 7.18 – 7.14 (1H), **i** 7.14 – 7.10 (1H) y **h** 7.32 – 7.27 (1H). (**Figura 7**). La señal del alquino es clave y su desaparición en el segundo proceso permitirá corroborar el proceso de ciclación.



**Figura 7.** Espectro de  $^1\text{H}$  del producto Ugi-Azida **X**

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 8**), se observa la señal **m** y **n** para los carbonos de alquino en 80.7 y 72.5 ppm respectivamente. La señal **a** y **b** correspondientes del grupo t-Bu aparecen 29.8 y 61.5 ppm respectivamente. Y la señal **d** donde convergen todos los componentes de la reacción Ugi-azida aparece en 50.6 ppm. En 154.4 ppm aparece el carbono **c** base del tetrazol, y en 137.6 ppm el carbono cuaternario **j**.

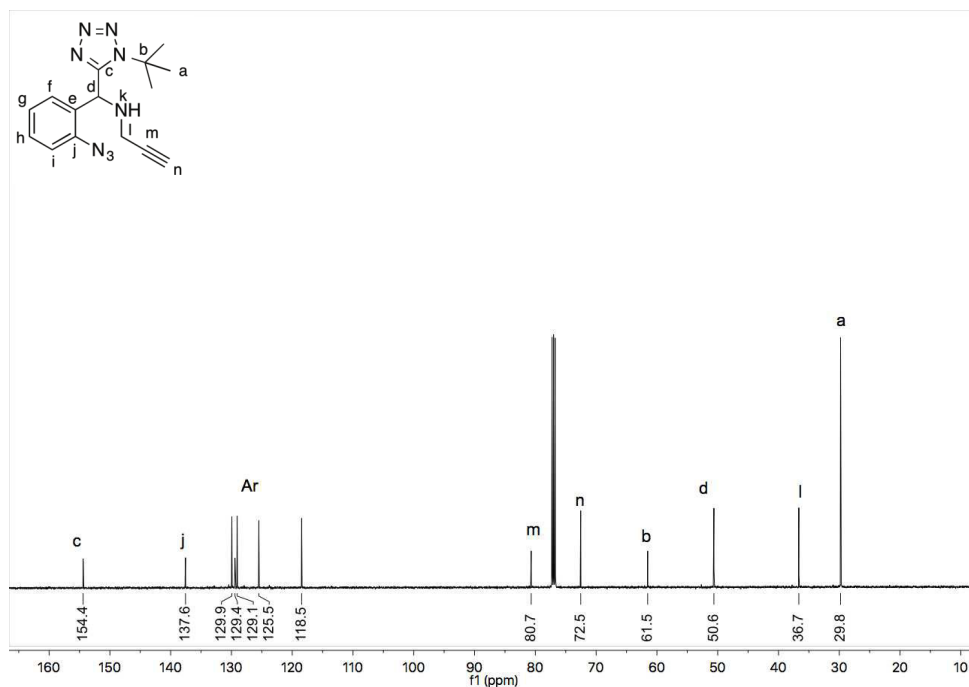


Figura 8. Espectro de  $^{13}\text{C}$  del producto Ugi-Azida X

### 7.1.2 Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida tipo Huisgen

Para la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular se partió del compuesto **199a**. Se hizo una búsqueda de las condiciones óptimas de reacción iniciando con el uso de calentamiento convencional en MeOH con la finalidad de evitar el uso de solventes no considerados como verdes y comúnmente utilizados para estos procesos<sup>42</sup> (**Tabla 2, Experimentos 1 y 2**), puede observarse que variando la temperatura 70 y 100 °C, los rendimientos obtenidos fueron 14 y 65% respectivamente, con tiempos de reacción prolongados.

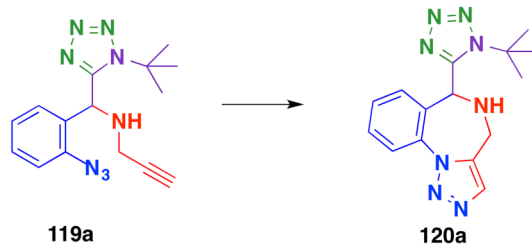
Los tiempos largos de reacción, demostraron que la fuente de calentamiento convencional no era ideal para llevar a cabo el proceso de ciclación, en base a los resultados se decidió hacer uso de calentamiento asistido por microondas. Haciendo uso de MW se observa que se requieren solamente 5 min a 100 °C, en MeOH para obtener el producto en un rendimiento cuantitativo (**Experimento 4**).

Con la finalidad de hacer la metodología más verde de este proceso se procedió a hacer un cambio de disolvente sustituyendo el MeOH por H<sub>2</sub>O (**Experimento 5**), para este caso se obtienen rendimientos cuantitativos, con la

<sup>42</sup> Majumdar, K. C.; Ray, K. *Synthesis*, 2011, 23, 3767-3783.

diferencia de que hay un ligero incremento del tiempo de reacción a 10 minutos. Los mejores rendimientos de la reacción Ugi-Azida fueron en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O, por tanto, se decidió hacer una prueba bajo estas condiciones, con la hipótesis de que la síntesis del producto final podría llevarse bajo un proceso *one pot* (**Experimento 6**), para este caso se observó que el rendimiento fue cuantitativo nuevamente.

La reacción Ugi-azida procede utilizando US como fuente de irradiación, por lo que se decidió llevar el segundo proceso en condiciones de US a 60 °C utilizando MeOH/H<sub>2</sub>O como disolvente, sin embargo, la reacción no procede (**Experimento 7**). Finalmente, se decidió hacer la reacción libre de disolvente en MW y después de 40 min de reacción esta no termina, se obtiene un rendimiento de 40% además de recuperar material de partida (**Experimento 8**).



