



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

**CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

**“SÍNTESIS DE BIS HETEROCICLOS NITROGENADOS VÍA
UN PROCESO RMC PASSERINI/S_NAr-TAUTOMERÍA CADENA-
ANILLO”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
**MAESTRÍA EN CIENCIAS
QUÍMICAS.**

PRESENTA
Q. SANDRA CECILIA RAMÍREZ LÓPEZ
ASESOR:
DRA. MARÍA DEL ROCÍO GÁMEZ MONTAÑO

GUANAJUATO, GTO., 11 DE DICIEMBRE DE 2017.

DISERTACIÓN PÚBLICA

Fecha y hora: 11 de Diciembre del 2017 a las 12 hrs.

Lugar: Auditorio “Efraín Gómez Durán” de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato.

JURADO

Presidente: **Dr. Antonio Richa Martínez.** _____

Secretario: **Dr. Alejandro Islas Jácome** _____

Vocal: **Dr. Carlos Jesús Cortés Garcia** _____

Suplente: **Dr. Gustavo Rangel Porras** _____

El presente trabajo titulado:

“SÍNTESIS DE BIS-HETEROCICLOS NITROGENADOS VÍA UN PROCESO RMC PASSERINI/ S_NAr-TAUTOMERÍA CADENA ANILLO.”

Fue realizado en el laboratorio de Síntesis Orgánica II del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato de la Universidad de Guanajuato, bajo la dirección de la Dra. María del Rocío Gámez Montaña.

Por medio de la presente me hago responsable de la originalidad y autenticidad del presente trabajo titulado:

“SÍNTESIS DE BIS-HETEROCICLOS NITROGENADOS VÍA UN PROCESO RMC PASSERINI/ S_NAr -TAUTOMERÍA CADENA ANILLO”.

El cual fue realizado por Sandra Cecilia Ramírez López, para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas en el laboratorio de Síntesis Orgánica II del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato de la Universidad de Guanajuato, bajo la dirección de la Dra. María del Rocío Gámez Montaña.

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COMPUESTOS SINTETIZADOS

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Reacciones Multicomponentes (RMC)

1.2. Reacción de Passerini

1.2.1 Scope de la Reacción de Passerini

1.2.2. Variaciones de la reacción de Passerini

2. JUSTIFICACIÓN

3. OBJETIVO GENERAL

3.1 Objetivos Particulares.

4. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.

5. SÍNTESIS ONE-POT DE HETEROCICLOS MEDIANTE UNA SECUENCIA EN CASCADA PASSERINI/S_NAr/TAUTOMERÍA CADENA-ANILLO

5.1 Antecedentes

- Bis-heterociclos

5.1.1 Aproximaciones sintéticas

- Funcionalización de heterociclos vía la reacción de Passerini
- Reacciones de Passerini en condiciones ambientalmente favorables
 - Metodologías basadas en disolventes verdes
 - *Agua como disolvente
 - *Líquidos iónicos
 - *Disolvente Eutéctico (DES)
 - Organocatálisis en la reacción de Passerini
 - Metodologías libres de solvente
 - Metodologías libres de catalizador
 - Metodologías libres de solvente y catalizador
 - Sonicación
 - Mecanoquímica
- Reacción de Passerini / post-transformación
- Síntesis de tetrazoles vía la reacción de Passerini

5.1.2 Aproximaciones sintéticas de tetrazoles fusionados

- Síntesis de moléculas con tetrazoles fusionados

- Reacciones que llevan a cabo los tetrazoles fusionados a anillos heterocíclicos
- Síntesis de tetrazoles fusionados mediante RMC
- Síntesis de tetrazoles fusionados con núcleo de quinolina.
- Síntesis de derivados de tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas a través de síntesis multipasos.
- Síntesis de bis-heterociclos tipo bound con tetrazolo[1,5-*a*]quinolina mediante síntesis *One-pot* o RMC.
- Síntesis de bis-heterociclos tipo spacer y linked con tetrazolo[1,5-*a*]quinolina mediante síntesis *One-pot*.

5.2 Aplicaciones de las moléculas con núcleos de tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas.

5.3 Reacciones Multicomponentes que emplean 2-Cloroquinolin-3-Carbaldehído como material de partida.

CAPÍTULO II

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

6.1 Síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas

6.2 Síntesis de análogos de α -(aciloxi)- α - (tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida

7. CONCLUSIONES.

8. PERSPECTIVAS.

CAPÍTULO III

9. ANEXOS.

9.1 Parte Experimental.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
$^1\text{H-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
$^{13}\text{C-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Grupo arilo
Bn	Bencilo
Cy	Ciclohexilo
cm^{-1}	Número de onda
COSY	Correlation Spectroscopy
CTAB	Bromuro de cetiltrimetilamonio
d	Señal doble
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DODAB	Bromuro de dimetildioctadecilamonio
equiv.	Equivalente
FT-IR	Transformada de Fourier para infrarrojo
GBB	Groebke-Blackburn-Bienaymé
h	Hora
Hex	Hexano
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz (s^{-1})
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Molar
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo

MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MW	Microondas
nm	Nanómetro
OMe	Metoxilo
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Rend.	Rendimiento químico
Retsch MM200	Molino mezclador en vía seca y húmeda
RMC	Reacción de Multicomponentes
RMC-I	Reacción de Multicomponentes con Isonitrilos
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
T	Temperatura
t. a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
TBA-HS	Hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio
TLC	Cromatografía en capa fina
TMDS	1,1,3,3-Tetrametildisilazano
TMG-SiO ₂	Tetrametilguanidina soportada en silica
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSN ₃	Azidotrimetilsilano

TRAYECTORIA ACADÉMICA.

Cursos y talleres impartidos

- ◆ En 2013 impartí el taller “Síntesis de compuestos heterocíclicos de interés en Química Medicinal”, en el Tianguis de la ciencia realizado en el parque de Ciencias Explora en León, Gto.
- ◆ En 2014 participe en la primera semana de la Ciencia y la Tecnología realizada en el colegio Iolek en la ciudad de Guanajuato impartiendo una Charla-Taller sobre colorantes.
- ◆ Participé en la Academia de Niños y Jóvenes en la Ciencia ciclo 2015-2016, como alumna de apoyo en la modalidad *Encuentros*.

Logros académicos.

- ◆ En el 2013 participe en el 15° Verano de la Ciencia de la Región Centro , participando en el proyecto “Síntesis del compuesto tipo triazolobenzodiazepinonas mediante Ugi 4CR-postcicloadición –Tandem Azida-Alquino/ Reacción de Ullmann catalizada con Cobre”.
- ◆ En 2014 recibí la medalla de ORO en la primer edición de Expociencias Guanajuato por el trabajo “Síntesis eficiente de heterociclos de interés en Química Medicinal”.
- ◆ En 2014 participe en el verano de investigación científica UG, participando en el proyecto “Síntesis de Cromonas con interés en Química Medicinal”.
- ◆ En 2014 participe en el 2° Encuentro de Jóvenes Investigadores con el trabajo “Síntesis One-pot de compuestos híbridos de interés en Química Medicinal”.
- ◆ En 2015 realicé el examen CENEVAL obteniendo el testimonio de Desempeño satisfactorio para el egreso de la licenciatura en Química.
- ◆ En 2016 defendí mi trabajo de tesis de licenciatura titulado: “Síntesis de poliheterociclos nitrogenados en una etapa de reacción vía un proceso Groebke–Blackburn–Bienaymé”, obteniendo la aprobación en el examen profesional por unanimidad de votos con reconocimiento laureado.

Publicaciones

- ◆ En 2016 se publicó el trabajo de mi tesis de licenciatura: Unnamatla, M.V.B.; Islas-Jácome, A.;Quezada-Soto, A.;Ramírez-López, S.C.; Flores-Alamo, M.; Gámez-Montaña, R. *J.Org.Chem.***2016**, 81,10576. DOI: 10.1021/aacs.joc.6b01576.

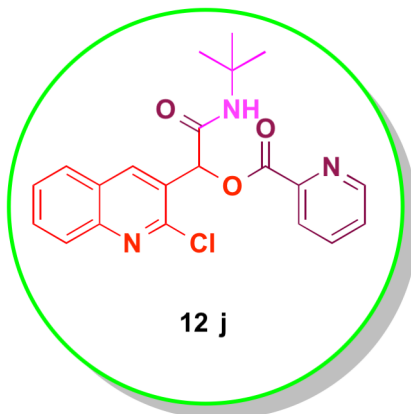
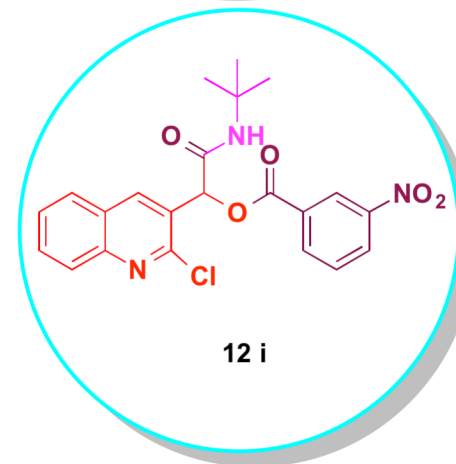
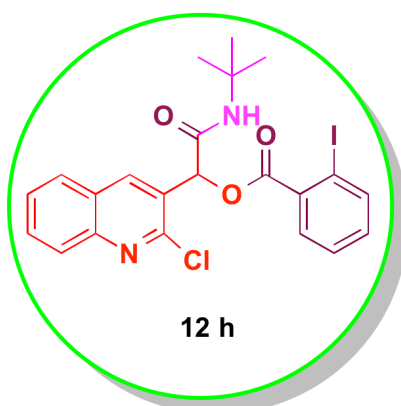
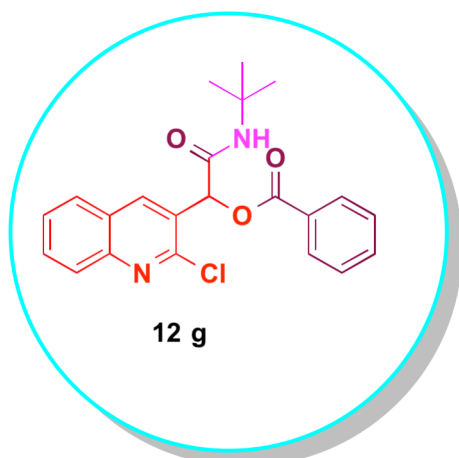
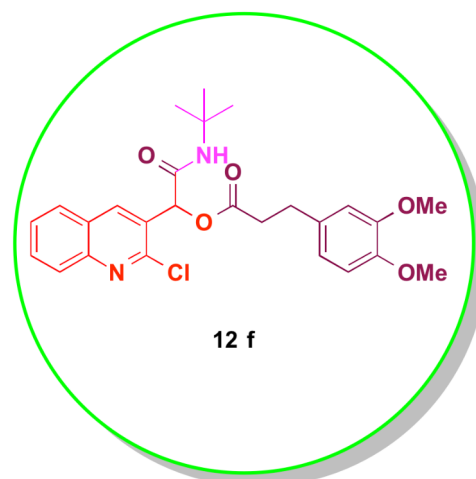
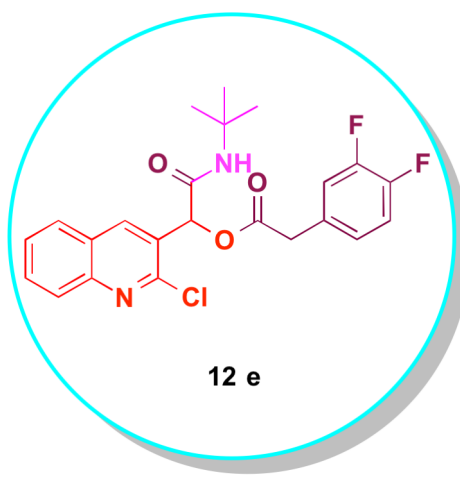
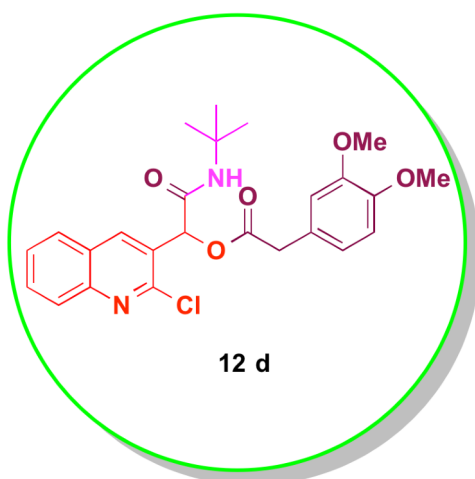
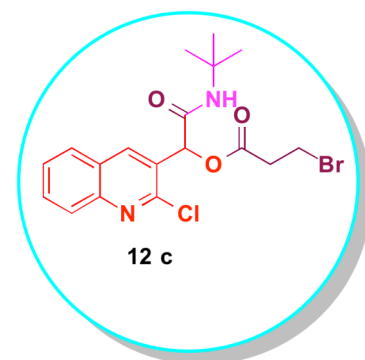
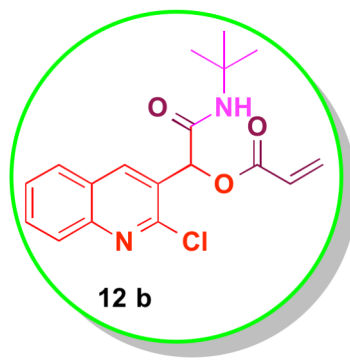
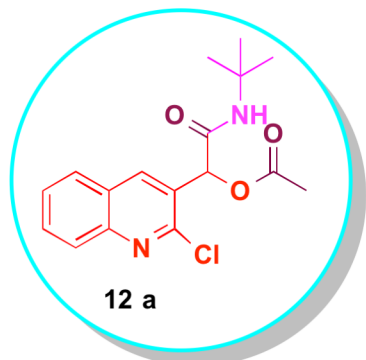
Asistencia a cursos

- ◆ En 2015 Asistí al II Simposio de Resonancia Magnética Nuclear del Posgrado en Química en la UAM-Iztapalapa, Ciudad de México.
- ◆ En 2016 Asistí al Curso Teórico-Práctico de “Actualización en el refinamiento de Difracción de Rayos X” impartido en la División de Ciencias Naturales y Exactas.
- ◆ En 2017 Asistí al curso Bruker Topspin Avance I and II Theory (12h) impartido por la empresa Bruker, en la Universidad de Guanajuato

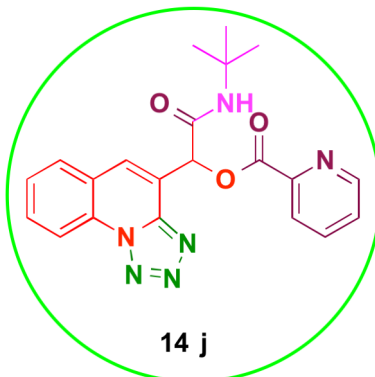
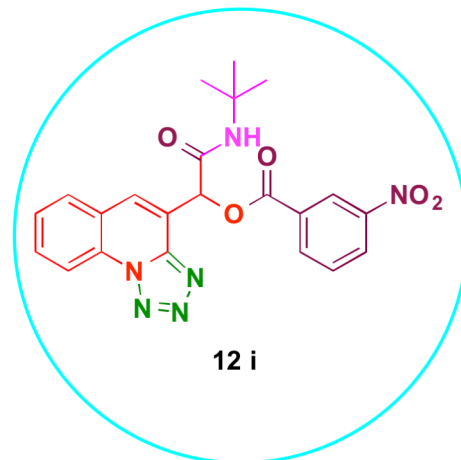
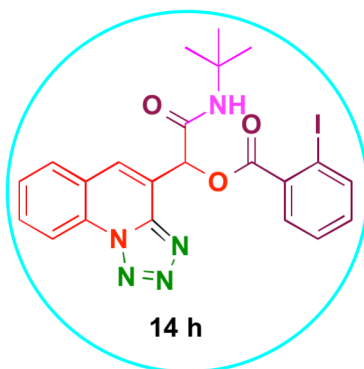
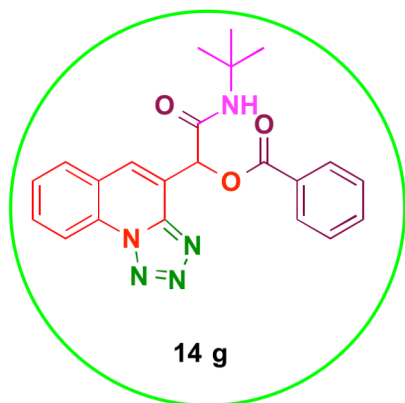
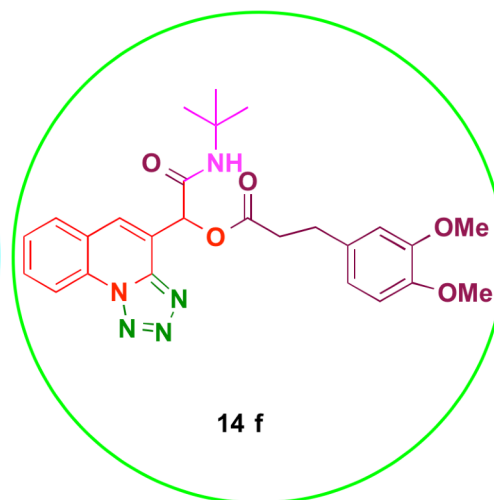
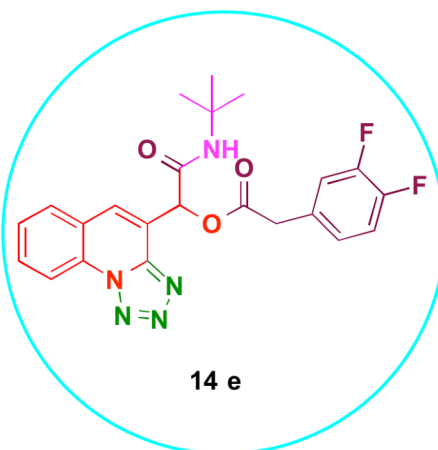
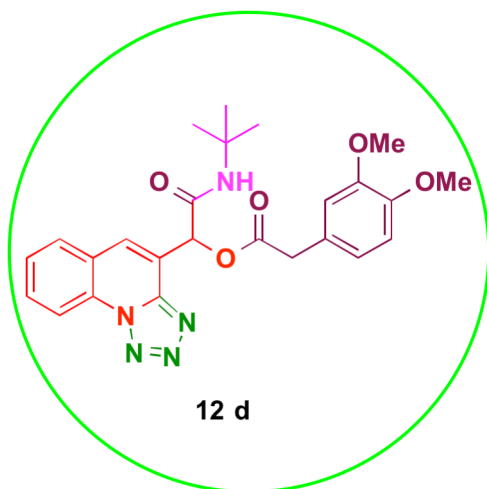
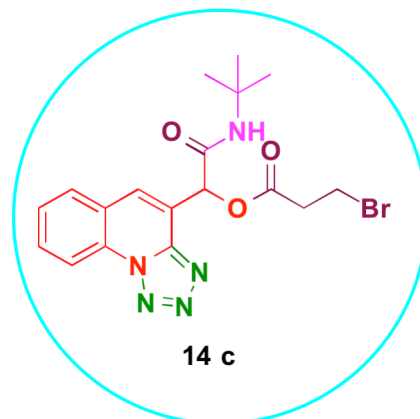
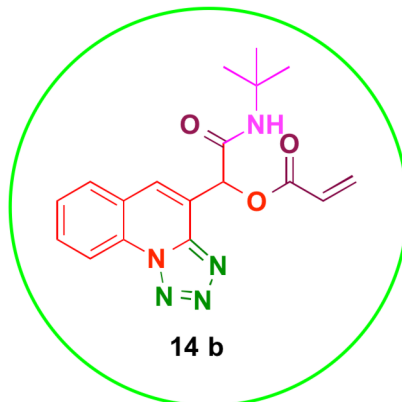
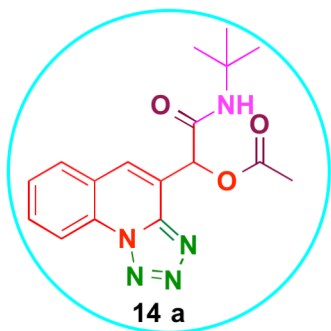
Participación en congresos

- ◆ En 2014 participe en la 10^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica presentando el cartel “Síntesis de poliheterociclos nitrogenados mediante un proceso Ugi-4CR-Tandem(cicloadición[1,3]/ullmann)”.
- ◆ En 2014 Recibí Mención Honorífica en el 49° Congreso Mexicano de Química y 33° Congreso Nacional de Educación Química en Mérida Yucatán , por la exposición del cartel “Síntesis mediante un proceso RMC-Ciclación y Estudio in silico e in vitro de azepinoindoles”.
- ◆ En 2016 Participo en la XII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica presentando el cartel “Síntesis one-pot de poliheterociclos nitrogenados vía un proceso Groebke–Blackburn–Bienaymé / SNAr / tautomerización cadena-anillo.
- ◆ En 2017 participe en el 52° Congreso Mexicano de Química,. 36° Congreso Nacional de Educación Química y la Expo Química 2017 en Puerto Vallarta presentando el trabajo titulado “Síntesis *one pot* de heterociclos nitrogenados vía una reacción de Passerini” en modalidad cartel profesional.

COMPUESTOS SINTETIZADOS.
CAPÍTULO I.



COMPUESTOS SINTETIZADOS.

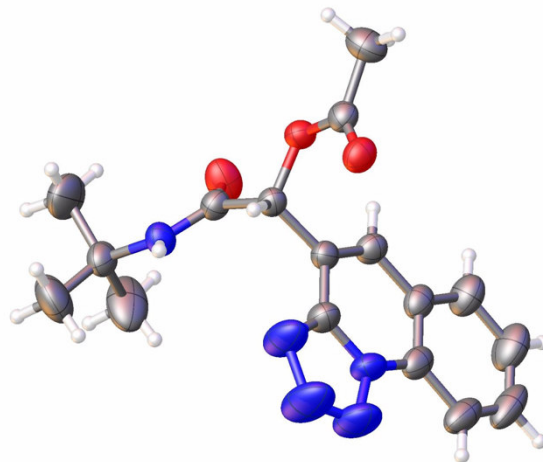


RESUMEN

En el presente trabajo se describe una nueva estrategia sintética para la síntesis de análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida que contienen en su estructura el núcleo de quinolina y tetrazol, en dos etapas de reacción mediante una secuencia: Reacción de Multicomponentes (RMC) de Passerini / S_NAr / tautomería cadena anillo.

En la primera etapa se describe la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas mediante la RMC de Passerini, en rendimientos buenos a excelentes, los cuales se utilizaron como precursores para la síntesis de análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida en una segunda etapa mediante un proceso en cascada S_NAr / tautomería cadena anillo, en rendimientos moderados a buenos. La serie de ambos heterociclos sintetizados en la primera y segunda etapa fueron caracterizados mediante RMN de 1H y ^{13}C , Infrarrojo y Espectrometría de Masas.

CAPITULO I



1. INTRODUCCIÓN.

Los problemas medioambientales se están convirtiendo en un desafío importante para el siglo XXI, siendo los aspectos básicos de eficiencia y economía relevantes para todos los aspectos de la ciencia. Desde el punto de vista de un químico sintético, este énfasis en los temas ambientales está llevando a un mayor enfoque en el desarrollo de estrategias verdes eficientes para la síntesis de materiales sin usar ningún solvente o reactivo tóxico. En este contexto las reacciones multicomponentes (RMCs) se han convertido en la herramienta sintética más empleada para acceder a bibliotecas de compuestos debido a que las RMCs son reacciones en un solo recipiente con alta economía de átomos, convergencia y eficiencia.

1.1 Reacciones Multicomponentes.

Las RMC's son definidas como reacciones donde tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto final. Las RMC's se definen como procesos convergentes por lo cual los productos obtenidos contienen la mayoría de los átomos que componen los materiales de partida.¹

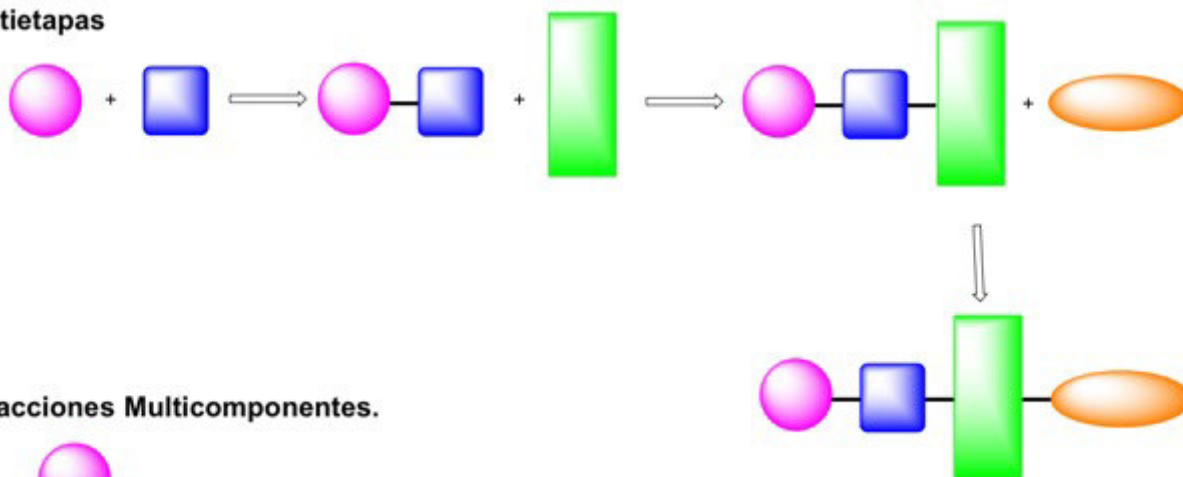
Las RMC's son herramientas sintéticas de gran importancia ya que son utilizadas como estrategias centrales en síntesis sustentables.

Las RMC's presentan muchas ventajas en comparación con las síntesis convencionales (**Esquema 1**), conceptualmente son consideradas procesos *one-pot*, requieren un solo workup y un único proceso de purificación, lo que implica un considerable ahorro de solventes y reactivos (grupos protectores, agentes activantes, etc.). Los procesos de este tipo están caracterizados por una alta eficiencia atómica y la disminución de la generación de subproductos, estos criterios acercan a estos procesos a lo que es considerado una síntesis ideal.²

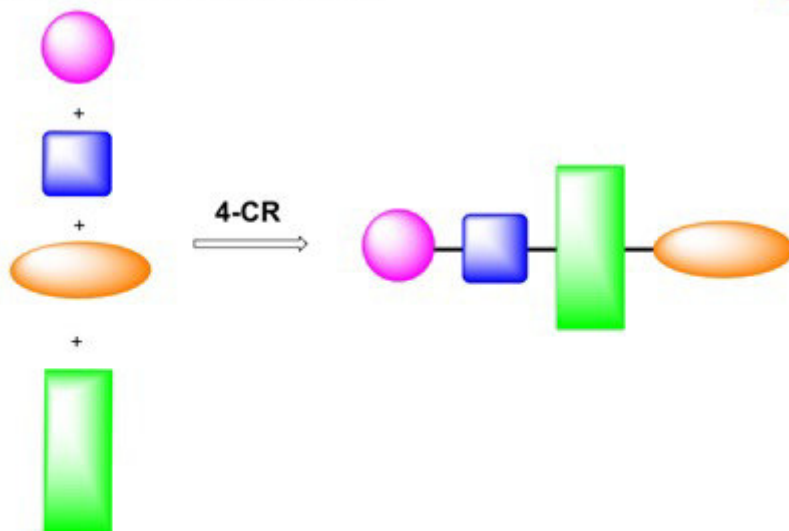
¹ Domling A. *Chem.Rev.* **2006**,106,17.

² Gaich, T.; Baran, P.S. *J. Org. Chem.* **2010**,75,4657.

Multietapas



Reacciones Multicomponentes.



Esquema 1. Síntesis Multietapas (clásica) y Síntesis Multicomponentes.

Si consideramos que en los procesos RMC cada componente añade un elemento de diversidad al producto final, una RMC es capaz de generar un gran número de productos³ esta característica es de gran interés ya que el empleo de estos procesos permite generar librerías de compuestos con diversidad estructural lo cual permite acceder a diferentes núcleos y/o familias de compuestos heterocíclicos de relevante impacto en diferentes áreas.⁴

La combinación de la RMC con procesos de post-transformación permiten incrementar su potencial sintético, así como la aplicación en diferentes áreas de los compuestos sintetizados. El incremento en la complejidad molecular y/o funcionalización de los productos sintetizados

³ Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem.Ber.* **1961**, 94, 734.

⁴ Dömling, A.; Wang W.; Wang K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.

mediante RMC es resultado de procesos de post transformación.⁵ El número de metodologías sintéticas basadas en RMC se ha incrementado de manera sustancial en los últimos años como resultado de sus ventajas.

La primera RMC fue reportada por Strecker (**1850**), su importancia se debe que permite sintetizar α -aminonitrilos que sirven como precursores de aminoácidos⁶, la RMC de Hantzsch⁷ (**1882**) útil para la síntesis de dihidropiridinas, la RMC de Biginelli⁸ (**1891**), para la síntesis de dihidropirimidinas, la RMC de Mannich⁹ (**1912**) es utilizada para la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos.

Actualmente las RMC basadas en el uso de isonitrilos (RMC-I) son las más utilizadas, lo cual se atribuye a la naturaleza única del grupo funcional isonitrilo el cual se caracteriza por tener una estructura del tipo carbenoide, y muestra al mismo tiempo la capacidad de interaccionar con electrófilos y nucleófilos. Los ejemplos más representativos es la reacción reportada por Passerini (**1921**)¹⁰ la cual nos permite sintetizar α -acetiloxicarboxamidas y la reportada por Ugi (**1959**) para la síntesis de α -alcoxiámidas.¹¹ La RMC-I de mayor aplicación en la actualidad es la RMC de Ugi. Existen diversas variantes de la reacción de Ugi, tales como Ugi-Smiles¹², Ugi-azida¹³, Ugi-oxidativa¹⁴ y Ugi-repetitiva.¹⁵

La combinación de la RMC con transformaciones secundarias y/o procesos de post-transformación permiten incrementar su potencial sintético, así como la aplicación en diferentes áreas de los compuestos sintetizados. El incremento en la complejidad molecular y/o funcionalización de los productos sintetizados mediante RMC es resultado de procesos de post transformación.

⁵ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Kielland, N.; Repetto, C.; Riva, R. *J.Org.Chem.* **2007**, 72, 2151.

⁶ a) Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: **2010**, 2710. b) A. Strecker, *Liebigs Ann.Chem.* **1850**, 75, 27. c) Ogata, Y.; Kawasaki, A. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 325. d) Stadnikoff, G. *Ber.* **1907**, 40, 1014; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, 46, 1201. e) Snyesarev, A. P. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, 46, 217.

⁷ Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

⁸ a) Biginelli, P. *Ber.* **1891**, 24, 1317 & 2962. b) Biginelli, P. *Ber.* **1893**, 26, 447. c) Kappe, O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879. d) Kappe, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.

⁹ a) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. b) Martin, S. *Acc. Chem.Res.* **2002**, 35, 895.

¹⁰ Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim.Ital.* **1921**, 51, 126.

¹¹ Ganem, B. *Accounts Chem.Res.* **2008**, 42, 463.

¹² El Kaim, L.; Grimaud, L. *Mol.Divers.* **2010**, 14, 855.

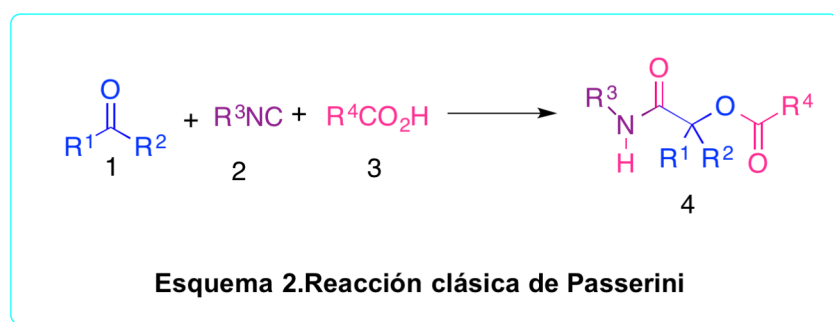
¹³ Sarvary, A.; Maleki, A. *Mol.Divers.* **2014**, 18, 900.

¹⁴ Islas-Jàcome, A.; Gutierrez-Carrillo, A.; Garcia-Garibay, M.A.; Gonzalez-Zamora, E. *Synlett.* **2014**, 25, 403.

¹⁵ Cárdenas-Galindo, L. E.; Islas-Jàcome, A. Colmenero-Martinez, K.; Martinez-Richa, A.; Gàmez-Montaño, R. *Molecules.* **2015**, 20, 1519.

1.2 Reacción de Passerini.

Hoy en día, la mayoría de la química de RMC-I se relaciona con las reacciones clásicas de Passerini y Ugi. Un gran número de andamios moleculares ahora disponibles se basan principalmente en estos dos procesos de RMC-I y su combinación con otros tipos de reacciones. La primera reacción de Passerini fue reportada en 1921¹⁶ y es la primera RMC reportada basada en isonitrilos, además es de las más utilizadas en el proceso de descubrimiento de fármacos y síntesis totales de productos naturales biológicamente relevantes.¹⁷ (**Esquema 2**).



La reacción de Passerini es una RMC-I de tres componentes que consiste en hacer reaccionar un compuesto carbonílico (cetona o aldehído), un ácido carboxílico y un isonitrilo, para acceder a analogos de α -aciloxicarboxamidas de manera altamente convergente con un cien por ciento de economía atómica. La α -aciloxicarboxamida está presente en varios productos naturales farmacológicamente relevantes¹⁸ y compuestos bioactivos.¹⁹ Por ejemplo, las azinomicinas, que son productos naturales los cuales pueden utilizarse como agentes antitumorales.²⁰ El compuesto

¹⁶ Kazemizadeh, A. L.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 418.

¹⁷ a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985. b) Znabet, A.; Polak, M.M.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J. Turner, N.J.; Orru, R.V.A.; Ruijter, E. A. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7918. c) Emple, J.E.; Rowley, D.C.; Brunck, T.K.; Ripka, W.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 315.

¹⁸ Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Disc.* **2003**, 6, 921.

¹⁹ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

²⁰ a) K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Oono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1527.; b) C. Liu, G. T. Kelly, C. M. H. Watanabe, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1065.

A exhibe actividad inhibidora de la función RNasa H de la transcriptasa inversa del VIH-1²¹ y el compuesto **B** ha sido reportado con actividad herbicida²²(**Figura 1**).

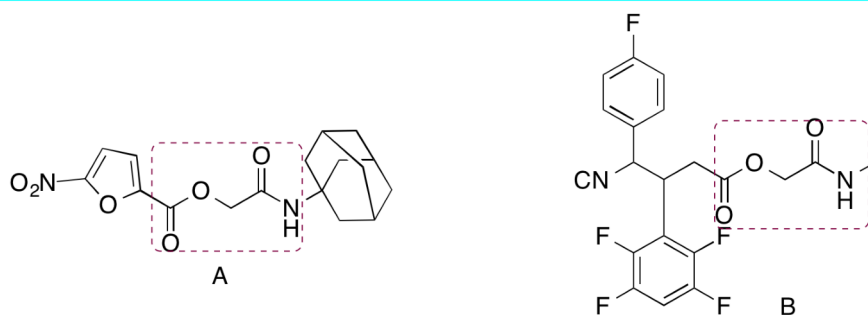


Figura 1. Ejemplos de α -aciloxycarboxamida presente en compuestos con actividad farmacológica y herbicida.

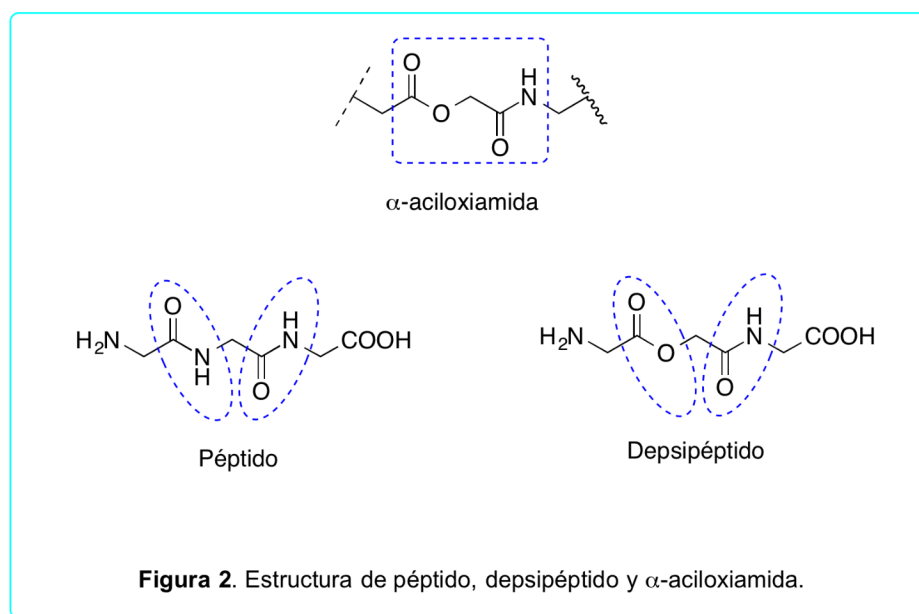
La α -aciloxycarboxamida es un bioisómero de los desipéptidos los cuales son una interesante clase de biopolímeros que recientemente han recibido mucha atención, ya que estos compuestos poliméricos son análogos de los péptidos. Los desipéptidos en general son péptidos que llevan un grupo éster en lugar de un grupo amida (**Figura 2**). Los desipéptidos de origen natural muestran actividades biológicas prometedoras, incluidas propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antiinflamatorias.²³ Sin embargo, su mayor potencial terapéutico en el futuro es el tratamiento de cáncer.²⁴

²¹ H. Yanagita, E. Urano, K. Matsumoto, R. Ichikawa, Y. Takaesu, M. Ogata, T. Murakami, H. Wu, J. Chiba, J. Komano, T. Hoshino, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 816.

²² D. Song, J. Major, J. Hutzler, T. W. Newton, A. Vescovi, R. Reinhard, B. Sievernich, C. Zagar, E. Kibler, R. Niggeweg, T. Kühn, M. Witschel, W. K. Moberg, R. L. Parra, T. Qu, F. Stelzer, A. Van Der Kloet, T. Seitz, T. Ehrhardt, K. Kreuz, K. Großmann, A. A. Michrowska-pianowska, A. Simon, R. R. Evans, E. Hupe, K. Reinhard, M. Bergtold, S. N. E. Kolle, S. Tersch. **2007**. *Substituted cyanobutyrate having herbicidal action, WO 2011073143A1*.

²³ Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4441.

²⁴ Hamel, E.; Covell, D.G. *Curr. Med. Chem. Anti Canc. Agents.* **2002**, 2, 19.



En los últimos años la reacción de Passerini ha sido explorada a nuevos catalizadores, como complejos organometálicos²⁵ y ácidos fosfóricos quirales²⁶ para inducir la enantioselectividad, mientras que los ácidos de Lewis²⁷ como el $\text{In}(\text{OTf})_3$ y $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ pueden acelerar la reacción con reactivos como aril cetonas y aril isonitrilos, más recientemente se han usado líquidos iónicos²⁸, ácidos sólidos²⁵, surfactantes²⁹ entre otros como catalizadores para acelerar la reacción. La **Figura 3** resume los diferentes catalizadores que han sido utilizados por diversos grupos de investigación para aumentar la eficiencia de la reacción de Passerini.

²⁵ Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4231.

²⁶ Yue, T.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8396.

²⁷ a) Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*. **2005**, Vol.65. John Wiley&Sons.Inc. b) Yanai, H.; Oguchi, T.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3927. c) Dai, W.M.; Li, H. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 12866.

²⁸ Andrade, C.K.Z.; Takada, S.C.S.; Suarez, P.A.Z.; Alves, M.B. *SynLett.* **2006**, 10, 1539.

²⁹ Paprocki, D.; Koszelewski, D.; Walde, P.; Ostaszewski, R. *RSC Adv.* **2015**, 5, 102828.

