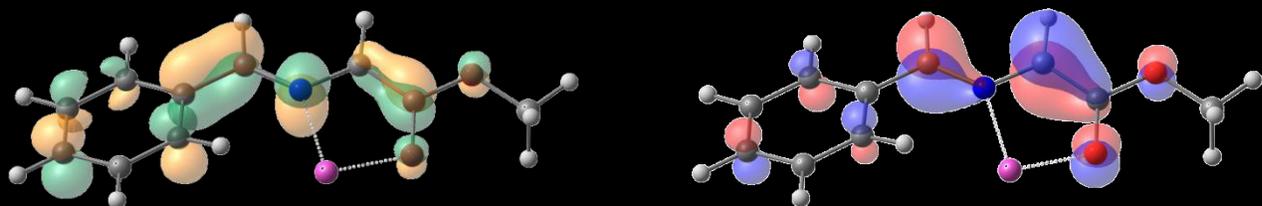
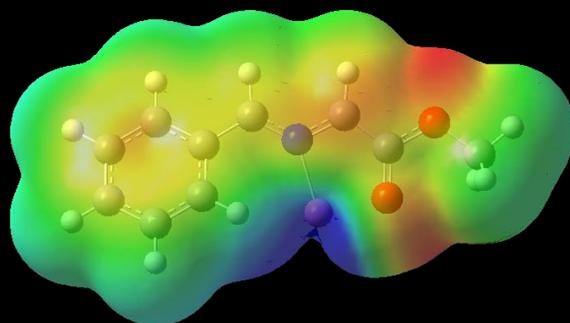




UNIVERSIDAD  
DE GUANAJUATO



**ESTUDIO DE REACTIVIDAD DE  
COMPLEJOS ALQUINIL CARBENOS  
TIPO FISCHER FRENTE A  
DIFERENTES DIPOLOS**



**TESIS DOCTORAL**  
**FABIOLA NOEMÍ DE LA CRUZ DURÁN**  
Guanajuato, 2016





# Universidad de Guanajuato

CAMPUS GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

## **ESTUDIO DE REACTIVIDAD DE COMPLEJOS ALQUINIL CARBENOS TIPO FISCHER FRENTE A DIFERENTES DIPOLOS**

T E S I S

Para obtener el grado de

**DOCTORA EN QUÍMICA**

Presenta:

**Q. FABIOLA NOEMÍ DE LA CRUZ DURÁN**

Director de Tesis:

**Dr. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ GUEVARA**

Co-Director de Tesis:

**Dr. JOSÉ FRANCISCO DELGADO REYES**

Guanajuato, Guanajuato, septiembre de 2016





Universidad de Guanajuato  
Campus Guanajuato  
División de Ciencias Naturales y Exactas

---

ASUNTO: APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

A quien corresponda.

Por este medio, informo que el trabajo de tesis intitulada; ***“ESTUDIO DE REACTIVIDAD DE COMPLEJOS ALQUINIL CARBENOS TIPO FISCHER FRENTE A DIFERENTES DIPOLOS”***, fue realizado y concluido satisfactoriamente por la C. Fabiola Noemí de la Cruz Durán.

Asimismo, se declara que el trabajo fue realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la DNCyE de la Universidad de Guanajuato, que es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que exige la línea de investigación por lo que se responsabiliza de su autenticidad.

Para los fines administrativos que al interesado convengan, se extiende la presente.

A T E N T A M E N T E

*“La verdad Os Hará libres”*

---

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara  
Profesor-Investigador  
Director de Tesis





Ciudad de México, 29 de agosto de 2016

**Dra. ESTHELA RAMOS RAMÍREZ**  
COORDINADORA DEL POSGRADO EN QUÍMICA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS  
CAMPUS GUANAJUATO  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
P R E S E N T E

Por medio de la presente, el que suscribe, profesor de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, me permito informar que, después de haber leído el manuscrito de tesis *"Estudio de Reactividad de Complejos Alquil Carbenos Tipo Fischer Frente a Diferentes Dipolos"* de la estudiante de doctorado Fabiola Noemí de la Cruz Durán, no tengo inconveniente en que defienda su tesis en la fecha que se estipule. Cabe señalar que la tesis cumple con los requisitos de calidad necesarios para la obtención del grado.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

*Francisco Delgado R*

---

**Dr. José Francisco Delgado Reyes**  
Profesor-Investigador de la  
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas



El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, bajo la dirección del **Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara** y del **Dr. José Francisco Delgado Reyes**, con el financiamiento de proyectos de investigación CONACyT (proyectos 241803 y 260373) y de la Dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado (DAIP) de la UG (apoyo 811/2016). Asimismo, con el apoyo económico de la beca otorgada por el CONACyT (366790) con registro de becario (246350) y con el complemento de la beca DAIP de la UG.

También se realizó en el Institut für Anorganische Chemie, en la Universität Würzburg, en Alemania, bajo la dirección del **Prof. Dr. Holger Braunschweig**, con el financiamiento de la beca mixta del CONACyT (apoyo 290842), por el Programa de Apoyo a los Programas de Posgrado, Modalidad B, del DAIP de la UG y por la Rectoría del Campus Guanajuato (833/RCG/R/14).



La presente tesis doctoral ha sido dirigida por el *Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara* y por el *Dr. Francisco Delgado Reyes*, a quienes les agradezco sincera y profundamente el apoyo y la confianza otorgada en mí a través de los años. Durante todo el trayecto me han transmitido conocimiento y enseñanzas tanto académicas como de vida; las cuales, me han nutrido para mi desarrollo profesional y personal. No existen palabras por el ánimo, el esfuerzo y la enseñanza desde la licenciatura que se ha venido cultivando. Simplemente ¡MUCHAS GRACIAS!

Agradezco a los profesores miembros del jurado: *Dr. Manuel Velázquez Ponce*, *Dr. Jorge Albino López Jiménez*, *Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez*, *Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa*, *Dr. Carlos González Romero* y al *Dr. David Cruz Cruz*, por el tiempo dedicado para las observaciones y las correcciones a la presente tesis doctoral.

Agradezco al *Dr. Marcos Flores Álamo* por el apoyo en la obtención de las difracciones de rayos X presentes en la tesis. Al *Dr. Óscar Jiménez Halla* por su apoyo con la estancia realizada en Alemania. Al laboratorio Nacional de Espectroscopía Molecular de la Universidad de Guanajuato por los espectros de masas de alta resolución.

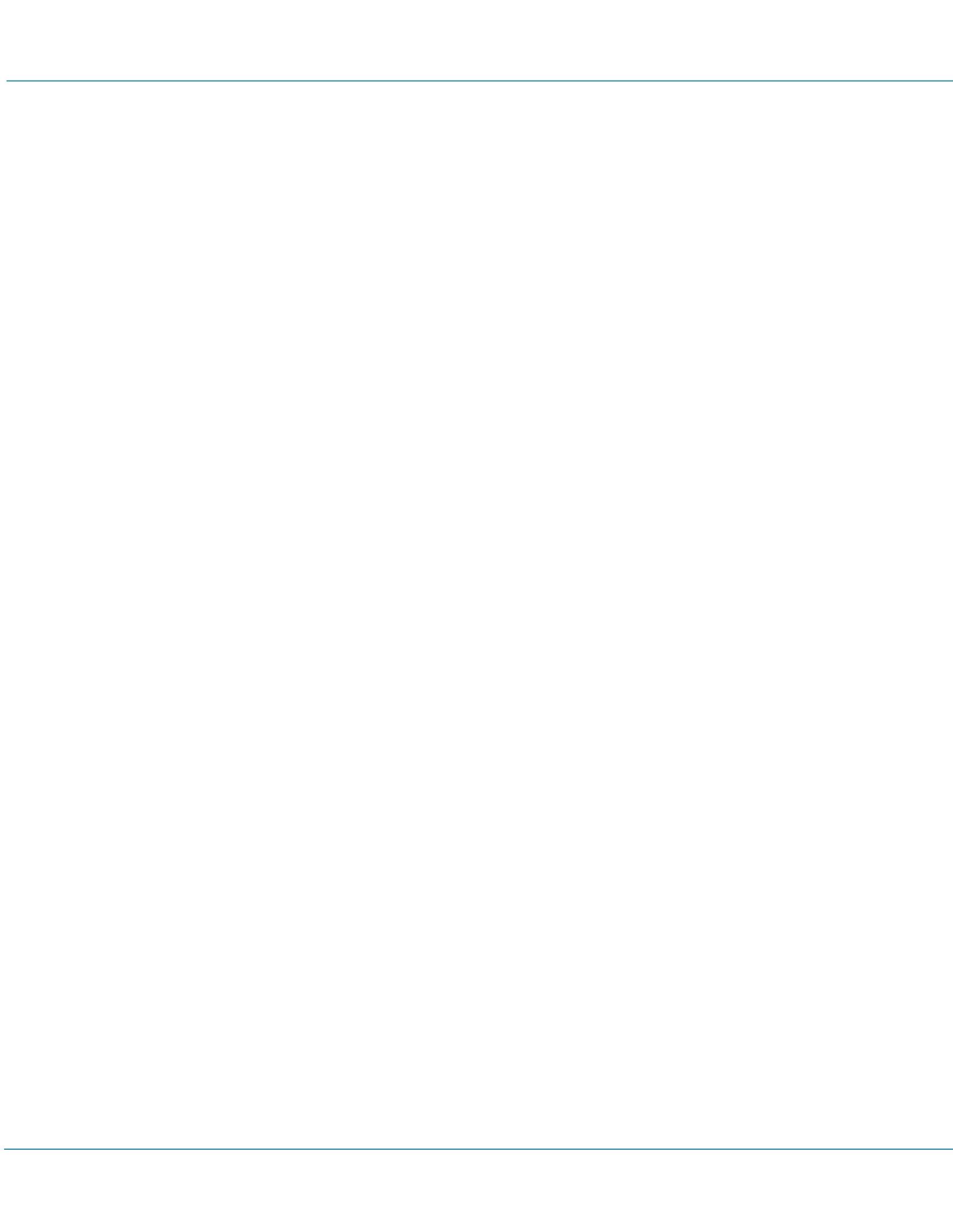
---



Agradecimiento al *Prof. Dr. Holgar Braunschweig* por aceptarme en su grupo de investigación y por las facilidades otorgadas en la estancia. De igual manera, a las *Dras. K. Geetharani* y *Silvia Mozo de la Vieja* por toda la atención, consejos y apoyo incondicional que me brindaron durante mi estancia en el Ak Braunschweig, siempre las tengo presentes.

A todos los integrantes del grupo de investigación de Síntesis Orgánica (*Fabiola Irene López Vallejo, Santiago García Mares, Fernando Hernández Borja, Julio César López, Hatziri Giron, Leticia Contreras, Inés Flores Conde, Juan Luis Vázquez, Luis Alfredo Solano*) gracias por su apoyo, observaciones y por cada momento de vida. Son una gran familia.

---



---

*La presente tesis doctoral está dedicada  
con amor y esfuerzo a la columna vertebral de mi existir:*

*A mis abuelos:*

*Erasmus Durán Robles y María Guiral Vidal*

*A mis padres:*

*Fabiola Durán Guiral y Joaquín León*

*A mi hermano a quien tanto admiro:*

*Jairo Aarón de la Cruz Durán*

---



---

Parte de este trabajo fue descrito en las siguientes publicaciones:

- **de la Cruz, F. N.;** López, J.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Flores-Álamo, M.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. “Synthesis of novel polysubstituted *N*-benzyl-1*H*-pyrroles via a cascade reaction for alkynyl Fischer carbenes with  $\alpha$ -imino Glycine methyl esters.” *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11753-11760.
- **de la Cruz, F. N.;** López, J.; Flores-Álamo, M.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. “Highly Substituted Pyrroles in *One Pot* Reaction with Azomethine Ylides and Alkynyl Fischer Carbene Complexes.” [Enviado].

Parte de este trabajo fue presentado en los siguientes congresos:

- National Organic Chemistry Symposium (NOS), en la University of Washington en Seattle, Estados Unidos, del 23-27 de Junio de 2013.
- 49° Congreso Mexicano de Química y 33° Congreso Nacional de Educación Química en Mérida, Yucatán, México, del 17 al 21 de septiembre de 2014.

Se realizó una estancia doctoral en el Institut für Anorganische Chemie, en la Universität Würzburg, en Alemania, con el Prof. Dr. Holger Braunschweig.

---



---

# ÍNDICE GENERAL

Índice de Figuras .....	I
Índice de Esquemas .....	III
Índice de Tablas .....	V
Índice de Espectros .....	VII
Abreviaturas y Acrónimos .....	IX
Moléculas Sintetizadas .....	XIII
RESUMEN .....	XXVII
ABSTRACT .....	XXIX
INTRODUCCIÓN .....	1
1. Complejos carbénicos tipo Fischer .....	2
1.1 Características generales.....	3
1.2 Síntesis de complejos carbénicos de Fischer .....	4
1.3 Reactividad de los carbenos.....	5
2. Pirroles.....	11
ANTECEDENTES .....	15
3. Síntesis de pirroles .....	16
4. Cicloadiciones dipolares .....	20
4.1 Características generales.....	20
4.2 Preparación de iluros azometino .....	22
4.3 Regioselectividad de las cicloadiciones dipolares.....	23
4.4 Uso de sales metálicas en cicloadiciones dipolares .....	26

---

---

5. Reacciones <i>one-pot</i> .....	27
HIPÓTESIS .....	31
OBJETIVOS .....	33
6. Objetivo general .....	33
6.1 Objetivos particulares .....	33
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SÍNTESIS DE PIRROLES .....	37
7. Resultados y discusión de resultados.....	38
7.1 Síntesis de los complejos <b>35a-k</b> y <b>36a,f</b> .....	38
7.2 Síntesis de los iminoésteres <b>39a-f</b> .....	45
7.3 Síntesis de Pirroles <i>N</i> -bencílico <b>46a-p</b> .....	50
7.4 Síntesis de <i>1H</i> -pirroles <b>50a-m</b> .....	72
RESULTADOS DE USO DE ILUROS DE PIRIDINA .....	95
8. Resultados y discusión de resultados.....	96
8.1 Síntesis de las moléculas <b>57a-f</b> .....	96
8.2 Síntesis de las moléculas <b>59a-j</b> y <b>60a-j</b> .....	102
IMINOBORANOS.....	125
9. Iminoboranos .....	126
9.1 Introducción .....	126
9.2 Resultados y Discusión de Resultados .....	129
CONCLUSIONES .....	149
10. Conclusiones Generales .....	150
10.1 Conclusiones Particulares.....	150
SECCIÓN EXPERIMENTAL .....	155

---

---

11.1. Aspectos Generales .....	156
11.2. Procedimiento general para la síntesis de los etinil(etoxi)carbenos de Cr(0) y W(0) <b>35a-k</b> y <b>36a,f</b> . .....	157
11.3. Procedimiento general para la síntesis de iminoésteres <b>39a-f</b> .....	160
11.4. Procedimiento general para la síntesis de pirroles 1,2,3,5-tetrasustituidos <b>46a-p</b> .....	162
11.5. Procedimiento general para la síntesis de pirroles 2,3,4,5-tetrasustituidos <b>50a-m</b> y <b>54a-c,f,h</b> .....	171
11.6. Procedimiento general para la síntesis de sal de piridinio <b>57a-f</b> . .....	179
11.7. Procedimiento general para la síntesis de furanos <b>59a-k</b> , piranonas <b>60a-k</b> y complejo metálico <b>61a,b</b> .....	181
11.8. Procedimiento general para la síntesis de 1,3,2,4-diazadiborotidino <b>89a-e</b> .....	189
APÉNDICE DE ESPECTROS .....	193

---



<b>Figura 1.</b> Cicloadiciones que experimentan los carbenos de Fischer $\alpha,\beta$ -insaturados. .....	3
<b>Figura 2.</b> Carbeno de tipo Fischer estabilizado por un metal y un heteroátomo.....	4
<b>Figura 3.</b> Centros reactivos del carbeno tipo Fischer.....	6
<b>Figura 4.</b> Pirroles aislados de fuentes naturales. ....	12
<b>Figura 5.</b> Moléculas miembros de la familia de las lamellarinas de productos naturales.....	13
<b>Figura 6.</b> Núcleo de pirrol en fármacos.....	14
<b>Figura 7.</b> A) Dipolarófilo; B) Dipolo-1,3. ....	20
<b>Figura 8.</b> Iluro azometino. ....	21
<b>Figura 9.</b> Tipos de dipolos.....	21
<b>Figura 10.</b> Regioselectividad en la formación de cicloaductos. ....	23
<b>Figura 11.</b> Aproximación <i>endo</i> . ....	24
<b>Figura 12.</b> Aproximación <i>exo</i> . ....	24
<b>Figura 13.</b> Tipos de cicloadiciones 1,3-dipolares según la teoría FMO.....	25
<b>Figura 14.</b> Diagrama ORTEP de <b>46c</b> . ....	56
<b>Figura 15.</b> Diagrama ORTEP (40 % de probabilidad) de <b>46g</b> . ....	58
<b>Figura 16.</b> Molécula resultante del experimento de deuteración para dar $d_2$ - <b>46c</b> . .	63
<b>Figura 17.</b> Diagrama ORTEP de <b>50b</b> . ....	80
<b>Figura 18.</b> Diagrama ORTEP de <b>54b</b> . ....	81
<b>Figura 19.</b> Diagrama ORTEP de <b>59a</b> .....	118
<b>Figura 20.</b> Diagrama ORTEP de <b>59b</b> . ....	118

<b>Figura 21.</b> Diagrama ORTEP de <b>60i</b> .....	119
<b>Figura 22.</b> Diagrama ORTEP de <b>61a</b> .....	119
<b>Figura 23.</b> Diagrama ORTEP de <b>63</b> .....	122
<b>Figura 24.</b> Aromaticidad comparativa entre el benceno y las azaborininas, basada en el cálculo de NICS (0).....	127
<b>Figura 25.</b> Molécula de anillo de ocho miembros <b>77</b> .....	136
<b>Figura 26.</b> Diagrama ORTEP de <b>89c</b> .....	146
<b>Figura 27.</b> Diagrama ORTEP de <b>46c</b> .....	220
<b>Figura 28.</b> Diagrama ORTEP de <b>46g</b> .....	230
<b>Figura 29.</b> Diagrama ORTEP de <b>50b</b> .....	259
<b>Figura 30.</b> Diagrama ORTEP de <b>54b</b> .....	287
<b>Figura 31.</b> Diagrama ORTEP de <b>59a</b> .....	304
<b>Figura 32.</b> Diagrama ORTEP de <b>59b</b> .....	306
<b>Figura 33.</b> Diagrama ORTEP de <b>60i</b> .....	340
<b>Figura 34.</b> Diagrama ORTEP de <b>61a</b> .....	347
<b>Figura 35.</b> Diagrama ORTEP de <b>63</b> .....	348
<b>Figura 36.</b> Diagrama ORTEP de <b>89c</b> .....	355

<b>Esquema 1.</b> Síntesis general de complejos carbénicos tipo Fischer. ....	4
<b>Esquema 2.</b> Ruta Semmelhack-Hegedus para la síntesis de complejos alcoxi- y amino-carbenos. ....	5
<b>Esquema 3.</b> Reacción con nucleófilos, generando derivados carbénicos con diferentes heteroátomos. ....	6
<b>Esquema 4.</b> Reacción del carbeno de Fischer con electrófilos. ....	7
<b>Esquema 5.</b> Reacción tipo Michael, de un complejo aniónico amino carbeno a una cetona $\alpha$ - $\beta$ insaturada. ....	7
<b>Esquema 6.</b> Formación de $\beta$ -lactonas. ....	8
<b>Esquema 7.</b> Reacción entre un etinilcarbeno de Fischer frente a un azabutadieno. .	9
<b>Esquema 8.</b> Obtención de anillos fusionados. ....	10
<b>Esquema 9.</b> Reactividad de los carbenos de Fischer frente a heteroalquinos. ....	11
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de pirroles por rutas orgánicas. ....	16
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de pirroles vía organometálica. ....	17
<b>Esquema 12.</b> Diferentes metodologías para la obtención de pirroles polisustituidos mediante el uso de carbenos de Fischer. ....	19
<b>Esquema 13.</b> <b>A)</b> Apertura de anillo de aziridina; <b>B)</b> Formación de ión iminio; <b>C)</b> Iluro azometino metalado. ....	22
<b>Esquema 14.</b> Mecanismo general para las cicloadiciones dipolares. ....	27
<b>Esquema 15.</b> Reacción en cascada de aril etinilcarbenos de Fischer frente al Cp*. .	29
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de carbenos de Fischer. ....	38
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de iminoésteres. ....	46
<b>Esquema 18.</b> Reacción entre un iluro de azometino y un carbeno de Fischer. ....	51

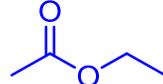
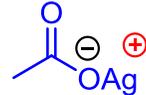
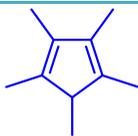
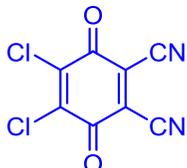
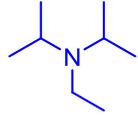
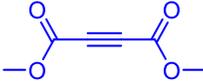
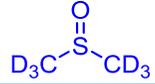
<b>Esquema 19.</b> Reacción entre un etinilcarbeno de Fischer y una imina derivado de glicina.....	52
<b>Esquema 20.</b> Obtención del producto <b>46c</b> vía RMC. ....	60
<b>Esquema 21.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los pirroles <i>N</i> -bencílicos <b>46</b> . ....	62
<b>Esquema 22.</b> Obtención de <i>1H</i> -pirroles vía etinilcarbenuos y oxazolonas.....	73
<b>Esquema 23.</b> Reacción entre <b>35a</b> y <b>39c</b> . ....	73
<b>Esquema 24.</b> Reacción de inonas frente a iminoésteres. ....	76
<b>Esquema 25.</b> Posible mecanismo para la obtención de los <i>1H</i> -pirroles <b>50</b> . ....	92
<b>Esquema 26.</b> Mecanismo propuesto de deshidrogenación. ....	93
<b>Esquema 27.</b> Mecanismo propuesto para la formación de los 4-formil pirrol <b>54</b> . ....	93
<b>Esquema 28.</b> Reacciones con sales de piridinio. ....	97
<b>Esquema 29.</b> Obtención de furanos vía carbenos de Fischer. ....	120
<b>Esquema 30.</b> Metodologías para la síntesis del complejo piranilideno. ....	121
<b>Esquema 31.</b> Cicloadición dipolar entre <b>57a</b> y <b>62</b> . ....	122
<b>Esquema 32.</b> Mecanismo propuesto para la formación de la piranona <b>60</b> y <b>61</b> . ....	124
<b>Esquema 33.</b> Mecanismo propuesto para la síntesis del furano <b>59</b> . ....	124
<b>Esquema 34.</b> Reacciones típicas de iminoboranos. ....	129
<b>Esquema 35.</b> Síntesis del <i>t</i> -butil iminoborano. ....	130
<b>Esquema 36.</b> Mecanismo de reacción para la obtención de 1,4-azaborininos. ....	139
<b>Esquema 37.</b> Posible mecanismo para la obtención de <b>89a-e</b> . ....	147
<b>Esquema 38.</b> Reacción entre el dímero <b>75</b> y el acetiluro de litio <b>90c</b> . ....	147

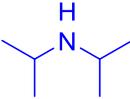
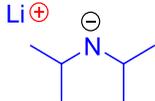
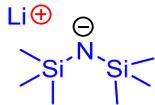
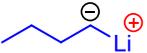
<b>Tabla 1.</b> Carbenos sintetizados. ....	40
<b>Tabla 2.</b> Datos espectroscópicos de RMN <sup>13</sup> C de <b>35a-i</b> y <b>36a</b> . ....	41
<b>Tabla 3.</b> Iminoésteres sintetizados.....	46
<b>Tabla 4.</b> Datos espectroscópicos de los iminoésteres <b>39</b> . ....	47
<b>Tabla 5.</b> Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de <b>46a</b> . <sup>a</sup> ..	53
<b>Tabla 6.</b> Moléculas sintetizadas modificando el iminoéster <b>39</b> . <sup>a</sup> .....	55
<b>Tabla 7.</b> Pirroles sintetizados variando los sustituyentes en <b>35</b> . <sup>a</sup> .....	57
<b>Tabla 8.</b> Compuestos derivados de pirrol <b>46l-p</b> , hacienda modificación en el complejo carbénico y en el iminoéster.....	59
<b>Tabla 9.</b> Datos espectroscópicos de los pirroles <b>46</b> . ....	64
<b>Tabla 10.</b> Cicloadición 1,3-dipolar de <b>35a,b,e</b> frente a <b>39a,c,d</b> . <sup>a</sup> .....	75
<b>Tabla 11.</b> Estudio de condiciones de reacción para la obtención de <b>50b</b> . <sup>a</sup> .....	77
<b>Tabla 12.</b> Productos obtenidos de derivados pirrólicos <b>50</b> y <b>54</b> . <sup>a</sup> .....	79
<b>Tabla 13.</b> Síntesis de <b>57a</b> . ....	98
<b>Tabla 14.</b> Obtención de las sales <b>57b-f</b> . ....	98
<b>Tabla 15.</b> Condiciones de reacción para la síntesis de cicloadición entre <b>35a</b> y <b>57a</b> . <sup>a</sup> .....	103
<b>Tabla 16.</b> Reacción entre <b>35a,d-f,j,k</b> y <b>57a-d,f</b> . <sup>a</sup> .....	105
<b>Tabla 17.</b> Reacción entre <b>74</b> y <b>35a,e</b> . ....	132
<b>Tabla 18.</b> Ensayos realizados para la posible formación de los productos <b>79a-c</b> y/o <b>80a-c</b> usando como catalizador <b>81</b> . <sup>a</sup> .....	140
<b>Tabla 19.</b> Reacciones entre <b>35a</b> , <b>74</b> , el complejo de rodio <b>81</b> y el acetileno <b>84</b> ....	142

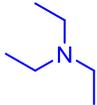
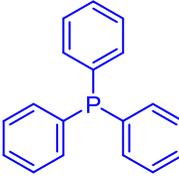
<b>Tabla 4.</b> Reacción entre <b>75</b> y <b>35a</b> . .....	143
<b>Tabla 21.</b> Reactividad entre los acilmetalato de litio ( <b>87</b> ) y el <i>t</i> -butil iminoborano ( <b>74</b> ). .....	144

<b>Espectro 1.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>35c</b> .....	43
<b>Espectro 2.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>35c</b> .....	44
<b>Espectro 3.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>35c</b> .....	45
<b>Espectro 4.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>39a</b> .....	48
<b>Espectro 5.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>39a</b> .....	49
<b>Espectro 6.</b> HETCOR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>39a</b> .....	50
<b>Espectro 7.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>46c</b> .....	66
<b>Espectro 8.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>46c</b> .....	67
<b>Espectro 9.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>46c</b> .....	68
<b>Espectro 10.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>46c</b> .....	69
<b>Espectro 11.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>46c</b> .....	70
<b>Espectro 12.</b> IR (KBr) de <b>46c</b> .....	71
<b>Espectro 13.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b><math>d_2</math>-46c</b> .....	72
<b>Espectro 14.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	82
<b>Espectro 15.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	83
<b>Espectro 16.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	84
<b>Espectro 17.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	85
<b>Espectro 18.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	86
<b>Espectro 19.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>50f</b> .....	87
<b>Espectro 20.</b> IR (KBr) de <b>50a</b> .....	88
<b>Espectro 21.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>54h</b> .....	89
<b>Espectro 22.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>54h</b> .....	90
<b>Espectro 23.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>54h</b> .....	91
<b>Espectro 24.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) de <b>57a</b> .....	100
<b>Espectro 25.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) de <b>57a</b> .....	101
<b>Espectro 26.</b> DEPT (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) de <b>57a</b> .....	101
<b>Espectro 27.</b> HSQC (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) de <b>57a</b> .....	102

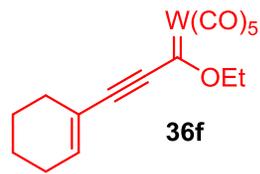
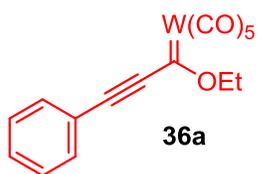
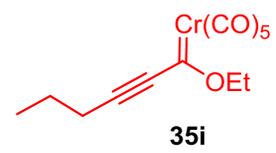
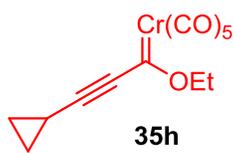
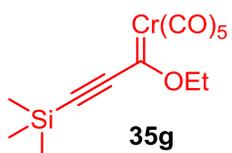
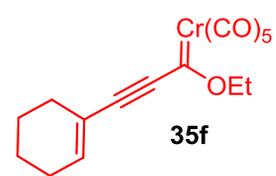
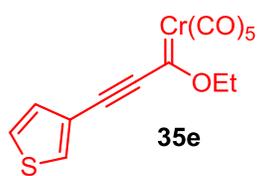
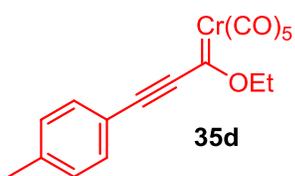
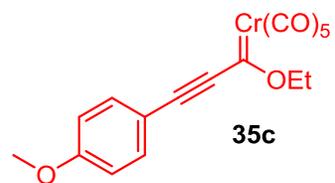
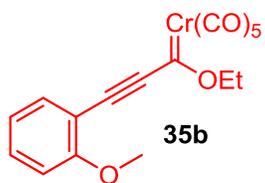
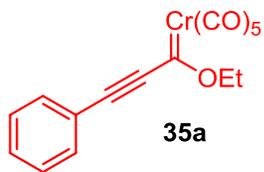
<b>Espectro 28.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	107
<b>Espectro 29.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	108
<b>Espectro 30.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	109
<b>Espectro 31.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	109
<b>Espectro 32.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	110
<b>Espectro 33.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>59g</b> . .....	111
<b>Espectro 34.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	112
<b>Espectro 35.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	113
<b>Espectro 36.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	114
<b>Espectro 37.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	114
<b>Espectro 38.</b> HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	115
<b>Espectro 39.</b> HMBC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>60c</b> . .....	116
<b>Espectro 40.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>61a</b> . .....	117
<b>Espectro 41.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>61a</b> . .....	117
<b>Espectro 42.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de <b>74</b> . .....	131
<b>Espectro 43.</b> RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de <b>74</b> . .....	131
<b>Espectro 44.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 1. ....	133
<b>Espectro 45.</b> RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 1. ....	134
<b>Espectro 46.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, THF) del crudo de reacción del ensayo 4. ....	134
<b>Espectro 47.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, THF) del crudo de reacción del ensayo 11. ....	135
<b>Espectro 48.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de producto aislado del ensayo 11. ....	136
<b>Espectro 49.</b> HSQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>77</b> . .....	137
<b>Espectro 50.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{CH}_3\text{CN}$ ) del crudo de reacción del ensayo 7. ....	138
<b>Espectro 51.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 6. ....	141
<b>Espectro 52.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128MHz) del crudo de reacción del ensayo 4. ....	142
<b>Espectro 53.</b> RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>89b</b> . .....	145
<b>Espectro 54.</b> RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>89b</b> . .....	145

Abreviación	Nombre	Estructura
Ac	acetilo	
AcOEt	acetato de etilo	
AcOAg	acetato de plata	
Calcd.	calculado	N/A
CAN	Nitrato Cérico Amoniacal	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
c.c.f.	cromatografía en capa fina	N/A
Cp*	1,2,3,4,5-pentametilciclopentadieno	
° C	grados Celsius	N/A
d	doblete (RMN)	N/A
DCM	diclorometano	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
dd	doble de dobles (RMN)	N/A
DDQ	5,6-diciano-2,3-dicloro- <i>p</i> -benzoquinona	
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (RMN)	N/A
DFT	Density Funcional Theory	N/A
DIPEA	diisopropiletilamina (base de Hüning)	
DMAC	dimetil acetilendicarboxilato	
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado	
Et	etilo	
Et <sub>2</sub> O	éter etílico	
FMO	Frontier Molecular Orbital	N/A
equiv.	equivalentes molares	N/A

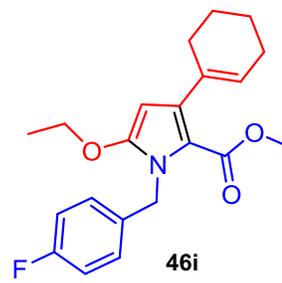
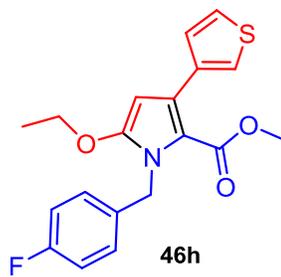
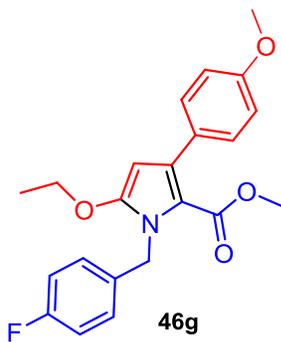
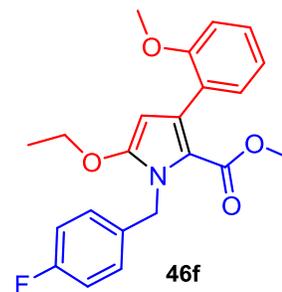
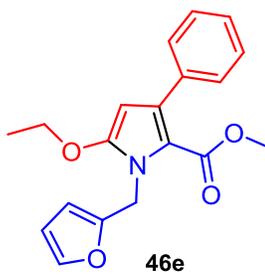
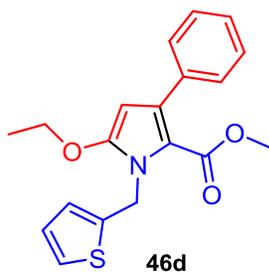
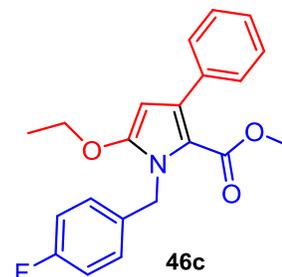
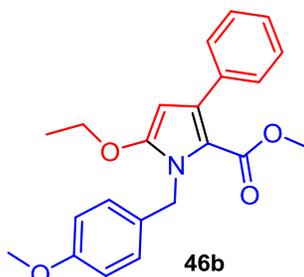
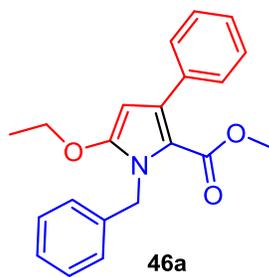
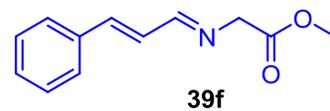
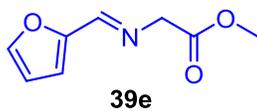
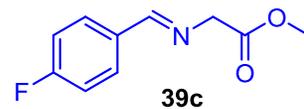
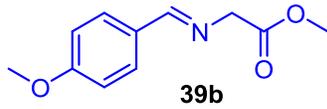
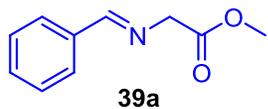
<b>GEA</b>	Grupo Electroatractor	N/A
<b>HDA</b>	Diisopropil amina	
<b>HETCOR</b>	Heteronuclear Correlated (RMN)	N/A
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Coherence (RMN)	N/A
<b>EMAR</b>	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución	N/A
<b>h</b>	hora	N/A
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Spin Quantum Coherence (RMN)	N/A
<b>HOMO</b>	High Occupied Molecular Orbital	N/A
<b>Hx</b>	<i>n</i> - hexano	
<b>Hz</b>	Hertz	N/A
<b>IES</b>	Ionización por Electrospray (EMAR)	N/A
<b>IR</b>	espectroscopía infrarroja	N/A
<b>J</b>	constante de acoplamiento (RMN)	N/A
<b>LDA</b>	diisopropil amiduro de litio	
<b>LiHMDS</b>	bis(trimetilsilil)amiduro de litio	
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	N/A
<b>m</b>	multiplete (RMN)	N/A
<b>M<sup>+</sup></b>	masa del ion molecular	N/A
<b>Me</b>	grupo metilo	
<b><i>m/z</i></b>	relación masa/carga (EMHR)	N/A
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -butil litio	
<b>p. f.</b>	punto de fusión	N/A
<b>NICS</b>	Nucleus Independent Chemical Shift	N/A
<b>Ph</b>	grupo fenilo	
<b>P.M.</b>	peso molecular	N/A

<b>ppm</b>	partes por millón (RMN)	N/A
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear	N/A
<b>s</b>	singulete (RMN)	N/A
<b>t</b>	tripleto (RMN)	N/A
<b>t. a.</b>	temperatura ambiente	N/A
<b><i>t</i>-BuLi</b>	<i>tert</i> -butil litio	
<b>TEA</b>	triethylamina	
<b>THF</b>	tetrahidrofurano	
<b>TMS</b>	trimetil sililo	
<b>Tol</b>	tolueno	
<b>TPP</b>	trifenilfosfina	

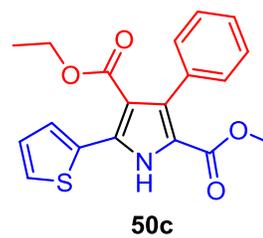
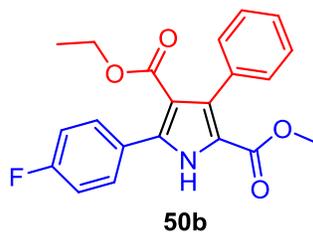
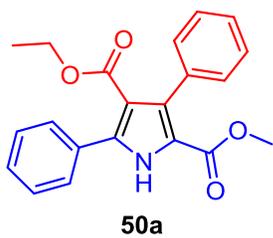
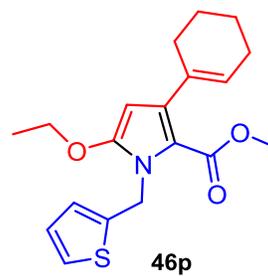
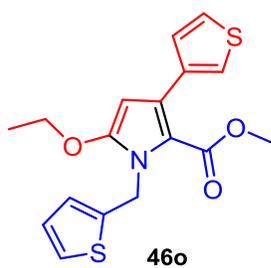
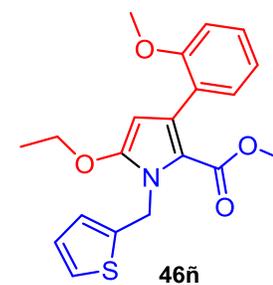
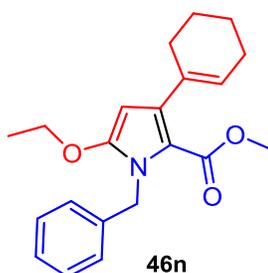
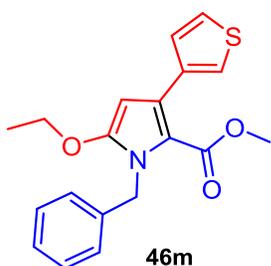
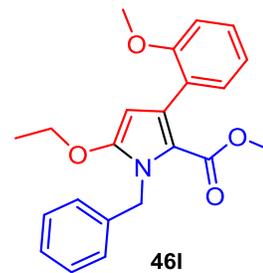
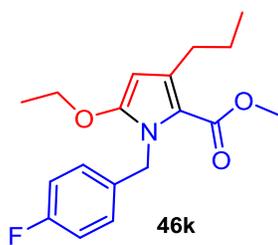
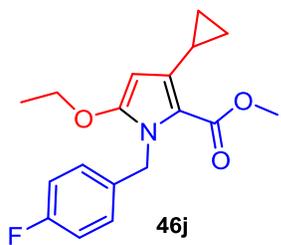




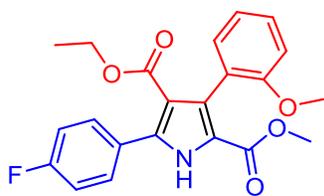




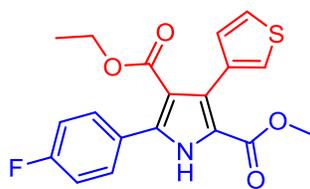




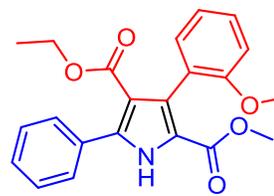




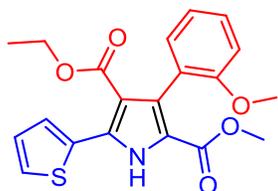
50d



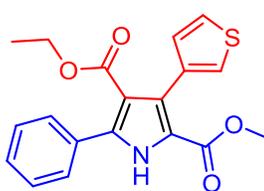
50e



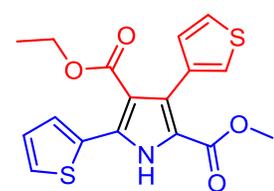
50f



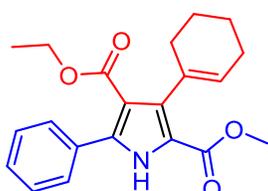
50g



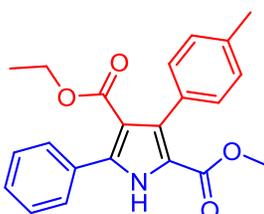
50h



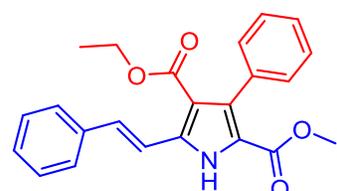
50i



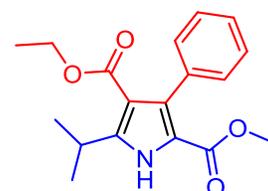
50j



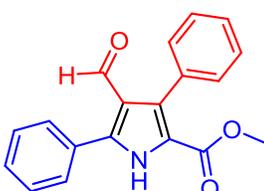
50k



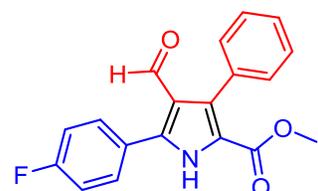
50l



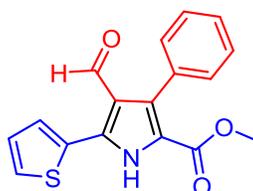
50m



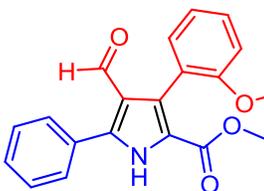
54a



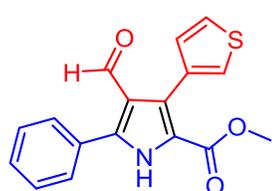
54b



54c

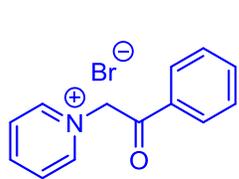


54f

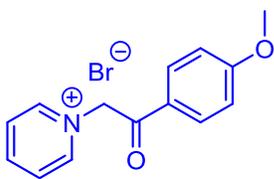


54h





57a



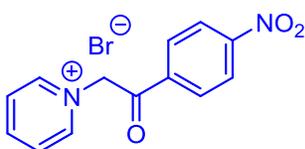
57b



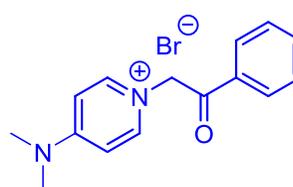
57c



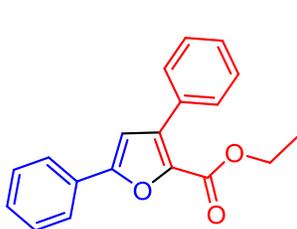
57d



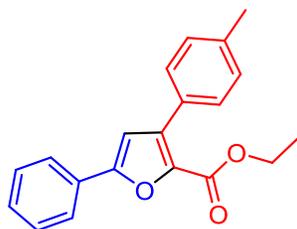
57e



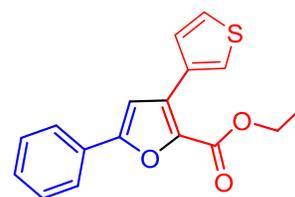
57f



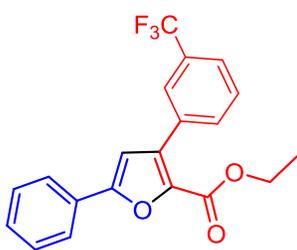
59a



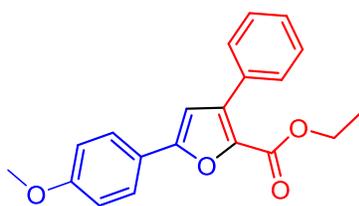
59b



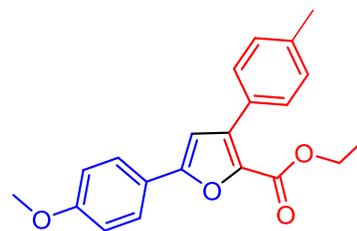
59d



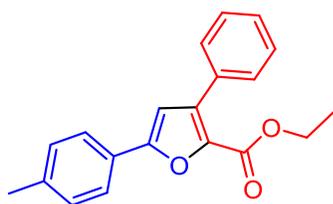
59e



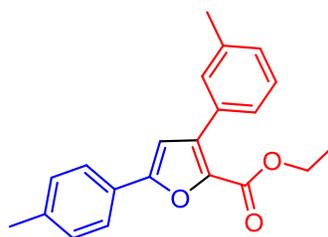
59f



59g

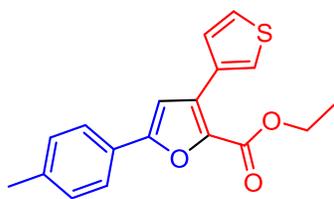


59h

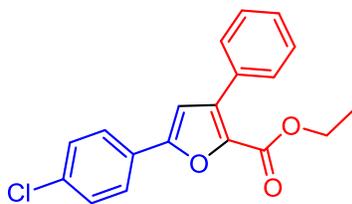


59i

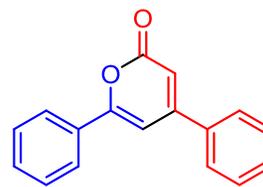




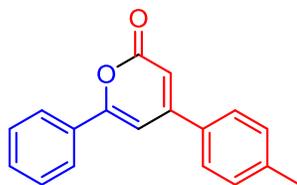
59j



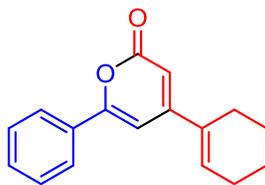
59k



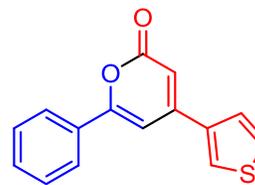
60a



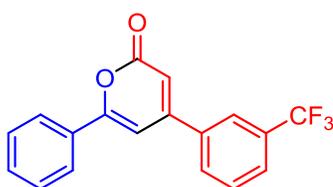
60b



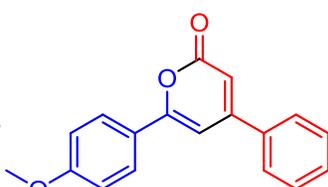
60c



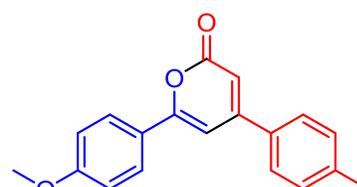
60d



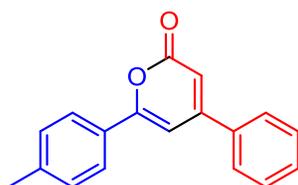
60e



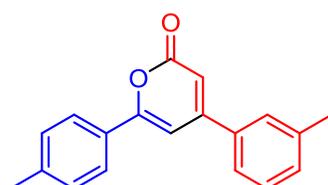
60f



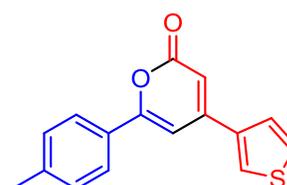
60g



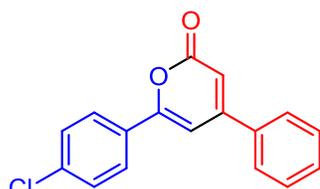
60h



60i



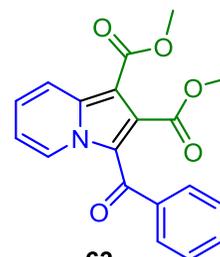
60j



60k

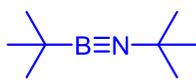


61a

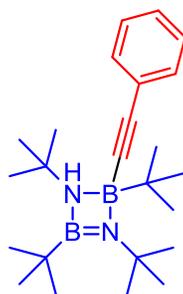


63

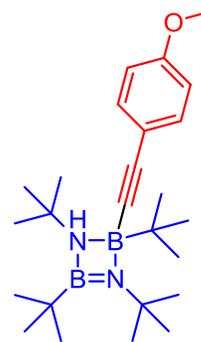




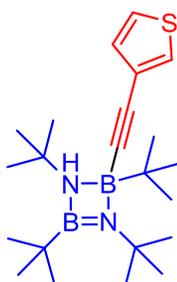
74



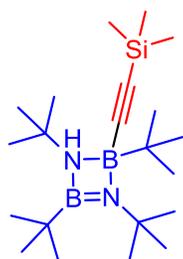
89a



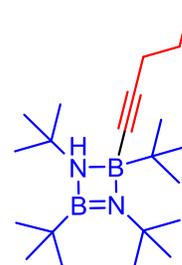
89b



89c



89d



89e



---

# RESUMEN

En el presente trabajo de tesis doctoral, se realizó un estudio de reactividad y selectividad entre los complejos metal-carbeno de Fischer de Cr(0) (**35a-i**) y W(0) (**36a,f**) con diferentes iminas derivadas de glicina (**39a-f**) empleando LDA como base para promover las reacciones de cicloadición, THF como disolvente y una temperatura de -78 °C. Bajo estas condiciones, las reacciones resultaron altamente regioselectivas al aislarse los nuevos derivados de 1*H*-pirroles *N*-bencil polisustituídos **46a-p**, con rendimientos de moderados a buenos (37-84%). La formación de los pirroles *N*-bencílicos **46**, pueden explicarse a través de un proceso en cascada, mediante una reacción de adición-1,4/isomerización/cierre de anillo/desmetalación.

Asimismo, con objeto de mejorar los rendimientos obtenidos, se modificaron las condiciones de reacción, para lo cual se empleó una sal metálica (AcOAg o LiClO<sub>4</sub>) como aditivo, además de LDA, THF y una temperatura de -78 °C. Así, cuando los complejos **35** y **36** y las iminas **39**, se hicieron reaccionar bajo estas condiciones, las reacciones de cicloadición resultaron poco regioselectivas ya que se formó una mezcla de los 1*H*-pirroles *N*-bencil polisustituídos **46a-p** y de los 1*H*-pirroles polisustituídos **50a-m**.

Con la finalidad de mejorar esta selectividad, se empleó como segundo aditivo, diferentes sales metálicas con diferentes fosfinas en la reacción. Así, al emplear las condiciones óptimas de AcOCu/PPh<sub>3</sub>/LDA/THF/-78 °C condujeron a la formación de

---

los derivados de 1*H*-pirroles polisustituídos **50a-m**. Solo en algunos casos, se observó la formación de 4-formil 1*H*-pirroles como subproducto (**54a-h**) con rendimientos de 10-13%.

Además, se realizó el estudio de reactividad y selectividad entre varios complejos carbénicos **35**, y diferentes sales derivadas de piridinio (**57a-f**) promovida por trietilamina a temperatura ambiente. De éstos, se encontró la formación de una mezcla de furanos **59a,b,d-k**, piranonas **60a-k** y los complejos de piridinpentacarbonil de cromo(0) (**61a,b**), en buenos rendimientos (71-97%).

Finalmente, se evaluó la reactividad de los etinilcarbenos de Fischer frente al *t*-butiliminoborano (**74**) bajo diversas condiciones de reacción, logrando obtener una serie de compuestos derivados de diazadiborotidinos (**89a-e**).

La determinación estructural de los productos obtenidos, se realizó por técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2-D, IR, HRMS y en algunos casos por RMN de  $^{11}\text{B}$  y por difracción de rayos X.

---

# ABSTRACT

In the present work, a study of reactivity and selectivity was carried out between Fischer carbene complexes Cr(0) (**35a-i**) and W(0) (**36a,f**) with different  $\alpha$ -imino glycine methyl esters (**39a-f**) using LDA as base, to promote the cycloaddition reactions, in THF at -78 ° C. Under these conditions, the novel derivatives of *N*-benzyl-1*H*-pyrroles **46a-p** were isolated regioselectively in moderate to good yields (37-84%). The formation of *N*-benzyl-1*H*-pyrroles **46** can be described by a 1,4-addition/isomerization/ring closure/demetallation in a cascade process.

In an attempt to improve the yields, the reaction conditions were modified by adding a metallic salt (AgAcO or LiClO<sub>4</sub>) as an additive, besides to LDA and THF at -78 ° C. Thus, when the complex **35** and **36** and iminoesters **39** were reacted under these conditions, the regioselectivity was poor forming a mixture of *N*-benzyl-1*H*-pyrroles **46a-p** and 1*H*-pyrroles polysubstituted **50a-m**.

In order to improve this selectivity, different phosphines were used as second additive and different metallic salts as well. By employing the optimum conditions of CuAcO/PPh<sub>3</sub>/LDA/THF/-78 ° C, these allowed the formation of highly substituted 1*H*-pyrroles **50a-m**. Only in some cases, the formation of 4-formyl-1*H*-pyrroles (**54a-h**) in 10-13% yield was observed.

---

Moreover, the study of reactivity and selectivity was performed between several Fischer Carbene complexes **35** and different pyridinium salts (**57a-f**) promoted by triethylamine at room temperature, resulting in the formation of a mixture of furans **59a,b,d-k**, pyranones **60a-k**, and the pentacarbonylpyridine chromium complexes (**61a,b**) in conversions (71-97%).

Finally, the reactivity of ethynyl Fischer carbenes with *ditert*-butyl iminoborane (**74**) under a variety of conditions let to obtain a series of compounds derived from diazadiborotidines (**89a-e**).

The elucidation of the products was carried out by spectroscopic techniques such as  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$ , IR, HRMS and in some cases  $^{11}\text{B}$  NMR and a single crystal X-ray analysis.







## 1. Complejos carbénicos tipo Fischer

Los complejos metal-carbeno estabilizados por un heteroátomo se conocen como carbenos de Fischer, los cuales fueron preparados por primera vez en 1964.<sup>1</sup> Son reactivos apreciados en la química orgánica sintética y su estudio se ha incrementado en los últimos años.<sup>2</sup> Lo anterior es debido a su gran versatilidad para participar en diferentes tipos de reacciones y, por su comportamiento peculiar se les ha denominado como *multitalento químico*.<sup>3</sup> Estas moléculas *multitalento* han permitido la construcción de una gran variedad de moléculas altamente funcionalizadas de manera estereoselectiva.

Entre los carbenos de Fischer sobresalen los complejos  $\alpha,\beta$ -insaturados ya sean alquénil o etinilcarbenos, los cuales se involucran en la construcción de infinidad de compuestos carbo- y heterocíclicos, al igual que en la obtención de un gran número de complejos organometálicos a través de diferentes reacciones de cicloadición en las que participan (Figura 1).<sup>4</sup>

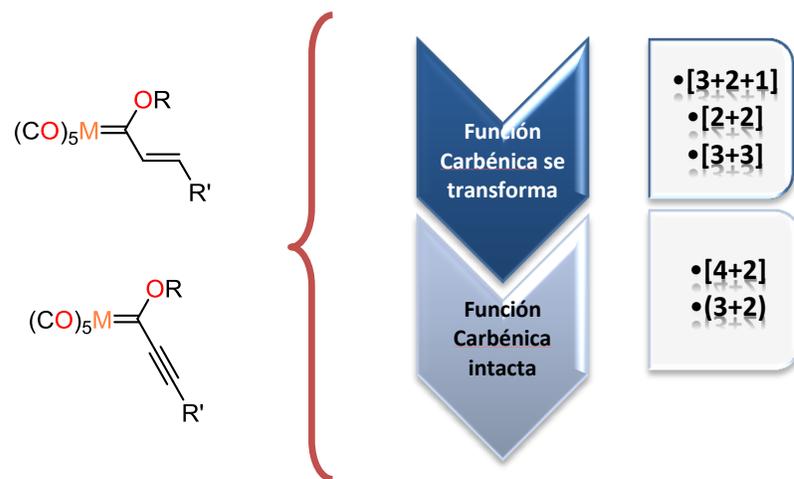
---

<sup>1</sup> Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-581.

<sup>2</sup> (a) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539-587. (b) Strassner, T. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 1-20. (c) Barluenga, J.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; Flórez, J. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 59-121. (d) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591-3638. (e) Zaragoza Dörwald, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **1999**.

<sup>3</sup> (a) Wu, Y.-T.; de Meijere, A. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 21-57. (b) de Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964-4002.

<sup>4</sup> Dötz, K. H. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Springer, **2004**.



**Figura 1.** Cicloadiciones que experimentan los carbenos de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados.

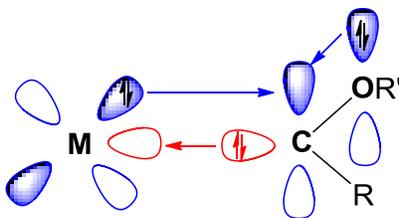
### 1.1 Características generales

Los carbenos orgánicos son moléculas con un átomo de carbono divalente eléctricamente neutro ( $:\text{CR}^1\text{R}^2$ ). Normalmente, son especies con tiempos de vida media corta. Una forma de estabilizarlos es a través de su coordinación con metales de transición.<sup>5</sup> El primer complejo metal-carbeno estabilizado por un heteroátomo fue sintetizado por Fischer y Maasböl en 1964 (Figura 2).<sup>1</sup> Este tipo de complejos son de gran interés debido a su versatilidad para involucrarse en una amplia gama de reacciones, permitiendo la generación de un gran número de productos. La mayoría de los procesos en donde se involucra un carbeno de Fischer generalmente transcurre con una elevada selectividad.<sup>6</sup> Su potencial se ve incrementado cuando presenta una insaturación conjugada con el sistema metal-

<sup>5</sup> Pruchnik, F. P. *Organometallic Chemistry of Transition Elements*. Ed. Por J.P. Fackler Jr. Plenum Press: New York; **1990**, Cap. 5.

<sup>6</sup> (a) Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. (b) Herndon, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1281-1376.

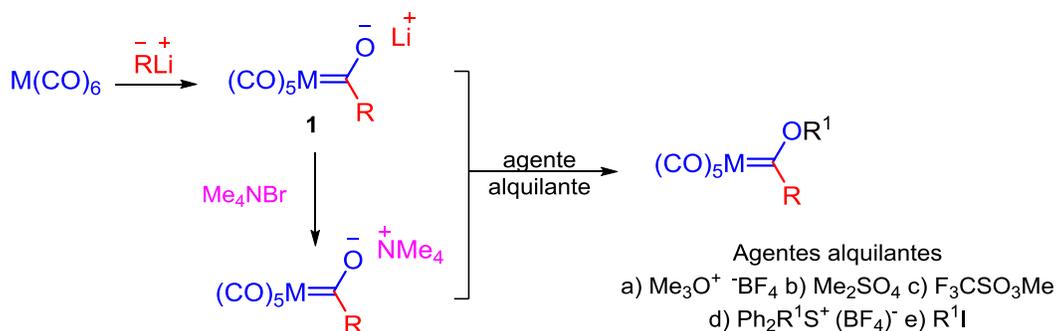
carbeno, ya que puede llevar a cabo reacciones de cicloadición como [2+2],<sup>7</sup> [4+2]<sup>8</sup> y (3+2)<sup>9</sup> entre otras.



**Figura 2.** Carbeno de tipo Fischer estabilizado por un metal y un heteroátomo.

## 1.2 Síntesis de complejos carbénicos de Fischer

Para la obtención de complejos carbénicos de Fischer se tienen varias vías de síntesis. El método más general fue descrito por Fischer y Maasböl (Esquema 1).<sup>1</sup> En este método, la alquilación del acilmetalato de litio (**1**) es debida a la fortaleza del par iónico entre el oxígeno y el catión litio, por tal motivo, se usan agentes fuertemente alquilantes.<sup>10</sup>



**Esquema 1.** Síntesis general de complejos carbénicos tipo Fischer.

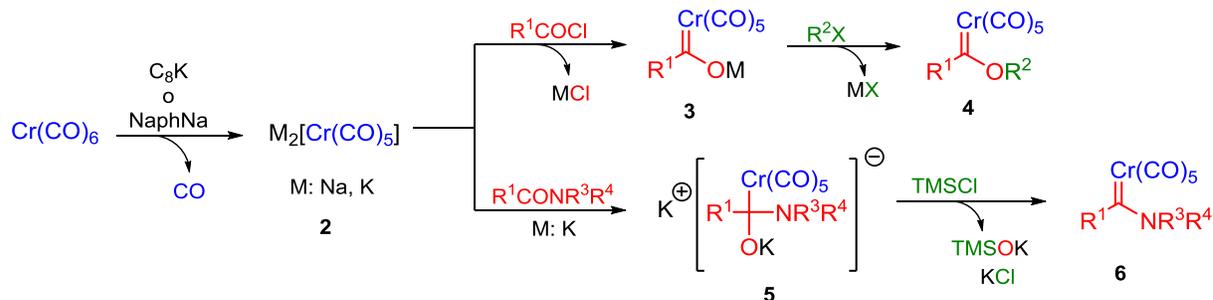
<sup>7</sup> (a) Merino, I.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1995**, *14*, 2522-2531. (b) Colson, P. J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5918-5924.

<sup>8</sup> Herndon, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257-1280.

<sup>9</sup> Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2002**, *100*, 3591-3638.

<sup>10</sup> (a) Matsuyana, H.; Nakamura, T.; Iyoda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4796-4803. (b) Hoyer, T. R.; Chen, K.; Vyvyan, J. R. *Organometallics*. **1993**, *12*, 2806-2809.

Una ruta alterna es la síntesis de Semmelhack-Hegedus (Esquema 2),<sup>11</sup> que es un complemento de la ruta de Fischer y Maasböl, si no se tienen disponibles los compuestos organolitiados. En esta síntesis se involucra la adición del compuesto de pentacarbonilcromato de sodio o potasio (**2**), haciéndolo reaccionar con cloruros de acilo para la obtención de **3**, mientras la alquilación del cromato **3** conduce al complejo alcoxycarbeno **4**. Una segunda ruta, es la del dianión cromato **2** frente a amidas carbonílicas, generando los intermediarios tetraédricos **5**, que son desoxigenados con cloruro de trimetilsilano para dar los complejos aminocarbénicos **6**.



**Esquema 2.** Ruta Semmelhack-Hegedus para la síntesis de complejos alcoxycarbénicos y aminocarbénicos.

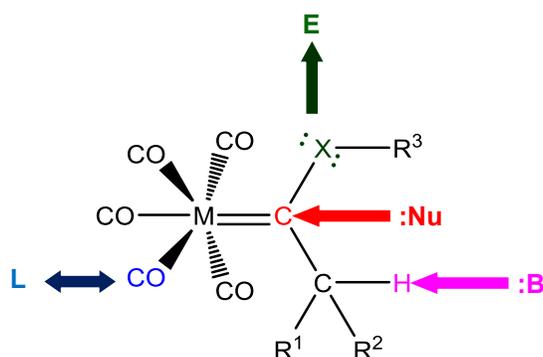
### 1.3 Reactividad de los carbenos

Los complejos metal-carbénico tipo Fischer contienen por lo general un metal del grupo 6 de bajo estado de oxidación y con ligandos  $\pi$ -aceptores. Estos complejos poseen una reactividad muy amplia (Figura 3).<sup>12</sup> La electrofilia del carbono

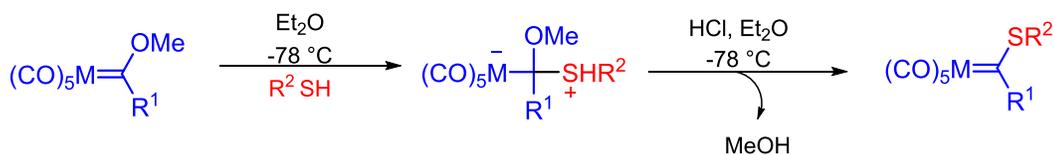
<sup>11</sup> (a) Öfele, K. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1032-1033. Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 420-420. (b) Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 702-706. (c) Schwindt, M. A.; Lejon, T.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2814-2819.

<sup>12</sup> Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274.

carbénico, lo hace susceptible de ataques nucleofílicos (:Nu/Esquema 3),<sup>13</sup> mientras que los electrófilos son atacados por el heteroátomo unido al carbono (E/Esquema 4). Por otro lado, como consecuencia de la naturaleza electrofílica del carbono carbénico, la acidez de los protones  $\alpha$  aumentan ( $pK_a \sim 8$ ), por lo que es posible promover condensaciones aldólicas o adiciones tipo Michael (:B/Esquema 5).<sup>14</sup> Finalmente, los ligandos carbonilos pueden sufrir reacciones de sustitución por otros tipos de ligandos (fosfinas, alquenos, alquinos), lo que permite modificar la esfera de coordinación del centro metálico (L).



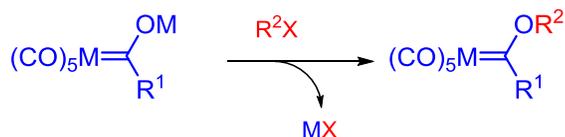
**Figura 3.** Centros reactivos del carbeno tipo Fischer (B = base, E = electrófilo, Nu = nucleófilo, L = ligante diferente a CO).



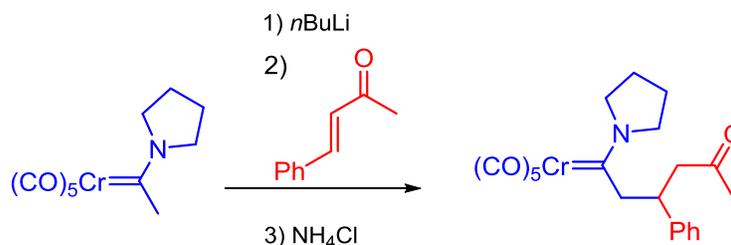
**Esquema 3.** Reacción con nucleófilos, generando derivados carbénicos con diferentes heteroátomos.

<sup>13</sup> Klabunde, U.; Fischer, E. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141-7142.

<sup>14</sup> (a) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537-540. (b) Amin, S. R.; Sarkar, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 547-550.



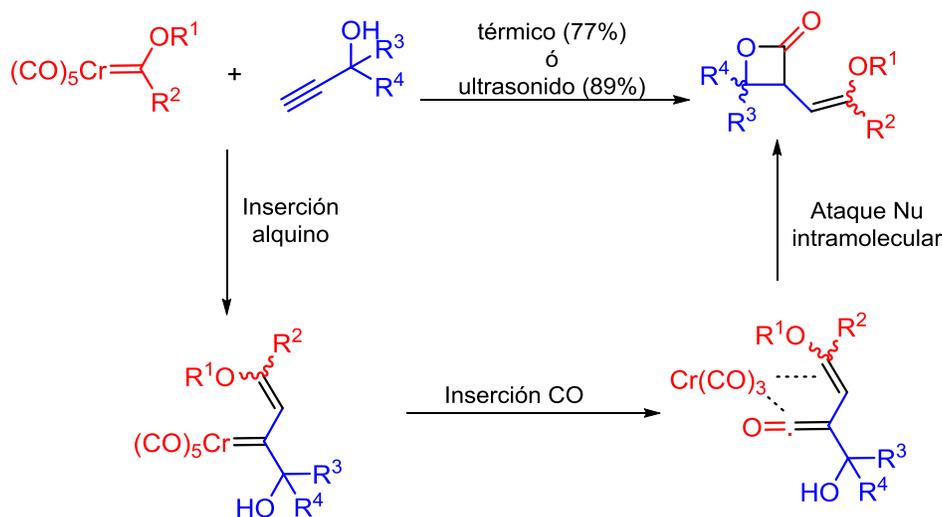
**Esquema 4.** Reacción del carbeno de Fischer con electrófilos.



**Esquema 5.** Reacción tipo Michael, de un complejo aniónico amino carbeno a una cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada.

Entre los ejemplos que se pueden mencionar sobre la reactividad poco convencional de los carbenos del tipo Fischer, se encuentra la incorporación de monóxido de carbono (CO) siendo un proceso común cuando se trabaja con carbenos de Fischer pentacarbonilo. En general, aunque no siempre, la adición de CO se lleva a cabo mediante inserción en el enlace del metal-carbeno. Por ejemplo, la formación de  $\beta$ -lactonas bajo condiciones térmicas y de ultrasonido se logra obtener a través de una secuencia de inserción del alquino, seguida de una inserción de CO, finalizando con una ciclación intramolecular por el ataque nucleofílico del oxígeno en la cetona (Esquema 6).<sup>15</sup>

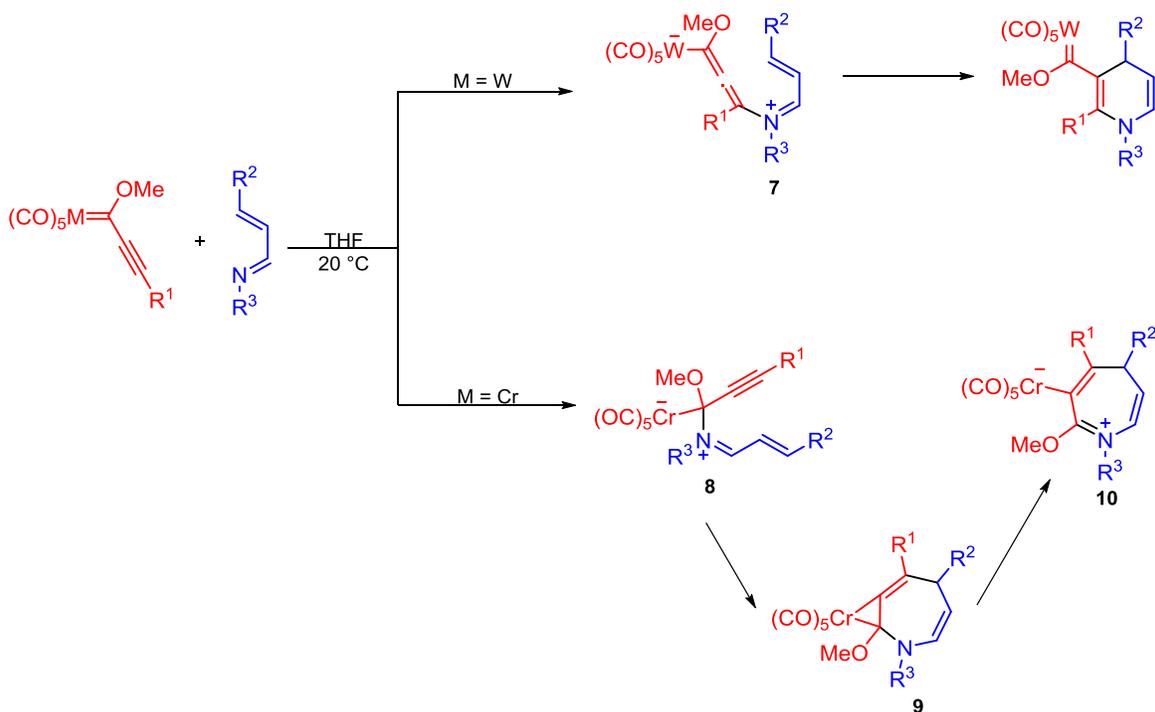
<sup>15</sup> Caldwell, J. J.; Harrity, J. P. A.; Heron, N. M.; Kerr, W. J.; McKendry, S.; Middlemiss, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3481-3484.



Esquema 6. Formación de  $\beta$ -lactonas.

Otra reacción de interés sobre la reactividad de los carbenos es la que experimentan frente a los aza-dienos que, dependiendo del metal presente en el carbene, puede tener diferentes rutas de reactividad (Esquema 7). Por ejemplo, la reacción entre un etinilcarbene (Cr o W) frente a un 4-fenil-1-propil-1-azabutadieno, en la cual, si en el etinilcarbene contiene tungsteno(0), se prefiere la ruta de cicloadición [4+2] a través de un intermediario zwitteriónico (**7**). En contraste, cuando se utiliza cromo(0), se lleva a cabo una adición-1,2 generando la ciclación del intermediario zwitteriónico (**8**) con la migración-[1,2] del fragmento del complejo metálico (**9**). Finalmente, un ataque nucleofílico del azadieno al centro del carbene da lugar a la formación de la azepina **10**.<sup>16</sup>

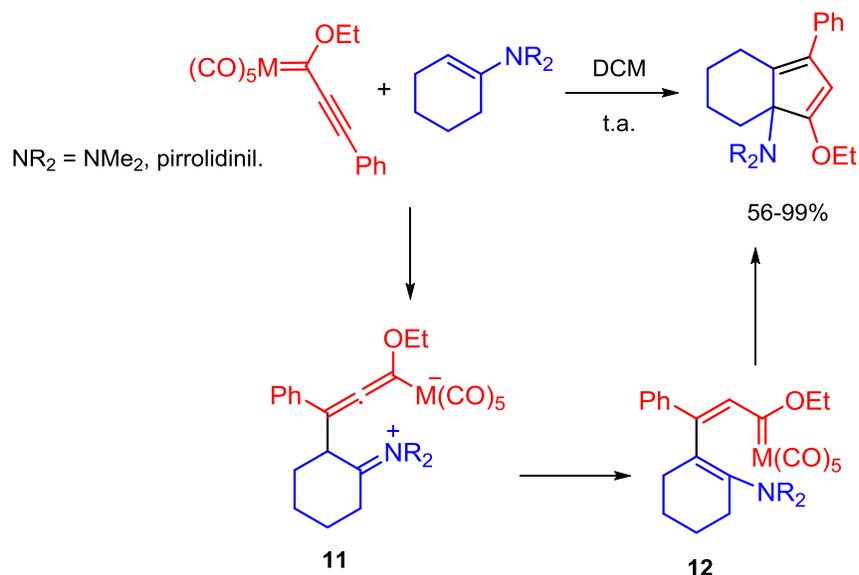
<sup>16</sup> Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Pelegrín, J. A.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 695-696.



**Esquema 7.** Reacción entre un etinilcarbeno de Fischer frente a un azabutadieno.

Por otra parte, la obtención de anillos fusionados se logra haciendo reaccionar arilcarbénos frente a ciclopentil- o ciclohexilenaminas a temperatura ambiente (Esquema 8). Esta cicloadición (3+2) es iniciada por una reacción de adición tipo Michael de la enamina al etinilcarbénico, seguida de una transferencia de hidrógeno de la especie **11** al 1,3,5-metalatrieno **12**, en la cual se genera un cierre de anillo y termina con una desmetalación, resultando en una ciclopenta anillación.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> (a) Barluenga, J.; Tudela, E.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096-2097. (b) Barluenga, J.; Álvarez-Fernández, A.; Martínez, S.; Suárez-Sobrino, A. L.; Tomás, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3606-3608.



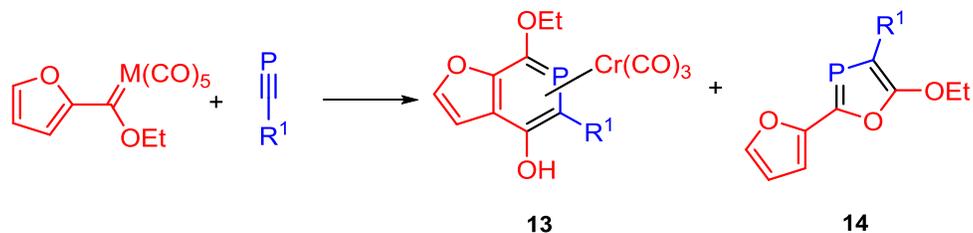
**Esquema 8.** Obtención de anillos fusionados.

En este contexto de versatilidad de los carbenos, otra serie de reacciones interesantes que experimentan es cuando están en presencia de un enlaces triples, tal es el caso de la reacción de Dötz en la cicloadición [3+2+1].<sup>18</sup> Otros compuestos con enlace triple que se han usado son los isonitrilos ( $\text{R-NC}$ ),<sup>19</sup> sin embargo, con heteroalquinos los reportes son muy limitados. Como un raro ejemplo se tiene la reacción del *t*-butilfosfoalquino, la cual se lleva a cabo a través de una coordinación y una posterior incorporación a heterociclos de furano, generando una furan-fosfa-hidroquinona (**13**) como producto principal, y un 1-oxa-3-fosfa ciclopentadieno (**14**) (Esquema 9).<sup>20</sup>

<sup>18</sup> Dötz, K. H.; Stendel, Jr, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227–3274

<sup>19</sup> Merlic, C. A.; Burns, E. E.; Xu, D.; Chen, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8722-8724.

<sup>20</sup> Dötz K. H.; Tiriliomis A.; Harms K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5577-5597.



**Esquema 9.** Reactividad de los carbenos de Fischer frente a heteroalquinos.

## 2. Pirroles

En general, los compuestos heterocíclicos son de suma importancia ya que se encuentran en la naturaleza, en el cuerpo humano, formando parte de la estructura de fármacos, en otros productos utilizados en la vida cotidiana, etc. Entre estos heterociclos destacan el pirrol, el furano, el tiofeno, la piridina, entre otros.

Por su parte, el núcleo de pirrol se ha encontrado recientemente en productos naturales marinos, como la lamellarina O (**15**), la ningalina A (**16**), el lukianol A (**17**) y storniamida A (**18**).<sup>21</sup> También diversos compuestos pirrólicos se han aislado de organismos marinos, con estructuras como la policitona A (**19**) y B (**20**) (Figura 4).<sup>22</sup>

<sup>21</sup> Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.

<sup>22</sup> Rudi, A.; Evan, T.; Akin, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 832-833.

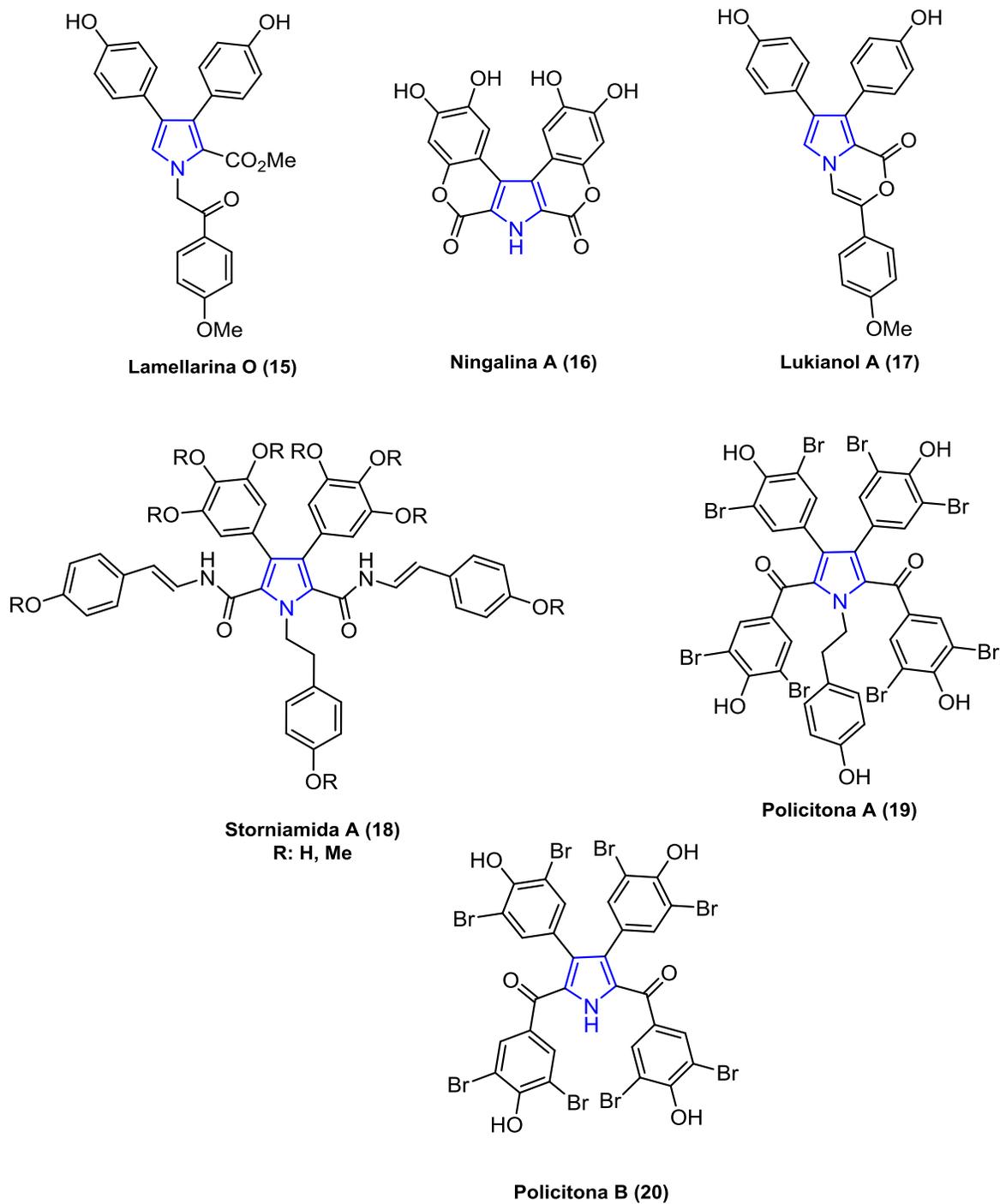
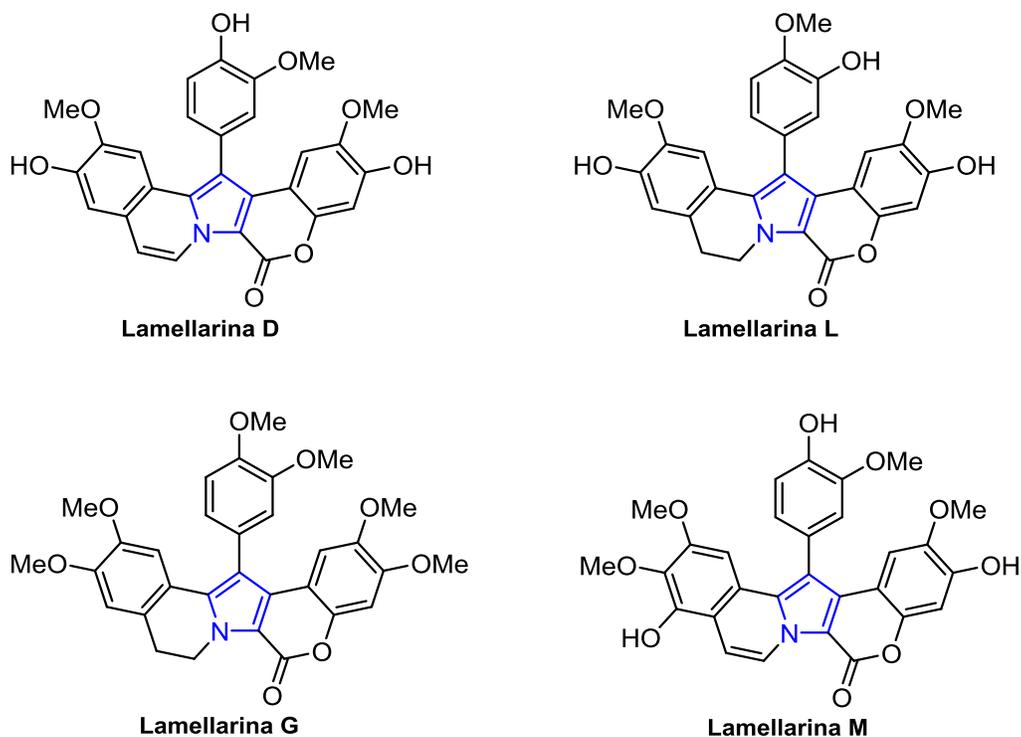


Figura 4. Pirroles aislados de fuentes naturales.

La importancia de estas moléculas, sobre todo en el caso de la familia de las lamellarinas (Figura 5), radica en que exhiben una gran variedad de actividades biológicas. Por ejemplo, su citotoxicidad frente a una amplia gama de líneas celulares cancerígenas, entre ellas algunas resistentes a múltiples fármacos y como agentes citotóxicos inhibidores del VIH.<sup>23</sup>



**Figura 5.** Moléculas miembros de la familia de las lamellarinas de productos naturales.

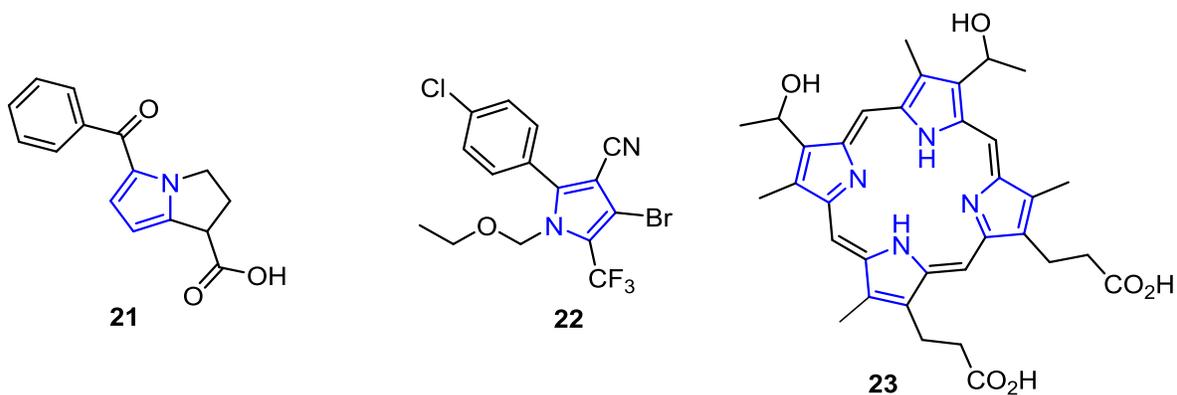
El núcleo de pirrol también lo podemos encontrar en fármacos como el ketorolaco (**21**),<sup>24</sup> el cual es un analgésico y antiinflamatorio no esterooidal; la clorfenapirina (**22**), que es un insecticida y; en la hematoporfirina (**23**),<sup>25</sup> que es un

<sup>23</sup> Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2362-2366.

<sup>24</sup> Curcio, A.; Sasso, O.; Melisi, D.; Nieddu, M.; La Rana, G.; Russo, R.; Gavin, E.; Boatto, G.; Abignente, E.; Calignano, A.; Rimoli, M. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3794-3800.

<sup>25</sup> Lottner, C.; Bart, K.-C.; Bernhardt, G.; Brunner, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064-2078.

antidepresivo y también presenta actividad como un agente antitumoral (Figura 6). Por la diversidad de actividad que este núcleo presenta, es de suma importancia su síntesis y acción.



**Figura 6.** Núcleo de pirrol en fármacos.

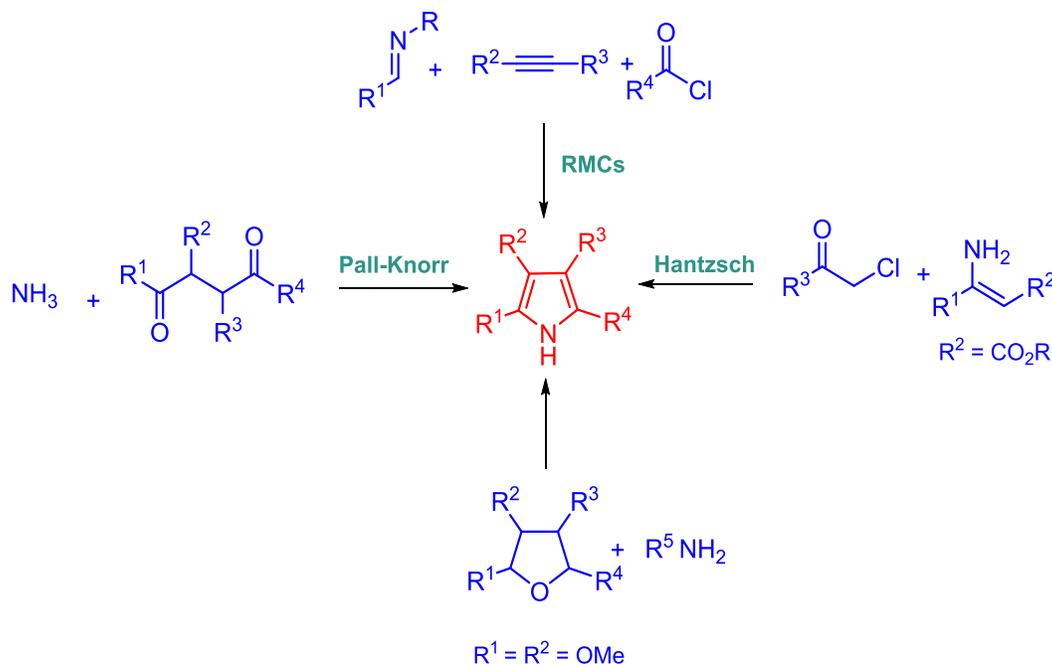
Por lo anterior, en la presente tesis doctoral, se presenta el desarrollo de nuevas estrategias usando carbenos de Fischer y diferentes dipolos como plataforma sintética en la construcción de compuestos heterocíclicos. Sabiendo que ambas moléculas son la base generadora de compuestos altamente funcionalizados en tiempos cortos de reacción, la interacción entre ellas nos permitirá construir moléculas con sustituyentes en posiciones, que por metodologías convencionales no son accesibles, formando productos con una elevada selectividad. Considerando lo anterior y basándose en la información bibliográfica, se desea contribuir al conocimiento en ésta área, ya que el combinar ambos reactantes representa un tema poco explorado.



# ANTECEDENTES

### 3. Síntesis de pirroles

En la literatura, existen diferentes métodos para la obtención de compuestos que presentan el núcleo de pirrol. Entre ellos, y siguiendo una metodología tradicional, se encuentran la síntesis de Pall-Knorr, la de Hantzsch,<sup>26</sup> a través de la reacción por multicomponentes (RMCs, Reacciones de Multicomponentes)<sup>27</sup> o bien, mediante tetrahidrofuranos sustituidos (Esquema 10).<sup>28</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de pirroles por rutas orgánicas.

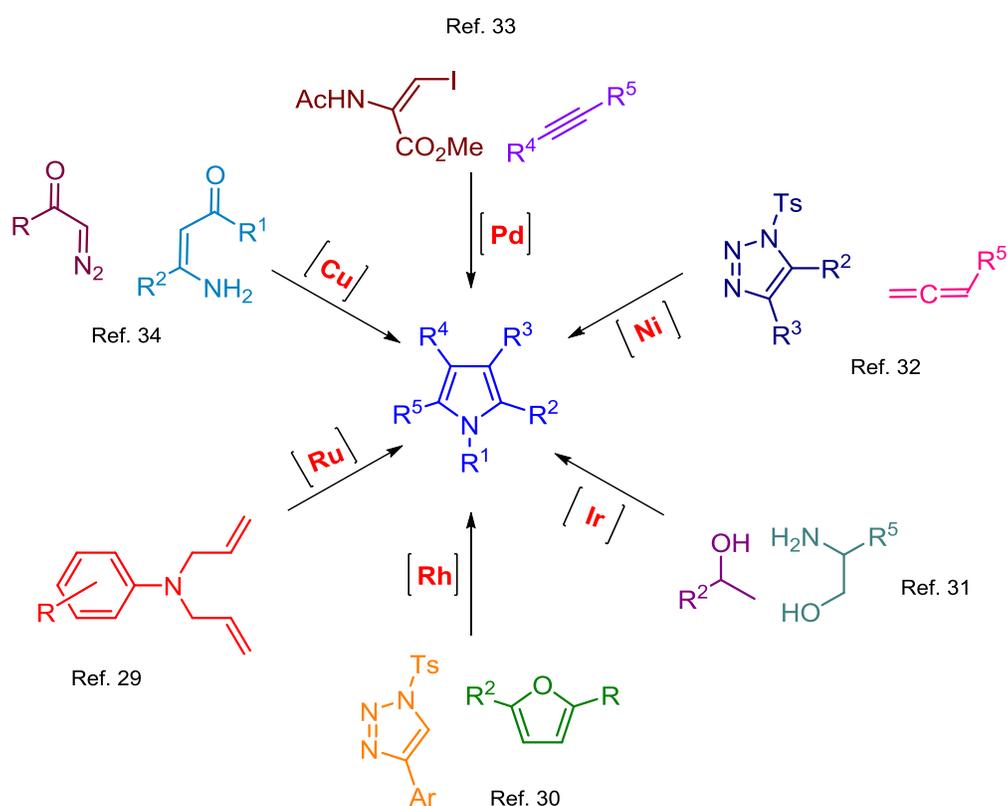
En cuanto a los procedimientos organometálicos se han reportado varias metodologías. Algunas de ellas son mediante el uso de carbenos de Grubbs en una reacción tándem. En este tipo de reacciones, se realiza un proceso de cierre de

<sup>26</sup> Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465-2468.

<sup>27</sup> Morin, M. S. T.; St.-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4916-4919.

<sup>28</sup> Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M.; Saidi, M. R. *Synlett.* **2009**, *14*, 2245-2248.

anillo por metátesis y en *one-pot* se lleva a cabo una deshidrogenación para aromatizar el sistema;<sup>29</sup> La síntesis de pirroles mediante el uso de complejos de dirodio frente a triazoles y furanos;<sup>30</sup> obtención de pirroles por medio de alcoholes primarios y secundarios con el uso de catalizadores de iridio.<sup>31</sup> Igualmente, por la reacción de triazoles con alenos y catalizadores de níquel;<sup>32</sup> a través de acoplamientos con paladio;<sup>33</sup> o por el uso de cobre (II) utilizando diazocompuestos seguida de una deshidratación<sup>34</sup> (Esquema 11).



**Esquema 11.** Síntesis de pirroles vía organometálica.

<sup>29</sup> Chen, W.; Wang, J. *Organometallics*. **2013**, *32*, 1958-1963.

<sup>30</sup> Parr, B. T.; Green, S. A.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4716-4718.

<sup>31</sup> Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140-144.

<sup>32</sup> Miura, T.; Hiraga, K.; Biyajima, T.; Nakamuro, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298-3301.

<sup>33</sup> Crawley, M. L.; Goljer, I.; Jenkins, D. J.; Mehlmann, J. F.; Nogle, L.; Dooley, R.; Mahaney, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5837-5840.

<sup>34</sup> Subba Reddy, B. V.; Ramana Reddy, M.; Gopal Rao, Y.; Yadav, J. S.; Sridhar, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 464-467.

En este sentido, la síntesis de pirroles a través de carbenos de Fischer es muy variada. La cual involucra diferentes metodologías sintéticas, entre ellas se encuentra la reacción entre vinilcarbenos con iminas, la cual involucra como primera etapa de reacción una cicloadición [4+2], dando lugar a la formación de una 3-pirrolidina como producto intermediario, ésta se oxida en una segunda etapa de reacción para la obtención del respectivo pirrol;<sup>35</sup> la reacción entre aminocarbenos con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados;<sup>36</sup> una metodología que emplea acilaminocarbenos para formar una oxazolona *in situ*, seguida de una cicloadición (3+2) con alquinos;<sup>37</sup> la reacción entre iminocarbenos y alquinos;<sup>38</sup> enin-iminas con carbenos;<sup>39</sup> ataque de acetiluros al carbono carbénico;<sup>40</sup>  $\beta$ -aminoalquenilcarbenos con isonitrilos;<sup>41</sup> o a través de una ciclación intramolecular de iminocarbenos, representan algunas de las metodologías empleadas para la síntesis de pirroles<sup>42</sup> (Esquema 12).

---

<sup>35</sup> Kagoshima, H.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11741-11742.

<sup>36</sup> Kagoshima, H.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 104-114.

<sup>37</sup> (a) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259-2283. (b) Merlic, C. A.; Baur, A.; Aldrich, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7398-7399.

<sup>38</sup> (a) Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. (b) Dragisich, V.; Wulff, W. D.; Hogsteen, K. *Organometallics* **1990**, *9*, 2867-2870.

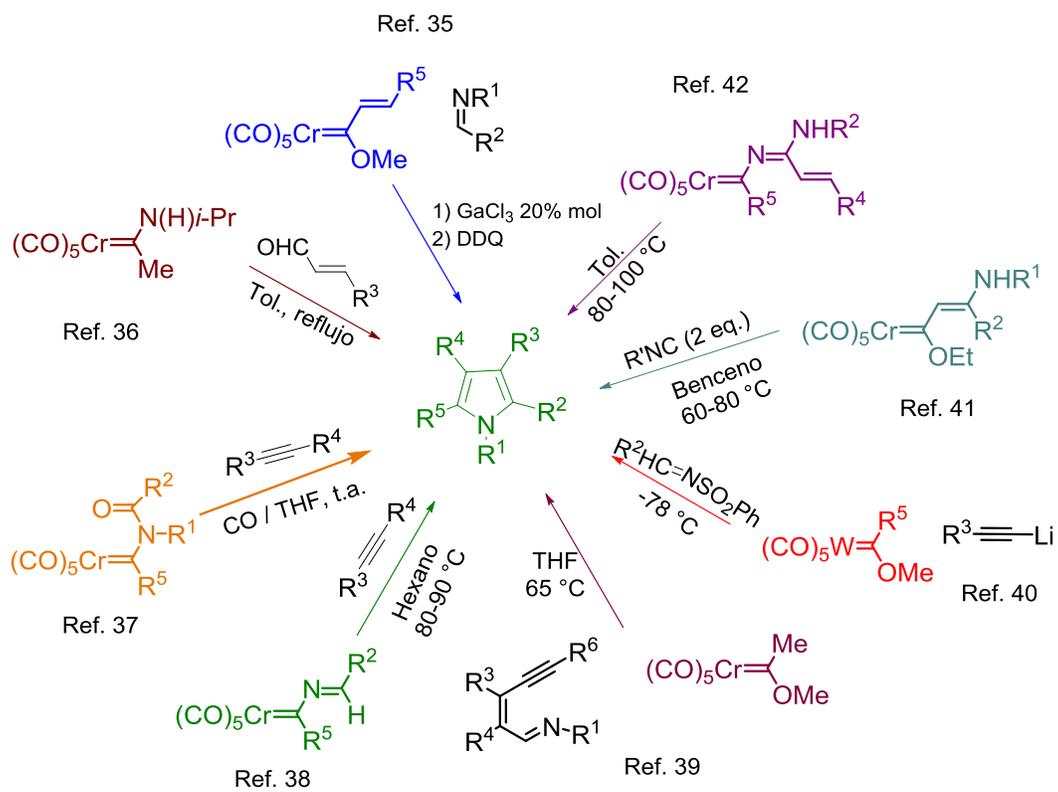
<sup>39</sup> Zhang, Y.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2043-2045.

<sup>40</sup> (a) Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. (a) Iwasawa, N.; Maeyama, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1918-1919. (c) Iwasawa, N.; Maeyama, K.; Saitou, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1486-1487.

<sup>41</sup> (a) Aumann, R. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2325-2330. (b) Aumann, R. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 725-729.

<sup>42</sup> Aumann, R.; Vogt, D.; Fröhlich, R. *Organometallics* **2002**, *21*, 1819-1824.

---

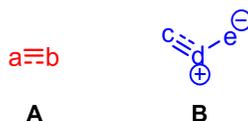


**Esquema 12.** Diferentes metodologías para la obtención de pirroles polisustituidos mediante el uso de carbenos de Fischer.

## 4. Cicloadiciones dipolares

### 4.1 Características generales

De manera particular, las cicloadiciones 1,3-dipolares constituyen uno de los métodos más eficientes y generales para la síntesis de heterociclos de cinco miembros. Al reactante que aporta 4 electrones  $\pi$  se le denomina dipolo-1,3 el cual está formado por tres átomos, siendo al menos el átomo central un heteroátomo.<sup>43</sup> El reactante que aporta 2 electrones  $\pi$  se denomina dipolarófilo (Figura 7). Esta reacción consiste en un proceso  $[4\pi s + 2\pi s]$  térmicamente permitido de acuerdo a las reglas de Woodward y Hoffmann.<sup>44</sup>



**Figura 7.** A) Dipolarófilo; B) Dipolo-1,3.

Existe una gran diversidad de dipolos-1,3,<sup>45</sup> dividiéndose en los de tipo propargílico/alenílicos y alílico.<sup>46</sup> De estos, los iluros de azometino pertenecen al grupo dipolar-1,3 de tipo alilo, y estos compuestos están formados por un átomo central de nitrógeno y dos átomos de carbono terminales que son los que formarán los nuevos enlaces (Figura 8).

<sup>43</sup> (a) Padwa, A. Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products, Pearson W. H., Eds.: Wiley: Hoboken, N.J., **2003**. (b) Wade, P.A. Comprehensive organic synthesis; trops, B.M., Fleming, I., Eds.: Pergamon: Oxford, **1991**, vol.4 1111-1168.

<sup>44</sup> (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The conservation of the orbital symmetry*, Verlag CEIME, Weinheim, **1970**. (b) Woodward R. B.; Hoffmann, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513.

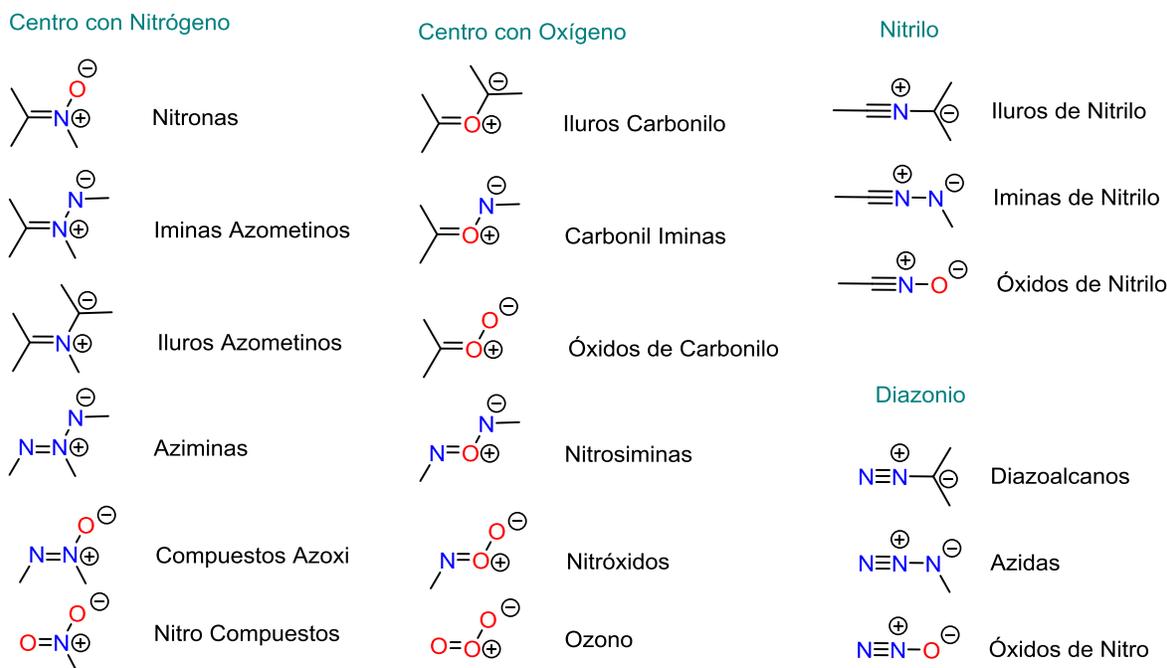
<sup>45</sup> Gotherf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.

<sup>46</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598.



**Figura 8.** Iluro azometino.

En 1963, Huisgen presentó la clasificación de los dipolos-1,3 (Figura 9)<sup>47</sup> y los conceptos para realizar las reacciones de cicloadición dipolares. Y en 1976<sup>48</sup> se reportó la primera reacción de cicloadición intramolecular dipolar. Desde entonces, se ha tenido una gran evolución en esta área, con el establecimiento de varias metodologías muy útiles en reacciones de cicloadición aplicadas a la obtención de heterociclos y productos naturales.<sup>49</sup>



**Figura 9.** Tipos de dipolos.

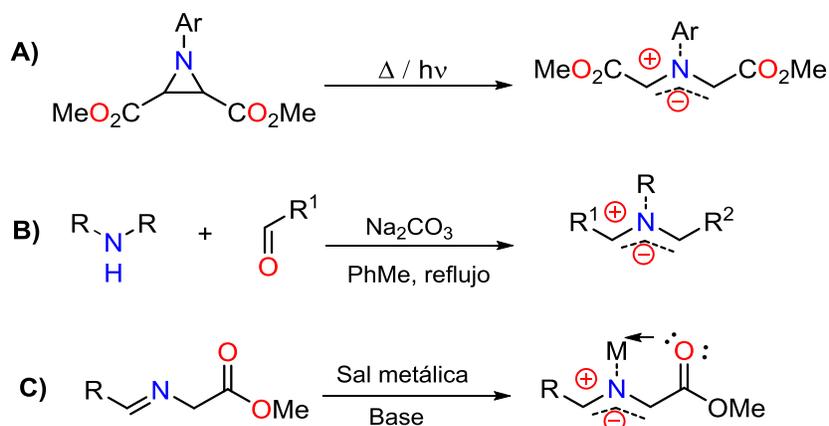
<sup>47</sup> Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887-2902.

<sup>48</sup> Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403-419.

<sup>49</sup> Padwa, A.; Pearson, W. H. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. John Wiley & Sons, Inc. **2002**.

## 4.2 Preparación de iluros azometino

Debido a la naturaleza inestable de los iluros de azometino, estos se preparan *in situ*, y para ello hay un gran número de metodologías.<sup>50</sup> Se pueden preparar mediante la apertura de anillos de aziridina<sup>51</sup> que contengan un hidrógeno enolizable para generar un NH-iluro de azometino. También al hacer reaccionar un aldehído y una amina secundaria, generando el ión iminio, seguida de una desprotonación.<sup>52</sup> Además, se pueden obtener utilizando una base y una sal metálica, dando como producto un iluro de azometino metalado (Esquema 13).<sup>53</sup>



**Esquema 13.** **A)** Apertura de anillo de aziridina; **B)** Formación de ión iminio; **C)** Iluro azometino metalado.

<sup>50</sup> Kanemasa, S. Effect of external Reagents in Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition Chemistry toward heterocycles and natural products, Padwa, A., Pearson, W. H., Ed; Wiley:Hoboken, NJ., **2003**, pp. 757-778.

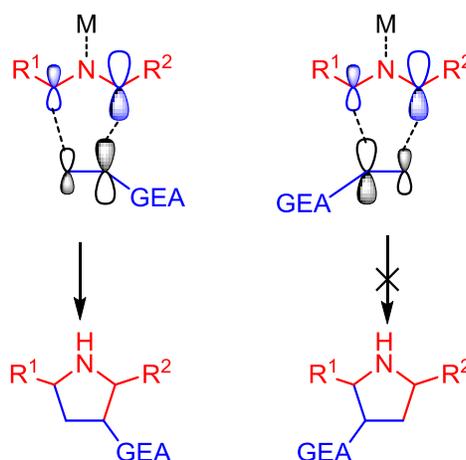
<sup>51</sup> Lerestif, J. M. *Synlett* **1995**, 6, 647-649.

<sup>52</sup> (a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2994-2997. (b) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175-7178. (c) Confalone, P. N.; Earl, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2695-2698.

<sup>53</sup> (a) Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2875-2883. (b) Ayerbe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795-1805.

### 4.3 Regioselectividad de las cicloadiciones dipolares

La regioselectividad en una cicloadición dipolar es observada cuando se utilizan reactivos no simétricos (Figura 10), por lo que se tienen dos posibles orientaciones para la generación de dos regioisómeros probables.



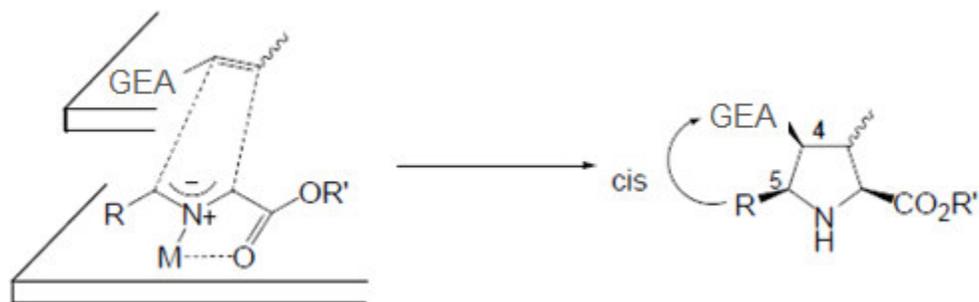
**Figura 10.** Regioselectividad en la formación de cicloaductos.

Esta regioselectividad se puede obtener por dos posibles aproximaciones<sup>54</sup> que las moléculas pueden sufrir, y son:

#### a) Aproximación *endo*.

La aproximación *endo* se observa cuando el grupo electroattractivo (GEA) del dipolarófilo y los sustituyentes del dipolo se orientan hacia la misma cara del anillo en formación, y los sustituyentes de las posiciones 4 y 5 del cicloaducto estarán en posición *cis* (Figura 11).

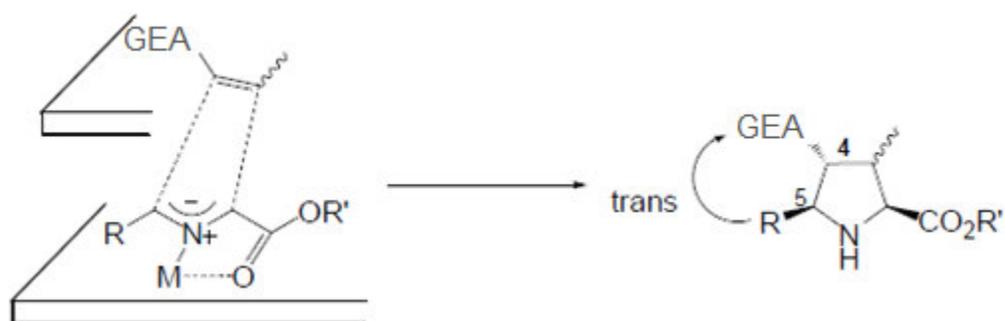
<sup>54</sup> (a) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795. (b) Nyerges, M.; Balázs, L.; Bitter, I.; Kádas, I.; Kövesdi, I.; Töke, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6783-6788. (c) Nyerges, M.; Rudas, M.; Tóth, G.; Herényi, B.; Bitter, I.; Kádas, I.; Töke, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13321-13330.



**Figura 11.** Aproximación *endo*.

**b) Aproximación *exo*.**

En una aproximación *exo* el grupo electroattractor del dipolarófilo y los sustituyentes del dipolo se orientan hacia caras contrarias del anillo en formación, quedando los sustituyentes de las posiciones 4 y 5 del cicloaducto en posición *trans* (Figura 12).



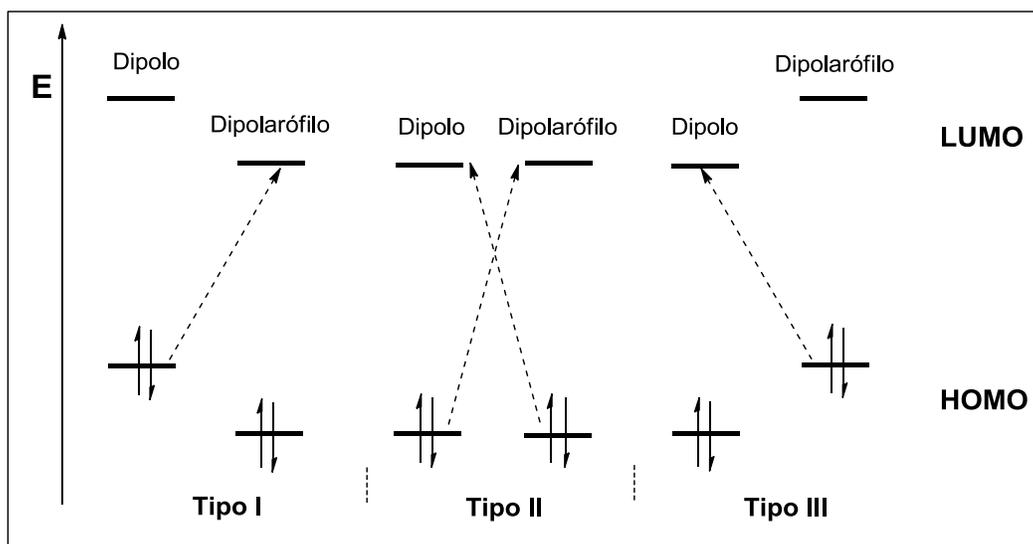
**Figura 12.** Aproximación *exo*.

De acuerdo a la clasificación de Sustmann y Trill,<sup>55</sup> que toma en cuenta la Teoría de Orbitales Moleculares Frontera (FMO, siglas en inglés de Frontier Molecular

<sup>55</sup> Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 838-840.

Orbitals),<sup>56</sup> puede haber tres tipos de interacciones (Figura 13), dependiendo de la posición relativa de los orbitales frontera de los reactivos en la cicloadición dipolar:

- I. La interacción dominante tiene lugar entre el  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ . Estas interacciones son favorecidas con grupos electrodonadores en el dipolo y electroattractores en el dipolarófilo, y son conocidas como de demanda electrónica normal (HOMO, siglas en inglés de Highest Energy Occupied Molecular Orbital. Por su parte, LUMO, son siglas en inglés de Lowest Energy Unoccupied Molecular Orbital).
- II. Las interacciones HOMO-LUMO son comparables para ambos reactivos.
- III. Es la situación contraria al Tipo I, la interacción se da con el  $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$ . Se favorece con grupos electroattractores en el dipolo y grupos electrodonadores en el dipolarófilo y se conocen como de demanda electrónica inversa.



**Figura 13.** Tipos de cicloadiciones 1,3-dipolares según la teoría FMO.

<sup>56</sup> Fukui, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 24, 2009-2015.

#### 4.4 Uso de sales metálicas en cicloadiciones dipolares

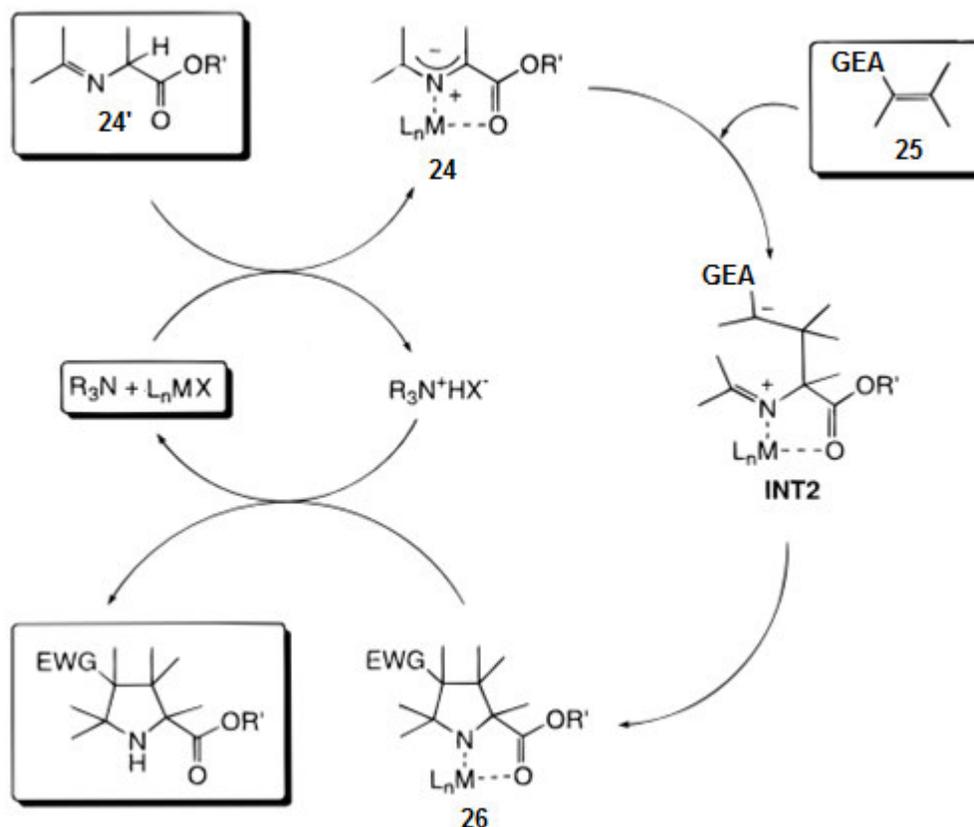
El uso de sales metálicas en las reacciones de ciclodición 1,3-dipolar se utilizan para el control de la estereoquímica. Töken *et al.*<sup>50</sup> han reportado que las sales de litio promueven la preferencia a la formación de los cicloaductos *cis*, mientras que el uso de sales de plata favorecen la formación de los aductos *trans* como estereoisómero mayoritario. Igualmente, el grupo de Cossío *et al.*<sup>57</sup> han realizado estudios sobre la obtención de pirrolidinas polisustituidas con una alta regioselectividad, mediante el uso de sales metálicas de litio y plata como aditivos, proponiendo un mecanismo para esas reacciones. En el Esquema 14, se presenta el mecanismo por el cual el iluro de azometino *N*-metalado (**24**) se genera *in situ* a partir de una imina (**24'**), luego interactúa con el alqueno (**25**) para dar el cicloaducto *N*-metalado (**26**) a través de la especie zwitteriónica (**INT2**). Finalmente, el sistema catalítico se regenera a través de la transferencia de protones desde el ión de amonio al anillo de pirrolidina.

Por otra parte, en el grupo de Komatsu *et al.*<sup>58</sup> llevaron a cabo la cicloadición entre iluros de azometino, generados de iminas derivadas de glicina, con el uso de sales de cobre y ligantes quirales de fosfina para la obtención de productos altamente regioselectivos.

---

<sup>57</sup> (a) Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078-6092. (b) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795-1805.

<sup>58</sup> Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043-5046.



**Esquema 14.** Mecanismo general para las cicloadiciones dipolares.

## 5. Reacciones *one-pot*

Entre los procedimientos sintéticos importantes que han favorecido el desarrollo de la química orgánica sintética, incluida la química verde, se encuentran los procesos tándem, cascada o dominó, que son definidos en general como reacciones *one-pot* en donde la formación de un enlace (o rompimiento de enlace) es combinado con la formación de una nueva funcionalidad, que forma otra vez un nuevo enlace y otra nueva funcionalidad, y así sucesivamente.

La química orgánica sintética ha tenido un fascinante e innegable avance en las últimas décadas y esto se debe, entre otros, al desarrollo de nuevos

procedimientos sintéticos altamente selectivos que favorecen la preparación de moléculas complejas con excelente regio-, quimio-, diastereo- y enantioselectividad, además de generar estructuras con aplicaciones muy interesantes en diversas áreas.

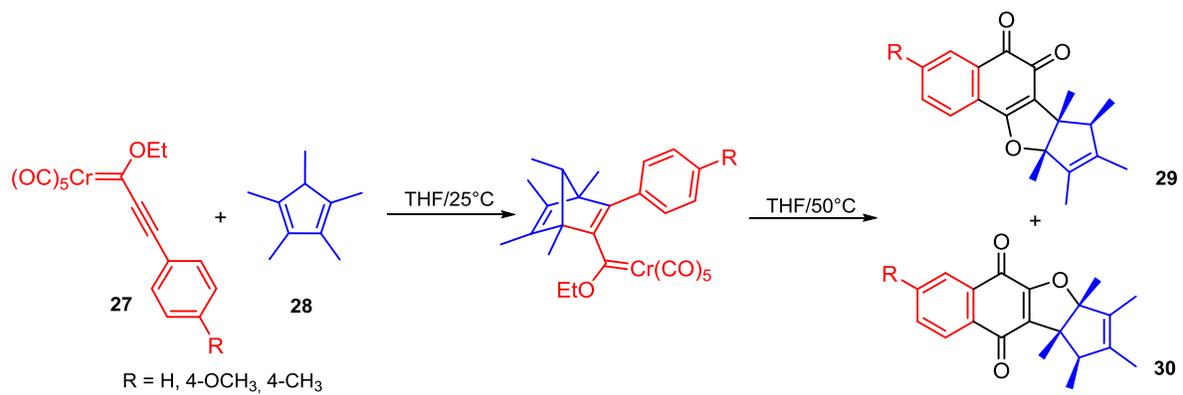
Las transformaciones en un solo paso (*one-pot*), particularmente las reacciones multicomponentes (MCR siglas en inglés, RMCs en español) son de interés común para los químicos orgánicos sintéticos. Desde la primera RMC reportada en 1850 por Strecker,<sup>59</sup> esta metodología ha emergido como una eficiente y poderosa herramienta en la química orgánica sintética moderna permitiendo la formación sencilla de nuevos enlaces, y por lo tanto de nuevas estructuras químicas, mediante transformaciones en una sola etapa.

Se ha reportado que los complejos metal-carbeno también pueden participar en reacciones en cascada. Por ejemplo, en el caso donde se hace reaccionar el aril etinilcarbeno (**27**) con el pentametilciclopentadieno (Cp\*) (**28**) dieron lugar, en una primera etapa de reacción una cicloadición [4+2], la cual muestra una alta selectividad  $\pi$ -facial para la formación del aducto, y al aumentar la temperatura de reacción, se observa un reordenamiento para producir los compuestos policíclicos **29** y **30** (Esquema 15).<sup>60</sup>

---

<sup>59</sup> Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-4

<sup>60</sup> Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Miranda, R.; García, J. J.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J.; Delgado F. *Organometallics* **2005**, *24*, 3413-3421.



**Esquema 15.** Reacción en cascada de aril etinilcarbemos de Fischer frente al Cp\*.



---

# HIPÓTESIS

Si se utilizan los etinil(etoxi) carbenos de Fischer frente a diferentes dipolos, entonces es posible realizar eficientemente la construcción de heterociclos de cinco miembros, disminuyendo los tiempos de reacción, y obteniendo productos con elevada regioselectividad comparados con otras metodologías.



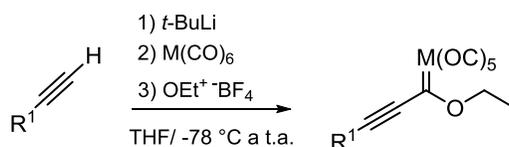
# OBJETIVOS

## 6. Objetivo general

Evaluar la reactividad y selectividad de los complejos derivados de R<sup>1</sup>-etnilcarbenos de Fischer frente a iminoésteres, sales derivadas de piridinio y dit-butil iminoborano, como plataformas sintéticas de sistemas heterocíclicos con potencial aplicación sintética y biológica.

### 6.1 Objetivos particulares

- Realizar la síntesis de los (etnil)(etoxi)carbenos de Fischer.

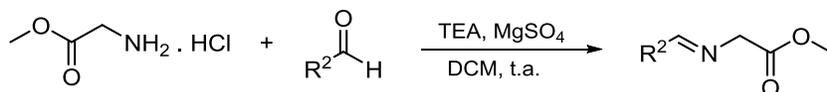


R<sup>1</sup>:

- a) Ph, b) 2-OMePh, c) 4-OMePh, d) 4-MePh,  
 e) 3-tienil, f) 1-ciclohexenil, g) TMS, h) *c*-propil,  
 i) *i*-propil, j) 3-CF<sub>3</sub>Ph, k) 3-MePh, l) 4-NO<sub>2</sub>Ph  
 m) 2-piridil

M: Cr, W

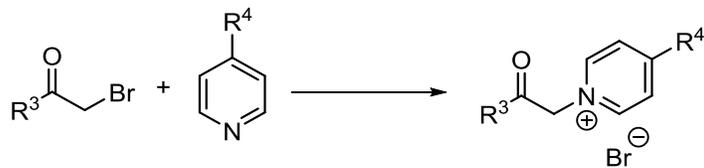
- Llevar a cabo la síntesis de los iminoésteres.



R<sup>2</sup>:

- a) Ph, b) 4-OMePh, c) 4-FPh, d) 2-tienil,  
 e) 2-furil, f) *E*-cinamil, g) 4-NO<sub>2</sub>Ph, h) 2-piridil  
 i) 4-piridil, j) *i*-propil.

- Preparar las sales de piridinio.



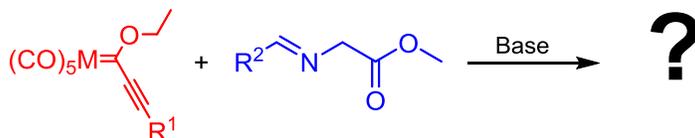
$\text{R}^4$ : H, 4-NMe<sub>2</sub>

$\text{R}^3$ : a) Ph, b) 4-OMePh, c) 4-MePh,  
d) 4-ClPh, e) 4-NO<sub>2</sub>Ph.

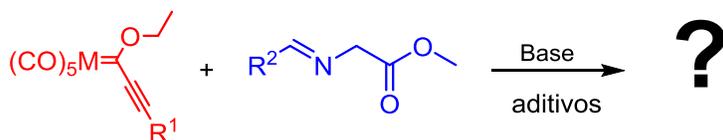
- Realizar la síntesis del dit-butil iminoborano.



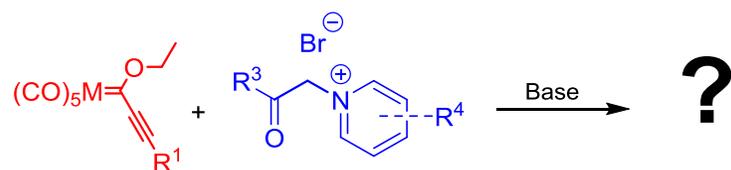
- Evaluar la reactividad y selectividad entre los complejos etinilcarbeno con los derivados de iminoésteres, con diferentes bases, en reacciones de cicloadición.



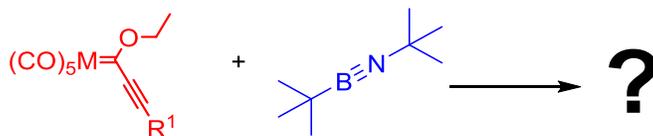
- Analizar el efecto del uso de aditivos sobre la reactividad y selectividad entre los complejos etinilcarbeno de Fischer frente a iluros de azometino en reacciones de cicloadición.



- Llevar a cabo el estudio de reactividad y selectividad entre los complejos etinilcarbeno con iluros de piridinio en reacciones de cicloadición.



- Evaluar la reactividad de los complejos carbenos de Fischer con el dit-butil iminoborano.





---

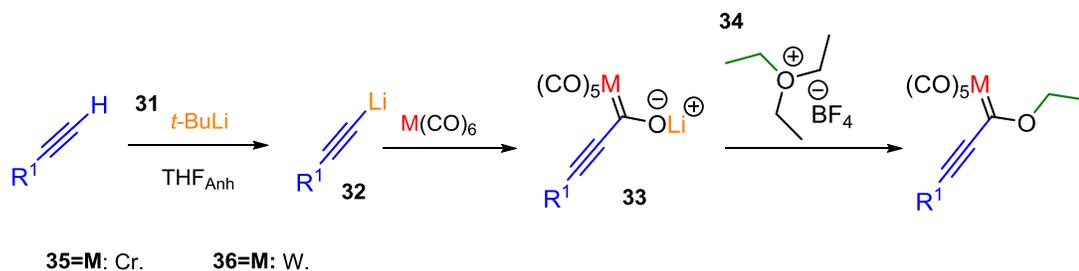


**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**  
**DE LA SÍNTESIS DE PIRROLES**

## 7. Resultados y discusión de resultados

### 7.1 Síntesis de los complejos 35a-k y 36a,f

La síntesis de los complejos derivados de etinilcarbeno de Fischer ( $R^1$  = aril, heteroaril y alquil) fue realizada bajo la metodología reportada por Delgado *et al.*<sup>61</sup> La metodología consiste en adiciones sucesivas de un nucleófilo y un electrófilo, en la cual se realiza una desprotonación de un alquino terminal con una base litiada (**31**). Una vez formado el acetiluro de litio (**32**) correspondiente, en una segunda etapa, éste reacciona con el hexacarbonilo metálico formando un acetilmetalato de litio (**33**). Éste último, en una etapa final, se alquila con tetrafluoroborato de trietiloxonio (**34**), para dar lugar al carbeno de Fischer correspondiente (**35** o **36**) (Esquema 16). Su purificación se realizó por columna cromatográfica utilizando hexano como eluyente.



$R^1$ : a) Ph, b) 2-OMePh, c) 4-OMePh, d) 4-MePh,  
 e) 3-Tienil, f) 1-Ciclohexenil, g) TMS, h) *c*-Propil,  
 i) *i*-Propil, j) 3-CF<sub>3</sub>Ph, k) 3-MePh, l) 4-NO<sub>2</sub>Ph, m) 2-piridil

**Esquema 16.** Síntesis de carbenos de Fischer.

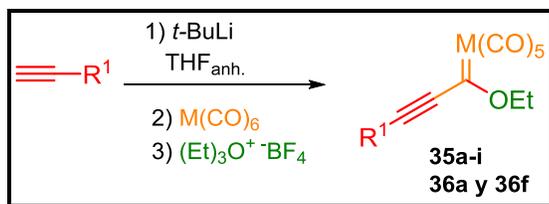
<sup>61</sup> Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Miranda, R.; García, J. J.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J.; Delgado, R. *Organometallics*, 2005, 24, 3413-3421.

En la Tabla 1, se muestran los rendimientos obtenidos para los once derivados de etinilcarbeno de Fischer preparados, de los cuales, nueve contienen como centro metálico al Cr(0) (Tabla 1, ensayos 1-9), y dos contienen al W(0) (Tabla 1, ensayos 10-11). Los rendimientos van de moderados a buenos, y se ven afectados dependiendo del sustituyente R<sup>1</sup> utilizado y del centro metálico.

Se puede observar que al tener un grupo arilo como sustituyente (R<sup>1</sup> = arilo) se logran los mejores rendimientos 51-80% (Tabla 1, ensayos 1-4 y 10) y al tener como sustituyente un grupo heteroarilo, se obtuvo un rendimiento moderado (ensayo 5, 48%). Por otro lado, al tener un grupo alifático como sustituyente (R<sup>1</sup> = ciclohexenilo, ciclopropilo, propilo, trimetilsililo), los rendimientos son menores para esta serie de carbenos 14-68% (ensayos 6-9 y 11, respectivamente). Además al tener como átomo central al tungsteno, se obtuvieron rendimientos más bajos (ensayos 10 y 11).

Es necesario mencionar que se intentó realizar la formación de complejos conteniendo otros sustituyentes diferentes a los mostrados en la Tabla 1, sin embargo, no se tuvo éxito. Por ejemplo, no se obtuvieron los complejos conteniendo R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>Ph y 2-piridil, atribuyéndose a la gran inestabilidad de los complejos correspondientes.

**Tabla 1.** Carbenos sintetizados.



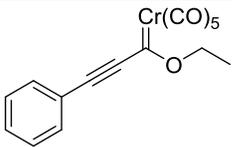
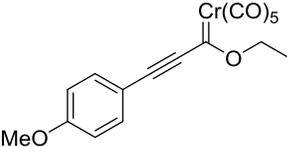
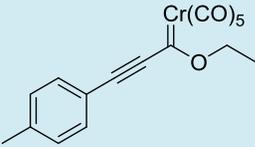
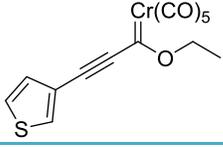
Ensayo	M	R <sup>1</sup>	Producto (%) <sup>a</sup>
1	Cr		35a (69)
2	Cr		35b (78)
3	Cr		35c (80)
4	Cr		35d (52)
5	Cr		35e (48)
6	Cr		35f (68)
7	Cr		35g (56)
8	Cr		35h (25)
9	Cr		35i (20)
10	W		36a (51)
11	W		36f (14)

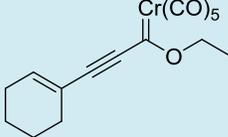
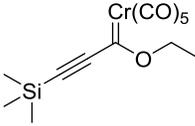
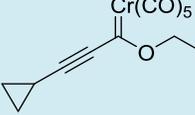
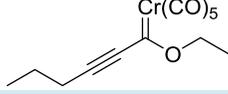
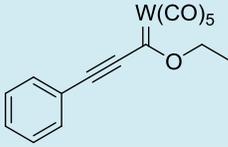
<sup>a</sup> Base pura.

Se emplearon diferentes métodos espectroscópicos (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, EMAR) para la elucidación estructural de los complejos carbénicos.

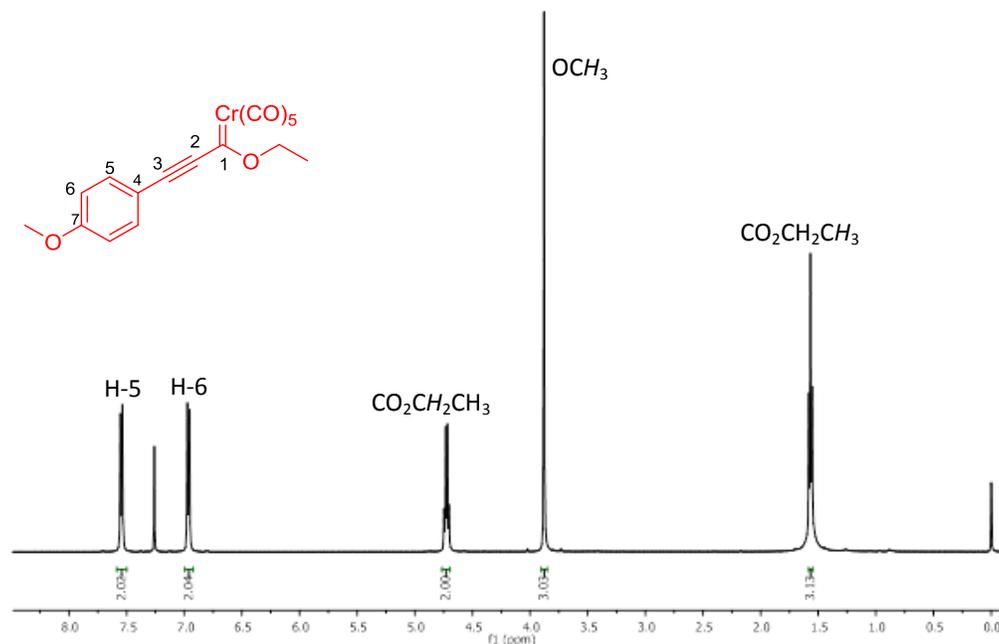
En la Tabla 2, se muestran los datos más relevantes de RMN  $^{13}\text{C}$  de los complejos de Fischer sintetizados **35a-i** y **36a**. Estos datos, revelan que los desplazamientos químicos del  $\text{C}_{\text{carbénico}}$ ,  $\text{CO}_{\text{trans}}$  y  $\text{CO}_{\text{cis}}$ , se vieron ligeramente afectados por el tipo de sustituyente en el fragmento etinilcarbeno. En los complejos **35f,h,i** ( $\text{R}^1 =$  grupo alifático) el carbono carbénico mostró un ligero desplazamiento a campo bajo 313.6 ppm, 314.8 ppm y 318.4 ppm (Tabla 2, ensayos 6, 8 y 9 respectivamente), en comparación con los compuestos con sustituyentes aromáticos que presentan desplazamientos desde 311.9 ppm a 313.9 ppm.

**Tabla 2.** Datos espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$  de **35a-i** y **36a**.

Ensayo	Producto	Molécula	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ppm)		
			$\text{C}_{\text{carbénico}}$	$\text{CO}_{\text{trans}}$	$\text{CO}_{\text{cis}}$
1	35a		313.9	225.7	216.3
2	35b		312.8	226.1	216.6
3	35c		311.9	225.6	216.6
4	35d		313.3	225.7	216.4
5	35e		313.0	225.6	216.3

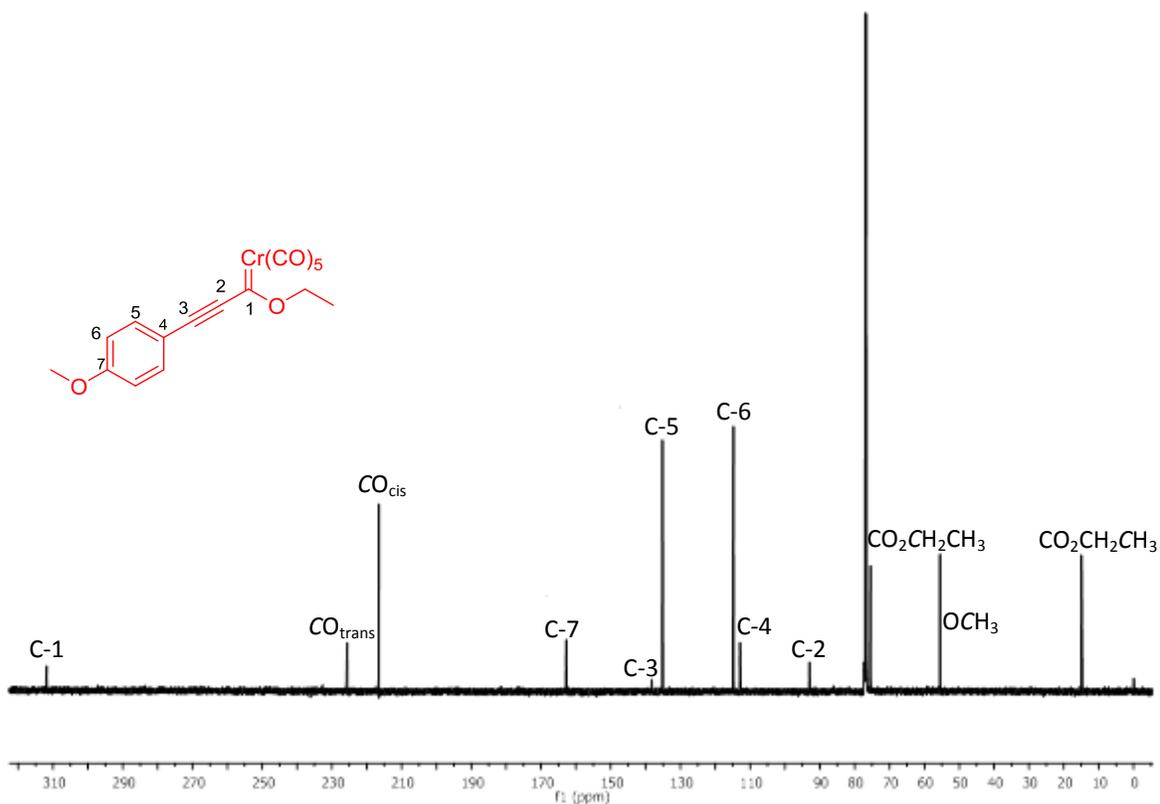
6	35f		313.6	225.7	216.5
7	35g		317.7	226.0	216.3
8	35h		314.8	225.1	216.5
9	35i		318.4	225.6	216.5
10	36a		286.3	205.8	197.5

Dada la similitud de las estructuras y de sus espectros, solamente se discutirá a continuación los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la molécula **35c**. Así, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo **35c** (Espectro 1) muestra un sistema AA'BB' del sistema aromático con un desplazamiento químico a 6.95 ppm y 7.55 ppm (H-5 y H-6); también una señal cuádruple en 4.72 ppm correspondiente al metileno del grupo etoxilo ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); una señal simple en 3.88 ppm asignada al metilo del grupo metoxilo ( $\text{OCH}_3$ ) y, finalmente, una señal triple en 1.57 ppm, que pertenece al metilo del grupo etoxilo ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



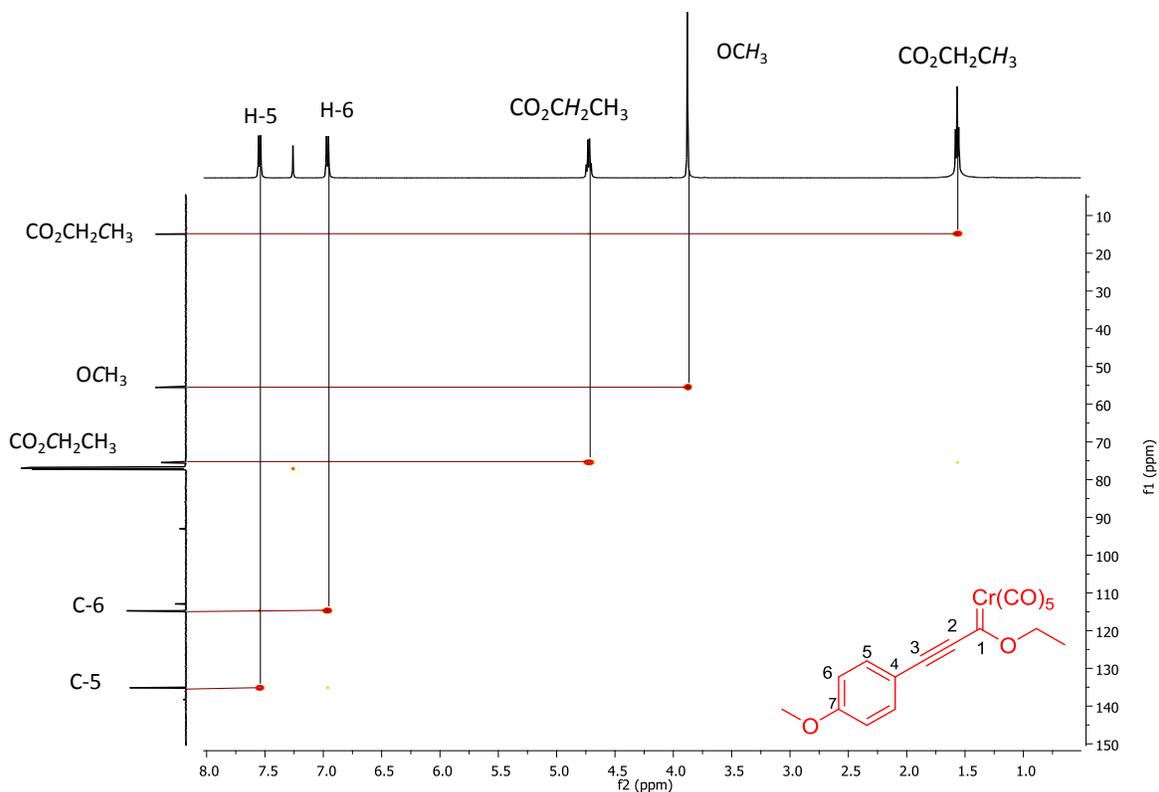
**Espectro 1.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35c**.

Se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **35c** (Espectro 2), con las señales representativas en 311.9 ppm correspondiente al carbono carbénico (C-1), teniendo un desplazamiento a campo bajo, esto es debido al carácter electrofílico que posee al tener adyacente al metal y al oxígeno; los desplazamientos de los carbonilos se ven afectados a campo bajo por estar ligados al metal, provocando sus desplazamientos en 225.5 ppm ( $\text{CO}_{trans}$ ) y 216.3 ppm ( $\text{CO}_{cis}$ ). Cerca de 165.0 ppm se encuentra el carbono *ipso* al metoxilo (C-7); mientras que el carbono *ipso* al alquino aparece cerca de 110.0 ppm (C-4). Los carbonos del alquino, aparecen cerca de 137.1 ppm y 93.2 ppm (C-3 y C-2, respectivamente). En 135.0 ppm y 115.1 ppm (C-5 y C-6, respectivamente), corresponden a los carbonos del sistema aromático; en 75.4 ppm se tiene la señal del carbono del metileno ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); la señal en 55.4 ppm se asignó al carbono del metoxilo ( $\text{OCH}_3$ ) y en 14.8 ppm la señal corresponde al carbono del metilo del etoxilo ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



**Espectro 2.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35c**.

El experimento en dos dimensiones HSQC (Espectro 3), muestra la correlación entre los protones y átomos de carbono a un enlace, permitiendo corroborar las señales de carbono enlazadas a protones en el complejo carbénico y una apropiada asignación de los mismos.

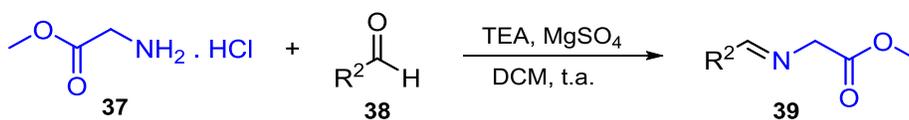


**Espectro 3.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35c**.

## 7.2 Síntesis de los iminoésteres 39a-f

Las síntesis de los derivados de ésteres de metilglicina, se realizaron bajo el procedimiento reportado por Wang *et al.*<sup>62</sup> La reacción se realizó con el éster metílico del clorhidrato de glicina (**37**) frente a diferentes aldehídos **38**, en presencia de trietilamina (TEA), sulfato de magnesio en diclorometano, generando el iminoéster correspondiente **39** (Esquema 17).

<sup>62</sup> Wang, C.-J.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250-17251.

**Esquema 17.** Síntesis de iminoésteres.

A través de la metodología mencionada, se logró obtener una serie de iminas (Tabla 3), mostrando los sustituyentes como 4-NO<sub>2</sub>Ph, 2-piridilo, 4-piridilo, propilo, *i*-propilo en el aldehído, no producen el iminoéster. Esto debido a la reactividad e inestabilidad del iminoéster con estos sustituyentes, provocando productos de hidrólisis, mientras que en el caso de los grupos alifáticos (R<sup>2</sup> = propilo, *i*-propilo), además de los productos de hidrólisis, el tener un protón alfa, bajo condiciones básicas, se tiende a tautomerizar, provocando que la reacción no proceda para la obtención de la imina.<sup>63</sup>

**Tabla 3.** Iminoésteres sintetizados.

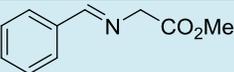
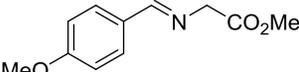
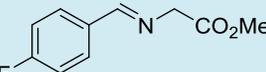
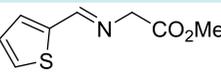
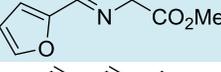
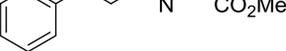
Ensayo	R <sup>2</sup>	Producto 39 (%) <sup>a</sup>
1		39a (90)
2		39b (86)
3		39c (99)
4		39d (94)
5		39e (78)
6		39f (85)

<sup>a</sup>Base pura.

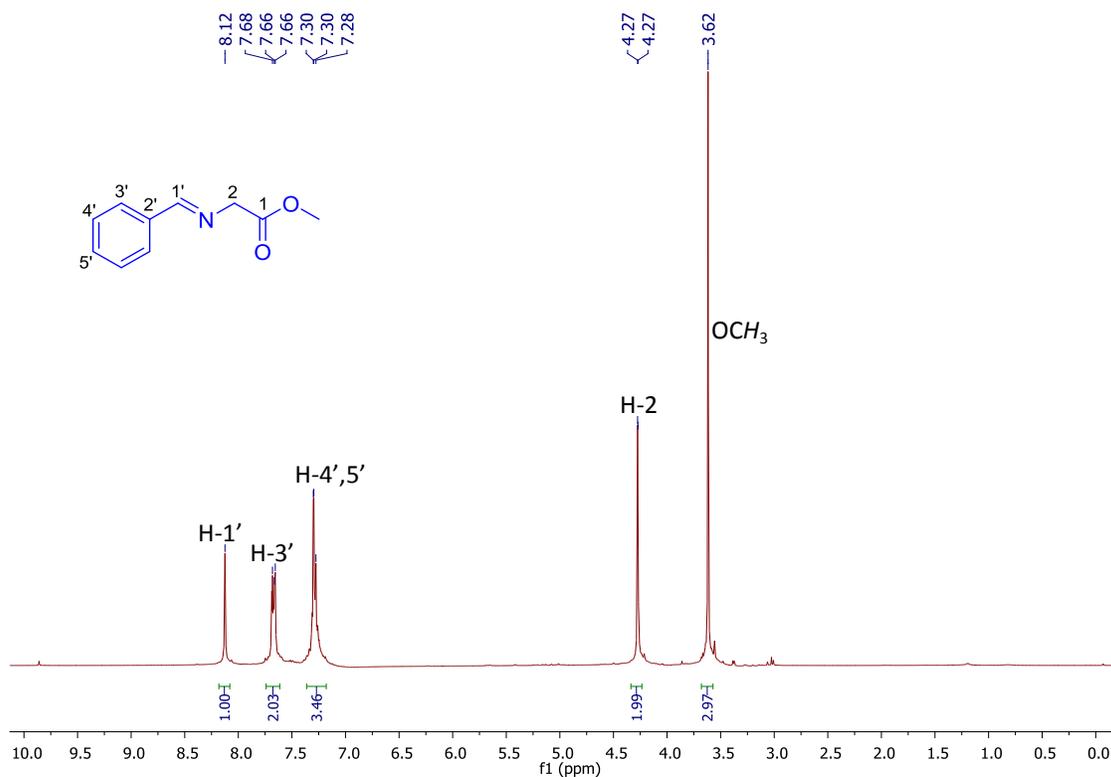
<sup>63</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384-1391.

En la Tabla 4 se muestran los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  más relevantes del grupo  $\text{N}=\text{CH}$  de las diversas moléculas sintetizadas.

**Tabla 4.** Datos espectroscópicos de los iminoésteres **39**.

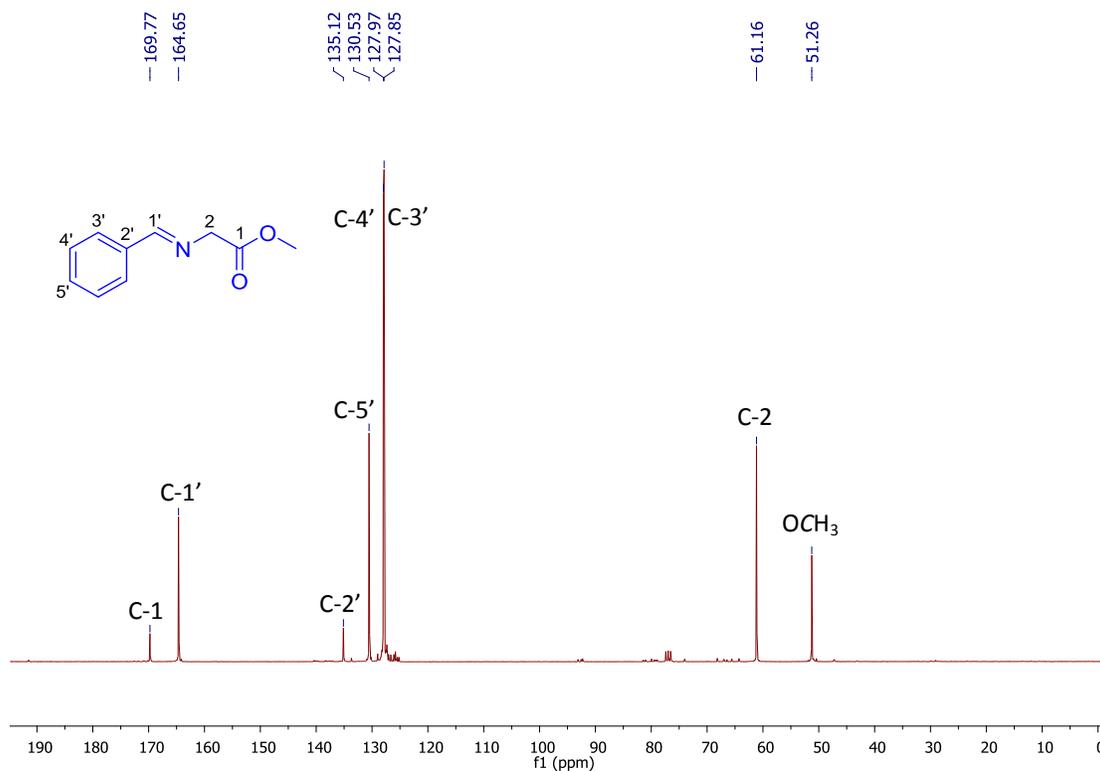
Ensayo	Producto	Molécula	$^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ppm)
1	39a		8.12	164.7
2	39b		8.12	164.0
3	39c		8.25	163.9
4	39d		8.38	158.6
5	39e		8.10	153.6
6	39f		8.04	

Se presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **39a** (Espectro 4), donde se aprecia el desplazamiento de la señal del hidrógeno olefínico en 8.12 ppm ( $\text{H}-1'$ ), apareciendo a campo bajo por ser un protón bencílico, vinílico y tener el nitrógeno como átomo adyacente; las señales en 7.68 ppm y 7.30 ppm fueron asignadas a los protones del anillo aromático ( $\text{H}-3'$ ,  $\text{H}-4'$  y  $\text{H}-5'$ ); en 4.27 ppm corresponde al metileno ( $\text{H}-2$ ), y su desplazamiento es debido a que son protones alfa al éster y por tener al nitrógeno contiguo. Finalmente, en 3.62 ppm la señal corresponde al metilo del grupo carbometoxi ( $\text{OCH}_3$ ).



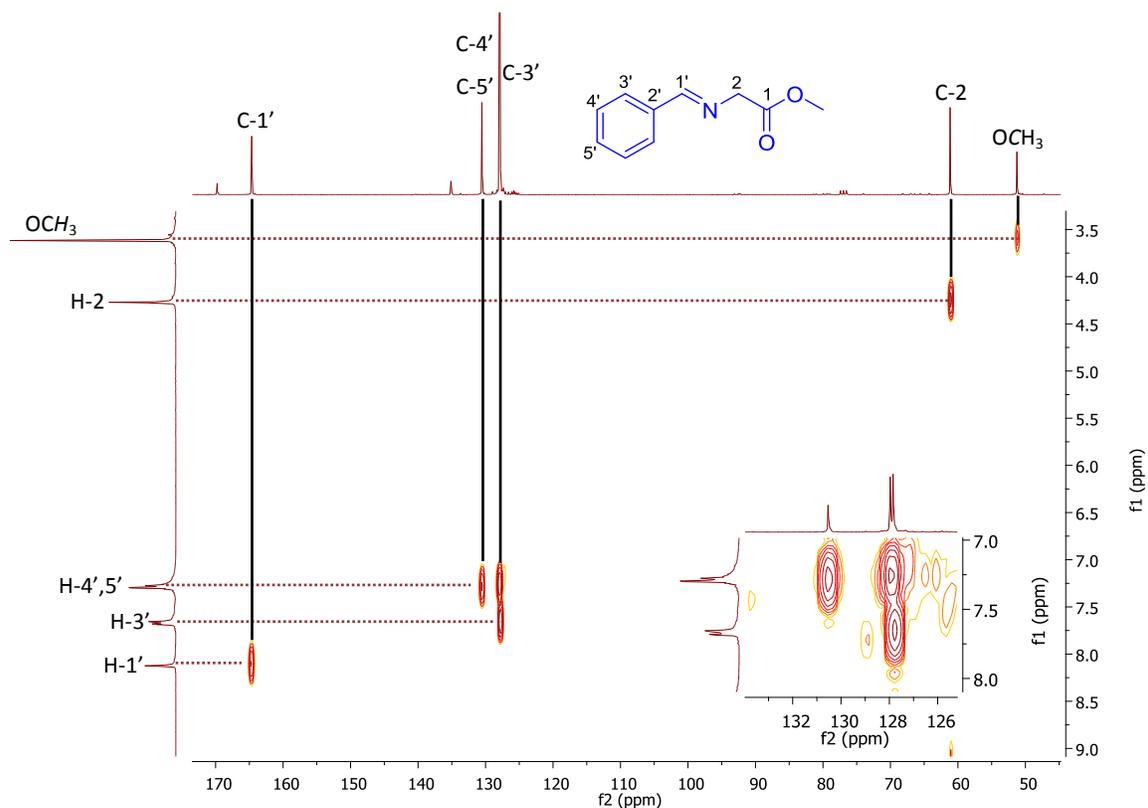
**Espectro 4.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39a**.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C de la molécula **39a** (Espectro 5), se observa en 169.8 ppm una señal que se atribuyó al grupo carbometoxi; el carbono del metino aparece en 164.7 ppm (C-1'); en 61.2 ppm aparece una señal que se asignó al carbono del metileno (C-2); por último, la señal en 51.3 ppm fue atribuida al carbono del metilo del grupo carboetoxi (OCH<sub>3</sub>).



**Espectro 5.** RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39a**.

En el Espectro 6, se presenta el experimento en dos dimensiones HETCOR, mostrando la correlación de los protones y átomos de carbono, permitiendo corroborar la correcta asignación de las señales de carbono enlazados a protones.

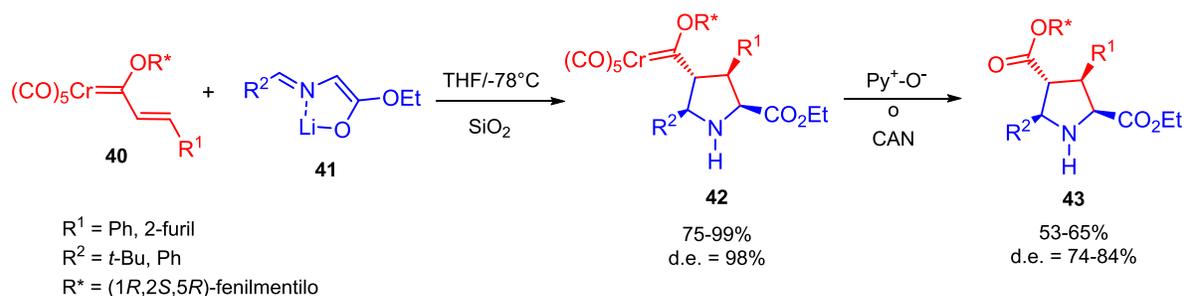


**Espectro 6.** HETCOR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39a**.

### 7.3 Síntesis de Pirroles *N*-bencílico 46a-p

El grupo de Barluenga *et al.* reportó la cicloadición (3+2) entre el alquencilcarbeno de Fischer (**40**) y el enolato (**41**) aislando el producto de cicloadición dipolar-1,3 (**42**), y posteriormente llevaron a cabo la oxidación del fragmento metálico con nitrato cérico amoniacal (CAN), para formar la pirrolidina (**43**) (Esquema 18).<sup>64</sup>

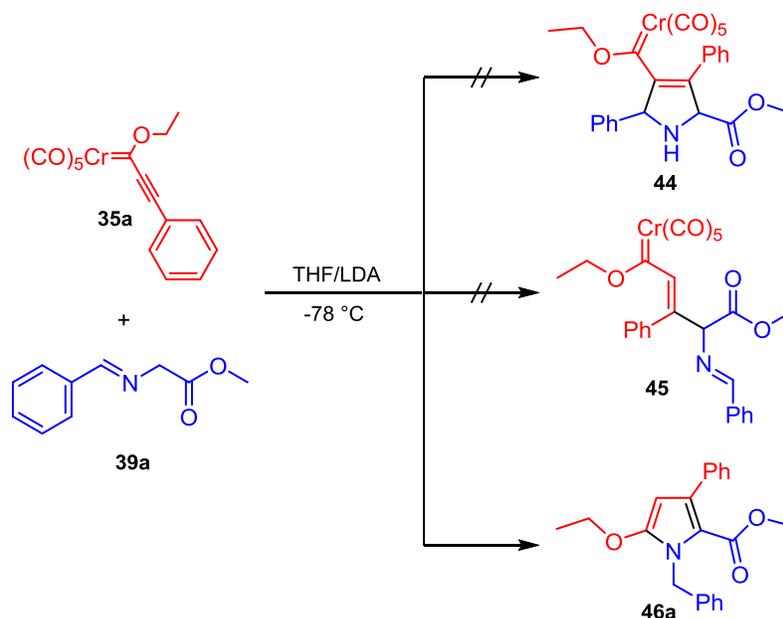
<sup>64</sup> Merino, I.; Y. R., S. L.; Flórez, J.; Barluenga, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 648-655.