Experimento	Solvente <sup>a</sup>	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	MeOH	12 hrs	70°C	14%
2	MeOH	12 hrs	100°C	65%
3	MeOH	15 min	100°C MW	Cuantitativo
4	<b>MeOH</b>	<b>5 min</b>	<b>100°C MW</b>	<b>Cuantitativo</b>
5	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>15 min</b>	<b>100°C MW</b>	<b>Cuantitativo</b>
6	<b>MeOH/H<sub>2</sub>O<sup>b</sup></b>	<b>10 min</b>	<b>100°C MW</b>	<b>Cuantitativo</b>
7	MeOH/H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	50 min	60°C ))))	n.r.
8	Sin solvente	20 min	100°C MW	40%

a)1.0M, b) 1:1 (v/v)

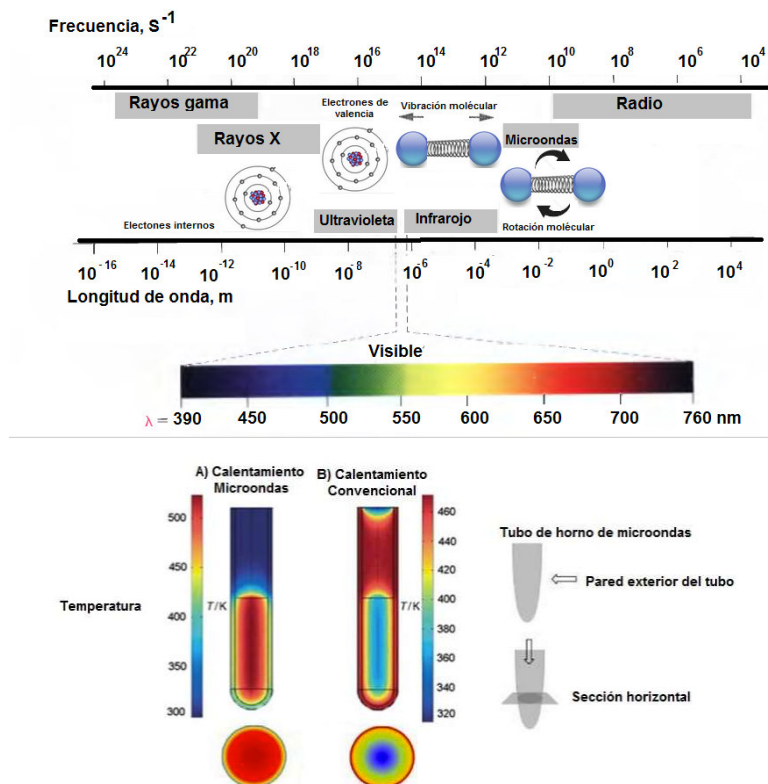
**Tabla 2.** Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida intramolecular

La importancia de la Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (MAOS) tiene como objetivo la reducción en los tiempos de reacción, un calentamiento eficiente, lo que conlleva a un aumento en los rendimientos y la reducción de subproductos.

Las microondas son radiación electromagnética en frecuencias de 0,3 a 300 GHz. La energía de un fotón de microondas es de 0,0016 eV, lo cual es bajo como para romper enlaces químicos y también es menor que la energía del movimiento browniano. Por tanto, las microondas no pueden inducir reacciones químicas (**ver Tabla 3**).

	Movimiento browniano	Enlace de hidrogeno	Enlace covalente	Enlaces iónicos
<b>Energía (eV)</b>	~0.017(200K)	~0.04 a 0.44	~4.51(C-H); 3.82(C-C)	~7.6
<b>Energía (kJ/mol)</b>	1.64	~3.8 a 42	~435 (C-H);,368 (C-C)	~730

**Tabla 3.** Movimiento browniano y energías de enlace



**Figura 9.** 1) Espectro electromagnético 2) Comparación entre calentamiento: A) con microondas y B) calentamiento convencional.

El éxito de las microondas se basa principalmente en el calentamiento eficiente de los materiales al cual se le denomina “calentamiento dieléctrico”. Éste fenómeno depende de la capacidad de un material específico ya sea el disolvente o los reactivos para absorber la energía de microondas y convertirla en calor (**Figura 9**).

En esta parte podemos resaltar lo siguiente, dentro de la literatura podemos encontrar una gran variedad de ejemplos de cicloadiciones 1,3-dipolares alquinoazida intramoleculares, sin embargo, en la mayoría de estos casos se hace uso de

disolventes que son poco amigables con el medio ambiente, como el uso de tolueno, DMF, DMSO, CH<sub>3</sub>Cl, DCM, en la mayoría de los casos.<sup>40</sup> Existen pocos reportes donde se haga uso de solventes como MeOH o H<sub>2</sub>O para estas transformaciones.

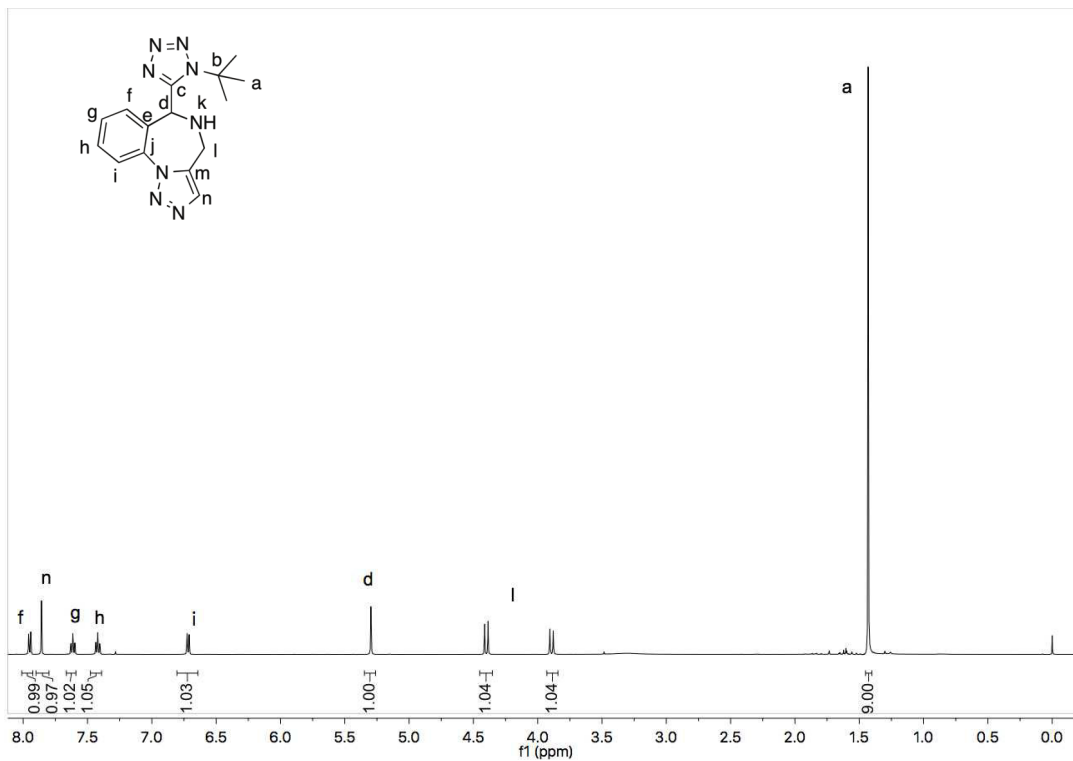
El uso del microondas para las cicloadiciones 1,3-dipolares alquino-azida intramoleculares, están poco reportadas en la literatura, y para estos casos se usó de mezclas *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O,<sup>43</sup> DMF y *o*-diclorobenceno,<sup>44</sup> con temperaturas que van de 120 a 210 °C y tiempos de reacción que van de 15 min a 3 hrs.