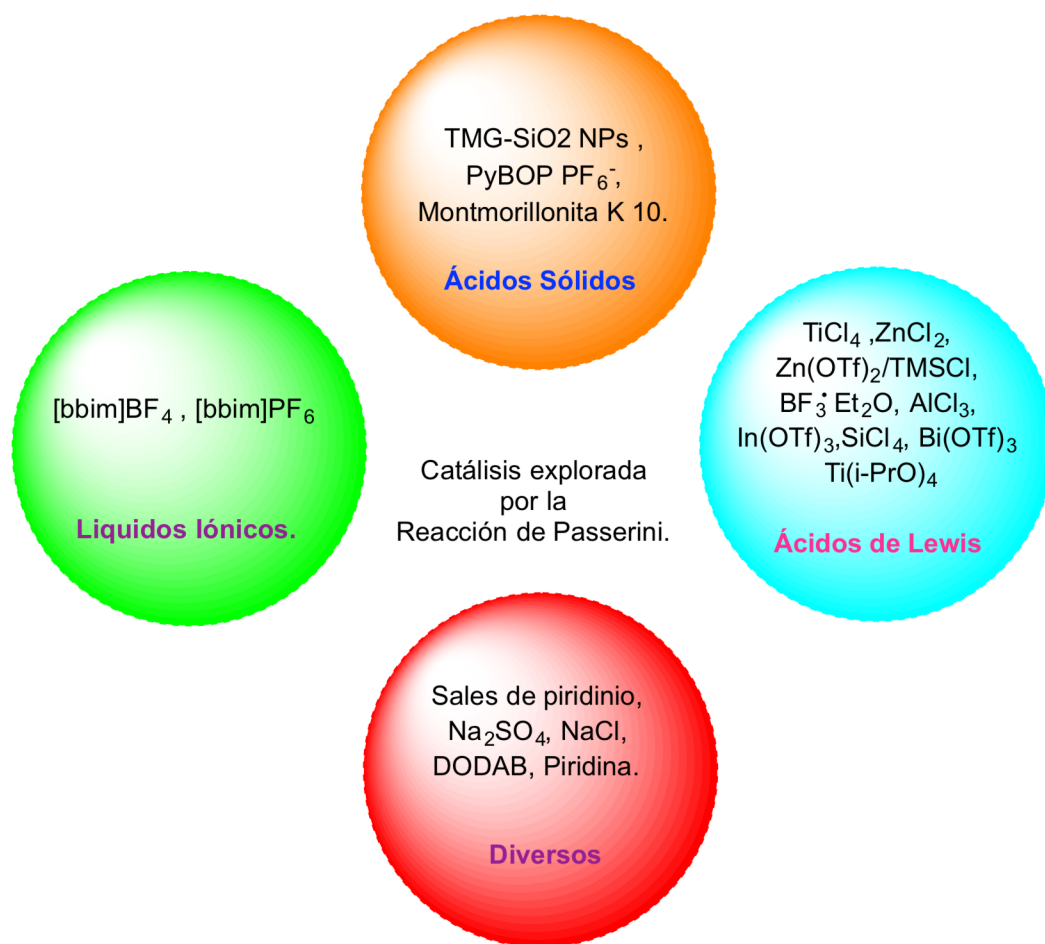
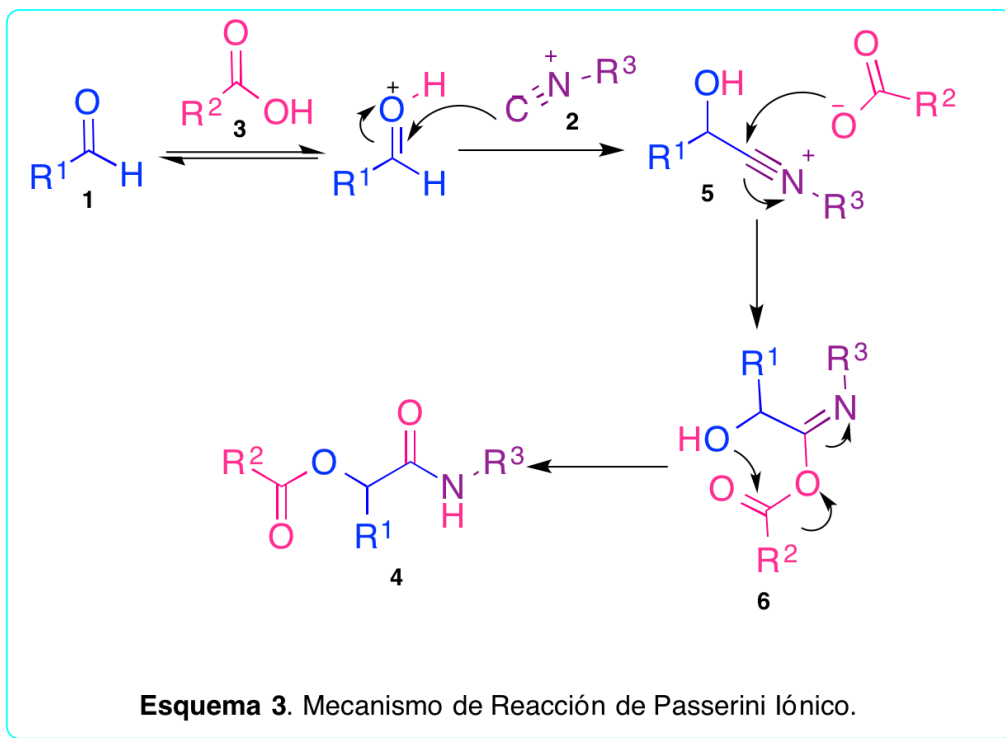


Figura 3. Diferentes catalizadores empleados para la reacción de Passerini.

La reacción de Passerini se ha utilizado para la síntesis de diversos heterociclos, policíclicos y macrociclos. Se han propuesto dos mecanismos de reacción diferentes para la reacción de Passerini: Un mecanismo de reacción iónico y otro concertado. El mecanismo de reacción iónico se lleva a cabo en disolventes polares como metanol y agua e implica la protonación del carbonilo (**1**) seguida de la adición nucleofílica del isocianuro (**2**) en el aldehído o cetona (**1**) para obtener el ion nitrilio (**5**). La reacción de (**5**) con ácido carboxílico (**3**) conduce al intermedio (**6**). A continuación, el compuesto intermedio (**6**) se convierte en α -aciloxicarboxamida (**4**) mediante un reordenamiento de acilo denominado reordenamiento de *mum.*³⁰ (**Esquema 3**).

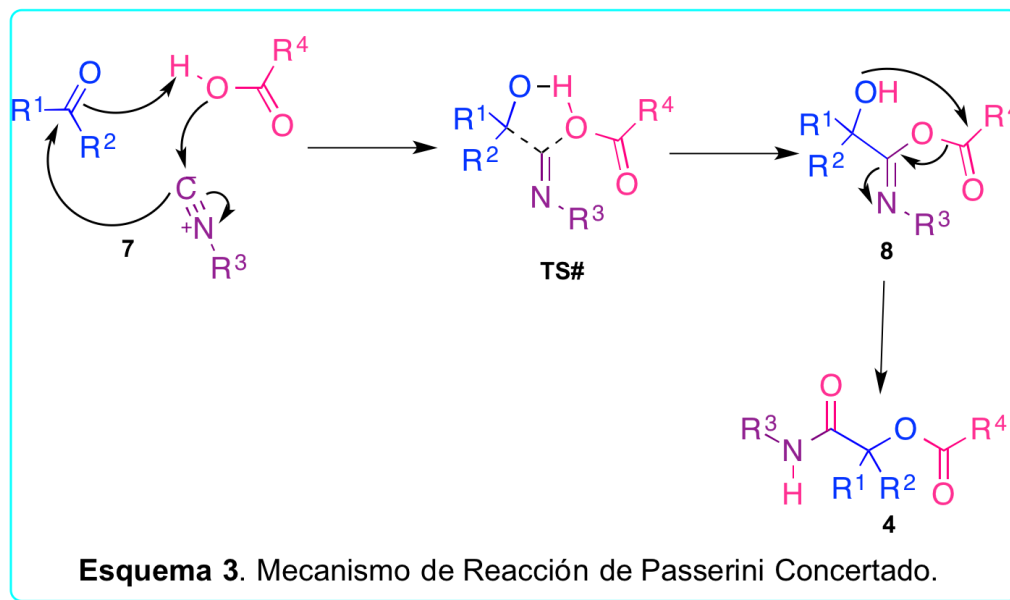
³⁰ Baker, R.H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699.



El mecanismo de reacción concertado es probable que ocurra en solventes no polares y a una alta concentración.³¹ Este mecanismo consiste en una reacción trimolecular entre el isocianuro (R-NC), el ácido carboxílico, y el carbonilo en una secuencia de adiciones nucleofílicas. El estado de transición TS # se representa como un anillo de 5 miembros con uniones covalentes parciales o dobles. El segundo paso de la reacción de Passerini es una transferencia de acilo al grupo hidroxilo vecino. El sustento teórico de este mecanismo de reacción³² es que la reacción procede en disolventes relativamente no polares y la cinética de la reacción depende de los tres reactivos (**Esquema 4**).

³¹ Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions* vol. 65 L.E. Overman Ed. Wiley 2005 ISBN 0-471-68260-8.

³² Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11, 5652.



1.2.1 Scope de la reacción de Passerini.

La reacción clásica de Passerini tiene lugar en condiciones suaves en un medio ligeramente ácido, por lo tanto tolera una variedad de diferentes grupos funcionales, como ésteres, nitrilos, amidas, uretanos, imidas, sulfonamidas, sulfóxidos, sulfonas, enaminas, cloruros de alquilo y arilo, acetales, epóxidos, fosfonatos, azidas, grupos nitro aromáticos. Los nitro compuestos alifáticos reaccionan con los isonitrilos dando óxidos de nitrilo por lo tanto son incompatibles con la reacción de Passerini.^{33,34}

Los sustratos que contienen aminas primarias y secundarias también son incompatibles con la reacción de Passerini ya que las aminas primarias típicamente se relacionan con la RMC-I de Ugi, lo que podría causar competencia entre estas dos reacciones, aunque la reacción de Passerini se favorece en disolventes no polares y en ausencia de catalizador.³⁵ Sin embargo la reacción de Passerini puede llevarse a cabo con sustratos que contengan aminas terciarias como

³³ El Kaim, L.; Gacon, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3391.

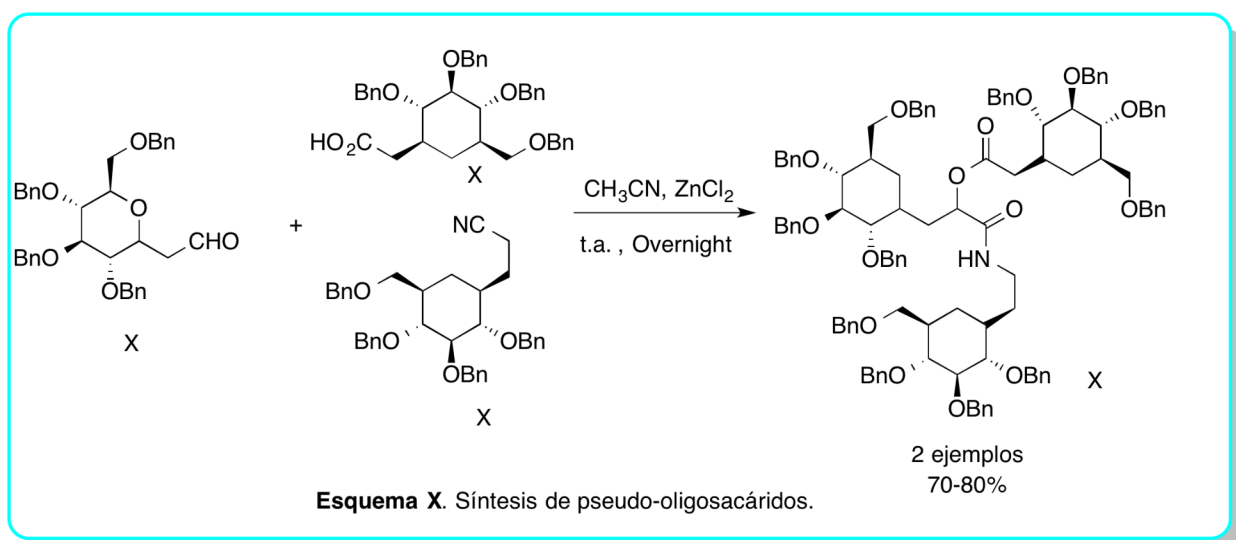
³⁴ Dumestre, P.; El Kaim, L.; Grégoire, A. *Chem. Commun.* **1999**, 775.

³⁵ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2802.

piridincarboxialdehidos³⁶, piridincarboxiácidos (como en el caso de este trabajo) o isonitrilos que contengan un grupo enamina.^{37 a,b,c}

▪ **Compuestos carbonílicos.**

Tanto aldehídos aromáticos como alifáticos son usualmente buenos sustratos para la reacción de Passerini. También existen varios reportes que utilizan derivados de azúcar (monosacáridos y polisacáridos) como aldehidos en la reacción de Passerini. Un interesante ejemplo de esto fue reportado en 2002 por Lockhoff y colaboradores³⁸ en donde utilizaron como componentes de la reacción de Passerini tres derivados de azúcares para obtener un complejo de pseudo-oligosacárido (Esquema X).



Con cetonas la reacción generalmente es más lenta debido al impedimento estérico del sustrato. β -Oxo esteres³⁹, α -oxo nitrilos⁴⁰ y α -dicetonas^{41a,b,c} son sustratos útiles para la reacción clásica de Passerini. Cetonas y aldehídos α,β -insaturados como benzalacetona, colestenona y crotonaldehído

³⁶ Subramanyam, C.; Noguchi, M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5580.

³⁷ a) Bienaymé, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4255. b) Moran, E. J.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3807. c) Kim, S.W.; Bauer, S.M.; Armstrong, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7031.

³⁸ Lockhoff, O.; Frappa, I. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2002**, 5, 361.

³⁹ Passerini, M. *Gazz.Chim.Ital.* **1921**, 51, 181.

⁴⁰ Neidlein, R. *Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.)*. **1966**, 2, 462.

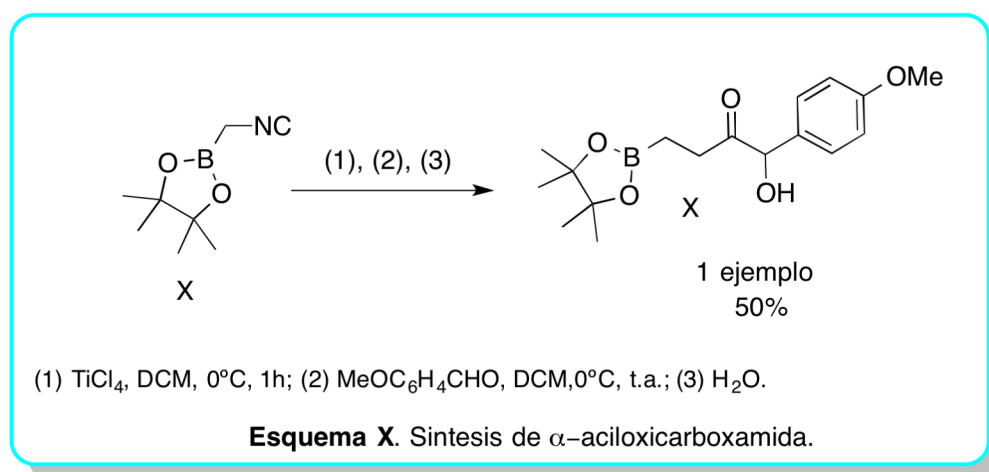
⁴¹ a) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1235. b) Sebti, S.; Foucad, A. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 1361. c) Sebti, S.; Foucad, A. *J.Chem. Res.* **1987**, 791.

no son lo suficientemente reactivos para ser buenos sustratos en la reacción de Passerini. Aldehídos y cetonas halogenados han mostrado alta reactividad en la reacción clásica de Passerini.

▪ **Isonitrilos.**

Los isonitrilos simples no funcionalizados son los mejores sustratos en la reacción de Passerini. Sin embargo en años recientes se han estado empleando isonitrilos polifuncionalizados (p. ejemp. derivados de azúcares) aunque estos unicamente son buenos sustratos cuando reaccionan con aldehídos alifáticos y aldehídos y cetonas aromáticas que no son muy reactivas.⁴²

Los isonitrilos que contienen un éster borónico pueden ser empleadas en la reacción de Passerini catalizadas por un ácido de Lewis⁴³ (**Esquema X**).



▪ **Ácidos carboxílicos.**

Los ácidos carboxílicos aromáticos o alifáticos son buenos sustratos para la reacción clásica de Passerini. Se han observado menores rendimientos con ácidos carboxílicos voluminosos.

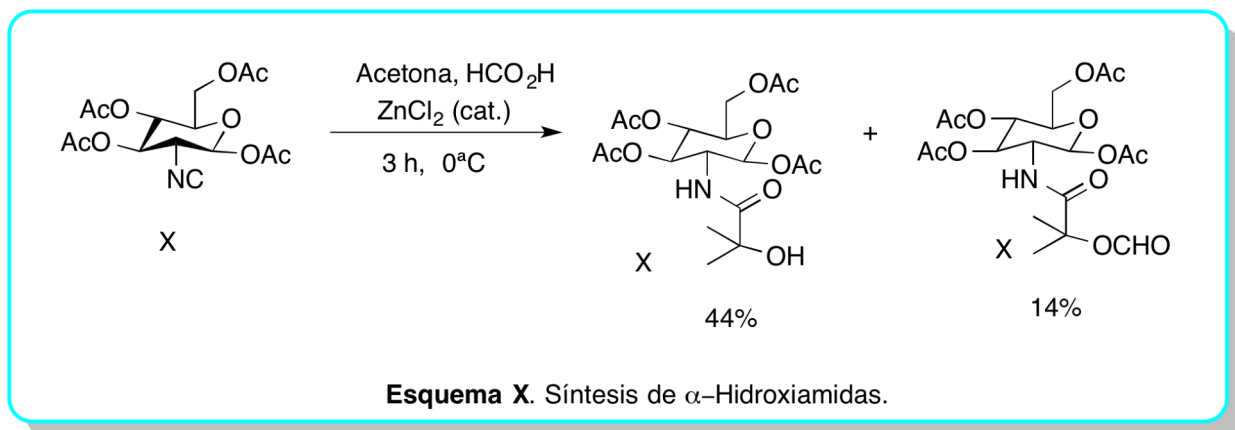
Al usar ácido fórmico⁴⁴ o N-Boc- α -aminoácidos⁴⁵ se observa la formación del subproducto α -hidroxiamida (**Esquema X**).

⁴² Müller, S.; Neidlein, R. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 2222.

⁴³ Versleijen, J.P.G.; Faber, P.M. Bodewes, H.H.; Braker, A.H.; van Lausen, D.; van Lausen, A.M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2109.

⁴⁴ Ziegler, T.; Kaseirs, H. J.; Schlömer, R.; Koch, C. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 8397.

⁴⁵ Banfi, I.; Guanti, G.; Riva, R.; Basso, A.; Calcagno, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4067.



Por otro lado usando ácidos con grupos electron-atractivos como ácido α -cianoacético, ácidos sulfonilacéticos, ácido cloroacético, ácido tricloroacético, ácido azidoacético, ácido fluoroacetilaminoacético, ácidos fosfonilacéticos y ácidos α - β -insaturados se obtienen altos rendimientos en la reacción de Passerini.

1.2.2 Variaciones de la reacción de Passerini.

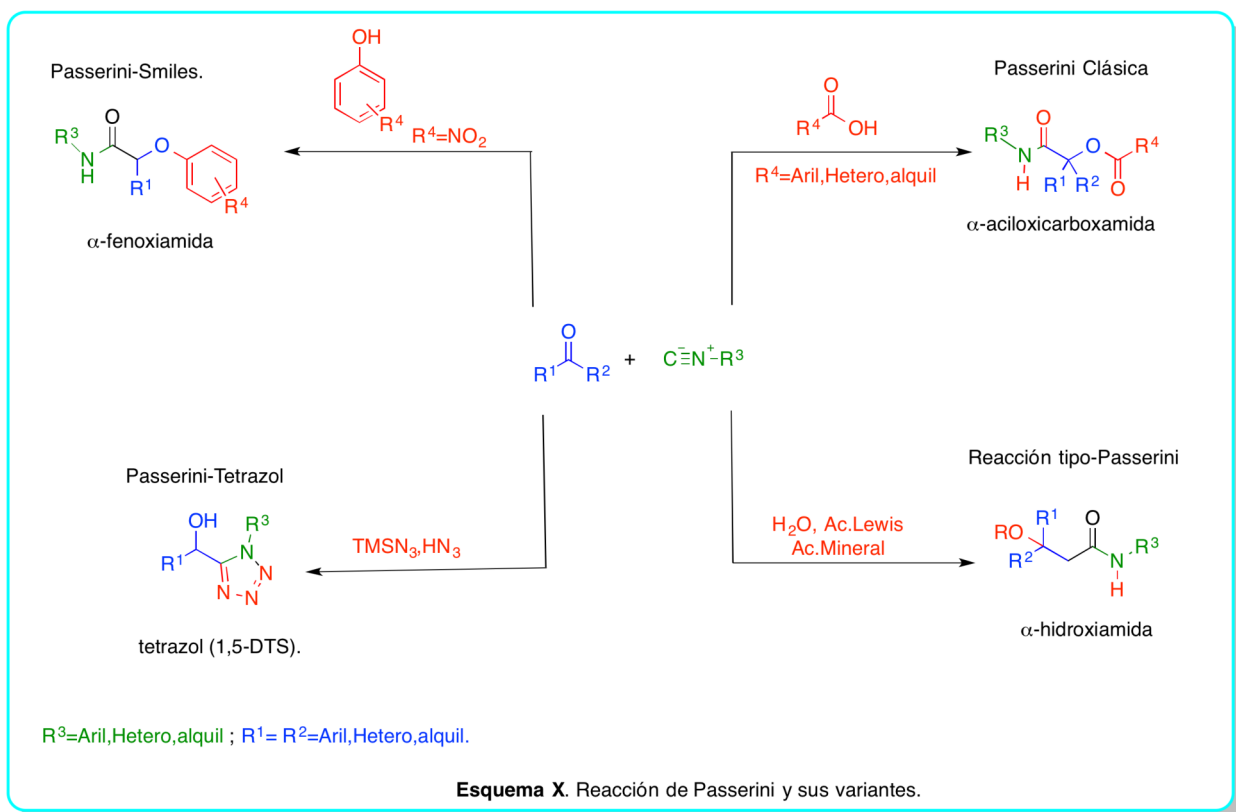
En la reacción clásica de Passerini un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), un isonitrilo y un ácido carboxílico reaccionan secuencialmente para dar α -aciloxicarboxamida, sin embargo la reacción de Passerini es versátil y permite la variación del ácido carboxílico. Cuando el componente ácido es reemplazado en la reacción clásica de Passerini por agua, ácido mineral (HNO_3 , H_2SO_4 , HCl , H_3BO_3), un ácido orgánico (HN_3), un ácido de Lewis o fenoles la reacción es conocida como reacción tipo Passerini⁴⁶, aunque algunas de estas variantes de la reacción de Passerini debido a su relevancia en síntesis orgánica ya cuentan con un nombre propio.

Si el componente ácido es reemplazado por un ácido mineral, ácido de Lewis o agua, el producto final es una α -hidroxiamida⁴⁷, cuando se utilizan derivados de fenol para reemplazar al

⁴⁶ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. 2005, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

⁴⁷ a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7842. b) Lumma, W. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3668. c) Zakrzewski, J.; Jezierska, J.; Hupko, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 695.

componente ácido la reacción es conocida como Passerini-Smiles y el producto final es un fenoxiimidato⁴⁸, en el caso del uso de azidas como sustituyente del ácido la reacción es conocida como Passerini-tetrazol⁴⁹ actualmente es una de las metodologías empleadas para acceder a los tetrazoles 1,5-disustituídos (1,5-DS-1H-T) (**Esquema X**).



⁴⁸ El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 22, 5021.

⁴⁹ a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 2229. b) Nixey, T.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6833. c) Yue, T.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9454. d) Changude, A.L.; Dömling, A. *Green Chem.* **2016**, 18, 3718.

JUSTIFICACIÓN.

La química orgánica heterocíclica es la rama más grande e importante de la química orgánica ya que los compuestos heterocíclicos están entre los componentes estructurales más significativos de los productos farmacéuticos.

Los heterociclos sintéticos tienen un amplio uso como herbicidas, fungicidas, aunque su principal aplicación es como productos farmacéuticos teniendo en cuenta que más del 59% de los fármacos son heterociclos.⁵⁰

El crecimiento de la industria farmacéutica y su interés por encontrar nuevos y mejores fármacos, ha traído consigo la búsqueda de alternativas para realizar su síntesis en menor tiempo y con menos etapas. Las RMC constituyen una alternativa viable, en la síntesis de quimiotecas (colección de compuestos orgánicos con pequeñas variaciones en su estructura), y/o de compuestos heterocíclicos con diferentes propiedades farmacológicas.

El interés en la síntesis de compuestos de análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida es sintético y farmacológico, ya que la síntesis de moléculas que contienen en su estructura varios núcleos privilegiados por sus propiedades farmacológicas es de relevante impacto tanto en síntesis orgánica como en química medicinal debido a que incrementa su potencial desde el punto de vista sintético y farmacológico. Así mismo moléculas que contienen en su estructura varios núcleos de interés en química medicinal han captado la atención tanto de investigadores como de empresas farmacéuticas y su síntesis representa una estrategia de relevante impacto para el desarrollo y diseño de fármacos.

⁵⁰ Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C. *Chem.Soc.Rev.* **2010**, 39, 4402.

2 OBJETIVO GENERAL.

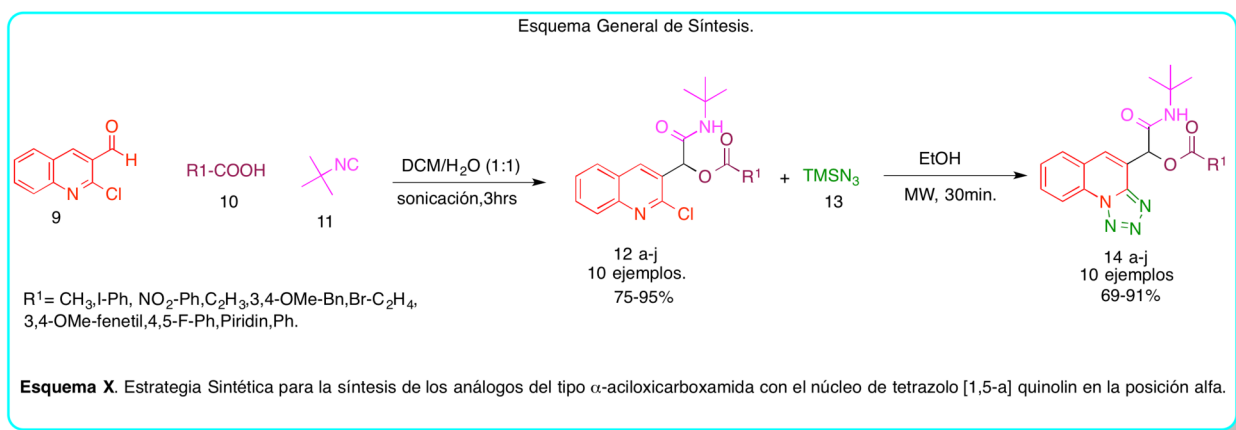
Desarrollar una metodología rápida y eficiente que permita sintetizar una serie de heterociclos nitrogenados del tipo α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida mediante una estrategia sintética que involucra la reacción de Passerini, S_NAr y tautomerización cadena-anillo.

3.1. OBJETIVOS PARTICULARES.

- ❑ Estudiar las condiciones de reacción para llevar a cabo cada uno de los procesos involucrados en la estrategia sintética.
- ❑ Optimización de las condiciones de reacción que permitan sintetizar los heterociclos nitrogenados del tipo α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida a partir de materiales de partida simples y/o fácilmente accesibles.
- ❑ Sintetizar la serie de las moléculas objetivo
- ❑ Realizar el análisis espectroscópico de ¹H, ¹³C, IR, Masas, que permita llevar a cabo la caracterización de los compuestos del tipo α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida

4. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.

La metodología propuesta se basa en una estrategia sintética que involucra una RMC Passerini/SN_{Ar}/tautomería cadena-anillo utilizando materiales de partida simples y accesibles, 2-cloroquinolin-3-carbaldehído **9**, ácidos carboxílicos **10** y *t*-butil isonitrilo **11** para llevar a cabo la reacción de Passerini para obtener los análogos de α -aciloxicarboxamida **12a-m**, los cuales se hacen reaccionar con azido-trimetilsilano (TMSN₃) **13** para llevar a cabo el proceso en cascada S_NAr/tautomería cadena-anillo para obtener los compuestos del tipo α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida **14** (Esquema x).



5. SÍNTESIS ONE-POT DE BIS-HETEROCICLOS NITROGENADOS VÍA UN PROCESO EN CASCADA PASSERINI/S_NAr.

5.1. Antecedentes

▪ Bis Heterociclos.

Los compuestos orgánicos que contengan en su estructura más de un heterociclo son de especial valor en la población del espacio químico, en la búsqueda de nuevas moléculas con posibles aplicaciones en áreas como agroquímica, óptica y principalmente en química medicinal.⁵¹ Por lo general, las metodologías y/o estrategias para acceder a este tipo de compuestos incluyen varias etapas de reacción y la formación de uno de los dos anillos presentes en el bis heterociclo (**Figura 8**).⁵²

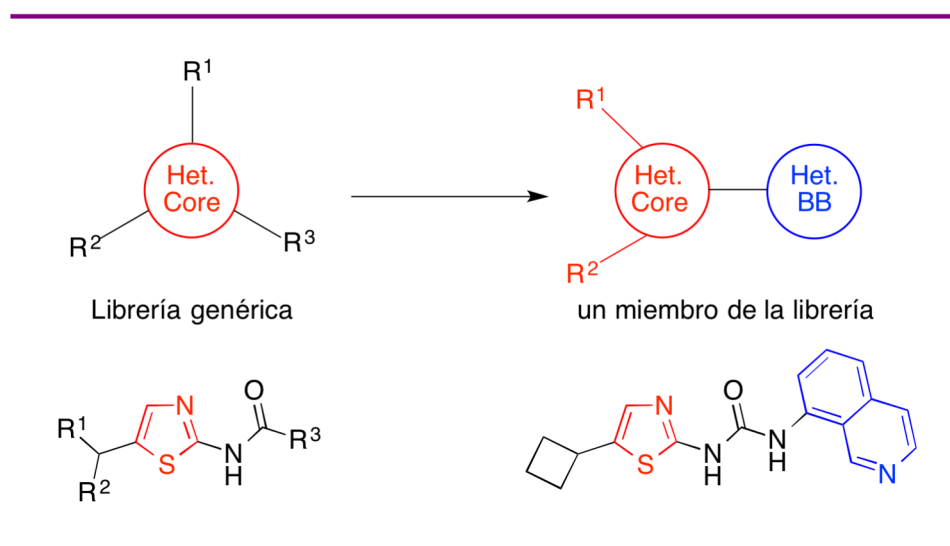


Figura 8. Metodologías para acceder a bis heterociclos.

Bajo el término “la unión hace la fuerza”, nuevas y diversas librerías sintéticas de compuestos orgánicos de tipo bis y poli heterociclos han sido reportados en la literatura, los cuales exhiben nuevas y diversas actividades biológicas.⁵³ Existen diferentes tipos de bis heterocíclicos: *Fused*,

⁵¹ Helal, C. J.; Sanner, M. A.; Cooper, C. B.; Gant, T.; Adam, M.; Lucas, J. C.; Menniti, F. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5521.

⁵² Mabkhot, Y. N.; Barakat, A.; Al-Majid, A. M.; Alshahrani, S.; Yousuf, S.; Choudhary, M. I. *Chem. Cent. J.* **2013**, 7, 112.

⁵³ Kishore, K. G.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A. S.; Basavanag, M. V. U.; Wrobel, K.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3556.

en los cuales dos heterociclos están fusionados, es decir un heterociclo forma parte del otro y viceversa (**Figura 9a**); *bound*, donde se encuentran unidos por un enlace sigma (**Figura 9b**); *linked*, aquí los heterociclos se encuentran separados por un átomo a través de un enlace sigma (ej. un metino, **Figura 9c**), y *spacer*, los cuales se encuentran separados por un espaciador, como: una cadena alquílica, alquil-arilo o anillo aromático hidrocarbonado o heterocíclico, heteroátomo, etc., (**Figura 9d**).⁵⁴

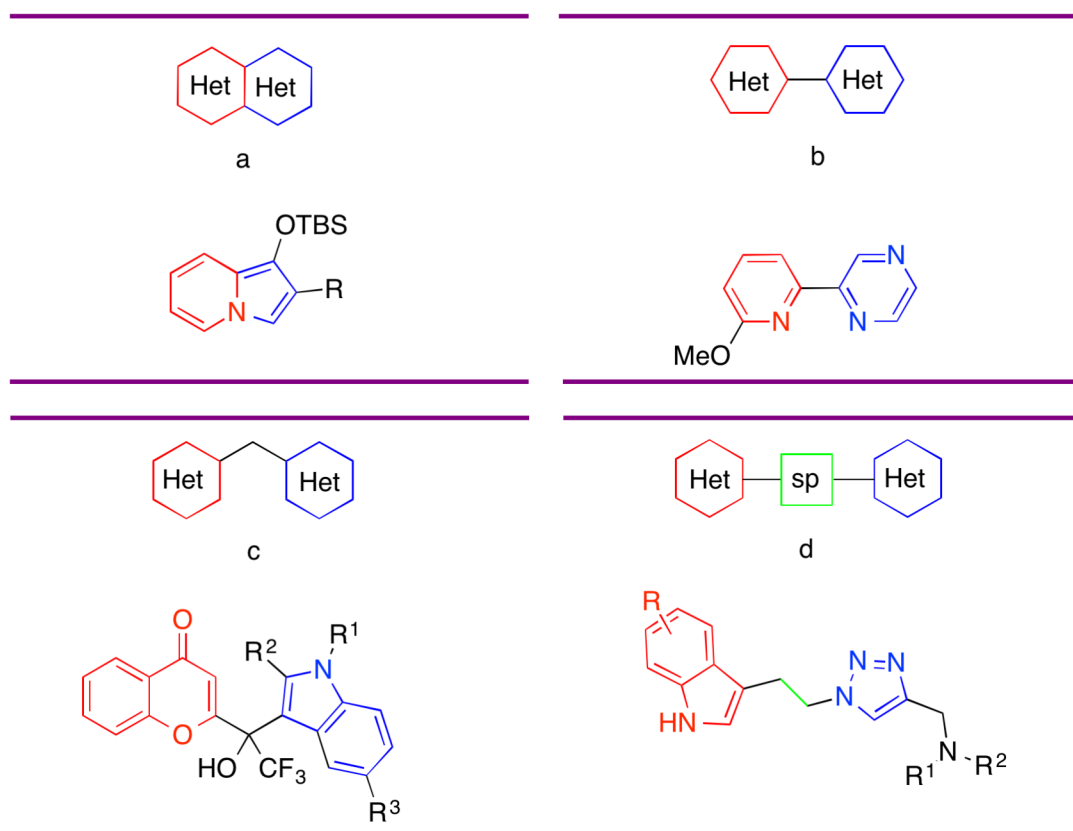


Figura 9. Tipos de bis heterocíclicos.

En la actualidad la síntesis de moléculas que contienen bis heterociclos es de gran importancia debido a que incrementan la posibilidad de mejorar la interacción con blancos biológicos, ya que en base a lo reportado en la literatura es posible que actúen mejorando la sinergia de los grupos farmacofóricos, lo que permite descubrir nuevos tipos de moduladores.⁵⁵ La relevancia de los bis

⁵⁴ Sural, M.; Bouillon, I.; Krchnak, V. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 923. Para ejemplos: (a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12050; (b) Gros, P.; Fort, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 21, 3515; (c) Safrygin, A. V.; Irgashev, R. A.; Barabanov, M. A.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 227; (d) Babul Reddy, A.; Hymavathi, R. V.; Narayana Swamy, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 1119.

⁵⁵ (a) Chen, C. H.; Chen, C. Y.; Lin, P. T.; Sun, C. M. *Mol. Divers.* **2012**, 16, 503; (b) Ismail, T.; Shafi, S.; Hyder, I.; Sidiq, T.; Khajuria, A.; Alam, S. M.; Halmuthur, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 1.

heterociclos radica no sólo en su importancia medicinal⁵⁶, sino que además, existen reportes de bis heterociclos con posibles aplicaciones en agroquímica⁵⁷, polímeros⁵⁸, química de coordinación⁵⁹, entre otros⁶⁰ (Figura 10).

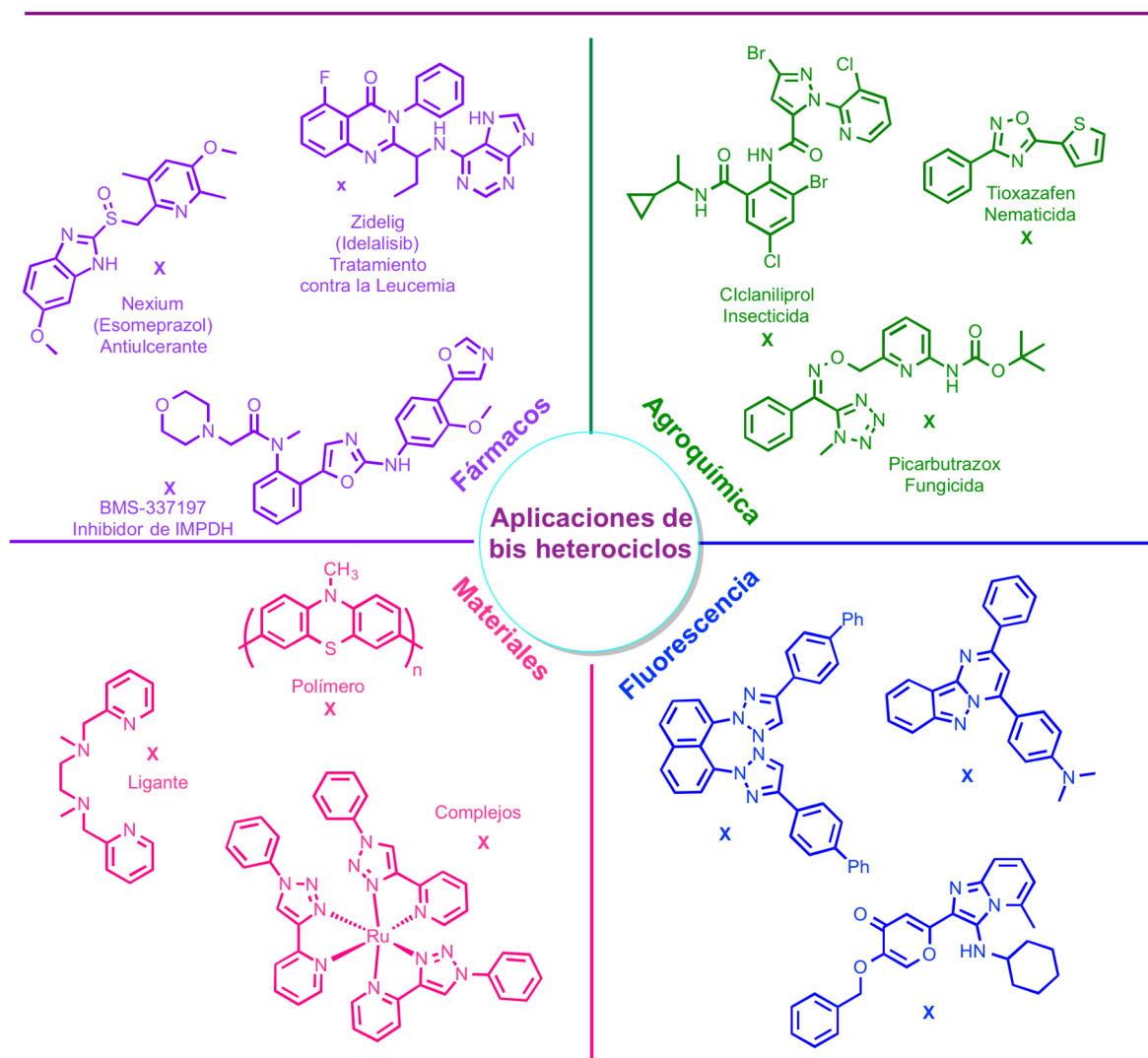


Figura 10. Aplicaciones de bis heterociclos.

⁵⁶ (a) Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L. R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista, P. V.; Fernandes, A. R. *Molecules*. **2015**, 20, 16852; (b) Faiz, S.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Yousaf, M.; Mansha, A.; Zia-Ul-Haq, M.; Jaafar, H. *Z. Molecules*. **2015**, 20, 14699; (c) Maiti, B.; Chanda, K. *RSC Adv*. **2016**, 6, 50384.

⁵⁷ Jeanmart, S.; Edmunds, A. J.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem*. **2016**, 24, 317.