**Esquema 18.** Reacción entre un iluro de azometino y un carbeno de Fischer.

Considerando este antecedente, se procedió a realizar la reacción de cicloadición (3+2) entre el etinilcarbeno **35a** y la imina derivada de glicina **39a** empleando LDA, para llevar a cabo una reacción ácido-base y generar *in situ* el iluro de azometino o dipolo-1,3, empleando como disolvente THF y una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ . Bajo estas condiciones se logró la formación de un solo producto de reacción. Los datos espectroscópicos del compuesto formado indicaron que su estructura no correspondía al posible producto de la cicloadición (3+2) (**44**), así como tampoco el producto de una adición de Michael (**45**) (Esquema 19).

Afortunadamente se logró aislar un monocristal adecuado para realizar su estudio de difracción de rayos X. La estructura que se generó de manera inesperada, corresponde a un pirrol *N*-bencílico.



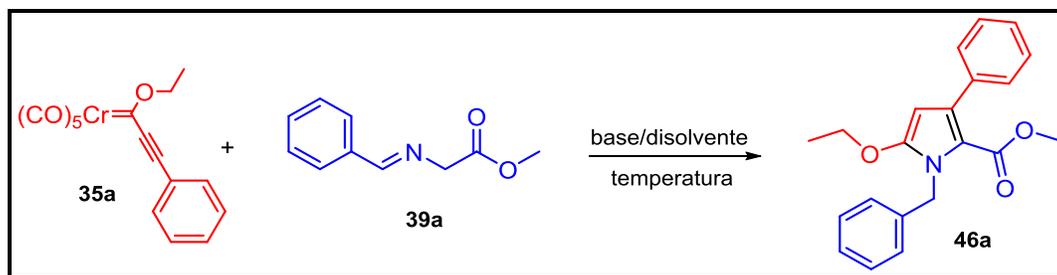
**Esquema 19.** Reacción entre un etinilcarbeno de Fischer y una imina derivado de glicina.

Una vez que se conoció la estructura del producto formado se procedió a optimizar el rendimiento modificando la temperatura, el disolvente, la base empleada y tiempo de reacción.

Como se puede observar en la Tabla 5, cuando se empleó *n*-BuLi como base y ya sea THF o Et<sub>2</sub>O como disolvente a -78 °C por 2 h, se obtuvo **46a** con rendimientos que van del 25% al 35% de rendimiento (ensayos 4 y 5, Tabla 5). Por otro lado, al utilizar *t*-BuLi, se obtuvieron rendimientos moderados del 60% (ensayos 8 y 9). Sin embargo, al cambiar la temperatura y mediante el uso de LDA o *t*-BuOK a temperatura ambiente (Tabla 5, ensayos 3, 6 y 7), se generaron trazas de **46a**, o bien, mediante el empleo de LDA y de THF a 0 °C, se logró obtener el 15% de rendimiento (Tabla 5, ensayo 2). Por lo anterior, las mejores condiciones de

reacción encontradas implicaron bajas temperaturas (-78 °C) y el uso de LDA como base y THF como disolvente (entradas 1, 10 y 11).

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de **46a**.<sup>a</sup>



Ensayos	base	disolvente	T (°C)	t (h)	46a (%) <sup>b</sup>
1	LDA	THF	-78	2	80
2	LDA	THF	0	2	15
3	LDA	THF	25	2	trazas
4	<i>n</i> -BuLi	THF	-78	2	35
5	<i>n</i> -BuLi	Et <sub>2</sub> O	-78	2	25
6	<i>t</i> -BuOK	THF	25	2	trazas
7	<i>t</i> -BuOK	CH <sub>3</sub> CN	25	2	trazas
8	<i>t</i> -BuLi	THF	-78	2	60
9	<i>t</i> -BuLi	THF	-78	6	64
10	LDA	THF	-78	12	84
11	LDA	THF	-78	24	86

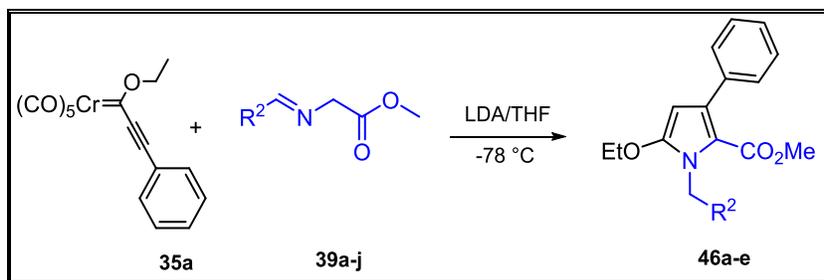
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35a** (0.17 mmol) y **39a** (0.17 mmol), base (0.17 mmol) y 2 mL de disolvente, en agitación y bajo nitrógeno. <sup>b</sup> Base pura.

Una vez que se encontraron las mejores condiciones de reacción, se procedió a determinar el alcance de esta metodología. El primer objetivo de dicha determinación fue el análisis del posible efecto de los sustituyentes R<sup>2</sup> presentes en las diferentes iminas derivadas de glicina frente al complejo carbénico **35a** (Tabla 6).

Los productos se obtuvieron en rendimientos que fueron de moderados a buenos (49-80%). Se observa que al tener flúor como sustituyente en el anillo aromático de la imina (**39c**), se generó el pirrol **46c** en un 75% de rendimiento (Tabla 6, ensayo 3). Mientras que el tener un grupo electrodonador  $R^2=OCH_3$  en la imina (**39b**), se obtuvo el compuesto **46b** en un 49% de rendimiento (ensayo 2). Mientras que, con grupos heteroaromáticos, se generan rendimientos de 70% y 71% (ensayos 4 y 5). Sin embargo, no se generó el pirrol cuando los sustituyentes en la imina fueron grupos electroattractores como el 4- $NO_2Ph$  (ensayo 6), o bien, cuando se utilizaron grupos heterociclos  $\pi$ -deficientes como la 2- y 4-piridina (ensayos 7 y 8), y al tener grupos alifáticos (ensayo 9). Esto probablemente puede ser atribuido a la inestabilidad de la imina derivada de la glicina o el enolato formado *in situ* a partir del iminoéster, como ya se mencionó previamente (ver sección 7.2), los cuales generan productos de hidrólisis, y en el caso de las iminas alifáticas, la tautomerización de la desprotonación por el LDA de los hidrógenos  $\alpha$ , lo que provoca que no se lleve a cabo la reacción.

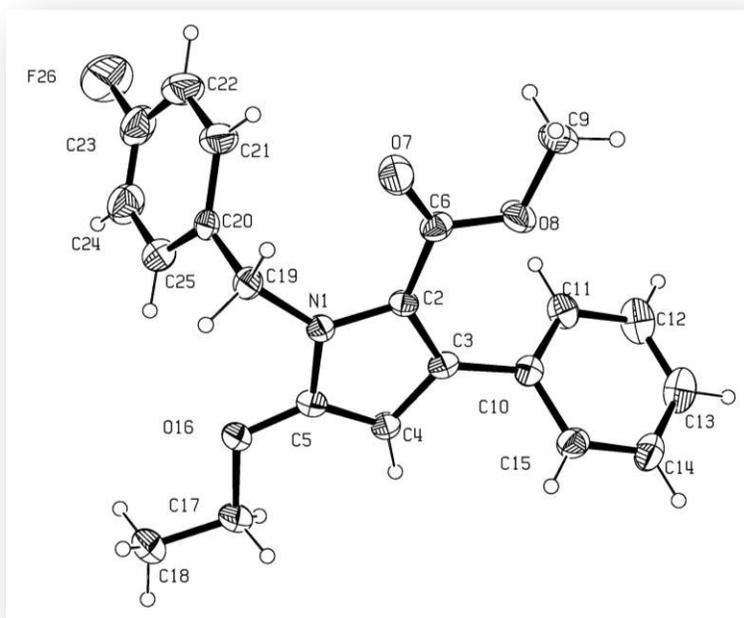
De los productos obtenidos en Tabla 6, se logró aislar un cristal adecuado para el análisis de difracción de rayos-X del producto **46c** (Figura 14).

**Tabla 6.** Moléculas sintetizadas modificando el iminoéster **39**.<sup>a</sup>



Ensayos	imina	R <sup>2</sup>	46 (%) <sup>b</sup>
1	39a		46a (80)
2	39b		46b (49)
3	39c		46c (75)
4	39d		46d (70)
5	39e		46e (71)
6	39g		n.r.
7	39h		n.r.
8	39i		n.r.
9	39j		n.r.

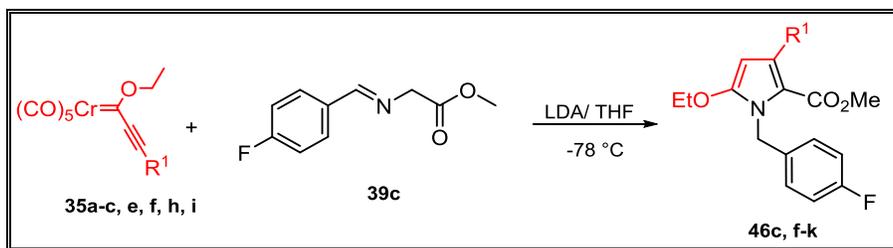
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35a** (1.0 equiv.) y **39** (1.0 equiv.), LDA (1.0 equiv.). <sup>b</sup> Base pura.



**Figura 14.** Diagrama ORTEP de **46c**.

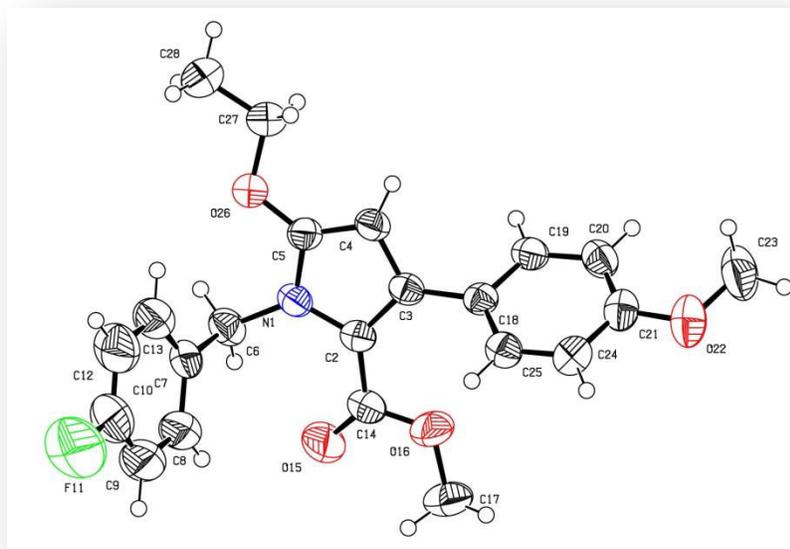
Por otro lado, otros experimentos realizados para ver el alcance de la metodología, fue utilizar la imina **39c** y modificar los sustituyentes del etinilcarbeno (Tabla 7), como resultado de este estudio se observaron rendimientos que fueron de moderados a buenos (37-75%). Por otra parte se observó que, con el uso de sustituyentes alifáticos en el carbeno, los rendimientos se vieron disminuidos (Tabla 5, ensayos 5-7; 37, 56 y 59%, respectivamente) debido a la inestabilidad que se presenta en el carbeno con tales grupos. En el caso del ensayo 2, como una consecuencia del efecto estérico que genera el metoxilo en posición *orto*, se vio disminuido el rendimiento (49%), en comparación al tener este grupo en posición *para* (72%, ensayo 3). De los ensayos antes mencionados, se logró cristalizar el producto **46g**, corroborando la estructura del producto obtenido (Figura 15).

**Tabla 7.** Pirroles sintetizados variando los sustituyentes en **35**.<sup>a</sup>



Ensayo	carbeno	R <sup>1</sup>	46 (%) <sup>b</sup>
1	35a		46c (75)
2	35b		46f (49)
3	35c		46g (72)
4	35e		46h (72)
5	35f		46i (37)
6	35h		46j (56)
7	35i		46k (59)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35** (1.0 equiv.) y **39c** (1.0 equiv.), LDA (1.0 equiv.). <sup>b</sup> Base pura.

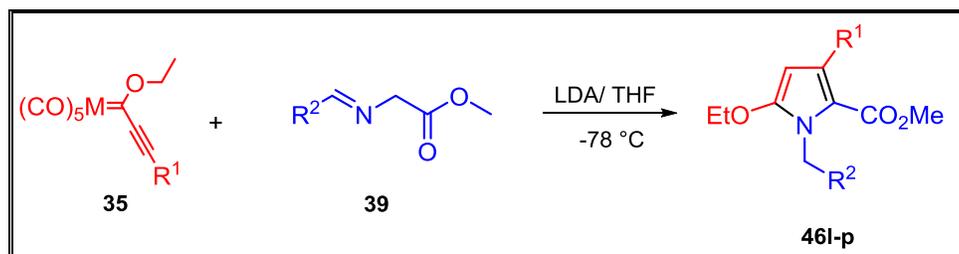


**Figura 15.** Diagrama ORTEP (40 % de probabilidad) de **46g**.<sup>65</sup>

Una vez que se analizó la reactividad de los sustituyentes para cada sustrato de la reacción, se obtuvo una serie de derivados (Tabla 8), variando los sustituyentes y observando que el uso de heterociclos (ya sea en la imina o carbeno) genera rendimientos moderados, comparados con los que contienen sustituyentes carbocíclicos aromáticos y alifáticos (ensayos 1, 3, 7 y 8). Finalmente, el efecto del metal fue evaluado, comparando la formación de **46c** y **46d** en Tabla 6 (ensayos 4 y 7), con respecto a los presentados en Tabla 8 (ensayos 8 y 9), son similares. Mientras que en el caso de la formación de **46a** (Tabla 8, ensayo 7) se ve reducido el rendimiento (46%) comparado con el rendimiento de la Tabla 6 ensayo 1 (80%). Lo que sugiere que el uso de tungsteno fue menos eficiente con las condiciones de reacción seleccionadas.

<sup>65</sup> Cambridge Crystallographic Data Center: **CCDC 970623**.

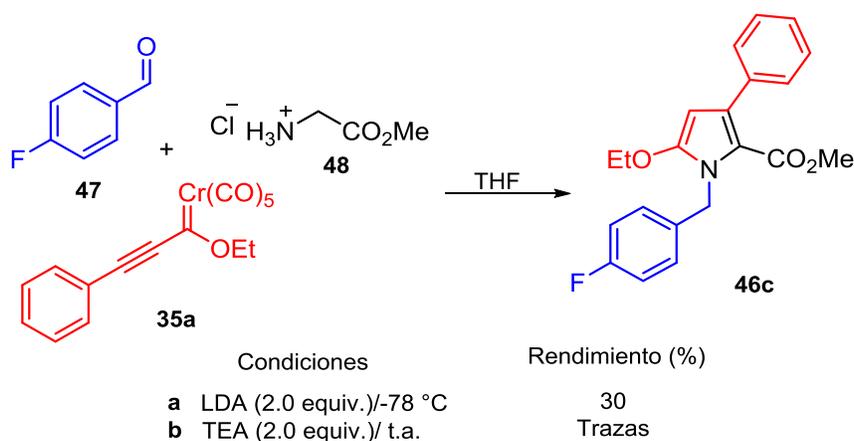
**Tabla 8.** Compuestos derivados de pirrol **46l-p**, hacienda modificación en el complejo carbénico y en el iminoéster.



Ensayo	carbénico	M	R <sup>1</sup>	imina	R <sup>2</sup>	46 (%) <sup>b</sup>
1	35b	Cr		39a		46l (48)
2	35e	Cr		39a		46m (66)
3	35f	Cr		39a		46n (53)
4	35b	Cr		39d		46ñ (47)
5	35e	Cr		39d		46o (45)
6	35f	Cr		39d		46p (65)
7	35a	W		39a		46a (46)
8	35a	W		39c		46c (72)
9	35a	W		39d		46d (84)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35** (1.0 equiv.) y **39** (1.0 equiv.), LDA (1.0 equiv.). <sup>b</sup> Base pura.

Una propuesta generada durante este estudio fue la de llevar a cabo la reacción a través de un proceso de multicomponentes químicos para generar los derivados de pirrol. Para esto, se utilizó el 4-fluorobenzaldehído (**47**), el clorhidrato del éster metílico de la glicina (**48**) y el carbeno de Fischer **35a** (Esquema 20). Diferentes condiciones de reacción se probaron, incluyendo el uso de LDA a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (**a**) y de TEA (**b**) a temperatura ambiente en diferentes tiempos de reacción, sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios en cuanto a los rendimientos obtenidos.



**Esquema 20.** Obtención del producto **46c** vía RMC.

Respecto a este comportamiento inusual del carbeno, se propuso un mecanismo de reacción para la formación del producto bajo un efecto dominó. De acuerdo con la propuesta mecanística, la reacción iniciaría con una adición-1,4 del enolato de litio de la imina derivada del éster de glicina (**A**) sobre el etinilcarbeno de Fischer (**35**), para generar el intermediario **D**. La selectividad<sup>66</sup> observada en la adición del enolato de litio **A** podría explicarse por la estabilidad de las dos especies nucleofílicas **B** y **C**. Así, la estructura **B** es un sistema de seis miembros quelatado 2-

<sup>66</sup> Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Flórez, J.; García-Ganda, S.; Llorca, M.-A.; Barluenga, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554-6565.

oxa-aza-alil (enolato termodinámico), mientras que la estructura **C**, es un anión de cinco miembros quelado aza 1-oxialil (enolato cinético).<sup>67</sup> La estructura **C** sería más probable bajo las condiciones cinéticas que se usaron en el proceso. Como siguiente etapa, la estructura **D** experimentaría un proceso de isomerización del enlace doble del imino para dar lugar al complejo 6-aza-1,3,5-metalohexatrieno **E** (*E* + *Z*),<sup>68</sup> el cual a su vez se isomeriza al enlace doble conjugado para generar la especie **F** (*E* + *Z*), de manera que se vería favorecida para adoptar la geometría adecuada<sup>69</sup> y llevar a cabo el cierre de anillo 5-*exo-trig*, a través de un ataque nucleofílico sobre el carbono carbénico por el grupo imino,<sup>70</sup> seguido de una desmetalación de la especie **G** para generar, finalmente, el anillo de pirrol observado **46** (Esquema 21).

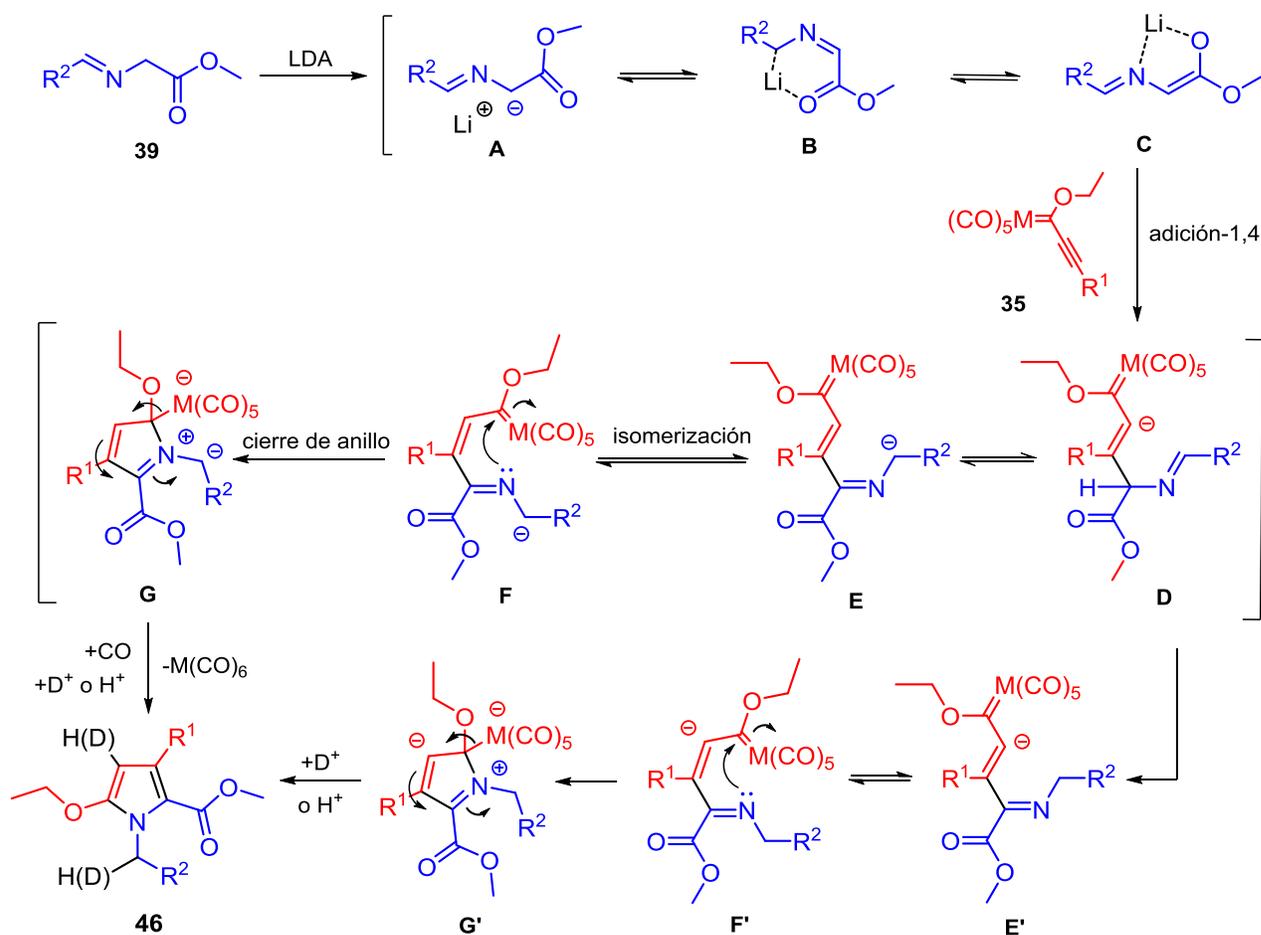
---

<sup>67</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384-1391.

<sup>68</sup> Andrews, P. C.; Blair, V. L.; Koutsaplis, M.; Thompson, C. D. *Organometallics* **2012**, *31*, 8135-8144.

<sup>69</sup> (a) Aumann, R.; Yu, Z.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1998**, *17*, 2897-2905. (b) Aumann, R.; Kössmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Synlett* **1994**, *12*, 1041-1044. (c) Meyer, A. G.; Aumann, R. *Synlett* **1995**, *10*, 1011-1013. (d) Aumann, R.; Kössmeier, M.; Zippel, F. *Synlett* **1997**, *5*, 621-623.

<sup>70</sup> Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612.



**Esquema 21.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los pirroles N-bencílicos **46**.

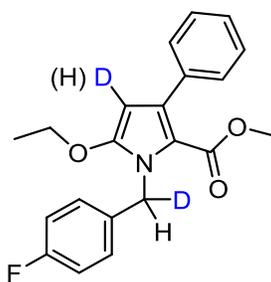
Los primeros pasos del mecanismo propuesto son similares a los propuestos por Kazmaier *et al.*<sup>71</sup> (adición-1,4, transferencia protón-1,3), pero divergen en cuanto a la isomerización, el cierre de anillo y a la desmetalación (moléculas **E**, **F**, **G**).<sup>72</sup> A

<sup>71</sup> Chaudhuri, R.; Kazmaier, U. *Organometallics* **2013**, *32*, 5546-5550.

<sup>72</sup> (a) Flores-Conde, M. I.; Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Tamariz, J.; Delgado, R. *Organometallics* **2013**, *32*, 4244-4254. (b) Barluenga, J.; López, L. A.; Löber, O.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Alvarez-Rúz, C.; Borge, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3392-3394. (c) Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; López, L. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *130*, 17250-17251.

diferencia de nuestros resultados, en el proceso de Kazmaier el derivado de pirrol se forma sin el grupo metoxilo en la posición C-5 del anillo.

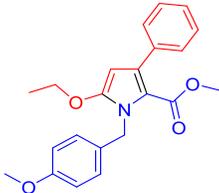
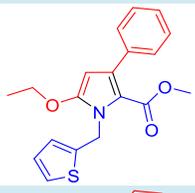
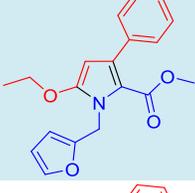
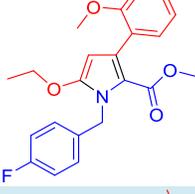
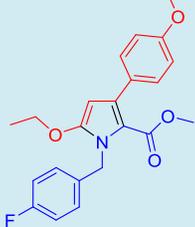
Para confirmar el mecanismo propuesto, la reacción fue tratada con agua deuterada ( $D_2O$ ), obteniendo **46c** con 50% de incorporación de deuterio en la posición 4, y un 50% en la posición bencílica (Figura 16). Esto sugiere que el intermediario **G** fue deuterado en el carbono alfa al átomo de nitrógeno (posición bencílica), mientras que es el anillo heterocíclico el que se deuteró en la especie **G'**. Éste último se genera a través de la isomerización de la especie imino **D** al intermediario imino estable **E'**, el que a su vez se isomeriza a la especie **F'** (Esquema 21).

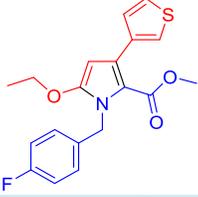
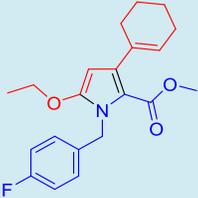
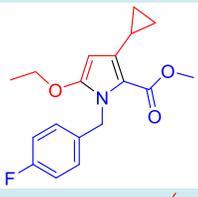
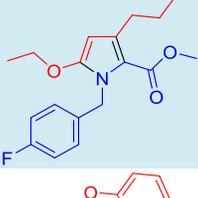
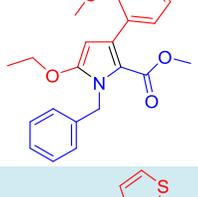
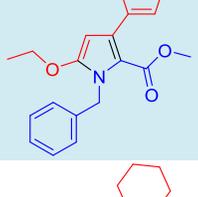
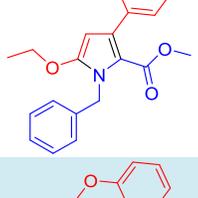
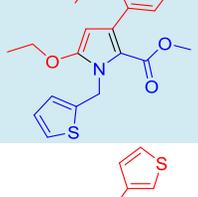
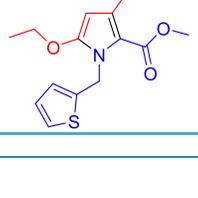


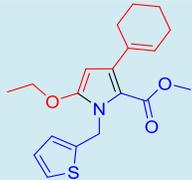
**Figura 16.** Molécula resultante del experimento de deuteración para dar  $d_2$ -46c.

En la Tabla 9, se muestran los datos espectroscópicos más relevantes de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  del metileno bencílico y de la posición 4 de las diversas moléculas sintetizadas.

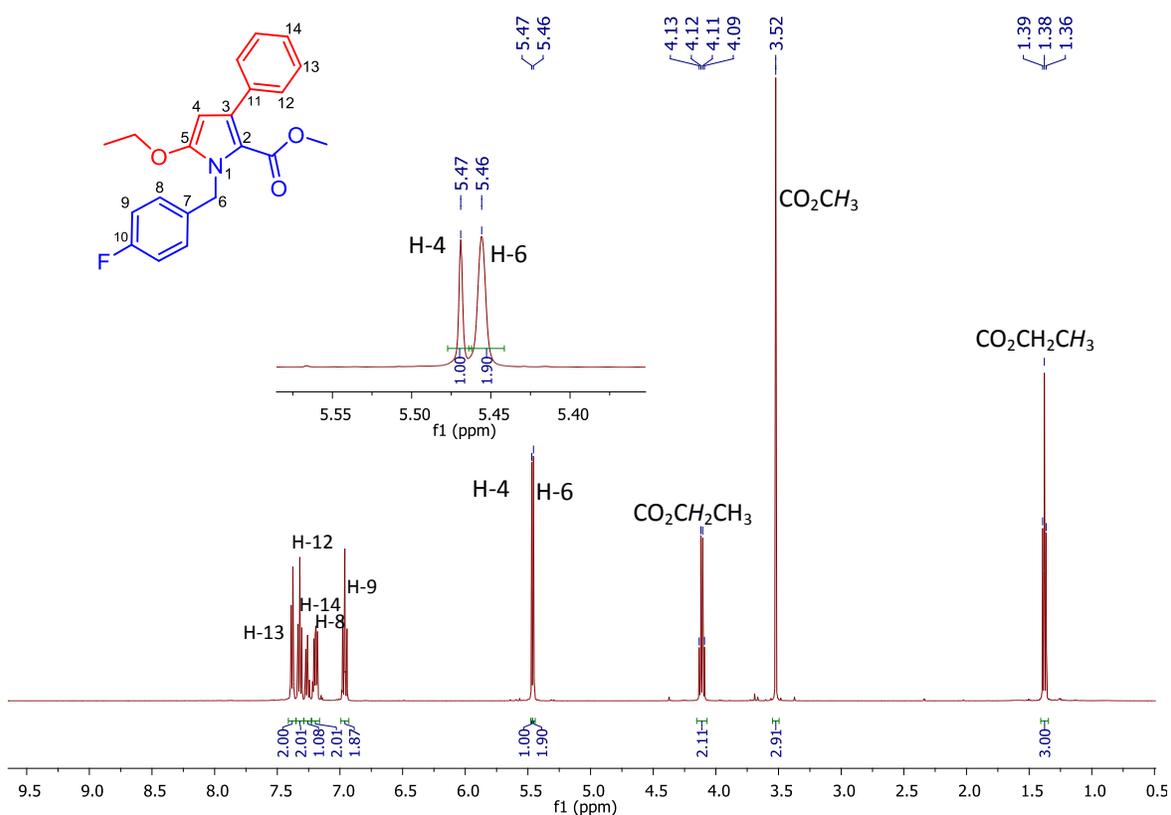
**Tabla 9.** Datos espectroscópicos de los pirroles **46**.

Ensayo	Producto	Molécula	<sup>13</sup> C, CO (ppm)	<sup>1</sup> H, H-4 (ppm)	<sup>13</sup> C, C-4 (ppm)	<sup>1</sup> H, H-6 (ppm)	<sup>13</sup> C, C-6 (ppm)
1	46a		162.0	5.48	89.7	5.50	46.7
2	46b		162.0	5.46	89.7	5.43	46.0
3	46c		161.9	5.47	89.6	5.46	45.8
4	46d		162.2	5.43	89.8	5.65	41.4
5	46e		162.0	5.44	89.7	5.48	39.8
6	46f		162.3	5.44	89.7	5.45	45.9
7	46g		162.0	5.44	89.7	5.44	45.9

8	46h		162.9	5.51	89.5	5.44	45.9
9	46i		161.9	5.29	88.8	5.38	45.8
10	46j		162.5	4.96	83.5	5.37	45.8
11	46k		162.3	5.32	88.7	5.38	45.8
12	46l		162.3	5.45	89.6	5.50	46.5
13	46m		161.8	5.52	89.6	5.48	46.8
14	46n		161.9	5.30	88.8	5.42	46.5
15	46ñ		162.3	5.39	89.6	5.64	41.2
16	46o		161.8	5.47	89.6	5.63	41.4

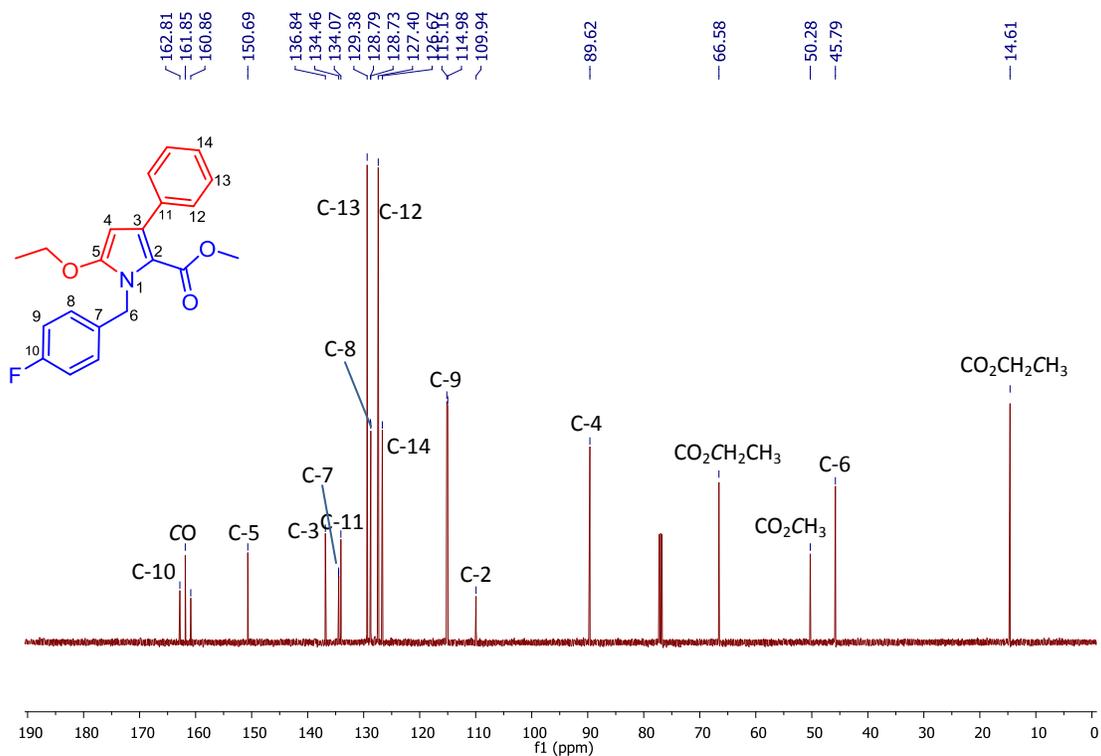
17	46p		162.0	5.24	88.8	5.56	41.2
----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------	------	------	------	------

Se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **46c** (Espectro 7), donde destacan los singuletes en 5.47 ppm y 5.46 ppm, asignados a los protones H-6 y H-4 respectivamente. Se observa un cuarteto en 4.12 ppm, correspondiente al metileno del etoxilo. En 3.52 ppm e integrando para tres protones se encuentra el singulete del metilo del éster metílico, y en 1.38 ppm, se observa un triplete, integrando para tres protones, correspondiente al metilo del etoxilo.



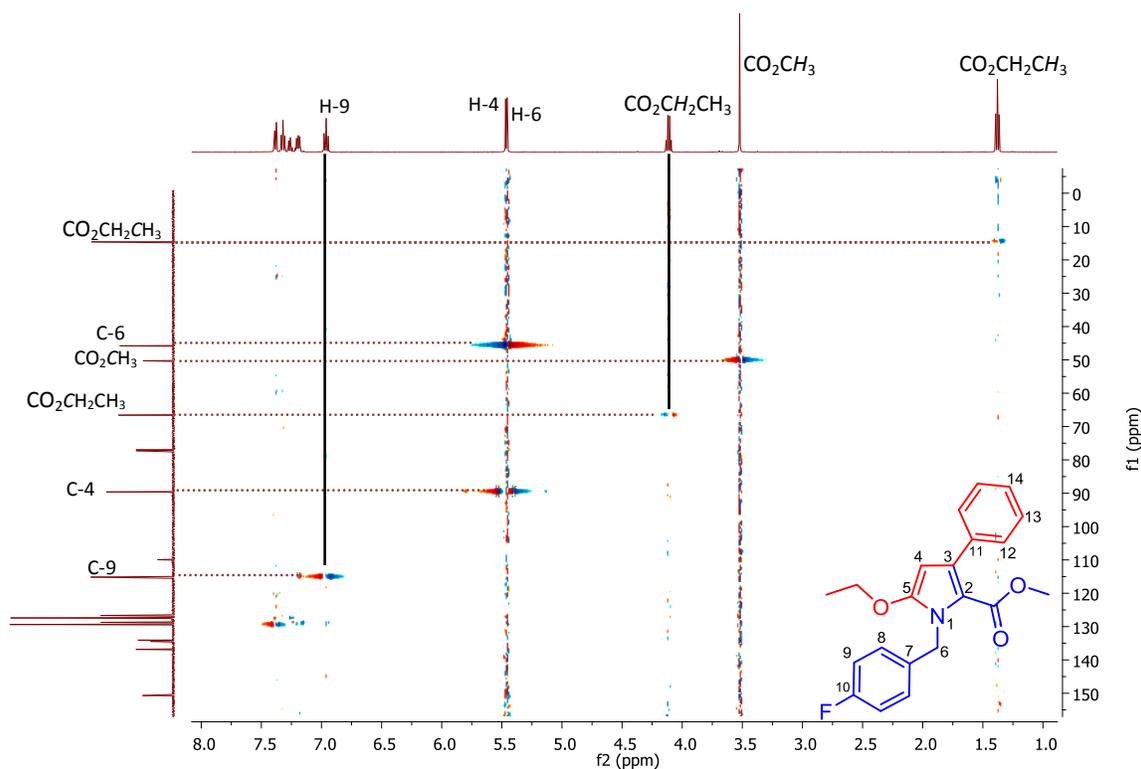
Espectro 7. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46c**.

También se presenta el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **46c** (Espectro 8), donde destacan las señales principales en 161.8 ppm correspondiente al carbono del carbonilo; en 89.6 ppm, la señal asignada al carbono del metino del C-4; y en 45.8 ppm, la señal para el metileno C-6. La señal en 66.6 ppm se atribuyó al carbono del metileno del etoxilo; en 50.3 ppm, corresponde al carbono metílico del éster metílico; y, finalmente, la señal en 14.6 ppm fue asignada al carbono del metilo del etoxilo.



Espectro 8. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46c**.

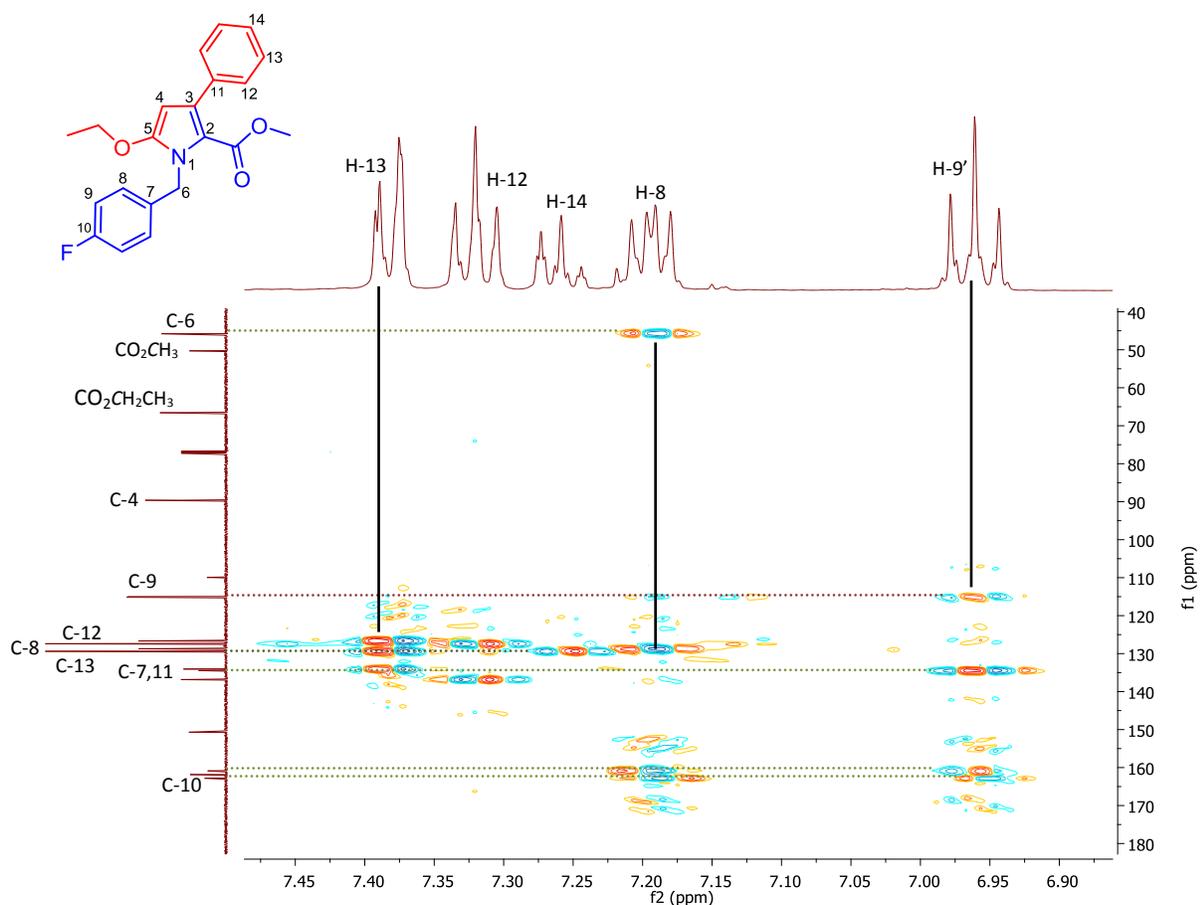
La asignación de las señales de los carbonos se llevó a cabo mediante el experimento HSQC, y su correlación con el espectro de hidrógeno como se muestra en el Espectro 9.



**Espectro 9.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46c**.

La asignación correcta de los carbonos aromáticos y cuaternarios fue realizada a través del experimento HMBC. La asignación correcta de los hidrógenos 8 y 9, fue mediante la correlación espacial que el sistema H-8 tiene con C-6. Una vez que se tuvo la asignación de H-8 y H-9 se asignó la correlación con carbono cuaternario C-10 en 162.8 ppm. La asignación del sistema H-13 fue por la relación de H-14, por consiguiente, se logró asignar H-12; por la relación de H-9 se asignó C-7 en 134.5

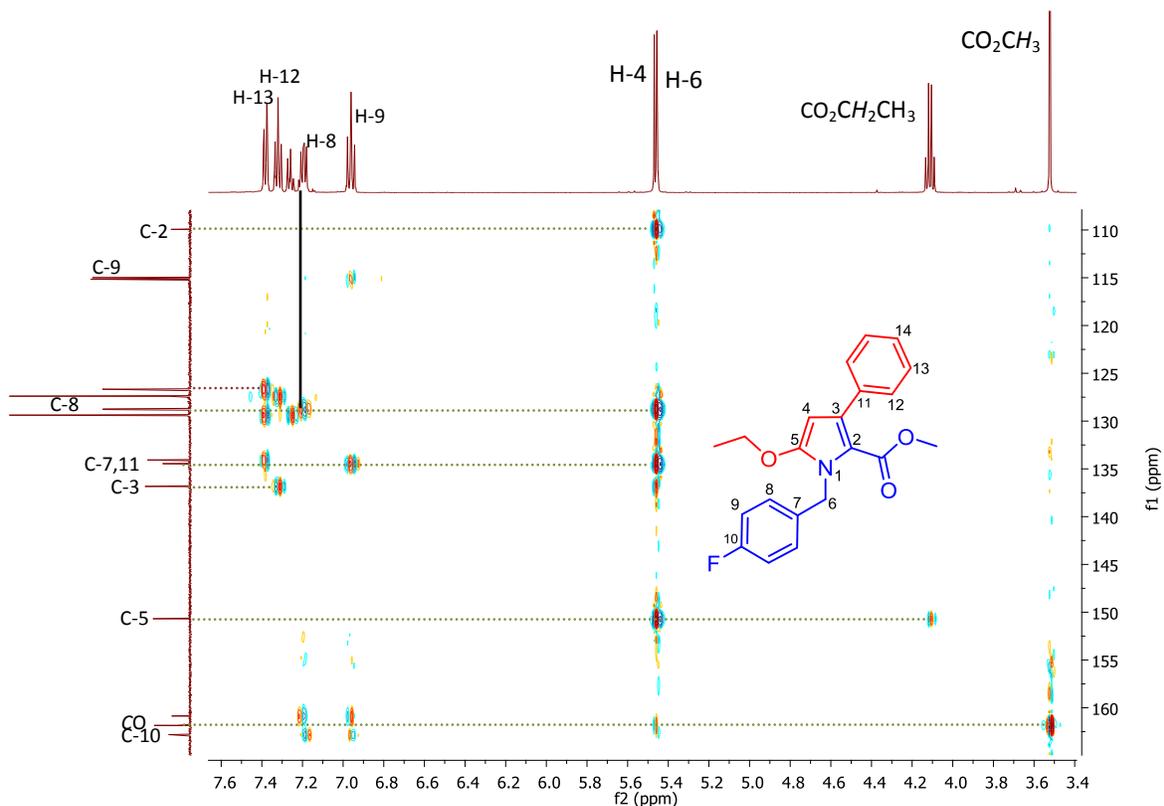
ppm, mientras que por la correlación de H-13 se asignó el C-11 en un desplazamiento de 134.1 ppm (Espectro 10).



**Espectro 10.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46c**.

La asignación del carbonilo en 161.8 ppm fue con la correlación que tiene la señal del metilo del éster metílico con el carbono cuaternario del carbonilo; la asignación del carbono cuaternario C-5 en 150.7 ppm fue mediante la correlación que tiene con el H-4 y el metileno del etoxilo; en el caso del C-8 se asignó a la señal en 128.7 ppm, y fue mediante la correlación de H-6 y por su constante de acoplamiento, siendo de 7.5 Hz, que corresponde al acoplamiento en meta

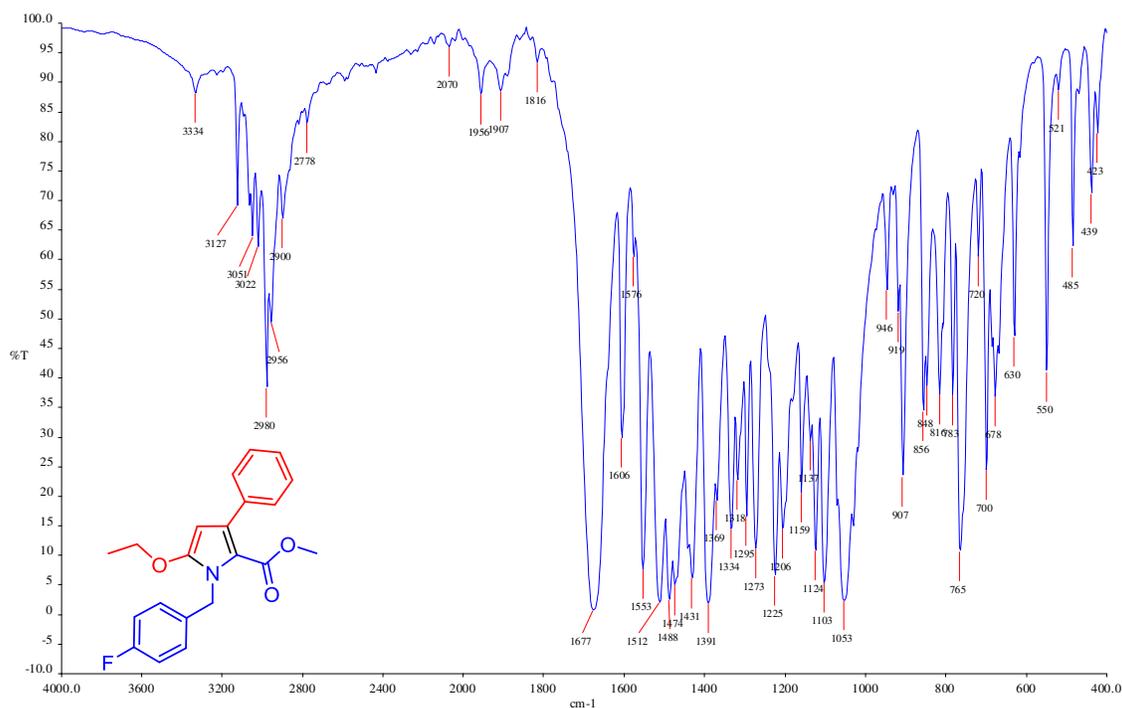
respecto al flúor. De los carbonos cuaternarios C-2 y C-3, el C-3 al tener correlación con los H-12 se asignó a la señal en 136.8 ppm, mientras que el C-2 se asignó al desplazamiento en 109.9 ppm, ya que sólo tiene correlación espacial con H-4 (Espectro 11).



**Espectro 11.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46c**.

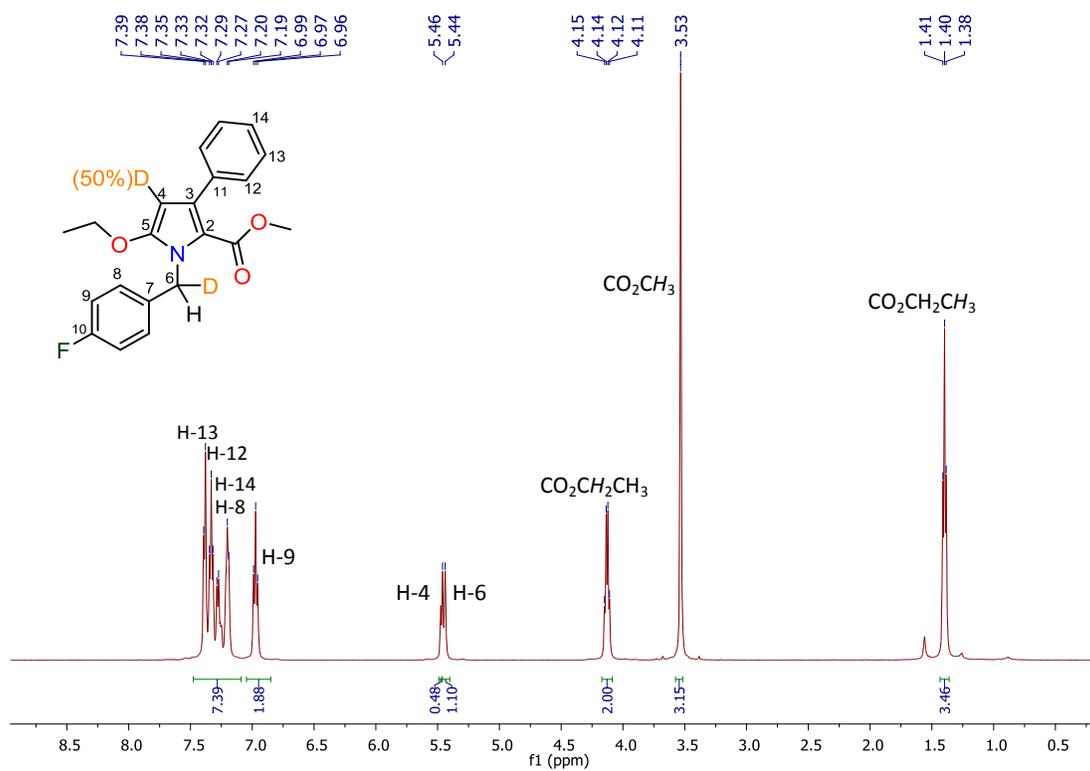
Siguiendo con la caracterización del compuesto **46c**, en el Espectro 12 se presenta su espectro de infrarrojo, en el cual destaca la banda en  $1677\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al carbonilo del éster metílico. La banda en  $1225\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de alargamiento del enlace C-O. La banda de estiramiento del enlace C-F se localizó en  $1124\text{ cm}^{-1}$ ; mientras que la banda en  $1053\text{ cm}^{-1}$  fue asignada a la

vibración de tensión simétrica del enlace C-O-C del éster, junto con la frecuencia de alargamiento del enlace C-N.



**Espectro 12.** IR (KBr) de **46c**.

En el Espectro 13 se presenta el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la molécula deuterada, en la cual se puede apreciar que la señal en 5.46 ppm integra a la mitad de su integración original (0.45 de 1.0) correspondiendo al protón H-4; y en 5.44 ppm, integra para un protón en vez de dos protones originalmente, y que fue asignada al metileno de la posición bencílica (H-6).

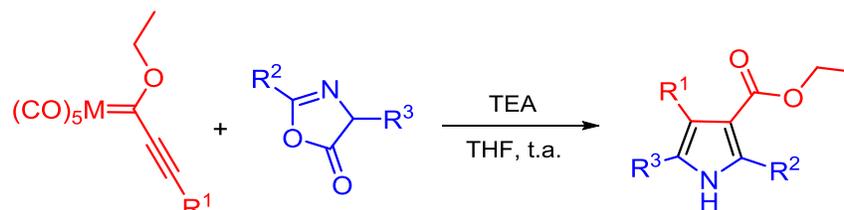


**Espectro 13.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $d_2$ -46c.

#### 7.4 Síntesis de 1H-pirroles 50a-m

En nuestro grupo de trabajo se han obtenido pirroles polisustituídos utilizando como reactantes los complejos etinilcarbenos del tipo Fischer frente a oxazolonas, en una cicloadición (3+2) seguida de una descarboxilación, obteniéndose los 1H-pirroles (Esquema 22).<sup>73</sup>

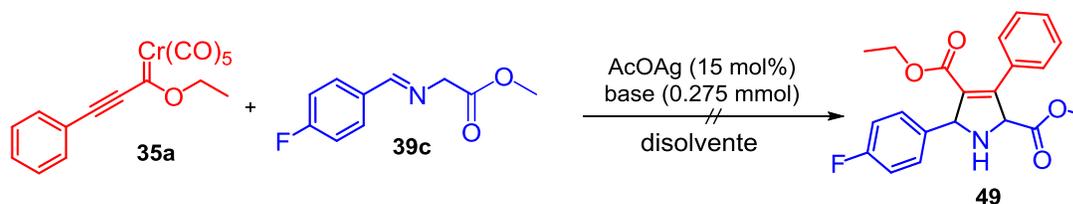
<sup>73</sup> Rodríguez de L. E. *Síntesis de 1H-Pirroles a Partir de Alquinil(etoxi)carbenos de Fischer*. Tesis de Maestría. Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.



**Esquema 22.** Obtención de 1H-pirroles vía etinilcarbénos y oxazolonas.

Por la versatilidad que presentan los complejos carbénicos del tipo Fischer, y por los resultados obtenidos en la sección 7.3, se decidió llevar a cabo el estudio de sistemas insaturados de tipo organometálico, con iluros de azometino para comprender la influencia de los posibles efectos electrónicos y estéricos involucrados en la reactividad y selectividad de estas moléculas en la cicloadición (3+2).

Como una extensión del estudio de reactividad de los etinilcarbénos, se realizó la reacción del carbeno **35a** frente al iminoéster **39c** a temperatura ambiente, como aditivo se utilizó el acetato de plata en diferentes disolventes (DCM, THF y CH<sub>3</sub>CN) y diferentes bases (TEA, DIPEA, DBU) pretendiendo obtener el aducto **49**, sin obtener éxito (Esquema 23).



**Esquema 23.** Reacción entre **35a** y **39c**.

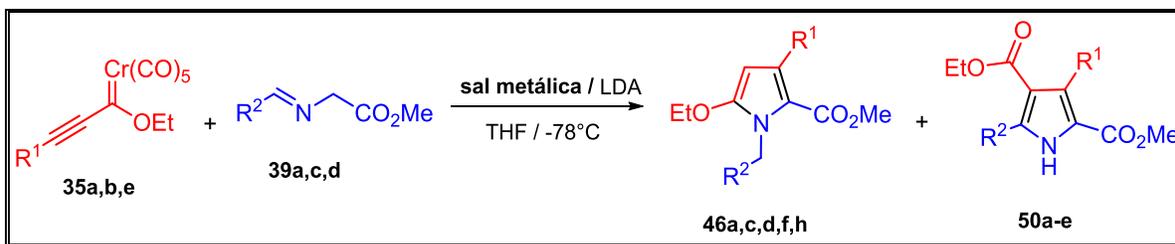
Debido a que los resultados no fueron favorables, se decidió emplear diferentes sales metálicas de litio y plata para la formación de iluros metalados, en presencia de LDA como base y THF como disolvente.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 10, en ellos es posible observar que cuando se emplea AcOAg (ensayos del 1 al 5) se genera tanto el pirrol *N*-bencílico **46** como del 1*H*-pirrol **50**, favoreciéndose la formación de éste último. Además, estos resultados sugieren que llevar la reacción a temperaturas bajas, ayuda al progreso de la reacción. Mientras que, en las reacciones donde se utilizó como aditivo el LiClO<sub>4</sub>, se favoreció la formación de los pirroles **50** (Tabla 10, ensayos del 6 al 10).

En el caso donde se utilizó acetato de plata se observó la formación inesperada del 1*H*-pirrol **50**, ya que bajo estas condiciones debería esperarse la obtención de la 3-pirrolina como producto de la cicloadición-1,3; la cual en una segunda etapa de reacción se debería oxidar para lograr el pirrol correspondiente.<sup>74</sup> Mientras que, en el caso de estudio, en una sola etapa de reacción se llegó hasta el pirrol tetrasustituido **50**.

---

<sup>74</sup> (a) Dolbier Jr., W. R.; Zheng, Z. J. *Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 389-393. (b) Kagoshima, H.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 104-114. (c) Kagoshima, H.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11741-11742.

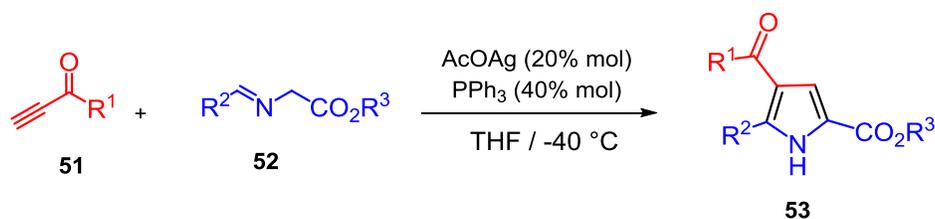
Tabla 10. Cicloadición 1,3-dipolar de **35a,b,e** frente a **39a,c,d**.<sup>a</sup>

Ensayo	Carbeno	R <sup>1</sup>	Imina	R <sup>2</sup>	Sal metálica	46 (%) <sup>b</sup>	50 (%) <sup>b</sup>
1	35a	Ph	39a	Ph	AcOAg	46a (36)	50a (31)
2	35d	Ph	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	AcOAg	46c (3)	50b (40)
3	35g	Ph	39d	2-tienil	AcOAg	46d (33)	50c (24)
4	35b	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	AcOAg	46f (0)	50d (30)
5	35e	3-tienil	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	AcOAg	46h (0)	50e (30)
6	35a	Ph	39a	Ph	LiClO <sub>4</sub>	46a (80)	50a (4)
7	35a	Ph	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	LiClO <sub>4</sub>	46c (50)	50b (9)
8	35a	Ph	39d	2-tienil	LiClO <sub>4</sub>	46d (14)	50c (0)
9	35b	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	LiClO <sub>4</sub>	46f (47)	50d (4)
10	35e	3-tienil	39c	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	LiClO <sub>4</sub>	46h (47)	50e (1)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35** (1.0 equiv.) y **39** (1.0 equiv.), 1 equiv. de LDA, AcOAg 15% mol en 15 mL de THF a -78 °C por 2 a 10 h, en agitación. <sup>b</sup> Producto aislado.

Con el fin de optimizar el rendimiento del producto de cicloadición dipolar, se tomó como plataforma la metodología reportada por el grupo de Deng *et al.*<sup>75</sup> en la cual reportaron un estudio empleando diferentes aditivos, como sales metálicas, ligantes, disolventes y variando la temperatura de reacción. Sus resultados indican que el uso de AcOAg y trifenilfosfina (TPP) como aditivos en la reacción de inonas (**51**) con iluros azometinos (**52**), en THF como disolvente a -40 °C, genera un pirrol trisustituido (**53**) vía cicloadición dipolar (Esquema 24).

<sup>75</sup> Wang, Z.; Shi, Y.; Luo, X.; Han, D.-M.; Deng, W.-P. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1742-1745.



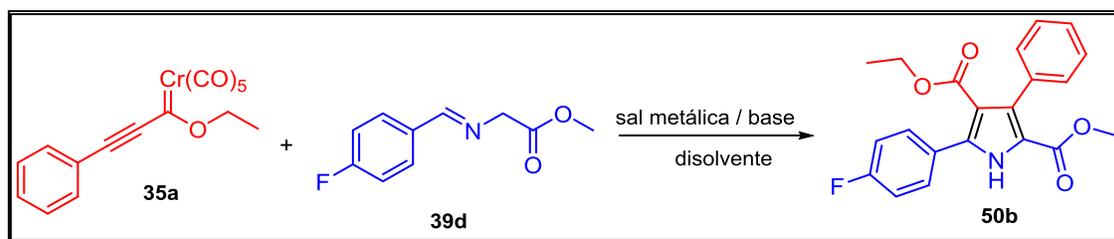
**Esquema 24.** Reacción de inonas frente a iminoésteres.

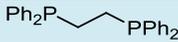
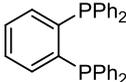
Basándose en éste estudio, se realizó la reacción entre el complejo **35a** y la imina **39d** empleando 20% mol de AcOAg, en ausencia de base, dando lugar a la formación de **50b** con un rendimiento del 11%, mientras que, cuando se utilizó AcOAg al 100% mol se obtuvo un rendimiento del 6%. En ambos ensayos se utilizó la trifenilfosfina (TPP) (Tabla 11, ensayos 1 y 2). Se puede apreciar un incremento en el rendimiento del 31% con el uso de trietilamina (TEA) y 40% mol de TPP y 20% mol de AcOAg (ensayo 3). Cuando se empleó como disolvente acetonitrilo y diferentes sales de plata, se obtuvo el pirrol **50b** en trazas (Tabla 11, ensayos del 5-7); por el contrario, en el caso del uso de acetato de plata y acetonitrilo (ensayo 4), su rendimiento fue comparativo con el uso de THF como disolvente, bajo las mismas condiciones de reacción (ensayo 3).

Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción con DBU y LDA (Tabla 8, ensayos 9 y 11), se obtuvo **50b** en un 40% utilizando 40% mol de TPP y LDA como base a baja temperatura, en comparación con los ensayos 10, 11 y 12, en los cuales las reacciones se llevan sin ligante. Sin embargo, la reacción procedió más rápidamente con LDA a  $-78$  °C cuando se adicionó 40% mol de TPP (comparar ensayos 9 y 12). También, se probaron diferentes metales como Ag, Zn y Cu (ensayos 13 a 20). Los resultados obtenidos mostraron que con el uso de AcOCu se obtienen las mejores condiciones para la obtención de **50b** (62% de rendimiento,

ensayo 20). Para complementar el estudio, se utilizaron como ligantes fosfinas bidentadas (ensayo 21 y 22), en estos casos, el rendimiento fue bajo en comparación con aquel que se obtuvo del ensayo en el cual se usó TPP (ensayo 20).

**Tabla 11.** Estudio de condiciones de reacción para la obtención de **50b**.<sup>a</sup>



Ensayo	Disolvente	Base	Ligante	Sal metálica	t (h)	50b (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	THF	--	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	17	11
2 <sup>d</sup>	THF	---	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	17	6
3 <sup>c</sup>	THF	TEA	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	16	31
4 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CN	TEA	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	2.5	30
5 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CN	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgOTf	1	4
6 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CN	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgBF <sub>4</sub>	1	3
7 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CN	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgNO <sub>3</sub>	1	2
8 <sup>c</sup>	THF	DBU	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	16	9
9 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	AcOAg	1	40
10 <sup>c</sup>	THF	TEA	--	AcOAg	16	5
11 <sup>c</sup>	THF	DBU	--	AcOAg	16	2
12 <sup>e</sup>	THF	LDA	--	AcOAg	10.3	40
13 <sup>c</sup>	THF	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgOTf	2.5	15
14 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	AgOTf	1.5	44
15 <sup>c</sup>	THF	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgBF <sub>4</sub>	2.5	13
16 <sup>c</sup>	THF	TEA	PPh <sub>3</sub>	AgNO <sub>3</sub>	2.5	6
17 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	1.5	10
18 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	CuBr <sub>2</sub>	1	26
19 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	CuI	1	36
20 <sup>e</sup>	THF	LDA	PPh <sub>3</sub>	AcOCu	1	62
21 <sup>f</sup>	THF	LDA		AcOCu	1.5	30
22 <sup>f</sup>	THF	LDA		AcOCu	1.5	10

<sup>a</sup> **35a** (1.0 equiv.) y **39b** (1.0 equiv.) en 10 mL de disolvente. <sup>b</sup> Producto aislado. <sup>c</sup> Base (1.0 equiv.), ligante (40 %mol), sal metálica (20 %mol) a -45 °C. <sup>d</sup> ligante (40 %mol), AcOAg (1.0 equiv.) a -45 °C. <sup>e</sup> Base (1.0 equiv.), ligante (40 %mol), sal metálica (20 %mol) a -78 °C. <sup>f</sup> Base (1.0 equiv.), ligante (20 %mol) a -78 °C.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción para generar el producto de cicloadición **50b**, se evaluaron una serie de dipolos-1,3 preparados a partir del iminoéster **39**, con el fin de analizar el alcance de la metodología y obtener una serie de pirroles tetrasustituídos (Tabla 12).

El uso de grupos donadores, como el 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> sobre el etinilcarbeno, generó rendimientos mayores (59%) en comparación con el que se obtiene con el uso de grupos insaturados como en el caso del 1-ciclohexenil que fue en un 41% de rendimiento, al igual que con otros grupos (Tabla 12, ensayos 1, 4, 7, 10 y 11). Cuando se usaron heterociclos (2-tienil) en el iminoéster, el rendimiento se mantuvo (ensayos 3, 6 y 9, 54%, 51% y 58%, respectivamente). Sin embargo, cuando se utilizó un halógeno en **39**, la naturaleza del patrón de sustitución al parecer es crucial en **35**, puesto que dio mejores resultados con grupos donadores (ensayos 2, 5 y 8) que con grupos electroattractores (con los cuales no procedió la reacción).

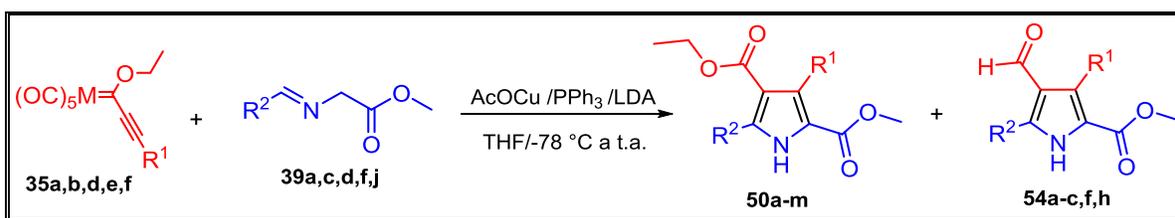
Con respecto a la modificación del metal, el uso de complejos carbénicos con cromo(0) (ensayos 1 y 2, 51% y 62%) aumentó el rendimiento en comparación con aquellos complejos de tungsteno(0) (ensayos 13 y 14, 36% y 46%, respectivamente).

Otro punto importante fue que la formación de los compuestos **39** funcionalizados con grupos alifáticos, fueron menos favorecidos que aquellos sustituidos con grupos aromáticos, y esto se reflejó considerablemente en su rendimiento (ensayo 15, con 15% de rendimiento).

La estructura de los pirroles 2,4-dicarboxilatos de alquilo **50a-m** fue establecida por análisis espectroscópicos y corroborado con base en los datos cristalográficos de la molécula **50b** (Figura 17).<sup>76</sup>

Sorprendentemente, en algunos casos fue detectado un subproducto en bajo rendimiento. Esta molécula contiene un residuo de aldehído en la posición 4. En el caso de **54b**, fue posible obtener un monocristal, el cual confirmó la estructura del subproducto y su selectividad (Figura 18).<sup>77</sup>

**Tabla 12.** Productos obtenidos de derivados pirrólicos **50** y **54**.<sup>a</sup>



Ensayo	Carbeno	M	R <sup>1</sup>	Imina	R <sup>2</sup>	t (h)	50 (%) <sup>b</sup>	54 (%) <sup>b</sup>
1	35a	Cr		39a		8	50a (51)	54a (10)
2	35a	Cr		39c		1	50b (62)	54b (15)
3	35a	Cr		39d		1	50c (54)	54c (12)
4	35b	Cr		39a		1.5	50f (59)	54f (13)
5	35b	Cr		39c		3.75	50d (48)	--
6	35b	Cr		39d		3.5	50g (51)	--

<sup>76</sup> Cambridge Crystallographic Data Center: **CCDC 1446528**.

<sup>77</sup> Cambridge Crystallographic Data Center: **CCDC 1446887**.

7	35e	Cr		39a		1.5	50h (53)	54h (12)
8	35e	Cr		39c		3.5	50e (42)	--
9	35e	Cr		39d		3.5	50i (58)	--
10	35f	Cr		39a		3.5	50j (41)	--
11	35d	Cr		39a		3	50k (50)	--
12	35a	Cr		39f		1	50l (46)	--
13	36a	W		39a		3.5	50a (36)	--
14	36a	W		39c		3.5	50b (46)	54b (8)
15	36a	W		39j		1	50m (15)	--

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35** (1.0 equiv.) y **39** (1.0 equiv.), AcOCu (20 %mol), PPh<sub>3</sub> (40 %mol), LDA (1.0 equiv.) en agitación a -78 °C a t.a. <sup>b</sup> Producto base pura.

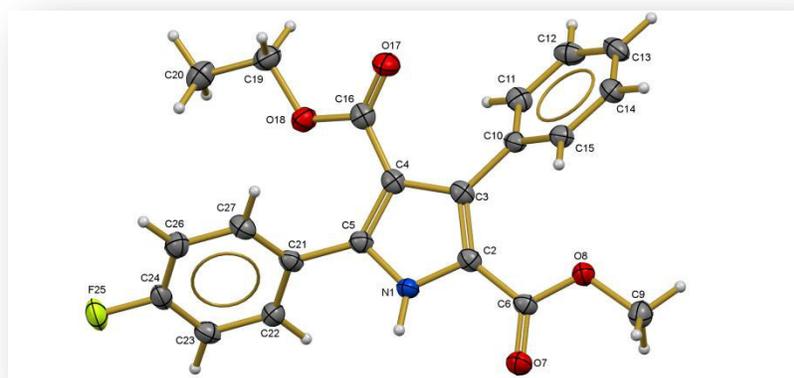
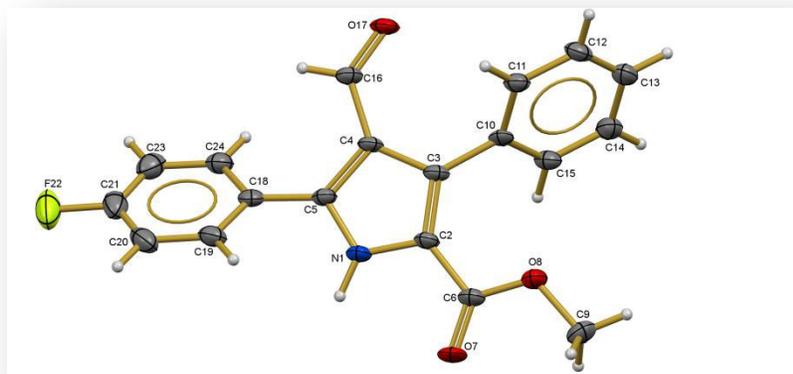
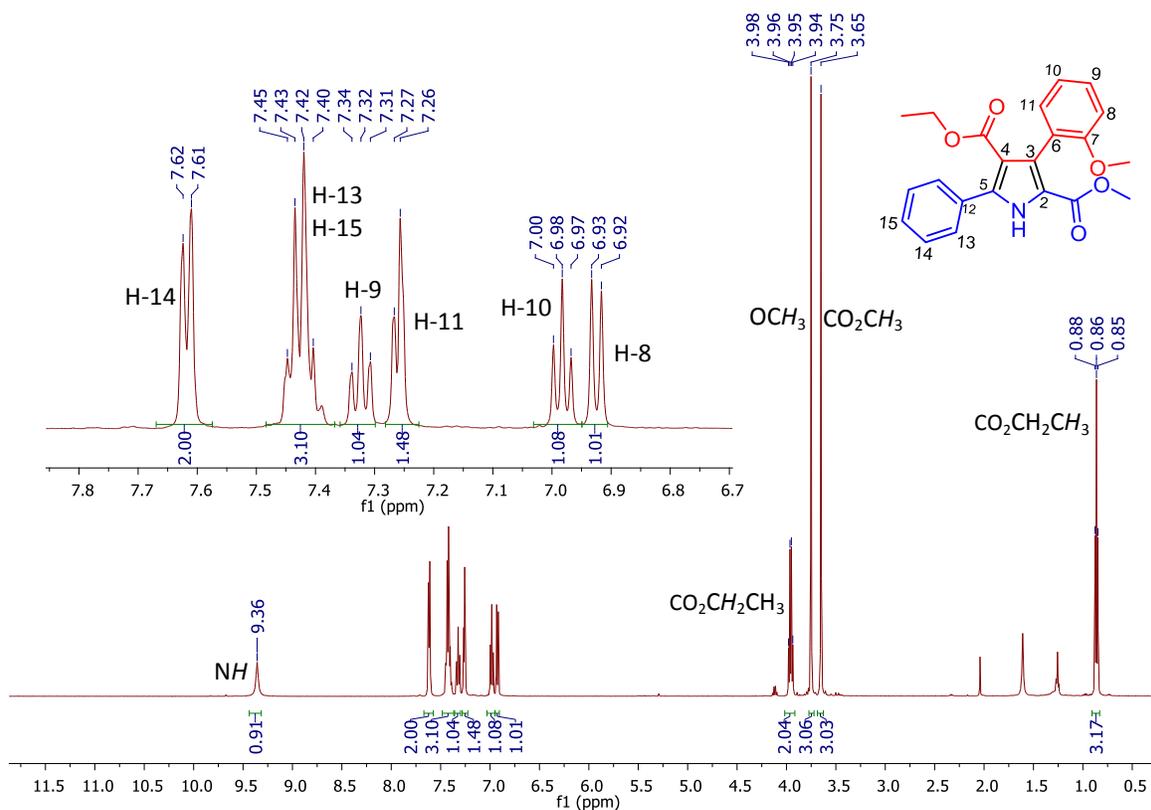


Figura 17. Diagrama ORTEP de 50b.



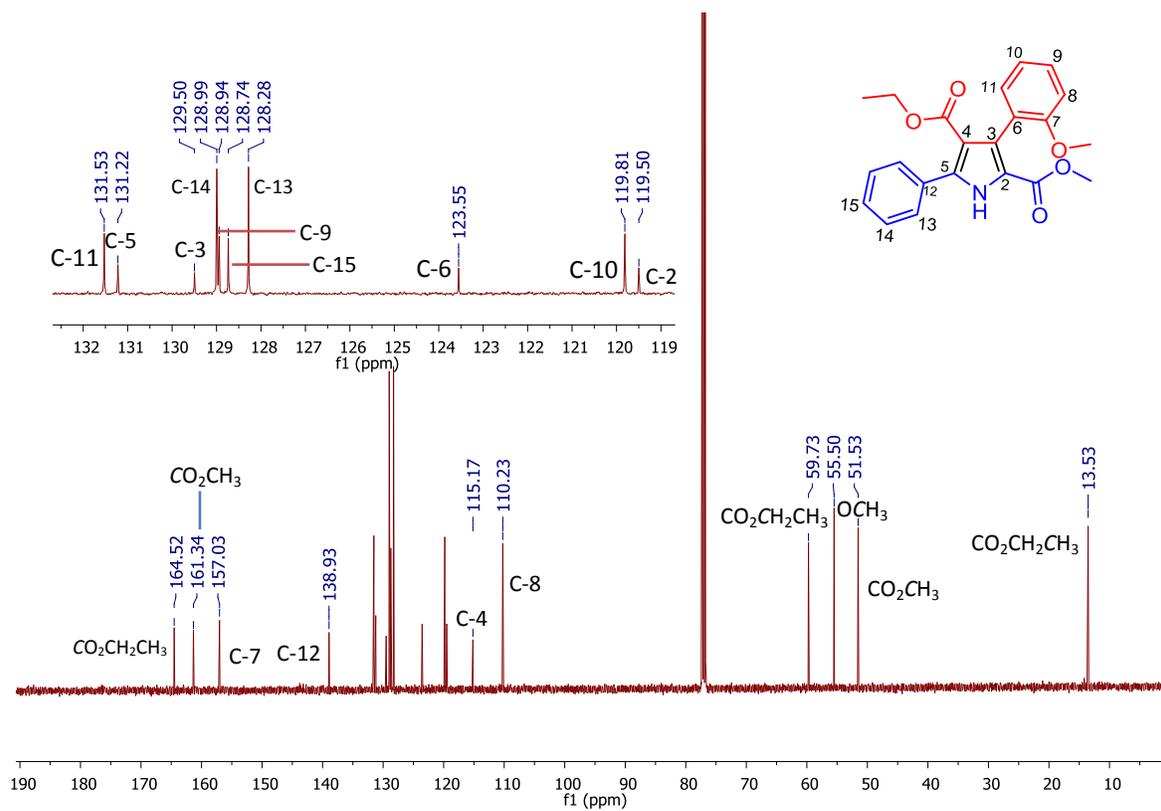
**Figura 18.** Diagrama ORTEP de **54b**.

En el Espectro 14, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **50f**, donde destaca el singlete en 9.25 ppm, el cual integra para un protón que fue asignado al protón N-*H*; también se observó un cuarteto en 3.96 ppm, el cual integra para dos protones que fue atribuido al metileno del grupo del etoxicarbonil; los singletes en 3.75 ppm y 3.67 ppm se asignaron al metoxilo unido a C-7 y al metilo del éster, respectivamente; finalmente, la señal triple en 0.86 ppm, se asignó al metilo del grupo etoxicarbonil.



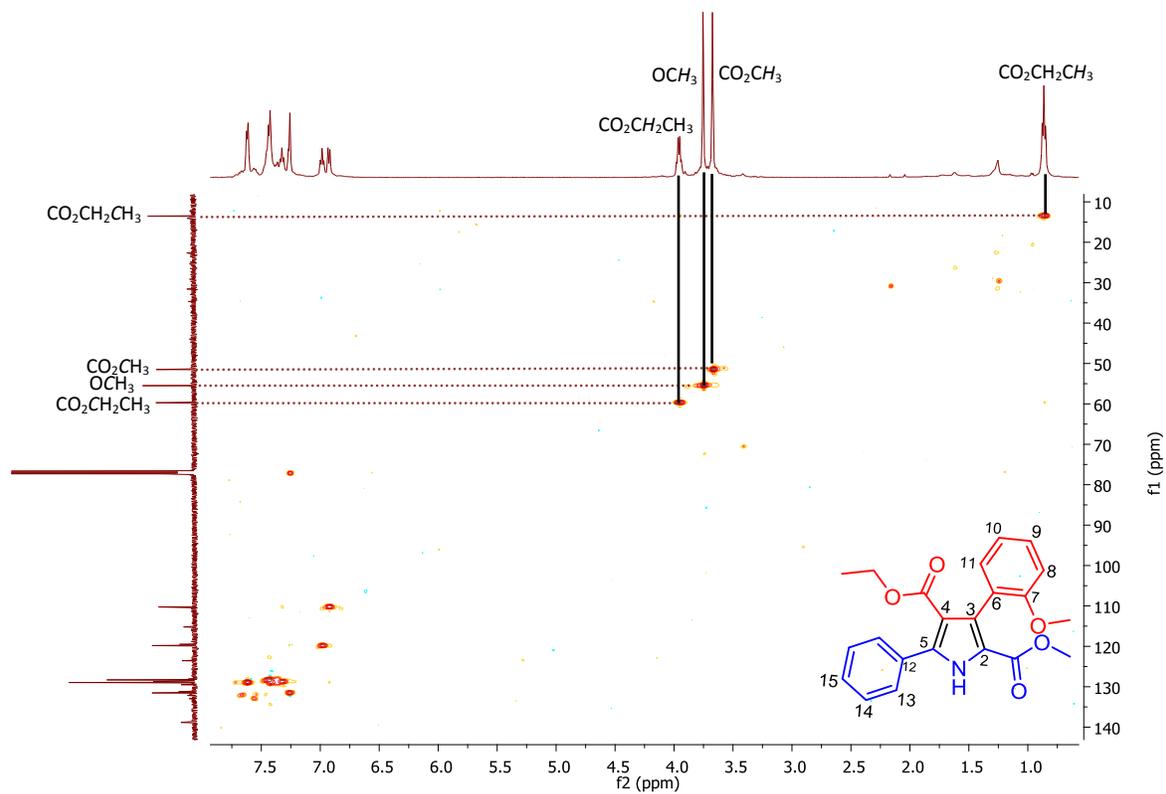
**Espectro 14.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **50f**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **50f** (Espectro 15) se puede destacar la señal en 59.7 ppm que fue asignada al carbono del metileno del grupo etoxicarbonilo; la señal en 55.5 ppm, corresponde al carbono al grupo metoxi enlazado a C-7; en 51.5 ppm, se asignó al carbono del metoxicarbonilo; mientras que la señal en 13.5 ppm fue asignada al carbono del metilo del éster etílico.



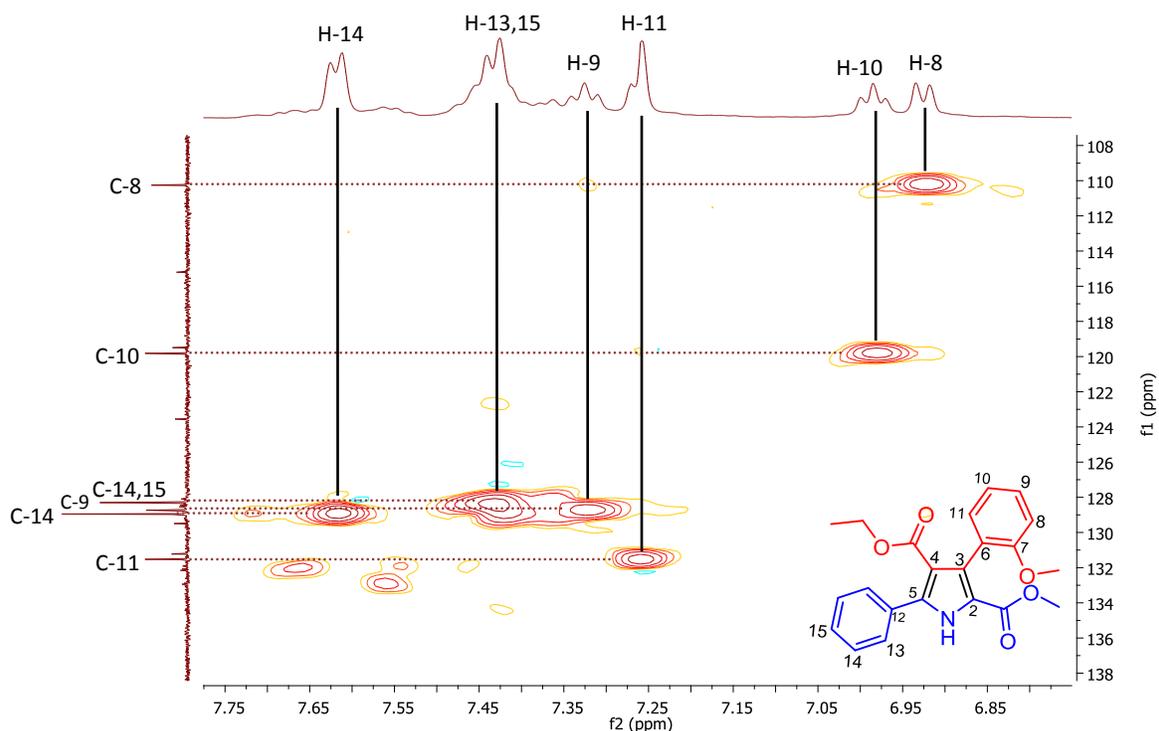
**Espectro 15.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **50f**.

La correcta asignación de los carbonos unidos a protones, se realizó con base en el experimento HSQC (Espectro 16).



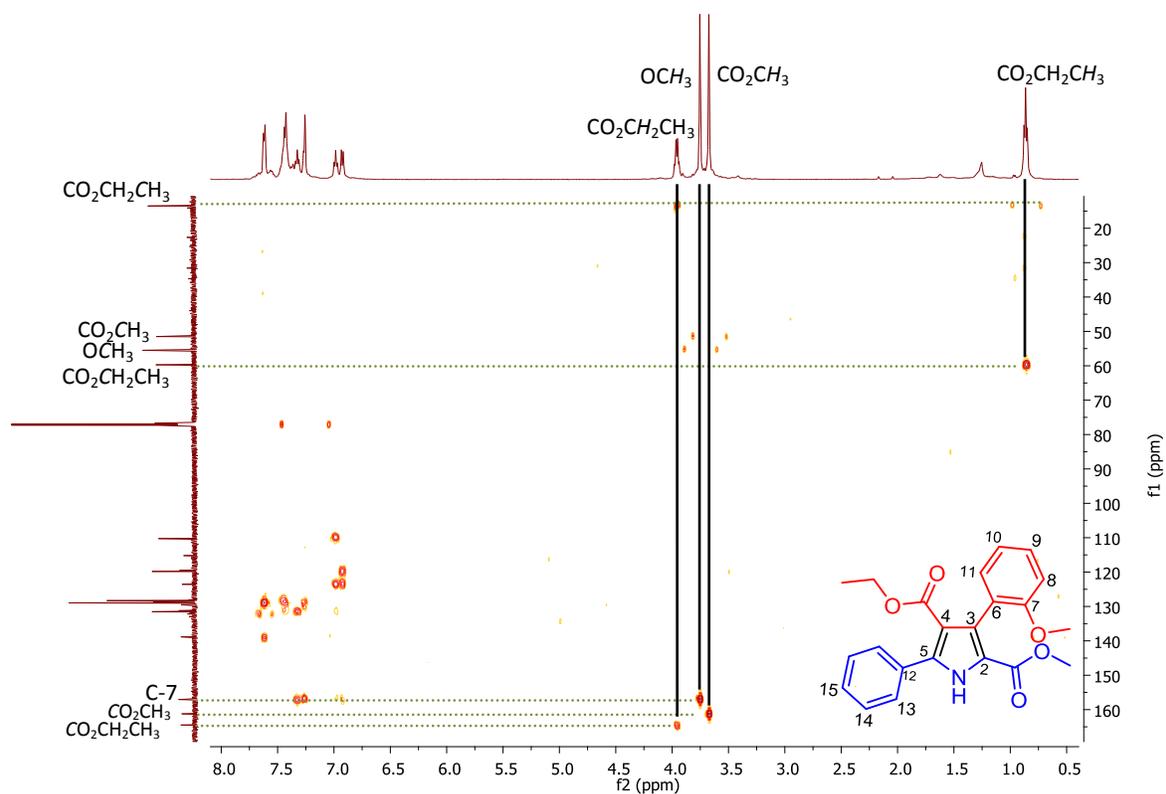
**Espectro 16.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **50f**.

En cambio, para la asignación de los carbonos aromáticos, se realizó una ampliación del área aromática del experimento HSQC (Espectro 17).



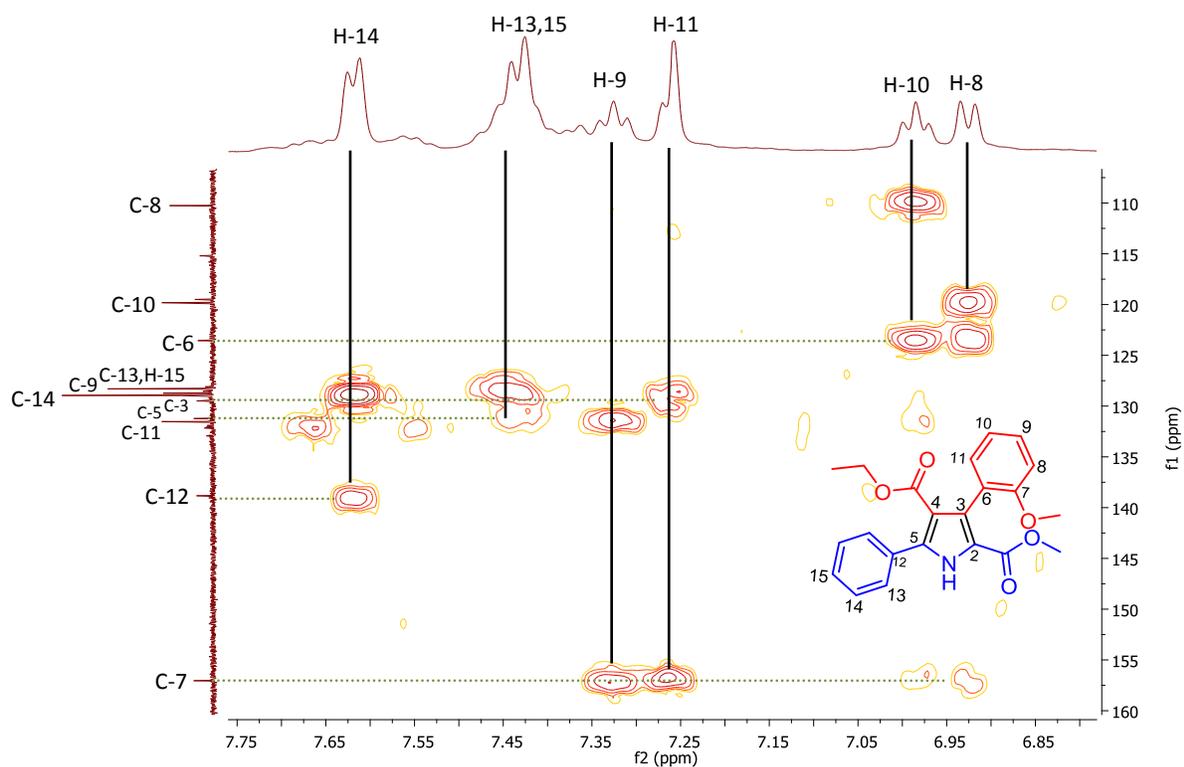
**Espectro 17.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **50f**.

Entre tanto, para la correcta asignación de los carbonos cuaternarios, fue a través del experimento HMBC (Espectro 18), para la asignación del carbono carbonílico de éster etílico en 164.5 ppm, fue por la correlación que tienen los protones del metileno hacia el carbono cuaternario; en el caso del carbono carbonílico del éster metílico, se asignó en la señal en 161.2 ppm por la correlación que tiene con los protones del metilo del éster metílico. El carbono cuaternario C-7 se le asignó la señal en 157.1 ppm, por la correlación que tiene con los protones del metoxilo.



**Espectro 18.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **50f**.

En una ampliación de la zona aromática, se asignó el carbono C-6 en 123.6 ppm por la correlación que presenta con los hidrógenos H-8 y H-10; en 138.8 ppm se asignó al carbono C-12, ya que presentó correlación con H-14; para el carbono cuaternario C-5 al tener correlación con los hidrógenos H-13, fue asignado al desplazamiento en 131.2 ppm. Para la señal en 129.5 ppm se asignó al carbono C-3 por su conexión al hidrógeno H-11 (Espectro 19).

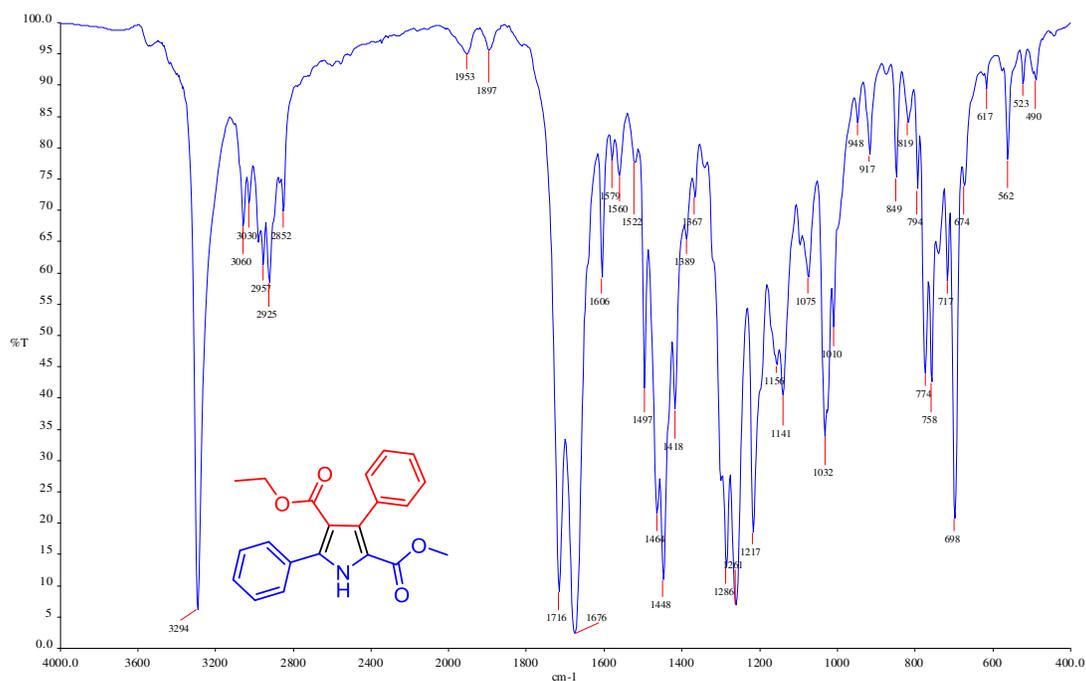


**Espectro 19.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **50f**.

Mientras que, la asignación del carbono C-2 fue en 119.5 ppm, con el apoyo de la asignación del carbono C-2 que se hizo en la molécula de **54h**, por consiguiente, el carbono C-4 fue en 115.2 ppm.

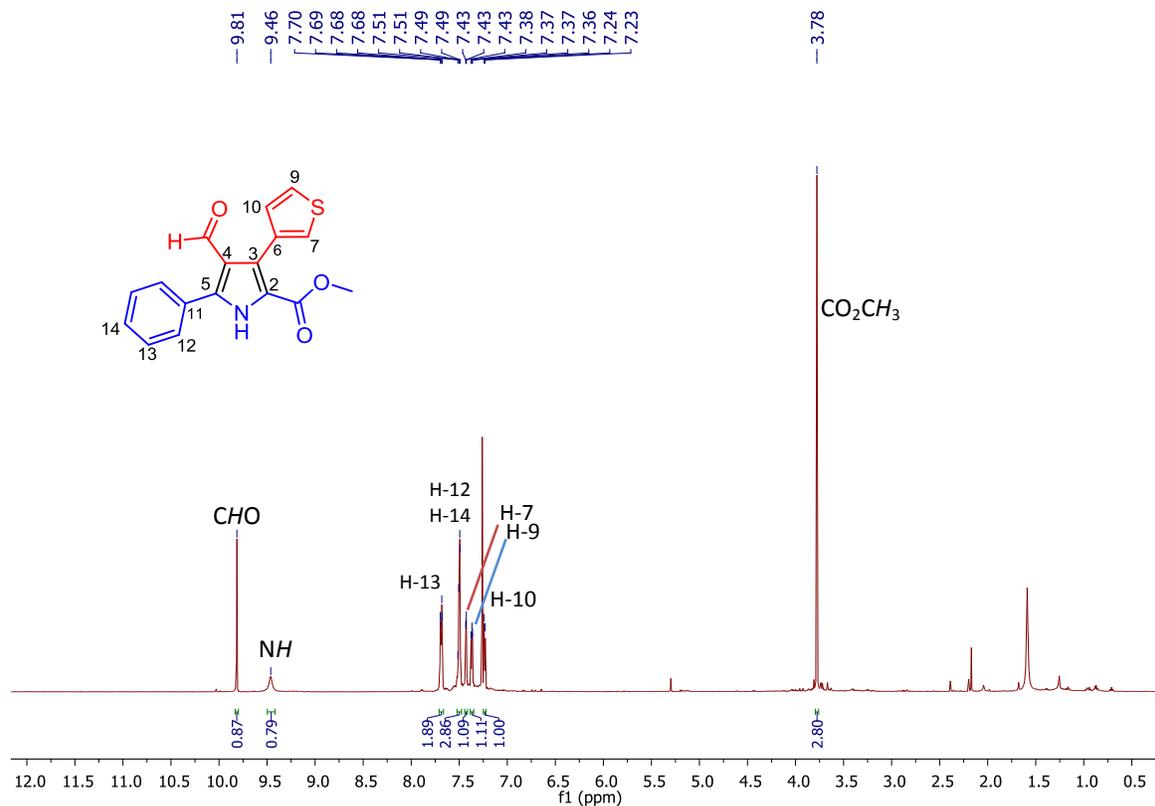
En el espectro de IR de **50a** (Espectro 20) se destaca la banda en  $3294\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración de alargamiento del enlace N-H, mientras que las bandas en  $1716$  y  $1676\text{ cm}^{-1}$  se relacionan al enlace de alargamiento de los carbonilos de los ésteres; las bandas de vibración de deformación del enlace C-H del metilo, del metileno y de los metinos, se presentan en  $1464$  y  $1448\text{ cm}^{-1}$ . Los enlaces de vibración de alargamiento de C-N-, y C-O- se presentan en las bandas  $1280$ ,  $1281$  y  $1217\text{ cm}^{-1}$ ; en tanto que las bandas de sustitución aromática

monosustituida se asignó en 774 y 758  $\text{cm}^{-1}$ ; y la vibración de deformación del enlace C-H de sustitución aromática fuera del plano se asignó en 698  $\text{cm}^{-1}$ .



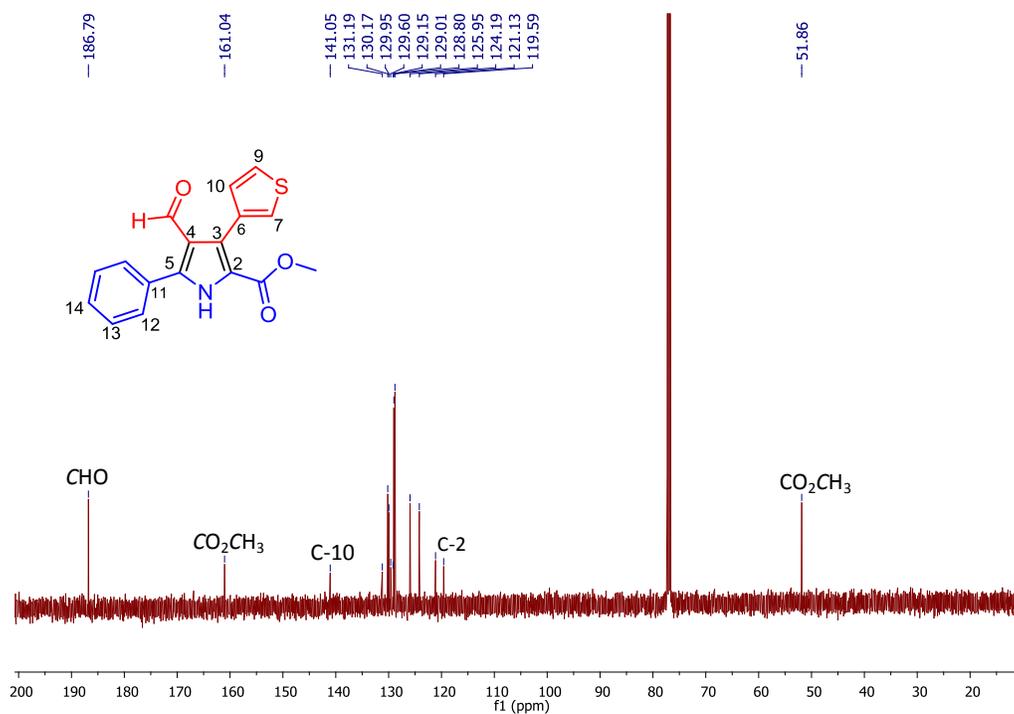
**Espectro 20.** IR (KBr) de **50a**.

Para el caso de los 4-formil-pirroles **54** su elucidación estructural se confirmó mediante sus datos espectroscópicos. Por ejemplo, el producto **34h** muestra las siguientes señales características en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 21): en 9.81 ppm se observa un singlete, que integra para un protón, al protón correspondiente al grupo formilo; un singlete en 9.46 ppm para el NH; en 3.78 ppm se observa el singlete del metoxilo del grupo éster metílico.



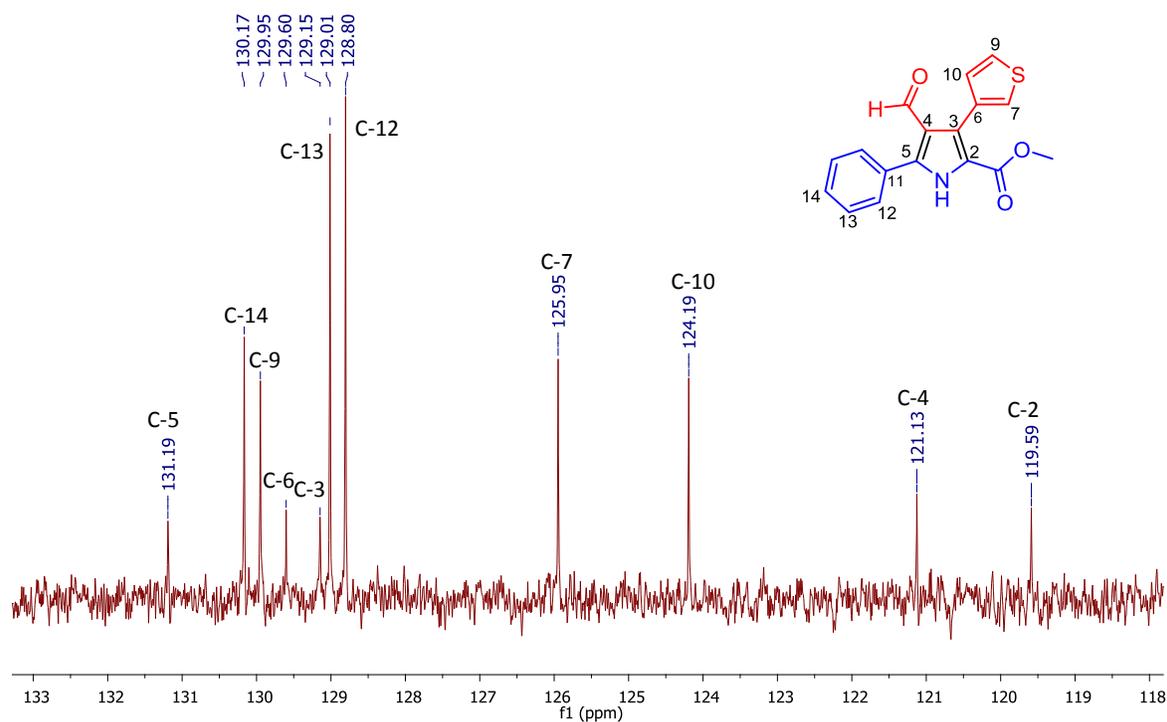
**Espectro 21.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **54h**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 22) destacan las señales en 186.8 ppm, asignado al carbono del carbonilo del grupo formilo; la señal en 161.0 ppm se asignó al carbonilo del éster metílico y, en 51.9 ppm se le asignó al carbono del éster metílico.



**Espectro 22.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **54h**.

Se realizó una ampliación de la zona aromática del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 23), y su asignación se basó en el Espectro 15.

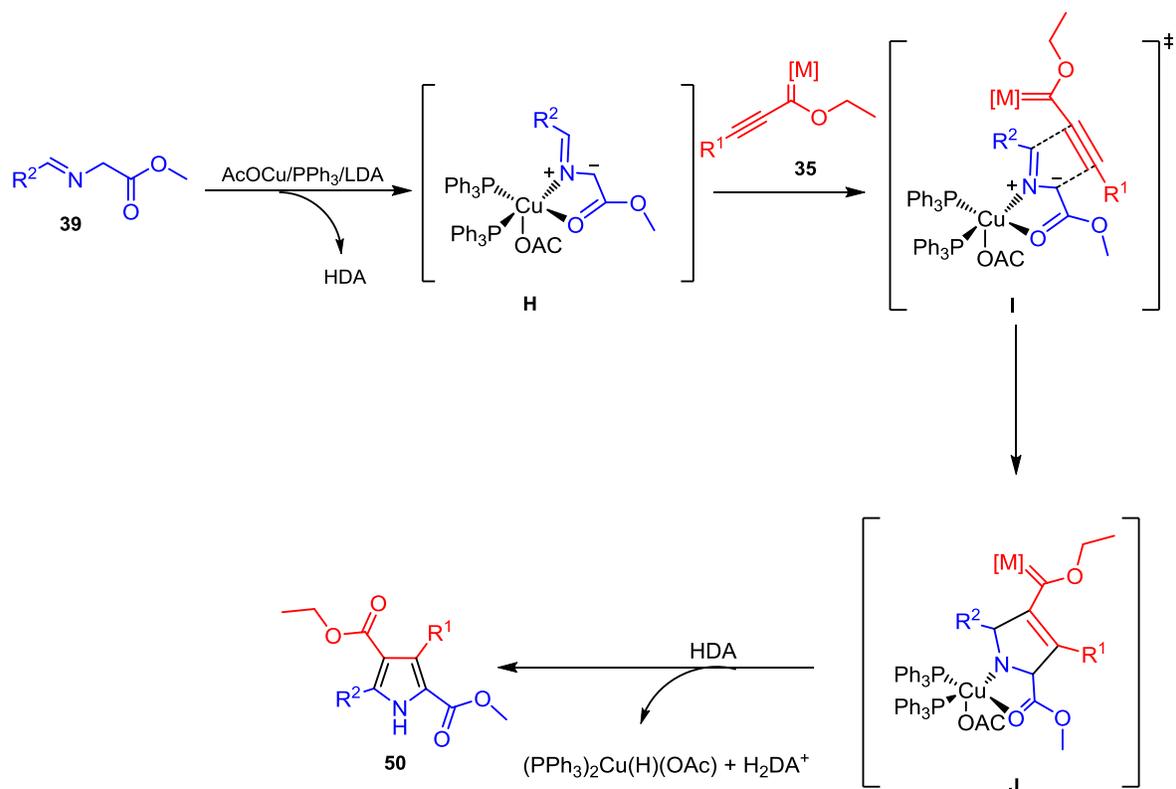


**Espectro 23.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **54h**.

Una ruta probable para explicar la formación de los 1H-pirroles **50** fue propuesta a través de la formación del iluro azometino metalado **H**, que proviene de la desprotonación del iminoéster **39** con LDA, junto con la adición del acetato de cobre y la TPP.<sup>78</sup> Una vez formado *in situ* el iluro **H**, éste reacciona con el carbeno **35** o **36** formando el cicloaducto **J**, mediante el estado de transición **I**. En un proceso rápido de deshidrogenación, catalizada por el metal se genera la formación de los 1H-pirroles **50** (Esquema 25).<sup>79</sup>

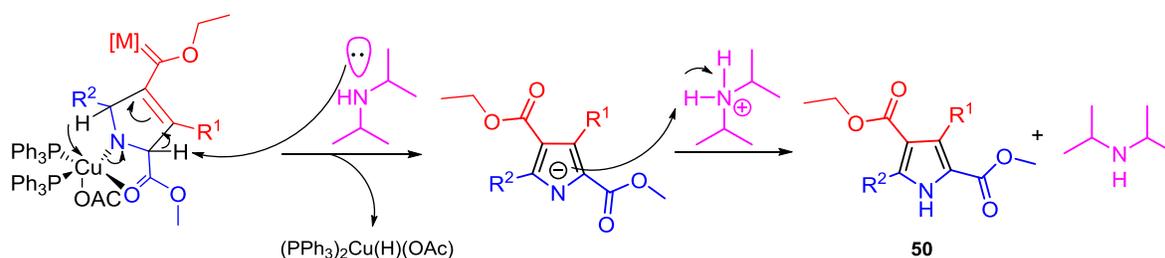
<sup>78</sup> Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887-2902.

<sup>79</sup> (a) Wang, Z.; Shi, Y.; Luo, X.; Han, D.-M.; Deng, W.-P. *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 1742-1745. (b) Montazerzohori, M.; Karami, B.; Nasr-Esfahani, M.; Musavi, S. A. *Heterocycl. Commun.* **2007**, *13*, 289-294.



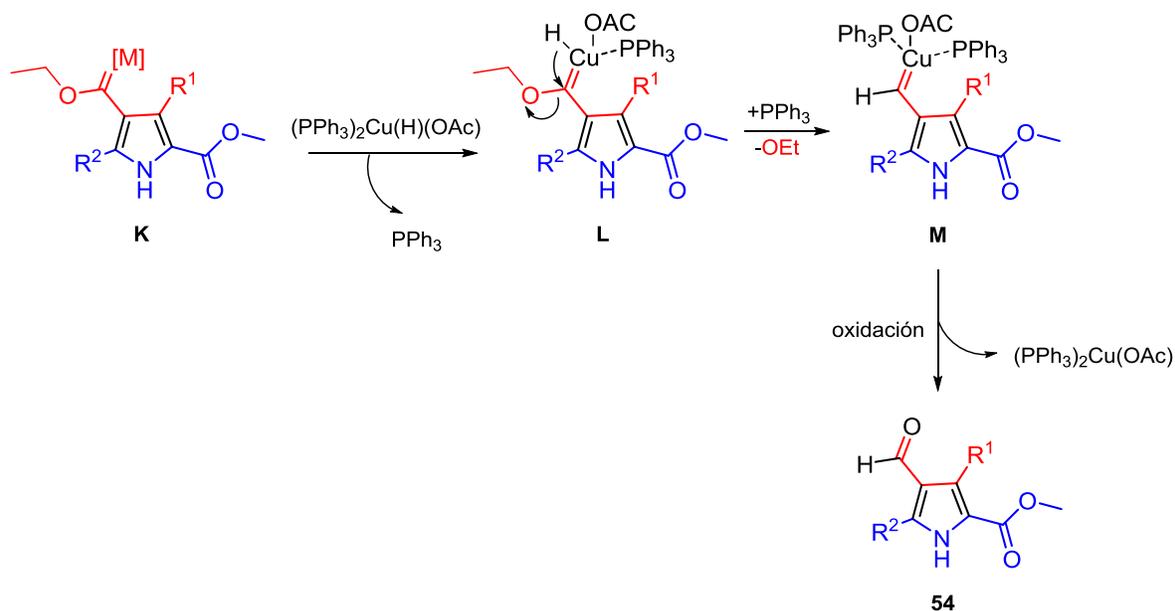
**Esquema 25.** Posible mecanismo para la obtención de los 1H-pirroles **50**.

Para el proceso de deshidrogenación, se propuso que la diisopropil amina remueve el protón en posición alfa al carbonilo, y al deslocalizarse la densidad electrónica, el átomo de hidrógeno en posición cinco, sale como un hidruro el cual se coordina en la esfera de coordinación del metal, dejando una carga negativa en el nitrógeno, de manera que, esta posición es protonada por el ión iminio de la diisopropil amina, dando como resultado la formación del sistema aromatizado (Esquema 26).



**Esquema 26.** Mecanismo propuesto de deshidrogenación.

Por otra parte, para explicar la formación del subproducto 4-formil-pirrol **54**, se sugirió una posible transmetalación entre el cobre y el cromo,<sup>80</sup> la cual forma el carbeno de cobre **L**, en donde un hidruro desplaza al grupo etoxilo, y como etapa final de reacción, se propone la oxidación de **M** liberando el complejo de cobre para dar lugar a los derivados pirrólicos **54** (Esquema 27).



**Esquema 27.** Mecanismo propuesto para la formación de los 4-formil pirrol **54**.

<sup>80</sup> Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44-53.





# RESULTADOS DE USO DE ILUROS DE PIRIDINA



## 8. Resultados y discusión de resultados

### 8.1 Síntesis de las moléculas 57a-f

De acuerdo a los resultados obtenidos de la reacción entre los etinilcarbenos y las iminas derivadas de glicina, se decidió emplear otro tipo de iluro azometino, de estos, se eligieron las sales de piridinio. Estas moléculas son nucleofílicas de fácil acceso, ya que su síntesis es rápida y sencilla. En la literatura se ha reportado diversas reacciones que pueden llevar a cabo, entre las que se encuentran: ciclaciones;<sup>81</sup> reacciones en multicomponentes;<sup>82</sup> cicloadiciones dipolares;<sup>83</sup> adiciones de Michael<sup>84</sup> o ciclopropanaciones,<sup>85</sup> dependiendo del electrófilo con el que se le haga reaccionar y sus condiciones (Esquema 28).

---

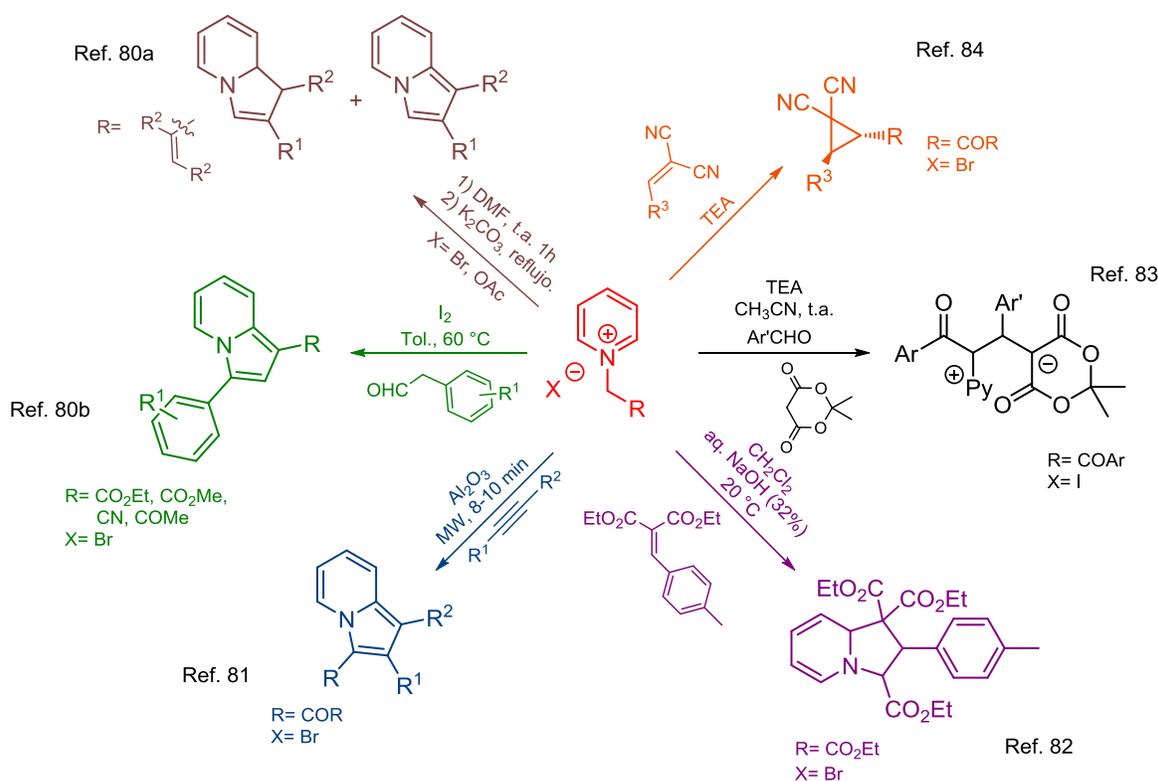
<sup>81</sup> (a) Basavaiah, D.; Devendar, B.; Lenin, D. V.; Satyanarayana, T. *Synlett* **2009**, 3, 0411-0416. (b) Xiang, L.; Yang, Y.; Zhou, X.; Liu, X.; Li, X.; Kang, X.; Yan, R.; Huang, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10641-10647.

<sup>82</sup> Bora, U.; Saikia, A.; Boruah, R. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 435-438.

<sup>83</sup> (a) Allgäuer, D. S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6379-6388. (b) Kucukdisli, M.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4555-4564. (c) Fernández, N.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12313-12315. (d) Sarkunam, K.; Nallu, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 5-11.

<sup>84</sup> (a) Han, Y.; Chen, J.; Hui, L.; Yan, C.-G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7743-7748. (b) Kumar, A.; Gupta, G.; Srivastava, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6366-6369.

<sup>85</sup> (a) Yamada, S.; Yamamoto, J.; Ohta, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 855-858. (b) Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.; Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2966-2978.



**Esquema 28.** Reacciones con sales de piridinio.

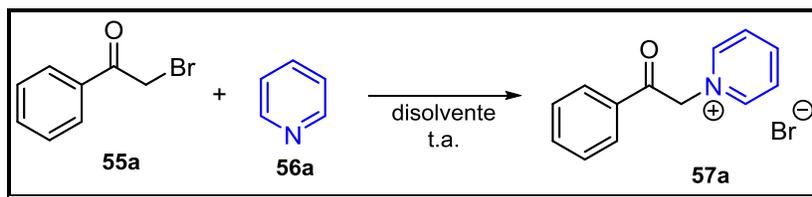
Existen reportes organometálicos en donde se utilizan ciertos metales junto con la sal de piridinio, para la formación de pirroles tetrasustituidos<sup>86</sup> o indolizinas.<sup>87</sup>

Por la versatilidad de estas sales, se realizó el estudio de la reacción que este tipo de iluros frente a los etinilcarbenos de Fischer, ya que ésta es un área inexplorada hasta hoy. Como primera etapa de este estudio, se preparó la sal de piridinio **57a** al hacer reaccionar la  $\alpha$ -bromo acetofenona (**55a**) con la piridina (**56a**) en diferentes disolventes (Tabla 13), obteniéndose los mejores resultados al emplear acetonitrilo como disolvente.

<sup>86</sup> Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9825-9833.

<sup>87</sup> (a) Sun, J.; Wang, F.; Hu, H.; Wang, X.; Wu, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3992-3998. (b) Wang, F.; Shen, Y.; Hu, H.; Wang, X.; Wu, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9556-9566.

**Tabla 13.** Síntesis de **57a**.

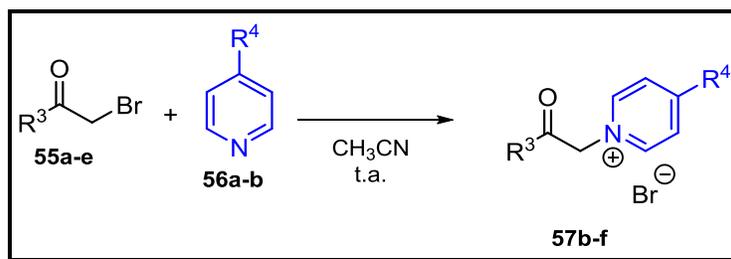


Ensayo	Disolvente	57a (%) <sup>a</sup>
1	THF	61
2	CH <sub>3</sub> CN	98
3	Tolueno	40

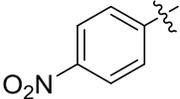
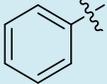
<sup>a</sup> Base pura.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas, se prepararon los derivados de **57b-f** (Tabla 14). Las reacciones procedieron rápidamente y con una excelente transformación en todos los casos.

**Tabla 14.** Obtención de las sales **57b-f**.

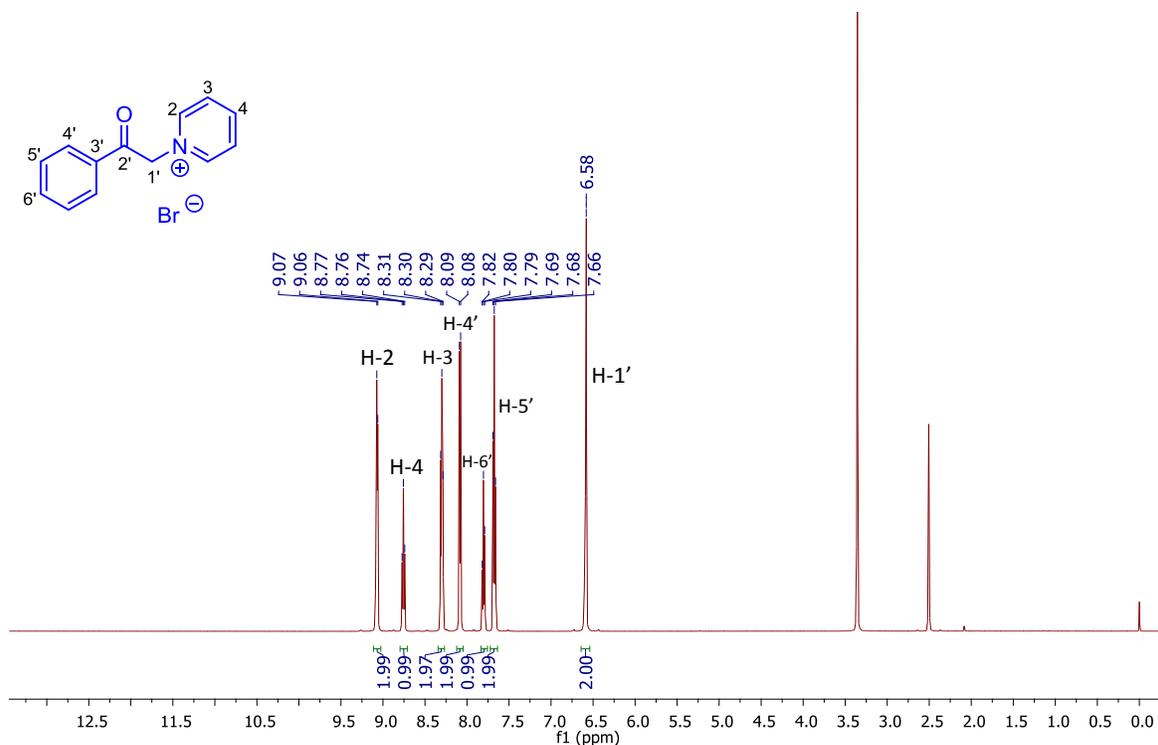


Ensayo	Cetona	R <sup>3</sup>	Piridina	R <sup>4</sup>	57 (%) <sup>a</sup>
1	55b		56a	H	57b (89)
2	55c		56a	H	57c (94)
3	55d		56a	H	57d (90)

4	55e		56a	H	57e (86)
5	55a		56b		57f (80)

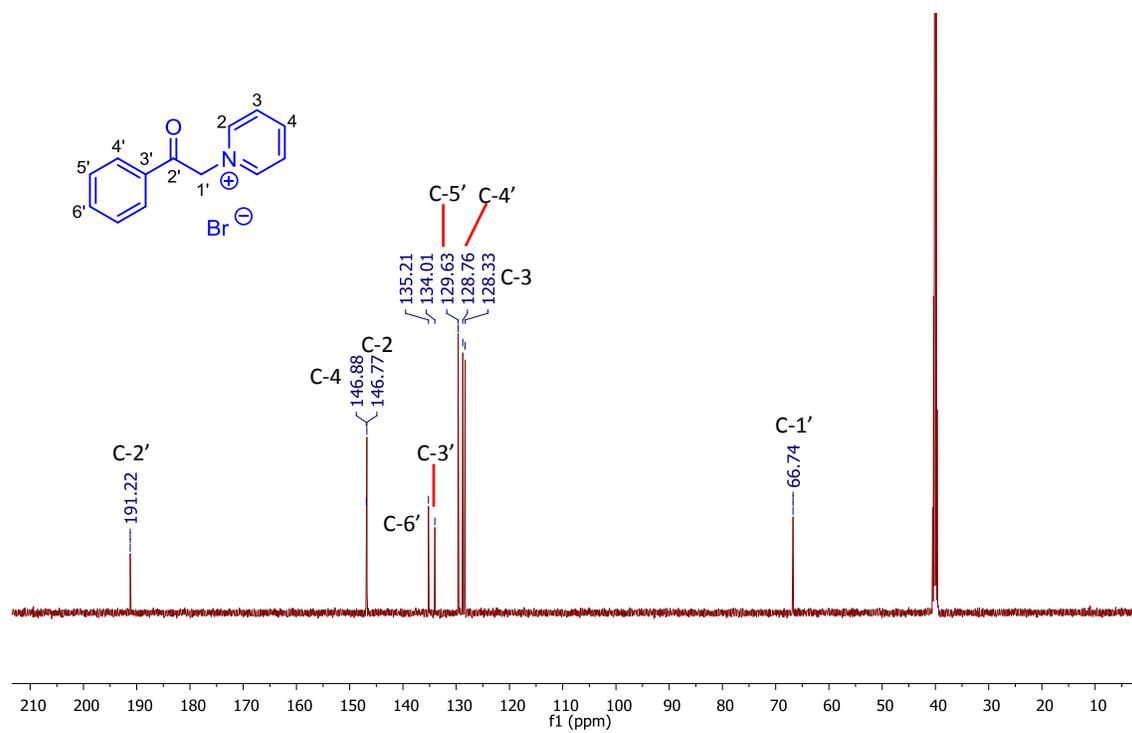
<sup>a</sup> Base pura.

Una vez purificadas las sales de piridinio **57a-f** éstas fueron caracterizadas estructuralmente por diferentes métodos espectroscópicos. Por ejemplo, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **57a** (Espectro 24) muestra una señal que integra para dos protones en 6.58 ppm, correspondiente al metileno flanqueado por el carbonilo y la piridina, lo que hace que la señal se desplace a campo bajo. Los protones H-2 se asignaron al desplazamiento en 9.07 ppm por ser protones adyacentes al heteroátomo, seguida del protón H-4 en 8.76 ppm, mientras que los protones H-3 de la piridina se asignaron en 8.30 ppm. Para los protones del anillo aromático, se asignó, para H-4' en 8.09 ppm, para el protón en H-6' en 7.80 ppm y finalmente, a los protones en H-5' en 7.68 ppm.

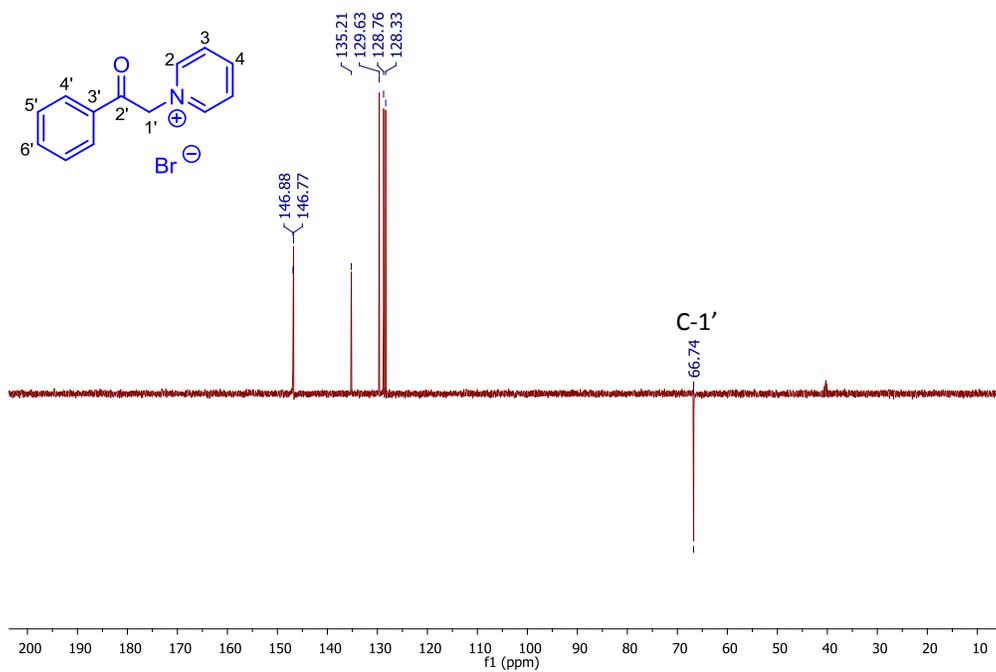


**Espectro 24.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57a**.

En el caso del espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Espectro 25), el carbonilo se desplaza a campos bajos (191.2 ppm) y el carbono del metileno se presenta en 66.7 ppm. Para confirmar la presencia del metileno, se realizó un experimento DEPT, por medio del cual se confirmó que la señal en 66.7 ppm corresponde al carbono C-1', también con este experimento se asignó el carbono cuaternario C-3' en 134.0 ppm (Espectro 26).

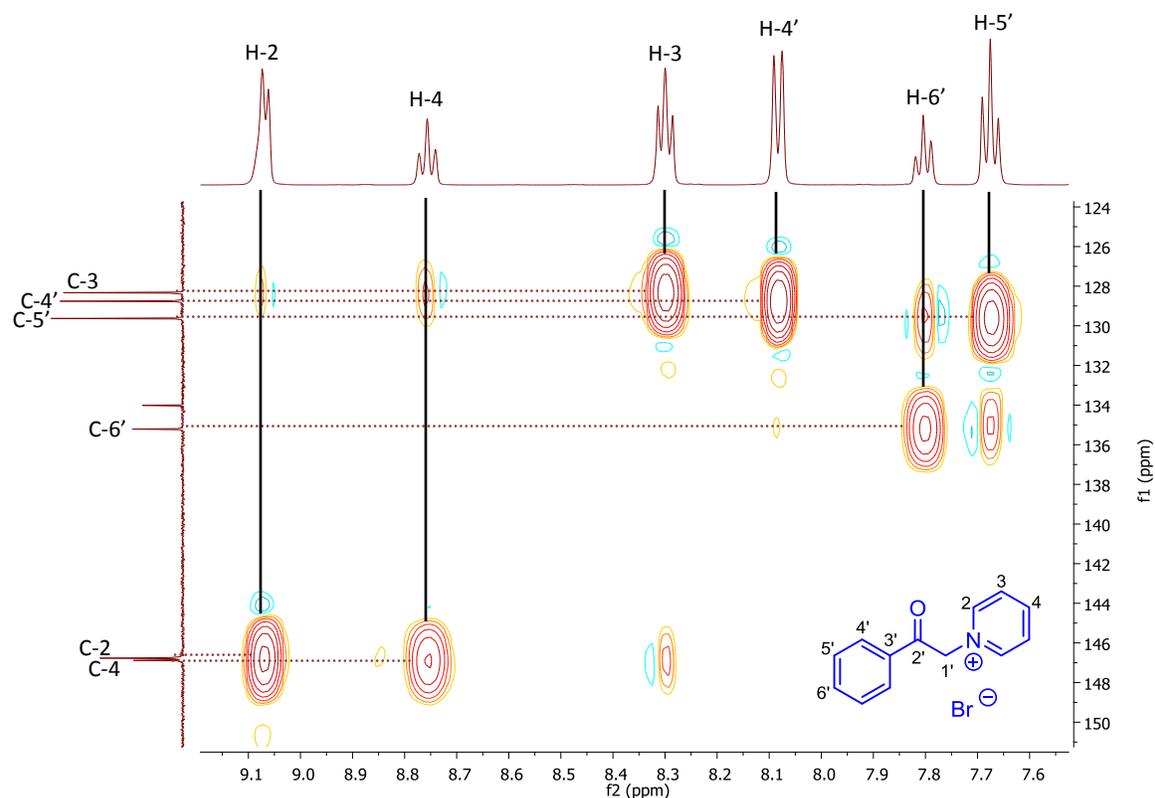


Espectro 25. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 57a.



Espectro 26. DEPT (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 57a.

Mediante el espectro de 2-D, HSQC (Espectro 27) se logró asignar los carbonos aromáticos y los carbonos del anillo de la piridina.



**Espectro 27.** HSQC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57a**.

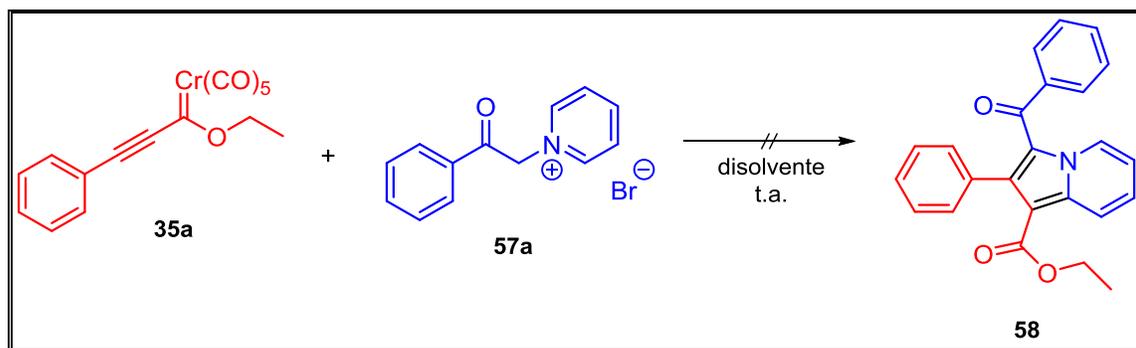
## 8.2 Síntesis de las moléculas 59a-j y 60a-j

Una vez sintetizando los derivados **57**, se procedió a evaluar la reactividad de la sal de piridinio **57a** frente al carbeno **35a** en la reacción de cicloadición dipolar, esperando la formación de una indolizina como producto.

De esta manera, se realizaron varios ensayos contemplando el uso de una variedad de disolventes y bases a diferentes temperaturas (Tabla 15). El seguimiento de las reacciones fue por cromatografía en capa fina (c.c.f.) y RMN de

$^1\text{H}$ . En los ensayos 1, 2 y 3 mostrados en la Tabla 15 se empleó como base trietilamina (TEA) y THF como disolvente, las reacciones se realizaron a diferentes temperaturas (t.a.,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  y  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ). El seguimiento de las reacciones fueron a través de RMN de  $^1\text{H}$ , se prestó atención especial en la región entre 9.07 ppm a 8.30 ppm, ya que si se esperaba la formación de una indolizina, los protones H-2 y H-4 deberían de cambiar su desplazamiento químico. Por otro lado, en otra serie de ensayos, se utilizaron diferentes bases (DIPEA, DBU, y TEA) variando el disolvente y la temperatura (Tabla 15, ensayos 4-8).

**Tabla 15.** Condiciones de reacción para la síntesis de cicloadición entre **35a** y **57a**.<sup>a</sup>



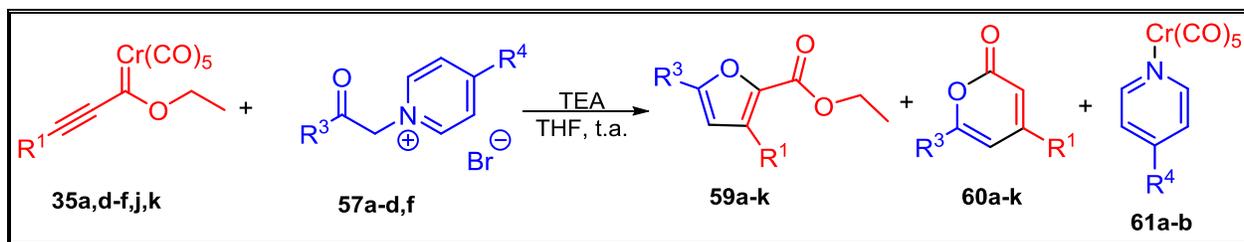
Ensayo	Disolvente	Base	Temperatura ( $^\circ\text{C}$ )
1	THF	TEA	t.a.
2	THF	TEA	-50
3	THF	TEA	-78
4	THF	DIPEA	t.a.
5	THF	DBU	t.a.
6	THF	LDA	-78
7	$\text{CH}_3\text{CN}$	TEA	t.a.
8	Tolueno	TEA	t.a.

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **35a** (1.2 equiv.), **57a** (1.0 equiv.), 1.0 equiv. de base.

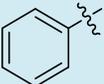
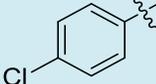
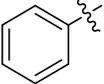
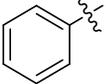
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los crudos de reacción de estos ensayos mostraron que cuando se empleó THF como disolvente TEA como base a temperatura ambiente, se observan cambios más evidentes en la región de los protones aromáticos, además de observar la aparición de nuevas señales entre 7.00 ppm a 6.00 ppm. Por lo que las condiciones de reacción elegidas para llevar a cabo posteriores reacciones de cicloadición dipolar fueron: THF como disolvente, TEA como base a temperatura ambiente, por el aislamiento de tres productos.

Una vez seleccionadas las condiciones óptimas, se procedió a realizar la reacción con otros derivados de carbeno y de la sal de piridinio (Tabla 16), obteniéndose en todos los casos tres productos de reacción.

La purificación de los productos de reacción entre la serie de carbenos **35** y las sales de piridinio **57** fue mediante cromatografía en columna y su caracterización estructural a través de RMN, IR, EMAR y análisis por difracción de rayos X, mostrando la estructura de tres compuestos diferentes. Furanos **59**, piranonas **60** y la piridina coordinada al pentacarbonilo de cromo **61**. La formación de estos productos fue inesperada e interesante, ya que no existen antecedentes previos sobre su formación empleando los sustratos antes indicados.

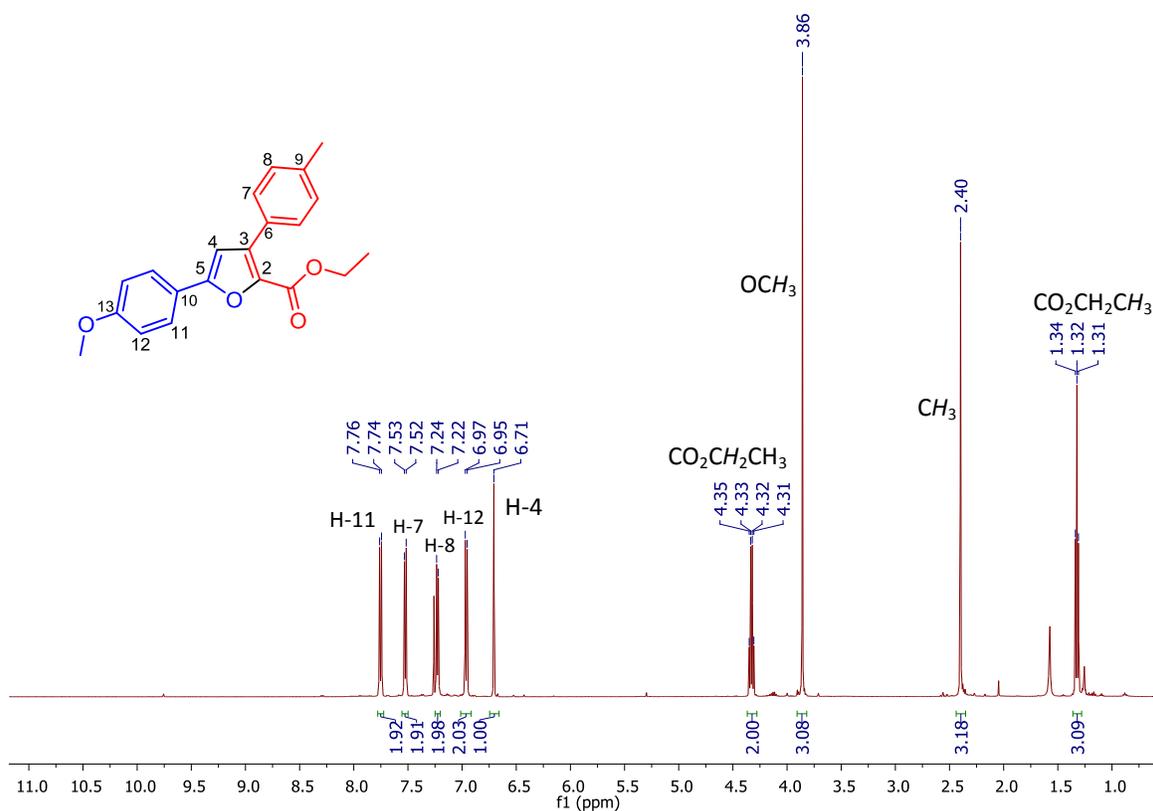
Tabla 16. Reacción entre 35a,d-f,j,k y 57a-d,f.<sup>a</sup>


Ensayo	Carbena	R <sup>1</sup>	Sal de piridina	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	59 (%) <sup>b</sup>	60 (%) <sup>b</sup>	61 (%) <sup>b</sup>	%total
1	35a		57a		H	59a (20)	60a (35)	61a (41)	96
2	35d		57a		H	59b (23)	60b (39)	61a (35)	97
3	35f		57a		H	*n.o.	60c (38)	61a (35)	73
4	35e		57a		H	59d (20)	60d (40)	61a (31)	91
5	35j		57a		H	59e (10)	60e (33)	61a (28)	71
6	35a		57b		H	59f (12)	60f (40)	61a (33)	85
7	35d		57b		H	59g (17)	60g (45)	61a (23)	85
8	35a		57c		H	59h (10)	60h (43)	61a (36)	89
9	35k		57c		H	59i (15)	60i (38)	61a (32)	85
10	35e		57c		H	59j (25)	60j (43)	61a (28)	96

11	35a		57d		H	59k (20)	60k (45)	61a (20)	85
12	35a		57f			59a (21)	60a (33)	61b (30)	84
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: <b>35</b> (1.2 equiv.), <b>57</b> (1.0 equiv.), 1.0 equiv. de TEA. <sup>b</sup> Producto aislado. * <b>n.o.</b> : no se observa el producto.									

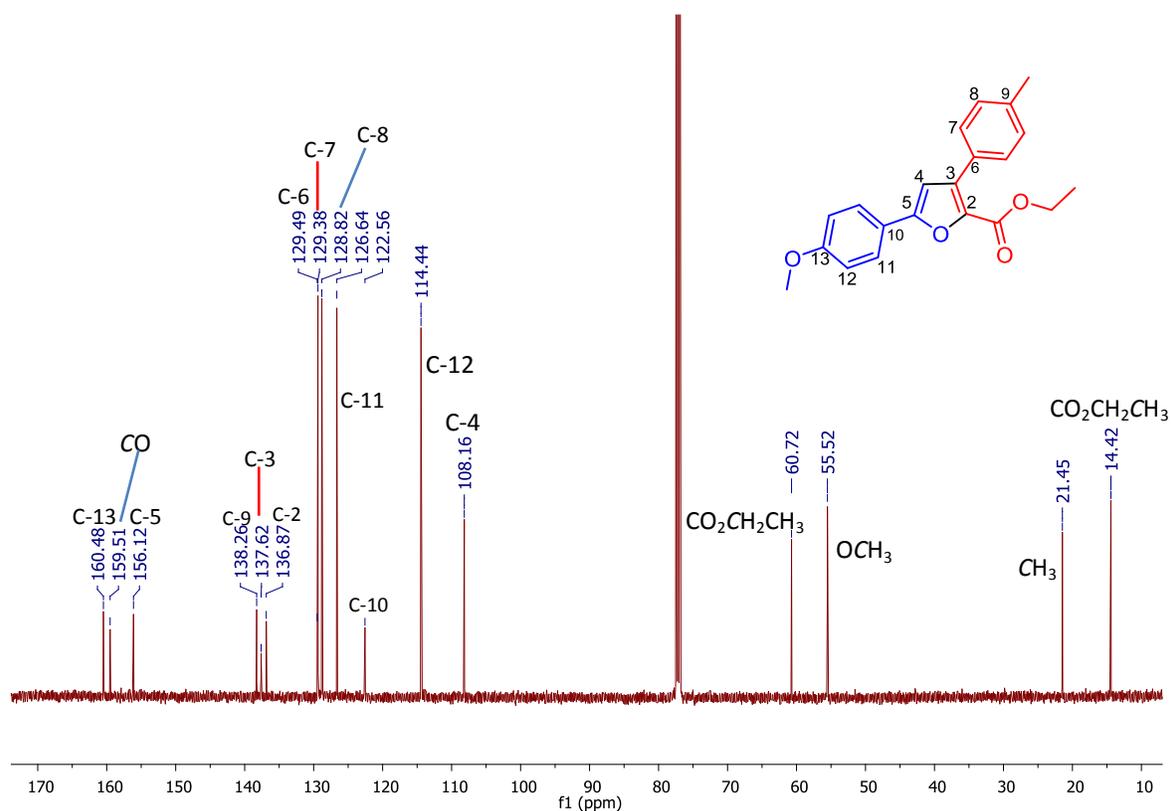
De acuerdo a los resultados mostrados en Tabla 16, se observó que los furanos **59**, fueron generados en rendimientos más bajos comparados con las piranonas **60**, para el cual, no se observó cambio significativo en cada uno de los ensayos, al igual que con el del complejo de cromo **61**. Se puede resaltar, que sustituyentes en el carbeno con grupo ciclohexenilo no se observó la formación del furano mientras que con el grupo 3-trifluorometilarilo, el furano se obtiene en 10% de rendimiento (ensayos 3 y 5, respectivamente). Por lo que la reacción es afectada con grupos electroattractores y grupos alifáticos presentes en el complejo carbénico.

Con respecto a la caracterización de los furanos, como ejemplo, se presentan los espectros del producto **59g**. En el caso del espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Espectro 28) se observan las siguientes señales: en 1.32 ppm un triplete que integra para tres protones y que fue asignado al metilo del grupo carboetoxi, la señal simple en 2.40 ppm, que integra para tres protones se asignó al grupo metilo en C-9; la señal simple en 3.86 ppm se asignó al metilo del grupo metoxilo en C-13; el cuarteto en 4.32 ppm se atribuyó al metileno del grupo carboetoxi en C-2; la señal simple en 6.71 ppm se asignó a H-4 del anillo de furano. Finalmente, los protones de los sistemas AA'BB' en 6.95 y 7.76 ppm se asignaron a los hidrógenos H-11 y H-12 y las señales en 7.24 y 7.53 ppm se asignaron los protones H-8 y H-7 de los correspondientes grupos fenilos *para* sustituidos, respectivamente.



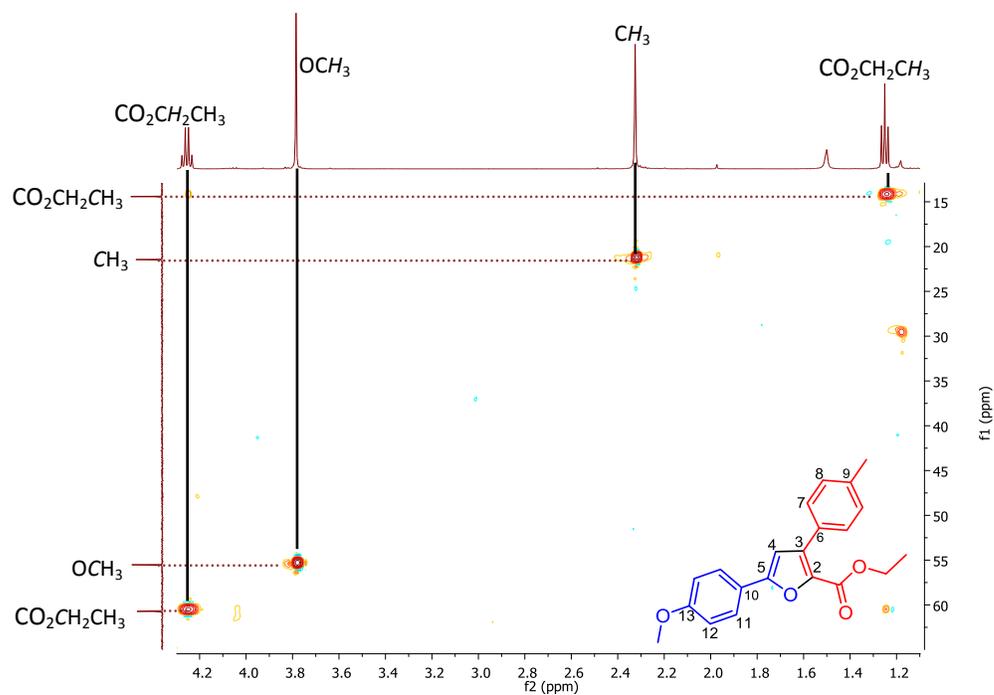
**Espectro 28.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.

En el caso del espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Espectro 29), las señales primordiales observadas, son el carbono del carbonilo en 159.5 ppm, la señal de C-4 en 108.2 ppm y las señales del metileno y metilo del grupo etoxilo aparecen en 60.7 ppm y 14.4 ppm respectivamente, en 55.5 ppm aparece la señal correspondiente al grupo metoxilo del anillo aromático y, finalmente en 21.5 ppm aparece la señal del metilo del anillo aromático.

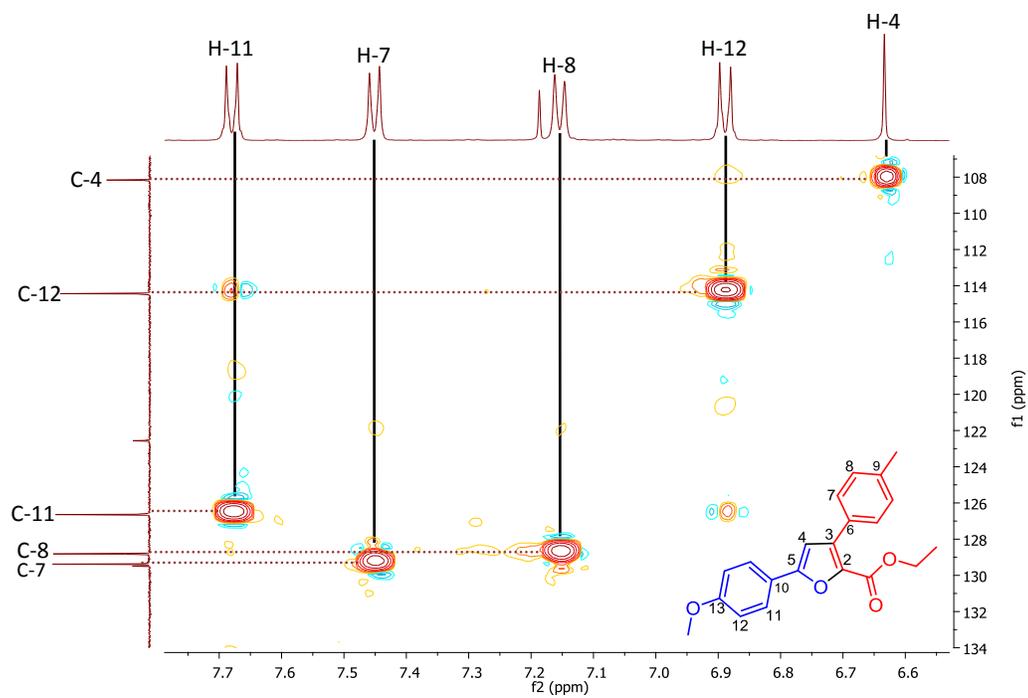


**Espectro 29.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59g**.

Para la asignación correcta de los carbonos y con ayuda del experimento HSQC (Espectros 30 y 31) se logró asignar correctamente los carbonos que se encuentran enlazados a hidrógeno, como fueron los carbonos C-4 (108.2 ppm), C-7 (129.4 ppm), C-8 (128.8 ppm), C-11 (126.6 ppm) y C-12 (114.4 ppm), además del metilo (21.5 ppm), metoxilo (55.5 ppm) y carbonos metileno y metilo presentes en el grupo carboetoxi (60.7 ppm y 14.4 ppm).

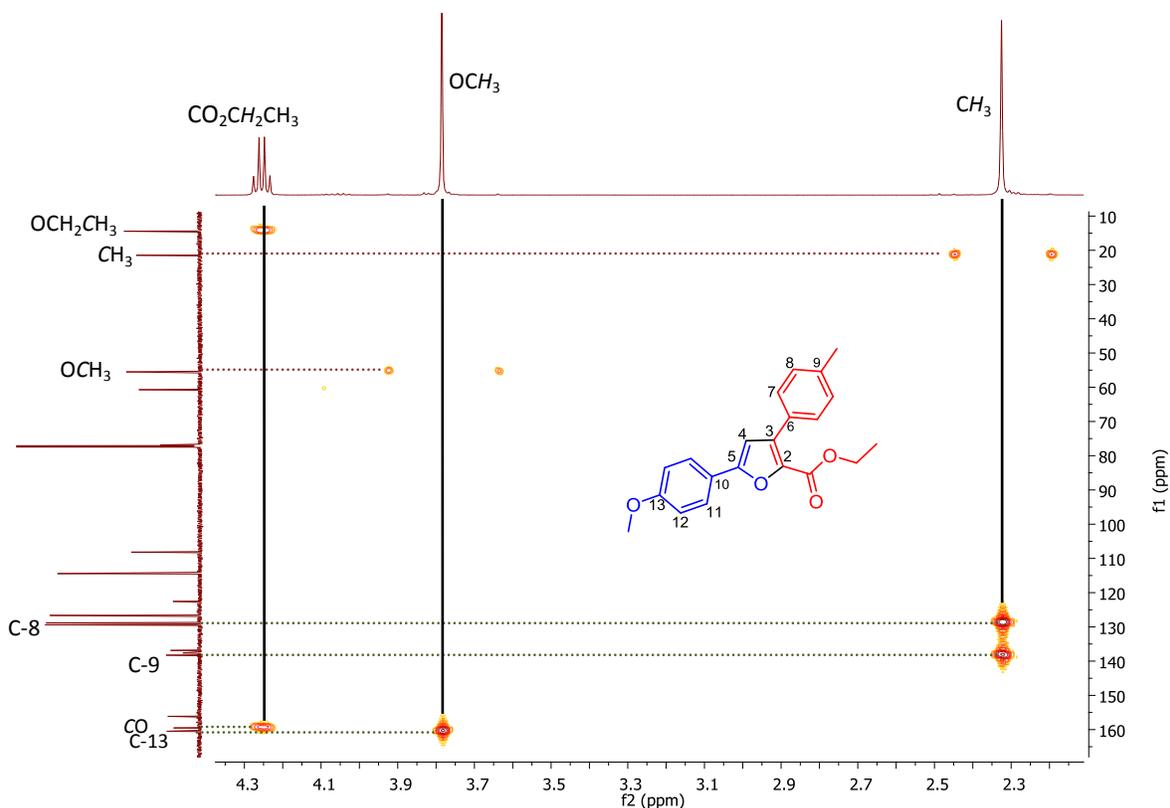


**Espectro 30.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.



**Espectro 31.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.

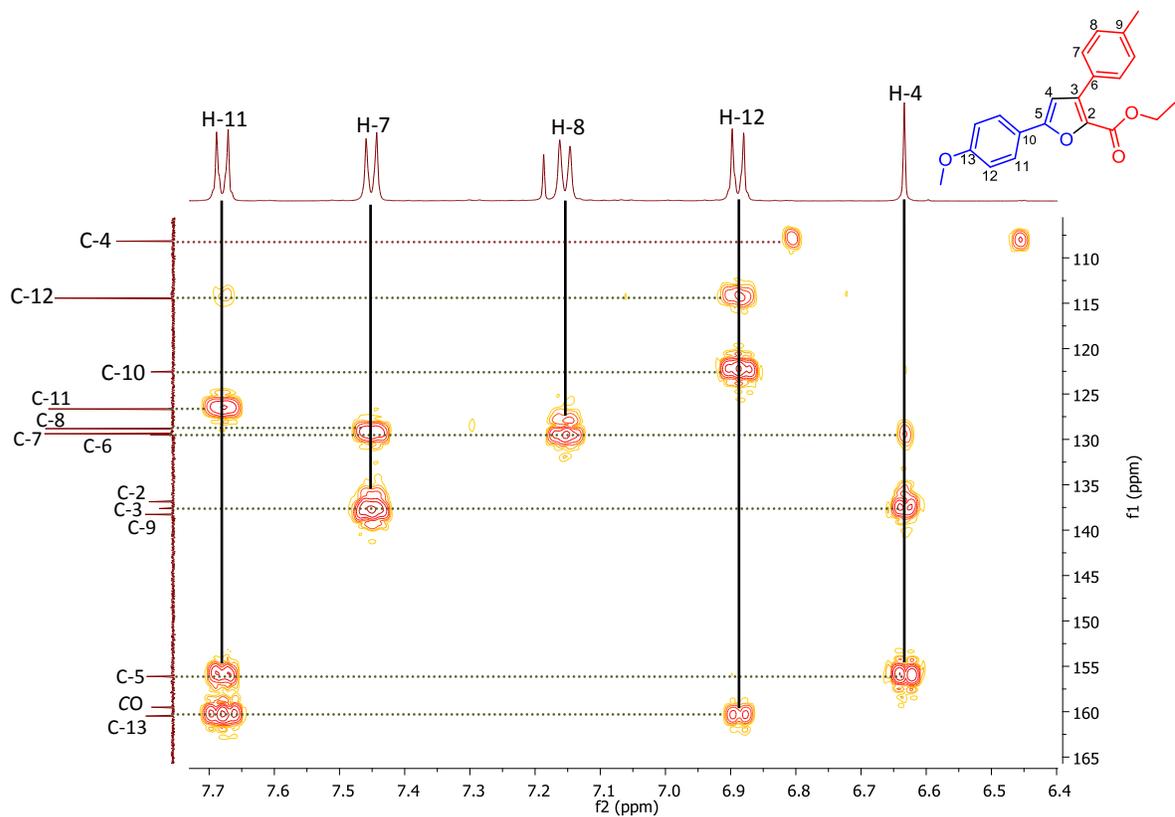
Con ayuda del experimento HMBC (Espectro 32), se asignaron correctamente los carbonos cuaternarios, con la correlación que tiene el metilo del anillo aromático, se logró asignar C-9 en 128.3 ppm, mientras que, con la correlación que presenta el metoxilo del anillo aromático se asignó C-13 en 160.5 ppm, y el metileno del grupo carboetoxi presentó correlación con el carbono carbonílico en 159.5 ppm.