El compuesto **120a** se caracterizó por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, FT-IR y HRMS. En el espectro de <sup>1</sup>H se observan las señales que permitieron confirmar la formación de producto **120a** (**Figura 10**). En 1.43 ppm se aprecia el singulete que integra para 9H correspondientes a los protones del grupo *t*-Bu. La señal **n** que corresponde al protón del alquino terminal en el precursor (ver **Figura 7**) desaparece, y aparece un singulete en 7.86 lo que corrobora la formación del anillo de 1,2,3-triazol. Para el caso de los protones diasterotopicos del metileno **l** corresponden a un sistema AB de dos dobletes aparecen a 4.40 y 3.89 ppm respectivamente ( $J = 13.2$ ). En 5.30 ppm se encuentra el singulete del protón del metino **d**. Y los protones para las señales del anillo de aromático aparecen como multipletes: **g** 7.05 – 7.00 (1H), **f** 7.18 – 7.14 (1H), **i** 7.14 – 7.10 (1H) y **h** 7.32 – 7.27 (1H). (**Figura X**).

<sup>43</sup> Sau, M.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5044–5047.

<sup>44</sup> Beryozkina, T.; Appukkuttan, P.; Mont, N.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 487-490.





**Figura 10.** Espectro de  $^1\text{H}$  del producto BZD **Xa**

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 11**), se observa la señal **m** y **n** para los carbonos de alquino terminal desaparecen (ver Figura X) y aparecen 2 señales más de carbonos aromáticos por la formación del anillo de 1,2,3-triazol. La señal **a** y **b** correspondientes del grupo t-Bu aparecen 29.7 y 62.0 ppm respectivamente. Y la señal del metino **d** se observa en 52.7 ppm. En 152.7 ppm aparece el carbono **c** base del tetrazol.