⁵⁸ Jenekhe, S. A.; Lu, L.; Alam, M. M. *Macromolecules*. **2001**, 34, 7315.

⁵⁹ (a) Ostermeier, M.; Limberg, C.; Ziemer, B. *Z. Anorg. Allg. Chem*. **2006**, 632, 1287; (b) Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. *Organometallics*. **2008**, 27, 5430.

⁶⁰ (a) Shahrisa, A.; Safa, K. D.; Esmati, S. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 117, 614; (b) Zhang, Y., Ye, X.; Petersen, J. L.; Li, M.; Shi, X. *J. Org. Chem*. **2015**, 80, 3664; (c) El-Faham, A.; Osman, S. M.; Al-Lohedan, H. A.; El-Mahdy, G. A. *Molecules*. **2016**, 21, 714.

Diversos bis heterociclos de tipo *fused* han sido descritos en la literatura por su actividad farmacológica, lo que resulta de gran interés en la síntesis de este tipo de compuestos ya que son de relevante impacto.^{61,62} (Figura 11).

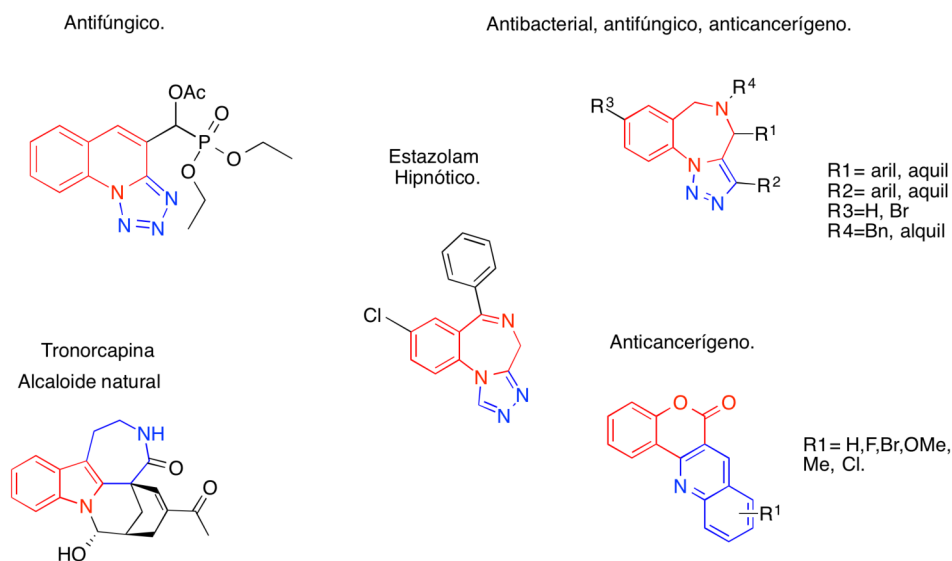


Figura 11. Bis heterociclos *fused* con propiedades farmacológicas.

Las RMC representan una alternativa eficiente para la síntesis de fármacos y/o compuestos de interés en química medicinal. Actualmente existen reportes en la literatura mediante RMC y RMC con algún proceso de post-transformación⁶³, para acceder a bis heterociclos con interés en química medicinal.

En el grupo de investigación de Gámez-Montaño y colaboradores su línea de investigación se centra principalmente en la síntesis de bis heterociclos mediante RMC y RMC/ post-

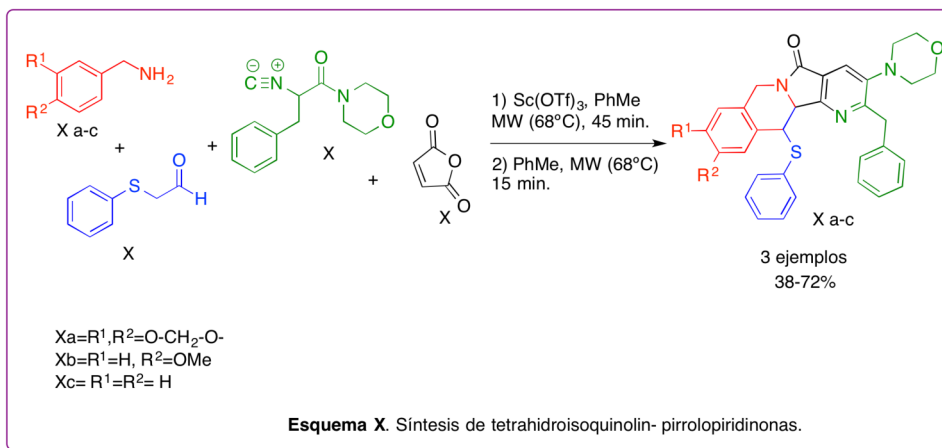
⁶¹ a) J. R. Davidson. *J. Clin. Psychiatry*. **2001**, 62, 46.; b) W. V. McCall. *J. Clin. Psychiatry*. **2001**, 62, 27.; c) Hnaley, D. F.; Pozo, M. *Int. J. Clin. Pract.* **2006**, 54, 30.; d) Hsu, M. J.; Schutt, A. D.; Holly, M.; Slice, L.W.; Sherman, M.I.; Richman, D.D.; Potash, M. J.; Volsky, D.J. *Science*. **1991**, 254, 1799.

⁶² (a) Ek, F.; Wistrand, L.G.; Frejd, T. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 6759. (b) Huang, R.-Q.; Bell-Horner, C. L.; Dibas, M. I.; Covey, D. F.; Drewe, J. A.; Dillon, G. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 298, 986.

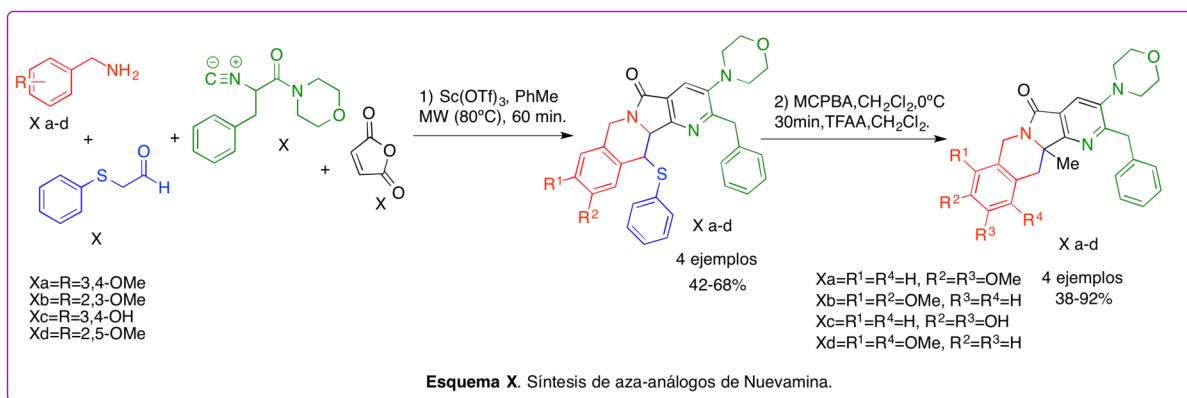
⁶³ Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 5245.

transformación, mencionaré los trabajos reportados en orden cronológico del 2011 hasta el año en curso.

- En 2011 reportaron la síntesis de tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinones asistida por microondas vía un triple proceso: Ugi-3CR–aza Diels–Alder/S-oxidación/Pummerer, en rendimientos de moderados a buenos (38-72%)⁴⁸ (**Esquema X**).

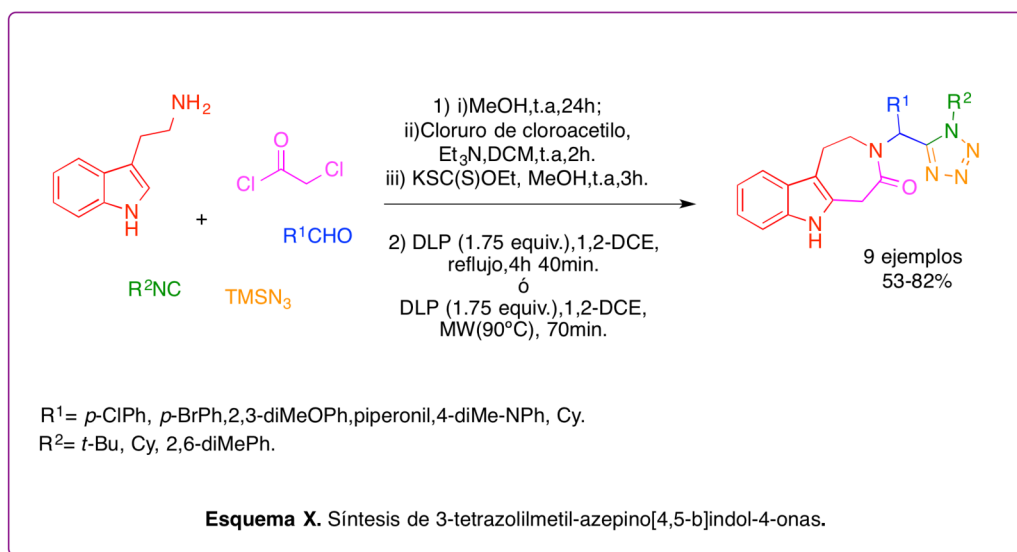


- En 2012 reportaron la síntesis de aza-análogos de nuevamina⁶⁴ en dos etapas de reacción, en rendimientos de moderados a buenos (38-92%), empleando la estrategia sintética que involucra una I-RMC- aza-Diels-Alder-Pictet-Spengler (**Esquema X**).

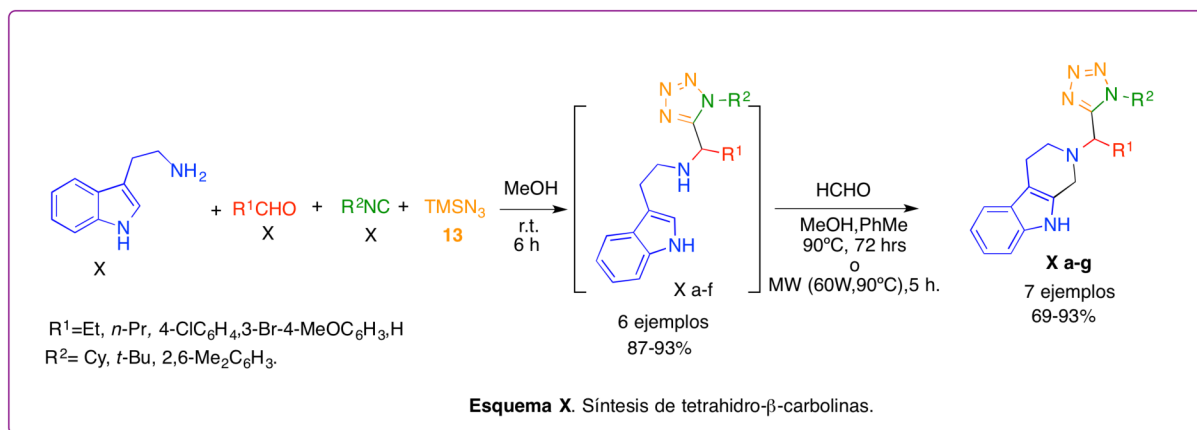


⁶⁴Islas-Jácome, A.; Cárdenas-Galindo, L-E.; Jerezano, A.; Tamariz, J.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Synlett*. **2012**, 23, 2951.

- En 2013 reportaron la síntesis de 3-tetrazolilmetil-azepino[4,5-*b*]indol-4-onas⁶⁵ en dos etapas de reacción en rendimientos de moderados a buenos (53-82%). La primera etapa es una reacción *One-Pot* que involucra una RMC Ugi-azida/ *N*-acilación/S_N2. La segunda etapa de reacción es una ciclación intramolecular vía radicales libres (**Esquema X**).



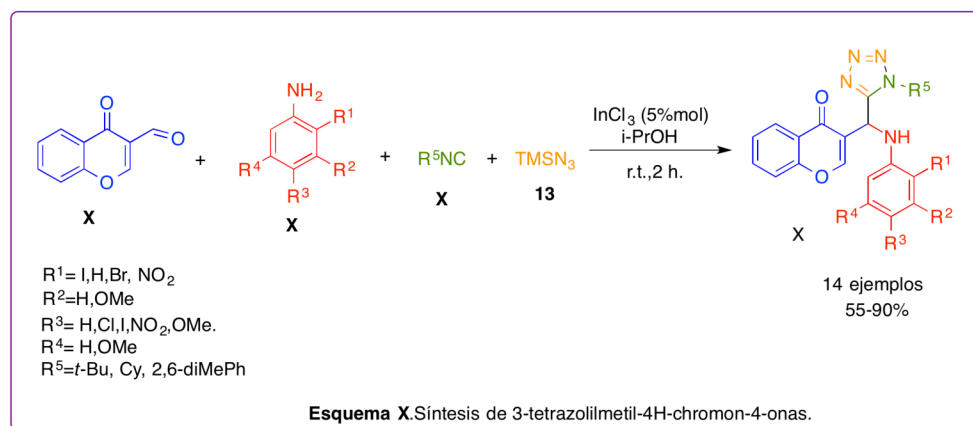
- En 2014 reportaron la síntesis *One-pot* de tetrahidro-β-carbolinas⁶⁶ asistida por microondas en rendimientos de buenos a excelentes (69-93%) mediante un proceso Ugi-azida/ Pictet-Splengler (**Esquema X**).



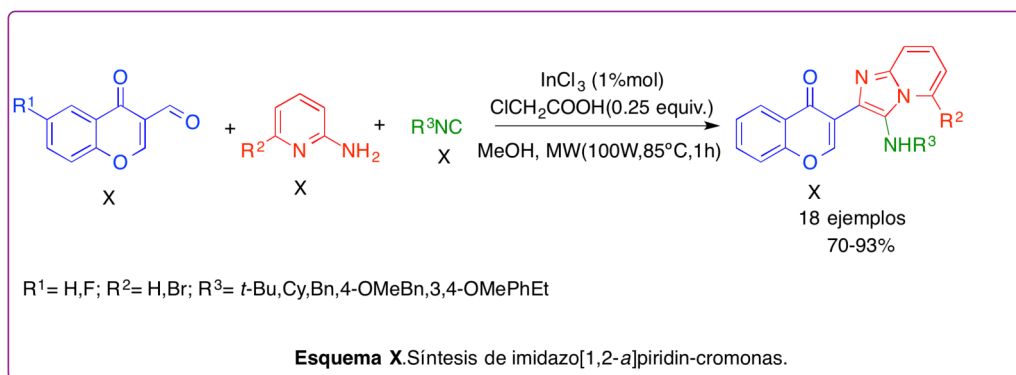
⁶⁵ Gordillo-Cruz, R. E.; Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cortes-García, C.J.; Díaz-Cervantes, E.; Robles, J.; Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6470.

⁶⁶ Cárdenas-Galindo, L.E.; Islas-Jácome, A.; Alvarez-Rodríguez, N.V.; El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R. *Synthesis*. **2014**, 46, 49.

- En 2014 reportaron la síntesis One-pot de 3-tetrazolilmetil-4H-cromon-4-onas via una RMC-Ugi-azida⁶⁷ y su evaluación biológica contra *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomona vaginalis*. Los rendimientos reportados son de moderados a buenos (55-90%) y los resultados biológicos muestran que estos compuestos podrían considerarse candidatos a fármacos antiparasitarios, especialmente contra *G. Lamblia* (**Esquema X**).



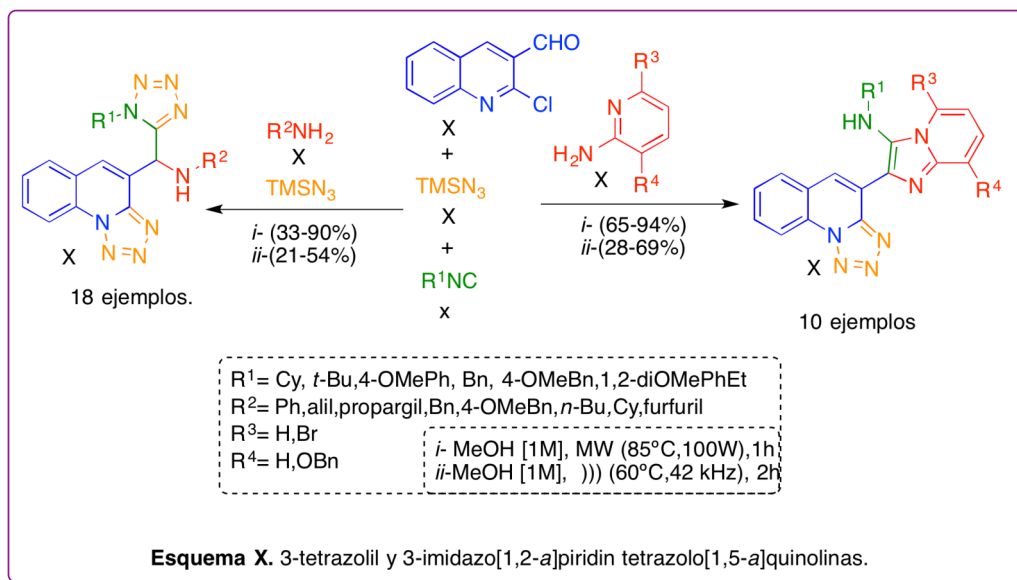
- En 2015 reportaron la síntesis de imidazo [1,2-*a*] piridin-cromonas⁶⁸ en microondas mediante una reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB) en rendimientos de buenos a excelentes (70-93%) (**Esquema X**).



⁶⁷ Cano, P.A.; Islas-Jácome, A.; González-Marrero, A.; Yépez-Mulia, L.; Calzada, F.; Gámez-Montaño, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22*, 1370.

⁶⁸ Kishore, K.G.; Unnamatla, M.V. B.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Letters.* **2015**, *56*, 155.

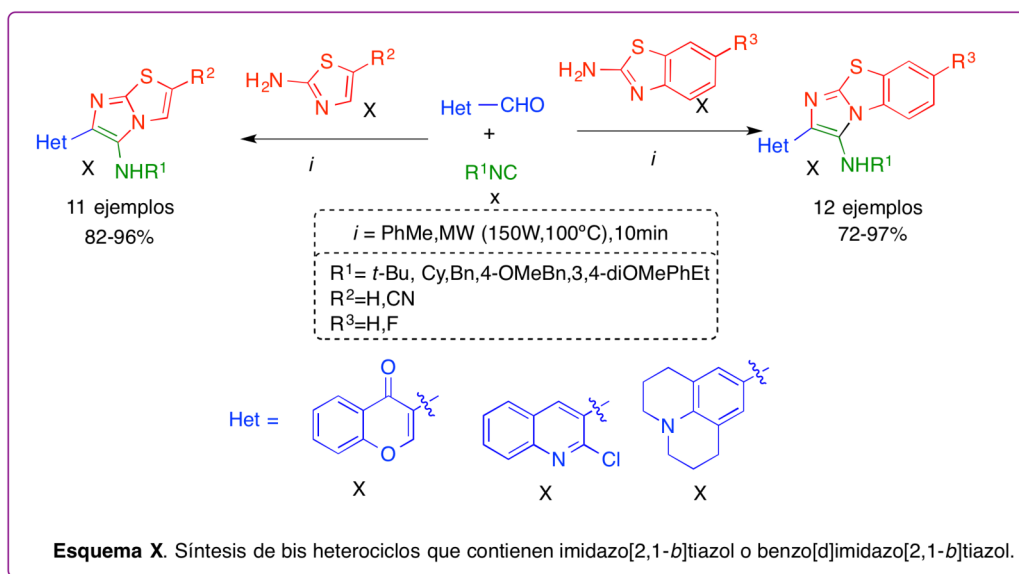
- En 2016 reportaron la síntesis *One-pot* de análogos 3-tetrazolil- tetrazolo[1,5-*a*] quinolinas⁶⁹ en rendimientos de 21-90% mediante la estrategia sintética Ugi-azida/S_NAr/tautomerización cadena-anillo, también reportaron la síntesis *One-pot* de 3-Imidazo [1,2-*a*]piridin tetrazolo[1,5-*a*] quinolinas en rendimientos de 28-94% mediante la estrategia sintética GBB/S_NAr/tautomerización cadena-anillo (**Esquema X**).



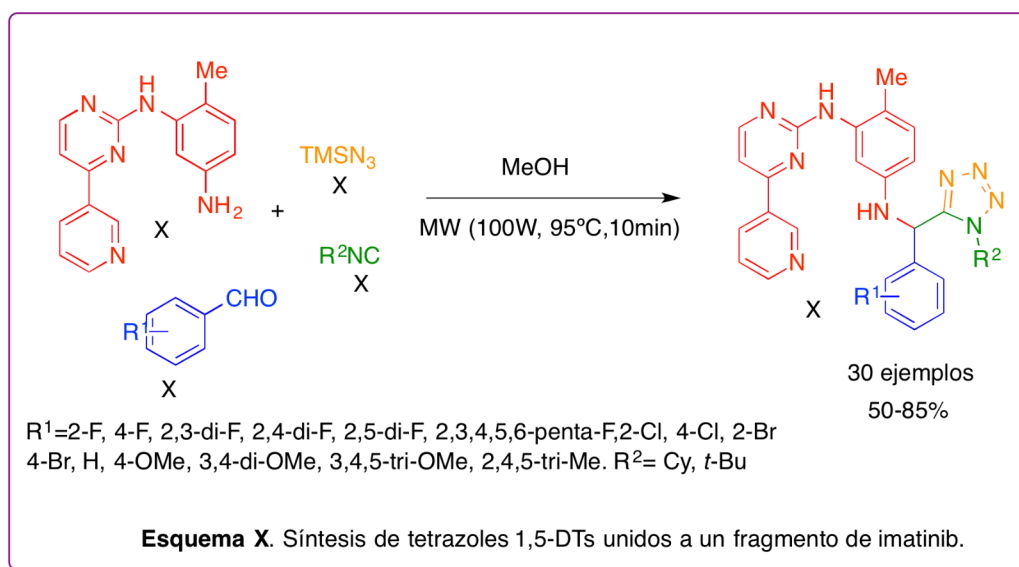
- En 2016 reportaron la síntesis de bis heterociclos que contienen en su estructura el núcleo de imidazo[2,1-*b*]tiazol o benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol unidos al núcleo de cromona, quinolina o julolidina⁷⁰ en rendimientos de buenos a excelentes (82-97%) mediante una reacción de GBB sin ácido (**Esquema X**).

⁶⁹ Unnamatla, M.V.B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S.C.; Flores-Alamo, M.; Gámez-Montaño, R. *J.Org.Chem.* **2016**, 81, 10576.

⁷⁰ Kishore, K.G.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A.S.; Unnamatla, M.V. B.; Wrobel, K.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Letters.* **2016**, 57, 3556.

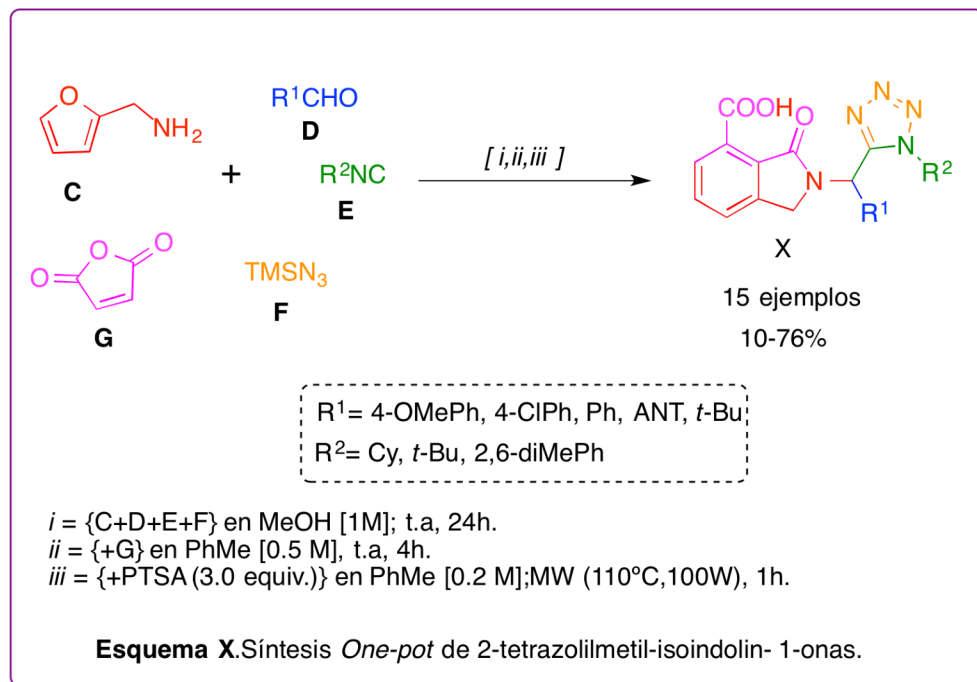


- En 2016 reportaron la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos que contienen un fragmento de imatinib un fármaco que es usado como anticancerígeno vía la reacción Ugi-azida asistida por microondas (**Esquema X**)⁷¹.

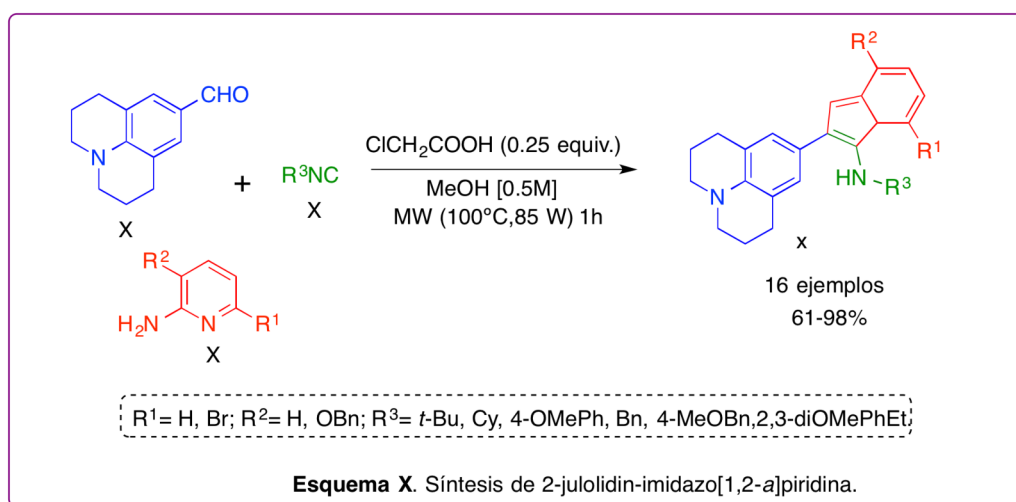


- En 2016 reportaron la síntesis *One-pot* de bisheterociclos 2-tetrazolilmetil-isoindolinonas tipo *linked* en rendimientos de 10-76% mediante la estrategia sintética Ugi-azida/(N-acilación/*exo*-Diels-Alder)/aromatización (**Esquema X**).

⁷¹ Cortés-García, C.J.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Gámez-Montaño, R. *Monatsh Chem.* **2016**, 147, 1277.



En 2017 reportaron la síntesis de 2-julolidin-imidazo[1,2-*a*]piridinas⁷² vía la reacción GBB asistida por microondas en rendimientos de buenos a excelentes (61-98%), además se realizaron estudios de luminiscencia para los compuestos sintetizados, encontrando para varios de los bis heterociclos rendimientos cuánticos altos (**Esquema X**).

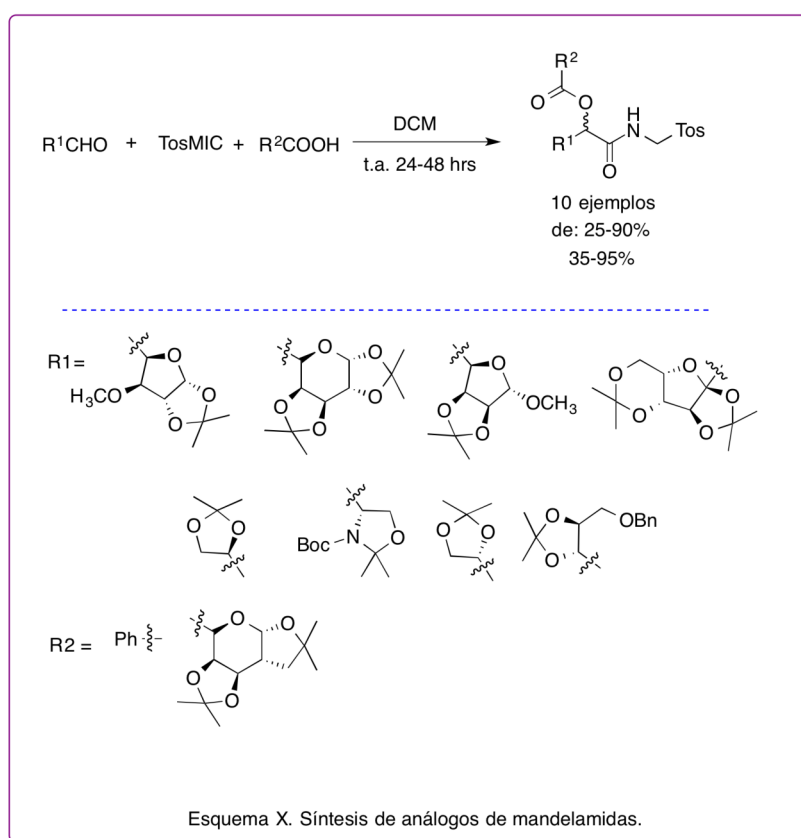


⁷² Unnamatla, M.V.B.; Islas-Jácome, A. Rentería-Gómez, A.; Conejo, A.S.; Kurva, M.; Jiménez-Halla, J.O.C.; Velusamy, J.; Ramos-Ortiz, G.; Gámez-Montaño, R. *New J. Chem.* **2017**, 41, 3450.

5.1.1 Aproximaciones sintéticas.

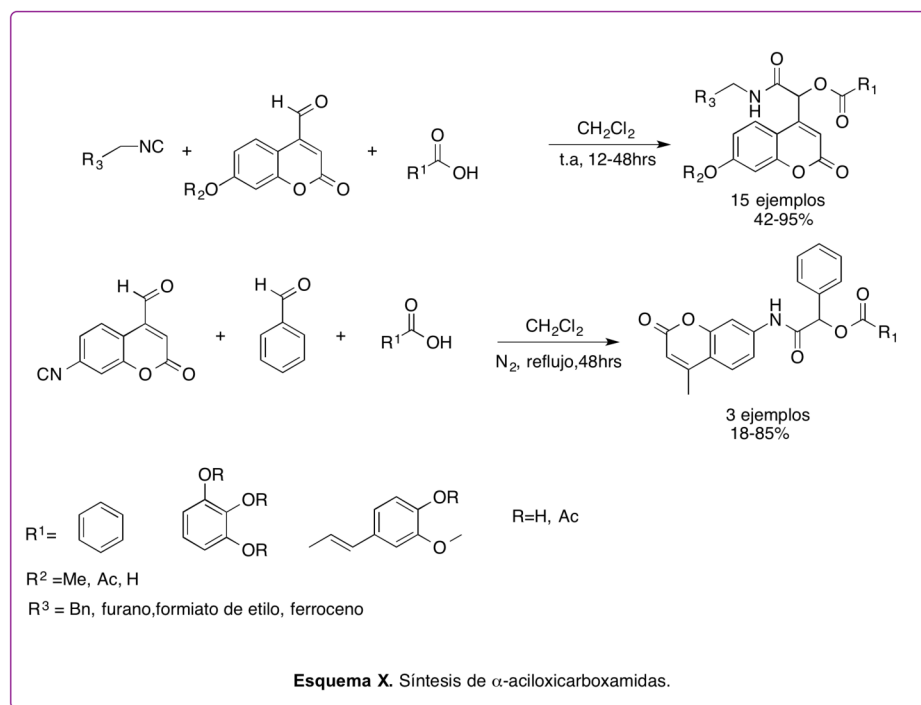
- **Funcionalización de heterociclos vía la reacción de Passerini.**

En 2006 Krishna y colaboradores⁷³ reportaron la síntesis diastereoselectiva de análogos de mandelamidas empleando derivados de azúcares como componente aldehído y TosMIC como componente isonitrilo, en rendimientos de moderados a buenos (35-95%) y selectividades moderadas a buenas (25-90%) (**Esquema X**).

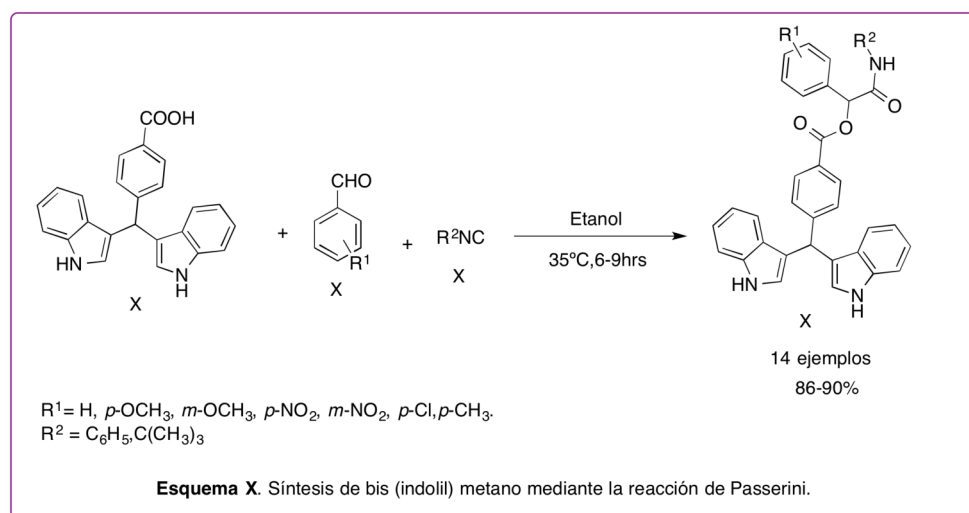


⁷³ Krishna, P.R.; Dayaker, G.; Narasimha-Reddy, P.V. *Tetrahedron Letters*. **2006**, 47, 5977.

En 2015 Liu y colaboradores⁷⁴ reportaron la síntesis de α -aciloxicarboxamidas en rendimientos de moderados a excelentes (18-95%) , las α -aciloxicarboxamidas sintetizadas fueron estudiadas por sus propiedades antioxidantes (**Esquema X**).



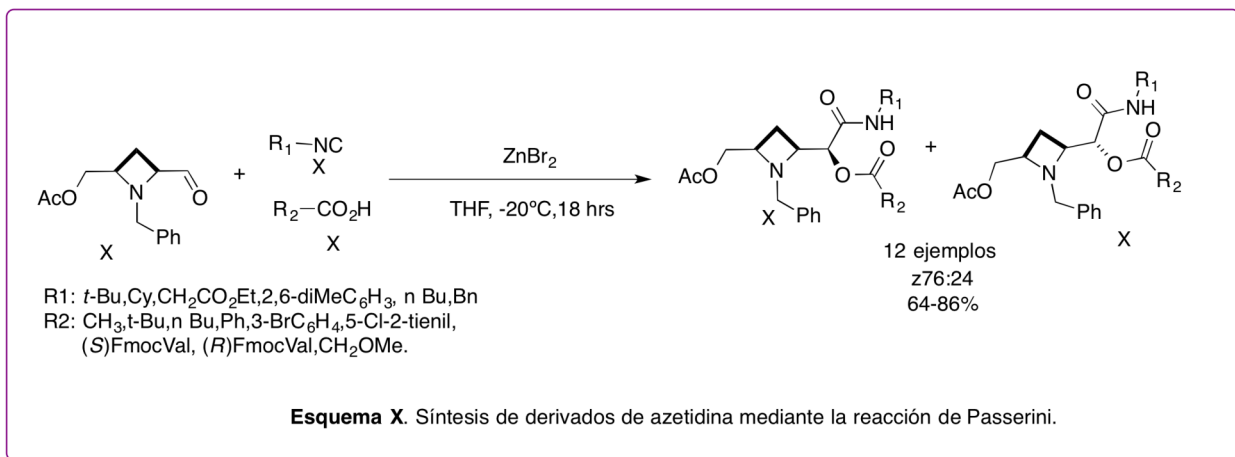
En 2015 Singh y colaboradores⁷⁵ reportaron la síntesis de α -acilamino-amida-bis(indolil) metano mediante una síntesis *one-pot*. Los análogos sintetizados se evaluaron como antibacterianos frente a bacterias patógenas gram positivas y gram negativas (**Esquema X**).



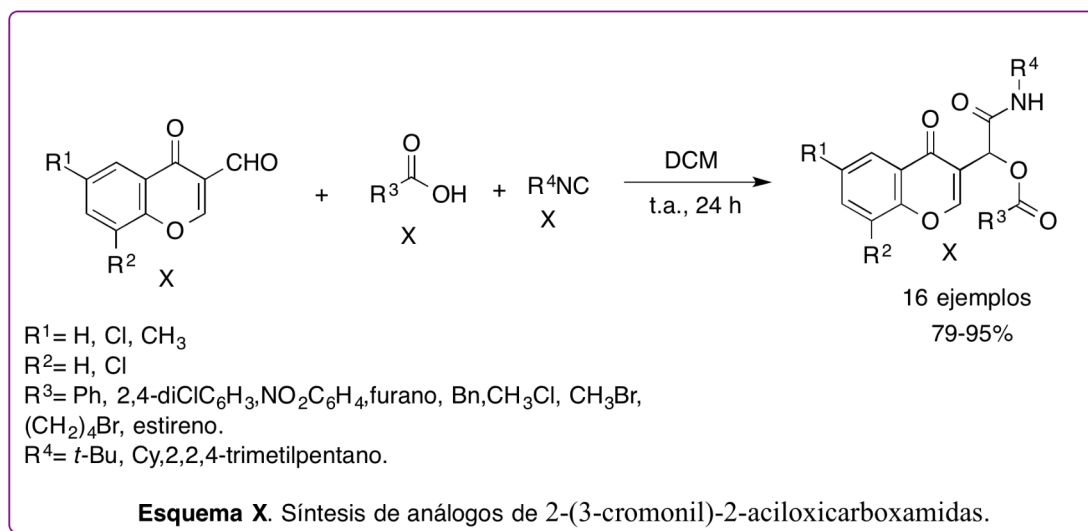
⁷⁴ Wang, R.; Liu, Z.Q. *Tetrahedron Letters*. **2015**, 56, 7028.

⁷⁵ Kaur, G.; Vadekeetil, A.; Harjai, K.; Singh, V. *Tetrahedron Letters*. **2015**, 56, 4445.

En 2016 Riva y colaboradores⁷⁶ reportaron la síntesis de azetidinas quirales en rendimientos de moderados a buenos (64-86%) utilizando bromuro de zinc en cantidades estequiométricas como inductor de la diastereoselectividad de la reacción (**Esquema X**).



En 2016 Teimouri y colaboradores⁷⁷ reportaron la síntesis de análogos de 2-(3-cromonil)-2-aciloxicarboxamidas en rendimientos de buenos a excelentes (79-95%) (**Esquema X**).



⁷⁶ Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Bozzano, A.; Spallarossa, M.; Wessjohann, L.; Riva, R. *Molecules*. **2016**, 21, 1153.

⁷⁷ Teimouri, M.B.; Mashayekhi, F.; Alishaei, E. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13, 583.

▪ **Reacciones de Passerini en condiciones amigables con el medio ambiente.**

La química verde o sustentable en la actualidad ha establecido los criterios esenciales para el desarrollo de síntesis químicas eficientes de moléculas complejas. Tradicionalmente la eficiencia de una estrategia sintética se basa en rendimiento, selectividad y etapas de reacción, sin embargo la perspectiva de la química verde es más amplia incluye criterios como: generación de residuos, el uso de reactivos y solventes, uso de químicos peligrosos, intensidad energética y seguridad general. Todos estos criterios están reunidos en el conjunto de 12 principios formulados por Anastas y Warner en 1998 (**Figura X**).⁷⁸



Figura X. Principios de la Química verde.

En este contexto las RMC son procesos en los cuales la mayoría de estos principios se cumplen, algunas de las características más relevantes de estas reacciones son: uso de materiales de partida de fácil acceso o accesibles, alta convergencia, economía atómica, simplicidad operacional, y son amigables con el ambiente

⁷⁸ Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.

Recientemente la reacción de Passerini ha sido reexplorada por los científicos y han introducido nuevas condiciones de reacción para mejorar los rendimientos de la reacción y además que sean amigables con el medio ambiente, tales condiciones han incluido el ultrasonido, la irradiación de microondas, la síntesis de sólidos o sin disolventes y las técnicas de "agua" o "en el agua". A continuación, se mostrarán algunos de los trabajos publicados que muestran la eficacia de las nuevas técnicas establecidas.

