EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN MULTICOMPONENTE (REACCIÓN DE UGI) PARA LA OBTENCIÓN DE PIRROLES, DONDE UNO DE LOS COMPONENTES ES EL AMINOÁCIDO GLICINA, LEUCINA O LISINA

DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL

UNIVERSIDAD DE NARIÑO FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES DEPARTAMENTO DE QUÍMICA SAN JUAN DE PASTO 2016

EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN MULTICOMPONENTE (REACCIÓN DE UGI) PARA LA OBTENCIÓN DE PIRROLES, DONDE UNO DE LOS COMPONENTES ES EL AMINOÁCIDO GLICINA, LEUCINA O LISINA

DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico

Directora

LYNAY SANTACRUZ GUTIÉRREZ Doctora en Química

Co-director

JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ Doctor en Química Orgánica Sintética

UNIVERSIDAD DE NARIÑO FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES DEPARTAMENTO DE QUÍMICA SAN JUAN DE PASTO 2016 Las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1° del acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Concejo Superior de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación

LYNAY SANTACRUZ GUTIÉRREZ Directora

JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ Codirector

SILVIA CRUZ SANCHEZ

Jurado

HENRY INSUASTY INSUASTY

Jurado

San Juan de Pasto, febrero de 2016

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Elsa Carvajal a mi padre Isaías Madroñero y a mi hermano Cristian Madroñero, a quienes jamás encontraré la forma de agradecer por el cariño, comprensión y apoyo brindado. Gracias por que aun estando lejos este último año fueron de gran apoyo durante cada instante

Quiero agradecer a Dario Rodríguez y Oscar Coral no solo por toda la ayuda en estos últimos meses sino por todos los buenos momentos que hemos pasado desde que somos amigos.

Al Dr. Alfredo Vázquez por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, pero sobre todo por su presencia incondicional, sus consejos, sus aportes, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

A la Dra. Lynay Santacruz quien fue la que me postulo para realizar la estancia de investigación en la UNAM.

A mis compañeros del laboratorio 207 gracias por todos esos buenos momentos vividos, durante mi estancia de investigación.

Gracias a la familia Alva Retana por su hospitalidad durante mi estancia en la ciudad de México.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas a través del programa de intercambio estudiantil y brindarme la oportunidad de realizar mi tesis en sus instalaciones

TABLA DE CONTENIDO

		Pág.
	INTRODUCCIÓN	1
1	OBJETIVOS	4
1.1	General	4
1.2	Específicos	4
2	ESTADO DEL ARTE	5
2.1	Reacciones multicomponentes	5
2.1.1	Reacción de Strecker	6
2.1.2	Reacción de Biginelli	7
2.1.3	Reacción de Mannich	8
2.1.4	Reacción de Hantzsch	9
2.2	Reacciones multicomponente basada en Isonitrilos	10
2.2.1	Reacción de Passerini	10
2.2.2	Reacción de Ugi	11
2.2.3	Isonitrilos	13
2.3	Tipos de reacciones multicomponentes	15
2.4	Pirrol	16
2.4.1	Metodologías clásicas de síntesis de pirroles	18
2.4.2	Metodologías basadas en reacciones multicomponente para la síntesis de pirroles	19
3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
3.1	Síntesis de 1-ciclohexenil isonitrilo a partir de ciclohexanona	24
3.2	Síntesis de aductos de Ugi	30

3.2.1	Optimización de la reacción de Ugi con el 1-ciclohexenil isonitrilo	30
3.2.2	Síntesis del aducto de Ugi a partir del 1-ciclohexenil isonitrilo (1), 2-(benciloxi) acetaldehído (2) y ácido dicloroacético (3) variando el componente amino	35
3.2.3	Protección de los aminoácidos glicina leucina y lisina	37
3.2.4	Síntesis de aductos de Ugi derivados de aminoácidos	39
3.3	Síntesis de pirroles a partir de aductos de Ugi	46
3.4	Reacción de Maillard	50
3.4.1	Síntesis de pirroles a partir de la reacción de Maillard	50
4	PARTE EXPERIMENTAL	57
	CONCLUSIONES	61
	RECOMENDACIONES	62
	BIBLIOGRAFÍA	63
	ANEXOS	67

LISTA DE FIGURAS

			pág.
Figura	1	Estructuras del pirrol (9), funebral (10) y pirralina (11)	1
Figura	2	Estructuras de xantocilina, dermadin y axisonitrilo-1	13
Figura	3	Estructuras de la pioluteorina y del ácido nakamúrico	17
Figura	4	Estructuras de la criptolepina y neocriptolepina	17
Figura	5	Espectro IR del copuesto 118	26
Figura	6	Espectro RMN 1H del compuesto 118, 400 MHz, CDCl3	27
Figura	7	Espectro IR del compuesto 1	28
Figura	8	Espectro RMN 1H del compuesto 1-ciclohexenil isonitrilo, 400 MHz, CDCl3	28
Figura	9	Espectro RMN 1H del compuesto 122, 400 MHz, CDCl3	31
Figura	10	Espectro RMN 13C del compuesto 122, 400 MHz, CDCl3	32
Figura	11	Espectro de Masas del compuesto 122	33
Figura	12	Estructura de la lisina	38
Figura	13	Estructuras de los pirroles objetivo	46
Figura	14	Cromatoplaca de la reacción del Esquema 47	47
Figura	15	Estructuras del propiolato de metilo y acetilendicarboxilato de metilo	48
Figura	16	Espectro de RMN 1H del pirrol 156, 400 MHz, CDCl3	52
Figura	17	Espectro de RMN 13C del pirrol 156, 400 MHz, CDCl3	52
Figura	18	Espectrometría de Masas de alta resolución del pirrol 156	53
Figura	19	5-hidroximetil -2-furfural (HMF)	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	1.	Reacción de Strecker	7
Esquema	2.	Síntesis de la Trigonoliimina A	7
Esquema	3.	Reacción multicomponente de Biginelli	8
Esquema	4.	Reacción multicomponente de Mannich	8
Esquema	5.	Reacción de Mannich para la síntesis de compuestos diastereoselectivos	9
Esquema	6.	Reacción multicomponente de Hantzsch	9
Esquema	7.	Reacción de Hantzsch enantioselectiva	10
Esquema	8.	Reacción general de Passerini	10
Esquema	9.	Reacción de Passerini diastereoselectiva	11
Esquema	10.	Reacción general de Ugi	11
Esquema	11.	Mecanismos de la reacción de Ugi	12
Esquema	12.	Síntesis del primer isonitrilo	14
Esquema	13.	Estructuras de resonancia de los isonitrilos	14
Esquema	14.	Síntesis de ß-lactamas a partir de isonitrilos	15
Esquema	15.	Síntesis de pirroles de Knorr	18
Esquema	16.	Síntesis de pirroles de Paal-Knorr	18
Esquema	17.	Síntesis de pirroles de Hantzsch	19
Esquema	18.	Síntesis de pirroles de Trofimov y Barton-Zard	19
Esquema	19.	Síntesis de pirroles a partir de una reacción de Ugi y una posterior cicloadición	20

Esquema	20.	Síntesis de pirroles por reacciones multicomponente	20
Esquema	21.	Síntesis de derivados de pirrol altamente quimioselectiva	21
Esquema	22.	Funcionalización de pirroles por medio de reacciones multicomponentes (U-3CR)	21
Esquema	23.	Síntesis de pirroles por reacciones multicomponentes catalizadas con sales de hierro	22
Esquema	24.	Síntesis de derivados de pirrol en ausencia de catalizador	22
Esquema	25.	Conversiones posibles del aducto de Ugi 110	23
Esquema	26.	Síntesis del 1-Ciclohexenil isonitrilo.45	24
Esquema	27.	Síntesis de N-(1-ciclohexenil) formamida	24
Esquema	28.	Síntesis propuesta para la N-(1-ciclohexenil) formamida	25
Esquema	29.	Síntesis del 1-ciclohexenil isonitrilo	27
Esquema	30.	Metodologías alternas para la síntesis de 1-ciclohexenil isonitrilo	29
Esquema	31.	Síntesis del aducto de Ugi 122	30
Esquema	32.	Síntesis del aducto de Ugi con bencilamina como el componente amino	36
Esquema	33.	Síntesis de dicloroacetato de sodio	36
Esquema	34.	Reacción de Ugi con dicloroacetato de sodio	37
Esquema	35.	Intermediario propuesto para la reacción en Ugi con dicloroacetato de sodio	37
Esquema	36.	Esterificación de los aminoácidos glicina y leucina	38
Esquema	37.	Protección de lisina como éster metílico y el uretano Boc	39
Esquema	38.	Protección de lisina con 9-BBN	39
Esquema	39.	Síntesis del aducto de glicina	39
Esquema	40.	Síntesis del aducto de glicina con ácido dicloroacético	41

Esquema	41.	Síntesis del aducto de leucina	42
Esquema	42.	Síntesis del aducto de leucina con ácido dicloroacético	43
Esquema	43.	Mecanismo de la reacción de Ugi a) ataque del isonitrilo a la imina b) ataque del ácido carboxílico a la imina	43
Esquema	44.	Formación de dicetopiperazinas a partir de aminoácidos	44
Esquema	45.	Síntesis del aducto de lisina	45
Esquema	46.	Síntesis de pirrol derivado del aducto de bencilamina	47
Esquema	47.	Síntesis de la münchnona y su transformación en el pirrol	48
Esquema	48.	Mecanismo para la formación de la münchnona	49
Esquema	49.	Síntesis de pirroles a partir de glucosa y bencilamina	51
Esquema	50.	Mecanismo propuesto para la formación del pirrol	51
Esquema	51.	Síntesis de pirrol a partir de glucosa y glicina	53
Esquema	52.	Síntesis de pirrol a partir de glucosa leucina	53
Esquema	53.	Síntesis de pirrol a partir de glucosa lisina	54
Esquema	54.	Mecanismo propuesto para la formación del HMF	56

LISTA DE TABLAS

			Pág.
tabla	1.	Condiciones probadas para la síntesis de N-(1-ciclohexenil) formamida	25
tabla	2.	Reacción de Ugi a temperatura ambiente	30
tabla	3.	Reacción de Ugi bajo calentamiento por microondas	35
tabla	4.	Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹ H de los aductos de Ugi	40
tabla	5.	Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³ C de los aductos de Ugi	41
tabla	6.	Condiciones de reacción para el aducto de leucina	42
tabla	7.	Condiciones de reacción para el aducto de lisina	45
tabla	8.	Condiciones de reacción para la formación de los derivados de pirrol	49
tabla	9.	Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹ H de los pirroles	54
tabla	10.	Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³ C de los pirroles	54

GLOSARIO

Aducto: Nueva especie química AB formada por combinación de dos entidades moleculares A y B, sin que se produzca ningún cambio en la conectividad en los átomos de las moléculas A y B. Son posibles estequiometrías distintas de 1:1. Pueden formarse aductos intramoleculares entre grupos A y B de una misma molécula. Un aducto es un producto de adicción que se forma, sin pérdidas moleculares, entre las sustancias que se unen.

Diastereoselectividad: es la formación preferente de un estereoisómero sobre todos los posibles. Puede ser parcial, donde la formación de un estereoisómero está favorecida sobre el resto, o puede ser total, cuando sólo se forma un solo estereoisómero de todos los posibles.

Enantioselectividad: La selectividad de una reacción hacia la formación total o parcial de un solo enantiómero e un par de enantiómeros

Münchnona: nombre común adoptado para cierto tipo de compuestos que pueden formar dipolos por el movimiento de cargas a través de tres atomos

Quimioselectvidad: es la preferencia de un reactivo para reaccionar en particular con uno de entre dos o más grupos funcionales diferentes. Cuando se consiguen unas condiciones de reacción que permiten hacer reaccionar exclusivamente un grupo funcional de entre dos o más grupos funcionales distintos, sobre todo cuando estos son de características similares, se denomina que una reacciones es quimioselectiva.

ABREVIATURAS

%	Porcentaje
(Boc) ₂ O	Anhídrido Boc (pirocarbonato Di-tert-butílico)
°C	Grados centígrados
9-BBN	9-Borabiciclo[3.3.1]nonano
AcOEt	Acetato de etilo
anh	Anhidro
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicicloundec-7-eno
DMSO	Dimetilsulfóxido
Exp.	Experimento
h	Hora
Hex	Hexano
IR	Infrarrojo
Ме	Grupo Metilo
min	Minutos
MW	Microondas
EM	Espectrometría de masas
P-3CR	Reacción de Passerini de tres componentes
RMCs	Reacciones multicomponente
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
Т	Temperatura
T3P	Anhídrido 1-propanofosfónico
<i>t</i> -BuOK	Terc-butóxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano
U-3CR	Reacción de Ugi de tres componentes
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
W	Watt

RESUMEN

Este trabajo consistió en la evaluación de la síntesis de pirroles sustituidos en C-2 y C-5 a partir de aductos de Ugi. Los aductos se sintetizaron a partir del 1ciclohexenil isonitrilo (1), el 2-benciloxiacetaldehído (2), el ácido dicloroacético (3), y aminoácidos (glicina, leucina y lisina) 4. El aducto de Ugi 5 se trató con ácido y un dipolarófilo para formar el pirrol correspondiente. Como la reacción de ciclación no fue exitosa los pirroles se obtuvieron por medio de la reacción entre glucosa y aminoácidos catalizada por acido oxálico (Reacción de Maillard). Los productos finales y los intermediarios fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹H) y carbono (RMN ¹³C), espectroscopia de infrarrojo (IR) y Espectrometría de Masas (EM).

ABSTRACT

The present work consisted in the preparation of C-2 and C-5 substituted pyrroles through the cyclization of Ugi adducts prepared from 1-cyclohexenilisonitrile (1), 3-benciloxyacetaldehyde (2), dichloroacetic acid (3) and aminoacids (glycine, leucine and lysine) (4). As the cyclization reaction was unsuccessful, pyrroles were obtained through the reaction between glucose and amino acids with oxalic acid as catalyst (Maillard Reaction). All the intermediates and final products were characterized by proton and carbon Nuclear Magnetic Resonance (1H and 13C NMR), Infrared Spectroscopy (IR) and Mass Spectrometry (EM).