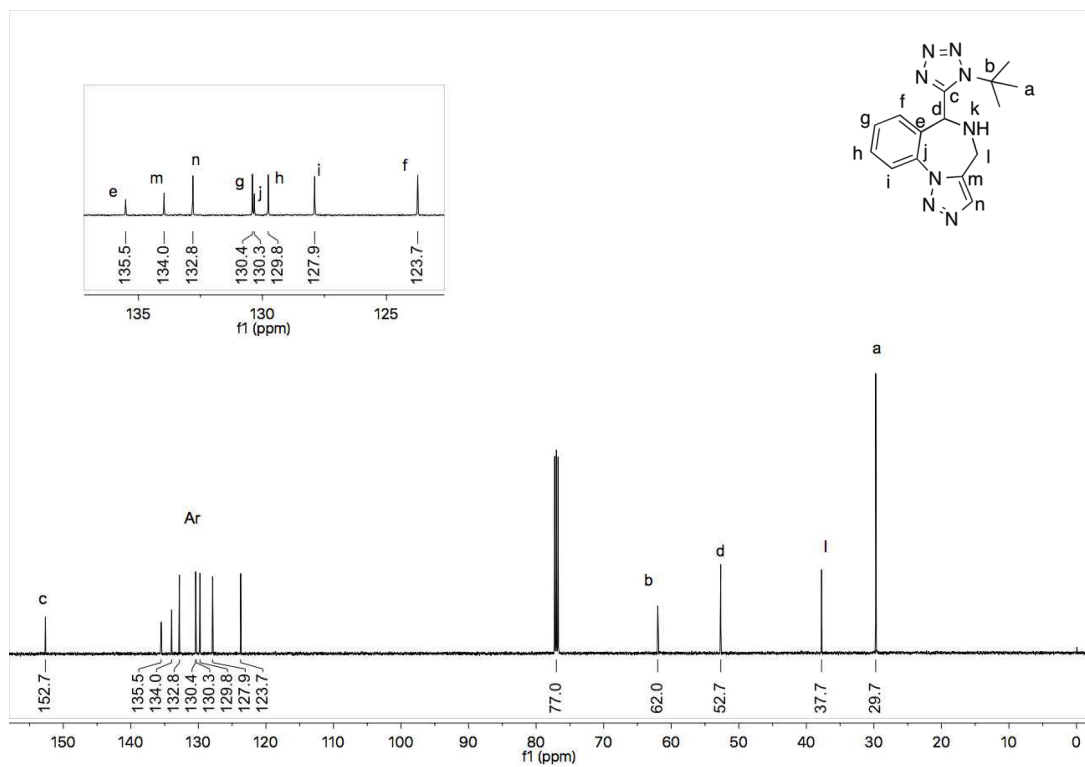


Figura 11. Espectro de  $^{13}\text{C}$  del producto BZD Xa

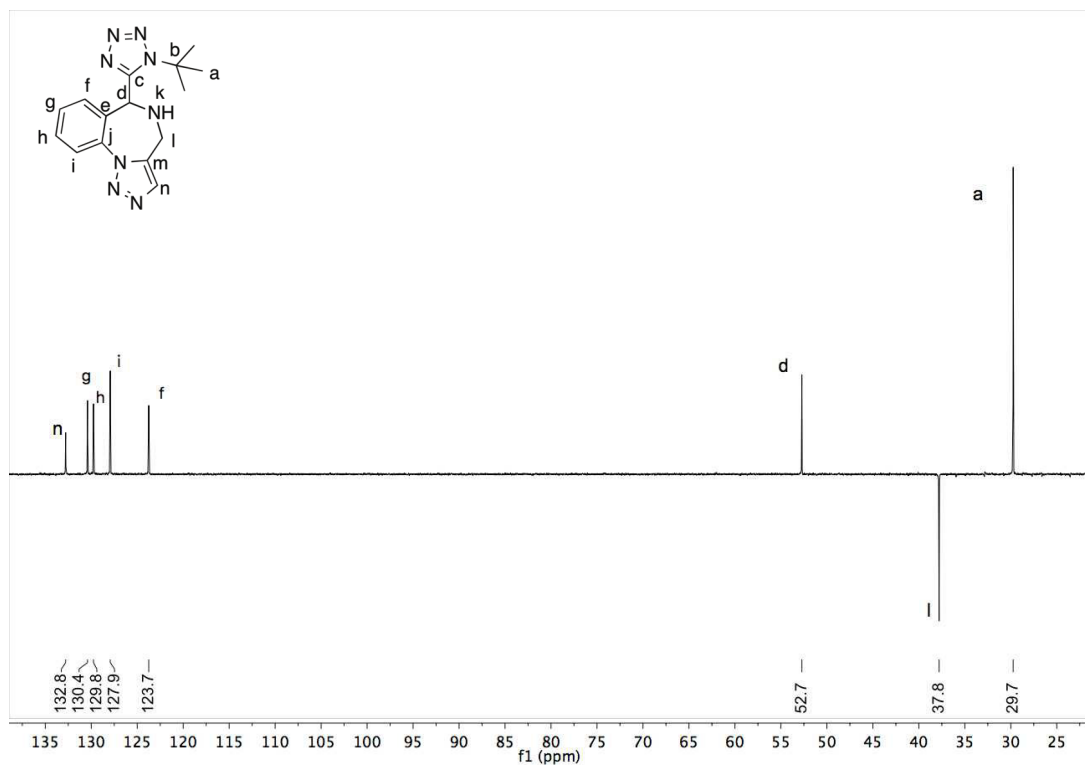


Figura 12. Espectro de DEPT-135 del producto BZD Xa

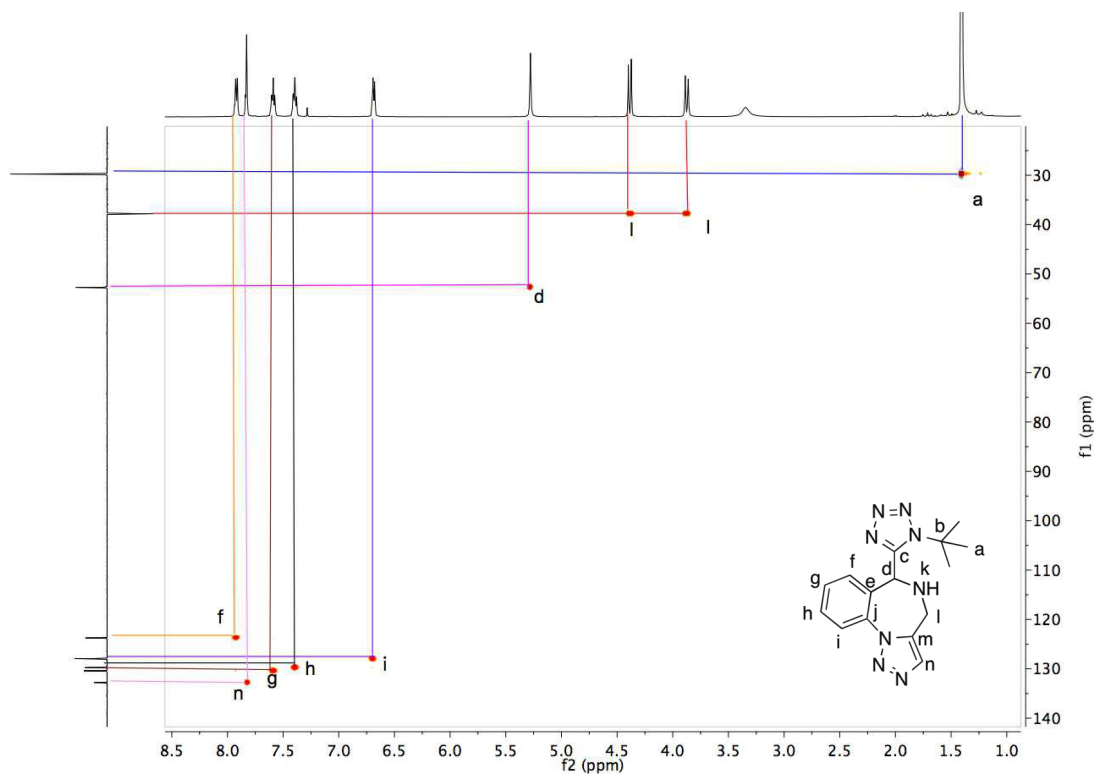


Figura 12. Espectro de HSQC del producto BZD Xa

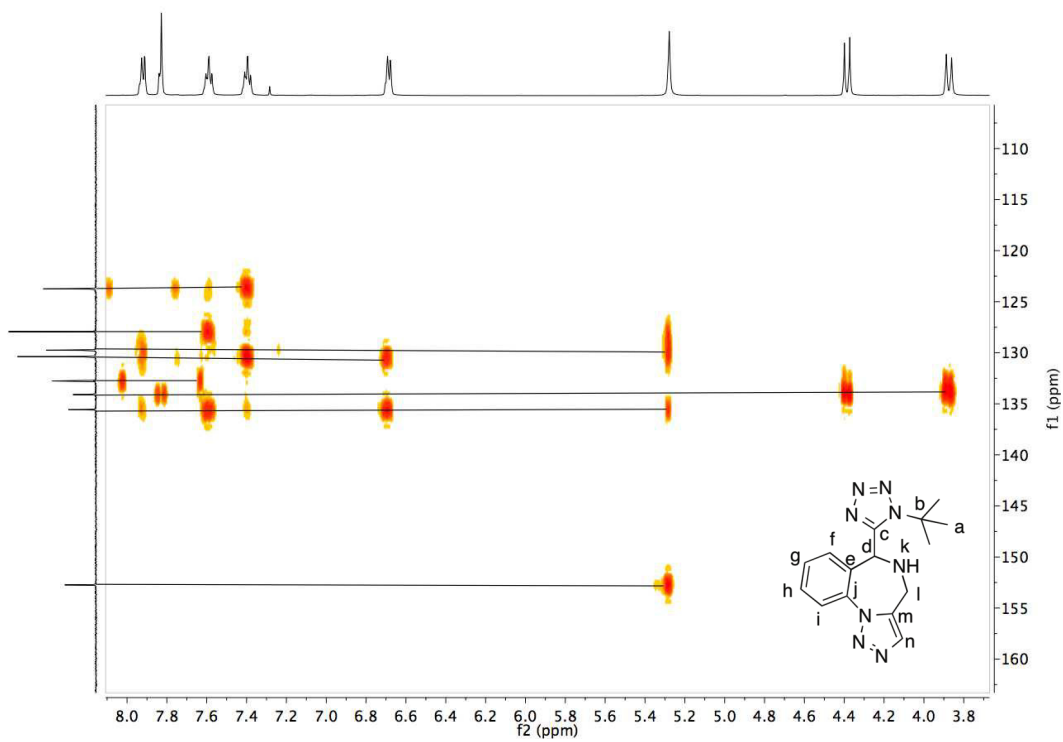
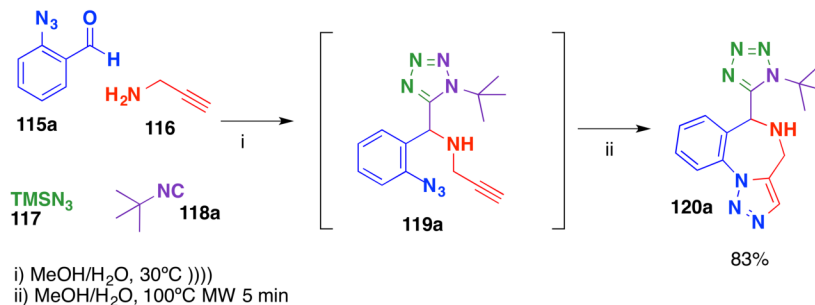