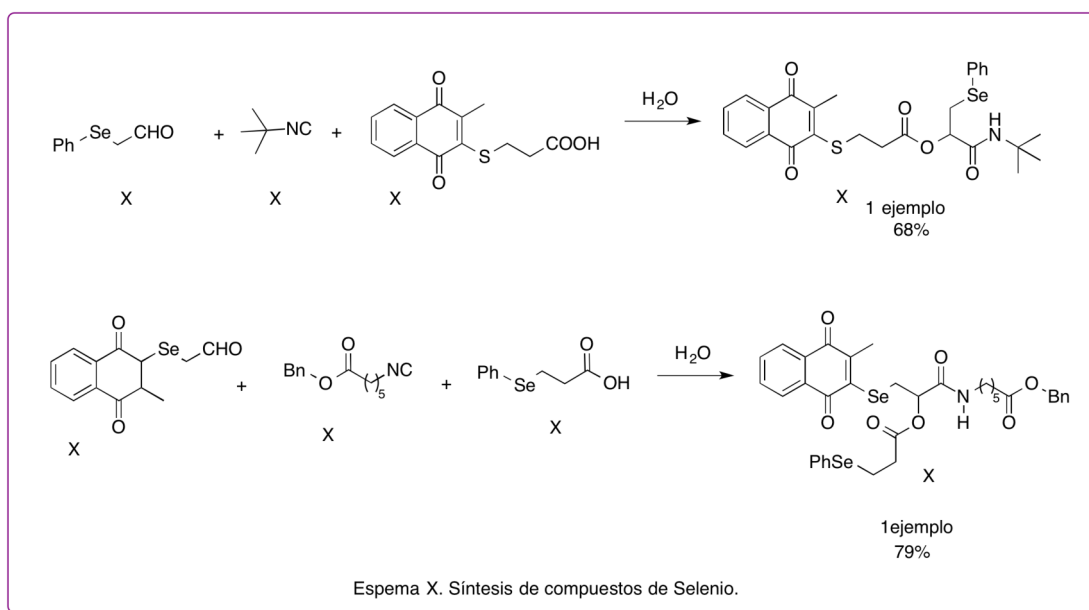
- *Metodologías basadas en disolventes verdes.*

Los solventes son quizás el área de investigación más activa en química verde, no solo porque constituyen la mayor parte de los desechos, si no porque la elección del disolvente es a menudo crítica en las RMC's, ya que puede influir notablemente en el curso de una reacción, su velocidad y selectividad. Sin embargo, la versatilidad de las RMC's facilita la selección de un solvente verde en la mayoría de los casos. Recientemente se ha demostrado la aplicación de las RMC's y sus variantes en agua, polímeros de polietilenglicol (PEG) y líquidos iónicos.

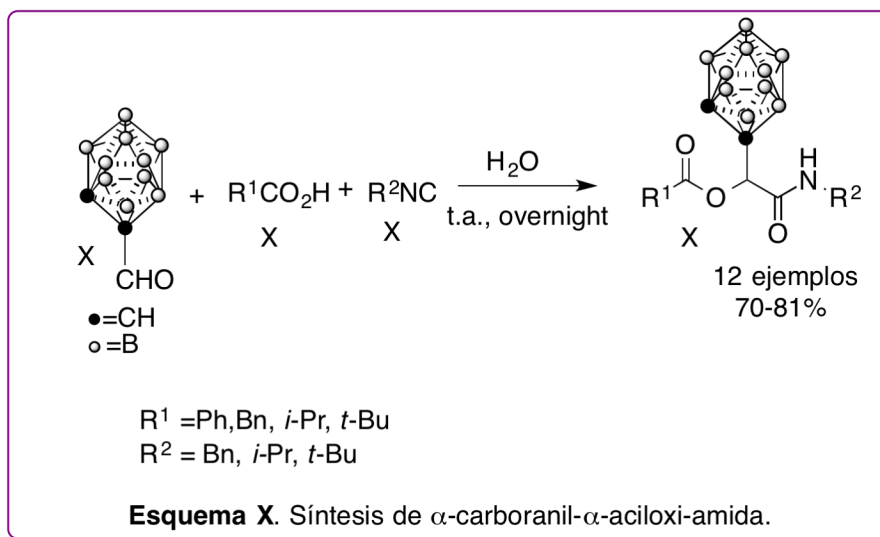
-  *Agua como disolvente.*

En 2009 Jacob y colaboradores⁷⁹ reportaron la síntesis de compuestos de Selenio, los compuestos sintetizados mostraron actividad citotóxica frente a células cancerosas específicas (**Esquema X**).

⁷⁹ Shabaan, S.; Ba, L.A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L.A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C. M. *Chem. Commun.* **2009**, 4702.



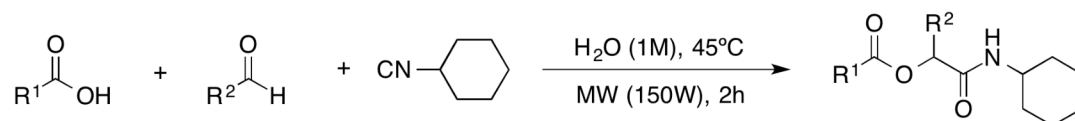
En 2009 Jonnalagadda y colaboradores⁸⁰ reportaron la síntesis de α -carboranil- α -aciloxiamida, algunas de las moléculas sintetizadas fueron evaluadas para determinar la citotoxicidad en dos líneas celulares de tumores cerebrales (**Esquema X**).



En 2009 Pao y colaboradores⁸¹ reportaron la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas que contienen boro, en condiciones amigables con el medio ambiente en rendimientos de moderados a buenos (51-88%) (**Esquema X**).

⁸⁰ Jonnalagadda, S.C.; Cruz, J.S.; Connell, R.J.; Scott, P.M.; Mereddy, V.R. Tetrahedron Letters. **2009**, 50, 4314.

⁸¹ Chai, C.C.; Liu, P.Y.; Lin, C.H.; Chen, H.C.; Wu, Y.C.; Chang, F.R.; Pan, P.S. Molecules. **2013**, 18, 9488.

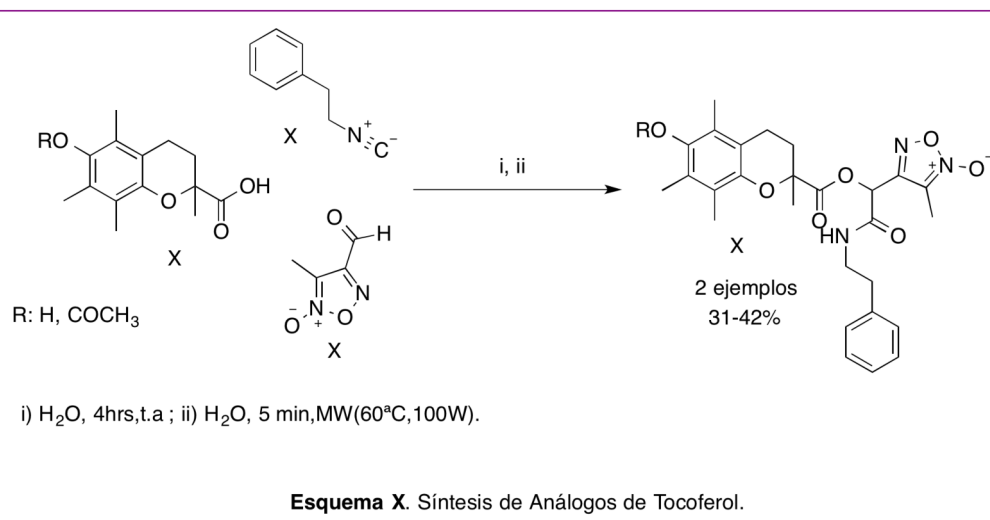


16 ejemplos
51-88%

R¹ = 2-F-4-Bpin-C₆H₃, 4-Bpin-C₆H₄, 3-Bpin-C₆H₄.
R² = C₆H₅, 4-CF₃-C₆H₄, 2-F-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄,
2-OMe-C₆H₄, Piridin, furano.

Esquema X. Síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas que contienen Boro.

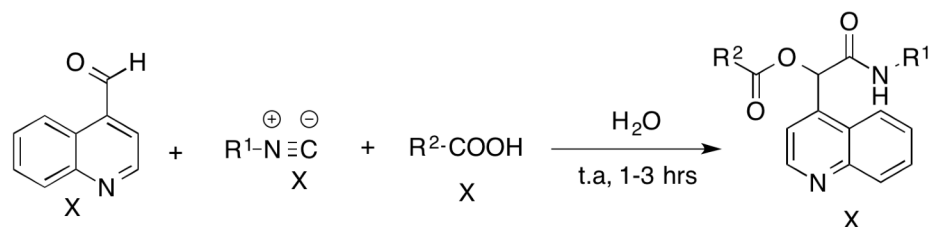
En 2014 Porcal y colaboradores⁸² reportaron la síntesis de análogos de tocoferol a partir de furoxan aldehído, feniletil isonitrilo y derivados de trolox, en tiempos de reacción cortos y en buenos rendimientos (31-42%) (**Esquema X**).



En 2014 Joo y colaboradores⁸³ reportaron la síntesis de α -(aciloxi)- α -(quinolin-4-il) acetamidas mediante la reacción de Passerini en agua, en rendimientos de buenos a excelentes (87-99%) (**Esquema X**).

⁸² Ingold, M.; López, G.V.; Porcal, W. *Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1093.

⁸³ Joo, S.W.; Taran, J.; Ramazani, A.; Slepokura, K.; Lis, T. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, 91, 1088.



R¹ : *t*-Bu, Cy, 2,6-diMeC₆H₃

R² : Ph, 4-*t*-Bu-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄

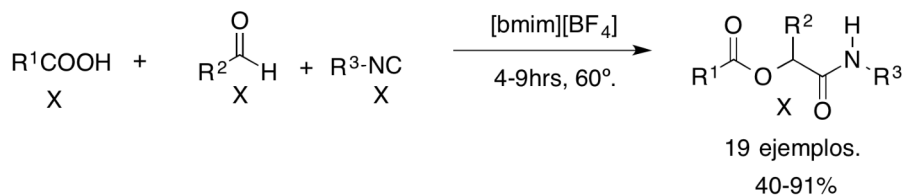
4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄, Naphtalen-1-il.

22 ejemplos
87-99%

Esquema X. Síntesis de α -(aciloxi)- α -(quinolin-4-il) acetamida.

Líquidos Iónicos.

En 2006 Wang y colaboradores⁸⁴ reportaron por primera vez la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas en un líquido iónico ([bmim][BF₄]), el líquido iónico se recuperó fácilmente y puede ser reutilizado en varias ocasiones sin perder su eficiencia (**Esquema X**).



R¹ = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄, *m*-ClC₆H₄, *o*-ClC₆H₄, *p*-OCH₃C₆H₄,
C₆H₅OCH₂, CH₃, *n*-C₃H₇.

R² = *m*-NO₂C₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *o*-NO₂C₆H₄, C₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄,
p-BrC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *n*-C₃H₇, *n*-C₆H₁₃, -(CH₂)₅.

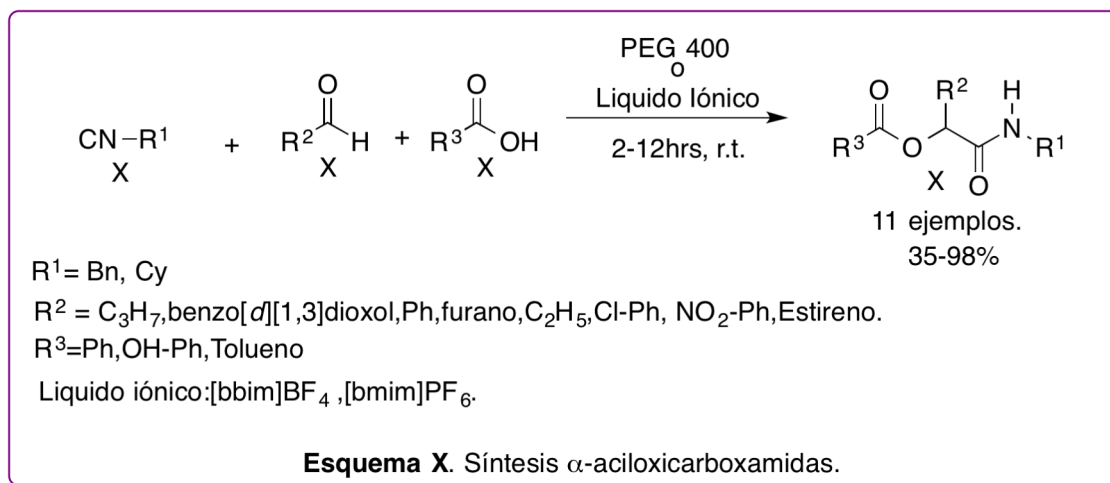
R³ = Cy, *t*-Bu.

19 ejemplos.
40-91%

Esquema X. Síntesis de α -aciloxicarboxamidas.

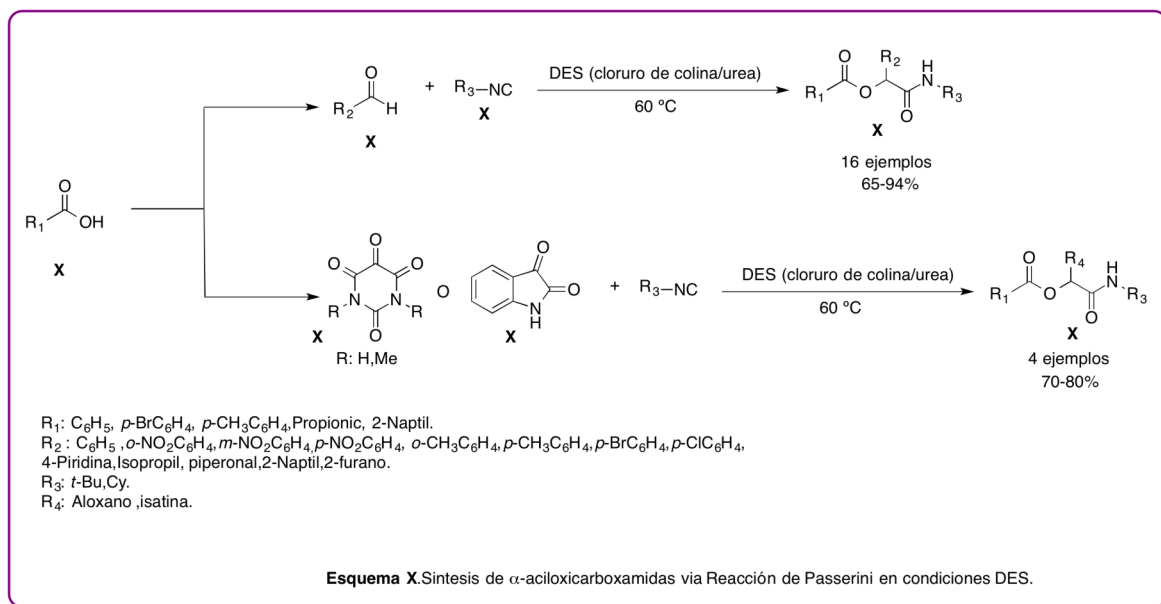
⁸⁴ Fan, X.; Li, Y.; Zhang, X.; Qu, G.; Wang, J. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 794.

En 2006 Andrade y colaboradores reportaron la síntesis verde de α -aciloxicarboxamidas empleando como solvente líquidos iónicos o polietilenglicol (PEG 400), los productos se obtuvieron en rendimientos de moderados a excelentes (35-98%)²⁸ (**Esquema X**).



Disolvente Eutéctico.

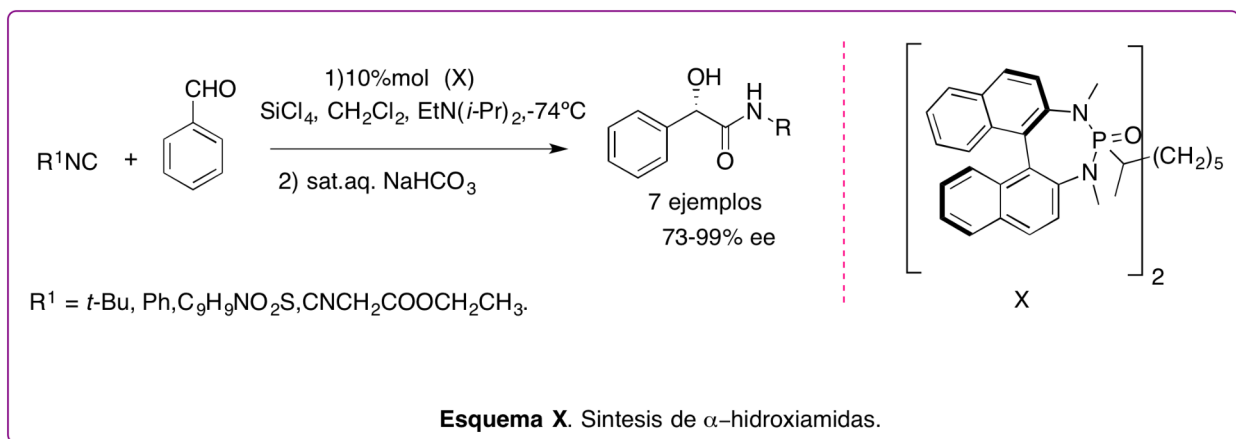
En 2015 Shaabani y colaboradores⁸⁵ reportaron la síntesis de α -aciloxicarboxamidas en un disolvente eutéctico (DES) el cual actúa como solvente y catalizador y además es reutilizable (4 ciclos), con excelentes rendimientos (65-94%) (**Esquema X**).



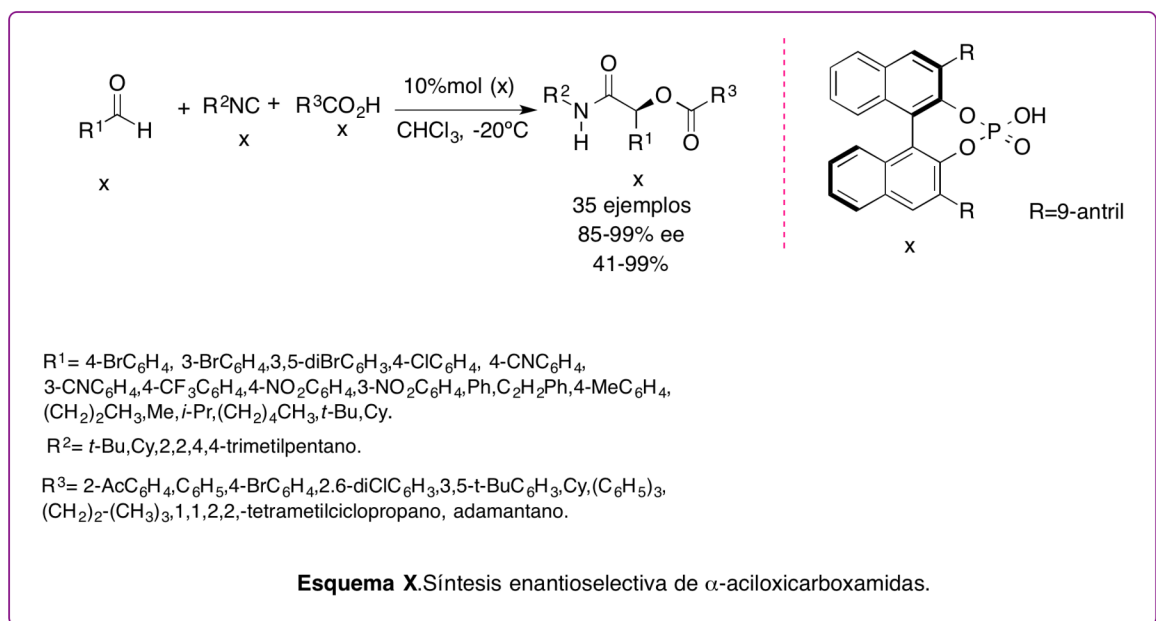
⁸⁵ Shaabani, A.; Afshari, R.; Hooshmand, S.E. *Res Chem Intermed.* **2015**, 42, 5607.

▪ **Organocatálisis en la reacción de Passerini.**

En 2003 Denmark y colaboradores⁸⁶ reportaron la primera reacción organocatalítica tipo Passerini, para sintetizar las α -hidroxiamidas empleando la bifosforamida como activante de el ácido de Lewis SiCl_4 , obteniendo los productos con una excelente enantioselectividad (73-99% ee) (**Esquema X**).



En 2015 Liu y colaboradores⁸⁷ reportaron la síntesis enantioselectiva de α -aciloxicarboxamidas, usando un catalizador de ácido fosfórico quiral, las enantioselectividades obtenidas fueron buenas a excelentes (99% ee) (**Esquema X**).

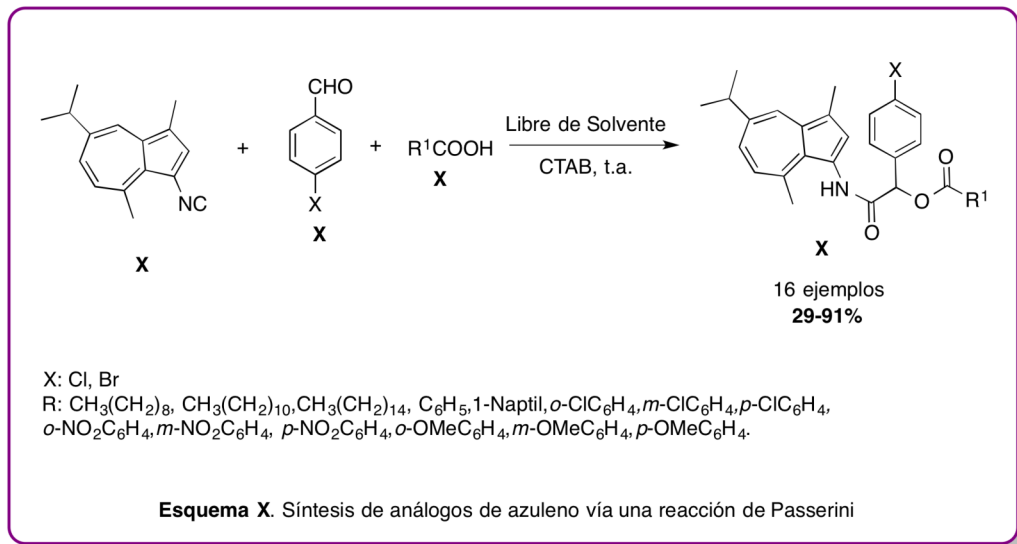


⁸⁶ Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 825.

⁸⁷ Zhang, J.; Lin, S.; Cheng, D.; Liu, X.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14039.

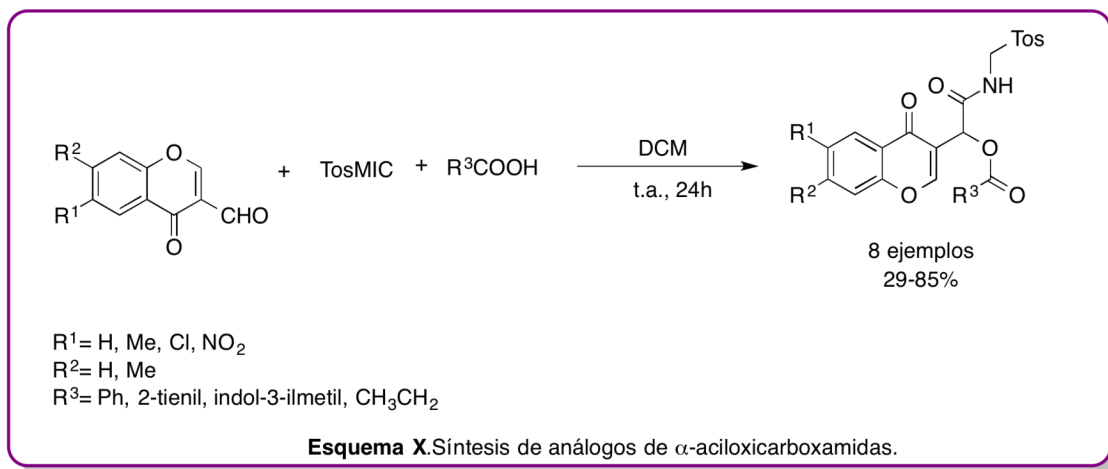
▪ **Metodologías libres de solvente**

En 2013 Sato y colaboradores⁸⁸ reportaron la síntesis análogos de azuleno mediante una reacción de Passerini libre de solvente en rendimientos de moderados a buenos (29-91%) (**Esquema X**)



▪ **Metodología libre de catalizador.**

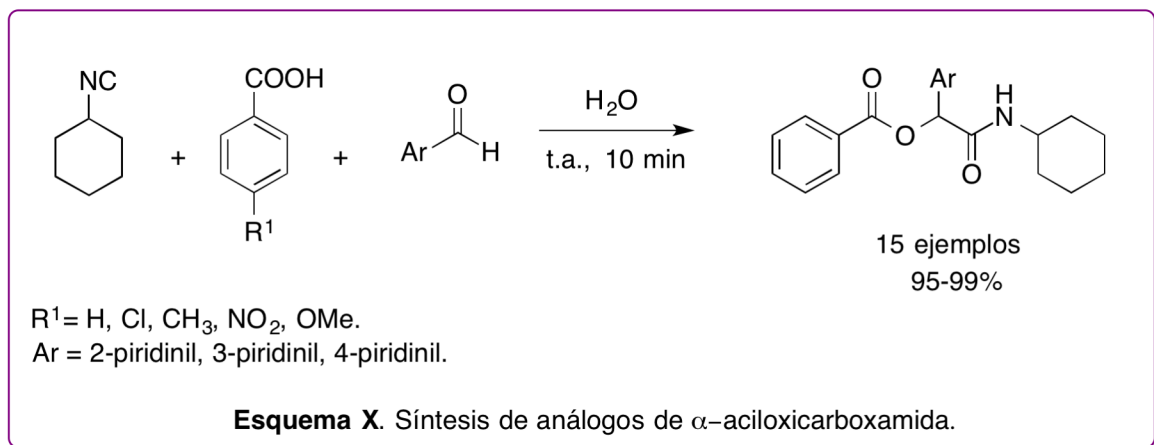
En 2008 Tsoleridis y colaboradores⁸⁹ reportaron la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas empleando 3-Cromon carboxaldehídos y TosMIC como componente isnitrilo en buenos rendimientos (70-85%) (**Esquema X**).



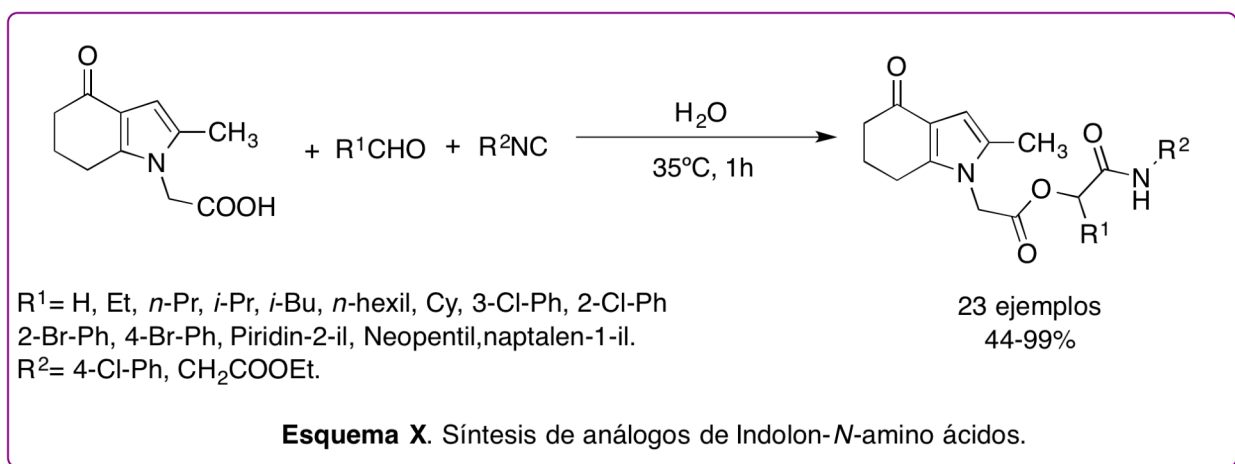
⁸⁸ Sato, K.; Ozu, T.; Takenaga, N. *Tetrahedron Letters*. **2013**, 54, 661.

⁸⁹ Terzidis, M.A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C.A. *The open Organic Chemistry Journal*. **2008**, 2, 88.

En 2011 Vesally y colaboradores⁹⁰ reportaron la síntesis *One-pot* de análogos de α -acyloxycarboxamidas en agua, libre de catalizador y a temperatura ambiente en excelentes rendimientos (95-99%) (**Esquema X**).



En 2016 Huang y colaboradores⁹¹ reportaron la síntesis de análogos de indolon-*N*-amino ácidos en agua en rendimientos de moderados a excelentes (44-99%) (**Esquema X**).

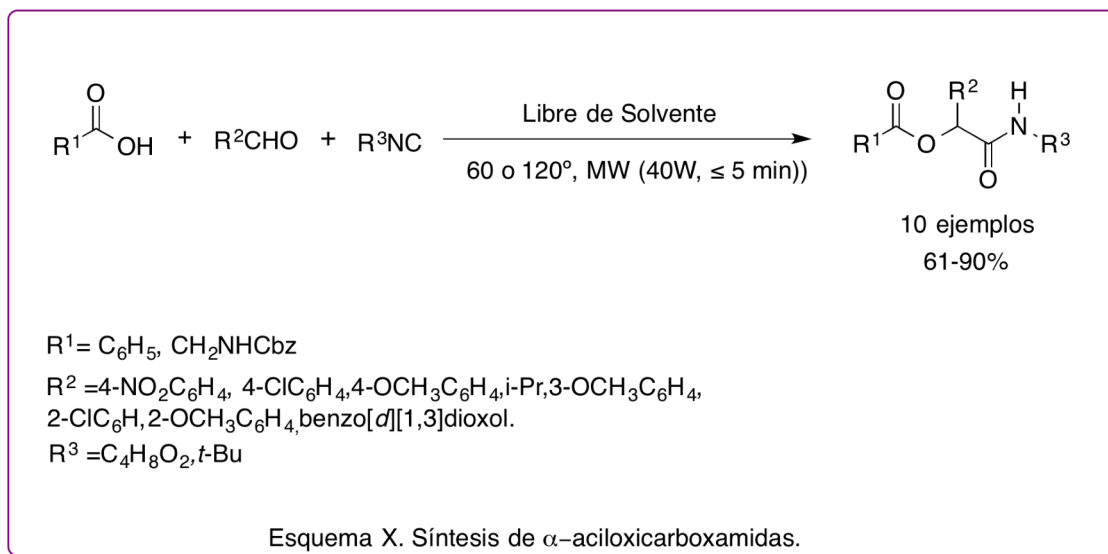


⁹⁰ Vesally, E.; Ramazani, A.; Yaaghubi, E. *Monatsh Chem.* **2011**, 142, 1143.

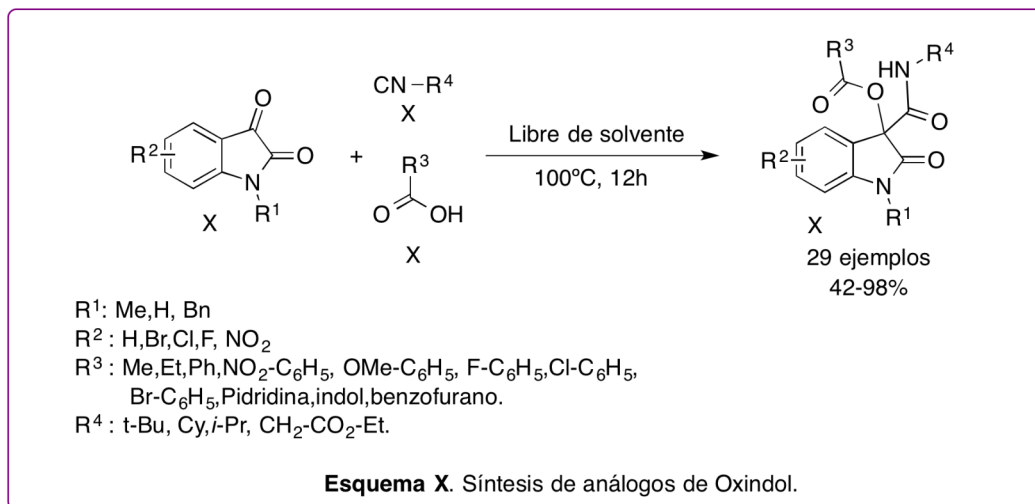
⁹¹ Li, R.K.; Yang, Q.L.; Liu, Y.; Li, D.W.; Huang, N.H.; Liu, M.G. *Chinese Chemical Letters.* **2016**, 27, 345.

▪ Metodologías libres de solvente y catalizador.

En 2011 Andrade y colaboradores⁹² reportaron la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas, usando irradiación de microondas en condiciones libres de solvente. Los productos se obtuvieron en buenos rendimientos (61-90%) y en tiempos de reacción cortos (≤ 5 min) (**Esquema X**).



En 2016 Biju y colaboradores⁹³ patentaron la síntesis de análogos de oxindoles mediante una reacción de Passerini libre de solvente. Dichos compuestos presentan actividad antimicrobiana (**Esquema X**).



⁹² Barreto, A.F.S.; Vercillo, O.E.; Andrade, C.K.Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462.

⁹³ Biju, A.T.; Kaicharla, T.; Yetra, S.R.; Roy, T. *Oxindole compounds, solvent-free synthesis and use thereof*. US 2016/0039755 A1. Feb.11, **2016**.

▪ **Sonicación.**

El ultrasonido (US) se define como el sonido de una frecuencia más allá de aquello a lo que el oído humano puede responder. La sonoquímica generalmente utiliza frecuencias entre 20 y 40 kHz este es el rango empleado en el equipo de laboratorio común. Sin embargo, ya que la cavitación acústica puede generarse muy por encima de estas frecuencias, las investigaciones recientes en sonoquímica usan un rango mucho más amplio (**Figura 6**). El ultrasonido de alta frecuencia de alrededor de 5 MHz y superior no produce cavitación y este es el rango de frecuencias utilizado en imágenes médicas.⁹⁴

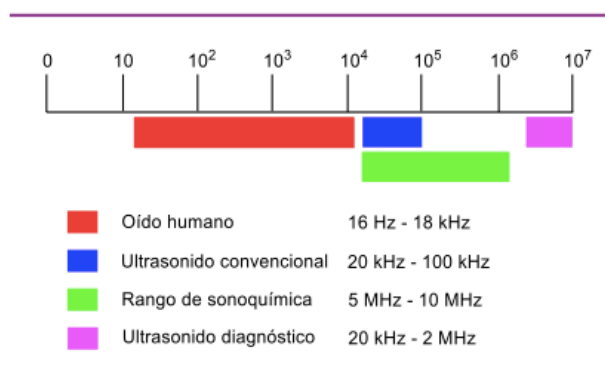


Figura 6. Rangos de frecuencia del sonido.

El uso del ultrasonido en química (sonoquímica) es un método de activación química que tiene amplias aplicaciones y utiliza equipos baratos. Los efectos químicos producidos por el US son derivados de la creación, expansión y destrucción de burbujas pequeñas que se generan cuando se está irradiando por US (**Figura 7**). Este fenómeno llamado “cavitación” es la fuerza motriz para la sonoquímica, ya que genera temperaturas y presiones altas, por lo tanto, un requisito general es que al menos una de las fases de la mezcla de reacción debe ser un líquido.

⁹⁴ Mason, J.T. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443.

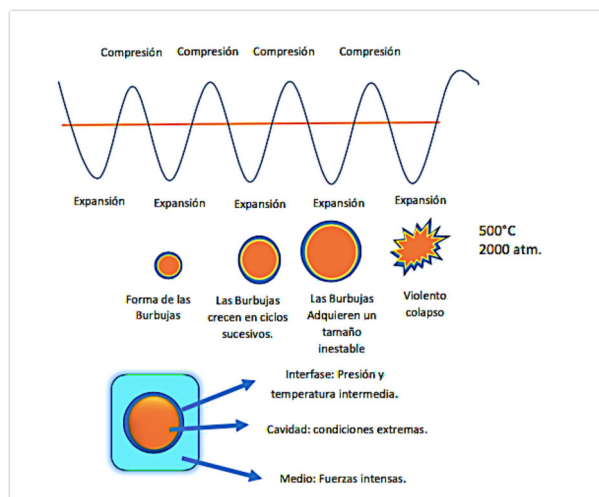
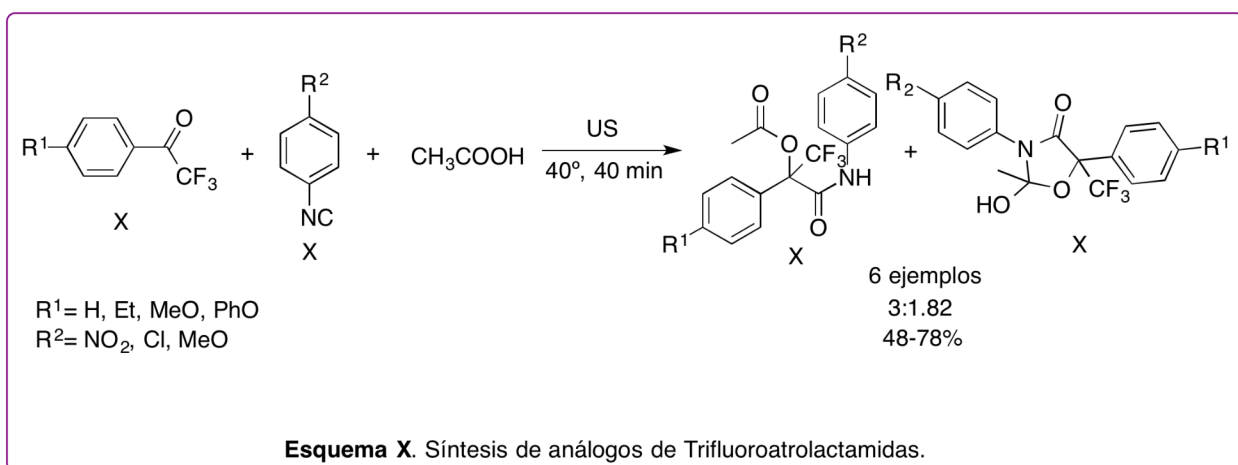


Figura 7. Fenómeno de cavitación (formación de burbujas y colapso).

En 2014 Zhao y colaboradores⁹⁵ reportaron la síntesis de análogos de trifluoroatrolactamida, utilizando trifluoroacetofenonas e isonitrilos en ácido acético, los compuestos sintetizados fueron evaluados por sus actividades fungicidas (**Esquema X**).

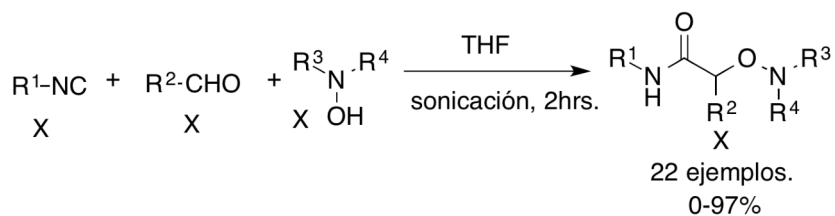


Esquema X. Síntesis de análogos de Trifluoroatrolactamidas.

En 2016 Domling y colaboradores⁹⁶ reportaron la síntesis one-pot de α -aminoxiamidas empleando por primera vez como componente de la reacción de Passerini el ácido N-hidroxámico. La reacción se llevo a cabo sin catalizador y en sonicación (**Esquema X**).

⁹⁵ Yu, S.; Zhu, C.; Bian, Q.; Cui, C.; Du, X.J.; Li, Z.M.; Zhao, W.G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 17.

⁹⁶ Chandgude, A.L.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 24, 6396.



R¹= Fenetil, Bn, Ph, Cl-Ph, metil-3,3-dimetilbutanoato, Cy.

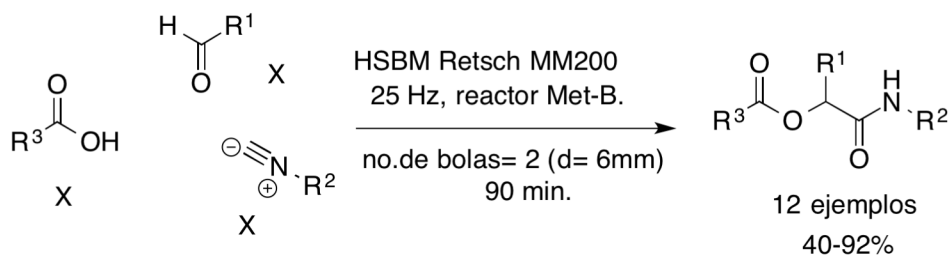
R² = Cy, Etil, Fenetil, Ph, *t*-Bu, NO₂-Ph, 3,4,5-triMeOPh.