INTRODUCCIÓN

Los pirroles **9** son compuestos heterocíclicos importantes cuyo núcleo se encuentra ampliamente distribuido en productos tanto de origen natural como sintético. Ejemplos de tales compuestos son el funebral **(10)**,¹ compuesto aislado de la planta *Quararibea funebris* que crece en el estado mexicano de Oaxaca y que se utiliza en medicina tradicional como antipirético, antitumoral, para el tratamiento de desórdenes menstruales y como aditivo que da olor y sabor a bebidas tradicionales preparadas con base en chocolate. Otro ejemplo lo constituye la pirralina **(11)**,^{2,3} compuesto que se forma durante procesado de alimentos, o en la degradación de ellos durante el metabolismo mediante la reacción entre hexosas y aminoácidos.⁴ Este tipo de transformaciones ocurre a partir de la degradación de las pastas, frutas o azucares.⁴

Dada la importancia que tienen los derivados del pirrol, como los descritos anteriormente, la búsqueda de nuevas metodologías de síntesis que complementen las ya existentes y que permitan preparar pirroles de una manera sencilla y eficiente es altamente deseable.



Figura 1. Estructuras del pirrol 9, funebral (10) y pirralina (11)

¹ Dong, Y.; Pai, N.; Ablaza, S.; Yu, S.; Bolvig, S.; Forsyth, D.; Le, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2657-2666.

² Ramanakoppa, H. N.; Portero-Otin M.; Monnier, V. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *325*, 152-158.

³Lerche, H.; Pischetsrieder, M.; Severin, T. J. Agric. Food Chem. **2002**, *50*, 2984-2986.

⁴ Ayra, M.; Díaz O. *Rev. Cubana End.* **1999**, *10*, 57-64.

Uno de los objetivos de la síntesis orgánica es permitir la construcción de casi cualquier molécula que provenga de la naturaleza o de nuestra imaginación. Sin embargo, la molécula más pequeña puede significar un gran reto para el químico sintético, ya que la formación de un solo enlace casi siempre requiere controlar la quimio-, regio-, y estereoselectividad de la transformación a utilizar.⁵ A pesar de que se han hecho avances en la planeación y ejecución de un gran número de procesos sintéticos, estos normalmente construyen un enlace a la vez, a excepción de las reacciones pericíclicas, en las cuales se puede construir más de un enlace simultáneamente.

La búsqueda de nuevas reacciones y el diseño e implementación de nuevas metodologías sintéticas constituyen algunos de los aspectos más relevantes de la síntesis orgánica moderna.⁶ Entre esas metodologías, están aquellas que permiten la formación de varios enlaces en una sola operación sintética, como lo son las reacciones multicomponente (RMCs).

Las RMCs se definen como un proceso en el cual tres o más reactivos forman un producto final a través de un mecanismo de reacción unificado. El esqueleto del producto obtenido tiene que estar constituido por la mayoría de los átomos de los reactivos empleados.⁷ Las RMCs presentan muchas ventajas en comparación con las síntesis convencionales, en las cuales el producto final se obtiene utilizando una secuencia multietapa con formación de un solo enlace en cada paso, en contraposición las RMCs son procesos convergentes y por lo tanto muy convenientes en términos de rendimientos globales.⁷ Este tipo de reacciones son conceptualmente procesos one-pot, y requieren por ende solo un workup, un único proceso de purificación, lo que implica considerablemente ahorro de solventes y reactivos. En este aspecto, muchos procesos de este tipo están caracterizados de una excelente economía atómica, y desde un punto de vista teórico, se acercan mucho a los criterios de síntesis ideal.⁸ En los últimos años, las RMCs son una de las estrategias sintéticas que mayor auge han encontrado.⁷ Las RMCs son de gran utilidad en la química medicinal y de materiales, en química de reconocimiento molecular.9

⁵ Green, N. J.; Scherburn, M. S. Aust. J. Chem. **2013**, 66, 267-283.

⁶Burke, M. D.;Schreiber, S. L. angew. Chem. **2004**, 43, 46-58.

⁷ Ugi, I.; Stinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1990**, *7*2, 267-268.

⁸ Dölmling, A. Chem. Rev. 2006, 106, 17-89.

⁹Burke, M. D.; Schreiber, S. L. Angew. Chem. **2004**, 43, 46-58.

Particularmente las RMCs son de gran importancia para explorar nuevas estrategias de la síntesis orientada a la diversidad ^{9,10} y la síntesis orientada a la biología.¹¹

Teniendo en cuenta las ventajas que presentan las RMCs, en el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de aductos de Ugi (reacción de 4 componentes), con el fin de estudiar la conversión de estos en münchnonas, las cuales a través de una reacción de cicloadición dipolar [3+2] podrán ser convertidas en pirroles funcionalizados en las posiciones 2 y 5.

¹⁰ Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chemie.* **2008**, *47*, 48-56.

¹¹ Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol, D.; Rodriguez, J. *ideas in Chemistry and Molecular Sciences;* Wiley-VCH, **2010**; p. 187.

¹² Bonne, D.; Constntieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, *J. Chem A Eur.* **2013**, *19*, 2218-2231.

1. OBJETIVOS

1.1 General

Evaluar la obtención algunos derivados del pirrol a través de RMCs (Reacción de Ugi) a partir de 1-ciclohexenil isonitrilo, 2-benciloxiacetaldehído, ácido dicloroacético, y aminoácidos (glicina, leucina o lisina), cómo método sencillo y eficiente.

1.2 Específicos

- 1) Sintetizar el 1-ciclohexenil isonitrilo
- 2) Ensayar la reacción multicomponente de Ugi utilizando los aminoácidos lisina, glicina y leucina.
- Probar la reacción de cicloadición dipolar [3+2] entre münchnonas derivadas de los aductos de Ugi obtenidos y un dipolarófilo adecuado para la obtención de pirroles 2,5 disustituidos.

Llevar a cabo la caracterización estructural de los intermediarios y productos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) y carbono (RMN ¹³C) y espectrometría de masas (EM).

2. ESTADO DEL ARTE

El surgimiento de la química orgánica como una nueva y poderosa área de las ciencias experimentales le ha brindado a los químicos la posibilidad de acceder a un sin número de compuestos los cuales tienen aplicaciones a nivel industrial, biológico, bioquímico, farmacéutico, etc.¹⁰ La síntesis orgánica ha tenido grandes avances desde sus inicios alrededor del siglo XIX. Actualmente, uno de sus enfoques se encuentra dirigido hacia el diseño y ejecución de metodologías sintéticas enfocadas hacia la obtención de compuestos biológicamente activos. Por esta razón, la búsqueda de nuevas reacciones, el diseño de nuevos reactivos y la implementación de metodologías sintéticas avanzadas constituyen algunos de los aspectos más relevantes de la síntesis orgánica moderna.

En la actualidad, la aplicación de estas herramientas les ha permitido a los químicos sintéticos dar un nuevo impulso a la química orgánica, ya que se ha podido sintetizar moléculas de estructura intrincada con una eficiencia relativamente buena. El concepto de síntesis ideal, en el cual una molécula objetivo es preparada de forma fácil, segura, simple y medioambientalmente aceptable se ve reflejada en los procesos *tamdem,* ya que en una sola operación se puede llegar a la construcción de numerosas moléculas, sin aislar los intermediarios. Esta es la principal razón por la cual numerosos grupos de investigación han dirigido sus estudios aplicando este tipo de metodologías,^{10,12} como por ejemplo, las RMCs.

2.1 Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente se definen como transformaciones donde al menos tres o más reactivos, que son fácilmente asequibles, se combinan entre sí en el mismo matraz de reacción, para generar un producto que incorpora casi todas las partes estructurales de cada uno de ellos, teniendo en cuenta esto las RMCs presentan una alta economía atómica ya que en este tipo de reacciones los subproductos son mínimos debido a que casi todos los átomos de los reactivos están presentes en el producto.⁸

¹² Bonne, D.; Constntieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, *J. Chem A Eur.* **2013**, *19*, 2218-2231.

Generalmente, cuando más de dos reactivos son convertidos en sus productos por una ruta de síntesis habitual, el procedimiento sintético demanda de una serie de reacciones químicas, en las cuales, después de cada fase, el intermediario o el producto parcial deben ser aislados y purificados; es decir, se requieren un mayor número de pasos y un trabajo preparativo más elaborado, lo que resulta en una disminución en el rendimiento total del producto final. De ahí la importancia de las RMCs, las cuales como ya se mencionó, forman un gran número de enlaces en un único paso. Entre las ventajas que presentan las RMCs se encuentran: ahorro de tiempo y costos de producción, economía atómica, facilidad de operación experimental, elevado índice de creación de enlaces, uso de materias primas disponibles en el mercado o bien que puedan ser preparadas de manera sencilla.¹³ teniendo en cuenta que cada componente de las RMCs añade un elemento de diversidad al aducto final, una sola RMCs es capaz de generar un número muy alto de productos, esta consideración suscito un gran interés en el empleo de estos procesos para generar librerías de compuestos de elevada diversidad estructural (típicas de *diversity-oriented synthesis*).¹³

Entre las reacciones multicomponentes más utilizadas se encuentran la reacción de Strecker, reacción de Biginelli, reacción de Mannich, reacción de Hantzsch y las reacciones basadas en isonitrilos como la reacción de Passerini y la reacción de Ugi.⁷

2.1.1 Reacción de Strecker

La reacción de Strecker **(Esquema 1)** reportada por Adolf Strecker en 1850, fue la primera reacción tricomponente que se descubrió. Esta reacción de acoplamiento ocurre entre derivados carbonílicos no enolizables **11**, aminas **12** y una fuente de cianuro **13** para formar α -aminonitrilos **14** (Se utiliza diferentes colores con el fin de resaltar que la mayoría de los átomos de los reactivos están presentes en los productos). Como en el producto final el grupo funcional nitrilo se retiene, este proporciona un punto de partida interesante para su posterior manipulación; por ejemplo, para la formación de α -aminoácidos.¹⁴

¹³ Burke, M. D.; Schreiber S. L. Angew. Chem. **2004**, 43, 46-50.

¹⁴ Strecker, A. Ann. Chem. **1850**, 75, 27-45.



Esquema 1. Reacción de Strecker

Un ejemplo de la aplicación de esta reacción lo reporta Zhao B. y colaboradores¹⁵ (**Esquema 2**), quienes plantean la síntesis de la Trigonoliimina A, a partir de una reacción de Strecker entre la triptamina (15), una cetona 16 y trimetilsilil cianuro (17) para formar el aducto correspondiente 18, el cual mediante una serie de reacciones adicionales generó la Trigonoliimina A (19).



Esquema 2. Síntesis de la Trigonoliimina A

2.1.2 Reacción de Biginelli

Reportada por Pietro Biginelli en 1893 (**Esquema 3**), esta es una reacción de condensación entre benzalaldehído (20), urea (21) y β -cetoésteres 22 para dar dihidropirimidinas funcionalizadas 23. Los compuestos que contienen dihidropirimidina exhiben propiedades anti-bacterianas, anti-inflamatorias y antitumorales.¹⁶

¹⁵ Zhao, B.; Hao, X.; Zhang, J.; Liu, S.; Hao, X. Org. Lett. **2013**, *15*, 528-530.

¹⁶ Pramanik, T.; PAthan, A. H. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2014**, *5*, 444-449.



Esquema 3. Reacción multicomponente de Biginelli

Hace unos años, desde que se descubrieron las propiedades biológicas de las dihidropirimidinas, se han tratado de optimizar las condiciones de reacción para mejorar los rendimientos, además de buscar ampliar el rango de sustratos utilizados. Se ha encontrado que los rendimientos de la reacción de Biginelli generalmente se pueden mejorar utilizando como catalizadores ácidos de Lewis como FeCl₃, InCl₃, CeCl₃.^{17,18}

2.1.3 Reacción de Mannich

La reacción de Mannich (**Esquema 4**) fue descubierta por Carl Mannich in 1912.¹⁹ Esta es una reacción de condensación entre aldehídos no enolizables **24**, derivados de amina **25** y compuestos carbonílicos enolizables **26**, para dar compuestos β -amino carbonílicos **27**, los cuales son bloques de construcción valiosos para la síntesis asimétrica de los agentes farmacéuticos y productos naturales. Además, este tipo de compuestos exhiben un alto potencial como ligantes en catálisis asimétrica.²⁰



Se ha encontrado que los fármacos basados en glicopéptidos tienen propiedades biológicas; por ejemplo, están siendo utilizados para tratar infecciones, el cáncer y en procesos inflamatorios.²¹

¹⁷Lu, J.; Ma, H. Synlett. **2000**, *1*, 63-64.

¹⁸ Muñoz, O.; Juaristi, E. *Arkivoc*, *11*, **2003**, , 16-26.

¹⁹ Mannich, C.; Krösche. Arch. Pharm, **1912**, 250, 647-667.

²⁰ Kleinman, E. F. Comprehensive Organic Synthesis, **1991**, *2*, 893.

²¹ Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7110-7125.

En su búsqueda de medicamentos basados en glicopéptidos para el tratamiento de infecciones bacterianas y virales, Dondoni y colaboradores desarrollaron una reacción **(Esquema 5)** multicomponente de tipo Mannich para la construcción de ácidos β-amino C-glicosilo **31**.²¹



Esquema 5. Reacción de Mannich diastereoselectiva para la síntesis de βaminoácidos

2.1.4 Reacción de Hantzsch

La síntesis de piridinas, descrita en 1881 por Arthur Rudolph Hantzsch, es uno de los métodos más comunes para la síntesis de piridinas sustituidas. La reacción multicomponente de Hantzsch, originalmente implica la ciclocondensación de un aldehído 24, dos equivalentes de β -ceto ésteres 32 y acetato de amonio (33), para construir dihidropiridinas (34), tal como se representa en el **Esquema 6**.²²



Esquema 6. Reacción multicomponente de Hantzsch

Una reacción de tres componentes de tipo Hantzsch asimétrica para la construcción de dihidropiridinas fue desarrollada por Jørgensen y colaboradores, ²³

²² Hantzsch, A.; Liebigs, Ann. Chem. **1882**, 206, 1.