**Espectro 32.** HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.

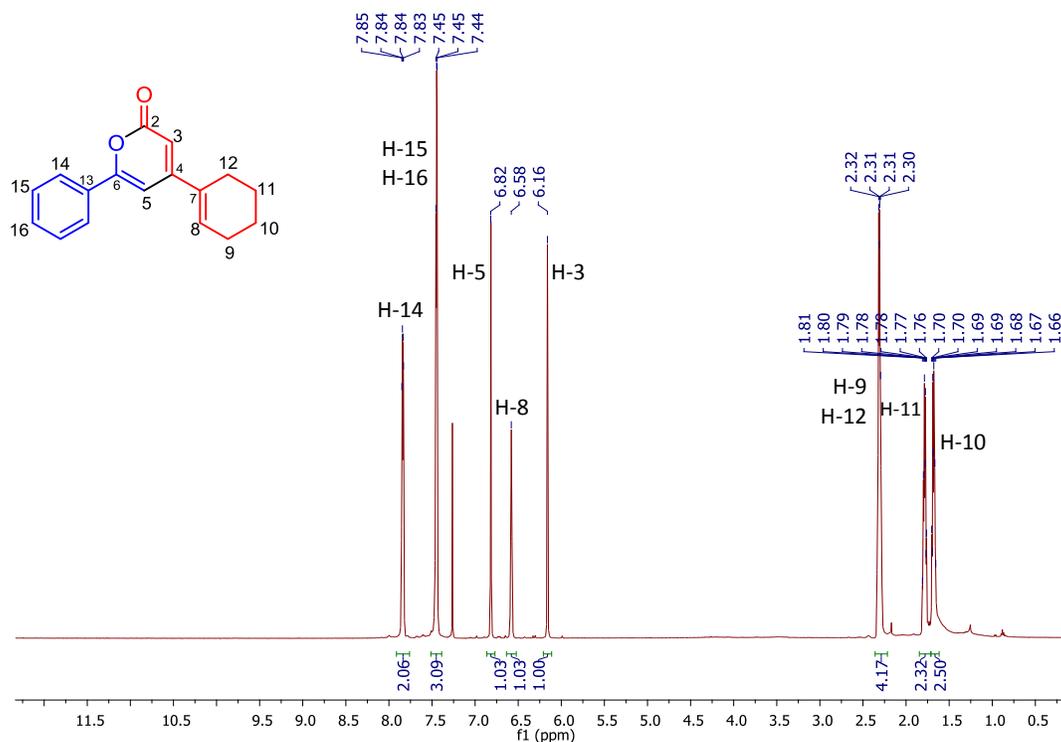
Haciendo una ampliación del HMBC de la parte aromática (Espectro 33), se asignó el C-10 en 122.6 ppm, por la correlación que se presentó con H-12; por otra parte, el C-6 se asignó a la señal en 129.5 ppm, por la correlación que presentó con H-8 y H-4; mientras que, en 137.6 ppm se asignó al carbono C-3 por las señales que presentó con H-7 y H-4; para C-5 se asignó en 156.1 ppm por la correspondencia

que presentó con H-11 y H-4. Finalmente, el C-2 se asignó en 136.9 ppm ya que sólo presenta correlación con H-4.



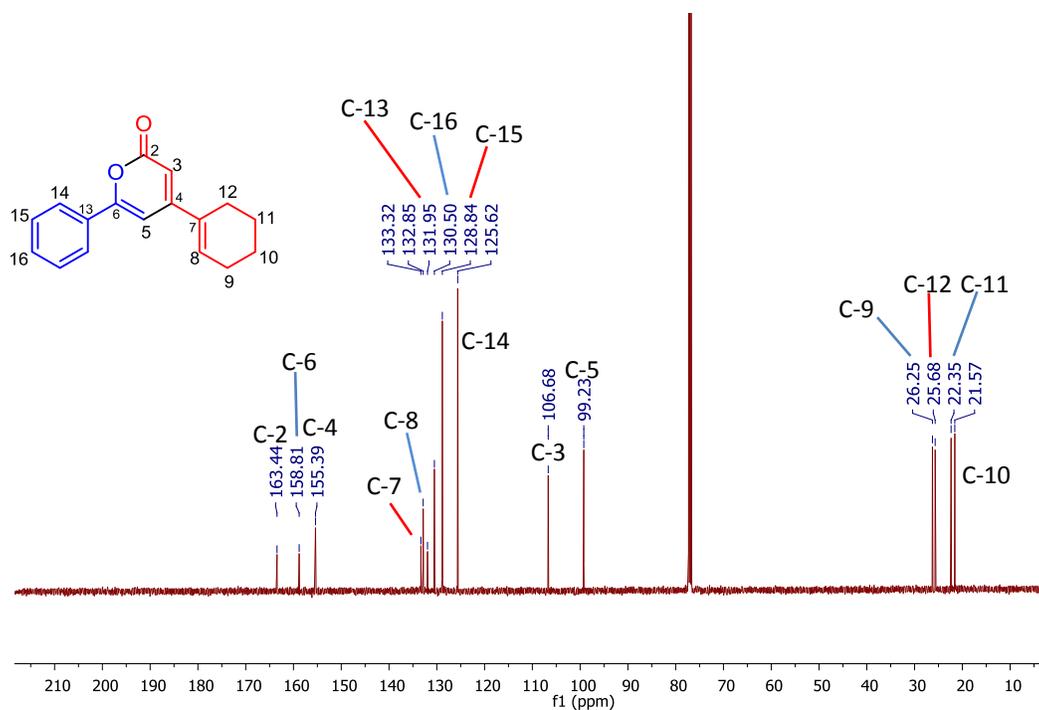
**Espectro 33.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59g**.

En el Espectro 34, se muestra la RMN de  $^1\text{H}$  referente a la piranona **60c**, en donde las señales en 6.82 ppm y 6.16 ppm fueron atribuidas a los protones H-5 y H-3, respectivamente; la señal en 6.58 ppm se asignó a H-8; mientras que a campo alto entre 1.60 ppm y 1.80 ppm se asignaron a los protones del grupo ciclohexenilo.



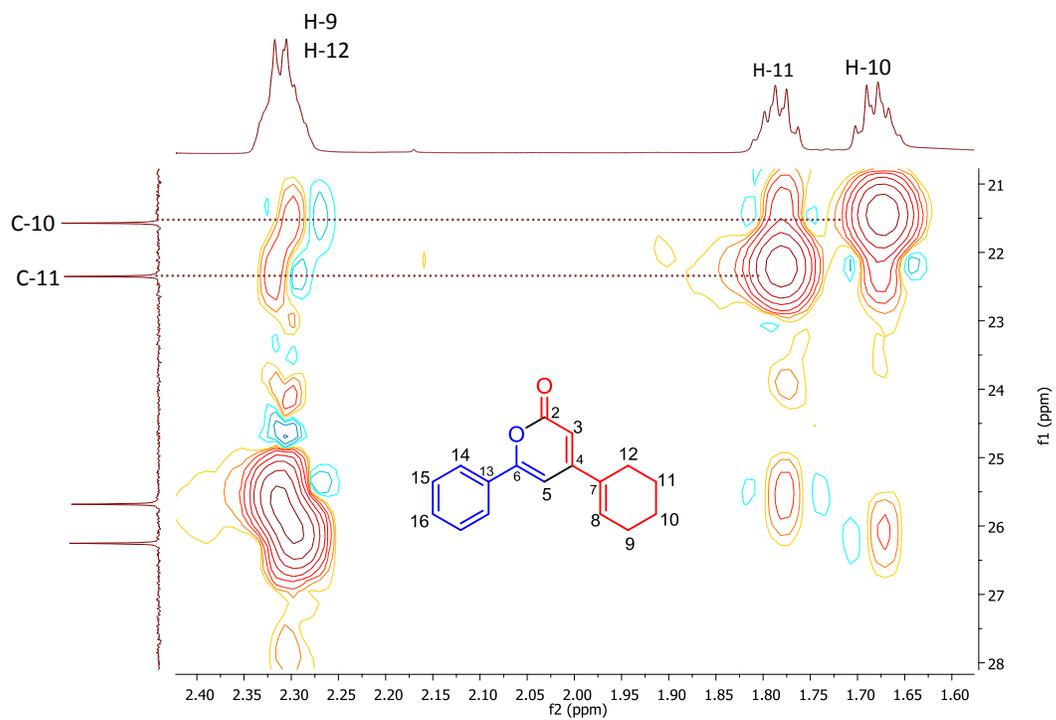
**Espectro 34.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **60c**.

El Espectro 35 de RMN de <sup>13</sup>C, muestra al carbono carbonílico con un desplazamiento químico en 163.4 ppm, muy similar al carbonilo del furano, y los carbonos vinílicos del núcleo de la piranona aparecen en 106.7 ppm y 99.2 ppm, atribuidos a los carbonos C-3 y C-5 respectivamente.

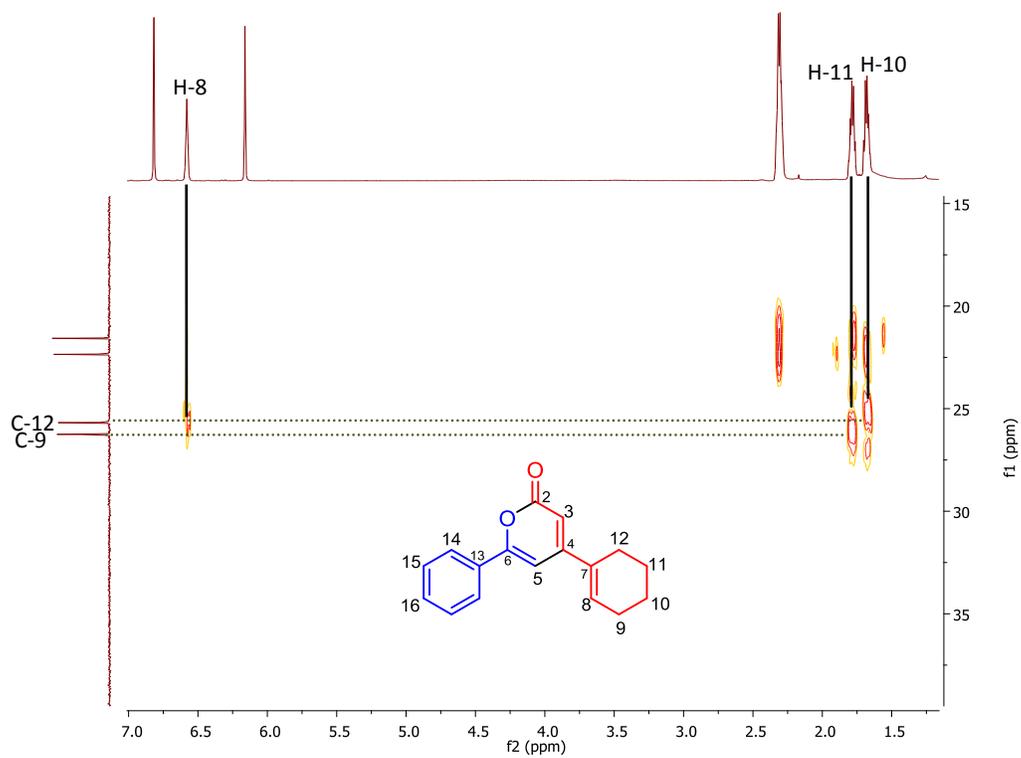


**Espectro 35.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **60c**.

Para la asignación de los carbonos del ciclohexenilo se realizó una ampliación en el experimento HSQC (Espectro 36) en la asignación de C-10 y C-11 en 21.6 ppm y 22.4 ppm, respectivamente; mientras que, para la asignación de los carbonos de C-9 y C-12, se recurrió al experimento HMBC (Espectro 37), en donde la correlación de H-8, se logró la asignó de C-12 en 25.7 ppm, mientras que por la correlación de H-11 se asignó C-9 en 26.3 ppm.

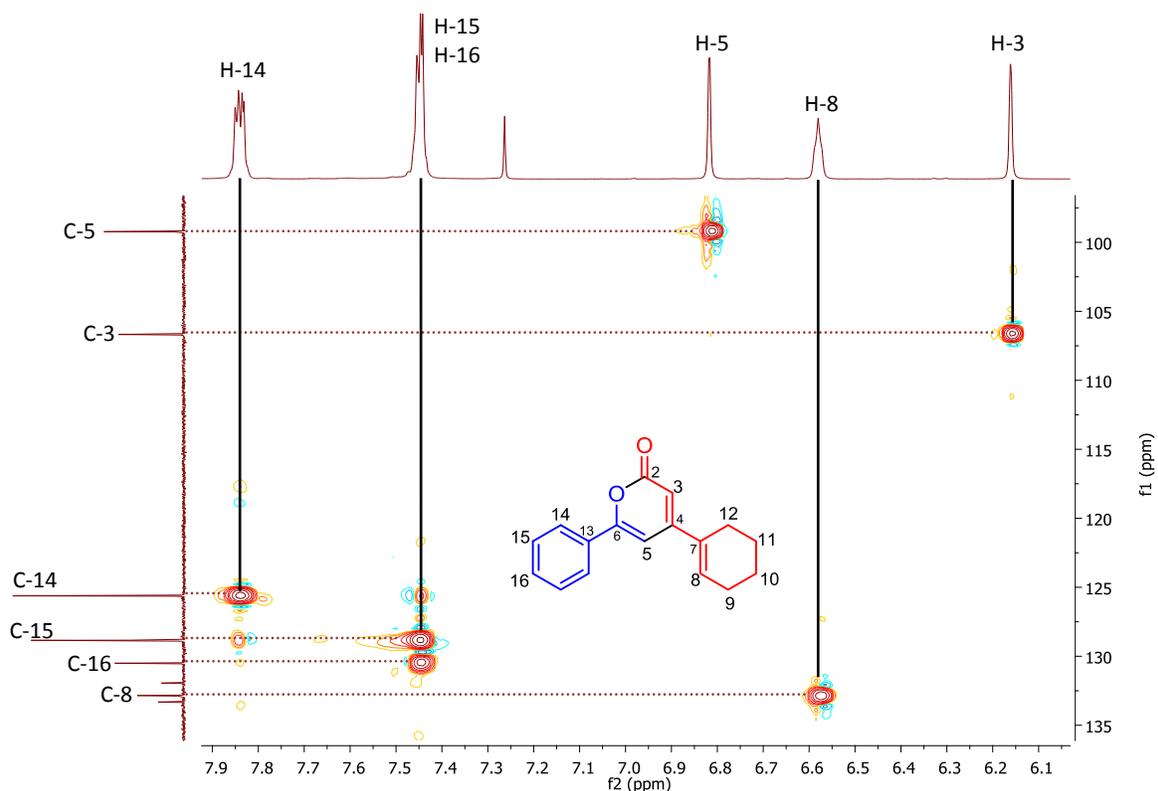


**Espectro 36.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60c.



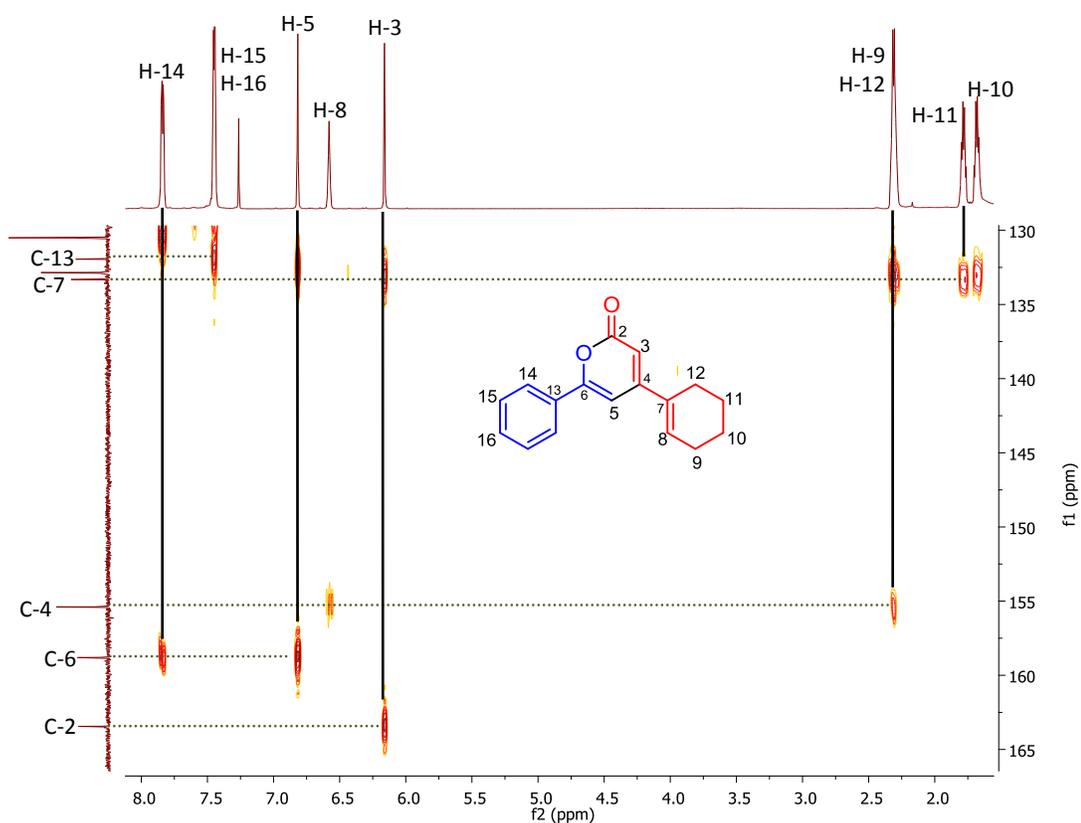
**Espectro 37.** HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60c.

Continuando con la asignación de los carbonos con hidrógeno, con ayuda del experimento HSQC (Espectro 38) se logró asignar C-5 (99.2 ppm), C-3(106.7 ppm), C-14 (125.6 ppm), C-15 (128.8 ppm), C-16(130.5 ppm) y C-8 (132.9 ppm).



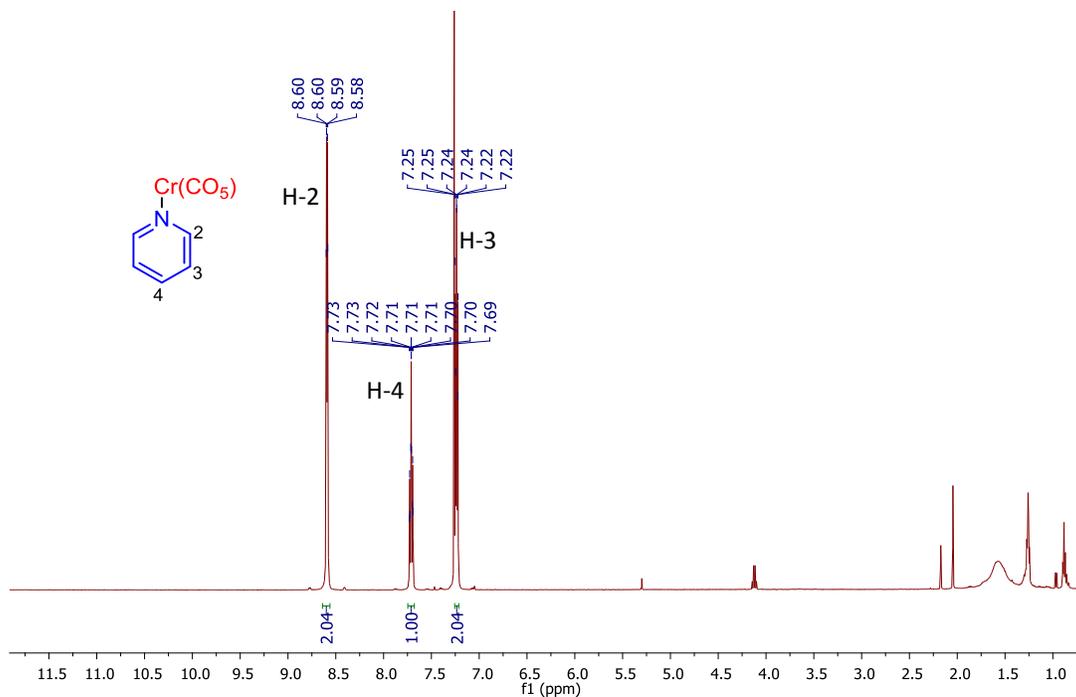
**Espectro 38.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **60c**.

La asignación de los carbonos cuaternarios fue mediante el experimento HMBC (Espectro 39), la asignación de C-7 en 133.3 ppm, fue debida a la correlación que tiene con H-3 y H-11; mientras que C-13 en 131.9 ppm se realizó por la correlación con H-15; la asignación de C-4 (155.4 ppm) fue por su correlación con H-8 y H-12, para C-6 (158.8 ppm), coincide con H-14 y H-5, y C-2 (163.4 ppm) concuerda con H-3.

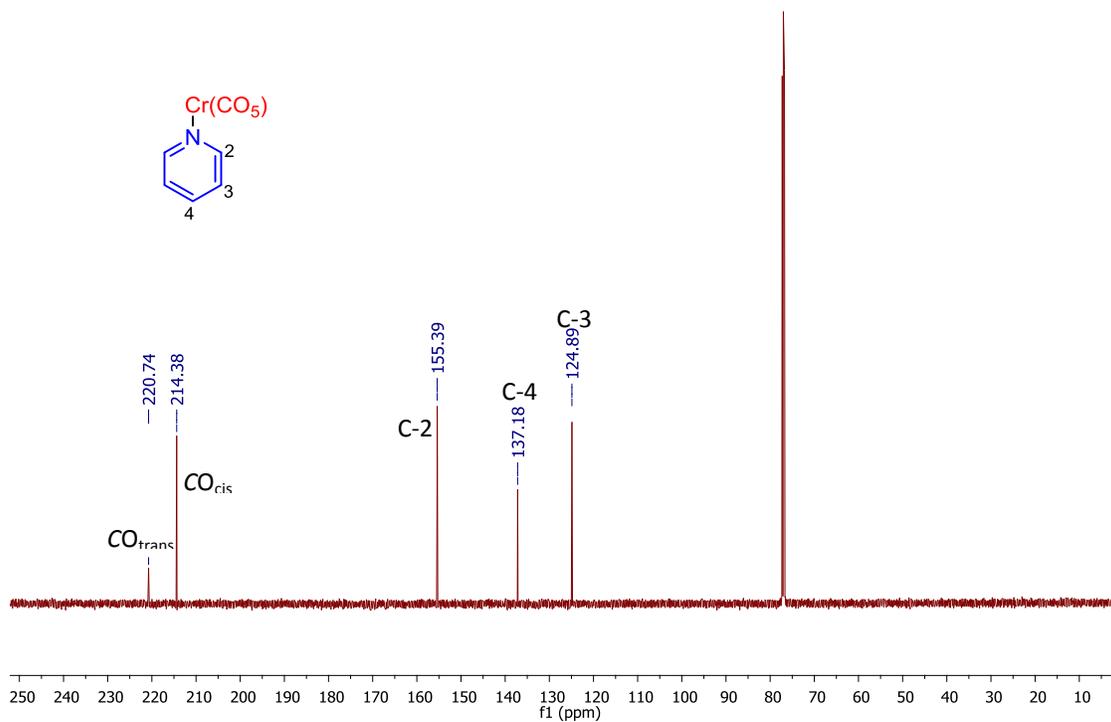


**Espectro 39.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **60c**.

Respecto al complejo **61a**, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 40), muestra los hidrógenos en un desplazamiento a campo bajo debido a que la piridina se encuentra unida al metal. Con respecto al  $^{13}\text{C}$  (Espectro 41), presenta las señales correspondientes a los carbonilos *trans* y *cis* del fragmento metálico en 220.7 ppm y 214.4 ppm respectivamente, para el carbono C-2, su desplazamiento se ve afectado por estar adyacente de un heteroátomo que es ligante al fragmento metálico, teniendo su desplazamiento a campo bajo en 155.4 ppm, mientras que C-4 se presentó en 137.2 ppm y, C-3 se asignó con un desplazamiento en 124.9 ppm.



**Espectro 40.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **61a**.

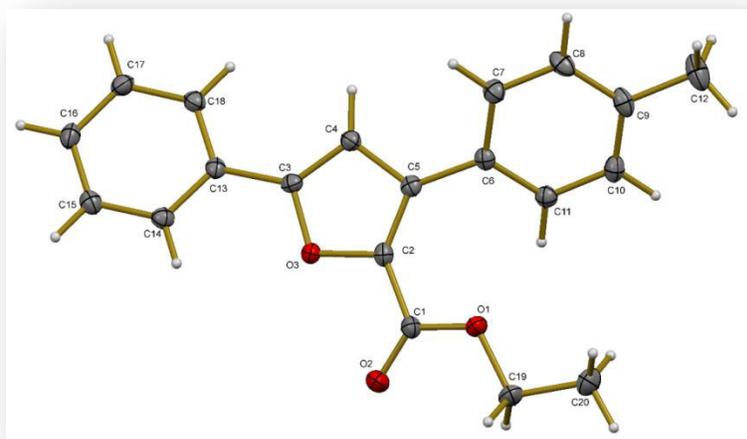


**Espectro 41.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **61a**.

Esta asignación pudo ser plenamente mediante un estudio de difracción de rayos X de los furanos **59a** y **59b** (Figura 19 y Figura 20), de la piranona **60i** (Figura 21) y de la piridina coordinada al fragmento pentacarbonil cromo **61a** (Figura 22).



**Figura 19.** Diagrama ORTEP de **59a**.



**Figura 20.** Diagrama ORTEP de **59b**.

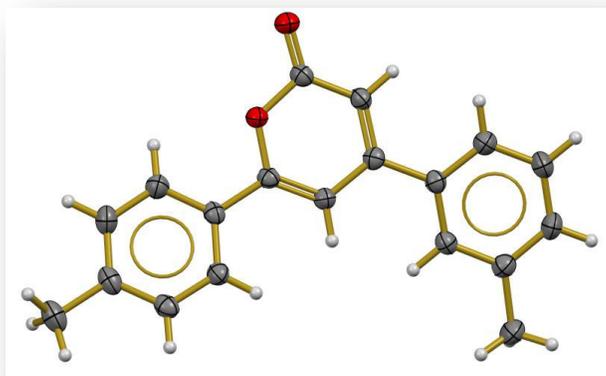


Figura 21. Diagrama ORTEP de 60i.

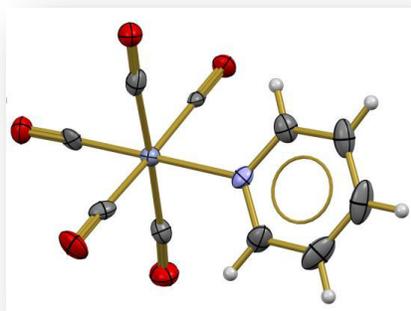


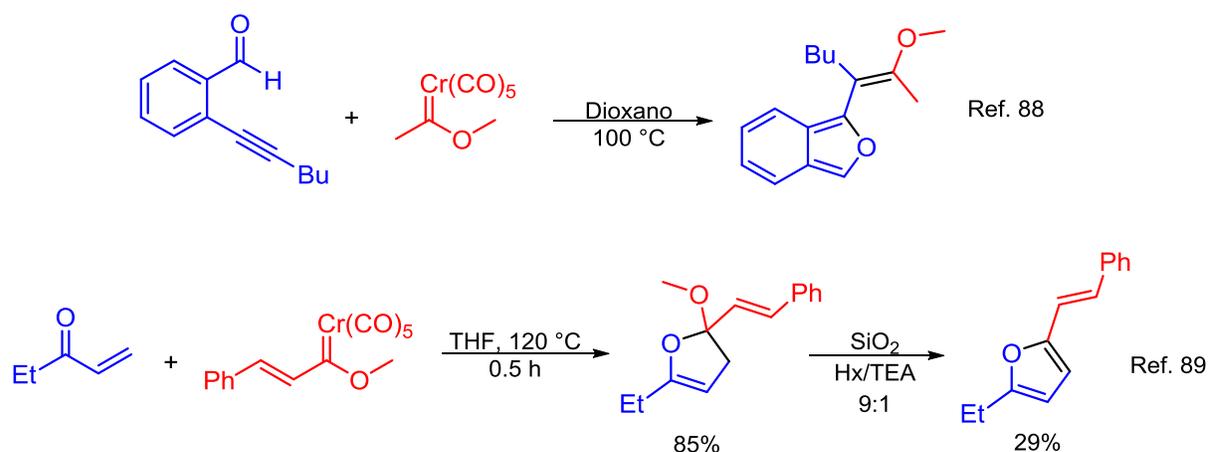
Figura 22. Diagrama ORTEP de 61a.

En la bibliografía existen pocos reportes que muestren la formación de furanos a través de carbenos de Fischer<sup>88,89</sup> (Esquema 29). Por otro lado, para la síntesis de piranonas (Esquema 30), se ha reportado que se obtiene el complejo piranilideno y,

<sup>88</sup> (a) Zhang, Y.; Herndon, J. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4177-4185. (b) Jiang, D.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1267-1269. (c) Herndon, J. W.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4564-4565. (d) Iwasawa, N.; Ochiai, T.; Maeyama, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3164-3165. (e) Iwasawa, N.; Maeyama, K.; Saitou, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1486-1487.

<sup>89</sup> Barluenga, J.; Fanlo, H.; López, S.; Flórez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4136-4140.

en una segunda etapa de reacción, se oxida el fragmento metálico para dar lugar a la piranona. Para obtener tales complejos, se han empleado diferentes metodologías a la aquí presentada, entre ellas la reportada entre un etinilcarbeno con un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico;<sup>90</sup> o a través de derivados de propiolato;<sup>91</sup> también se encuentran las reacciones entre derivados de 1,3-butadienuro de litio con hexacarbonilo del respectivo metal en el cual, se genera el complejo piranilideno;<sup>92</sup> y finalmente, empleando etinilcarbenuos de Fischer frente a eniniminas.<sup>93</sup>



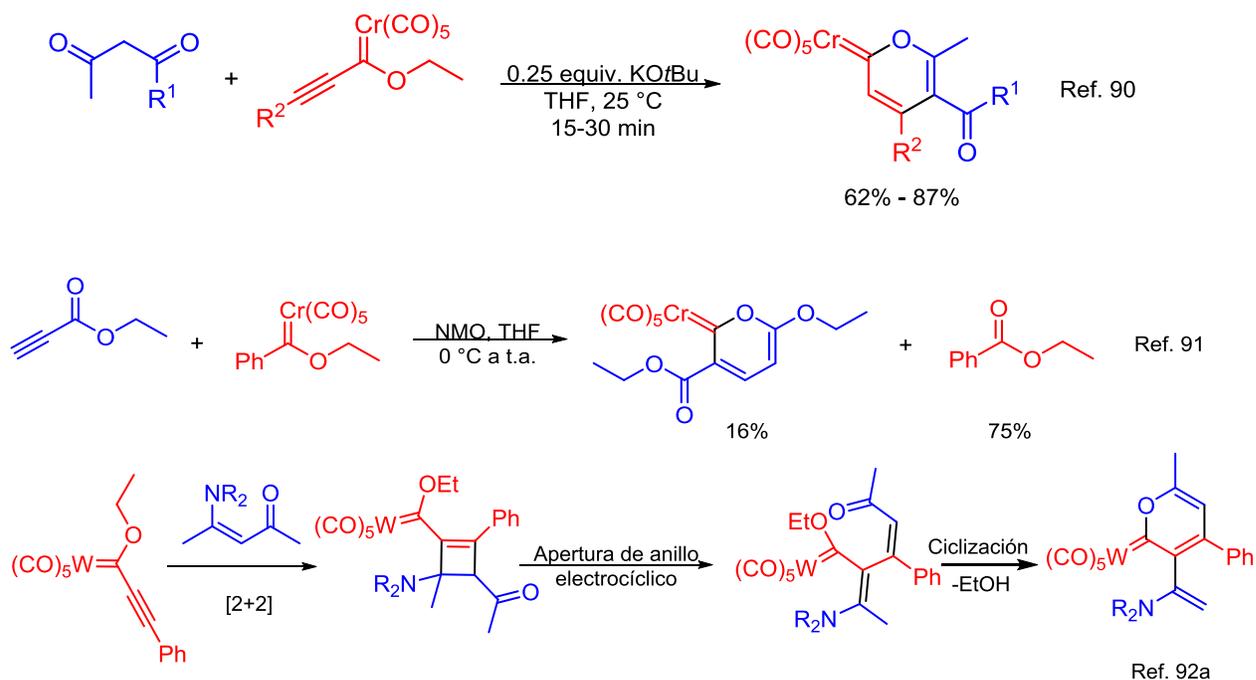
**Esquema 29.** Obtención de furanos vía carbenos de Fischer.

<sup>90</sup> Wang, S. L. B.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550-4552.

<sup>91</sup> Baeza, B.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A.; Oliván, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 1607-1611.

<sup>92</sup> Wang, Q.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 3627-3629.

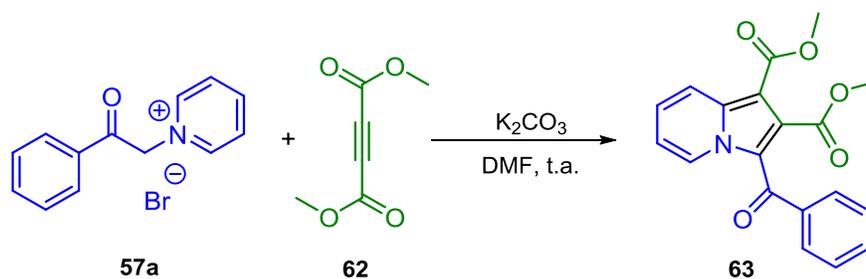
<sup>93</sup> (a) Aumann, R.; Roths, K.; Läge, M.; Krebs, B. *Synlett* **1993**, 667-669. (b) Aumann, R.; Roths, K.; Grehl, M. *Synlett* **1993**, 669-671.



**Esquema 30.** Metodologías para la síntesis del complejo piranilideno.

En la siguiente etapa del proyecto, se planteó probar la reacción con un dipolarófilo orgánico para confirmar que se forma *in situ* el iluro de piridina, por lo que se realizó la reacción de cicloadición dipolar a través de la metodología reportada por Cossy *et al.*<sup>94</sup> (Esquema 31). En el que se hizo reaccionar la sal de piridinio **57a** con DMAC (**62**) (dimetil acetilendicarboxilato) para generar la indolizina **63**. Analizando los datos obtenidos, se obtuvo la indolizina en 65% de rendimiento. Se confirmó su estructura por difracción de rayos X de monocristal (Figura 23). Así, con el ensayo realizado se aseguró la formación del dipolo en **57a**.

<sup>94</sup> Briocche, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2800-2803.



Esquema 31. Cicloadición dipolar entre **57a** y **62**.

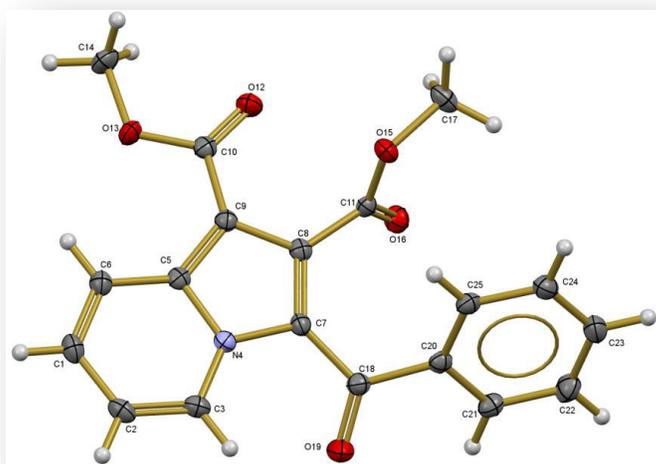


Figura 23. Diagrama ORTEP de **63**.

Tratando de explicar la formación de los furanos **59**, las piranonas **60** y los complejos cromo-piridina **61**, se propone el posible mecanismo en los Esquemas 32 y 33.

En el caso de las piranonas **60**, se propone en una primera etapa la formación del iluro azometino de piridina, el cual participa como nucleófilo en una adición de

Michael al etinilcarbeno (**35**),<sup>95</sup> generando **N** y, teniendo a **O** como estructura resonante (el aleno metálico es una estructura muy conocida en reacciones de carbenos).<sup>96</sup> La molécula **N**, al protonarse en la posición  $\alpha$  generará **P**. En **P**, se debe adoptar la geometría adecuada para llevar a cabo un cierre de anillo 6-*exo-trig*, a través de un ataque nucleofílico del oxígeno de la cetona sobre el carbono carbénico y la eliminación del grupo etoxilo,<sup>97</sup> obteniendo el complejo piranilideno **Q**.<sup>98</sup> **Q**, puede sufrir la pérdida de la piridina y experimentar una migración-1,2 del fragmento metálico produciendo **R**. Como etapa final de la reacción, en la especie **R**, la piridina ataca al fragmento metálico, provocando la deslocalización de la densidad electrónica para obtener **60** y **61**.

En el caso de la formación del furano, se propone que de la especie resonante **O**, especie en la cual el oxígeno de la cetona efectúa el ataque al carbeno metalalénico, que termina con la expulsión de la piridina y la generación de **S**, esta especie sufre una deslocalización de la densidad electrónica, regresando el par electrónico al oxígeno del furano para generar **T**. Y, como paso final, procedería la oxidación del fragmento metálico por el éster y la obtención de **59**.

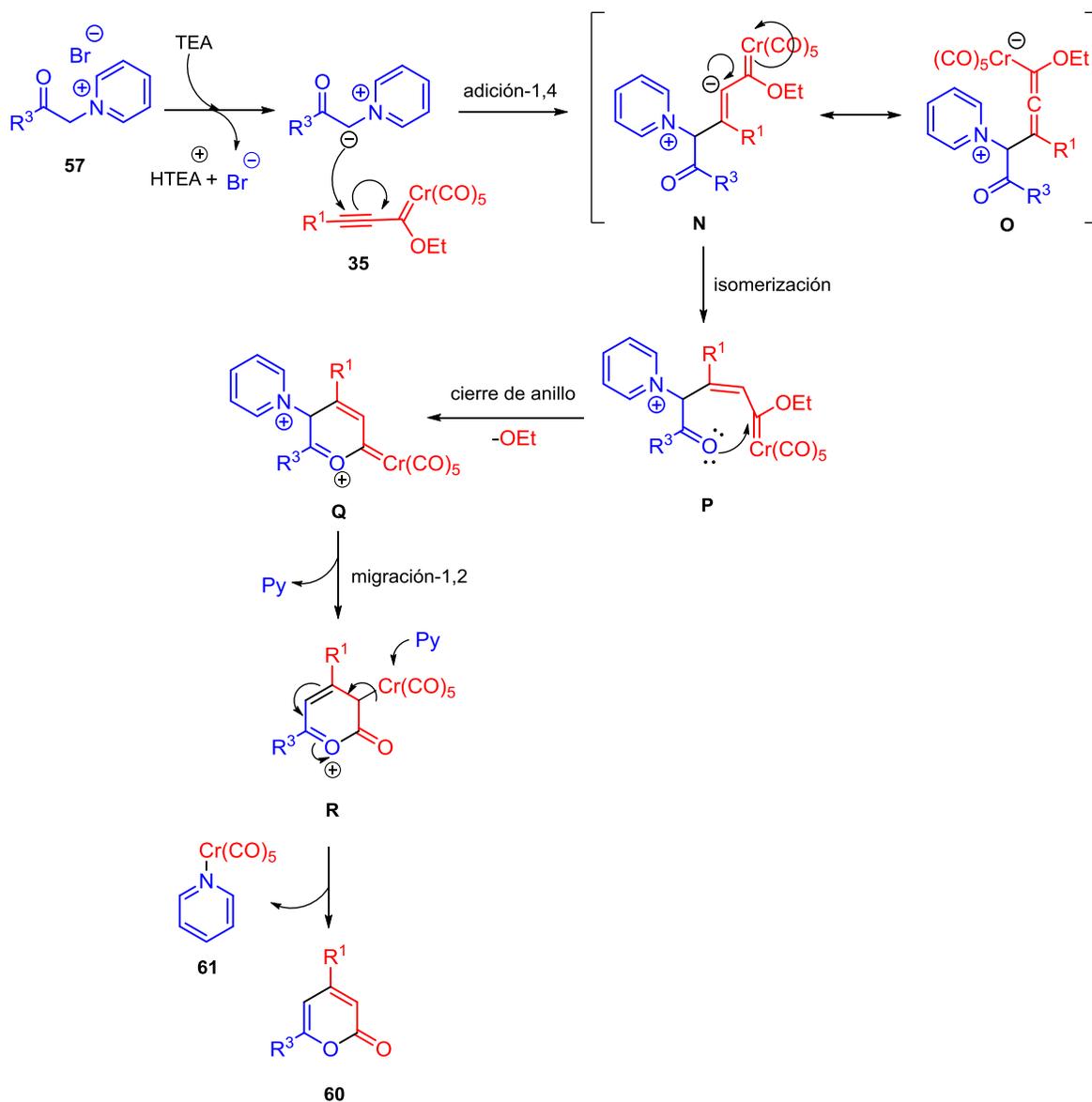
---

<sup>95</sup> Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10853-10861.

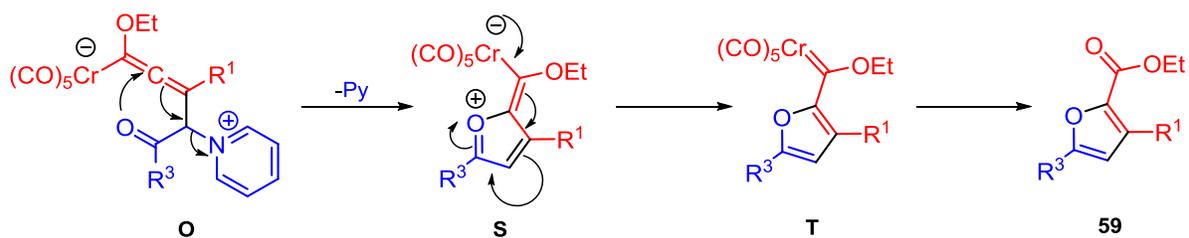
<sup>96</sup> (a) Dötz, K. H.; Stendel, J. Jr. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. (b) Barluenga, J.; Álvarez-Fernández, A.; Martínez, S.; Suárez-Sobrinó, A. L.; Tomás, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3606-3608.

<sup>97</sup> Aumann, R.; Roths, K.; Grehl, M. *Synlett* **1993**, 669-671.

<sup>98</sup> Aumann, R.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1997**, *16*, 5893-5899.



Esquema 32. Mecanismo propuesto para la formación de la piranona **60** y **61**.



Esquema 33. Mecanismo propuesto para la síntesis del furano **59**.

# IMINOBORANOS



## 9. Iminoboranos

### 9.1 Introducción

Los compuestos heterociclos que presentan en su estructura átomos de boro y nitrógeno han atraído la atención de los químicos desde hace décadas. Muchos se han llevado a cabo para estudiar el carácter aromático y explorar su reactividad. Estos estudios incluyen a las 1,2-azaborininas (**67**),<sup>99</sup> las 1,3-azaborininas (**65**) y 1,4-azaborininas (**66**), las cuales se han realizado estudios comparativos de estabilidad con respecto al benceno (**68**) (Figura 24), entre otros. De estos heterociclos las 1,3-azaborininas son las menos estudiadas, esto debido a su baja estabilidad termodinámica.<sup>100</sup>

También se han realizado estudios de 1,2-azaborininas,<sup>101</sup> 1,3-azaborininas y 1,4-azaborininas para conocer su reactividad hacia electrófilos,<sup>102</sup> nucleófilos,<sup>103</sup> y su comportamiento frente a diferentes metales.<sup>104</sup>

---

<sup>99</sup> (a) Ashe, III, A. J.; Fang, X. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2089-2091. (b) Ashe, III, A. J.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2001**, *20*, 5413-5418.

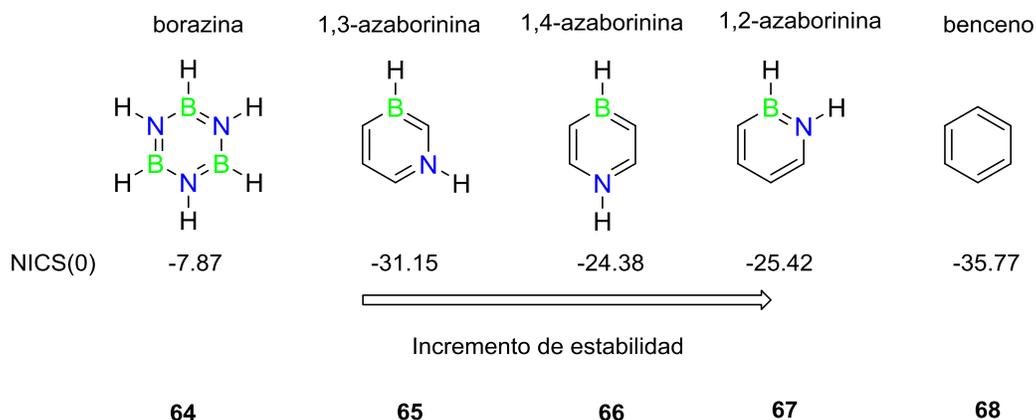
<sup>100</sup> Xu, S.; Zakharov, L. V.; Liu, S.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20152-20155.

<sup>101</sup> (a) Ashe, III, A. J.; Fang, X. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2089-2091. (b) Ashe, III, A. J.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2001**, *20*, 5413-5418.

<sup>102</sup> Pan, J.; Kampf, J. W.; Ashe, III, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 679-681.

<sup>103</sup> (a) Marwitz, A. J. V.; Abbey, E. R.; Jenkins, J. T.; Zakharov, L. N.; Liu, S.-Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4905-4908. (b) Marwitz, A. J. V.; McClintock, S. P.; Zakharov, L. N.; Liu, S.-Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 779-781. (c) Lamm, A. N.; Garner III, E. B.; Dixon, D. A.; Liu, S.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8157-8160.

<sup>104</sup> (a) Pan, J.; Kampf, J. W.; Ashe, III, A. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 197-202. (b) Pan, J.; Kampf, J. W.; Ashe, III, A. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 1345-1347.



**Figura 24.** Aromaticidad comparativa entre el benceno y las azaborininas, basada en el cálculo de NICS (0).<sup>105</sup>

Recientemente, se ha encontrado que los iminoboranos ( $\text{RB}\equiv\text{NR}'$ ; R, R' = Et, Ph, *t*-Bu, *i*-Pr, etc.) compuestos isoelectrónicos con alquinos, son reactivos versátiles para la formación de anillos boro-nitrógeno,<sup>106</sup> abriendo nuevas perspectivas en este campo de la química. Así, los iminoboranos mediante reacciones de ciclooligomerización pueden generar anillos de B-N ( $\text{RBNR}'$ )<sub>n</sub>, análogos de ciclobutadieno ( $n = 2$ ), benceno o benceno de Dewar ( $n = 3$ ), ciclooctatetraenos ( $n = 4$ ).<sup>107</sup> Una de las reacciones típicas de iminoboranos es la adición 1,2 al enlace triple  $\text{B}\equiv\text{N}$ .<sup>108</sup>

Así, agentes próticos HX (X = Cl, OR, NR<sub>2</sub>, etc.) y cloruros del grupo 13-15 (B, Si, Ge, Sn, P, As, Sb) se adicionan rápidamente al enlace triple  $\text{B}\equiv\text{N}$ . También, los iminoboranos sufren fácilmente cicloadiciones [2+1] y [2+2] con dimesil silano y

<sup>105</sup> Baranac-Stojanović, M. *Chem. Euro. J.* **2014**, *20*, 16558-16565.

<sup>106</sup> Paetzold, P. *Pure and Appl. Chem.* **1991**, *63*, 345-350.

<sup>107</sup> (a) Marwitz, J. V.; Matus, M. H.; Zakharov, L. N.; Dixon, D. A.; Liu, S.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 973-977. (b) Baranac-Stojanovic, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16558-16565. (c) Holzmeier, F.; Lang, M.; Hemberger, P.; Bodi, A.; Schäfer, M.; Dewhurst, R. D.; Braunschweig, H.; Fischer, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9683-969.

<sup>108</sup> Paetzold, P. *Adv. Inorg. Chem.* **1987**, *31*, 123-170.

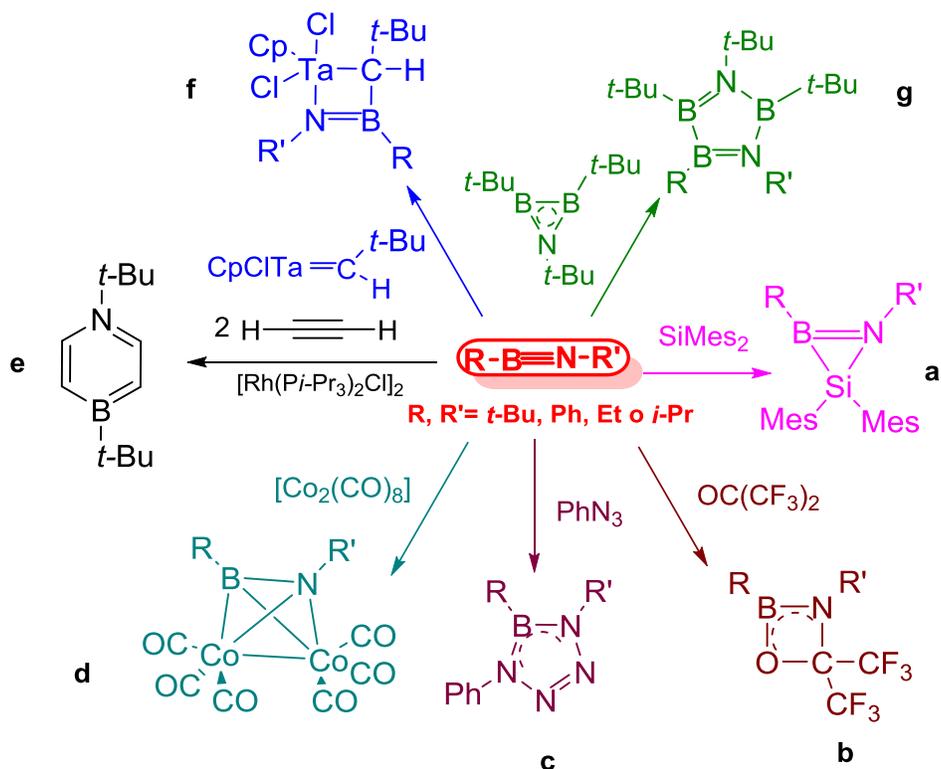
hexafluoroacetonas, respectivamente (Esquema 34.a y 34.b). Reacciones de iminoboranos con metales de transición incluida la coordinación lateral, la formación de puentes entre dos átomos de metal, y la ciclodimerización del metal son otra de las reacciones que pueden sufrir estos compuestos (Esquema 34.d). Recientemente, en 2012, el grupo de Braunschweig *et al.* realizó la síntesis de 1,4-ditert-butil-1,4-azaborininos por una reacción tándem de cicloadición [2+2]/[4+2] de un *t*-BuB≡N*t*-Bu iminoborano frente al acetileno promovida con rodio (Esquema 34.e).<sup>109</sup>

Como análogos de los alquinos, los iminoboranos sufren cicloadiciones [2+2] con complejos metal-carbenos del tipo Schrock, por ejemplo, H<sub>2</sub>C=TiCp<sub>2</sub> y *t*-BuCH=TaCl<sub>2</sub>Cp (Esquema 34.f).<sup>110</sup> Sin embargo, las reacciones de iminoboranos con complejos metal-carbeno de Fischer no han sido exploradas a la fecha. Por lo que uno de los objetivos planteados en este proyecto de investigación fue evaluar la reactividad entre los complejos metal-carbeno de Fischer frente a iminoboranos en reacciones de cicloadición.

---

<sup>109</sup> Braunschweig, H.; Damme, A.; Jimenez-Halla, J. O. C.; Pfaffinger, B.; Radacki, K.; Wolf, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10034-10037.

<sup>110</sup> Braunschweig, H.; Paetzold, P.; Boese, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 485-487.



Esquema 34. Reacciones típicas de iminoboranos.

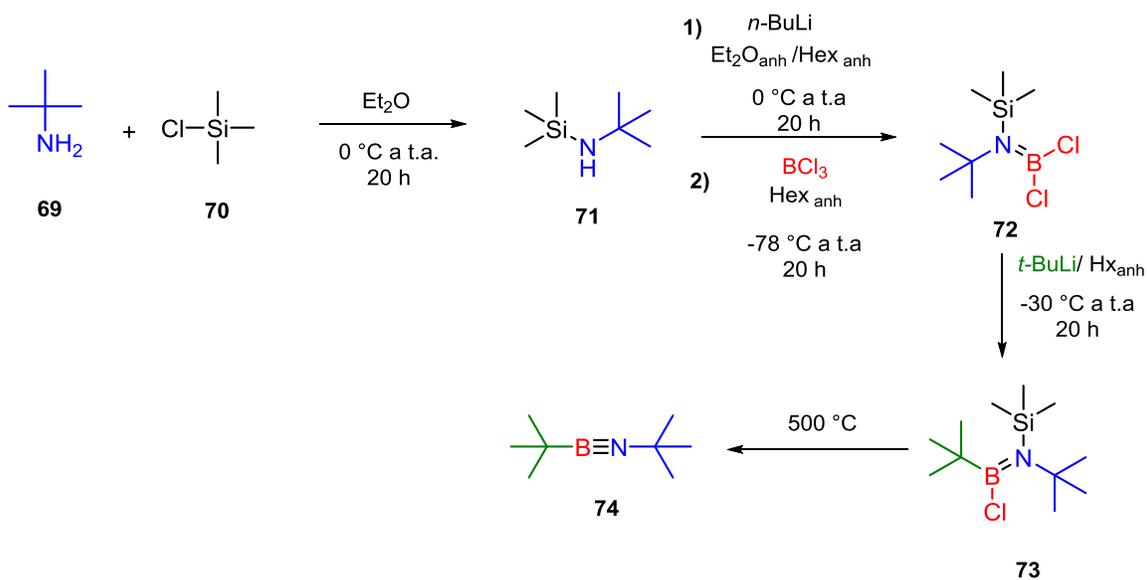
## 9.2 Resultados y Discusión de Resultados

Con el objetivo de explorar la reactividad de iminoboranos frente a carbenos de Fischer en reacciones de cicloadición, primero se preparó el *ditert*-butil iminoborano **74** bajo la metodología ya reportada por Paetzold *et al.* (Esquema 35).<sup>111</sup> La *t*-butil amina (**69**) y el cloruro de trimetil silano (**70**) se hacen reaccionar, seguida de la desprotonación de **71** para realizar una segunda sustitución nucleofílica bimolecular con el tricloruro de boro y dar lugar al compuesto **72**. Una

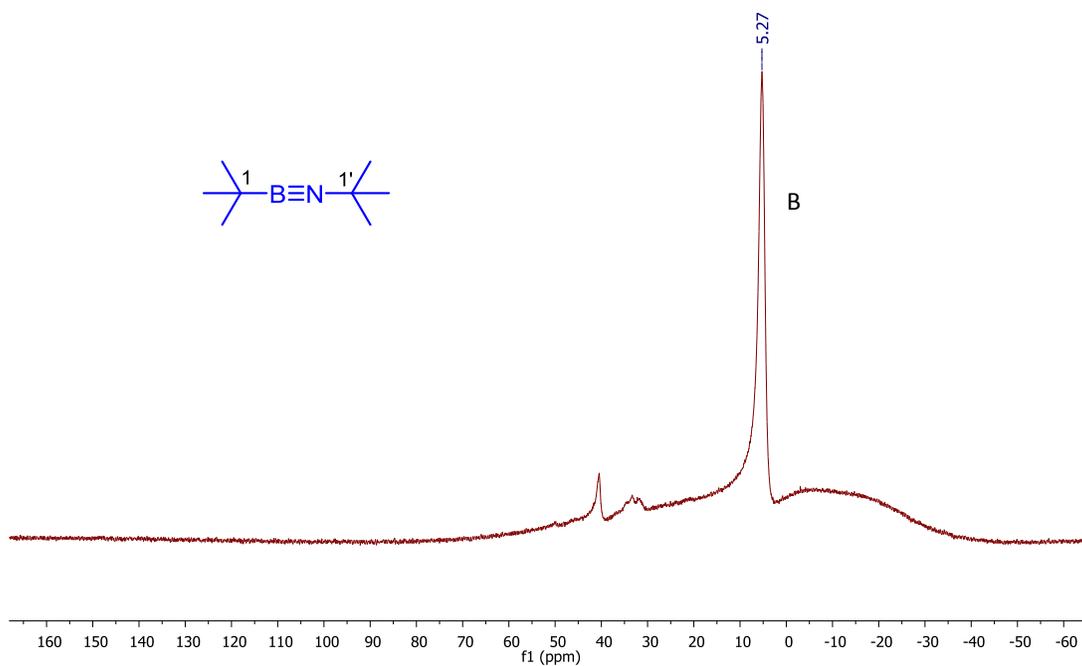
<sup>111</sup> Paetzold, P.; von Platho, C.; Schmid, G.; Boese, R.; Schrader, B.; Bougeard, D.; Pfeiffer, U.; Gleiter, R.; Schäfer, W. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1089-1102.

vez obtenido **72**, se utilizó *t*-BuLi formando **73** y liberando LiCl como subproducto, el precursor **73** se llevó a 500 °C y a través de una reacción de eliminación, se colecta el iminoborano **74** por vacío y baño de nitrógeno líquido.

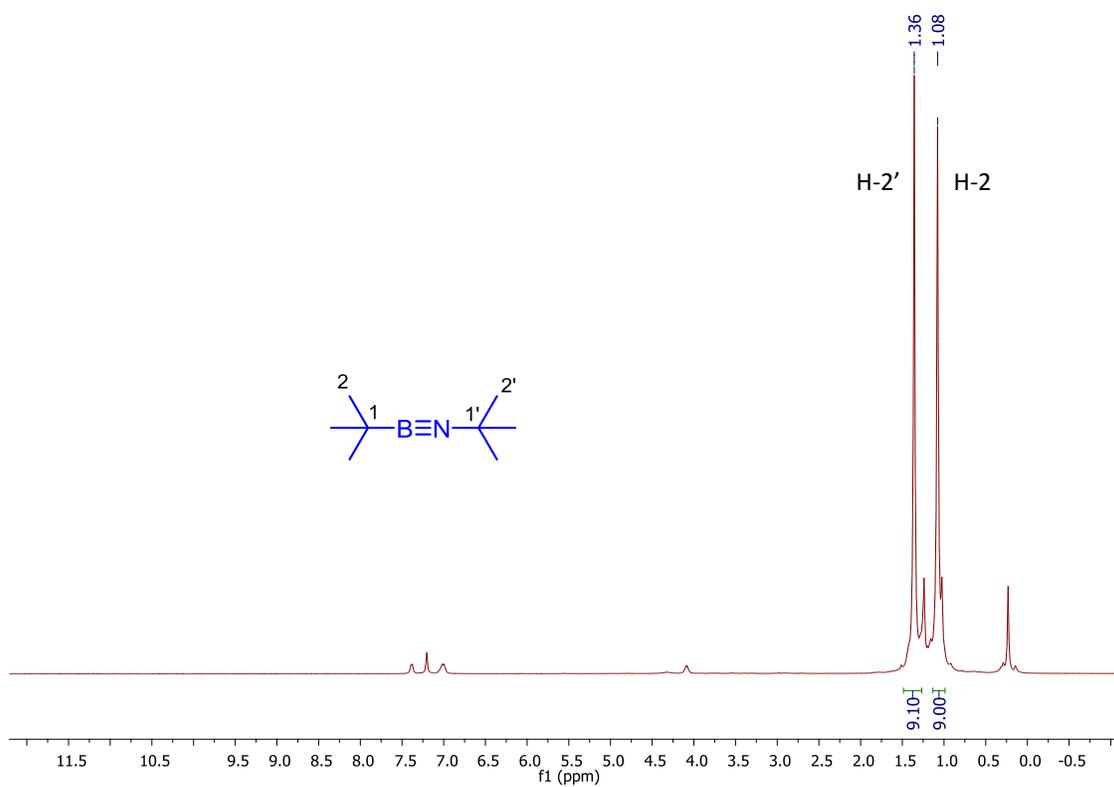
En los Espectros 45 y 46 se muestran los desplazamientos del compuesto **74**. En el caso de RMN de  $^{11}\text{B}$  (Espectro 42), muestra una señal en 5.27 ppm correspondiente al boro en la molécula. Mientras que en RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 43), se observan dos señales simples, cada una integrando a nueve hidrógenos correspondientes a la señal de los respectivos *t*-butilos.



**Esquema 35.** Síntesis del *t*-butil iminoborano.



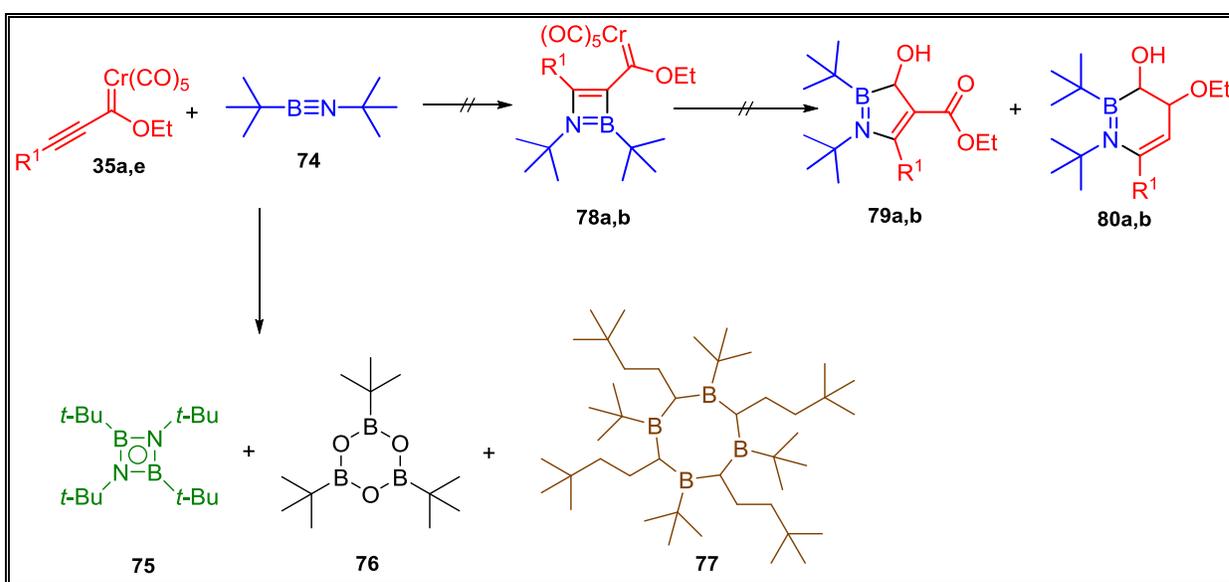
**Espectro 42.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **74**.



**Espectro 43.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **74**.

Una vez preparado **74**, se realizaron una serie de ensayos. En la Tabla 17 se resumen los resultados obtenidos de las reacciones entre los complejos metal-carbena **35a,e** y el iminoborano **74** bajo diferentes condiciones de reacción en donde fue variado el tiempo, el disolvente y la temperatura. Los avances de las reacciones fueron seguidos por RMN de  $^{11}\text{B}$  mediante la transformación de la materia prima **74** ( $\sim 5$  ppm).

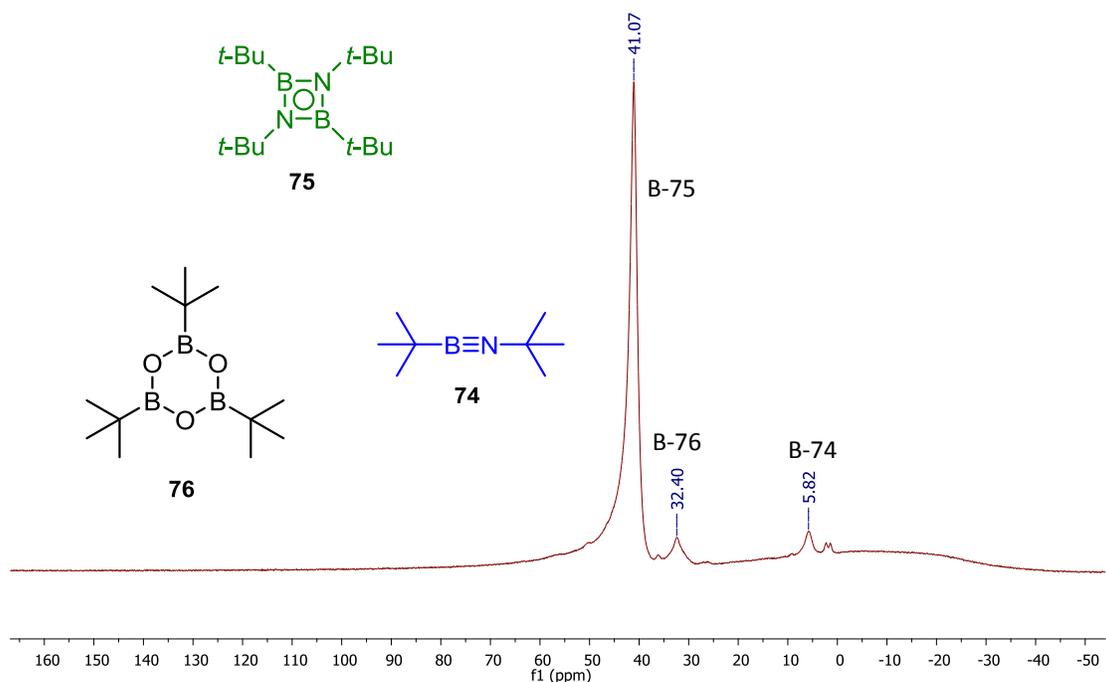
**Tabla 17.** Reacción entre **74** y **35a,e**.



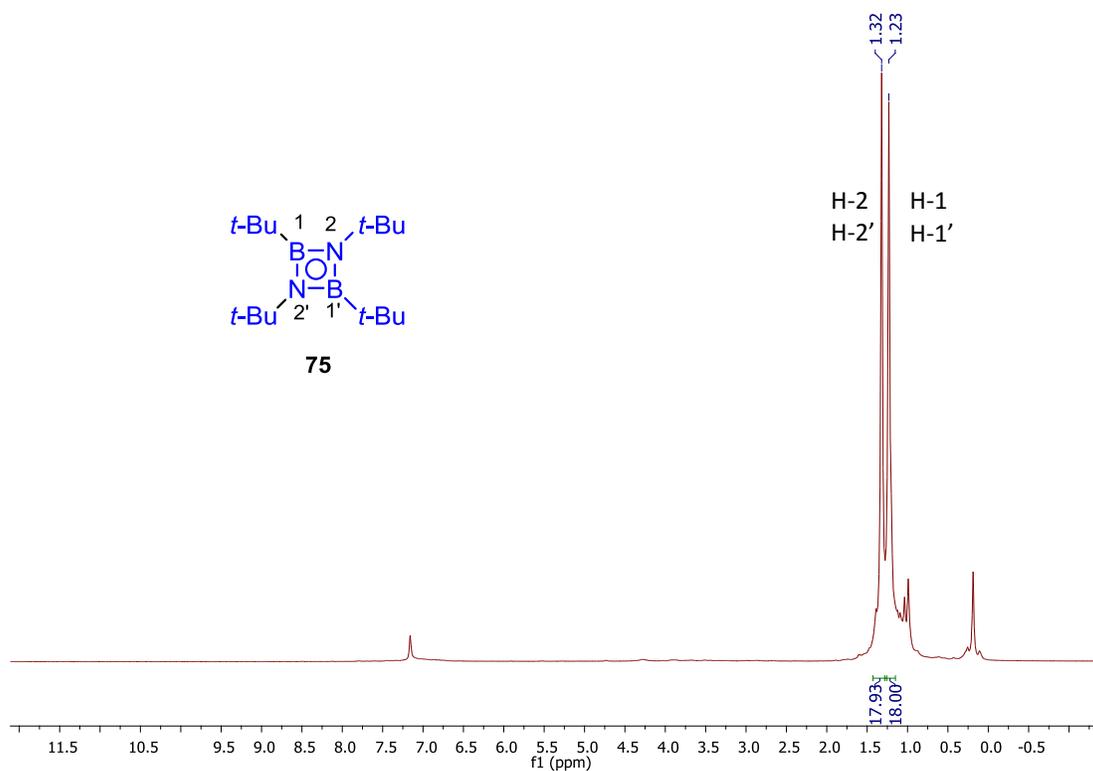
Ensayo	R <sup>1</sup>	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto [ $^{11}\text{B}$ (ppm)] <sup>a</sup>
1	35a	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	20	24	<b>75</b> (41.1), <b>76</b> (32.4), <b>74</b> (5.8)
2		C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	80	24	<b>75</b> (41.0), <b>76</b> (32.4), <b>74</b> (5.3)
3		THF	20	48	<b>75</b> (41.3), <b>76</b> (32.3), <b>74</b> (5.5)
4		THF	60	30	<b>75</b> (41.3), <b>76</b> (32.2), <b>74</b> (5.7)
5		THF	80	24	<b>75</b> (41.2), <b>76</b> (32.5), <b>77</b> (27.8)
6		CH <sub>3</sub> CN	25	toda la noche	n.d. (42.4), <b>75</b> (40.8), <b>76</b> (32.7)
7		CH <sub>3</sub> CN	80	toda la noche	n.d. (43.1), n.d. (36.3), <b>76</b> (32.9) n.d. (30.8)
8	35e	THF	20	48	<b>75</b> (41.8), <b>76</b> (32.5), <b>74</b> (5.4)
9		THF	60	12	<b>75</b> (41.9), <b>76</b> (32.7), <b>74</b> (5.8)
10		THF	60	18	<b>75</b> (41.8), <b>76</b> (32.6), <b>74</b> (5.7)
11		THF	60	10	<b>75</b> (40.7), <b>76</b> (31.9), <b>77</b> (27.1), n.d. (18.1)

<sup>a</sup>: determinado del crudo de reacción por RMN de  $^{11}\text{B}$ . n.d. : producto no determinado.

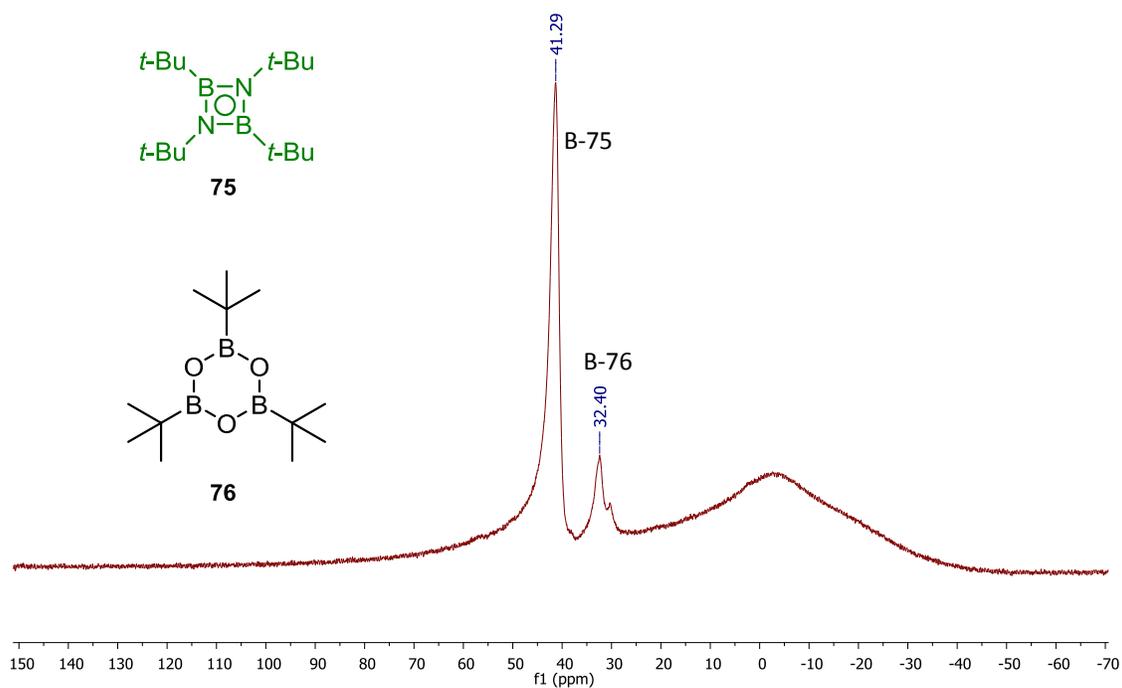
En la Tabla 17, en los ensayos 1-4 y 8-10, se observó la formación de un producto mayoritario en el crudo de reacción, observando una señal en RMN de  $^{11}\text{B}$  con un desplazamiento químico de  $\sim 41$  ppm, lo que indicó una transformación del iminoborano observando un decremento considerado de la señal característica de boro en  $\sim 5$  ppm. La formación de este producto es debida a la ciclodimerización de dos moléculas de **74**.<sup>111</sup> En los Espectros 44 y 45, se muestran los desplazamientos químicos de las señales en RMN de  $^{11}\text{B}$  y  $^1\text{H}$  del dímero (**75**) del ensayo 1 de la Tabla 17. También se observó la formación del boroxino (**76**) en un desplazamiento  $\sim 32$  ppm en los crudos de reacción. Este subproducto se forma cuando el dímero o iminoborano reacciona con el oxígeno presente (Espectro 46, ensayo 4 de la Tabla 17). Por lo tanto, al usar disolvente como  $\text{C}_6\text{D}_6$  o THF a diferentes temperaturas o tiempo de reacción, la reacción genera la dimerización de la materia prima como producto mayoritario, materia prima que reacciona con el oxígeno del aire e iminoborano sin reaccionar.



**Espectro 44.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 1.

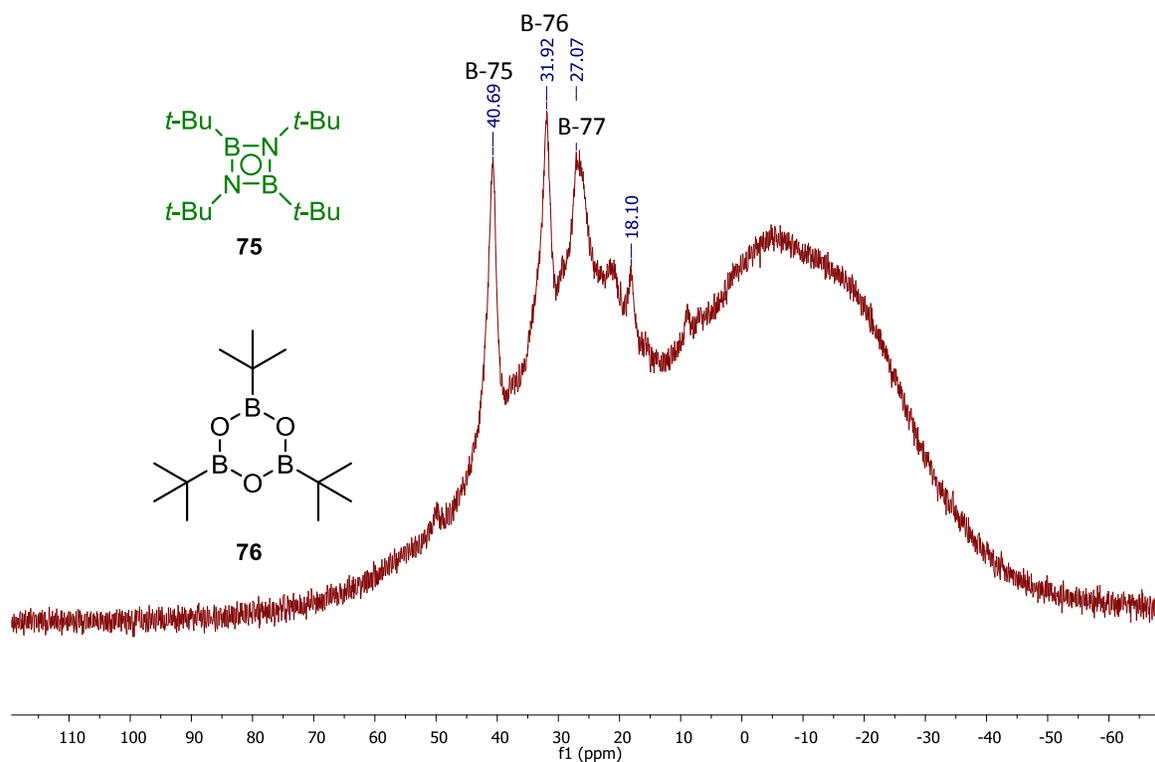


**Espectro 45.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 1.

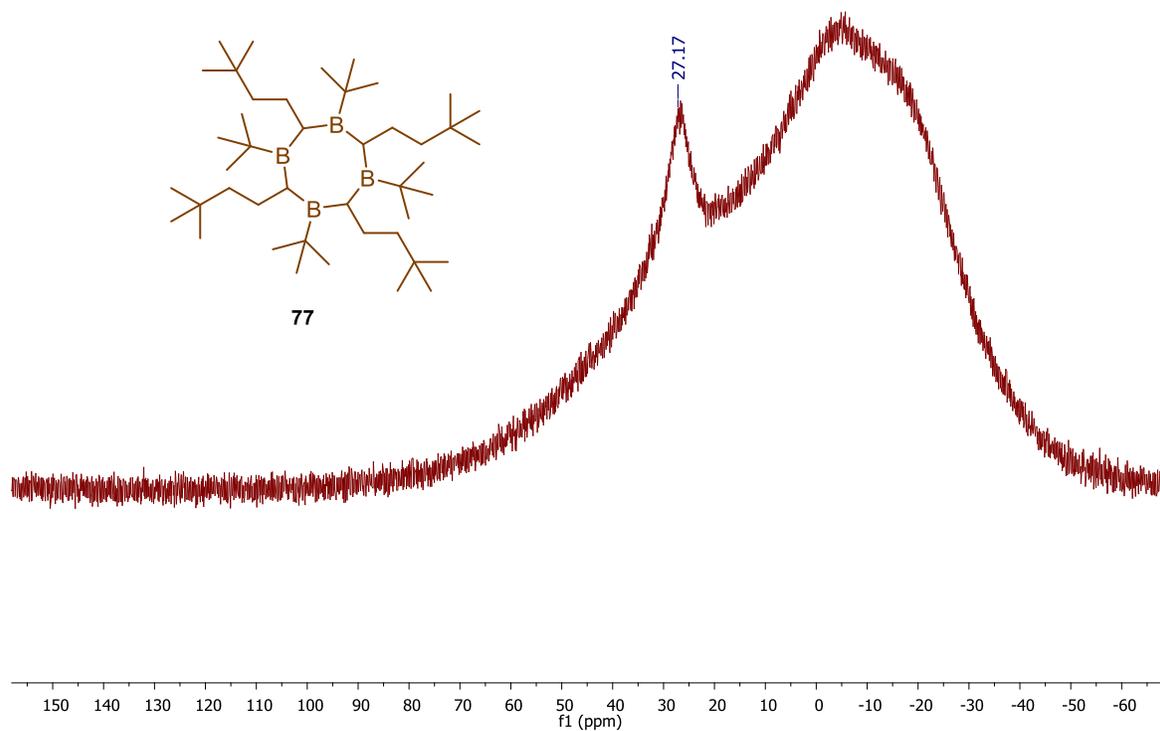


**Espectro 46.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz, THF) del crudo de reacción del ensayo 4.

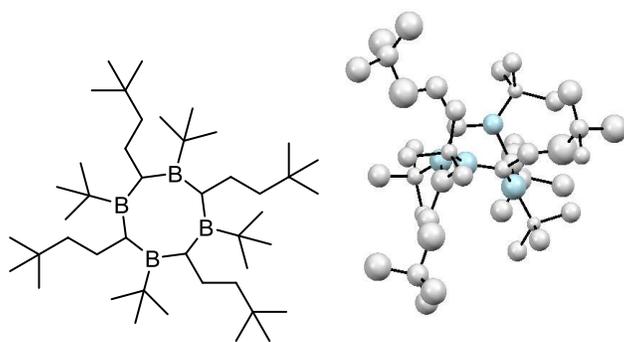
Cuando la reacción se llevó a cabo en THF a 60 °C (Tabla 17, ensayo 11, Espectro 47), y después de hacer una purificación por columna cromatográfica, se logró aislar un solo producto, el cual fue detectado al mostrar una señal en RMN de  $^{11}\text{B}$  en 27.1 ppm (Espectro 48), de este producto se logró obtener análisis de difracción de rayos X de monocristal, mostrando la formación de un anillo de ocho miembros, pero debido al desorden que este presenta, no fue posible la determinación exacta de algunos átomos, excepto el grupo *t*-butilo y el átomo de boro (Figura 25), con la ayuda de un experimento HSQC (Espectro 49), se logró confirmar la presencia de dos metilos de *t*-butilo distintos y la presencia de un metileno. El rendimiento de este producto (**77**) fue < 10% ya que el producto mayoritario de la reacción fue el dímero (**75**) y el boroxino (**76**).



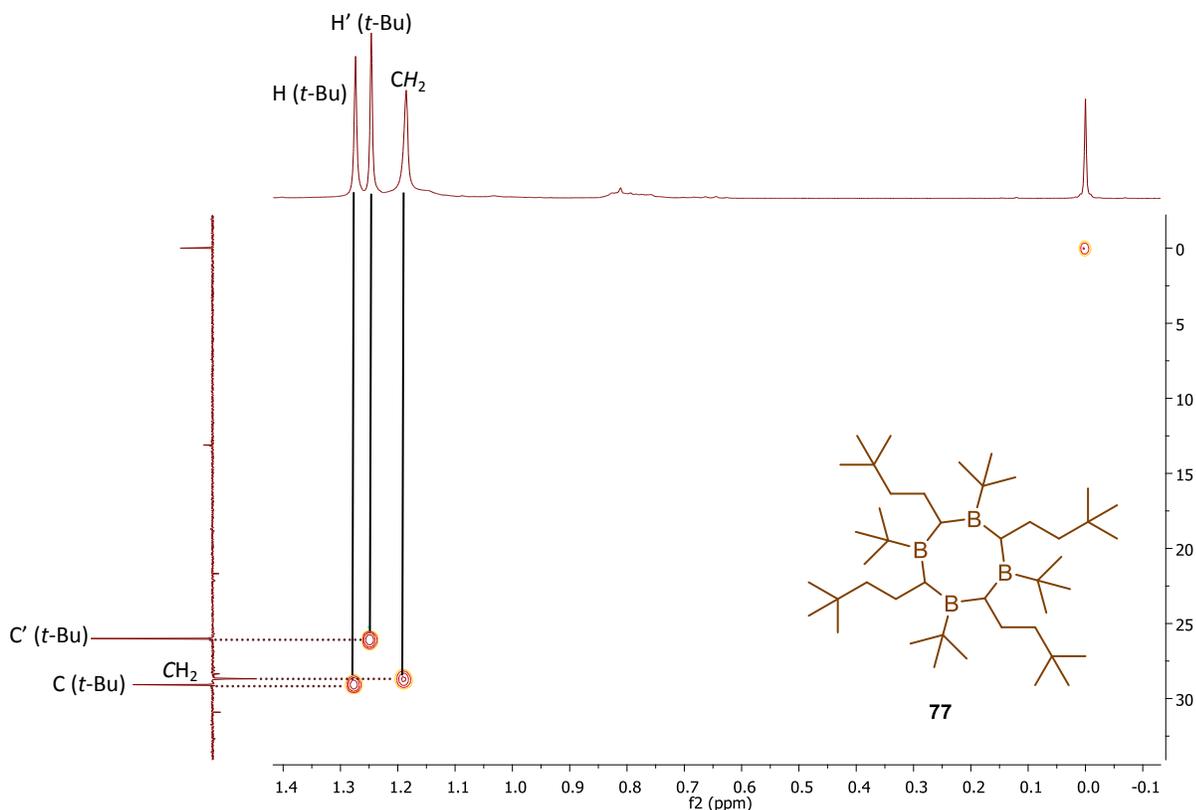
**Espectro 47.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz, THF) del crudo de reacción del ensayo 11.



**Espectro 48.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de producto aislado del ensayo 11.



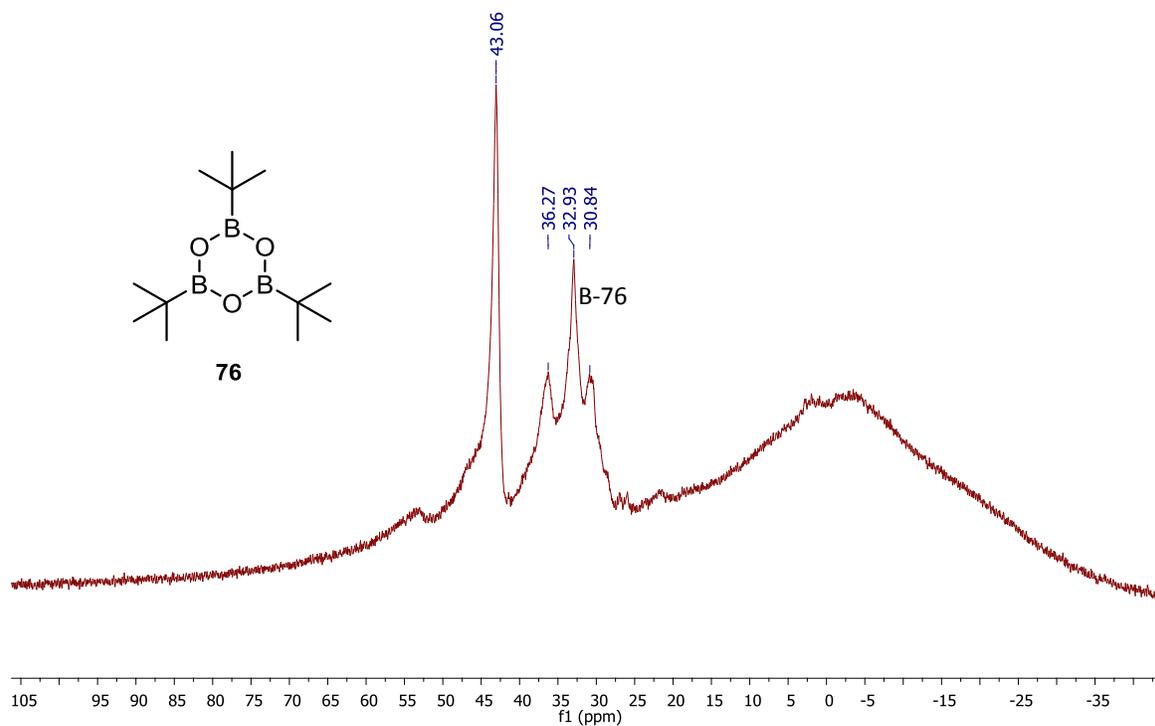
**Figura 25.** Molécula de anillo de ocho miembros 77.



**Espectro 49.** HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **77**.

En el caso del ensayo 7 de la Tabla 17, no se logró aislar ninguno de los productos observados en el crudo de reacción (Espectro 50), por consecuencia, no se logró determinar sus estructuras.

Es necesario indicar que en la mayoría de los informes encontrados sobre la química de compuestos de boro-nitrógeno, la forma en que se realiza la elucidación estructural de esta clase de compuestos es mediante estudios de difracción de rayos X. Lo que representa una limitante, ya que depende mucho de la eventualidad el que se logren obtener monocristales adecuados de los complejos heterocíclicos de B-N.

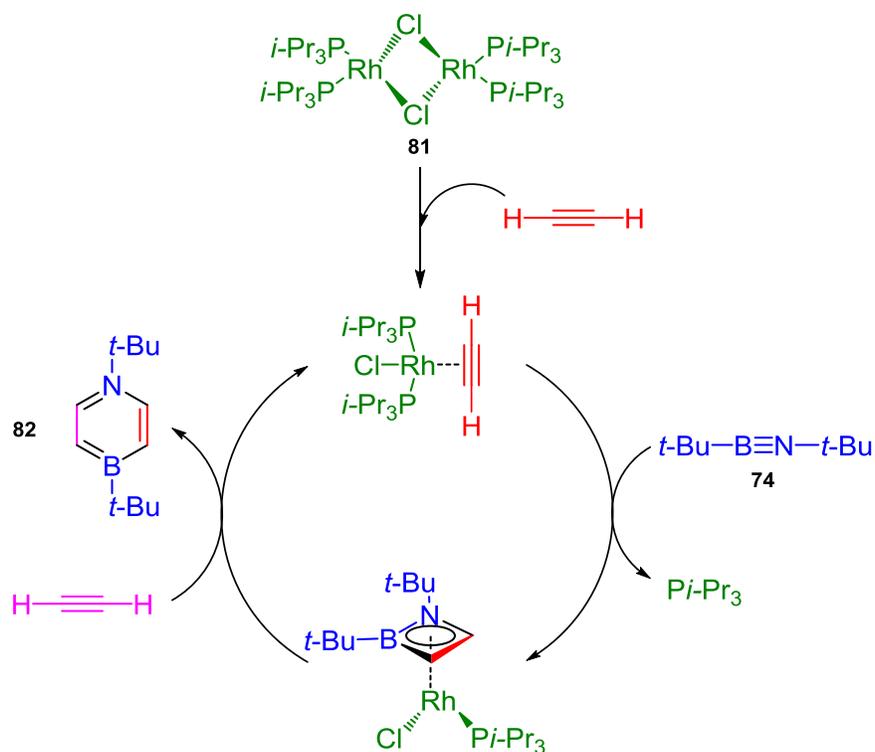


**Espectro 50.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) del crudo de reacción del ensayo 7.

Uno de los informes sobre la reactividad de iminoboranos para la obtención de anillos de seis miembros con B-N en su estructura fue el trabajo efectuado por Braunschweig *et al.* quienes realizaron una ciclación entre alquinos con el iminoborano **74** mediada por el complejo de rodio (I) **81**, para generar la formación de 1,4-azaborininos (**82**) (Esquema 36),<sup>112</sup> como de 1,2-azaborininos funcionalizados.<sup>113</sup>

<sup>112</sup> Braunschweig, H.; Damme, A.; Jimenez-Halla, J. O. C.; Pfaffinger, B.; Radacki, K.; Wolf, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10034-10037.

<sup>113</sup> Braunschweig, H.; Geetharani, K.; Jimenez-Halla, J. O. C.; Schäfer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3500-3504.



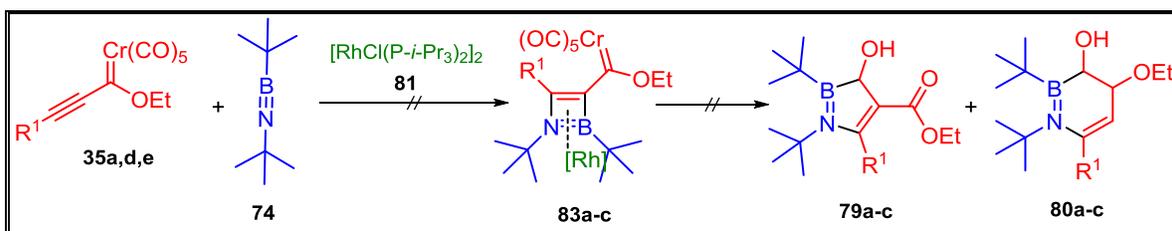
**Esquema 36.** Mecanismo de reacción para la obtención de 1,4-azaborininos.

Con base en los resultados reportados, se decidió reaccionar los complejos **35a,d,e** y el iminoborano **41** en presencia del complejo de rodio  $[\text{RhCl}(\text{Pi-Pr}_3)_2]_2$  **81** bajo diferentes condiciones de reacción, para evaluar la posible formación de cicloaductos boro-nitrógeno

La intención inicial era favorecer la formación del complejo **83** a través de una ciclación entre **35a,d,e** y **41**, y una vez formado **83**, este diera lugar a la generación de **79** y/o **80**. Sin embargo, en ninguno de los ensayos realizados se obtuvo éxito (Tabla 18), ya que bajo estas condiciones de reacción, solo se formó el dímero **75** y en trazas el boroxino **76** (Tabla 18, ensayos 4 y 6) (Espectro 51), mientras que en el ensayo 8 sólo se obtuvo la formación del boroxino **76**. En los casos donde la

reacción se hizo a temperatura de 20 °C (ensayos 2, 3, 5 y 7) el iminoborano no reaccionó, y sólo se observó su desplazamiento en ~5 ppm de RMN de  $^{11}\text{B}$ .

**Tabla 18.** Ensayos realizados para la posible formación de los productos **79a-c** y/o **80a-c** usando como catalizador **81**.<sup>a</sup>

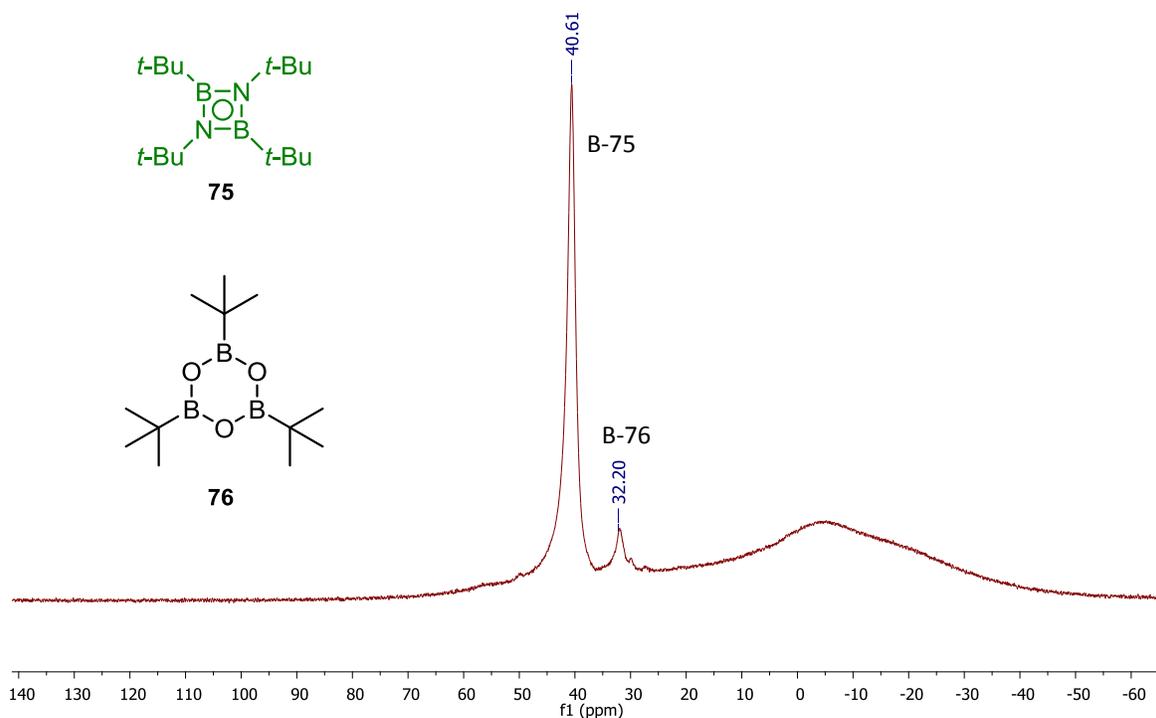


Ensayo	R <sup>1</sup>	Disolvente	T (°C)	t (h)	$^{11}\text{B}$ (ppm) <sup>b</sup>
1	35a	THF	20	24	n.r.*
2		THF	20	24	74 (5.4)
3		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	17	74 (5.4)
4		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	60	18	75 (40.4), 76 (31.8)
5	35d	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	17	74 (5.4)
6		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	60	18	75 (40.6), 76 (32.2)
7	35e	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	17	74 (5.4)
8		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	60	18	76 (31.3)

\*Reacción entre el etinilcarbena de Fischer y el complejo de rodio.

<sup>a</sup>: [Rh] = 15 % mol. <sup>b</sup>: se analizaron los crudos de reacción por RMN de  $^{11}\text{B}$ .

n.r. = no hay reacción.

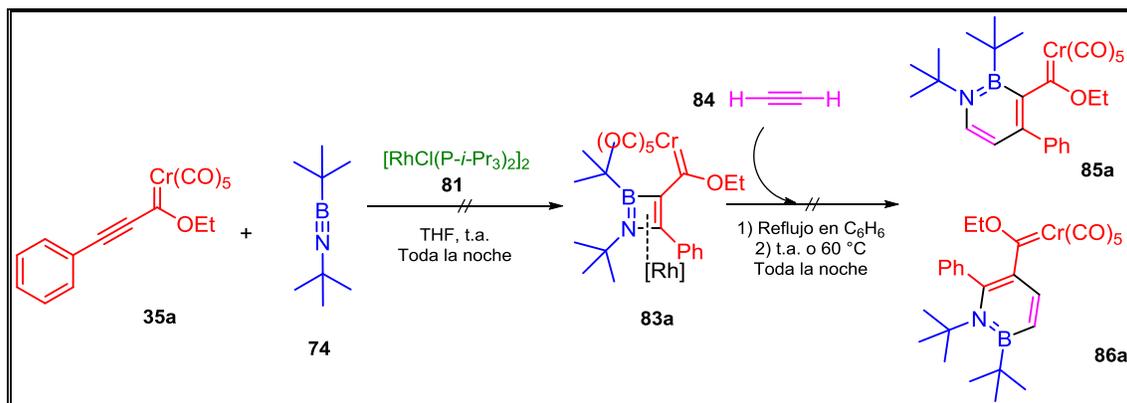


**Espectro 51.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) del crudo de reacción del ensayo 6.

Un intento adicional que se realizó para obtener los productos de ciclación boro-nitrógeno, se replanteó la reacción anterior, en donde se realizaron ensayos donde se modificaron las cantidades del complejo de rodio **81** empleadas, además de incluir el acetileno (**84**) en las reacciones.

Los resultados mostrados en la Tabla 19, indican que en presencia de cantidades catalíticas del complejo de rodio (entradas 1 y 2), la reacción no procede, y en el espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$ , sólo se muestra la formación del dímero **75** (~41 ppm). Sin embargo, cuando se empleó cantidades estequiométricas de **81** y a una temperatura de 60 °C (entrada 4) la reacción generó una mezcla de productos que contiene el átomo de boro, de acuerdo a su espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  (Espectro 52). Desafortunadamente, no se logró aislar ninguno de los compuestos observados.

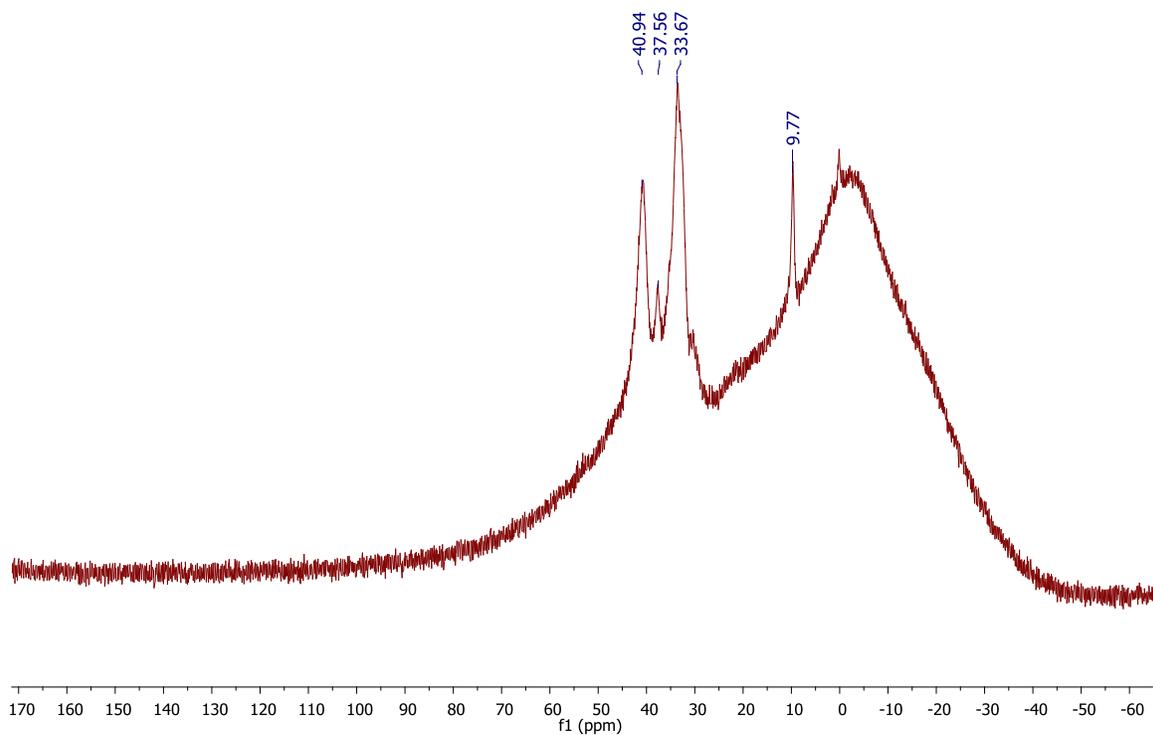
**Tabla 19.** Reacciones entre **35a**, **74**, el complejo de rodio **81** y el acetileno **84**.



Ensayo	[Rh]	T (°C)	$^{11}\text{B}$ (ppm) <sup>a</sup>
1	15 % mol	20	<b>74</b> (5.8)
2	15 % mol	60	<b>75</b> (41.0), <b>76</b> (32.0)
3	1 equiv.	20	<b>74</b> (5.8)
4	1 equiv.	60	n.d. (40.9), n.d. (37.6), n.d. (33.7), n.d. (9.8)

<sup>a</sup>: se analizaron los crudos de reacción por RMN de  $^{11}\text{B}$ .

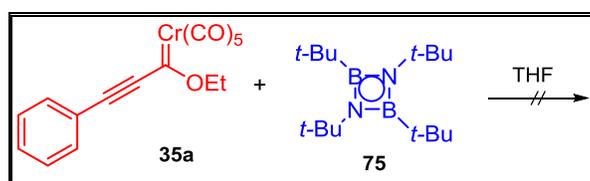
n.d. : Producto no determinado.



**Espectro 52.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128MHz) del crudo de reacción del ensayo 4.

Dado que el dímero **75** es el producto principal en muchas de las reacciones realizadas, se decidió llevar a cabo la reacción entre el carbeno de Fischer **35a** frente a **75**, sin tener éxito, ya que se recuperaron las materias primas (Tabla 20).

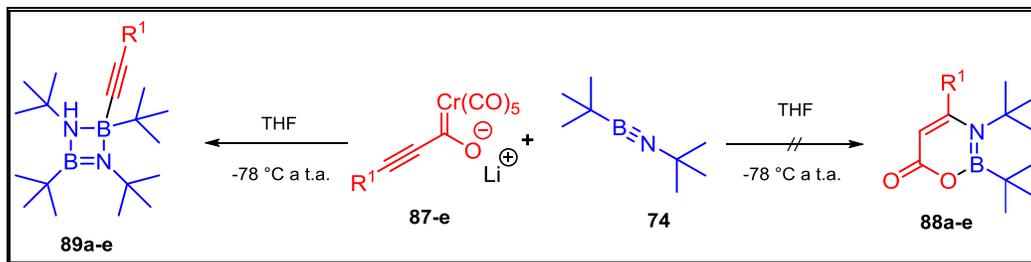
**Tabla 20.** Reacción entre **75** y **35a**.



Ensayo	T (°C)	t (h)	<sup>11</sup> B (ppm) <sup>a</sup>
1	20	17	<b>75</b> (41.3)
2	60	14	<b>75</b> (41.3)
3	80	10	<b>75</b> (41.3)

<sup>a</sup>: seguimiento de la reacción por RMN de <sup>11</sup>B.

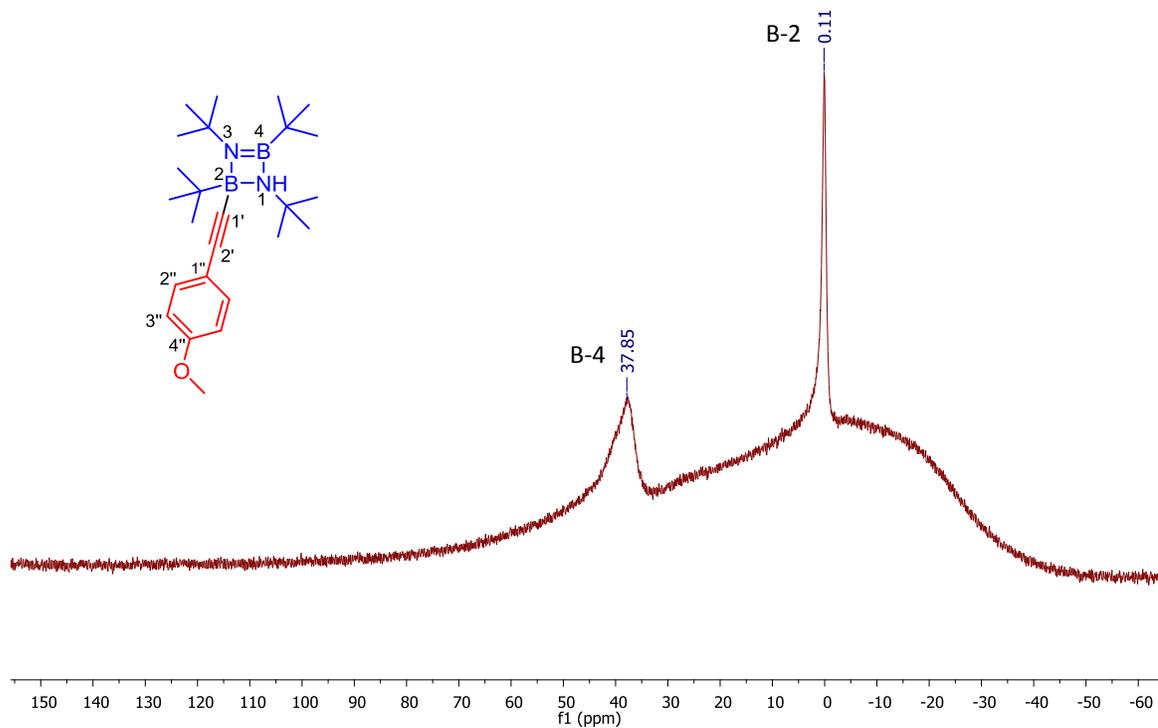
De acuerdo a este último resultado, se decidió realizar la reacción entre el acilmetalato de litio con diferentes sustituyentes (**87a-e**) y el iminoborano **74** (Tabla 21).

**Tabla 21.** Reactividad entre los acilmetalato de litio (**87**) y el *t*-butil iminoborano (**74**).


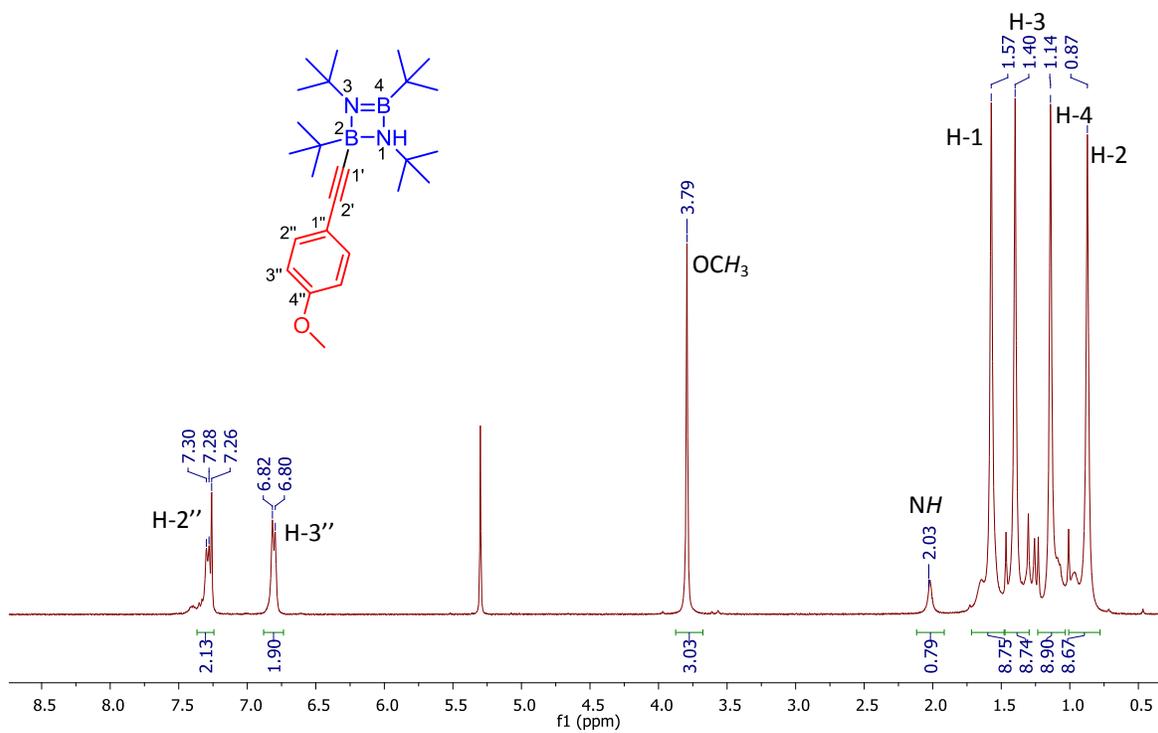
Ensayo	acilmetalato	R <sup>1</sup>	Producto	<sup>11</sup> B (ppm) <sup>a</sup>
1	<b>87a</b>		<b>89a</b>	37.5, 0.0
2	<b>87b</b>		<b>89b</b>	37.8, 0.1
3	<b>87c</b>		<b>89c</b>	37.6, 0.0
4	<b>87d</b>		<b>89d</b>	36.4, -1.3
5	<b>87e</b>		<b>89e</b>	35.7, -0.3

<sup>a</sup>: aislado y purificado por cromatográfica en columna.

En todos los casos se observaron dos señales en los espectros de RMN de <sup>11</sup>B entre ~36.4-37.8 ppm y -1.3-0.1 ppm. En el espectro de RMN de <sup>11</sup>B de **89b** muestra una señal en 37.8 ppm que fue asignada al átomo de B-4, mientras que la señal en 0.1 ppm fue asignada para el átomo de B-2 (Espectro 53). El espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **89b** muestra una señal ancha en 2.03 ppm correspondiente al hidrógeno NH, cuatro señales simples que integran para treinta y seis hidrógenos y fueron asignados a los grupos *t*-butilo, la señal en 3.79 ppm se asignó al metilo del etoxilo, y las señales en 7.28 ppm y 6.80 ppm fueron atribuidas a los protones del grupo fenilo (Espectro 54).



**Espectro 53.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89b**.



**Espectro 54.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89b**.

Del producto **89c** se logró obtener cristales adecuados para realizar su estudio de difracción de rayos X (Figura 26) cuya estructura mostró un acoplamiento entre un acetiluro y uno de los átomos de boro presente en **75**.

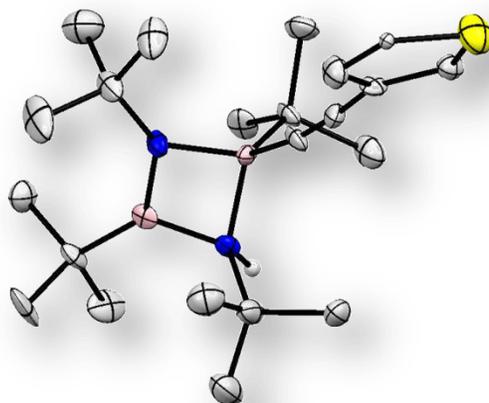
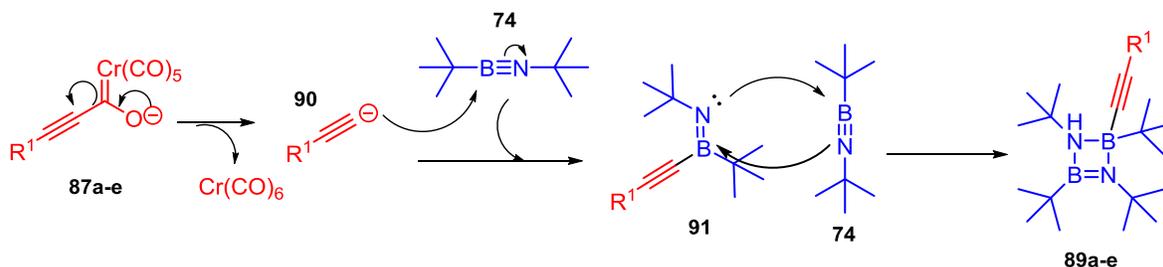


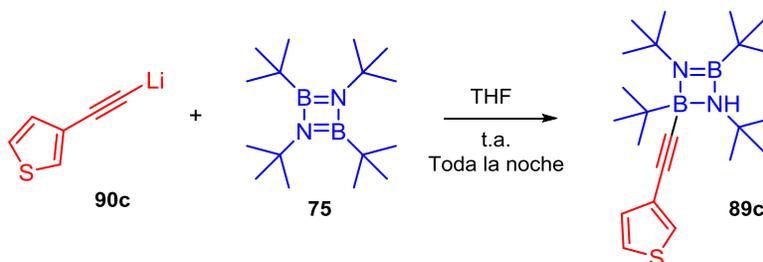
Figura 26. Diagrama ORTEP de **89c**.

Una probable explicación mecanística para la formación de los productos **89a-e** se presenta en el Esquema 37. En este esquema se proponen tres etapas involucradas: i) deslocalización de la carga negativa de **87** y como consecuencia la formación del acetiluro **90**, la eliminación de  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  que se observó en estas reacciones al aislarlo durante la purificación; ii) el ataque nucleofílico de **90** al iminoborano generando el compuesto **91** y; iii) la reacción de ciclación entre **91** y una segunda molécula del iminoborano **74**, produciéndose finalmente los productos **89a-e**.



**Esquema 37.** Posible mecanismo para la obtención de **89a-e**.

Con la finalidad de analizar el papel que juega el complejo acilmetalato de litio **87** en la generación de los productos **89**, así como para apoyar la propuesta mecanística, se decidió realizar la reacción entre el dímero **75** y el acetiluro de litio **87**. El resultado obtenido mostró que los acilmetalatos de litio **87** actúan como una fuente de acetiluros, lo cual está de acuerdo con el mecanismo propuesto y que no es necesaria utilizar el complejo **87**. Ya que con el empleo de un acetiluro metálico, es posible la generación de los compuestos **89** (Esquema 38).



**Esquema 38.** Reacción entre el dímero **75** y el acetiluro de litio **90c**.

En un último intento por formar anillos de seis o cinco miembros conteniendo en su estructura enlaces B-N, se hizo reaccionar el compuesto **89c** bajo condiciones térmicas, sin obtener ningún resultado positivo, ya que se recuperó la materia prima.



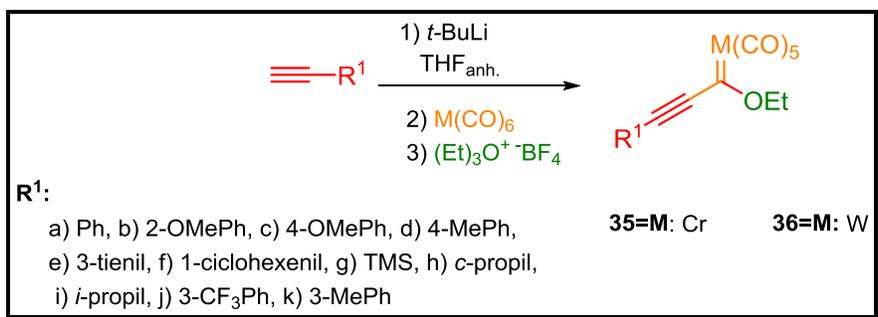


## 10. Conclusiones Generales

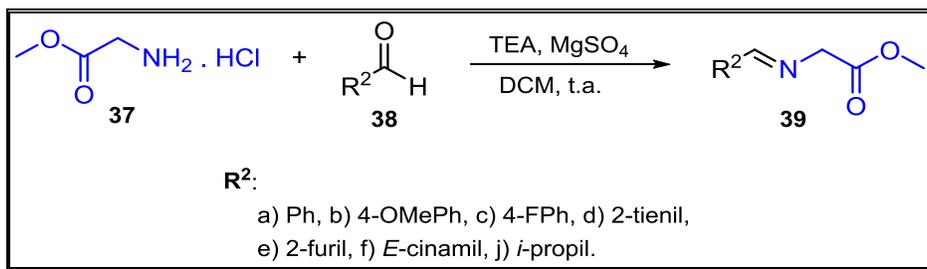
Se evaluó la reactividad y selectividad de los complejos etinilcarbenos de Fischer frente a iminoésteres y sales de derivadas de piridinio promovidas en medio básico, en reacciones de cicloadición dipolar. También se evaluó la reactividad de los etinilcarbenos frente al *ditert*-butil iminoborano.

### 10.1 Conclusiones Particulares

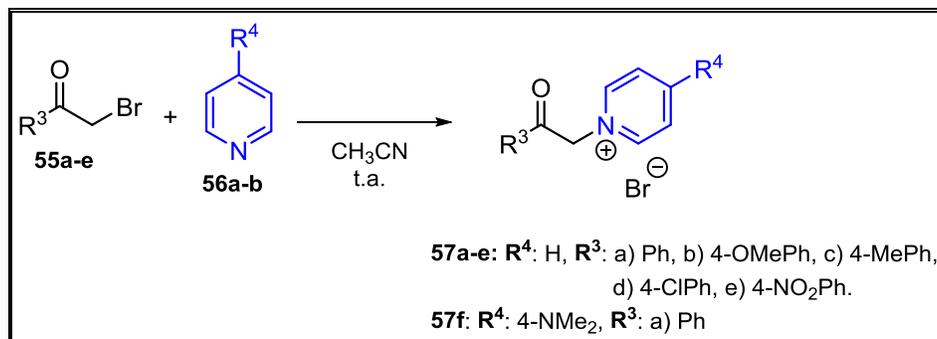
- Se logró sintetizar una serie de los complejos etinilcarbenos de Fischer (**34a-k**, **36a,f**) en rendimientos de moderados a buenos (80% a 14%).



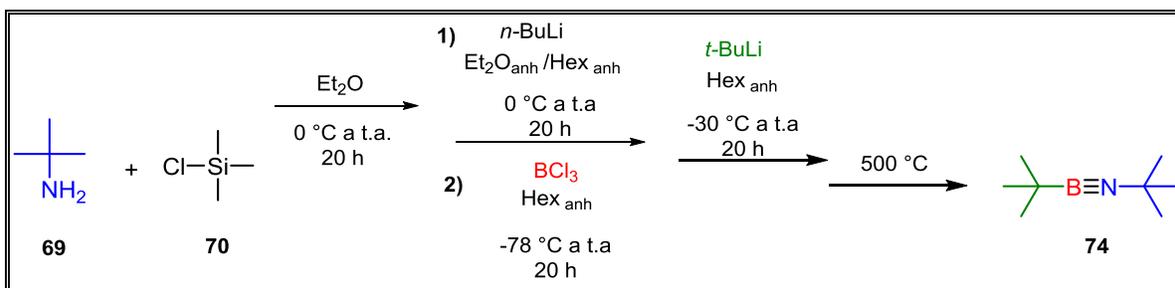
- Se llevó a cabo la síntesis de iminoésteres (**39a-j**) logrando obtenerlos en rendimientos de buenos a excelentes (99% a 78%).



- Se obtuvieron las sales de piridinio (**57a-f**) por una metodología sencilla en rendimientos buenos (94%-80%) en tiempos cortos de reacción (< 5 minutos).

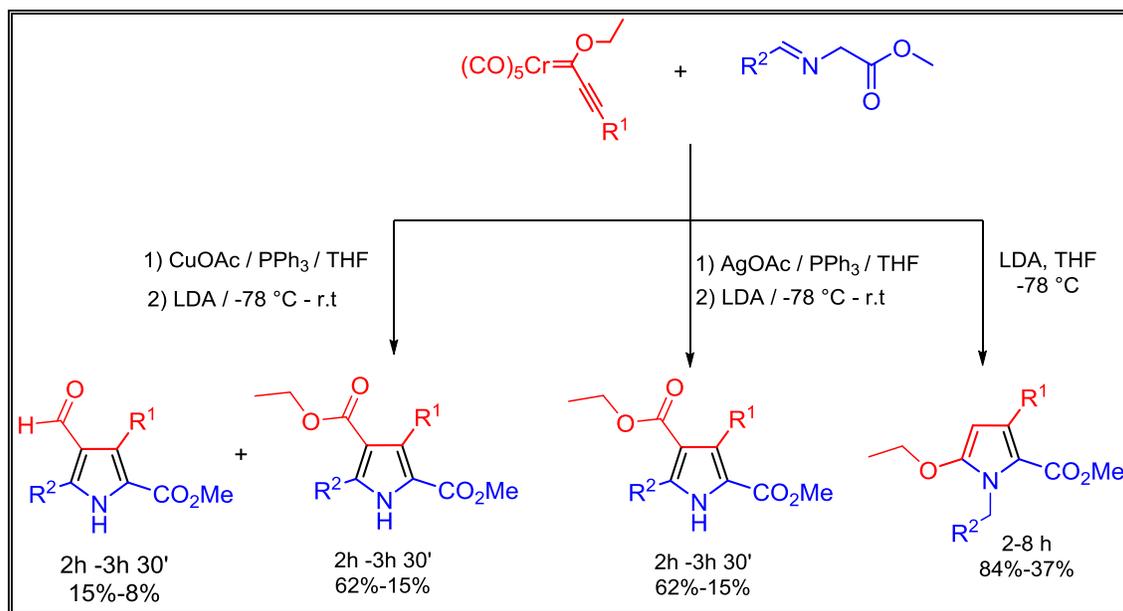


- Se sintetizó el *tert* butil iminoborano (**74**).



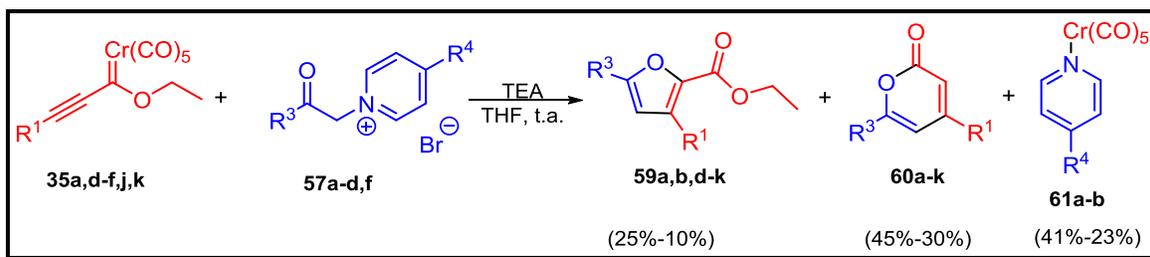
- Se realizó el estudio de reactividad y selectividad entre los complejos carbénicos de Fischer de Cr(0) (**35a-i**) y W(0) (**36a,f**) con diferentes iminas derivadas de glicina (**39a-j**) empleando LDA y THF a una temperatura de -78 °C. Bajo estas condiciones se logró la síntesis de nuevos pirroles *N*-bencílicos (**46a-p**) altamente funcionalizados, con una elevada regioselectividad. La formación de los pirroles (**46a-p**) pudo ser explicada a través de un proceso en cascada que involucra reacciones de adición-1,4/isomerización/cierre de anillo/desmetalación.

- Por otro lado, al emplear una sal metálica de AcOAg o AcOCu como aditivo, además de LDA, THF y una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a t.a. utilizando los mismos sustratos anteriormente mencionados, se logró obtener pirroles altamente funcionalizados mediante una cicloadición (3+2), obteniéndose el producto aromatizado del anillo pirrólico en rendimientos moderados. Esto es relevante, debido a que las metodologías previamente reportadas, primero se obtienen el cicloaducto y en una segunda etapa de reacción se lleva a cabo la oxidación para la obtención de pirroles.<sup>114</sup> En algunos casos al usar como aditivo el acetato de cobre (I), se logró aislar como subproducto y en trazas, un pirrol con la funcionalidad carboxaldehído en la posición C-4.



<sup>114</sup> (a) Dolbier Jr, W. R.; Zheng, Z. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 389-393. (b) Dolbier Jr, W. R.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5626-5628. (c) Arrieta, A.; Otaegui, D.; Zubia, A.; Cossío, F. P.; Díaz-Ortíz, A.; de la Hoz, A.; Herrero, M. A.; Prieto, P.; Foces-Foces, C.; Pizarro, J. L.; Arriortua, M. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313-4322. (d) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8417-8420.

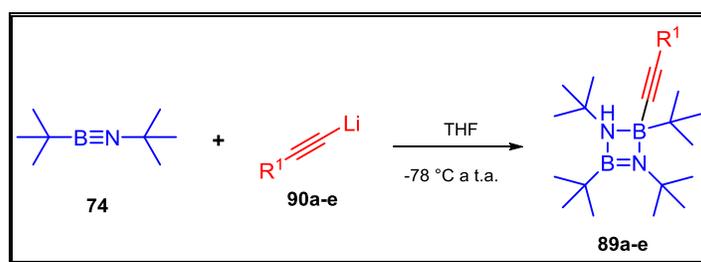
- Se sintetizaron derivados de la sal de piridinio **57a-f**, los cuales fungieron como dipolos frente a diversos etinilcarbenos de Fischer, obteniéndose tres productos inesperados. Se obtuvieron derivados de furano 2-carboxilato de etilo (**59a,b,d-k**), una variedad de piranonas (**60a-k**), y el producto de la coordinación de la piridina al pentacarbonil cromo(0) (**61a,b**). Bajo una metodología sencilla, generando productos que con metodologías orgánicas no se pueden obtener, puesto que se han reportado que éstas siempre conducen a la cicloadición dipolar, terminando en productos como indolizinas o pirimidinas.<sup>115</sup>



- A pesar de que la exploración realizada sobre la reactividad de iminoboranos frente a carbenos de Fischer en reacciones de cicloadición fue exhaustiva, los diferentes ensayos realizados y dirigidos a la formación de heterociclos de cinco y seis miembros conteniendo enlaces B-N resultaron infructuosos. Sin embargo, la formación de los productos **89**, aunado a todos los ensayos realizados, nos permitió conocer algunos aspectos de la química de los iminoboranos. Entre ellos se encuentra que el iminoborano **74** se dimeriza con gran facilidad formando **75**, y que éste reacciona con especies nucleofílicas, como el acetiluro de lito **87c**.

<sup>115</sup> Zhao, L.-B.; Guan, Z.-H.; Han, Y.; Xie, Y.-X.; He, S.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10276-10278.

Con esta información podemos comprender la razón por la que los intentos de llevar a cabo reacciones de cicloadición con el iminoborano y los carbenos de Fischer para formar el producto de cicloadición [2+2] resultaron vanas, ya que es bien conocido que éstos últimos presentan un carácter electrofílico. Caso contrario al de los complejos de Schrock, que presentan un carácter nucleofílico y que sufren esta reacción de cicloadición.





## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

### 11.1. Aspectos Generales

Todas las reacciones se llevaron bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando disolventes anhidros (THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno, benceno).

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.) usando un sistema de Hx:AcOEt, empleando placas de sílica gel 60/F<sub>254</sub> y como reveladores se utilizó yodo y radiación UV  $\lambda = 254$  nm.

Los productos se secaron bajo bomba de vacío, se cuantificaron y se caracterizaron. Para su caracterización por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>B y 2-D, se utilizó un equipo Varian Gemini [300 MHz], Varian VNMR System [500 MHz], Bruker Ascend [400 MHz], y Bruker Ultrashield [500 MHz]. El desplazamiento químico se reporta en ppm, respecto a la señal TMS o BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O y como disolventes se usó CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> o C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

En la determinación del punto de fusión se usó un equipo Electrothermal 90100. Los espectros de IR fueron obtenidos en pastillas de bromuro de potasio en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR.

Para las masas de alta resolución (MARS) fueron empleadas las técnicas de ionización de electrospray en un Bruker micrOTOF-Q II o en un espectrómetro de masas Bruker QTOF.

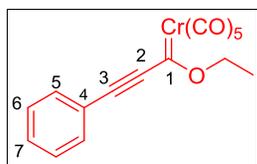
La colección de datos de difracción de rayos-X fue en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini "A" con detector de área CCD.

## 11.2. Procedimiento general para la síntesis de los etinil(etoxi)carbenos de Cr(0) y W(0) 35a-k y 36a,f.

La síntesis de los complejos metal-etinil carbenos de Fischer fue a través de la metodología reportada por Delgado *et al.*<sup>116</sup> en la cual, se hace una mezcla de reacción donde se coloca una solución de 10 mL de THF, 11.87 mmol del alquino correspondiente y se llevó a -78 °C. Se adicionó 1.3 equiv. de *t*-BuLi y se dejó en agitación por 2 h. Esta mezcla de reacción se adicionó a una solución de 10 mL de THF de hexacarbonil metálico correspondiente (9.13 mmol), después de 1 h en agitación se adicionó 9.13 mmol del agente alquilante tetrafluoroborato de trietiloxonio y se dejó por 1 h en agitación.

A la mezcla de reacción, se le hicieron lavados con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con hexano. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica utilizando sílica gel (MN Kieselgel 60, malla 230-400) y usando hexano como eluyente.

### (Etinil)(etoxi)-3-fenil carbeno de cromo(0) (35a).



Sólido color vino, 69%.

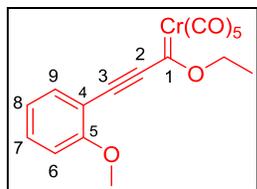
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.65-7.42 (5H, m, H-5, H-6, H-7), 4.76 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 313.9 (C-1), 225.7 (CO<sub>trans</sub>), 216.3 (CO<sub>cis</sub>), 132.6 (C-5), 131.6 (C-7), 128.9 (C-6), 121.1 (C-4), 91.8 (C-2), 75.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):** ν máx. 2160, 2059, 1976, 1946, 1924, 1200, 1037, 656, 643 cm<sup>-1</sup>.

<sup>116</sup> Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Miranda, R.; García, J. J.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J.; Delgado, R. *Organometallics*, **2005**, *24*, 3413-3421.

**(Etilil)(etoxi)-3-(2-metoxifenil) carbeno de cromo(0) (35b).**

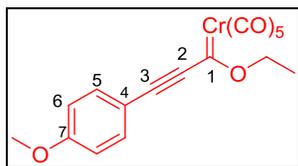


Sólido color vino, 78%.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 312.8 (C-1), 226.1 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.6 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 160.4 (C-5), 135.3 (C-9), 134.0 (C-7), 132.1 (C-3), 121.1 (C-8), 111.1 (C-6), 110.8 (C-4), 81.2 (C-2), 75.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2140, 2059, 2004, 1954, 1927, 1195, 1030, 680, 652  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Etilil)(etoxi)-3-(4-metoxifenil) carbeno de cromo(0) (35c).**



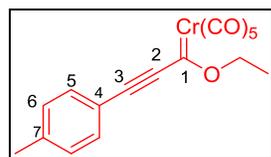
Sólido color vino, 80%.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.55 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-5), 6.95 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-6), 4.72 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.57 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 311.9 (C-1), 225.6 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.6 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 162.8 (C-7), 138.8 (C-3), 135.2 (C-5), 114.8 (C-6), 113.0 (C-4), 93.0 (C-2), 75.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2130, 2052, 1991, 1925, 1598, 1510, 1265, 1205, 1169, 1032, 659, 647  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Etilil)(etoxi)-3-(4-tolil) carbeno de cromo(0) (35d).**



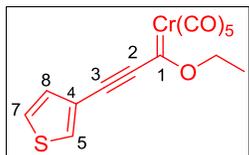
Sólido color vino, 52%.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.60 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-5), 7.40 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-6), 4.90 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 313.3 (C-1), 225.7 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.4 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 142.8 (C-7), 137.1 (C-3), 132.8 (C-5), 129.7 (C-6), 118.0 (C-4), 92.2 (C-2), 75.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2155, 2135, 2057, 1926, 1194, 1175, 1034, 656, 649  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Etilil)(etoxi)-3-(3-tienil) carbeno de cromo(0) (35e).**

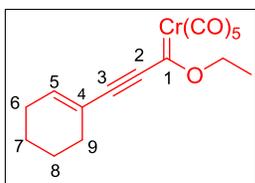


Sólido color vino, 48%.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 313.0 (C-1), 225.6 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.3 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 134.3 (C-8), 131.9 (C-3), 129.8 (C-7), 126.7 (C-5), 120.5 (C-4), 92.3 (C-2), 75.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2151, 2059, 1996, 1922, 1271, 1217, 1179, 1036, 654  $\text{cm}^{-1}$ .

**3-(1-Ciclohexen-1-il)(etilil)(etoxi) carbeno de cromo(0) (35f).**



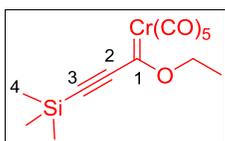
Sólido color vino, 68%.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 6.56 (1H, s, H-5), 4.62 (2H, q,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.27-2.25 (4H, m, H-6, H-9), 1.70-1.68 (4H, m, H-7, H-8), 1.51 (3H, t,  $J$  = 10.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 313.6 (C-1), 225.7 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.5 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 144.6 (C-5), 139.1 (C-3), 120.9 (C-4), 91.2 (C-2), 75.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.4 (C-6), 26.7 (C-9), 22.0 (C-8), 21.0 (C-7), 14.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2136, 2057, 1995, 1937, 1287, 1182, 680, 654  $\text{cm}^{-1}$ .

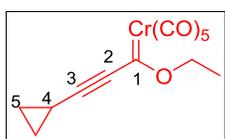
**(Etilil)(etoxi)-3-trimetilsilil carbeno de cromo(0) (35g).**



Sólido color vino, 56%.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 317.7 (C-1), 226.0 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.3 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 142.1 (C-3), 97.6 (C-2), 76.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), -0.68 (C-4).

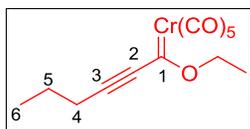
**3-(Ciclopropil)(etilil)(etoxi) carbeno de cromo(0) (35h).**



Aceite color vino, 25%.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 314.8 (C-1), 225.1 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.5 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 149.1 (C-3), 82.9 (C-2), 75.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 12.7 (C-5), 2.5 (C-4).

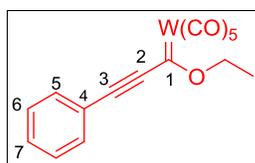
### (Etilil)(etoxi)-3-propil carbeno de cromo(0) (35i).



Aceite color vino, 20%.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 318.4 (C-1), 225.6 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 216.5 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 140.7 (C-3), 86.7 (C-2), 75.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 23.5 (C-5), 21.7 (C-4), 15.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.7 (C-6).

### (Etilil)(etoxi)-3-fenil carbeno de tungsteno(0) (36a).



Sólido color café, 51%.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.68-7.62 (2H, m, H-5), 7.58-7.49 (1H, m, H-7), 7.49-7.41 (2H, m, H-6), 4.71 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.60 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 286.3 (C-1), 205.8 ( $\text{CO}_{\text{trans}}$ ), 197.5 ( $\text{CO}_{\text{cis}}$ ), 132.9 (C-5), 131.6 (C-7), 129.0 (C-6), 121.2 (C-4), 97.3 (C-2), 76.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

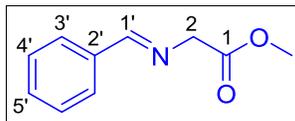
**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2158, 2068, 1991, 1935, 1916, 1213, 1042, 587, 571  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.3. Procedimiento general para la síntesis de iminoésteres 39a-f.

La síntesis de las iminas derivadas de glicina fue a través de la metodología reportada por Wang *et al.*<sup>117</sup> en donde se hizo una mezcla de reacción de 7.26 mmol del clorohidrato del éster metílico de glicina con 0.2 g de  $\text{MgSO}_4$  y 7.90 mmol de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente seguida de una adición de 6.32 mmol del aldehído respectivo. La mezcla de reacción se dejó en agitación de 14 h a 19 h bajo atmósfera de nitrógeno. El crudo de reacción se filtró en una cama de celita y se hicieron extracciones de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NaCl}_{\text{sat}}$ . La solución resultante se evaporó y se secó en bomba de vacío.

<sup>117</sup> Wang, C.-J.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250–17251.

**Acetato de 2-(*N*-benciliden)metilo (39a).**

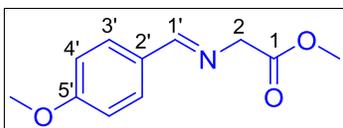


Líquido ámbar, 90%.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.12 (1H, s, H-1'), 7.68-7.66 (2H, m, H-3'), 7.30-7.28 (3H, m, H-4', H-5'), 4.27 (2H, s, H-2), 3.62 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 169.8 (C-1), 164.7 (C-1'), 135.1 (C-2'), 130.5 (C-5'), 128.0 (C-4'), 127.9 (C-3'), 61.2 (C-2), 51.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Acetato de 2-(*N*-4-metoxibenciliden)metilo (39b).**

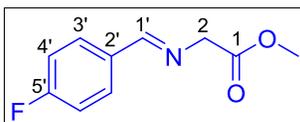


Líquido café claro, 86%.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.12 (1H, s, H-1'), 7.68 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H-3'), 6.87 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H-4'), 4.32 (2H, s, H-2), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 170.1 (C-1), 164.0 (C-1'), 161.6 (C-5'), 129.6 (C-3'), 128.2 (C-2'), 113.5 (C-4'), 61.2 (C-2), 54.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Acetato de 2-(*N*-4-fluorobenciliden)metilo (39c).**

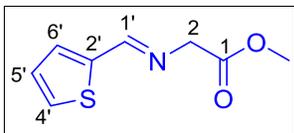


Líquido paja, 99%.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.25 (1H, s, H-1'), 7.80-7.75 (2H, m, H-3'), 7.13-7.06 (2H, td, *J* = 8.6, 1.7 Hz, H-4'), 4.40 (2H, s, H-2), 3.77 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 170.5 (C-1), 166.3 (*J* = 249.7 Hz, C-5'), 163.9 (C-1'), 132.1 (C-2'), 130.5 (*J* = 8.2 Hz, C-3'), 115.7 (*J* = 21.7 Hz, C-4'), 61.7 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Acetato de 2-(*N*-2-tiofenilmetilen)metilo (39d).**



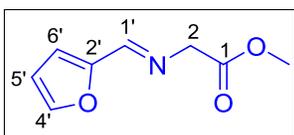
Líquido café oscuro, 94%.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.38 (1H, s, H-1'), 7.45-7.43 (1H, m, H-4'), 7.37-7.36 (1H, m, H-6'), 7.09-7.06 (1H, m, H-5'), 4.37 (2H, s, H-2), 3.75 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 170.4 (C-1), 158.6 (C-1'), 141.7 (C-2'), 131.6 (C-6'), 129.9 (C-4'), 127.5 (C-5'), 61.4 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Acetato de 2-(*N*-2-furanilmetilen)metilo (**39e**).

Líquido café oscuro, 78%.

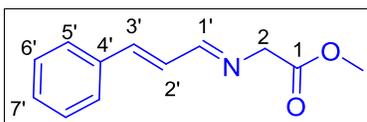


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.10 (1H, s, H-1'), 7.55 (1H, s, H-4'), 6.86 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-6'), 6.51-6.49 (1H, m, H-5'), 4.39 (2H, s, H-2), 3.77 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 170.3 (C-1), 153.6 (C-1'), 151.2 (C-2'), 145.3 (C-4'), 115.3 (C-6'), 111.8 (C-5'), 61.8 (C-2), 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Acetato de 2-(*N*-2-fenilaliliden)metilo (**39f**).

Líquido amarillo claro, 85%.

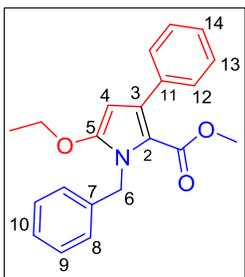


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.04 (1H, s, H-1'), 7.49-7.48 (1H, m, H-3'), 7.37-7.24 (5H, m, H-5', H-6', H-7'), 7.00 (1H, s, H-2'), 4.34 (2H, s, H-2), 3.10 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 11.4. Procedimiento general para la síntesis de pirroles 1,2,3,5-tetrasustituidos 46a-p.

En la mezcla de reacción se adicionó el iminoéster correspondiente **39** (1.04 mmol), el complejo de etinilcarbeno de Fischer **35** o **36** (1.04 mmol), LDA (1.04 mmol) y THF (20 mL) a -78 °C de 2-10 h. El progreso de la reacción se siguió por c.c.f. (hexano/EtOAc, 8:2). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con sílica gel (MN Kieselgel 60, malla 230-400). Como eluyente se usó una mezcla de Hx:AcOEt.

**1-Bencil-5-etoxi-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (46a).**



Cristales cafés, p. f. 80-81 °C, 80%.

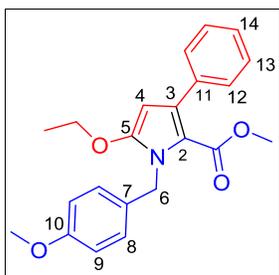
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.41-7.39 (2H, m, H-12), 7.35-7.27 (5H, m, H-9, H-13, H-14), 7.23-7.17 (3H, m, H-8, H-10), 5.50 (2H, s, H-6), 5.48 (1H, s, H-4), 4.11 (2H, q, *J* = 8.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, t, *J* = 8.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.0 (CO), 151.0 (C-5), 138.9 (C-7), 137.1 (C-11), 134.1 (C-3), 129.6 (C-13), 128.5 (C-9), 127.6 (C-12), 127.0 (C-8, C-10), 126.8 (C-14), 110.2 (C-2), 89.7 (C-4), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.7 (C-6), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 358.1419; encontrado: 358.1422.

**IR (KBr):** ν máx. 2980, 1674, 1553, 1487, 1391, 1274, 1103, 1051, 763, 699 cm<sup>-1</sup>.

**5-Etoxi-3-fenil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (46b).**



Sólido café, p. f. 108-109 °C, 49%.

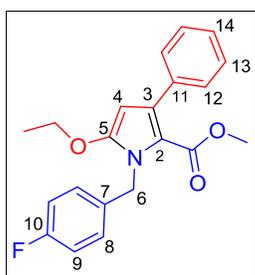
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.89 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-12), 7.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-13), 7.28-7.25 (1H, m, H-14), 7.18 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-8), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-9), 5.46 (1H, s, H-4), 5.43 (2H, s, H-6), 4.13 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.0 (CO), 158.7 (C-10), 150.8 (C-5), 137.1 (C-11), 134.0 (C-3), 131.1 (C-7), 129.5 (C-13), 128.5 (C-8), 127.4 (C-12), 126.7 (C-14), 113.8 (C-9), 110.1 (C-2), 89.7 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.0 (C-6), 14.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 388.1525; encontrado: 388.1538.

**IR (KBr):** ν máx. 2955, 1678, 1513, 1489, 1395, 1292, 1103, 1061, 818, 701 cm<sup>-1</sup>.

**5-Etoxi-3-fenil-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (46c).**



Cristales ámbar, p. f. 100-101 °C, 75%.

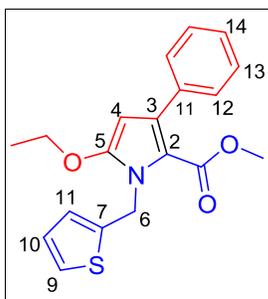
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.39-7.37 (2H, m, H-13), 7.33-7.30 (2H, m, H-12), 7.28-7.24 (1H, m, H-14), 7.22-7.18 (2H, m, H-8), 6.98-6.94 (2H, m, H-9), 5.47 (1H, s, H-4), 5.46 (2H, s, H-6), 4.12 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 162.8 ( $J = 243.7$  Hz, C-10), 161.9 (CO), 150.7 (C-5), 136.8 (C-3), 134.5 ( $J = 2.2$  Hz, C-7), 134.1 (C-11), 129.4 (C-13), 128.8 ( $J = 7.5$  Hz, C-8), 127.4 (C-12), 126.7 (C-14), 115.1 ( $J = 21.8$  Hz, C-9), 109.9 (C-2), 89.6 (C-4), 66.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 45.8 (C-6), 14.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ : 376.1325; encontrado: 376.1329.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2980, 1676, 1512, 1488, 1391, 1104, 1054, 766  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5-Etoxi-3-fenil-1-(2-metil-tioenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46d).



Cristales ámbar, p. f. 98-99 °C, 70%.

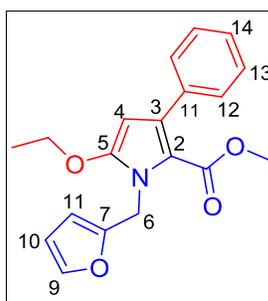
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.38-7.30 (4H, m, H-12, H-13), 7.28- 7.26 (1H, m, H-14), 7.19 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-9), 7.08 (1H, s, H-11), 6.92 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz, H-10), 5.65 (2H, s, H-6), 5.43 (1H, s, H-4), 4.17 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.61 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 (3H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 162.2 (CO), 150.6 (C-5), 140.9 (C-7), 137.1 (C-11), 134.4 (C-3), 129.6 (C-13), 127.6 (C-12), 126.9 (C-11), 126.8 (C-14), 126.7 (C-9), 125.4 (C-10), 109.8 (C-2), 89.8 (C-4), 66.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 41.4 (C-6), 14.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : 364.0984; encontrado: 364.0994.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2979, 1672, 1555, 1488, 1391, 1103, 1054, 763, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5-Etoxi-3-fenil-1-(2-metil-furanil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46e).



Cristales cafés, p. f. 106-107 °C, 71%.

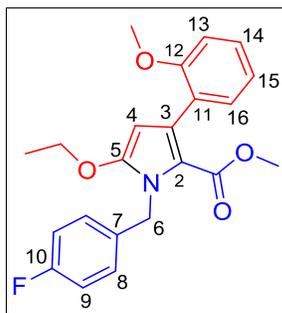
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.39-7.37 (2H, m, H-13), 7.34-7.32 (3H, m, H-12, H-14), 7.287.26 (1H, m, H-9), 6.28 (1H, s, H-10), 6.20 (1H, s, H-11), 5.48 (2H, s, H-6), 5.44 (1H, s, H-4), 4.16 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.59 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 162.0 (CO), 151.9 (C-7), 150.8 (C-5), 141.9 (C-9), 136.9 (C-3), 134.1 (C-11), 129.5 (C-12), 127.5 (C-13), 126.8 (C-14), 110.3 (C-10), 110.1 (C-2), 107.6 (C-11), 89.7 (C-4), 66.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 39.8 (C-6), 14.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : 348.1212; encontrado: 348.1216.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 2979, 1674, 1516, 1486, 1473, 1394, 1052, 766, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**5-Etoxi-1-(4-fluorobencil)-3-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46f).**



Sólido color amarillo, p. f. 89-90 °C, 49%.

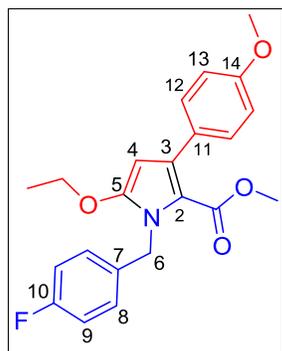
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.28-7.19 (4H, m, H-8, H-14, H-16), 6.99-6.93 (3H, m, H-9, H-15), 6.90 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-13), 5.45 (2H, s, H-6), 5.44 (1H, s, H-4), 4.11 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 163.0 (*J* = 242.5 Hz, C-10), 162.3 (CO), 156.9 (C-12), 150.7 (C-5), 134.7 (*J* = 3.7 Hz, C-7), 131.0 (C-16), 129.1 (*J* = 8.7 Hz, C-8), 129.0 (C-11), 128.3 (C-14), 126.5 (C-3), 120.2 (C-15), 115.2 (*J* = 21.2 Hz, C-9), 111.7 (C-2), 110.6 (C-13), 89.7 (C-4), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.9 (C-6), 14.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>: 406.1431; encontrado: 406.1425.

**IR (KBr):** ν máx. 2942, 1696, 1514, 1489, 1226, 1092, 1052, 750 cm<sup>-1</sup>.

**5-Etoxi-1-(4-fluorobencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46g).**



Cristales blancos, p. f. 110-111 °C, 72%.

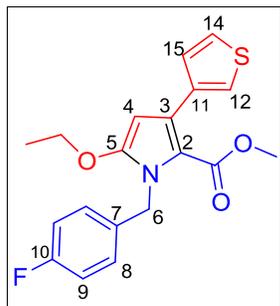
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.33 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-12), 7.18 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-8), 6.95 (2H, t, *J* = 8.7 Hz, H-9), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-13), 5.44 (3H, s, H-4, H-6), 4.10 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.9 (*J* = 243.7 Hz, C-10), 162.0 (CO), 158.7 (C-14), 150.8 (C-5), 134.7 (*J* = 3.7 Hz, C-7), 134.1 (C-11), 130.6 (C-12), 129.3 (C-3), 128.9 (*J* = 8.8 Hz, C-8), 115.2 (*J* = 21.3 Hz, C-9), 113.0 (C-13), 109.9 (C-2), 89.7 (C-4), 66.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.9 (C-6), 14.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>: 406.1431; encontrado: 406.1428.

**IR (KBr):** ν máx. 2980, 1674, 1525, 1511, 1488, 1295, 1101, 1054, 834, 782 cm<sup>-1</sup>.

### 5-Etoxi-1-(4-fluorobencil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46h).



Cristales grises, p. f. 76-77 °C, 72%.

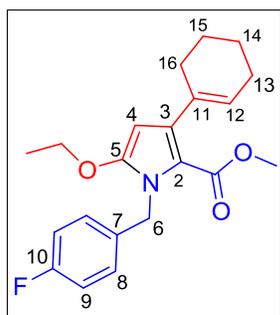
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.34 (1H, s, H-12), 7.23 (1H, *J* = 5.0 Hz, H-14), 7.20-7.15 (3H, m, H-8, H-15), 6.96 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-9), 5.51 (1H, s, H-4), 5.44 (2H, s, H-6), 4.12 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 162.9 (*J* = 243.8 Hz, C-10), 161.7 (CO), 150.7 (C-5), 136.7 (C-11), 134.5 (*J* = 3.8 Hz, C-7), 129.6 (C-15), 128.7 (*J* = 8.8 Hz, C-8), 128.4 (C-3), 123.7 (C-14), 122.8 (C-12), 115.1 (*J* = 21.3 Hz, C-9), 110.1 (C-2), 89.5 (C-4), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.9 (C-6), 14.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S: 382.0889; encontrado: 382.0879.

**IR (KBr):** ν máx. 2950, 1685, 1495, 1436, 1223, 1104, 1059, 817, 775 cm<sup>-1</sup>.

### 3-(1-Ciclohexen-1-il)-5-etoxi-1-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46i).



Líquido ámbar, 37%.

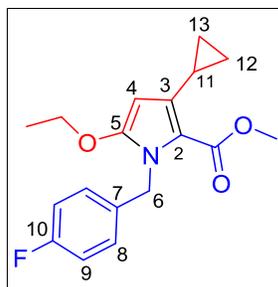
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.13 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-8), 6.94 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-9), 5.65 (1H, s, H-12), 5.38 (2H, s, H-6), 5.29 (1H, s, H-4), 4.08 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (2H, s, H-13), 2.13 (2H, s, H-16), 1.71 (2H, d, *J* = 5 Hz, H-15), 1.66 (2H, d, *J* = 5 Hz, H-14), 1.37 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 162.9 (*J* = 242.5 Hz, C-10), 161.9 (CO), 150.6 (C-5), 137.6 (C-11), 134.9 (C-3), 134.8 (*J* = 2.5 Hz, C-7), 128.8 (*J* = 7.5 Hz, C-8), 125.2 (C-12), 115.2 (*J* = 21.3 Hz, C-9), 109.8 (C-2), 88.8 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.8 (C-6), 30.2 (C-13), 25.7 (C-16), 23.3 (C-15), 22.4 (C-14), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub>: 380.1638; encontrado: 380.1629.

**IR (KBr):** ν máx. 2930, 1679, 1547, 1512, 1475, 1394, 1100, 1056, 773 cm<sup>-1</sup>.

### 3-Ciclopropil-5-etoxi-1-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46j).



Sólido blanco, p. f. 88-89 °C, 56%.

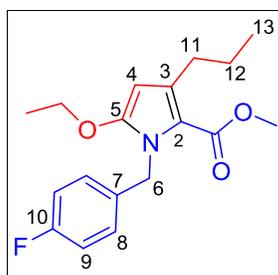
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.12-7.10 (2H, m, H-8), 6.95-6.92 (2H, m, H-9), 5.37 (2H, s, H-6), 4.96 (1H, s, H-4), 4.04 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58-2.52 (1H, m, H-11), 1.34 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94-0.92 (2H, m, H-12<sub>α</sub>, H-13<sub>α</sub>), 0.59-0.57 (2H, m, H-12<sub>β</sub>, H-13<sub>β</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.9 (*J* = 243.7 Hz, C-10), 162.5 (CO), 151.4 (C-5), 138.2 (C-3), 135.0 (*J* = 2.5 Hz, C-7), 128.7 (*J* = 7.5 Hz, C-8), 115.1 (*J* = 21.2 Hz, C-9), 111.7 (C-2), 83.5 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.8 (C-6), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.4 (C-12, C-13), 9.2 (C-11).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>: 318.1505; encontrado: 318.1493.

**IR (KBr):** ν máx. 2944, 1688, 1560, 1514, 1438, 1406, 1221, 1070, 816 cm<sup>-1</sup>.

### 5-Etoxi-1-(4-fluorobencil)-3-propil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46k).



Líquido amarillo, 59%.

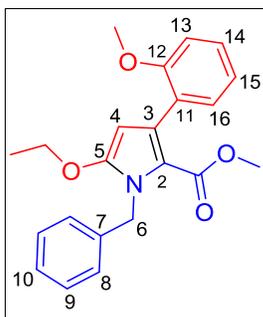
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.12-7.09 (2H, m, H-8), 6.96-6.92 (2H, m, H-9), 5.38 (2H, s, H-6), 5.32 (1H, s, H-4), 4.08 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-11), 1.62-1.54 (2H, m, H-12), 1.36 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H-13).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.9 (*J* = 242.5 Hz, C-10), 162.3 (CO), 151.0 (C-5), 136.1 (C-3), 135.1 (*J* = 3.7 Hz, C-7), 128.7 (*J* = 8.7 Hz, C-8), 115.2 (*J* = 21.2 Hz, C-9), 110.7 (C-2), 88.7 (C-4), 66.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.8 (C-6), 30.7 (C-11), 23.9 (C-12), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (C-13).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>3</sub>: 320.1662; encontrado: 320.1656.

**IR (KBr):** ν máx. 2958, 1686, 1510, 1436, 1404, 1221, 1062, 768 cm<sup>-1</sup>.

**1-Bencil-5-etoxi-3-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46l).**



Líquido café, 48%.

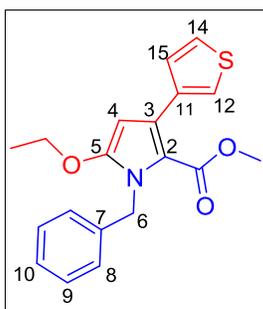
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.29-7.19 (7H, m, H-8, H-9, H-10, H-14, H-16), 6.94 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-15), 6.90 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-13), 5.50 (2H, s, H-6), 5.45 (1H, s, H-4), 4.10 (2H, q, *J* = 6.2 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 162.3 (CO), 156.9 (C-12), 150.7 (C-5), 139.0 (C-7), 131.0 (C-16), 128.9 (C-3), 128.4 (C-9), 128.2 (C-14), 127.2 (C-8), 126.9 (C-10), 126.6 (C-11), 120.1 (C-15), 111.8 (C-2), 110.6 (C-13), 89.6 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.5 (C-6), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 366.1705; encontrado: 366.1700.

**IR (KBr):** ν máx. 2947, 1691, 1520, 1490, 1435, 1392, 1245, 1098, 1057, 753 cm<sup>-1</sup>.

**1-Bencil-5-etoxi-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46m).**



Sólido café, p. f. 64-65 °C, 66%.

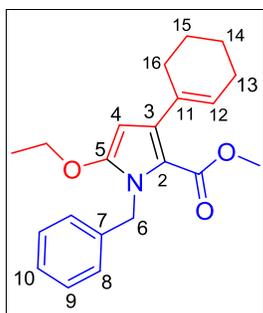
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.35 (1H, s, H-12), 7.29-7.15 (7H, m, H-8, H-9, H-10, H-14, H-15), 5.52 (1H, s, H-4), 5.48 (2H, s, H-6), 4.11 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 161.8 (CO), 151.0 (C-5), 138.9 (C-7), 136.9 (C-3), 129.7 (C-15), 128.4 (C-9), 128.4 (C-11), 127.0 (C-10), 126.9 (C-8), 123.8 (C-14), 122.8 (C-12), 110.4 (C-2), 89.6 (C-4), 66.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.8 (C-6), 14.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: 342.1164; encontrado: 342.1128.

**IR (KBr):** ν máx. 2982, 1678, 1536, 1487, 1471, 1431, 1405, 1285, 1103, 1059, 776, 732, 697 cm<sup>-1</sup>.

**1-Bencil-3-(1-ciclohexen-1-il)-5-etoxi-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46n).**



Líquido amarillo, 53%.

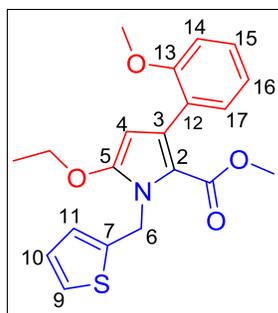
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.25 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-9), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-10), 7.12 (2H, d, *J* = 10 Hz, H-8), 5.67 (1H, s, H-12), 5.42 (2H, s, H-6), 5.30 (1H, s, H-4), 4.07 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.23 (2H, s, H-13), 2.15-2.13 (2H, m, H-16), 1.72-1.69 (2H, m, H-15), 1.66-1.63 (2H, m, H-14), 1.34 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 161.9 (CO), 150.7 (C-5), 139.2 (C-7), 137.5 (C-3), 135.0 (C-11), 128.4 (C-9), 127.0 (C-8), 126.9 (C-10), 125.1 (C-12), 110.0 (C-2), 88.8 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.5 (C-6), 30.2 (C-13), 25.7 (C-16), 23.4 (C-15), 22.4 (C-14), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES<sup>+</sup>):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 340.1912; encontrado: 340.1906.