R³ y R⁴ =phthalaldehido, succinaldehido, succinaldehido, acetaldehido, *t*-Buformato, (metilsulfonil)benceno.

Esquema X. Síntesis de α-aminoxiamidas.

▪ **Mecanoquímica.**

En 2016 Juaristi y colaboradores⁹⁷ desarrollaron un método de activación mecanoquímica que emplea condiciones de high-speed ball milling (HSBM) libre de solvente para la síntesis de análogos de α-aciloxicarboxamidas en rendimientos de moderados a buenos (40-92%) (**Esquema X**).



R¹: Ph, Cl-C₆H₅, CF₃-C₆H₅, NO₂-C₆H₅, OMe-C₆H₅

Me-C₆H₅, bi-Ph, naphthaleno.

R² : *t*-Bu

R³ : Ph, NO₂-C₆H₅, Cl-C₆H₅, (CH₂)₂Br.

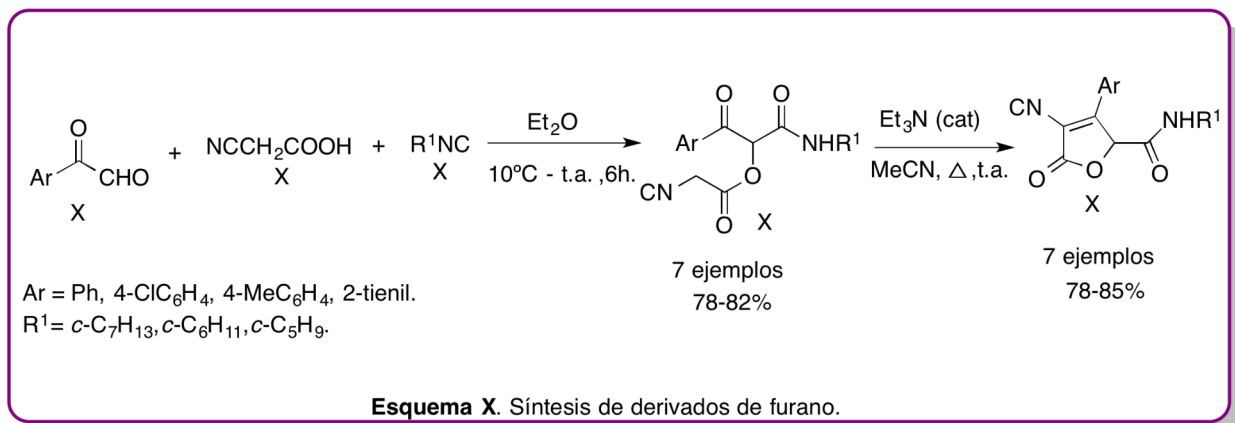
Esquema X. Síntesis de α-aciloxicarboxamidas por activación mecanoquímica.

⁹⁷ Polindara-García, L.A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1095.

▪ **Reacción de Passerini/post-transformación.**

Las reacciones multicomponentes de Passerini son poderosos métodos sintéticos para la síntesis de moléculas estructuralmente diversas. La importancia y la aplicación de estas reacciones se pueden incrementar aún más por las transformaciones posteriores. Estas modificaciones se logran generalmente utilizando un grupo funcional adecuado y se producen espontáneamente o tras la adición de reactivos adicionales.

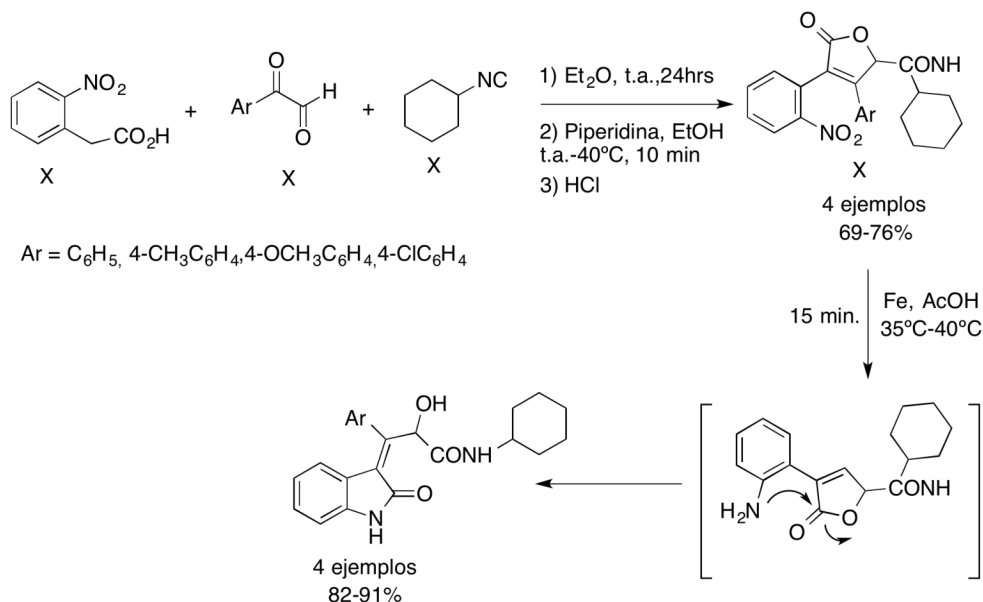
En 1993 Marcaccini y colaboradores⁹⁸ reportaron la síntesis de derivados de furano a partir de la reacción de Passerini entre arilglioales, isonitrilos y ácidos cianoacéticos para obtener *N*-sustituidas 3-aryl-2-cianoacetoxi-3-oxopropionamidas en buenos rendimientos (78-82%), las cuales posteriormente fueron cicladas en presencia de trietilamina para obtener *N*-sustituidas 3-aryl-4-ciano-2,5-dihidro-5-oxofurano-2-carboxamidas, en buenos rendimientos (78-85%).



En el 2000 Marcaccini y colaboradores⁹⁹ reportaron la síntesis de análogos de indol vía Passerini/Knoevenagel/reacciones de reducción en buenos rendimientos (82-91%).

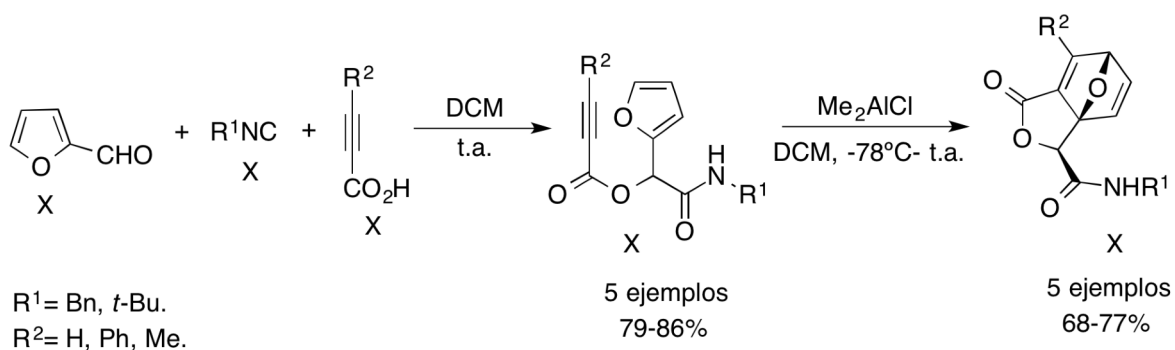
⁹⁸ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis*. **1993**, 8, 783.

⁹⁹ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C.F.; Polo, C.; Torroba, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1501.



Esquema X. Síntesis de análogos de indoles vía Passerini/Knoevenagel.

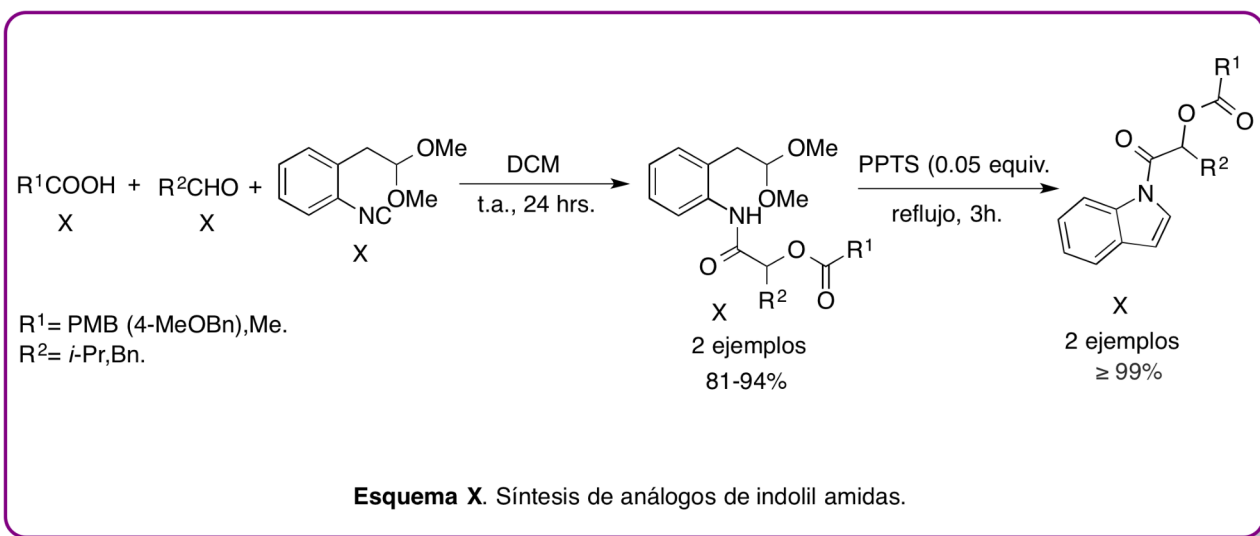
En 2002 Wright y colaboradores¹⁰⁰ reportaron la síntesis de análogos de oxabicyclos [2,2,1] heptadieno altamente funcionalizados a través de la estrategia sintética RMC-Passerini/reacción de cicloadición intramolecular Diels-Alder en buenos rendimientos (68-77%).



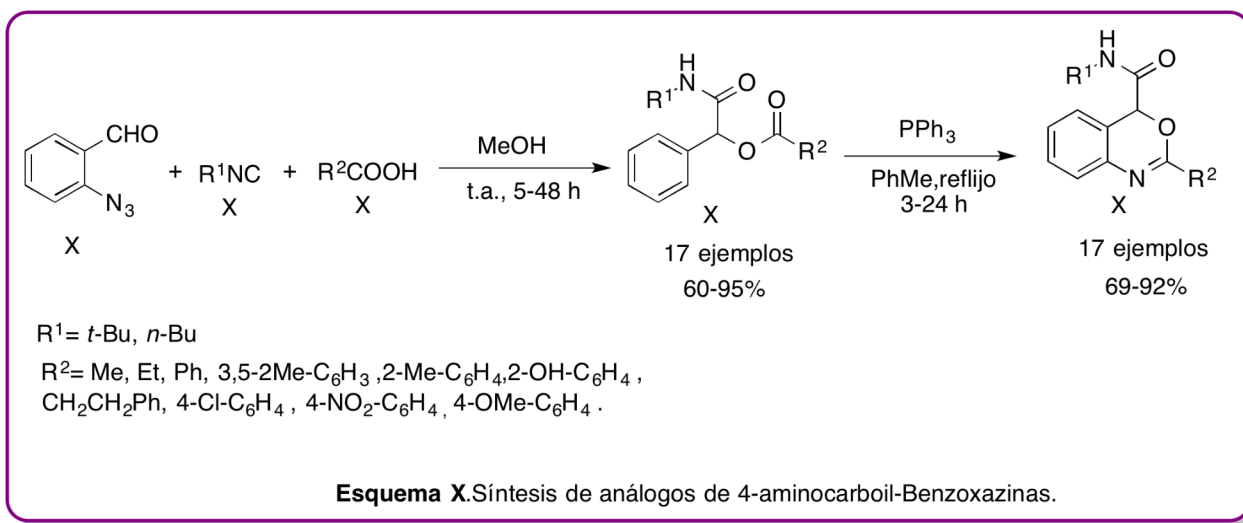
Esquema X. Síntesis de lactonas biclícicas.

¹⁰⁰ Wright, D.L.; Robotham, C.V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.

En 2007 Wessjohan y colaboradores¹⁰¹ reportaron la síntesis de análogos de amida indolil en excelentes rendimientos (81-94%), utilizando *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) como catalizador.



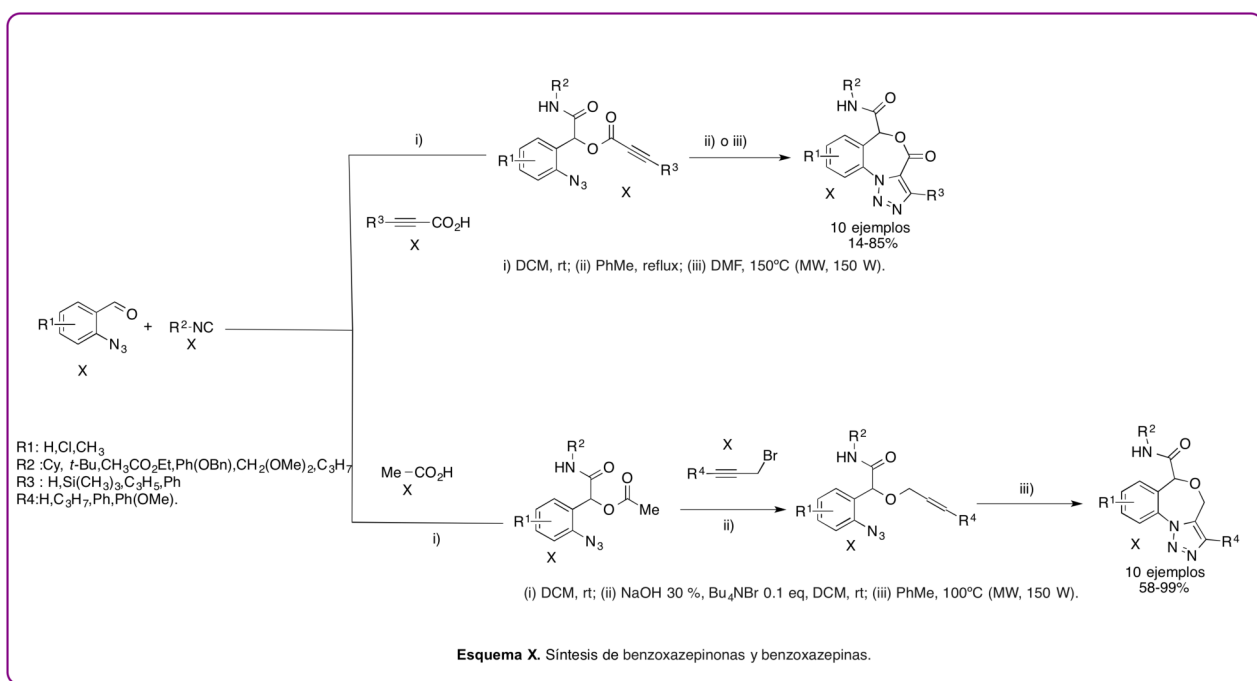
En 2009 Ding y colaboradores¹⁰² reportaron la síntesis de análogos de 4-aminocarbonil-benzoxazinas vía una secuencia Passerini 3CC/ Staudinger/Aza-Wittig en buenos rendimientos (69-92%).



¹⁰¹ Kreye, O.; Westermann, B.; Wessjohann, L.A. *Synlett*. **2007**, 3188.

¹⁰² He, P.; Wu, J.; Nie, Y.B.; Ding, M.W. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 8563.

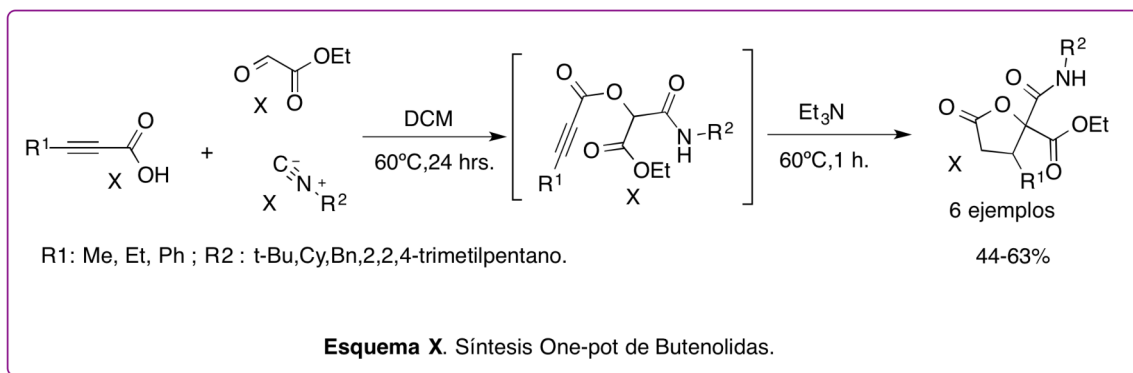
En 2014 De Moliner y colaboradores reportaron la síntesis de benzoxazepinas y benzoxazepinonas mediante una reacción de Passerini usando azidobenzaldehídos para sintetizar heterociclos triazolo-fusionados. Las benzoxazepinonas fusionadas se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos (14-85%) en una síntesis de dos pasos. Las benzoxazepinas se sintetizaron mediante una estrategia sintética que involucra la reacción de Passerini, hidrólisis de éster, O-alkilación y cicloadición 1,3-dipolar (**Esquema X**).¹⁰³



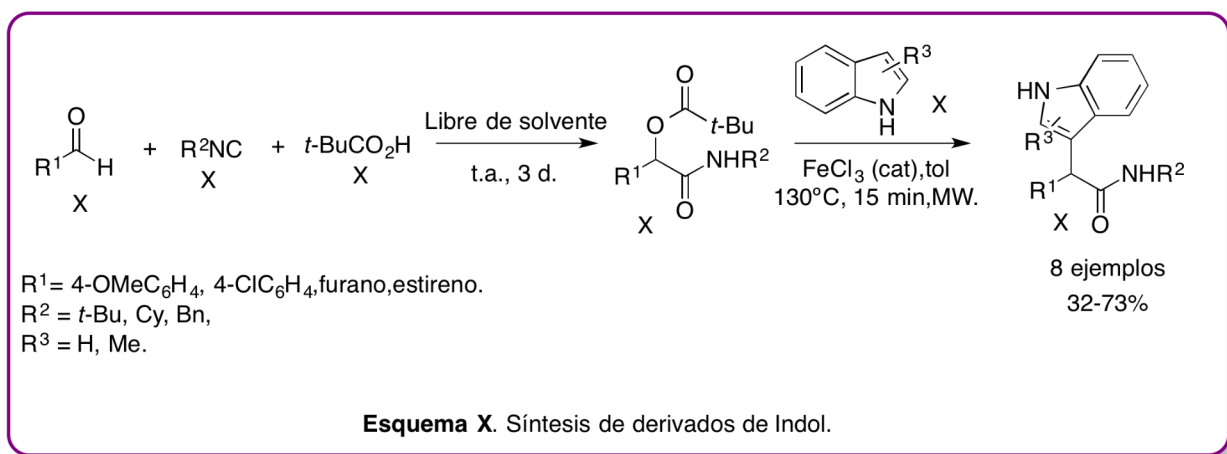
En 2016 Nachaev y colaboradores¹⁰⁴ reportaron la síntesis *One-Pot* de butenolidas mediante una reacción de Passerini seguida de una reacción de cicloisomerización promovida por trietilamina (**Esquema X**).

¹⁰³ De Moliner, F.; Bigatti, M.; De Rosa, C.; Banfi, L.; Riva, R.; Baso, A. *Mol Divers.* **2014**, 18, 473.

¹⁰⁴ Nachaev, A.A.; Peshkov, A.A.; Peshkov, V.A.; Van der Eycken, E.V. *Synthesis.* **2016**, 48, 2280.



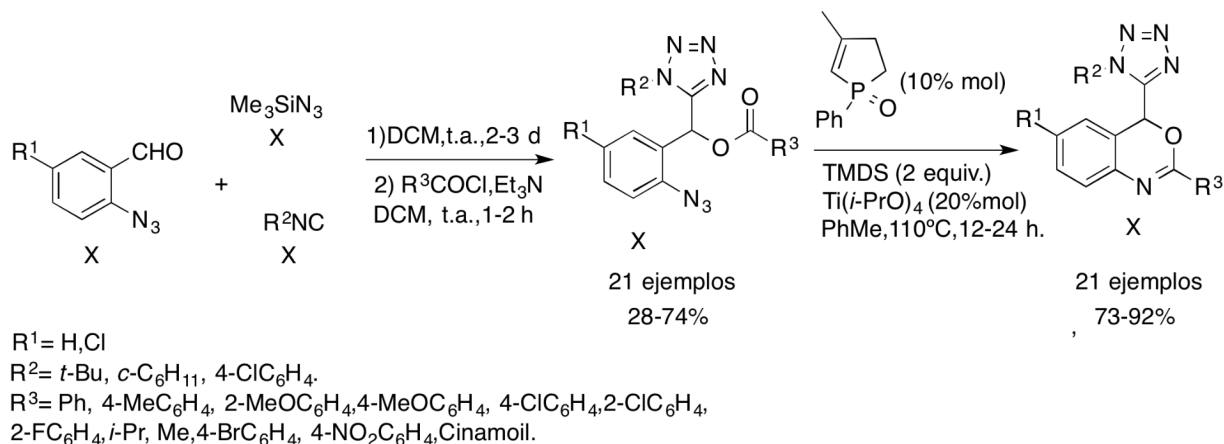
En 2016 El-Kaim y colaboradores¹⁰⁵ reportaron la síntesis de derivados de indol mediante la estrategia sintética que involucra la reacción de Passerini seguida de la reacción de Friedel-Crafts en rendimientos de moderados a buenos (32-73%) (**Esquema X**).



En 2017 Ding y colaboradores¹⁰⁶ reportaron la síntesis de análogos de 4-tetrazolil-Benzoxazinas vía una secuencia Passerini-azida/acilación/Aza-Wittig catalítica en buenos rendimientos (73-92%), usando 3-metil-1-fenilfosfoleno-1-oxido como catalizador y TMDS/Ti(*i*-PrO)₄ como agente reductor (**Esquema X**).

¹⁰⁵ El-Mamouni, E.H.; Dos Santos, A.; El-Kaim, L.; Llitki, H. *Synlett*. **2016**, 27, 2571.

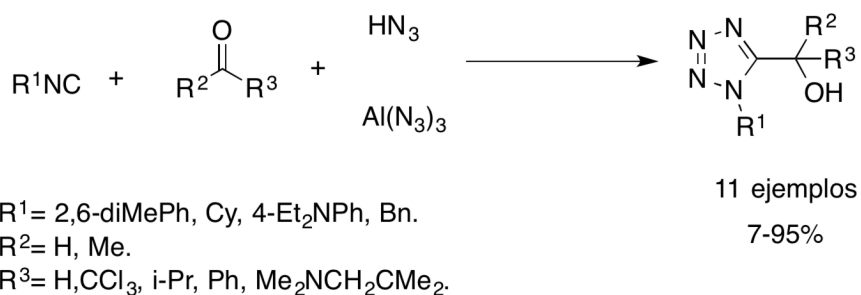
¹⁰⁶ Ren, Z.L.; Liu, J.C.; Ding, M.W. *Synthesis*. **2017**, 49, 745.



Esquema X. Síntesis de análogos de 4-tetrazolil-Benzoxazinas.

▪ **Síntesis de tetrazoles vía la Reacción de Passerini.**

Existen pocos reportes para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos vía RMC.¹⁰⁷ Entre estos se encuentra la RMC de Passerini, reportada en 1961 por Ugi y colaboradores a partir de una cetona o aldehído, isonitrilo y ácido hidrazoico o azida de aluminio (**Esquema X**).¹⁰⁸



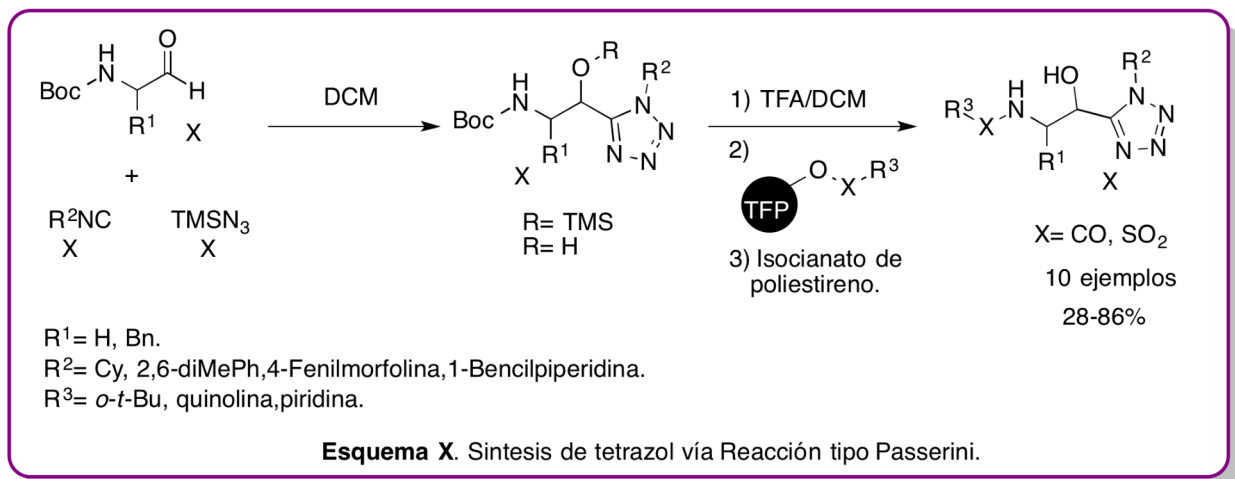
Esquema X. Síntesis de tetrazoles mediante RMC de Passerini.

En 2002 Nixey y colaboradores reportaron la RMC de Passerini con $TMSN_3$, *N*-BOC amino aldehídos e isonitrilos dio la mezcla de tetrazoles **Xa** y **Xb**. Los productos de condensación son

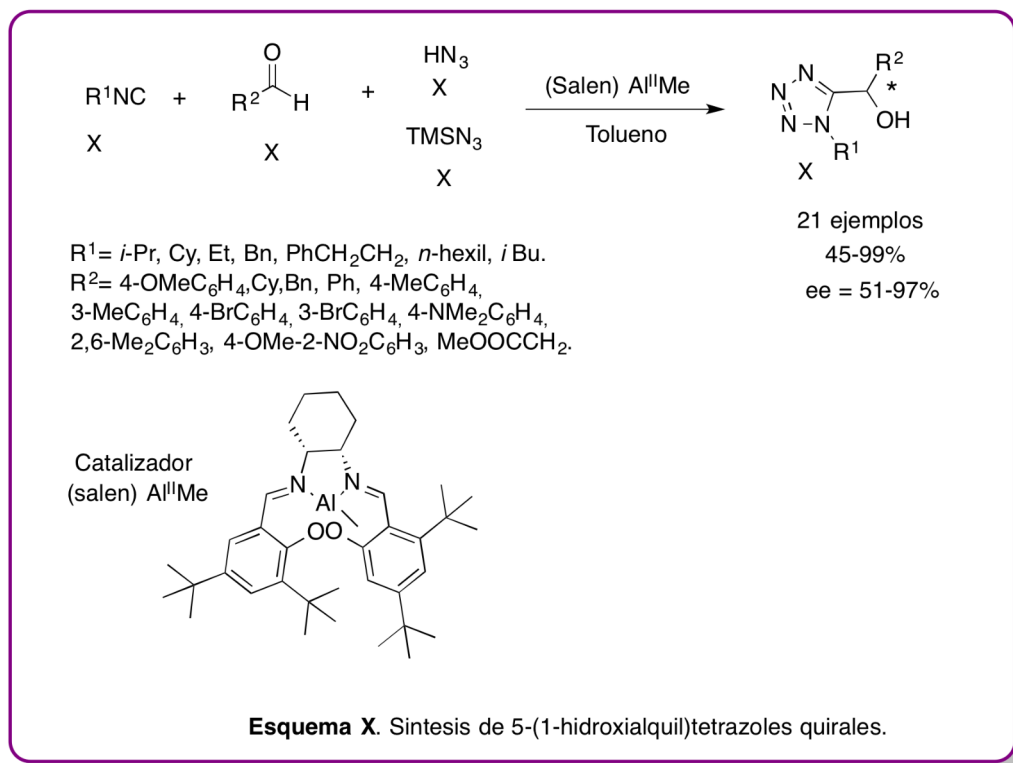
¹⁰⁷(a) Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1852; b) El-Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261.

¹⁰⁸ Ugi, I.; Meyer, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229.

desprotegidos utilizando ácido trifluoroacético y se protegen los grupos amino con ésteres de tetrafluorofenol. (**Esquema X**).¹⁰⁹



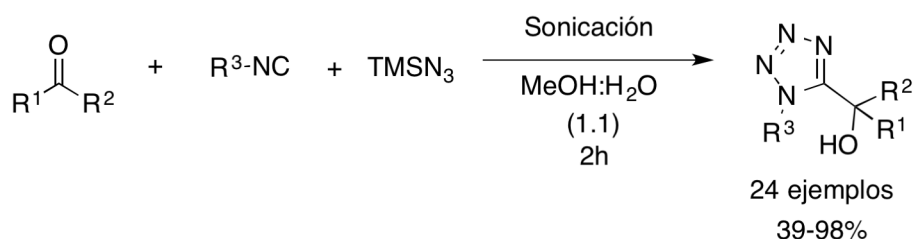
En 2008, Yue y colaboradores¹¹⁰ reportaron la síntesis de 5-(1-hidroxiálquil) tetrazoles vía la RMC tipo Passerini a partir de aldehídos, isonitrilos y TMSN_3 o HN_3 utilizando catalizadores quirales en rendimientos moderados a buenos (**Esquema X**).



¹⁰⁹ Nixey, T.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6833.

¹¹⁰ Yue, T.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9454.

En 2016 Domling y colaboradores^{49d} reportaron la síntesis de 5-(1-hidroxiálquil)tetrazoles, libre de catalizador y empleando la sonicación para reducir el tiempo de reacción (12 horas a t.a - 2 horas en sonicación) e incrementar el rendimiento (trazas a t.a - 97% en sonicación) (**Esquema X**).



R¹ y R² = C₆H₅-CH₂-CHO; *i*-Pr-CHO; CH₃(CH₂)₂-CHO; (CH₃)₂-CH-CH₂-CHO; C₆H₅-CHO; 2,6-Cl₂C₆H₃-CHO; 2,3-(Cl)₂C₆H₃-CHO; 2-MeO-5-BrC₆H₃-CHO; 2-BrC₆H₄-CHO; 2-Cl-3,4-(OCH₃)₂C₆H₃-CHO; 2,5-(OCH₃)₂-CHO, Ciclohexanona; 1-Bencilpiperidin-4-ona. 5-NO₂-benzo[*d*][1,3]dioxolcarbaldehido.
R³: C₆H₅-CH₂; (CH₃)₃-C; Octil; CN-C₂H₄; Cy; 2-BrC₆H₄-CH₂; C₆H₅-C₂H₄

Esquema X. Síntesis de 5-(1-hidroxiálquil)tetrazoles.

5.1.2 Aproximaciones sintéticas de tetrazoles fusionados.

En la actualidad son conocidas más de veinte actividades biológicas de los tetrazoles. Anualmente se publican miles de estudios sobre la síntesis de nuevos derivados de tetrazol que presentan diversas actividades biológicas.¹¹¹ Estos compuestos poseen actividades hipotensoras, antimicrobianas, antifúngicas, antivirales, antialérgicas entre otras actividades biológicas. La introducción de un anillo de tetrazol en una molécula de un sustrato orgánico a menudo conduce no sólo a un aumento de la eficacia sino también a un aumento de la acción del fármaco en el

¹¹¹ Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 768.

organismo¹¹², Los tetrazoles han sido nombrados por la organización mundial de la salud como un anillo heterocíclico privilegiado.¹¹³

Los tetrazoles 1*H*-5-sustituídos (5-*S*-1*H*-T), son de relevante interés en química medicinal debido a que actúan como biomiméticos/bioisómeros de los ácidos carboxílicos.¹¹⁴ Aunque los tetrazoles y los ácidos carboxílicos son estructuralmente diferentes, exhiben actividad farmacológica similar como resultado de la similitud de sus propiedades fisicoquímicas, tales como la acidez y habilidad de formar dos posibles tautómeros.¹¹⁵ Sin embargo, existen otros tipos de tetrazoles que no son ácidos, como los tetrazoles 1-5-disustituídos y tetrazoles fusionados bicíclicos¹¹⁶ (**Figura X**).

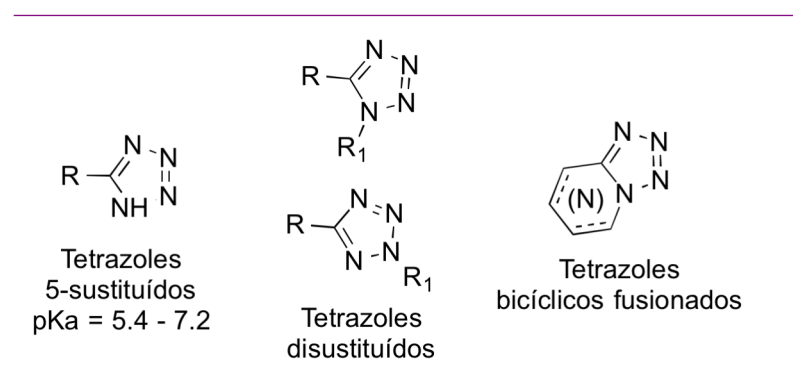


Figura x. Patrones de sustitución de los tetrazoles.

Aunque no existen reportes de productos naturales que contengan el anillo de tetrazol, este núcleo se encuentra presente en un importante número de compuestos con actividad farmacológica,¹¹⁷ como por ejemplo el pentilenotetrazol **x** que es un fármaco de acción estimulante del sistema nervioso central muy potente que se ha prescrito como analéptico para estimular el centro respiratorio y vasomotor del cerebro.^{118,119,120} (**Figura x**).

¹¹² Ostrovskii, V.A.; Koldobskii, G.I.; Trifonov, R.E. *Comp. Heterocycl. Chem. III.* **2008**, 6, 257.

¹¹³ Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.

¹¹⁴ (a) Jason-Herr R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, 10, 3379. (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 395.

¹¹⁵ Patani, G. A.; La Voie, E. J.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.

¹¹⁶ Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3681.

¹¹⁷ (a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 442. (b) Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. *Chem. Het.Comp.* **2007**, 43, 9. (c) Abele, E.; Abele, R.; Lukevics, E. *Chem. Het.Comp.* **2008**, 44, 769.

¹¹⁸ Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, G. I. *Comp. Heterocycl. Chem. III.* **2008**, 6, 257.

¹¹⁹ (a) Ek, F.; Wistrand, L.G.; Frejd, T. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 6759. (b) Huang, R.-Q.; Bell-Horner, C. L.; Dibas, M. I.; Covey, D. F.; Drewe, J. A.; Dillon, G. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 298, 986.

¹²⁰ Jung, M. E.; Lal, H.; Gatch, M. B. *Neurosci. Biobehavioral Rev.* **2002**, 26, 429.

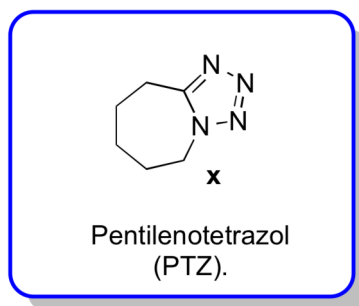
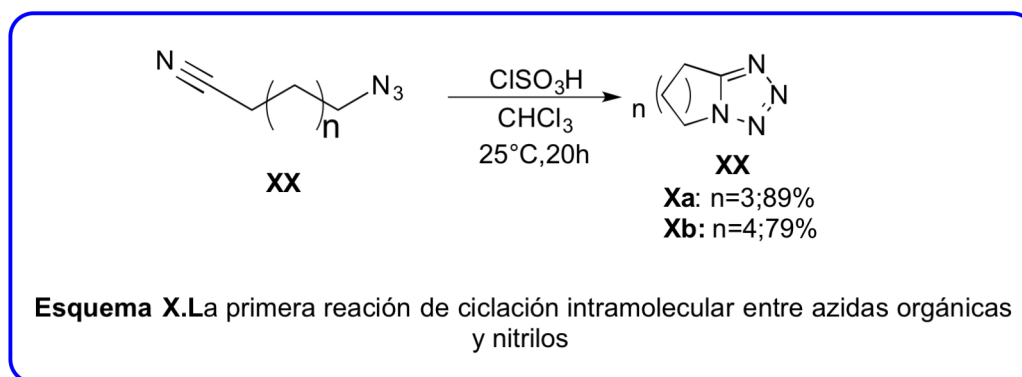


Figura x. Fármaco que contiene tetrazol bicíclico fusionado.

➤ **Síntesis de moléculas con tetrazoles bicíclicos fusionados.**

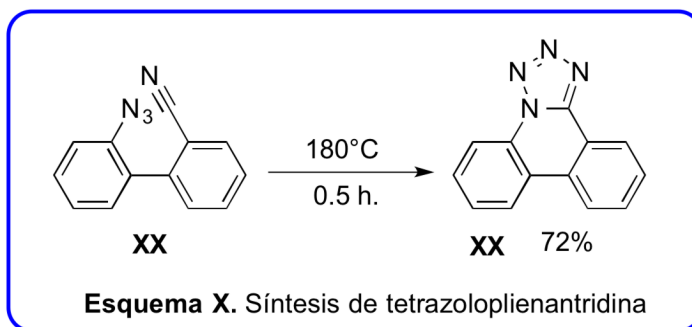
En 1935 Kereszty y colaboradores¹²¹ reportaron la primera síntesis de tetrazoles fusionados mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre azidas y nitrilos. (**Esquema x**).



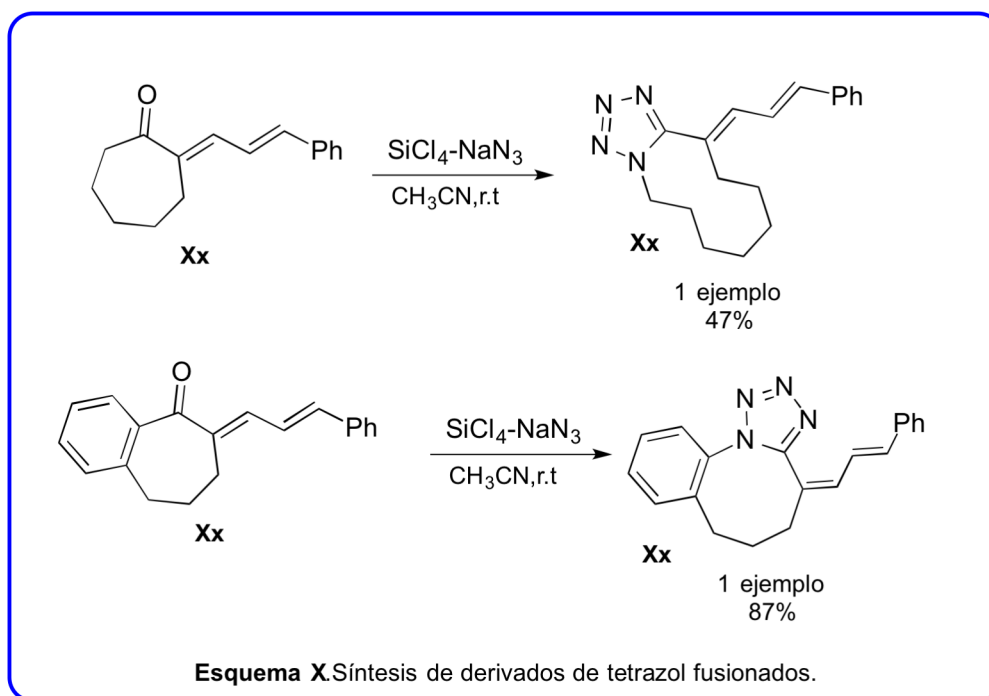
En 1958 Smith y colaboradores¹²² reportaron la síntesis de tetrazolo-fenanthridina **XX** en un rendimiento del 72% mediante la reacción de ciclación intramolecular térmica de 2-azido-2-cianobifenil **X**. (**Esquema X**)

¹²¹ Kereszty T. German Patent 611,692. *Chem Abstr.* **1935**, 89, 59949.

¹²² Smith PAS, Clegg JM, Hall JH. *J Org Chem.* **1958**, 23, 524.