²³ Franke, P. T.; Johansen, R. L.; Bertelsen, S. Jørgensen, K. A. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 216-224.

la cual representa la primera síntesis enantioselectiva en un solo paso para este tipo de compuestos ópticamente activos. La reacción ocurre entre un aldehído α , β -insaturado **35**, β -dicetonas o β -cetoésteres **36** y aminas primarias **37** para dar 1,4-dihidropiridinas **38** como se representa en el **Esquema 7**.



Esquema 7. Reacción de Hantzsch enantioselectiva

2.2 Reacciones multicomponente basada en Isonitrilos

Los isonitrilos juegan un papel clave en la química de las reacciones multicomponente, debido a su capacidad única para reaccionar simultáneamente con nucleófilos y electrófilos. Muchas RMCs que utilizan isonitrilos como material de partida proceden en condiciones suaves y presentan una amplia tolerancia de grupos funcionales. No es sorprendente que los miembros prominentes de esta clase, las reacciones Passerini y Ugi, se encuentran entre las RMCs más utilizadas.⁸

2.2.1 Reacción de Passerini

La reacción de Passerini **(Esquema 8)** de tres componentes (P-3CR) implica la condensación entre isonitrilos **39**, ácidos carboxílicos **40** y aldehídos o cetonas **11** para obtener α -aciloxamidas **41**. Esta reacción se lleva a cabo en disolventes inertes y apróticos, a temperatura ambiente, o incluso por debajo de ella y a altas concentraciones de las materias primas.



Esquema 8. Reacción general de Passerini

Reddy y colaboradores reportaron una reacción de Passerini diastereoselectiva usando ácido benzoico (42), isocianuro de *p*-toluen sulfonil metilo (TosMIC, 43) y varios aldehídos derivados de azúcares. Los productos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (40-90%) y selectividades anti (30-90% de exceso diasteromérico) con respecto al centro quiral existente. Resultados superiores en términos de diastereoselectividad se lograron mediante el uso del aldehído de Garner (44), tal como se representa en el **Esquema 9**.²⁴



Esquema 9. Reacción de Passerini diastereoselectiva

2.2.2 Reacción de Ugi

Sin lugar a dudas, una de las reacciones multicomponente más ampliamente usada es la reacción de Ugi, que ha demostrado ser una herramienta poderosa para la síntesis y descubrimiento de nuevos fármacos. La reacción de cuatro componentes de Ugi (Esquema 10), se describió por primera vez en 1959, y consiste en condensación entre aldehídos 24, aminas 12, isonitrilos 39 y ácidos carboxílicos 40 para lograr formar compuestos peptídicos 46. La reacción de Ugi es la reacción RMCs más estudiada y ampliamente utilizada, resultante del alto grado de diversidad que se puede conseguir por este proceso.



Esquema 10. Reacción general de Ugi

Los principales avances en el ámbito de la reacción de Ugi se han producido alrededor de los últimos 20 años, principalmente debido a la limitada disponibilidad de los isonitrilos.²⁵

²⁴Krishna, P. R.; Dayaker, G.; Reddy, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5977-5980.

²⁵ Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024.

A mediados de la década de 1900, sólo unos pocos isonitrilos estaban disponibles, mientras que hoy en día, aproximadamente 380 isonitrilos están disponibles Desafortunadamente. comercialmente. el desarrollo de versiones estereoselectivas de la reacción de Ugi ha sido difícil, debido al conocimiento incompleto del mecanismo de reacción. A pesar de las similitudes entre las reacciones de Ugi y Passerini, los métodos de estereocontrol no han sido técnicas utilizadas intentos intercambiables. Las en de controlar la enantioselectividad en la reacción de Ugi han incluido catalizadores ácidos de Lewis y auxiliares quirales.²⁶

Hasta la fecha, se han planteado dos mecanismos para esta reacción, como se representa en el **Esquema 11**.²⁷ En ambos mecanismos, como primer paso se da la formación de la imina entre el aldehído **24** y la amina **12**, seguido de la protonación de la imina **47** y **48**. El debate es si el siguiente paso consiste en la introducción del ácido carboxílico a **47** y así el isocianuro **39** reaccione con **50** a través de un mecanismo $S_N 2$, o por otro lado el isocianuro **39** se adiciona a la imina **48**, seguido por la adición de carboxilato **49**.



Esquema 11. Mecanismos de la reacción de Ugi

²⁶ Zhu, J.; Bienaymé, H, Ed. In Multicomponent Reactions. *Wiley-VCH*, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, 7-8.

²⁷ Ugi, I.; Offermann, K. Angew. Chem. **1963**, 2, 624.

Después del descubrimiento de la reacción Passerini y la reacción de Ugi fue que se entendió el potencial de los isonitrilos en la síntesis orgánica y resultó una herramienta eficaz para la preparación de heterociclos. La química de los isonitrilos sigue siendo de interés fundamental en síntesis orgánica.

2.2.3 Isonitrilos

Los isonitrilos o isocianuros son compuestos que se conocen desde el siglo XIX.⁸ Sin embargo, se dejaron de utilizar por mucho tiempo debido a su olor desagradable y además se pensaba que eran extremadamente tóxicos. En la actualidad se ha retomado su uso en las RMCs debido a que presentan un elevado potencial sintético, de gran relevancia para la síntesis orgánica moderna. También se sabe que la toxicidad de los isonitrilos con respecto a otro tipo de compuestos orgánicos es mínima.⁸ Los isonitrilos son uno de los grupos funcionales más extraordinarios, debido a su reactividad y estructura de valencia inusual (los isonitrilos son una clase de compuestos orgánicos estables con un carbono formalmente divalente). La química de isonitrilos se caracteriza por tres propiedades: la acidez α , adición α y la fácil formación de radicales.⁸

La xantocilina **53** fue el primer isonitrilo de origen natural aislado de un cultivo de *Penicillium notatum Westling* descubierto por Rothe en 1950, el cual fue utilizado como antibiótico.²⁸ Por otro lado, el primer ciclopentilisonitrilo llamado dermadin **(54)** fue aislado de *Trichoderma viride* (**Figura 2**), que inhibe el crecimiento de células tumorales *in vitro* pero sin actividad en bacteria como *Klebsiella pneumoniae* o *Staphilococcus aureus in vivo*. El axisonitrilo **(55)** fue el primer isonitrilo descubierto del grupo de los sesquiterpenos, el cual fue aislado de una alga roja marina *Laurencia subopposita*.²⁹



Figura 2. Estructuras de xantocilina, dermadin y axisonitrilo-1

²⁸ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.

En contraste, el primer isonitrilo sintético fue preparado accidentalmente por Lieke en 1859. Inicialmente, Lieke quería obtener un nitrilo a partir de yoduro de alilo **(56)** con cianuro de plata. Sin embargo, como se muestra en el **Esquema 12** lo que sintetizó fue un compuesto con olor penetrante y desagradable, el cual resultó ser un isonitrilo.



Esquema 12. Síntesis del primer isonitrilo

La versatilidad de las RMCs de Ugi se debe a las características del isonitrilo, ya que posee una estructura parecida a los carbenos, con un átomo de carbono divalente. Su estructura electrónica de resonancia puede ser representada como se muestra en el **Esquema 13**. La propiedad sintética más importante de los isonitrilos es su reacción con nucleófilos y electrófilos.³⁰



Esquema 13. Estructuras de resonancia de los isonitrilos

Después del descubrimiento de la reacción Ugi, fue que se explotó el potencial de los isonitrilos en la síntesis orgánica, y esta reacción resultó ser una herramienta eficaz para la preparación de una amplia variedad de heterociclos, por ejemplo la síntesis representada en el **Esquema 14**, la cual permite obtener un compuesto que contiene dos heterociclos: un tiazol y una ß-lactama, mediante la formación de dos enlaces C-N, dos enlaces C-S y un enlace C-C en el mismo matraz a partir del ácido ß-aminotiocarboxílico **60**, el aldehído **61** y el 3-dimetilamino-2 isocianoacrilato **(62)**.³¹

²⁹ Edenborough, M.; Herbert, R. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *55*, 229-245.

³⁰ Tumanov, V.; Mayr H. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 3563–3566.

³¹ Kolb, J.; Beckb, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897–6901.



Esquema 14. Síntesis de ß-lactamas a partir de isonitrilos

La construcción de quimiotecas también ha sido posible gracias a las RMCs y a una subsecuente reacción de ciclación de los aductos correspondientes, convirtiéndose en una herramienta importante para sintetizar una diversidad de heterociclos. Por consiguiente, estas reacciones son suficientemente versátiles y por ello continúa su estudio y aplicación en la síntesis organica.⁸

2.3 Tipos de reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente son una clase importante de procesos denominados "one-pot", es decir, un proceso químico en el que se forman dos o más enlaces bajo las mismas condiciones de reacción. Este tipo de reacciones se han clasificado en tres diferentes tipos.³²

Reacciones multicomponente tipo I: En esta clase de reacciones, se presenta un equilibrio entre todas las subreacciones participantes, incluida la etapa final, en la cual se forma el producto deseado. Este tipo de reacciones habitualmente están constituidas por reacciones de tres componentes (3CRs), donde los reactivos de partida pueden ser amoniaco o aminas, compuestos carbonílicos y compuestos nucleofílicos neutros o aniones de ácidos débiles. Los rendimientos de este tipo de reacciones pueden variar desde cero hasta cien por ciento, dependiendo de cada equilibrio. En la mayoría de los casos, los productos se obtienen como mezclas de intermediarios y/o materias primas. Como ejemplo se tienen la reacción de Strecker o la reacción de Mannich.³²

Reacciones multicomponente tipo II. En esta clase de reacciones, los reactivos y productos intermediarios se encuentran en equilibrio.

³² Hellwing ,M.; Henle, T. *Eur Food Res Technol*, **2012**, *235*, 99-106.

La reacción irreversible ocurre en la etapa final, donde se obtiene el compuesto deseado. Este tipo de reacción tiende a darse con un rendimiento casi cuantitativo, ya que los equilibrios químicos se desplazan hacia los productos, debido al último paso irreversible. Como ejemplo se tienen las reacciones Hantzsch, Biginelli, Bucherer-Bergs, entre otras.¹⁰

Reacciones multicomponente tipo III. Aquí se tiene una serie de reacciones irreversibles, las cuales conllevan a la formación del producto final. En química preparativa existen pocos ejemplos de esta reacción, mientras que en las células muchos productos son formados por RMC bioquímicas. Este tipo de reacciones son catalizadas por enzimas, las cuales son altamente selectivas para evitar la formación de subproductos de tipo III.⁸

2.4 Pirrol

Los pirroles son compuestos heterocíclicos que se encuentran en una amplia variedad de productos naturales por ejemplo en la clorofila, en alcaloides, en aminoácidos y en las porfirinas, entre otros.³³ Las aplicaciones en la industria farmacéutica de compuestos derivados del pirrol se incrementaron cuando se descubrió que poseen actividad anticancerígena, antitumoral, antiinflamatoria y antifúngica.³³ De ahí surge una necesidad de encontrar metodologías sintéticas versátiles y eficientes de estos productos a partir de materias primas accesibles.

A pesar de que el pirrol se aisló por primera vez en 1833, al estudiar los productos generados en la pirolisis de huesos, el interés por el estudio del pirrol nació en el año 1857 cuando se analizaron los productos de degradación de los pigmentos hemo y clorofila.³⁴ El núcleo del pirrol está abundantemente distribuido en la naturaleza, fundamentalmente en forma de sistemas heterocíclicos fusionados, aunque de igual manera también existen algunos productos naturales bioactivos que tienen anillos de pirrol individuales (**Figura 3**). Por ejemplo, la pioluteorina (64), la cual presenta actividad antibacteriana.¹³ También se conoce un grupo de alcaloides "diméricos" que contienen anillos de pirrol e imidazol, como el antibiótico conocido como ácido nakamúrico (65)³⁴.

³³ Tamura, O.; Iyama, N,; Ishibashi H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1475-1480.

³⁴ Olajide, O. A.; Bhatia, H. S.; de Oliveira, A. C. P.; Wright, C. W.; Fiebich, B. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 333-339.



Figura 3. Estructuras de la pioluteorina y del ácido nakamúrico

Los núcleos de pirrol son intermedios sintéticos muy versátiles y además se conocen muchos métodos para transformar estos en otros heterociclos de interés biológico. Por ejemplo, Frontier y colaboradores reportaron un procedimiento que permite transformar un tipo específico de pirroles fusionados en indolizidinas quirales.³⁵ Otro ejemplo realizado por el mismo investigador, donde propone el uso de pirroles como materiales de partida para la síntesis de compuestos heterocíclicos mucho más complejos, como la roseofilina el cual es un antitumoral que se aisló de la *Streptomyces griscovirides*.³⁵

Los sistemas fusionados que contienen anillos de pirrol son de gran importancia, como los alcaloides relacionados con la criptolepina (66) y neocriptolepina (67), los cuales se descubrieron recientemente (Figura 4). Estos compuestos son de gran interés por su actividad antimalárica, además también se comportan como neuroprotectores en las células de neuroblastoma humano.³⁶



Figura 4. Estructuras de la criptolepina y neocriptolepina

³⁵ Jiang, C.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4939-4942.

³⁶ Olajide, O. A.; Bhatia, H. S.; de Oliveira, A. C. P.; Wright, C. W.; Fiebich, B. L. Eur. J. Med. Chem. 2013, 63, 333-339.

Metodologías clásicas de síntesis de pirroles 2.4.1

Los métodos clásicos de síntesis de pirroles son los de Knorr³⁷ (Esquema 15), Paal-Knorr³⁸ y Hantzsch²² Entre estos métodos, el más empleado es el de Knorr, el cual está basado en el tratamiento de α-aminocarbonilos 69 con ß-cetoésteres 71. Las limitaciones de la metodología de Knorr se deben a la predisposición de autocondensación por parte de las α -aminocetonas para dar pirazinas. En la reacción original la α-aminocetona de partida se sintetizó a partir del acetilacetato de etilo, que era también el sustrato de la ciclocondensación, dando como resultado el 2,4-dimetilpirrol-3,5-dicarboxilato de dietilo "pirrol de Knorr" 72.