**IR (KBr):** ν máx. 2935, 1690, 1496, 1475, 1394, 1099, 1056, 701 cm<sup>-1</sup>.

**5-Etoxi-1-(2-metilen-tienil)-3-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46ñ).**



Sólido café, p. f. 93-94 °C, 47%.

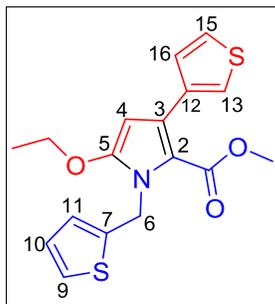
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.27-7.24 (1H, m, H-9), 7.21-7.17 (2H, m, H-15, H-17), 7.07 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-11), 6.95-6.89 (3H, m, H-10, H-14, H-16), 5.64 (2H, s, H-6), 5.39 (1H, s, H-4), 4.15 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 162.3 (CO), 156.9 (C-12), 150.3 (C-5), 140.9 (C-7), 131.1 (C-17), 129.1 (C-3), 128.2 (C-15), 126.7 (C-11), 126.5 (C-9), 126.5 (C-12), 125.2 (C-10), 120.1 (C-16), 111.2 (C-2), 110.6 (C-14), 89.6 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.2 (C-6), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES<sup>+</sup>):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S: 372.1269; encontrado: 372.1276.

**IR (KBr):** ν máx. 2945, 1682, 1488, 1393, 1095, 1056, 754, 713 cm<sup>-1</sup>.

**5-Etoxi-1-(2-metilen-tienil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46o).**



Cristales cafés, p. f. 84-86 °C, 45%.

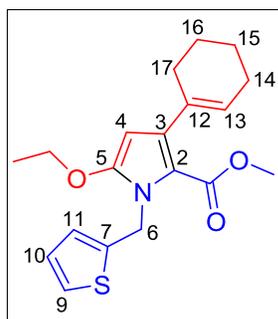
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.32 (1H, s, H-13), 7.26-7.24 (2H, m, H-15, H-16), 7.18 (1H, s, H-9), 7.05 (1H, s, H-11), 6.92 (1H, s, H-10), 5.63 (2H, s, H-6), 5.47 (1H, s, H-4), 4.17 (2H, q, *J* = 6.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 161.8 (CO), 150.5 (C-5), 140.8 (C-7), 136.8 (C-3), 129.6 (C-16), 128.6 (C-12), 126.6 (C-11), 126.5 (C-9), 125.2 (C-10), 123.7 (C-15), 122.8 (C-13), 109.9 (C-2), 89.6 (C-4), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.4 (C-6), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 348.0728; encontrado: 348.0736.

**IR (KBr):** ν máx. 2979, 1674, 1543, 1488, 1435, 1364, 1286, 1246, 1103, 1056, 784, 712 cm<sup>-1</sup>.

**3-(1-Ciclohexen-1-il)-5-etoxi-1-(2-metil-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (46p).**



Cristales amarillos, p. f. 83-84 °C, 65%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.16-7.15 (1H, m, H-9), 7.01 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-11), 6.90-6.88 (1H, m, H-10), 5.62 (1H, s, H-13), 5.56 (2H, s, H-6), 5.24 (1H, s, H-4), 4.11 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.21-2.20 (2H, m, H-14), 2.13-2.12 (2H, m, H-17), 1.71-1.68 (2H, m, H-16), 1.64-1.62 (2H, m, H-15), 1.44 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.0 (CO), 150.3 (C-5), 141.1 (C-7), 137.7 (C-3), 134.9 (C-12), 126.6 (C-10), 126.5 (C-11), 125.2 (C-13), 125.1 (C-9), 109.6 (C-2), 88.8 (C-4), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.2 (C-6), 30.2 (C-14), 25.7 (C-17), 23.4 (C-16), 22.4 (C-15), 14.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

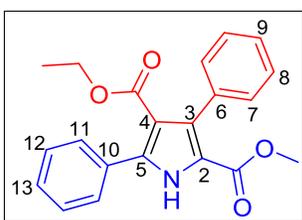
**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 346.1477; encontrado: 346.1432.

**IR (KBr):** ν máx. 2919, 1672, 1549, 1492, 1392, 1098, 1056, 709 cm<sup>-1</sup>.

### 11.5. Procedimiento general para la síntesis de pirroles 2,3,4,5-tetrasustituidos 50a-m y 54a-c,f,h.

En la mezcla de reacción se adicionó PPh<sub>3</sub> (40 %mol), AcOCu (20 %mol), se puso en agitación en THF (15 mL) a temperatura ambiente por 1h. El iminoéster **39a,d,g,i,j** (1.28 mmol) se adicionó, la reacción se llevó a -78 °C, se añadió LDA (1.0 equiv.) y el complejo de etinilcarbeno de Fischer **35a,b,e,f,d** (1.04 mmol), se dejó en agitación hasta temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (hexano/EtOAc, 7:3). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con sílica gel (MN Kieselgel 60, malla 230-400), usando como eluyente Hx:AcOEt.

#### 3,5-Difenil-4-etoxicarbonil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50a).



Sólido café, p. f. 156-157 °C, 51%.

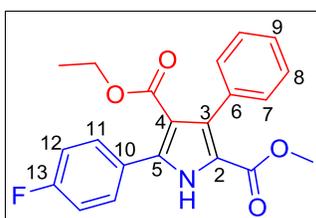
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.34 (1H, s, NH), 7.61-7.60 (2H, m, H-12), 7.45-7.43 (3H, m, H-11, H-13), 7.36 (5H, s, H-7, H-8, H-9), 3.96 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 138.8 (C-10), 134.3 (C-6), 133.6 (C-3), 131.1 (C-5), 129.9 (C-8), 129.1 (C-13), 128.9 (C-12), 128.4 (C-11), 127.2 (C-7), 127.1 (C-9), 119.2 (C-2), 115.0 (C-4), 60.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES<sup>+</sup>):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 350.1392; encontrado: 350.1332.

**IR (KBr):** ν máx. 3294, 1716, 1676, 1464, 1448, 1286, 1261, 1217, 1032, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Etoxicarbonil-3-fenil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50b).



Sólido café, p. f. 171-172 °C, 62%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.23 (1H, s, NH), 7.61-7.59 (2H, m, H-11), 7.37-7.35 (5H, m, H-7, H-8, H-9), 7.15 (2H, t, *J* = 10.0 Hz, H-12), 3.96 (2H, q, *J* = 6.7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

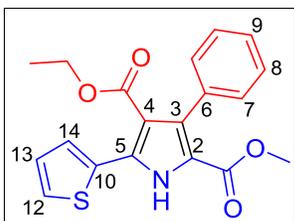
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 164.3 (*J* = 248.7 Hz, C-13), 161.2

(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 137.9 (C-5), 134.2 (C-6), 133.6 (C-3), 131.0 (*J* = 8.7 Hz, C-11), 129.9 (C-9), 127.2 (*J* = 2.5 Hz, C-7, C-8, C-10), 119.3 (C-2), 115.4 (*J* = 21.2 Hz, C-12), 115.0 (C-4), 60.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>: 368.1298; encontrado: 368.1282.

**IR (KBr):** ν máx. 3297, 1716, 1672, 1448, 1285, 1265, 1160, 1028, 849, 701 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Etoxicarbonil-3-fenil-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50c).



Sólido café, p. f. 95-96 °C, 54%.

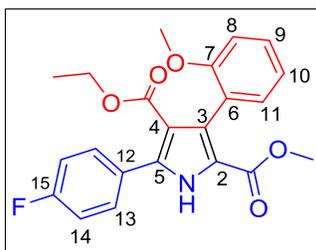
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.21 (1H, s, NH), 7.56 (1H, s, H-12), 7.44 (1H, s, H-14), 7.35-7.34 (5H, m, H-7, H-8, H-9), 7.13 (1H, s, H-13), 4.00 (2H, q, *J* = 5.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 134.4 (C-6), 133.7 (C-3), 132.1 (C-10), 131.8 (C-5), 130.0 (C-8), 128.6 (C-9), 127.5 (C-14), 127.4 (C-12), 127.3 (C-7), 127.2 (C-13), 119.4 (C-2), 115.4 (C-4), 60.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: 356.0957; encontrado: 356.0902.

**IR (KBr):** ν máx. 3298, 1702, 1674, 1450, 1295, 1263, 1127, 697 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Etoxicarbonil-5-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50d).



Líquido café, 48%.

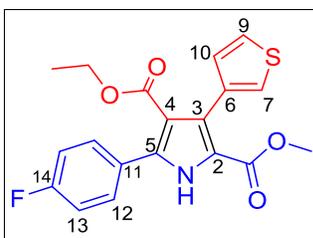
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.60 (1H, s, NH), 7.62-7.59 (2H, m, H-13), 7.34-7.30 (1H, m, H-9), 7.25-7.23 (1H, m, H-11), 7.11 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-14), 6.98 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-10), 6.92 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-8), 3.94 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 164.4 (*J* = 248.0 Hz, C-15), 161.6 (C-7), 157.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 138.3 (C-5), 131.6 (C-11), 131.3 (*J* = 8.0 Hz, C-13), 129.6 (C-3), 128.9 (C-9), 127.4 (*J* = 3.0 Hz, C-12), 123.6 (C-6), 119.9 (C-10), 119.7 (C-2), 115.5 (*J* = 21.0 Hz, C-14), 115.2 (C-4), 110.3 (C-8), 59.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd. para  $C_{22}H_{20}FNO_5$ : 398.1404; encontrado: 398.1316.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 3271, 1703, 1678, 1502, 1456, 1285, 1245, 1219, 1136, 1029, 840, 752  $cm^{-1}$ .

#### 4-Etoxicarbonil-5-(4-fluorofenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50e).



Sólido café, p. f. 171-172 °C, 42%.

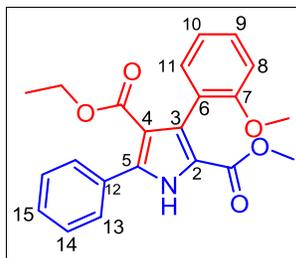
**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 9.16 (1H, s, NH), 7.64 (2H, s, H-12), 7.53 (1H, s, H-7), 7.34 (2H, s, H-9, H-10), 7.18 (2H, s, H-13), 4.15 (2H, s,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.78 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 1.31 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 164.5 ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 164.2 ( $J = 245.0$  Hz, C-14), 161.1 ( $CO_2CH_3$ ), 137.8 (C-5), 133.1 (C-3), 130.9 ( $J = 8.7$  Hz, C-12), 129.9 (C-10), 128.5 (C-6), 128.2 ( $J = 3.7$  Hz, C-11), 124.3 (C-9), 123.3 (C-7), 119.6 (C-2), 115.4 ( $J = 21.2$  Hz, C-13), 115.4 (C-4), 60.2 ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 51.7 ( $CO_2CH_3$ ), 13.7 ( $CO_2CH_2CH_3$ ).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd. para  $C_{19}H_{16}FNO_4S$ : 374.0862; encontrado: 374.0969.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 3294, 1714, 1688, 1672, 1511, 1465, 1224, 1046, 810, 542  $cm^{-1}$ .

#### 4-Etoxicarbonil-5-fenil-3-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50f).



Sólido ámbar, p. f. 54-55 °C, 59%.

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 9.36 (1H, s, NH), 7.62 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-14), 7.45-7.40 (3H, m, H-13, H-15), 7.32 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-9), 7.27 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-11), 6.98 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-10), 6.93 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-8), 3.96 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.75 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.65 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 0.86 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ).

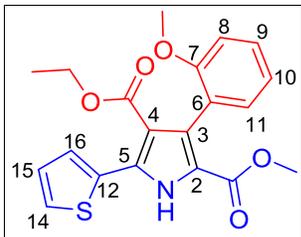
**RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 164.5 ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 161.3 ( $CO_2CH_3$ ), 157.0 (C-7), 138.9 (C-12), 131.5 (C-11), 131.2 (C-5), 129.5 (C-3), 129.0 (C-14), 128.9 (C-9), 128.7 (C-15), 128.3 (C-13), 123.6 (C-6), 119.8 (C-10), 119.5 (C-2), 115.2 (C-4), 110.2 (C-8), 59.7 ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 55.5 ( $OCH_3$ ), 51.5 ( $CO_2CH_3$ ), 13.5 ( $CO_2CH_2CH_3$ ).

**EMAR (IES+):**  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd. para  $C_{22}H_{21}NO_5$ : 380.1498; encontrado: 380.1463.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 3271, 1706, 1699, 1457, 1257, 1246, 1135, 1027, 751, 696, 541  $cm^{-1}$ .

**4-Etoxicarbonil-3-(2-metoxifenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50g).**

Líquido café, 51%.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.49 (1H, s, NH), 7.55 (1H, s, H-14), 7.40 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-16), 7.31 (1H, t, *J* = 10.0 Hz, H-9), 7.23 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-11), 7.08 (1H, s, H-15), 6.96 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-10), 6.91 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-8), 3.99 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

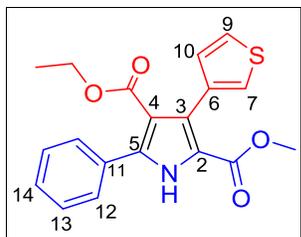
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 164.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 157.2 (C-7), 132.2 (C-12), 132.0 (C-5), 131.5 (C-11), 129.7 (C-3), 128.8 (C-9), 128.6 (C-14), 127.3 (C-15), 127.2 (C-16), 123.7 (C-6), 119.9 (C-10), 119.7 (C-2), 115.6 (C-4), 110.3 (C-8), 59.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S: 386.1062; encontrado: 386.1090.

**IR (KBr):** ν máx. 3270, 1885, 1703, 1458, 1261, 1114, 1026, 751, 699 cm<sup>-1</sup>.

**4-Etoxicarbonil-5-fenil-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50h).**

Sólido café oscuro, p. f. 174-175 °C, 53%.



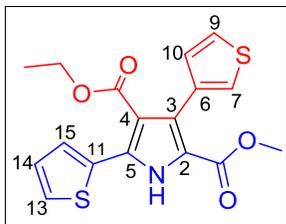
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.40 (1H, s, NH), 7.58-7.57 (2H, m, H-13), 7.44-7.43 (3H, m, H-12, H-14), 7.32-7.29 (2H, m, H-7, H-9), 7.15 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-10), 4.03 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 164.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 138.8 (C-11), 133.3 (C-3), 131.2 (C-5), 130.1 (C-10), 129.2 (C-14), 128.9 (C-13), 128.6 (C-12), 127.9 (C-6), 124.4 (C-9), 123.4 (C-7), 119.6 (C-2), 115.5 (C-4), 60.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: 356.0956; encontrado: 356.0931.

**IR (KBr):** ν máx. 3296, 1717, 1672, 1452, 1294, 1259, 1021, 775, 700 cm<sup>-1</sup>.

**4-Etoxicarbonil-5-(2-tienil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50i).**



Sólido negro, p. f. 92-93 °C, 58%.

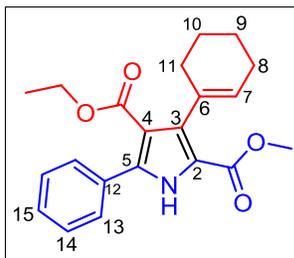
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.26 (1H, s, NH), 7.52 (1H, s, H-13), 7.43 (1H, s, H-15), 7.29-7.26 (2H, m, H-7, H-9), 7.12 (2H, s, H-10, H-14), 4.08 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 133.1 (C-3), 131.8 (C-5), 131.6 (C-11), 129.9 (C-10), 128.4 (C-13), 127.9 (C-6), 127.5 (C-14), 127.3 (C-15), 124.2 (C-9), 123.4 (C-7), 119.5 (C-2), 115.7 (C-4), 60.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 362.0520; encontrado: 362.0595.

**IR (KBr):** ν máx. 3293, 1939, 1696, 1673, 1456, 1268, 1125, 1027, 728 cm<sup>-1</sup>.

**3-(1-Ciclohexen-1-il)-4-etoxicarbonil-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50j).**



Sólido café claro, p. f. 219-220 °C, 41%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.23 (1H, s, NH), 7.55 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H-14), 7.41-7.40 (3H, m, H-13, H-15), 5.57 (1H, s, H-7), 4.17 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.29 (2H, s, H-8), 2.16 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H-11), 1.79 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-10), 1.71 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H-9), 1.19 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

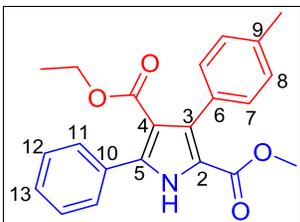
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 138.7 (C-12), 136.6 (C-6), 131.9 (C-5), 131.4 (C-3), 128.9 (C-14, C-15), 128.3 (C-13), 125.7 (C-7), 118.7 (C-2), 114.3 (C-4), 60.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.0 (C-8), 25.6 (C-11), 23.2 (C-10), 22.2 (C-9), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 354.1705; encontrado: 354.1710.

**IR (KBr):** ν máx. 3294, 2928, 1714, 1677, 1450, 1296, 1256, 1213, 1035, 694 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Etoxicarbonil-5-fenil-3-(4-tolil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50k).

Sólido amarillo, p. f. 160-161 °C, 50%.



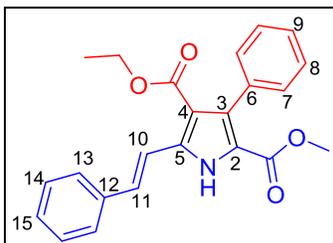
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.34 (1H, s, NH), 7.59 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, H-12), 7.46-7.41 (3H, m, H-11, H-13), 7.24 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-7), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 3.99 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 138.7 (C-10), 136.8 (C-6), 133.7 (C-9), 131.2 (C-5), 130.9 (C-3), 129.8 (C-7), 129.0 (C-13), 128.8 (C-12), 128.4 (C-11), 128.0 (C-8), 119.1 (C-2), 115.0 (C-4), 60.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 364.1549; encontrado: 364.1564.

#### 5-Estiril-4-etoxicarbonil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50l).

Sólido café, p. f. 98-99 °C, 46%.



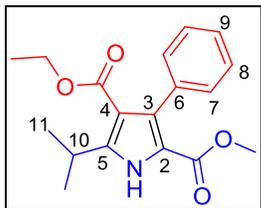
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.57 (1H, s, NH), 7.82 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-11), 7.55-7.22 (10H, m, H-7, H-8, H-9, H-13, H-14, H-15), 7.06 (1H, d, *J* = 20.0 Hz, H-10), 4.06 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 137.1 (C-5), 136.3 (C-12), 134. (C-6), 133.8 (C-3), 131.0 (C-11), 129.9 (C-8), 128.9 (C-14), 128.6 (C-15), 127.1 (C-13), 127.0 (C-9), 126.9 (C-7), 119.7 (C-2), 117.2 (C-10), 115.3 (C-4), 59.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 376.1549; encontrado: 376.1540.

**IR (KBr):** ν máx. 3297, 1691, 1667, 1451, 1280, 1201, 1088, 747, 697 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Etoxicarbonil-3-fenil-5-isopropil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (50m).



Líquido naranja, 15%.

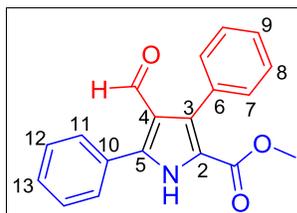
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.35-7.24 (5H, m, H-7, H-8, H-9), 6.94 (1H, s, NH), 4.00 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.45-3.39 (1H, m, H-10), 1.39 (3H, t,  $J = 5.0$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (3H, s, H-11), 1.24 (3H, s, H-11).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 167.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 153.4 (C-5), 139.3 (C-6), 136.8 (C-3), 128.3 (C-7), 128.2 (C-8), 127.7 (C-9), 119.1 (C-2, C-4), 63.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.1 (C-10), 20.8 (C-11), 14.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 316.1549; encontrado: 316.1530.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 3448, 2975, 1929, 1734, 1327, 1219, 1181, 1129, 701 cm<sup>-1</sup>.

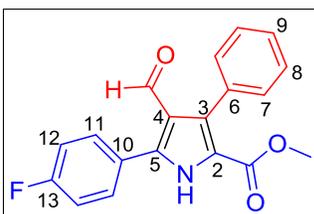
#### 2,4-Difenil-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (54a).



10%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9.74 (1H, s, CHO), 9.48 (1H, s, NH), 7.72-7.70 (2H, m, H-12), 7.50-7.49 (3H, m, H-11, H-13), 7.44-7.43 (5H, m, H-7, H-8, H-9), 3.71 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 3-Fenil-5-(4-fluorofenil)-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (54b).



Sólido naranja, p. f. 155-156 °C, 15%.

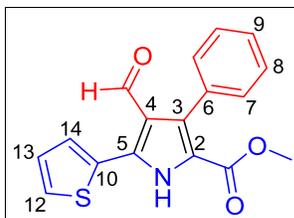
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9.68 (1H, s, CHO), 9.43 (1H, s, NH), 7.73-7.19 (9H, m, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12), 3.72 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 186.8 (CHO), 162.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 132.1 (C-5), 131.0 (C-6), 130.9 (C-3), 129.3 (C-9), 128.5 ( $J = 12.5$  Hz, C-11), 128.0 (C-8), 127.7 (C-7), 119.4 (C-4), 115.9 ( $J = 22.5$  Hz, C-12, C-2), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>: 324.1036; encontrado: 324.1032.

### 3-Fenil-4-formil-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (54c).

Sólido naranja, p. f. 121-122 °C, 12%.

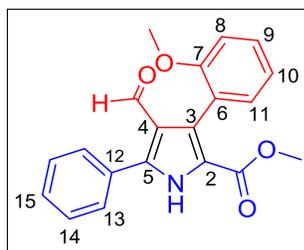


**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.12 (1H, s, CHO), 7.38-7.26 (7H, m, H-7, H-8, H-9, H-12, NH), 7.14-7.10 (2H, m, H-13, H-14), 3.73 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 196.3 (CHO), 161.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 132.9 (C-10), 132.0 (C-5), 130.8 (C-8), 128.0 (C-14), 127.8 (C-12), 127.6 (C-7, C-9), 127.2 (C-13), 126.9 (C-3, C-5), 126.7 (C-4), 118.6 (C-2), 51.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S: 312.0694; encontrado: 312.0706.

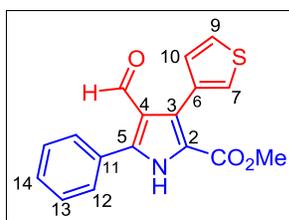
### 5-Fenil-4-formil-3-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (54f).



13%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.68 (1H, s, CHO), 9.47 (1H, s, NH), 7.72 (2H, d, *J* = 10.0 Hz, H-14), 7.49-7.48 (3H, m, H-13, H-15), 7.39 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-19), 7.30 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-11), 7.02 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-10), 6.99 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-8), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 3-Fenil-4-formil-3-tienil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (54h).



Sólido blanco, 12%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.81 (1H, s, CHO), 9.46 (1H, s, NH), 7.70-7.68 (2H, m, H-13), 7.51-7.49 (3H, m, H-12, H-14), 7.43 (1H, s, H-7), 7.38-7.36 (1H, m, H-9), 7.24 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-10), 3.78 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

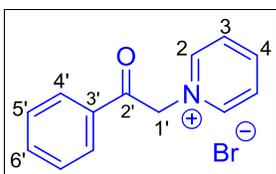
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 186.8 (CHO), 161.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 141.1 (C-11), 131.2 (C-5), 130.2 (C-14), 130.0 (C-9), 129.6 (C-6), 129.2 (C-3), 129.0 (C-13), 128.8 (C-12), 126.0 (C-7), 124.2 (C-10), 121.1 (C-4), 119.6 (C-2), 51.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S: 312.0694; encontrado: 312.0696.

### 11.6. Procedimiento general para la síntesis de sal de piridinio 57a-f.

Para la síntesis de la sal de piridinio, se empleó la metodología de Mayr *et al.*<sup>118</sup> en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN se mezcló 1.0 equiv. de la correspondiente bromoacetofenona y 1.0 equiv. de piridina, se dejó en agitación por 10 min. El precipitado se filtró y se realizaron lavados con acetona.

#### Bromuro de 1-(2-oxo-2-fenil etil)-piridinio (57a).

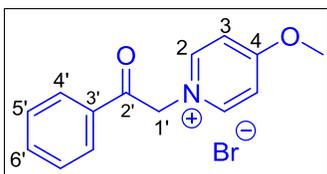


Sólido blanco, p. f. 199-200 °C, 98%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 9.07 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, H-2), 8.76 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-4), 8.30 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-3), 8.09 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-4'), 7.80 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-6'), 7.68 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, H-5'), 6.58 (2H, s, H-1').

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 191.2 (C-2'), 146.9 (C-4), 146.8 (C-2), 135.2 (C-6'), 134.0 (C-3'), 129.6 (C-5'), 128.8 (C-4'), 128.3 (C-3), 66.7 (C-1').

#### Bromuro de 1-[2-(4-metoxifenil)-2-oxo etinil]piridinio (57b).

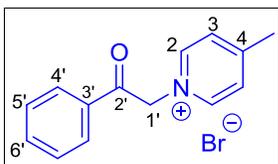


Sólido blanco, p. f. 201-202 °C. %R: 89.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 9.14 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, H-2), 8.75 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 8.30 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-4'), 8.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3), 7.19 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-5'), 6.64 (2H, s, H-1'), 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 189.5 (C-2'), 164.7 (C-4), 146.8 (C-6'), 146.7 (C-2), 131.3 (C-3), 128.2 (C-4'), 126.8 (C-3'), 114.9 (C-5'), 66.4 (C-1'), 56.4 (OCH<sub>3</sub>).

#### Bromuro de 1-[2-(4-metilfenil)-2-oxo etinil]piridinio (57c).



Sólido blanco, p. f. 226-227 °C, 94%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 9.10 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, H-2), 8.75 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 8.30 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-4'), 7.98 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-3), 7.47 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.60 (2H,

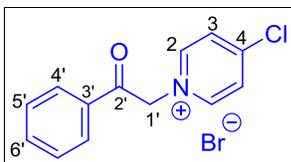
<sup>118</sup> Allgäuer, D. S.; Mayer, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15216-15224.

s, H-1'), 2.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 190.7 (C-2'), 146.8 (C-4), 146.7 (C-2), 145.9 (C-3'), 131.5 (C-6'), 130.1 (C-3), 128.9 (C-4'), 128.3 (C-5'), 66.6 (C-1'), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

**Bromuro de 1-[2-(4-clorofenil)-2-oxo etinil]piridinio (57d).**

Sólido amarillo pálido, p. f. 255-258 °C, 90%.

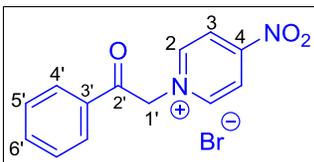


**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9.08 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H-2), 8.76 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 8.31 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-4'), 8.10 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3), 7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.60 (2H, s, H-1').

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 190.4 (C-2'), 147.0 (C-6'), 146.8 (C-2), 140.0 (C-4), 132.8 (C-3'), 130.7 (C-3), 129.8 (C-5'), 128.3 (C-4'), 66.7 (C-1').

**Bromuro de 1-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo etinil]piridinio (57e).**

Sólido blanco, p. f. 212-213 °C, 86%.

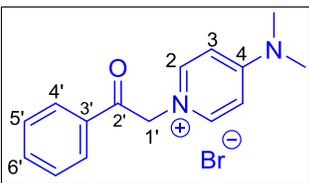


**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9.10 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H-2), 8.78 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 8.49 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-4'), 8.34-8.31 (4H, m, H-3, H-5'), 6.66 (2H, s, H-1').

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 190.6 (C-2'), 151.1 (C-4), 147.1 (C-6'), 146.8 (C-2), 138.7 (C-3'), 130.3 (C-3), 128.4 (C-5'), 124.7 (C-4'), 67.0 (C-1').

**Bromuro de 4-(dimetilamino)-1-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo etinil]piridinio (57f).**

Sólido blanco, p. f. 209-210 °C, 80%.



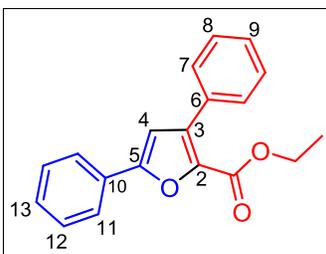
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8.29 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-2), 8.05 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.75 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-6'), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, H-4'), 7.15 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 6.12 (2H, s, H-1'), 3.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 192.4 (C-2'), 156.0 (C-4), 143.2 (C-2), 134.3 (C-6'), 133.8 (C-3'), 129.0 (C-4'), 128.1 (C-5'), 107.4 (C-3), 62.4 (C-1'), 39.8 (CH<sub>3</sub>).

### 11.7. Procedimiento general para la síntesis de furanos 59a-k, piranonas 60a-k y complejo metálico 61a,b.

Se adicionó 1.0 equiv. de sal de piridina **57**, con 1.0 equiv. de TEA y 1.2 equiv. del complejo de etinilcarbeno de Fischer **39** haciendo una mezcla de reacción en 20 mL de THF a temperatura ambiente por toda la noche. El progreso de la reacción fue por c.c.f. (hexano/EtOAc 8:2). El crudo de reacción se purificó a través de columna cromatográfica con sílica gel (MN Kieselgel 60, malla 230-400). Como eluyente se usó una mezcla de Hx:AcOEt.

#### 3,5-Difenil furano-2-carboxilato de etilo (59a).



Sólido color paja, p. f. 92-93 °C, 20%.

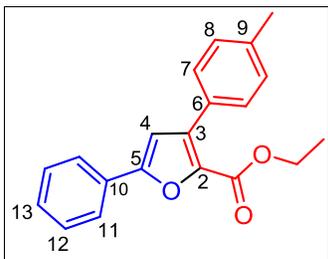
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.81 (2H, s, H-11), 7.61 (2H, s, H-12), 7.42-7.38 (6H, m, H-7, H-8, H-9, H-13), 6.84 (1H, s, H-4), 4.33 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 159.2 (CO), 155.9 (C-5), 138.2 (C-2), 136.4 (C-10), 132.2 (C-6), 129.4 (C-3), 129.3 (C-12), 129.0 (C-13), 128.8 (C-8), 128.3 (C-9), 128.0 (C-7), 124.9 (C-11), 109.4 (C-4), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES<sup>+</sup>):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>: 293.1177; encontrado: 293.1176.

**IR (KBr):** ν máx. 1706, 1450, 1404, 1291, 1189, 760, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-Feni-3-(4-metilfenil) furano-2-carboxilato de etilo (59b).



Sólido blanco, p. f. 108-109 °C, 23%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.82 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H-11), 7.53 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-7), 7.44 (2H, s, H-12), 7.36 (1H, s, H-13), 7.24 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 6.84 (1H, s, H-4), 4.34 (2H, d, *J* = 5.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

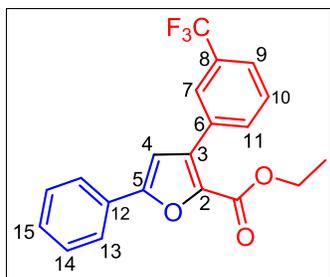
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 159.3 (CO), 155.7 (C-5), 138.2 (C-9), 138.0 (C-6), 136.5 (C-2), 129.4 (C-10), 129.2 (C-7), 129.1 (C-3), 129.0 (C-13), 128.8 (C-12), 128.7 (C-8),

124.9 (C-11), 109.4 (C-4), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 307.1334; encontrado: 307.1345.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1702, 1286, 1267, 1175, 1175, 1107, 775, 694 cm<sup>-1</sup>.

### 5-Feni-3-(3-trifluorometilfenil) furano-2-carboxilato de etilo (59e).



Sólido café, p. f. 99-100 °C, 10%.

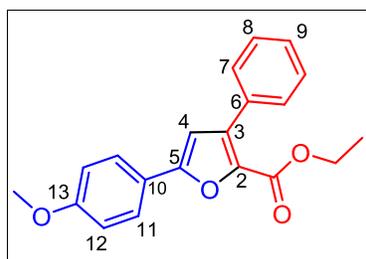
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.88 (1H, s, H-7), 7.84-7.82 (2H, m, H-13), 7.80 (1H, s, H-11), 7.65 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-9), 7.56 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-10), 7.46 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-14), 7.40 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-15), 6.86 (1H, s, H-4), 4.33 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 159.0 (CO), 156.4 (C-5), 138.6 (C-2), 134.7 (C-3), 133.1 (C-6), 132.7 (C-11), 129.3 (C-15), 129.1 (C-12), 128.9 (C-14), 128.5 (C-10), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, C-7), 125.0-124.9 (C-13, C-9), 124.5 (*J* = 61.2 Hz, C-8), 123.0 (*J* = 485.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 109.0 (C-4), 61.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 361.1051; encontrado: 361.1004.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1708, 1478, 1416, 1290, 1180, 1095, 758, 697 cm<sup>-1</sup>.

### 3-Feni-5-(4-metoxifenil) furano-2-carboxilato de etilo (59f).



Líquido amarillo, 12%.

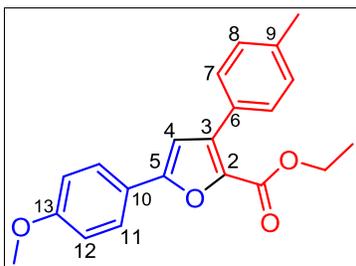
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.76 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-11), 7.61 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-8), 7.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-7, H-9), 6.97 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-12), 6.72 (1H, s, H-4), 4.32 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 160.4 (C-13), 159.3 (CO), 156.1 (C-5), 137.7 (C-2), 132.4 (C-3), 129.4 (C-8), 128.6 (C-6), 128.2 (C-9), 128.0 (C-7), 126.5 (C-11), 122.4 (C-10), 114.3 (C-12), 108.0 (C-4), 60.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 323.1283; encontrado: 323.1280.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1710, 1613, 1499, 1486, 1270, 1255, 1175, 1117, 835, 760, 696 cm<sup>-1</sup>.

### 3-(4-Metilfenil)-5-(4-metoxifenil) furano-2-carboxilato de etilo (59g).



Sólido café, p. f. 98-99 °C, 17%.

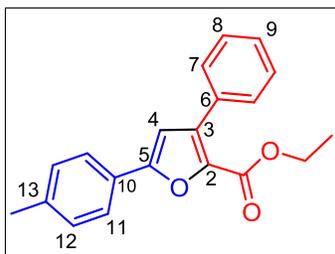
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.75 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-11), 7.52 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.23 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 6.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-12), 6.71 (1H, s, H-4), 4.33 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 160.5 (C-13), 159.5 (CO), 156.1 (C-5), 138.3 (C-9), 137.6 (C-3), 136.9 (C-2), 129.5 (C-6), 129.4 (C-7), 128.8 (C-8), 126.6 (C-11), 122.6 (C-10), 114.4 (C-12), 108.2 (C-4), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 337.1440; encontrado: 337.1440.

**IR (KBr):** ν máx. 1705, 1488, 1250, 1172, 1106, 1023, 795 cm<sup>-1</sup>.

### 3-Fenil-5-(4-metilfenil) furano-2-carboxilato de etilo (59h).



Sólido color paja, p. f. 108-109 °C, 10%.

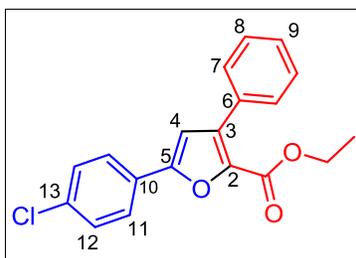
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.72 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H-11), 7.61 (2H, s, H-7), 7.42-7.41 (3H, s, H-8, H-9), 7.26 (2H, s, H-12), 6.80 (1H, s, H-4), 4.32 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 159.3 (CO), 156.2 (C-5), 139.2 (C-13), 137.8 (C-2), 136.5 (C-3), 132.3 (C-6), 129.5 (C-12), 129.3 (C-7), 128.2 (C-9), 128.0 (C-8), 126.7 (C-10), 124.9 (C-11), 108.8 (C-4), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 307.1334; encontrado: 307.1345.

**IR (KBr):** ν máx. 1709, 1486, 1291, 1179, 804, 757, 698 cm<sup>-1</sup>.

### 5-(4-Clorofenil)-3-fenil furano-2-carboxilato de etilo (59k).



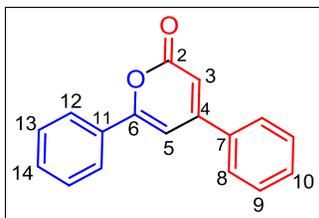
Sólido color café claro, p. f. 91-92, 20%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.76 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-11), 7.61 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-12), 7.44-7.40 (5H, m, H-7, H-8, H-9), 6.84 (1H, s, H-4), 4.33 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 159.1 (CO), 154.7 (C-5), 138.5 (C-13), 136.4 (C-2), 135.0 (C-6), 132.0 (C-3), 129.3 (C-12), 129.2 (C-8), 128.4 (C-9), 128.0 (C-7), 127.9 (C-10), 126.2 (C-11), 109.8 (C-4), 60.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>: 327.0788; encontrado: 327.0742.

#### 4,6-Difenil-2H-piran-2-ona (60a).



Sólido blanco, p. f. 140-141 °C, 35%.

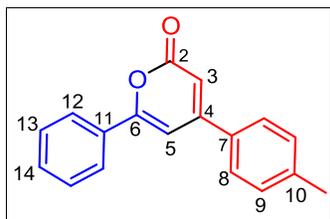
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.90 (2H, s, H-12), 7.65 (2H, s, H-13), 7.52 (3H, s, H-9, H-10), 7.48 (3H, s, H-8, H-14), 6.97 (1H, s, H-5), 6.47 (1H, s, H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.7 (C-2), 160.4 (C-6), 155.6 (C-11), 136.1 (C-7), 131.5 (C-4), 130.9 (C-14), 130.7 (C-10), 129.3 (C-9), 129.0 (C-8), 126.7 (C-13), 125.8 (C-12), 109.3 (C-3), 101.4 (C-5).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 249.0915; encontrado: 249.0916.

**IR (KBr):** ν máx. 1706, 1536, 764, 688 cm<sup>-1</sup>.

#### 6-Fenil-4-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (60b).



Sólido café claro, p. f. 114-115 °C, 39%.

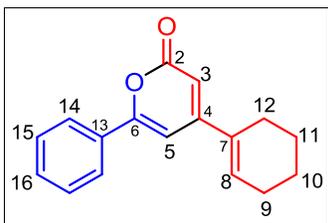
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.79 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-12), 7.64 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H-13), 7.51-7.50 (3H, m, H-8, H-14), 7.28 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-9), 6.92 (1H, s, H-5), 6.44 (1H, s, H-3), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.7 (C-2), 160.6 (C-6), 155.7 (C-4), 141.4 (C-10), 136.2 (C-7), 130.6 (C-14), 129.7 (C-9), 129.3 (C-8), 128.8 (C-11), 126.7 (C-13), 125.7 (C-12), 108.8 (C-3), 100.8 (C-5), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 263.1072; encontrado: 263.1038.

**IR (KBr):** ν máx. 1698, 1626, 1539, 1510, 1080, 839, 821, 781 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(1-Ciclohexenil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (60c).



Sólido café oscuro, p. f. 95-96 °C, 30%.

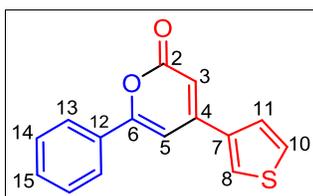
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.84-7.83 (2H, m, H-14), 7.45-7.44 (3H, m, H-15, H-16), 6.82 (1H, s, H-5), 6.58 (1H, s, H-8), 6.16 (1H, s, H-3), 2.32-2.30 (4H, m, H-9, H-12), 1.81-1.76 (2H, m, H-11), 1.70-1.66 (2H, m, H-10).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 163.4 (C-2), 158.8 (C-6), 155.4 (C-4), 133.3 (C-7), 132.9 (C-8), 131.0 (C-13), 130.5 (C-16), 128.8 (C-15), 125.6 (C-14), 106.7 (C-3), 99.2 (C-5), 26.3 (C-9), 25.7 (C-12), 22.4 (C-11), 21.6 (C-10).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 253.1228; encontrado: 253.1195.

**IR (KBr):** ν máx. 2934, 1700, 1634, 1536, 765, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 6-Fenil-4-(3-tienil)-2H-piran-2-ona (60d).



Sólido café, p. f. 159-160 °C, 40%.

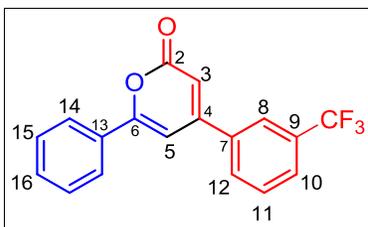
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.91-7.89 (2H, m, H-13), 7.79-7.79 (1H, m, H-8), 7.49-7.48 (4H, m, H-11, H-14, H-15), 7.44-7.43 (1H, m, H-10), 6.95 (1H, s, H-5), 6.47 (1H, s, H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.9 (C-2), 160.5 (C-6), 149.3 (C-12), 137.6 (C-7), 131.6 (C-4), 131.0 (C-15), 129.0 (C-14), 127.7 (C-11), 125.8 (C-8), 125.8 (C-13), 125.5 (C-10), 107.8 (C-3), 100.8 (C-5).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S: 255.0480; encontrado: 255.0483.

**IR (KBr):** ν máx. 1691, 1630, 1550, 803, 762, 674 cm<sup>-1</sup>.

#### 6-Fenil-4-(3-trifluorometilfenil)-2H-piran-2-ona (60e).

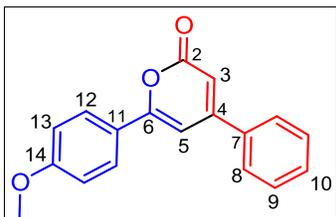


Aceite amarillo, 33%.

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317.0789; encontrado: 317.0747.

**IR (KBr):** ν máx. 1711, 1332, 1168, 1128, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Fenil-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-ona (60f).



Sólido amarillo, p. f. 133-134 °C, 40%.

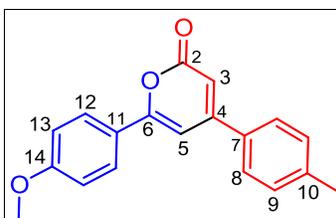
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.84 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-12), 7.64-7.62 (2H, m, H-9), 7.50-7.49 (3H, m, H-8, H-10), 6.97 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-13), 6.84 (1H, s, H-5), 6.39 (1H, s, H-3), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.8 (C-2), 161.9 (C-14), 160.5 (C-6), 155.9 (C-7), 136.3 (C-4), 130.6 (C-10), 129.2 (C-8), 127.4 (C-12), 126.7 (C-9), 124.1 (C-11), 114.4 (C-13), 108.1 (C-3), 99.9 (C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: 279.1021; encontrado: 279.0982.

**IR (KBr):** ν máx. 1719, 1608, 1509, 1259, 1181, 758, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(4-Metilfenil)-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-ona (60g).



Sólido amarillo, p. f. 85-86 °C, 45%.

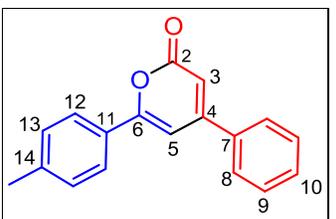
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.85 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-12), 7.55 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-8), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-9), 6.98 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-13), 6.85 (1H, s, H-5), 6.40 (1H, s, H-3), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 163.1 (C-2), 161.8 (C-14), 160.4 (C-6), 155.7 (C-4), 144.1 (C-10), 133.3 (C-7), 129.9 (C-9), 127.5 (C-12), 126.6 (C-8), 124.2 (C-11), 114.4 (C-13), 107.5 (C-3), 99.9 (C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 293.1177; encontrado: 293.1173.

**IR (KBr):** ν máx. 1706, 1691, 1621, 1605, 1506, 1253, 1184, 835, 818 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-Fenil-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (60h).



Sólido amarillo, p. f. 114-115 °C, 43%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.79 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-12), 7.65-7.63 (2H, m, H-9), 7.51-7.50 (3H, m, H-8, H-10), 7.28 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-13), 6.92 (1H, s, H-5), 6.44 (1H, s, H-3), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

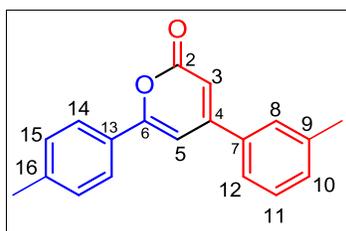
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.8 (C-2), 160.7 (C-14), 155.7 (C-7), 141.5 (C-6),

136.2 (C-4), 130.6 (C-10), 129.7 (C-13), 129.2 (C-8), 128.8 (C-11), 126.7 (C-9), 125.7 (C-12), 108.8 (C-3), 100.7 (C-5), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 263.1072; encontrado: 263.1038.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1698, 1626, 1539, 1510, 1080, 839, 821, 781 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(3-Metilfenil)-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (60i).



Cristales color paja, p. f. 112-113 °C, 38%.

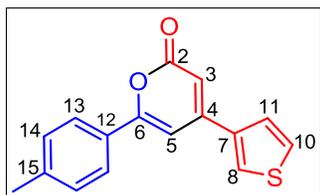
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 7.80 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz, H-14), 7.44-7.39 (3H, m, H-8, H-10, H-12), 7.33 (1H, s, H-11), 7.28 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz, H-15), 6.92 (1H, s, H-5), 6.43 (1H, s, H-3), 2.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 162.9 (C-2), 160.5 (C-6), 155.9 (C-7), 141.4 (C-16), 139.0 (C-9), 136.2 (C-4), 131.4 (C-11), 129.7 (C-15), 129.1 (C-10), 128.8 (C-13), 127.4 (C-8), 125.7 (C-14), 124.0 (C-12), 108.7 (C-3), 100.9 (C-5), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 277.1228; encontrado: 277.1236.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1698, 1626, 1539, 1510, 839, 821, 781 cm<sup>-1</sup>.

#### 6-(4-Metilfenil)-4-(3-tienil)-2Hpiran-2-ona (60j).



Sólido café, p. f. 186-187 °C, 43%.

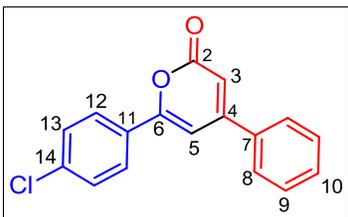
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 7.78 (3H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H-8, H-13), 7.48-7.46 (1H, m, H-11), 7.42 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, H-10), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz, H-14), 6.90 (1H, s, H-5), 6.43 (1H, s, H-3), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 163.1 (C-2), 160.6 (C-6), 149.4 (C-4), 141.5 (C-15), 137.7 (C-7), 129.7 (C-14), 128.8 (C-12), 127.6 (C-11), 125.8 (C-8), 125.7 (C-13), 125.5 (C-10), 107.3 (C-3), 100.2 (C-5), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IES+):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S: 269.0636; encontrado: 269.0614.

**IR (KBr):**  $\nu$  máx. 1693, 1625, 1505, 835, 817, 781 cm<sup>-1</sup>.

### 6-(4-Clorofenil)-4-fenil-2H-piran-2-ona (60k).



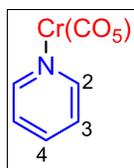
Sólido amarillo, p. f. 175-176 °C, 45%.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-12), 7.64-7.62 (2H, m, H-9), 7.52-7.51 (3H, m, H-8, H-10), 7.44 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-13), 6.95 (1H, s, H-5), 6.46 (1H, s, H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 162.2 (C-2), 159.2 (C-6), 155.5 (C-7), 137.1 (C-14), 135.9 (C-4), 130.8 (C-10), 130.0 (C-11), 129.3 (C-8, C-13), 127.0 (C-12), 126.7 (C-9), 109.5 (C-3), 101.5 (C-5).

**EMAR (IES+):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>: 283.0526; encontrado: 283.0492.

### Pentacarbonil-piridil cromo(0) (61a).

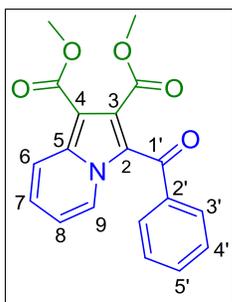


Cristales amarillos, p. f. 94-95 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.59 (2H, dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2H, H-2), 7.71 (1H, tt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H-4), 7.25-7.22 (2H, m, H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 220.7 (CO<sub>trans</sub>), 214.4 (CO<sub>cis</sub>), 155.4 (C-2), 137.2 (C-4), 124.9 (C-3).

### 2-Benzoil-dimetil-indolizina-3,4-dicarboxilato de metilo (63).



Cristales amarillos, p. f. 168-169 °C, 65%.

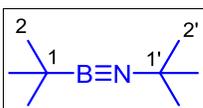
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9.65 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-9), 8.39 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-6), 7.69 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-3'), 7.55 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-7), 7.47 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-4', H-5'), 7.12 (1H, s, H-8), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 186.8 (C-1'), 165.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 163.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 139.6 (C-2'), 138.3 (C-5), 131.9 (C-7), 131.7 (C-3), 128.7 (C-3'), 128.6 (C-9), 128.1 (C-4'), 128.0 (C-5'), 120.9 (C-2), 120.0 (C-6), 116.0 (C-8), 104.0 (C-4), 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 11.8. Procedimiento general para la síntesis de 1,3,2,4-diazadiborotidino 89a-e.

*In situ*, se generó el acetiluro de litio (1.0 equiv.) y se adicionó 1.0 equiv. del dímero o 2.0 equiv. del iminoborano **74** en 15 mL de THF<sub>anh.</sub> se dejó en agitación a temperatura ambiente por toda la noche. El progreso de la reacción fue seguida por RMN de <sup>11</sup>B. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con sílica gel (MN Kieselgel 60, malla 20-230). Como eluyente se usó una mezcla de Hx:AcOEt.

### Ditert-butil iminoborano (**74**).



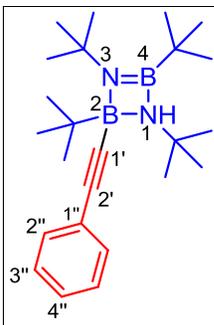
Líquido traslúcido.

RMN <sup>11</sup>B (128 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 5.27

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 1.36 (9H, s, H-2'), 1.08 (9H, s, H-2).

### 2-Fenilacetilil-1H-1,2,3,4-tetra-tert-butil-1,3,2,4-diazadiborotidino (**89a**).

Sólido blanco.



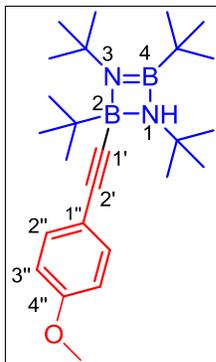
RMN <sup>11</sup>B (128 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 37.5 (B-4), 0.1 (B-2).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 7.28 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H-2''), 7.20-7.16 (2H, m, H-3''), 7.14-7.11 (1H, m, H-4''), 1.96 (1H, s, NH), 1.50 (9H, s, H-1), 1.33 (9H, s, H-3), 1.07 (9H, s, H-4), 0.81 (9H, s, H-2).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 131.3 (C-2'), 130.7 (C-2''), 128.2 (C-3''), 126.9 (C-1''), 126.6 (C-4''), 100.4 (C-1'), 55.7 (C-1), 51.1 (C-3), 33.1 (CH<sub>3</sub>-3), 30.7 (CH<sub>3</sub>-1), 30.0 (CH<sub>3</sub>-4), 29.5 (CH<sub>3</sub>-2).

**2-(4-Metoxifenilacetilil)-1H-1,2,3,4-tetra-*tert*-butil-1,3,2,4-diazadiborotidino (89b).**

Sólido blanco.



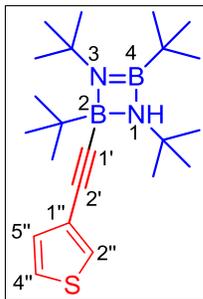
**RMN  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 37.9 (B-4), 0.1 (B-2).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 7.29 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-2''), 6.81 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3''), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (1H, s, NH), 1.57 (9H, s, H-1), 1.40 (9H, s, H-3), 1.14 (9H, s, H-4), 0.87 (9H, s, H-2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 158.3 (C-4''), 132.6 (C-2''), 131.8 (C-2''), 119.2 (C-1''), 113.7 (C-3''), 99.9 (C-1'), 55.5 (C-1), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.4 (C-2), 50.9 (C-3), 33.0 ( $\text{CH}_3$ -3), 30.6 ( $\text{CH}_3$ -1), 29.9 ( $\text{CH}_3$ -4), 29.4 ( $\text{CH}_3$ -2).

**1,2,3,4-Tetra-*tert*-butil-1H-2-(3-tiofenilacetilil)-1,3,2,4-diazadiborotidino (89c).**

Sólido blanco.

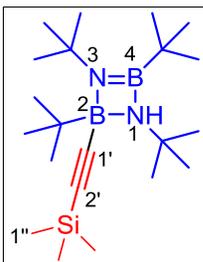


**RMN  $^{11}\text{B}$  (128MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 37.6 (B-4), 0.0 (B-2).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 6.97 (2H, s, H-2'', H-4''), 6.80 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, H-5''), 1.79 (1H, s, NH), 1.33 (9H, s, H-1), 1.15 (9H, s, H-3), 0.90 (9H, s, H-4), 0.62 (9H, s, H-2).

**1,2,3,4-Tetra-*tert*-butil-1H-2-(trimetilsililacetilil)-1,3,2,4-diazadiborotidino (89d).**

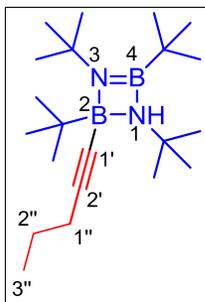
Sólido blanco.



**RMN  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 36.4 (B-4), -1.26 (B-2).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 1.54 (1H, s, NH), 1.50 (45H, s, H-1, H-1'', H-2, H-3, H-4).

**2-(Propilacetilil)-1H-1,2,3,4-tetra-*tert*-butil-1,3,2,4-diazadiborotidino (89e).**



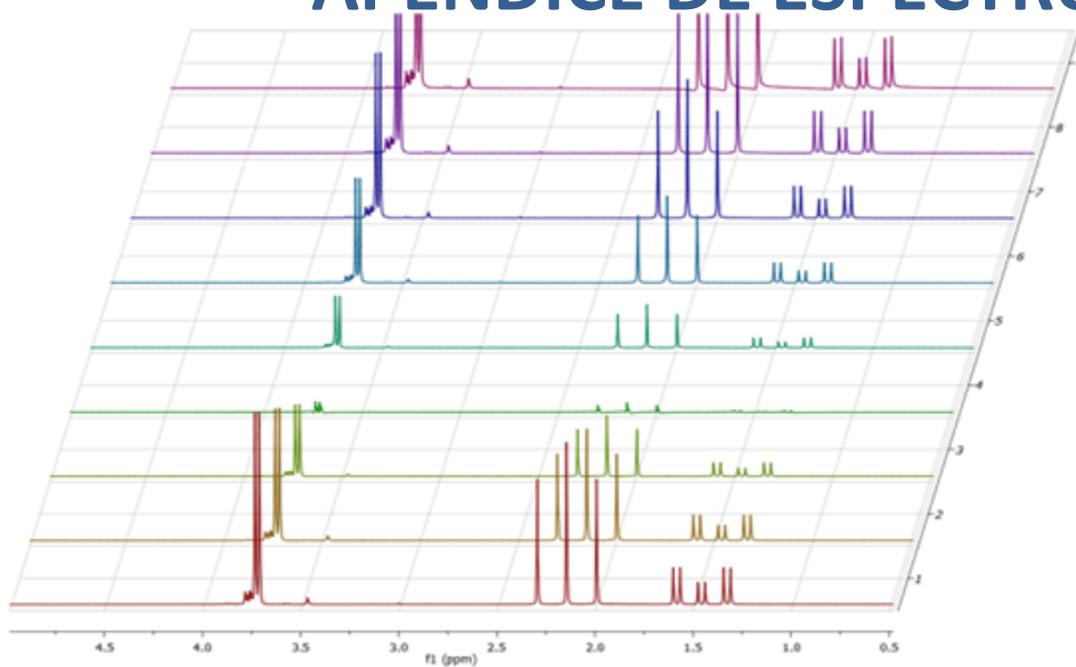
Sólido color paja.

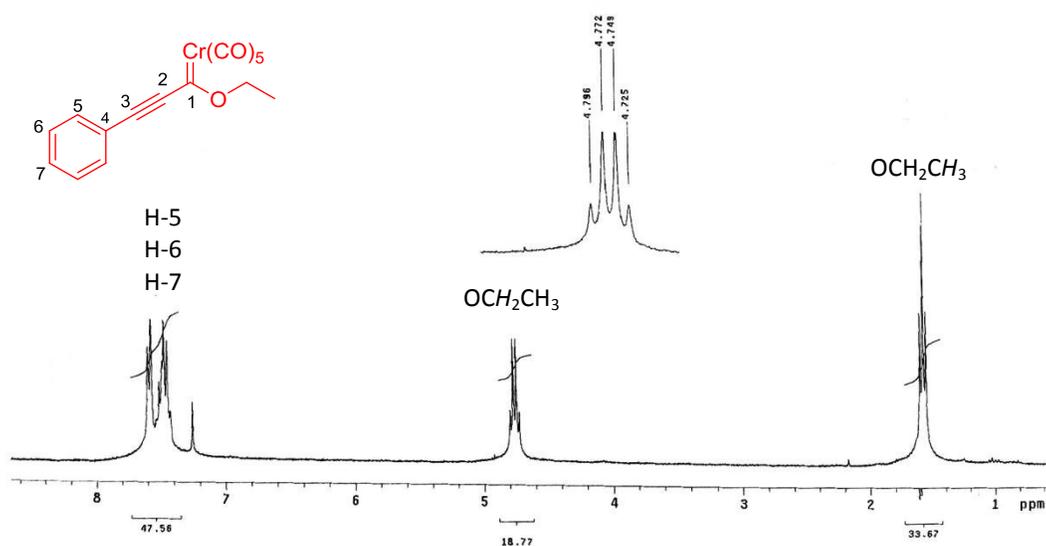
RMN  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 35.7 (B-4), -0.27 (B-2).



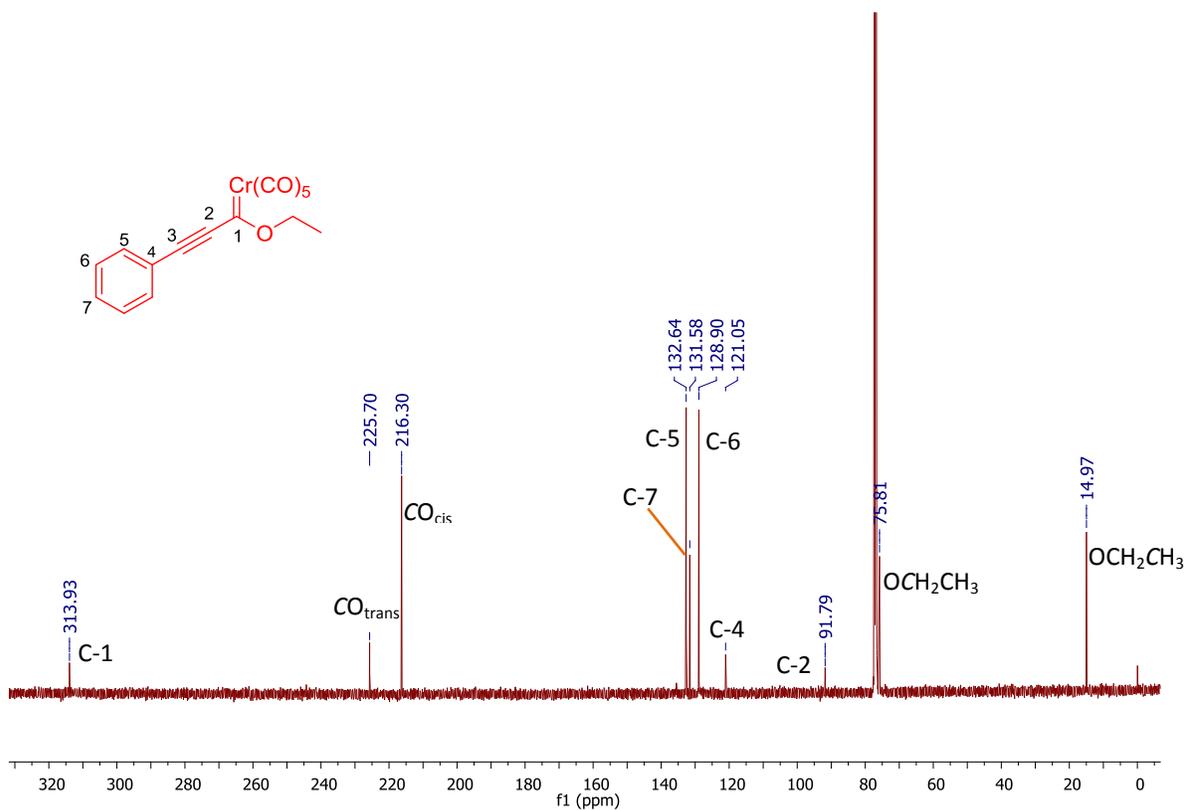
---

# APÉNDICE DE ESPECTROS

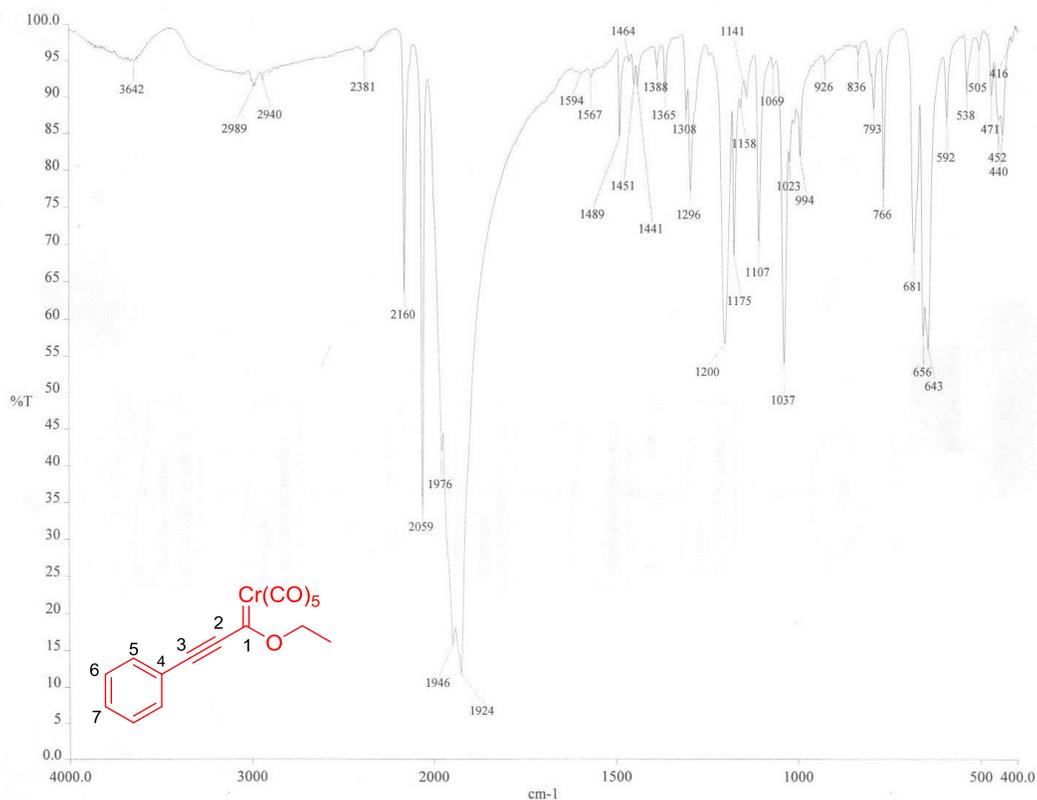




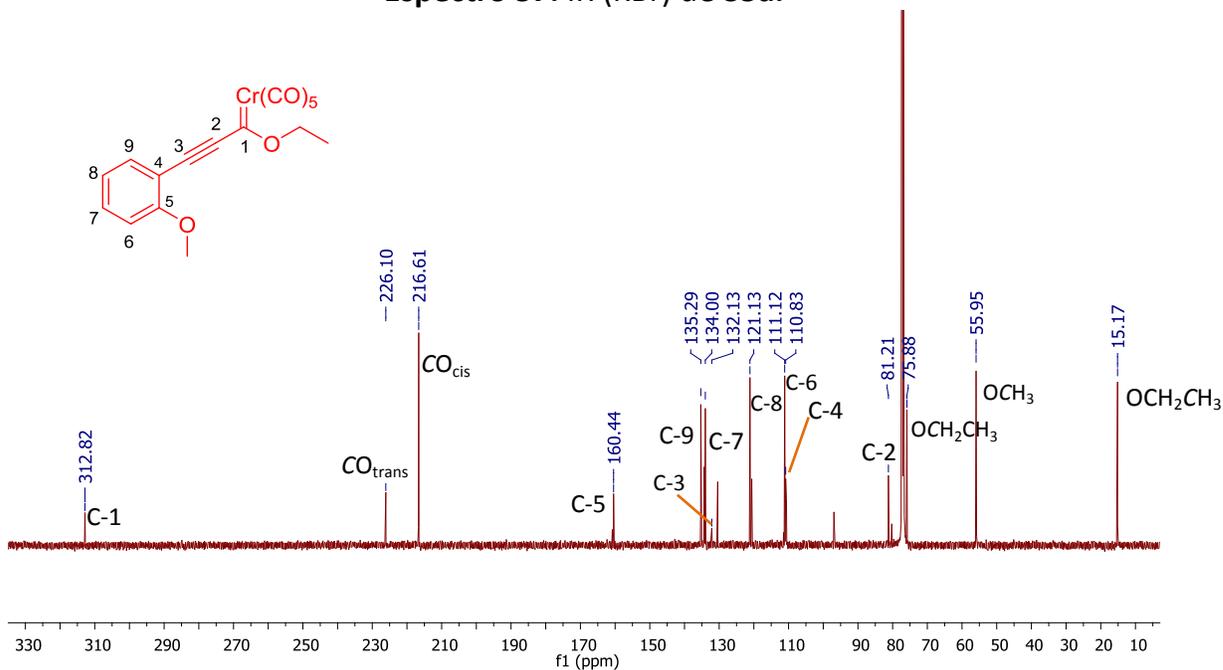
**Espectro 55.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **35a**.



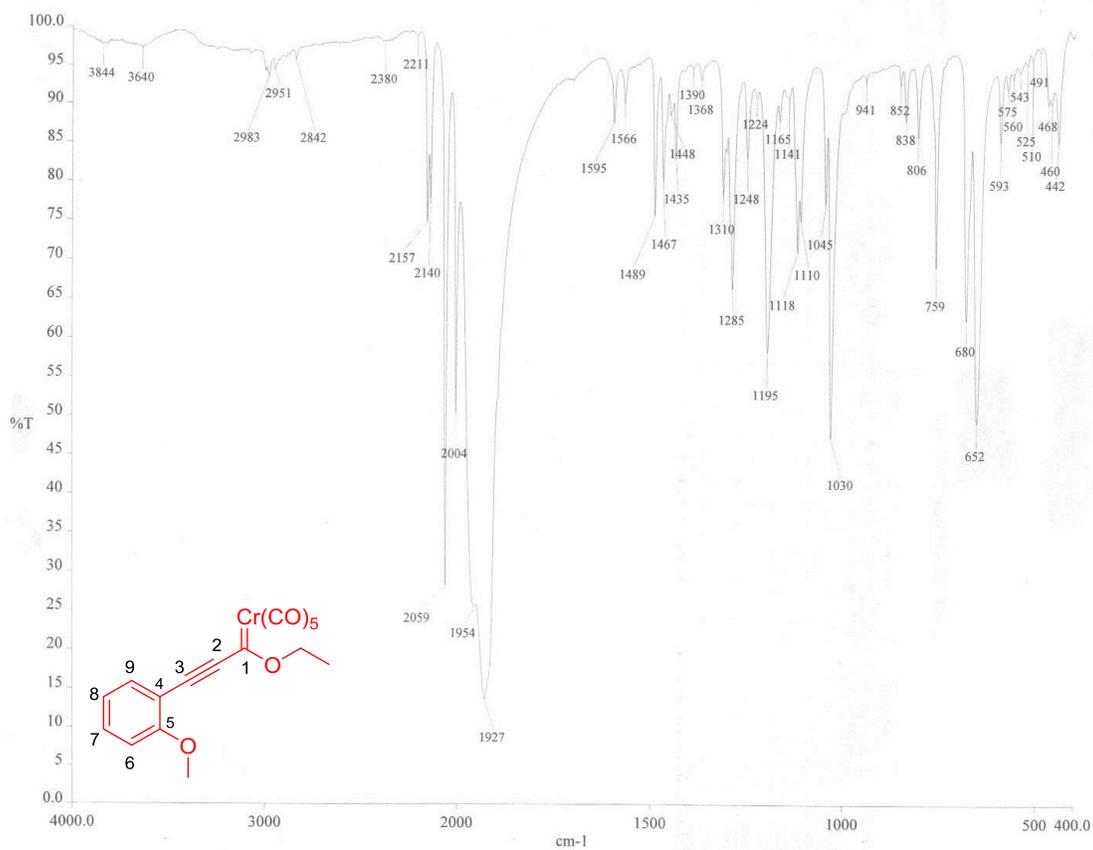
**Espectro 56.** RMN de <sup>13</sup>C (125 Hz, CDCl<sub>3</sub>) de **35a**.



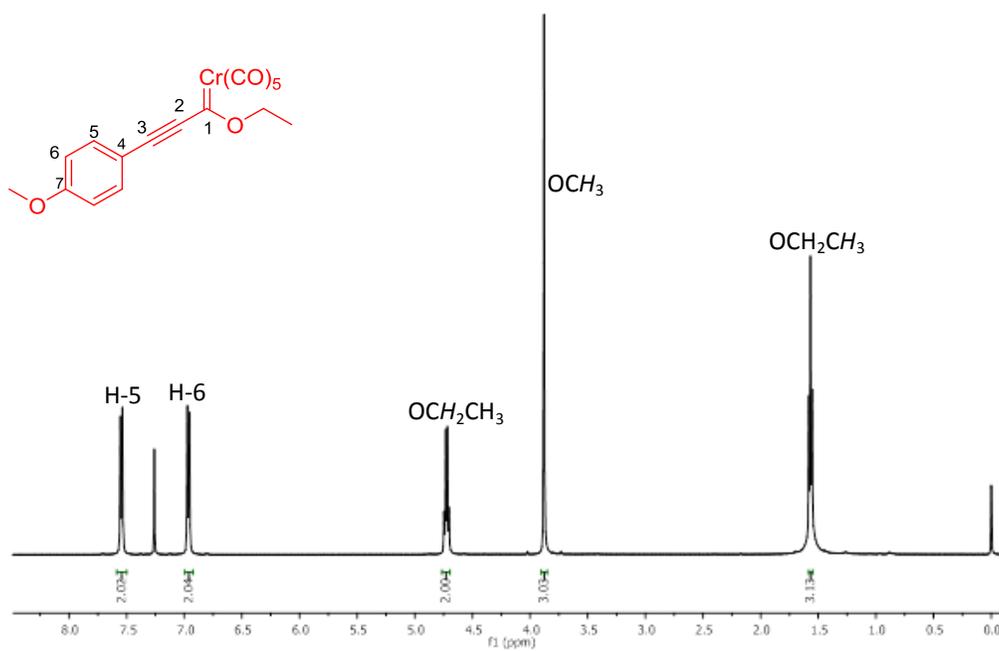
**Espectro 57. IR (KBr) de 35a.**



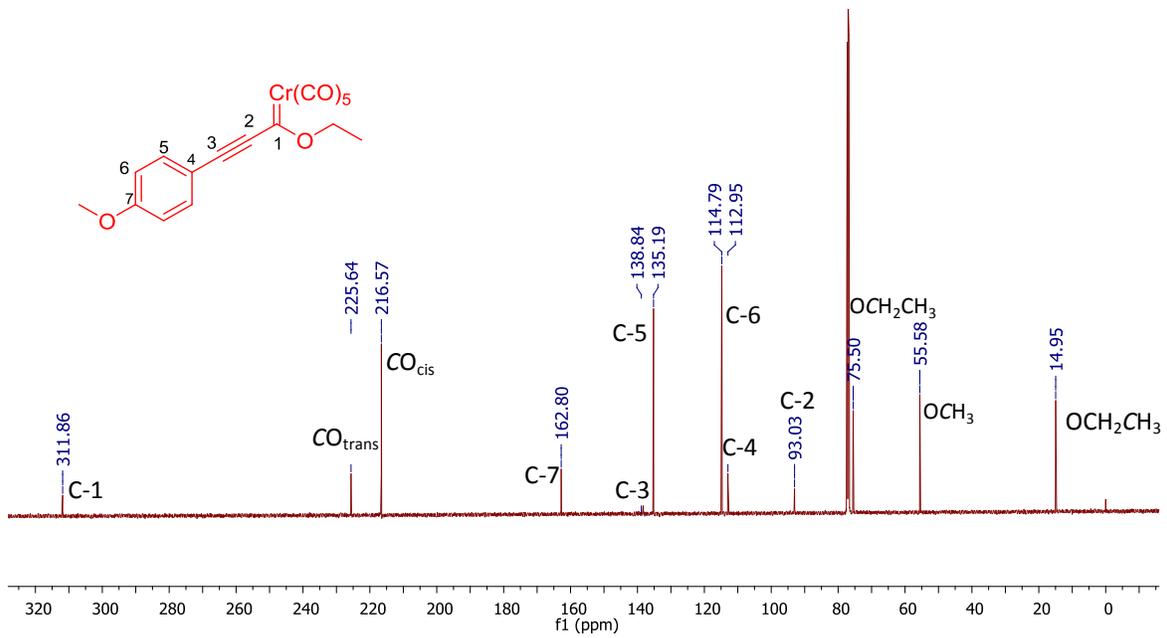
**Espectro 58. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35b.**



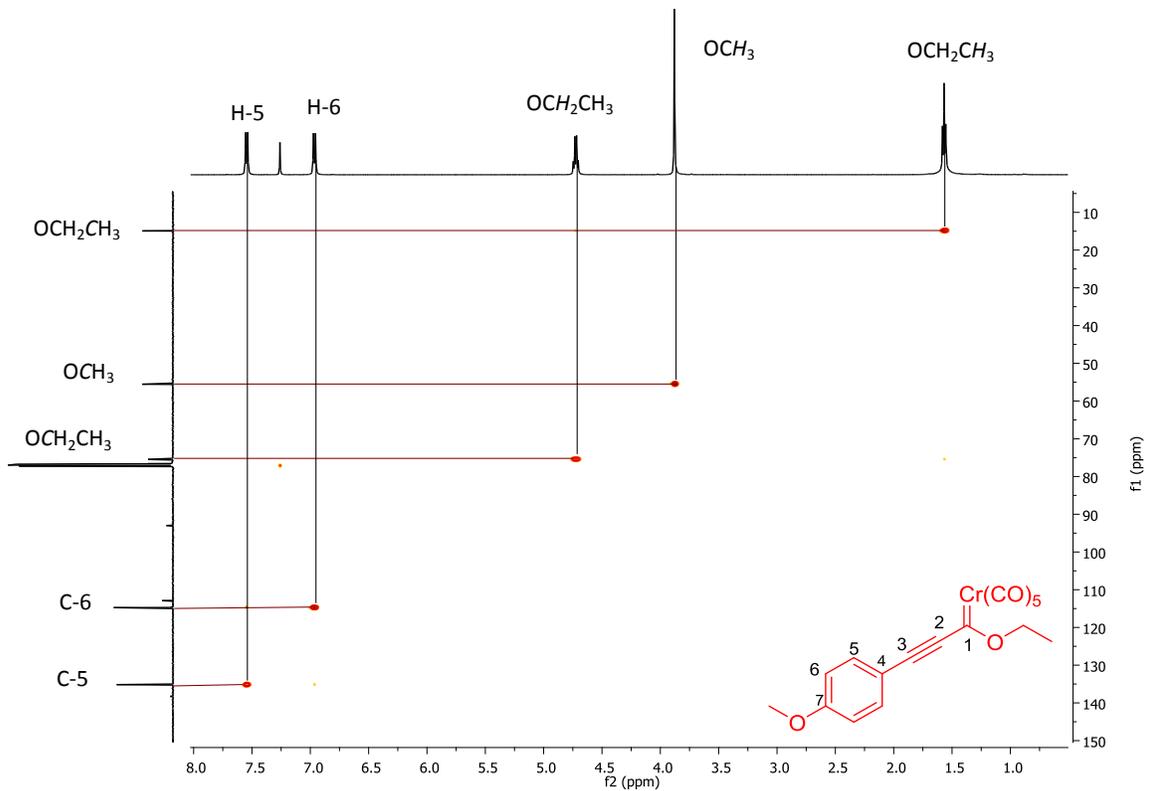
Espectro 59. IR (KBr) de 35b.



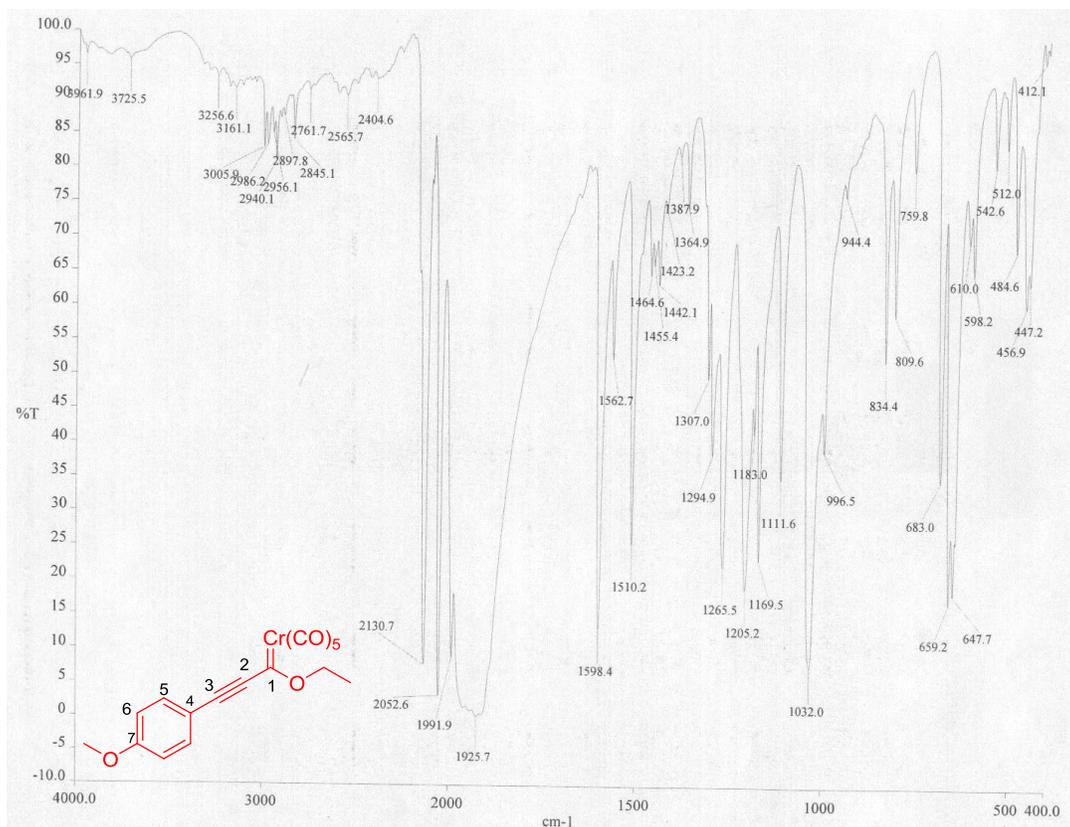
Espectro 60. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 35c.



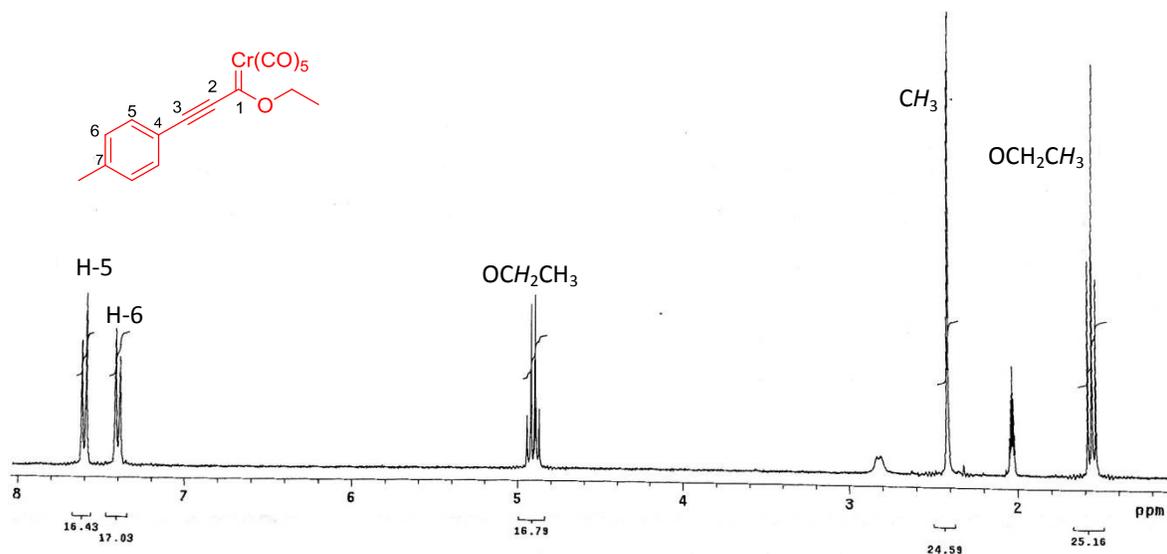
**Espectro 61.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35c**.



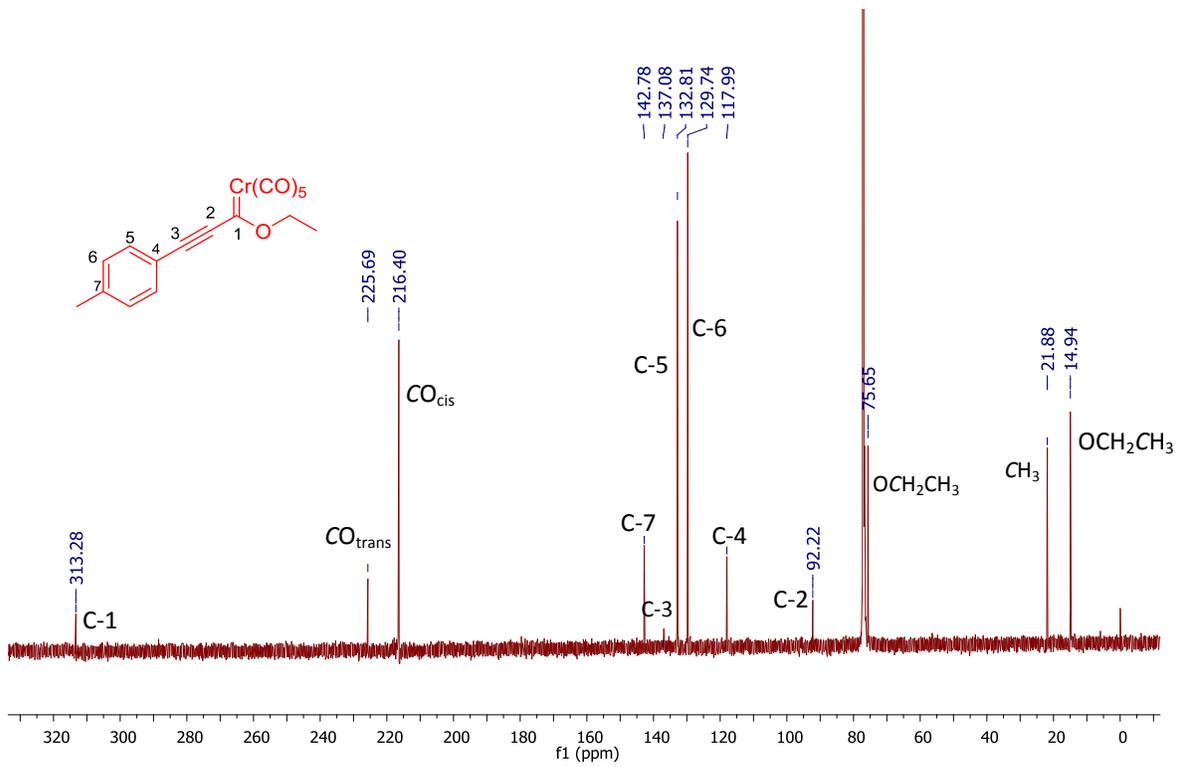
**Espectro 62.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35c**.



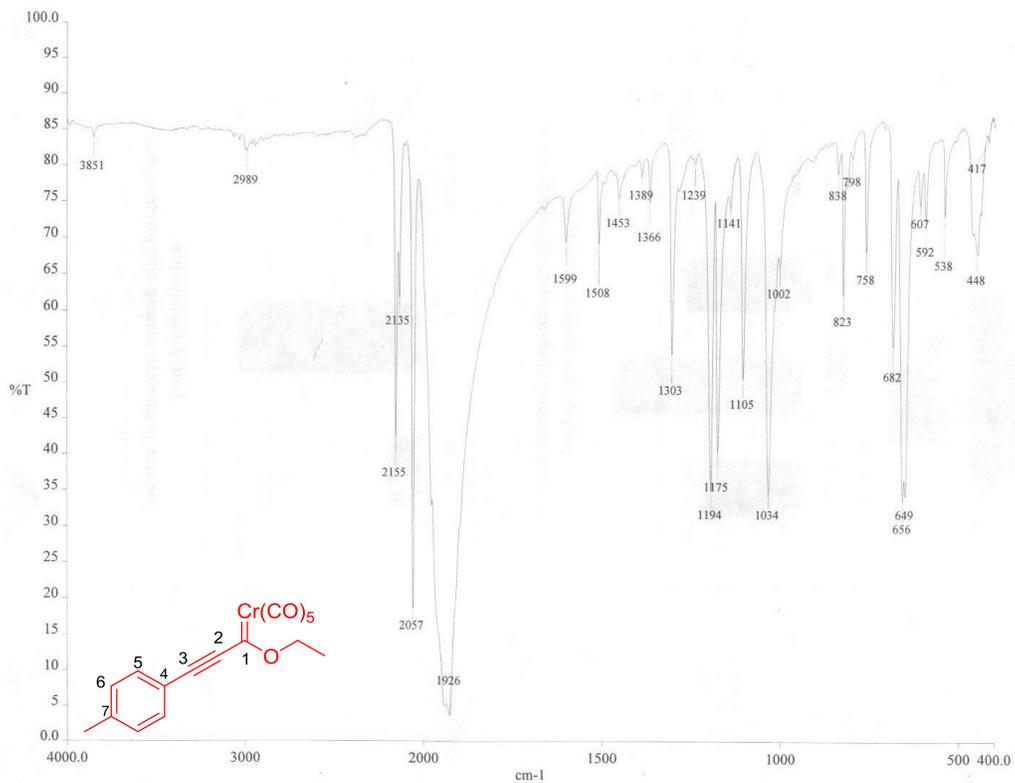
Espectro 63. IR (KBr) de 35c.



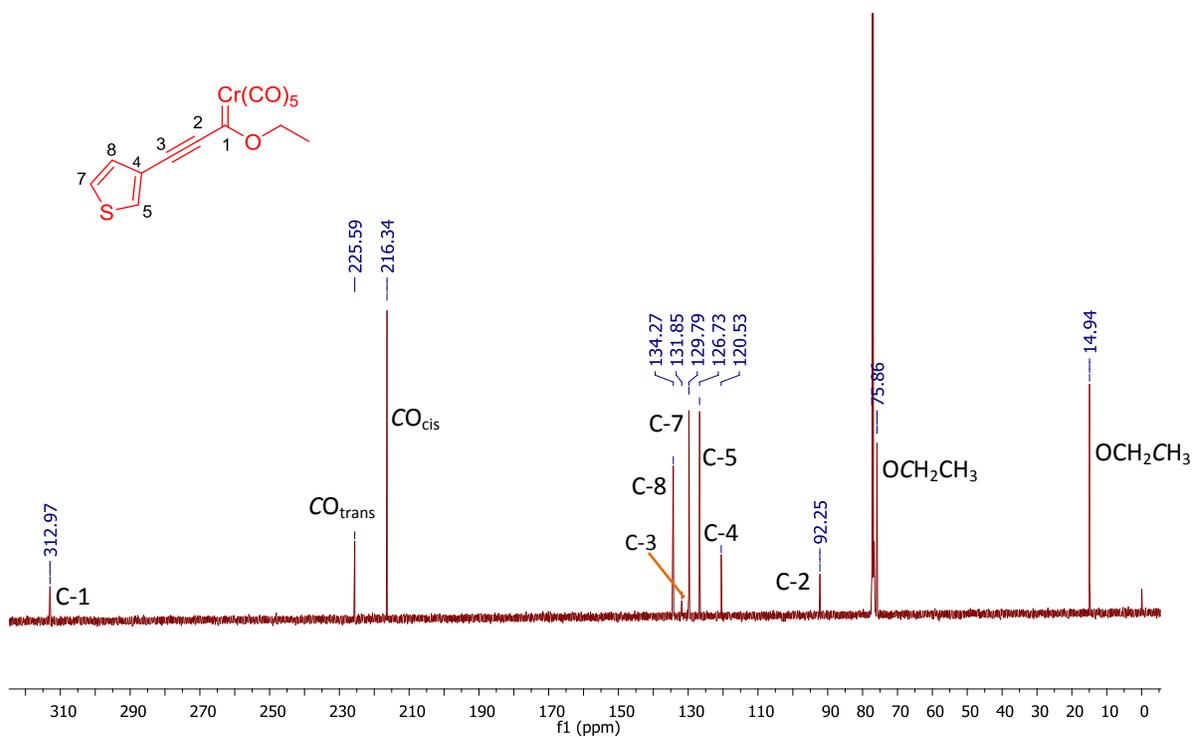
Espectro 64. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35d.



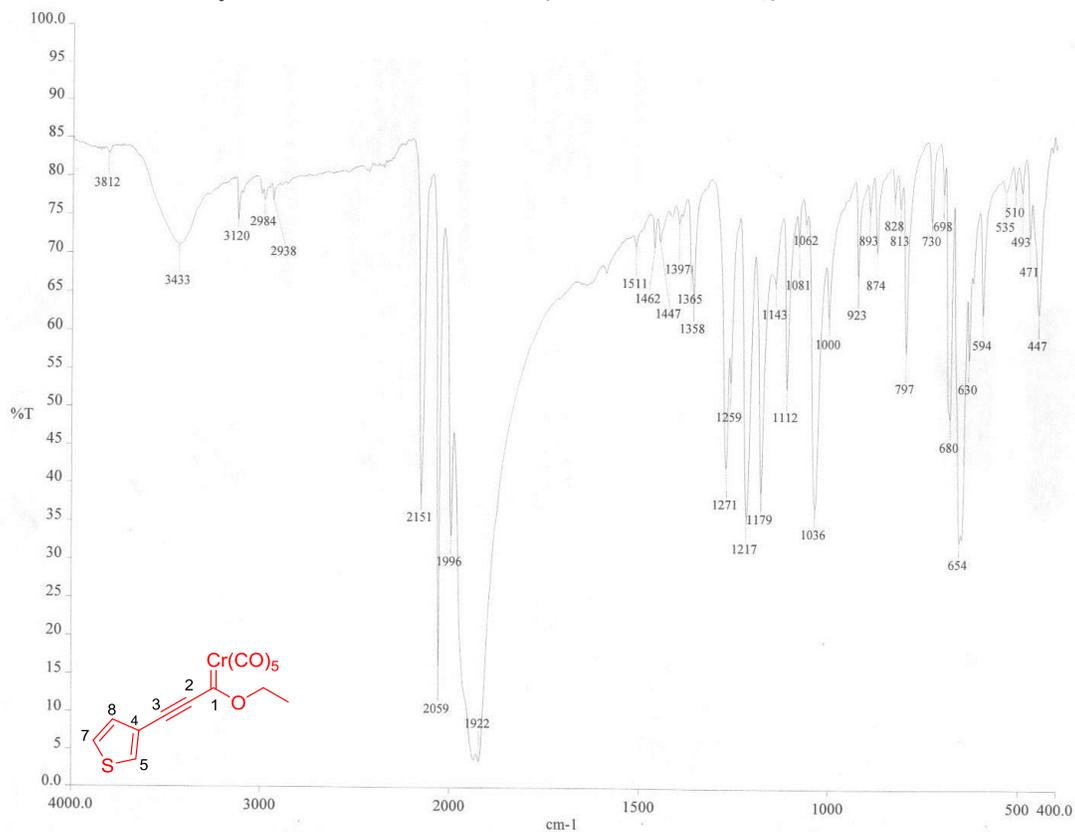
**Espectro 65.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35d.



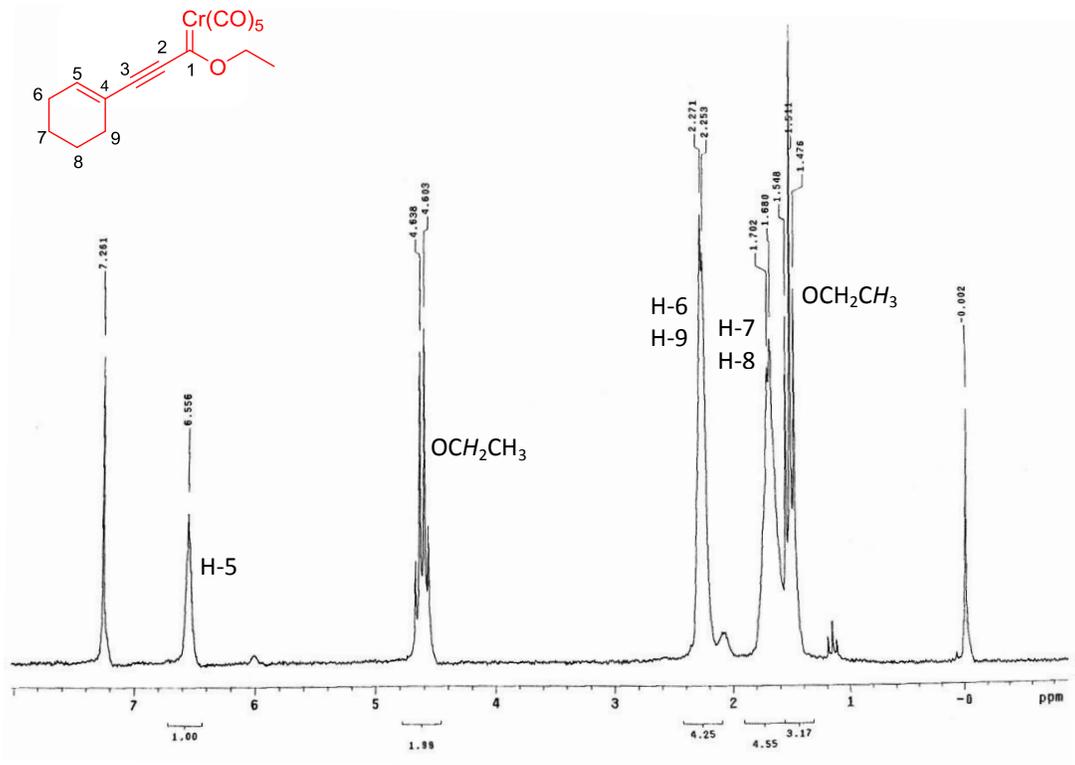
**Espectro 66.** IR (KBr) de 35d.



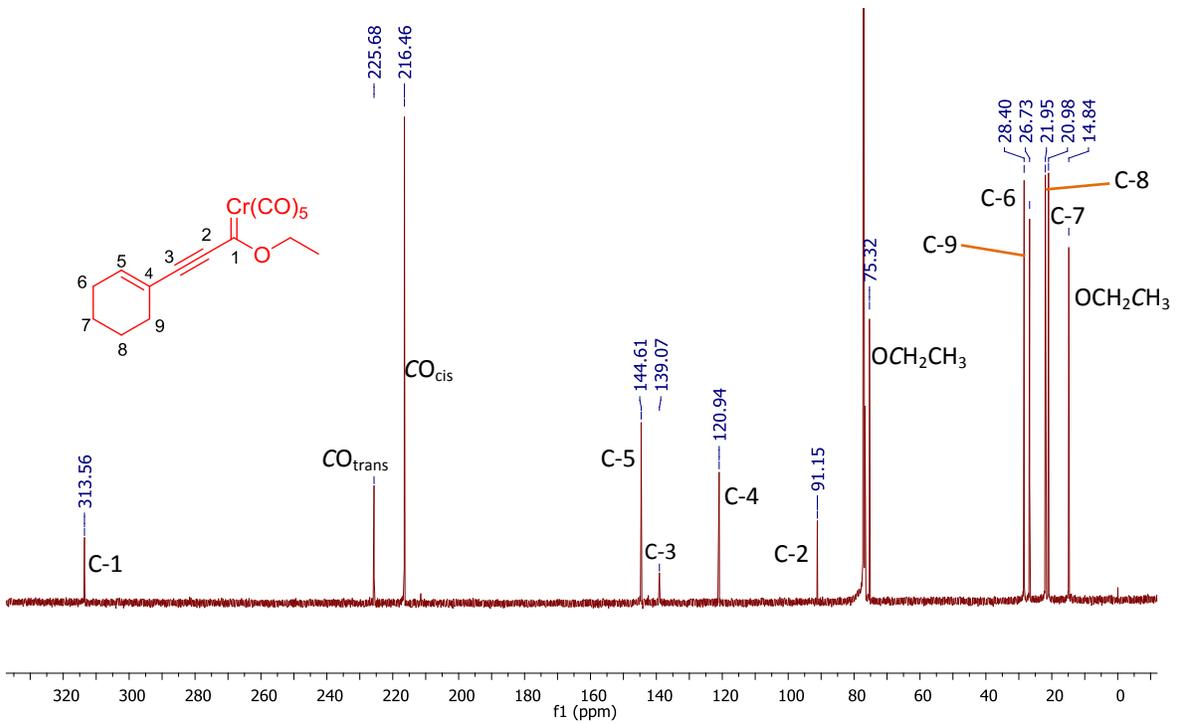
**Espectro 67.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35e.



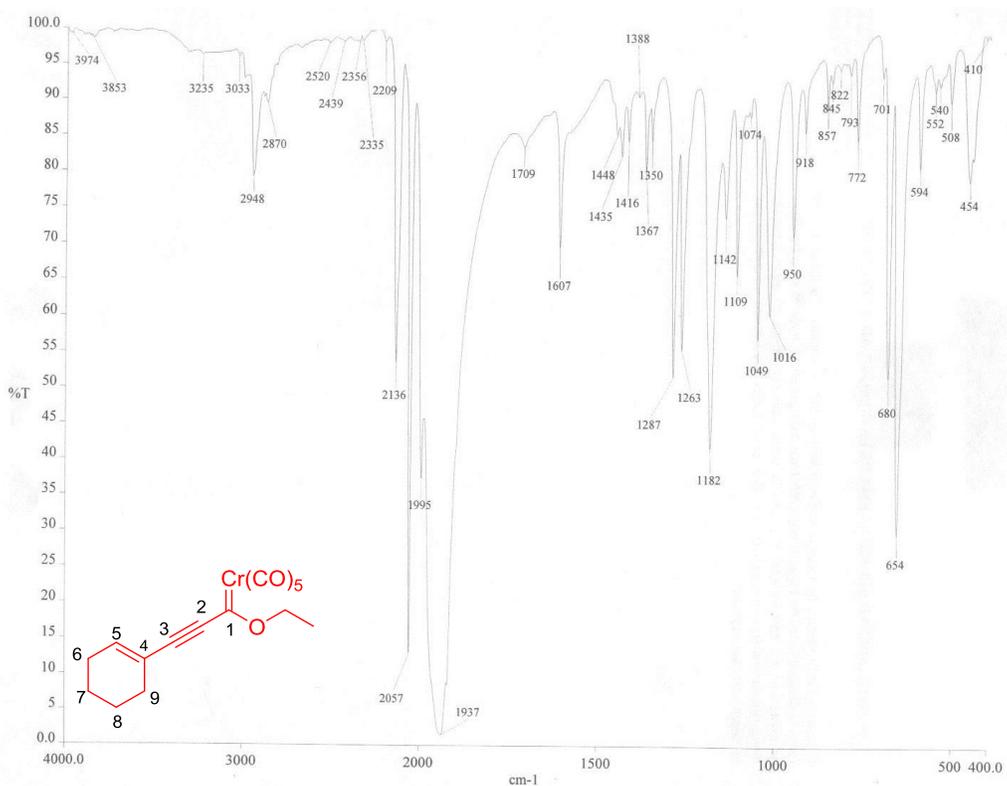
**Espectro 68.** IR (KBr) de 35e.



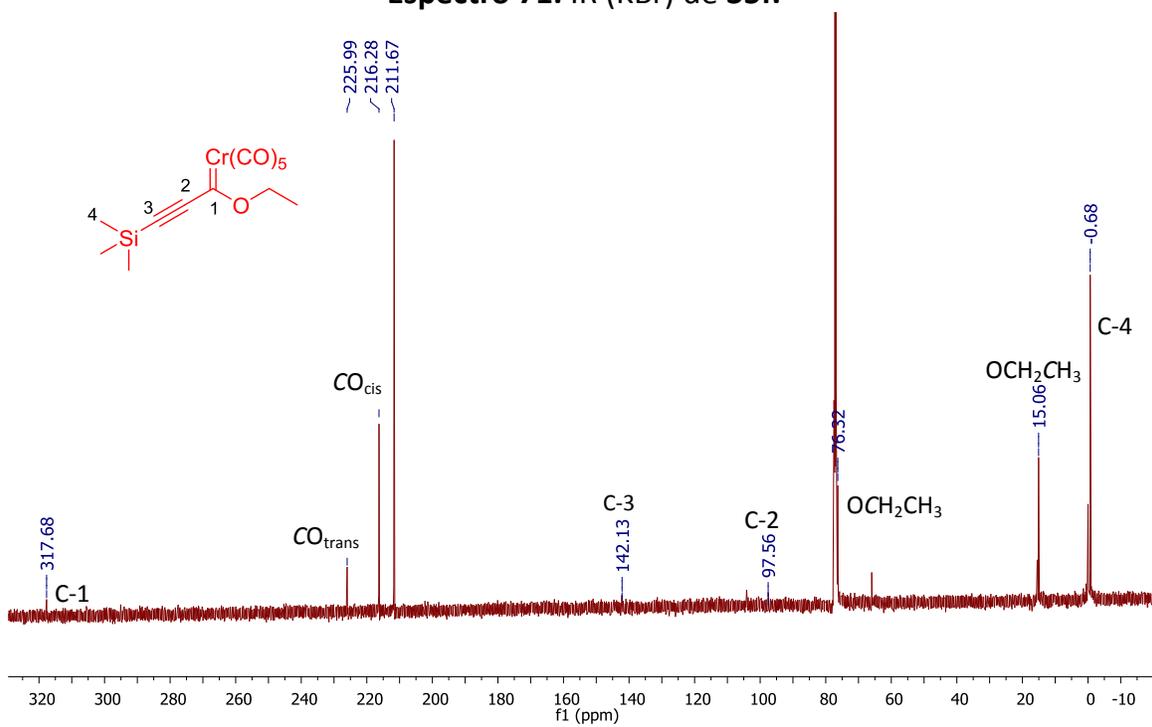
**Espectro 69.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35f**.



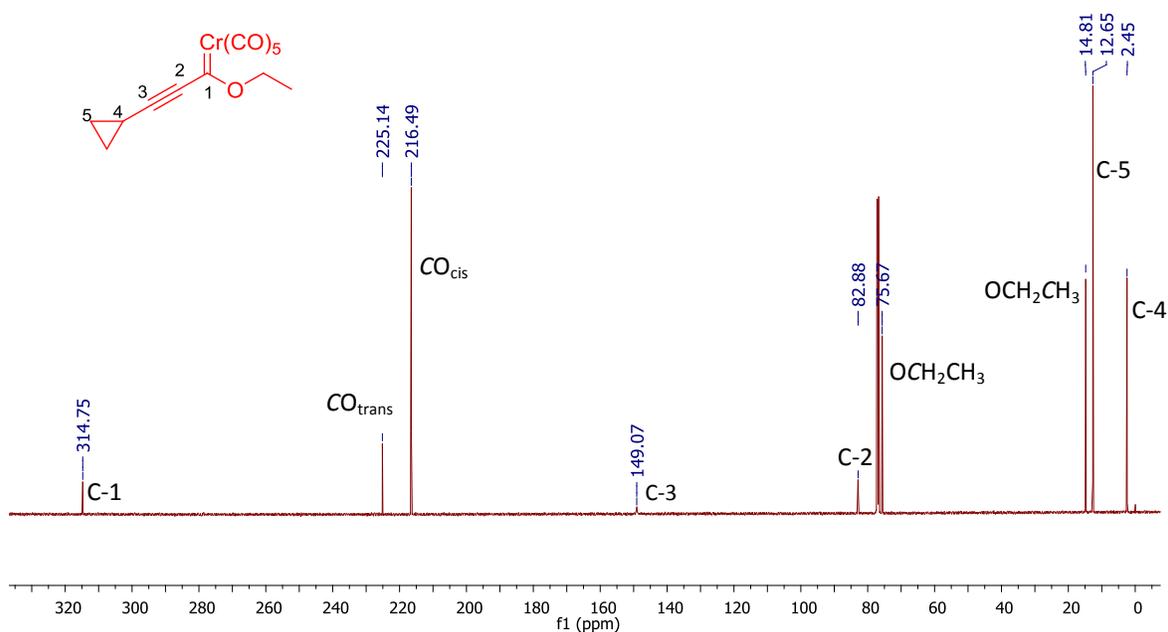
**Espectro 70.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **35f**.



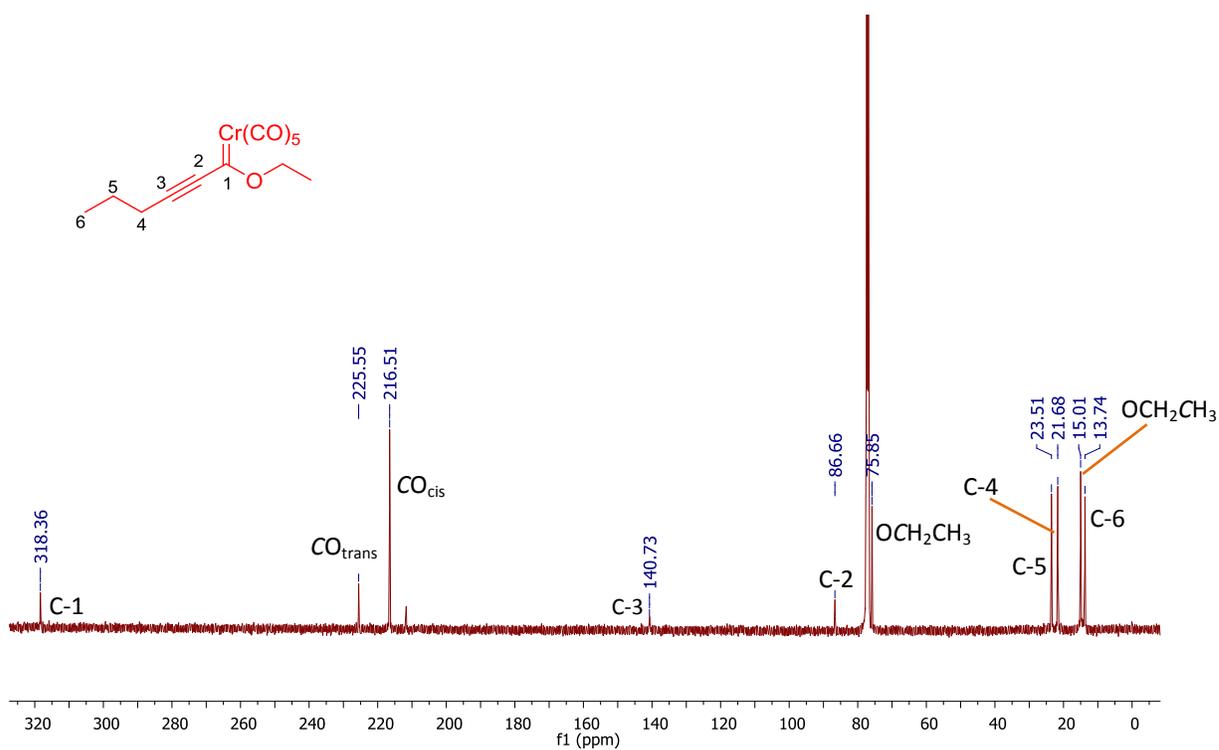
Espectro 71. IR (KBr) de 35f.



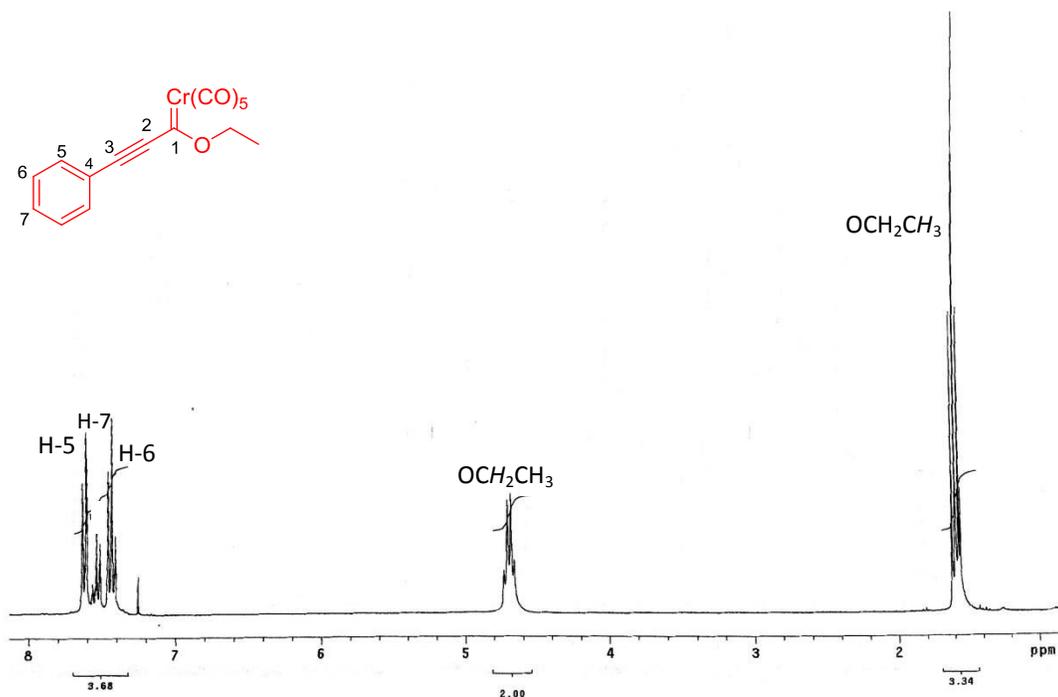
Espectro 72. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35g.



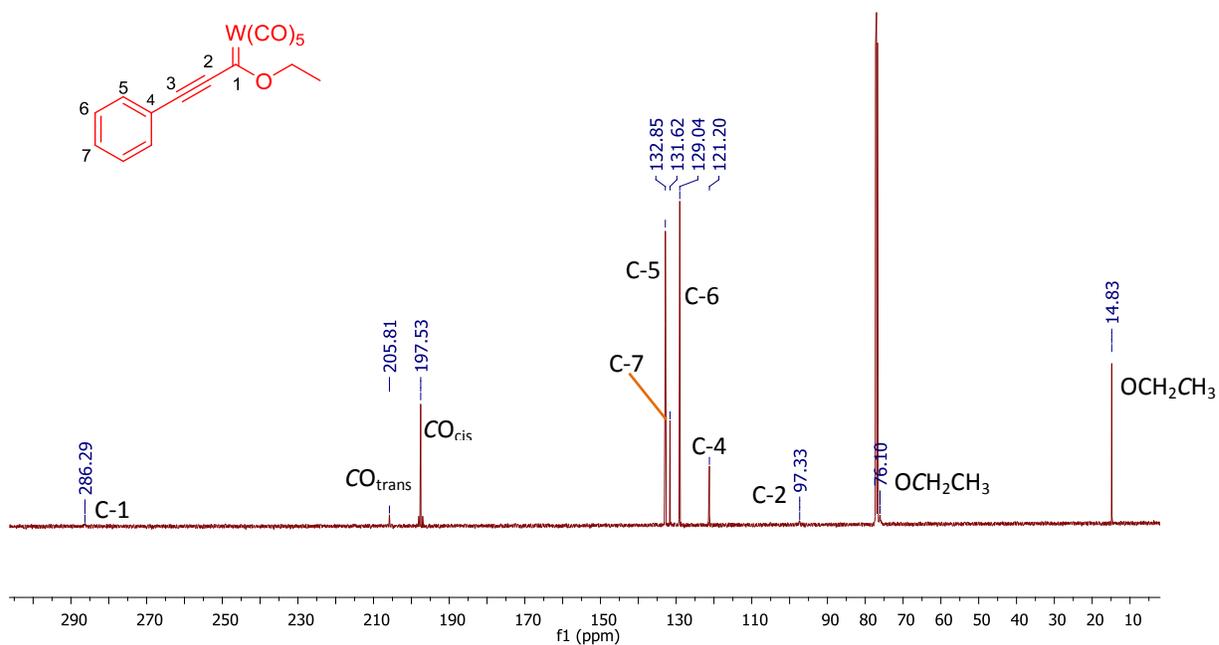
Espectro 73. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35h.



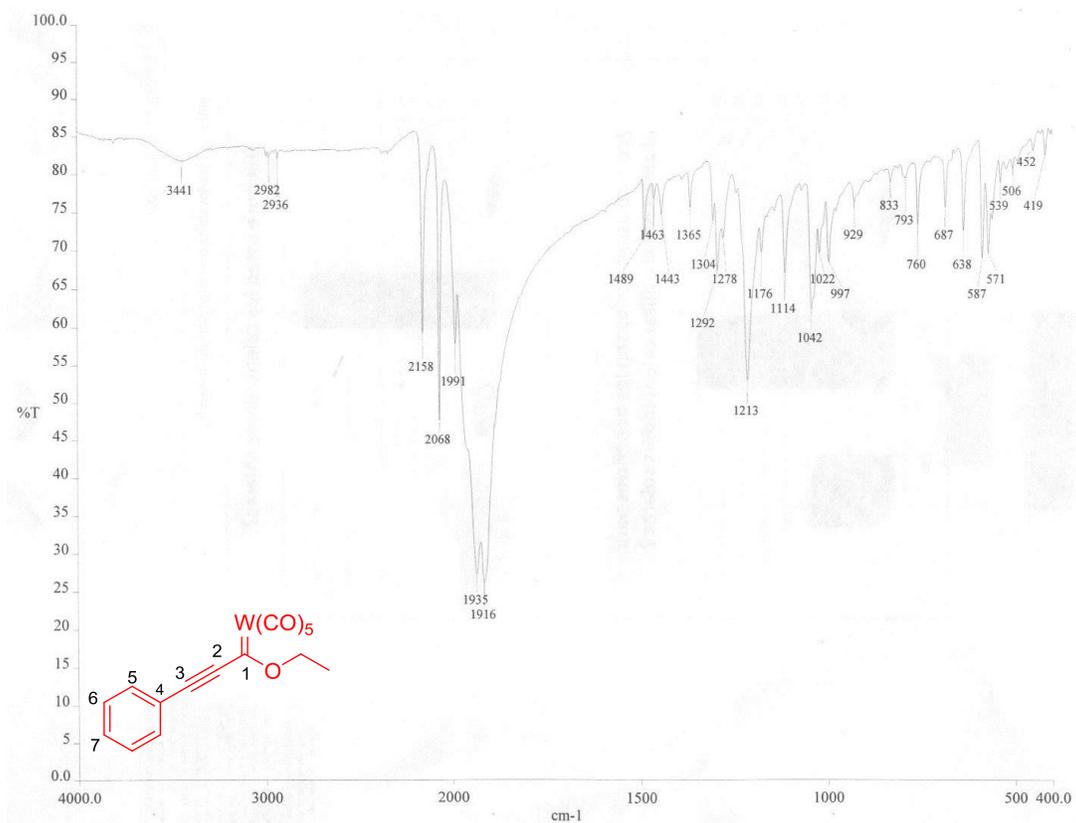
Espectro 74. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 35i.



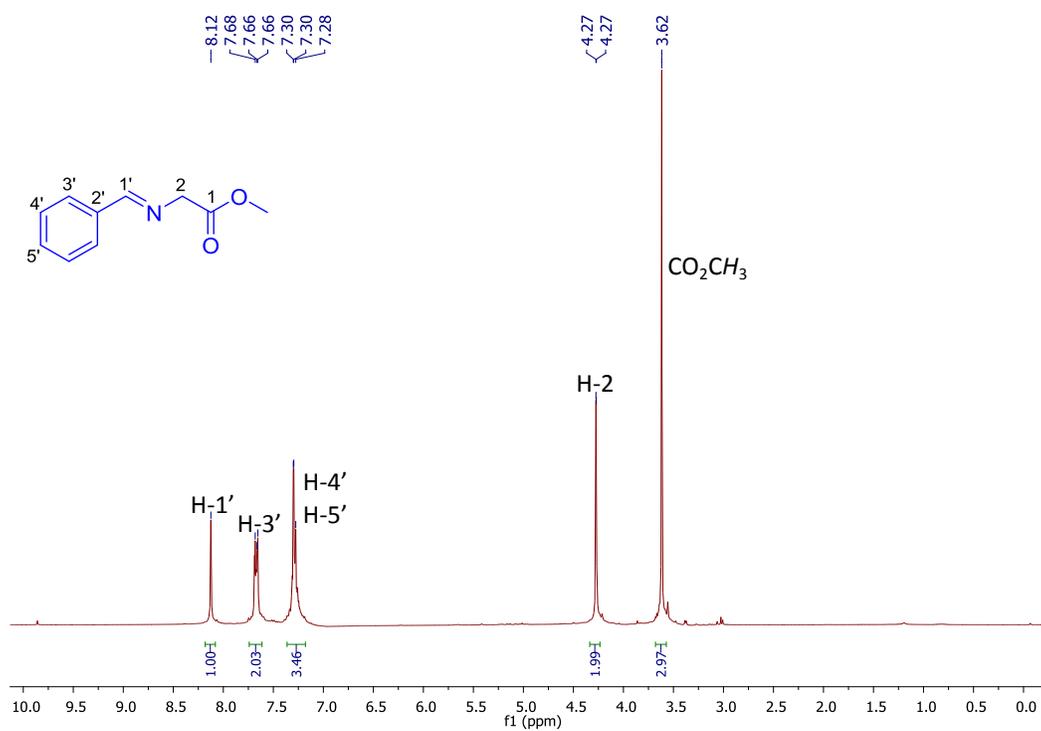
**Espectro 75.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **36a**.



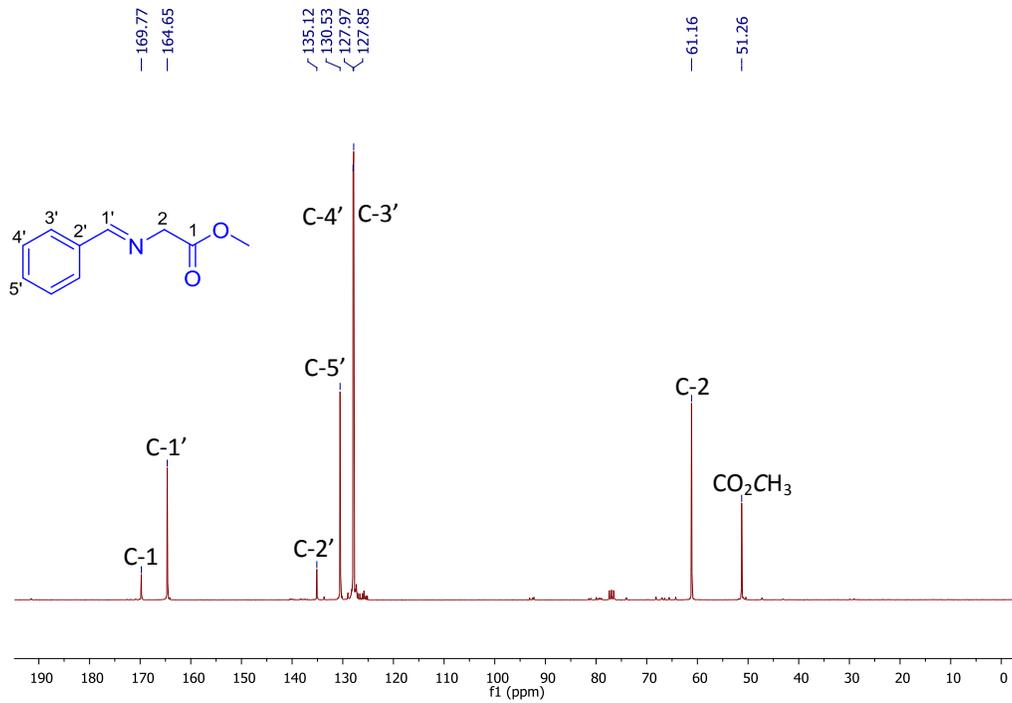
**Espectro 76.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **36a**.



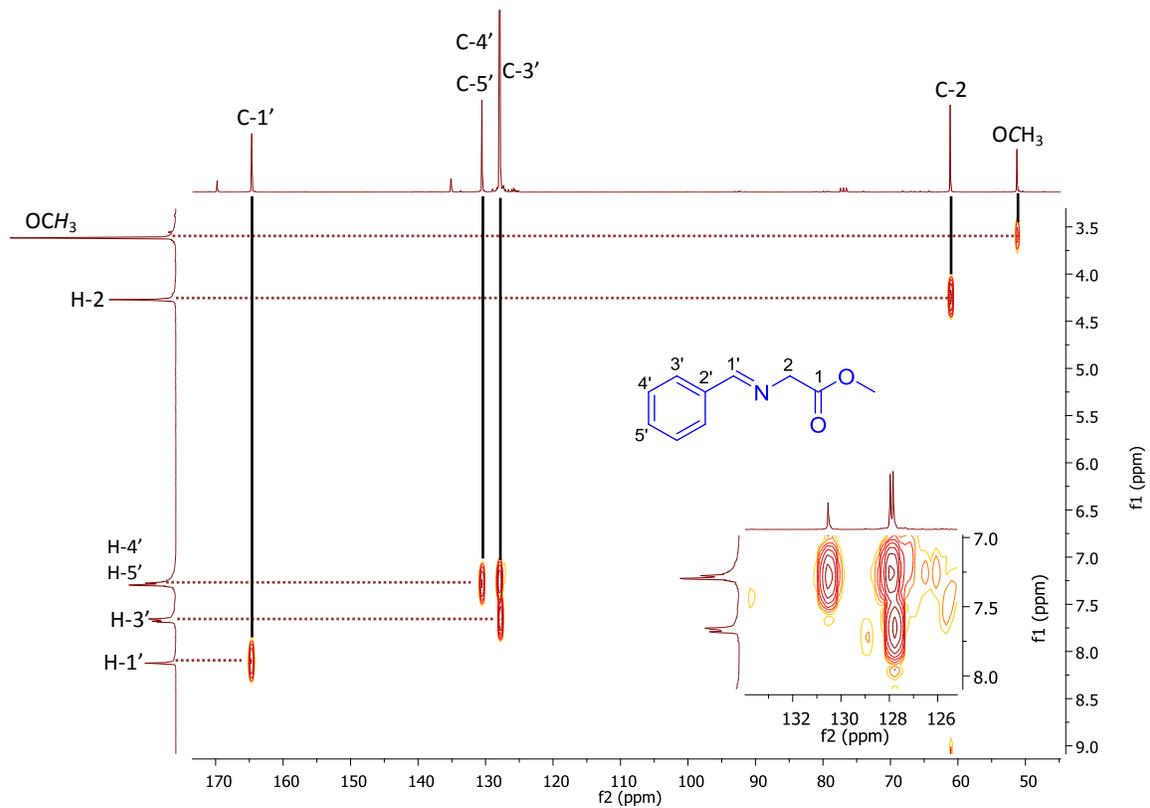
Espectro 77. IR (KBr) de 36a.



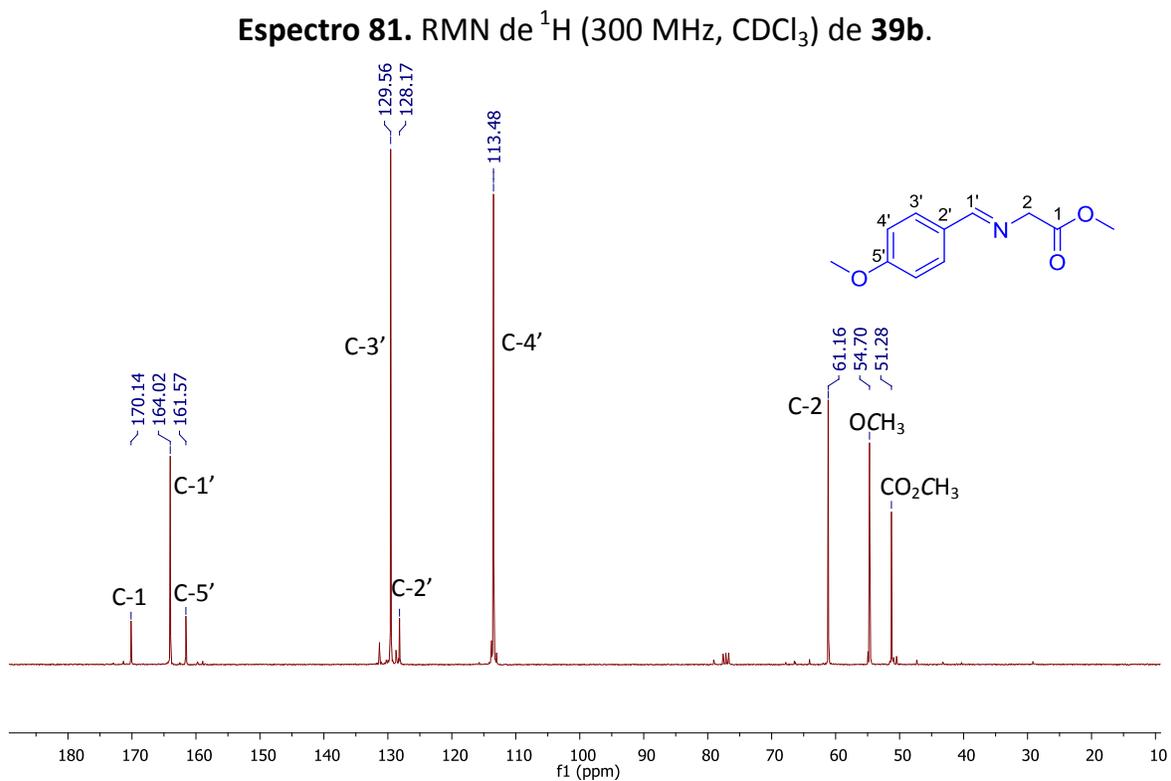
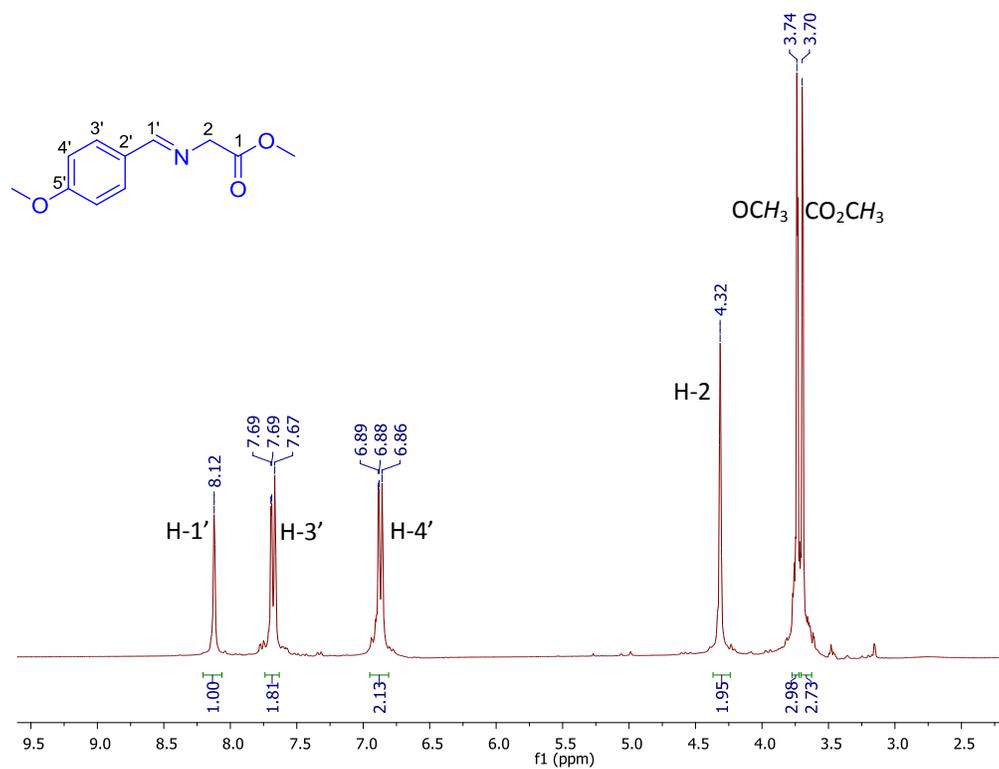
Espectro 78. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 39a.

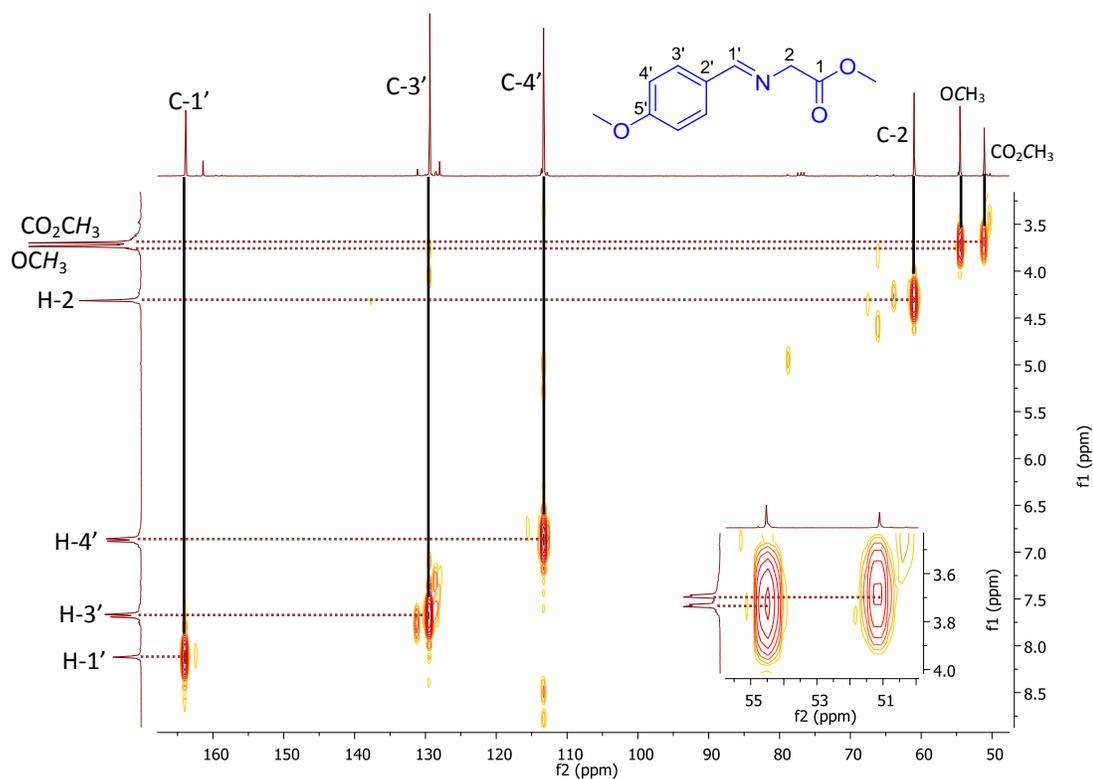


Espectro 79. RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 39a.

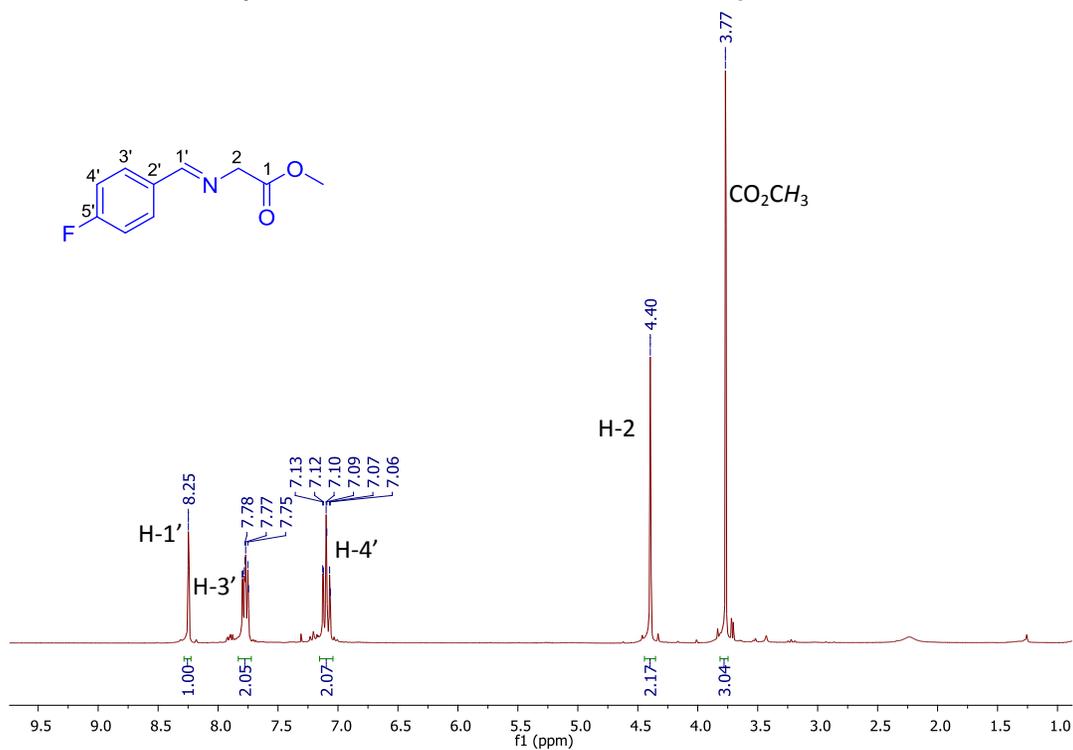


Espectro 80. HETCOR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 39a.

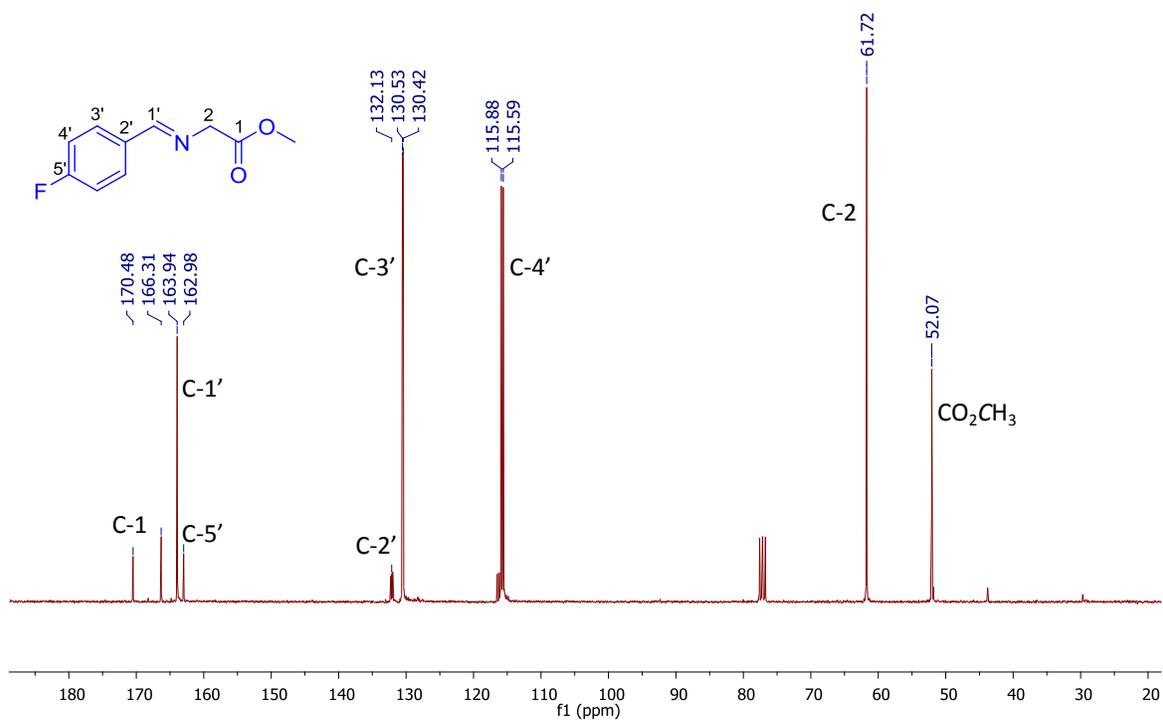




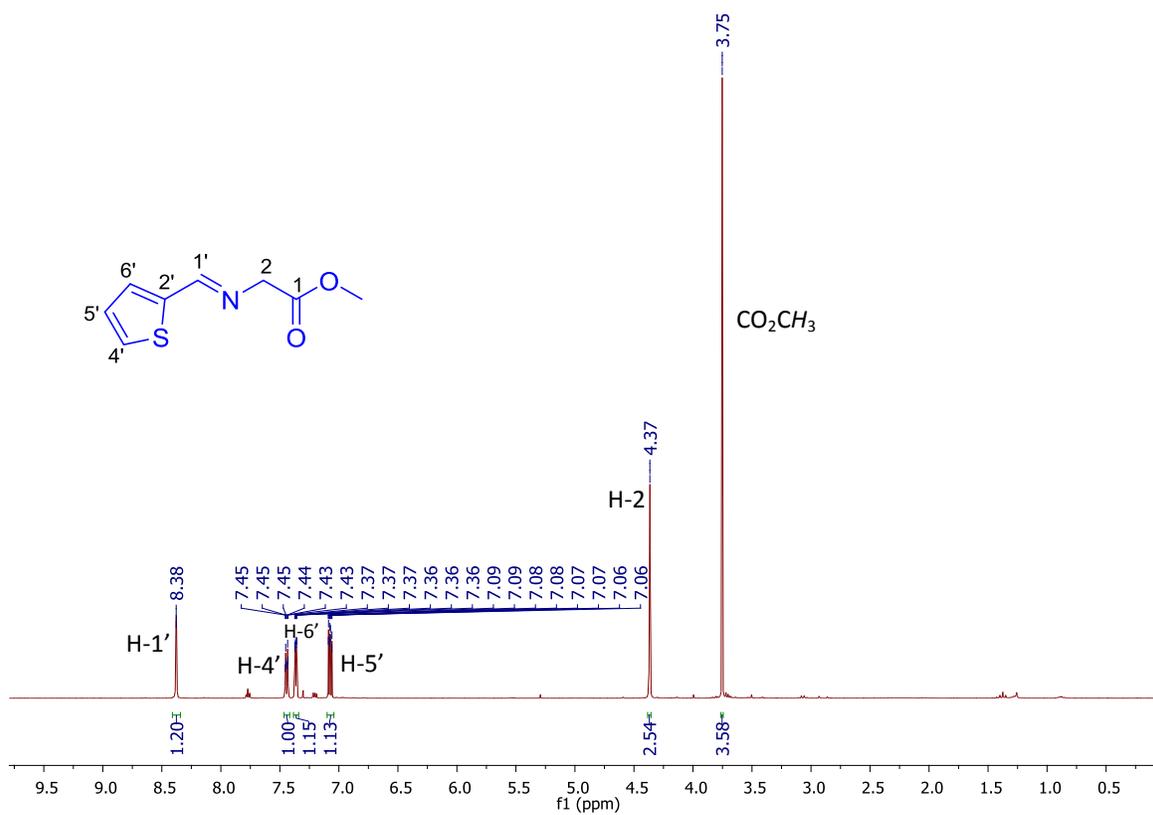
**Espectro 83.** HETCOR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39b**.



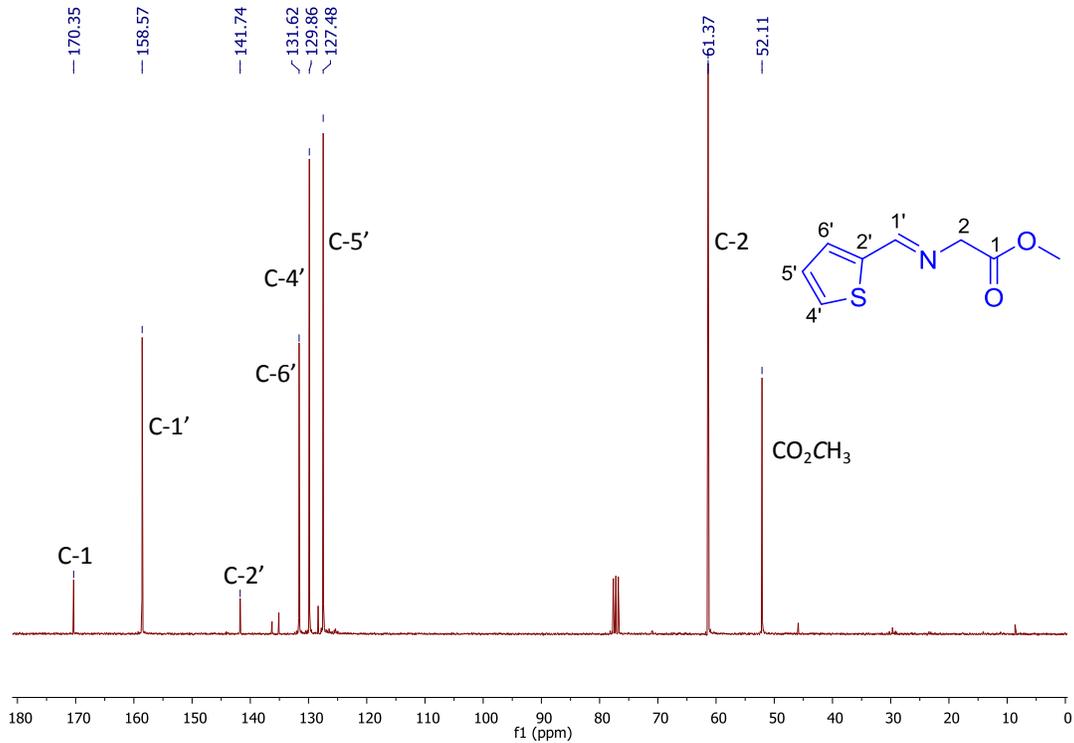
**Espectro 84.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39c**.



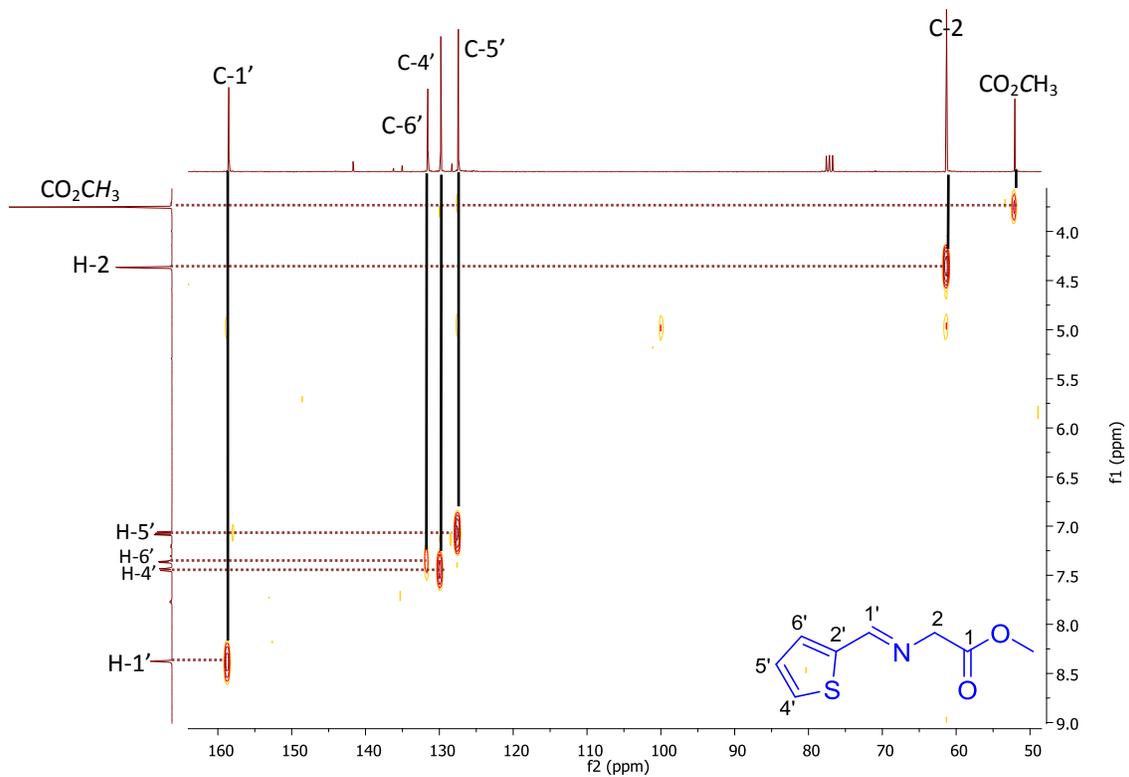
Espectro 85. RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39c.



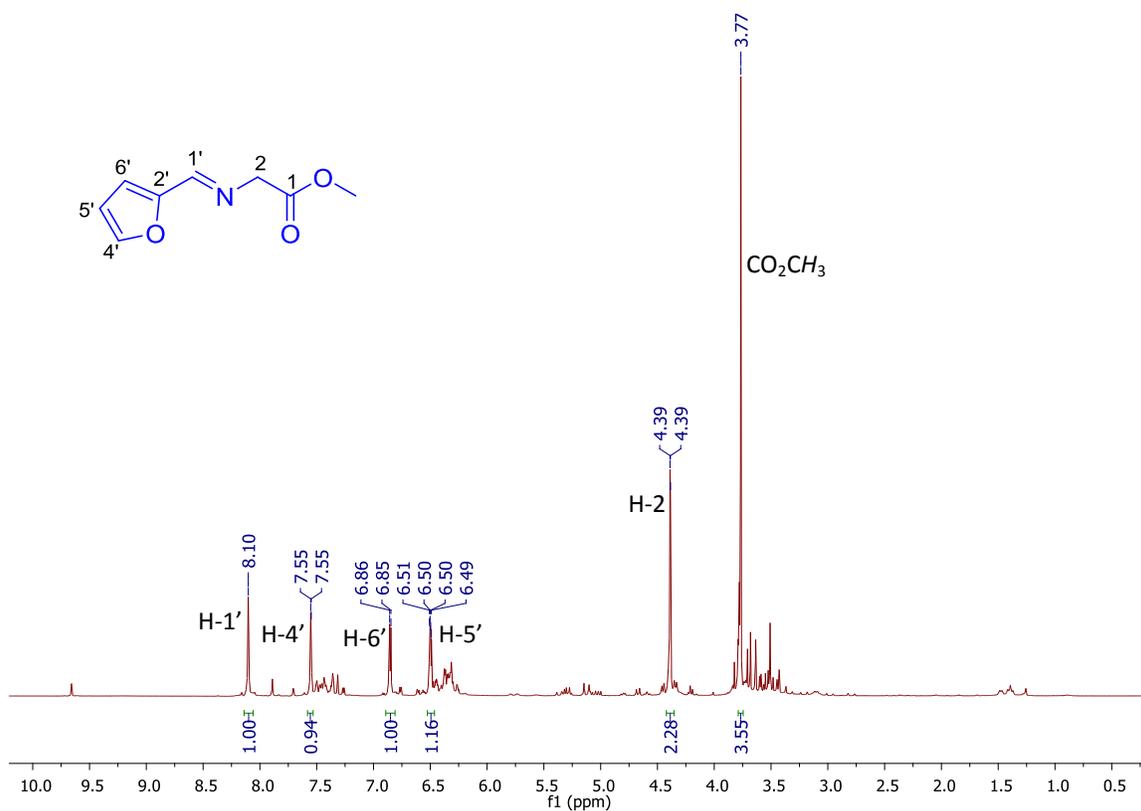
Espectro 86. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39d.



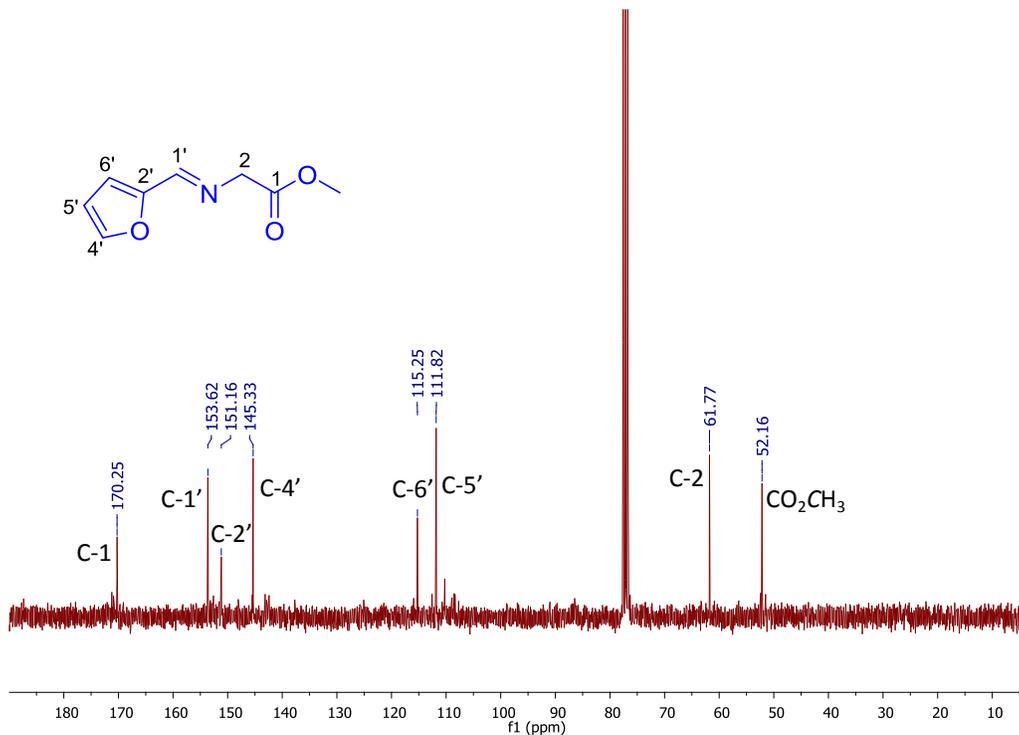
**Espectro 87.** RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39d.



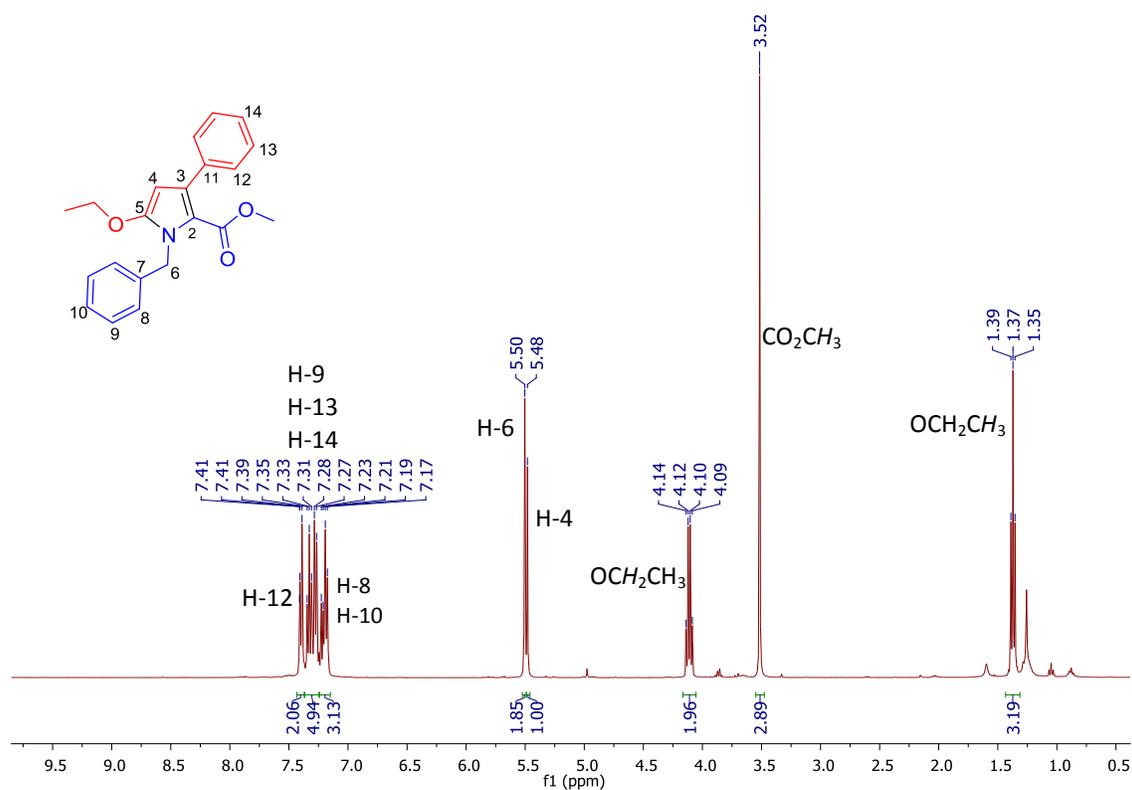
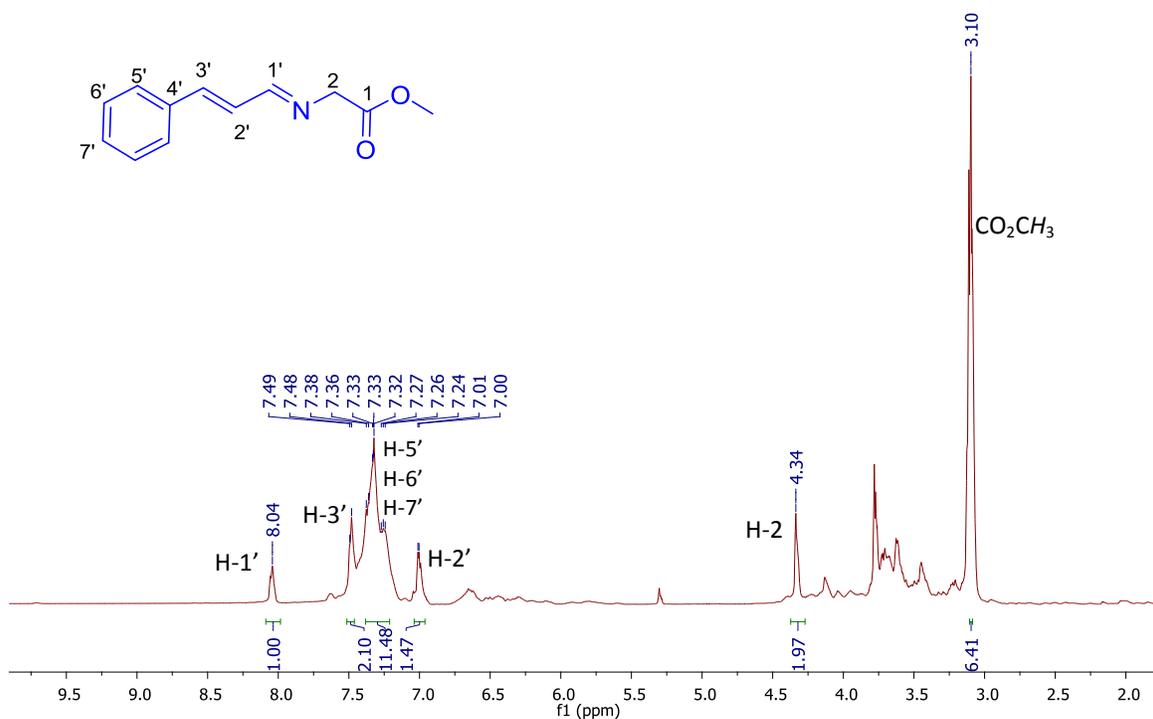
**Espectro 88.** HETCOR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39c.