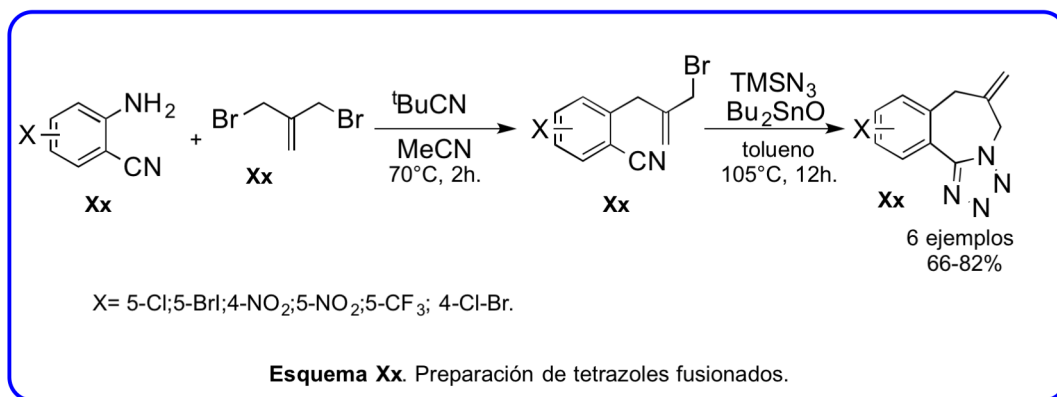
En 2003 Salama y colaboradores reportaron la síntesis regioespecífica de 1,5-DST derivados de dienonas con $\text{SiCl}_4 / \text{NaN}_3$.¹²³ Los 1,5-DST fusionados fueron sintetizados a partir de cetonas cíclicas y benzo-fusionadas (**Esquema X**).



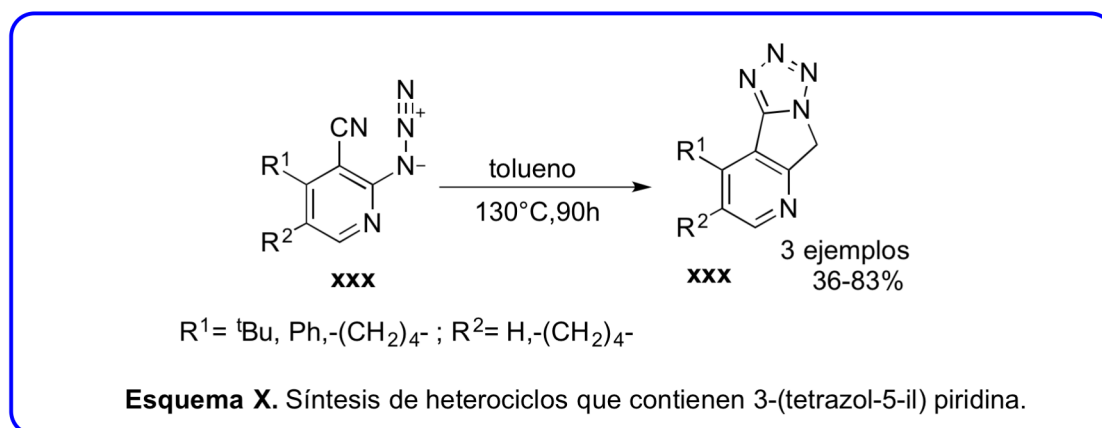
En 2004 Ek y colaboradores¹²⁴ reportaron la síntesis de tetrazoles fusionados mediante la RMC Ugi-azida catalizada con un nuevo óxido de dibutil estaño (Bu_2SnO) que involucra bromuros alílicos y azidotrimetilsilano (TMSN_3). Este proceso involucra una reacción de cicloadición entre un nitrilo y TMSN_3 seguida por una *N*-alilación intramolecular (**Esquema X**).

¹²³ Salama, T.A.; El-Ahl A.A.S.; Khalil, A.G.M.; Girges, M.M.; Lackner, B.; Steind, C.; Elmorsy, S.S. *Monatsh Chem.* **2003**, 134, 1241.

¹²⁴ Ek, F.; Manner, S.; Wistrand, L.G.; Frejd, T. *J Org Chem.* **2004**, 69, 1346.



En 2004 Bliznets y colaboradores¹²⁵ reportaron la síntesis asistida por microondas de 3-(tetrazol-5-il) piridina **Xx** con buenos rendimientos mediante la ciclación de los 2-azidometil-3-cianopiridinas **Xx** (**Esquema X**).¹²⁶

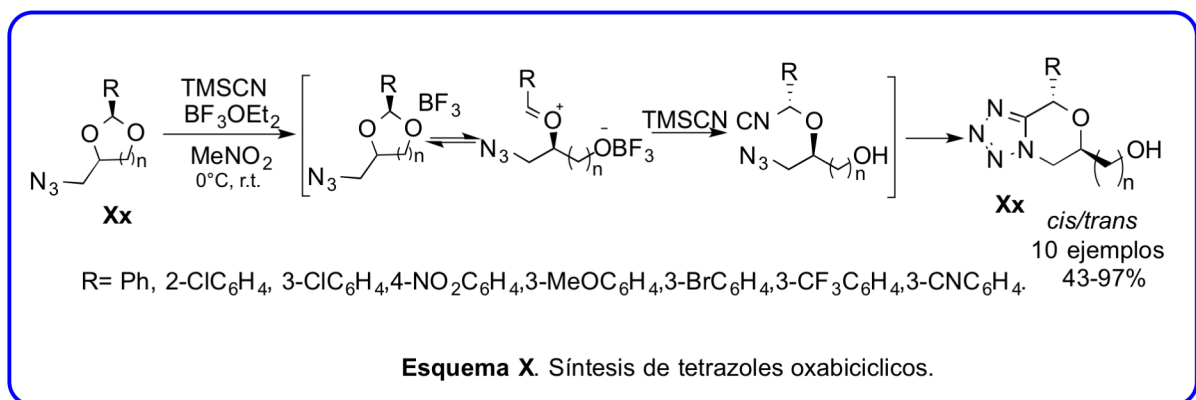


En 2008 Hanessian y colaboradores¹²⁷ reportaron la síntesis de tetrazoles *oxa*-bicíclicos sustituidos **X** mediante una reacción de ciclación de 3-azido-2-aryl-1,3-dioxolanos y de los correspondientes 1,3-dioxanos **X**. Los tetrazoles bicíclicos *cis*-sustituidos se formaron como principales isómeros en rendimientos de buenos a excelentes (43-97%) (**Esquema Xxx**).

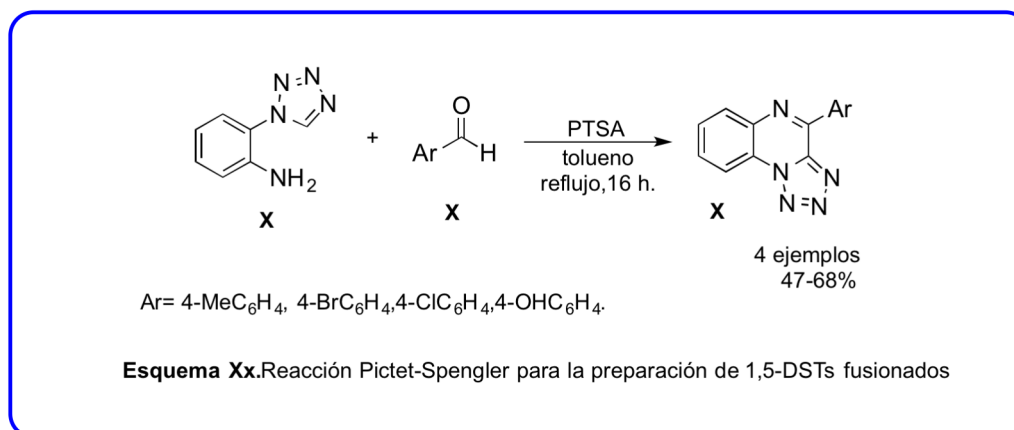
¹²⁵ Bliznets IV, Shorshnev, S.V.; Aleksandrov, G.G.; Stepanov, A.E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9127.

¹²⁶ Lukyanov, S.M.; Bliznets IV; Shorshnev, S.V.; Aleksandrov G.G.; Stepanov, A.E.; Vasilev, A.A. *Tetrahedron.* **2004**, 62, 1849.

¹²⁷ Hanessian, S.; Simard, D.; Simard, B.D.; Chenel, C.; Haak, E. *Org Lett.* **2008**, 10, 1381.



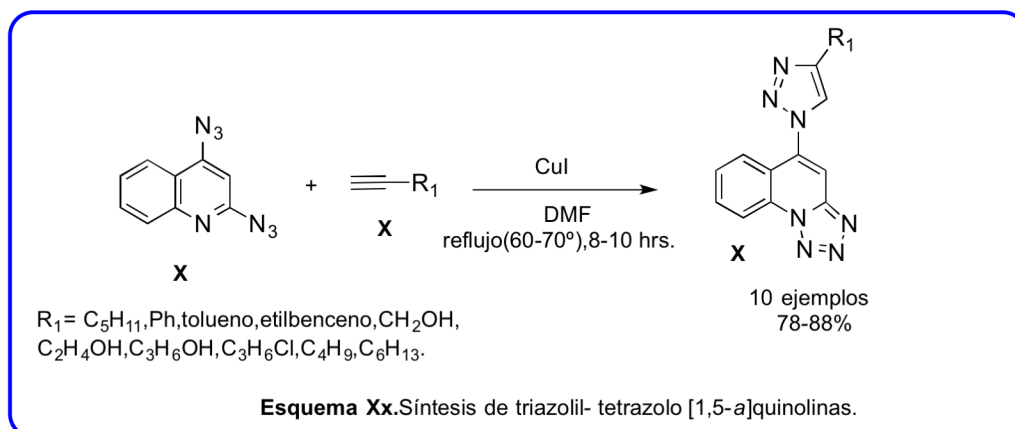
En 2008 Saha y colaboradores¹²⁸ reportaron la síntesis de 1,5-DST fusionados **X** mediante la reacción de condensación Pictet-Spengler de 2-tetrazolil-fenilamina con aldehídos (**Esquema Xxx**).



En 2012 Manojit y colaboradores reportaron la síntesis de triazolil-tetrazolo [1,5-*a*]quinolinas mediante una cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) con alquinos terminales en DMF a partir de 2,4-diazidoquinolina¹²⁹.

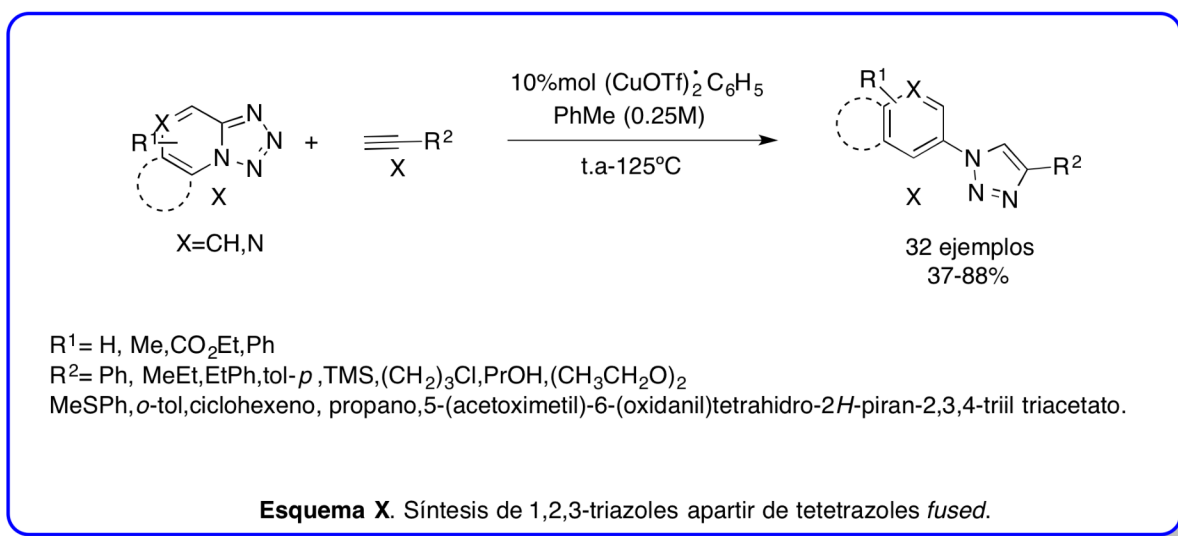
¹²⁸ Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 8676.

¹²⁹ Ellanki, A.R.; Islam, A.; Rama, V.S.; Pulipati, R. P.; Rambabu, D.; Krishna, G.R.; Reddy, C.M.; Mukkanti, K.; Vanaja, G.R.; Kalle, A.M.; Kumar, K.S.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3455.



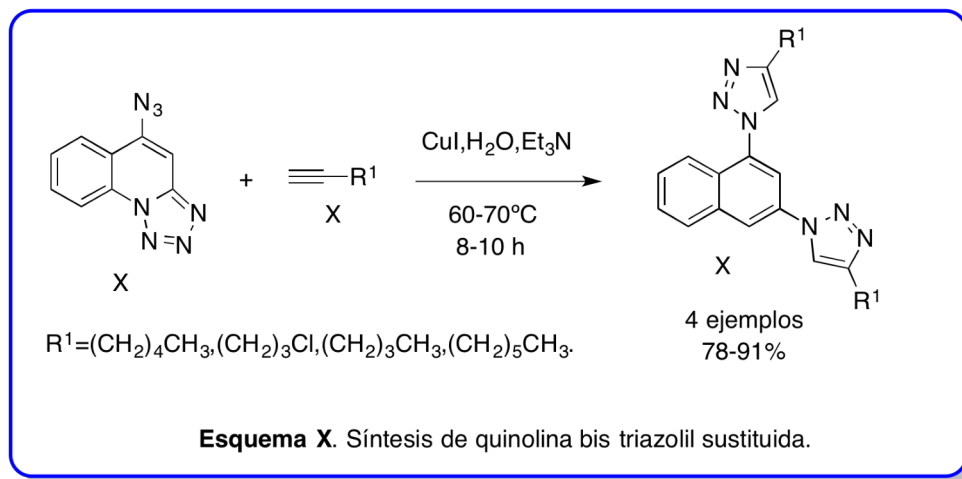
➤ Reacciones que llevan a cabo los tetrazoles fused unidos a anillos heterociclicos.

En 2010 Gevorgyan y colaboradores reportaron la síntesis de 1,2,3-triazoles¹³⁰ a partir de pirido, quinolino, pirazino y quinoxalinotetrazoles los cuales se usaron como componente azida en una reacción click con alquinos catalizada con cobre (**Esquema X**).



¹³⁰ Chattopadhyay, B.; Rivera, C.; Chuprakov, S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 9, 2166.

En 2012 Pal y colaboradores reportaron la síntesis de quinolinas sustituidas con triazoles¹³² mediante una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada con cobre (CuAAC) (**Esquema X**).



➤ **Síntesis de tetrazoles fusionados mediante RMC.**

Aunque varias metodologías para la síntesis del anillo de tetrazoles 1,5 disustituidos fusionados han sido reportadas,¹³¹ entre las más importantes y versátiles se encuentra la estrategia sintética que involucra la reacción Ugi-azida seguida de post-transformaciones lo cual incrementa el potencial sintético y ha permitido la síntesis de moléculas de mayor complejidad y diversidad estructural.

En el 2000 Hulme y colaboradores, reportaron la síntesis de tetrazol-cetopiperazinas (X) **A**, a través de una RMC de Ugi-azida-4CRs, seguida de un proceso de post-transformación para dar los productos correspondientes en rendimientos del 33-80%.¹³² En el 2002 Hulme y colaboradores, reportaron la síntesis de tetrazol-azepinas fusionadas (X) **B**, mediante una Ugi-azida-CRs, seguida de un proceso de post-condensación, en rendimientos del 75-83%.¹³³ En el 2004 Umkehrer y colaboradores, reportaron la síntesis de derivados de tetrazolo-piperazinas (X) **C** mediante una RMC Ugi-azida-4CRs, entre aldehídos, aminas primarias, TMSN₃ y 2-etiltoluenosulfonato isonitrilo, para dar la amina secundaria que es alquilada con el isonitrilo para obtener las respectivas tetrazolo-piperazinas con rendimientos del 42-75%.¹³⁴

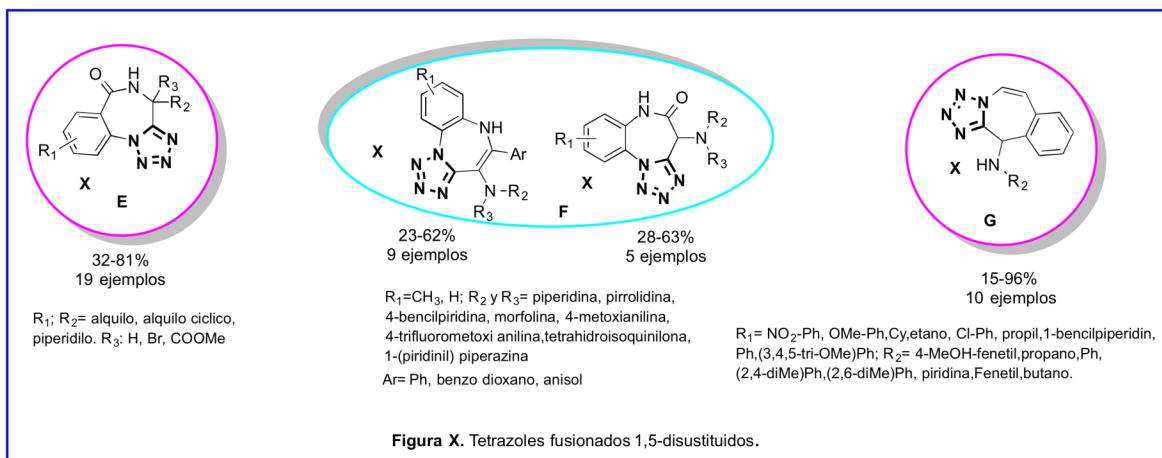
¹³¹ Koldovskii, G. I.; Kharbush, R. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 453.

¹³² (a) Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8729; (b) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3681.

¹³³ Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3681.

¹³⁴ Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6421.

simultánea que conduce al compuesto final¹³⁷. En 2014 Dömling y colaboradores reportaron la síntesis de tetrazol-Benzoazepinamina (X) (15-96%) mediante una RMC Ugi-azida-3CRs seguida de un proceso de post-transformación⁵ **G** (Figura X).



➤ Síntesis de tetrazoles fusionados con el núcleo de quinolina.

En la actualidad se han reportado distintas rutas para la síntesis de tetrazol [1,5]quinolinas, ambos núcleos: tetrazol y quinolina presentan diferentes propiedades medicinales. En 2010 Shingate y colaboradores¹³⁸ reportaron la síntesis de derivados de tetrazol [1, 5-a] quinolina mediante la reacción de los derivados de 2-chloroquinolina-3-carbaldehído con azida de sodio (**A**). En el mismo año Mistry y colaboradores.¹³⁹ reportaron la síntesis de tetrazol [1, 5-a] quinolina utilizando ácido p-toluensulfónico y azida de sodio para dar las moléculas deseadas en rendimientos de moderados a buenos (**B**). En 2012 Kathrotiya y colaboradores¹⁴⁰ publicaron la síntesis de tetrazol[1, 5-a] quinolina mediante la reacción a reflujo de 2-chloroquinolina-3-carbaldehído con azida de sodio en medio ácido (**C**). En el mismo año Abdou y colaboradores¹⁴¹ publicaron la síntesis de tetrazol[1, 5-a] quinolina mediante la reacción de 2-chloroquinolina-3-carbaldehído con azida de sodio, la metodología es muy similar a la publicada en 2010 por Shingare y colaboradores

¹³⁷ Gunawan, S.; Ayaz, M.; De Moliner, F.; Frett, B.; Kaiser, C.; Patrick, N.; Xu, Z.; Hulme, C. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 5606.

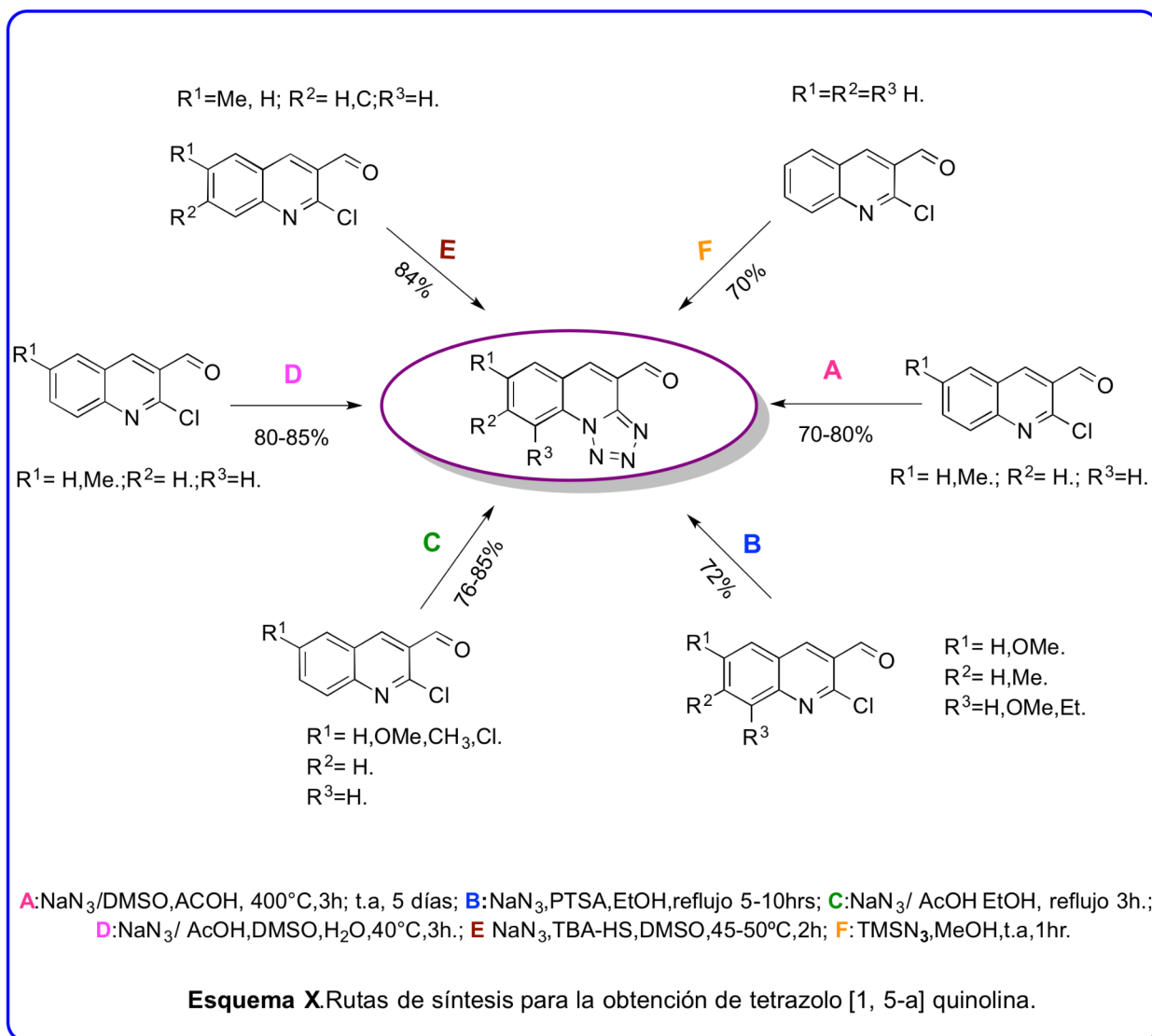
¹³⁸ Kategaonkar, A.H.; Pokalwar, R.U.; Sonar, S.S.; Gawali, V.U.; Shingate, B.; Shingare, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1128.

¹³⁹ Mistry, B.; Jauhari, S. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2010**, 6, 332.

¹⁴⁰ Mungra, D.C.; Kathrotiya, H.G.; Ladani, N.K.; Patel, M.P.; Patel, R.G. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, 23, 1367.

¹⁴¹ Abdou, W.M.; Khidre, R.K.; Kamel, A.A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, 345, 123.

sin embargo las condiciones de reacción son más suaves y los rendimientos son mayores (D). En 2016 Parmar y colaboradores reportaron la síntesis de tetrazol[1, 5-a] ¹⁴²empleando una sal de amonio (TBA-HS) y azida de sodio para obtener la molécula objetivo (E). En 2016 Gámez-Montaña y colaboradores ⁶⁹ reportaron la síntesis de tetrazol[1, 5-a] quinolina mediante la reacción de 2-chloroquinolina-3-carbaldehido con trimetilsililazida (TMSN₃) a temperatura ambiente. (F).
Esquema X.



¹⁴² Barad, H.A.; Sutariya, T.R.; Brahmabhatt, G.C.; Parmar, N.J.; Lagunes, I.; Padrón, J.M.; Murumkar, P.; Sharma, M.K.; Yadav, M.R. *New J. Chem.* **2016**, 40, 4931.

➤ Síntesis de derivados de tetrazol[1,5-a]quinolinas a través de síntesis multipasos.

A través de la síntesis multipasos se ha desarrollado la síntesis de derivados de tetrazol[1,5-a]quinolinas, los cuales son compuestos de interés en química medicinal; En 2004 Bekhit y colaboradores reportaron la síntesis multipasos de tetrazolo[1,5-a]quinolinas¹⁴³ (**A**). La síntesis del precursor tetrazol[1,5-a]quinolina-4-carboxaldehído, a partir de la reacción de 2-cloroquinolina-3-formilquinolina con azida de sodio; una vez sintetizados se siguieron dos rutas de reacción la primera en la que se hizo reaccionar con tiosemicarbazidas sustituidas para dar las tiosemicarbazonas (81-85%), para llevar a cabo la ciclación se agregó ácido malónico y cloruro de acetilo para dar los derivados de pirimidina (76-79%); posteriormente se llevó a cabo la condensación con el aldehído aromático apropiado dando lugar a los derivados de arilideno (54-78%). La segunda etapa, consistió en hacer reaccionar el tetrazolo-quinolina con acetofenona en medio básico, para dar la cetona α,β -insaturada; que reacciona con tiurea mediante la ciclo condensación para dar los derivados de pirimidina en rendimientos de 60-75%.

En 2004 Aboul-Enain y colaboradores¹⁴⁴ reportaron la síntesis de nuevos complejos de platino (II) de fórmula general *cis*-[PtCl₂(DMSO)L] (**B**), donde L es una base de Schiff e hidrazonas derivadas de tetrazolo[1,5-a]quinolina-4- carboxaldehído, en rendimientos del 92-96%. En el 2009, Shingare S. M. y colaboradores¹⁴⁵ reportaron la síntesis de tetrazol[1,5-a]quinolinas difluorometoxi benzoimidazoles (**C**) en rendimientos del 93-98%. La síntesis del intermediario tetrazolo[1,5a]quinolina-4-carbaldehído (81-85%), se llevó a cabo mediante la reacción de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído con azida de sodio, enseguida se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo para dar tetrazol[1,5a]quinolina (94-97%); que al reaccionar con cloruro de tionilo dio la 4-cloro tetrazolo[1,5a]quinolina que reacciona con el benzoimidazol-tiol-difluorometoxi en medio básico en rendimientos del 93-98%.

¹⁴³ Bekhit, A. A.; El-Sayed, O. A.; Aboulmagd, E.; Park, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 249.

¹⁴⁴ Abul-Enein, H. Y.; Bekhit, A. A.; Al-Allaf, T.A.K.; Kunhi, M.; Pulicat, M. S.; Al-Hussain, K.; Al-Khodairy, F.; Arit, J.; *Eur.J. Med. Chem.* **2004**, 39, 499.

¹⁴⁵ Shingare, M. S.; Shingate, B. B.; Pokalwar, R. U.; Sadaphal, S. A.; Sonar, S. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 441.

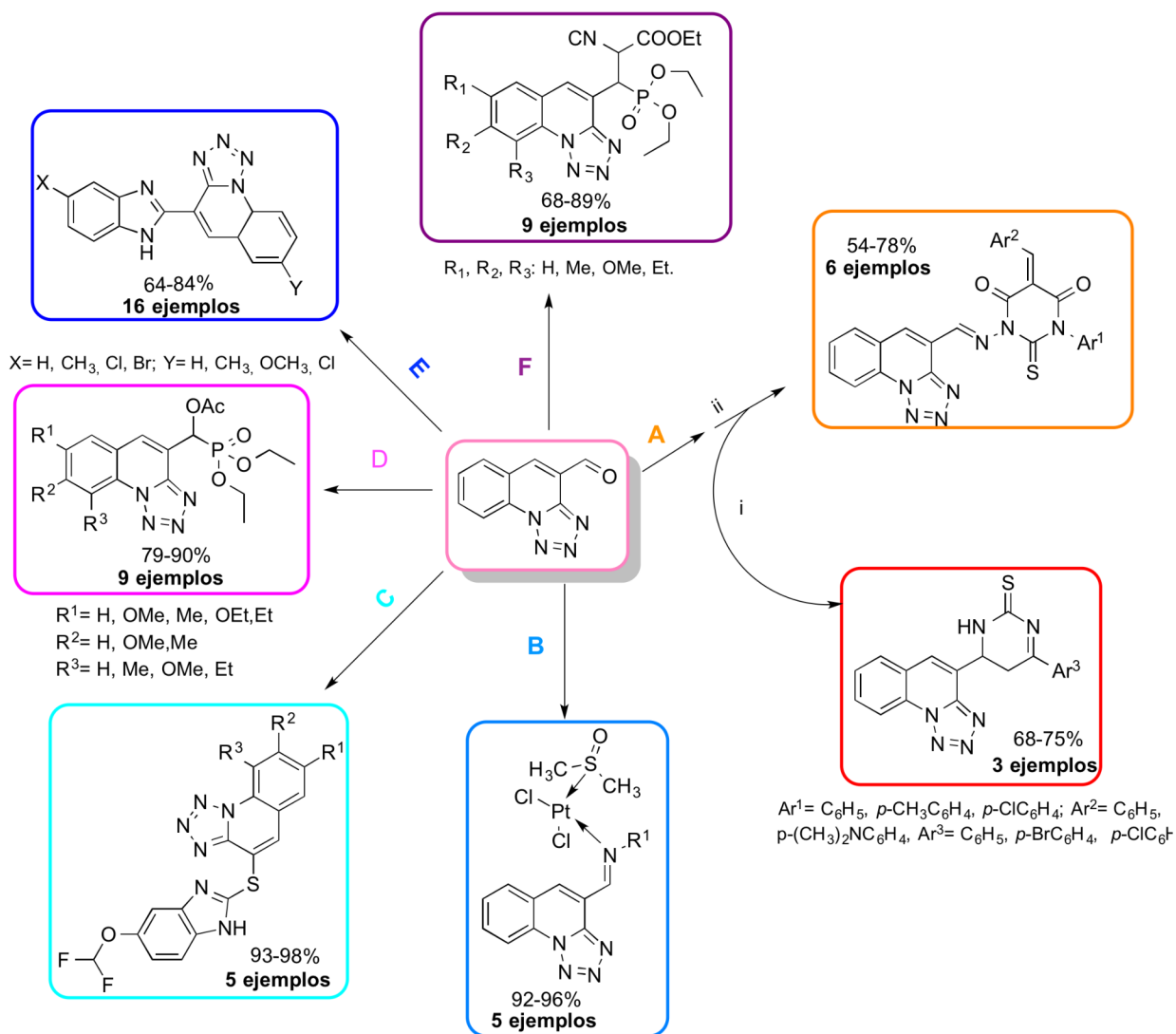
En el 2009 Kategaonka, y colaboradores, reportan la síntesis de nuevos derivados de tetrazoloquinolinas de α -hidroxifosfonatos y α -acetocifosfonatos (**D**) con rendimientos del 79-90%. La síntesis inicia con los derivados de tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carbaldehído como intermediarios, mediante la reacción de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído con azida de sodio. Posterior a estos se sintetizaron los α -hidroxifosfonatos (85-95%); por la reacción del tetrazolo[1,5-a]quinolina con fosfito de trietilo y cloruro de trimetilsililo (TMSCl). La síntesis de α -acetoxifosfonatos mediante la reacción de los α -hidroxifosfonatos en anhídrido acético, DBU a temperatura ambiente.¹⁴⁶

En 2010 Mungra y colaboradores reportan la síntesis de tetrazolo [1,5a]quinolinas benzimidazoles (**E**), mediante una síntesis asistida con microondas catalizada con ácido *p*-TsOH, en rendimientos del 64-84%. El tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carbaldehído, se sintetizo mediante la reacción de la 2-cloro-3-formilquinolina y azida de sodio, ácido acético y etanol, a reflujo por 4h; después de realizar la purificación y obtener el tetrazolo puro, se hizo reaccionar con *o*-fenilendiamina en DMF, adicionando ácido *p*-TsOH como catalizador y obteniendo los compuestos en rendimientos de 64-84%.¹⁴⁷ En 2010 Murlidhar y colaboradores¹⁴⁸ reportaron la síntesis multietapas de etanoato de Etil 2-(Etoxifosfono)-1-ciano-2-(tetrazolo- [1,5-*a*]quinolin-4-il) sustituidos en rendimientos de 68-89%. El tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carbaldehído, se sintetizo mediante la reacción de la 2-cloro-3-formilquinolina y azida de sodio en una mezcla DMSO/AcOH, posterior a esto se sintetizaron los análogos de 2-ciano-3-(tetrazolo [1,5-a] quinolin-4-il) acrilato de etilo haciendo reaccionar el tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carbaldehído con ciano acetato de etilo en presencia de DBU a temperatura ambiente después de ser purificado el precursor se adiciona trietilfosfito en presencia de TMSCl a temperatura ambiente para obtener las moléculas objetivo (**F**). **Esquema X**.

¹⁴⁶ Kategaonkar, A. H.; Pokalwar, R. U.; Sonar, S.S.; Gawali, V. U.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 45, 1128.

¹⁴⁷ Mungra, C. D.; Patel, P. M.; Patel, G. R.; *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 782.

¹⁴⁸ Murlidhar, S. S.; Bapurao, B.S.; Kategaonkar, A. H.; Kiran, F.S.; Sandip A.S.; Kategaonkar, A. H. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 243.



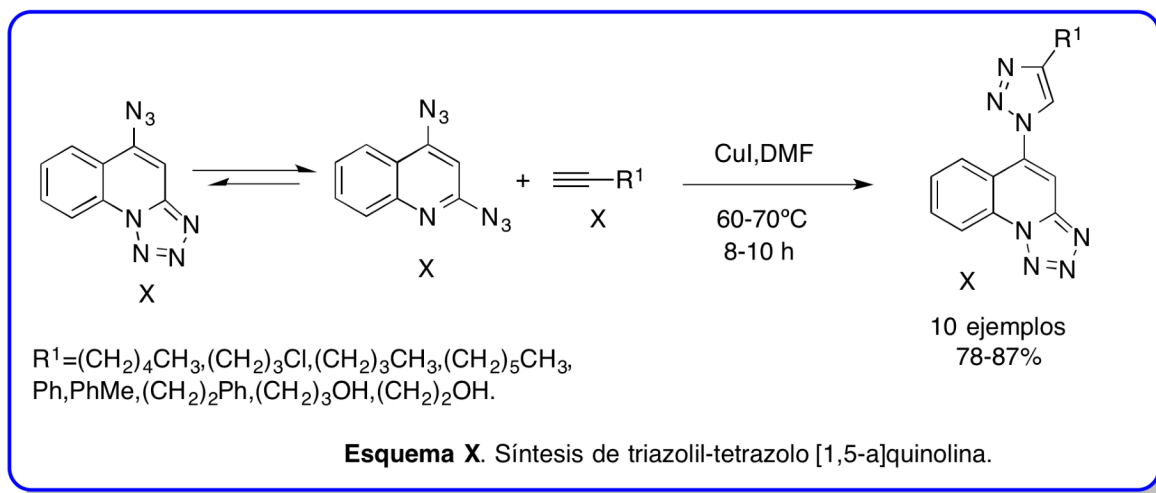
R¹= H, CH₃, OCH₃; R²: H, OCH₃; R³: H, CH₃ R¹= C₆H₅, ClC₆H₄, Me-C₆H₄, C₆H₆N, CH₄N.

A: i) 1) Ar¹NHCSNHNH₂; 2) CH₂(COOH)₂/CH₃COCl; Ar²CHO, DMF/H₂SO₄ (conc.), reflujo, 6h ii) 1) Ar³COCH₃/KOH, ; NH₂CSNH₂, AcOH/ NaC₂H₃O₂, reflujo, 6h. **B:** 1) Metilhidrazina o fenilhidrazina, dioxano, tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carboxaldehído, reflujo, 1h. 2) PtCl₂, KBr, KI, AgNO₃, DMSO, H₂C₂O₄ · 2H₂O, CH₂(COH)₂, HO₂CCH=CHCO₂H, CH₂CH₂CH₂C(CO₂H)₂, C₆H₁₁CO₂H y Bu^tCO₂H, EtOH, bases de Schiff e hidrazonas, reflujo, 1h. **C:** 1) NaBH₄, MeOH, t.a., 10min 2) SOCl₂, DMF (cat), DCM, reflujo, 1h.; 3) benzoimidazol-tiol-difluorometoxi, acetona, K₂CO₃, t.a., 50min. **D:** 1) P(OEt)₃, TMSCl; t.a., 5min; 2) AC₂O, DBU, t.a., 5min **E:** 1) NaN₃, EtOH, CH₃COOH, reflujo, 4h; 2) *o*-Fenilendiamina, *p*-TsOH, DMF, MW (350W/4min). **F:** 1) Ciano acetato de etilo, DBU, t.a., 8min; 2) TMSCl, P(OEt)₃, t.a., 5min.

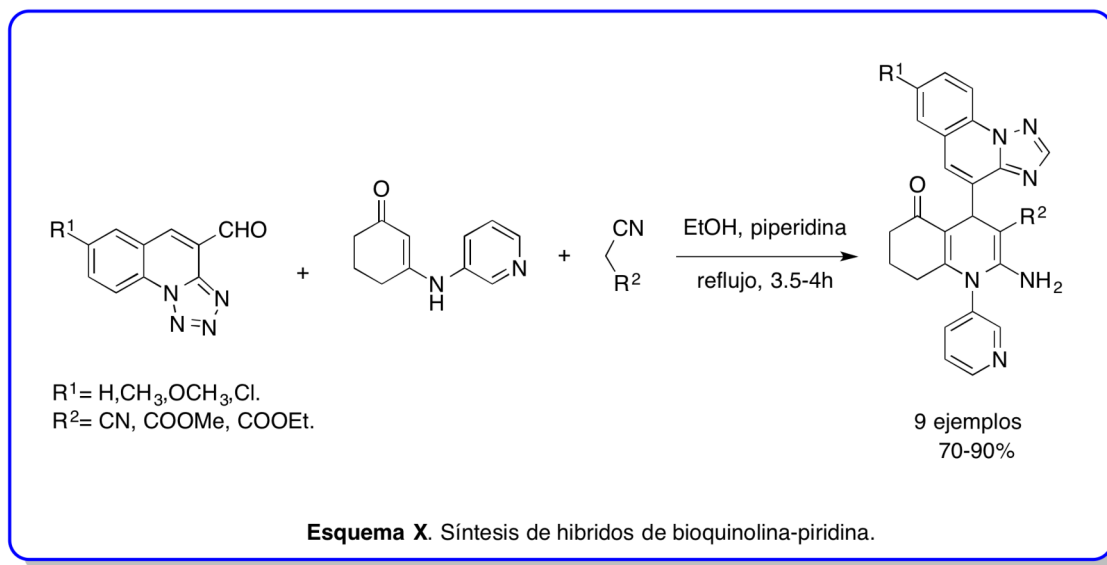
Esquema X. Ruta de síntesis de moléculas que contienen el núcleo de quinolina con tetrazol fusionado obtenidos en dos o más etapas de reacción

➤ Síntesis de bis-heterociclos tipo bound con tetrazolo[1,5-a]quinolina mediante síntesis One-pot o RMC.

En 2012 Pal y colaboradores reportaron la síntesis de triazolil-tetrazol[1,5-a]quinolina¹⁰¹ mediante una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada con cobre (CuAAC) (**Esquema X**).