Esquema 15. Síntesis de pirroles de Knorr

La síntesis de Paal-Knorr (Esquema 16) se da a partir de aminas 12 y compuestos 1,4-dicarbonilicos 73. Este es un procedimiento bien conocido para la síntesis de pirroles 2,5 disustituidos, aunque está metodología se ve limitada por el acceso a los materiales de partida, pero de igual manera sigue siendo muy utilizada en la síntesis de pirroles que tienen un interés biológico.³⁸



Esquema 16. Síntesis de pirroles de Paal-Knorr

La síntesis de Hantzsch (Esquema 17) consiste en la preparación de pirroles sustituidos a partir de β -cetoésteres **76** con α -halocetonas **75** en presencia de amoniaco o aminas primarias.²²

³⁷ Alberola, A.; Ortega, A. G.; Sábada, M. I.; Sañudo, C. Tetrahedron, **1999**, 55, 6555-6566.

³⁸ Laszlo, S.; Visco, L.; Agarwal, L.; Chang, L.; Chin, J.; Croft, G.; Forsyth, A.; Fletcher, D.; Frantz, B.; Hacker, C.; Nalón, W.; Harper, C.; Kostura, M.; O'Neill, E.; Orevillo, C.; Parsons, J.; Rolando, A.; Dalí, Y.; Sidler, K.; O'Keefe, S. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2689-2694.



Esquema 17. Síntesis de pirroles de Hantzsch

Existen otras metodologías para obtener pirroles que utilizan condiciones convencionales que se presentan en el **Esquema 18**. De estas, la más estudiada es la reacción de Barton-Zard, la cual es útil para la síntesis de pirroles que se utilizan como materiales de partida de porfirinas y análogos de ellas.



Esquema 18. Síntesis de pirroles de Trofimov y Barton-Zard

2.4.2 Metodologías basadas en reacciones multicomponente para la síntesis de pirroles

La mayoría de las metodologías sintéticas que utilizan las reacciones multicomponente utilizan isonitrilos como precursor del anillo de pirrol. Por ejemplo, la reacción en medio acido de aductos de Ugi con alquinos que contienen uno o dos grupos aceptores electrónicos (Esquema 19), conlleva a la formación de un intermediario 1,3-oxazolio-5-olato (85) (münchnona) el cual posteriormente
a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar da paso a la formación de pirroles, aunque con rendimientos normalmente inferiores al 50%.³⁹

³⁹ Estévez, V.; Villacampa, M.; Mendéz, J. C. *Chem. Soc, Rev.* **2010**, *39*, 4402-4421.

En la reacción de cicloadición 1,3- dipolar participa una molécula que puefa formar un dipolo 1,3 (Ejemplo la Múnchnona), es decir, un fragmento que forme un dipolo a nivel molecular por deslocalización electrónica a lo largo de 3 átomos.



Esquema 19. Síntesis de pirroles a partir de una reacción de Ugi y una posterior cicloadición

Otro ejemplo de aplicación de este tipo de metodología reside en la reacción entre alcoholes propargílicos **87**, compuestos β -dicarbonílicos **88** y aminas primarias **12** en medio ácido y además en presencia de un catalizador de rutenio. La reacción promovida por rutenio, conduce a pirroles mediante la ciclación de un propargil derivado de un β -enaminoéster o cetona procedente de los tres materiales de partida **(Esquema 20)**⁴⁰.



Esquema 20. Síntesis de pirroles por reacciones multicomponente

⁴⁰ Cadierno, V.; Glimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9973-9981.

Wang y Ji⁴¹ reportaron nuevas reacciones multicomponente quimioselectivas **(Esquema 21)**, las cuales fueron utilizadas para la síntesis de pirroles polisustituidos a partir de isonitrilos, aminas primarias o secundarias y olefinas desactivadas (todos los reactivos eran de bajo costo y fácilmente asequibles). De esta manera, se obtuvieron diversas estructuras con rendimientos de moderados a buenos bajo condiciones suaves de reacción.



Esquema 21. Síntesis de derivados de pirrol altamente quimioselectiva

Recientemente, se ha desarrollado una nueva versión de la reacción de Ugi de tres componentes (U-3CR), donde ocurre un acoplamiento entre el grupo amino y ácido del compuesto **96**, el isonitrilo **97** y el aldehído **98**. Este método proporciona una amplia gama de lactamas con diferentes tamaños de anillo. Por medio de esta metodología, se logró producir derivados de pirrol con buenos rendimientos con alta selectividad **(Esquema 22)**.⁴²



Esquema 22. Funcionalización de pirroles por medio de reacciones multicomponentes (U-3CR)

Maiti y colaboradores⁴³ desarrollaron una estrategia simple para la síntesis de pirroles altamente funcionalizados usando sales de hierro (III) como catalizador. Esta estrategia se basa en reacciones de acoplamiento de cuatro componentes: aminas, compuestos 1,3-dicarbonílicos, aldehídos aromáticos, y nitroalcanos. Esta metodología **(Esquema 23)** proporciona un enfoque alternativo que facilita el acceso a pirroles sustituidos, obteniendo rendimientos moderados por medio de una reacción en tándem en un solo recipiente. En particular, este método es muy barato, sencillo, y amigable con el medio ambiente, en comparación con los métodos existentes.



Esquema 23. Síntesis de pirroles por reacciones multicomponentes catalizadas con sales de hierro

El grupo de investigación de Huang y Shi⁴⁴ propuso un método sencillo para la formación de pirroles sustituidos en ausencia de catalizador, el cual consiste en una reacción de cuatro componentes para la formación de anillos de pirrol a partir de monohidrato arilglioxal, anilina, acetilendicarboxilato, y malononitrilo **(Esquema 24)**.

⁴¹Wang, X.; Xu, X.; Wang, S.; Zhou, W.; Ji, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4246-4265.

⁴² Reddy, O. L.; Kumar, D. A.; Devi, M. L.; Reddy, T. V.; Reddy, B. V. S.; Narender R. *Tetrahedron lett.* **2014**, *55*, 657-661.



Esquema 24. Síntesis de derivados de pirrol en ausencia de catalizador

⁴³ Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 1674-1683.

⁴⁴ Feng, X.; Wang, Q.; Lin, W.; Dou, G. L.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Org. lett.* **2013**, *15*, 2542-2545.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El propósito fundamental de este trabajo fue la síntesis de los aductos de Ugi derivados de aminoácidos (glicina, leucina y lisina), ácido dicloroacético, benciloxiacetaldehído y un isonitrilo convertible; para estudiar la posibilidad de convertirlos en pirroles por medio de una reacción de cicloadición [3+2] con un dipolarófilo adecuado (acrilonitrilo, propiolato de metilo y dimetilacetilendicarboxilato).

En la literatura⁴⁵ se encontró que uno de los isonitrilos convertibles utilizados para la síntesis de aductos de Ugi era el 1-ciclohexenil isonitrilo. Este isonitrilo ha sido llamado como un isonitrilo universal, ya que su uso como uno de los componentes de la reacción de Ugi permite que los aductos correspondientes puedan ser convertidos en una variedad de productos **(Esquema 25)** como lo son N-hidroxycarbamoil **111**, N-alcoxicarbamoil **112**, N-alquilsulfonilcarbamoil **113** y pirroles **114**;⁴⁵ por esta razón, la parte inicial del trabajo experimental fue sintetizar el isonitrilo convertible.



Esquema 25. Conversiones posibles del aducto de Ugi 110

⁴⁵ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574-2583.

3.1 Síntesis de 1-ciclohexenil isonitrilo a partir de ciclohexanona

Robert A. y Thomas K^{45} reportaron en 1996 que el 1-ciclohexenil isonitrilo se puede preparar mediante una serie de reacciones a partir de ciclohexanona como se representa en el **Esquema 26**.



Esquema 26. Síntesis del 1-Ciclohexenil isonitrilo⁴⁵

Siguiendo esta metodología, en el laboratorio se intentó sintetizar el isonitrilo 1. La primera etapa de la ruta sintética, la cual es formar la 1-ciano-1-ciclohexil amina (116) ocurrió con un rendimiento del 87%. A partir de esta, de igual manera se sintetizó la *N*-(1-cianociclohexil) formamida (117) dando un 80% de rendimiento. Desafortunadamente, la síntesis de *N*-(1-ciclohexenil) formamida (118) no fue exitosa bajo la metodología propuesta, por lo tanto no se pudo aislar el isonitrilo deseado. Inicialmente, los problemas se relacionaron con la ciclohexanona (115) (materia prima de partida). Una vez identificado el problema, se intentó la síntesis del isonitrilo, esta vez con ciclohexanona pura, pero nuevamente no se logró aislar el compuesto 118. En el intento de obtener 118, se pensó que de igual manera otro de los causantes del problema era el *terc*-butóxido de potasio (*t*-BuOK). Por lo cual se decidió probar la reacción (Esquema 27) generando el *t*-BuOK *in situ*.



Esquema 27. Síntesis de N-(1-ciclohexenil) formamida

Después de repetir dos veces la reacción, no se logró aislar **153**, al cabo de las 6 horas de reacción solo se aislaba la materia prima, aun cuando la reacción se dejó durante 12 y 24 horas esta no dio resultado. Al no poder sintetizar el intermediario **118** por medio de la metodología propuesta por Robert A. y Thomas K.,⁴⁵ se optó por intentar la síntesis de **118** por medio de otra metodología.

Se planteó entonces la formación de *N*-(1-ciclohexenil) formamida **118** en un solo paso desde la ciclohexanona **115** como se muestra en el **Esquema 28** bajo las condiciones indicadas en la **tabla 1**.



Esquema 28. Síntesis propuesta para la N-(1-ciclohexenil) formamida

Tiempo (h)	Ácido	Disolvente	Rendimiento
6	sulfúrico	tolueno	32%
12	sulfúrico	tolueno	83%
24	sulfúrico	tolueno	83%
12	p-toluensulfónico	tolueno	70%

Esta reacción además de que se obtuvo el compuesto deseado **118** supera a la síntesis propuesta por Robert A. y Thomas K., debido a que se ahorra dos pasos de reacción con lo cual se economiza en el uso de disolventes y reactivos, siendo así amigable con el medio ambiente. Además, la reacción propuesta fue mucho más eficiente en comparación con la metodología de Thomas. El producto **118** fue identificado por medio de la técnica de RMN ¹H.





En el espectro de RMN ¹H del compuesto **118 (Figura 6)** se observaron 3 señales asignadas de la siguiente manera: se asignó dos multipletes en la región alifática los cuales integran para 8 protones cada uno correspondientes a los metilenos del anillo, un singulete en 5.32 ppm que integra para un protón asignado para el protón vinílico, un singulete ancho a 8.05 ppm correspondiente al protón unido directamente al nitrógeno y finalmente se asignó un doblete para el protón del aldehído a 8.36 ppm, el desdoblamiento de este último protón se debe a que la molécula presenta rotámeros.



Figura 6. Espectro RMN¹H del compuesto 118, 400 MHz, CDCl₃

Una vez ya sintetizado **118**, se intentó nuevamente la síntesis de 1-ciclohexenil isonitrilo **(1)** de la manera inicialmente planteada **(Esquema 29)**.⁴⁵



Esquema 29. Síntesis del 1-ciclohexenil isonitrilo

Se logró obtener el compuesto deseado 1, el cual se purificó en columna de sílica desactivada con trietilamina, con un rendimiento del 62% al igual que Thomas.⁴⁵ Inicialmente se tomó un espectro de IR (Figura 7) al crudo de reacción para verificar que esta si estaba ocurriendo (se observa claramente una banda en 2133.60 cm-1 correspondiente a la vibración del enlace $-N^+\equiv C^-$). Además la estructura se caracterizó por RMN ¹H (Figura 8) donde se asignaron las siguientes señales: dos multipletes entre 2.23-2.11 y 1.70-1.58 ppm

correspondientes a los metilenos del anillo y un singulete en 6.03 ppm asignado al protón vinílico.



Figura 7. Espectro IR del compuesto 1

Figura 8. Espectro RMN 1 H del compuesto 1-ciclohexenil isonitrilo, 400 MHz, - CDCl₃



Según lo reportan Robert A. y Thomas K⁴⁵, el 1-ciclohexenil isonitrilo se degrada fácilmente en medio ácido y además es inestable a temperatura ambiente, por lo que una vez preparado debe ser almacenado a -78°C. Debido a que esta temperatura solo se puede alcanzar con una mezcla de hielo seco-acetona, para evitar el gasto diario de hielo seco para mantener el isonitrilo puro y así evitar la degradación del mismo, se decidió prepararlo momento antes de llevar a cabo la reacción de Ugi.

Debido al rendimiento modesto de la reacción para obtener el isonitrilo, se propusieron tres metodologías alternas para optimizar su preparación **(Esquema 30)**. En un primer experimento, se utilizó el anhídrido 1-propanofosfónico (T3P) como agente deshidratante y en otros experimentos se cambió la base 1,4-diazabiciclo [2,2,2]octano (DABCO) por las bases 1,8-Diazabicicloundec-7-eno (DBU) y 2,6-lutidiina. En el primer caso, al utilizar el T3P, al cabo de 6 horas de reacción solo se obtuvo materia prima. En los otros dos casos, al utilizar 2,6-lutidina o 1,8-Diazabicicloundec-7-eno el rendimiento de la reacción fue aún más bajo, por lo cual se decidió seguir sintetizando el isonitrilo utilizando trifosgeno y DABCO.



Esquema 30. Metodologías alternas para la síntesis de 1-ciclohexenil isonitrilo

3.2 Síntesis de aductos de Ugi

3.2.1 Optimización de la reacción de Ugi con el 1-ciclohexenil isonitrilo

Una vez que se obtuvo el 1-ciclohexenil isonitrilo (1) se procedió a llevar a cabo los ensayos de la reacción de Ugi. Con el fin de familiarizarse con esta transformación, y comprobar que el isonitrilo sintetizado funcionaba adecuadamente, en los primeros ensayos para esta reacción se usó el 1-ciclohexenil isonitrilo (1), bencilamina (119), 3-nicotinaldehido (120) y el ácido benzoico (121) como se muestra en el **Esquema 31**.