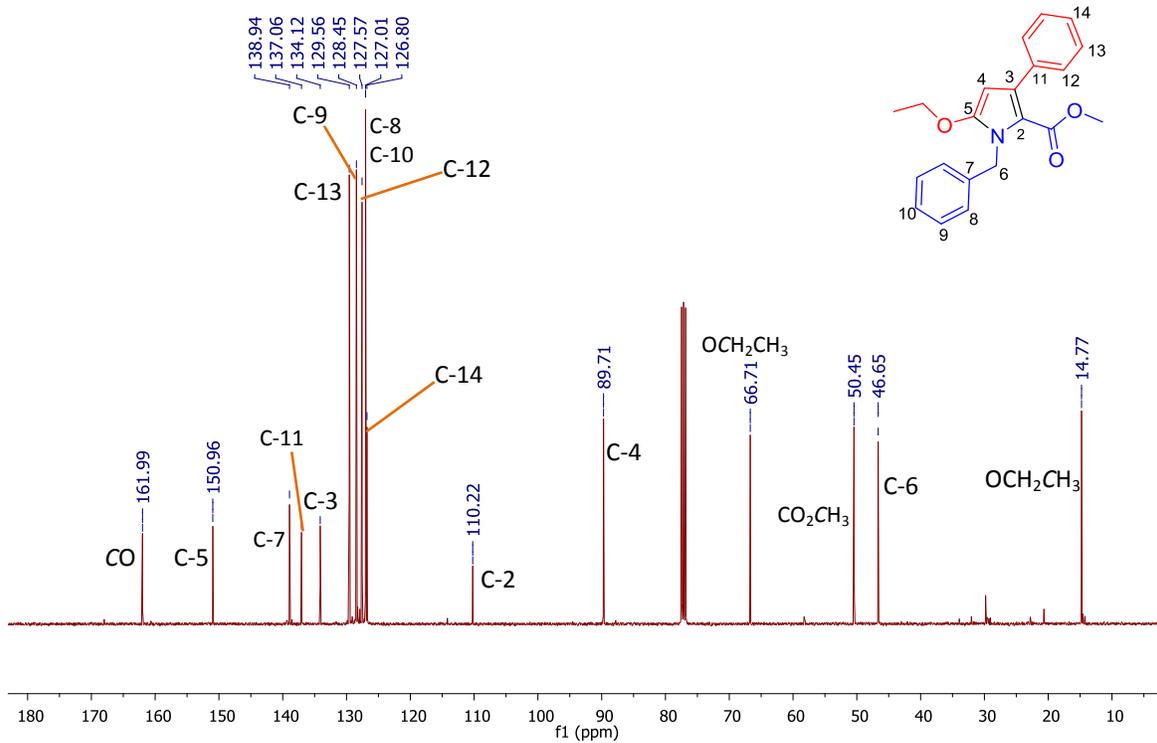


**Espectro 89.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39e.

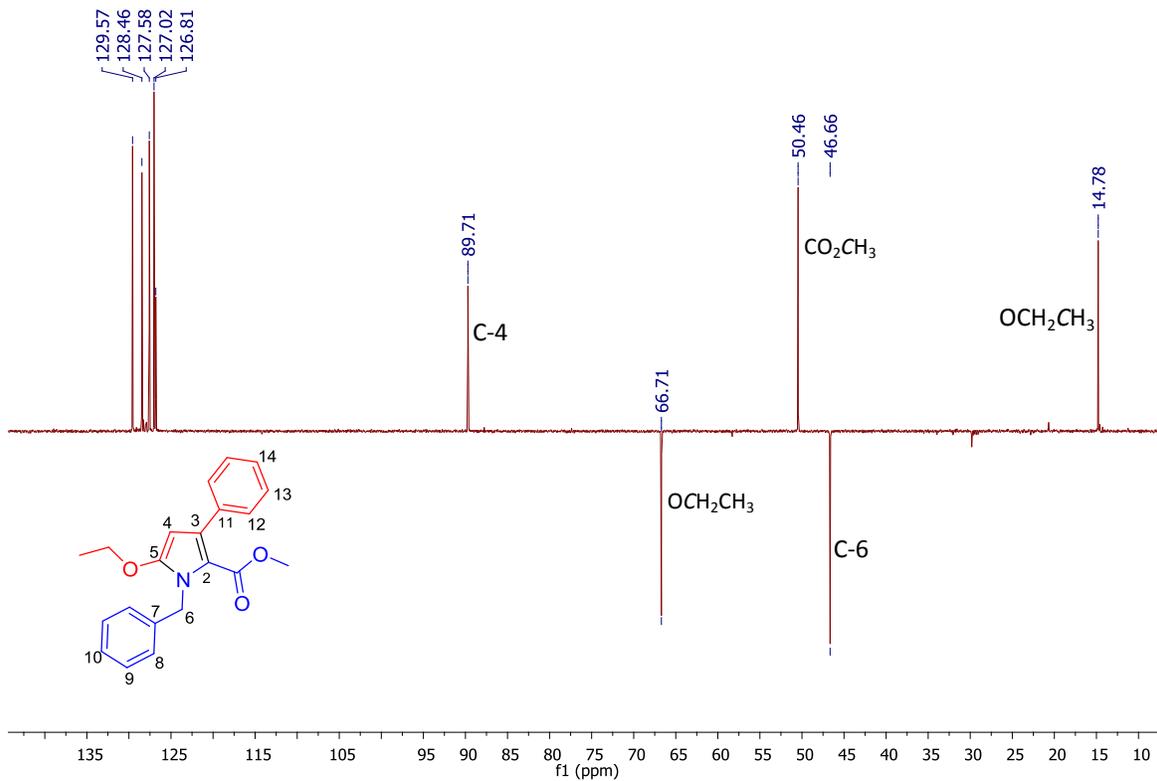


**Espectro 90.** RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39e.

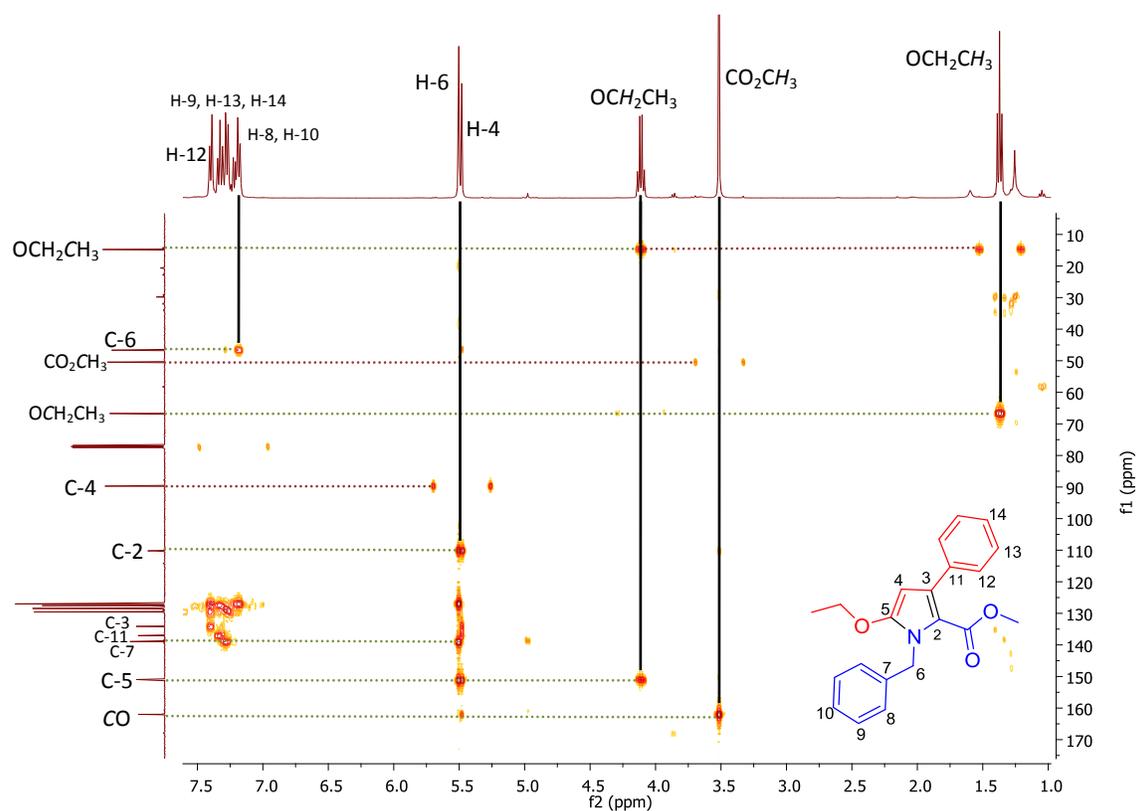




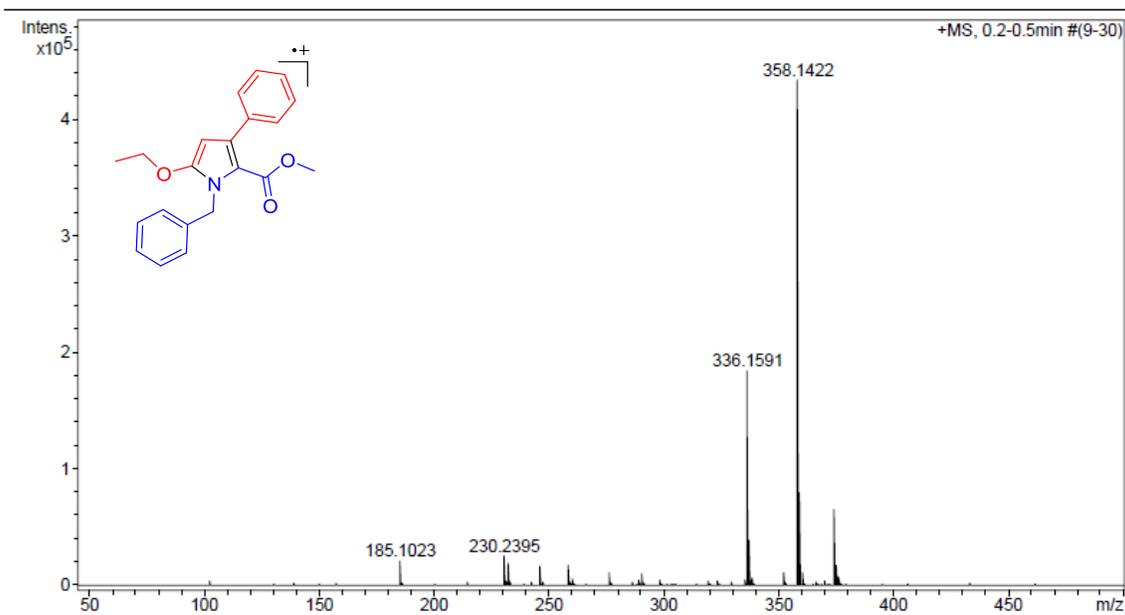
**Espectro 93.** RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46a.



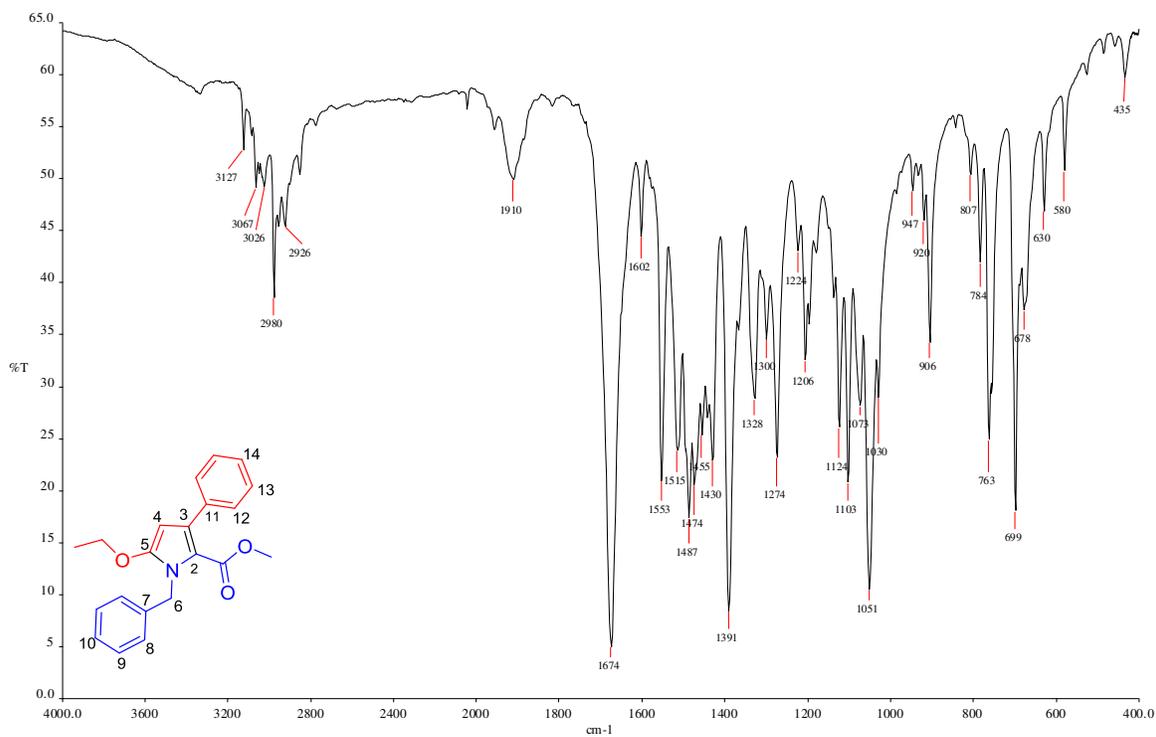
**Espectro 94.** DEPT (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46a.



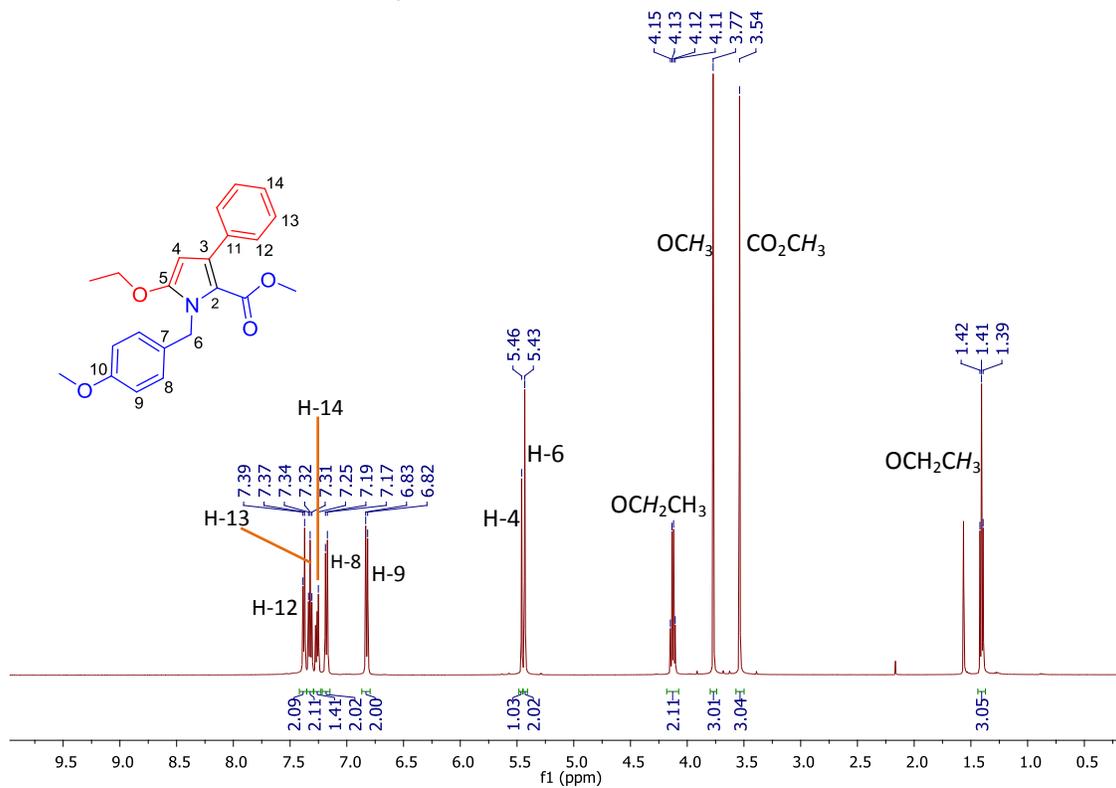
**Espectro 95.** HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46a**.



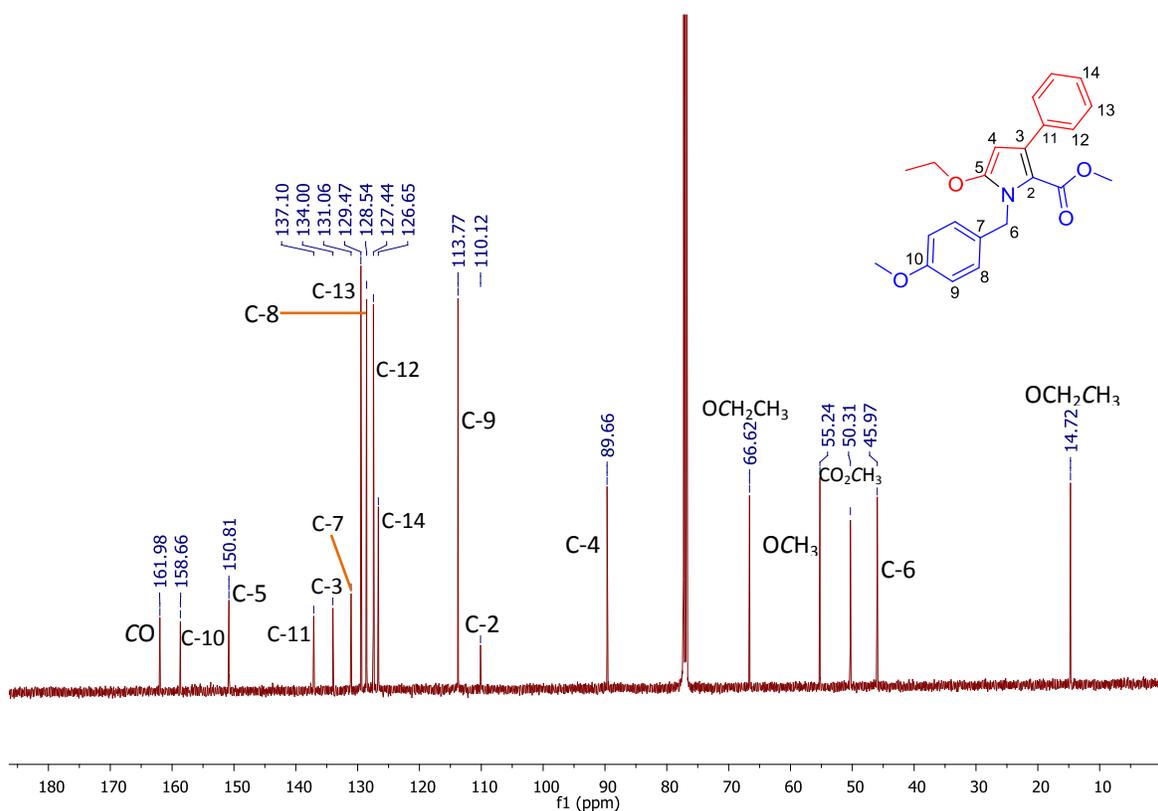
**Espectro 96.** EMAR (IES) de **46a**.



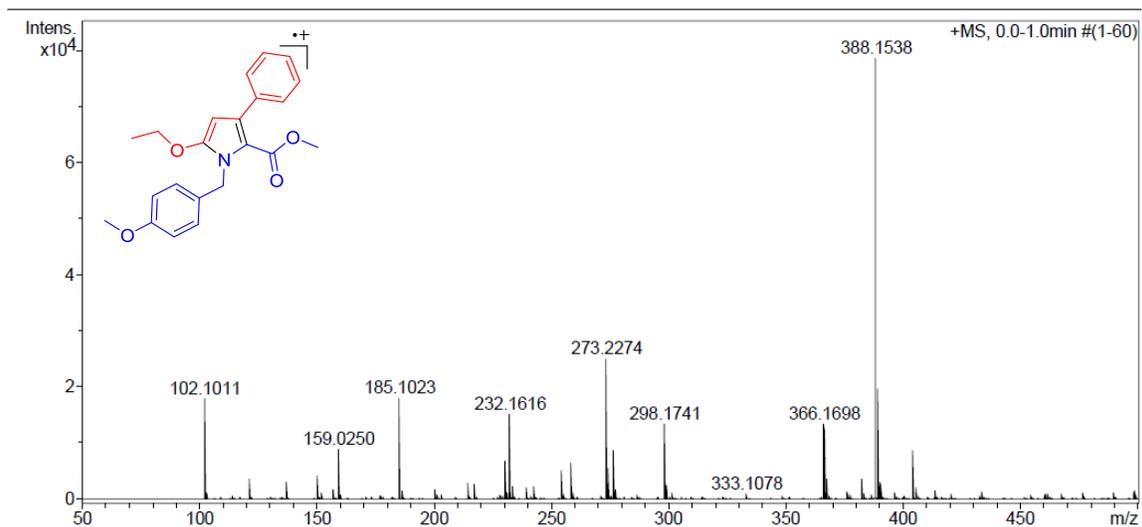
Espectro 97. IR (KBr) de 46a.



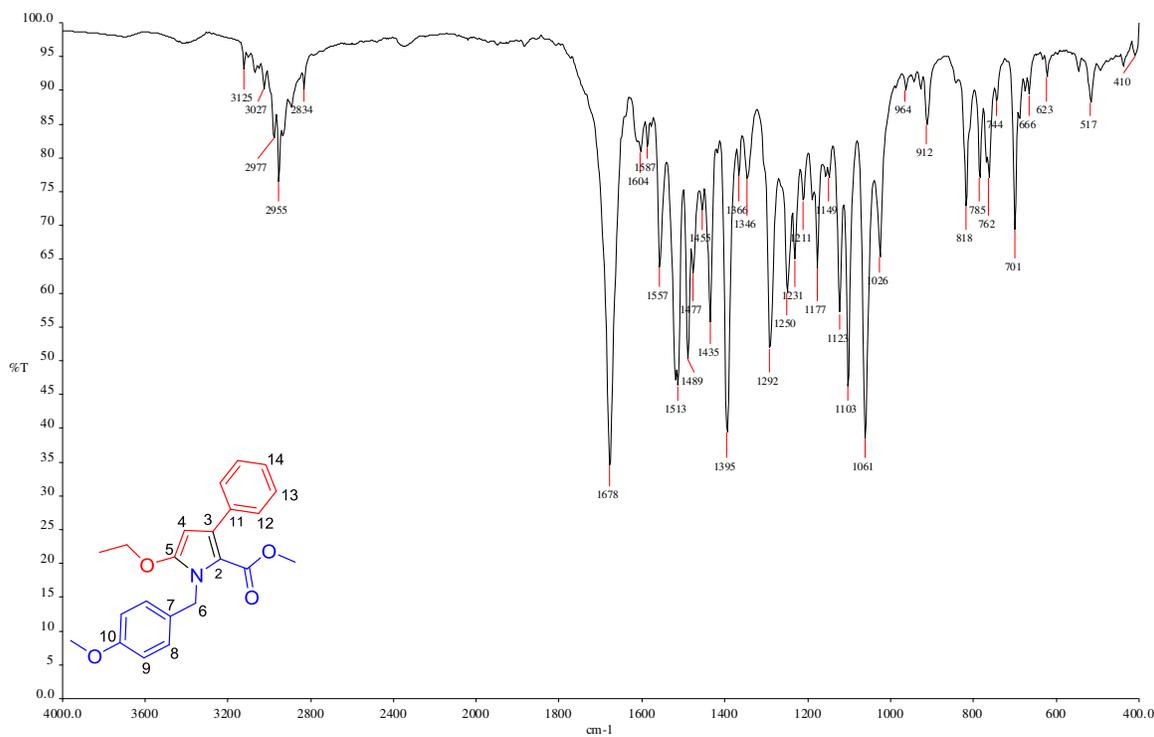
Espectro 98. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46b.



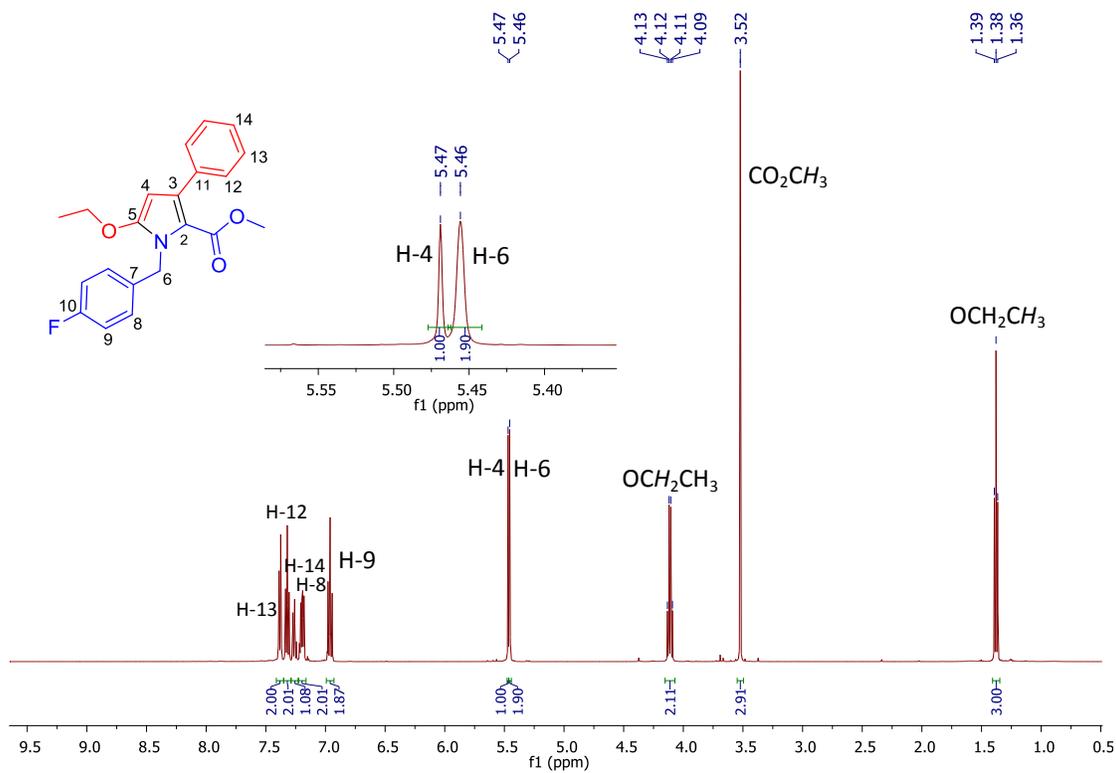
**Espectro 99.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46b**.



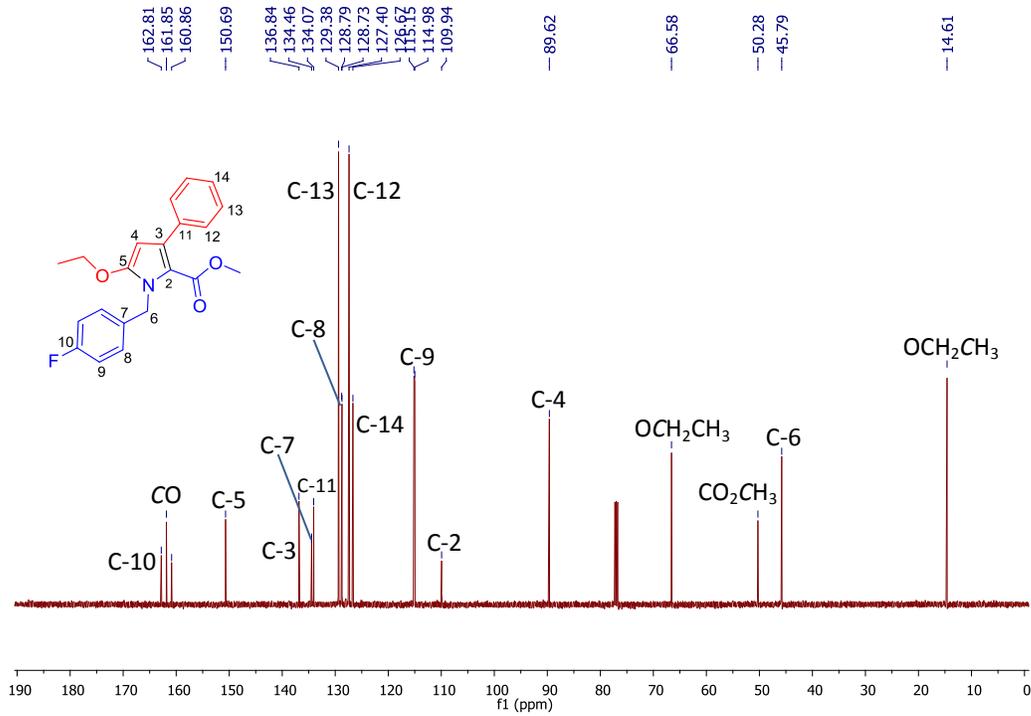
**Espectro 100.** EMAR (IES) de **46b**.



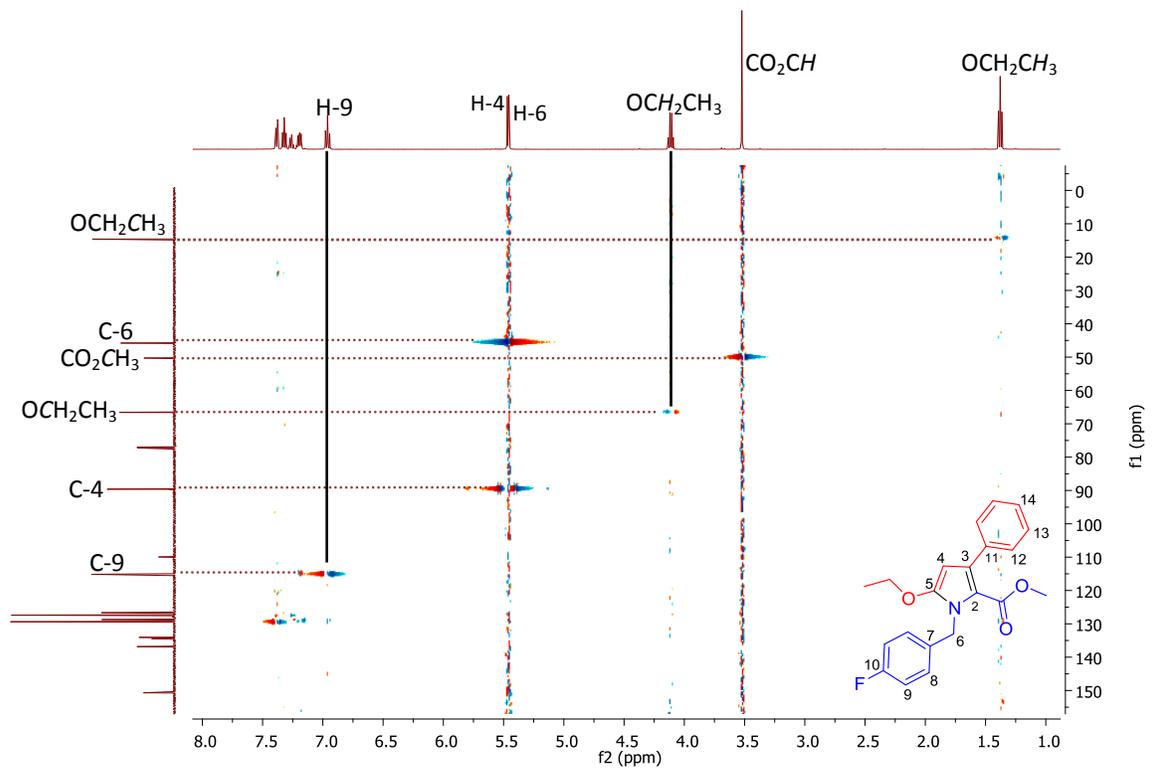
**Espectro 101. IR (KBr) de 46b.**



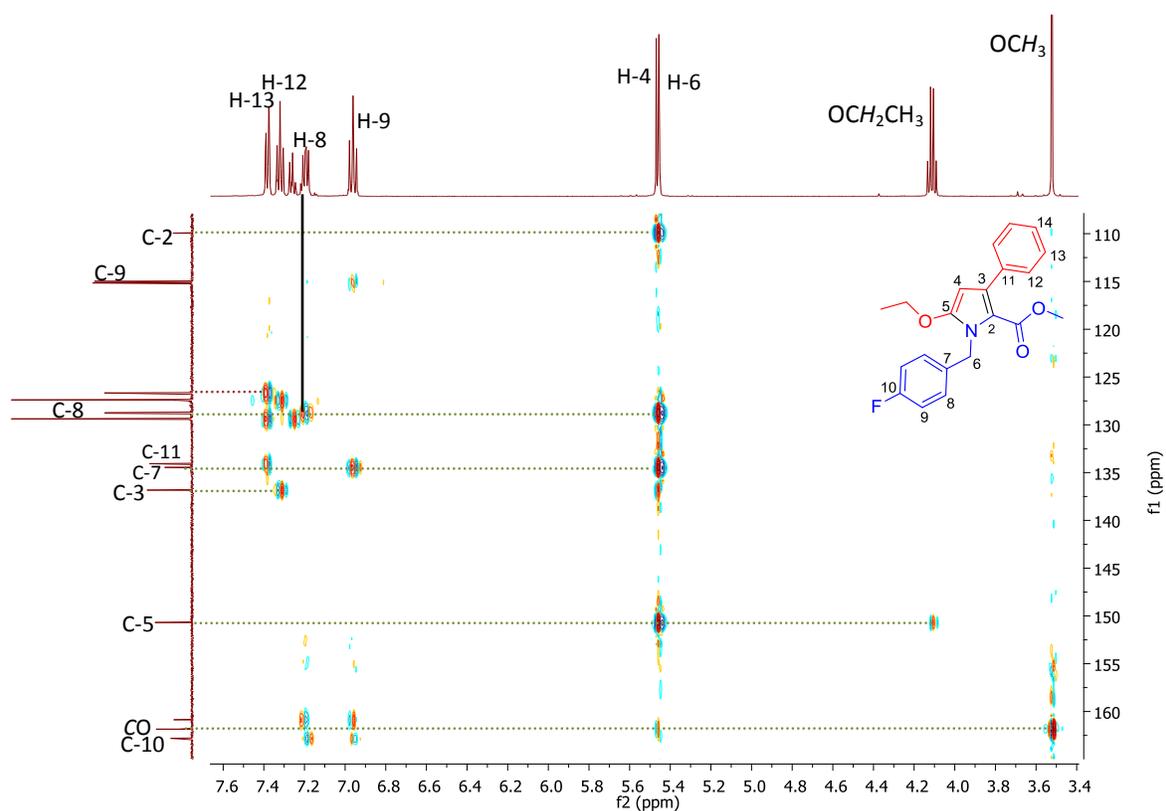
**Espectro 102. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46c.**



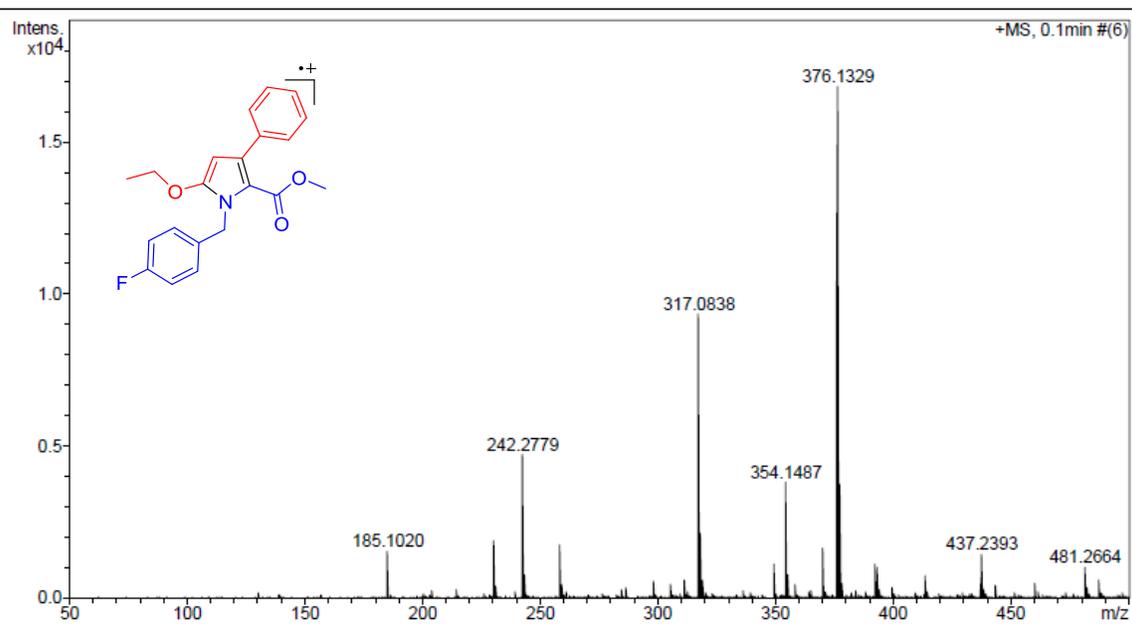
Espectro 103. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46c.



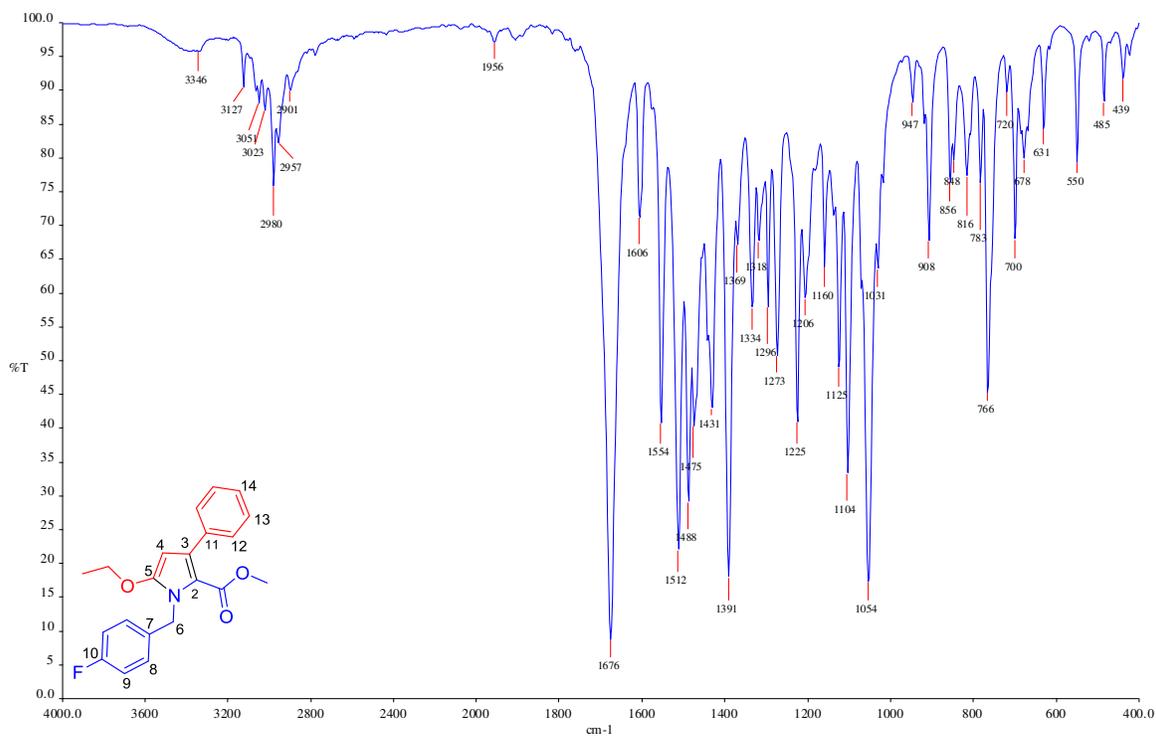
Espectro 104. HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46c.



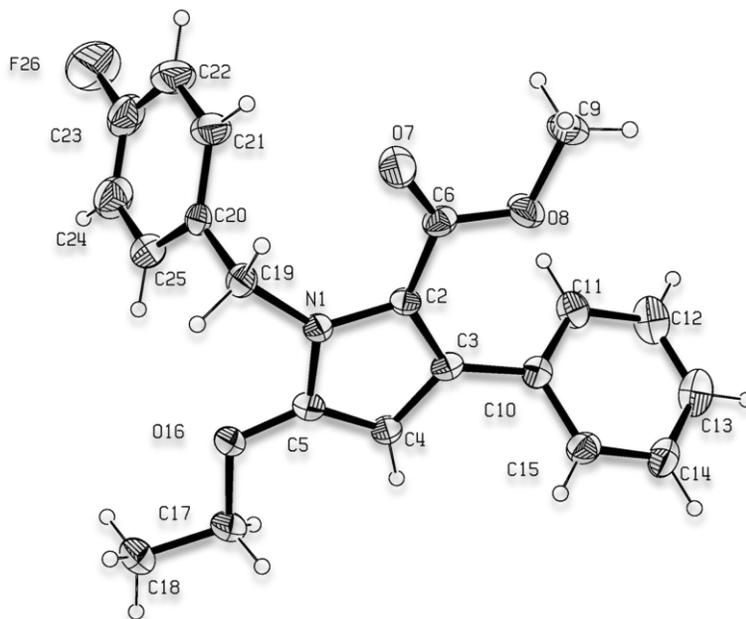
**Espectro 105.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46c**.



**Espectro 106.** EMAR (IES) de **46c**.



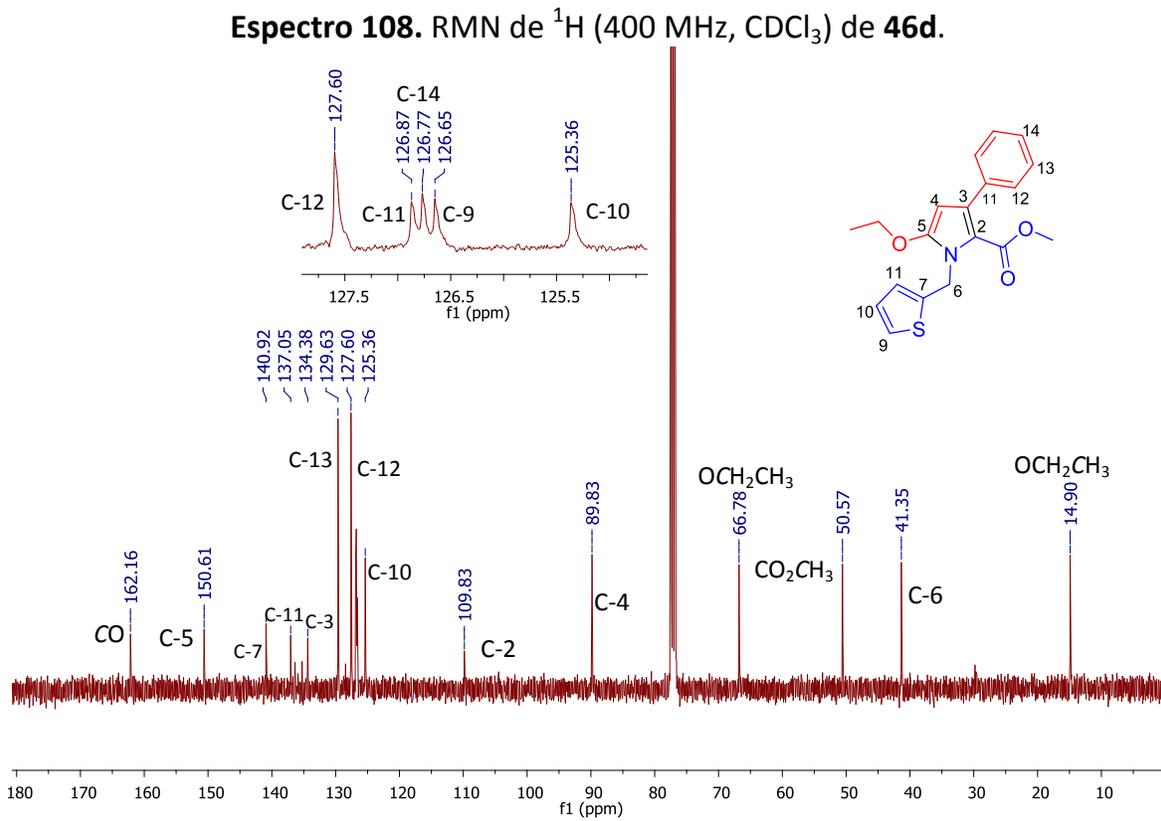
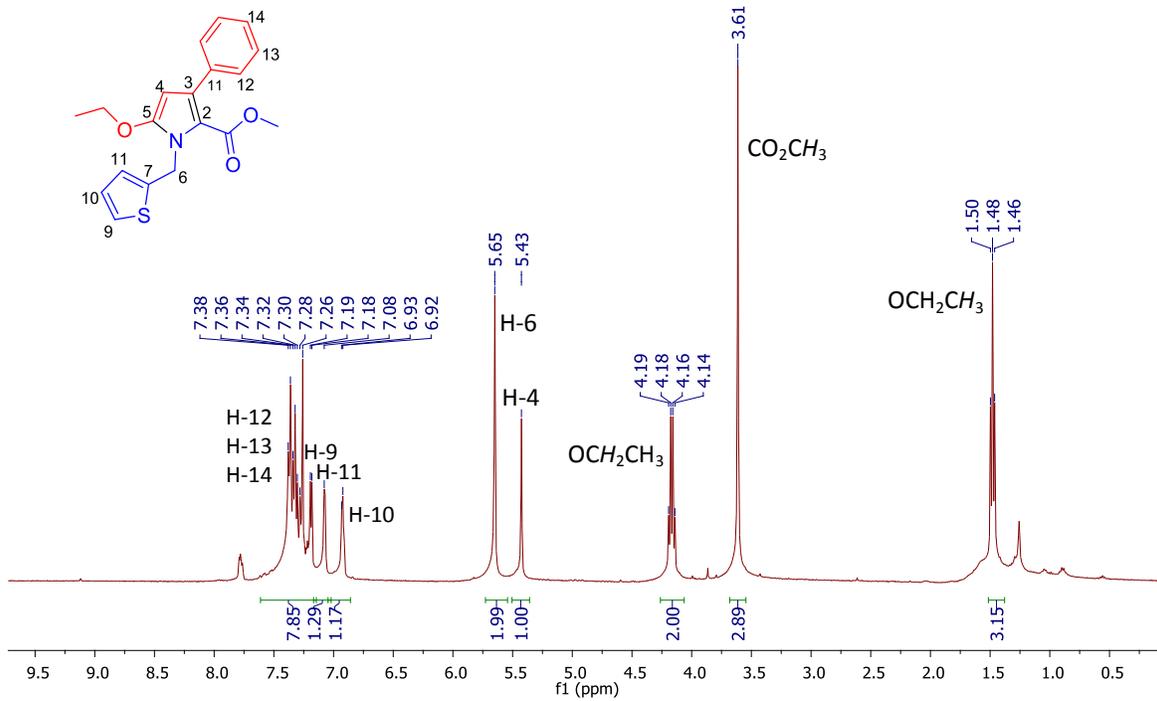
**Espectro 107. IR (KBr) de 46c.**

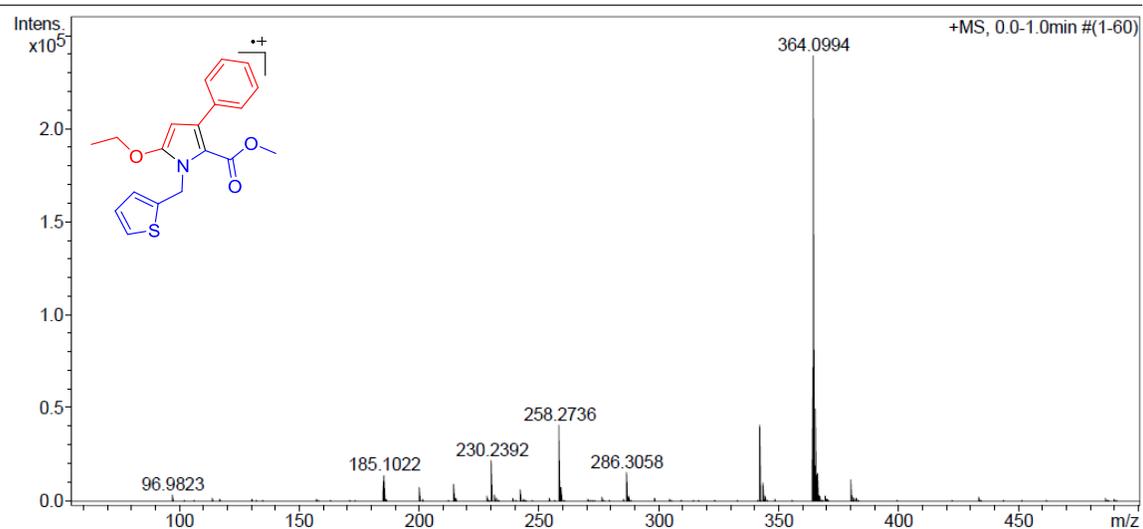


**Figura 27. Diagrama ORTEP de 46c.**

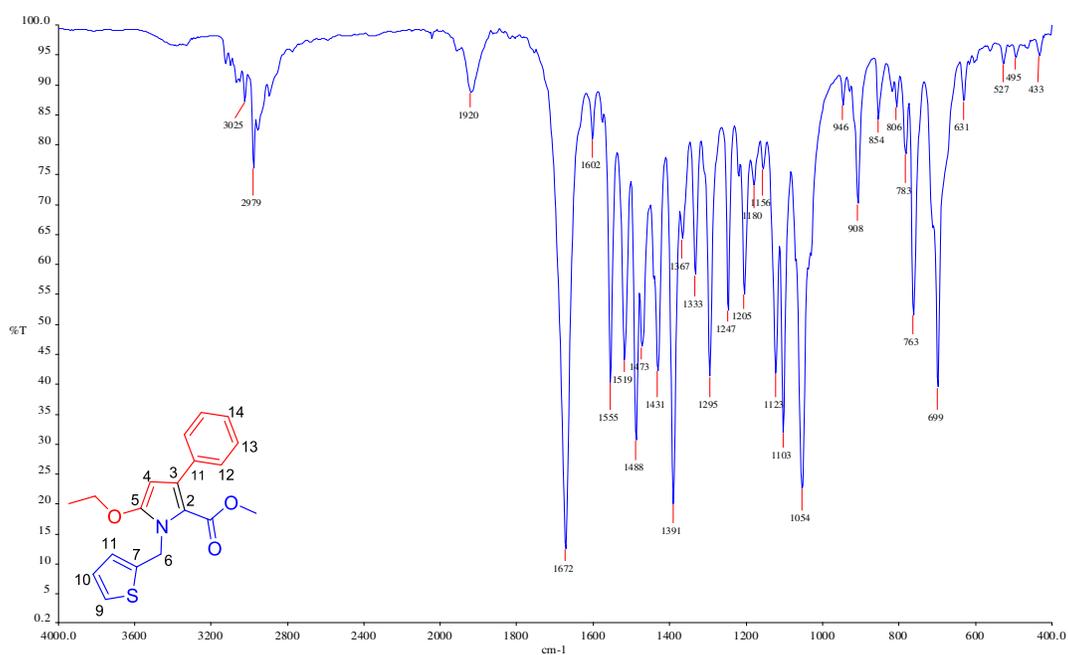
**Tabla 22.** Crystal data and structure refinement for **46c**.

Identification code	<b>46c</b>	
Empirical formula	$C_{21}H_{20}FNO_3$	
Formula weight	353.39	
Temperature	292(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P b c a	
Unit cell dimensions	$a = 43.4398(17)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 8.0474(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 10.5397(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$3684.4(3)$ Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	$1.274$ Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	$0.092$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1488	
Crystal size	$0.74 \times 0.27 \times 0.07$ mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.70 to 32.33°.	
Index ranges	$-64 \leq h \leq 61, -11 \leq k \leq 11, -13 \leq l \leq 15$	
Reflections collected	14938	
Independent reflections	5901 [R(int) = 0.0491]	
Completeness to theta = 27.50°	99.2 %	
Max. and min. transmission	0.9936 and 0.9352	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	5901 / 0 / 235	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.097	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.1829, wR2 = 0.3312	
R indices (all data)	R1 = 0.2098, wR2 = 0.3417	
Largest diff. peak and hole	0.393 and -0.426 e.Å <sup>-3</sup>	

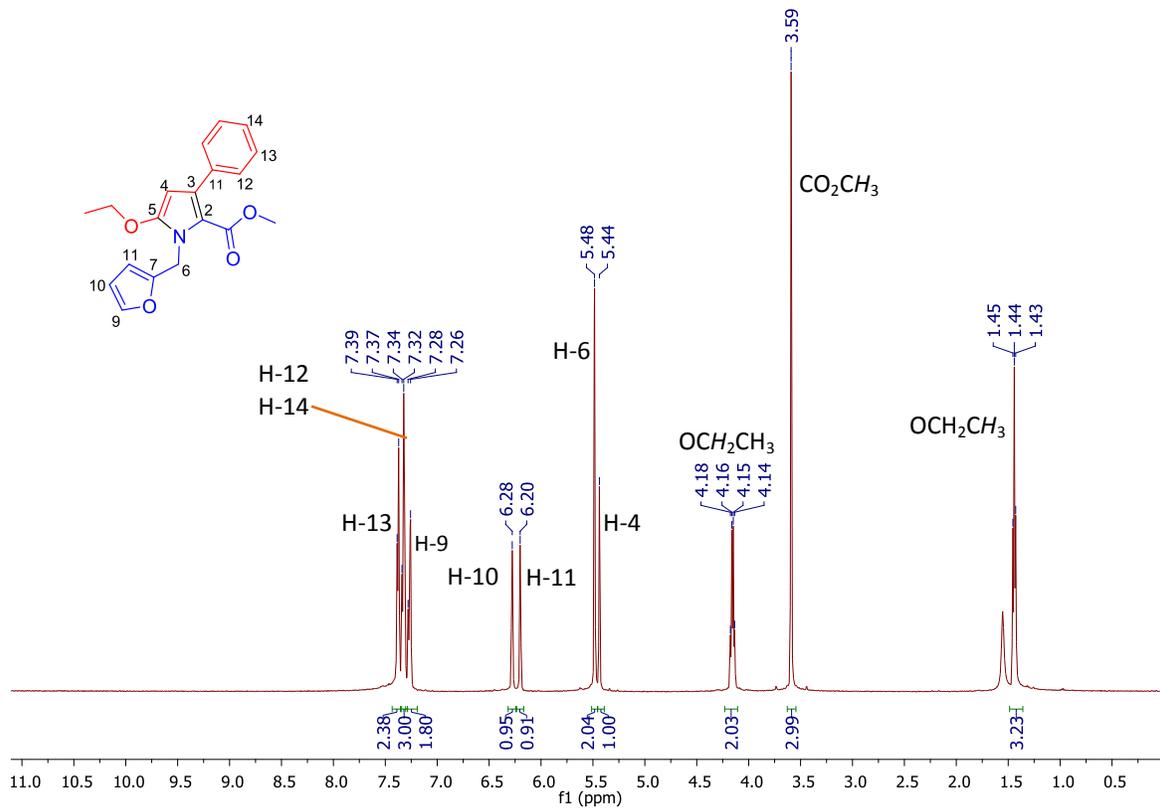




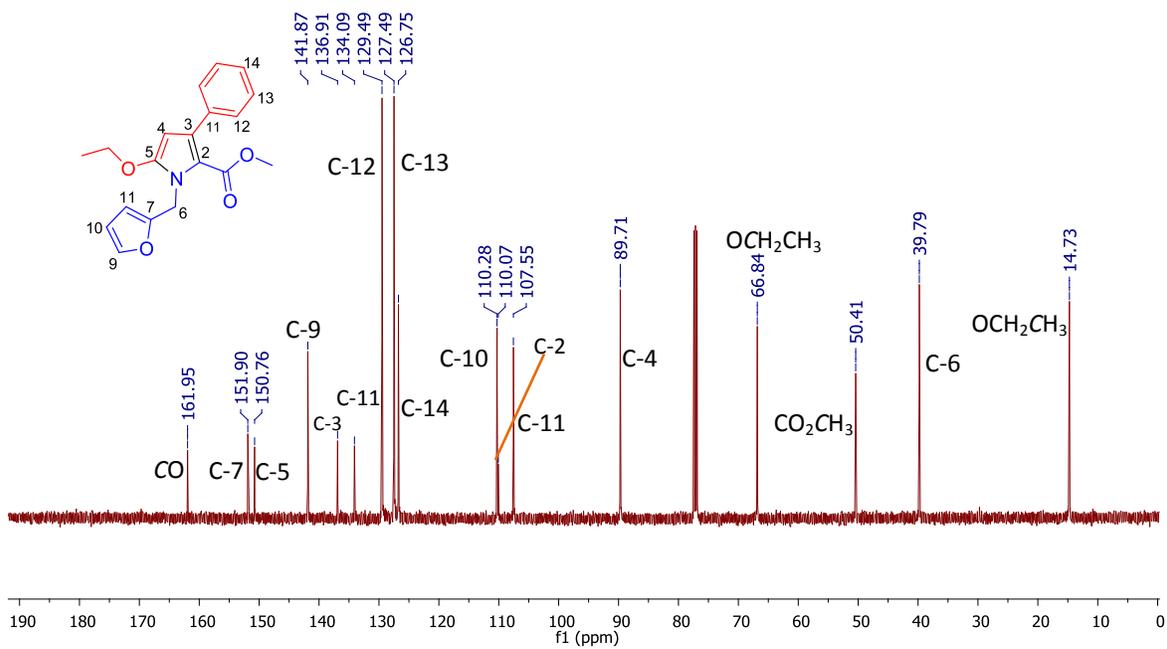
**Espectro 110. EMAR (IES) de 46d.**



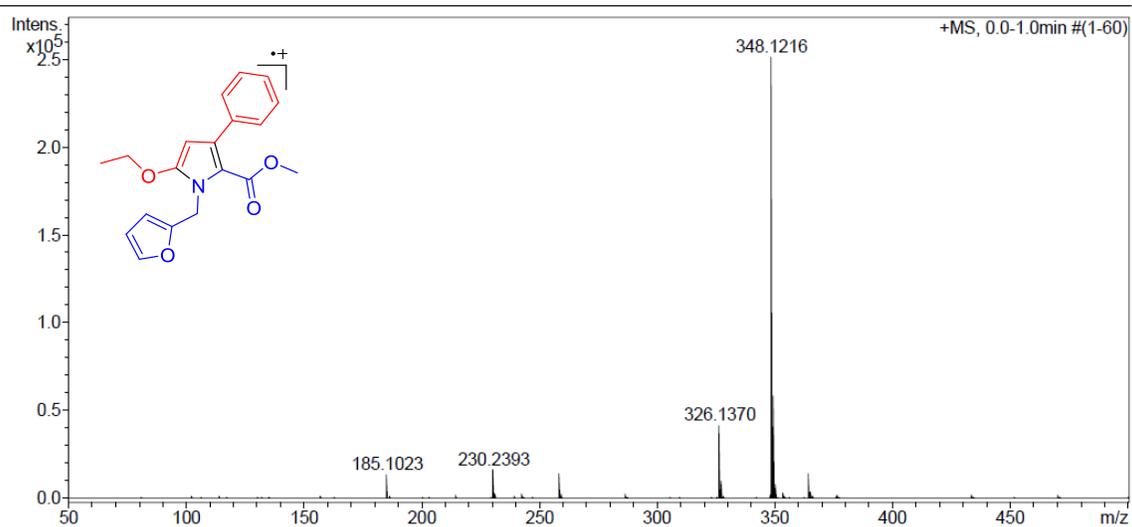
**Espectro 111. IR (KBr) de 46d.**



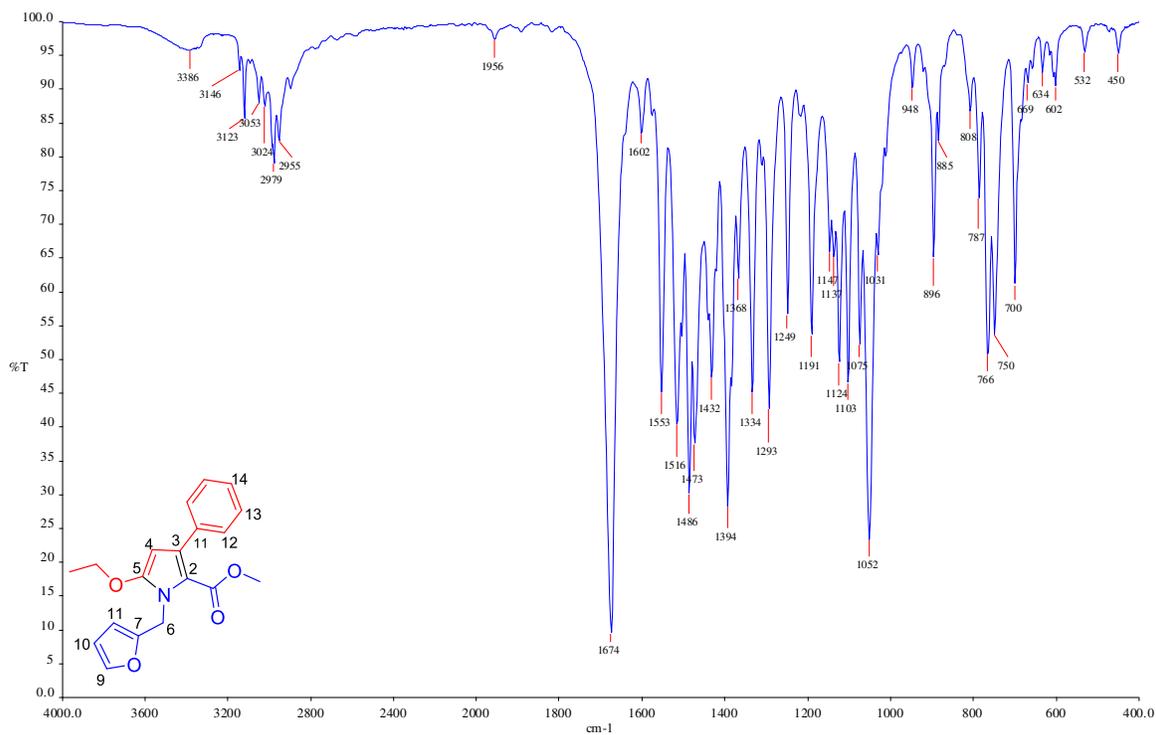
**Espectro 112.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46e**.



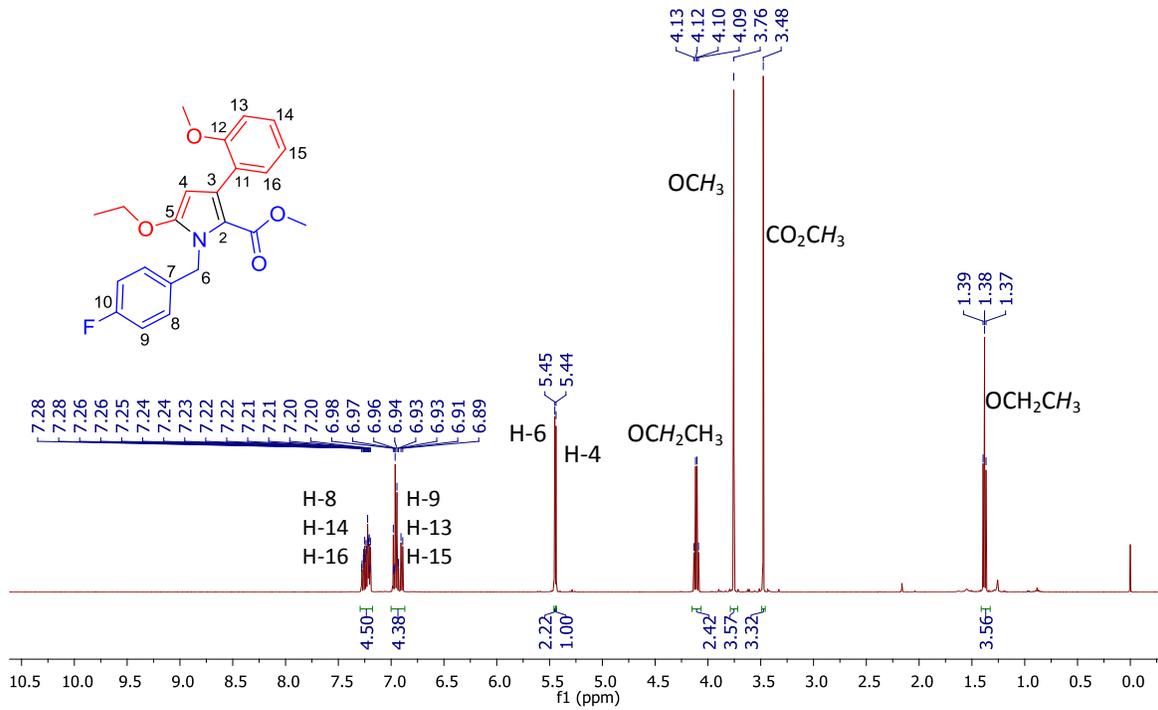
**Espectro 113.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46e**.



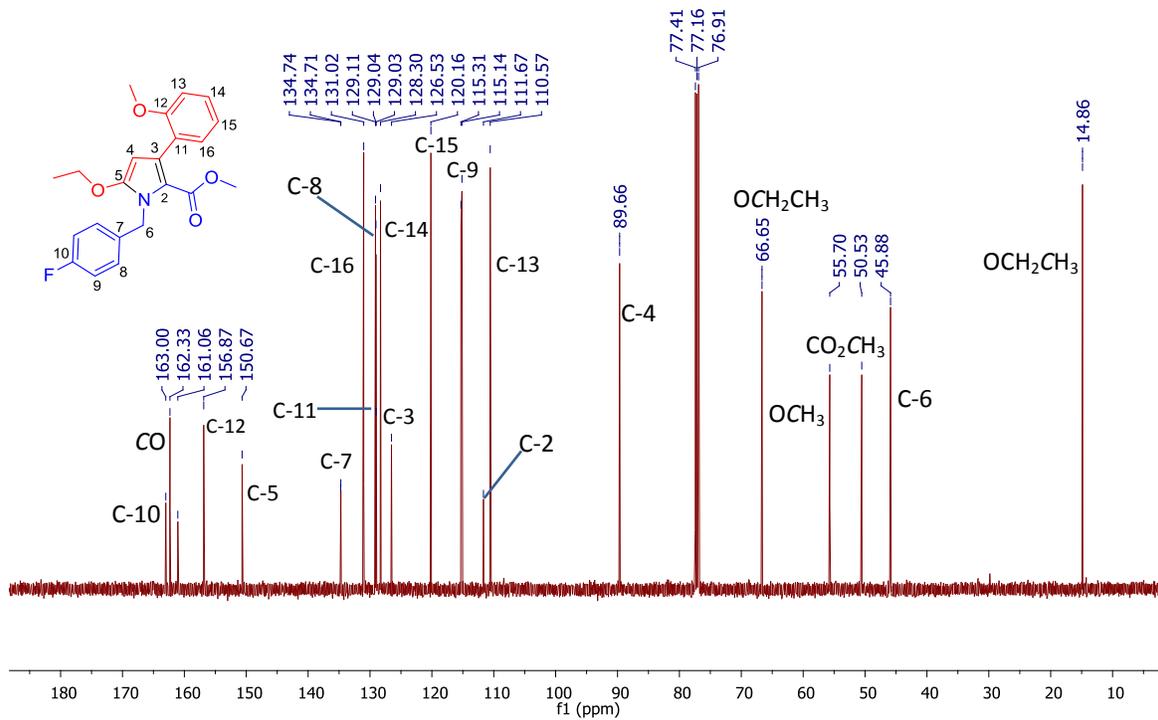
**Espectro 114. EMAR (IES) de 46e.**



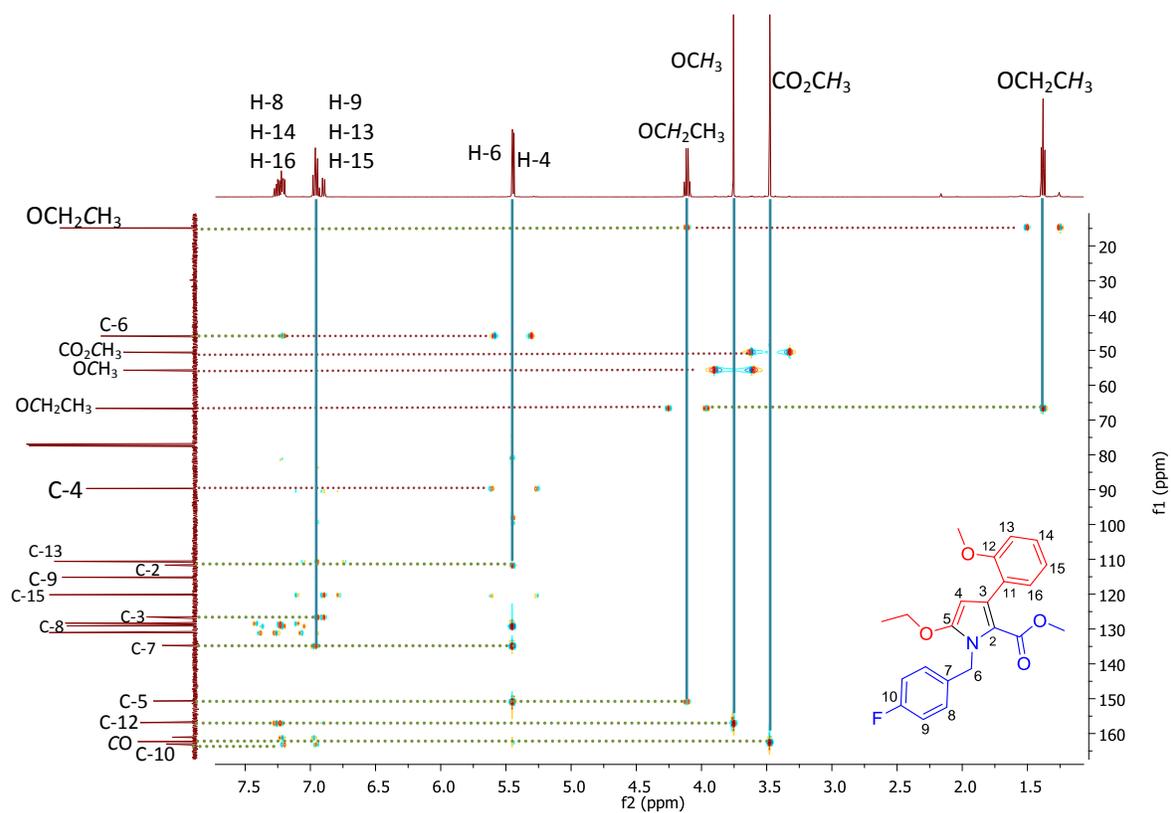
**Espectro 115. IR (KBr) de 46e.**



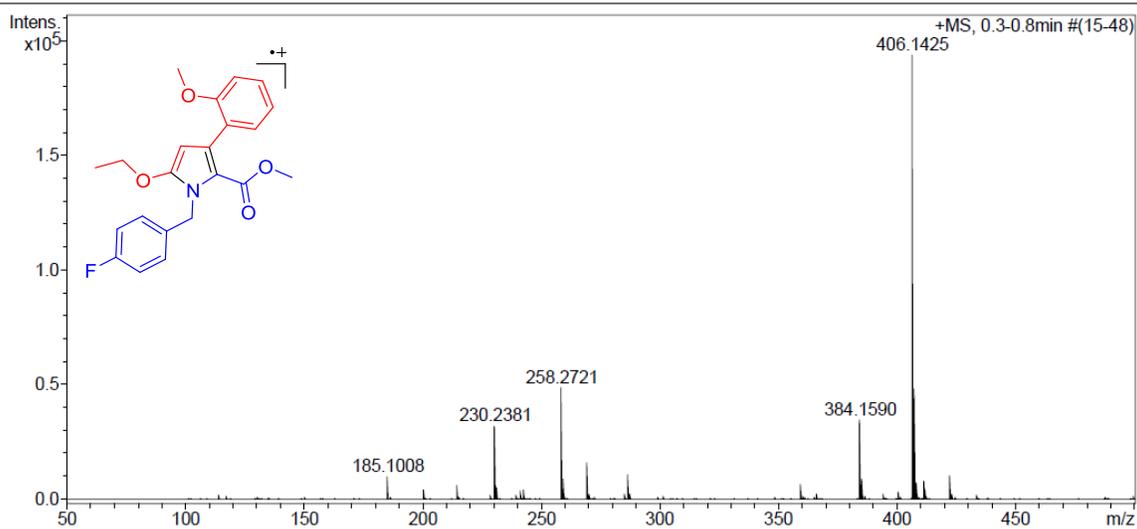
Espectro 116. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46f.



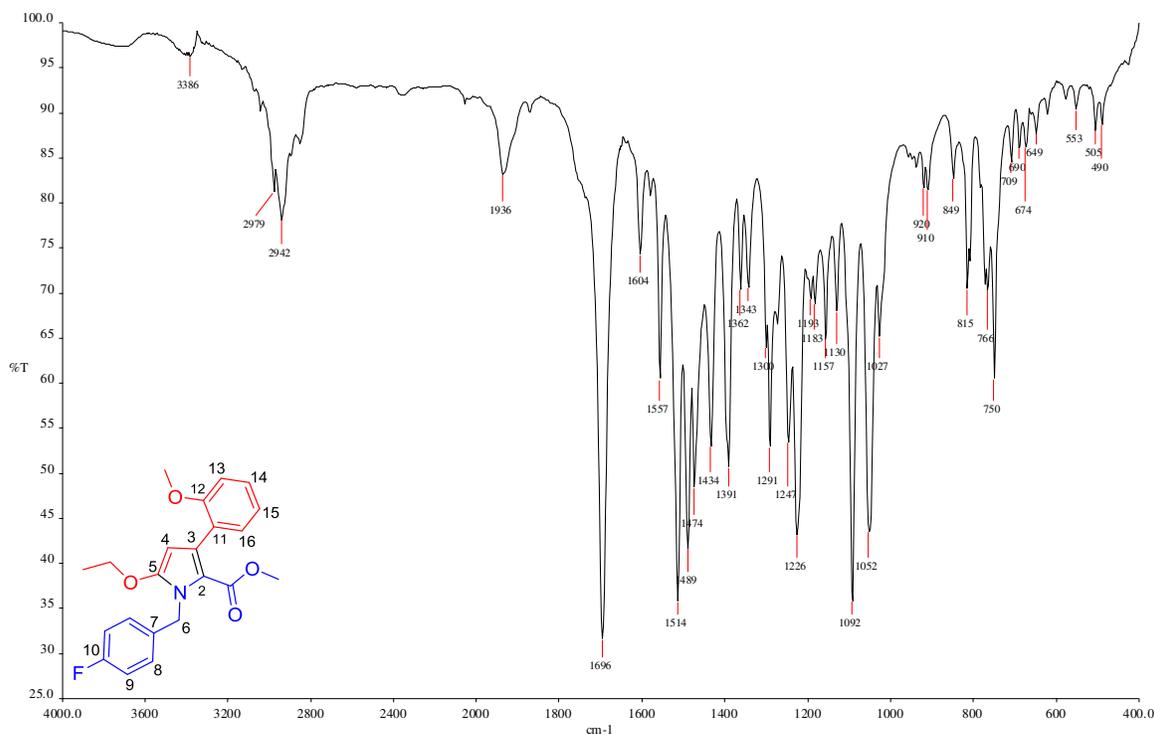
Espectro 117. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46f.



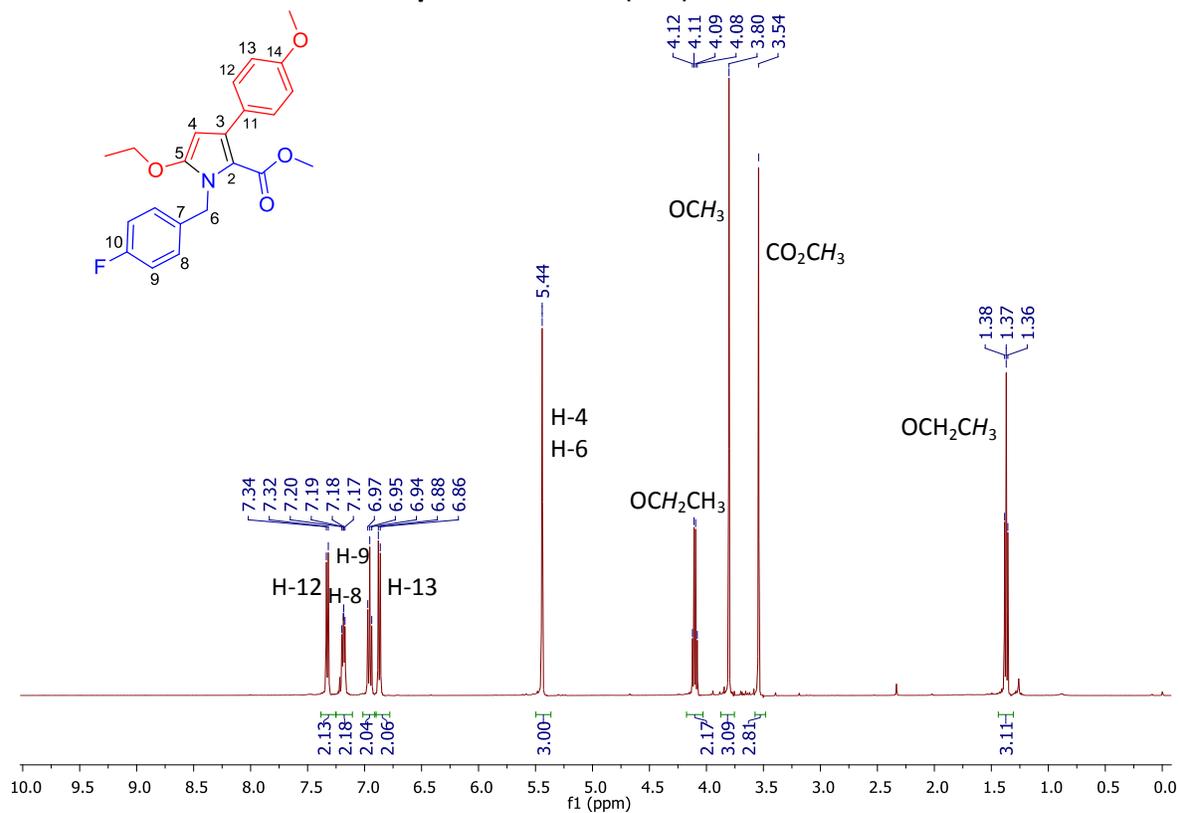
**Espectro 118.** HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46f**.



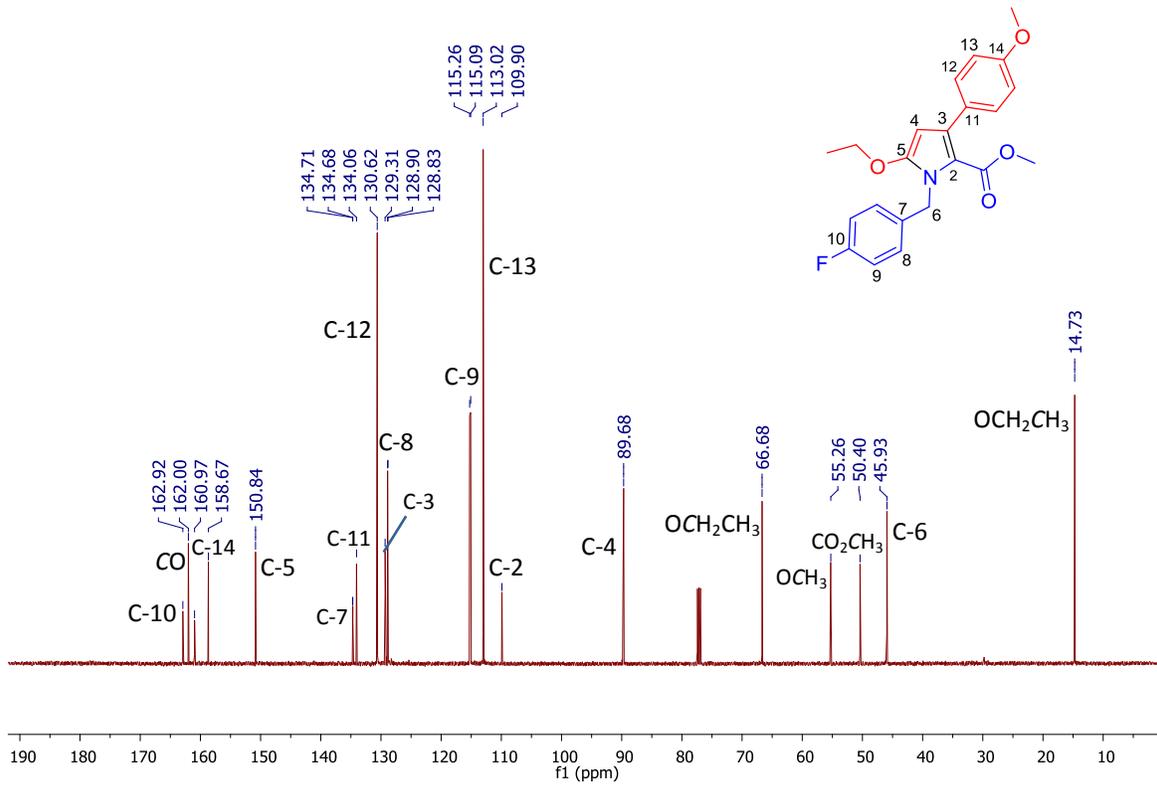
**Espectro 119.** EMAR (IES) de **46f**.



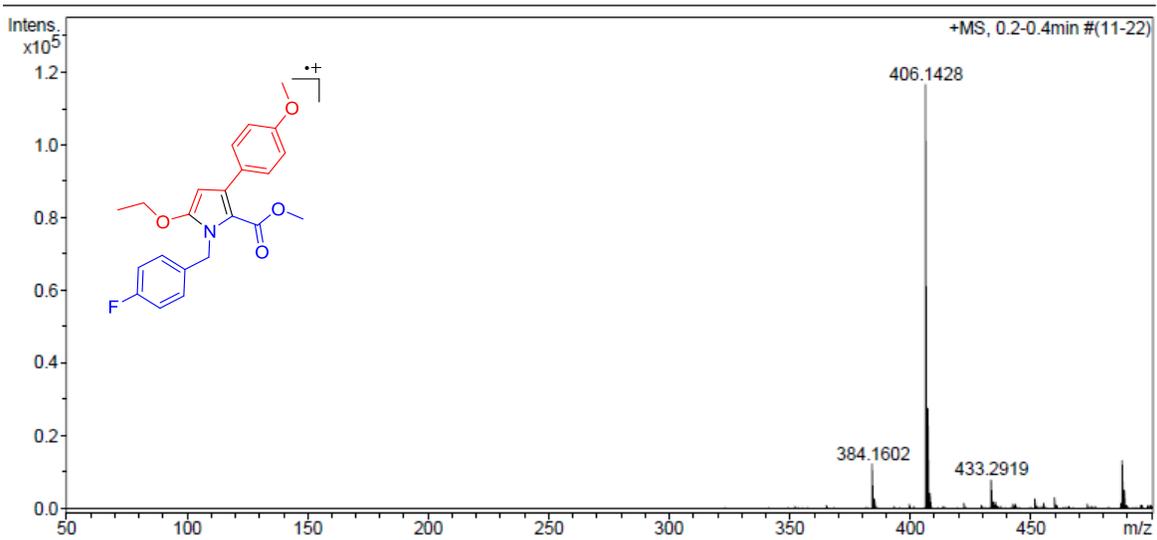
Espectro 120. IR (KBr) de 46f.



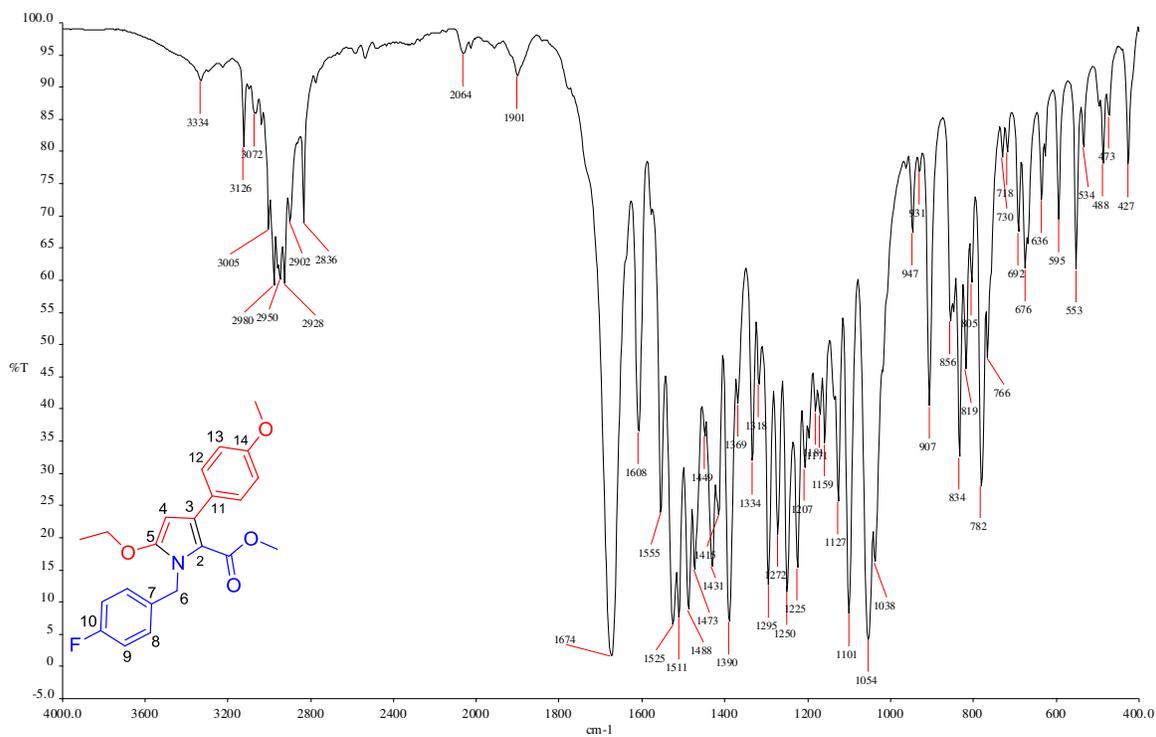
Espectro 121. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46g.



Espectro 122. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46g.



Espectro 123. EMAR (IES) de 46g.



Espectro 124. IR (KBr) de 46g.

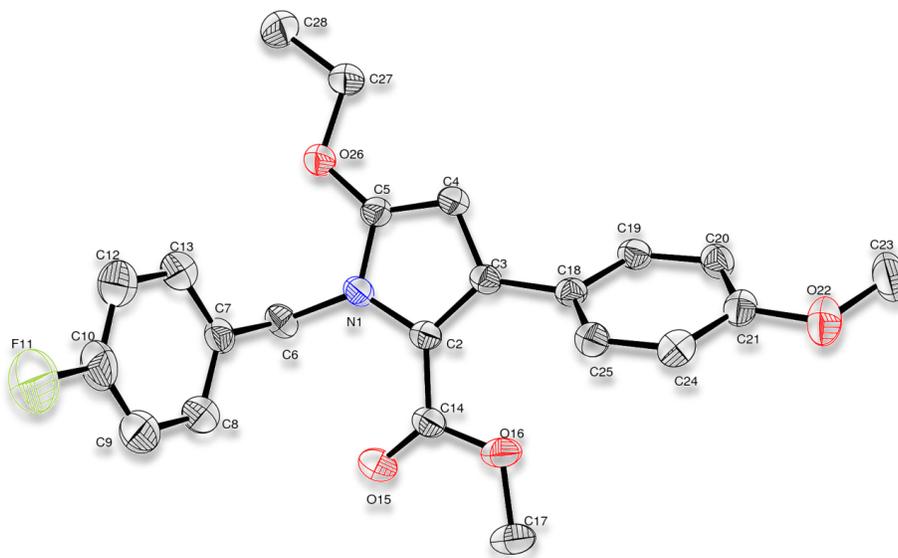
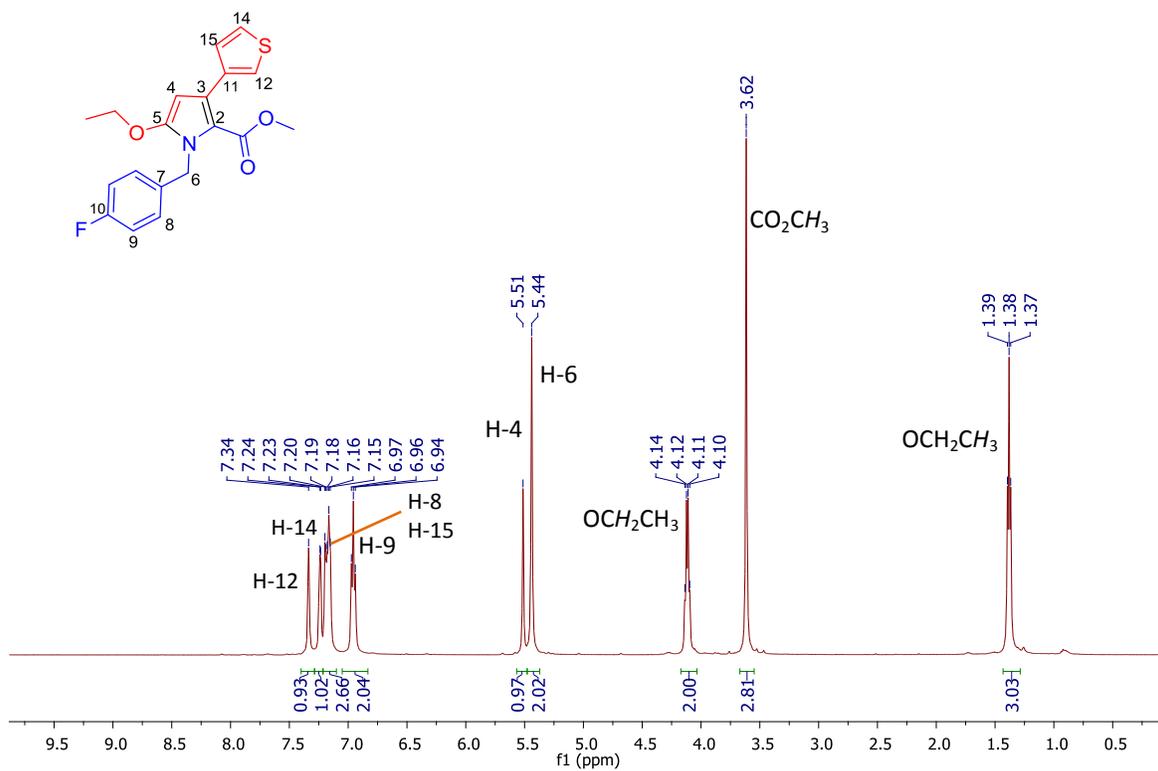


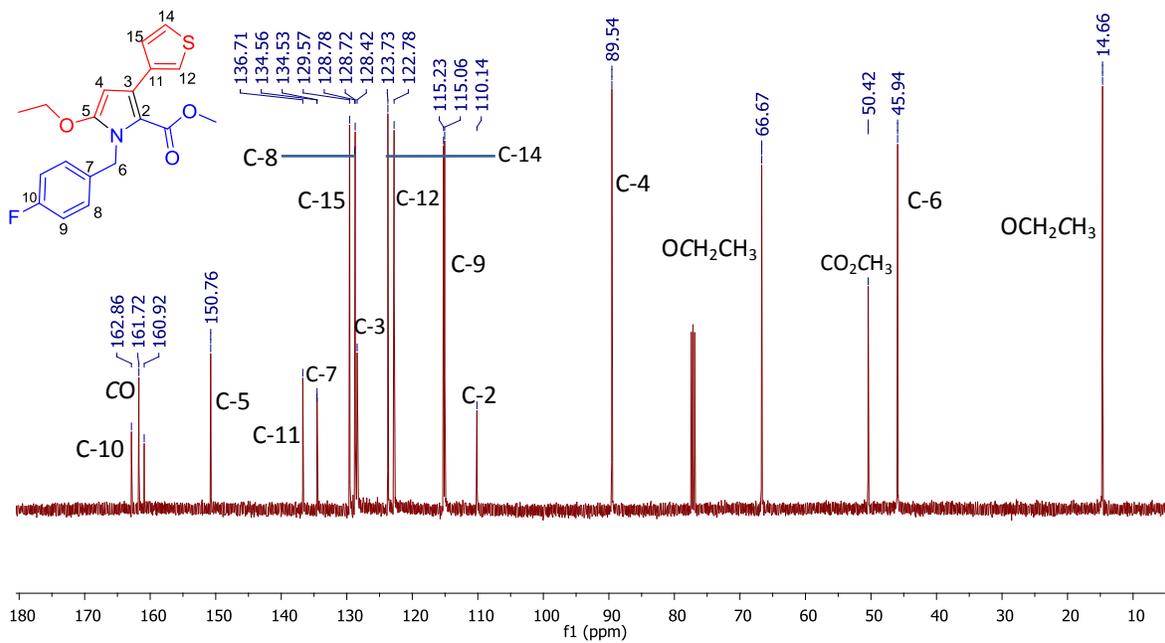
Figura 28. Diagrama ORTEP de 46g.

**Tabla 23.** Crystal data and structure refinement for **46g**.

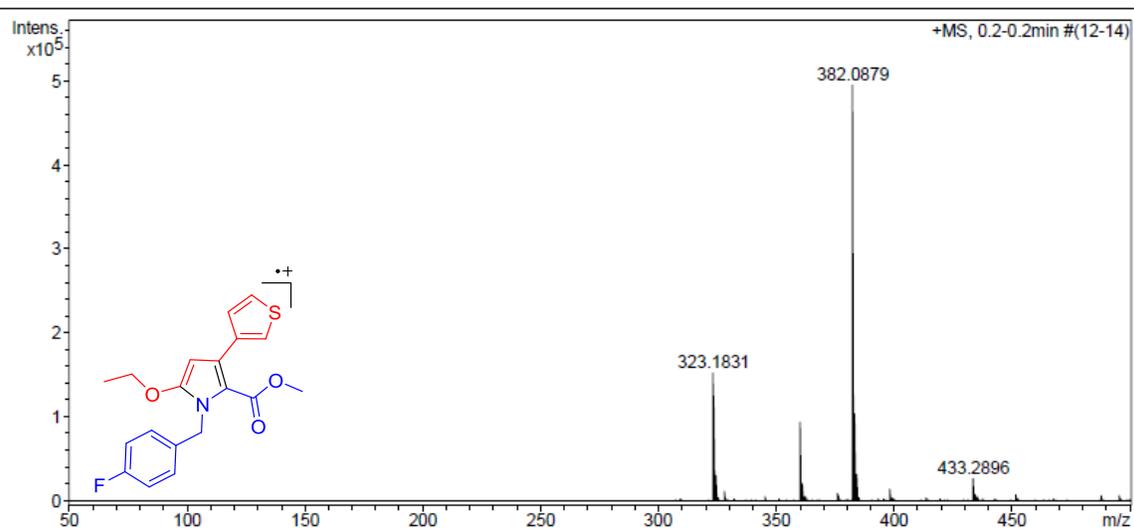
Identification code	<b>46g</b>	
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>4</sub>	
Formula weight	383.41	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 23.3264(13) Å	α = 90°.
	b = 8.0732(5) Å	β = 92.206(5)°.
	c = 10.6434(6) Å	γ = 90°.
Volume	2002.9(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.271 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.093 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	808	
Theta range for data collection	3.50 to 25.34°.	
Index ranges	-28 ≤ h ≤ 27, -9 ≤ k ≤ 7, -12 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	8362	
Independent reflections	3644 [R(int) = 0.0239]	
Completeness to theta = 25.34°	99.5 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3644 / 0 / 257	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.026	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1156	
R indices (all data)	R1 = 0.0749, wR2 = 0.1308	
Extinction coefficient	0.044(3)	
Largest diff. peak and hole	0.233 and -0.165 e.Å <sup>-3</sup>	



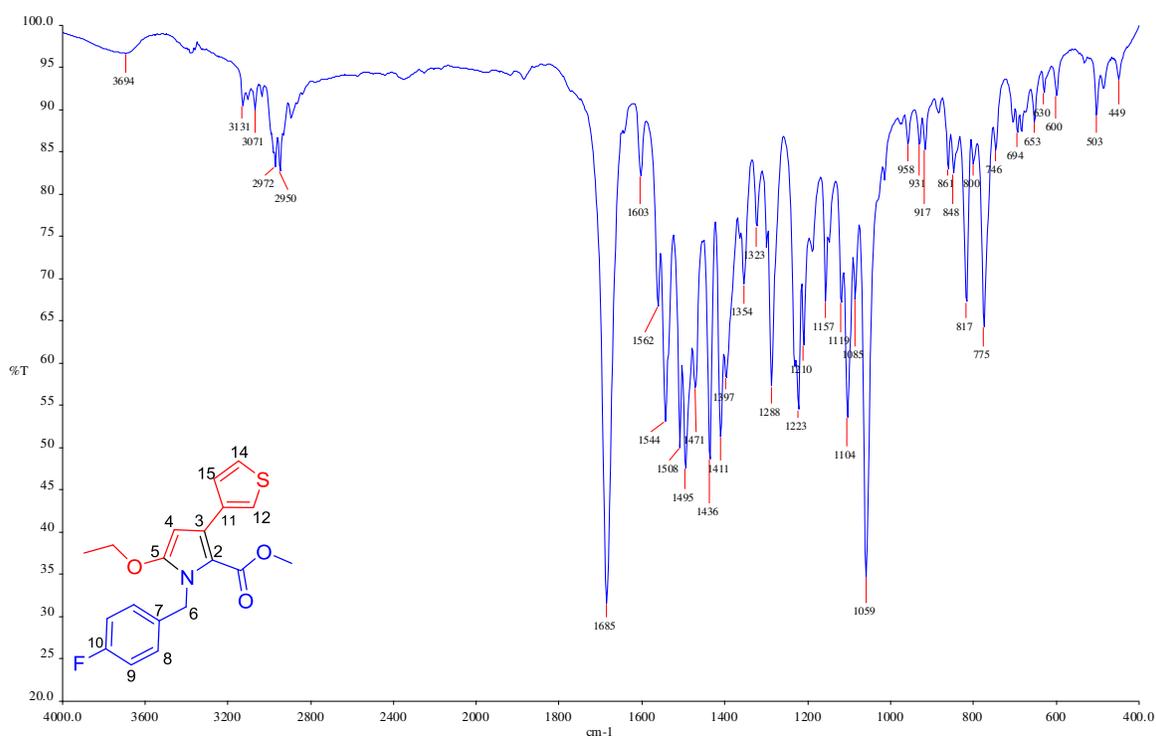
**Espectro 125.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46h**.



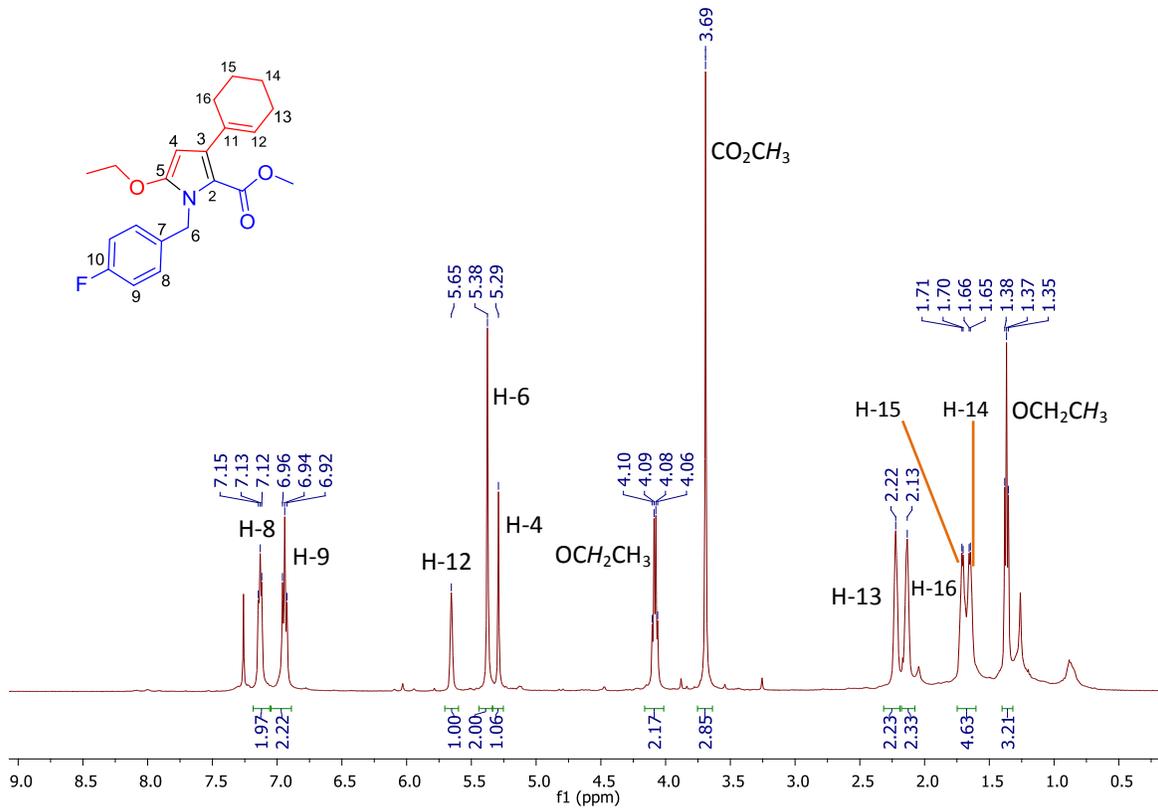
**Espectro 126.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46h**.



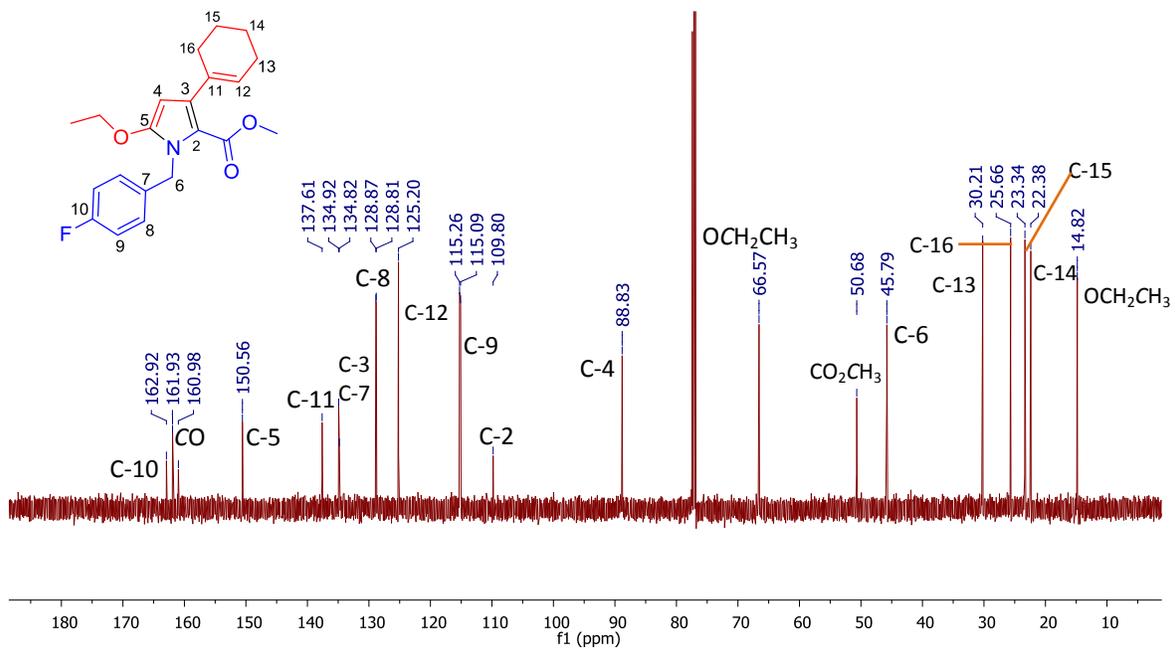
**Espectro 127. EMAR (IES) de 46h.**



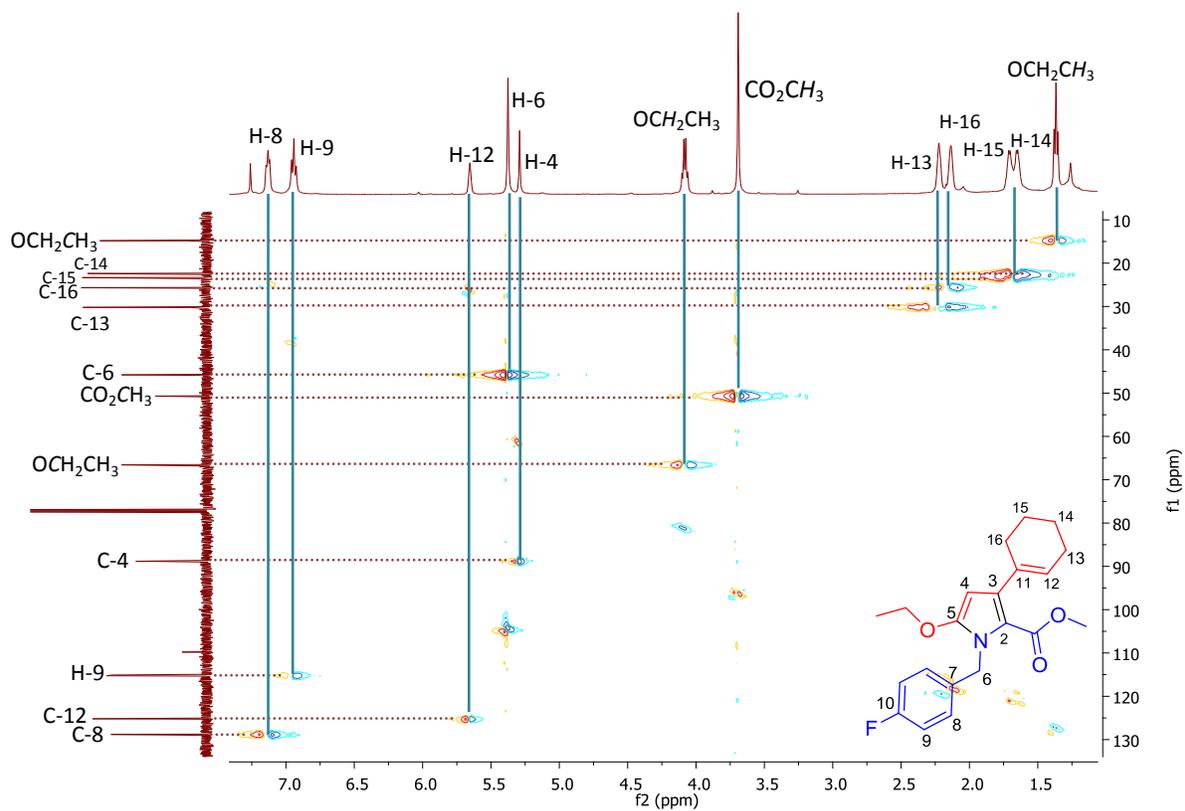
**Espectro 128. IR (KBr) de 46h.**



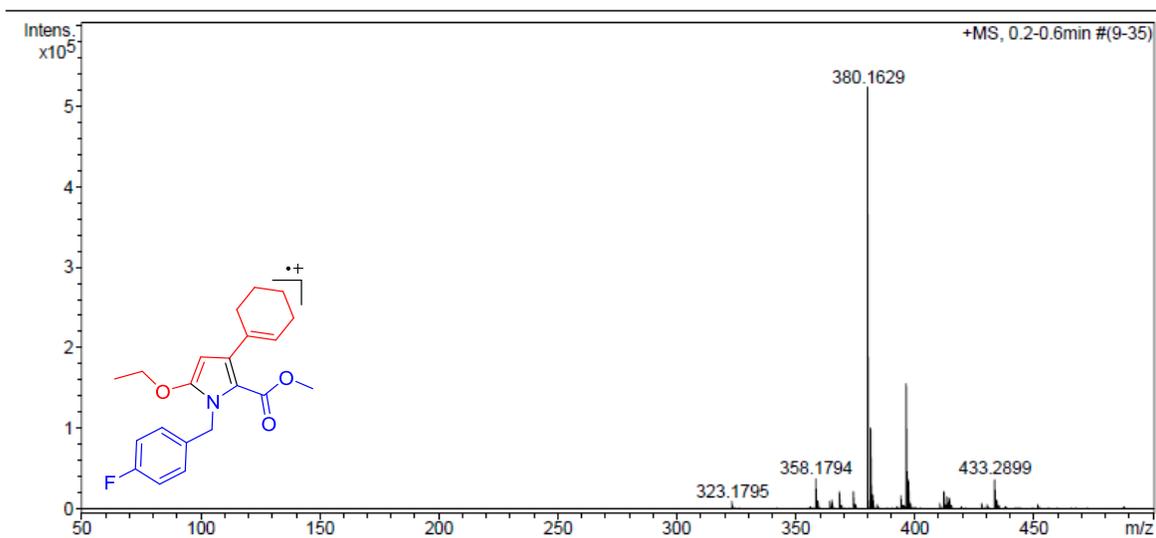
**Espectro 129.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46i**.



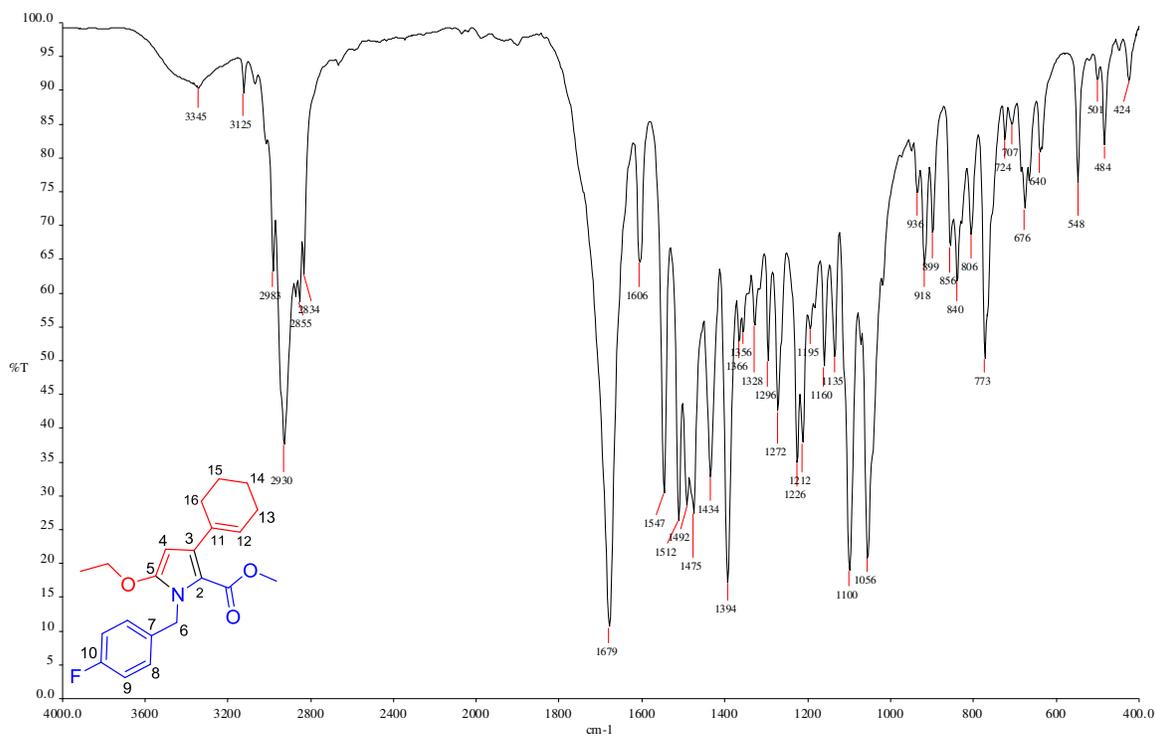
**Espectro 130.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46i**.



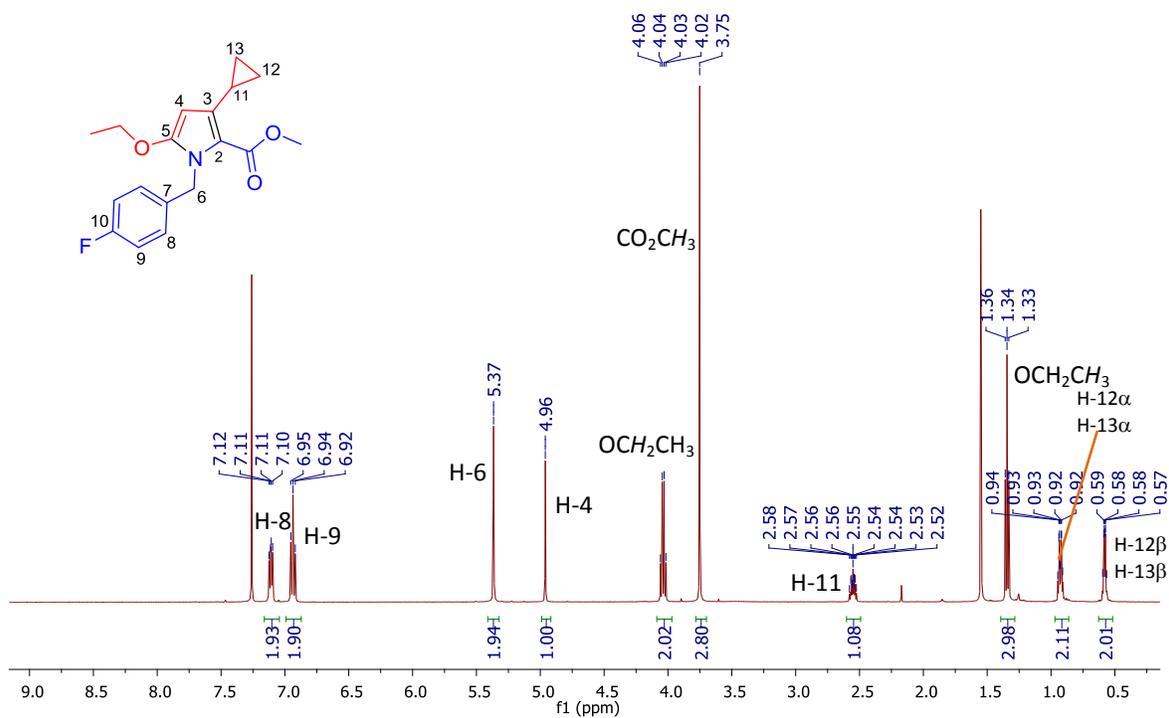
**Espectro 131.** HMQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46i**.



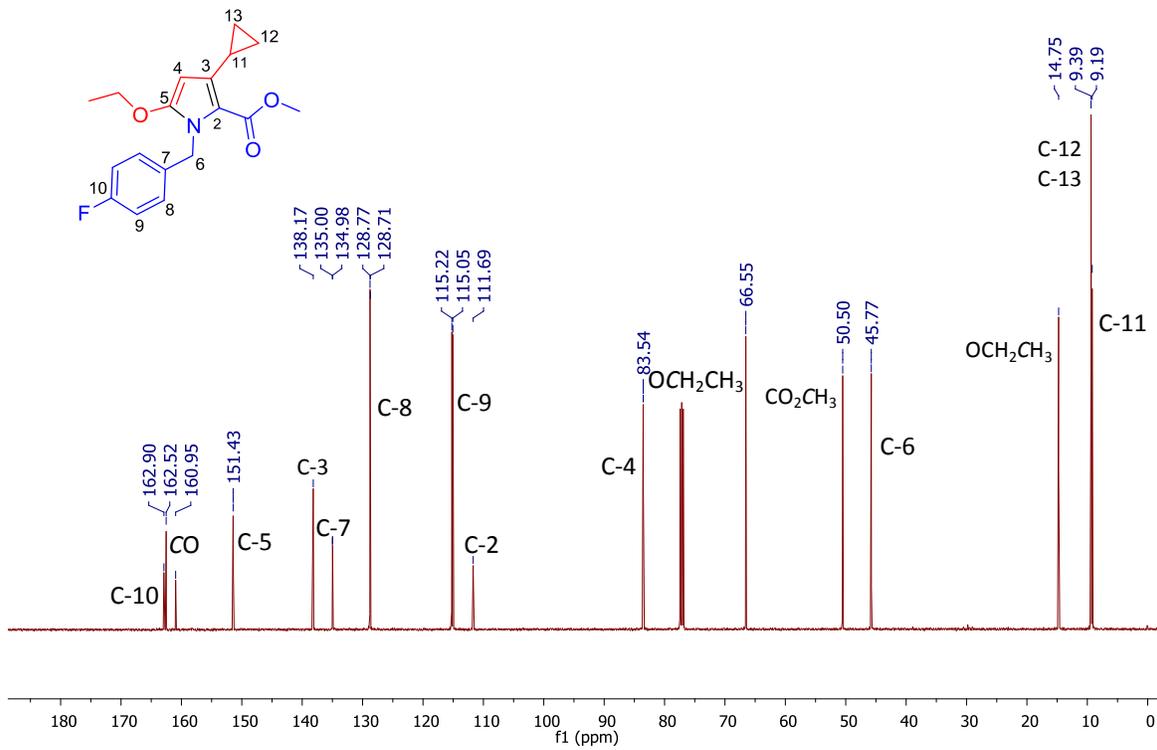
**Espectro 132.** EMAR (IES) de **46i**.



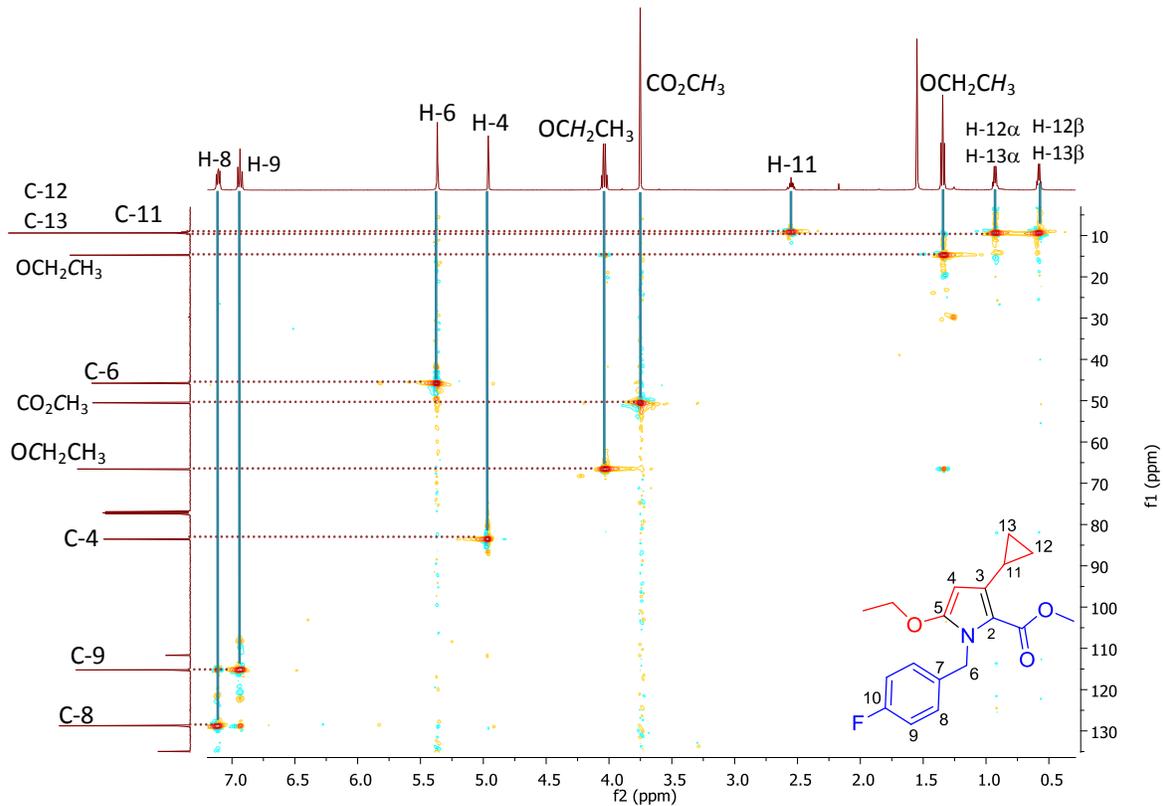
Espectro 133. IR (KBr) de 46i.



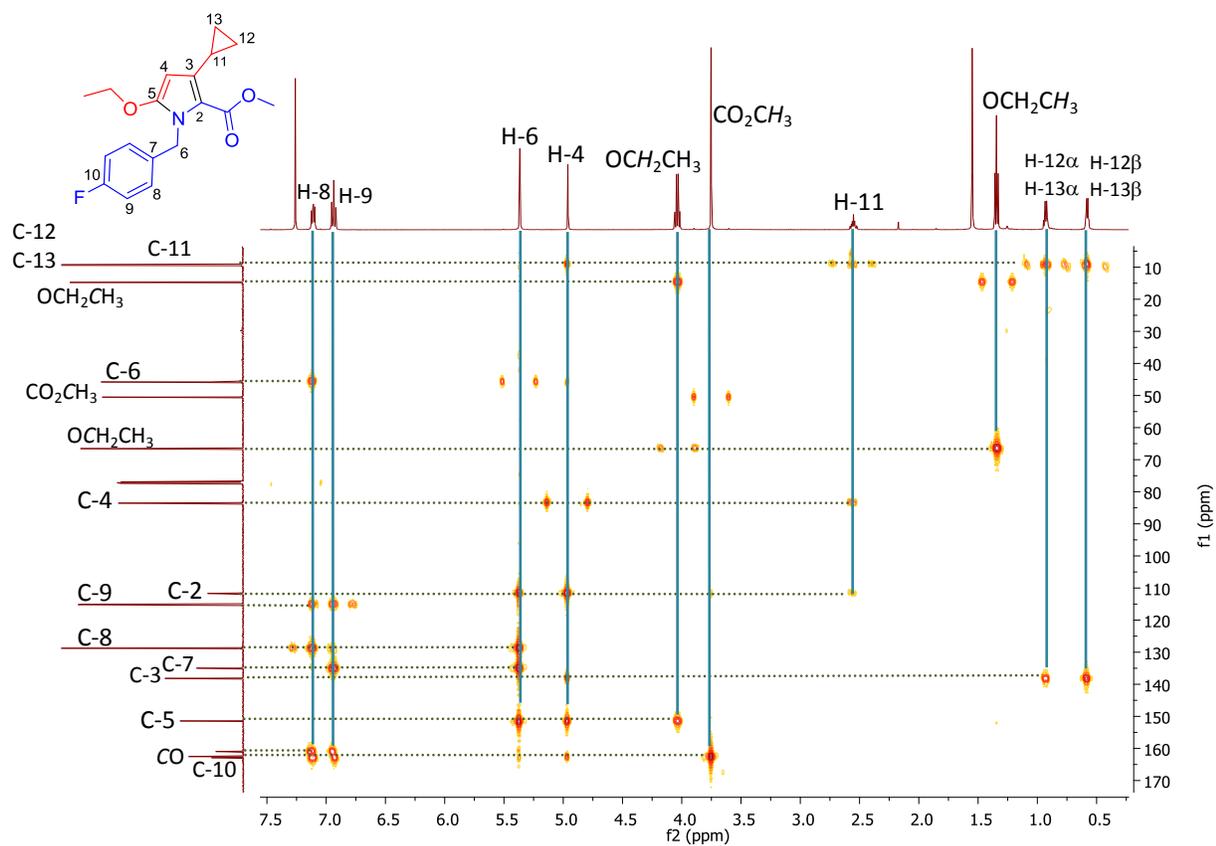
Espectro 134. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46j.



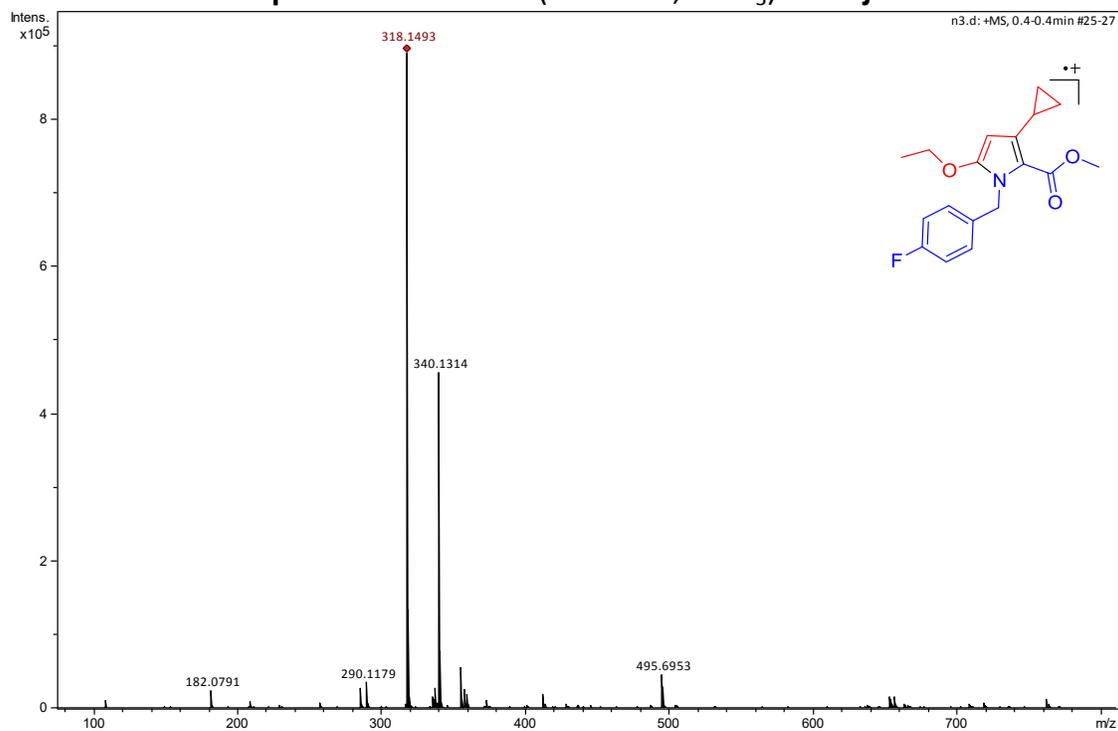
**Espectro 135.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46j**.



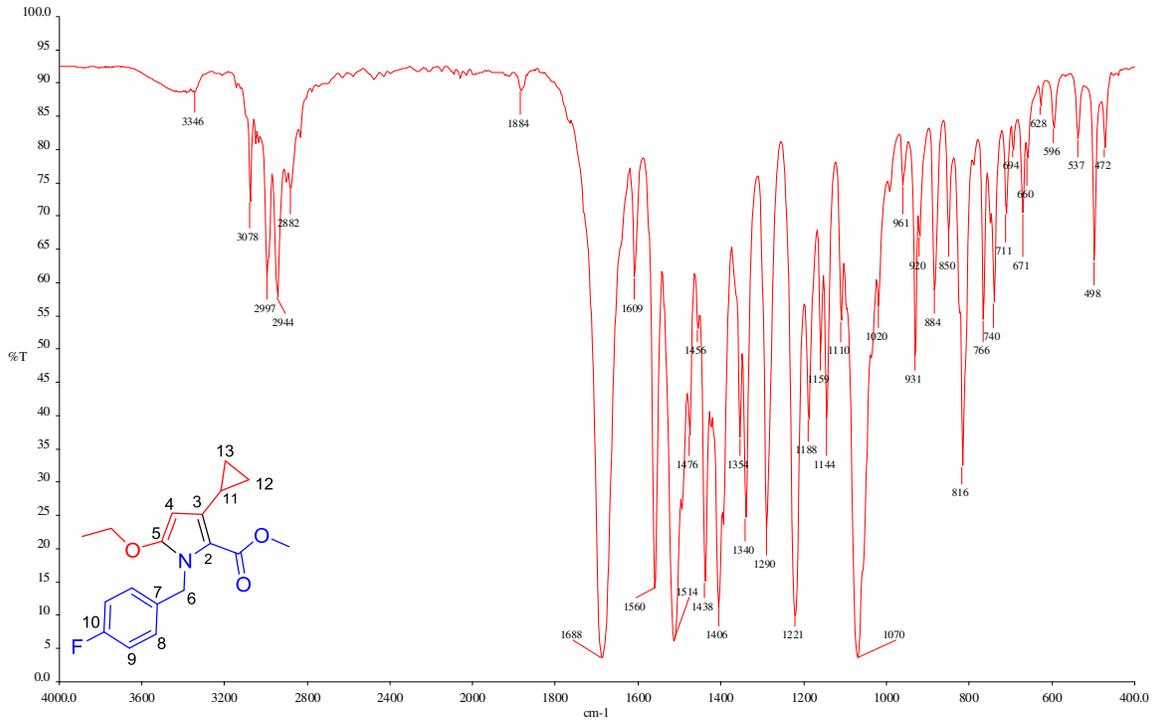
**Espectro 136.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **46j**.



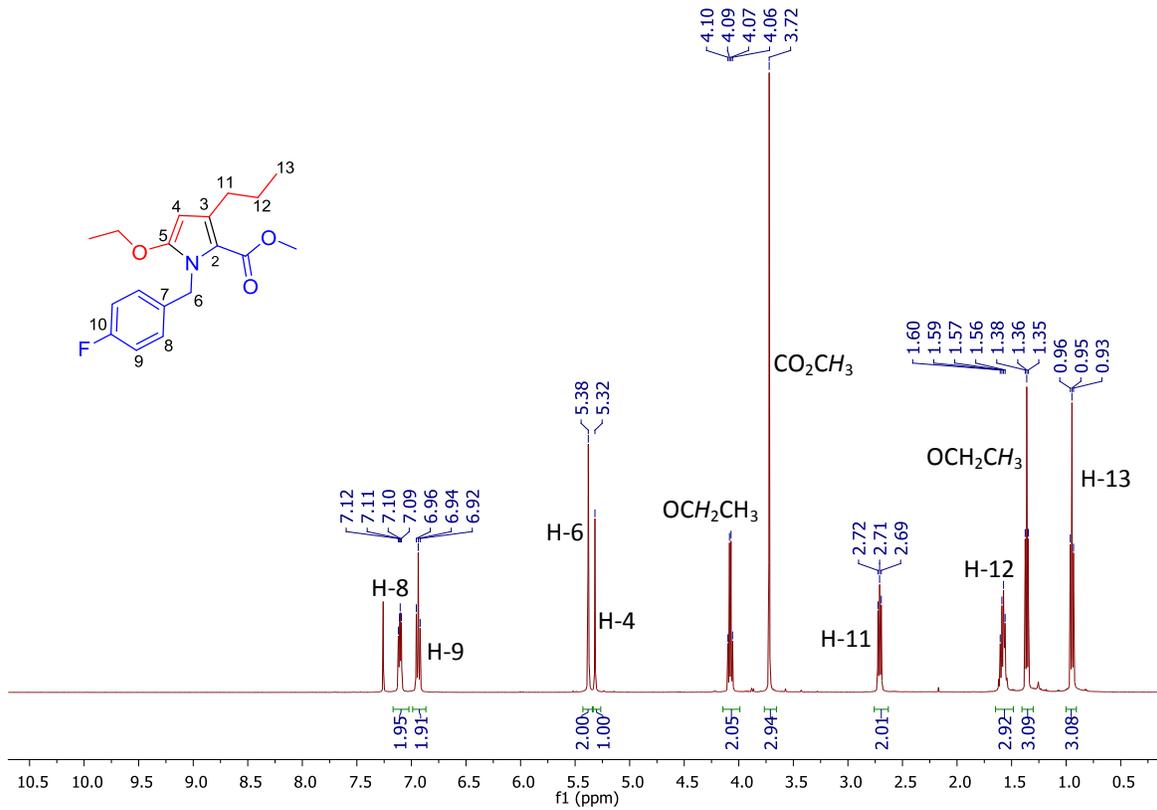
Espectro 137. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46j.



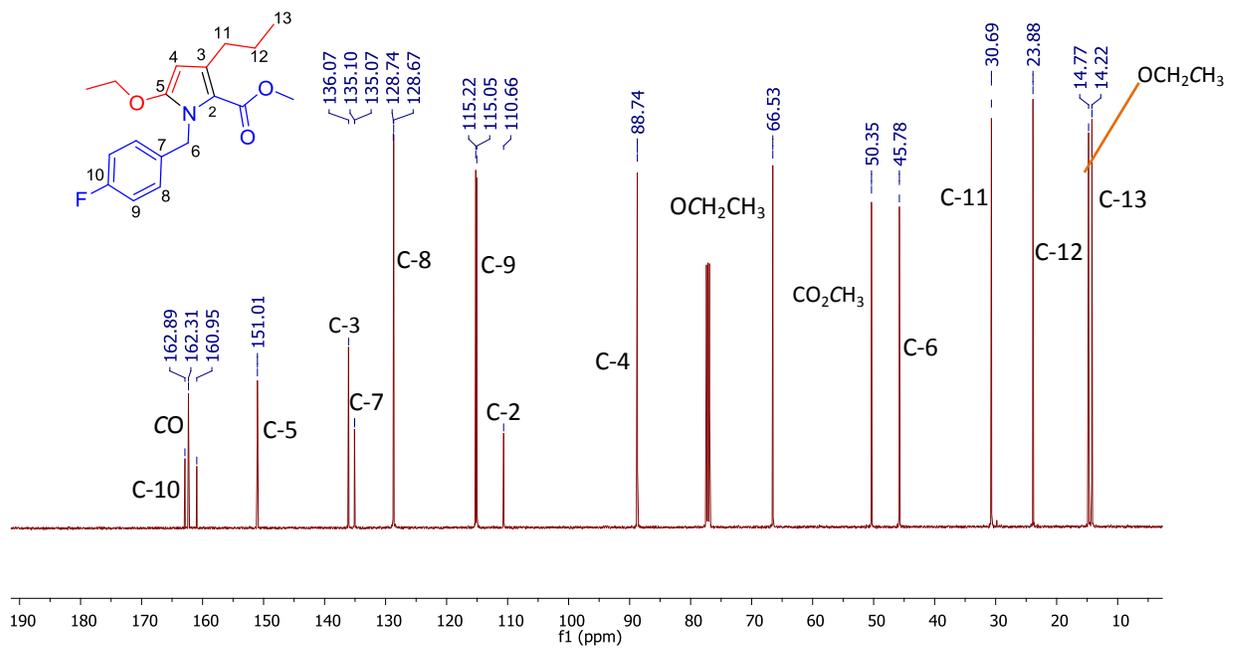
Espectro 138. EMAR (IES) de 46j.



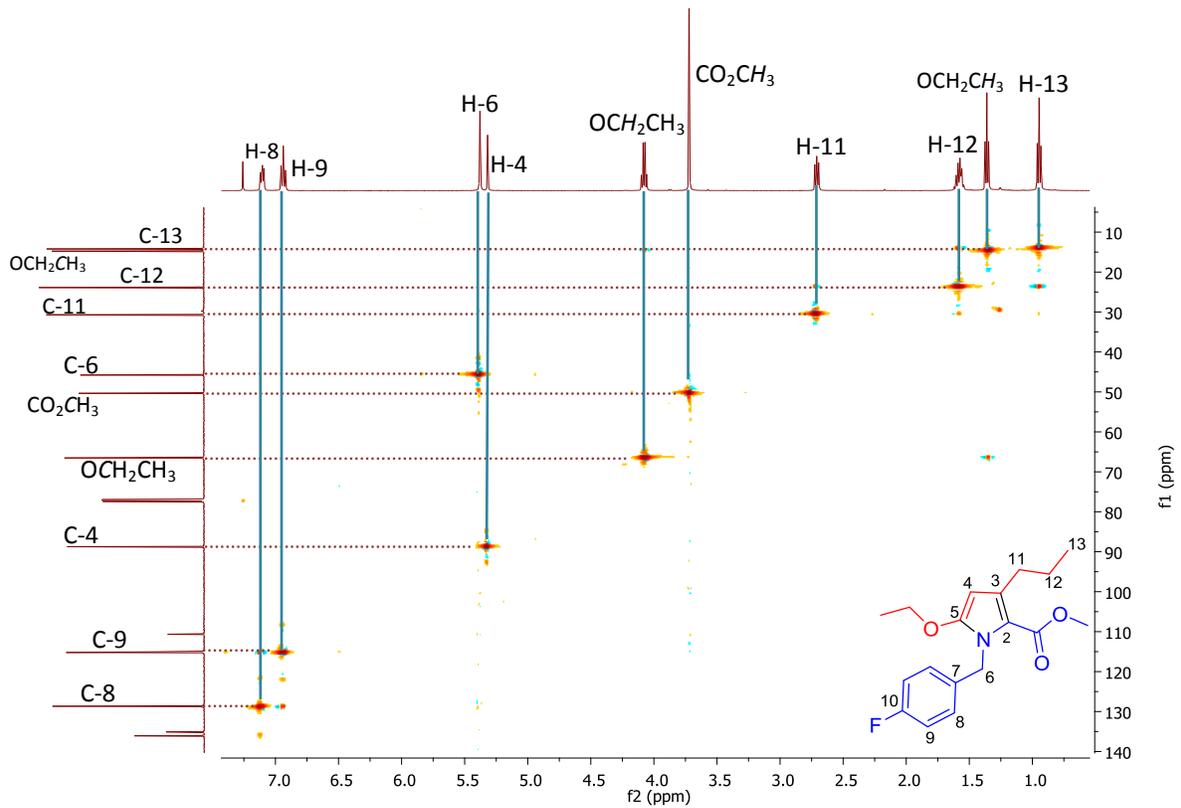
Espectro 139. IR (KBr) de 46j.



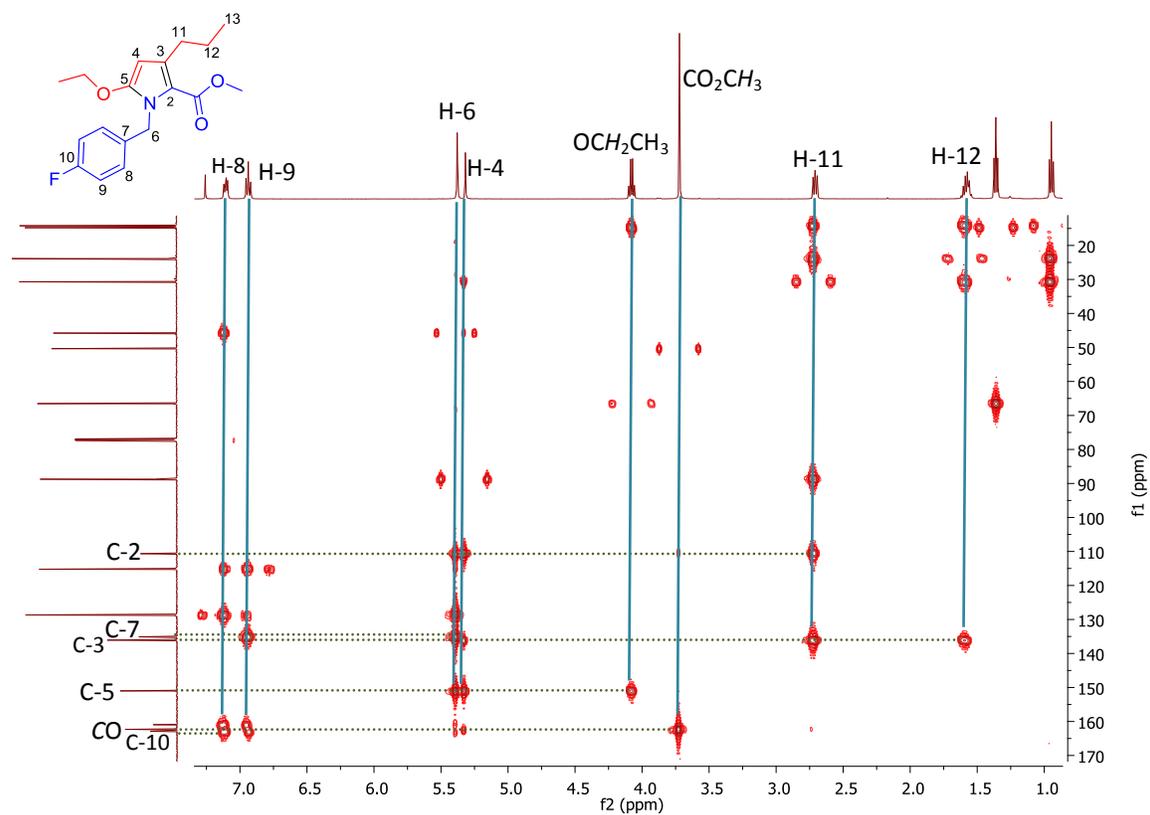
Espectro 140. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46k.



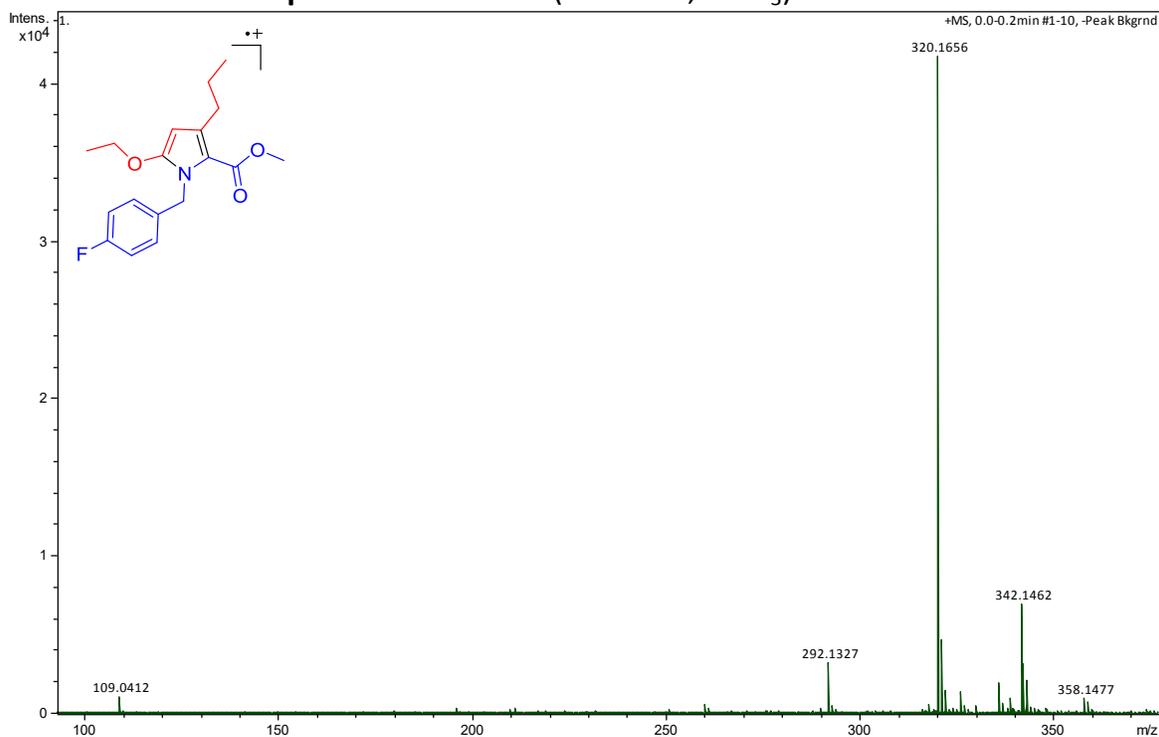
**Espectro 141.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46k.



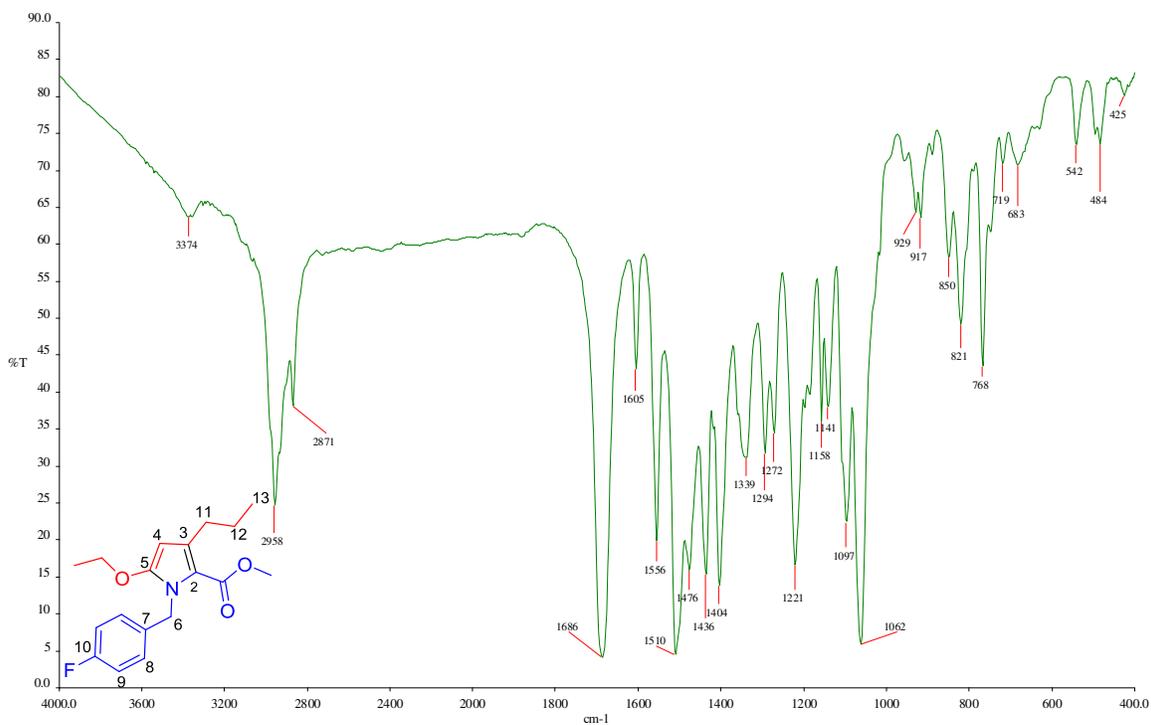
**Espectro 142.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46k.



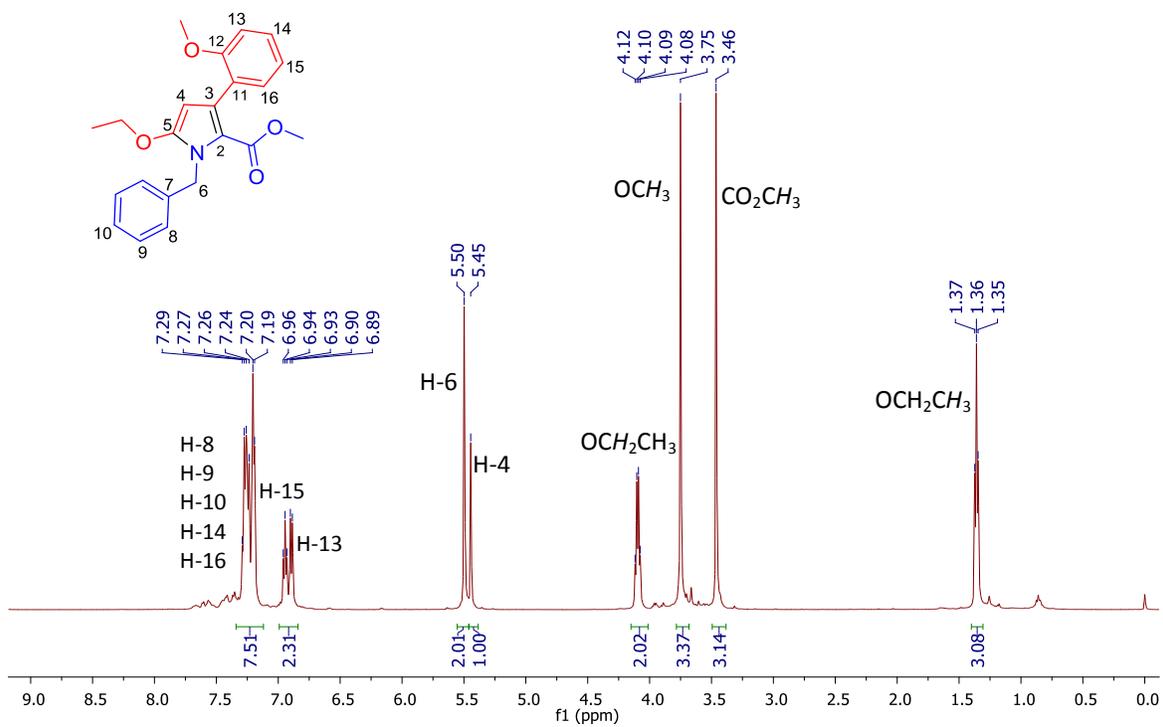
**Espectro 143. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46k.**



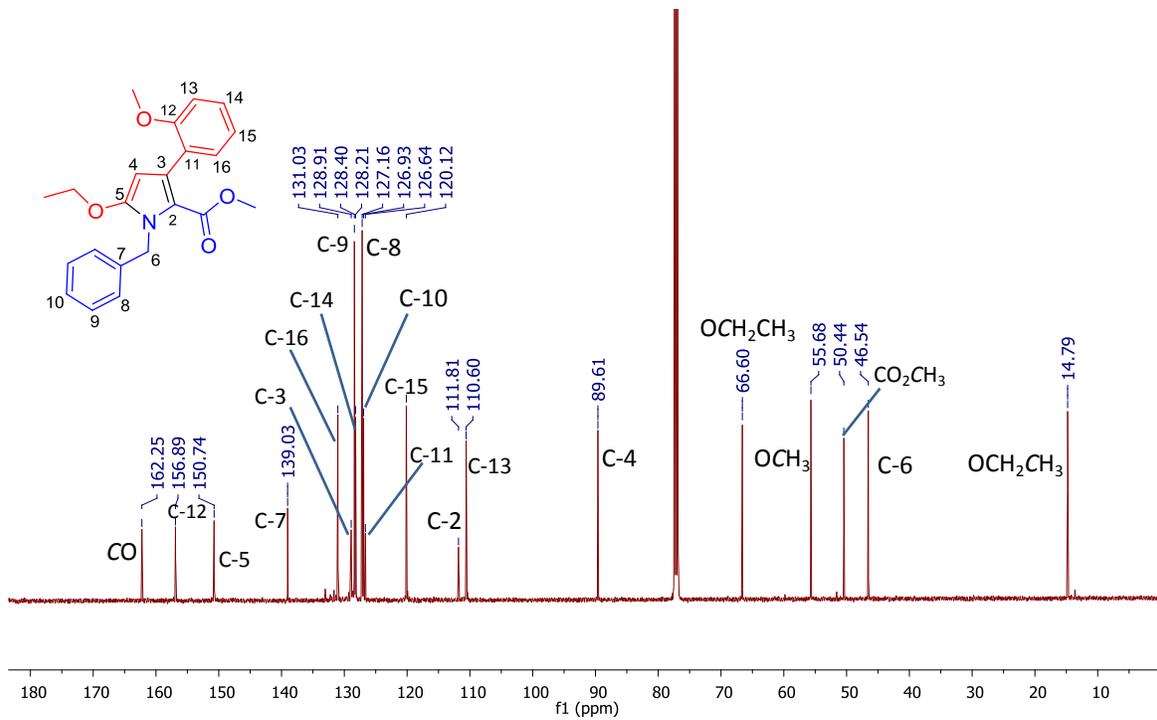
**Espectro 144. EMAR (IES) de 46k.**



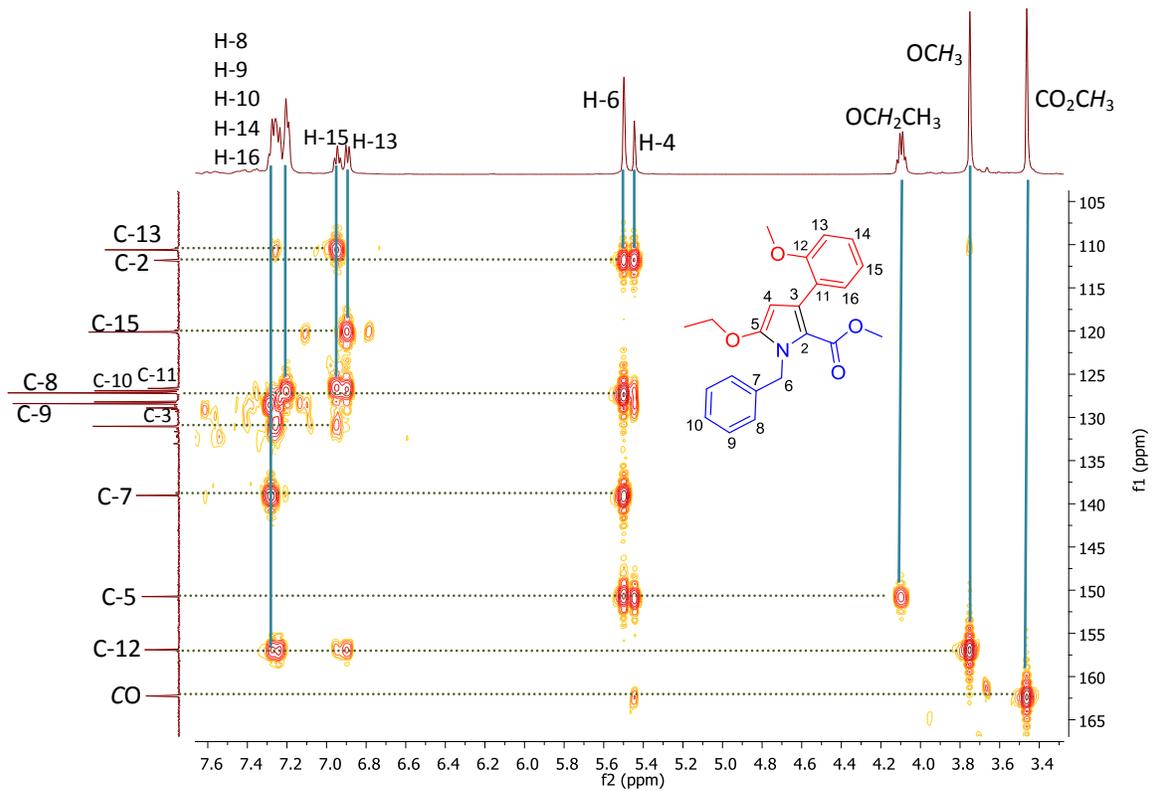
Espectro 145. IR (KBr) de 46k.



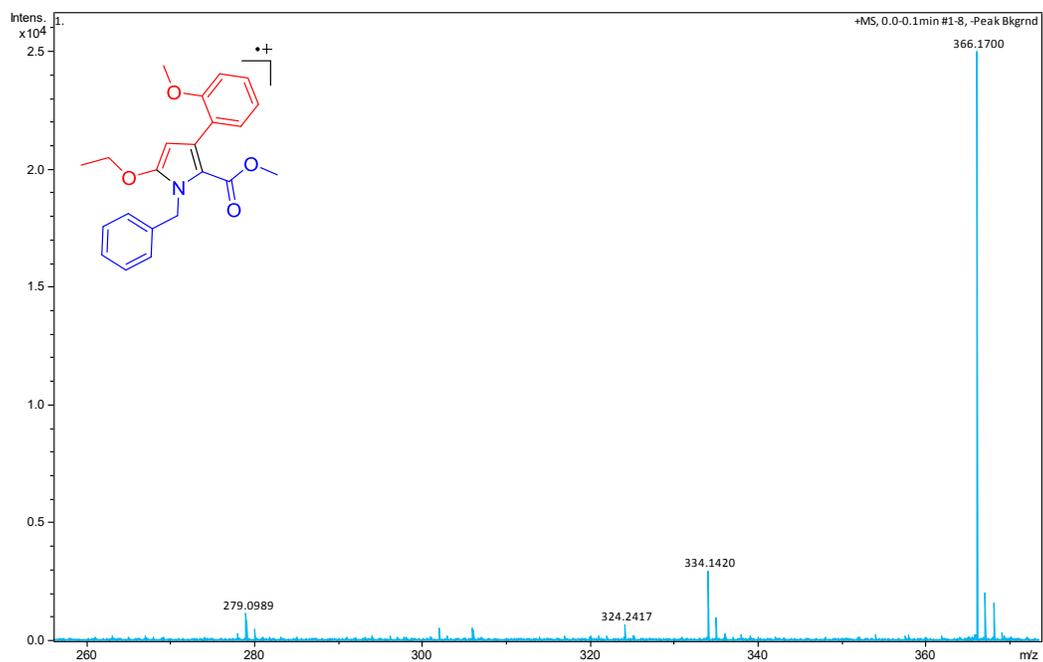
Espectro 146. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46l.



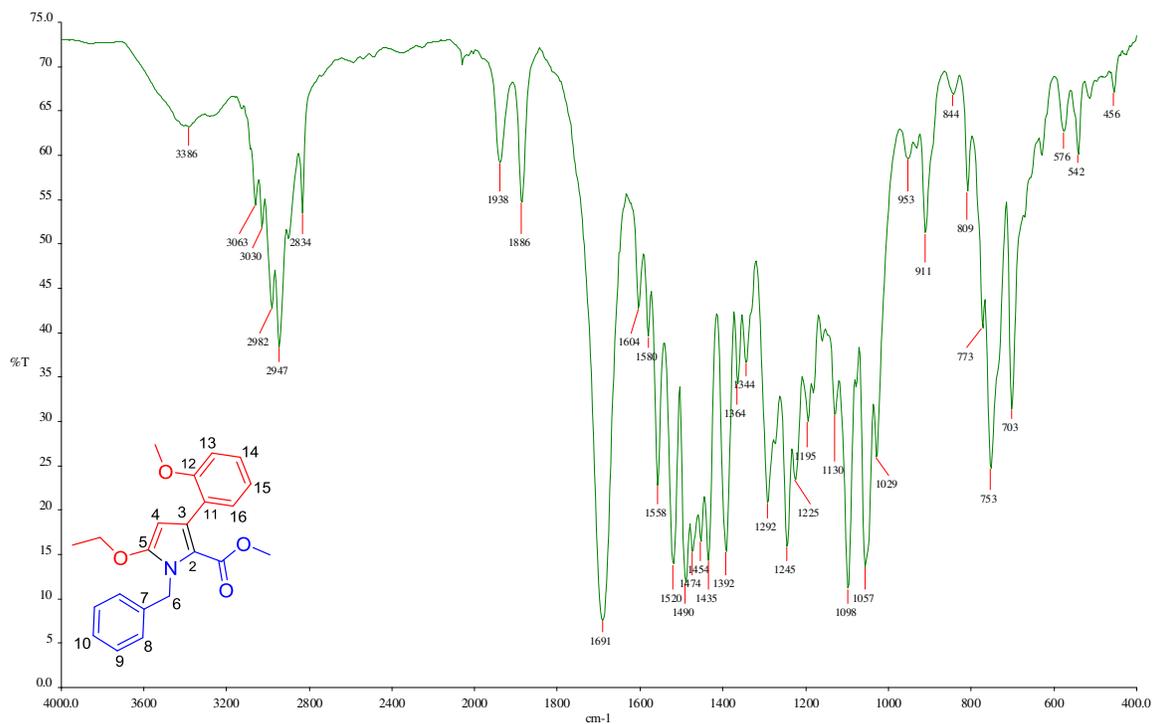
Espectro 147. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46I.