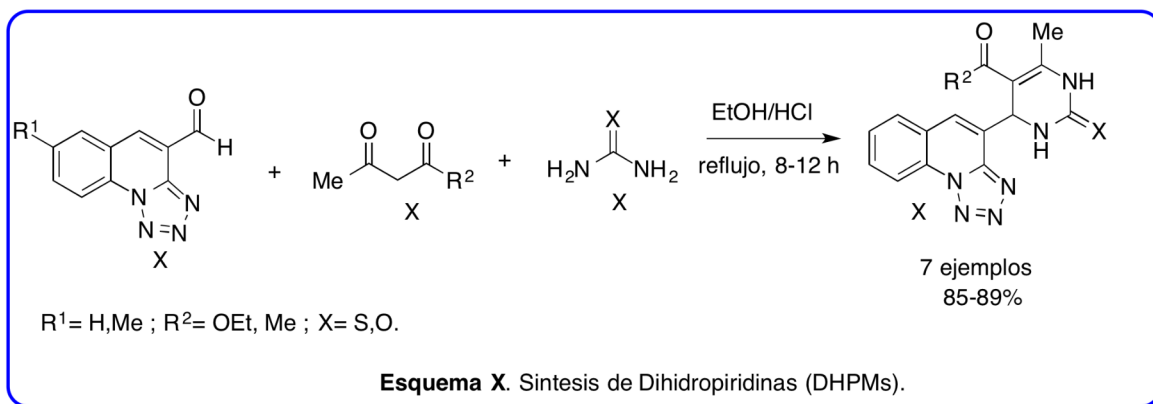


En 2014 Zhu y colaboradores¹⁴⁹ reportaron la síntesis de híbridos de bioquinolina-piridina mediante una ciclocondensación catalizada por una base (piperidina) a través de una RMC-3CR. Los compuestos sintetizados fueron evaluados como anticancerígenos.

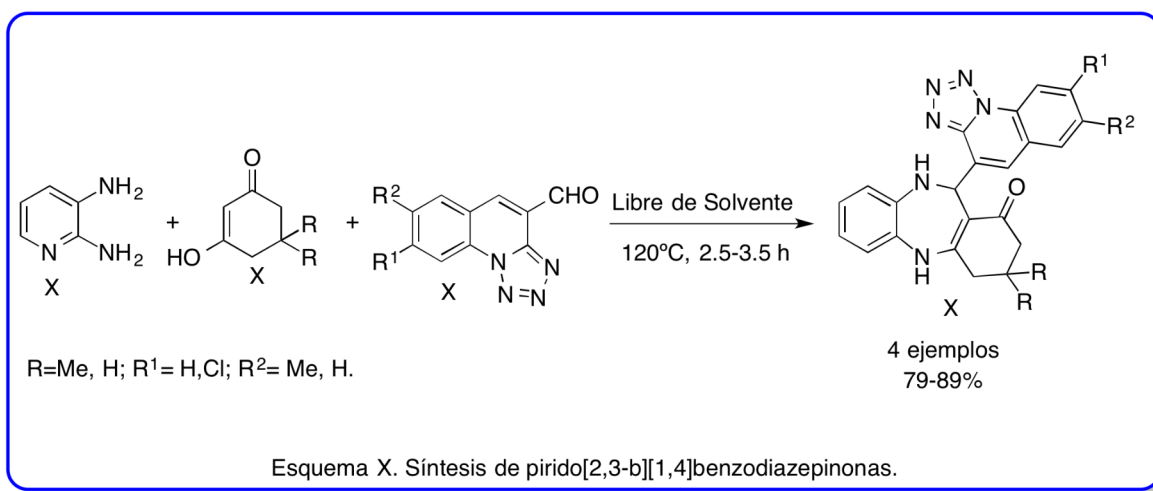


¹⁴⁹ Sangani, C.B.; Makawana, J.A.; Duan, Y.T.; Yin, Y.; Teraiya, S.B.; Thumar, N.J.; Zhu, H.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4472.

En 2016 Khidre y colaboradores¹⁵⁰ reportaron la síntesis *One-pot* y evaluación biológica de derivados de quinolina en buenos rendimientos (85-89%) mediante una reacción de Biginelli.



En 2016 Pamar y colaboradores¹⁵¹ reportaron la síntesis de pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepinonas mediante una RMC libre de catalizador y solvente en buenos rendimientos (76-89%) (**Esquema X**).



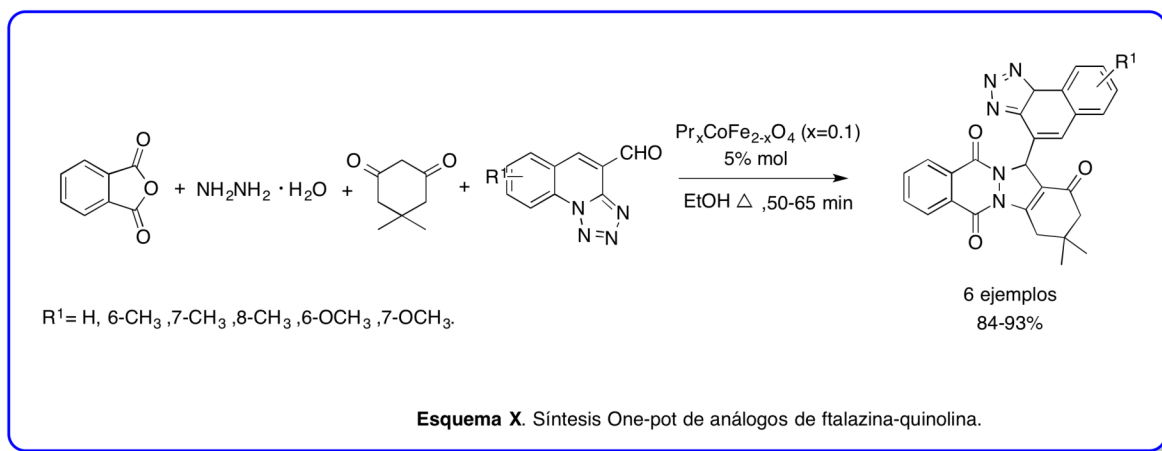
En 2016 Zaheer y colaboradores¹⁵² reportaron la síntesis *One-pot* de cuatro componentes de análogos de ftalazina-quinolina en excelentes rendimientos (84-93%) y tiempos cortos de reacción usando nanopartículas de Pr_xCoFe_{2-x}O₄ (x=0.1) como catalizador verde y reutilizable. Los

¹⁵⁰ Radini, I.A.M.; Elsheikh, T.M.Y.; El-Telbani, E.M.; Khidre, R.E. *Molecules*. **2016**, 21,909.

¹⁵¹ Barad, H.A.; Sutariya, T.R.; Brahmhatt, G.C.; Parmar, N.J.; Lagunes, I.; Padrón, J.M.; Murumkar, P.; Sharma, M.K.; Yadav, M.R. *New J. Chem.* **2016**, 40, 4931.

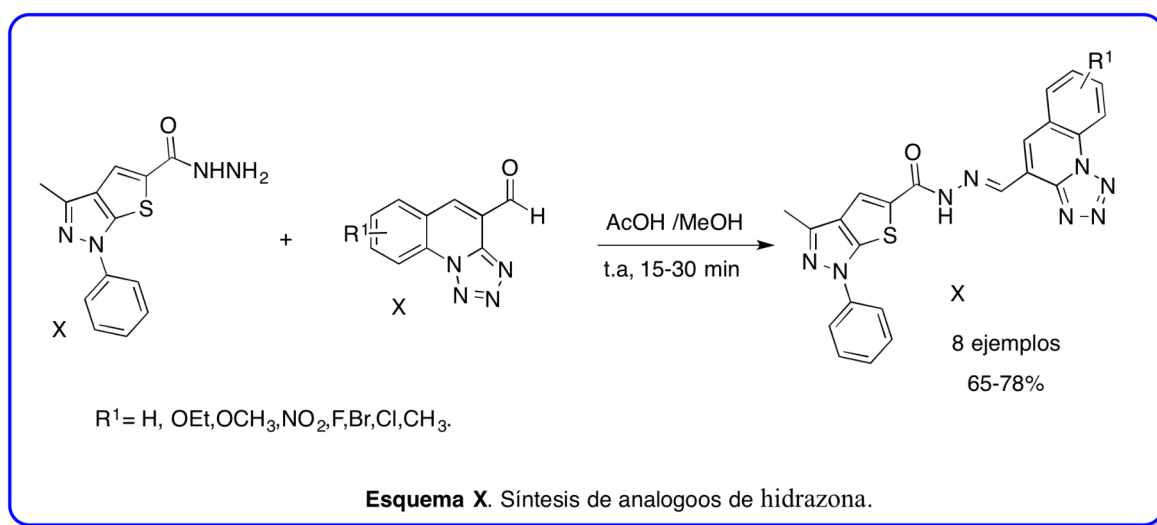
¹⁵² Zaheer, Z.; Khan, F.A.K.; Sangshetti, J.N.; Patil, R.H.; Lohar, K.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1696.

compuestos sintetizados se han evaluado para la actividad anti-microbiana contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.



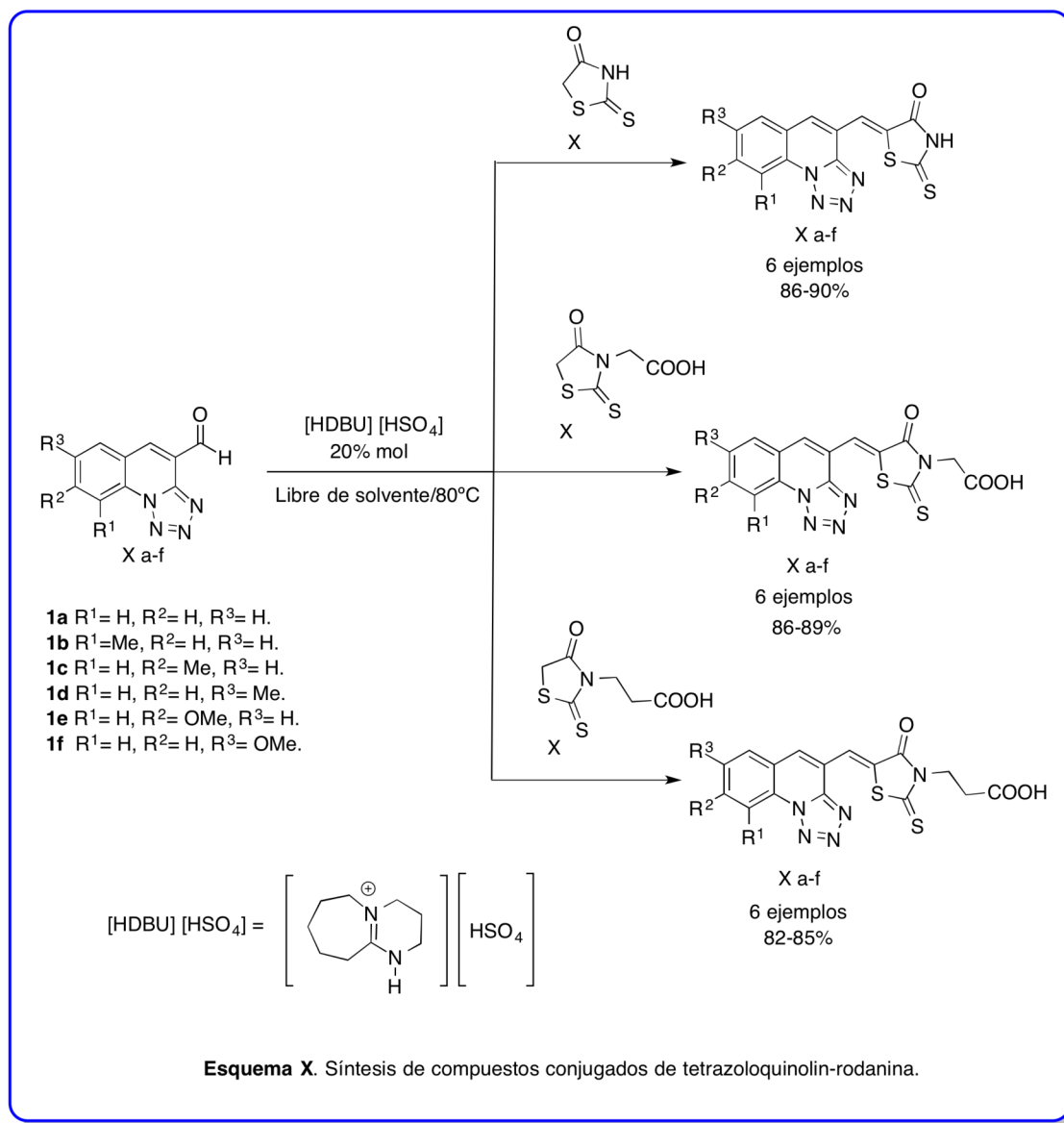
➤ **Síntesis de bis-heterociclos tipo spacer y linked con tetrazolo[1,5-a]quinolina mediante síntesis One-pot.**

En 2015 Mahajan y colaboradores¹⁵³ reportaron la síntesis *One-pot* de análogos de hidrazona, a partir de carbohidrazida y derivados de tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carboxaldehído. Los compuestos sintetizados fueron evaluados por sus propiedades anti-oxidantes y anti-inflamatorias.



¹⁵³ Mahajan, P.S.; Nikam, M.D.; Khedkar, V.M.; Jha, P.C.; Sarkar, D.; Gill, C.H. *Res Chem Intermed.* **2016**, 42, 2707.

En 2016 Shingate y colaboradores ¹⁵⁴ reportaron la síntesis de moléculas conjugadas de tetrazoloquinolina-rodanina mediante una condensación de Knoevenagel, libre de solvente, utilizando una cantidad catalítica de [HDBU][HSO₄] en excelentes rendimientos. Los compuestos sintetizados se evaluaron por su actividad anti-tubercular y anti-fúngica.



¹⁵⁴ Subhedar, D.D.; Shaikh, M.H.; Nawale, L.; Yeware, A.; Sarkar, D.; Khan, F.A.K.; Sangshetti, J.N.; Shingate, B.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2278.

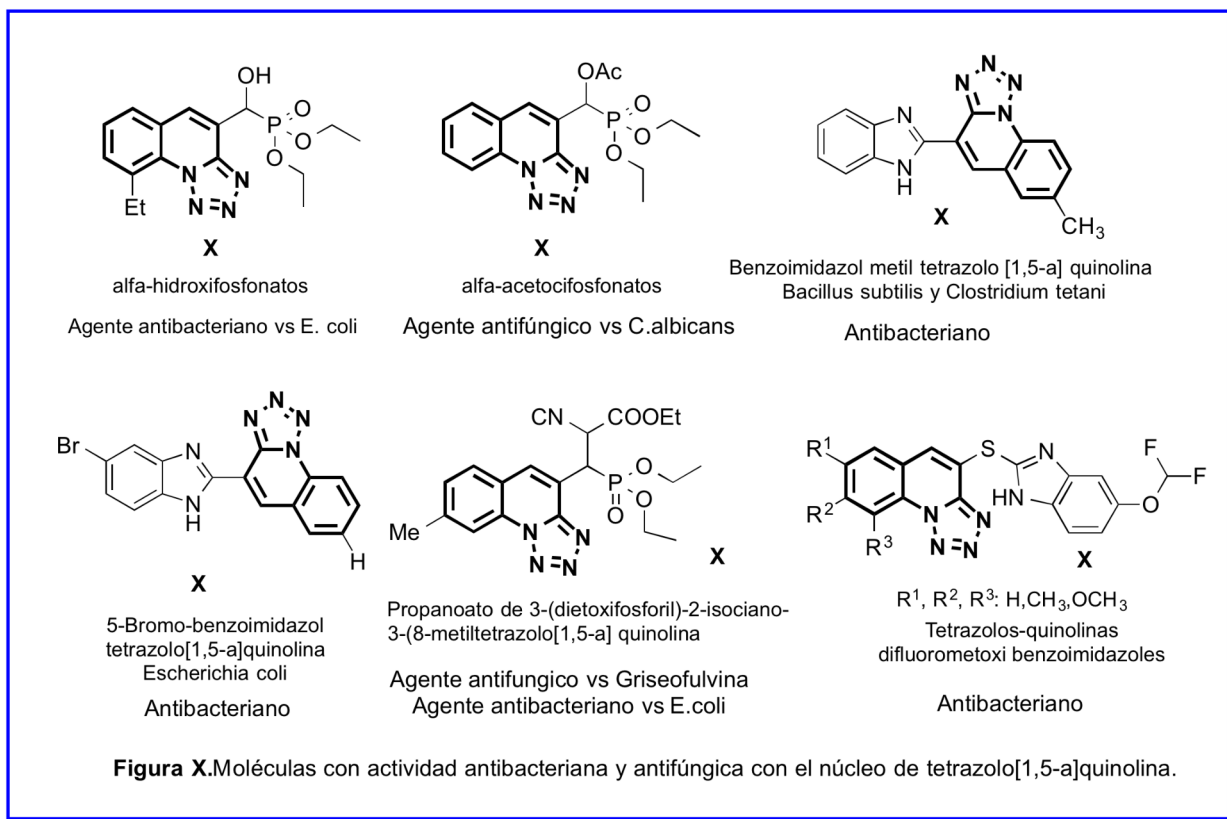
5.2 Aplicaciones de las moléculas con núcleos de tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas.

El núcleo de quinolina, así como sus derivados, son agentes terapéuticos valiosos. Hace aproximadamente cien años se introdujo la quinina¹⁵⁵ para el tratamiento de la malaria y hasta hoy día se ha utilizado en el tratamiento de dicha enfermedad. Otros medicamentos antimaláricos como la cloroquina (que es un fármaco de la familia de las 4-amino-quinolinas); y agentes antibacterianos como la ciprofloxacina, contienen en su estructura el núcleo de quinolina.

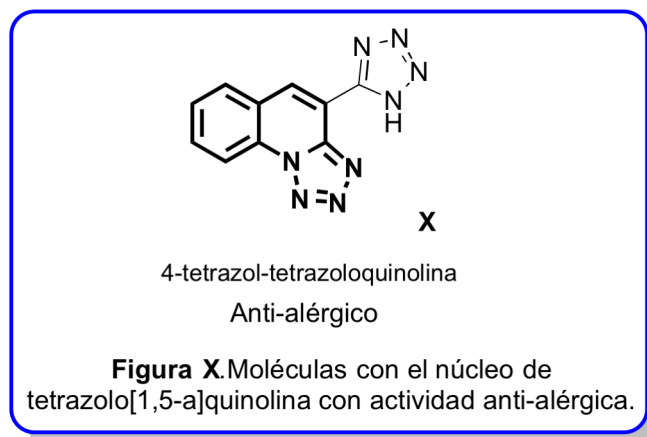
En el 2009 Kategaonkar y colaboradores reportaron la síntesis de tetrazolo[1,5-*a*]quinolina **X** y **X** las cuales contienen en el C-3 como sustituyente el grupo hidroxifosfonato y acetoxifosfonato, respectivamente y mostraron actividad antimicrobiana vs *B.subtilis* y *E.coli*; y antifúngicas vs *C. albicans*, *A. niger* respectivamente.¹⁵⁶ En el 2010 Mungra y colaboradores¹³⁶, reportan la síntesis de tetrazol[1,5-*a*]quinolinas **X** y **X** las cuales contienen como sustituyente en el C-3 el núcleo de benzimidazol, con propiedades antibacterianas. En el 2010 Murlidhar, S. y colaboradores, reportaron la síntesis de tetrazol[1,5-*a*]quinolinas **X**, y es estudio de actividad antibacteriana, y antifúngicas utilizando como estándar estreptomycin Griseofulvina respectivamente.¹¹⁹ En el 2009 Shingare, y colaboradores, reportaron la síntesis de tetrazol[1,5-*a*]quinolinas **X** y el estudio antimicrobiano (utilizando estreptomycin como estándar) contra bacterias como, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* entre otras.¹¹⁶ (**Figura X**).

¹⁵⁵ a) R E McGrew *Encyclopedia of Medical History* McGraw-Hill New York, **1985**, 166. b) Raheem I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *J Am Chem Soc.* **2004**, 126, 706. c) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239.

¹⁵⁶ Kategaonkar, A. H.; Pokalwar, R. U.; Sonar, S.S.; Gawali, V. U.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *E. J. Med. Chem.* **2009**, 45, 1128.

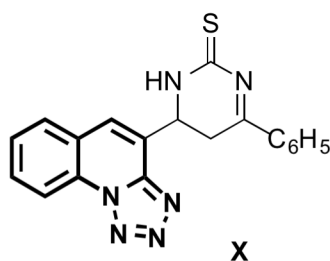


En 1983 Terry L.Wright, patento la síntesis de tetrazol[1,5-*a*]quinolinas **X**, con actividad anti-alérgica, útil en el tratamiento de enfermedades tales como asma, fiebre del heno, rinitis alérgica entre otras¹⁵⁷. (**Figura X**).



¹⁵⁷ Wright, T.L. *Antiallergic (1H-tetrazol-5-yl)tetrazolo[1,5-a]quinolines and derivatives thereof*. US 4496569 A. Mar. 25, 1983.

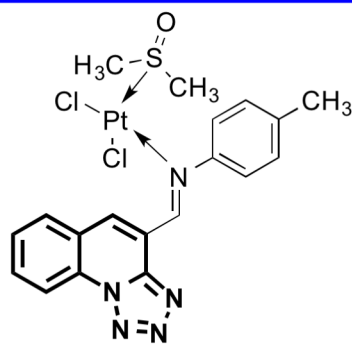
En el 2004 Bekhit y colaboradores reportaron la síntesis de tetrazolo[1,5-a]quinolinas **X**, con propiedades antibacterianas y anti-inflamatorios, utilizando ampicilina e indometacina respectivamente como estándares.¹¹⁴ (**Figura X**).



4-fenil-6- (tetrazolo [1,5-a] quinolinal) -
5,6-dihidropirimidina-2 (1H) tiona
Anti-inflamatorio

Figura X. Moléculas biológicamente activas con el núcleo de tetrazolo[1,5-a]quinolina con propiedades antiinflamatorias.

En 2004 Aboul-Enain y colaboradores reportaron la síntesis de nuevos complejos de platino (II) de fórmula general *cis*-[PtCl₂(DMSO)L] **X**, donde L es una base de Schiff e hidrazonas derivadas de tetrazol[1,5-a]quinolina-4-carboxaldehído como ligandos portadores. Estos complejos de platino son análogos estructurales del compuesto llamado *cis*-platino {*cis*- [PtCl₂(NH₃)₂]}; la primera generación de agentes anticancerígenos. Los complejos se evaluaron para su citotoxicidad en células HL-60 (leucemia promielocítica humana) y mostraron actividad similar, e inclusive mayor que el *cis*-platino. En base a los resultados, estos nuevos complejos de platino prometen ser líderes valiosos en tratamientos contra cáncer.¹¹⁵ (**Figura x**).



X
Complejo de Platino II
Anticancerígeno

Figura x. Moléculas con el núcleo de tetrazolo[1,5-a]quinolina con propiedades anticancerígenas.

5.3 Reacciones Multicomponentes que emplean 2-Cloroquinolin-3-Carbaldehído como material de partida.

En 2014 Singh y colaboradores¹⁵⁸ reportaron la síntesis *One-pot* de 1,2-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridinas funcionalizadas (**A**) mediante una RMC de Ugi usando 2-cloroquinolina-3-carboxaldehído, alil amina, ácido acético, isocianuros y reacciones de Heck libres de ligandos en buenos rendimientos (77-85%). En 2015 Sing y colaboradores¹⁵⁹ reportaron una reacción *one-pot* en dos etapas que comprende una reacción de Ugi (Ugi-4CR) y una ciclación amilo-arilo intramolecular catalizada por cobre para la síntesis de 1H-pirrolo[2,3-*b*]quinolinas en rendimientos moderados a buenos. La quinolina pirrolo-fusionada se examinó adicionalmente para la ciclación intramolecular catalizada por Pd para producir pirroloquinolina[1,4] oxazina-fusionada (**B**). En 2015 Ghandi y colaboradores¹⁶⁰ reportaron la síntesis *one-pot* de una serie de espiropirroloquinolina isoindolinona y espiropirroloquinolina azaisoindolinona. La reacción procede por la combinación de la reacción de Ugi (4CR) y dos ciclizaciones intramoleculares libres de metal (**C**). En 2016 Gamez-Montaña y colaboradores⁷⁰ reportaron la síntesis de una serie de imidazo [2,1-*b*] tiazol o benzo[d]imidazo [2,1-*b*] tiazol unidos al núcleo de quinolina en rendimientos buenos a excelentes (90-97%) mediante una reacción de Groebke-Blackburn-

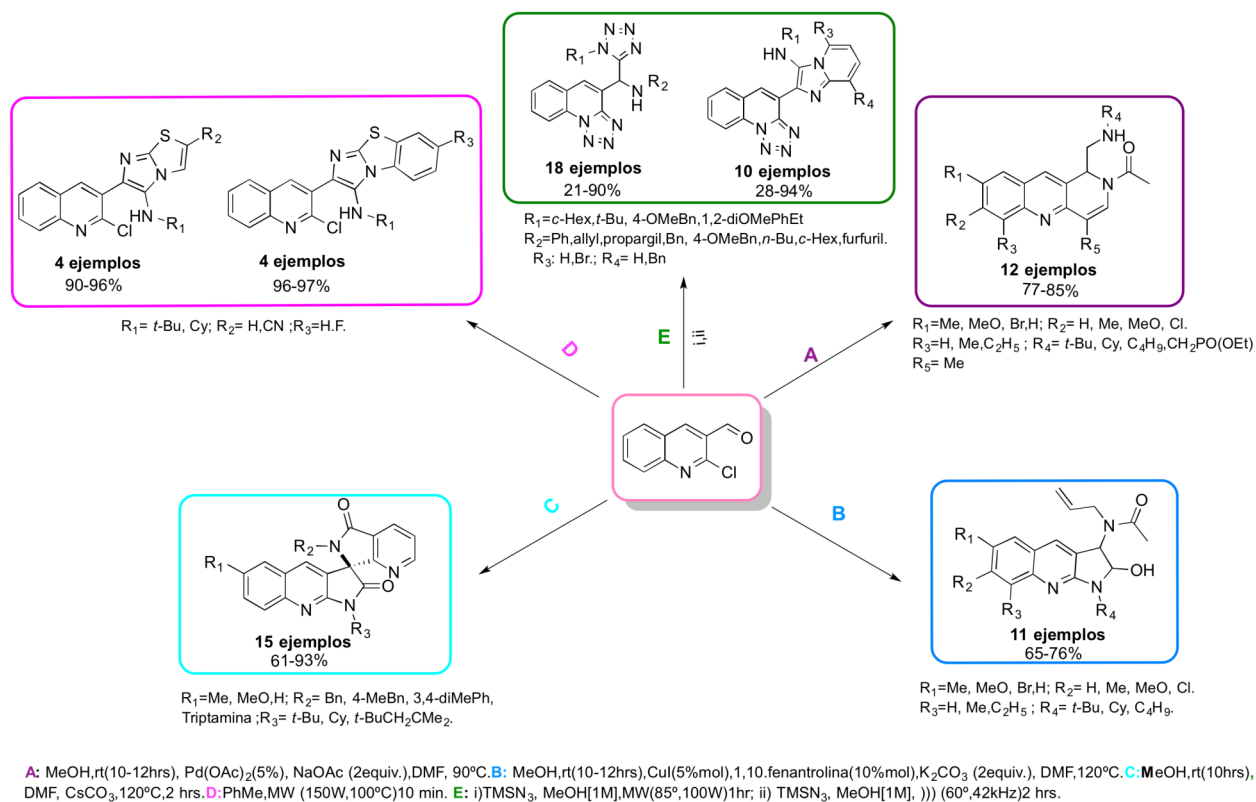
¹⁵⁸ Asthana, M.; Sharma, N.; Singh, R.M. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 7996.

¹⁵⁹ Asthana, M.; Kumar, R.; Gupta, T.; Singh, R.M. *Tetrahedron Letters*. **2015**, 56, 907.

¹⁶⁰ Ghandi, M.; Zarezadeh, N.; Abassi, A. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, 13, 8211.

Bienaymé sin ácido (GBBR) bajo condiciones de calentamiento por microondas (**D**). En 2016 Gámez-Montaña y colaboradores⁶⁹ publicaron la síntesis de análogos de 3-tetrazolil-tetrazolo[1,5-a]-quinolina en rendimientos de 21–90% vía un proceso one-pot Ugi-azida/S_NAr/Tautomerización cadena-anillo, así mismo reportaron la síntesis de análogos de 3-imidazo[1,2-a]piridin-tetrazolo[1,5-a]quinolina en rendimientos de 28-94% mediante un proceso one-pot Groebke–Blackburn–Bienayme/S_NAr/Tautomerización cadena-anillo. Ambas estrategias sintéticas implican el uso de microondas o ultrasonidos, y condiciones libres de catalizador (**E**).

Esquema X.



Esquema X. Rutas de Síntesis que utilizan 2-cloroquinolin-3-carbaldehído como material de partida.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

6.1 Síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas.

La síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas, se llevo a cabo mediante una reacción de Passerini, utilizando 2-cloroquinolin-3-carbaldehido, ácidos carboxílicos y *t*-Butil isonitrilo como materiales de partida.

Con el proposito de encontrar las condiciones optimas de reacción para obtener los compuestos objetivo se llevaron a cabo los primeros experimentos empleando 2-cloroquinolin-3-carbaldehido **9**, ácido acético **X** y *t*-butil isonitrilo **11**, para llevar a cabo una reacción de Passerini (**Esquema x**), se realizaron diferentes experimentos variando parámetros como: el solvente, y fuente de calentamiento, los resultados se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de Reacción.

Esquema X. Búsqueda de las condiciones de reacción para la síntesis de Análogos de α -aciloxicarboxamidas.

Experimento	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	DCM	t.a	30	52
2	MeOH	t.a	30	23
3	EtOH	t.a	30	18
4	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a	24	78
5	H ₂ O	t.a	24	n.r

6	Libre de solvente	t.a ^a	3	n.r
7	Libre de Solvente	60 ^a	3	n.r
8	Libre de Solvente	60 ^b	0.5	n.r
7	DCM/H ₂ O (1:1)	60	8hrs	37
8	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a ^a	3hrs	82
9	DCM/H ₂ O (1:1)	60 ^b	3hrs	32
10	MeCN/H ₂ O (1:1)	t.a ^a	4.5	40

^a US: (42KHz), ^b MW (100W)

Inicialmente se utilizaron las condiciones clásicas para una reacción de Passerini que son solventes tanto proticos como apróticos, temperatura ambiente y sin catalizador es por esto que se utilizaron los solventes MeOH, EtOH y DCM, los bajos rendimientos en solventes polares metanol y etanol (experimentos 2 y 3) son debido a que se ha demostrado con cálculos teóricos²⁵ que tanto el metanol como etanol forman puentes de hidrógeno con el ácido carboxílico lo que hace que disminuya la interacción con el aldehído, y por lo tanto el aldehído es menos electrofílico y la formación del enlace C-C es menos favorecida en medios proticos, además en este caso en particular el componente aldehído (2-cloroquinolin-3-carbaldehído) se protege formando un acetal como se menciona en el artículo publicado por Gamez –Montaña y colaboradores en el 2016⁷¹, cuando se utiliza DCM como solvente (experimento 1) el rendimiento es mejor lo que corroborará experimentalmente lo que Morukuma y colaboradores reportaron en 2015²⁵ mediante cargas de Mulliken los cuales demuestran que el carbón del aldehído e isonitrilo son más electrofílico y nucleofílico respectivamente en DCM que en solventes próticos, debido a los resultados obtenidos en el experimento 3 y a que el agua es conocida como un acelerador de la reacción de Passerini¹⁶¹ se llevo a cabo el experimento 4 en donde se hizo una mezcla 1:1 de DCM/H₂O y corroborando lo descrito en la literatura el tiempo de reacción disminuyo y el rendimiento mejoró

¹⁶¹ Pirrung, M. C.; Das-Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444.

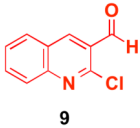
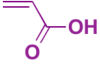

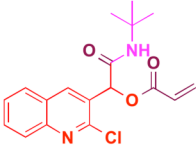
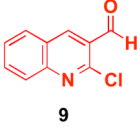
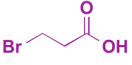

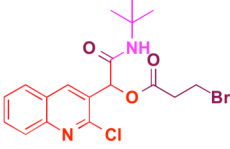
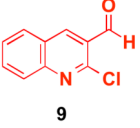
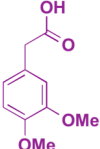

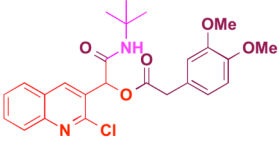
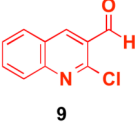
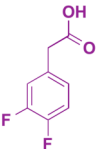

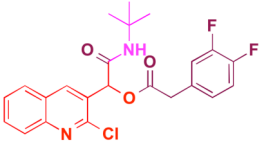
significativamente , debido a este resultado y con la finalidad de hacer el proceso más verde se realizó el experimento 5 y 6 , en el experimento 5 se utilizó agua como disolvente sin embargo al monitorear la reacción en cromatografía en capa fina (TLC) se observó que no había formación de un nuevo producto, el experimento 6 fue una reacción libre de solvente sin embargo la reacción al igual que en el experimento 5 no se observó avance en la reacción aún cuando se cambió la fuente de energía.

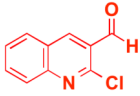
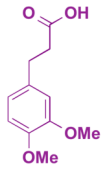

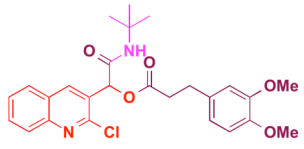
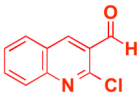
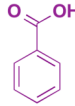

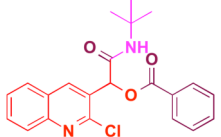
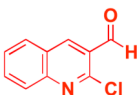
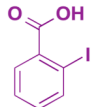

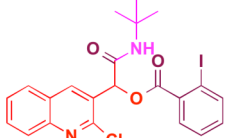
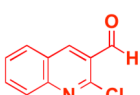
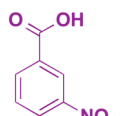

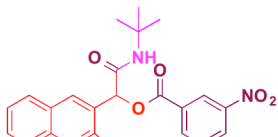
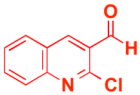
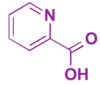

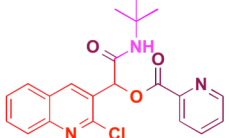
Una vez que se encontró el disolvente óptimo para llevar a cabo la reacción se procedió a cambiar la fuente de energía por lo cual se utilizó el calentamiento convencional (experimento 7), la sonicación (experimento 8) y M.W (experimento 9), siendo la energía de US la más favorable para la reacción de Passerini disminuyendo significativamente el tiempo de reacción y aumentando el rendimiento.

Ya optimizadas las condiciones de reacción , se procedió a realizar la síntesis de análogos de α -aciloxicarboxamidas, modificando la naturaleza estructural y electrónica del componente ácido para obtener los 10 análogos que se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Análogos de α -aciloxicarboxamidas.

<p> $R^1 = \text{CH}_3, \text{I-Ph}, \text{NO}_2\text{-Ph}, \text{C}_2\text{H}_3, \text{3,4-OMe-Bn}, \text{Br-C}_2\text{H}_4, \text{3,4-OMe-fenetil}, \text{4,5-F-Ph}, \text{Piridin}, \text{Ph}.$ </p> <p> 12 a-j 10 ejemplos. 73-95% </p>					
Exp.	Aldehído	Ácido Carboxílico	Isonitrilo	Producto	%
1					82

2	 <p>9</p>	 <p>10 b</p>	 <p>11</p>	 <p>12 b</p>	87
3	 <p>9</p>	 <p>10 c</p>	 <p>11</p>	 <p>12 c</p>	76
4	 <p>9</p>	 <p>10 d</p>	 <p>11</p>	 <p>12 d</p>	86
5	 <p>9</p>	 <p>10 e</p>	 <p>11</p>	 <p>12 e</p>	78

6	 <p>9</p>	 <p>10 f</p>	 <p>11</p>	 <p>12 f</p>	75
7	 <p>9</p>	 <p>10 g</p>	 <p>11</p>	 <p>12 g</p>	91
8	 <p>9</p>	 <p>10 h</p>	 <p>11</p>	 <p>12 h</p>	80
9	 <p>9</p>	 <p>10 i</p>	 <p>11</p>	 <p>12 i</p>	85
10	 <p>9</p>	 <p>12 j</p>	 <p>11</p>	 <p>12 j</p>	95

Se realizó una serie de reacciones de Passerini para obtener los analogos α -aciloxicarboxamidas manteniendo el componente aldehído e isonitrilo variando únicamente el componente ácido para estudiar el efecto estérico y electrónico del componente ácido.

Se utilizó el *t*-butil isonitrilo debido a que en la literatura está reportado que la reacción de Passerini se ve favorecida con isonitrilos voluminosos y alifáticos ya que son más nucleofílicos¹⁶². El uso del 2-cloroquinolin-3-carbaldehído es debido a que no existen en la literatura reportes de la reacción de Passerini empleando este componente aldehído.

La reacción de Passerini se ve favorecida tanto con ácidos carboxílicos aromáticos como alifáticos, sin embargo con los ácidos carboxílicos voluminosos los rendimientos son más bajos y esto se puede corroborar en el experimento 6 con el ácido 3,4-diOMe-fenilpropionico con un rendimiento de 75%.

Los ácidos carboxílicos alquílicos con grupos electron atractores o ácidos α , β insaturados favorece la reacción de Passerini obteniendo mejores rendimientos y esto se puede observar con los experimentos 2 y 4 en donde los grupos electroattractores y la insaturación del ácido acrílico incrementan el rendimiento de la reacción, ya que al hacer la comparación con el experimento 1 en el cual se utilizó el ácido acético el rendimiento es de 82%

La mayoría de los compuestos sintetizados precipitaron en el medio de reacción por lo cual para obtener los productos purificados fueron filtrados y lavados con agua obteniéndose sólidos blancos, aquellos compuestos que no precipitaron fueron purificados por cromatografía en columna con una mezcla de Hexano: AcOEt (7:3), obteniéndose sólidos blancos.

La caracterización de los heterociclos sintetizados se realizó mediante el análisis espectroscópico de: ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR (ATR) y análisis HRMS así como mediante técnicas de RMN de una y dos dimensiones.

En el espectro de RMN H¹ se observaron las señales características correspondientes a los protones del anillo de quinolina así como de los sustituyentes en 1.31 ppm se observa un sigulete que integra para nueve el cual corresponde al grupo tert-butilo, en 2.16 ppm se observa un singulete que integra para tres el cual corresponde al metilo proveniente del ácido acético, en 6.23 ppm se observa un singulete que integra para un protón el cual corresponde al carbono en donde convergen todos los átomos y nos permite corroborar la formación del producto deseado.

¹⁶² Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*. 2005, Vol.65. John Wiley&Sons.Inc.

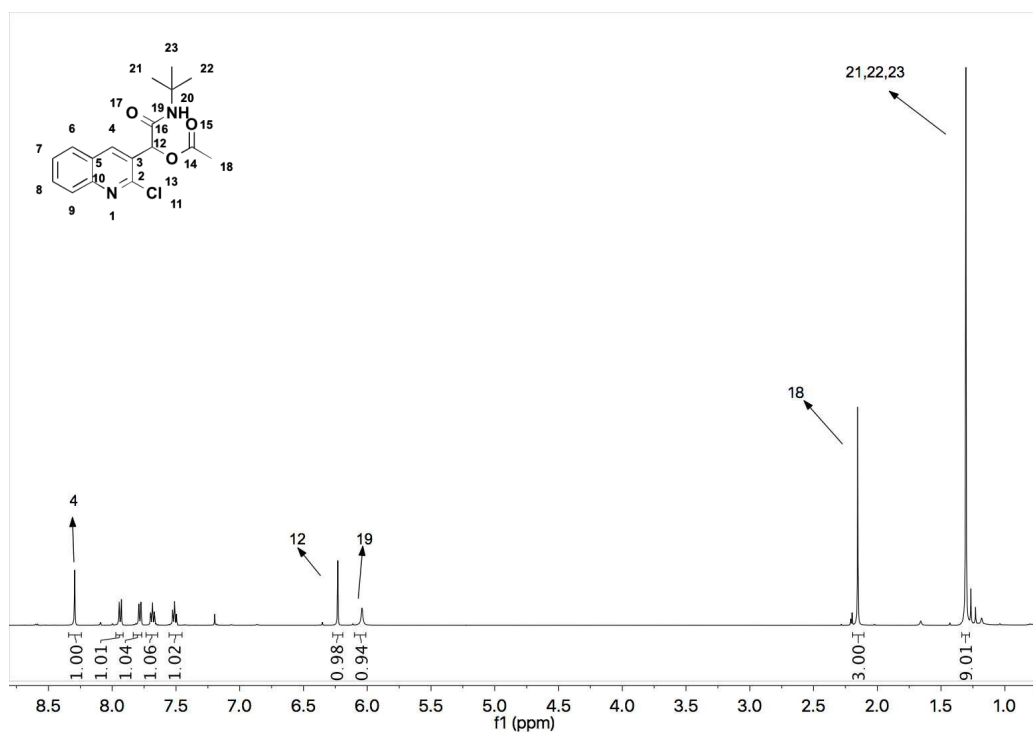


Figura X. Espectro RMN ^1H del compuesto 12a.