Esquema 31. Síntesis del aducto de Ugi 122

Inicialmente, la reacción de Ugi se realizó a temperatura ambiente. Además, se probó el efecto de un catalizador **(Tabla 2)**. Al cabo de 24 horas de reacción se logró aislar el producto; sin embargo, el rendimiento fue de 3%. Aun así, se identificó el aducto de Ugi mediante RMN ¹H **(Figura 9)** y RMN ¹³C **(Figura 10)**.

Tiempo	Catalizador	Rendimiento
24h		3%
24h	InCl ₃	9%

Tabla 2. Reacciór	de Ugi a	temperatura	ambiente
-------------------	----------	-------------	----------

El bajo rendimiento se atribuyó a que posiblemente parte del isonitrilo se degradó debido a la acción del ácido benzoico hidrolizándolo a la correspondiente formamida, haciéndola inerte a la reacción de Ugi (no se utilizaron condiciones anhidras).

Figura 9. Espectro RMN¹H del compuesto 122, 400 MHz, CDCl₃



Los protones se asignaron de la siguiente manera: a 8.46 ppm un singulete para el protón 1 del anillo de piridina, a 8.44 ppm un doblete correspondiente al protón 2 de la piridina, en 7.77 ppm un singulete ancho correspondiente al hidrógeno N-H, en la zona de los aromáticos desde 7,45 a 6.97 ppm se encuentran 12 protones de los cuales 2 son del anillo de piridina y 10 de los fenilos, a 5.96 ppm se encuentra el hidrogeno sobre el carbono que une el fragmento proveniente del isonitrilo, el anillo de piridina y el nitrógeno terciario, en 5.47 ppm se observa un singulete para el hidrogeno vinílico, en 4.70 y 4.50 ppm se encuentran los protones bencílicos cada uno como un doblete con una constante de acoplamiento J= 16.5Hz (estos protones se desdoblan entre si debido a que son protones enantioméricos), finalmente en la región alifática se observan dos multipletes entre 2.03-1.96 y 1.60-1.49 ppm correspondientes a los 8 hidrógenos alifáticos provenientes del fragmento del isonitrilo.

Figura 10. Espectro RMN ¹³C del compuesto 122, 400 MHz, CDCl₃



Para el espectro de RMN ¹³C se encontraron 23 picos y se asignaron las señales de la siguiente manera: a 173.5 y 166.5 ppm los carbonilos de las amidas, a 150.7 y 149.6 ppm se encuentran los carbonos del anillo de piridina (marcados como 4 y 5 en la **figura 10**), entre 136.7 y 123.4 se encuentran 11 carbonos aromáticos de los cuales 8 corresponden a los 2 anillos de benceno y 3 carbonos correspondientes al anillo de piridina, el carbono en 114.2 ppm fue asignado al carbono que soporta al protón vinílico, el carbono 6 a 62.9 ppm corresponde al carbono de unión del fragmento proveniente del isonitrilo, el anillo de piridina y el nitrógeno terciario, a 53.0 ppm se encuentran 4 carbonos provenientes del fragmento del isonitrilo.

Además, de la caracterización por RMN ¹H y ¹³C, se comprobó el peso molecular por medio de la técnica de espectrometría de masas, el cual fue de 426 u.m.a. En la **Figura 11**se presentan los fragmentos estructurales correspondientes a algunos de los picos mostrados en el espectro.



Figura 11. Espectro de Masas del compuesto 122

El tricloruro de indio (InCl₃) como catalizador se propuso debido a que este ha sido ampliamente usado en los últimos años en química orgánica, específicamente para acelerar las RMCs. Este catalizador es compatible con una gran variedad de grupos funcionales en varios disolventes orgánicos, además tiene una baja toxicidad y es fácil de manejar.⁴⁶ El InCl₃ actúa cuando se forma la imina, ligándose el Indio al enlace doble C=N aumentando de esta manera la electrofilicidad del carbono, con lo que se favorece el ataque nucleofílico del isonitrilo.⁴⁷

La irradiación por microondas (MW) como fuente de energía (equipo utilizado: CEM Discover SynthesisTM (CEM corp., Matthews, NC.) ha sido muy utilizada en años recientes en síntesis orgánica para la construcción de una gran variedad de compuestos.⁴⁸ Así, algunas reacciones que no se pueden llevar acabo en solución o que pueden transcurrir con bajos rendimientos, pueden ser realizadas con buenos resultados por la radiación de microondas.⁴⁸

⁴⁶ Singh, M. S.; Raghyvanashi, K. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 8683-8697.

⁴⁷ Vázquez, A.; Polindara, L.; Montesinos, M. *Org. BiomoL. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082

⁴⁸ Blackwell, H. E., Org. Biomol. Chem. **2003**, **1**, 1251-1255.

La síntesis química asistida por microondas es una poderosa herramienta que, aplicada a un amplio rango de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación. Así mismo, la aplicación de esta forma de energía dentro de los procesos químicos constituye una interesante oportunidad para desarrollar transformaciones novedosas y concretar reacciones las cuales no tienen lugar bajo condiciones térmicas convencionales.⁴⁹ Estas propiedades de la química asistida con microondas han impulsado a muchos grupos de investigación a aplicar esta técnica de calentamiento dieléctrico en la optimización de procesos sintéticos cotidianos y en la preparación de nuevos compuestos.⁴⁹ Así mismo, reacciones orgánicas tales como los acoplamientos de Suzuki,⁵⁰ los rearreglos de Claisen,⁵¹ las reacciones tipo Mitsunobu,⁵² las adiciones de Michael ⁵³ han sido adaptadas con éxito al uso de microondas.

Teniendo en cuenta esto, con el fin de acortar el tiempo de reacción, se decidió utilizar calentamiento por microondas probando las siguientes condiciones **(Tabla 3)**:

⁴⁹ Hayes, B.; Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light. CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**.

⁵⁰ Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S. *J. Org. Chem.*, **2007**, *7*2, 8987-8989.

⁵¹ Baxendale, I. R.; Lee, A.-I.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc.* **2002**, *1*, 1850-1857.

⁵² Steinreiber, A.; Stadler, A.; Mayer, S. F.; Faber, K.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6283-6286.

⁵³ Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A;. Hosseini, M. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 643-650.

Exp.	Potencia	Т	Tiempo		Rendimiento
	(W)	(°C)	(min)	Catalizador	(%)
1	50	50	30		35
2	50	50	30	InCl₃	73
3	50	50	60		20
4	50	50	60	InCl₃	52
5	50	100	60	InCl₃	70
6	50	100	120	InCl₃	75
7	100	50	30	InCl ₃	72
8	100	100	60	InCl₃	70

Tabla 3. Reacción de Ugi bajo calentamiento por microondas

Con esta serie de experimentos, se optimizaron las condiciones de la reacción de Ugi, donde se demostró que el uso de ácidos de Lewis cataliza la reacción y que junto al uso del calentamiento por microondas elevan considerablemente el rendimiento de esta. Las mejores condiciones de reacción que se encontraron 50 W de potencia, 100°C y 120 min de reacción catalizada por InCl₃ (experimento 6), sin embargo, al observar las condiciones del experimento 2 (50 W de potencia, 50°C y 30 min de reacción catalizada por InCl₃) el rendimiento de la reacción 73% no es significativamente diferente al del experimento 6 el cual fue de 75%, por esta razón se decidió que para la síntesis de los aductos de Ugi restantes se llevarían a cabo bajo las condiciones del experimento 2.

3.2.2 Síntesis del aducto de Ugi a partir del 1-ciclohexenil isonitrilo (1), 2-(benciloxi) acetaldehído (2) y ácido dicloroacético (3) variando el componente amino

Hasta este momento, las condiciones óptimas para la reacción de Ugi involucraban como primer paso la preparación del isonitrilo **1**. Paralelamente, en el vial de reacción de microondas se pone a reaccionar la bencilamina **(119)** (1.2 equiv) y el benciloxiacetaldehído **(2)** (1 equiv) con cantidades catalíticas de tricloruro de indio en 1,5 mL de MeOH y se deja en agitación 10 min. Posteriormente se adiciono el isonitrilo **1** (1 equiv) y el ácido dicloroacético **(3)** (1 equiv); la reacción se lleva a cabo en el equipo de microondas durante 30 min. a 50 W de potencia y 100 °C. **(Esquema 32)**



Esquema 32. Síntesis del aducto de Ugi con bencilamina como el componente amino

El aducto **124**, se identificó mediante RMN ¹H (desplazamientos químicos en la **Tabla 4)** y RMN ¹³C (desplazamientos químicos en la **Tabla 5**). El peso molecular (475 u.m.a.) se comprobó con espectrometría de masas (Anexo 1).

El bajo rendimiento en la obtención del aducto **124**, probablemente es consecuencia de que el isonitrilo **1** se degrada fácilmente en medio acido (ácido dicloroacético), causando así una disminución en el rendimiento de la reacción. Para comprobar esta hipótesis, se planteó llevar a cabo la reacción de Ugi con dicloroacetato de sodio el lugar del ácido, por lo que la sal se sintetizó a partir del ácido dicloroacético (**Esquema 33**).



Esquema 33. Síntesis de dicloroacetato de sodio

La reacción fue casi cuantitativa, por lo que no se purificó la sal. Una vez terminado el tiempo de reacción, se evaporó todo el disolvente a presión reducida, recuperándose un sólido de color blanco, el cual se utilizó directamente en la reacción de Ugi. Una vez obtenido el dicloroacetato de sodio, se probó nuevamente la reacción de Ugi con bencilamina como se muestra en el **Esquema 34**.



Esquema 34. Reacción de Ugi con dicloroacetato de sodio

Como se puede observar, el rendimiento de la reacción es muy bueno en comparación con la reacción que se realizó directamente con el ácido dicloroacético. Con esto se comprueba que efectivamente el ácido en cuestión era el que ocasionaba el bajo rendimiento. De acuerdo al mecanismo de la reacción de Ugi, como se presentó en la sección anterior, se requiere de un ácido prótico para protonar la imina; sin embargo, en la reacción propuesta con el dicloroacetato de sodio (Esquema 35) el mecanismo propuesto es que el InCl₃ se coordina con la imina formando el intermediario equivalente a 48 presentado en el Esquema 11.



Esquema 35. Intermediario propuesto para la reacción en Ugi con dicloroacetato de sodio

3.2.3 Protección de los aminoácido glicina, leucina y lisina

Una vez demostrado que la reacción de Ugi funciona con el 1-ciclohexenil isonitrilo, el benciloxiacetaldehído y el dicloroacetato de sodio, se inició la síntesis de los aductos de Ugi a partir de los aminoácidos glicina, lisina y leucina. Al tener dos grupos funcionales disponibles, los aminoácidos glicina (127) y leucina (129) pueden intervenir en la reacción de Ugi tanto por el grupo amino como por el grupo ácido dando como resultado una mezcla de compuestos. Con el fin de evitar la formación de subproductos y dirigir la reacción de Ugi hacia la formación de aductos donde el aminoácido actúa como el componente amino, se debe proteger el grupo carboxilo haciéndolo inerte a la reacción. De esta manera, la glicina y

leucina previamente se hacen reaccionar con una solución de cloruro de tionilo en metanol para convertirlos en el éster metílico correspondiente **(Esquema 36)**.



Esquema 36. Esterificación de los aminoácidos glicina y leucina

En los dos casos, al final de la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y el semisólido resultante se deja en agitación con AcOEt toda la noche esto con el fin de remover el MeOH y humedad remanente para que precipite el producto deseado. Finalmente, la mezcla se filtra y el sólido (aminoácido esterificado) se seca al vacío. El clorhidrato y se puede usar directamente en la reacción de Ugi liberando la amina *in situ*, o se puede liberar previamente a la reacción.

Para el caso de la lisina **(131, Figura 12)** la cual presenta en su estructura los grupos α -amino y ácido, pero además presenta un grupo amino en su cadena lateral, cualquiera de los tres grupos funcionales pueden intervenir en la reacción de Ugi. En este caso, preferentemente se desea que reaccione el grupo amino de la cadena lateral.



Figura 12. Estructura de la lisina

La protección de este aminoácido no se puede hacer de la misma manera que la glicina o leucina, ya que además de formar el éster metílico tocaría proteger el grupo α -amino; uno de los reactivos utilizados en la protección de este grupo funcional es el anhídrido (Boc)₂O. Sin embargo, la presencia de dos grupos amino en la molécula de lisina, impone restricciones para el uso del grupo protector Boc, ya que ambos grupos NH₂ presentan la misma reactividad **(Esquema 37)**.



Esquema 37. Protección de lisina como éster metílico y el uretano Boc

Para evitar este problema de selectividad en la protección de lisina, se utilizó el 9borabiciclo [3,3,1]-nonano (9-BBN) **(134, Esquema 38)**, para proteger al mismo tiempo el grupo α -NH₂ y el grupo ácido mediante la formación de un oxazoborolidinona.⁵⁴ De esta manera, se obtuvo **172** en 81% de rendimiento la lisina protegida con los grupos α -amino ácido **(135)**.



Esquema 38. Protección de lisina con 9-BBN

3.2.4 Síntesis de aductos de Ugi derivados de aminoácidos

Con los aminoácidos ya protegidos se procedió entonces a llevar a cabo la reacción de Ugi para cada uno de ellos. En un primer intento se realizó la síntesis del aducto de glicina como se muestra en el **Esquema 39**. Para la síntesis de este aducto se llevaron a cabo dos metodologías para liberar el grupo amino del clorhidrato.



Esquema 39. Síntesis del aducto de glicina

⁵⁴ Sánchez, A.; Vázquez, A.; Quintero, E. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1364-1372.