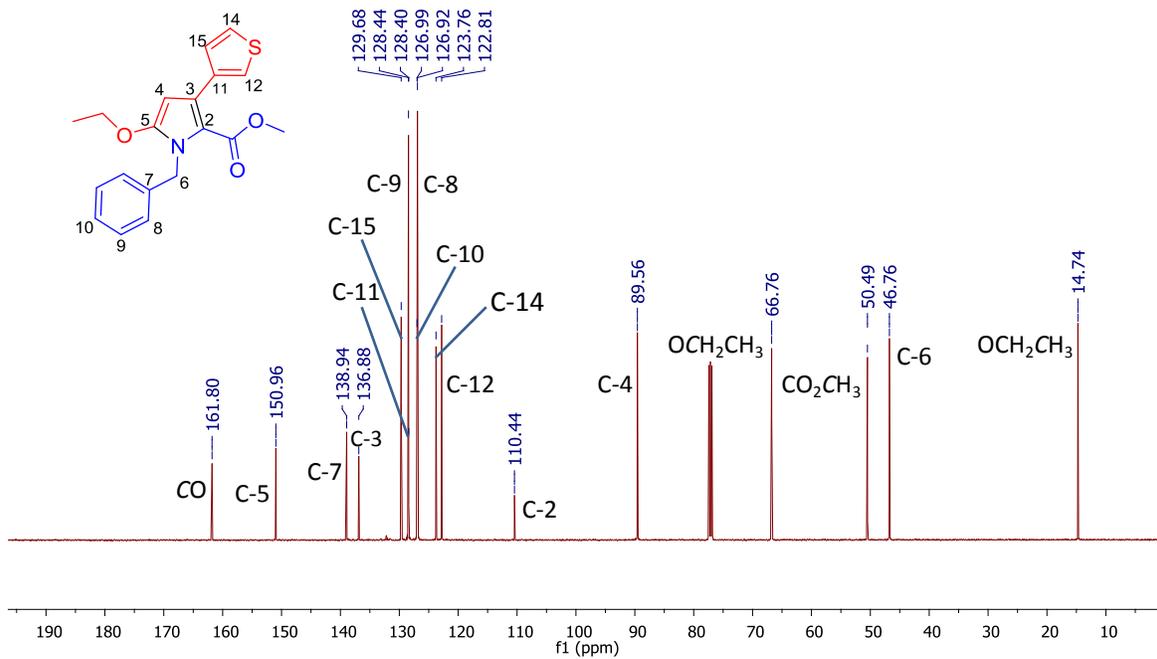
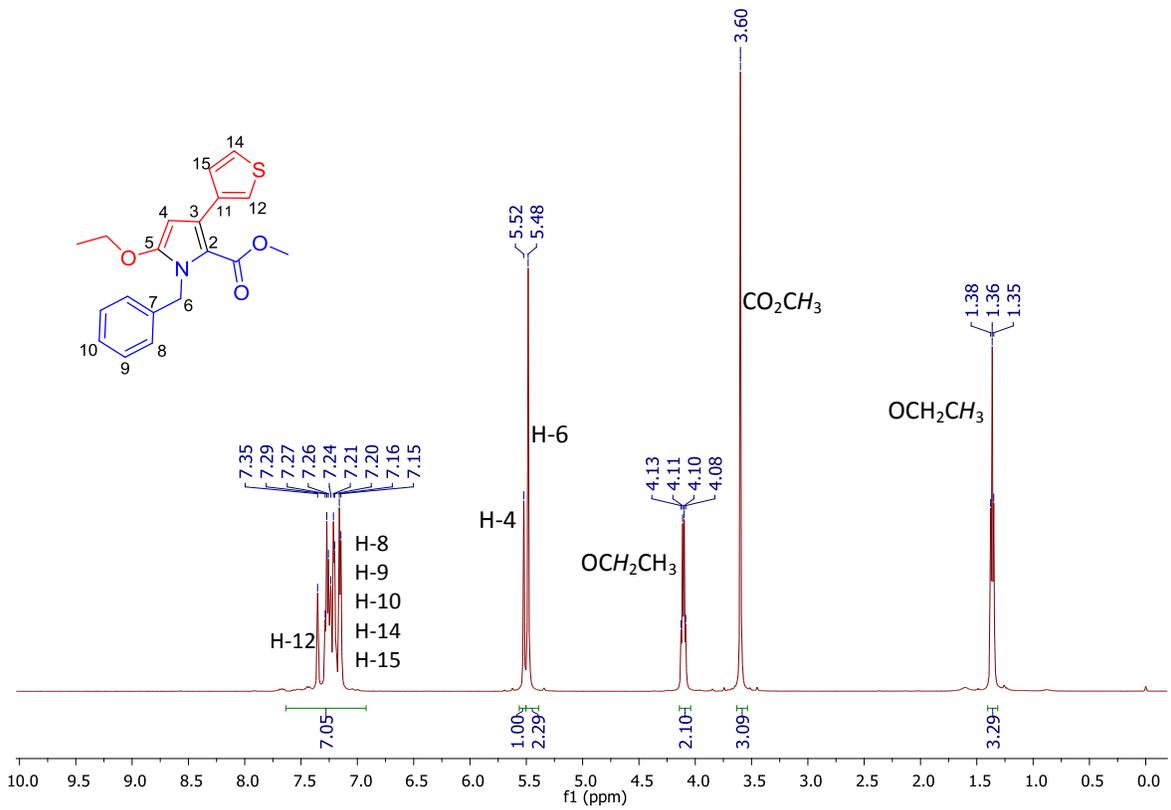
Espectro 148. HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46I.

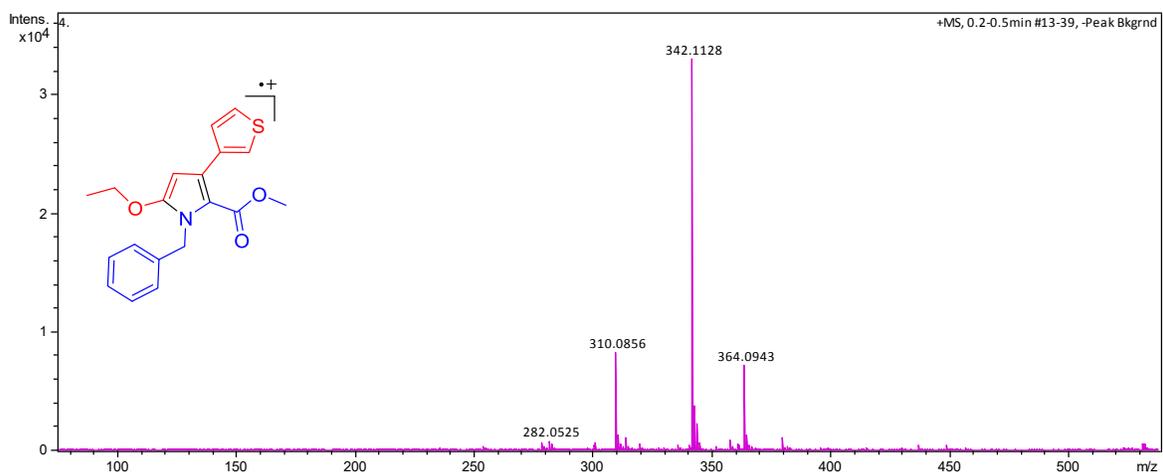


**Espectro 149. EMAR (IES) de 46I.**

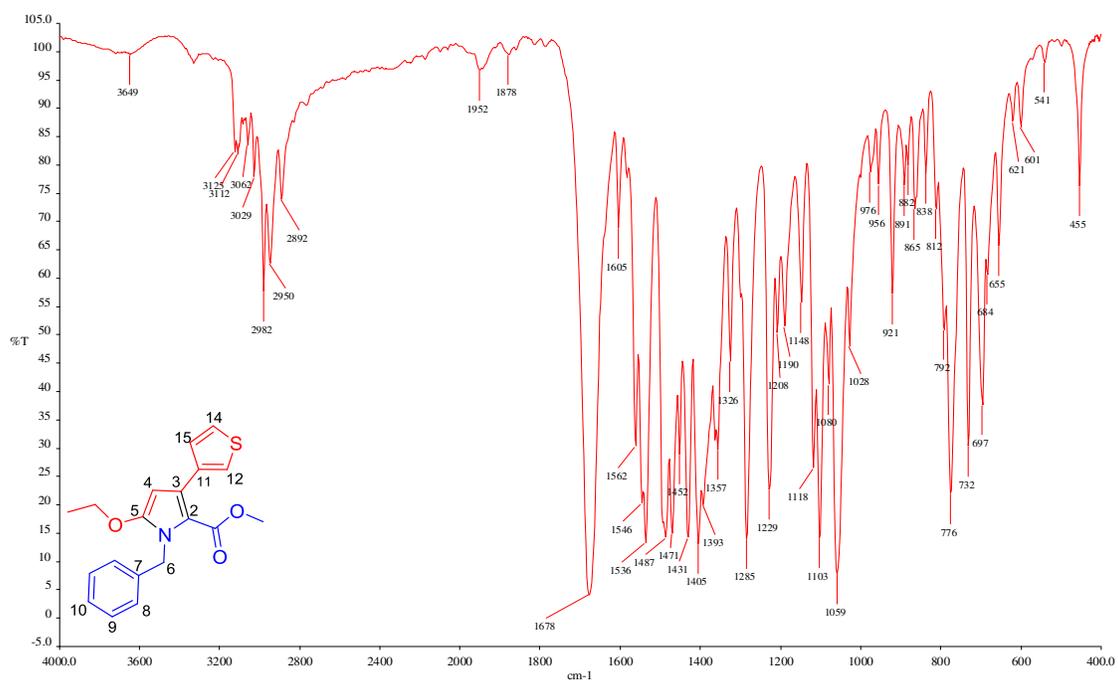


**Espectro 150. IR (KBr) de 46I.**

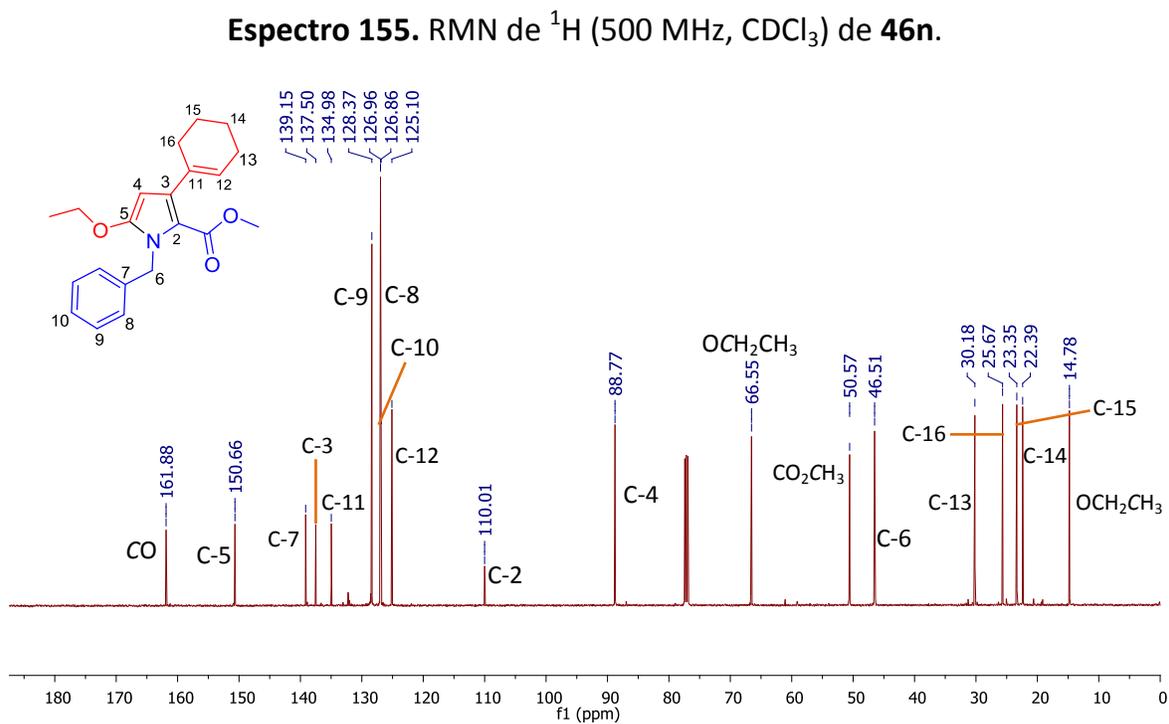
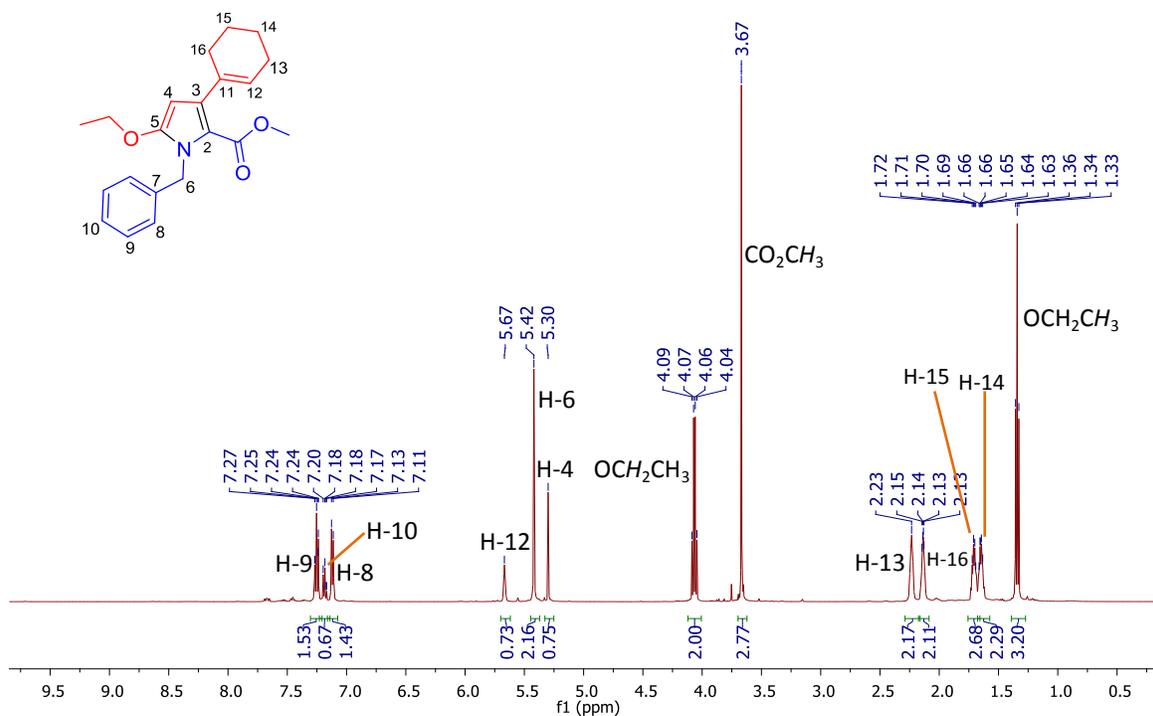


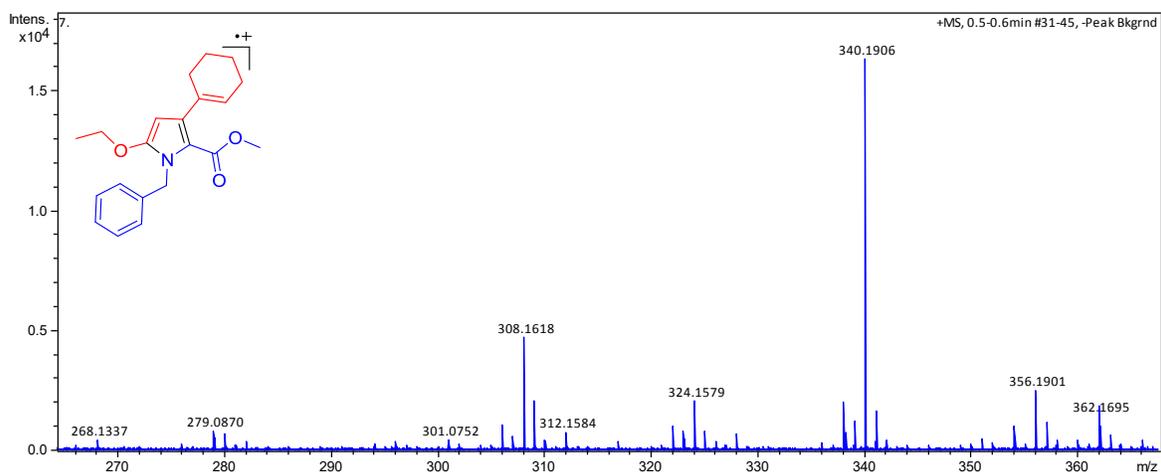


**Espectro 153. EMAR (IES) de 46m.**

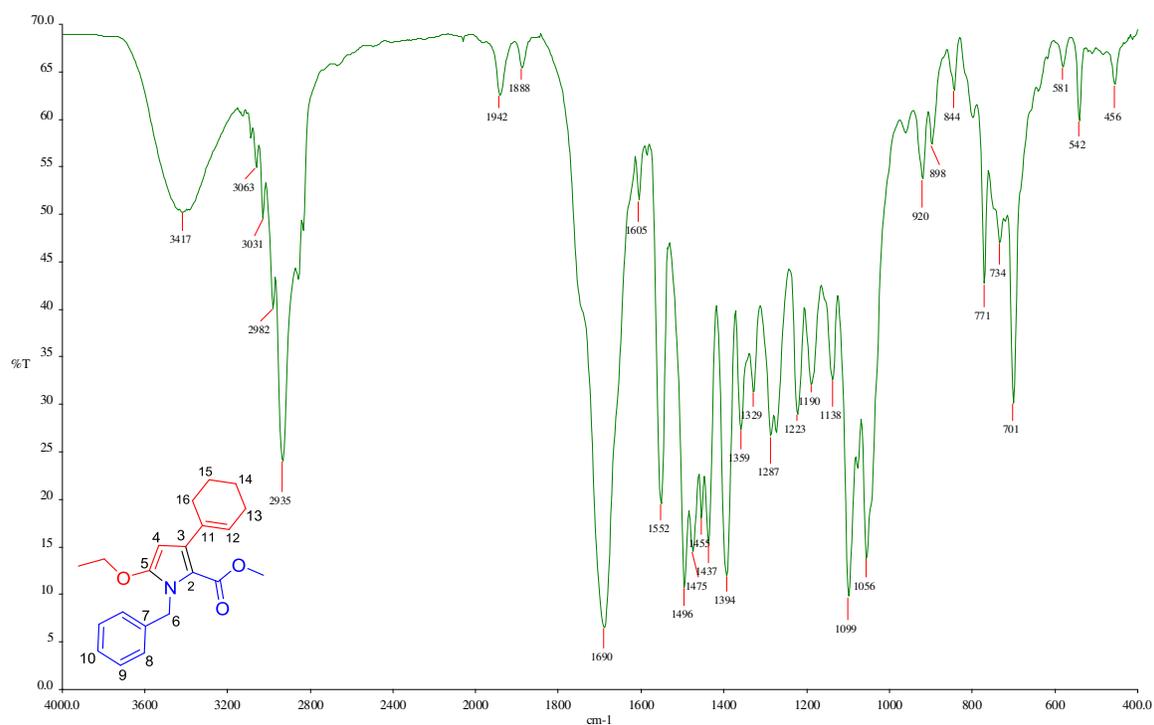


**Espectro 154. IR (KBr) de 46m.**

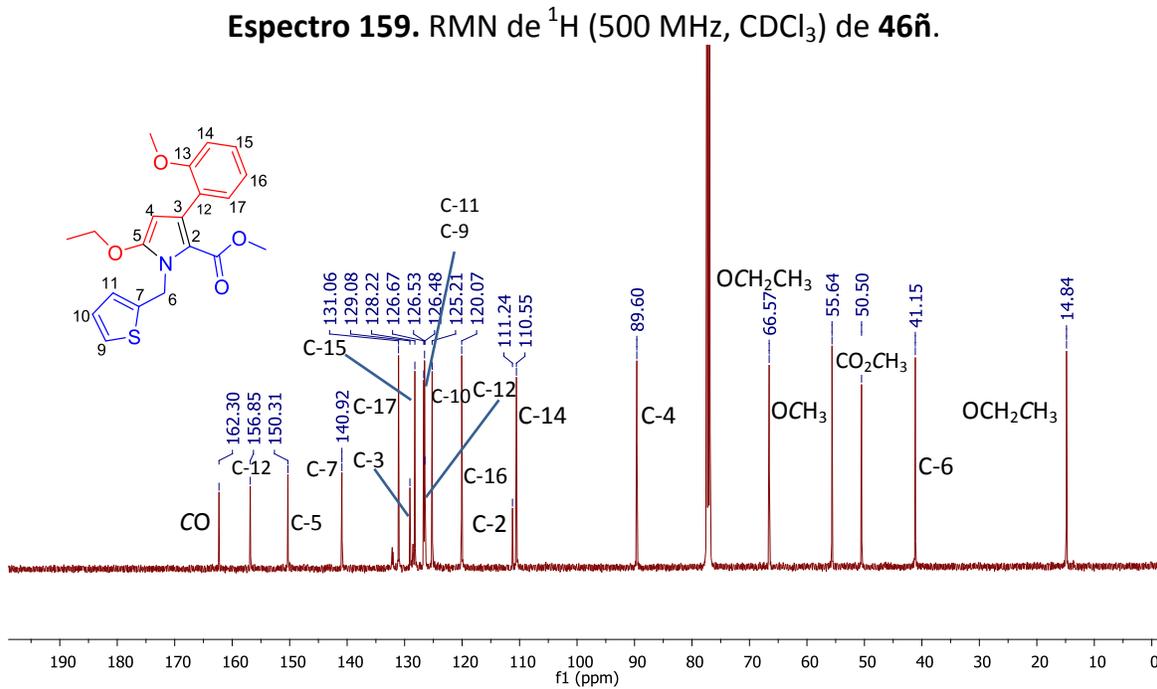
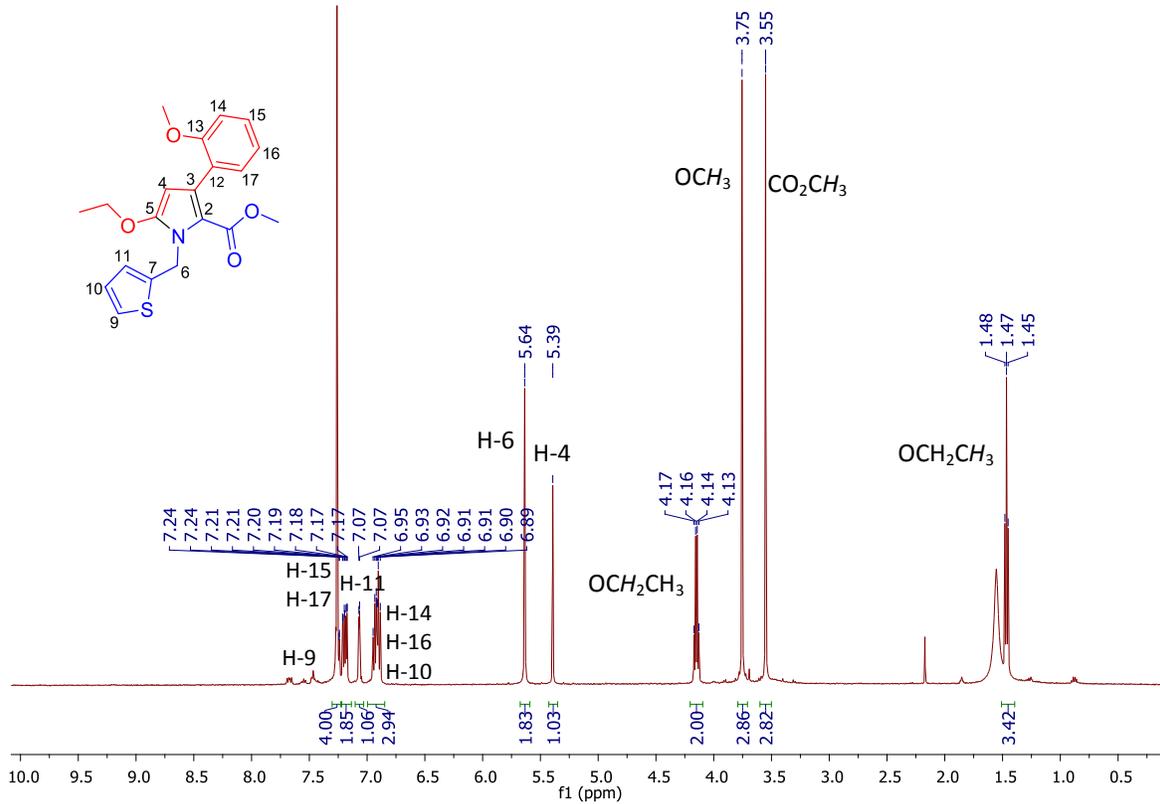


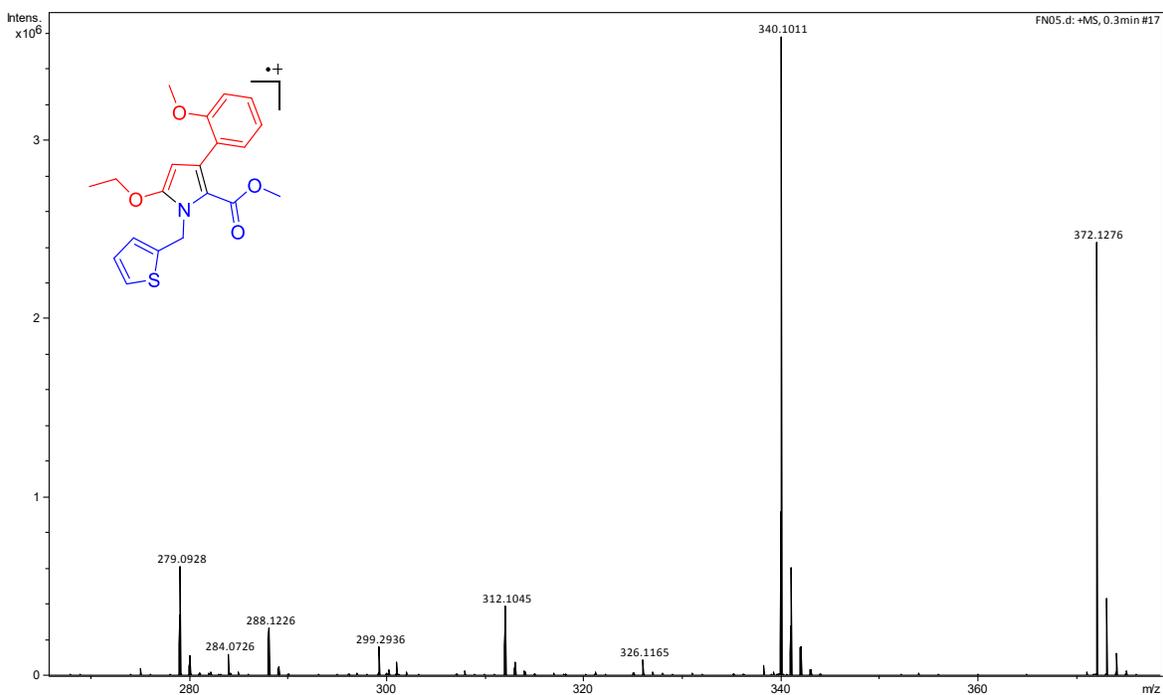


**Espectro 157. EMAR (IES) de 46n.**

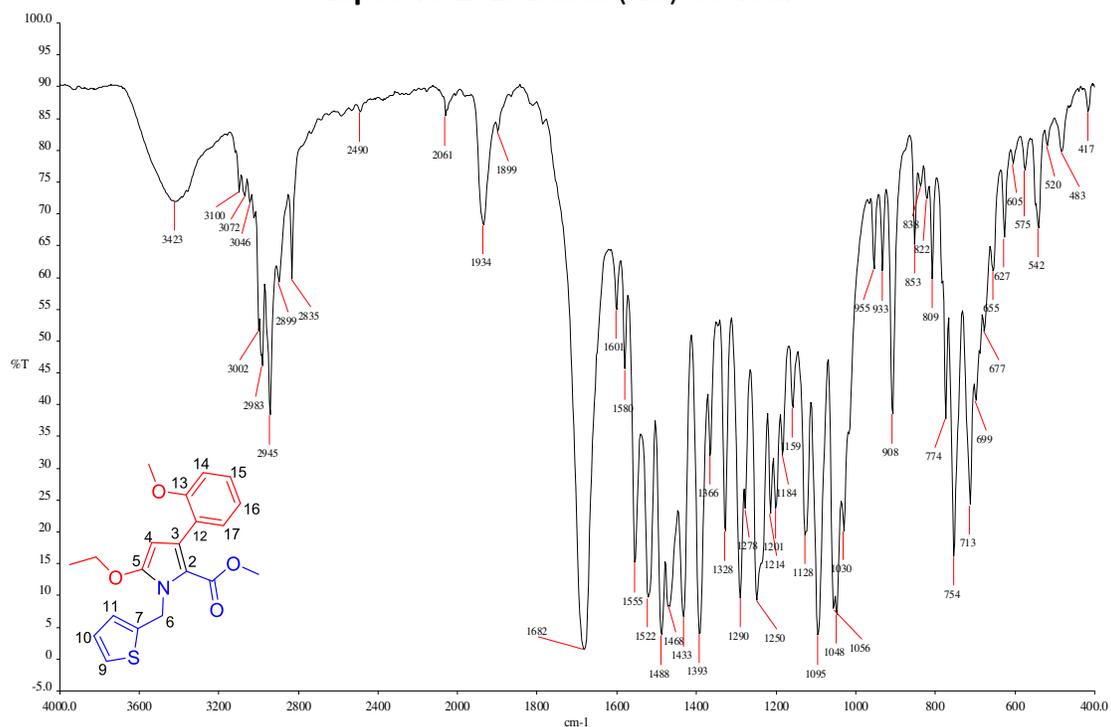


**Espectro 158. IR (KBr) de 46n.**

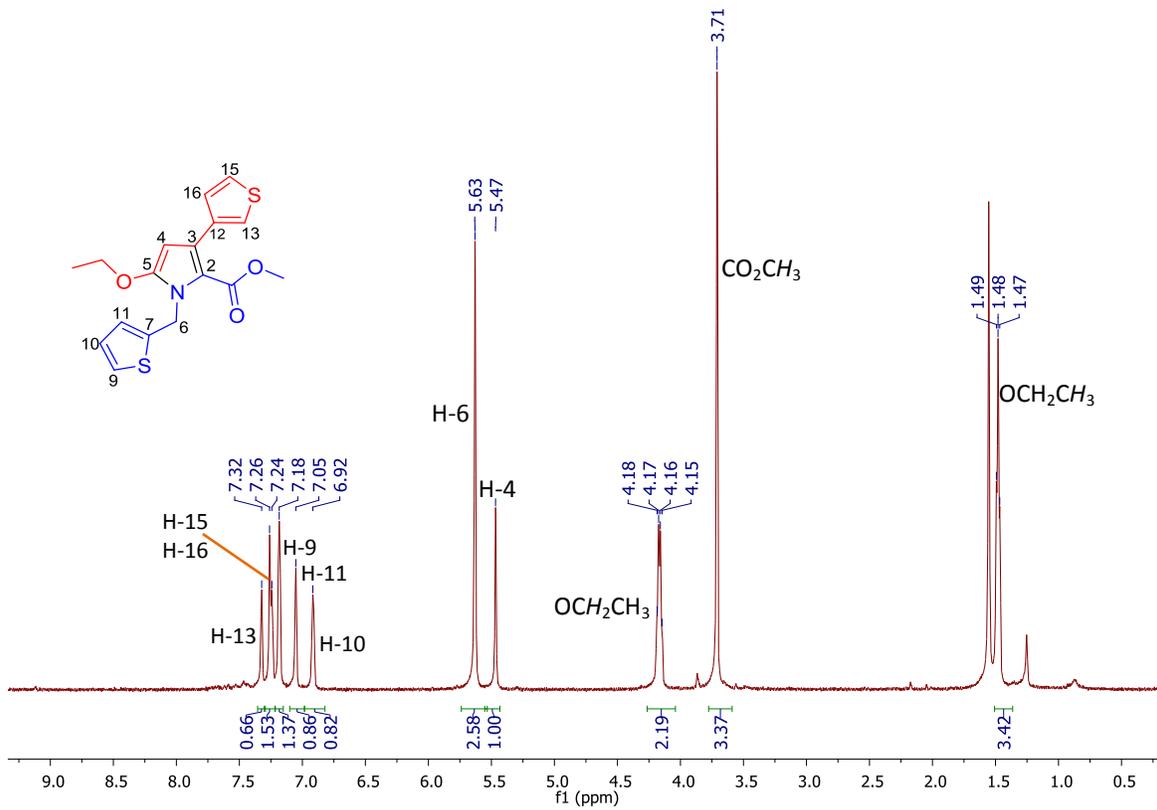




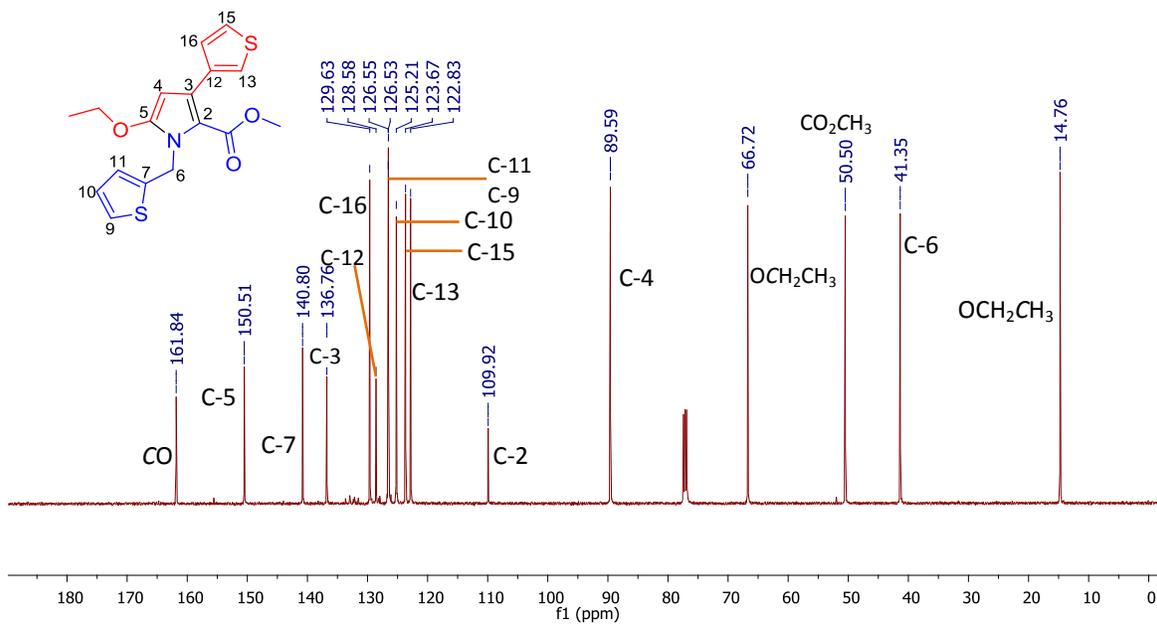
**Espectro 161. EMAR (IES) de 46ñ.**



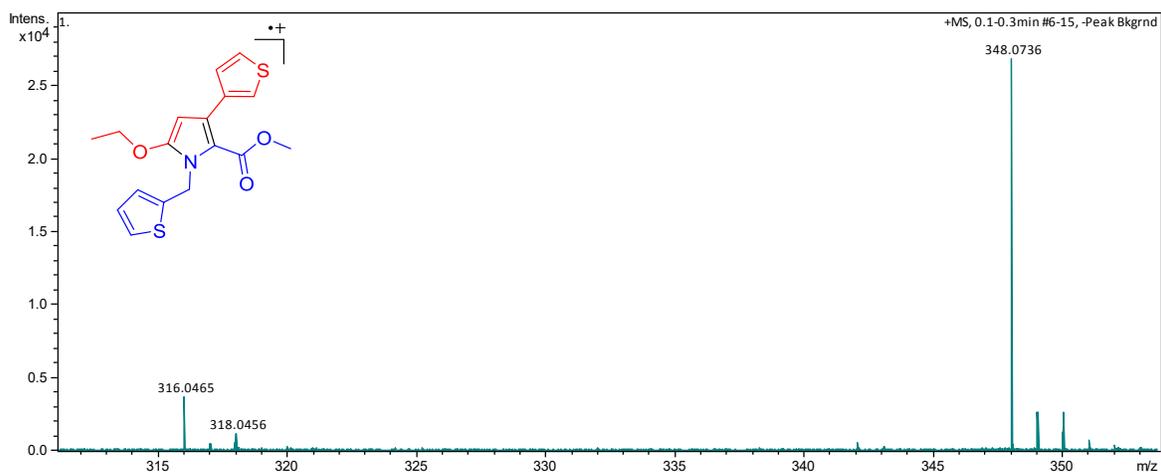
**Espectro 162. IR (KBr) de 46ñ.**



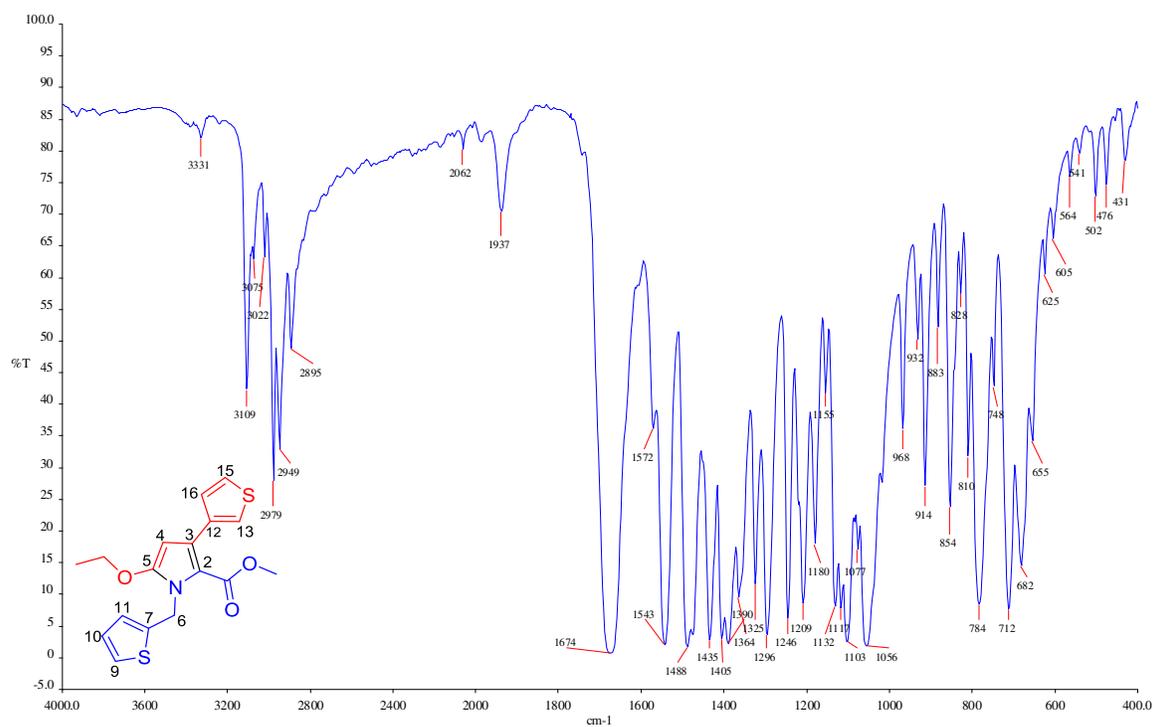
**Espectro 163. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46o.**



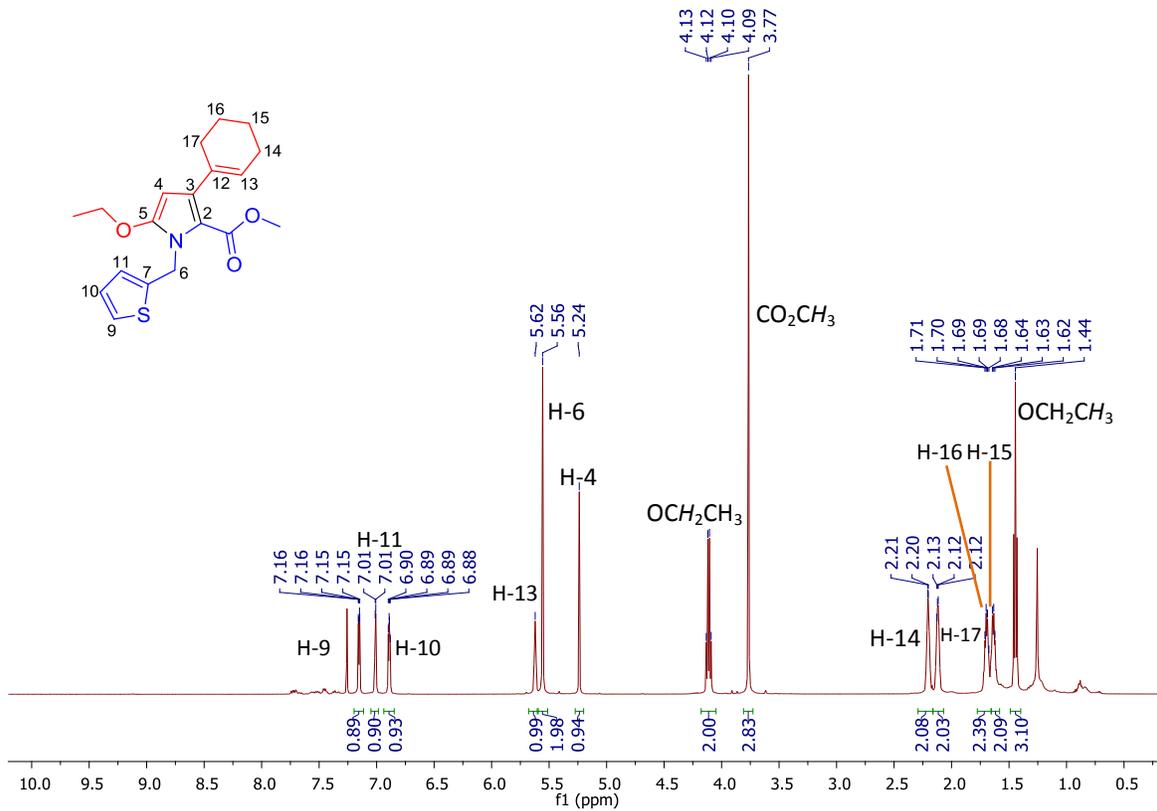
**Espectro 164. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46o.**



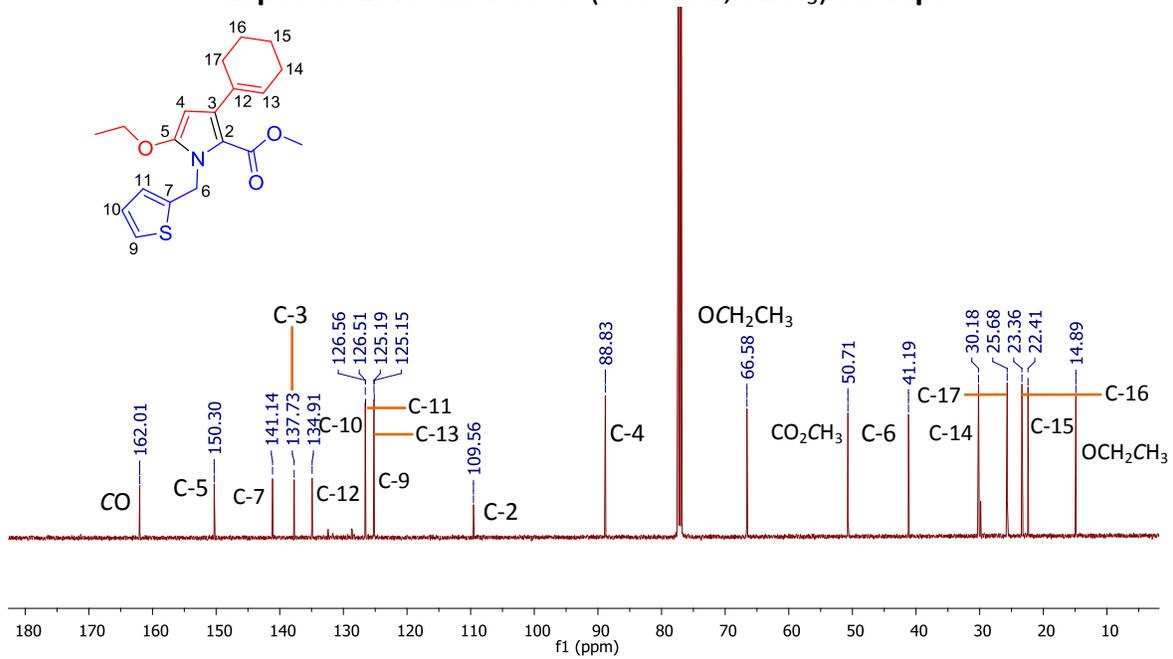
**Espectro 165. EMAR (IES) de 46o.**



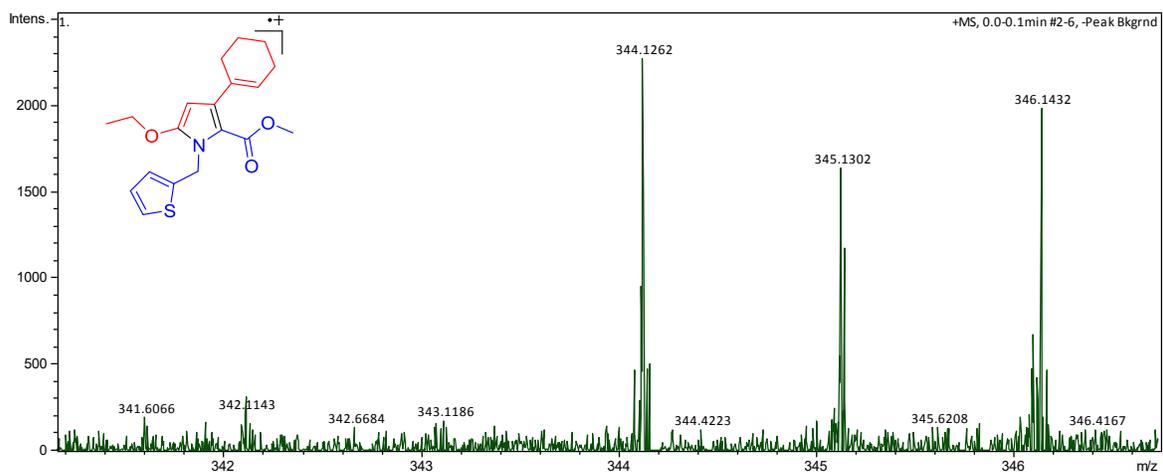
**Espectro 166. IR (KBr) de 46o.**



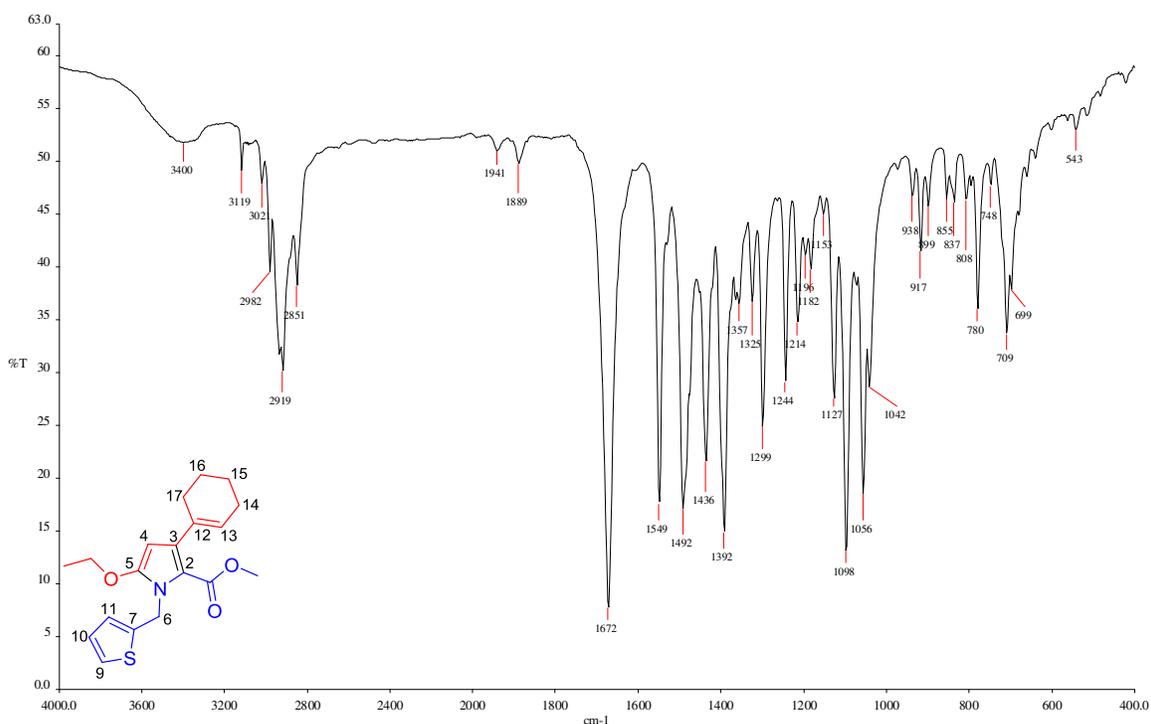
**Espectro 167.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46p**.



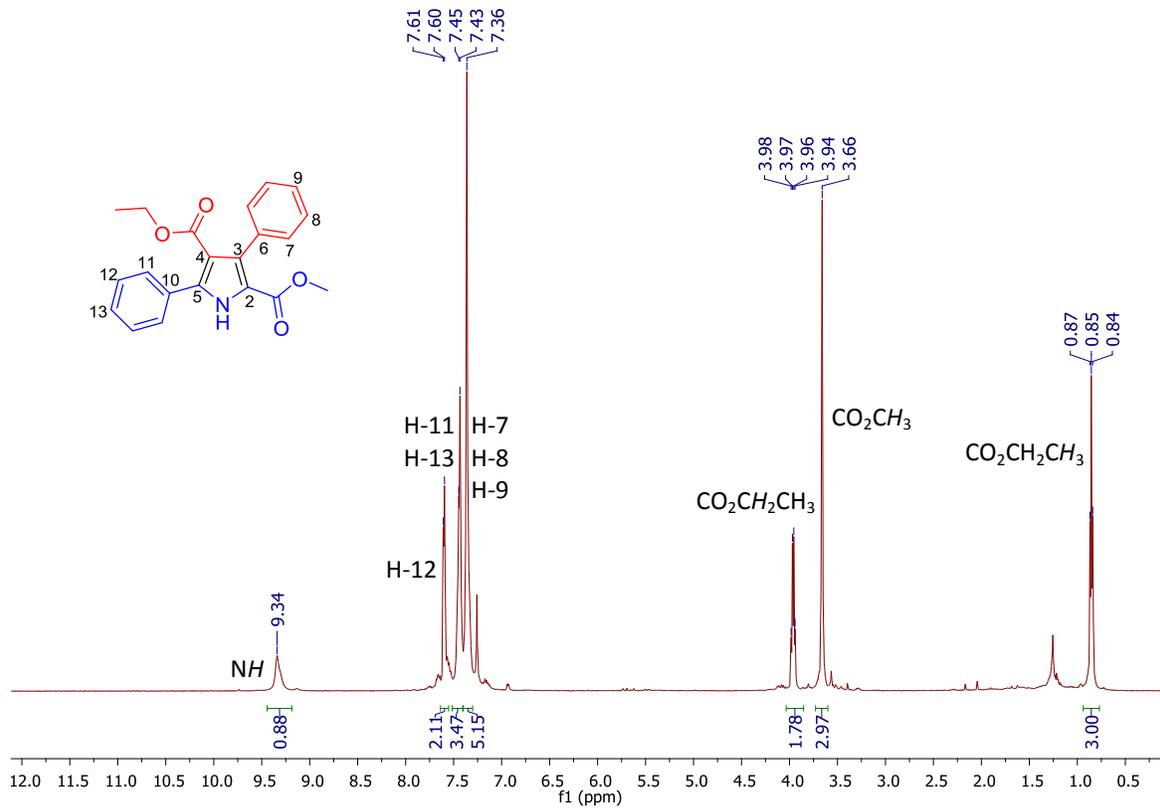
**Espectro 168.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **46p**.



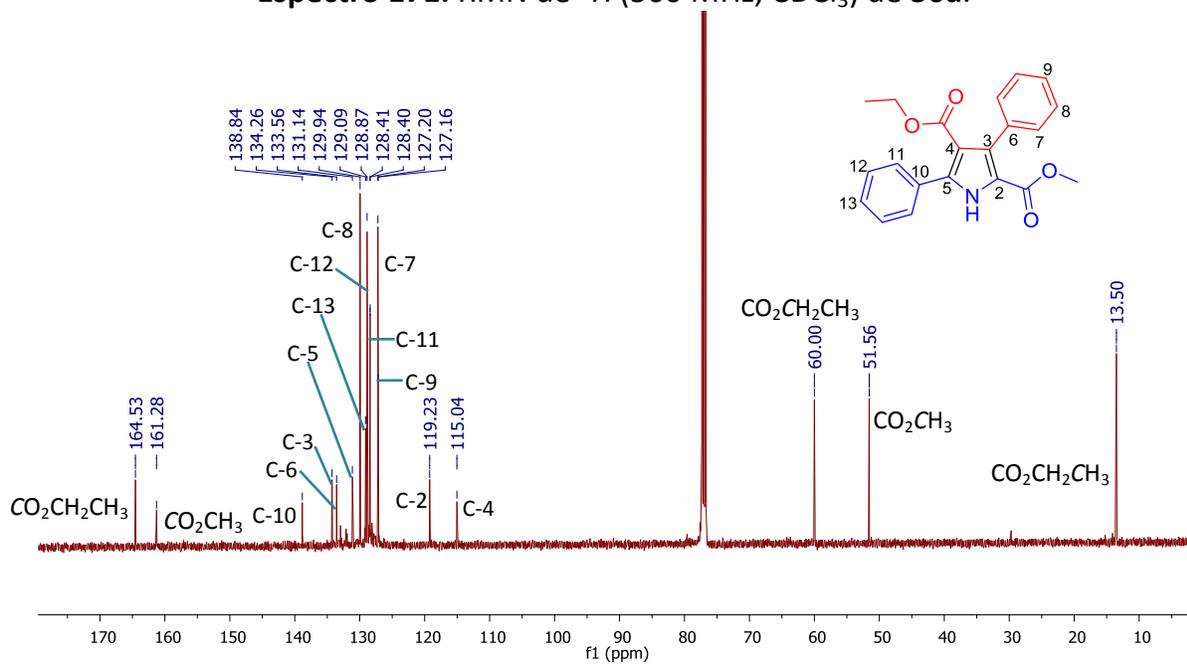
**Espectro 169. EMAR (IES) de 46p.**



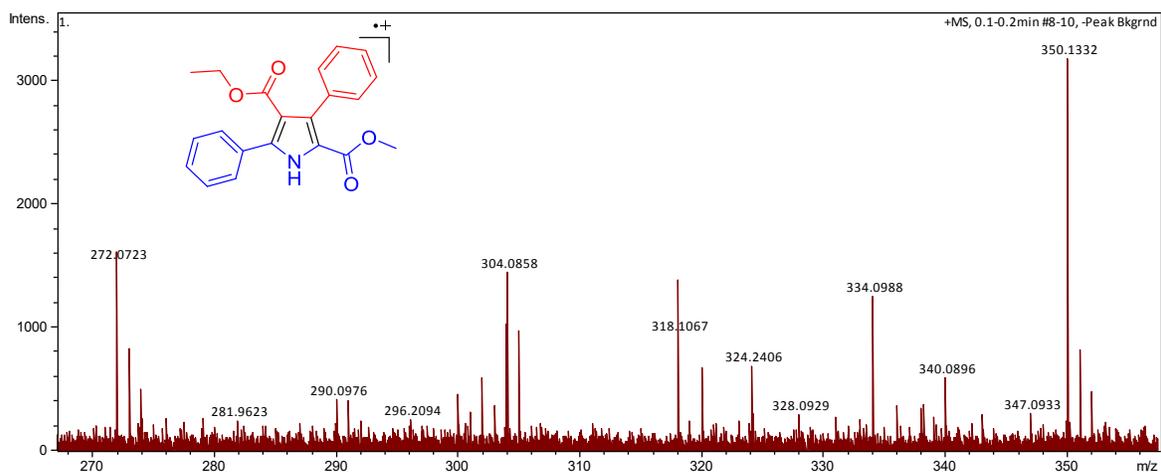
**Espectro 170. IR (KBr) de 46p.**



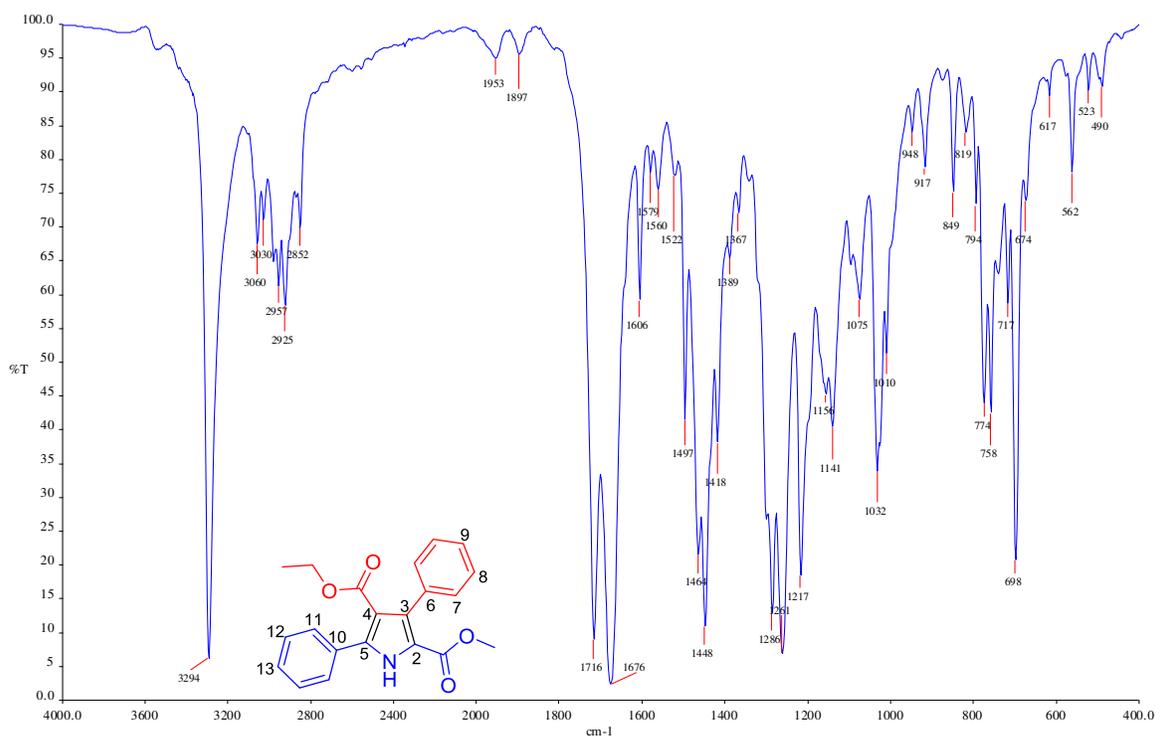
**Espectro 171.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50a.



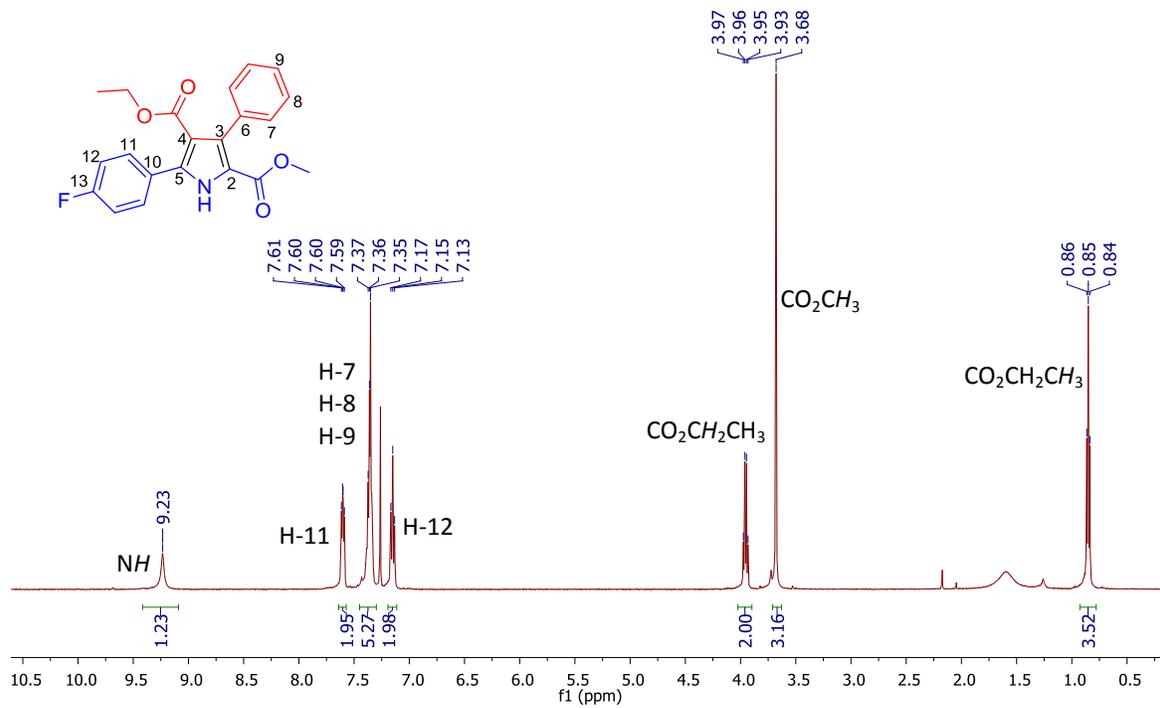
**Espectro 172.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50a.



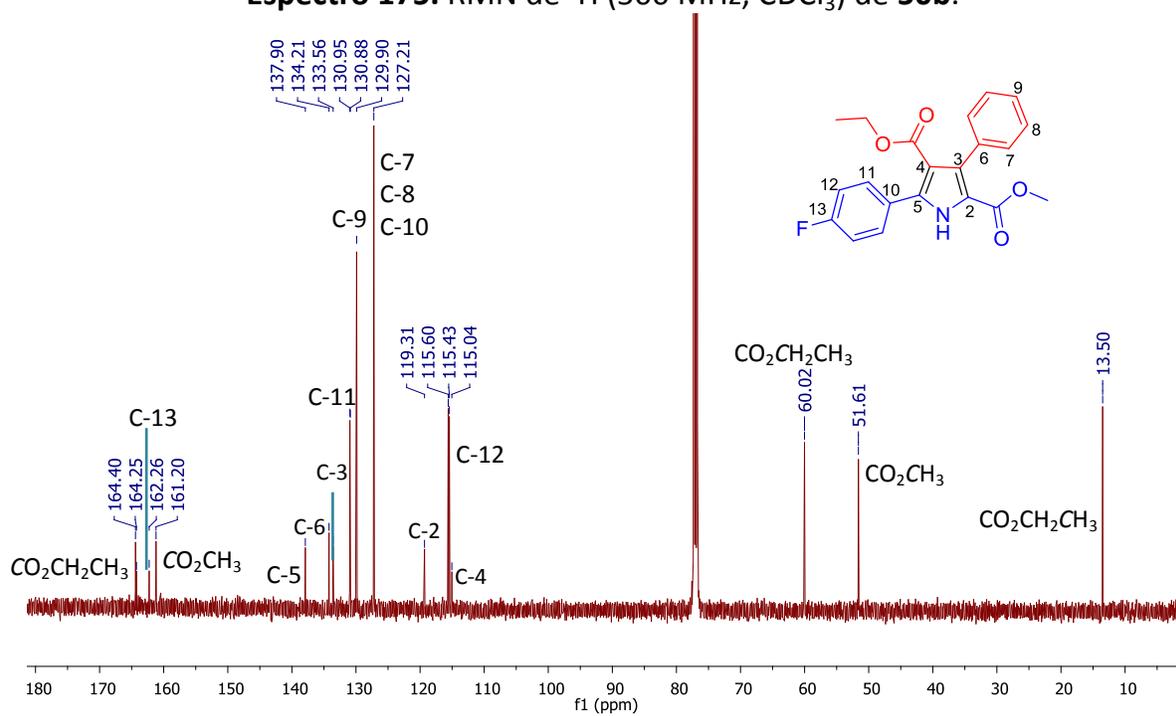
**Espectro 173. EMAR (IES) de 50a.**



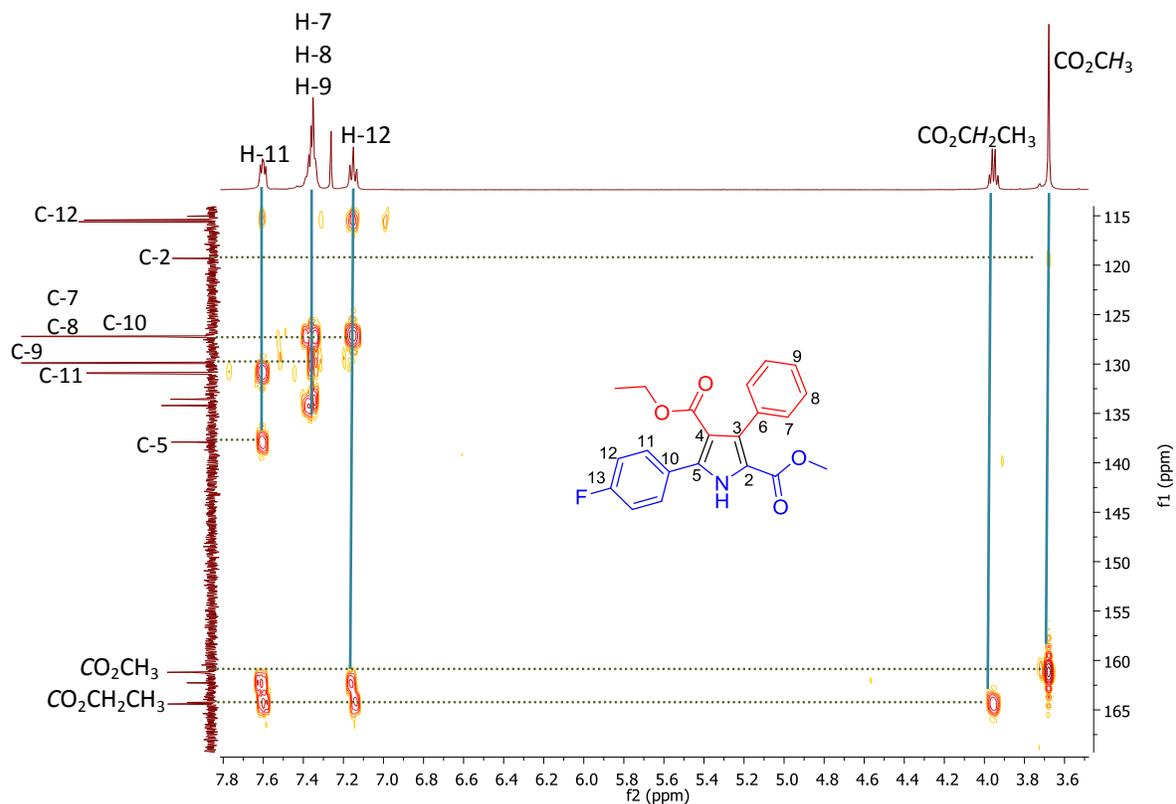
**Espectro 174. IR (KBr) de 50a.**



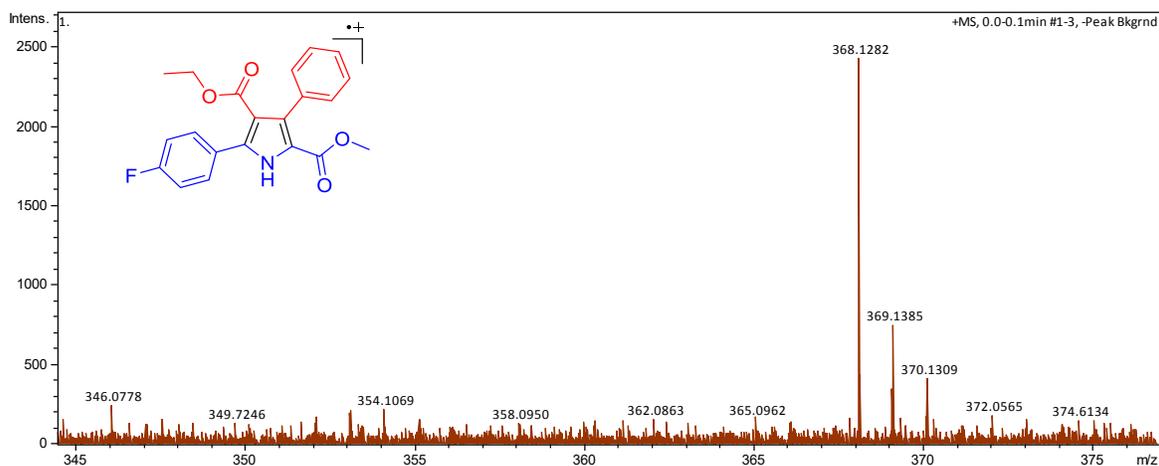
**Espectro 175.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **50b**.



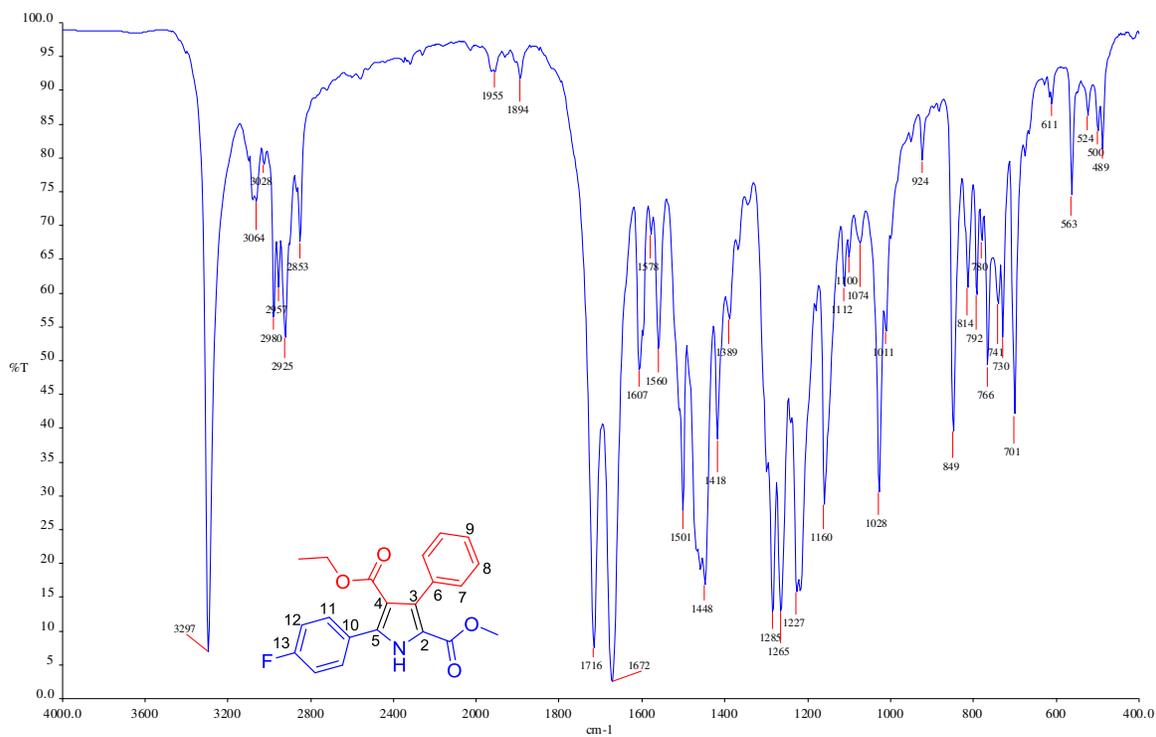
**Espectro 176.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **50b**.



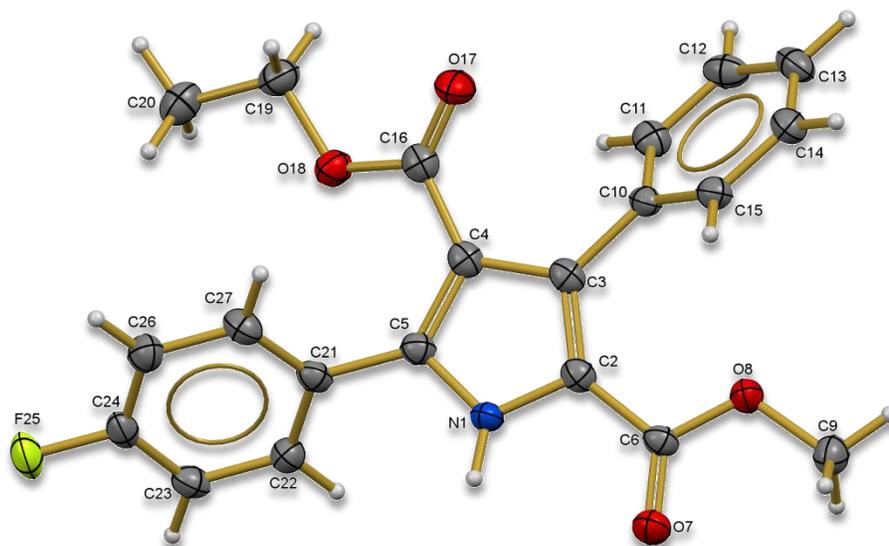
**Espectro 177. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50b.**



**Espectro 178. EMAR (IES) de 50b.**



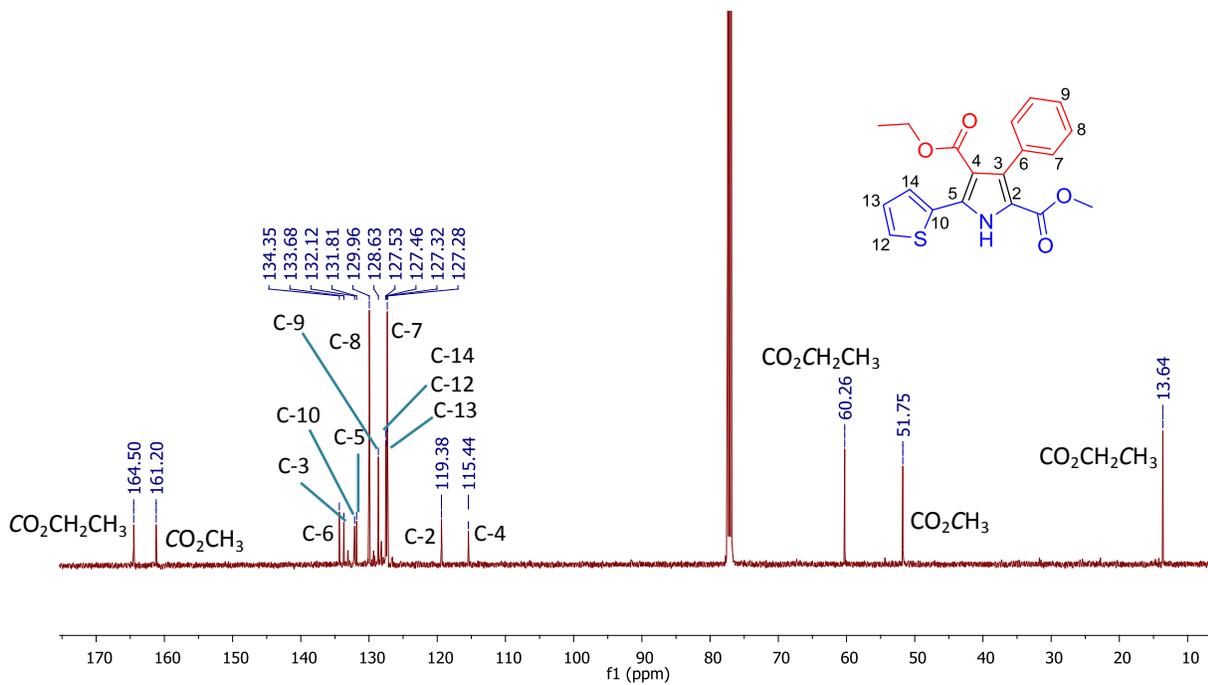
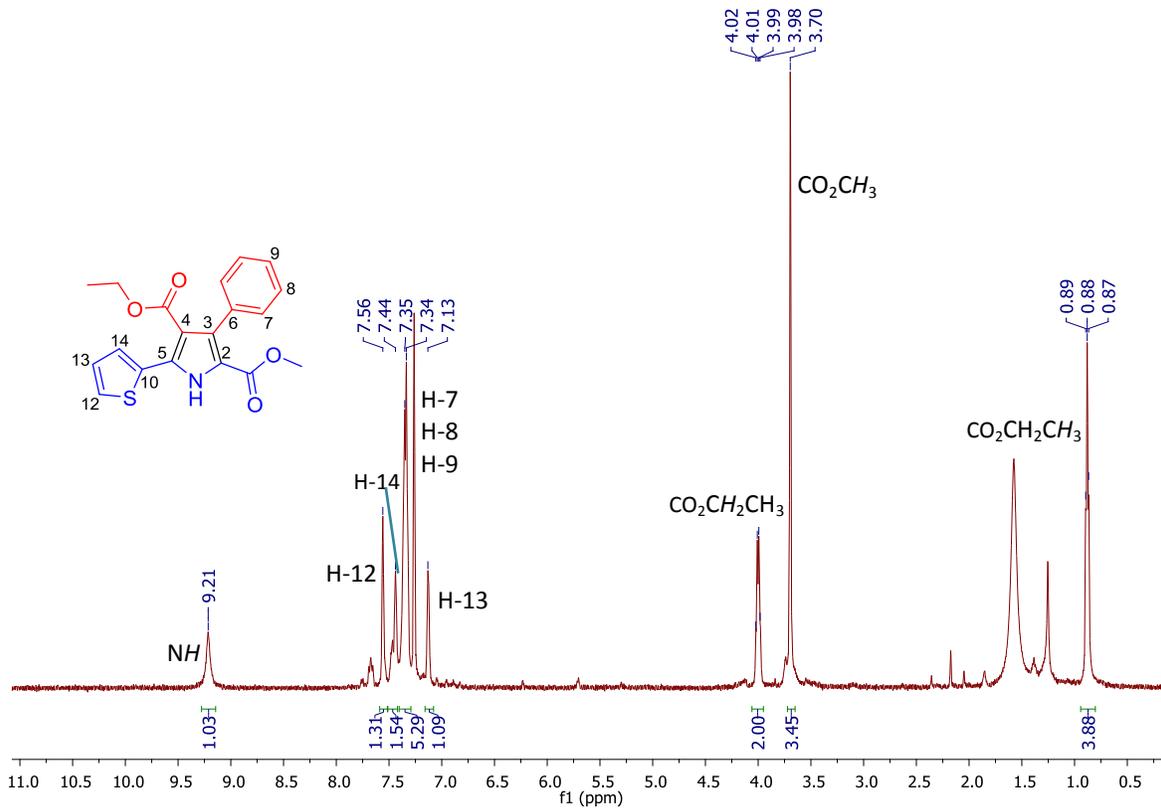
**Espectro 179. IR (KBr) de 50b.**

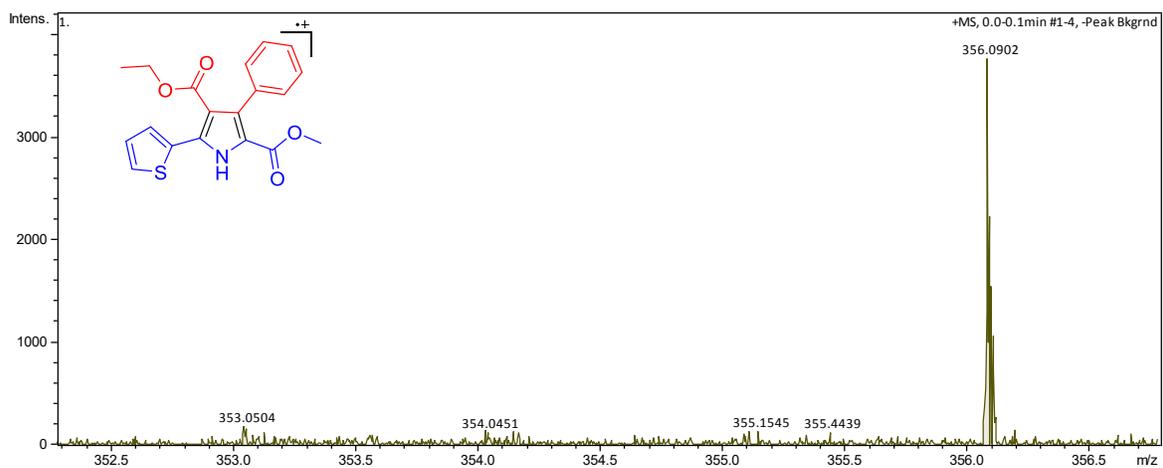


**Figura 29. Diagrama ORTEP de 50b.**

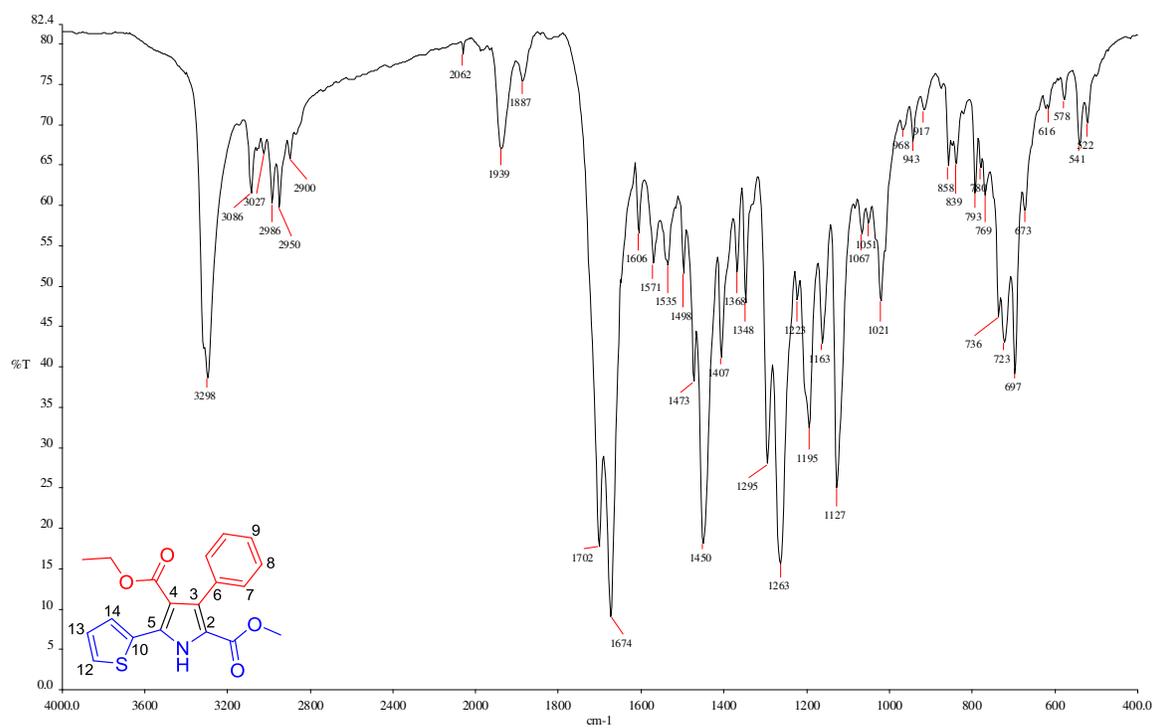
**Tabla 24.** Crystal data and structure refinement for **50b**.

Identification code	<b>50b</b>	
Empirical formula	$C_{21}H_{18}FNO_4$	
Formula weight	367.36	
Temperature	118(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	$a = 7.2970(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 10.1794(7)$ Å	$\beta = 91.805(7)^\circ$ .
	$c = 24.013(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$1782.7(2)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	$1.369$ Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	$0.102$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	768	
Crystal size	$0.380 \times 0.130 \times 0.080$ mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.519 to 25.677°.	
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-18 \leq l \leq 29$	
Reflections collected	7998	
Independent reflections	3372 [R(int) = 0.0432]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3372 / 1 / 249	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.151	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1484	
R indices (all data)	R1 = 0.0848, wR2 = 0.1574	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.317 and -0.315 e.Å <sup>-3</sup>	

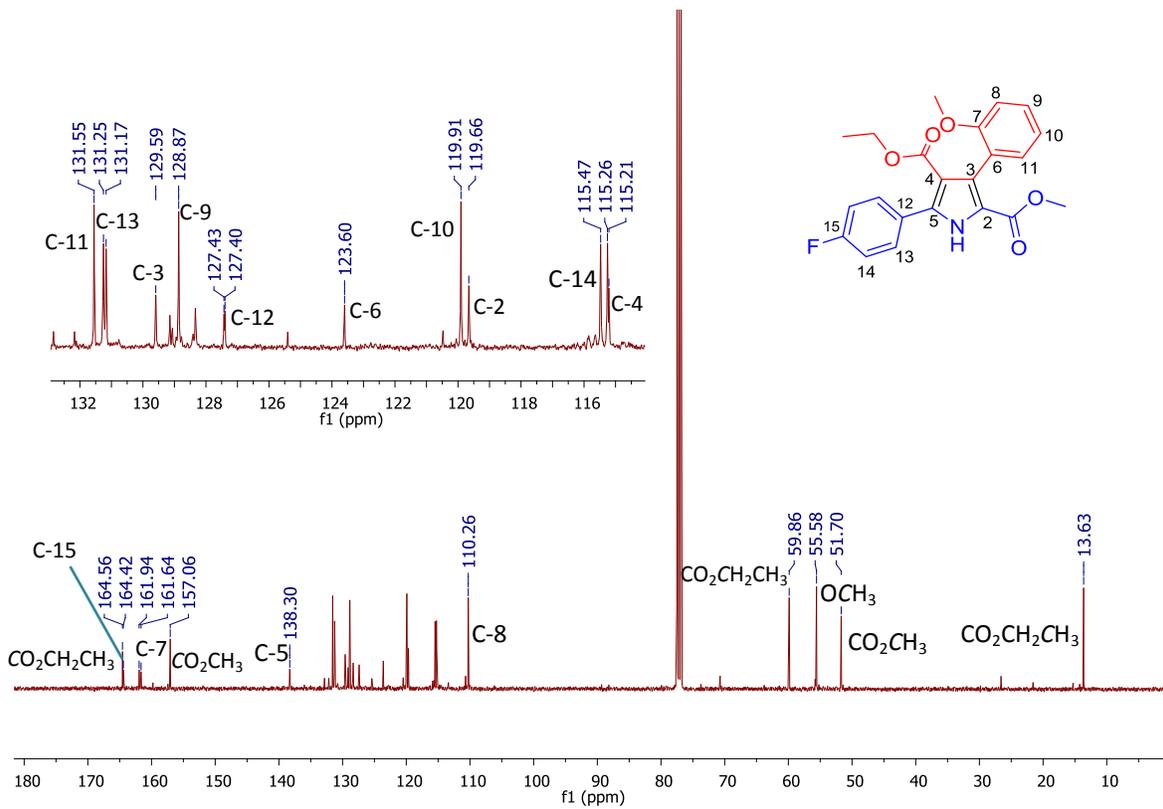
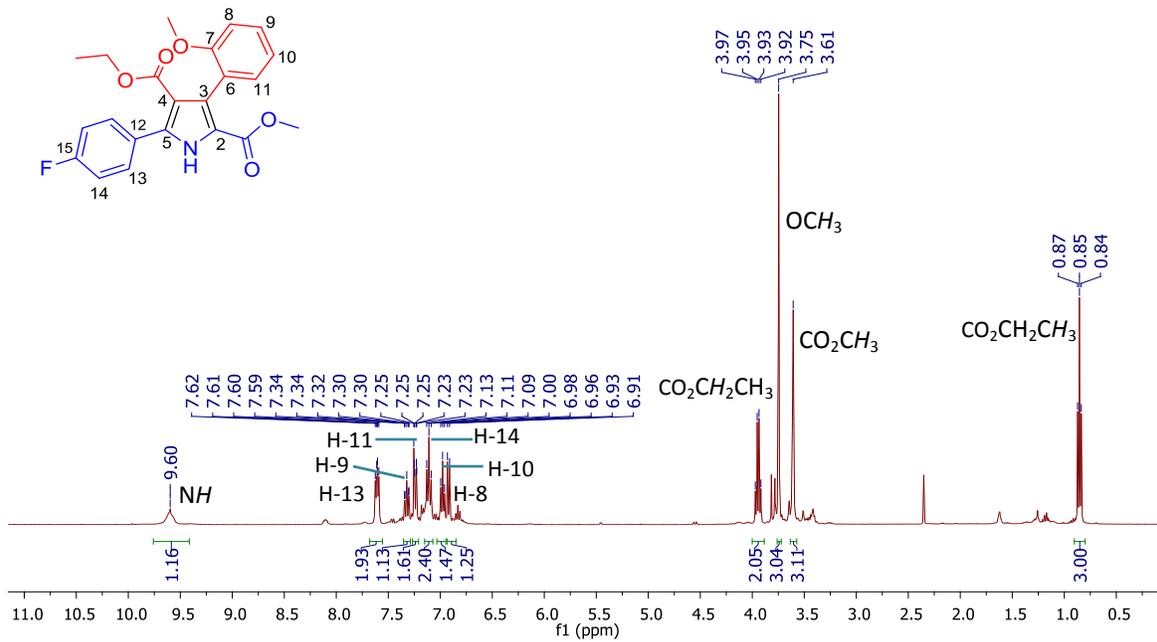


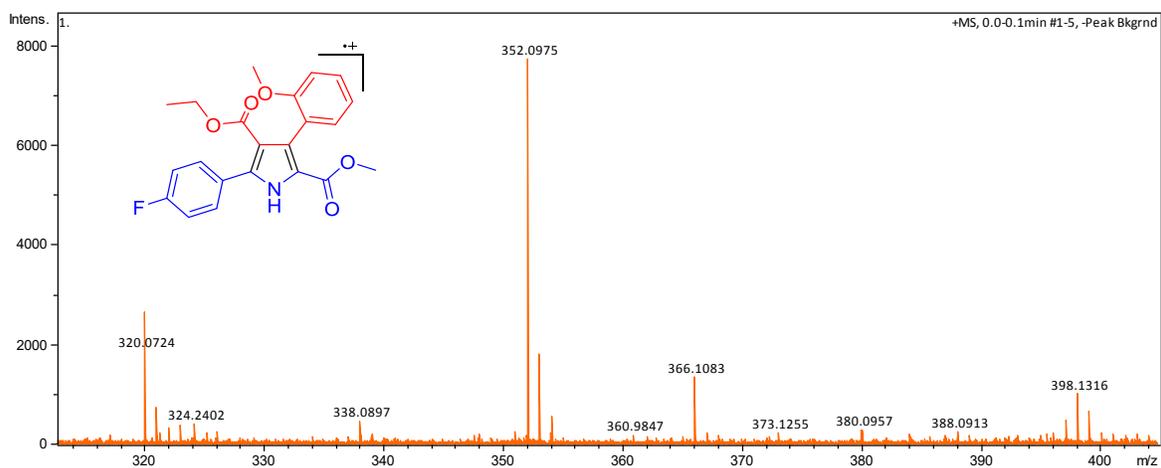


**Espectro 182. EMAR (IES) de 50c.**

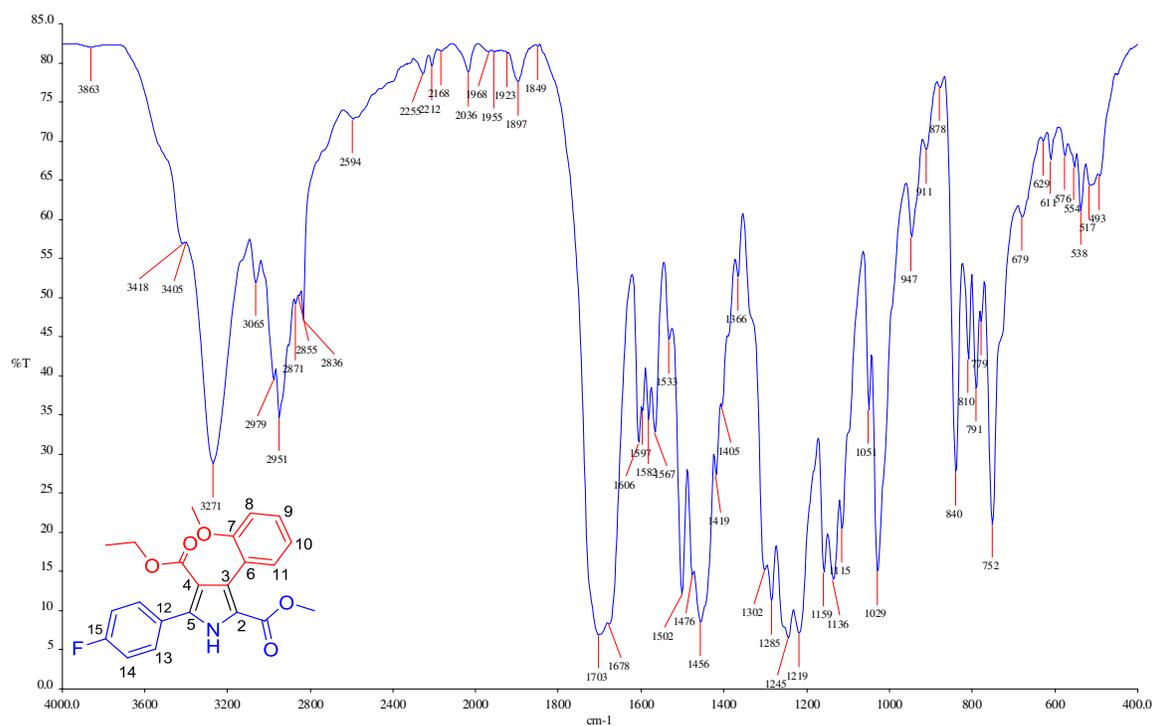


**Espectro 183. IR (KBr) de 50c.**

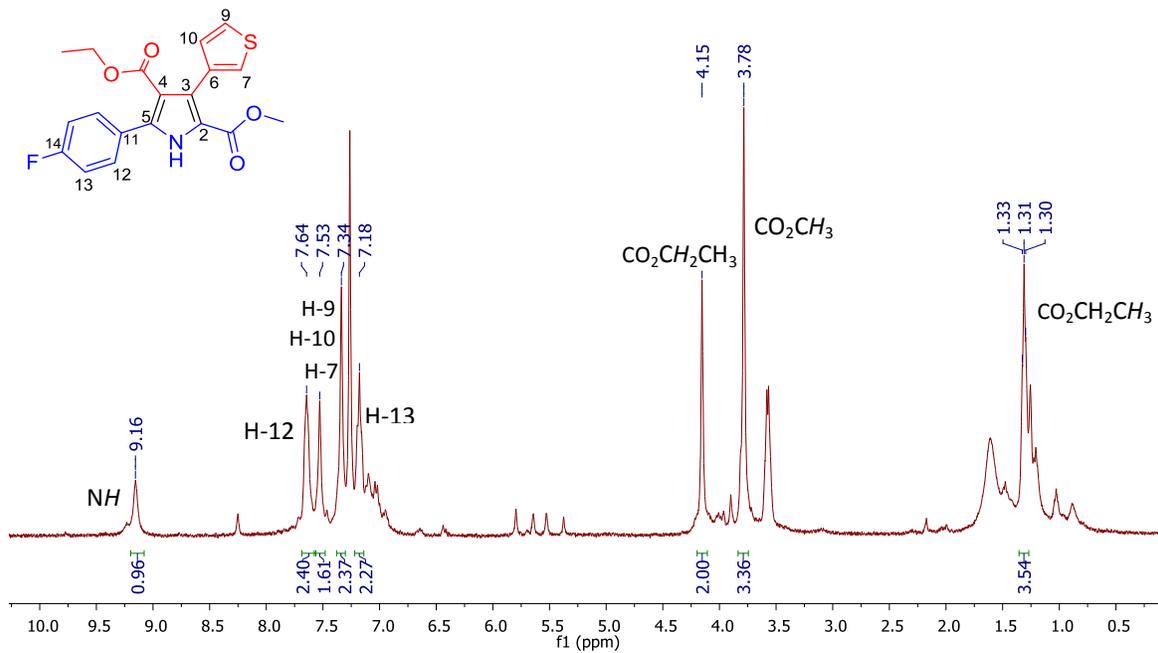




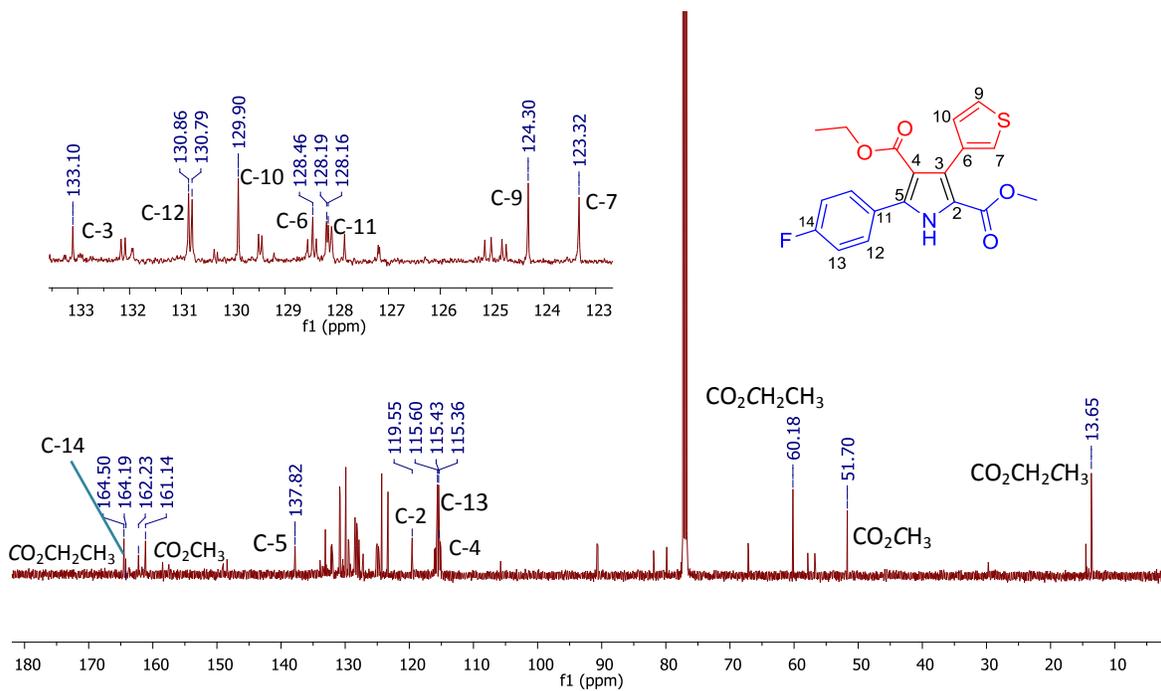
**Espectro 186. EMAR (IES) de 50d.**



**Espectro 187. IR (KBr) de 50d.**

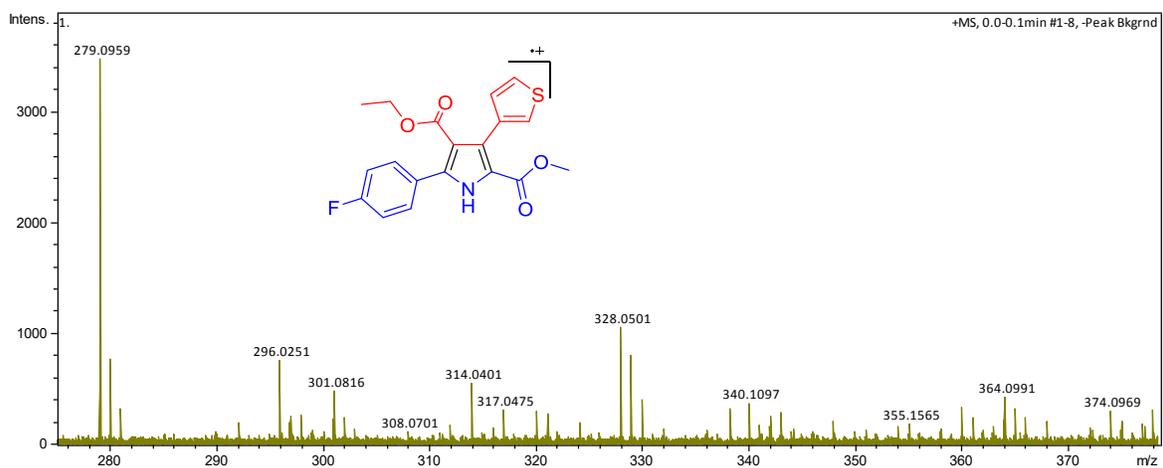


Espectro 188. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50e.

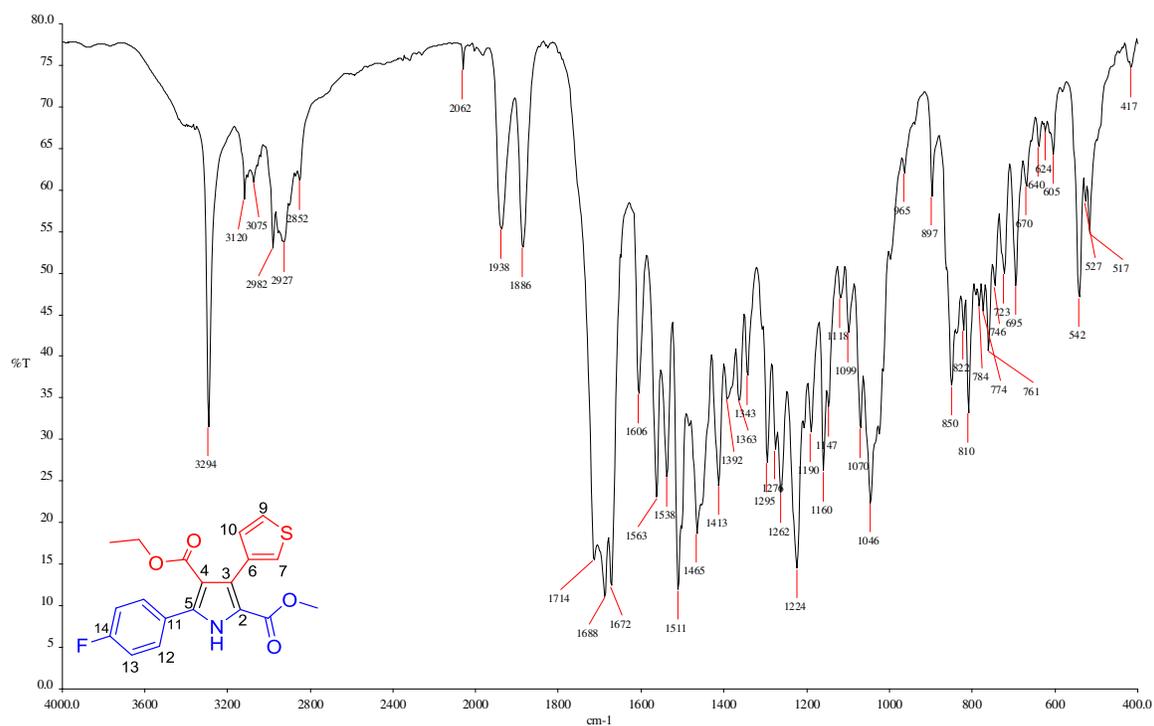


Espectro 189. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50e.

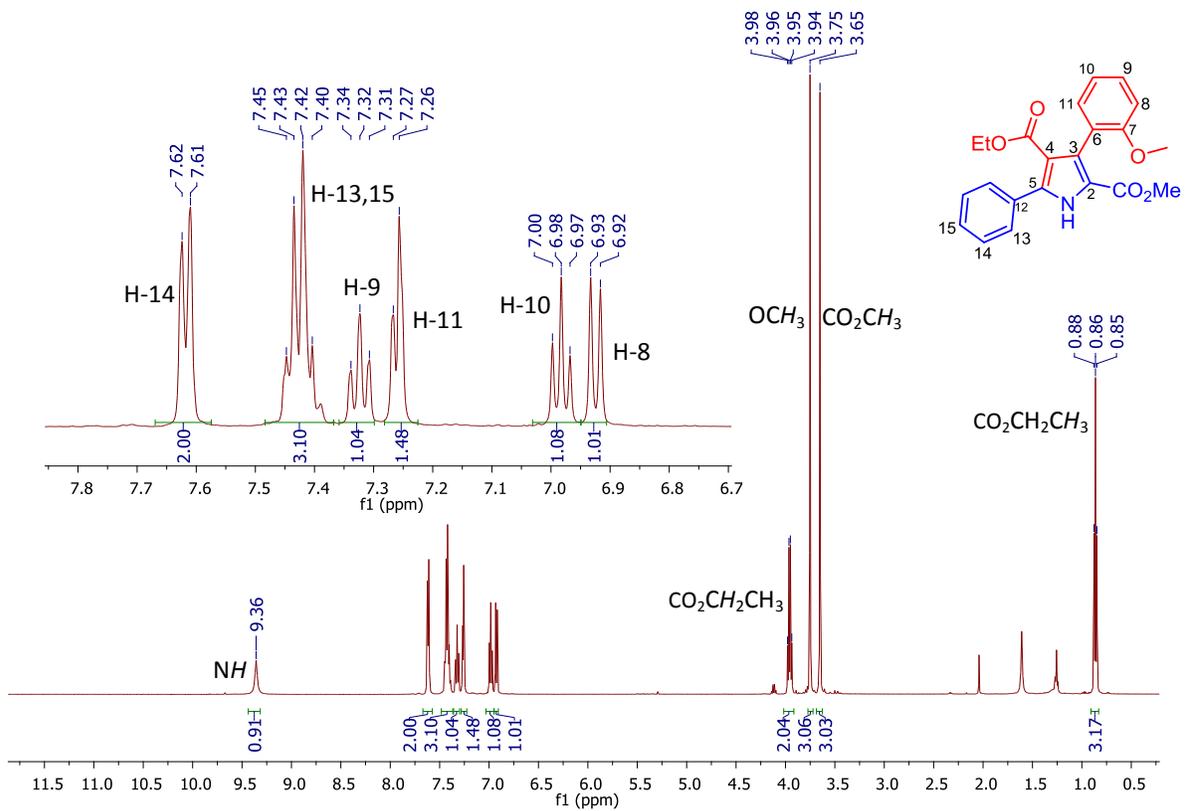
APÉNDICE DE ESPECTROS



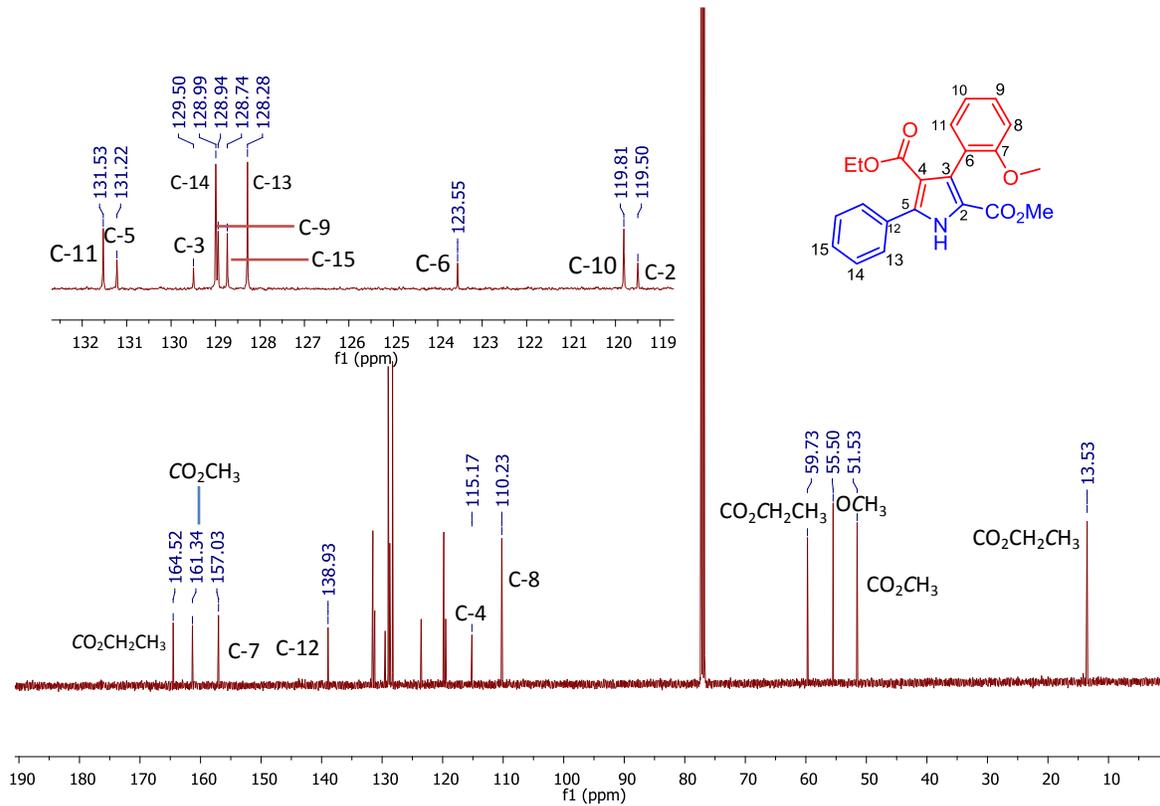
**Espectro 190. EMAR (IES) de 50e.**



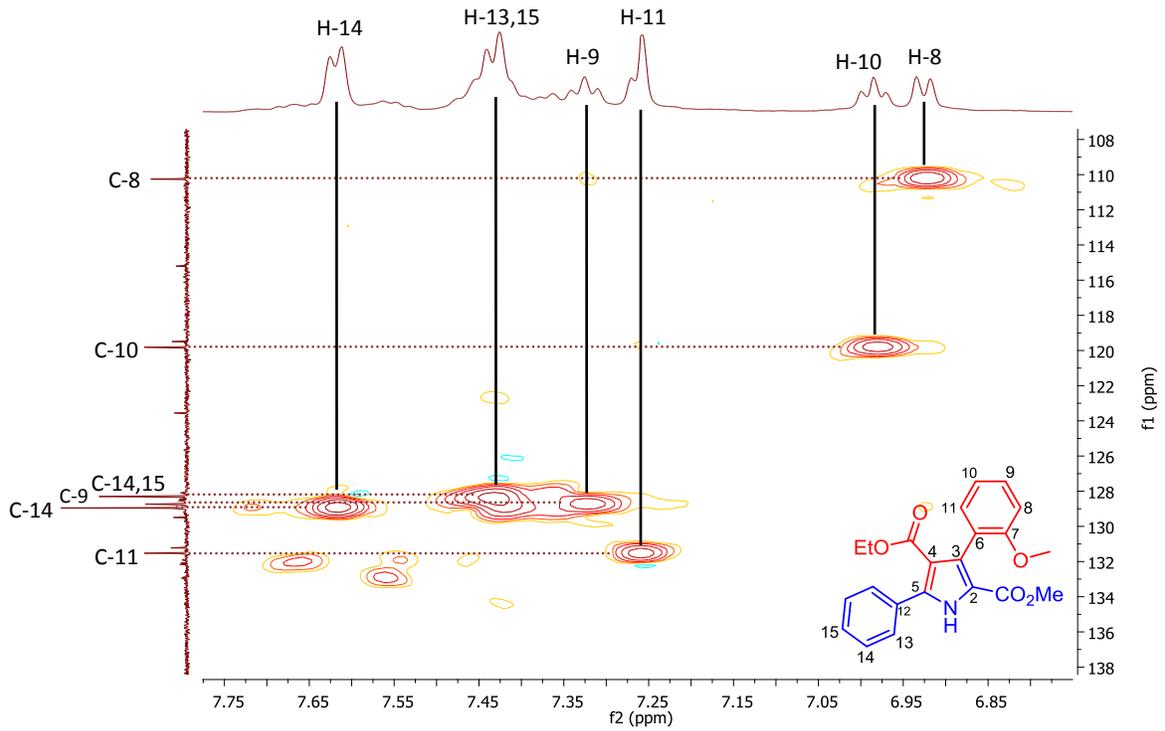
**Espectro 191. IR (KBr) de 50e.**



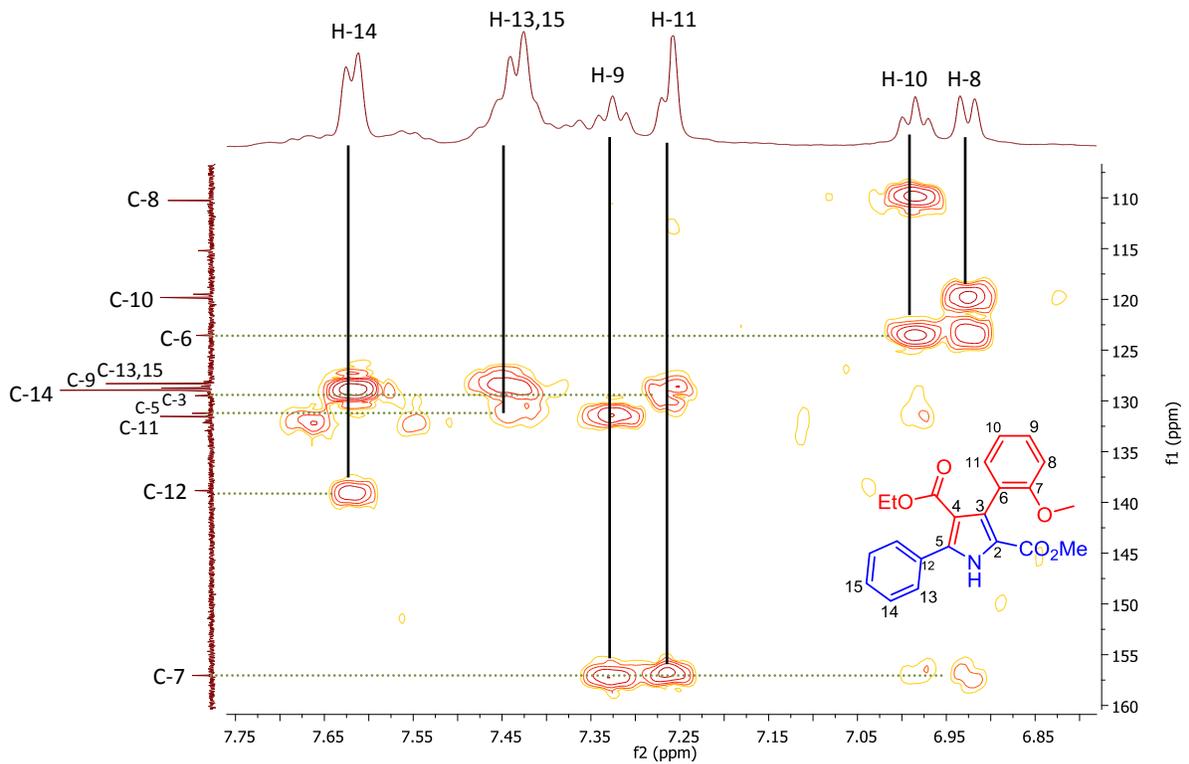
**Espectro 192.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50f.



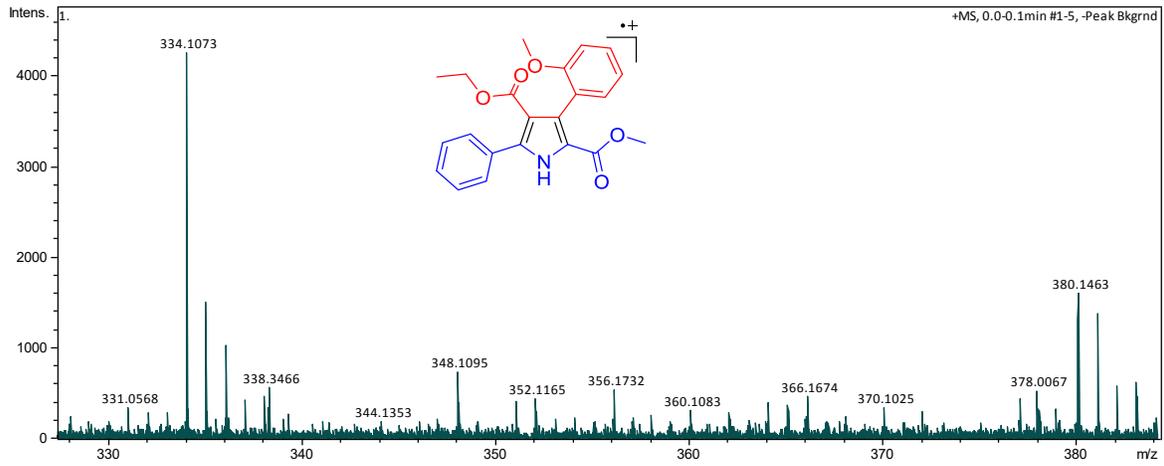
**Espectro 193.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50f.



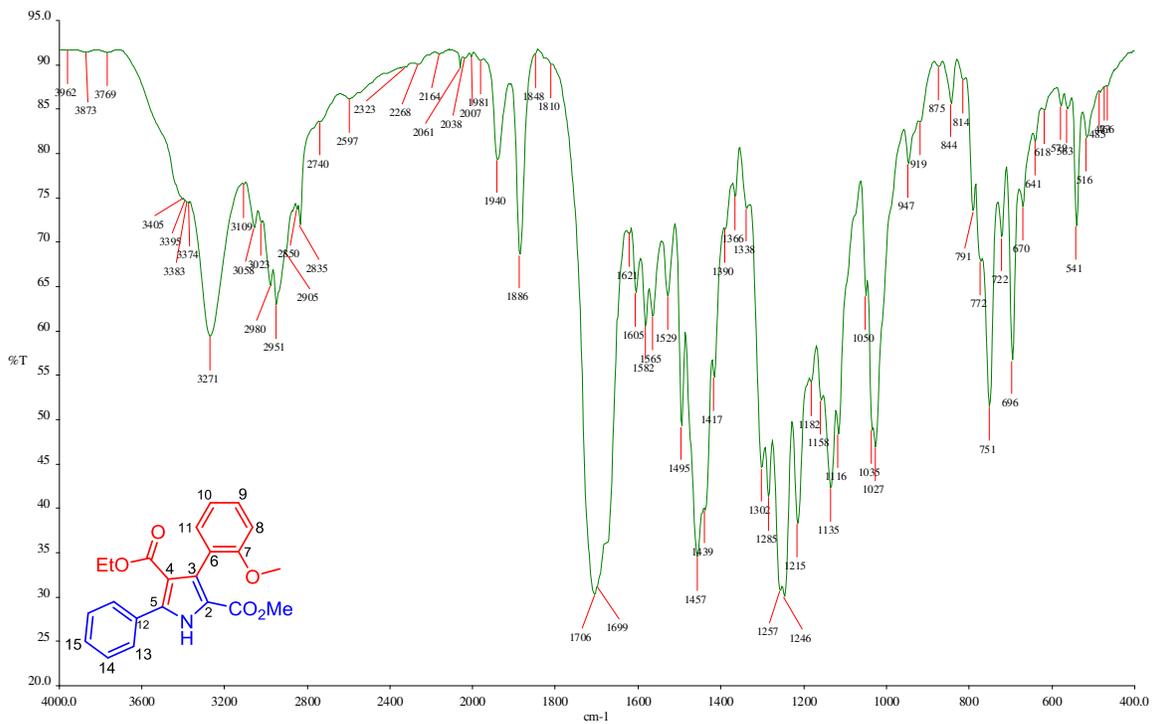
**Espectro 194.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50f.



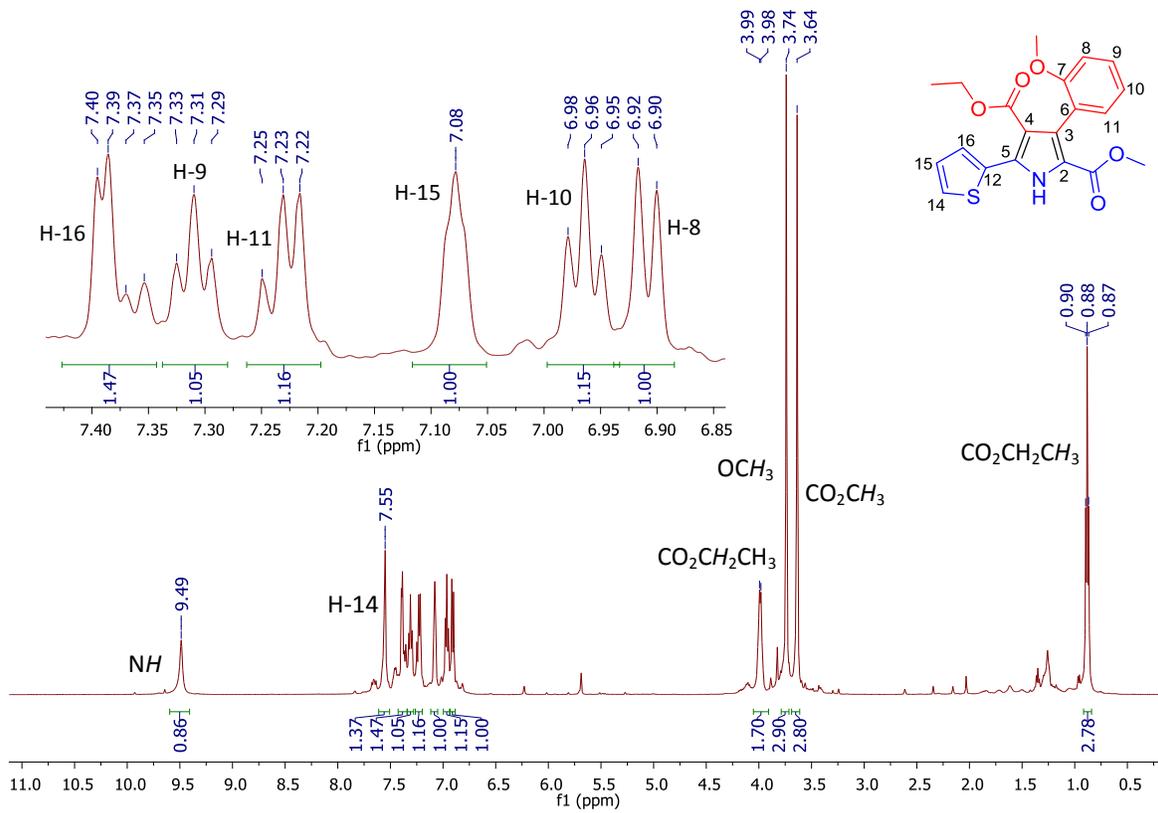
**Espectro 195.** HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50f.



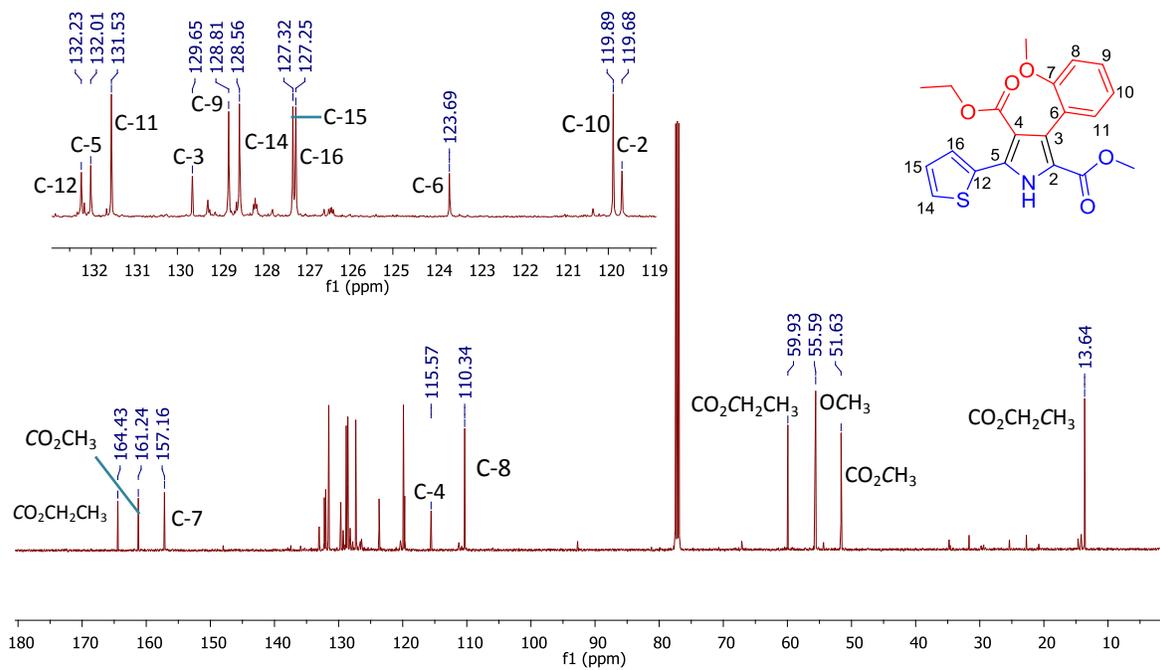
**Espectro 196. EMAR (IES) de 50f.**



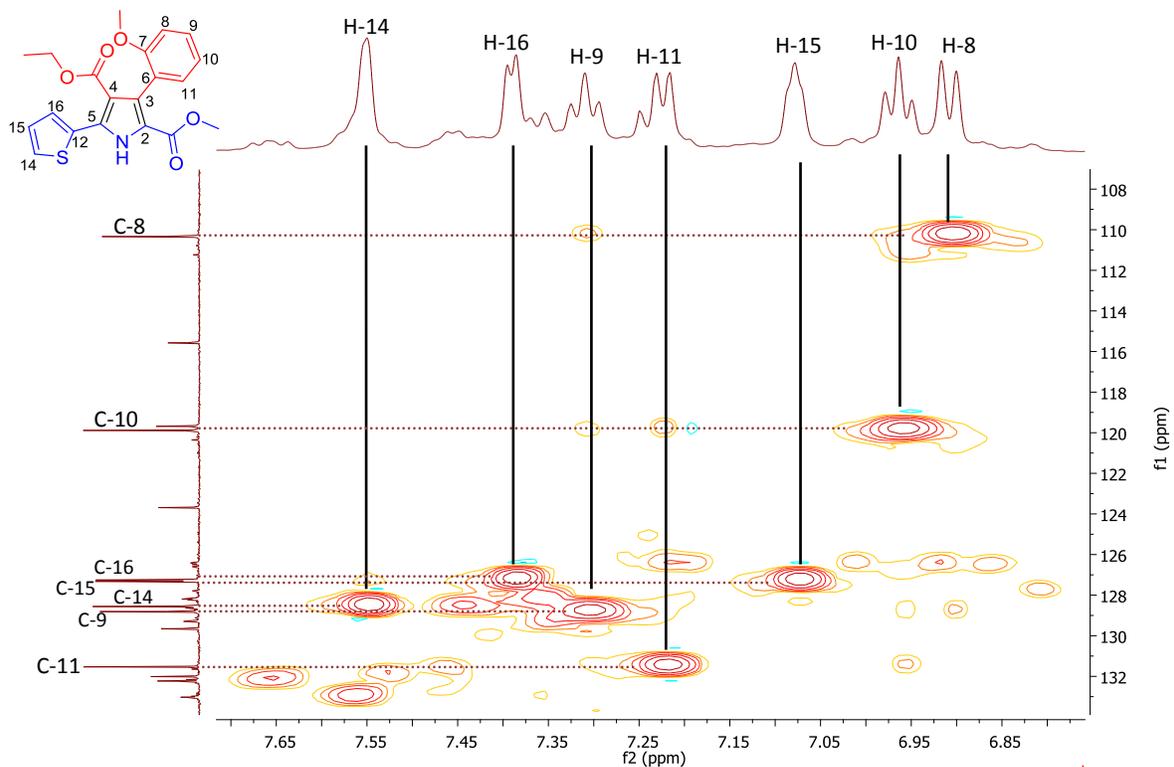
**Espectro 197. IR (KBr) de 50f.**



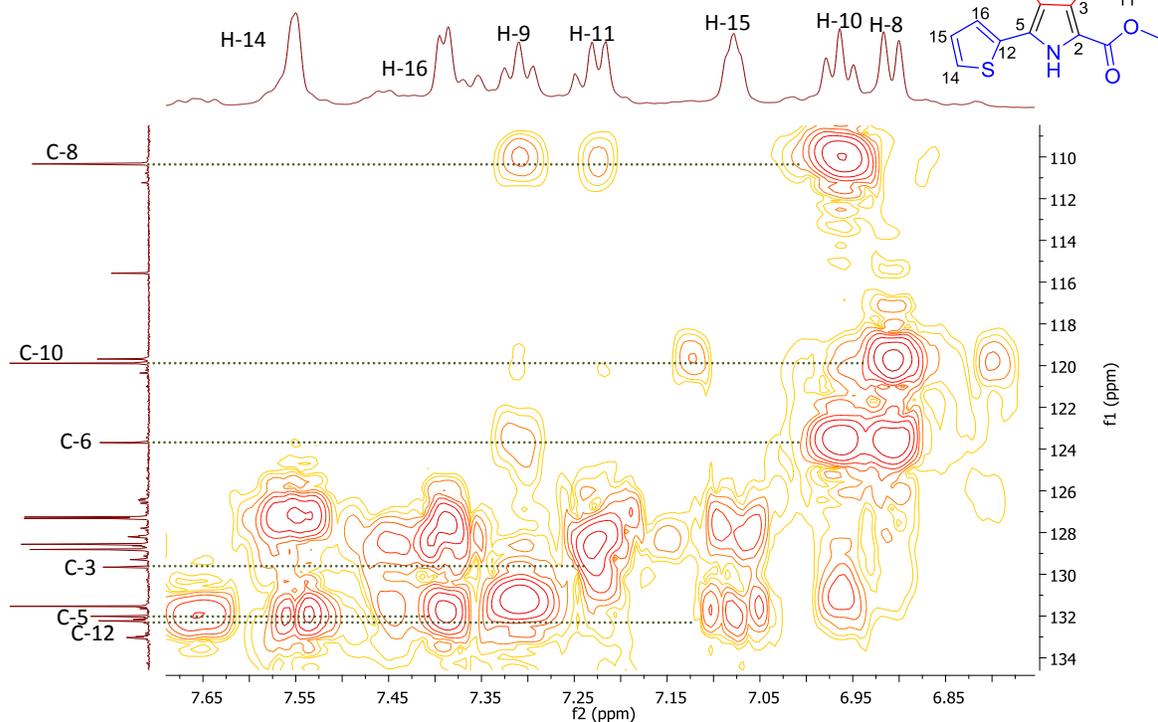
**Espectro 198. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50g.**



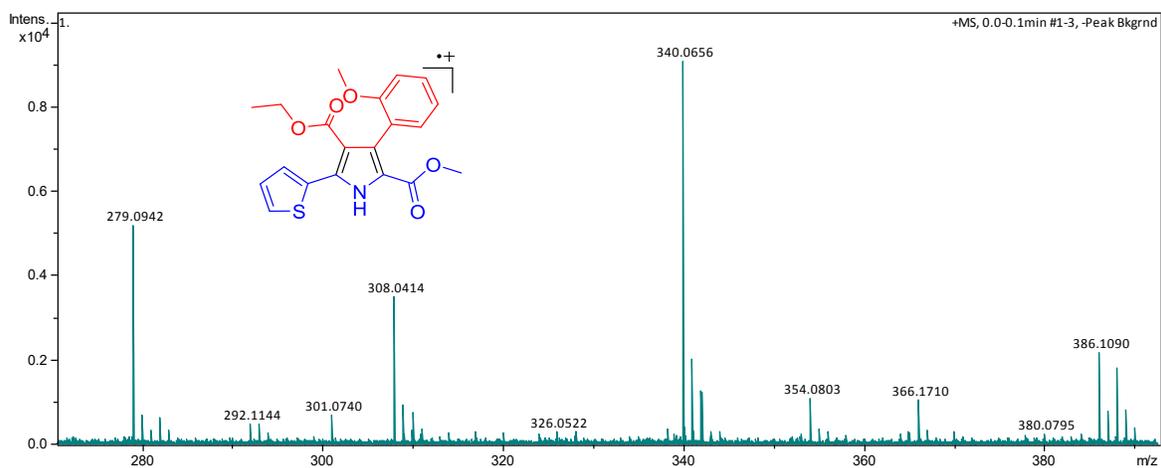
**Espectro 199. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50g.**



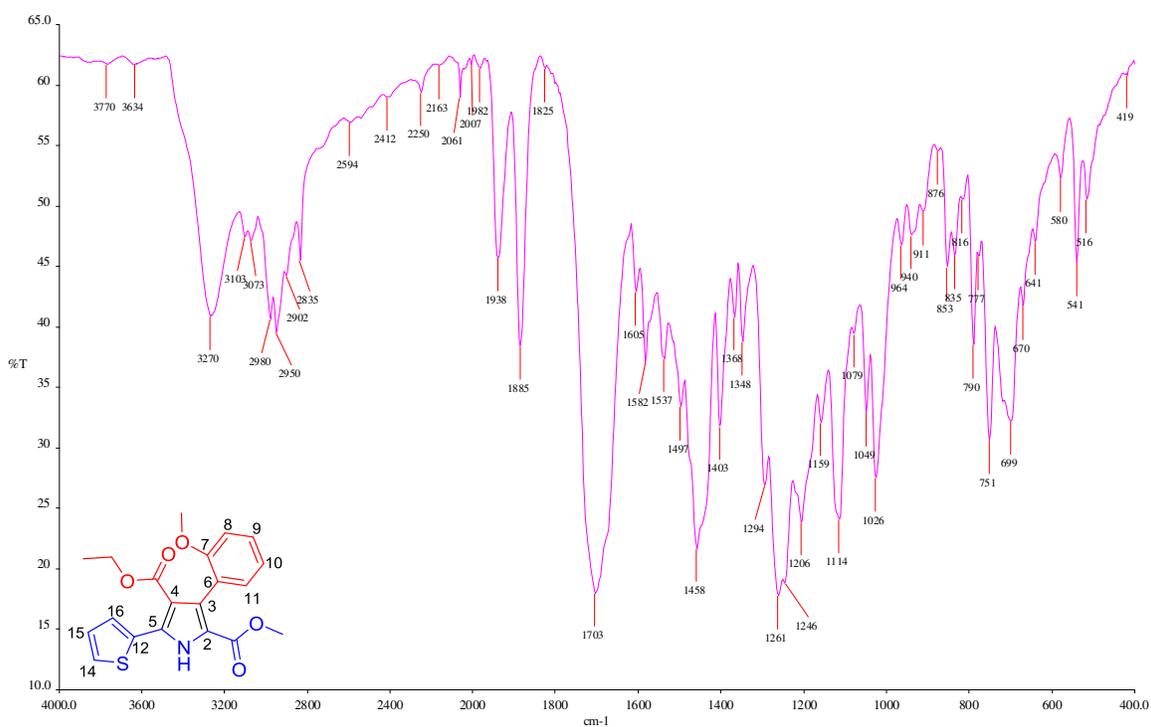
**Espectro 200. HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50g.**



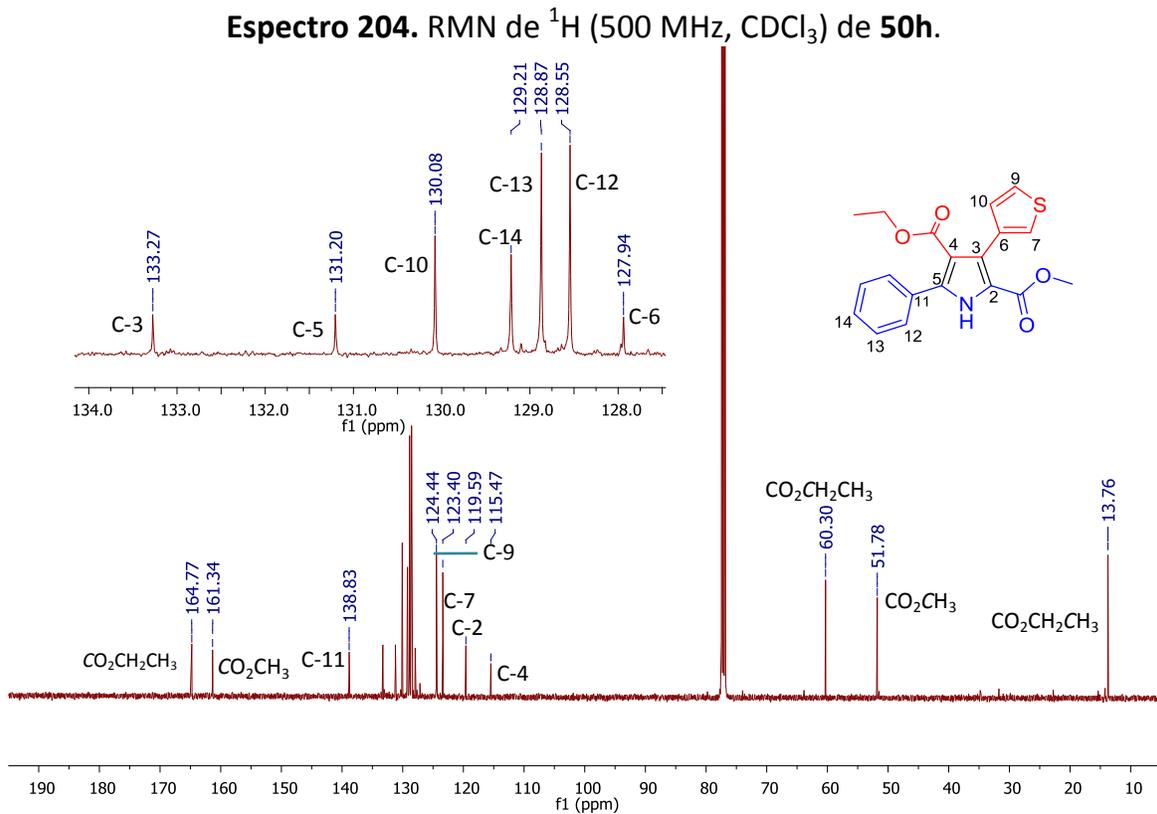
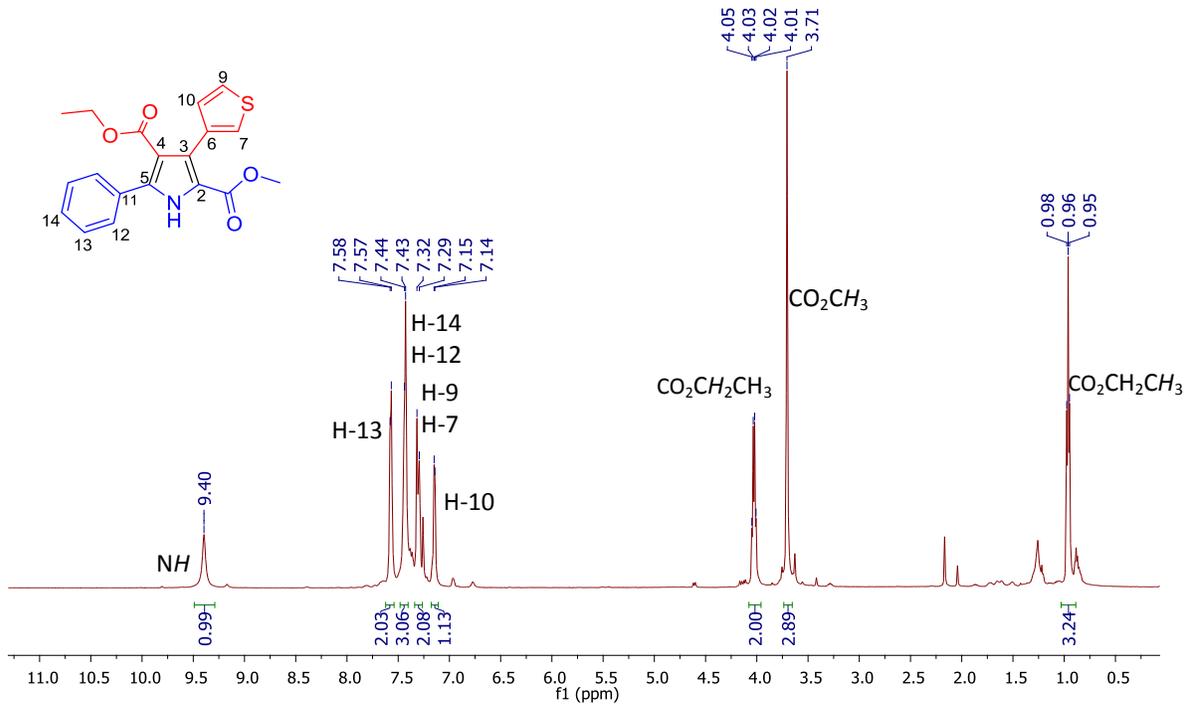
**Espectro 201. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50g.**

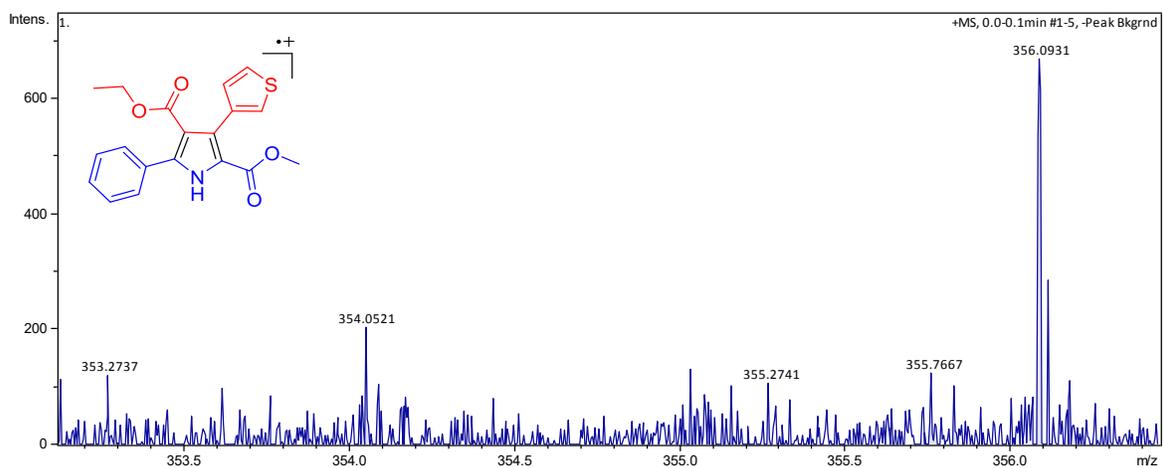


**Espectro 202. EMAR (IES) de 50g.**

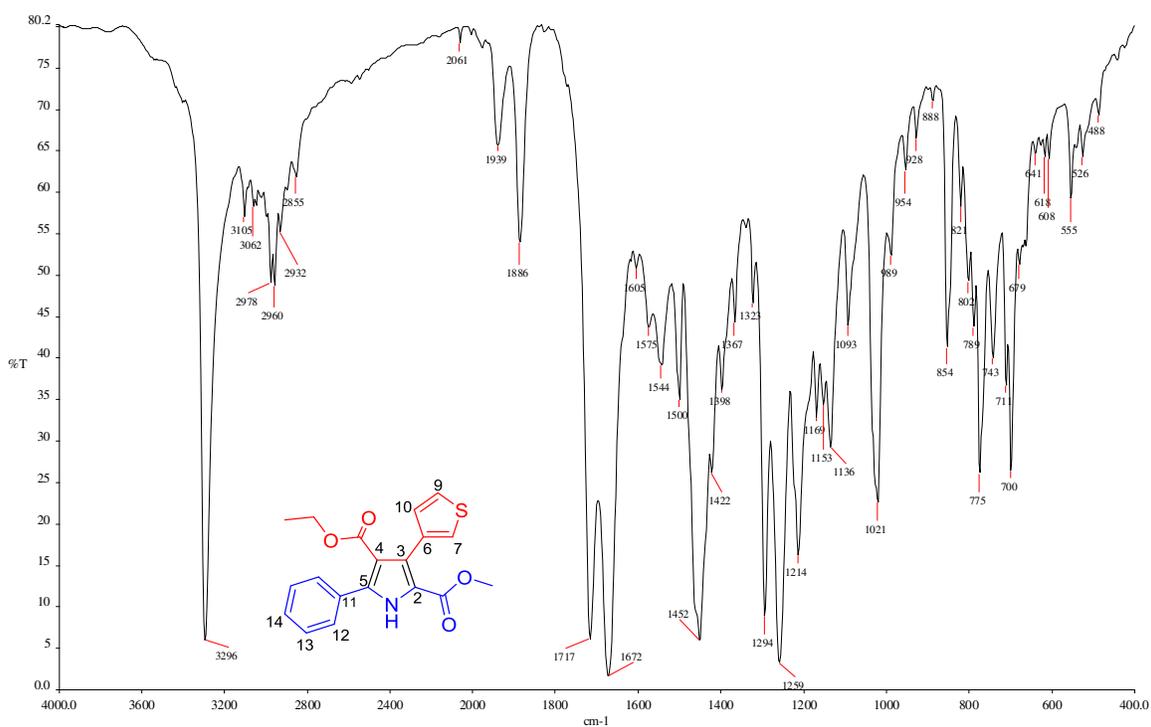


**Espectro 203. IR (KBr) de 50g.**

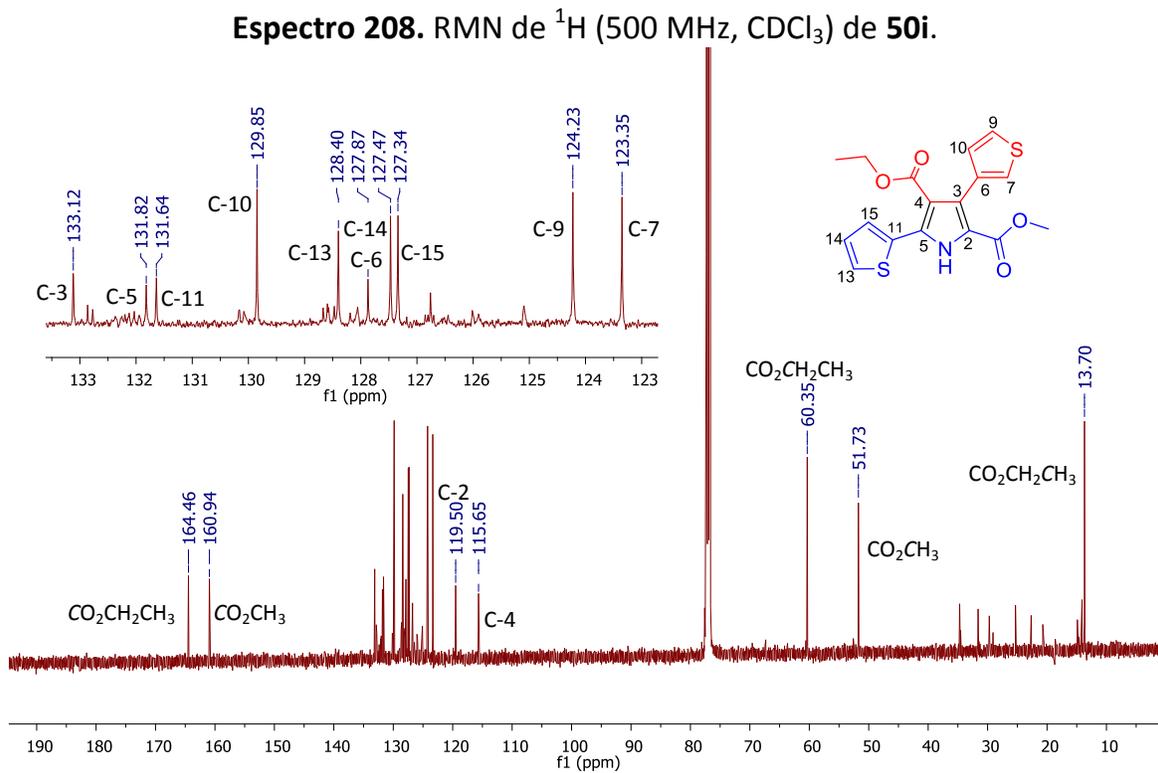
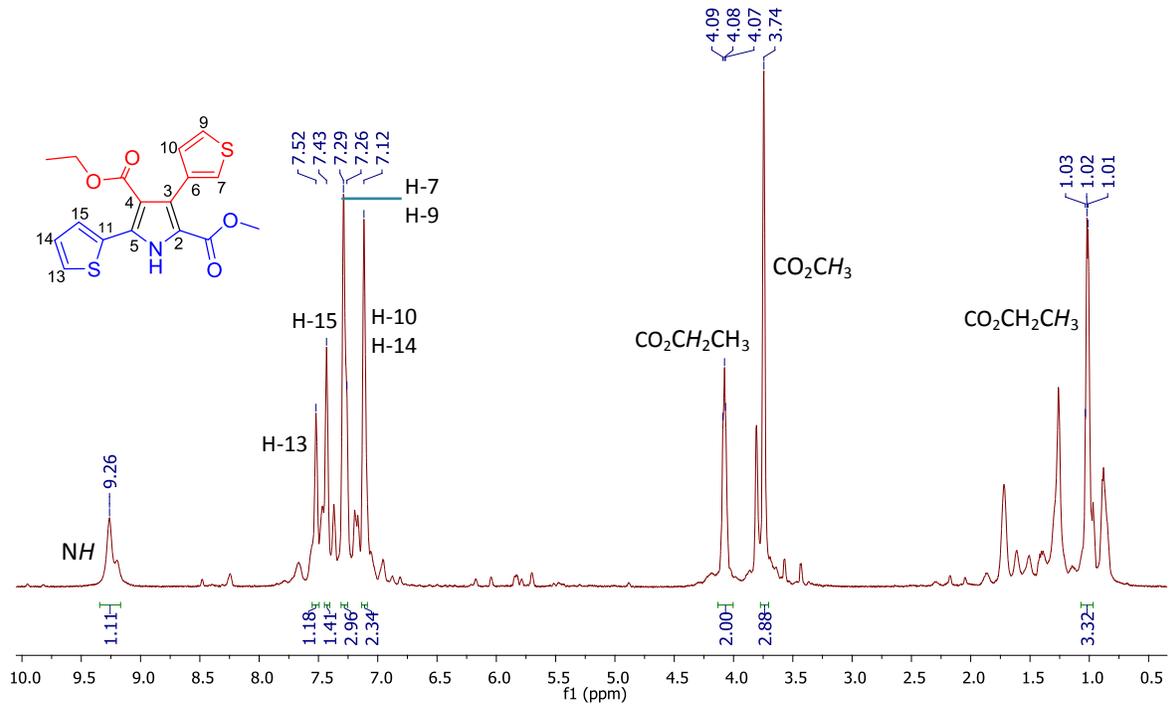


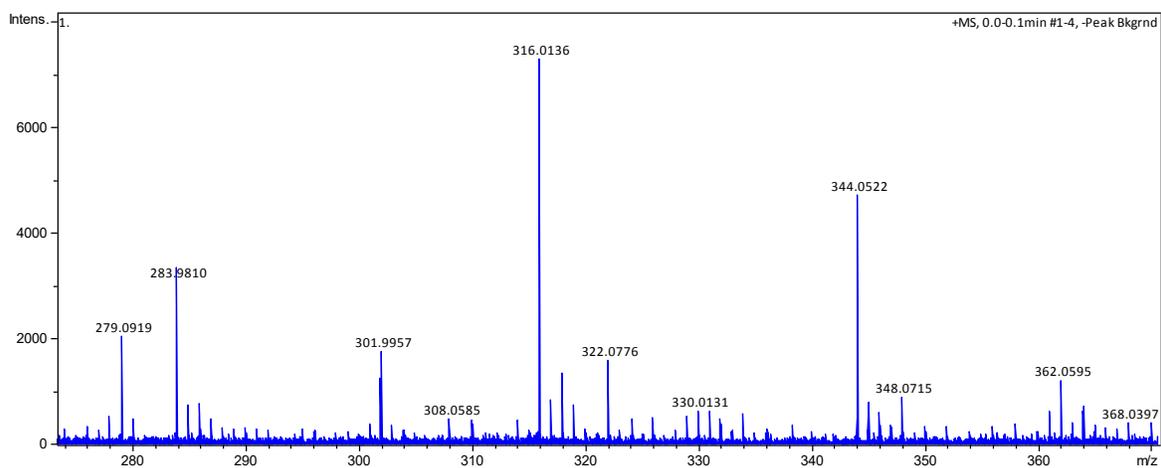


**Espectro 206. EMAR (IES) de 50h.**

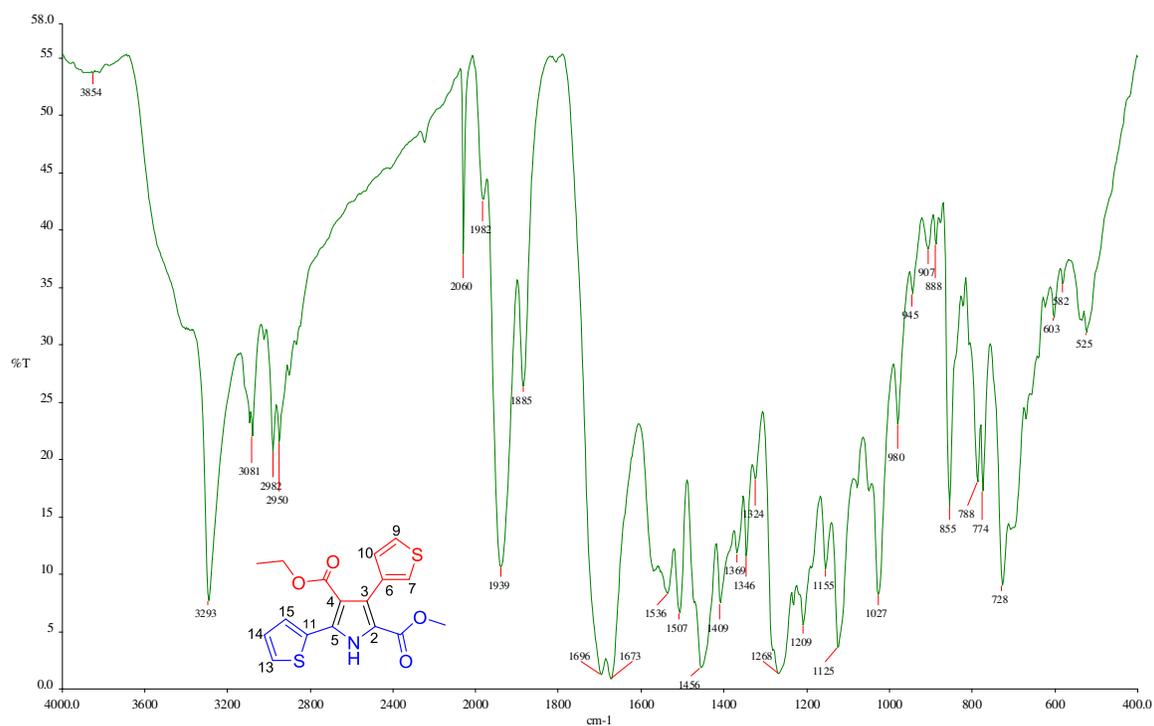


**Espectro 207. IR (KBr) de 50h.**

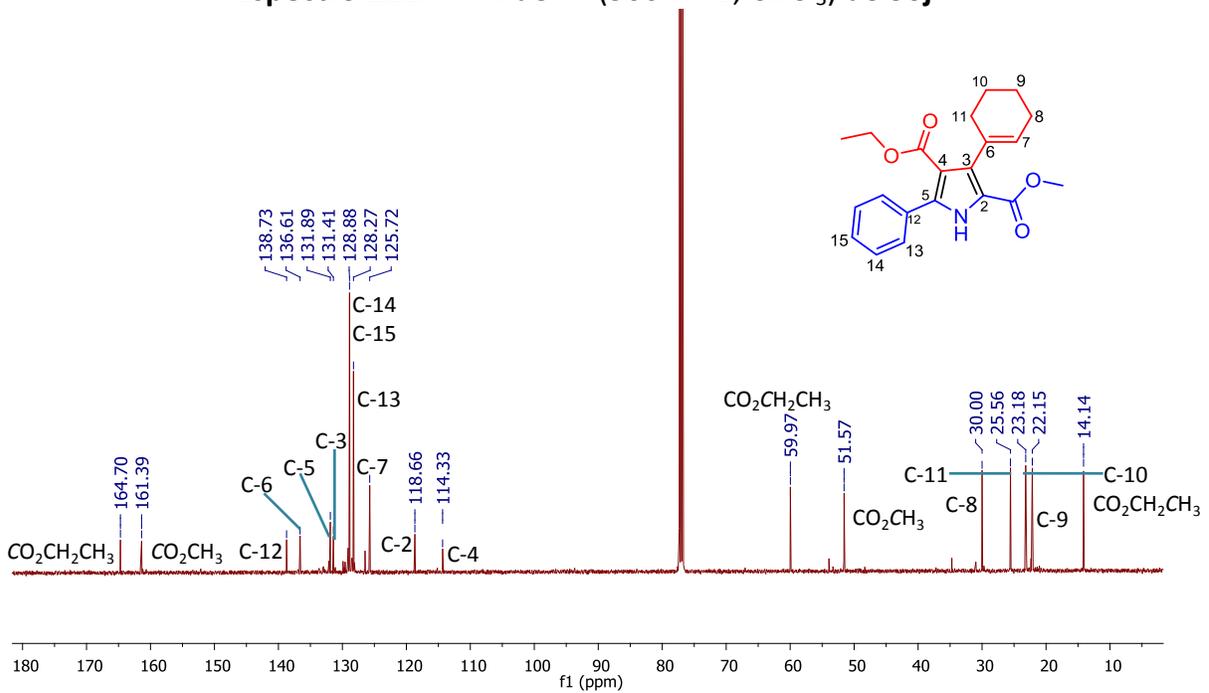
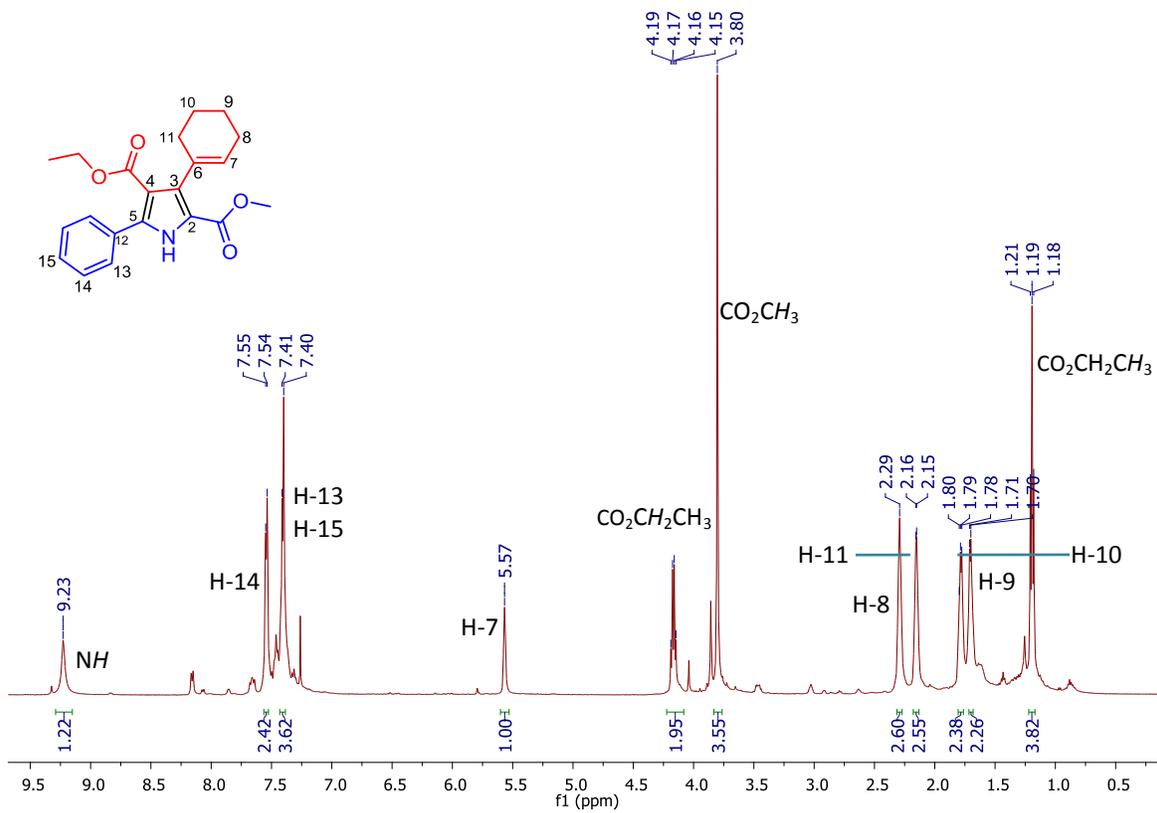


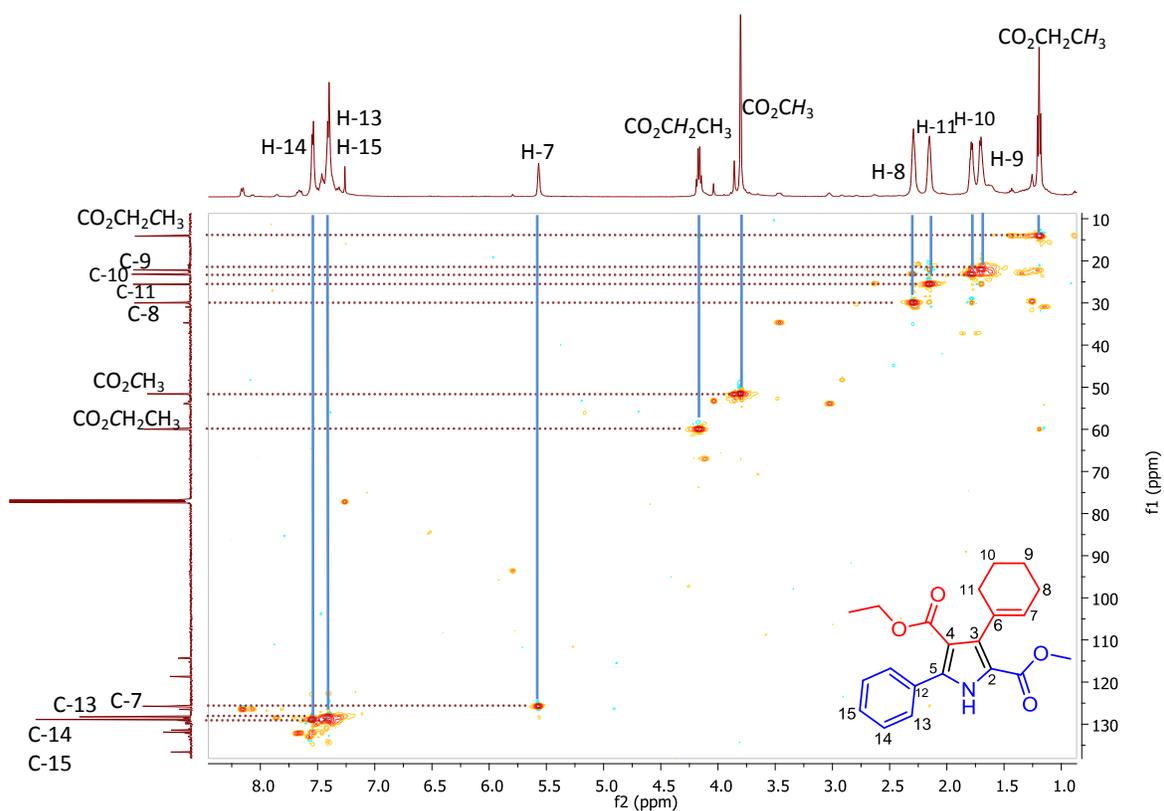


**Espectro 210. EMAR (IES) de 50i.**

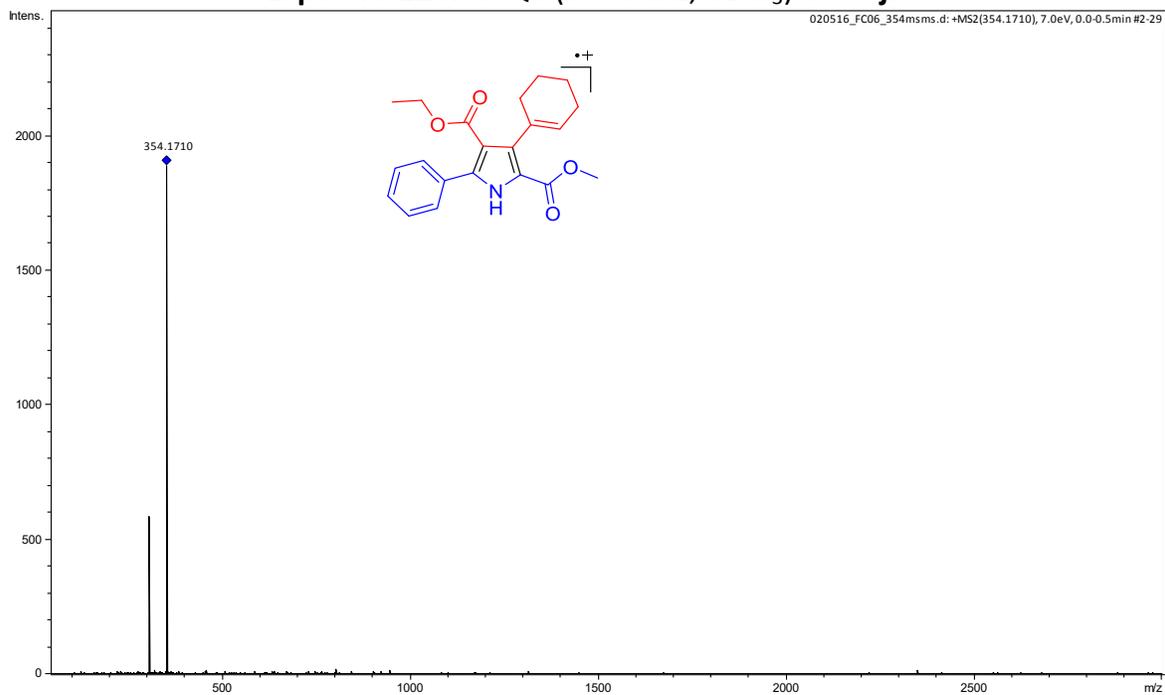


**Espectro 211. IR (KBr) de 50i.**

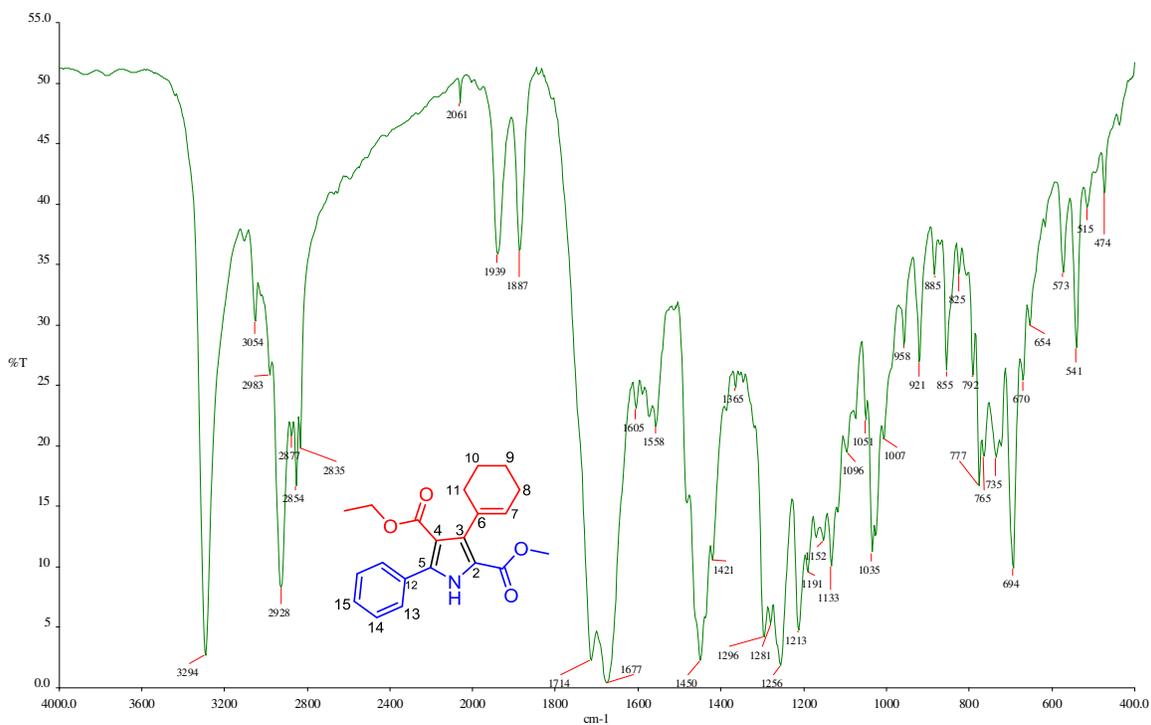




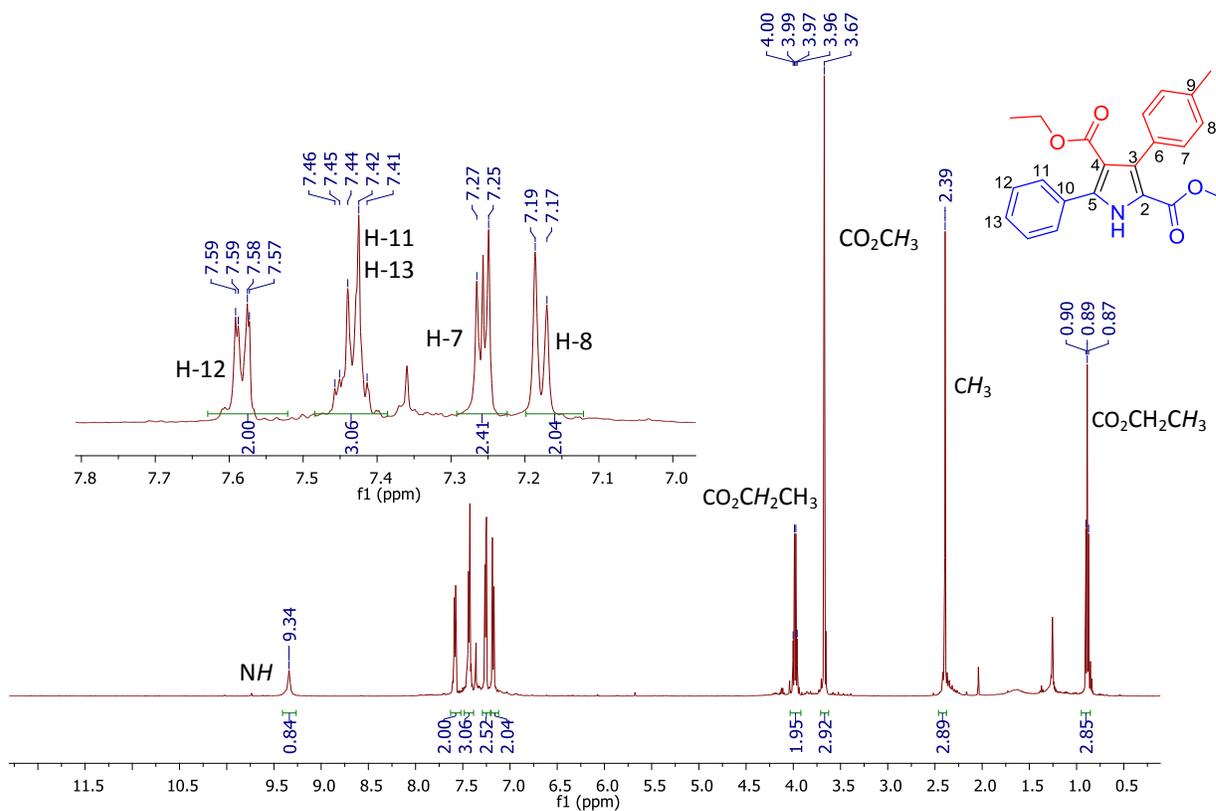
**Espectro 214.** HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **50j**.