Figura 12. Espectro de HMBC del producto BZD Xa

### 7.1.3 Síntesis one pot de 120a

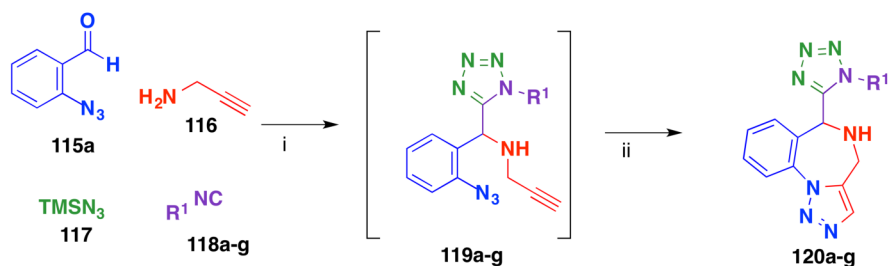
Una vez optimizadas la reacción Ugi-azida y la cicloadición 1,3-dipolar, se procedió a realizar la síntesis mediante un proceso *one pot*, en el **Esquema 20** se puede observar que se usaron las mejores condiciones para el proceso Ugi-azida con el uso de irradiación con US y MeOH/ H<sub>2</sub>O como disolvente. Posteriormente, sin aislar el producto intermediario de la reacción Ugi-azida y con la misma mezcla de disolvente se procedió a llevar a cabo el proceso de ciclación mediante un calentamiento asistido por MW, obteniéndose un rendimiento global de 83%. Si se hacemos una comparación del rendimiento de la reacción *one pot* y el rendimiento global de la síntesis en dos etapas, los rendimientos en ambos casos son iguales, la diferencia es que en la reacción *one pot* hay un ahorro en procesos de extracción y purificación en columna, lo que se ve reflejado en ahorro de recursos y tiempo.



**Esquema 20.** Síntesis one pot Ugi-azida / Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida

### 7.1.4 Síntesis de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas y 6-(tetrazolil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepinas


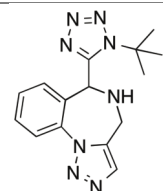

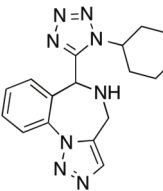

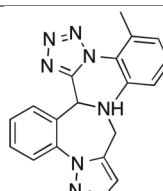

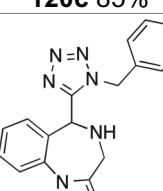

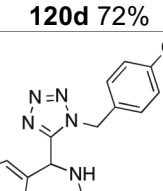
Con las condiciones de reacción optimizadas para ambos procesos se procedió a realizar la síntesis de una familia de compuestos. Se hizo una variación del componente isonitrilo **Xa-g** obteniéndose rendimientos de moderados a buenos (72-88%).

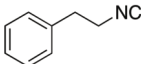
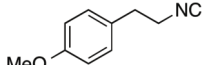


$\text{R}^1 = t\text{-Bu-}, \text{Cy-}, 2,6\text{-(Me)Ph-}, \text{Bn-}, p\text{-OMe-Bn-}, \text{Ph(CH}_2)_2\text{-}, p\text{-OMe-Ph(CH}_2)_2\text{-}$

i) MeOH/H<sub>2</sub>O, t.a., US, 1h

ii) MeOH/H<sub>2</sub>O, 100°C MW

Ejemplo	Isonitrilo	Producto	Tiempo*
1	 <b>118a</b>	 <b>120a 83%</b>	5 min
2	 <b>118b</b>	 <b>120b 88%</b>	15 min
3	 <b>118c</b>	 <b>120c 85%</b>	20 min
4	 <b>118d</b>	 <b>120d 72%</b>	10 min
5	 <b>118e</b>	 <b>120e 72%</b>	10 min

6	 <b>118f</b>	<b>120e</b> 75%	20 min
7	 <b>118g</b>	<b>120f</b> 85%	15 min
		<b>120g</b> 73%	
<b>Condiciones de reacción:</b> i) MeOH/H <sub>2</sub> O 1:1 (1.0 M), propargilamina (1.1 equiv.), 2-azidabenzaldehído (1.0 equiv.), TMSN <sub>3</sub> (1.05 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), US, temperatura ambiente, 1 h. ii) MeOH/H <sub>2</sub> O 1:1 (1 M), MW, 100°C. *Tiempo de reacción para la cicloadición 1,3-dipolar en MW			

**Tabla 4.** *Tris*-heterociclos sintetizados variación del componente isonitrilo **Xa-g**

Una vez hecha la variación del componente isonitrilo (**118a-g**), se decidió variar el componente aldehído (**115b-e**). Una de las características fundamentales de las RMC es que los materiales de partida son comercialmente disponibles o de fácil preparación. Y para este caso no fue la excepción. El aldehído **115b** fue preparado de manera similar a **115a** mediante una sustitución nucleofílica aromática del 6-nitropiperonal.<sup>45</sup>

La preparación de los aldehídos **115c-d** se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita por Guilard y colaboradores.<sup>46</sup> Mediante una formilación de Vilsmeier-Haack de cetonas cíclicas enolizables: ciclohexanona, ciclohexanona y la  $\alpha$ -tetralona para obtener los 3-cloroalquenales cíclicos, y posteriormente mediante una sustitución nucleofílica con KN<sub>3</sub> obtener las 3-azidaalquenales cíclicos.