- a) El clorhidrato del aminoácido 128 (1.2 equiv) se suspendió en 5 mL de una solución de bicarbonato de sodio saturada (NaHCO₃) y se extrajo con hex/AcOEt 1:1. Se separaron las fases, y la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ (anh). se concentró al vacío y finalmente el residuo se solubilizó en 0.5mL de MeOH (anh). y se agregó al vial de reacción.
- b) En el vial de reacción, se colocó **128** (1.2 equiv) en 0,5mL de MeOH anh. se agregó trietilamina (1.2 equiv) se agitó por 5 min. y esta solución se puso a reaccionar directamente en la reacción de Ugi.

Al vial de reacción que contenía el aminoácido se adicionó el aldehído **2** (1 equiv) y InCl₃ (2% mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, seguido de la adición del isonitrilo **1** (1 equiv) solubilizado en 1 mL de MeOH y finalmente se adicionó el dicloroacetato de sodio (1 equiv). El porcentaje de rendimiento de las dos metodologías fue 70 y 73% respectivamente. Aunque no hay mucha diferencia entre una y otra ruta, se eligió la metodología *b* debido a que esta evita el paso de extracción, ya que la amina se libera *in situ*. La estructura de los productos se comprobó por RMN ¹H y ¹³C, los desplazamientos de ¹H y ¹³C se encuentran en la **Tabla 4** y **5** respectivamente, el peso molecular se confirmó por espectrometría de masas el cual fue de 475 u.m.a. (Anexo 2).

	Tabla 4. Desplazamientos	químicos	(ppm) de	RMN ¹ H	de los aductos	: de Ugi
--	--------------------------	----------	----------	--------------------	----------------	----------



Aducto	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
124	4.84	7.27	6.04	4.70	4.36	6.13
	S	т	S	т	S	S
136	4.75	8.46	6.11	4.29	4.29	6.32
	S	S	S	m	m	S
140	4.61	7.84	5.99	4.57	4.57	6.28
	т	d	т	т	т	т

Tabla 5. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³C de los aductos de Ugi



Aducto	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	7-C
124	113.8	165.9	59.9	64.9	73.3	67.6	165.8
136	114.3	165.0	62.3	65.3	73.8	67.7	164.7
140	114.6	164.9	64.5	67.7	74.1	73.3	163.7

Por otro lado, con el fin de confirmar que el ácido dicloroacético era el causante del bajo rendimiento en reacciones anteriores, se llevó a cabo la síntesis del aducto de Ugi de glicina esta vez directamente con el ácido dicloroacético y no con su sal, y liberando el aminoácido bajo la metodología "b", usando las mismas condiciones de temperatura, tiempo y potencia **(Esquema 40)**.



Esquema 40. Síntesis del aducto de glicina con ácido dicloroacético

Nuevamente, con esta reacción se confirma que la utilización directa del ácido dicloroacético en la reacción de Ugi disminuye el porcentaje de rendimiento.

Una vez ya obtenido el aducto de Ugi con glicina, se realizó la síntesis del aducto con leucina **(Esquema 41)**.



Esquema 41. Síntesis del aducto de leucina

Se probaron las dos metodologías para liberar el aminoácido:

- a) El clorhidrato del aminoácido (1.2 equiv) se suspendió en 5 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y se extrajo con Hex/AcOEt 1:1. Se separaron las fases, y la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ (anh.) y se concentró al vacío, el residuo se solubilizó en 0.5mL de MeOH (anh.) y se agregó al vial de reacción.
- b) En el vial de reacción, se colocó **130** (1.2 equiv) en 0,5mL de MeOH anh. se agregó trietilamina (1.2 equiv) se agito por 5 min. y esta solución se puso a reaccionar directamente en la reacción de Ugi.

Liberado el aminoácido y solubilizado en metanol, se adicionó el aldehído **2** (1 equiv) y el $InCl_3$ (2% mol), la mezcla se agitó 15 min, se adicionó el isonitrilo **1** (1 equiv) y finalmente el dicloroacetato de sodio (1 equiv). La mezcla se calentó a 50° C y 50 W por 30 min. Sin embargo, bajo estas condiciones el aducto de leucina no se pudo aislar. En el intento de sintetizar el aducto de leucina se probaron diferentes condiciones de temperatura, tiempo y potencia como se muestra en la **Tabla 6**.

Exp.	Potencia	Т	Tiempo	Catalizador	Rendimiento
	(W)	(°C)	(min)		(%)
1	50	50	30 min	InCl ₃	
2	50	50	1 h	InCl ₃	
3	100	100	30 min	InCl ₃	
4	100	100	30 min	InCl ₃	
5		t.a.	24 h	InCl₃	

Tabla 6. Condiciones de reacción para el aducto de leucina

*el exp. 5 se llevó a cabo sin calentamiento por microondas

Nuevamente, después de probar las condiciones anteriores no se logró sintetizar dicho aducto. Una vez terminada la reacción, solo se aísla materia prima. En otro intento para obtener el producto deseado, se probó la reacción utilizando directamente el ácido dicloroacético, sin embargo, el aducto no se logra obtener **(Esquema 42)**.



Esquema 42. Síntesis del aducto de leucina con ácido dicloroacético

Como se mencionó en la sección 2.2.2, el mecanismo de la reacción de Ugi puede tomar dos rutas después de la formación de la imina, es decir, una vez formada la imina por la reacción entre el aminoácido y el aldehído, en la siguiente etapa del mecanismo puede atacar tanto el isonitrilo como el ácido carboxílico como se presenta en el **Esquema 43**.



Esquema 43. Mecanismo de la reacción de Ugi a) ataque del isonitrilo a la imina b) ataque del ácido carboxílico a la imina

Por lo tanto, para la reacción presentada en el **Esquema 42** se plantearon dos metodologías que divergen en la adición de reactivos: una vez liberado el aminoácido se adiciona el aldehído y el $InCl_3$, la mezcla de reacción se deja en agitación 15 min.

- a) Se adiciona el 1-ciclohexenil isonitrilo, se deja en agitación 5 min., se adiciona el ácido dicloroacético. La mezcla se pone en el microondas a 50° C y 50 W por 30 min.
- b) Se adiciona el ácido dicloroacético se deja en agitación 5 min. y se adiciona el 1-ciclohexenil isonitrilo. La mezcla se calienta a 50° C y 50 W por 30 min.

Al finalizar las reacciones, se purificaron por columna y solo se logró aislar materias primas. Una vez más, las metodologías probadas no funcionaron, es decir no se logra obtener el aducto de Ugi. De las reacciones ensayadas para la obtención de este aducto se recupera materia (benciloxiacetaldehído) lo que da indicio a pensar que no se está formando la imina. Una posible explicación para este fenómeno puede ser que el aminoácido se condense antes que pueda reaccionar con el aldehído.

Es bien conocido que los aminoácidos bajo condiciones de catálisis ácida y calentamiento pueden condensarse dando lugar a dicetopiperazinas.⁵⁵ Por lo tanto, una de las hipótesis posibles que se plantearon para explicar que no se formara el aducto es que antes de que el aminoácido reaccione con el aldehído para formar la imina, este se condense para dar su correspondiente dicetopiperazina **(Esquema 44)**. Haciéndolo inerte a la reacción de Ugi. Después de todos los intentos por sintetizar el aducto de leucina, incluso al cambiar condiciones de reacción y orden de adición de reactivos, no fue posible aislar el aducto. Cabe aclarar que para el caso de la formación del aducto de glicina, esta también puede condensarse para formar su dicetopiperazina correspondiente, por lo tanto se agrega 1,2 equivalentes del clorhidrato.





⁵⁵ Perrotta, E.; Altamura, M.; Barani, T.; Bindi S.; Giannotti, D.; Harmat N. J. S.; Nannicini, R.; Maggi, C. A. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 453-460.

Se probó entonces la reacción de Ugi con el aminoácido lisina, bajo las mismas condiciones que se obtuvo el aducto con bencilamina como se muestra en el **Esquema 45.** Cabe aclarar que para este caso no se utilizó trietilamina, ya que el grupo amino se encontraba libre y no como clorhidrato como en el ejemplo de la glicina o leucina; es decir, la lisina protegida se agitó directamente con el benciloxiacetaldehído en 1,5 mL de MeOH durante 15 min. en presencia de tricloruro de indio (2% mol) a temperatura ambiente y posteriormente se adicionó el 1-ciclohexenil isonitrilo y el dicloroacetato de sodio.



Esquema 45. Síntesis del aducto de lisina

El aducto **140**, se identificó mediante RMN ¹H (desplazamientos químicos en la **Tabla 4)** y RMN ¹³C (desplazamientos químicos en la **Tabla 5**). El peso molecular (634 u.m.a.) se comprobó con espectrometría de masas (Anexo 3).En el primer intento de la reacción donde se obtuvo el aducto deseado, el rendimiento tan solo fue del 15%. Una vez más, con el fin de optimizar la reacción, se experimentaron diferentes condiciones de temperatura, potencia y tiempo como se muestra en la **Tabla 7**.

Exp.	Potencia	Т	Tiempo	Catalizador	Rendimiento
	(W)	(°C)	(min)		(%)
1	50	50	30 min	InCl₃	15%
2	50	50	1 h	InCl₃	17%
3	50	100	30 min	InCl₃	15%
4	100	100	30 min	InCl₃	17%
5		t.a.	24 h	InCl₃	

Tabla 7. Condiciones de reacción para el aducto de lisina

*el exp. 5 se llevó a cabo sin calentamiento por microondas

Al probar las diferentes condiciones y no observar un cambio significativo en el rendimiento, se consideró nuevamente alterar el orden de adición de los reactivos. Sin embargo, al probar estas condiciones de igual manera no se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción del **Esquema 45**.

Debido a que la purificación del producto se realizó en sílica gel, la cual tiene un carácter ácido, a la hora de purificar el crudo de reacción en columna, la sílica tiene que ser desactivada, ya que en nuestro grupo de investigación se tenía el precedente que el grupo protector 9-BBN puede ser removido bajo condiciones acidas. Por lo tanto, una vez empacada la columna, se eluyó con una solución al 1% de Et₃N en hexano con el fin de neutralizar la sílica. De esta manera, se logró obtener un porcentaje de rendimiento del 70%, con esto se demuestra que efectivamente la la acides de la sílica estaba afectando el rendimiento de la reacción. Teniendo en cuenta esto se hicieron ensayos para la purificación de los aductos 124 y 136 de los esquemas 35 y 40 respectivamente, sin embargo el rendimiento de estos no se vio afectado.

3.3 Síntesis de pirroles a partir de los aductos de Ugi

El objetivo principal de este trabajo era obtener algunos derivados del pirrol a través de RMCs (Reacción de Ugi) a partir de 1-ciclohexenil isonitrilo, 2benciloxiacetaldehído, ácido dicloroacético, y aminoácidos (glicina, leucina o lisina), cómo método sencillo y eficiente.

Teniendo en cuenta esto, al lograr la cicloadición dipolar [3+2] de las Münchnonas derivadas de los aductos de Ugi con dipolarofilos (acrilonitrilo, propiolato de metilo o Dimetilacetilendicarboxilato), se debería obtener productos como los mostrados en el **Figura 13**.



Figura 13. Estructuras de los pirroles objetivo

Una vez sintetizados los aductos de Ugi, se iniciaron los ensayos para la síntesis de pirroles. Inicialmente, se probó con el aducto de bencilamina (124) y acrilonitrilo (144) como dipolarófilo (Esquema 46). Las condiciones de reacción iniciales fueron basadas en el artículo de Thomas⁴⁵.



Esquema 46. Síntesis de pirrol derivado del aducto de bencilamina

La reacción se probó con ácido clorhídrico concentrado. No obstante, al cabo de 15 minutos mostraba más de 5 productos y conforme avanzó el tiempo, el número de estos iba en aumento y se concluyó entonces que estaba ocurriendo una degradación de las materias primas. Se probó nuevamente la reacción esta vez con HCI (ac) 1N, pero una vez más la reacción presentaba el mismo patrón de degradación.

Se optó entonces por llevar a cabo la reacción con HCI 1N en dietileter, monitoreando su curso cada 30 min. Al cabo de 6 horas, en la placa se observó la desaparición de la materia prima y la aparición de un solo producto como se muestra en la **Figura 14**.



Figura 14. Cromatoplaca de la reacción del Esquema 46

Sin embargo, una vez finalizada la reacción se purificó en columna de sílica gel, se aisló el producto y se le analizo mediante resonancia magnética de protón, desafortunadamente no fue el producto deseado. En el espectro de protón se podía identificar que el aducto de Ugi se había hidrolizado.

Para explicar porque el pirrol no se estaba formando se plantearon dos posibles hipótesis: a) se forma el intermediario (münchnona) pero el dipolarófilo no es suficientemente reactivo para permitir la formación del pirrol, b) no se forma la münchnona debido a que el aducto se está hidrolizando en la parte del isonitrilo **(Esquema 47)**.



Esquema 47. Síntesis de la münchnona y su transformación en el pirrol

Como se tiene el precedente⁴⁵ que los aductos de Ugi dan paso a münchnonas en medio ácido, se asumió que este intermediario se estaba formando. Por lo tanto, para descartar la primera hipótesis que el causante de que no se esté obteniendo el pirrol es el dipolarófilo se optó por usar uno más reactivo, por ejemplo: propiolato de metilo (150) o dimetil acetilendicarboxilato (151) (Figura 15). Las condiciones para este ensayo se muestran en la Tabla 8.



Figura 15. Estructuras del propiolato de metilo y acetilendicarboxilato de metilo

Tiempo	Dipolarófilo	Temperatura	Rendimiento
4h	Dimetilacetilendicarboxilato	Reflujo	
4h	Propiolato de metilo	Reflujo	
4h	Dimetilacetilendicarboxilato	110° C(tubo sellado)	
4h	Propiolato de metilo	110° C(tubo sellado)	

Una vez probadas las reacciones anteriores, solo se obtenía el mismo patrón observado en la **Figura 14**. Con lo cual se demuestra con esta serie de experimentos que bajo estas condiciones el intermediario **(148)** no se estaba formando y por lo tanto, el dipolarófilo no tenía con quien reaccionar para dar paso a la formación del pirrol. Por lo tanto, se descarta la opción "a" del **Esquema 47** la cual era que la münchnona si se estaba formando y que el causante de que no se lleve a cabo la adición era el dipolarófilo.