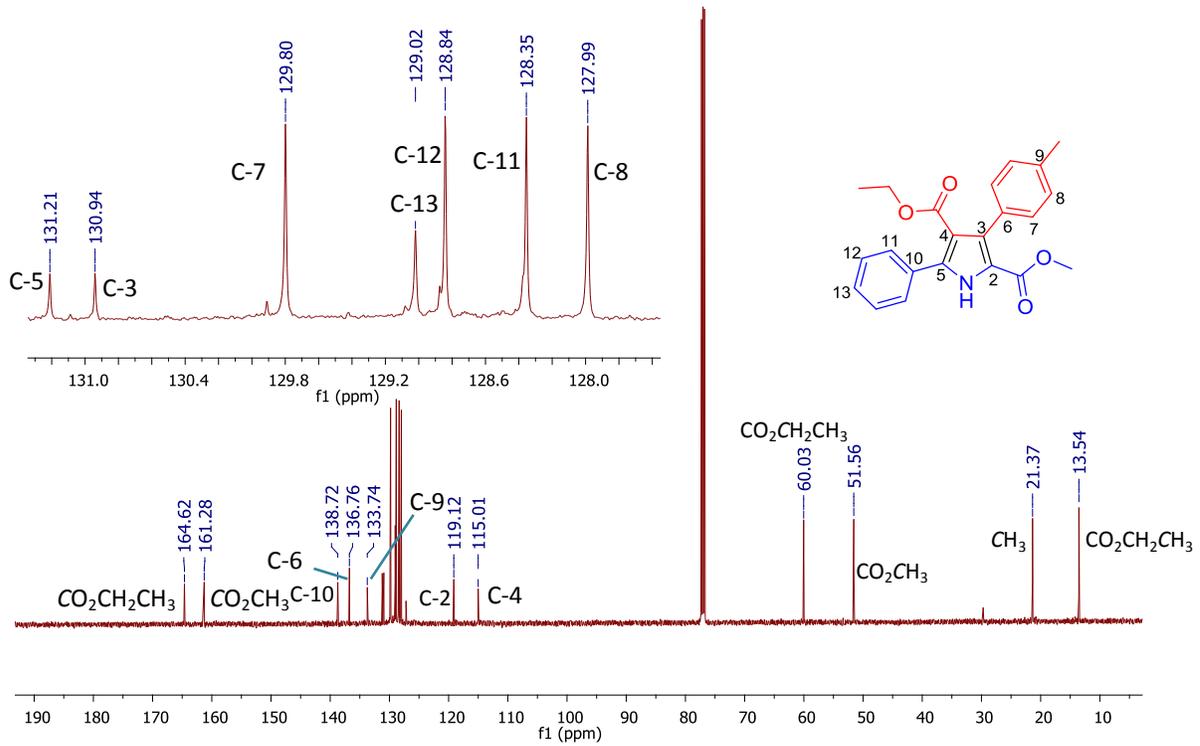
**Espectro 215.** EMAR (IES) de **50j**.



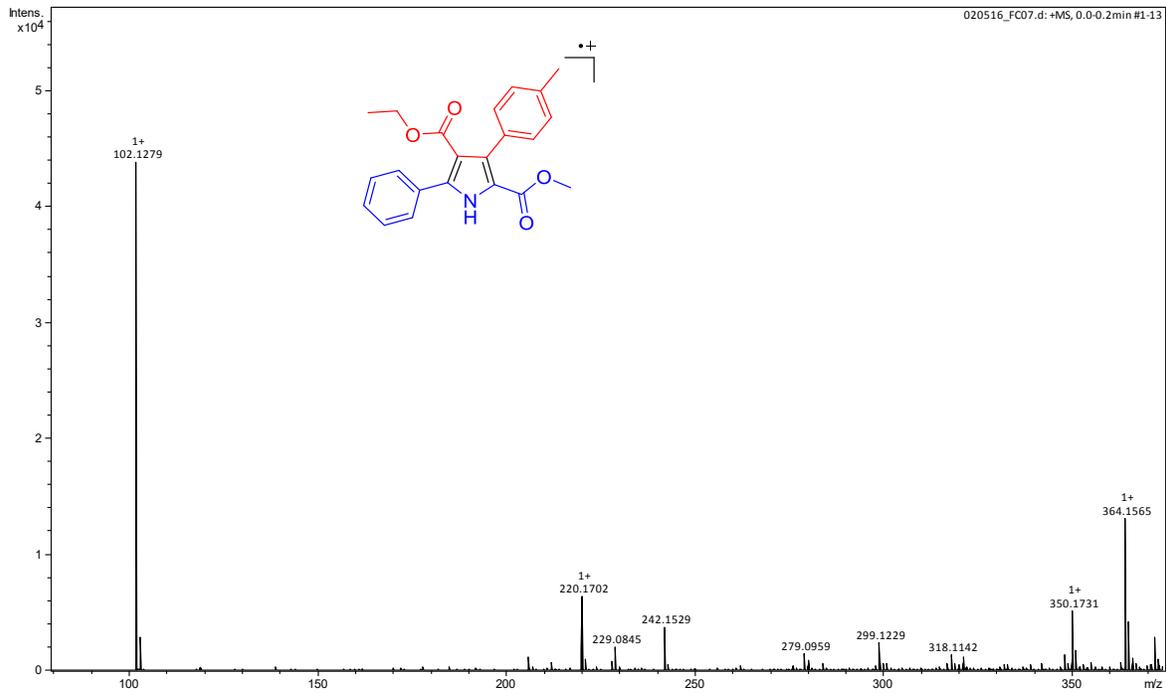
Espectro 216. IR (KBr) de 50j.



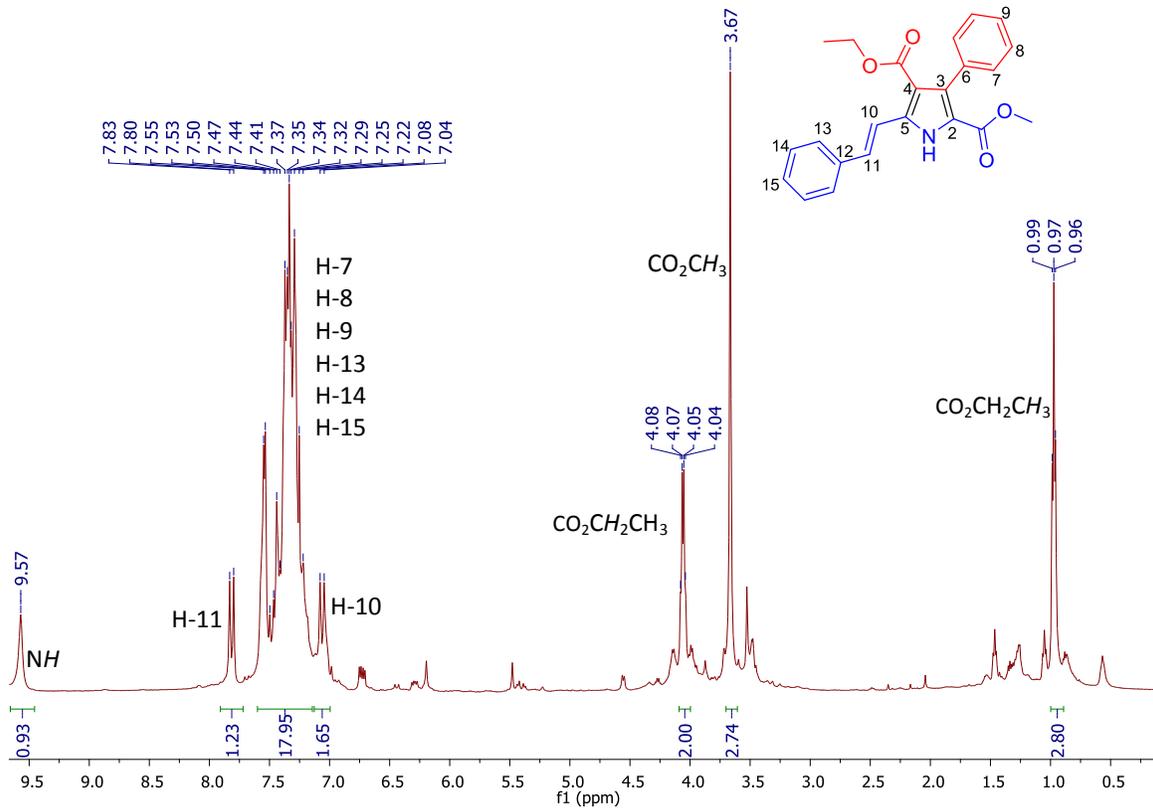
Espectro 217. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50k.



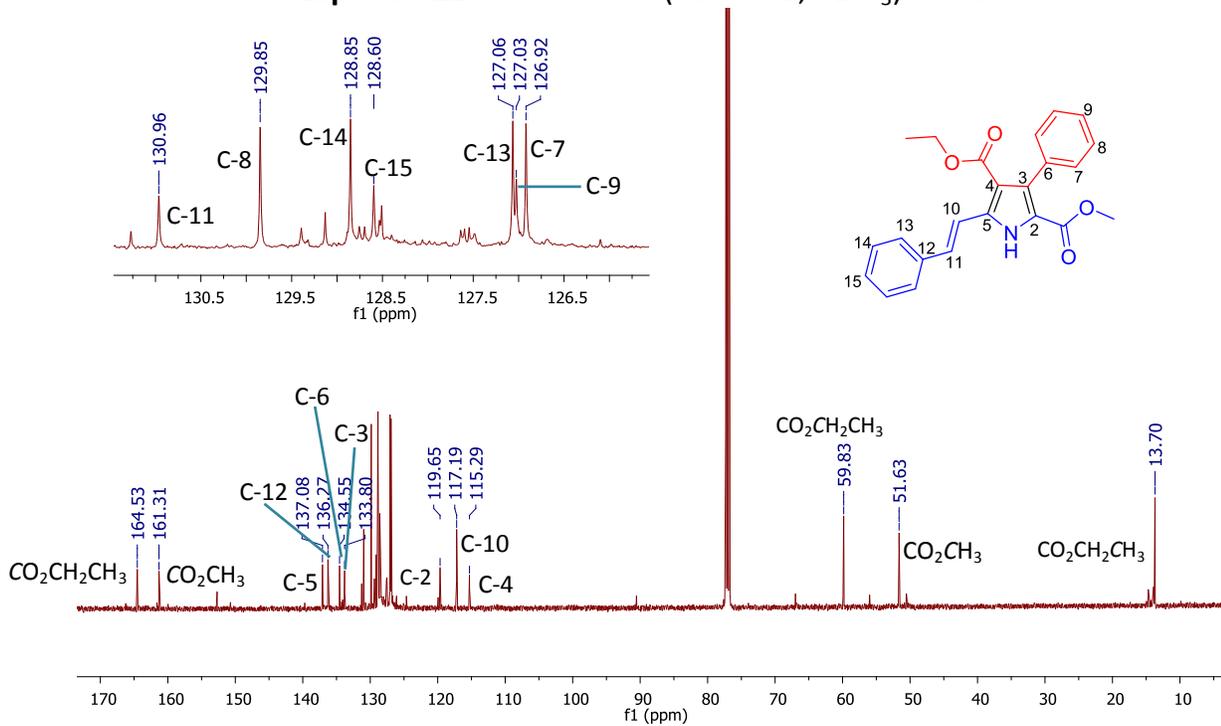
Espectro 218. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50k.



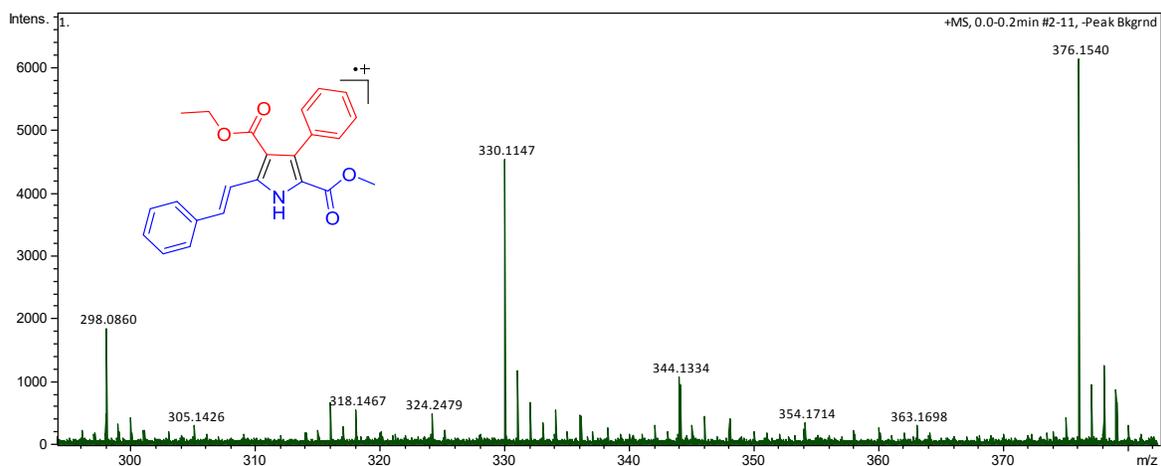
Espectro 219. EMAR (IES) de 50k.



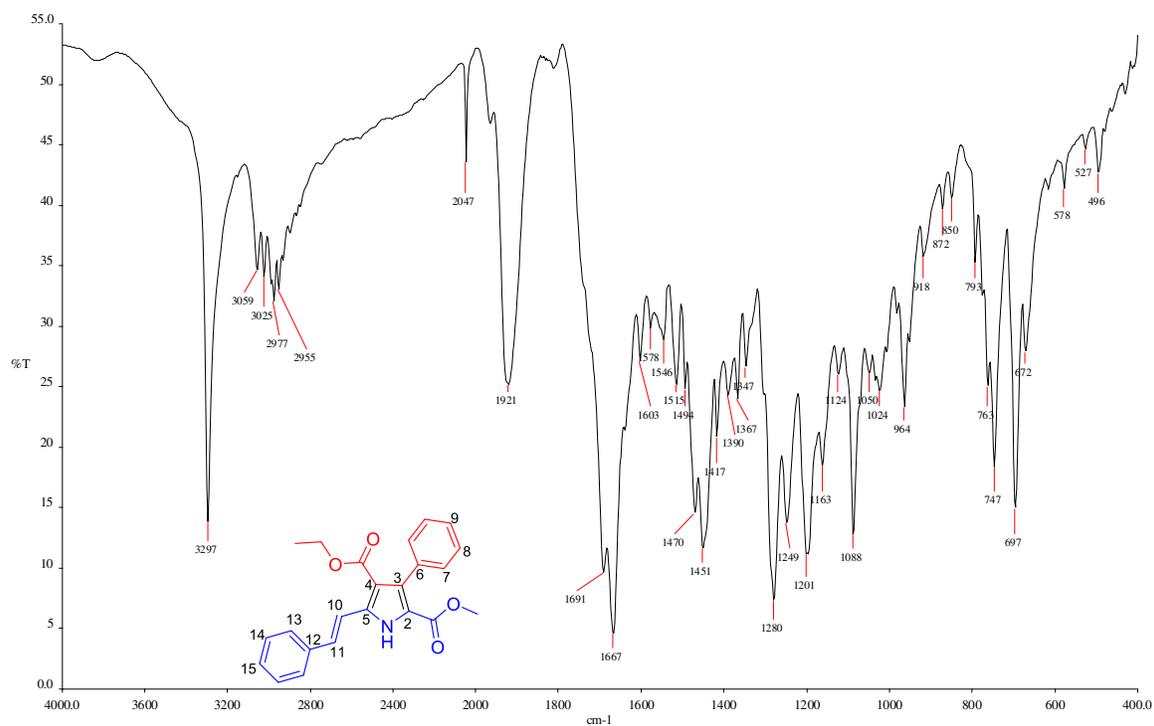
**Espectro 220. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50I.**



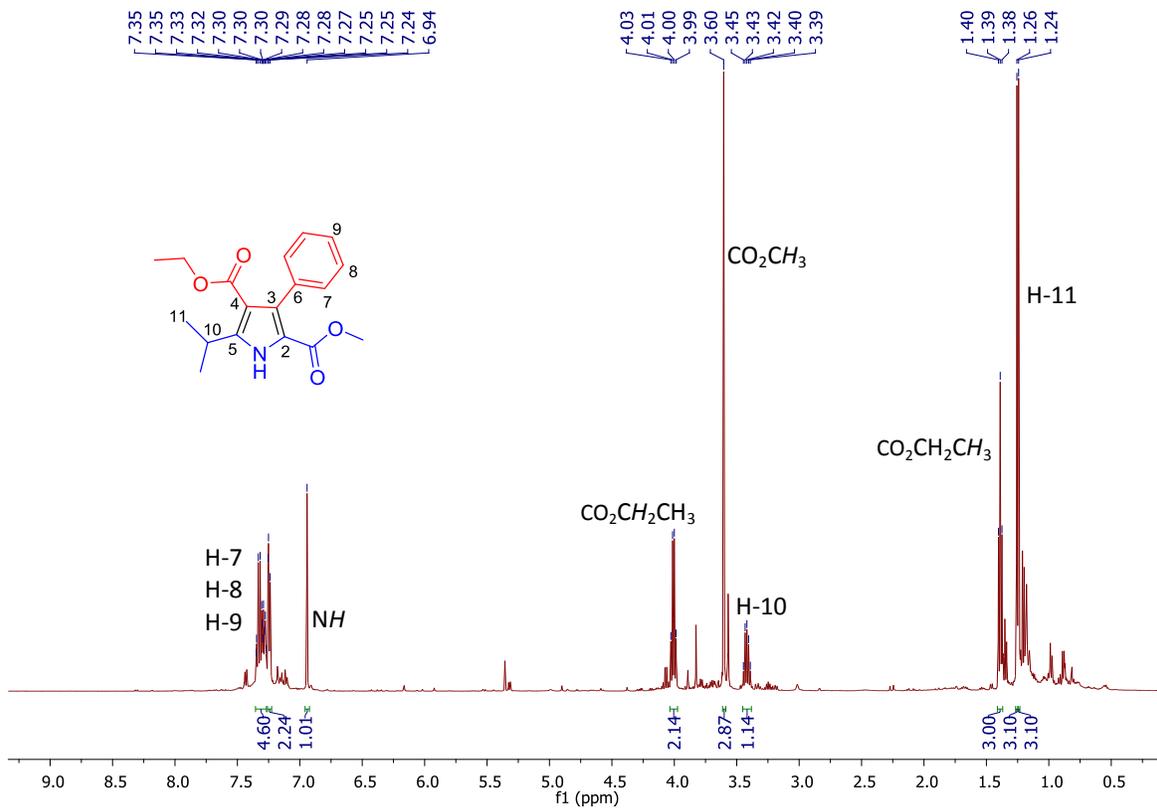
**Espectro 221. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 50I.**



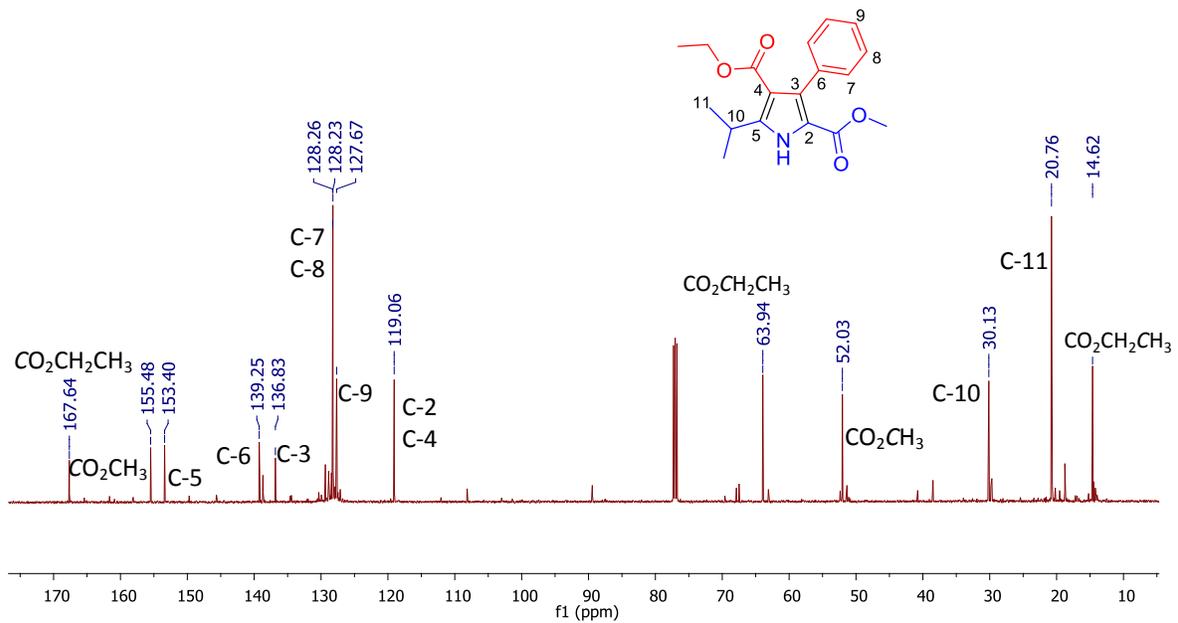
**Espectro 222. EMAR (IES) de 50I.**



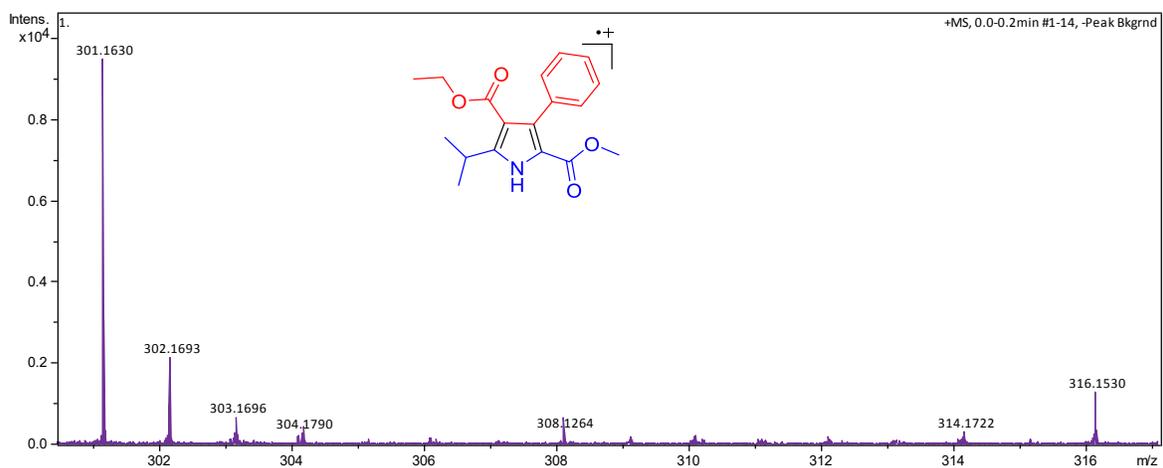
**Espectro 223. IR (KBr) de 50I.**



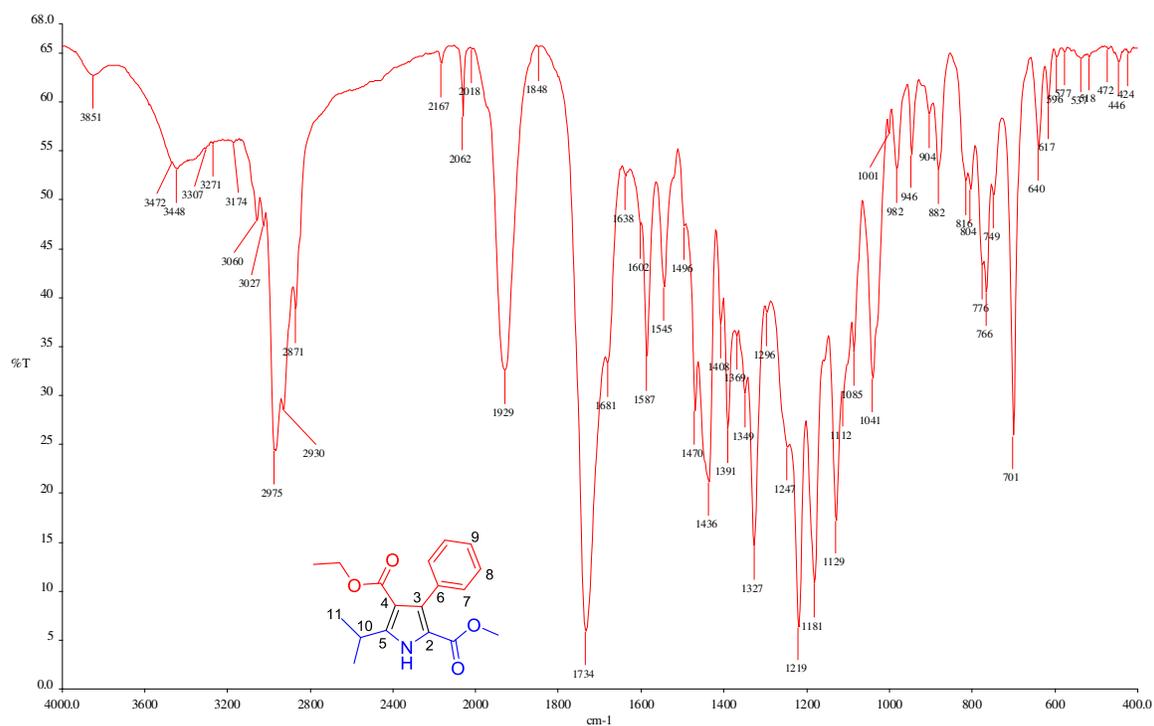
Espectro 224. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50m.



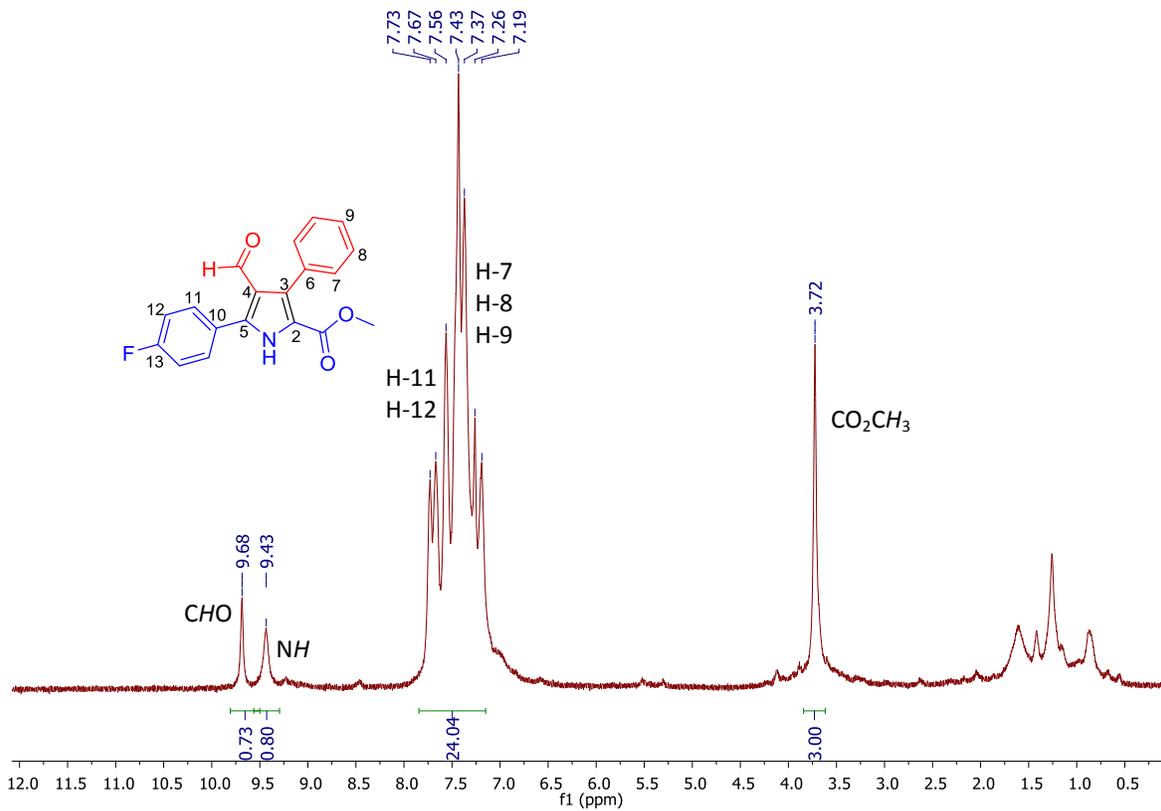
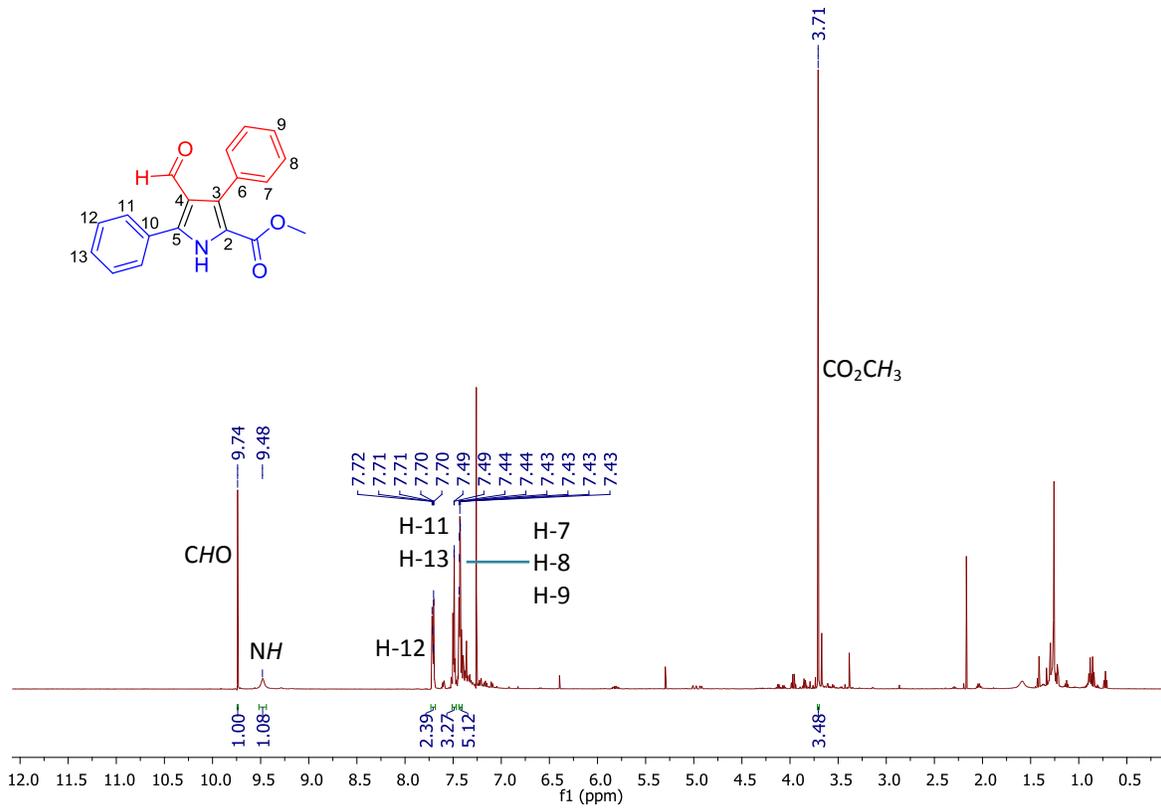
Espectro 225. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50m.

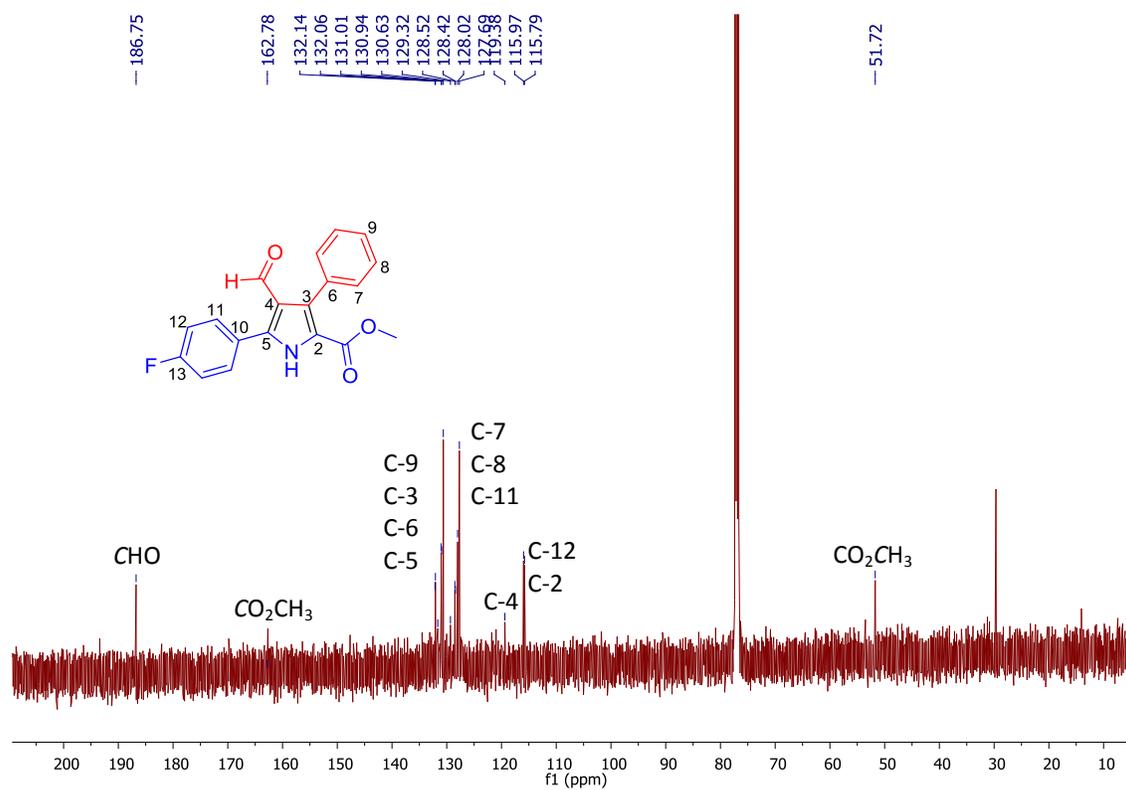


**Espectro 226. EMAR (IES) de 50m.**

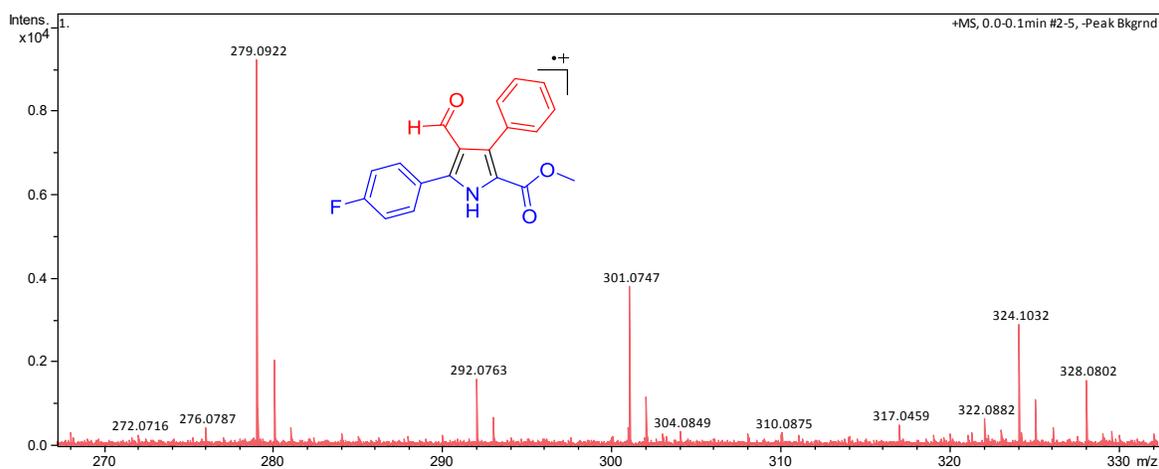


**Espectro 227. IR (KBr) de 50m.**





Espectro 230. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **54b**.



Espectro 231. EMAR (IES) de **54b**.

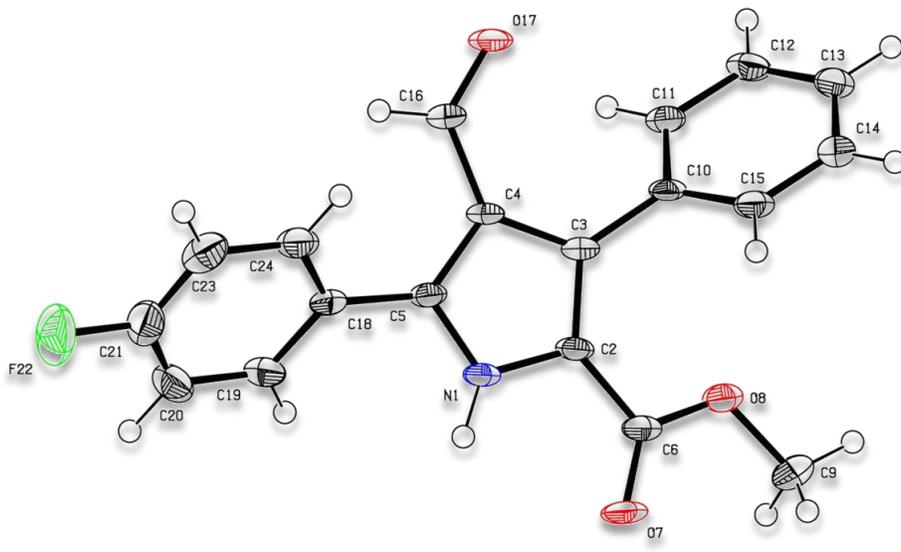
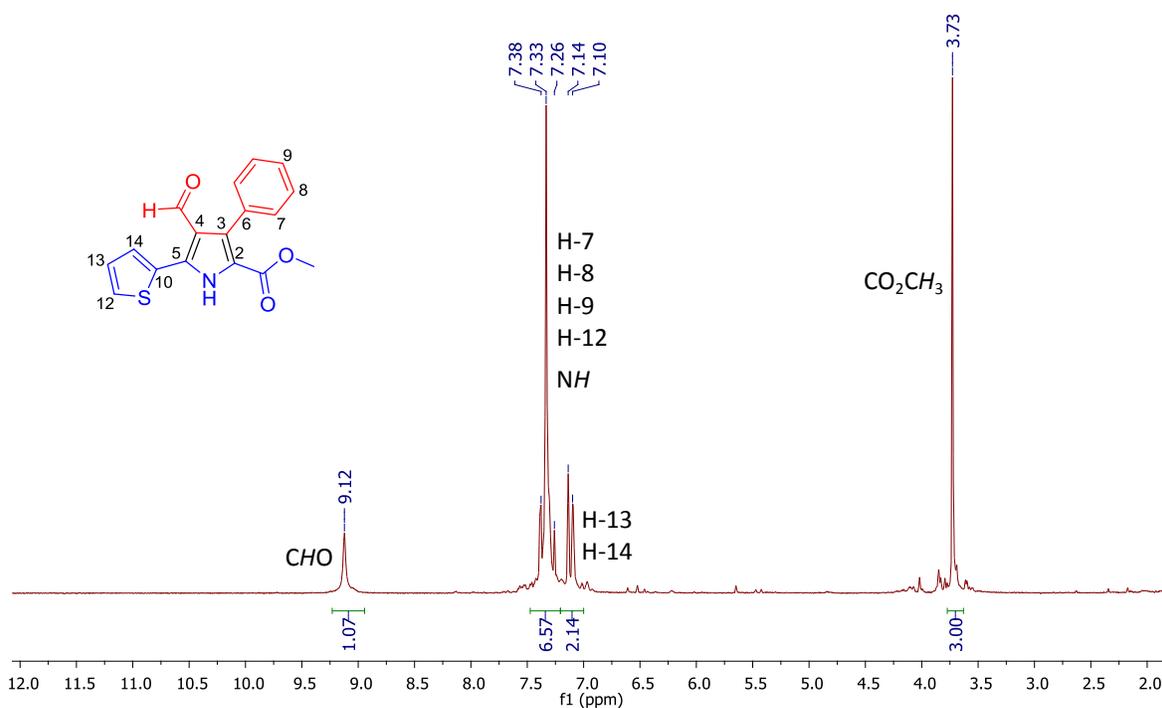


Figura 30. Diagrama ORTEP de 54b.

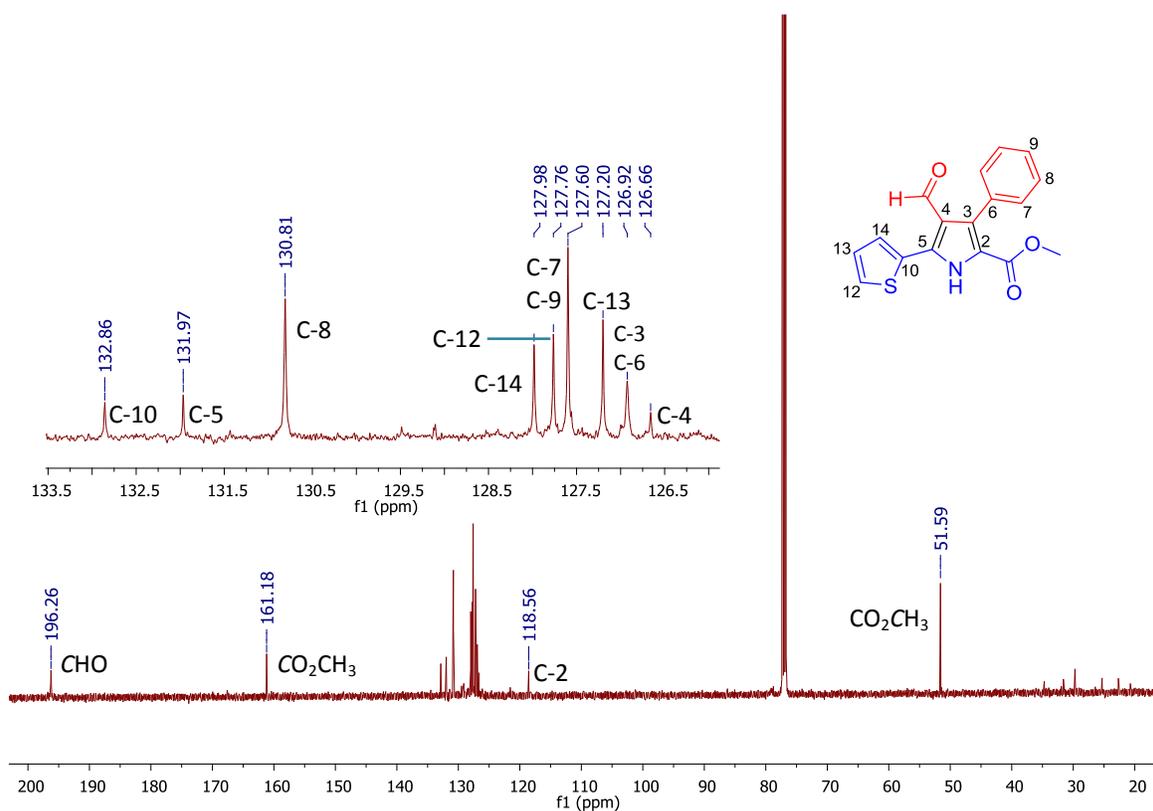
Tabla 25. Crystal data and structure refinement for 54b.

Identification code	54b	
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F N O <sub>3</sub>	
Formula weight	323.31	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 11.2987(9) Å	α = 90°.
	b = 14.2095(8) Å	β = 112.327(10)°.
	c = 10.3230(9) Å	γ = 90°.
Volume	1533.1(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.401 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.103 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	672	

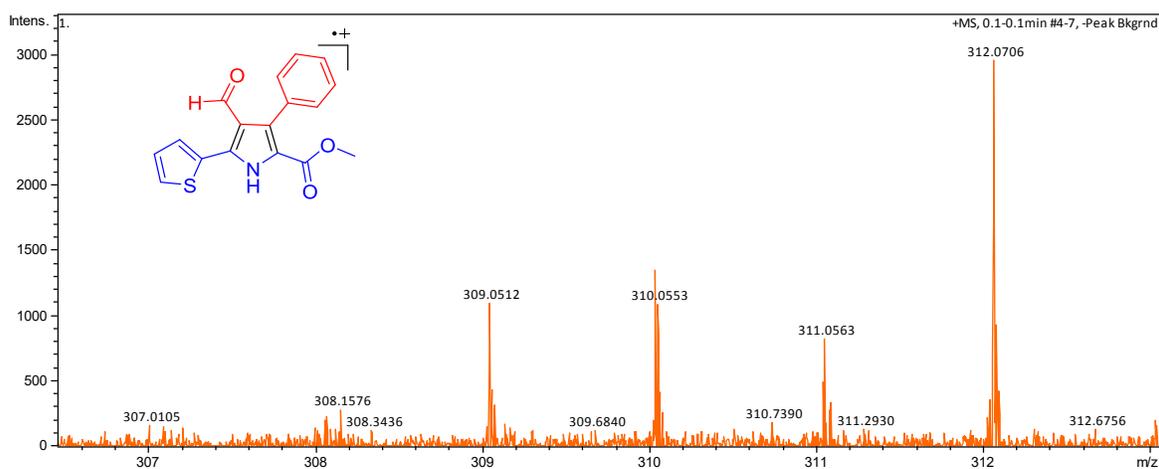
Theta range for data collection	3.467 to 29.437°.
Index ranges	-13<=h<=14, -18<=k<=18, -14<=l<=10
Reflections collected	12366
Independent reflections	3754 [R(int) = 0.0308]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3754 / 1 / 221
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.018
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0421, wR2 = 0.0922
R indices (all data)	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1036
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.225 e.Å <sup>-3</sup>



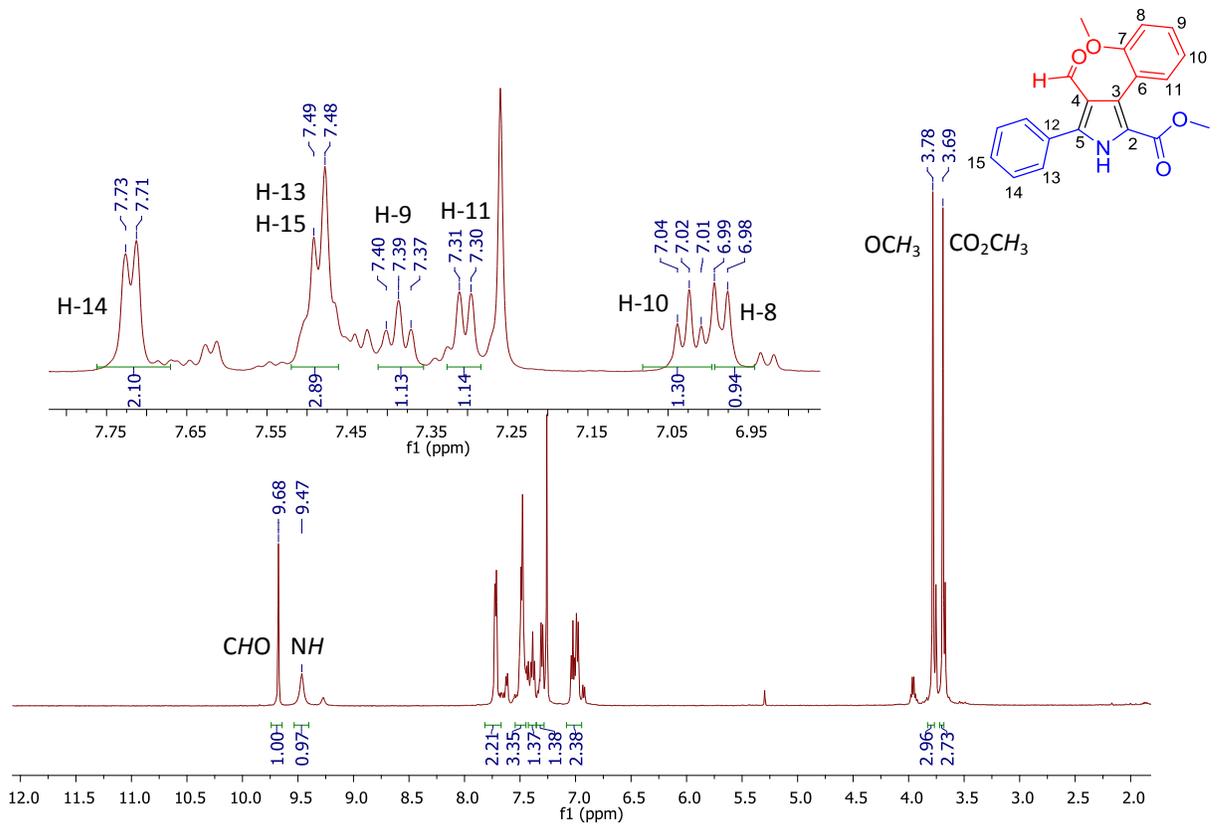
**Espectro 232.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **54c**.



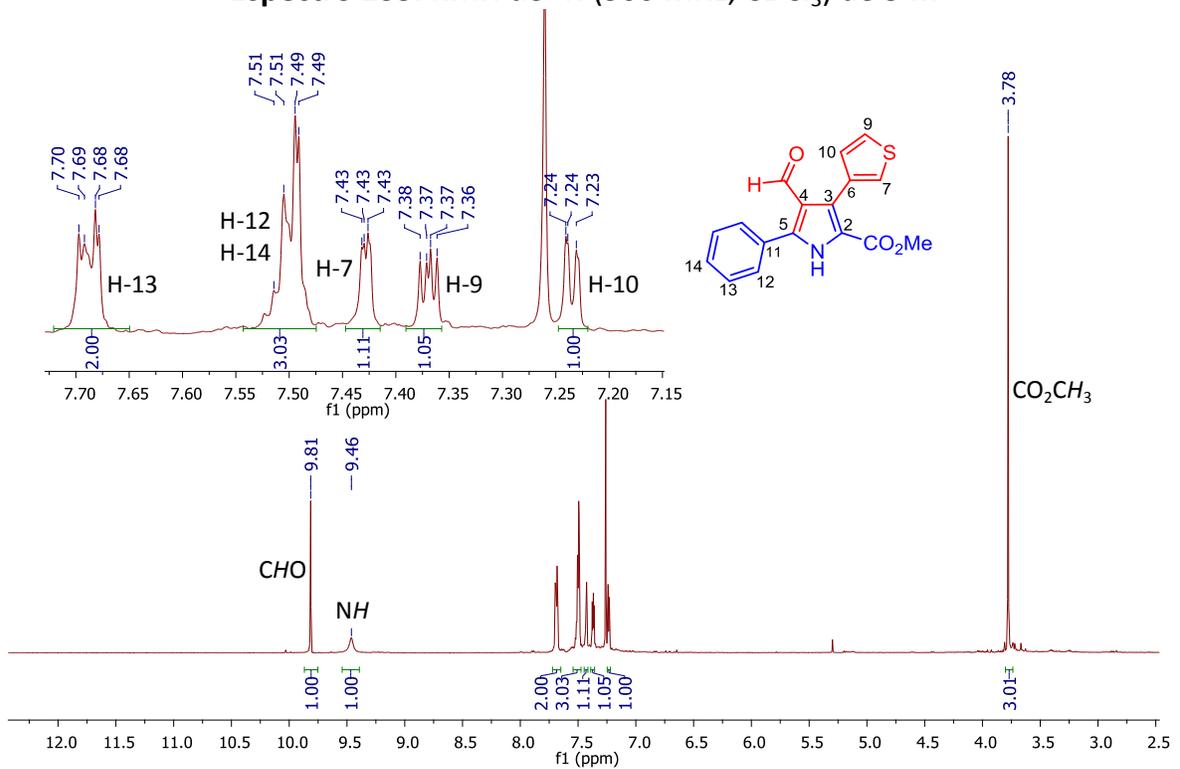
Espectro 233. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 54c



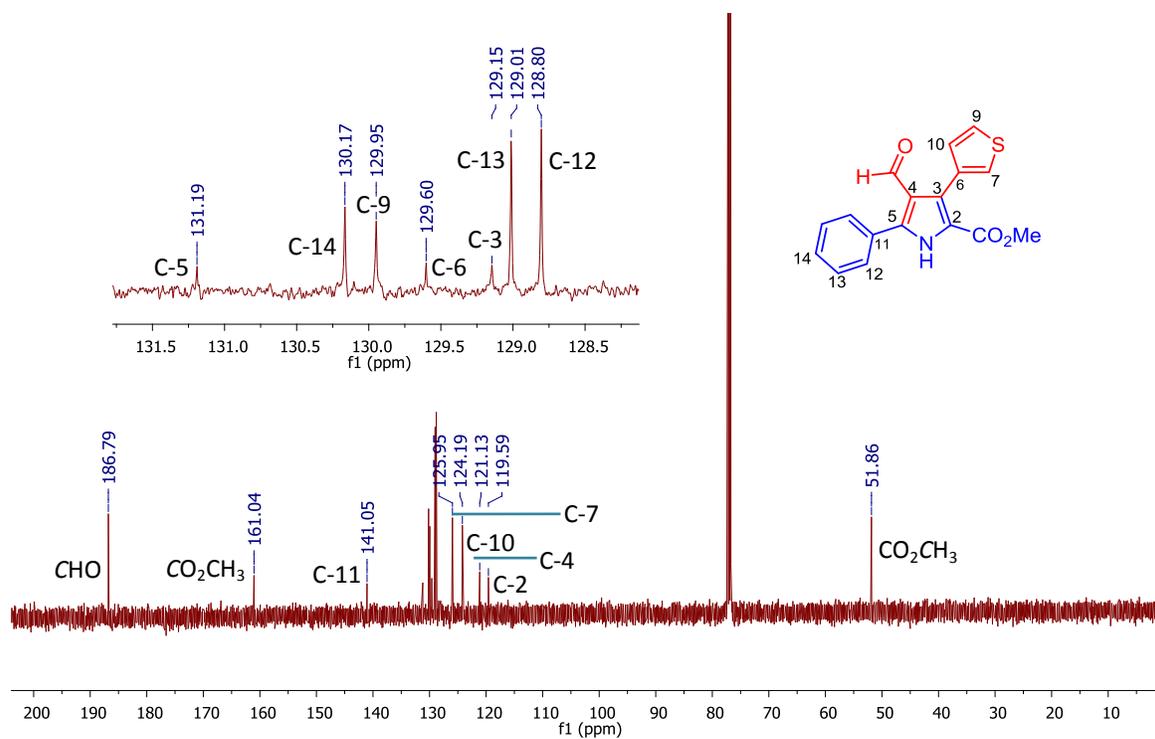
Espectro 234. EMAR (IES) de 54c.



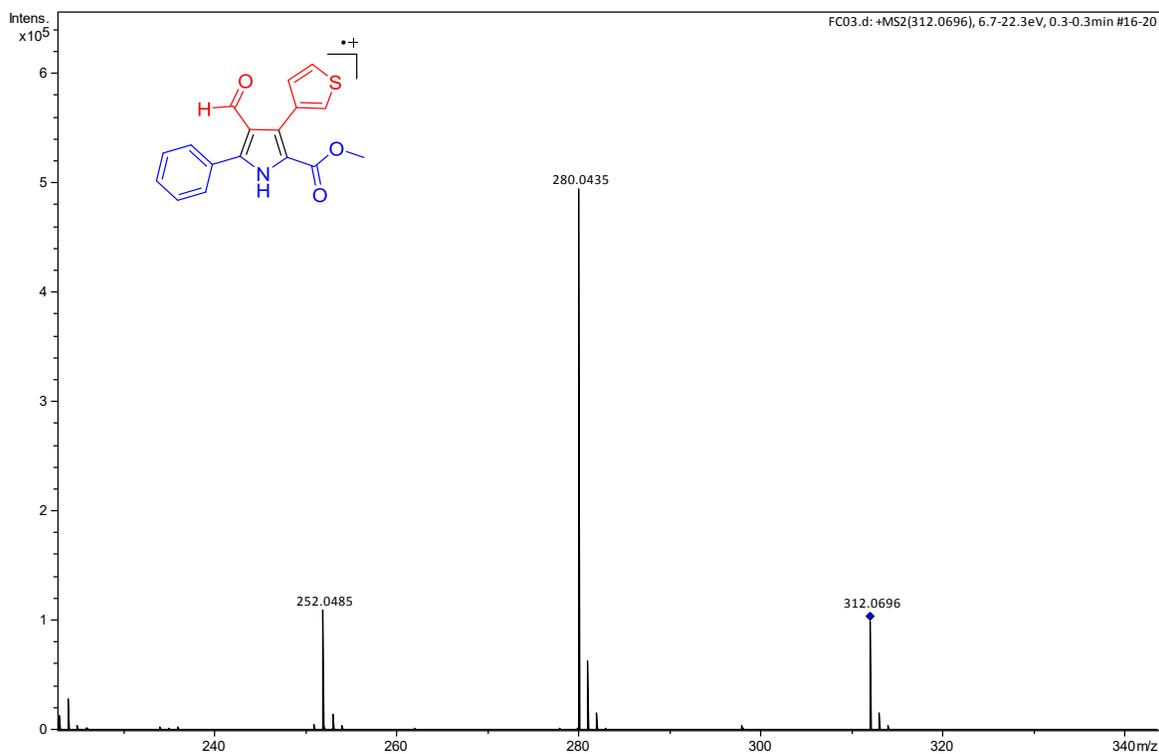
**Espectro 235. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 54f.**



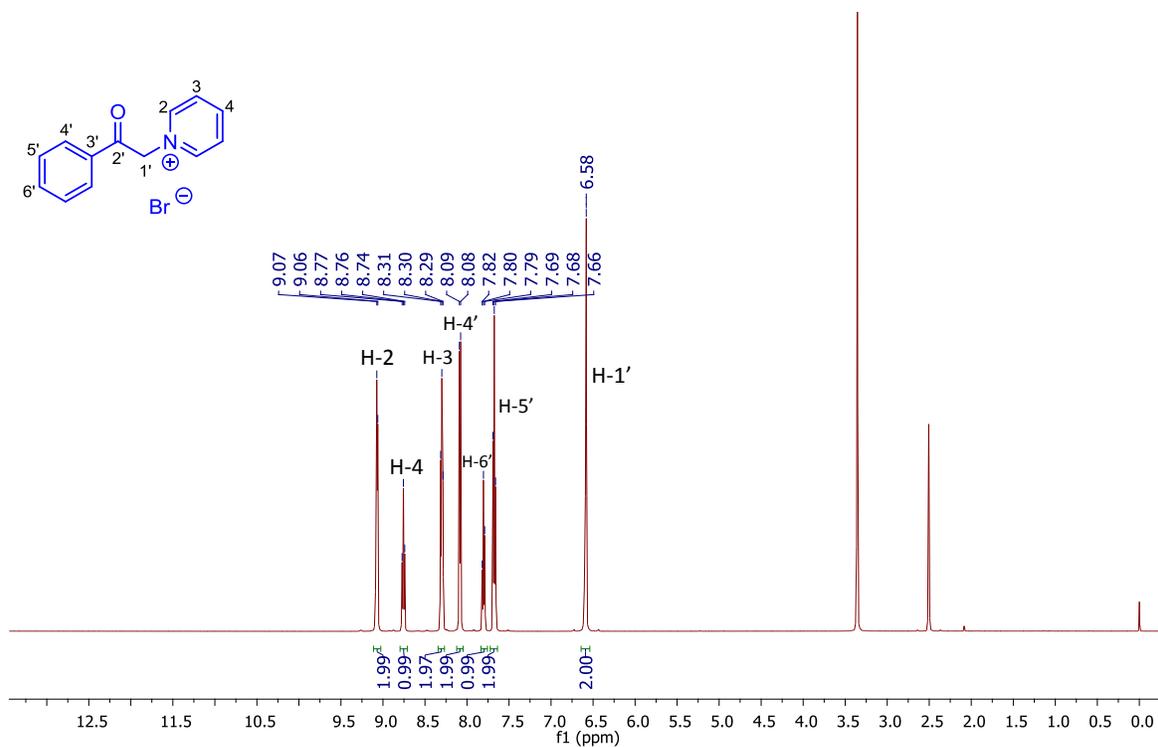
**Espectro 236. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 54h.**



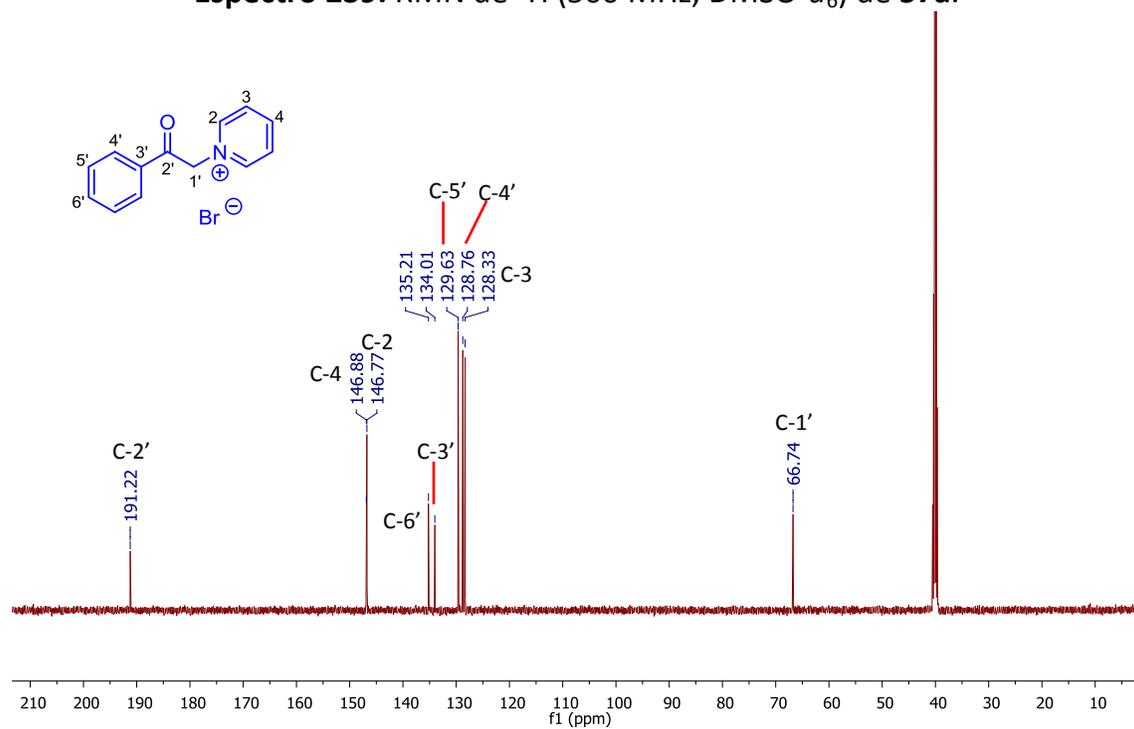
Espectro 237. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 54h.



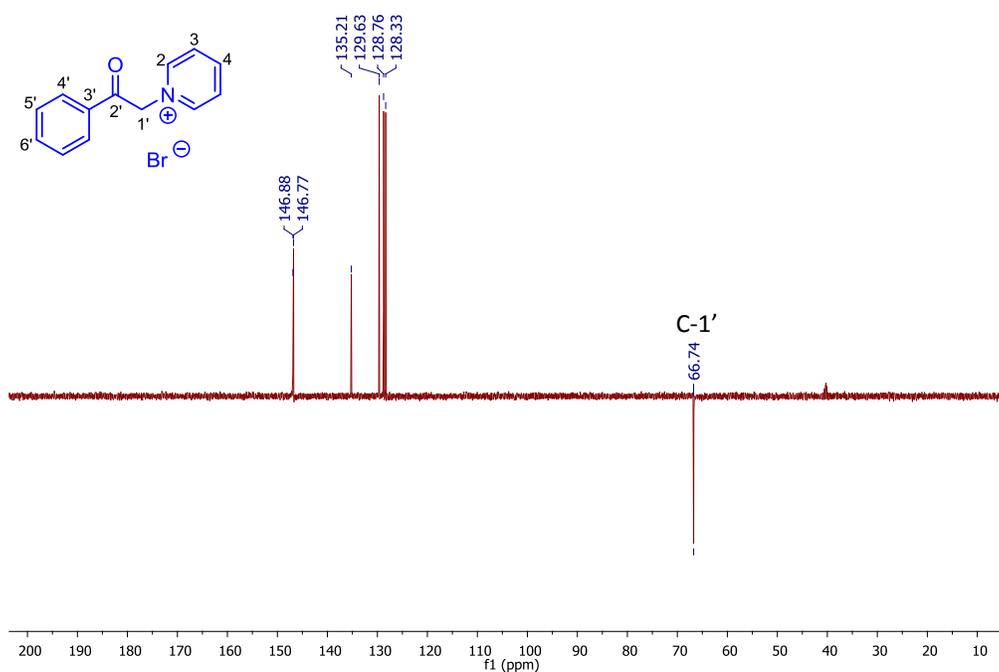
Espectro 238. EMAR (IES) de 54h.



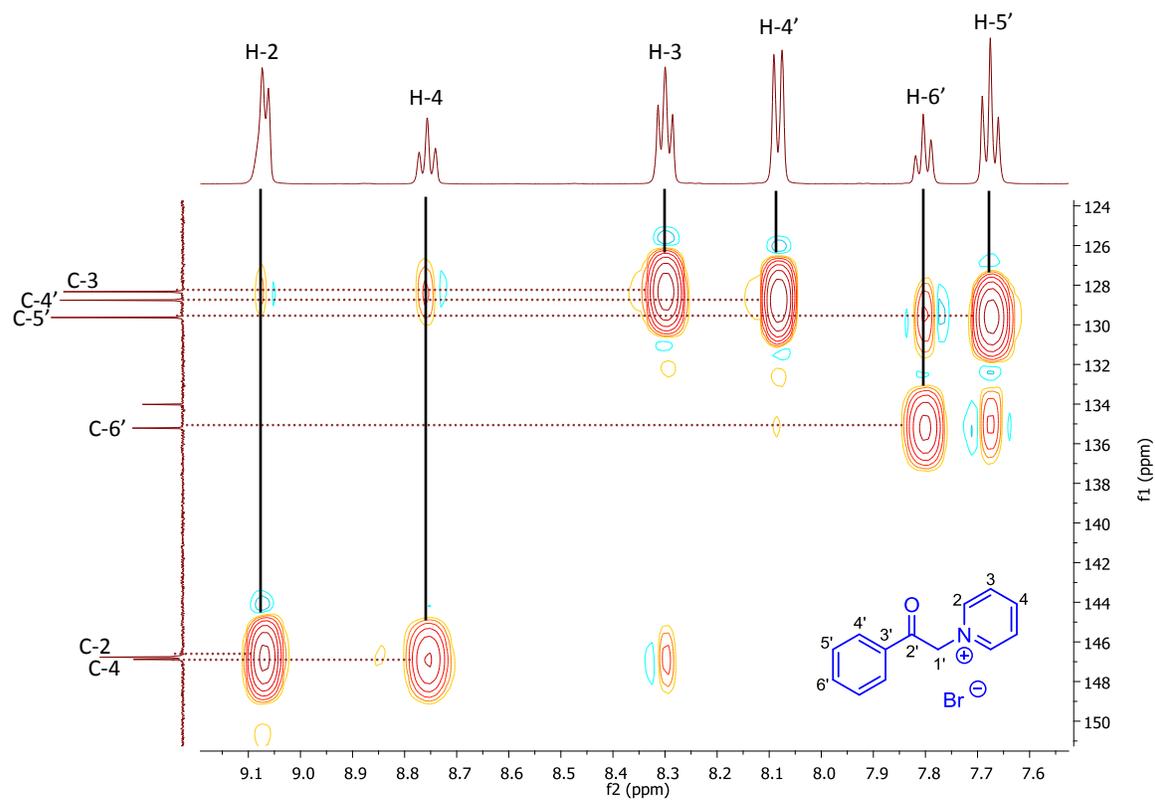
**Espectro 239.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57a**.



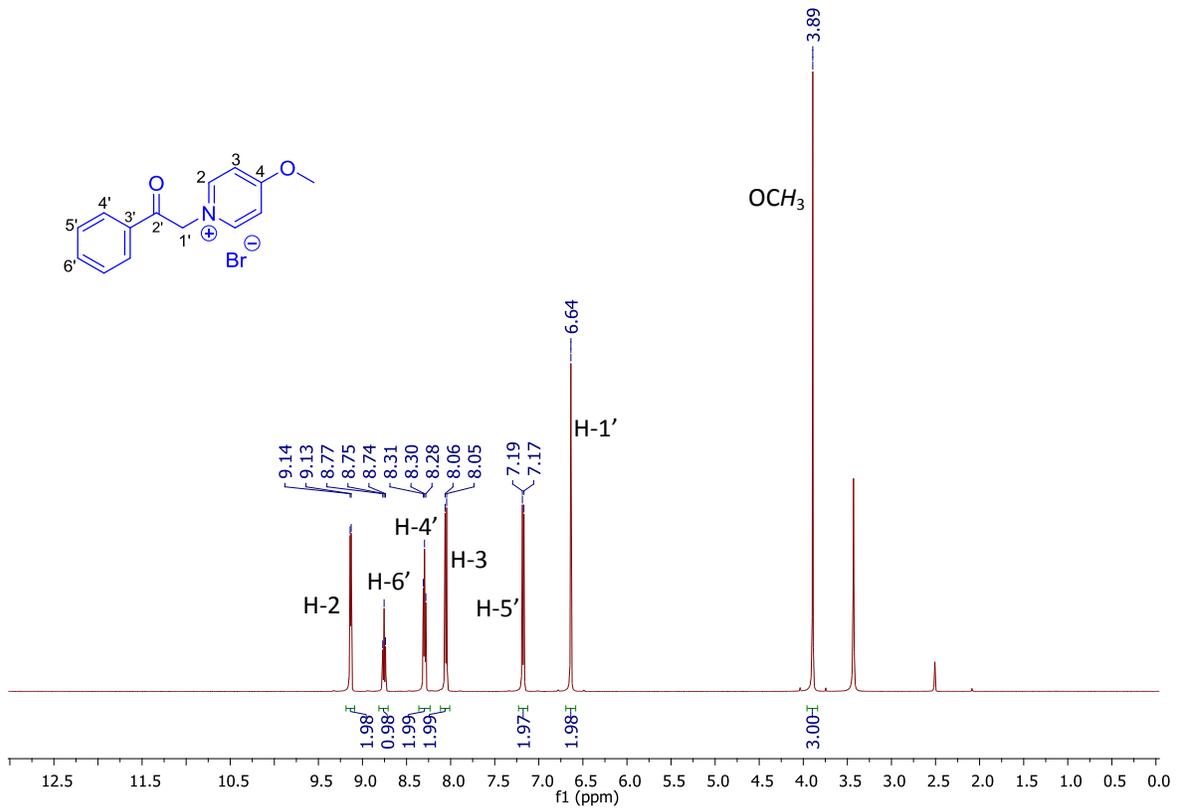
**Espectro 240.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57a**.



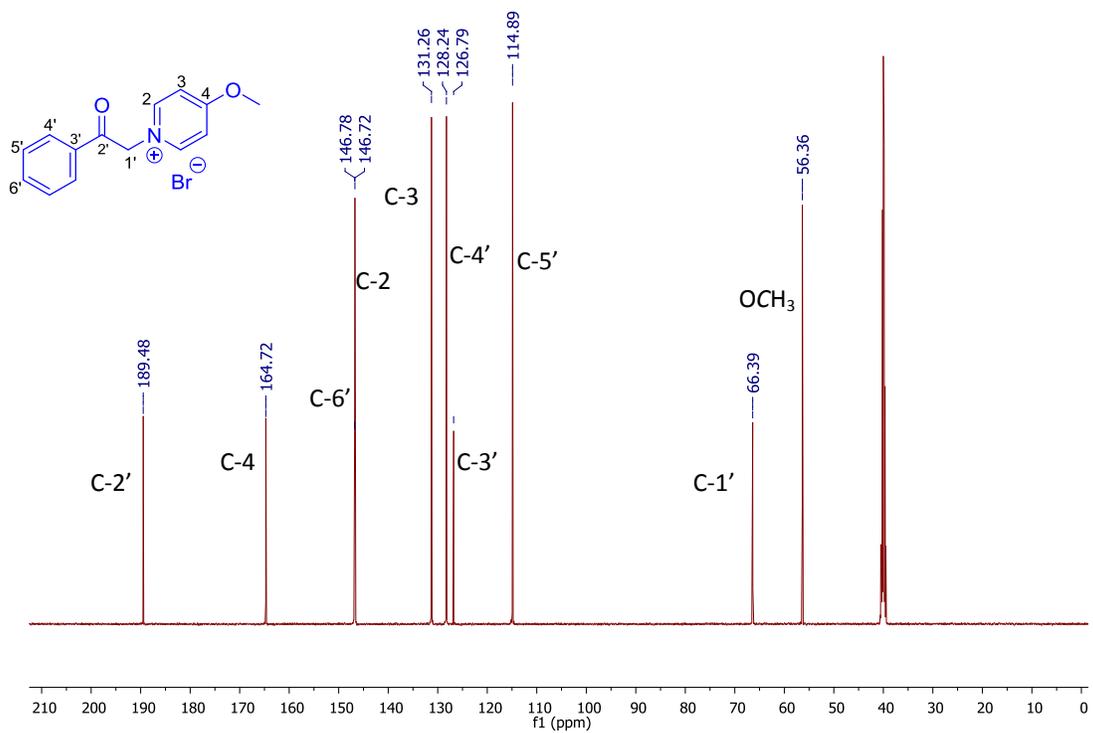
**Espectro 241.** DEPT (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57a**.



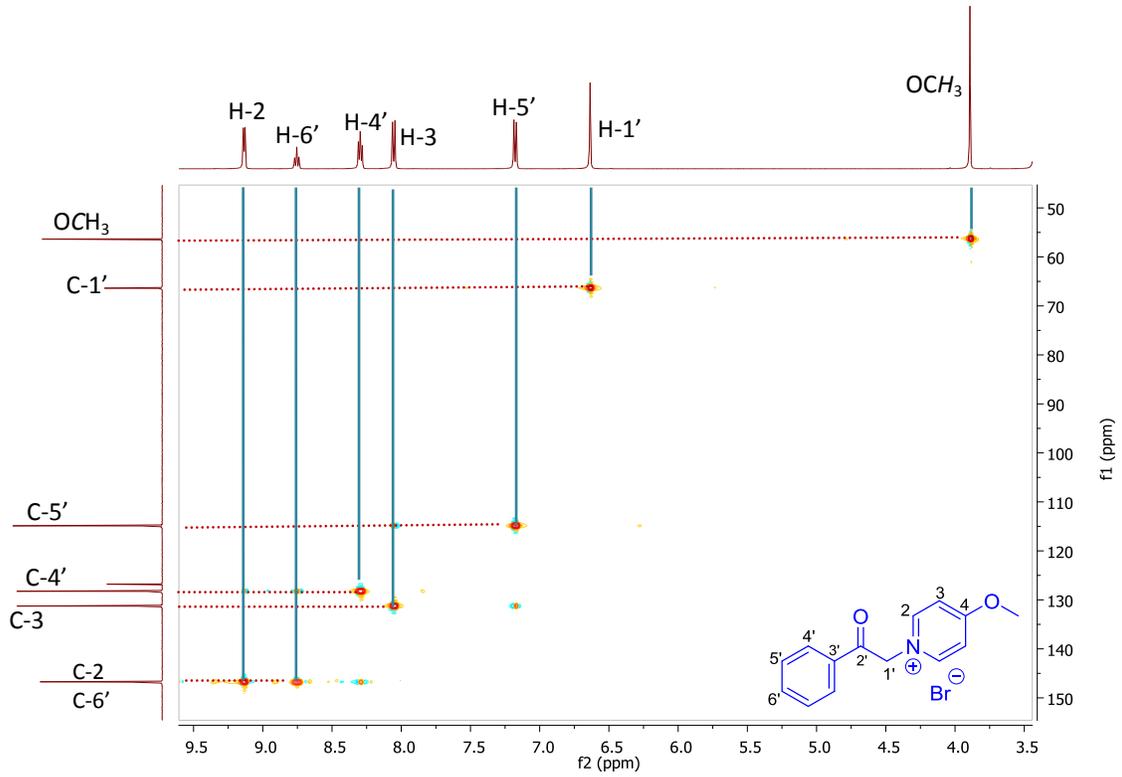
**Espectro 242.** HSQC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57a**.



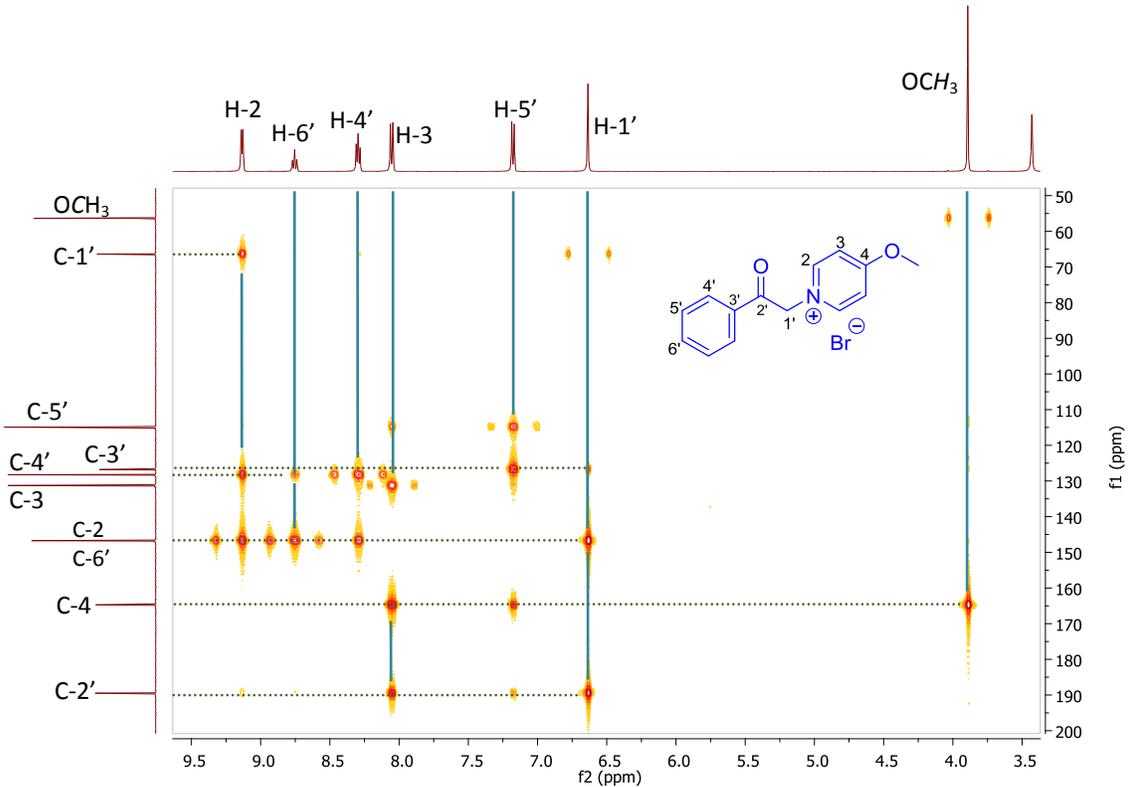
**Espectro 243.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57b**.



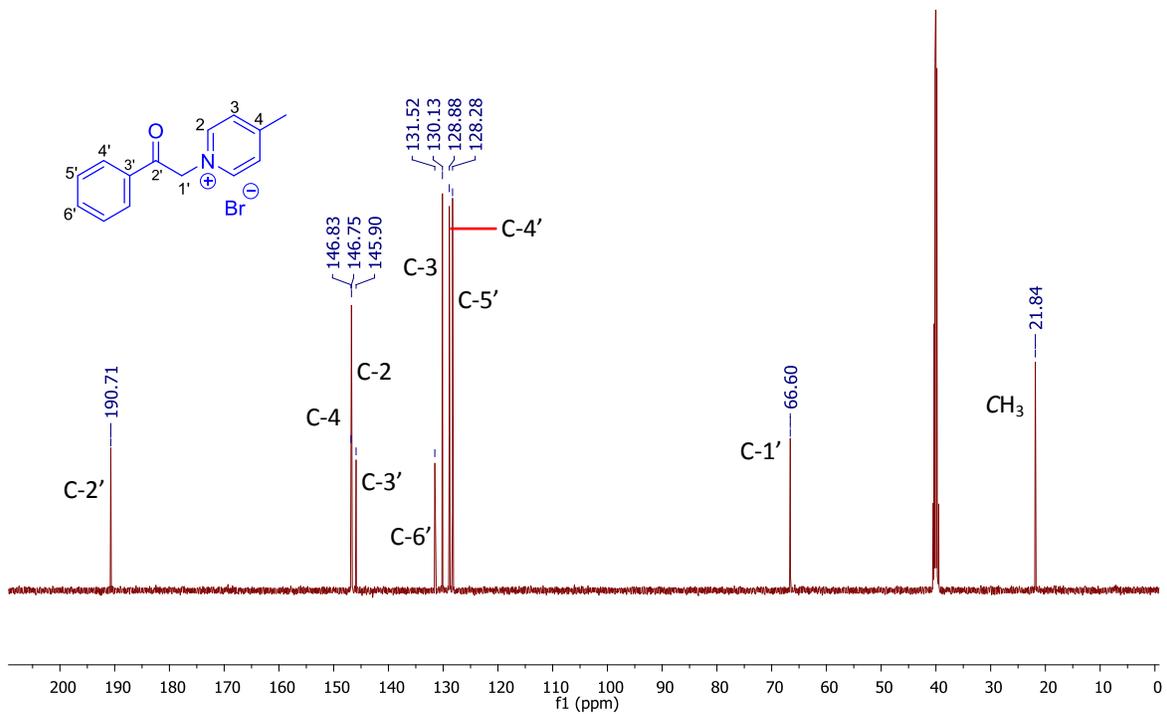
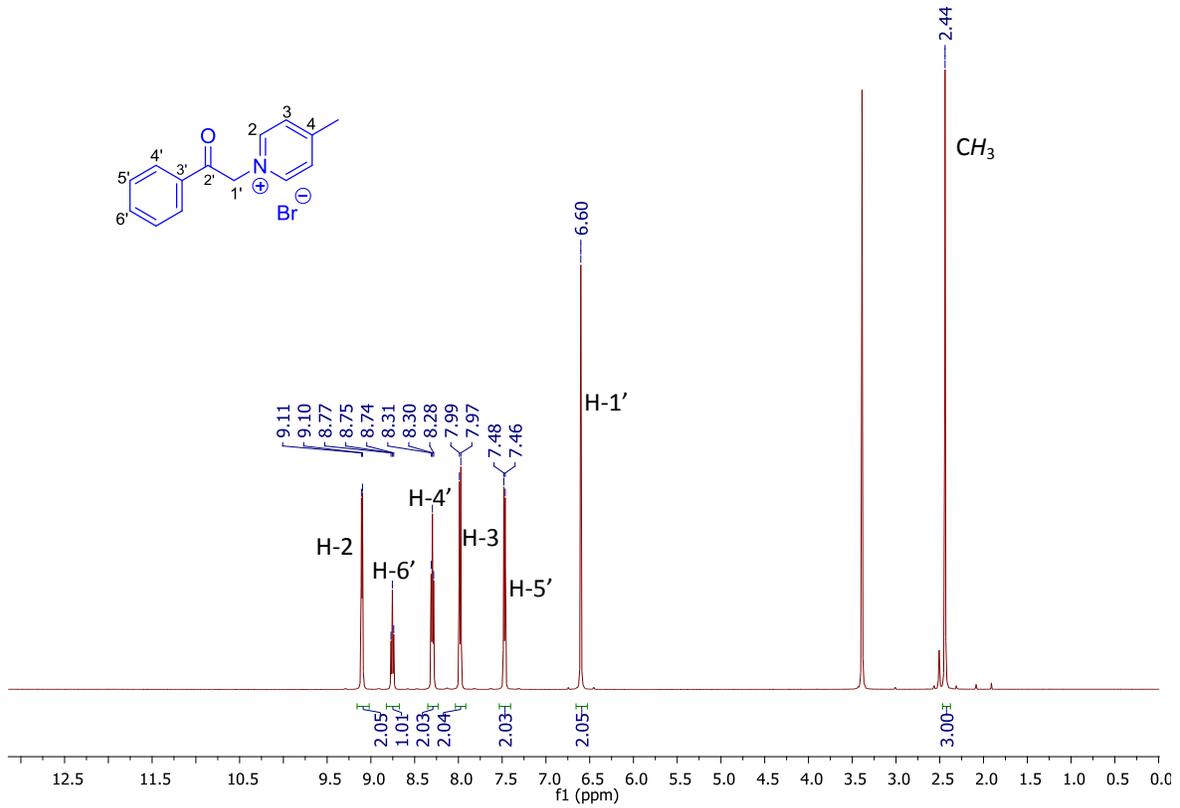
**Espectro 244.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57b**.

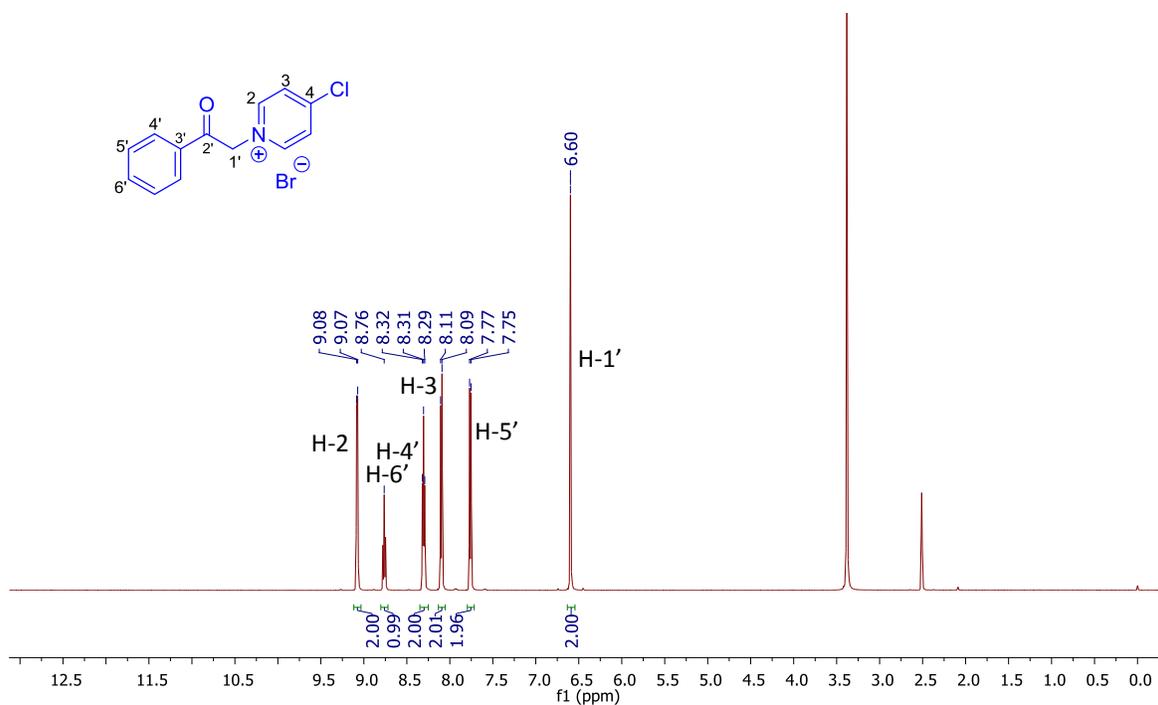


**Espectro 245.** HSQC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57b**.

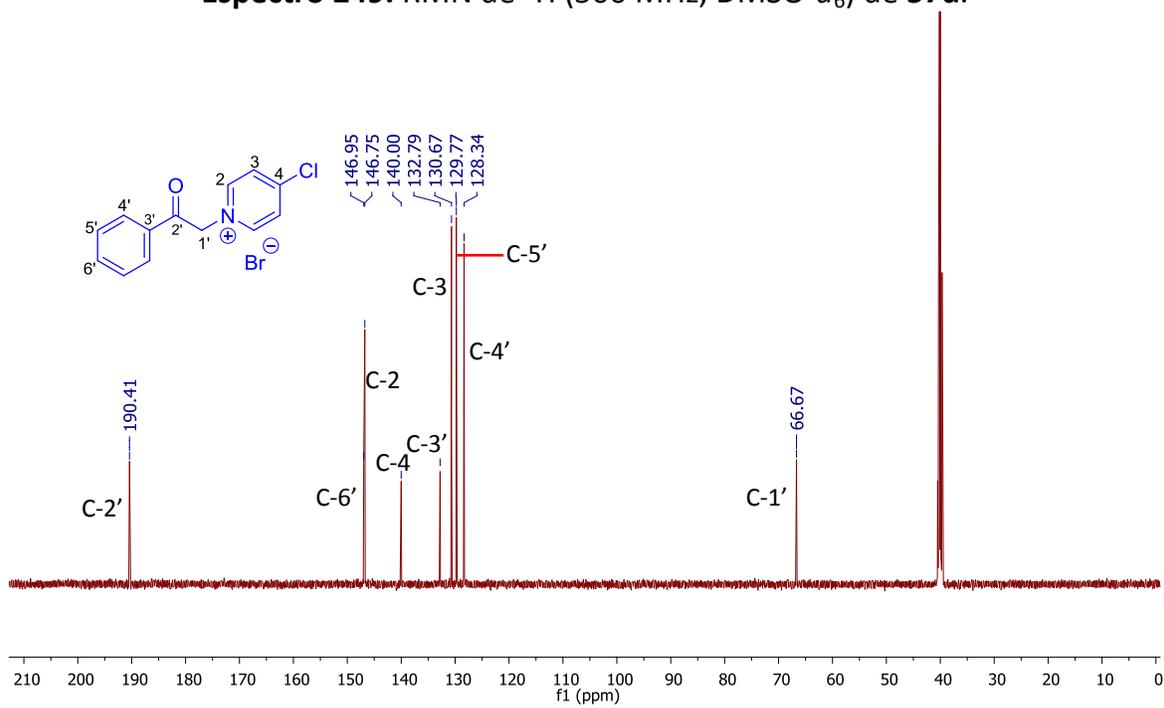


**Espectro 246.** HMBC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57b**.

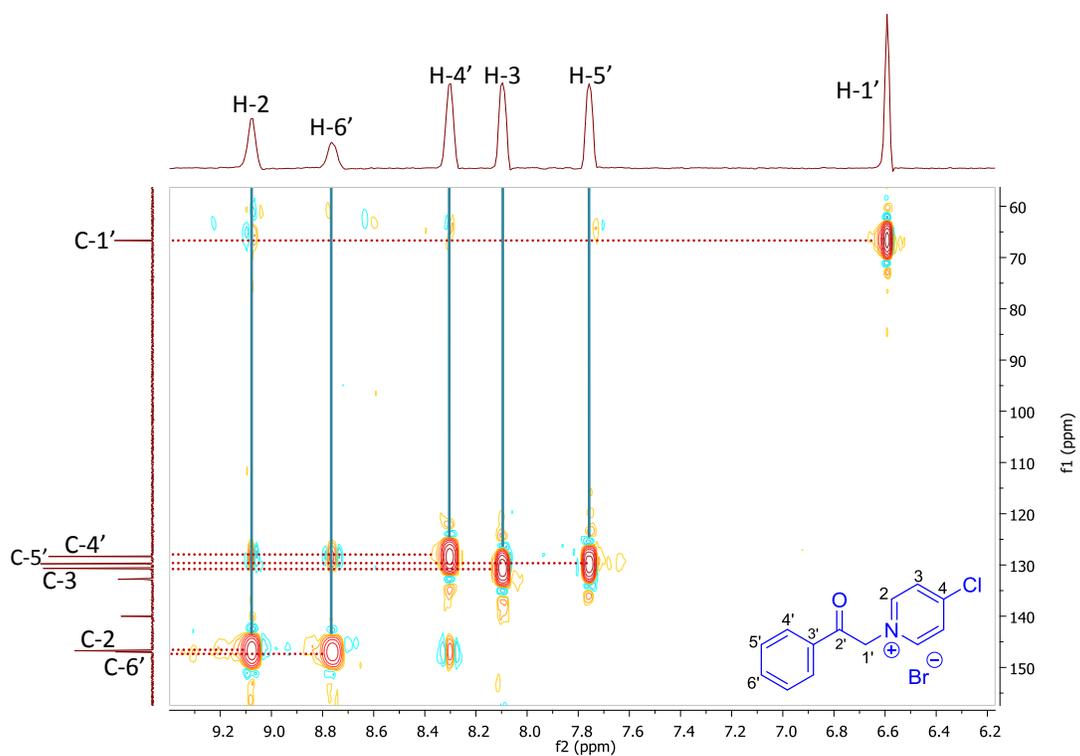




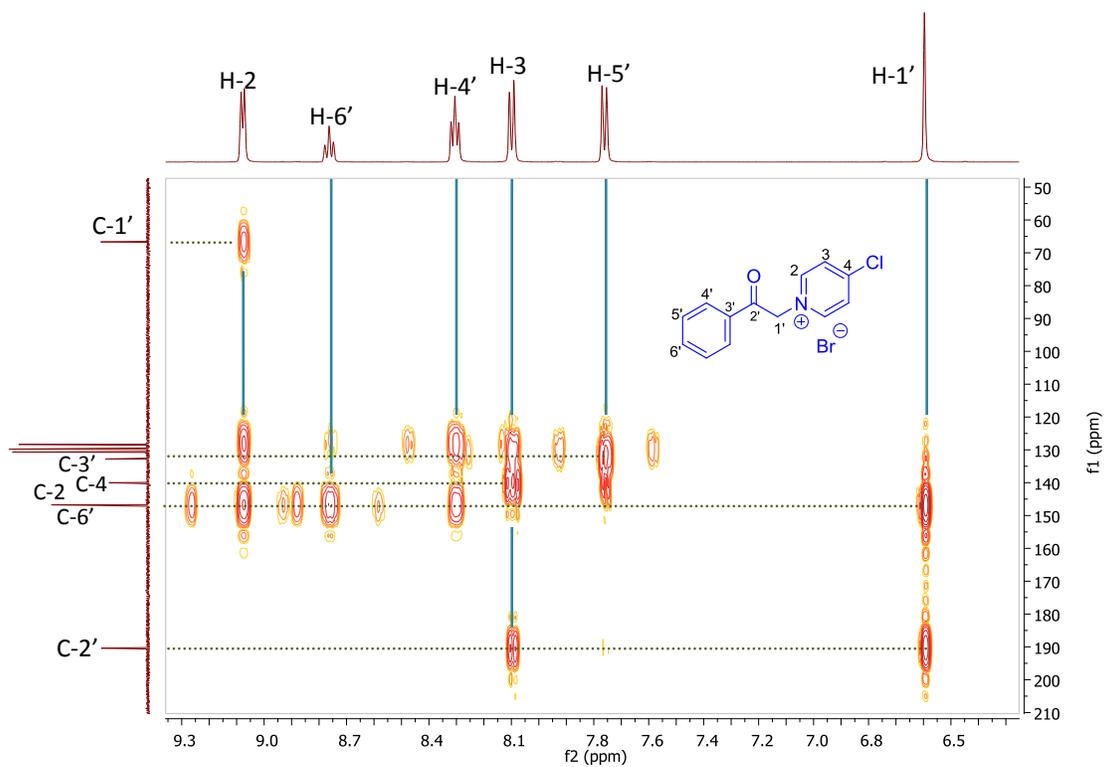
**Espectro 249.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57d**.



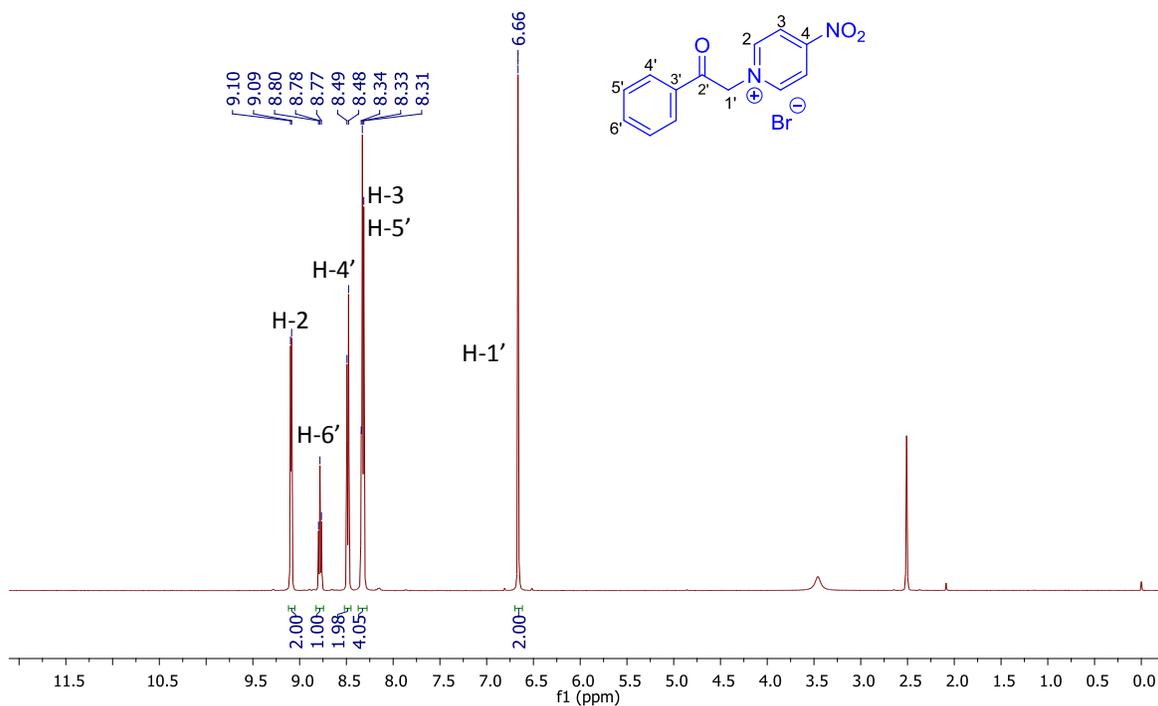
**Espectro 250.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57d**.



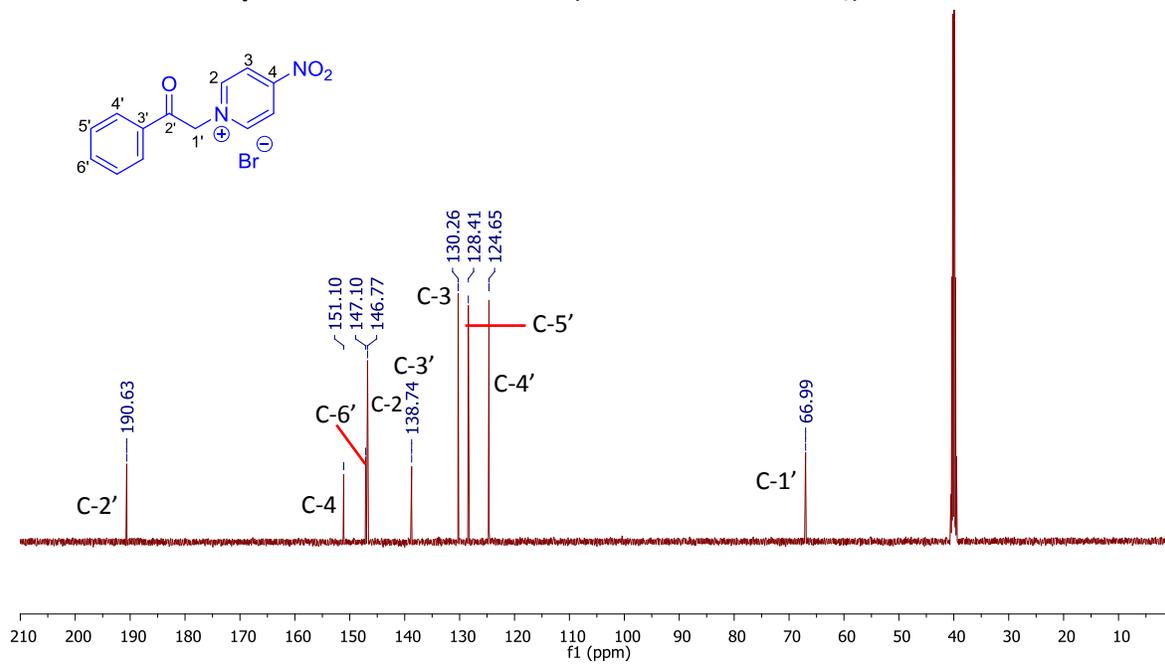
**Espectro 251.** HSQC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57d**.



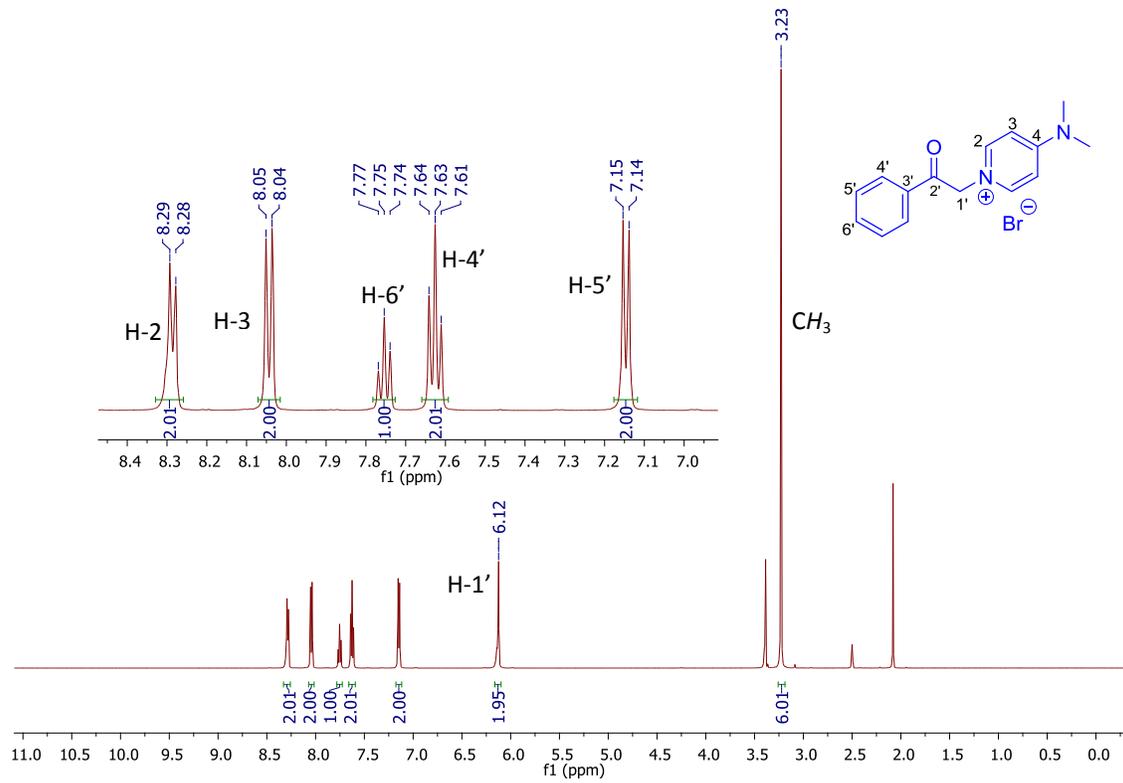
**Espectro 252.** HMBC (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57d**.



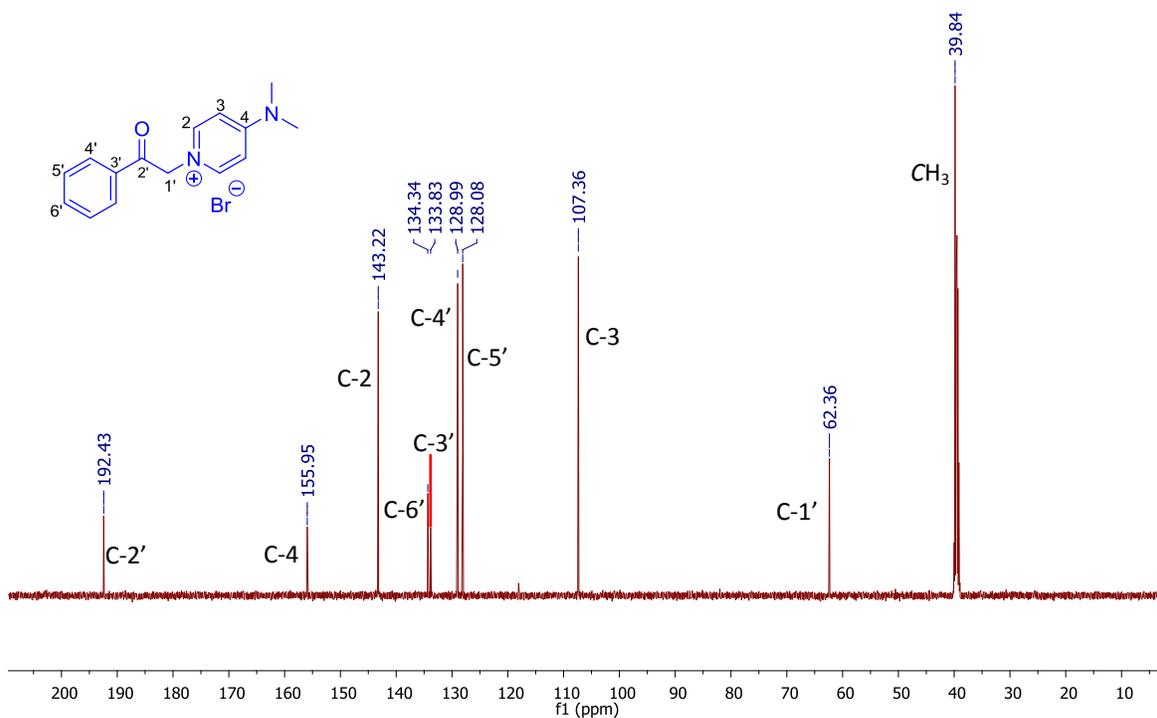
**Espectro 253.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **57e**.



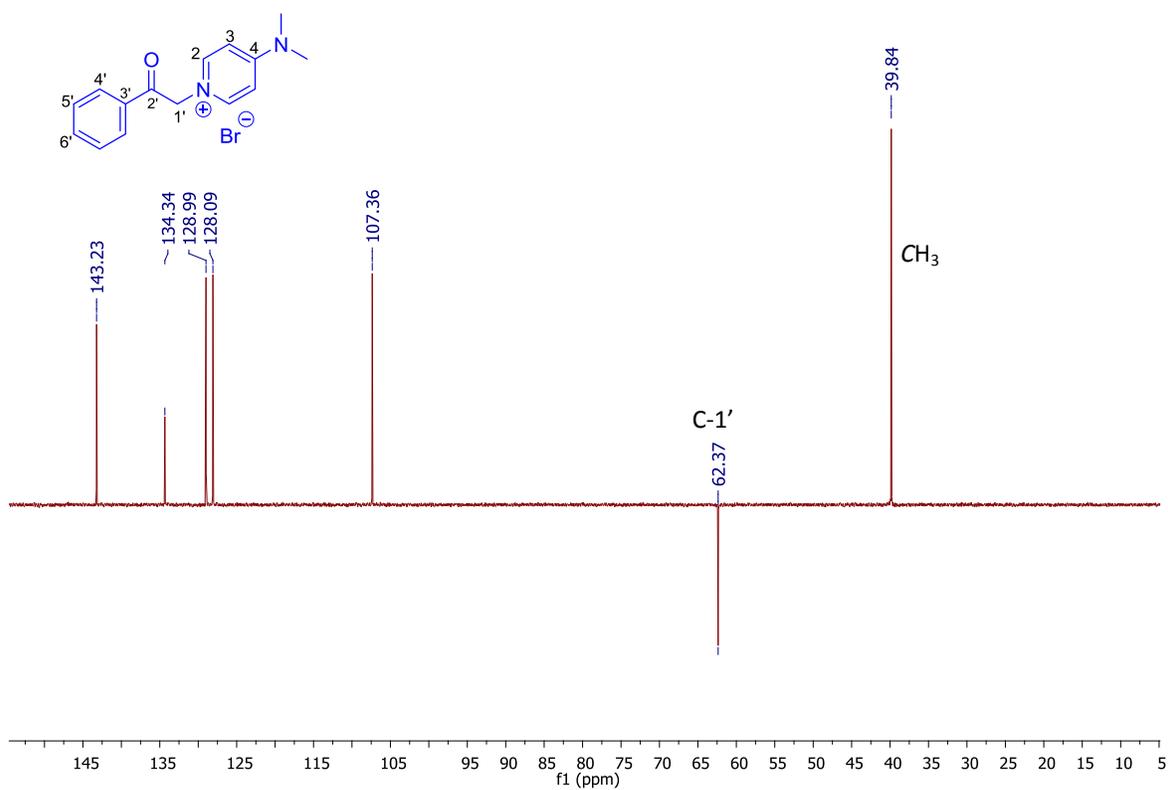
**Espectro 254.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **57e**.



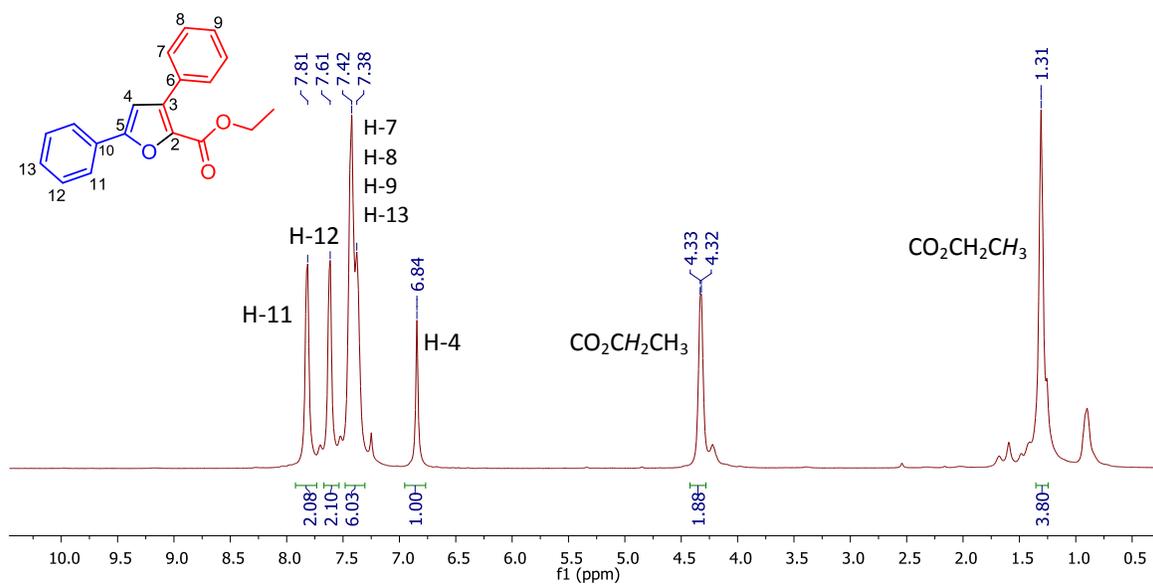
**Espectro 255.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57f**.



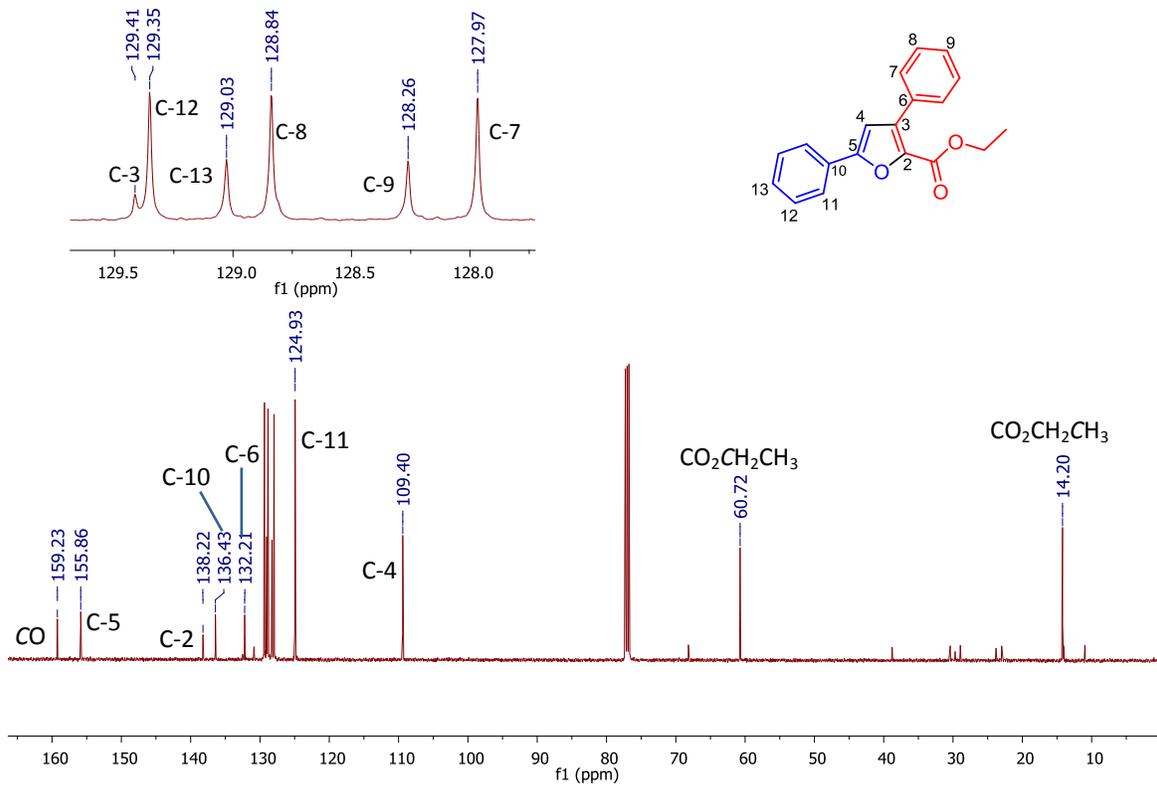
**Espectro 256.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **57f**.



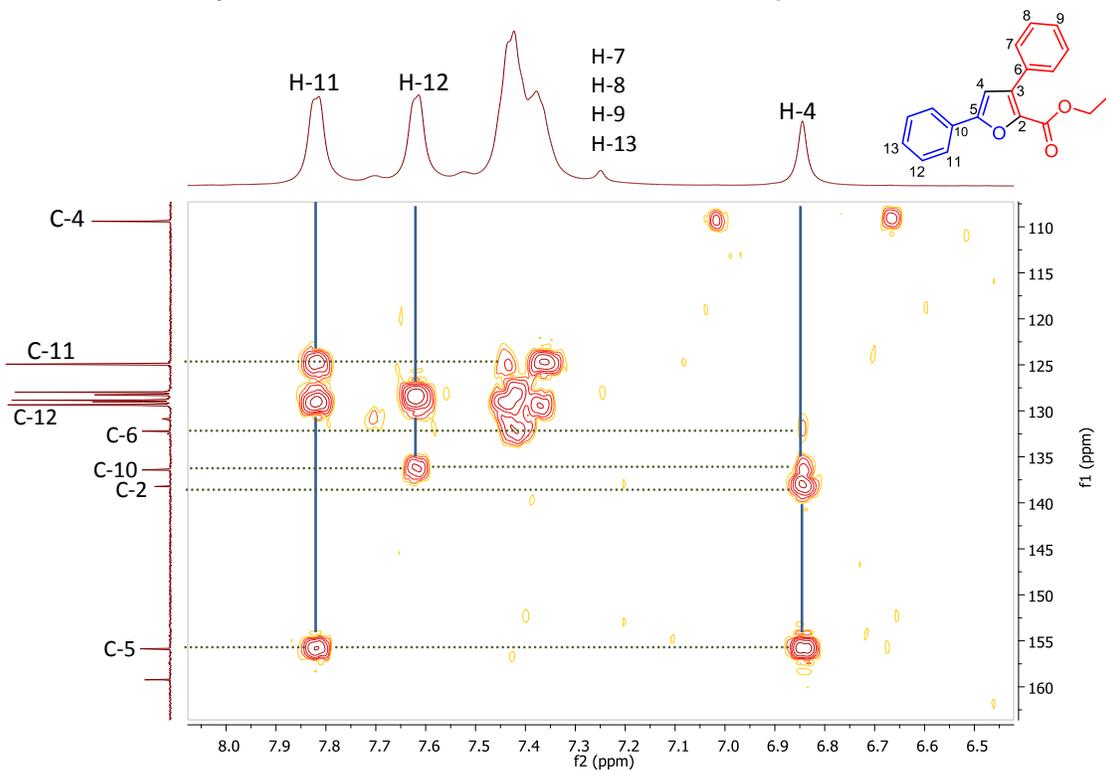
**Espectro 257.** DEPT (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **57f**.



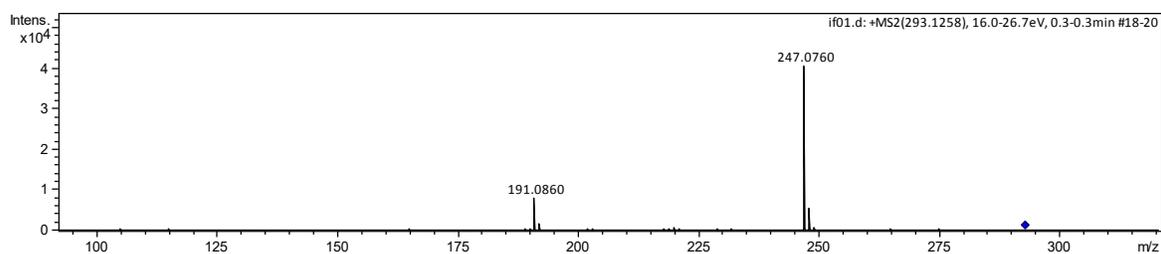
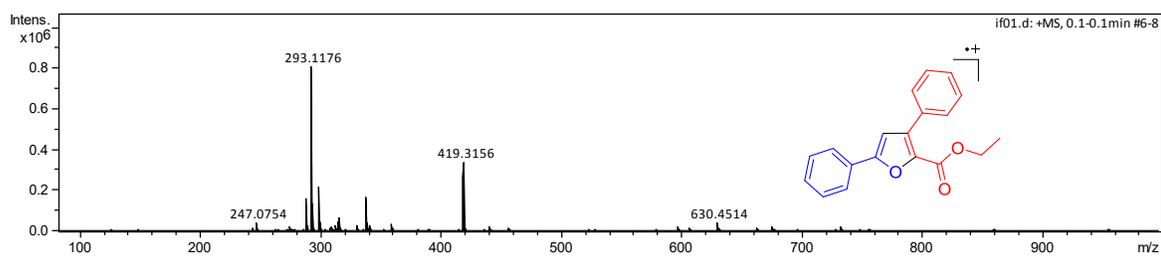
**Espectro 258.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59a**.



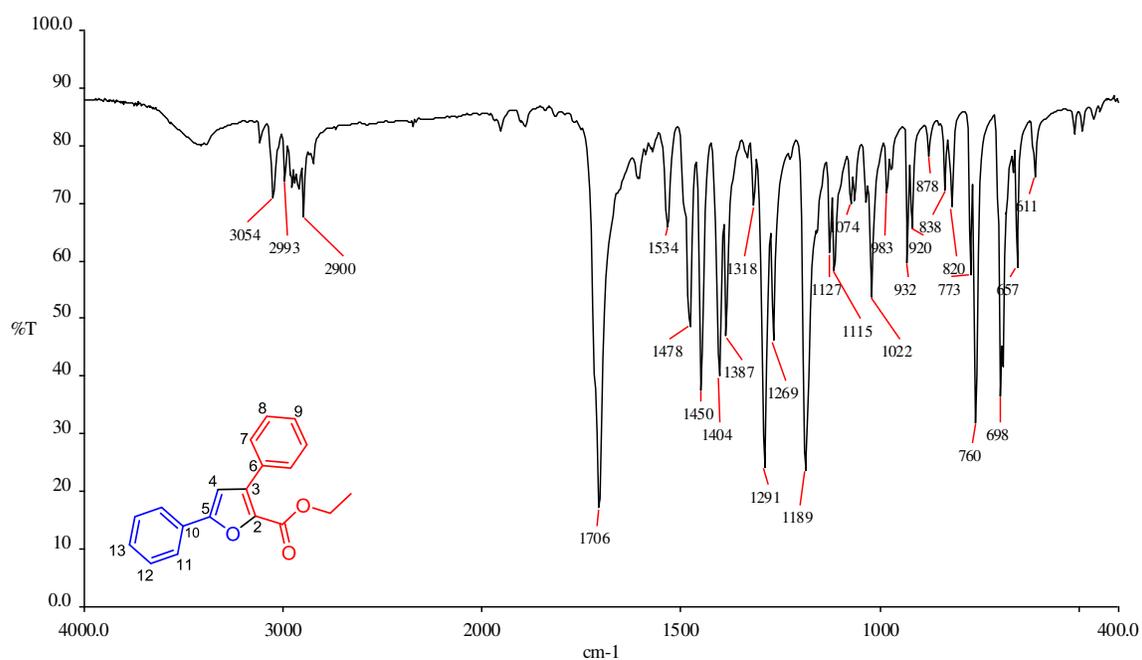
Espectro 259. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59a.



Espectro 260. HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59a.



**Espectro 261. EMAR (IES) de 59a.**



**Espectro 262. IR (KBr) de 59a.**

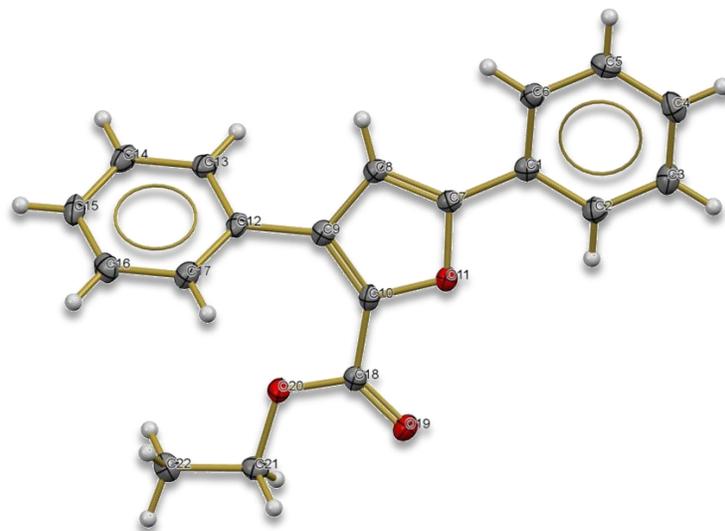
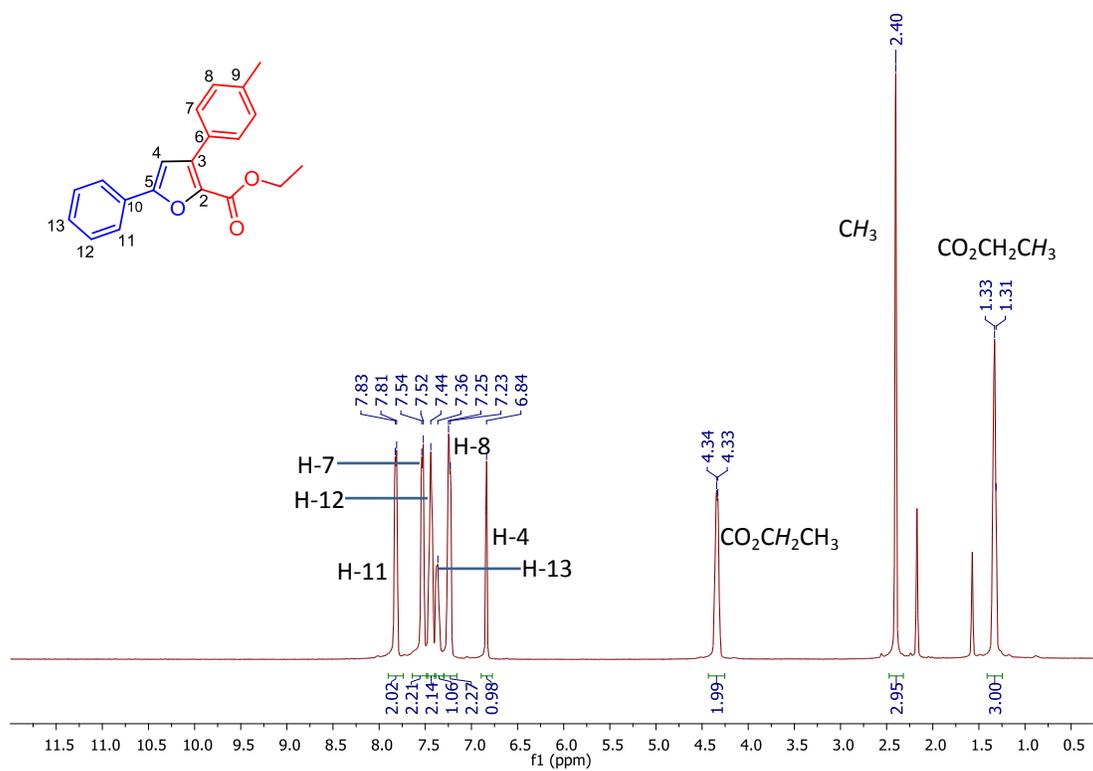
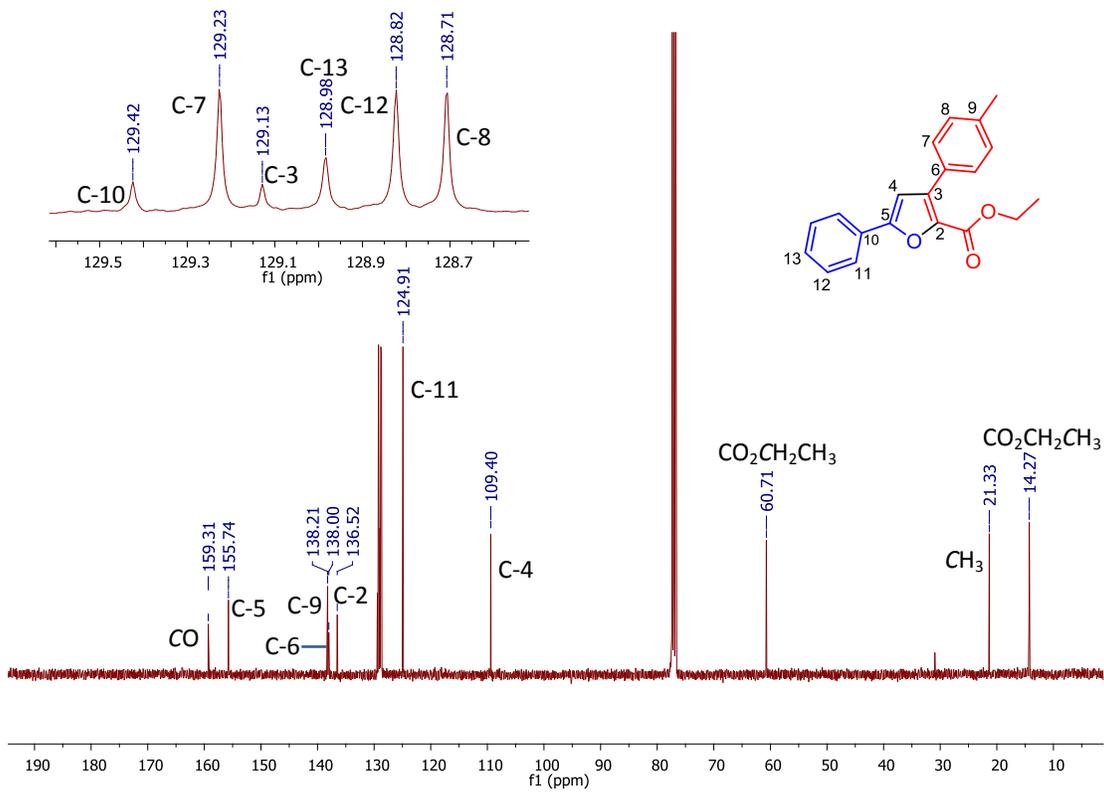


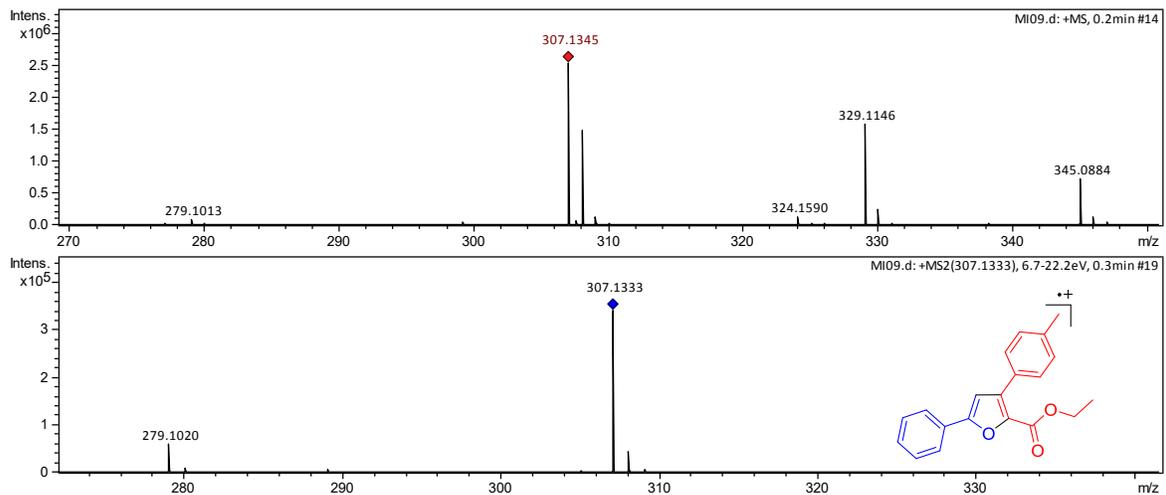
Figura 31. Diagrama ORTEP de 59a.



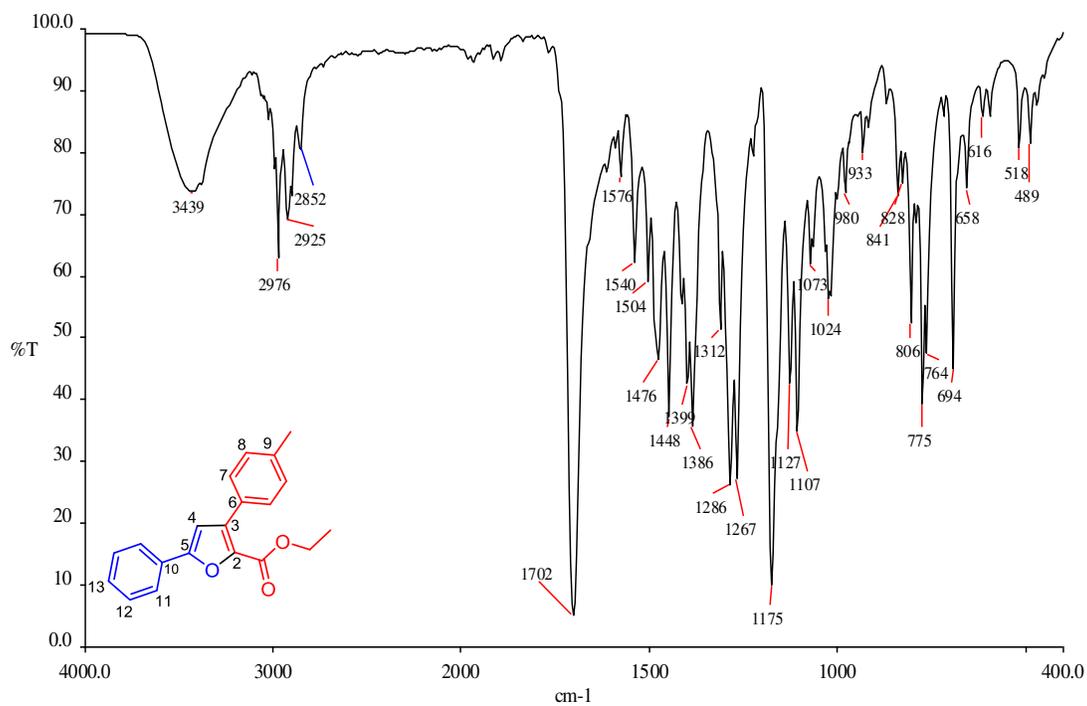
Espectro 263. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59b.



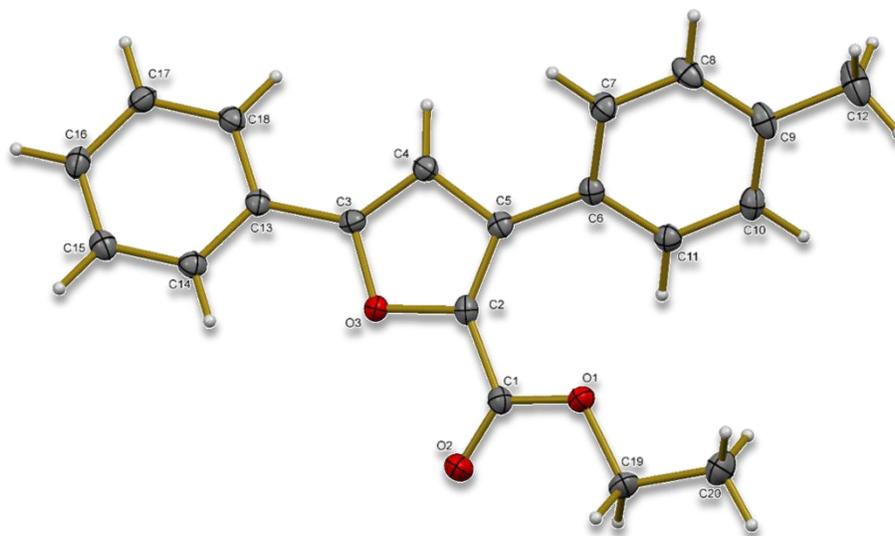
Espectro 264. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59b.



Espectro 265. EMAR (IES) de 59b.



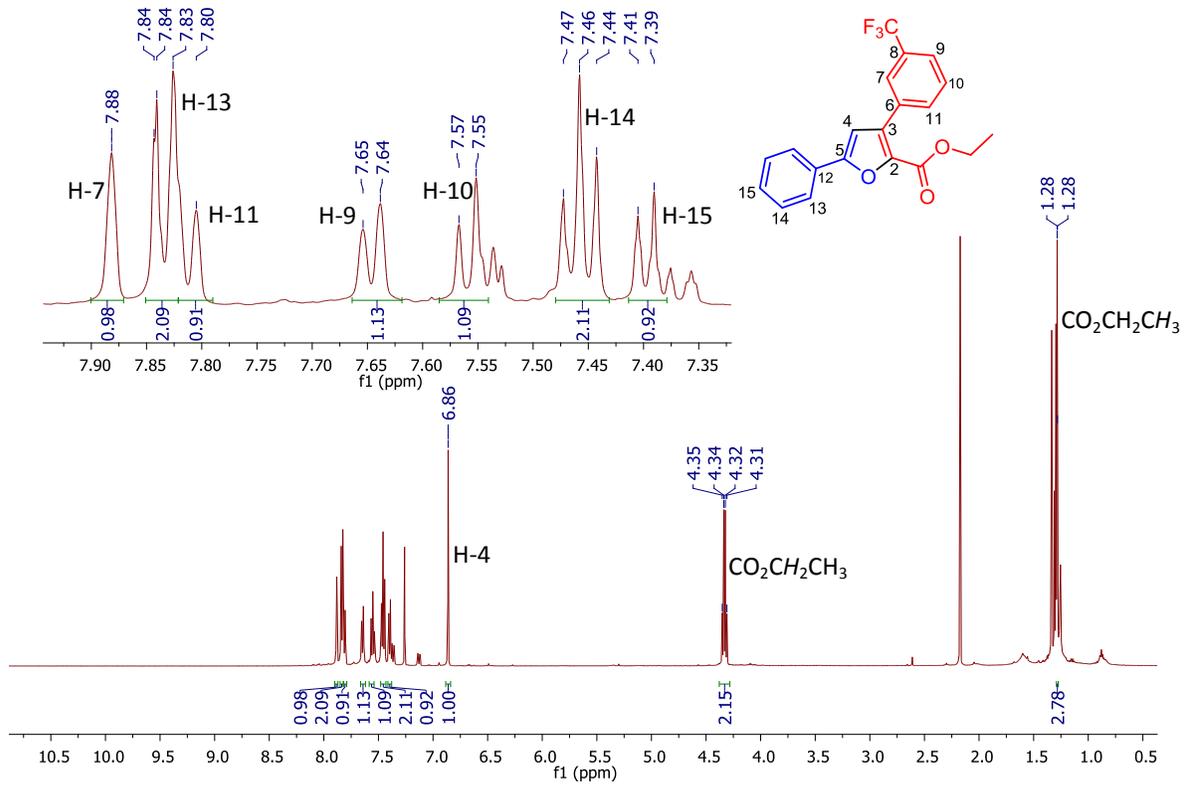
**Espectro 266. IR (KBr) de 59b.**



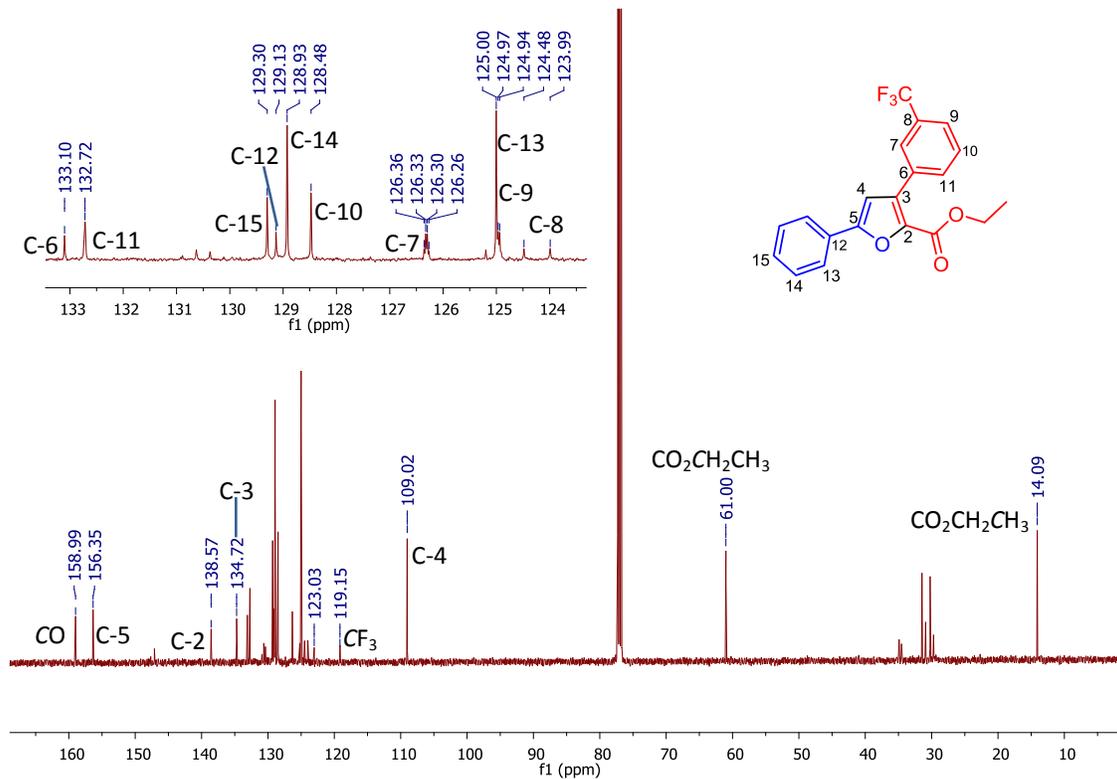
**Figura 32. Diagrama ORTEP de 59b.**

**Tabla 26.** Crystal data and structure refinement for **59b**.

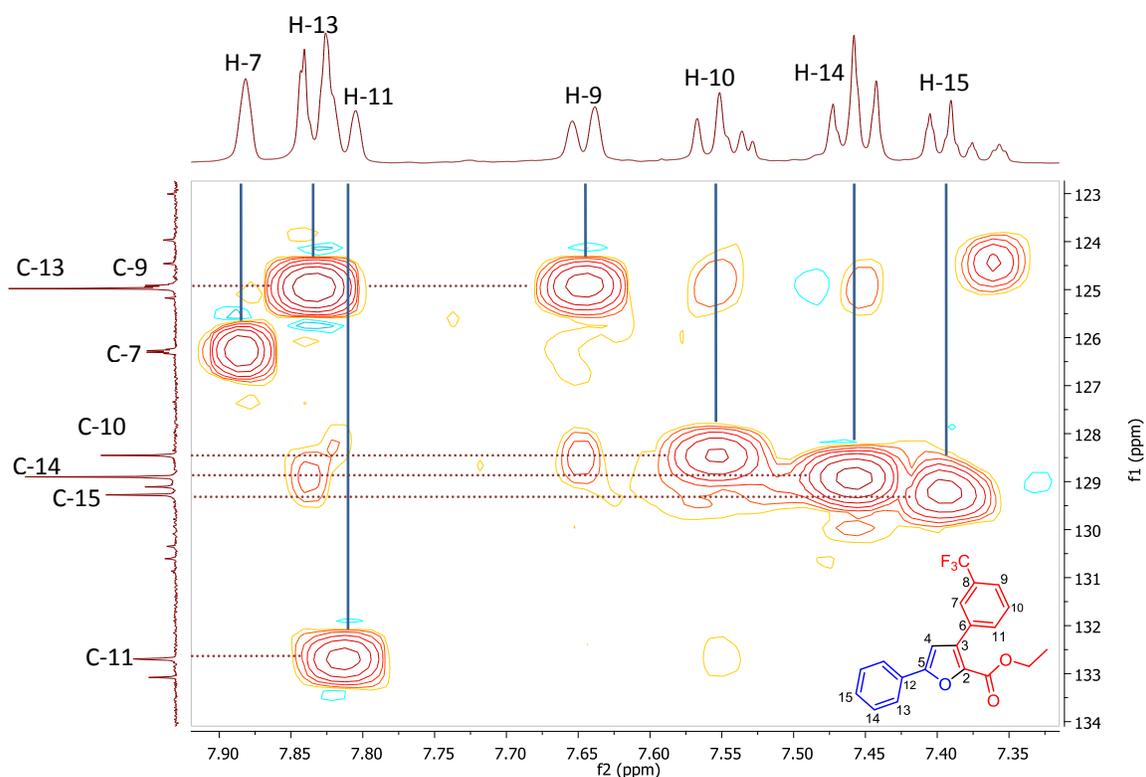
Identification code	<b>59b</b>	
Empirical formula	$C_{20}H_{18}O_3$	
Formula weight	306.34	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 8.1925(9)$ Å	$\alpha = 107.837(9)^\circ$ .
	$b = 9.7651(7)$ Å	$\beta = 93.695(9)^\circ$ .
	$c = 10.6498(11)$ Å	$\gamma = 103.087(8)^\circ$ .
Volume	$781.70(14)$ Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	$1.302$ Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	$0.087$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	324	
Crystal size	$0.470 \times 0.440 \times 0.290$ mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.506 to 29.290°.	
Index ranges	$-8 \leq h \leq 11, -12 \leq k \leq 11, -14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	5891	
Independent reflections	3600 [R(int) = 0.0203]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3600 / 0 / 210	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.032	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0447, wR2 = 0.1055	
R indices (all data)	R1 = 0.0560, wR2 = 0.1149	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.277 and -0.252 e.Å <sup>-3</sup>	



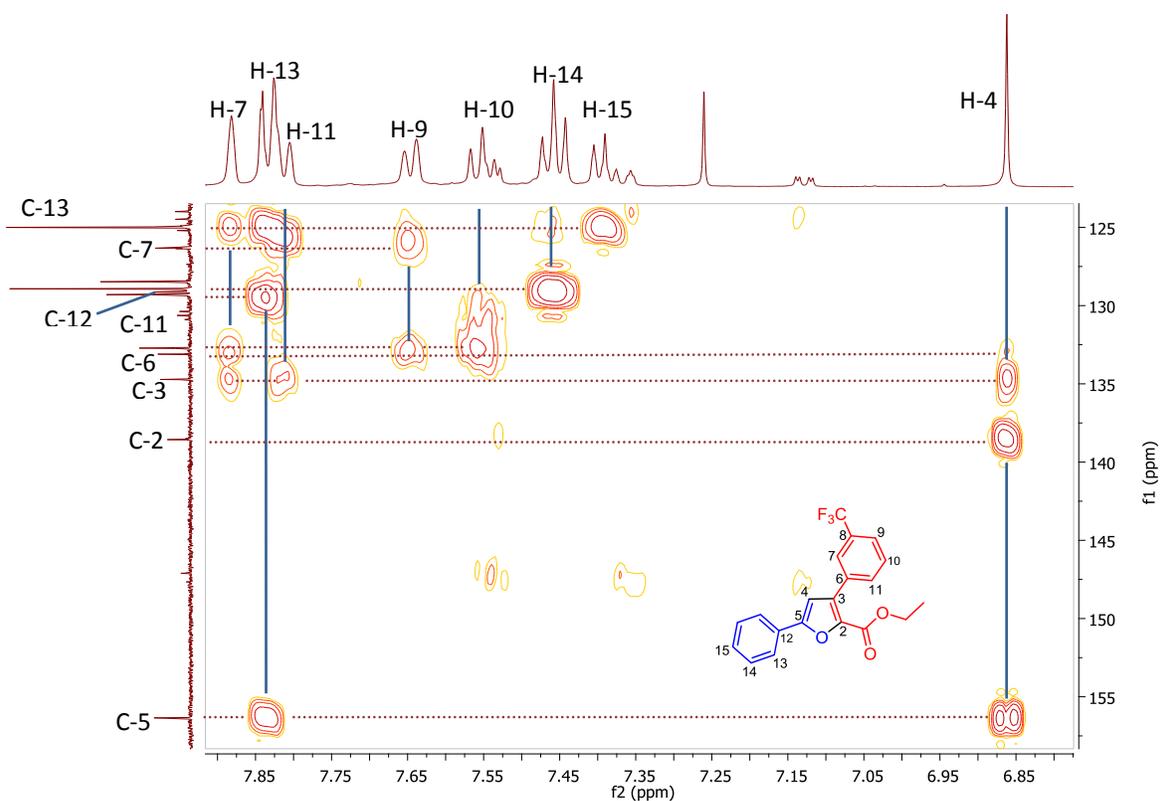
**Espectro 267.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59e.