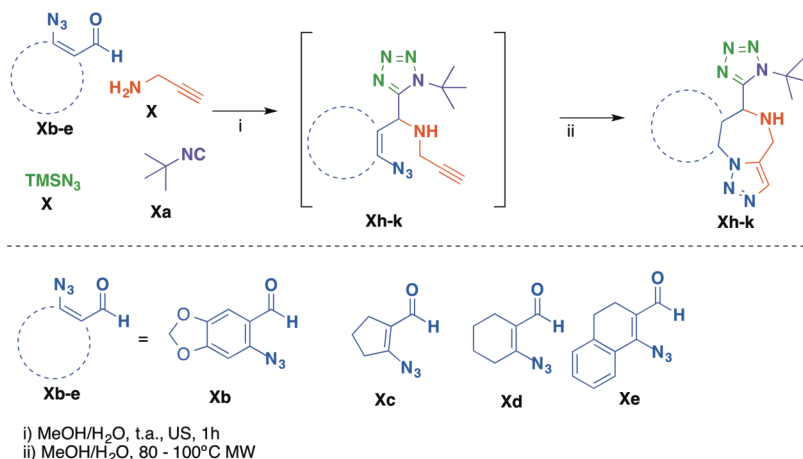
Los rendimientos obtenidos son moderados y van de un 60 a 68%. Haciendo uso del 6-azidopiperonal **115b** en la mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O se observa que existe una baja solubilidad, el aldehído no se consume por completo después de 1.5 hrs y el rendimiento posterior a la cicloadición 1,3-dipolar es de un 68%. Al hacer el cambio por MeOH como disolvente se observó un rendimiento de XX%.

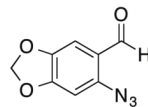
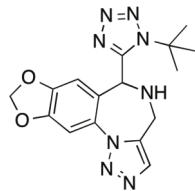
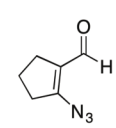
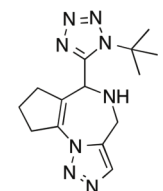
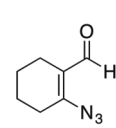
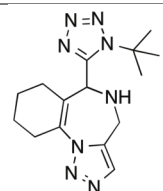
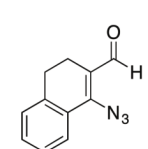
Con el uso de los aldehídos **115c-e**, el rendimiento obtenido fue 60-66%, estos rendimientos pueden ser explicados a la baja estabilidad de los aldehídos, los

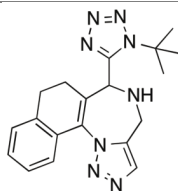
<sup>45</sup> Felmanm K. S.; Gonzalez, I. Y.; Glinkerman, C. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11849–11862.

<sup>46</sup> Tabyaoui, B.; Aubert, T.; Fernier, M.; Guilard, R. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1475-1482.

cuales se descomponen rápidamente, son inestables a la temperatura y son volátiles. El proceso de ciclación no puede ser llevado a 100° pues se empieza observar la descomposición del producto.



Ejemplo	Aldehído	Producto	Tiempo*	Temperatura**
1	 <b>115b</b>	 <b>120h 68%</b>	15 min	100°C
2	 <b>115c</b>	 <b>120i 66%</b>	15 min	80 °C
3	 <b>115d</b>	 <b>120j 63%</b>	10 min	80°C
4			10 min	80°C

**115e**

**120k 60%**

**Condiciones de reacción:** i) MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (1 M), propargilamina (1.1 equiv.), aldehído (1.0 equiv.), TMSN<sub>3</sub> (1.05 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), US, temperatura ambiente, 1 h. ii) MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (1 M), MW.

\*Tiempo de reacción para la cicloadición 1,3-dipolar en MW \*\* Temperatura para la cicloadición 1,3-dipolar