La otra hipótesis que se planteó para explicar la ausencia del pirrol, es que la münchnona **148** no se forma debido a que en medio ácido la fracción del aducto de Ugi proveniente del isonitrilo se podría estar hidrolizando (Esquema 47 b) dejando un grupo hidroxilo el cual no va a ser un buen grupo saliente para que se dé la ciclación del aducto. Por otra parte, la idea de utilizar el 1-ciclohexenil isonitrilo (1) precisamente es porque este es un buen grupo saliente y permite la formación del intermediario (184) como se muestra en el Esquema 48.



Esquema 48. Mecanismo para la formación de la münchnona

En el transcurso de la investigación, en el mes de junio del presente año Sangho Koo⁵⁶ y colaboradores publicaron un artículo en la revista *The Journal of Organic Chemistry* donde proponen la síntesis de pirroles con estructura similar a la buscada en este trabajo. La síntesis la llevaron a cabo a partir de glucosa y aminas en DMSO (anh.) como disolvente (Reacción de Maillard).

3.4 Reacción de Maillard

Esta sección fue incluida, debido a que los pirroles objetivo del presente trabajo de investigación fueron obtenidos mediante este tipo de reacciones y por lo tanto, es pertinente hacer una breve descripción de esta técnica.

El procesamiento y almacenamiento de alimentos conduce a cambios en las propiedades físicas y químicas, debido a que en este proceso la composición de los ingredientes alimentarios pueden variar debido a un proceso de descomposición. Una de las reacciones principales que ocurren en alimentos es la reacción de Maillard, donde azúcares y cadenas laterales de proteínas *N*-terminales reaccionan para formar una serie de compuestos los cuales proporcionan el aroma, el sabor y apariencia de los alimentos.

La primera etapa de la reacción de Maillard es la formación de bases de Schiff formadas a partir de azucares y residuos de aminoácidos de las proteínas principalmente arginina y lisina. Posteriormente, este producto presenta el reordenamiento de Amadori, el cual puede generar desoxiglucosonas, azúcares de cadena más corta y productos intermediarios como el glioxal y metilglioxal. Estos compuestos dicarbonilo reaccionan con residuos de proteínas para formar una gran variedad de productos entre ellos pirroles.⁵⁷

3.4.1 Síntesis de pirroles a partir de la reacción de Maillard

Siguiendo la metodología Koo⁵⁶, en un primer ensayo se probó la reacción entre glucosa (155) y bencilamina (156) con el fin de familiarizarse con la reacción (Esquema 49), para posteriormente probarla con los aminoácidos.

La reacción se logró reproducir obteniéndose un 40% de rendimiento y el pirrol obtenido se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C y su masa fue comprobada por medio de espectrometría de masas de alta resolución la cual fue de 216.10268 u.m.a. (los desplazamientos para ¹H y ¹³C se presentan en la Tabla 9 y 10 respectivamente).



Esquema 49. Síntesis de pirroles a partir de glucosa y bencilamina

En la **Esquema 50** se presenta el mecanismo propuesto para la síntesis de los pirroles a partir de la reacción entre glucosa y aminas catalizada por ácido oxálico.

⁵⁶ Adhikary, N. D.; Kwon, S.; Chung, W.; Koo, S. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 7693-7701. ⁵⁷ Thorpe, S. R.; Baynes, J. W. *Amino Acids*, **2003**, *25*, 275-281.



Esquema 50. Posible mecanismo de reacción para la formación del pirrol

Los protones se asignaron de la siguiente manera (Figura 16): a 9.48 ppm un singulete que integra para 1H correspondiente al protón del aldehído, entre 7.29-7.18 y 6.98-6.95 ppm se observan dos multipletes asignados para los 5 protones del fenilo, a 6.93 y 6.28 se observan dos dobletes a los hidrógenos del anillo del pirrol los cuales se desdoblan entre sí con una J=4.0, a 5.71 ppm esta un singulete para 2H asignados a hidrógenos bencílicos, a 4.52 ppm un singulete que integra para 2H correspondientes a los hidrógenos del grupo hidroximetilo y finalmente a 2.23 ppm un singulete ancho determinado como el protón del grupo hidroxilo .



Figura 16. Espectro de RMN¹H del pirrol 156, 400 MHz, CDCl₃

Para el espectro de RMN ¹³C (**Figura 17**) se encontró 11 picos y se asignaron las señales de la siguiente manera: a 179.9 el carbonilo del aldehído, 142.3 137.8, 124.5 y 110.8 ppm se asignaron a los carbonos 2, 5, 3 ,4 del anillo de pirrol, a 132.7 ppm se asignó el carbono ipso, a 128.8 y 126.1 ppm se encuentran los carbonos *meta* y *orto* respectivamente del anillo de bencílico, a 56.9 ppm está el carbono del grupo hidroximetil, y finalmente a 48.5 ppm se asignó al carbono bencílico.



Figura 17. Espectro de RMN¹³C del pirrol 156, 400 MHz, CDCl₃

Figura 18. Espectrometría de Masas de alta resolución del pirrol 156

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference	Mass Difference	Possib	le Formula	Unsaturation Number	
Charge number: Element: ¹² C:0	1 100, 1H:0 200, 14	⁴ N:0 2, ¹⁶ O:0 3	Tolerance:3.00(mi	mu)		Unsaturation N	umber:0.0 10.0 (Fraction:Both)	
Data:696 STE-5598 DMO151B1 Sample Name:Dr Vazquez Alfredo/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez/ DART+ Description: Ionization Mode:ESI+ History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 12)							Acquired:10/6/2015 9:09:35 AM Operator:AccuTOF Mass Calibration data:Cal_Peg_600 Created:10/6/2015 11:10:32 AM Created by:AccuTOF	

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
216.10268	781871.63	216.10245	0.23	1.05	12C131H1414N116O2	7.5

Una vez ya obtenido el pirrol **156** se probó la metodología bajo las mismas condiciones de reacción cambiando la bencilamina por los aminoácidos glicina leucina y lisina. El primer ensayo realizado fue con glicina como se muestra en el **Esquema 51**. Como el aminoácido se encuentra en forma de clorhidrato, para
esta reacción al igual que en la reacción de Ugi, el grupo amino tiene que ser liberado, por esta razón se debe adicionar Et_3N .



Esquema 51. Síntesis de pirrol a partir de glucosa y glicina

La reacción se purificó en columna, se aisló el pirrol con un porcentaje de rendimiento del 38% y su estructura se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C (los desplazamientos se muestran en las **Tabla 9 y 10**) y su peso molecular (198.07716 u.m.a.) se comprobó por medio de espectrometría de masas (Anexo 4). Una vez probada la reacción de glucosa con glicina, se probaron las reacciones con la leucina y la lisina (la lisina 157 es comercial) (Esquema 52 y 53).



Esquema 52. Síntesis de pirrol a partir de glucosa leucina



Esquema 53. Síntesis de pirrol a partir de glucosa lisina

Los productos de las reacciones se purificaron en columna de silica gel, donde se obtuvieron rendimientos del 35 % y 30%. La caracterización de los compuestos se llevó a cabo por RMN ¹H y ¹³C (los desplazamientos se muestran en las **Tabla 9** y **10**) Los pesos moleculares de los pirroles derivados de leucina **(142)** y lisina **(143)**

se comprobaron por espectrometría de masas de alta resolución los cuales fueron 254.13940 y 369.20134 u.m.a. respectivamente **(Anexo 5 y 6)**.

Pirrol	оу Прон Н Ř	о <mark>Н Н</mark> он Ř		ON CH R H	°√√√OH Ř
156	9.48	6.93	6.28	5.71	2.23
	S	d	d	S	S
141	9.48	6.92	6.25	5.23	2,64
	S	d	d	S	S
142	9.45	6.96	6.31	4.65	2,17
	S	d	d	т	S
143	9.43	6.80	6.16	4.60	1.84
	S	d	d	S	S

Tabla 9. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN¹H de los pirroles

 Tabla 10. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³C de los pirroles

Pirro I	O H H R	O C OH	HC N R	O CH	O N R	O N R H2
156	179.9	142.3	124.5	110.8	137.8	56.6
141	180.1	141.7	124.3	110.7	132.7	56.4
142	179.3	132.7	125.5	111.3	125.9	57.5
143	179.6	141.8	124.58	110.4	132.5	56.5

Pirroles con estructura similar a los sintetizados en este trabajo, ya se habían sintetizado bajo otras condiciones en los años 1989 y 1992;⁵⁸ sin embargo, el rendimiento no superaba el 4%. De este modo si bien el rendimiento reportado en el presente trabajo para los pirroles **141**, **142** y **143** es modesto, supera al reportado en la literatura.

De las reacciones de los **Esquemas 49, 51, 52 y 53,** además de los pirroles correspondientes, se aisló un mismo producto en los tres ensayos, el cual se identificó por resonancia de protón como el 5-hidroximetil-2-furfural (HMF). Por lo tanto el bajo rendimiento de las reacciones para la obtención de los pirroles se

debe a que la formación de este compite con la formación de HMF (**158, Figura 19**). No obstante, la reacción de formación de HMF a partir de hidratos de carbono como los azucares ha sido bien estudiada ya que este es una materia prima para biocombustibles.⁵⁹



Figura 19. 5-hidroximetil -2-furfural (HMF)

En el **Esquema 54** se presenta el mecanismo propuesto para la formación del subproducto (HMF) de la reacción presentada en el **Esquema 49.**

⁵⁸ Miyata, S.; Monnier, V. *J. Clin. Invest.* **1992**, *89*, 1102-1112,

⁵⁹ Pagán-Torres, Y.; Wang, T.; Gallo, J. M.; Shanks, B.; Dumesic, J. A. *ACS Catal.* **2012**, *6*, 930–934.



Mecanismo 54. Mecanismo propuesto para la formación del HMF

Los esquemas y figuras que no se referenciaron en el trabajo fueron elaborados en esta investigación.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin más purificación. El metanol fue secado sobre magnesio/yodo y almacenado sobre mallas moleculares de 4 Å, el THF se secó sobre benzofenona cetil sódica bajo atmósfera de N₂ previo al uso y el CH₂Cl₂ se secó sobre CaH₂ bajo atmósfera de N₂ y se destiló a previo uso. El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de vidrio recubiertas con sílica gel Kiesel-gel 60 F254, de la marca Macherey-Nagel. Las bandas se visualizaron con luz UV (254 nm), o con ácido fosfomolibdico, o vainillina y permanganato de potasio al 1% p/v. Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas usando un equipo CEM Discover SynthesisTM (CEM corp., Matthews, NC.) con un sistema de vaso-abierto monomodal. Los espectros se obtuvieron usando espectrómetros Agilent MR (400 MHz) y Agilent Unity Inova (300 MHz), empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de IR se obtuvieron con un equipo Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FIR espectrómetro con ATR. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol SX-102a.



N-ciclohexenil) formamida (118). A una mezcla de ciclohexanona (25 g, 254.73 mmol) y formamida (12.62 g, 122.27 mmol) en tolueno (128 mL), en un matraz bola de 500 mL, se adicionó H_2SO_4 concentrado (250 μ L); la mezcla resultante se calentó a reflujo, removiendo el agua formada mediante una

trampa Dean-Stark, por 18 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó agua destilada, se separaron las fases, y la orgánica se lavó con NaCl sat. (3 x 20 mL); se concentró a presión reducida y el residuo sólido de cristalizó en hexano produciendo un sólido amarillo (83%).



1-ciclohexenil isonitrilo (1). Una solución de trifosgeno (10 mg, 0.03 mmol) en CH_2CI_2 anhidro (1.2 mL) se adicionó gota a gota a una disolución de formamida **(118)** (40 mg, 0.32 mmol) y DABCO (108 mg, 0.96 mmol) en CH_2CI_2 anhidro (2 mL) en un matraz bola de 5 mL adaptado con atmósfera de N₂, a 0°C. La

mezcla de reacción se agito por 30 min. a esa temperatura. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se vertió la mezcla de reacción en una solución de ácido cítrico 0.5 M (2.5

mL), se extrajo con CH_2CI_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y purificaron usando una columna cromatográfica flash (SiO₂, Hexano/AcOEt 9:1) neutralizada con Et₃N, obteniendo un aceite amarillo oloroso con un rendimiento del 62%.

Procedimiento general para los aductos de Ugi

Se preparó una solución del aldehído (1 equiv), amina (1,2 equiv) e $InCl_3$ (2 mol %) en metanol (1.5 mL). Esta solución se deja en agitación durante 10 min, y luego se añadió el isonitrilo (1 equiv) y el ácido (1 equiv). La solución se calentó en un vial a 50 ° C bajo irradiación de microondas (50 W) durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en silica gel.



N-bencil-N-(2-(1-ciclohexenilamino)-2-oxo-1-(3piridinil)etil)benzamida (122). Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 73% obteniéndose un sólido color blanco después de purificación.



2-(*N*-bencil-2,2-dicloroacetamido)-3-(benciloxi)-*N*-(1-ciclohexenil)propanamida. Usando el procedimiento general (cambiando el ácido dicloroacético por el dicloroacetato de sodio), este compuesto se obtuvo como un rendimiento del 76% obteniéndose un aceite color amarillo después de

purificación.



N-(3-(benciloxi)-1-(ciclohexenlamino)-1oxopropan-2-il)-*N*-(2,2-dicloroacetil)glicinato de metilo (136). En un vial de reacción para microondas se mezcló el clorhidrato de glicinato de metilo (1.2 equiv) y trietilamina (1.2 equiv) en MeOH anh (1 mL) se adicionó el benciloxiacetaldehído se dejó en agitación 10 min. y se siguió con el

procedimiento general, utilizando dicloroacetato de sodio en lugar del ácido

dicloroacético. Este compuesto se obtuvo como un rendimiento del 73% obteniéndose un aceite color amarillo después de purificación.