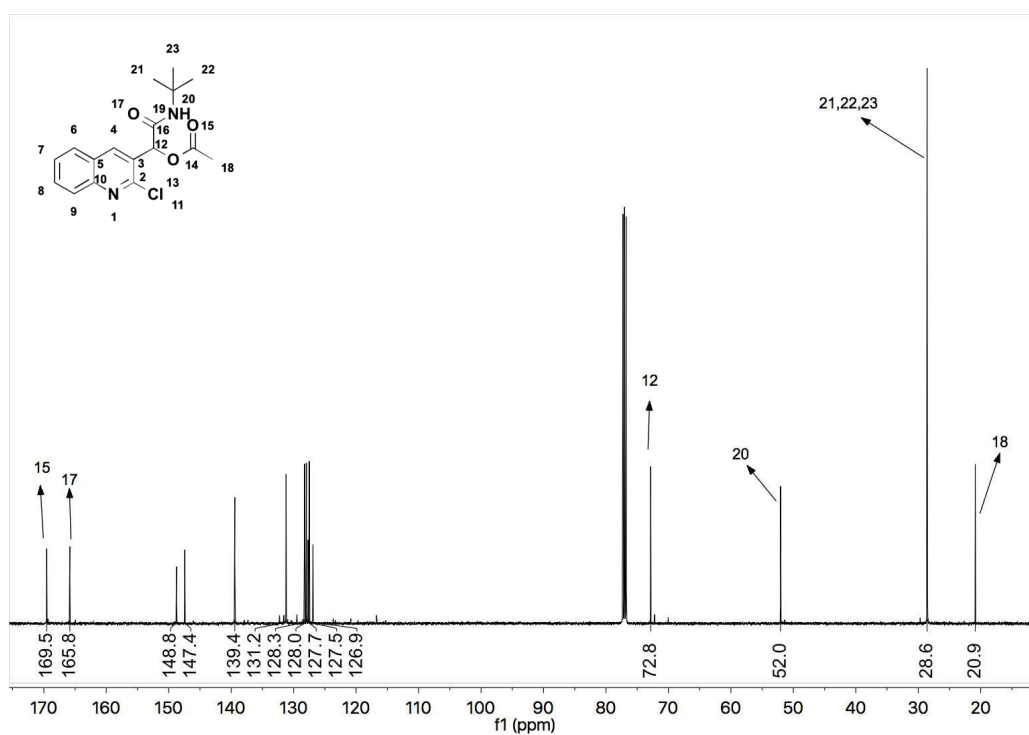


Figura X. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 12a

En el espectro de masas de alta resolución se observa el ion molecular del compuesto **12a**. La m/z calculada para $C_{17}H_{19}ClN_2O_3^+$: 335.1164, y la encontrada fue de: 335.1175.

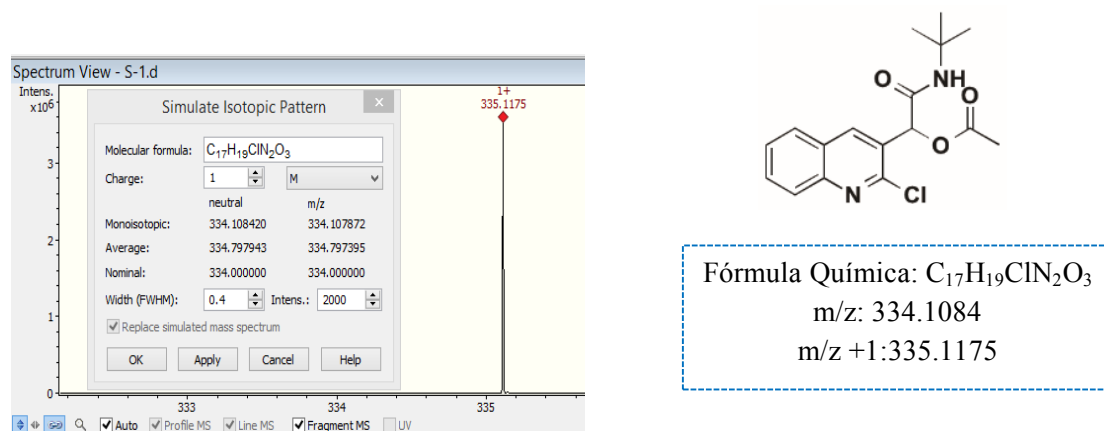


Figura X. Espectro de masas del compuesto **12a**.

En el espectro infrarrojo se observan las bandas de absorción de los principales grupos funcionales del compuesto **12a**, se observa la señal de vibración de NH (amida): 3265 cm^{-1} , C=O (amida): 1689 cm^{-1} . C=O (éster): 1751 cm^{-1} , C-O (éster): 1221 cm^{-1} . (Figura X).

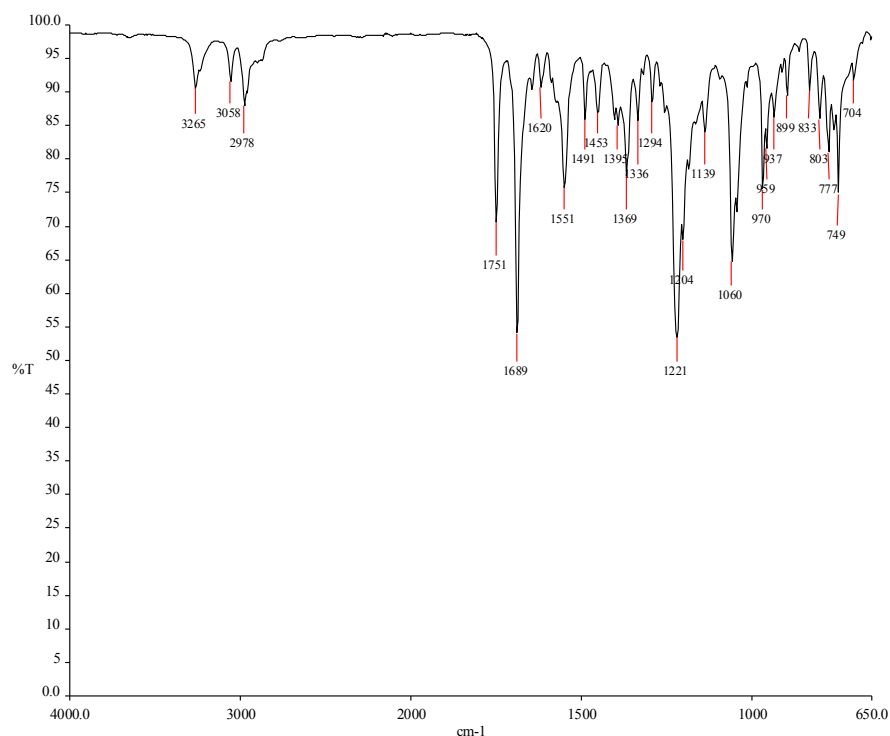


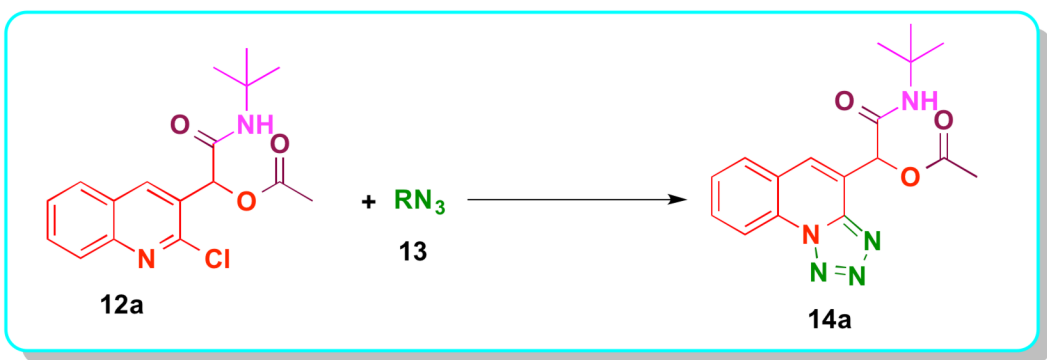
Figura X. Espectro de IR del compuesto **12a**.

6.2 Síntesis de análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-a]) acetamida.

La síntesis de análogos de tipo α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-a]) acetamida se llevo acabo mediante una reacción de S_NAr /tautomería cadena anillo utilizando los análogos de α -aciloxicarboxamidas (**10 a-j**)y azidotrimetilsilano(TMSN₃).

Con el propósito de encontrar las condiciones óptimas de reacción para obtener los compuestos objetivo se llevaron a cabo los primeros experimentos empleando 2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(tetrazolo[1,5-*a*]quinolin-4-il)etil acetato (**12 a**) y una fuente de azida para llevar a cabo la reacción de S_NAr /tautomería cadena anillo (**Esquema X**), se realizaron diferentes experimentos variando diferentes parametros como solvente y fuente de calentamiento , los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Optimización de las condiciones de Reacción.



12a + RN₃ (13) → 14a

Experimento	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Fuente de azida	Redimiento. (%)
1	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a	2	KN ₃	n.r
2	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a	2	TMSN ₃	n.r
3	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a ^a	2	KN ₃	n.r
4	DCM/H ₂ O (1:1)	t.a ^a	2	TMSN ₃	n.r
5	DCM/H ₂ O (1:1)	60 ^a	2	KN ₃	19
6	DCM/H ₂ O (1:1)	60 ^a	2	TMSN ₃	31

7	DCM/H ₂ O (1:1)	60 ^b	1	TMSN ₃	15
8	DCM/H ₂ O (1:1)	85 ^b	1	TMSN ₃	48
9	MeOH	85 ^b	0.5	TMSN ₃	60
10	MeOH	60 ^a	1	TMSN ₃	51
11	H ₂ O	60 ^a	3	TMSN ₃	n.r
12	H ₂ O	85 ^b	1	TMSN ₃	n.r
13	EtOH	70	4	TMSN ₃	80
14	EtOH	85 ^b	1	TMSN ₃	72
15	EtOH	60 ^a	0.5	TMSN ₃	91
16	EtOH/H ₂ O	60 ^a	2	TMSN ₃	trazas
17	EtOH/H ₂ O	85 ^b	2	TMSN ₃	Trazas

^aUS: (42KHz) ^bMW (100W).

La importancia de la Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (MAOS) tiene como objetivo la reducción del tiempo de reacción, como resultado de un calentamiento eficiente, por lo que frecuentemente se reduce la formación de subproductos y se incrementa el rendimiento. La radiación por microondas es una forma de energía electromagnética situada en el rango de frecuencias (300-300,000 MHz) correspondiente a una longitud de onda (1m-1mm). En la **Figura X** se puede ver el rango correspondiente a esta radiación dentro del espectro electromagnético. Al incidir sobre un cuerpo la radiación de tipo microondas, se ve afectada la rotación de las moléculas, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable. La energía de microondas se compone de un campo eléctrico y un campo magnético, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia con la que dicha radiación entra en contacto.

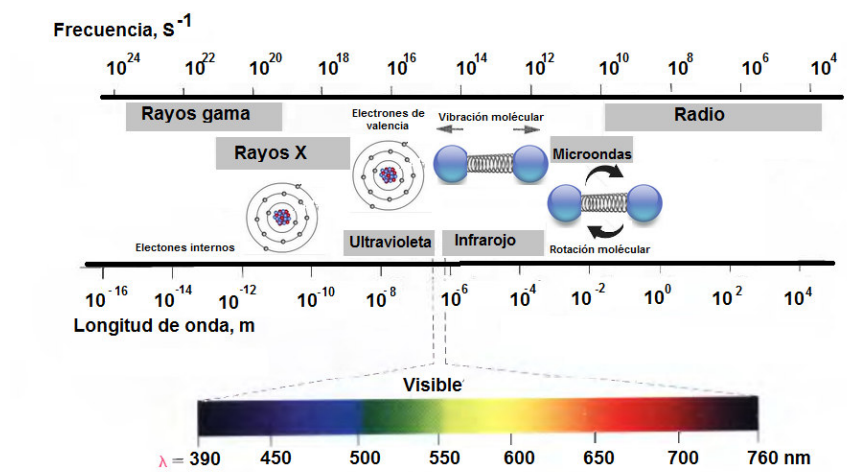


Figura X. Radiación de microondas en el espectro electromagnético.

En un proceso de calentamiento convencional, por ejemplo, un baño de aceite, el calentamiento está dirigido pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para después llegar al disolvente y los reactivos, 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. En la **figura X** se ilustra esquemáticamente este mecanismo. Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del material, el resultado es un calentamiento localizado de forma instantánea.

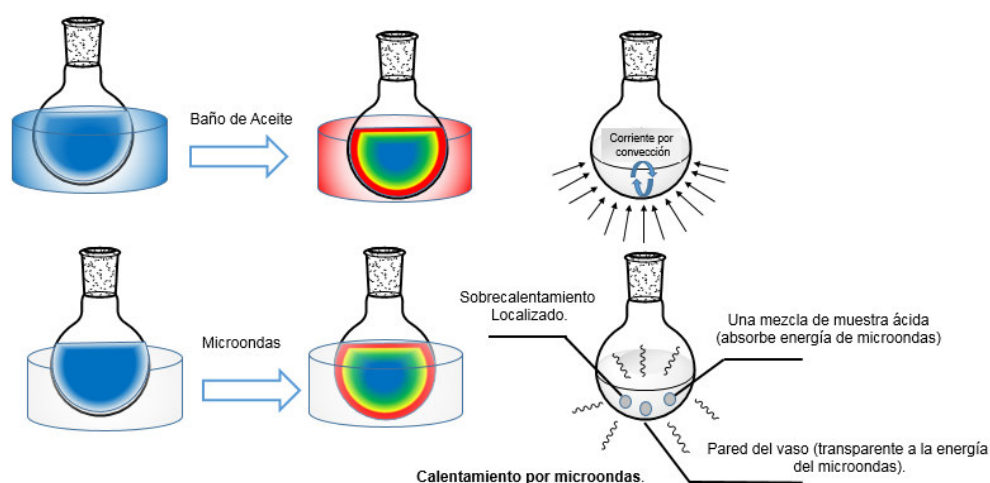


Figura X. Mecanismo de calentamiento de los reactivos involucrados en una reacción asistida por la radiación de microondas.

La radiación por microondas no influye en la orientación de las colisiones, ni en la energía de activación,¹⁶³ sin embargo el efecto de la irradiación de microondas al ser una combinación de efectos térmicos derivados de la velocidad de calentamiento de las sustancias¹⁶⁴ causa un movimiento molecular más rápido, lo que repercute en un mayor número de colisiones; es por esto que al tener una mayor eficiencia en el calentamiento permite que en general las reacciones químicas se lleven a cabo con una mayor velocidad y en mejores rendimientos (reducción de formación de subproductos) en comparación con los métodos de calentamiento convencionales.¹⁶⁵

Inicialmente se intentó realizar una síntesis *One-pot* de los análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida utilizando como fuente de azida la KN₃ con el fin de reducir costos en la síntesis, sin embargo los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando como fuente de azida TMSN₃.

Utilizando la metodología *One-pot* el mejor rendimiento fue 48% en microondas a 85°C (Experimento 8) por lo cual se procedió a buscar condiciones que nos permitieran aumentar el rendimiento de la reacción.

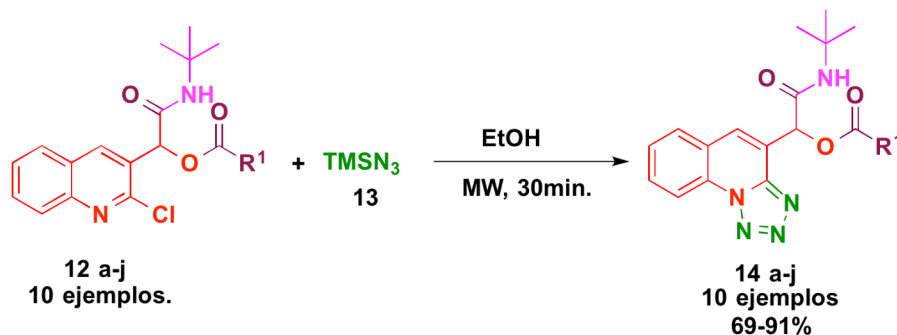
En base al reporte publicado en 2016 por nuestro grupo de investigación⁷¹ se procedió utilizar las condiciones de reacción en las que se lleva a cabo la reacción S_NAr/tautomería cadena-anillo con la quinolina funcionalizada en la posición 3 y el rendimiento mejoró significativamente en comparación a los de la síntesis *One-pot*, con el fin de hacer la metodología más amigable con el medio ambiente se procedió a utilizar H₂O y EtOH como disolventes. Los resultados con agua no fueron satisfactorios pero el EtOH resultó ser el solvente ideal para formar el producto deseado obteniendo un 91% de rendimiento en 30 min en MW (Experimento 15).

¹⁶³ Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9225.

¹⁶⁴ De la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164.

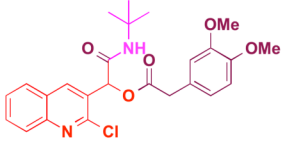
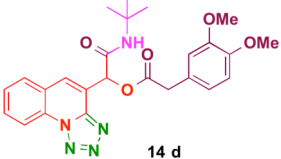
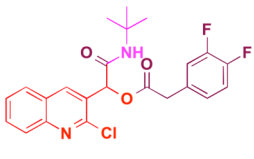
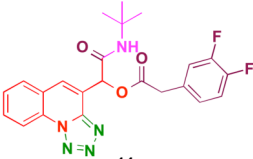
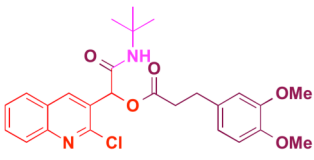
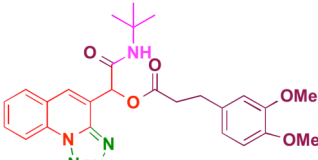
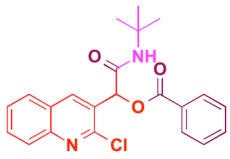
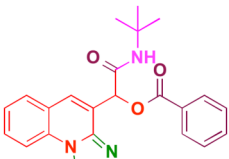
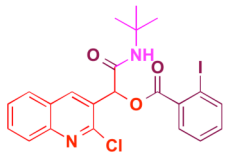
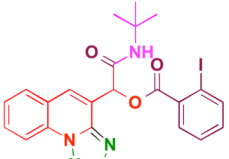
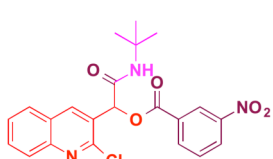
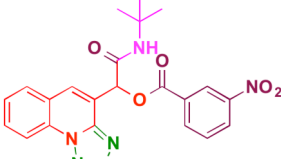
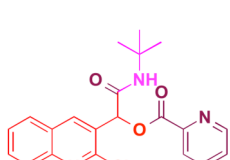
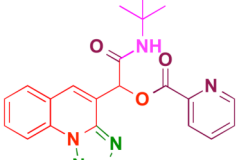
¹⁶⁵ D. Adam. *Nature*. **2003**, 421, 571.

Ya optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a realizar la síntesis de análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida, para obtener los 10 análogos que se muestran en la **Tabla 4**.



R¹ = CH₃, I-Ph, NO₂-Ph, C₂H₃, 3,4-diOMe-Bn, BrC₂H₄,
3,4-diOMe-fenetil, 4,5-diF-Ph, Piridin, Ph.

Exp.	Precursor	Producto	Rendimiento %
1	<p style="text-align: center;">12 a</p>	<p style="text-align: center;">14 a</p>	91
2	<p style="text-align: center;">12 b</p>	<p style="text-align: center;">14 b</p>	76
3	<p style="text-align: center;">12 c</p>	<p style="text-align: center;">14 c</p>	82

4	 <p>12 d</p>	 <p>14 d</p>	77
5	 <p>12 e</p>	 <p>14 e</p>	84
6	 <p>12 f</p>	 <p>14 f</p>	69
7	 <p>12 g</p>	 <p>14 g</p>	74
8	 <p>12 h</p>	 <p>14 h</p>	80
9	 <p>12 i</p>	 <p>14 i</p>	78
10	 <p>12 j</p>	 <p>14 j</p>	78

Se realizó una serie de reacciones de reacción de $\text{S}_{\text{N}}_{\text{Ar}}$ /tautomería cadena anillo para obtener los analogos α -aciloxicarboxamidas con el núcleo de tetrazolo [1,5-*a*] quinolin en la posición alfa, empleando los productos finales previamente obtenidos de la reacción de Passerini (**12a-j**) y como fuente de azida la TMSN_3 .

De acuerdo con los rendimientos obtenidos el efecto estérico es lo que determina la formación del compuesto objetivo ya que entre menos efecto estérico exista en el análogo de α -aciloxicarboxamidas mayor es el rendimiento y esto se puede observar haciendo la comparación entre el experimento **1,4** y **5** cuya fracción de ácido carboxílico en la molécula precursora corresponde a ácido acético, ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético y ácido 2-(3,4-difluorfenil) acético cuyos rendimientos son de 91, 77 y 84% respectivamente obteniendo un mejor rendimiento para la molécula precursora con menor impedimento estérico. Con los experimentos **3** y **6** se corrobora nuevamente que el efecto estérico es lo que determina la formación del producto objetivo, ya que las fracciones de ácido carboxílico involucradas en los compuestos **3** y **6** son el ácido bromopropionico y el ácido 3-(3,4-dimetoxifenil) propionico cuyos rendimientos son de 82 y 69%.

La caracterización de los heterociclos sintetizados se realizó mediante el análisis espectroscópico de: ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR (ATR) y análisis HRMS así como mediante técnicas de RMN de una y dos dimensiones.

En el espectro de RMN H^1 se observaron las señales características correspondientes a los protones del anillo de quinolina así como de los sustituyentes, en 1.34 ppm se observa un sigulete que integra para nueve el cual corresponde al grupo tert-butilo, en 2.28 ppm se observa un singulete que integra para tres el cual corresponde al metilo proveniente del ácido acético, en 6.43 ppm se observa un singulete que integra para un protón el cual corresponde al carbono en donde convergen todos los átomos, en 8.17 se observa un sigulete que integra para uno el cual corresponde al protón 8 de la quinolina, se corrobora la formación del producto **14a** por el cambio de desplazamiento de esta señal hacia campos más altos debido a que la presencia del anillo de tetrazol en la molécula ya que genera un ambiente electrónico de protección hacia este protón.

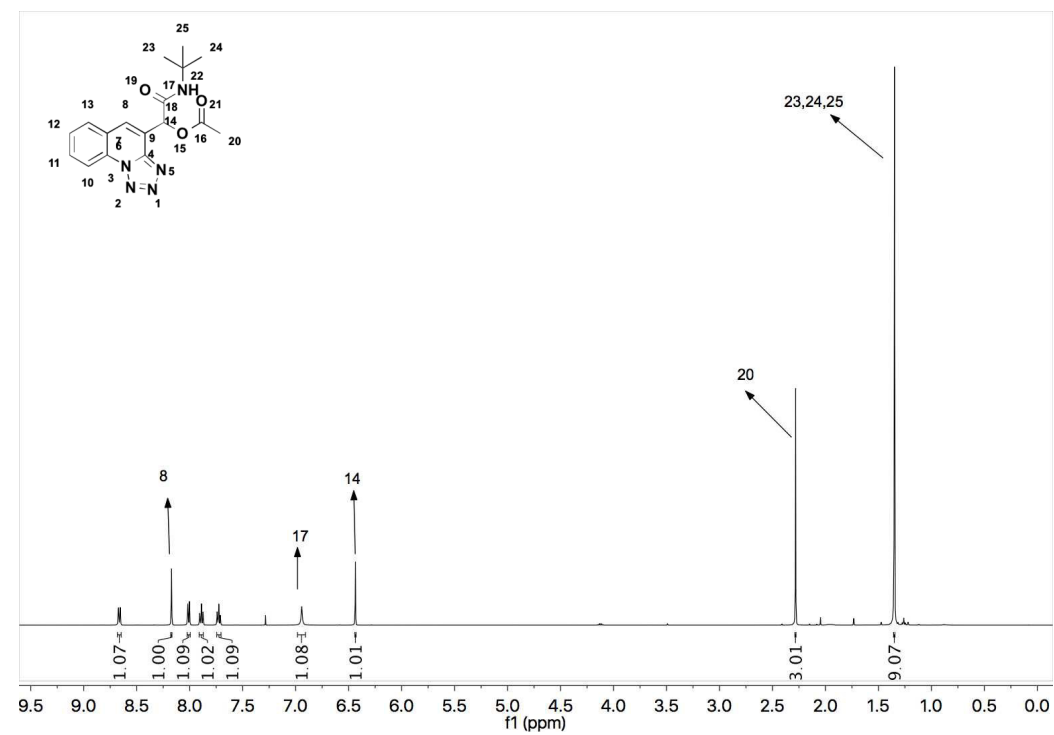


Figura X. Espectro RMN ^1H del compuesto 14a.

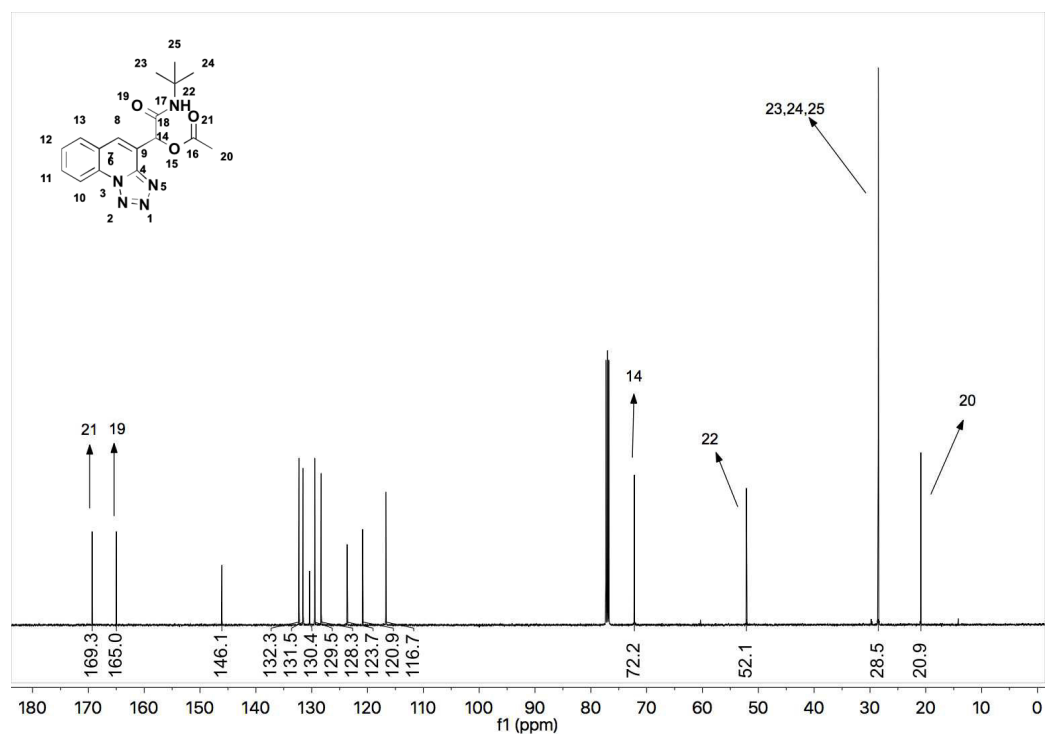


Figura X. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 14a

La estructura de los compuestos finales fue confirmada por Difracción de Rayos X del compuesto **14a** (Figura x).

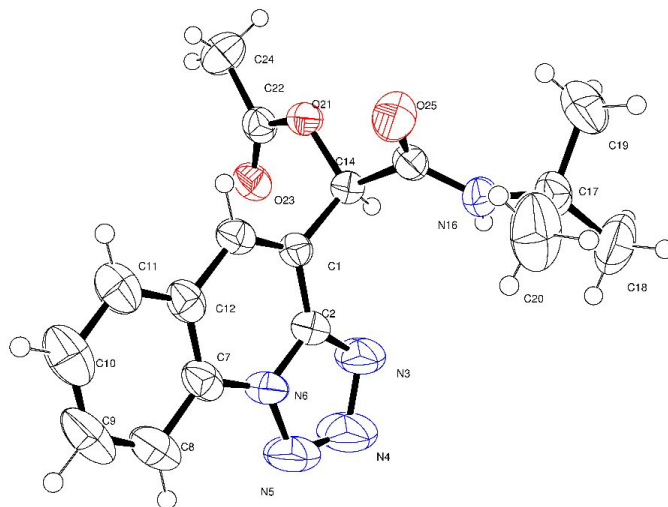


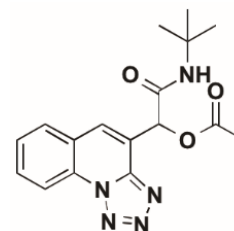
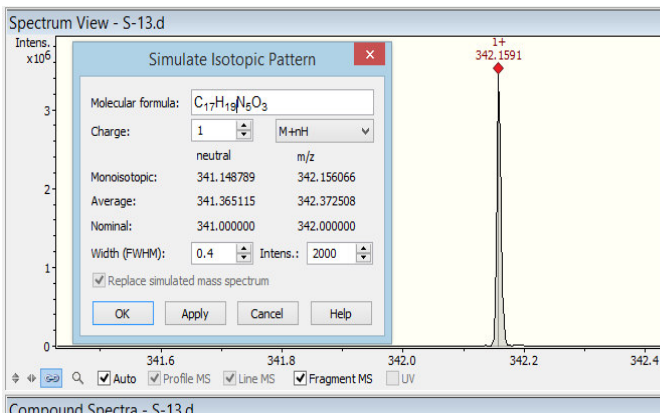
Figura X. Rayos X de la estructura **14a**.

La confirmación de la estructura por rayos X (**Figura X**). El refinamiento de la estructura se llevó a cabo usando el programa shelx con el método de refinamiento Olex.

El cristal fue obtenido a temperatura ambiente por recristalización en una mezcla de éter etílico:éter de petróleo.

Datos del cristal **14a** $C_{17}H_{19}N_5O_3$ ($M=341.37$): sistema monoclinico, grupo espacial P-1, dimensiones de la celda unitaria: $a = 9.1727 (8) \text{ \AA}$, $b = 10.4412 (8) \text{ \AA}$, $c = 10.7122 (8) \text{ \AA}$, $\alpha = 74.34 (7)^\circ$, $\beta = 71.84 (7)^\circ$, $\gamma = 74.60 (7)^\circ$. $V=920.0 (14) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T=293 (2) \text{ K}$, $\rho_{calc} = 1.232 \text{ g/m}^3$, Reflexiones colectadas: 7355, Índices finales de R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0591$, $wR2 = 0.1415$.

En el espectro de masas de alta resolución se observa el ion molecular del compuesto **14a**. La m/z calculada para $C_{17}H_{19}N_5O_3^+$: 342.1561, y la encontrada fue de: 342.1591.



Fórmula Química: $C_{17}H_{19}N_5O_3$
 m/z: 341.1488
 m/z +1: 342.1561

En el espectro infrarrojo se observan las bandas de absorción de los principales grupos funcionales del compuesto **14a**, se observa la señal de vibración de NH (amida): 3351 cm^{-1} , C=O (amida): 1689 cm^{-1} , C=O (éster): 1734 cm^{-1} , C-O (éster): 1218 cm^{-1} , y C=N: 1613 cm^{-1} . La banda de absorción en 1613 cm^{-1} nos permite confirmar la formación del producto final (**Figura X**).

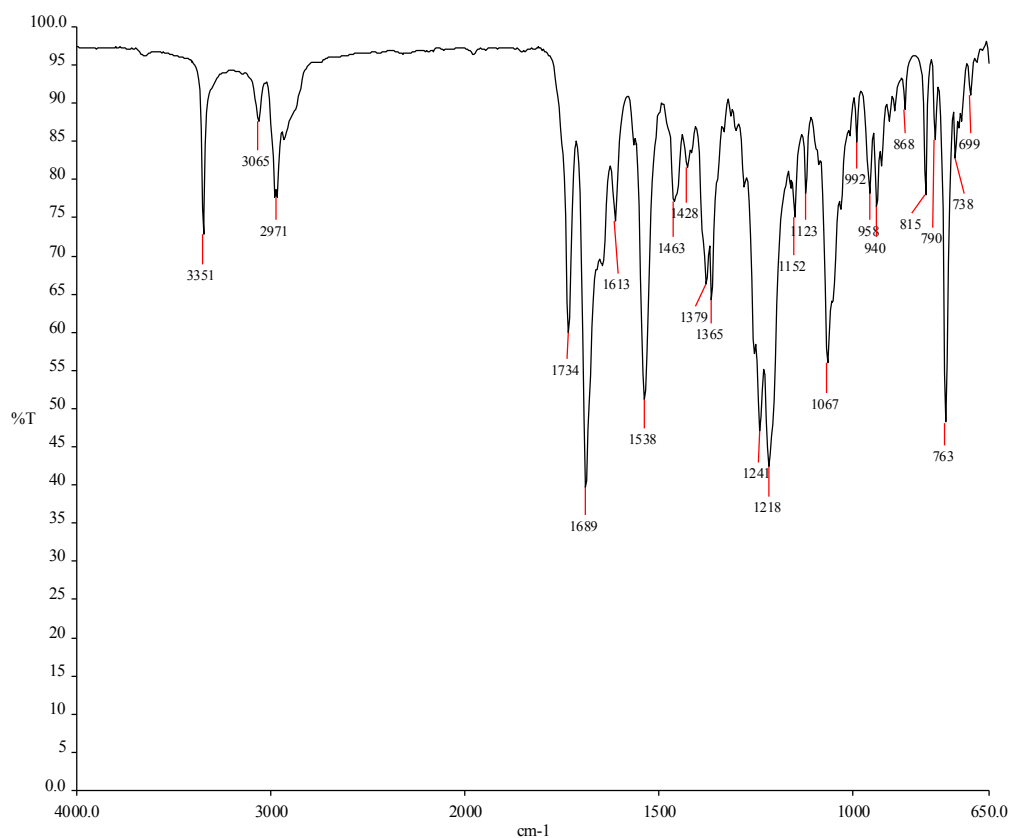
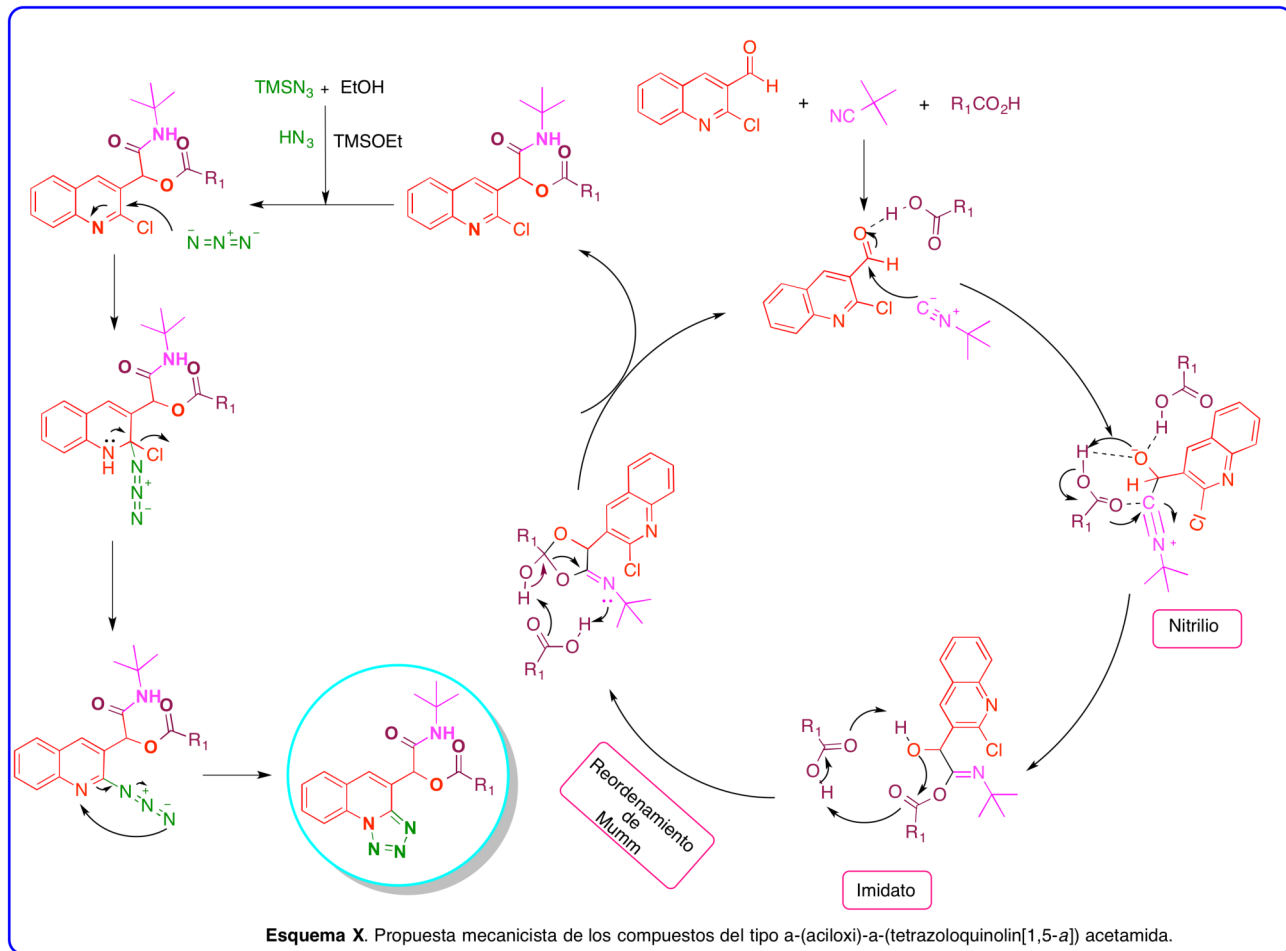


Figura X. Espectro de IR del compuesto **14a**.

Existen dos diferentes vías de mecanismos de reacción para la reacción de Passerini uno iónico (**Esquema X**) que se favorece en solventes polares y otro concertado (**Esquema X**) que se favorece en solventes no polares. Debido a que el solvente empleado en este trabajo de investigación es una mezcla de DCM/H₂O la vía más viable del mecanismo es la iónica y de acuerdo a reportes descritos en la literatura que están basados en cálculos teóricos³² la reacción de Passerini es una reacción organocatalítica en donde una segunda molécula de ácido funciona como catalizador en base a este reporte se propuso el siguiente mecanismo de reacción que consiste inicialmente en la activación del aldehído a través de la protonación del carbonilo, seguido de la adición nucleofílica del isonitrilo para obtener el ion nitrilio (**x**). La adición del carboxilato al ion nitrilio nos da el intermediario imidato (**x**) el cual es estabilizado por una segunda molécula de ácido carboxílico mediante puentes de hidrógeno, seguido de la transferencia de acilo o transposición de Mumm, de este modo la segunda molécula de ácido funciona como catalizador formando un anillo de cinco miembros con enlaces parcialmente covalentes, el cual es fácilmente abierto a través de una transferencia de protón y el rompimiento del enlace C-O para formar el producto final de Passerini (α -(aciloxi)- α -(quinolin-3-il) acetamida). La α -(aciloxi)- α -(quinolin-3-il) acetamida (**x**) formada reacciona en el carbono electrofílico unido al cloro con la azida mediante una reacción de S_NA y posteriormente se da la tautomerización cadena-anillo. La propuesta mecanística se describe en el **Esquema X**.



8. CONCLUSIONES.

La estrategia sintética RMC Passerini/ S_NAr -Tautomería cadena anillo apartir de materiales simples que permitieron la síntesis de los análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida en un proceso en dos etapas.

La estrategia de síntesis desarrollada representa una contribución tanto en la química orgánica como en la química medicinal ya que es la primer síntesis que involucra una reacción de Passerini y una post-transformación para lograr la síntesis de un tetrazol del tipo fused, además las moléculas sintetizadas contienen en su estructura núcleos privilegiados en el área de la química medicinal como lo son la quinolina y el tetrazol, además que contienen el fragmento de la α -aciloxiamida el cual es un bioisómero de los desipéptidos.

Este trabajo representa una contribución a la síntesis de análogos α -aciloxicarboxamidas que contienen un sustituyente complejo en la posición α , lo cual es un campo poco explorado.

El uso de irradiación con US y calentamiento asistido por MW permite una síntesis rápida y eficiente de los análogos de α -(aciloxi)- α -(tetrazoloquinolin[1,5-*a*]) acetamida.