**Tabla 5.** Tris-heterociclos sintetizados variación del componente aldehído **Xb-**

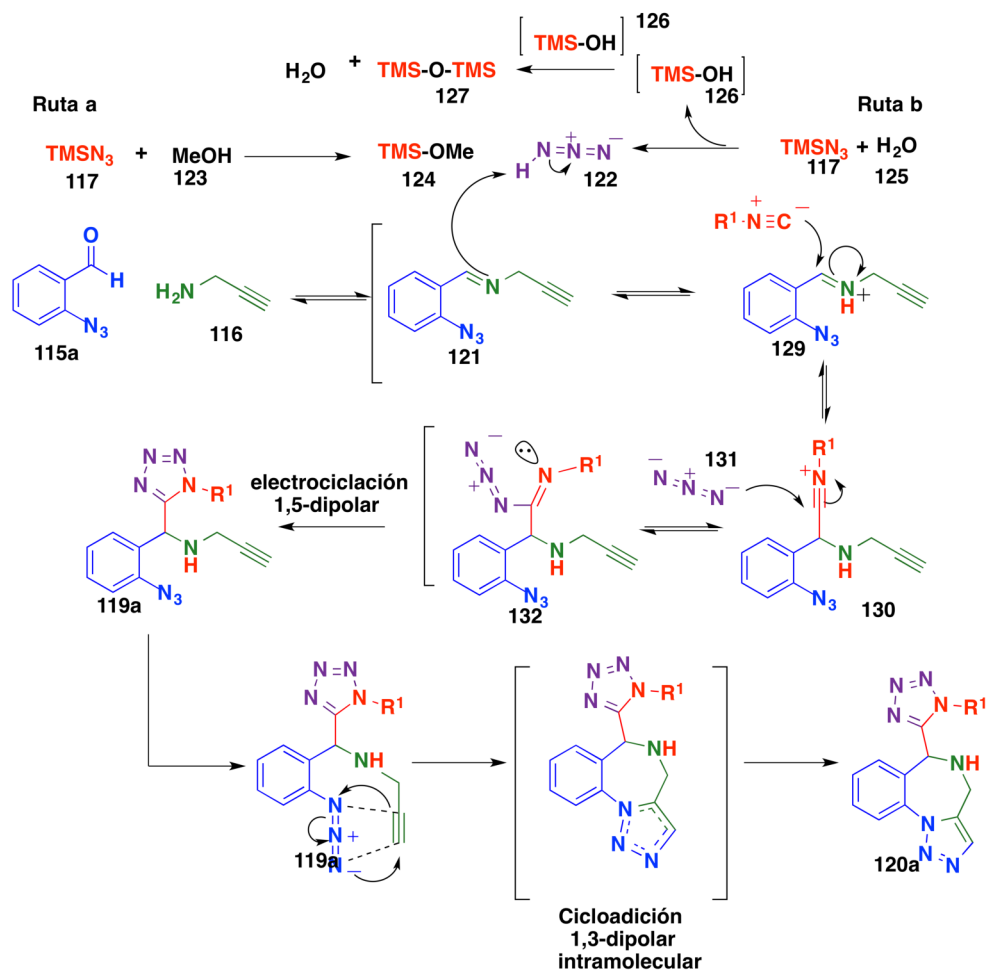
### 7.1.5 Mecanismo de reacción

En la primera etapa del mecanismo el componente aldehído **115a** y la propargilamina **116** se condensan para formar la imina **121** (a). El éxito de la reacción de Ugi-azida depende de la activación de la imina por parte del protón del HN<sub>3</sub> (**122**), en este sentido existen dos rutas para la formación del HN<sub>3</sub> (**122**), a partir de TMSN<sub>3</sub> (**117**). La **ruta a** implica la reacción entre TMSN<sub>3</sub> (**117**) y MeOH (**123**) para la formación del HN<sub>3</sub> (**122**) y metoxitrimetilsilano (**124**). La **ruta b** implica la reacción de TMSN<sub>3</sub> (**117**) con H<sub>2</sub>O (**125**) para generar el HN<sub>3</sub> (**122**) y trimetilsilanol (**126**) que inmediatamente se somete a una autocondensación para formar el hexametildisiloxano (**127**).

Después de la formación de la imina el componente ácido formado **122**, protona el nitrógeno de la imina (**128**) aumentando la electrofilia del carbono en el enlace C=N al formar el ion iminio (**129**). Este último sufre un ataque nucleofílico por parte del isonitrilo para la formación del ion nitrilio (**130**). Para posteriormente ser atacado por el ion azida (**131**) y formar el intermediario imidoil azida (**132**), que lleva a cabo una electrociclación 1,5-dipolar, para la formación de 1,5-DS-1H-T **119a**.

La cicloadición 1,3-dipolar tipo Huisgen ocurre de forma intramolecular entre el dipolo (azida) y el dipolarófilo (alquino). Los 2 electrones π del dipolarófilo y los 4 electrones del compuesto dipolar participan en un cambio pericíclico concertado para la formación del 1,2,3-triazol y a su vez la formación del anillo de la 1,4-DZ del producto final **120a**.





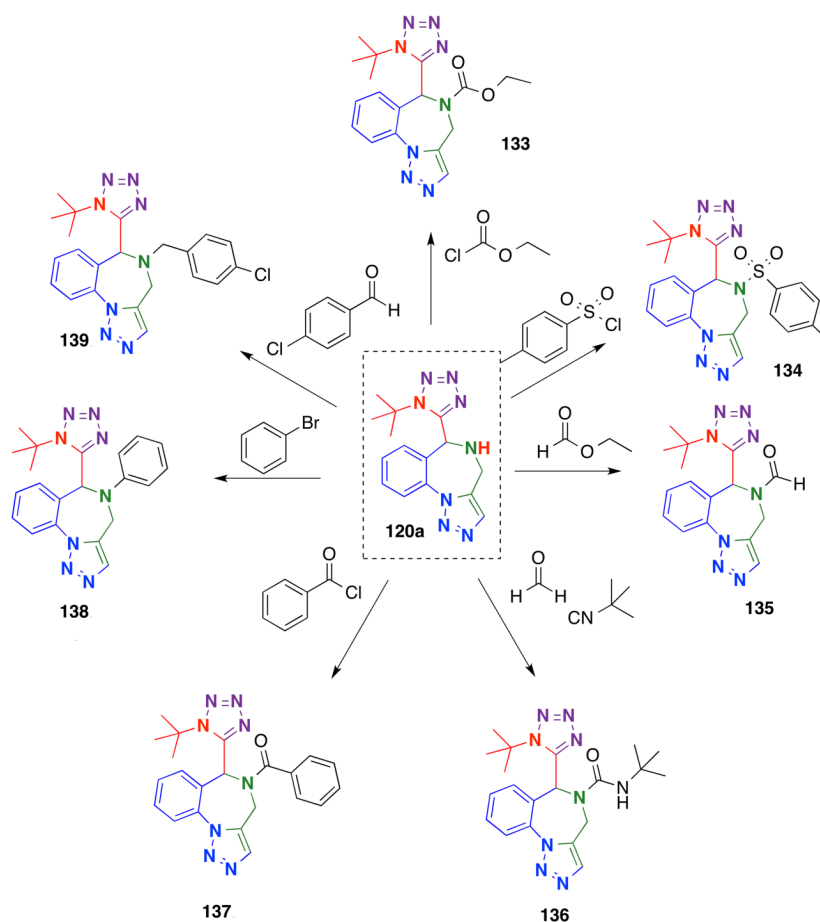
Esquema 21 Mecanismo de reacción

## VIII. CONCLUSIONES

- La estrategia de síntesis Ugi-azida / Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida intramolecular haciendo uso de materiales de partida bifuncionales como: 2-azidobenzaldehído (**115a**), 6-azidopiperonal(**115b**), 3-cloroalquenos cíclicos (**115c-d**) y propargilamina (**16**), permite la síntesis de compuestos que incorporan tres núcleos heterocíclicos (*tris*-heterocíclicos) en un proceso *one pot*.
- El uso de irradiación con US y calentamiento asistido por MW permite una síntesis rápida y eficiente de los *tris*-heterocíclicos, bajo condiciones verdes con el uso de MeOH/H<sub>2</sub>O como disolventes, en tiempos cortos de reacción (1.5 hrs).
- El presente trabajo representa una contribución en el área de síntesis de *tris*-heterocíclicos mediante la combinación de la RMC-I/post-transformación.