3-(benciloxi)-*N*-(ciclohexenil)-2-(2,2-dichloro-*N*-(4-(5'-oxo-9l4-boraspiro [biciclo[3.3.1] nonane-9,2'-[1,3,2] oxazoborolidinin]) butil)acetamido) propanamida (140). Usando el procedimiento general utilizando dicloroacetato de sodio en lugar del ácido dicloroacético, este compuesto se obtuvo como un rendimiento del 70% obteniéndose un sólido color blanco (la purificación de este compuesto fue utilizando silica gel desactivada con una solución de trietilamina al 1% en hexano).



1-Bencil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (156). A una solución de glucosa (360 mg, 2 mmol) en DMSO anh. (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó bencilamina (218 μ L, 2 mmol) y ácido oxálico (198 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90° C por 30 min., se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H₂O (5 mL).

Se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de silica gel eluyendo con Hex/AcOEt 7:3. Se obtuvieron 86mg de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 40%.



2-(2-Formil-5-(hidroximetil)-1-pirrol-1-il)acetato de metilo (141). A una solución de glucosa (360 mg, 2 mmol) y clorhidrato de glicina (250.89 mg, 2mmol) en DMSO anh. (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó trietilamina (279 μ L, 2 mmol) y ácido oxálico (180 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90° C por 30 min.,

se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H_2O (5 mL). Se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua y NaCl (sat.), se secó sobre Na_2SO_4 (anh.) y se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante columna de silica gel eluyendo con Hex/AcOEt 1:1. Se obtuvieron 150 mg de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 38%.



2-(2-Formil-5-(hidroximetil)-1-pirrol-1-il)-4metilpentanoato de metilo (142). A una solución de glucosa (360 mg, 2 mmol) y clorhidrato de D-leucina (290 mg, 2mmol) en DMSO anh. (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó trietilamina (279 μ L, 2 mmol) y ácido oxálico (180 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a

90° C por 30 min., se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H_2O (5 mL). Se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de silica gel eluyendo con Hex/AcOEt 1:1. Se obtuvieron 82 mg de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 35%.



Metil-2-((t-butoxicarbonil)amino)-6-(2-formil-5-

(hidroximetil)ciclopenta-2,4-dien-1-il)hexanoato (143). A una solución de glucosa (73.7 mg, 40.9 μ mol) y lisina protegida (comercial) (100 mg, 40.9 μ mol) en DMSO anh. (0.3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó el ácido oxálico (36.9 mg, 40.9 μ mol). La mezcla resultante se calentó a 90° C por 30 min., se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H₂O (5 mL). Se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron

con agua y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 (anh.) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de silica gel eluyendo con Hex/AcOEt 3:7. Se obtuvieron 45 mg de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 30%.

CONCLUSIONES

- Se logró la obtención del 1-ciclohexenil isonitrilo con un 62% de rendimiento en tan solo 2 pasos de reacción, usando ciclohexanona como materia prima.
- Se comprobó la reactividad del isonitrilo 1 en la reacción multicomponente de Ugi, ensayando inicialmente con bencilamina (119), 3-nicotinaldehído (120) y ácido benzoico (121). Se encontró que las mejores condiciones para la reacción fueron: calentamiento por microondas a 50° C, 50 W de potencia por 30 min. de reacción, en un equipo CEM Discover SynthesisTM. El aducto de Ugi se obtuvo con un rendimiento del 73%.
- Se demostró que la reacción de Ugi puede llevarse a cabo con el 1ciclohexenil isonitrilo (1), el benciloxiacetaldehido (2), la sal derivada del ácido dicloroácetico (3) y aminas (bencilamina, éster metílico de glicina y 9-BBN-lisina) en presencia de InCl₃ como catalizador. Mediante esta metodología, se logró obtener los aductos 159, 173 y 177. Además se obtuvo un aducto de Ugi 158 derivado del isonitrilo 1, 3-nicotinaldehído, ácido benzoico y bencilamina. Cabe resaltar que cada uno de ellos es un compuesto nuevo, es decir estos aún no ha sido reportado en la literatura.
- Se estudió la transformación de los aductos de Ugi en las münchnonas correspondientes y su posterior transformación en pirroles mediante reacciones de cicloadición dipolar [3+2]; sin embargo, esta no sucedió con éxito, posiblemente debido a que el fragmento del isonitrilo se hidroliza antes de que se lleve a cabo la formación de las münchnonas.
- Se desarrolló un método de síntesis práctico, para la obtención de 5hidroximetil -2-carbaldehyde pirroles *N* sustituidos en un solo recipiente de reacción a partir a partir de materias primas comerciales como glucosa, ácido oxálico y aminoácidos. Las condiciones de reacción fueron calentamiento a 90 ° C durante 30 min. en DMSO anh. los productos se obtuvieron en rendimientos del 30 al 40%. Los pirroles 141, 142 y 143 que se sintetizaron en el presente trabajo son compuestos que no se han reportado en la literatura.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar los estudios de la ciclación de los aductos de Ugi (formación de münchnonas) y su reacción con dipolarófilos catalizada por ácidos de Lewis, para formar los pirroles de estructura general **183**.



- Estudiar la síntesis de aductos de Ugi a partir de otros isonitrilos convertibles, los cuales permitan la formación de la Münchnona, para así poder realizar la reacción de la cicloadición 1,3-dipolar con dipolarofilos como propiolato de metilo, Dimetilacetilendicarboxilato o acrilonitrilo.
- Se recomienda realizar Resonancia Magnética Nuclear bidimensional para los productos finales obtenidos, para realizar la asignación de las estructuras sin lugar a dudas.

BIBLIOGRAFÍA

Adhikary, N. D.; Kwon, S.; Chung, W.; Koo, S. J. Org. Chem. 2015, 80, 7693-7701.

Alberola, A.; Ortega, A. G.; Sábada, M. I.; Sañudo, C. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6555-6566.

Ayra, M.; Díaz O. Rev. Cubana End. 1999, 10, 57-64.

Baxendale, I. R.; Lee, A.-I.; Ley, S. V. J. Chem. Soc. 2002, 1, 1850-1857.

Blackwell, H. E., Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 1251-1255.

Bonne, D.; Constntieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. Chem A Eur. 2013, 19, 2218-2231.

Burke, M. D.; Schreiber S. L. Angew. Chem. 2004, 43, 46-50.

Cadierno, V.; Glimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9973-9981.Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol, D.; Rodriguez, J. *ideas in Chemistry and Molecular Sciences;* Wiley-VCH, **2010**; p. 187.

Dölmling, A. Chem. Rev. 2006, 106, 17-89.

Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. Chem. Eur. J. 2005, 11, 7110-7125.

Dong, Y.; Pai, N. N.; Ablaza, S. L.; Yu, S. X.; Bolvig, S.; Forsyth, D. A.; Le Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2657-2666.

Edenborough, M.; Herbert, R. Nat. Prod. Rep. 1988, 55, 229-245.

Estévez, V.; Villacampa, M.; Mendéz, J. C. Chem. Soc, Rev. 2010, 39, 4402-4421.

Feng, X.; Wang, Q.; Lin, W.; Dou, G. L.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. Org. lett. **2013**, 15, 2542-2545.

Franke, P. T.; Johansen, R. L.; Bertelsen, S. Jørgensen, K. A. Chem. Asian J. **2008**, *3*, 216-224.

Green, N. J.; Scherburn, M. S. Aust. J. Chem. 2013, 66, 267-283.

Hantzsch, A.; Liebigs, Ann. Chem. 1882, 206, 1-7.

Hayes, B.; Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light. CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**.

Hellwing ,M.; Henle, T. Eur Food Res Technol, 2012, 235, 99-106.

Jiang, C.; Frontier, A. J. Org. Lett. 2007, 9, 4939-4942.

Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2574-2583.

Kleinman, E. F. Comprehensive Organic Synthesis, **1991**, *2*, 893.

Kolb, J.; Beckb, B.; Dömling, A. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6897–6901.

Krishna, P. R.; Dayaker, G.; Reddy, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5977-5980.

Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. Org. Lett. 2003, 5, 4021-4024.

Laszlo, S.E.; Visco, L.; Agarwal, L.; Chang, L.; Chin, J.; Croft, G.; Forsyth, A.; Fletc her, D.; Frantz, B.; Hacker, C.; Nalón, W.; Harper, C.; Kostura, M.; Li, B.; Luell, S.; MacCoss, M.; Mantlo, N.; O'Neill, E. A.; Orevillo, C.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando , A.; Dalí, Y.; Sidler, K.; O'Keefe, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2689-2694.

Lerche, H.; Pischetsrieder, M.; Severin, T. J. Agric. Food Chem. 2002, 50, 2984-2986.

Lu, J.; Ma, H. Synlett. 2000, 1, 63-64.

Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. J. Org. Chem. 2010, 75, 1674-1683.

Mannich, C.; Krösche. Arch. Pharm, 1912, 250, 647-667.

Miyata, S.; Monnier, V. J. Clin. Invest. 1992, 89, 1102-1112.

Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A;. Hosseini, M. Synth. Commun., **2000**, *30*, 643-650.

Muñoz, O.; Juaristi, E. Arkivoc, 11, 2003, 16-26.

Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. Angew. Chemie. 2008, 47, 48-56.

Olajide, O. A.; Bhatia, H. S.; de Oliveira, A. C. P.; Wright, C. W.; Fiebich, B. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 333-339.

Olajide, O. A.; Bhatia, H. S.; de Oliveira, A. C. P.; Wright, C. W.; Fiebich, B. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 333-339.

Pagán-Torres, Y.; Wang, T.; Gallo, J. M.; Shanks, B.; Dumesic, J. A. ACS Catal. **2012**, *6*, 930–934.

Perrotta, E.; Altamura, M.; Barani, T.; Bindi S.; Giannotti, D.; Harmat N. J. S.; Nannicini, R.; Maggi, C. A. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 453-460.

Pramanik, T.; PAthan, A. H. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014, 5, 444-449.

Ramanakoppa, H. N.; Portero-Otin M.; Monnier, V. M. Arch. Biochem. Biophys. **1996**, 325, 152-158.

Reddy, O. L.; Kumar, D. A.; Devi, M. L.; Reddy, T. V.; Reddy, B. V. S.; Narender R. *Tetrahedron lett.* **2014**, *55*, 657-661.

Sánchez, A.; Vázquez, A.; Quintero, E. Synthesis, 2013, 45, 1364-1372.

Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S. J. Org. Chem., **2007**, *72*, 8987-8989.

Singh, M. S.; Raghyvanashi, K. Tetrahedron. 2012, 68, 8683-8697.

Steinreiber, A.; Stadler, A.; Mayer, S. F.; Faber, K.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *4*2, 6283-6286.

Strecker, A. Ann. Chem. 1850, 75, 27-45.

Tamura, O.; Iyama, N.; Ishibashi H. J. Org. Chem. 2004, 69, 1475-1480.

Thorpe, S. R.; Baynes, J. W. Amino Acids, 2003, 25, 275-281.

Tumanov, V.; Mayr H. Angew. Chem. 2007, 46, 3563-3566.

Ugi, I.; Offermann, K. Angew. Chem. 1963, 2, 624.

Ugi, I.; Stinbruckner, C. Angew. Chem. 1990, 72, 267-268.

Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.

Vázquez, A.; Polindara, L.; Montesinos, M. Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 7068-7082.

Wang, X.; Xu, X.; Wang, S.; Zhou, W.; Ji, S. Org. Lett. 2013, 15, 4246-4265.

Zhao, B.; Hao, X.; Zhang, J.; Liu, S.; Hao, X. Org. Lett. 2013, 15, 528-530.

Zhu, J.; Bienaymé, H, Ed. In Multicomponent Reactions. *Wiley-VCH*, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, 7-8.

Anexo 1.

Espectro de RMN ¹H del aducto **124**, 400 MHz, CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C del aducto **124**, 400 MHz, CDCl₃



Espectro de Masas del aducto 124



Espectro de IR del aducto 124



Anexo 2.

Espectro de RMN ¹H del aducto **136**, 400 MHz, CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C del aducto **136**, 400 MHz, CDCl₃





Anexo 3.

71



Espectro de RMN ¹H del aducto **140**, 400 MHz, CDCl₃

Espectro de RMN ¹³C del aducto **140**, 400 MHz, CDCl₃



Espectrometría de Masas de alta resolución del aducto 140

```
Data : Dr Alfredo Vazquez032
                            Date : 05-Oct-2015 18:13
Instrument : MStation
Sample : 712 STE-5601 DM0148B3
Note : -
Inlet : Direct
              Ion Mode : FAB+
RT : 3.59 min
              Scan#: (31.61)
Elements : C 35/0, H 49/0, Cl 3/0, N 4/0, O 6/0, B 2/0
Mass Tolerance
               : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 12.0
       Observed m/z
                            Ints
          634.2988
                             6.06
                                                                C
                                                                                                         В
        Estimated m/z
                               Err[ppm / mmu] U.S.
                                                                        н
                                                                               CI
                                                                                        Ν
                                                                                                 0
                               +0.3 / +0.2 10.5
          634.2986
                                                              32
                                                                       47
                                                                                2
                                                                                         3
                                                                                                 5
                                                                                                         1
     1
```

Espectro de IR del aducto 140



_____ c:pel_data/spectra/q, organica/alfredo vazquez/diego madroñero/dm0148b.asc

Anexo 4.



Espectro de RMN ¹H del pirrol **141**, 400 MHz, CDCl₃

Espectro de RMN ¹³C del pirrol **141**, 400 MHz, CDCl₃



Espectrometría de Masas de alta resolución del pirrol 141



Espectro de IR del pirrol 141



Anexo 5.





Espectro de RMN ¹³C del pirrol **142**, 400 MHz, CDCl₃



Espectrometría de Masas de alta resolución del pirrol 142



Espectro de IR del pirrol 142



Anexo 6.



Espectro de RMN ¹H del pirrol **143**, 400 MHz, CDCl₃

Espectro de RMN ¹³C del pirrol **143**, 400 MHz, CDCl₃



Espectrometría de Masas de alta resolución del pirrol 143



Espectro de IR del pirrol 143