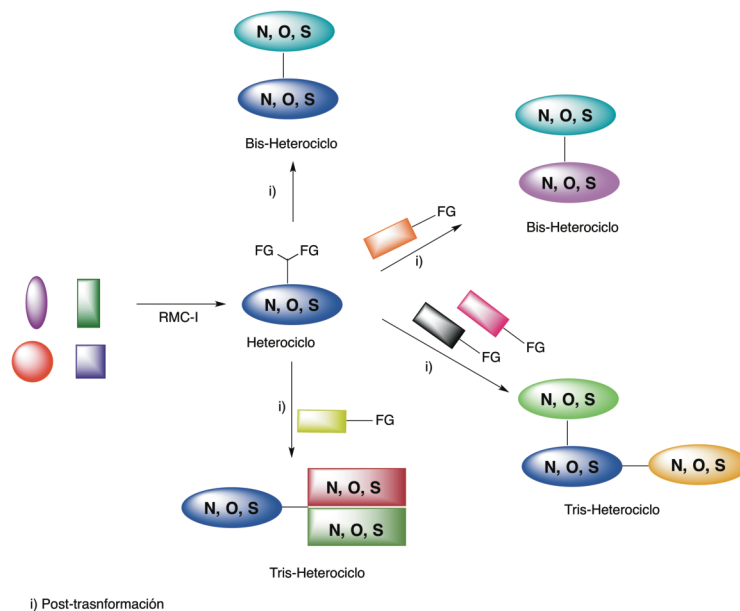
## IX. PERSPECTIVAS

Los *tris*-heterociclos sintetizados en el presente trabajo tienen la característica de tener en su estructura una amina secundaria en el anillo de la diazepina. Se tiene como perspectiva hacer uso del compuesto **120a** como plataforma sintética y llevar a cabo reacciones de N-acilación, N-sulfonación, N-formilación, formación de cabamidas, oxidación de aminas, N-arilación, aminación reductiva y U-3CR para permitir la funcionalización de **120a** (**Esquema 21**).



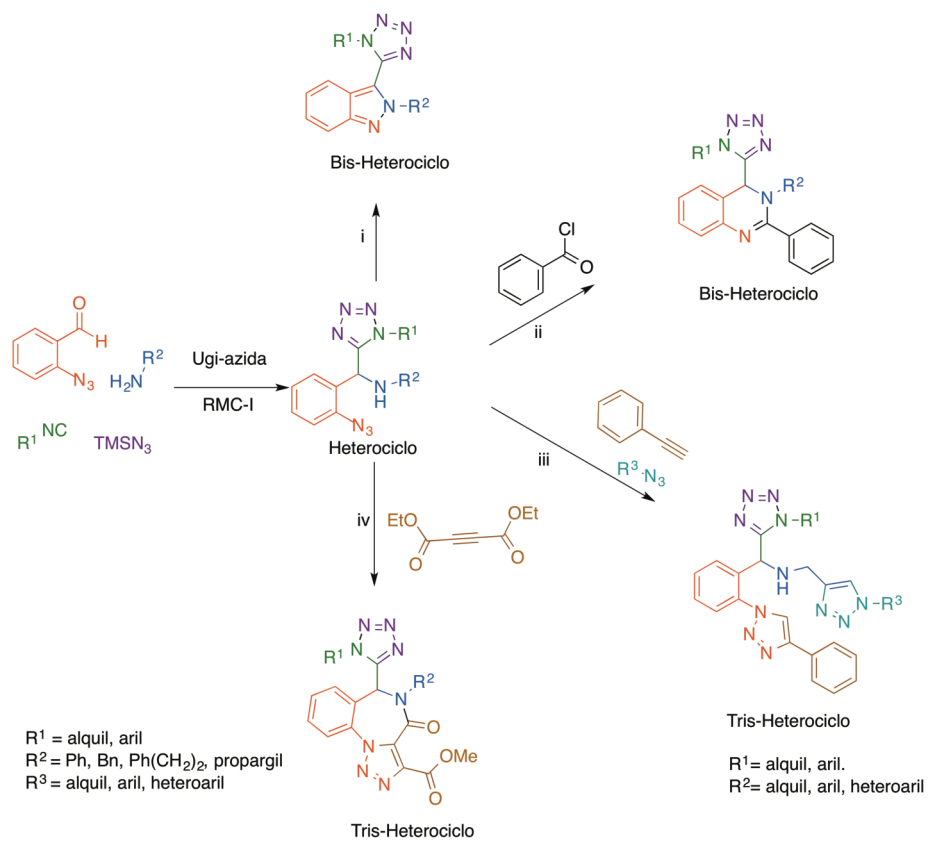
**Esquema 21** Funcionalización de 6-(tetrazolil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepina

Por otra parte, el uso de materiales de partida ortogonales bifuncionales en reacciones RMC-I, seguido de procesos de post-funcionalización es una estrategia de síntesis novedosa que permite la síntesis de *bis*- o *tris*-heterociclos. (**Esquema 21**)



**Esquema 22.** Estrategia de síntesis I-MCR / Post-transformación para la síntesis de *bis-* o *tris-*heterociclos

Siguiendo esta estrategia de síntesis se tiene como perspectiva hacer uso de una reacción Ugi-azida haciendo uso de materiales de partida ortogonales bifuncionales para la generación de plataformas sintéticas que mediante diferentes procesos de post-transformación como: 1) Formación enlace N-N intramolecular catalizada por cobre, 2) N-acilación / (Staudinger / Aza-Wittig), 3) doble cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuACC), 4) Huisgen's cicloadición 1,3-dipolar / Sustitución nucleofílica en el acilo. Para permitir la formación de familias de *bis-* y *tris-*heterociclos que incorporan núcleos como: 1,2,3-triazoles, 1,5-DS-1*H*-T, 1,4-BZD, indazoles y quinazolininas (**Esquema 22**).



- i) Formación enlace N-N intramolecular catalizada por cobre
- ii) N-ación / (Staudinger / Aza-Wittig)
- iii) Doble proceso CuACC
- iv) (Huisgen cicloadición 1,3-dipolar / Sustitución nucleofílica en el acilo)

**Esquema 23.** Ugi-azida / Post-transformación para la síntesis de *bis-* o *tris-* heterociclos