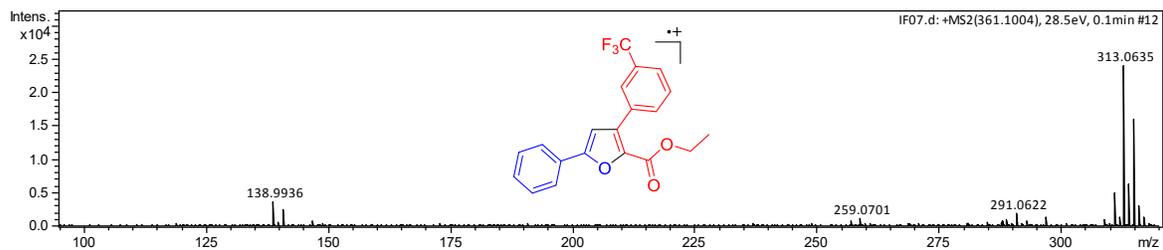
**Espectro 268.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59e.



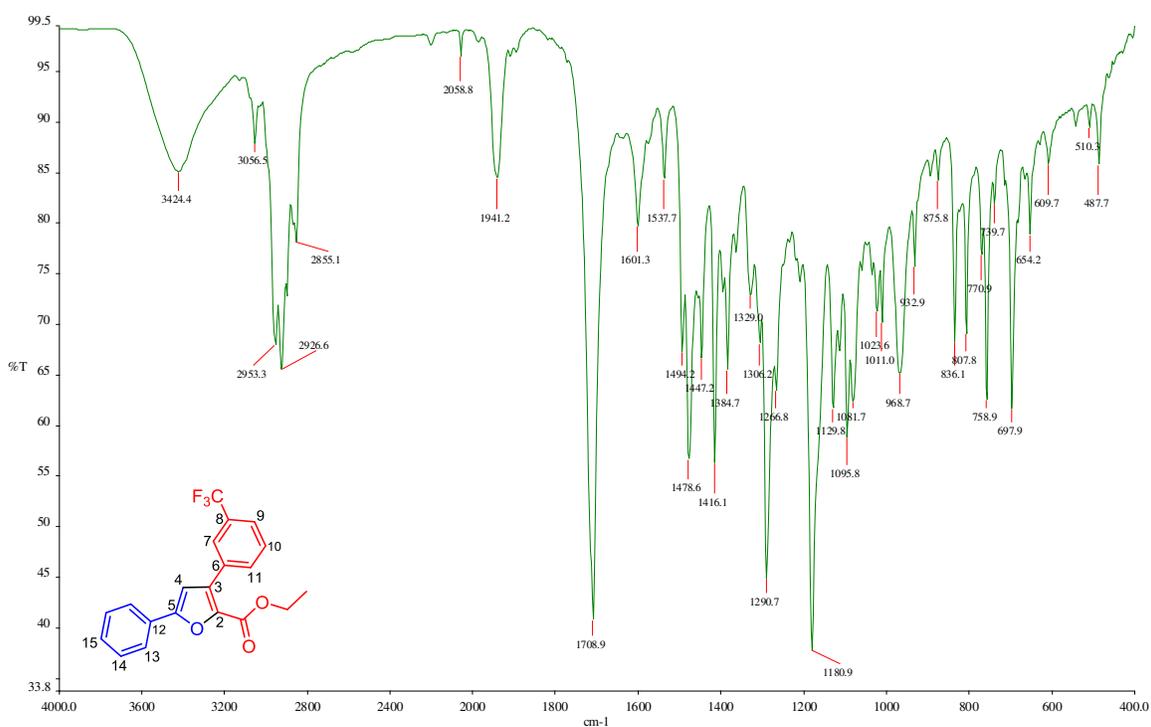
**Espectro 269.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59e**.



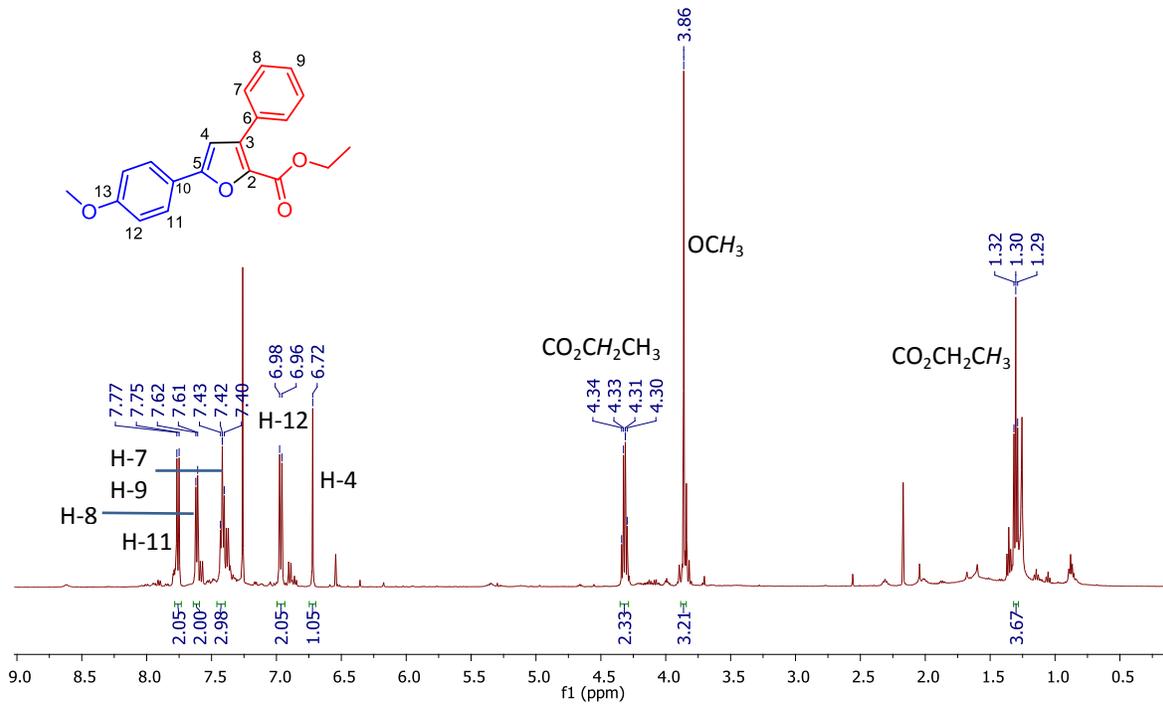
**Espectro 270.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59e**.



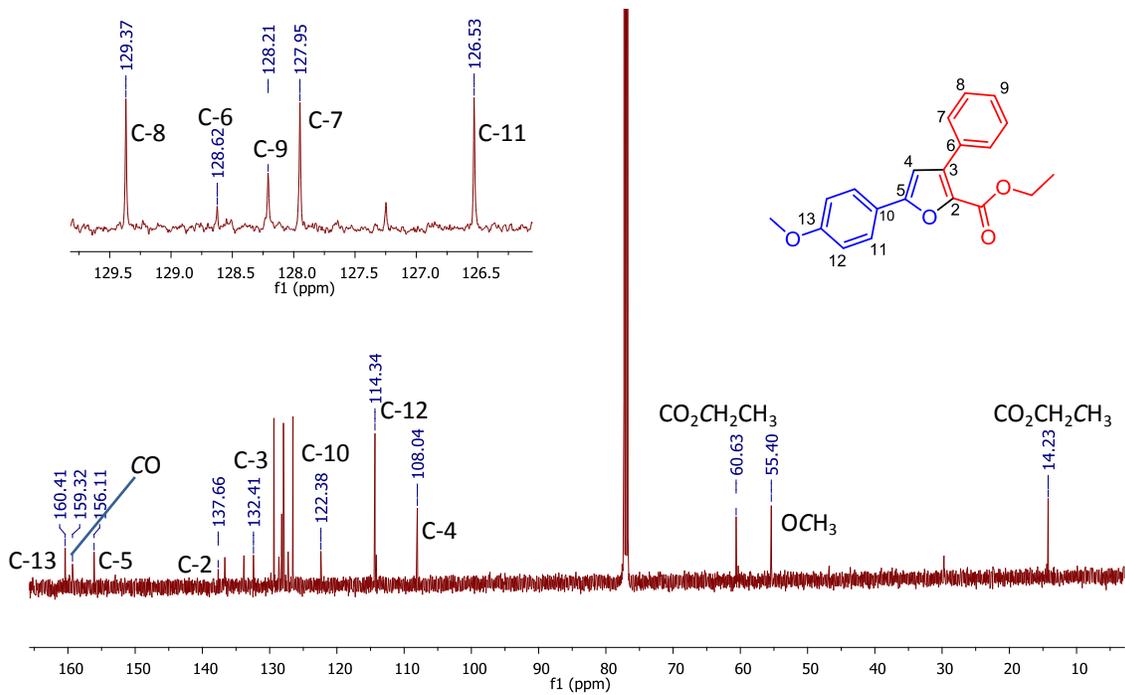
**Espectro 271. EMAR (IES) de 59e.**



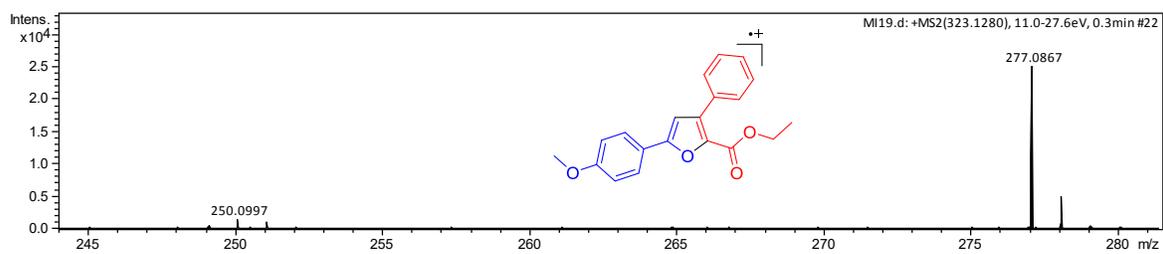
**Espectro 272. IR (KBr) de 59e.**



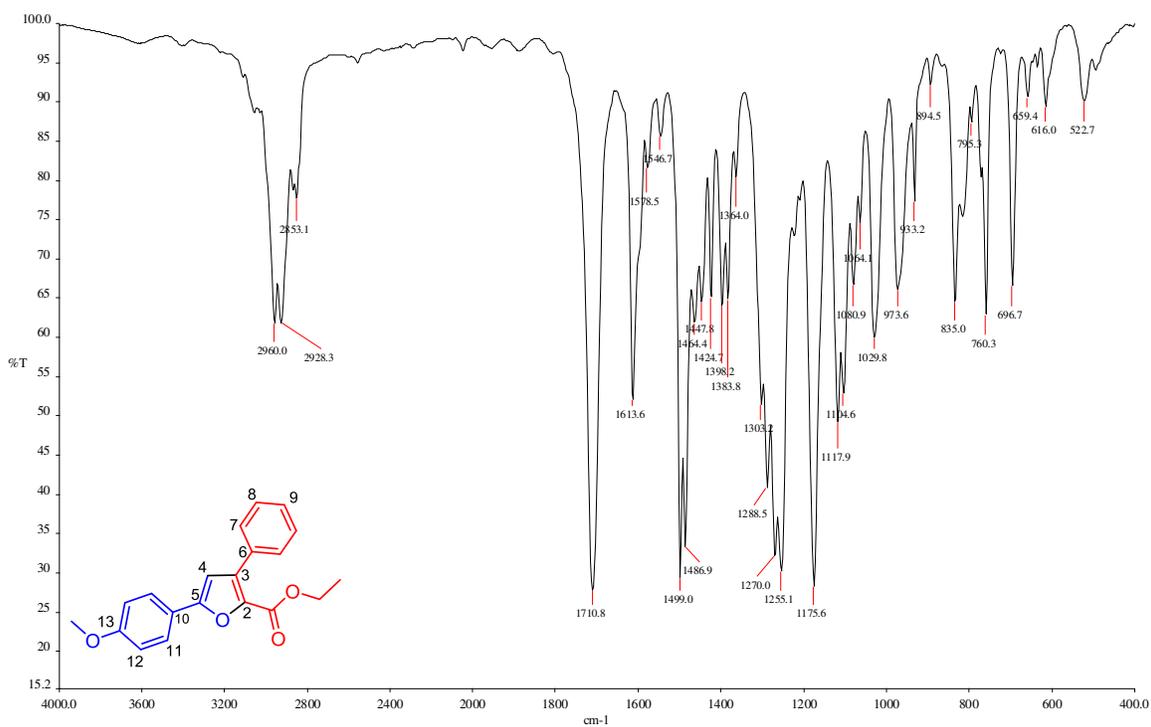
**Espectro 273.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59f**.



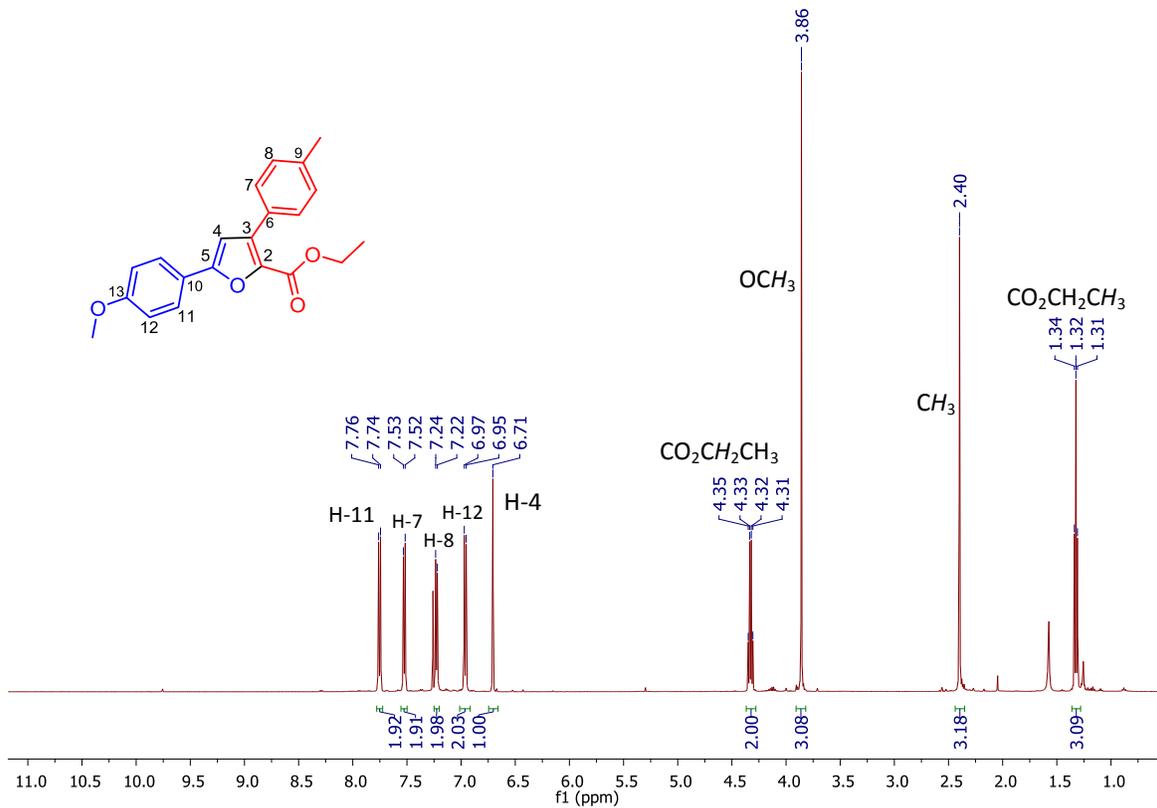
**Espectro 274.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59f**.



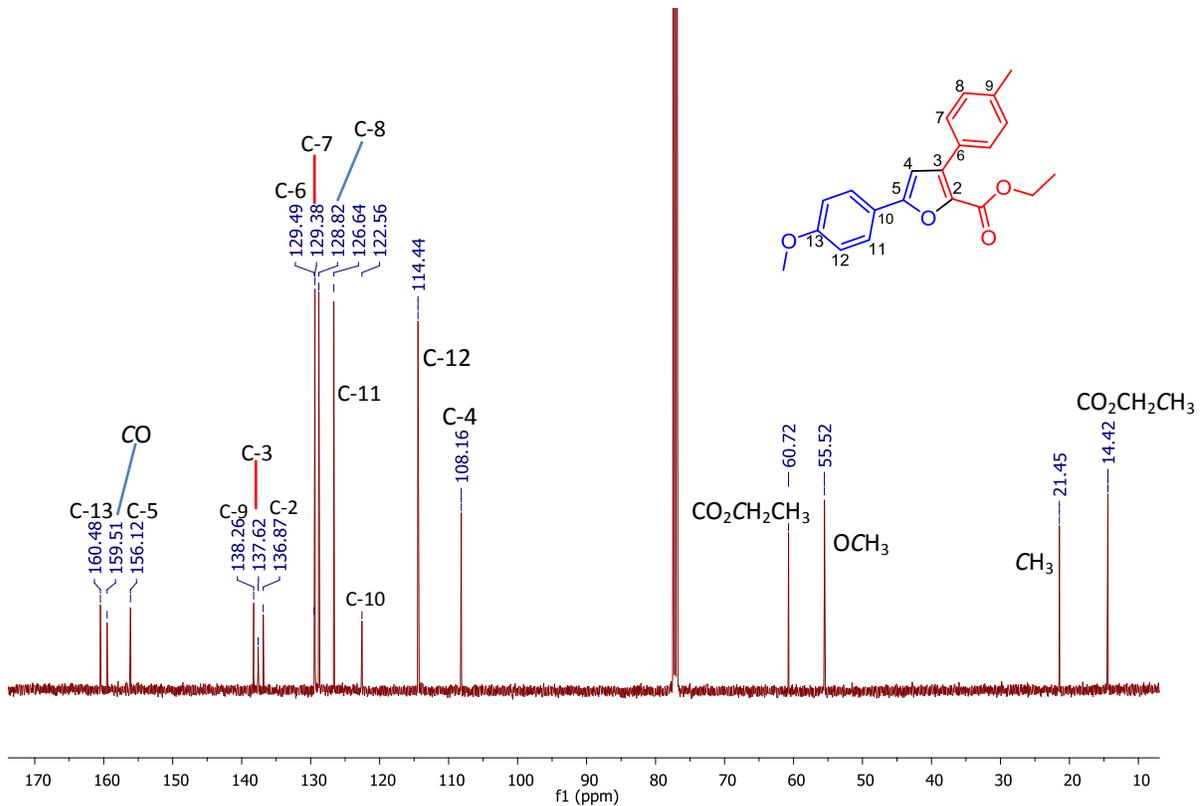
**Espectro 275. EMAR (IES) de 59f.**



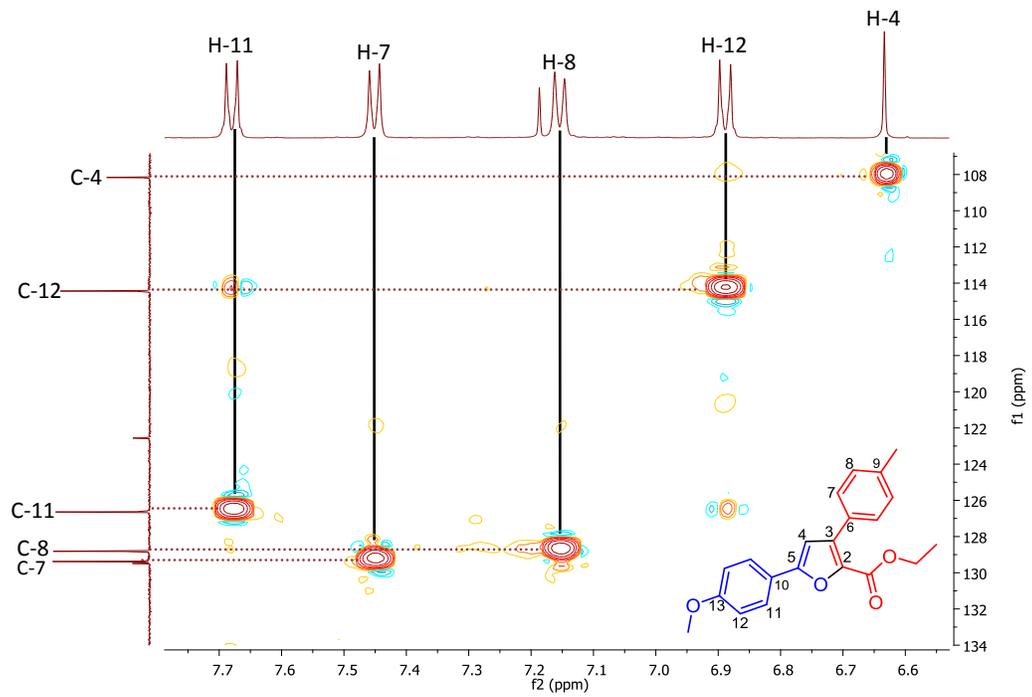
**Espectro 276. IR (KBr) de 59f.**



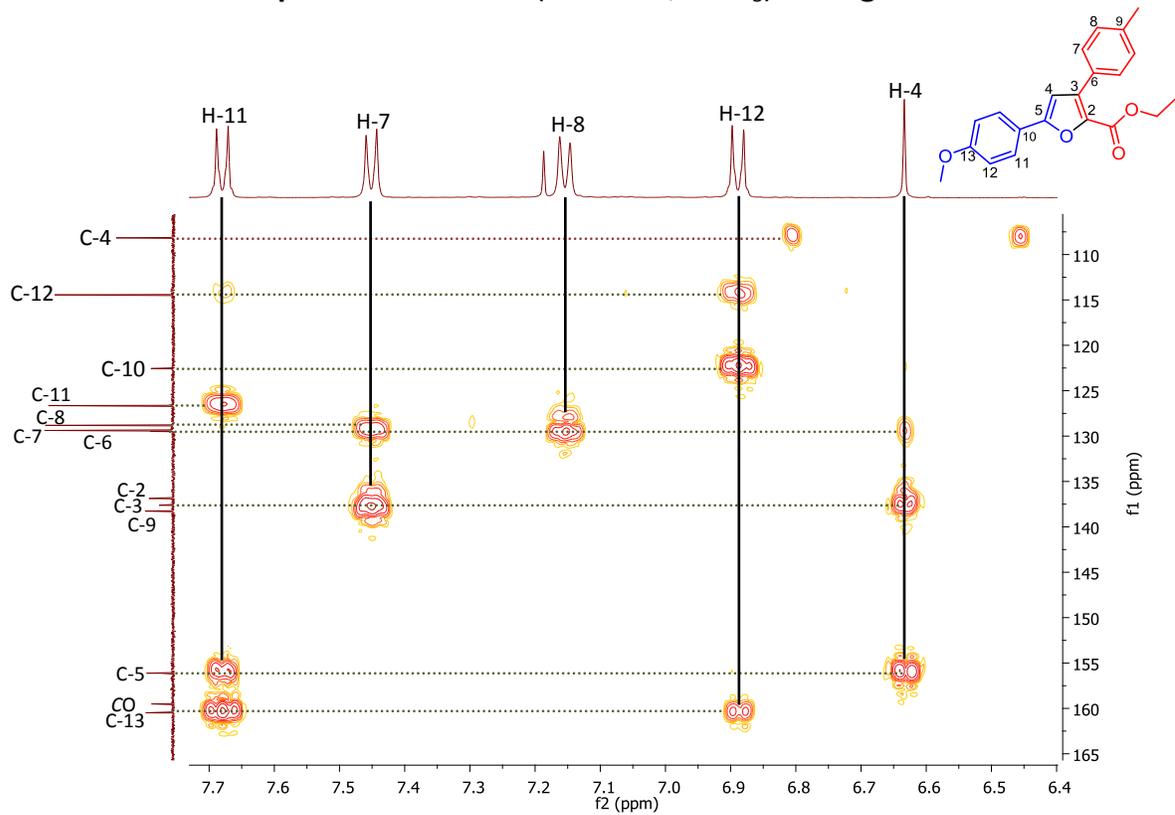
**Espectro 277.** RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.



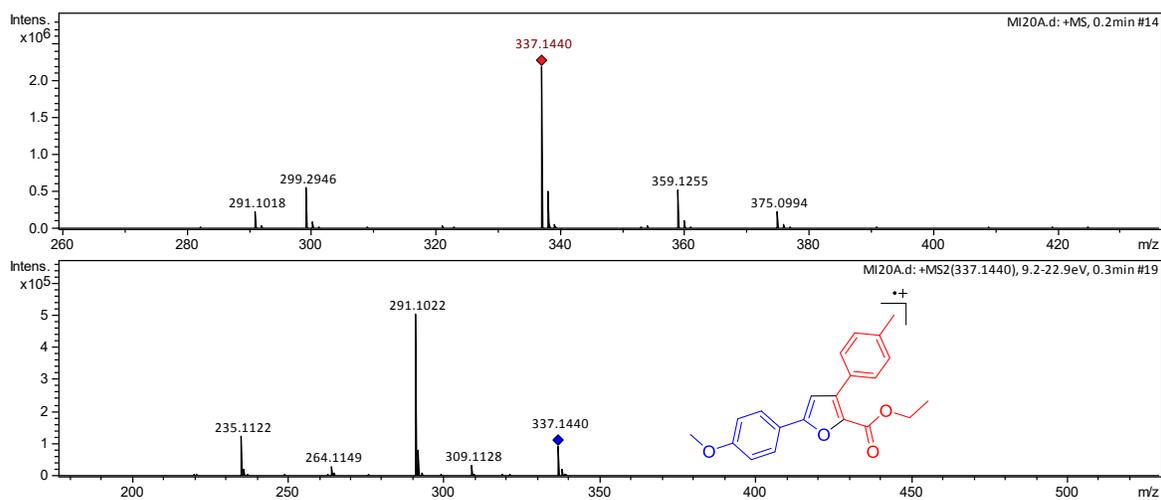
**Espectro 278.** RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **59g**.



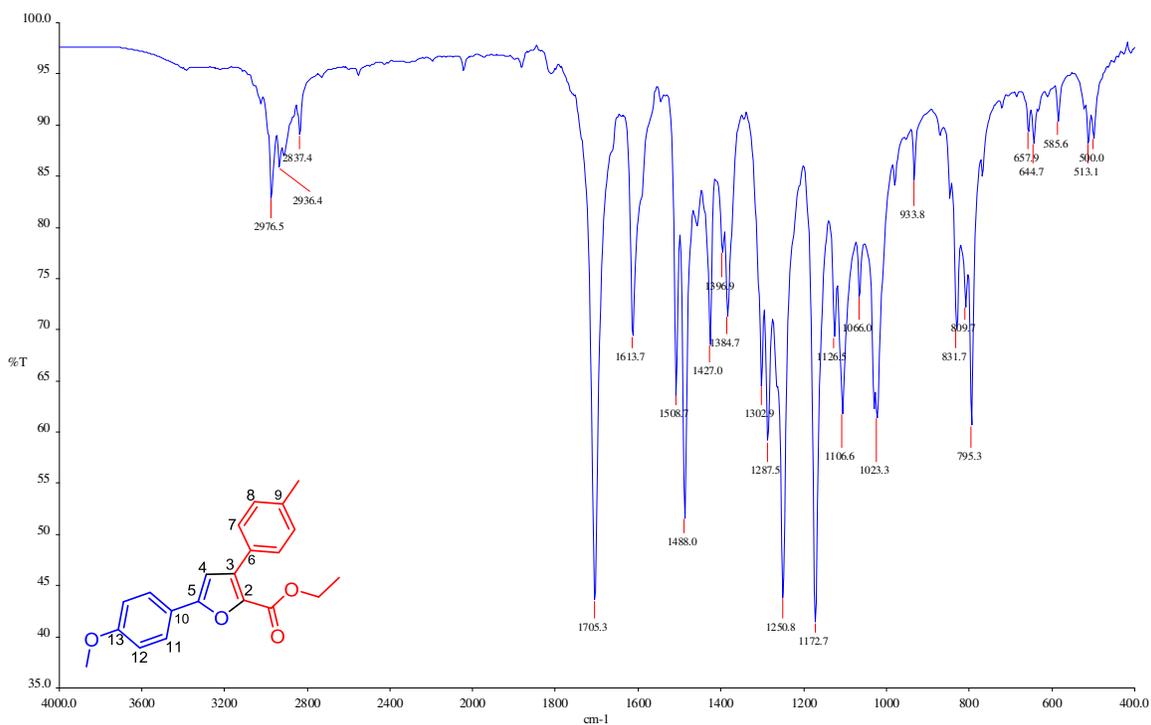
**Espectro 279.** HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59g.



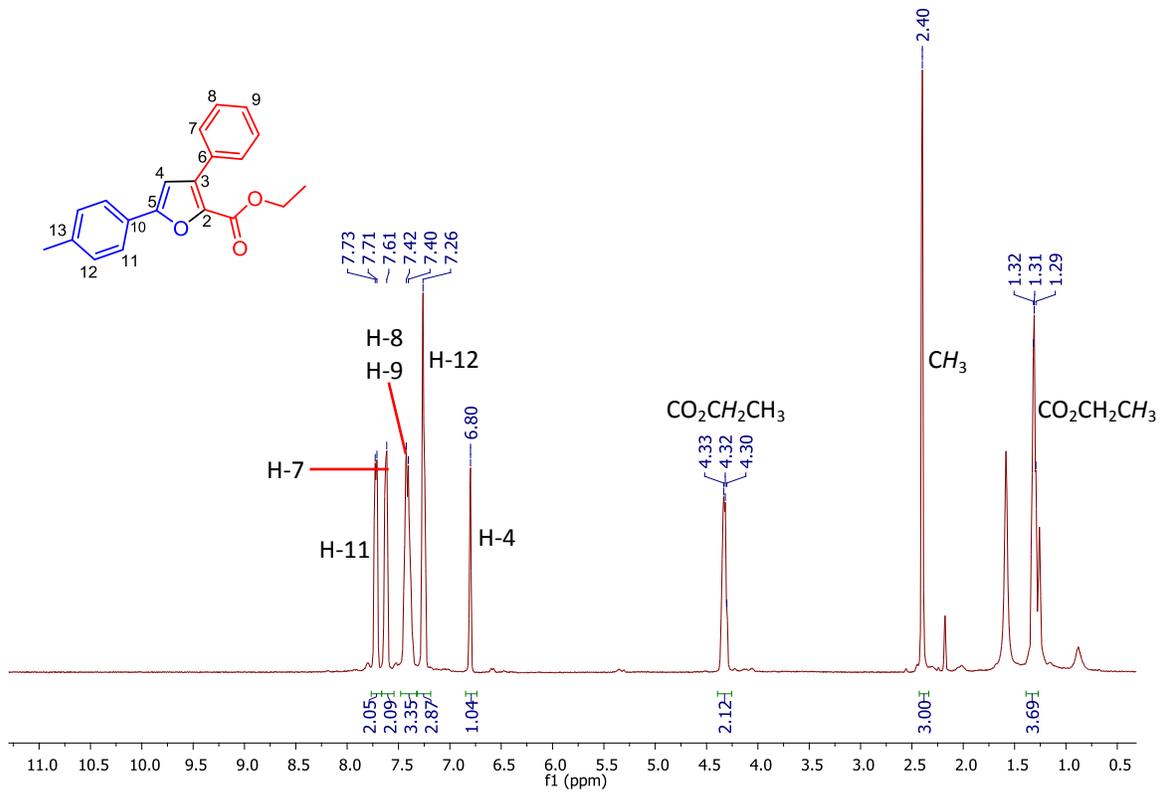
**Espectro 280.** HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59g.



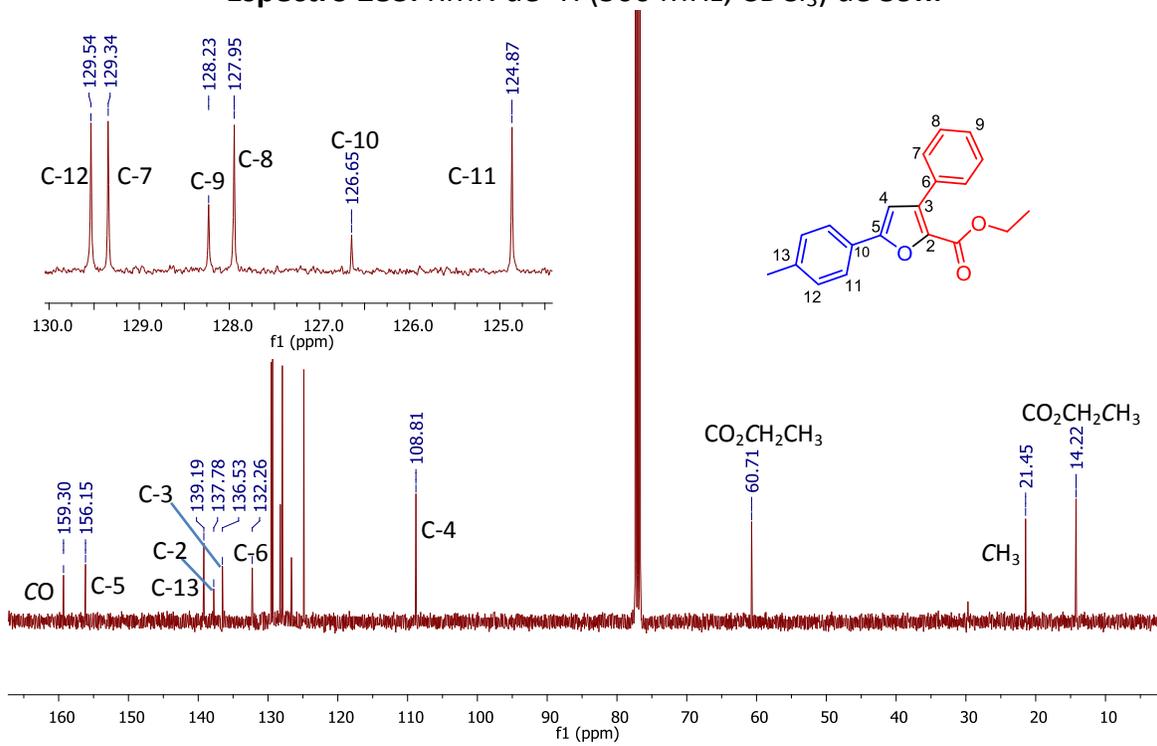
**Espectro 281. EMAR (IES) de 59g.**



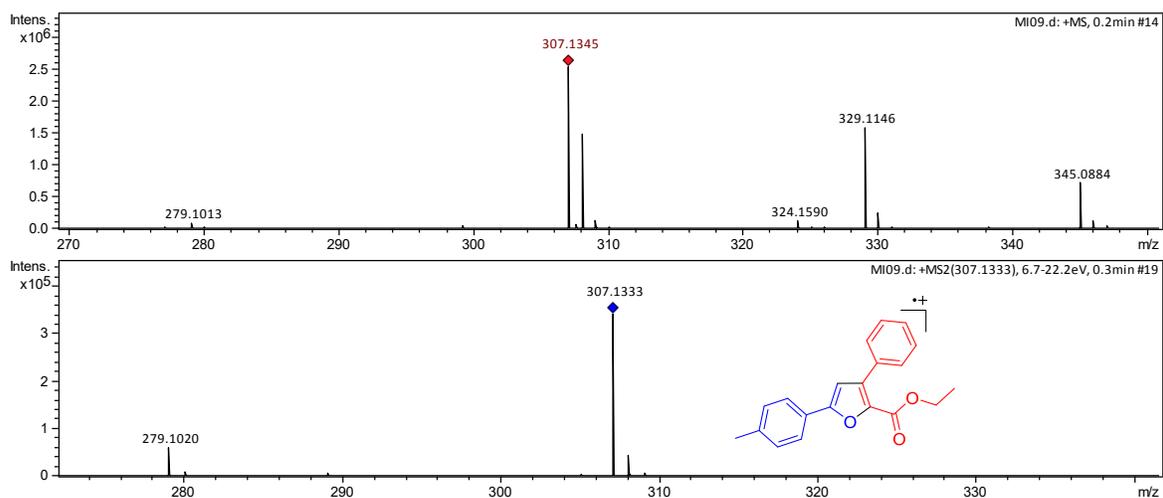
**Espectro 282. IR (KBr) de 59g.**



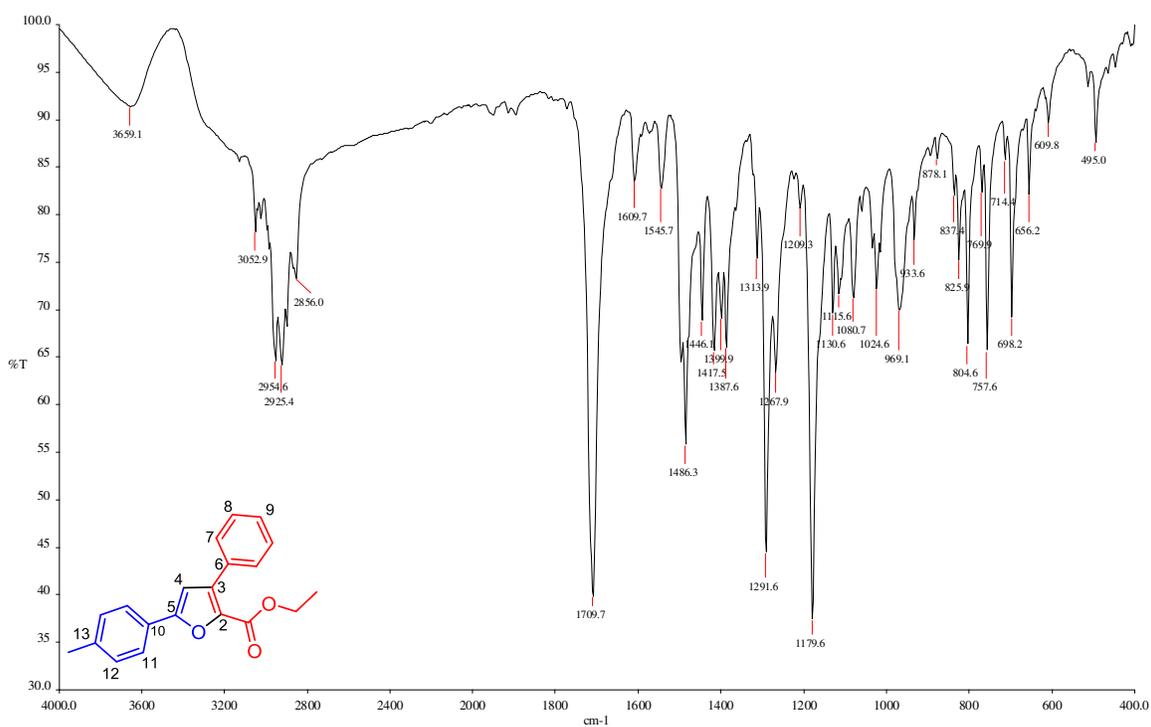
**Espectro 283. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59h.**



**Espectro 284. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 59h.**



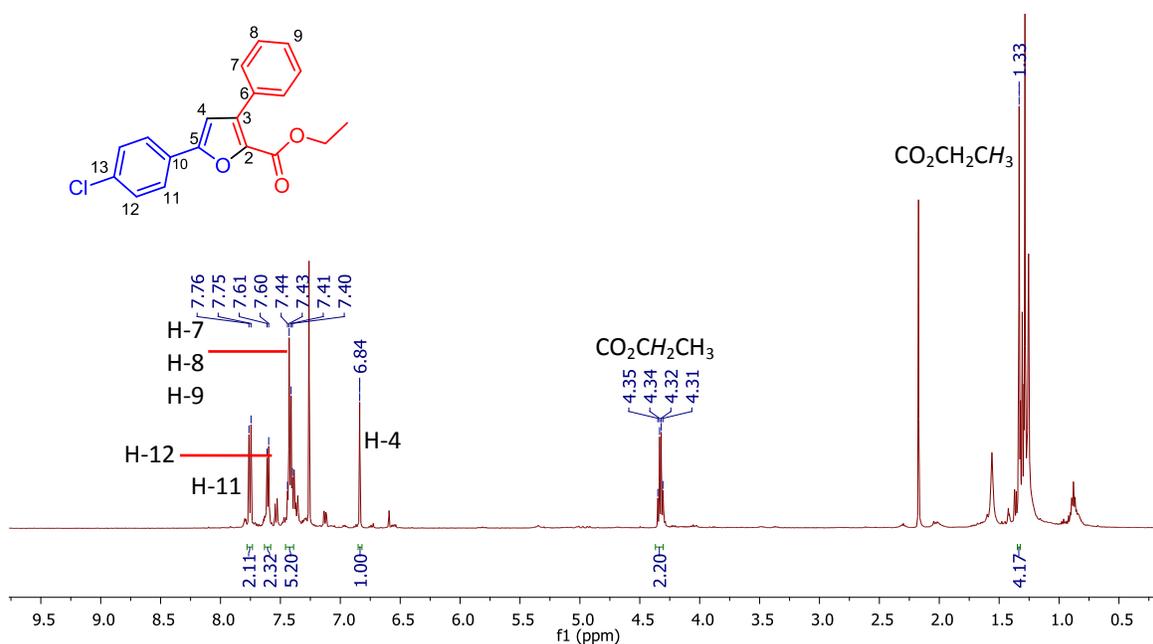
**Espectro 285. EMAR (IES) de 59h.**



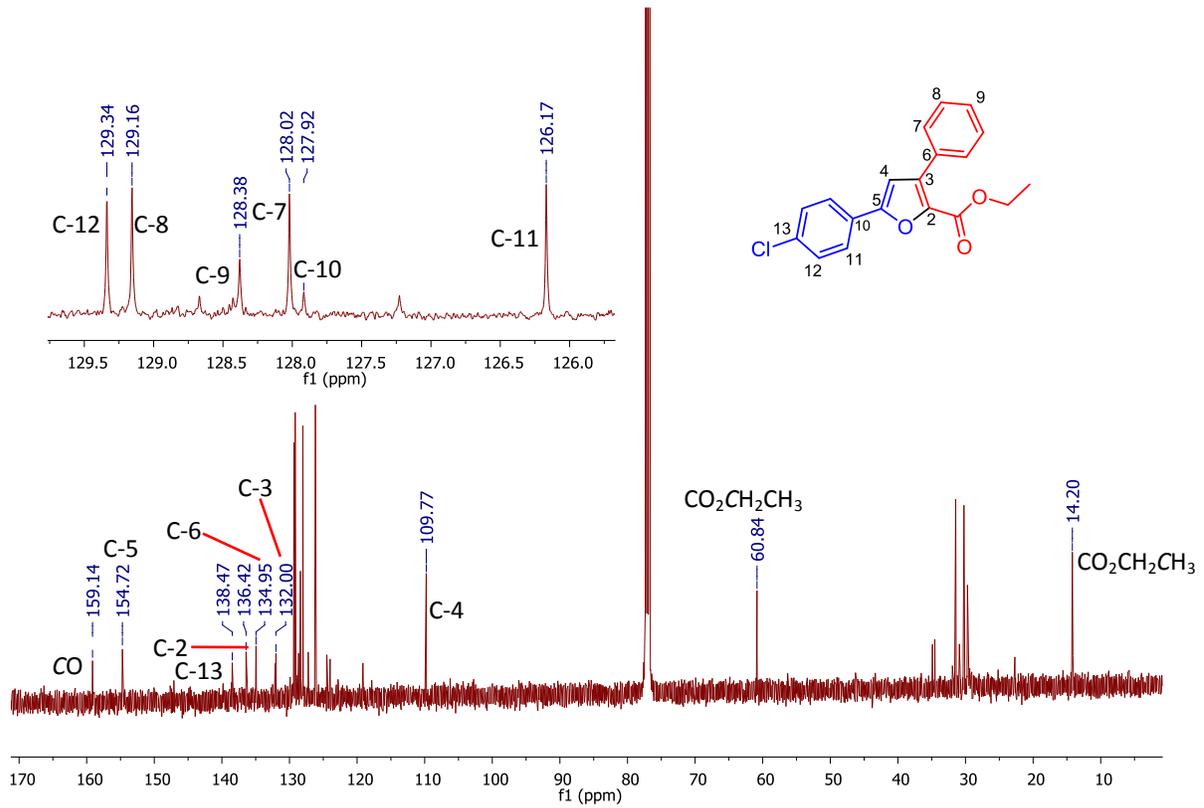
**Espectro 286. IR (KBr) de 59h.**



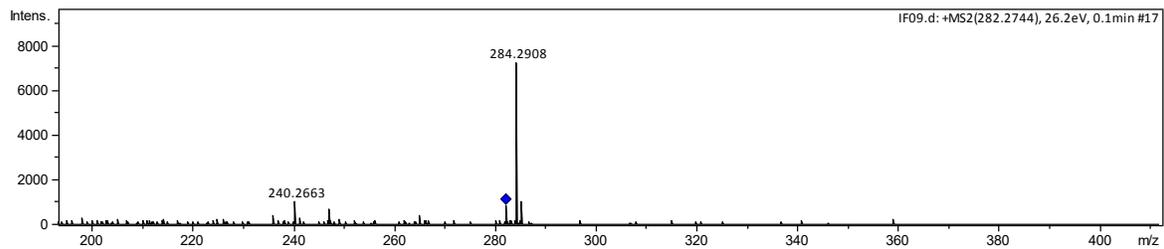
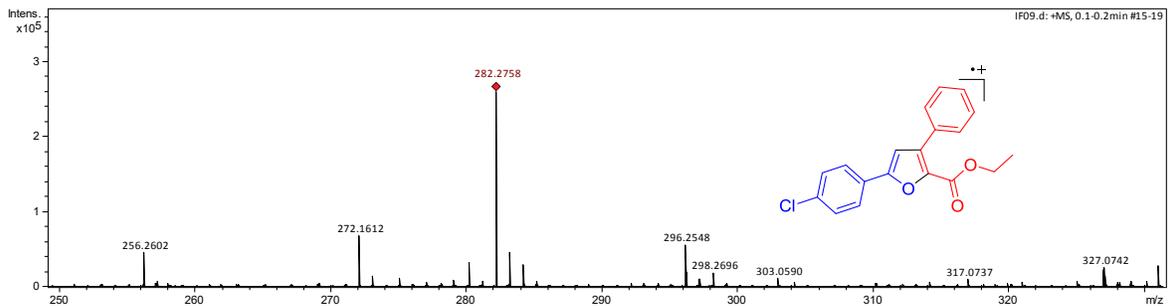
Espectro 287. IR (KBr) de 59i.



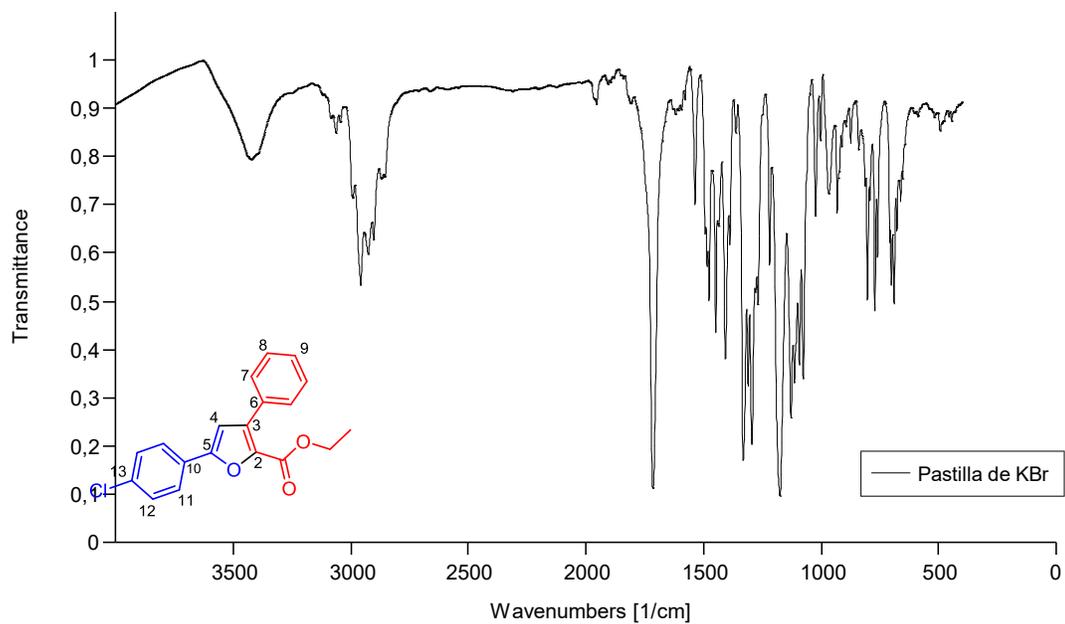
Espectro 288. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59k.



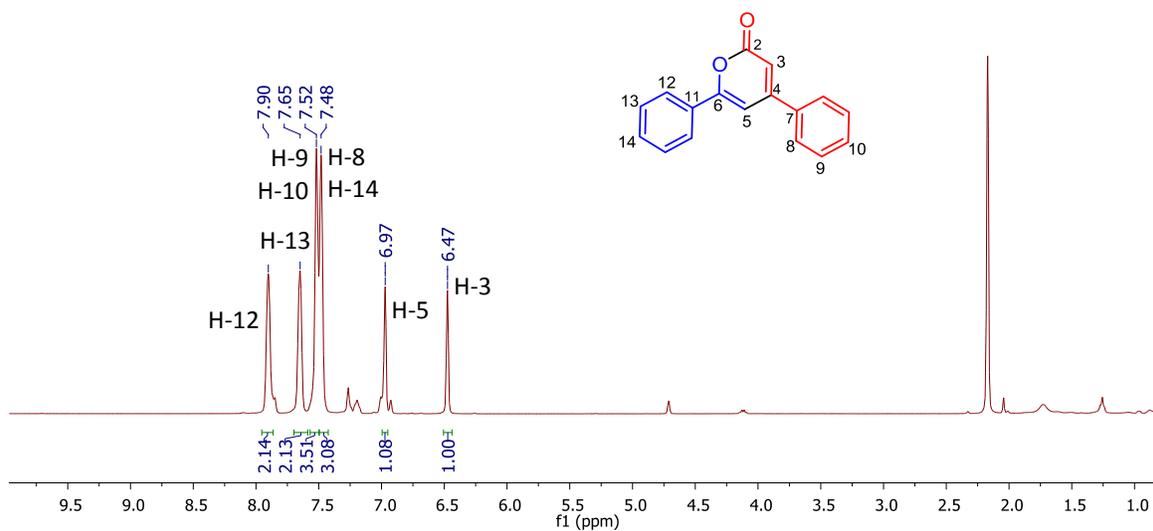
Espectro 289. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **59k**.



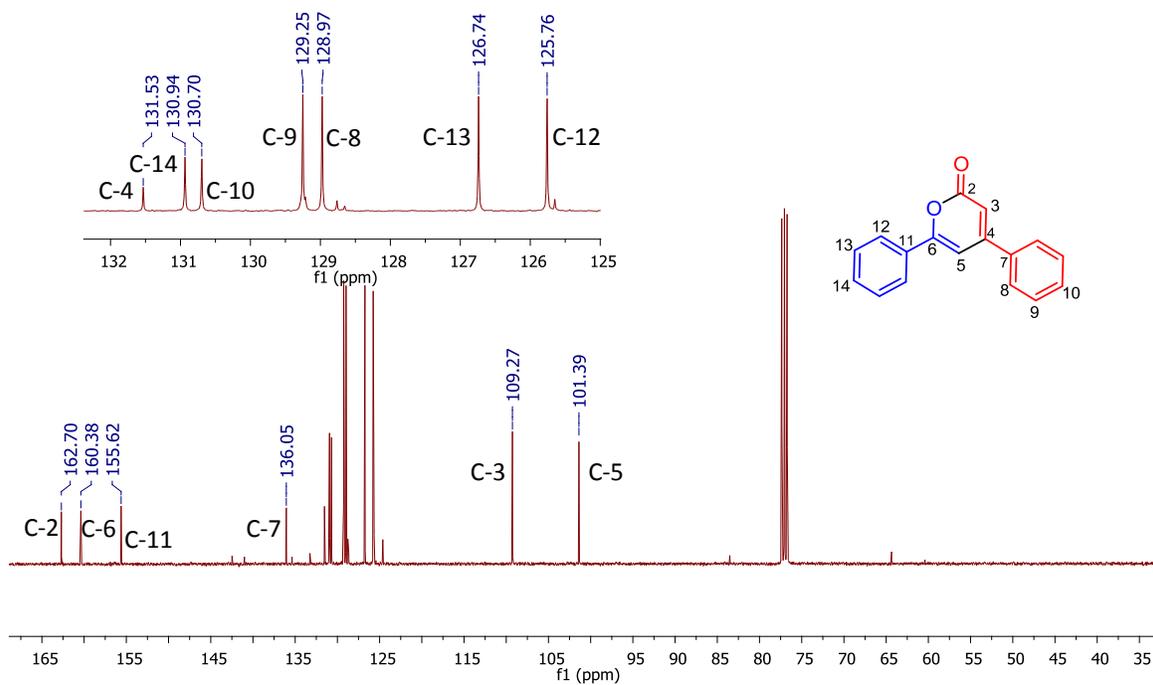
Espectro 290. EMAR (IES) de **59k**.



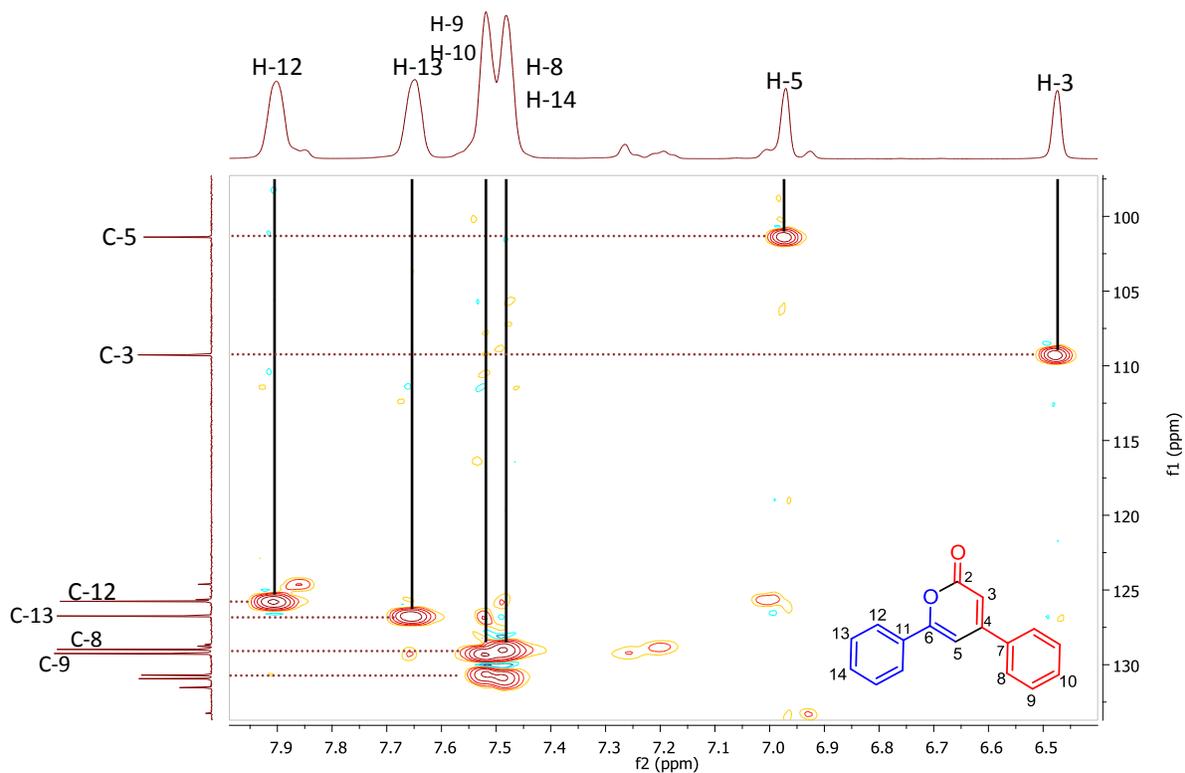
**Espectro 291.** IR (KBr) de **59k**.



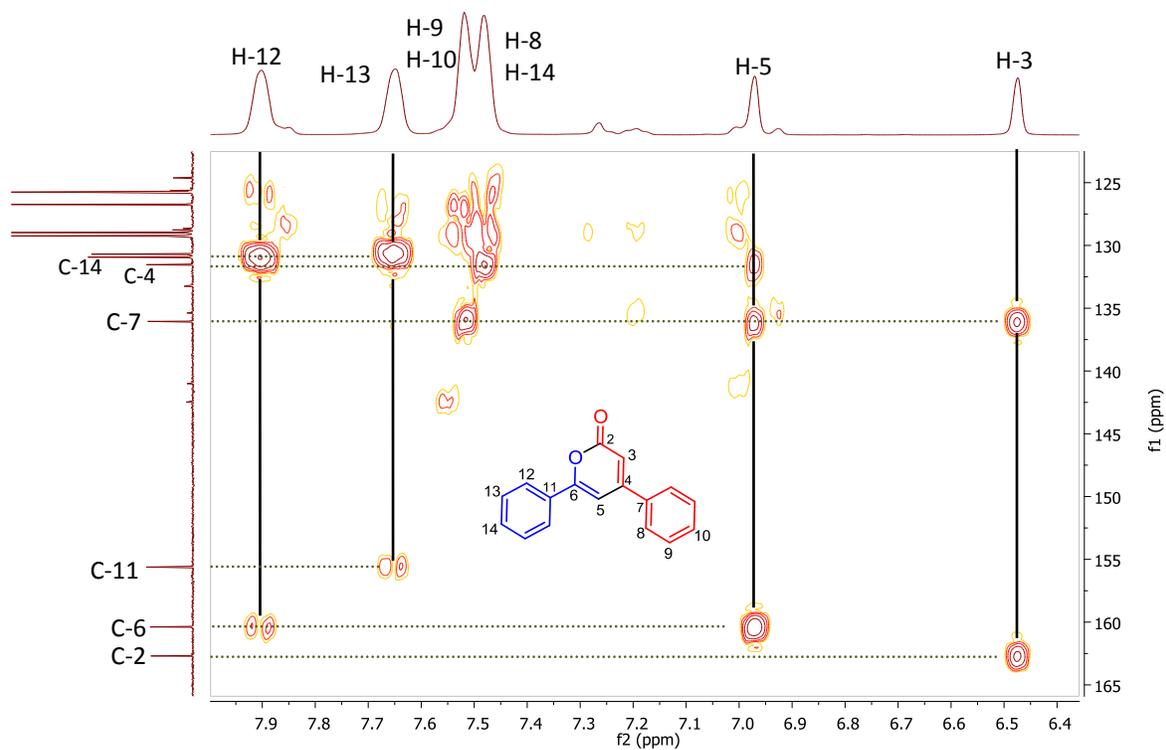
**Espectro 292.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **60a**.



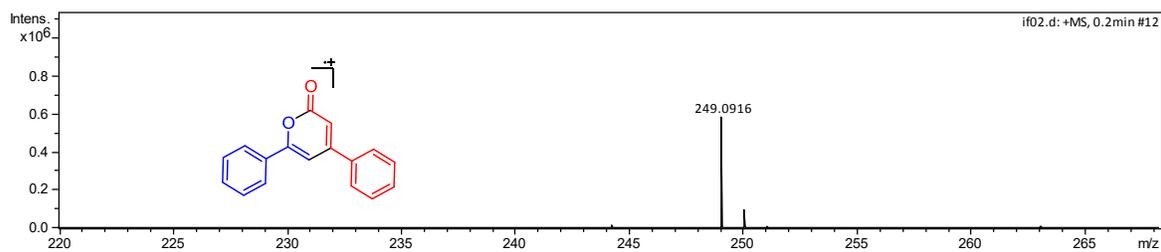
**Espectro 293. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60a.**



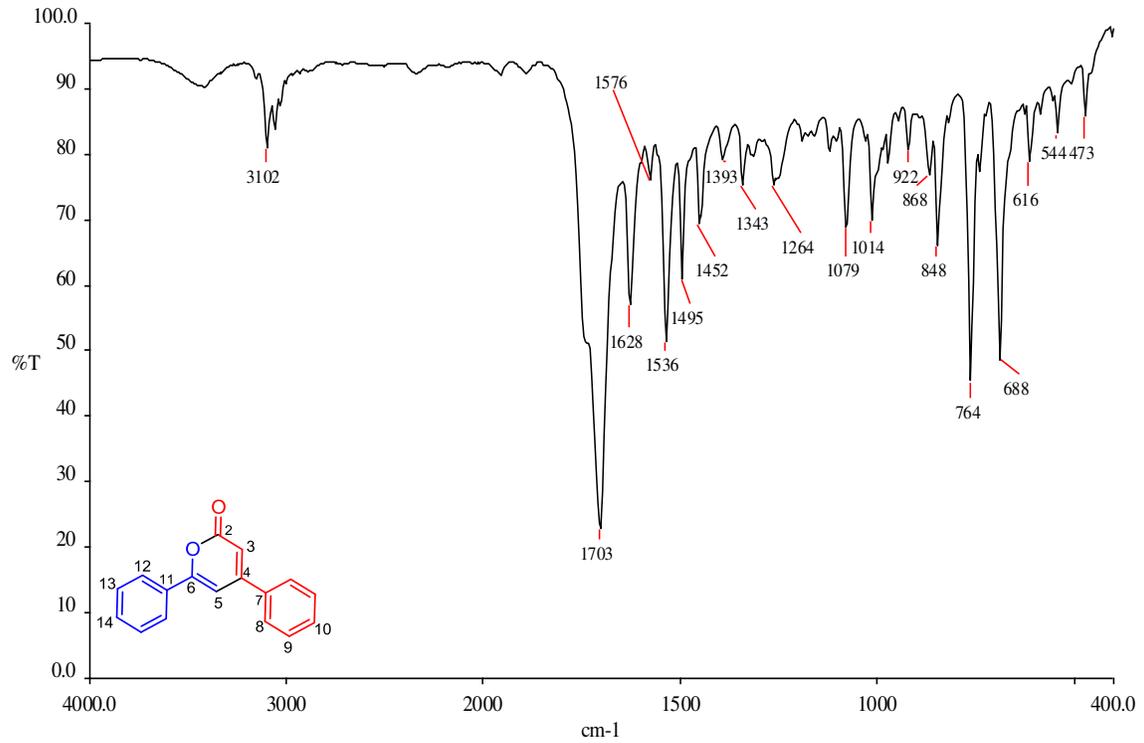
**Espectro 294. HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60a.**



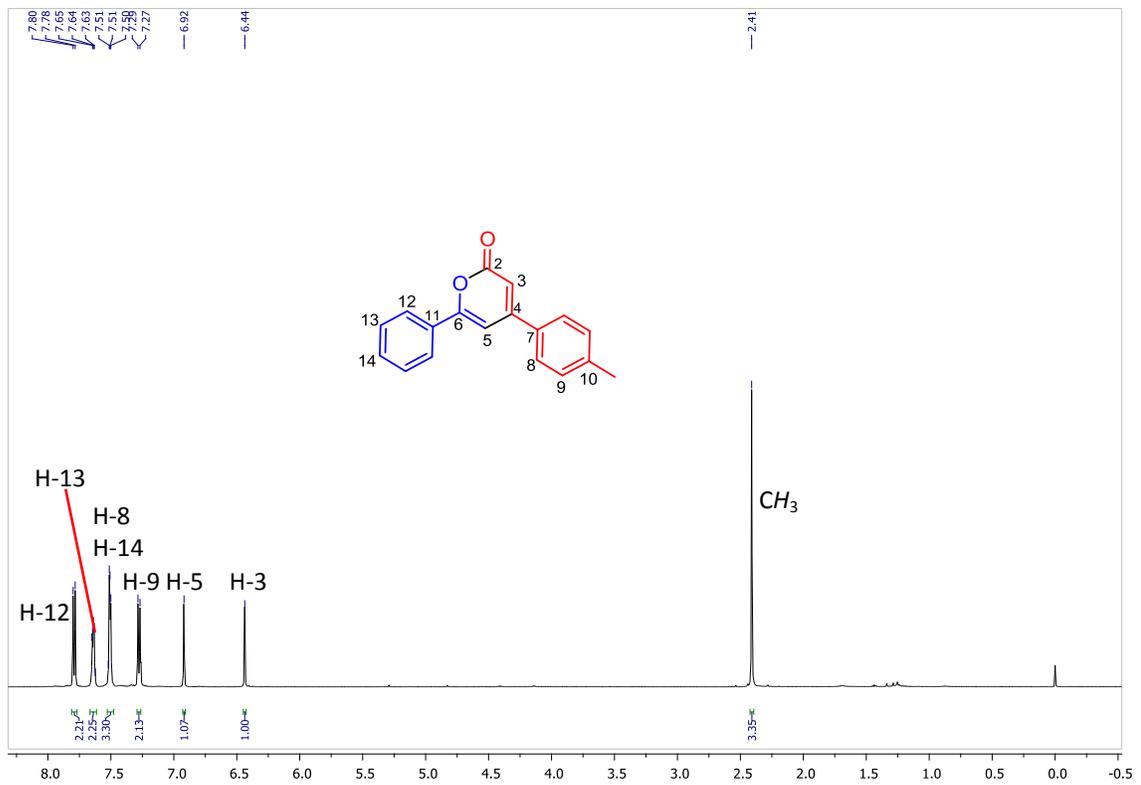
**Espectro 295. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60a.**



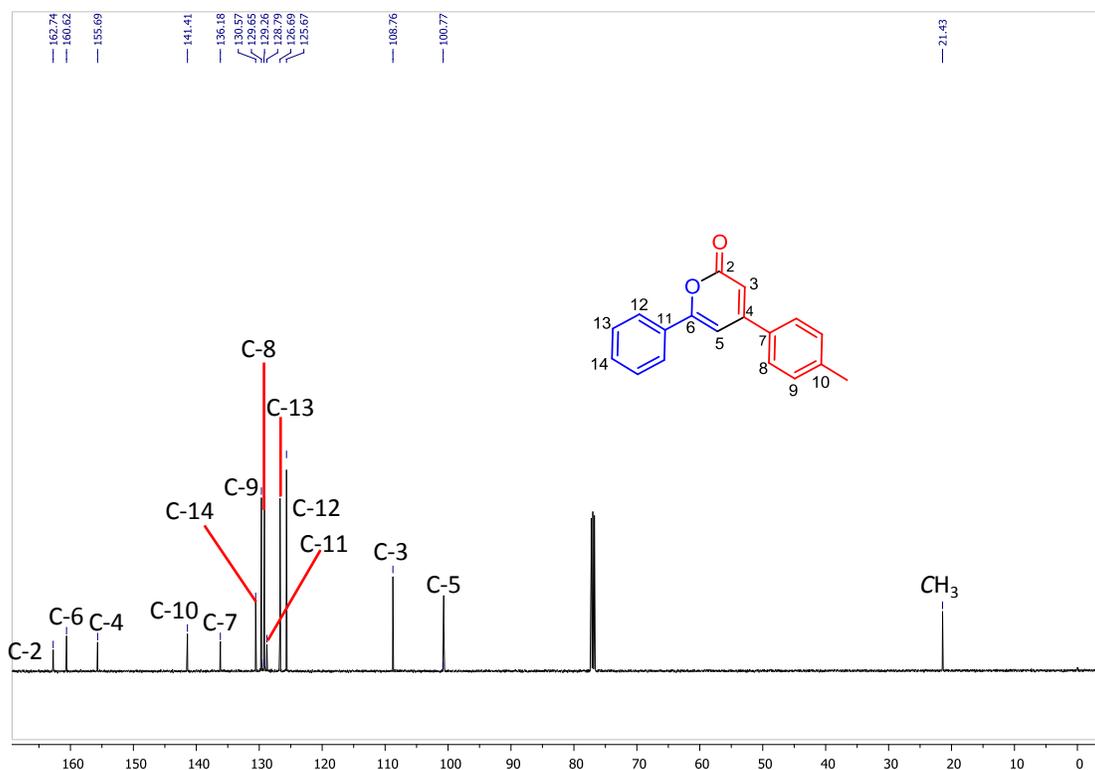
**Espectro 296. EMAR (IES) de 60a.**



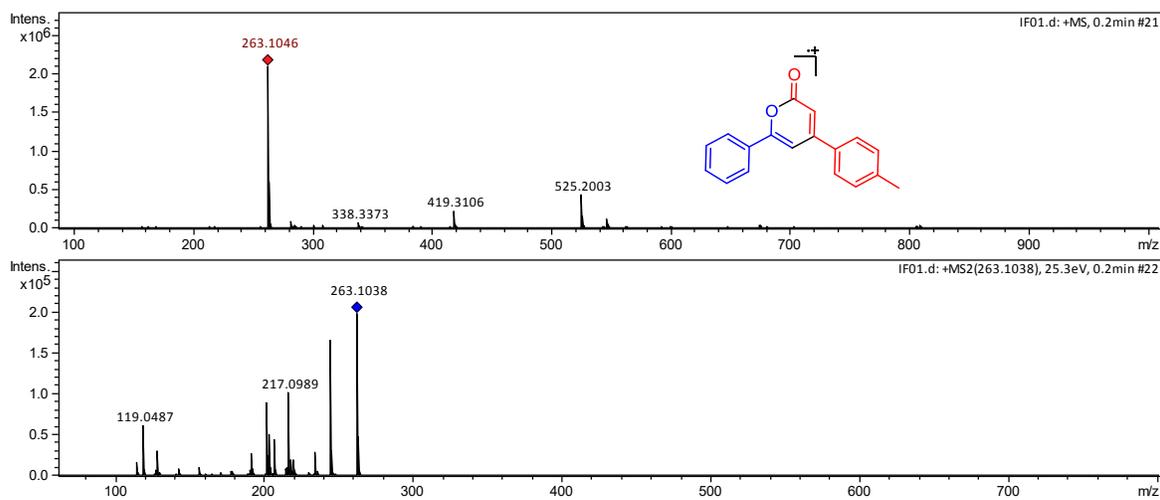
**Espectro 297. IR (KBr) de 60a.**



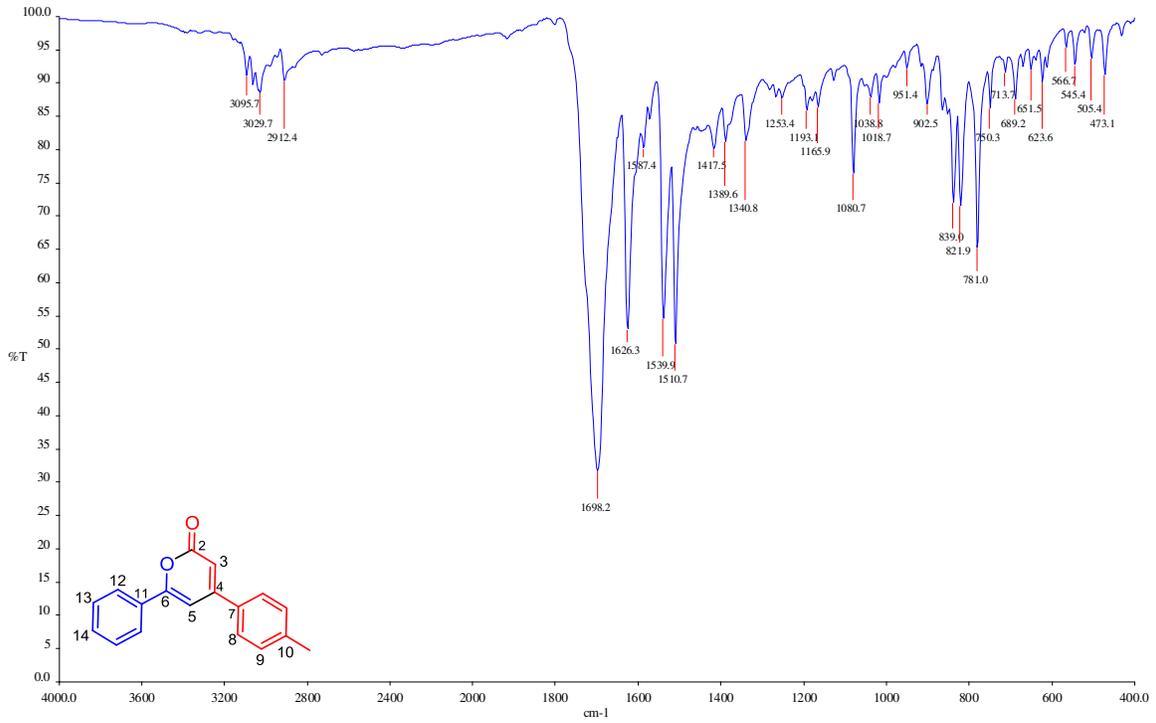
**Espectro 298. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60b.**



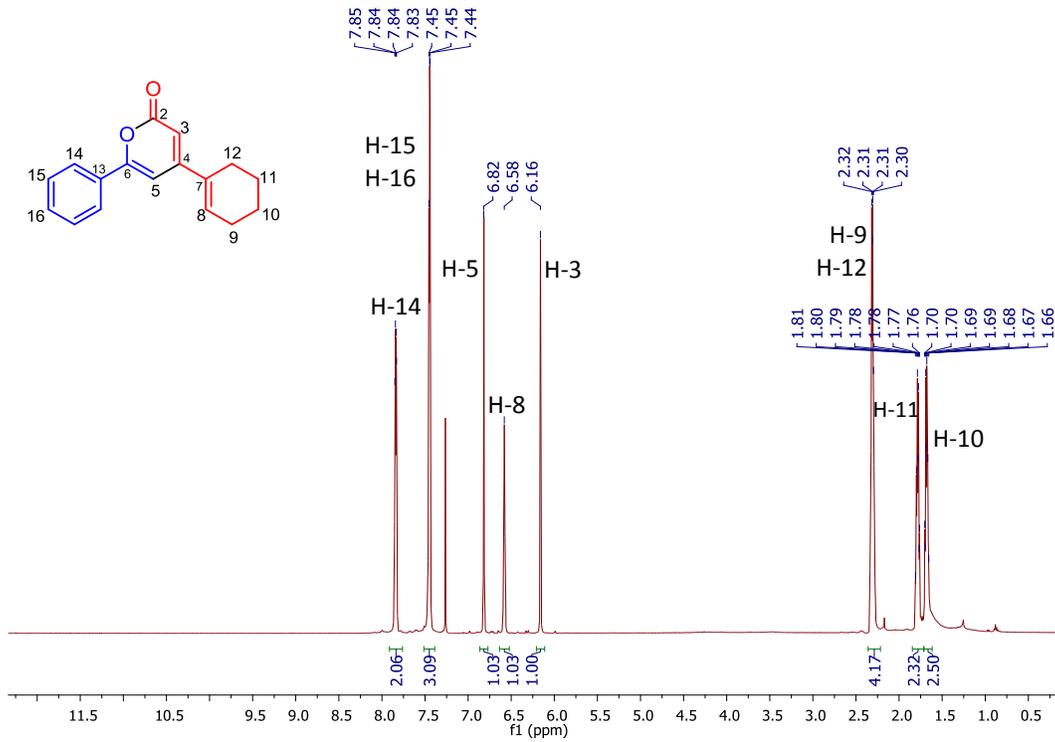
Espectro 299. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **60b**.



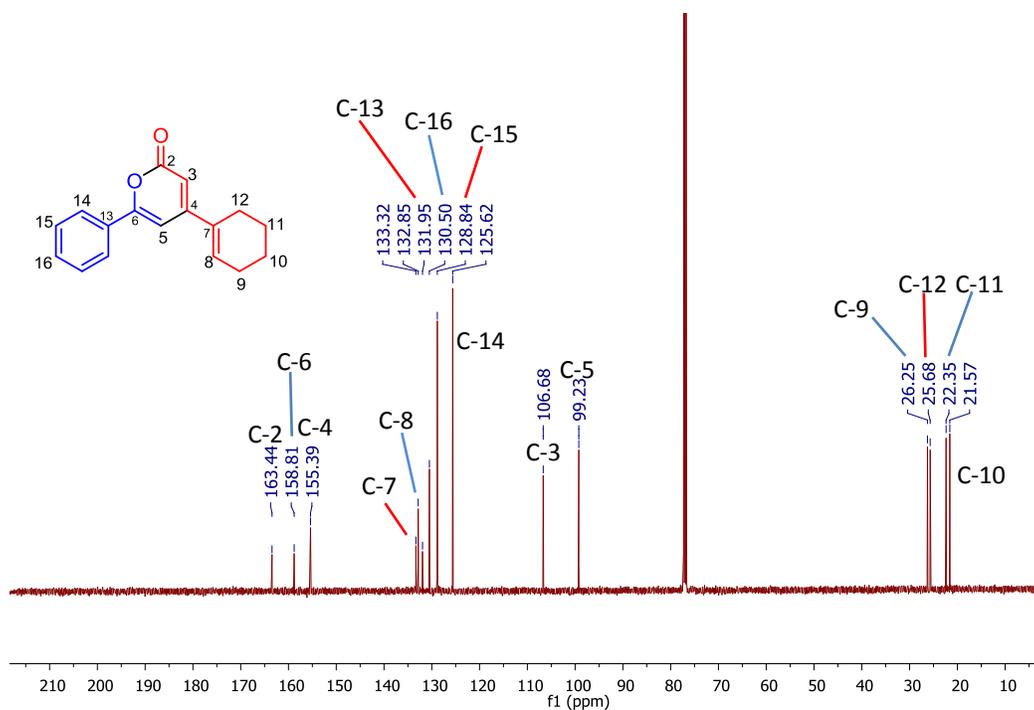
Espectro 300. EMAR (IES) de **60b**.



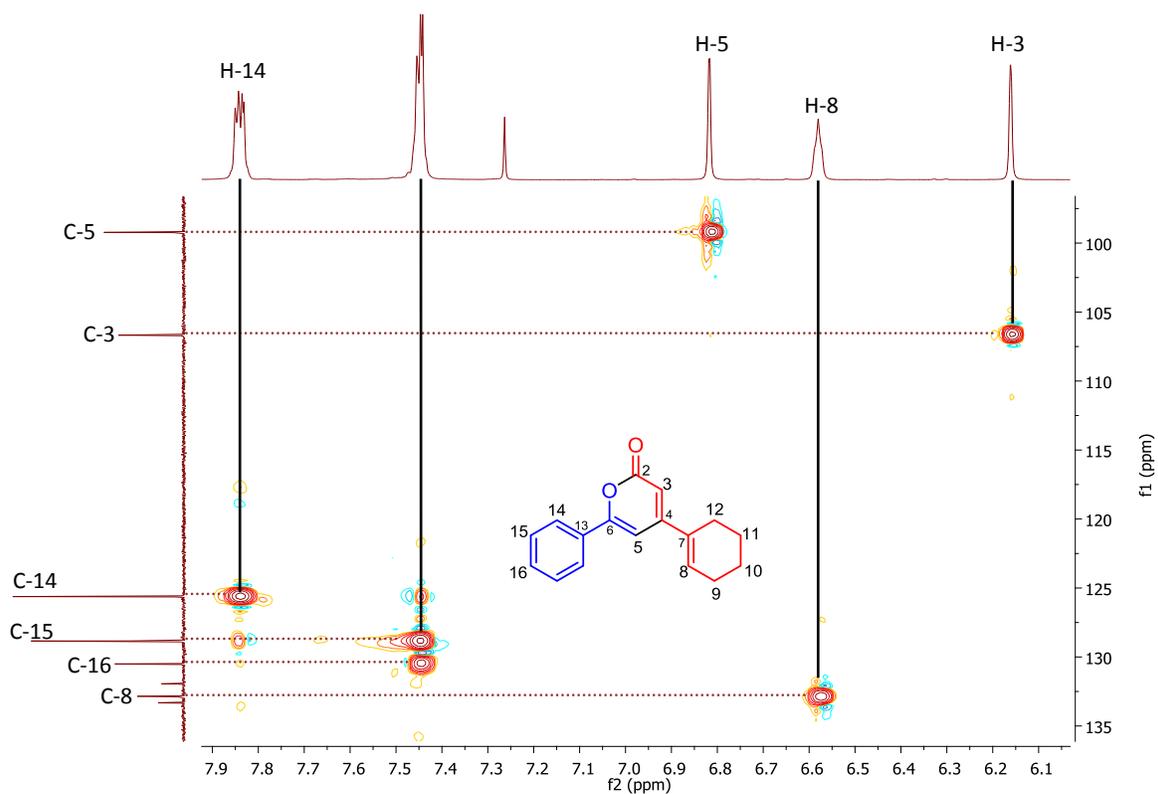
Espectro 301. IR (KBr) de 60b.



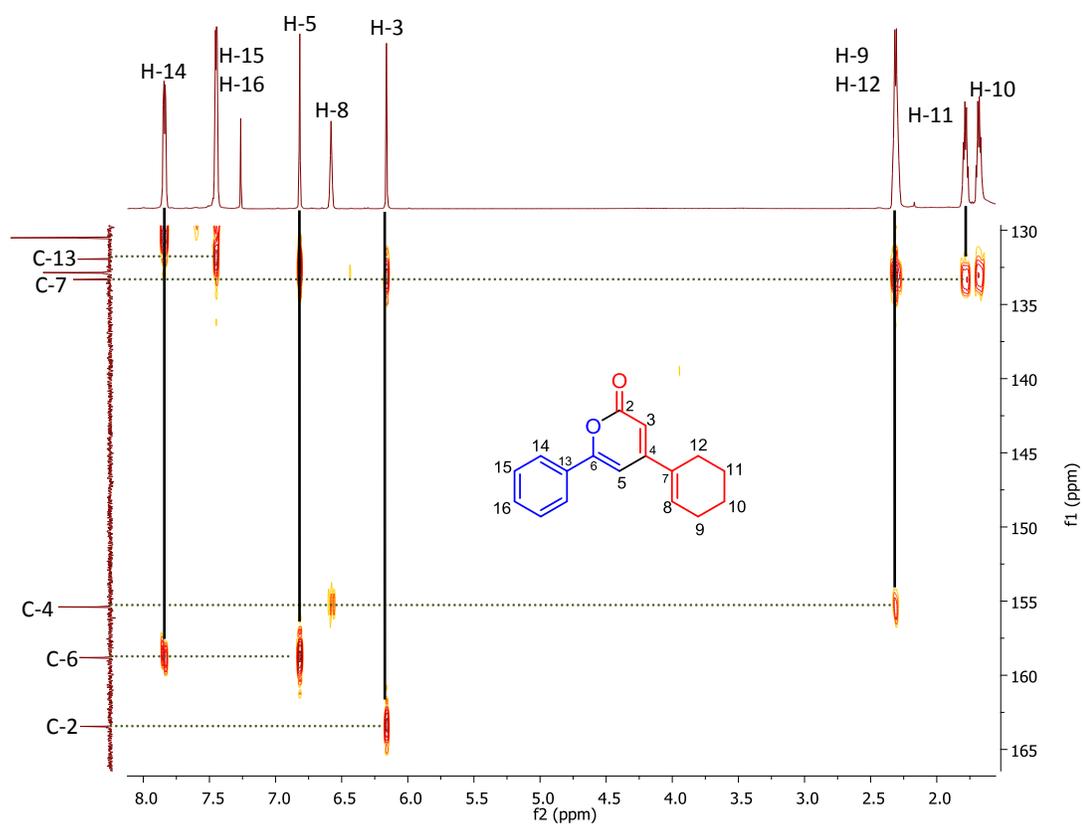
Espectro 302. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60c.



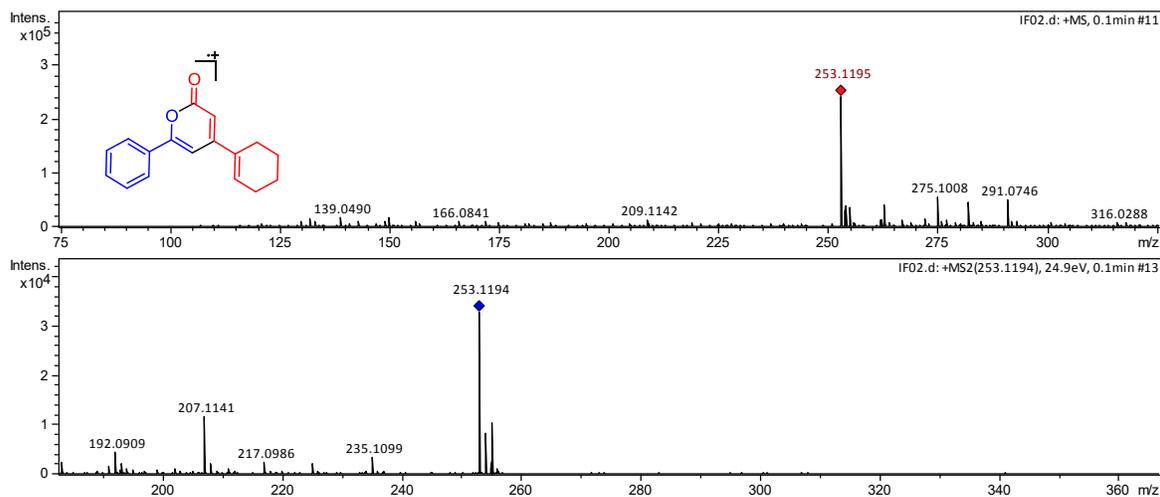
Espectro 303. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60c.



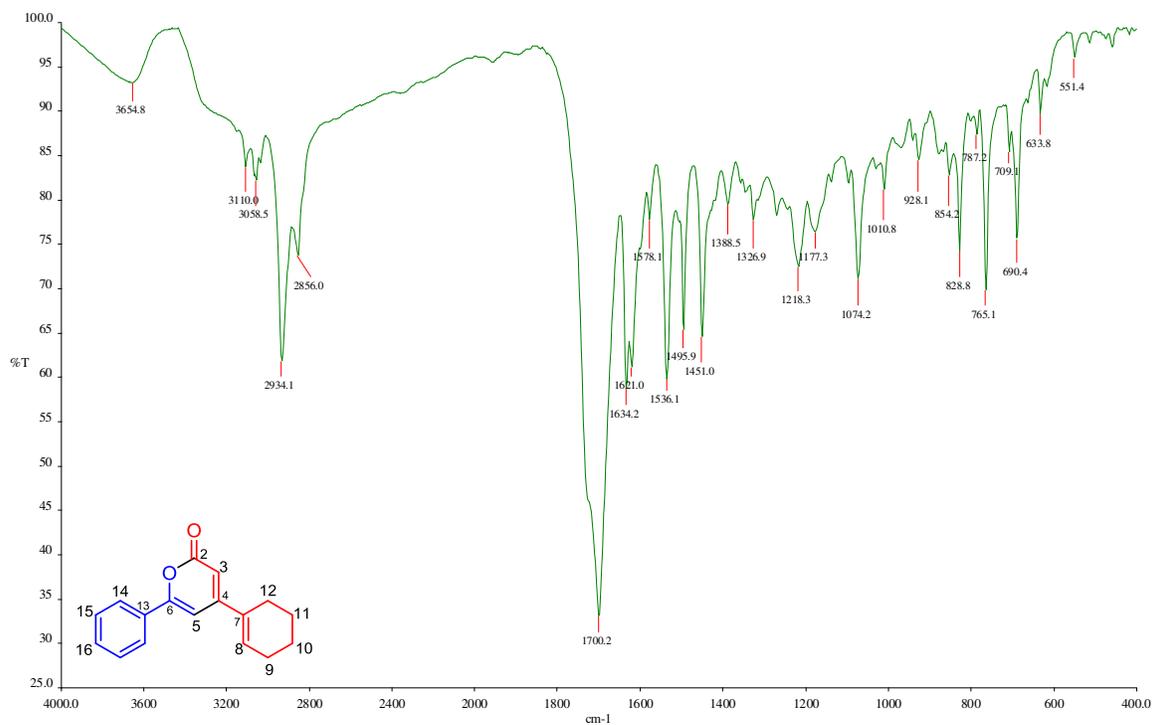
Espectro 304. HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60c.



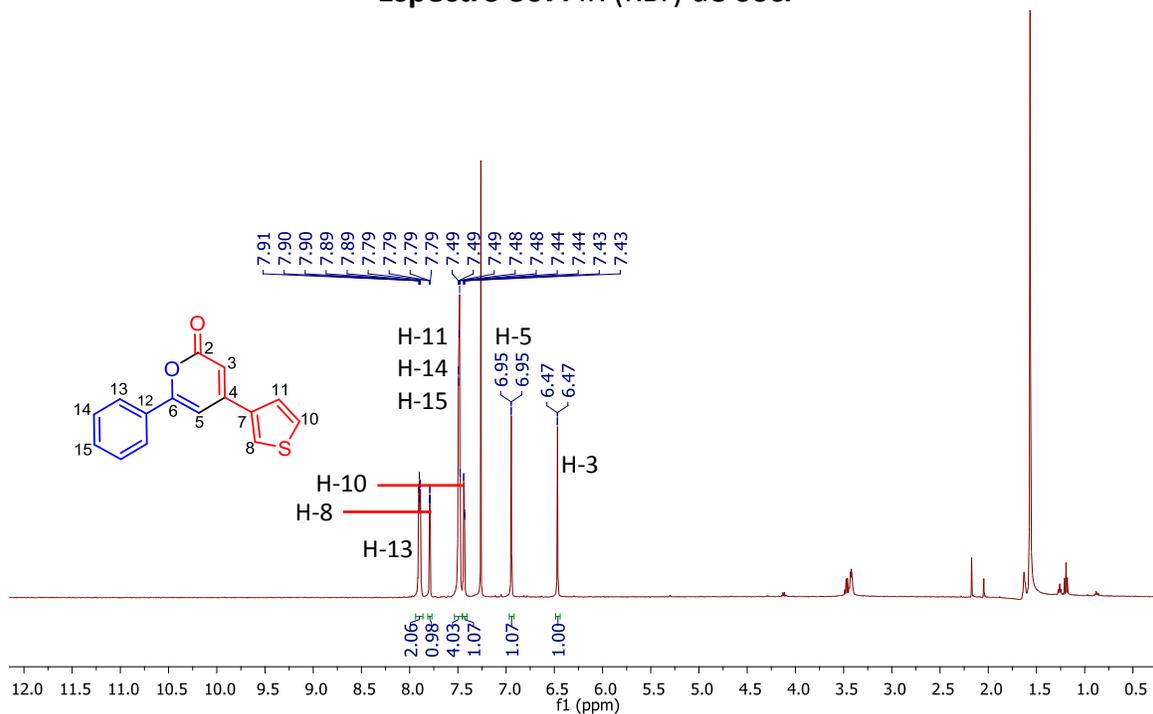
**Espectro 305. HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60c.**



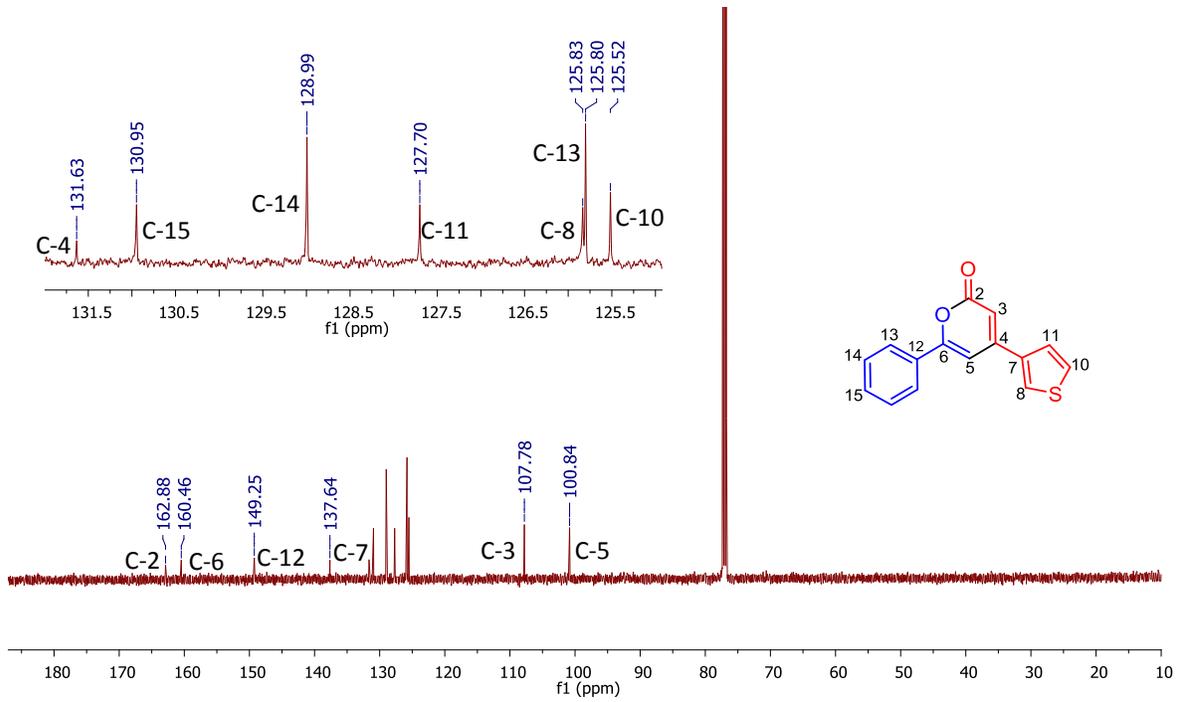
**Espectro 306. EMAR (IES) de 60c.**



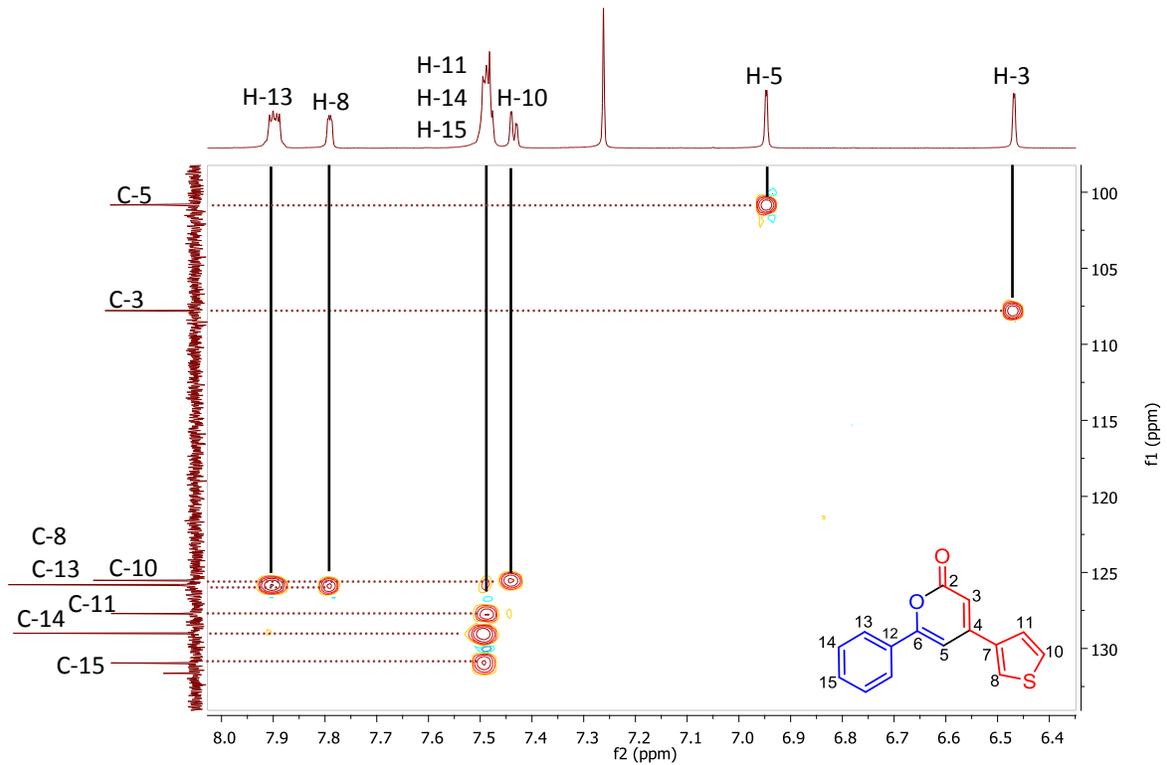
Espectro 307. IR (KBr) de 60c.



Espectro 308. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60d.

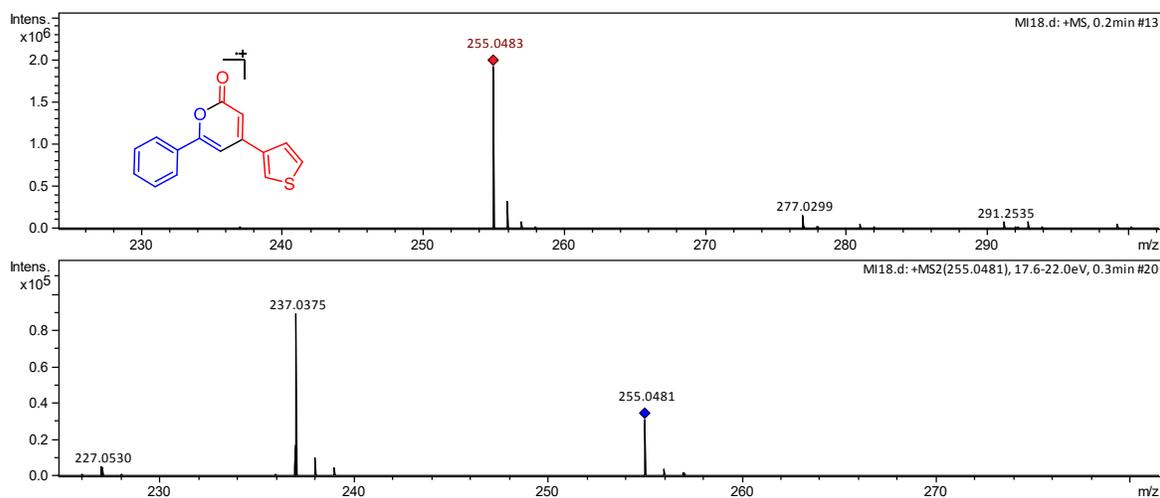


Espectro 309. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60d.

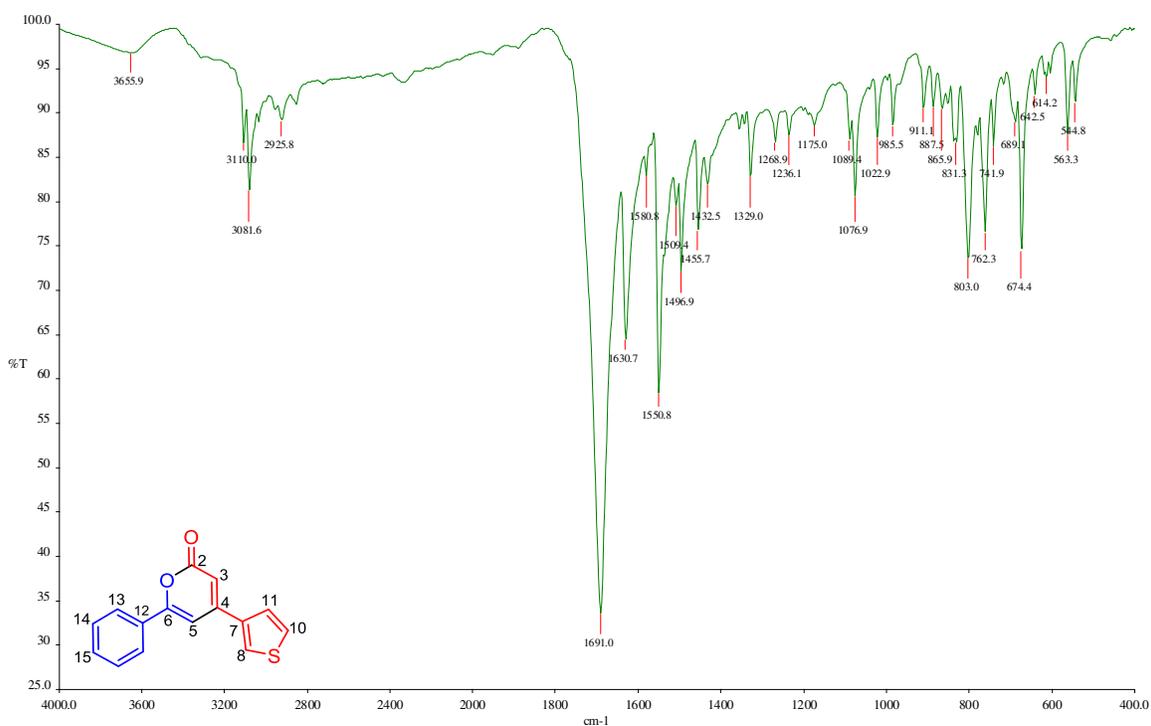


Espectro 310. HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60d.

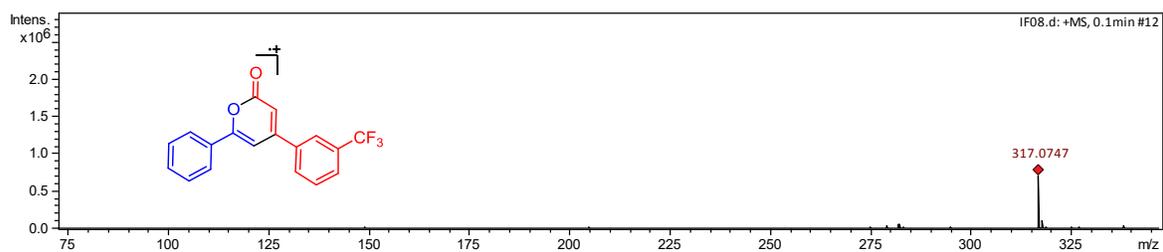
APÉNDICE DE ESPECTROS



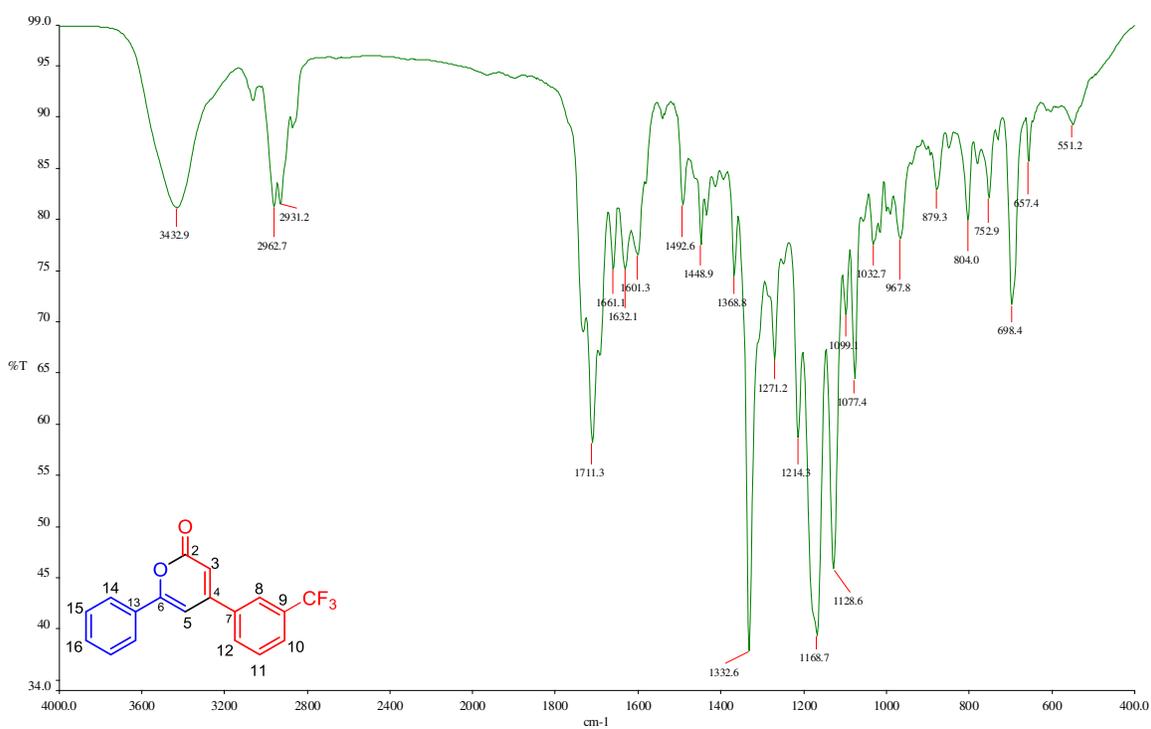
**Espectro 311. EMAR (IES) de 60d.**



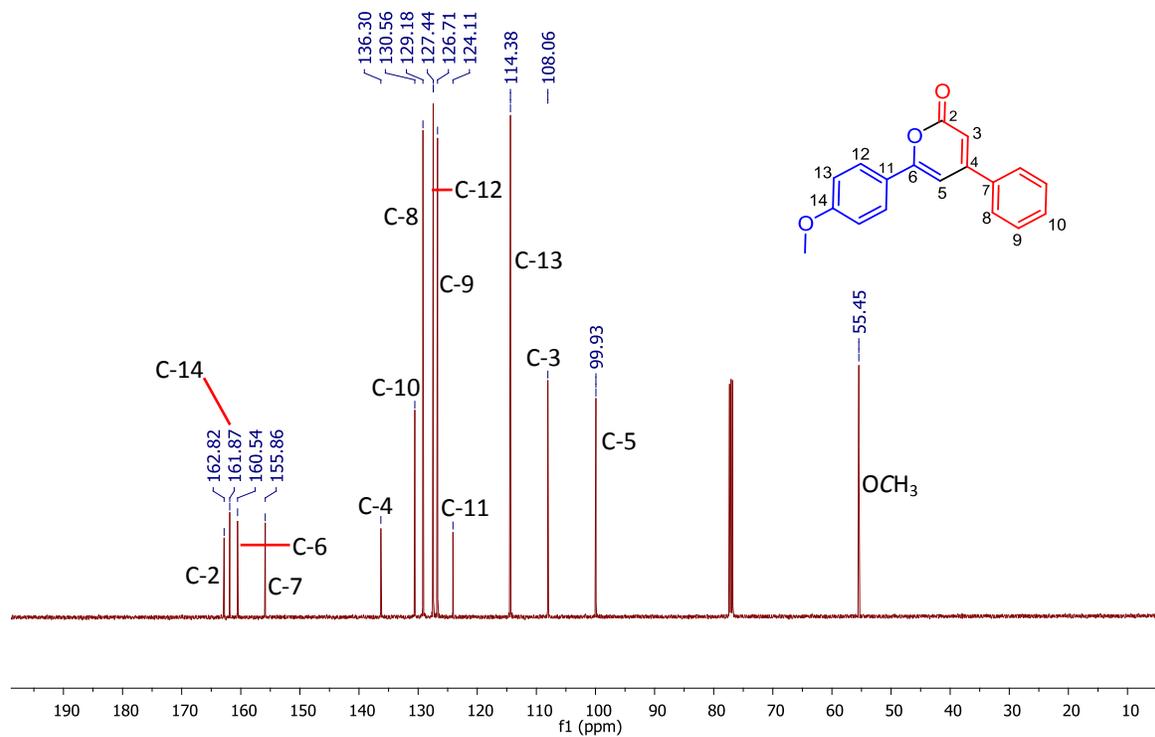
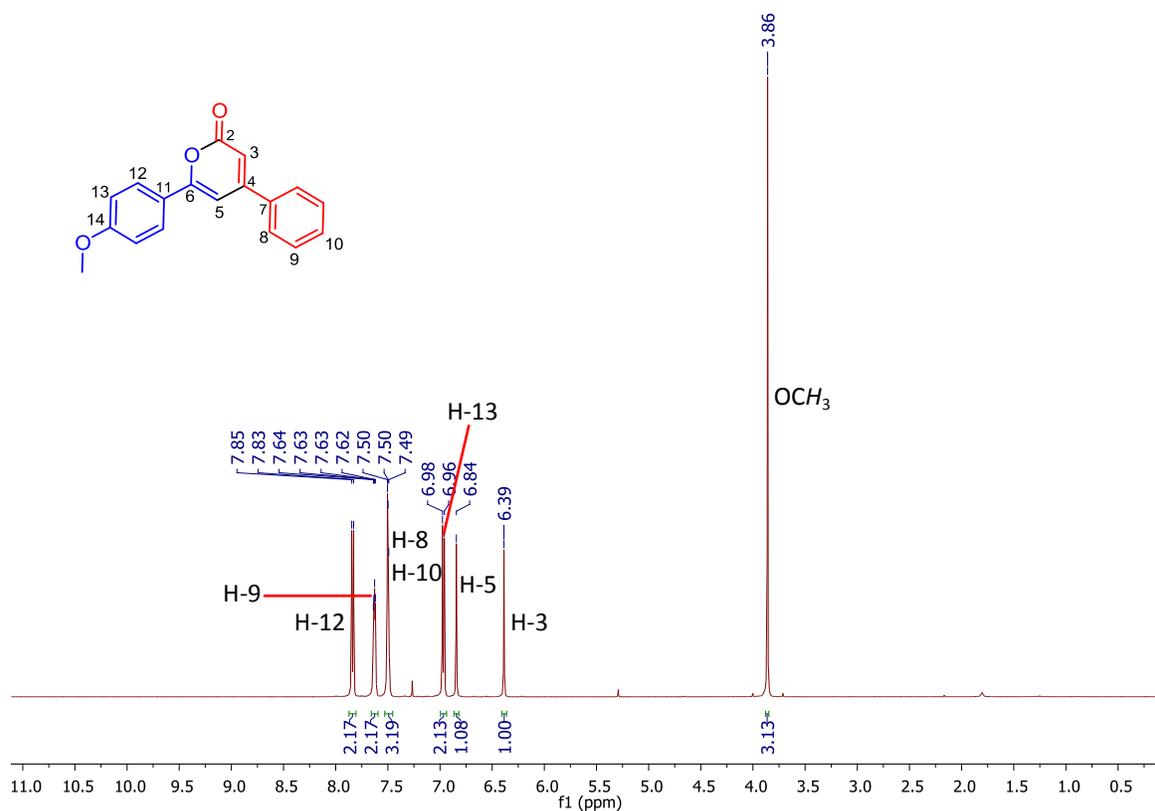
**Espectro 312. IR (KBr) de 60d.**

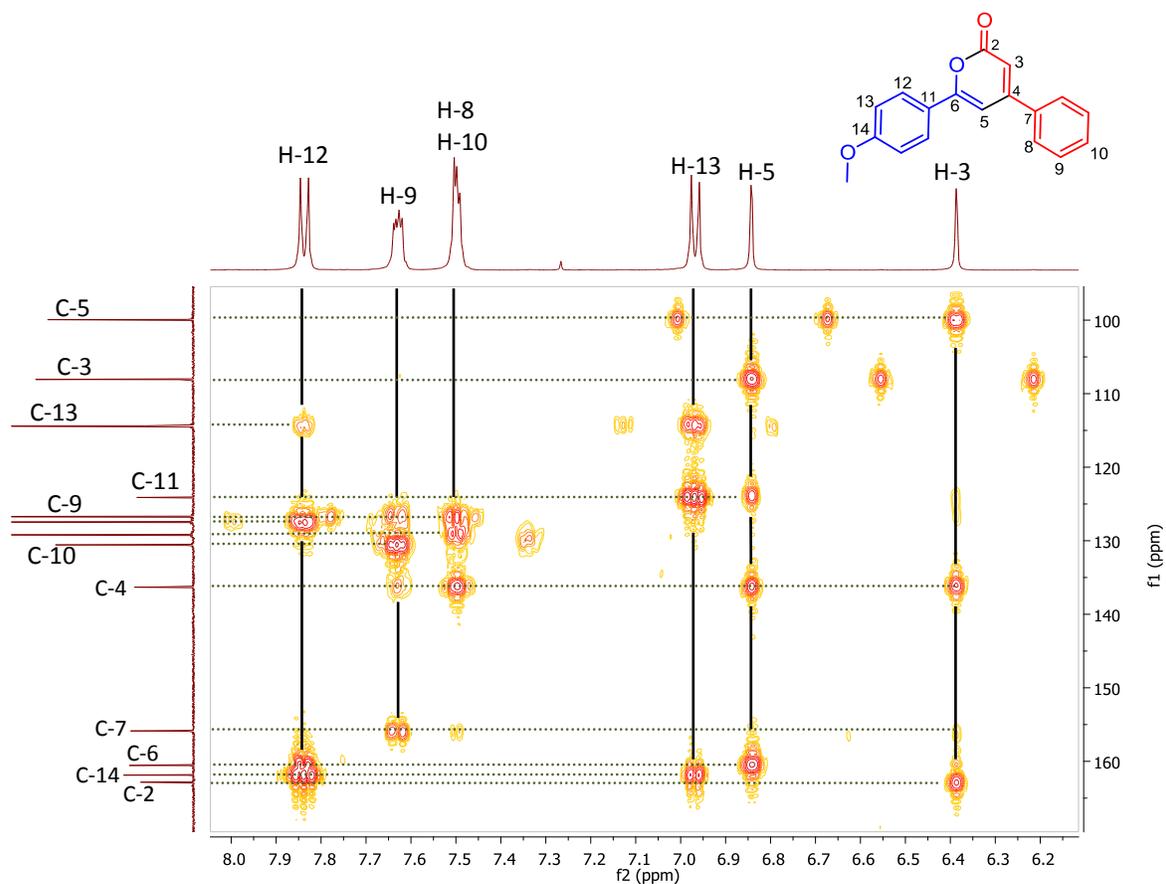


**Espectro 313. EMAR (IES) de 60e.**

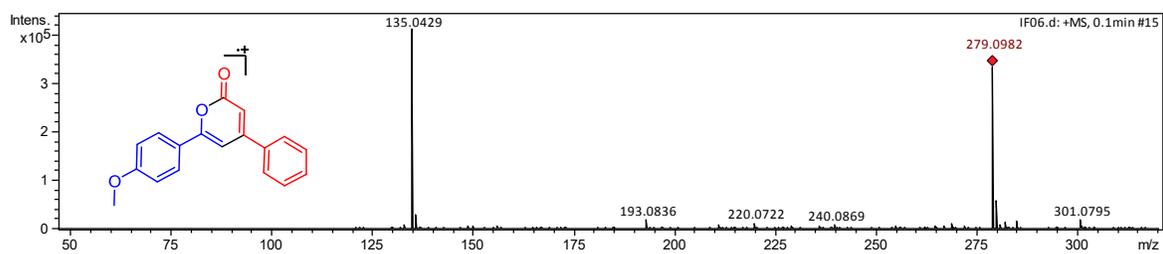


**Espectro 314. IR (KBr) de 60e.**

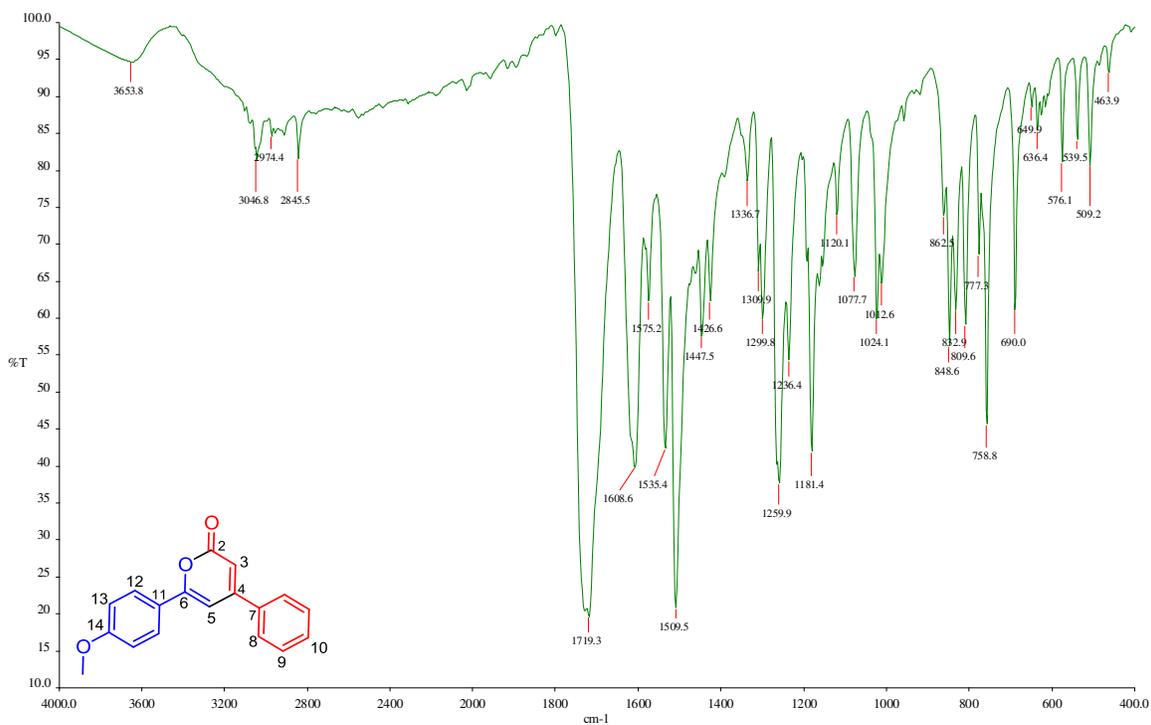




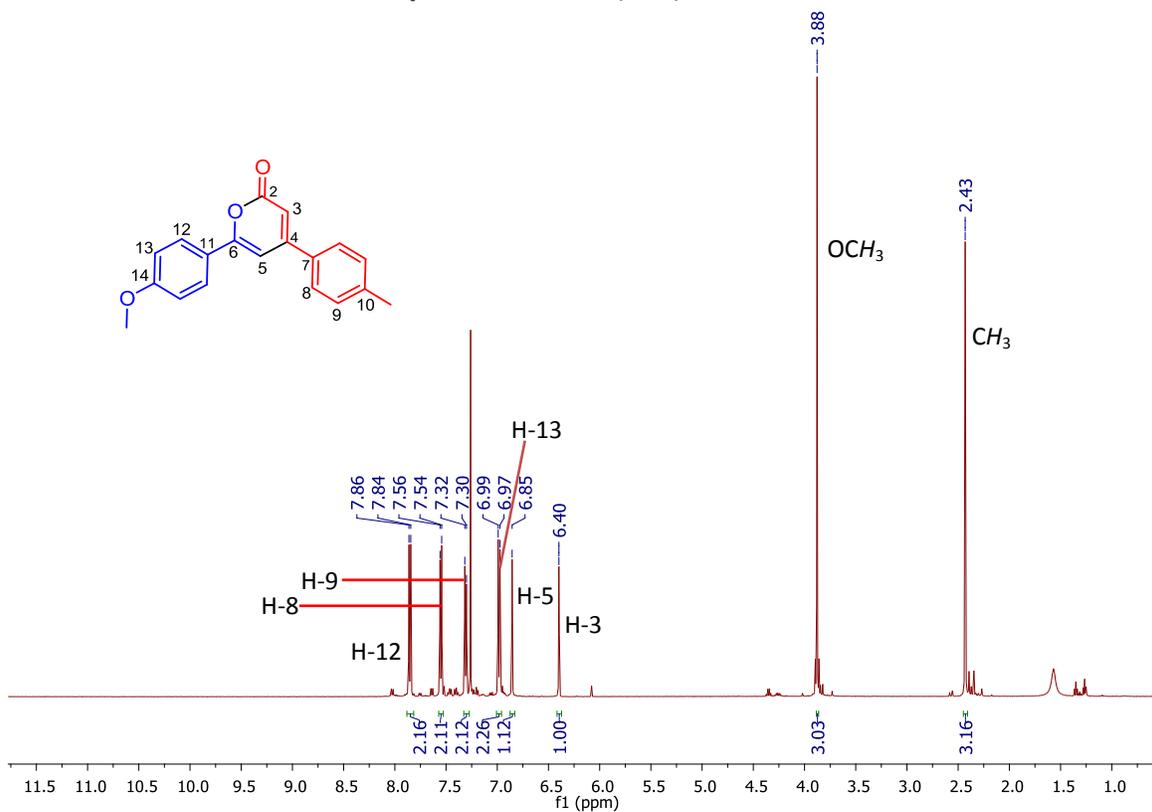
**Espectro 317.** HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60f.



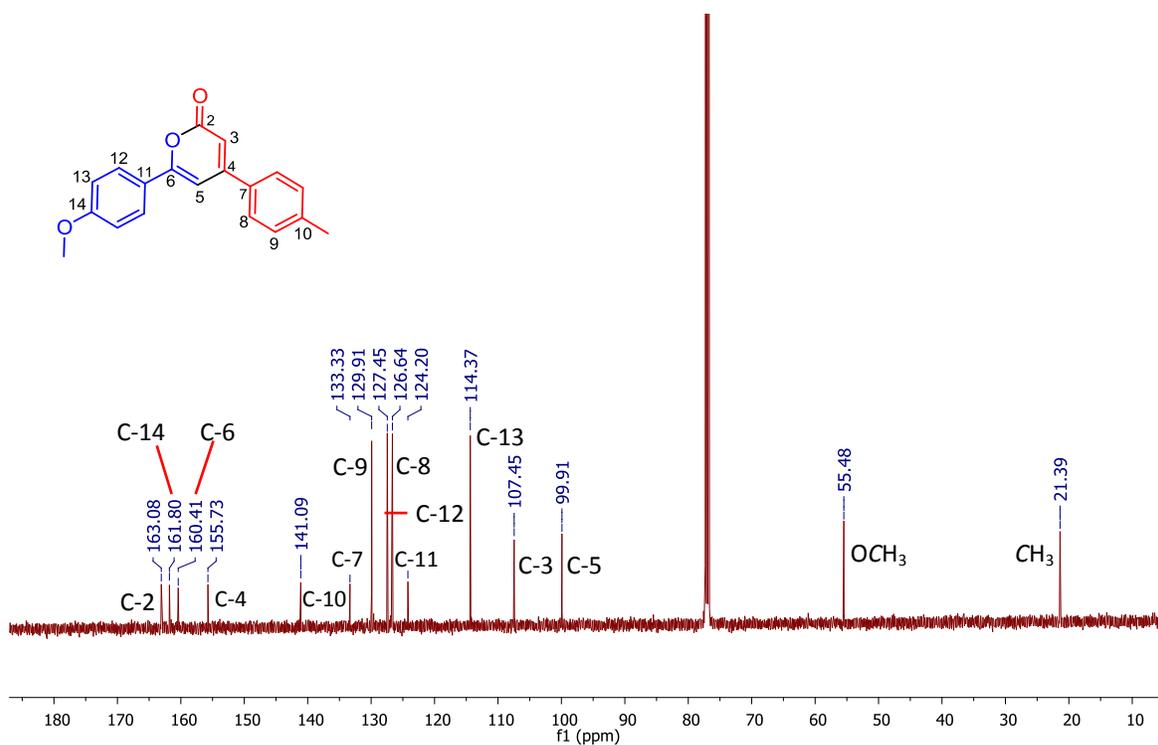
**Espectro 318.** EMAR (IES) de 60f.



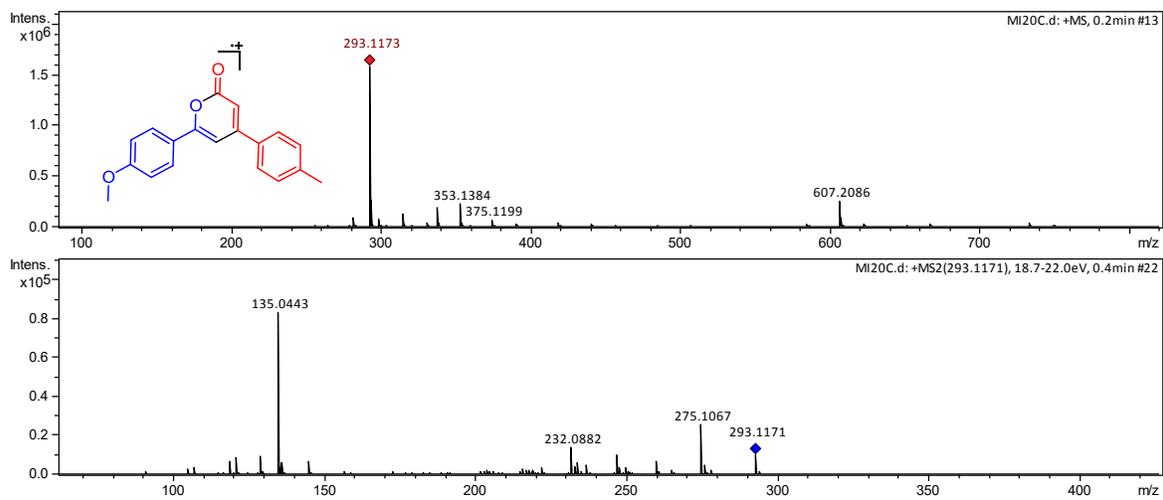
Espectro 319. IR (KBr) de **60f**.



Espectro 320. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **60g**.

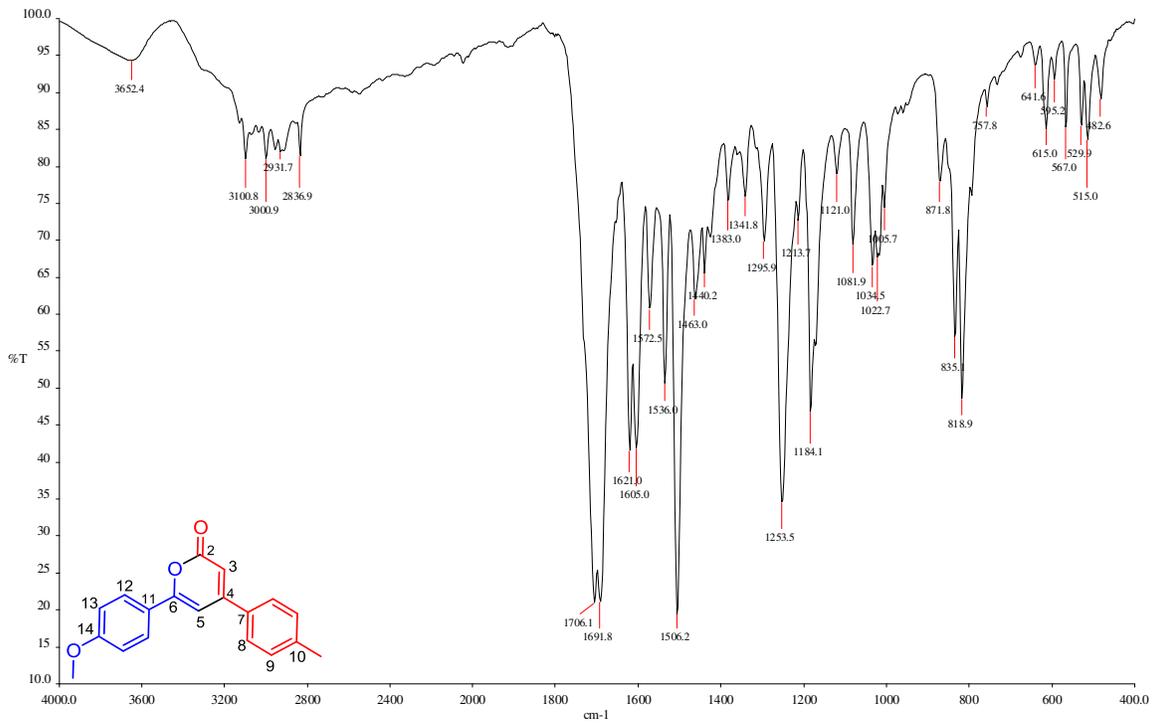


Espectro 321. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60g.

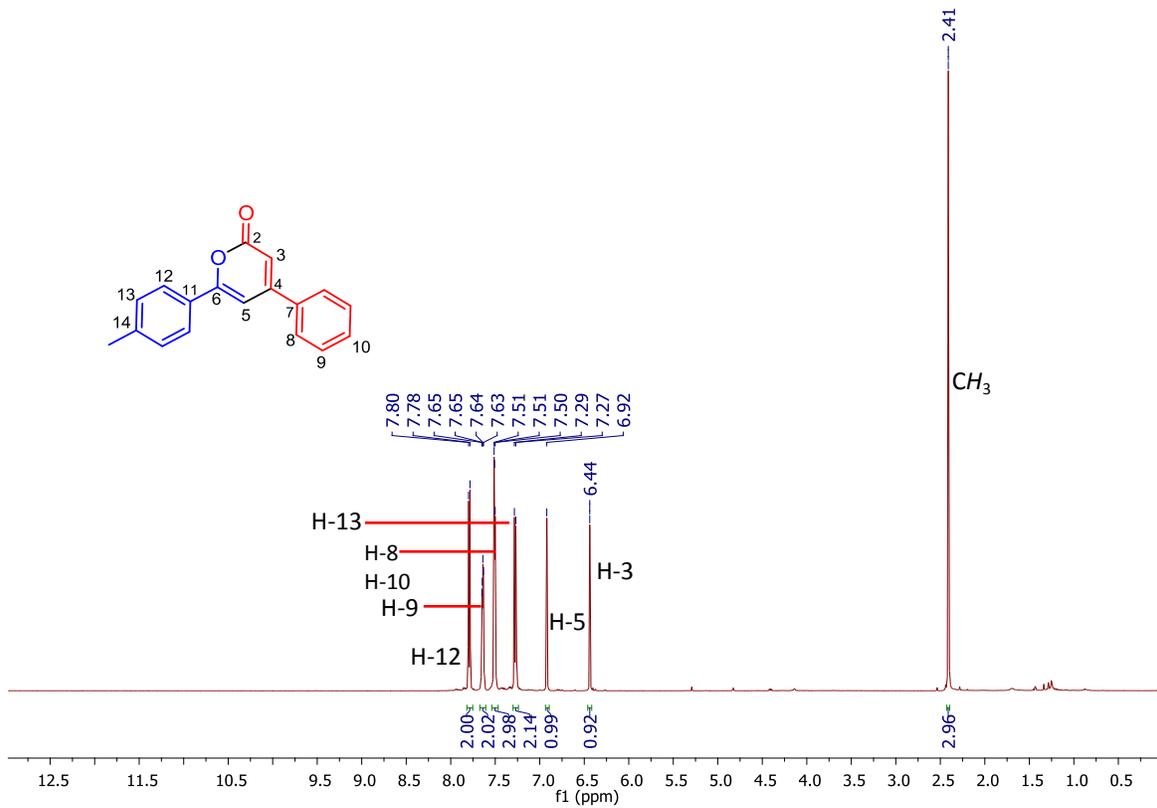


Espectro 322. EMAR (IES) de 60g.

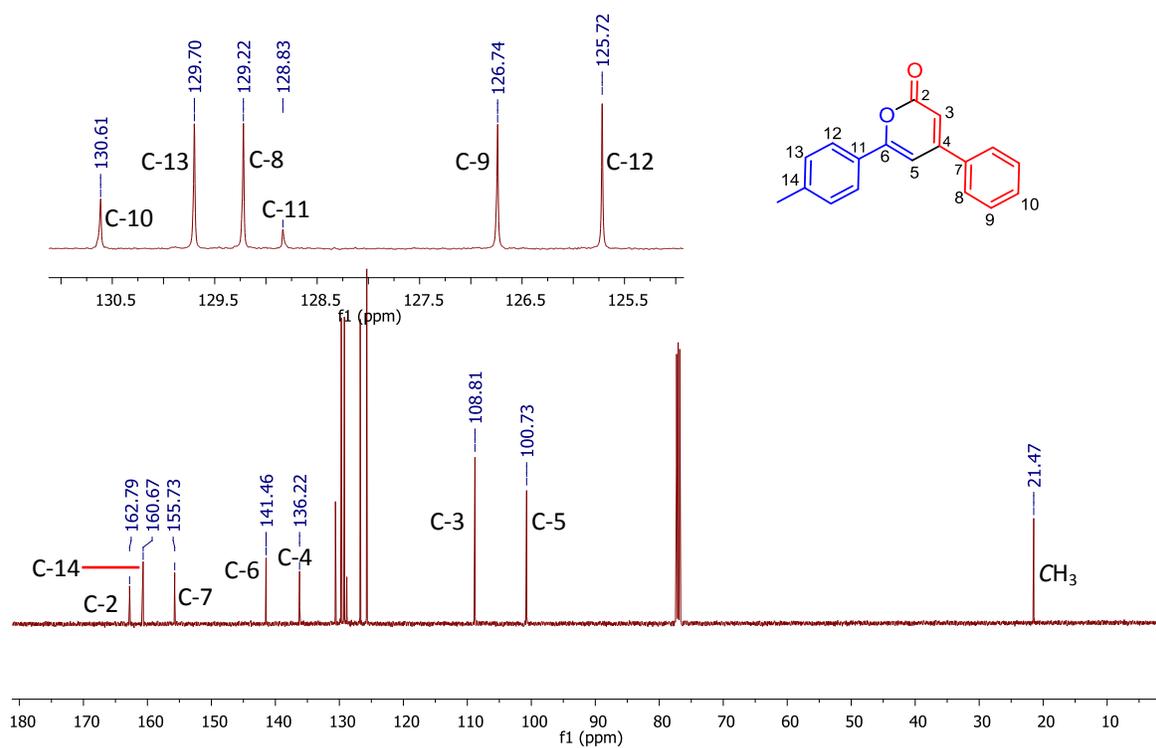
APÉNDICE DE ESPECTROS



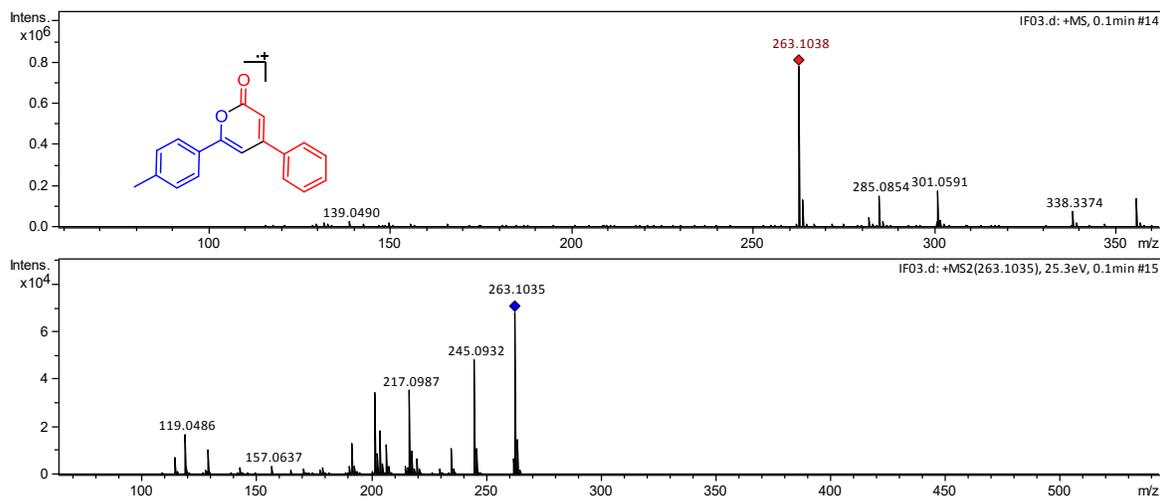
Espectro 323. IR (KBr) de 60g.



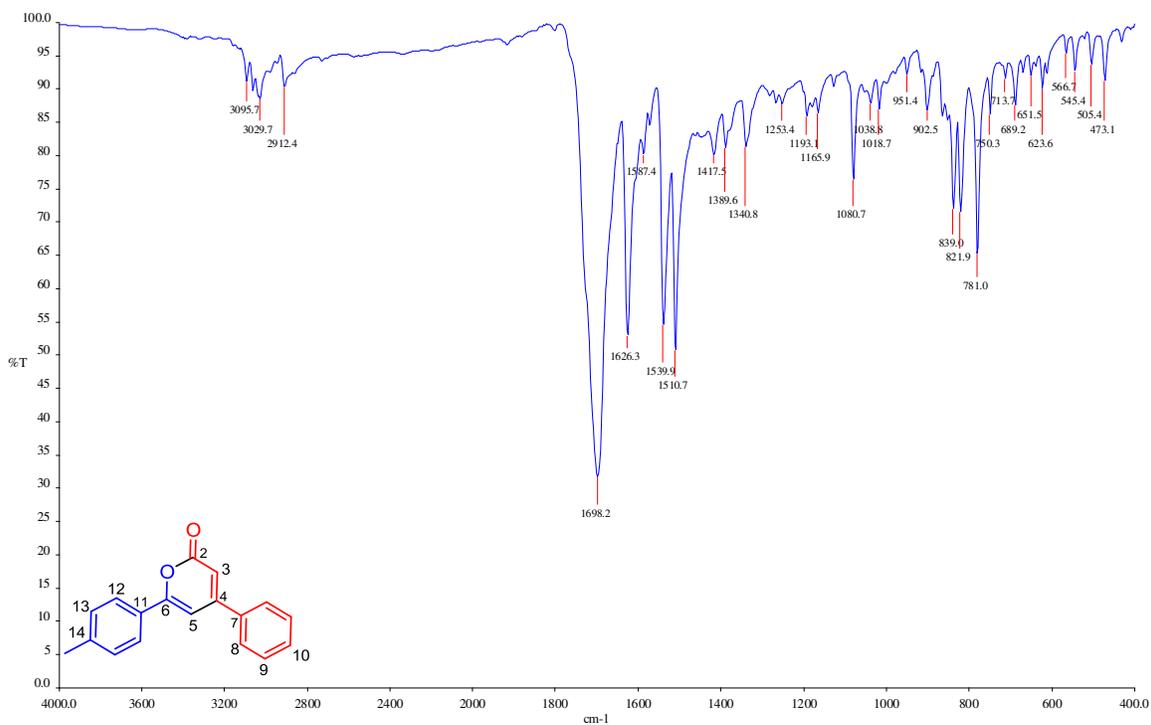
Espectro 324. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60h.



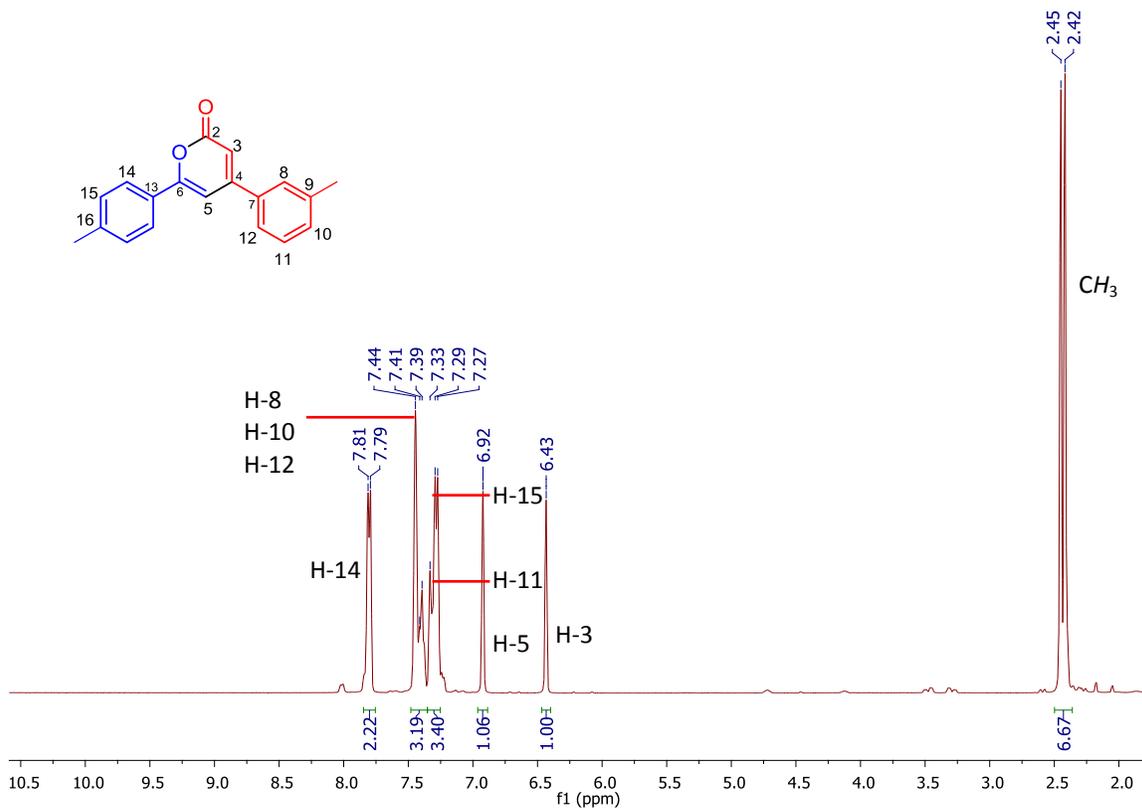
Espectro 325. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60h.



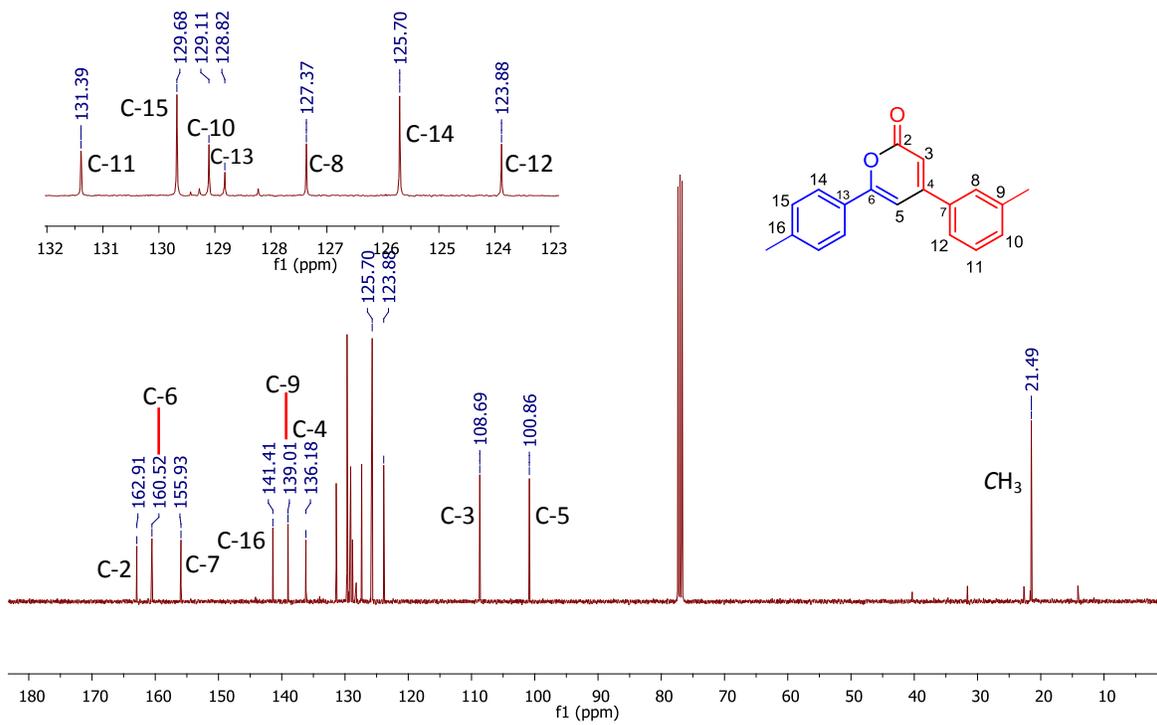
Espectro 326. EMAR (IES) de 60h.



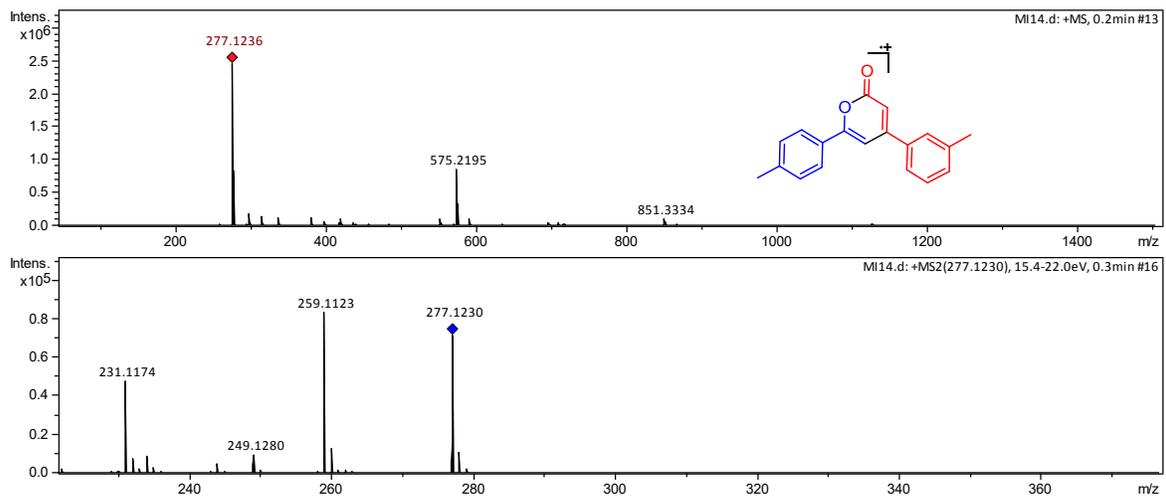
**Espectro 327. IR (KBr) de 60h.**



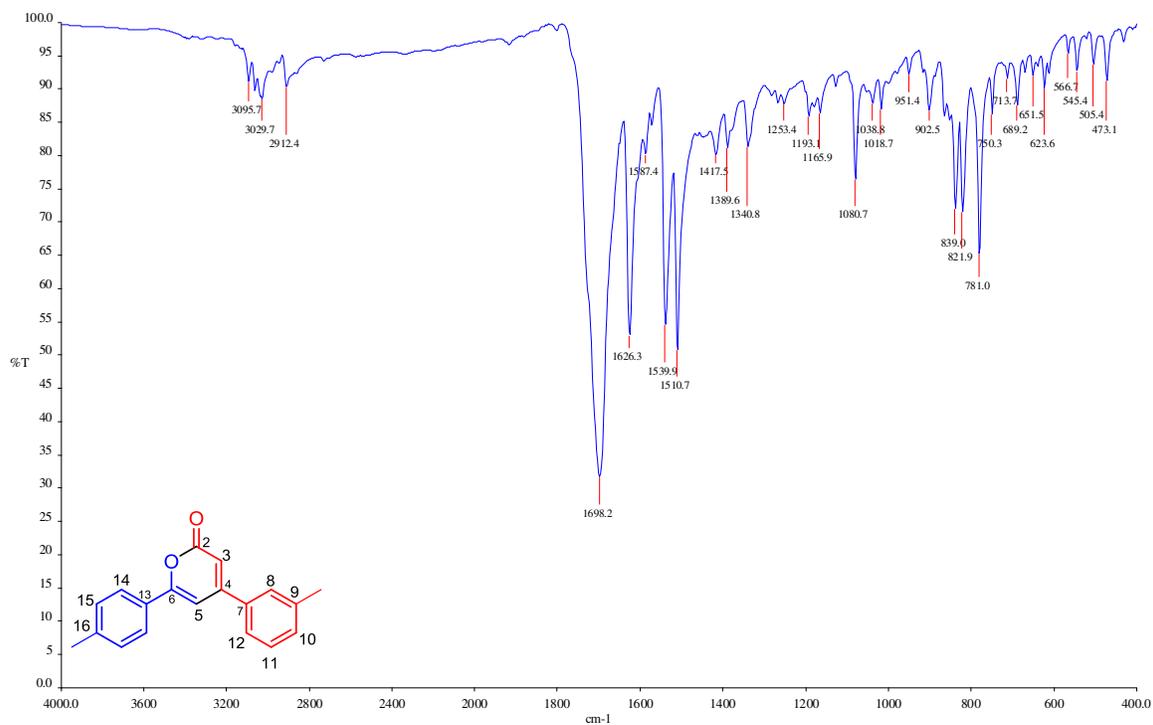
**Espectro 328. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60i.**



Espectro 329. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 60i.



Espectro 330. EMAR (IES) de 60i.



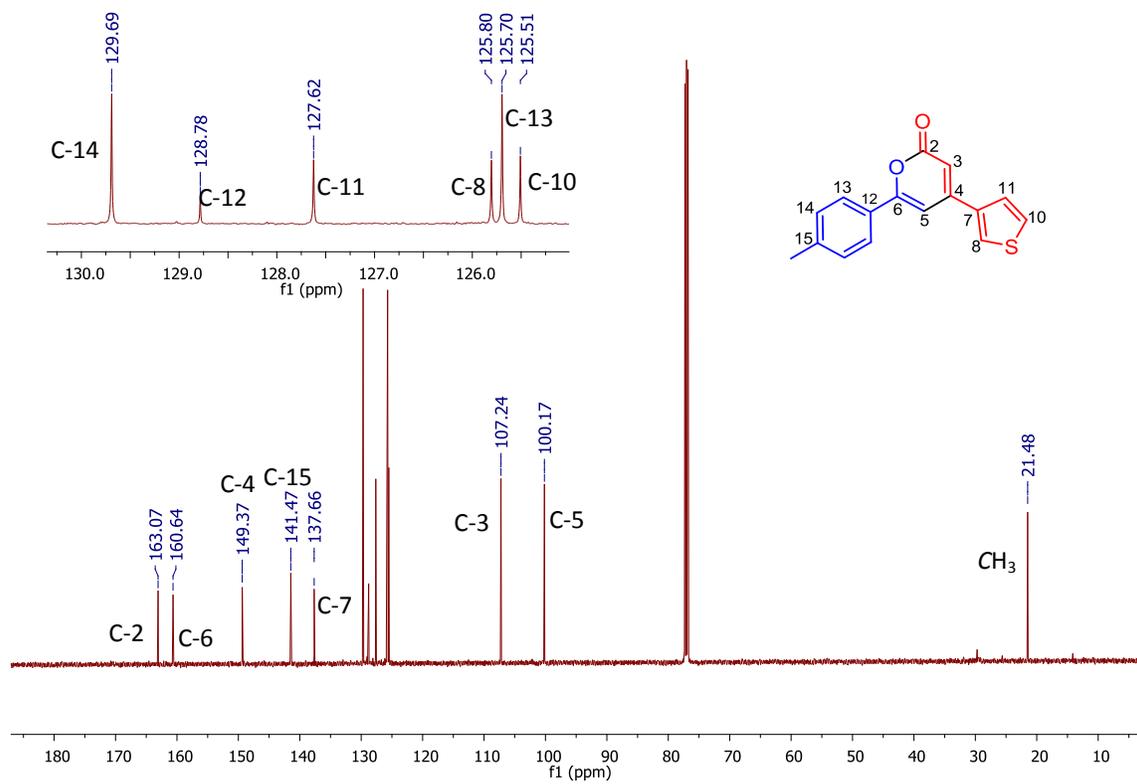
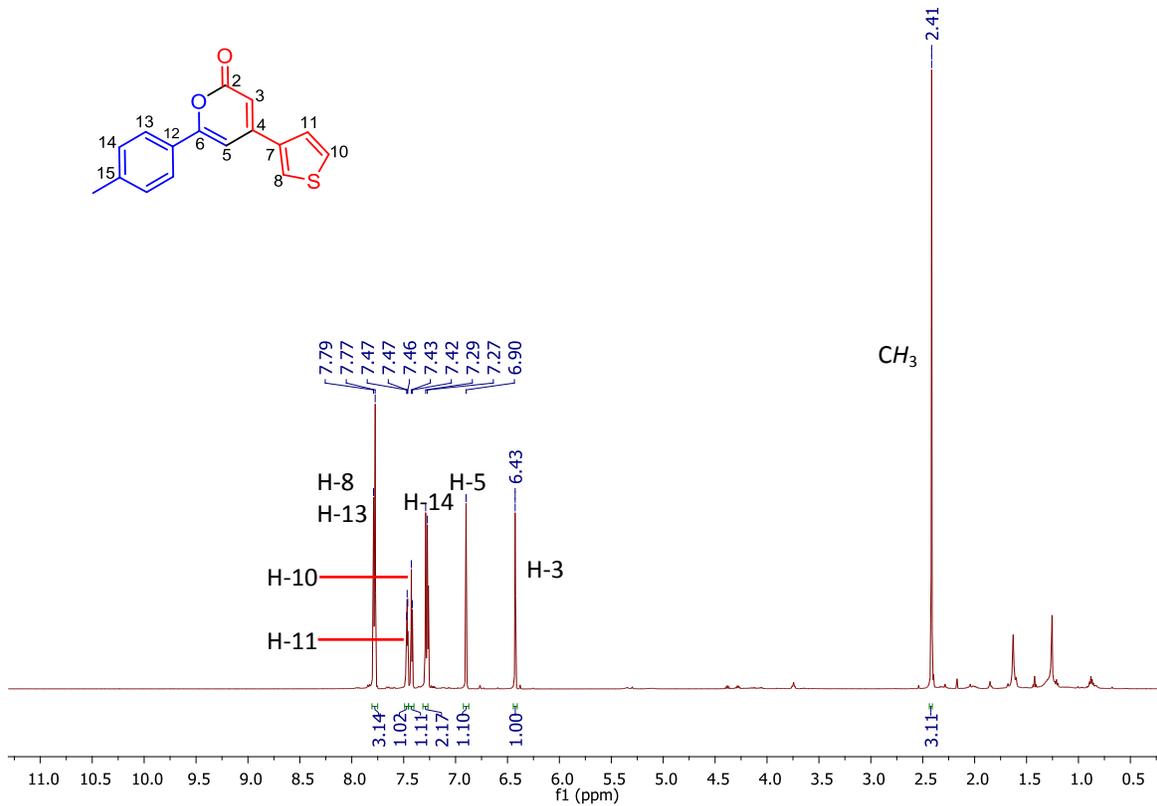
**Espectro 331. IR (KBr) de 60i.**

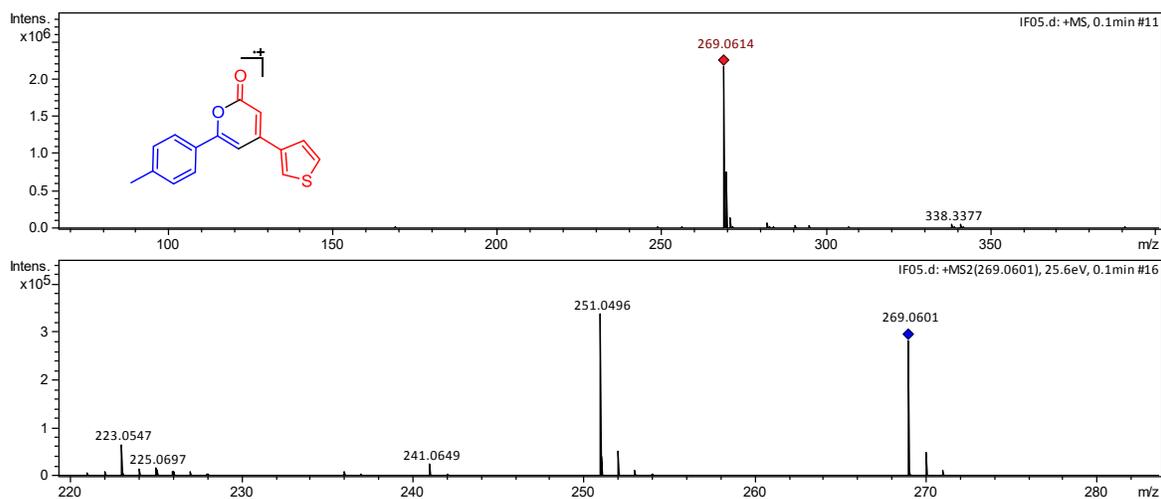


**Figura 33. Diagrama ORTEP de 60i.**

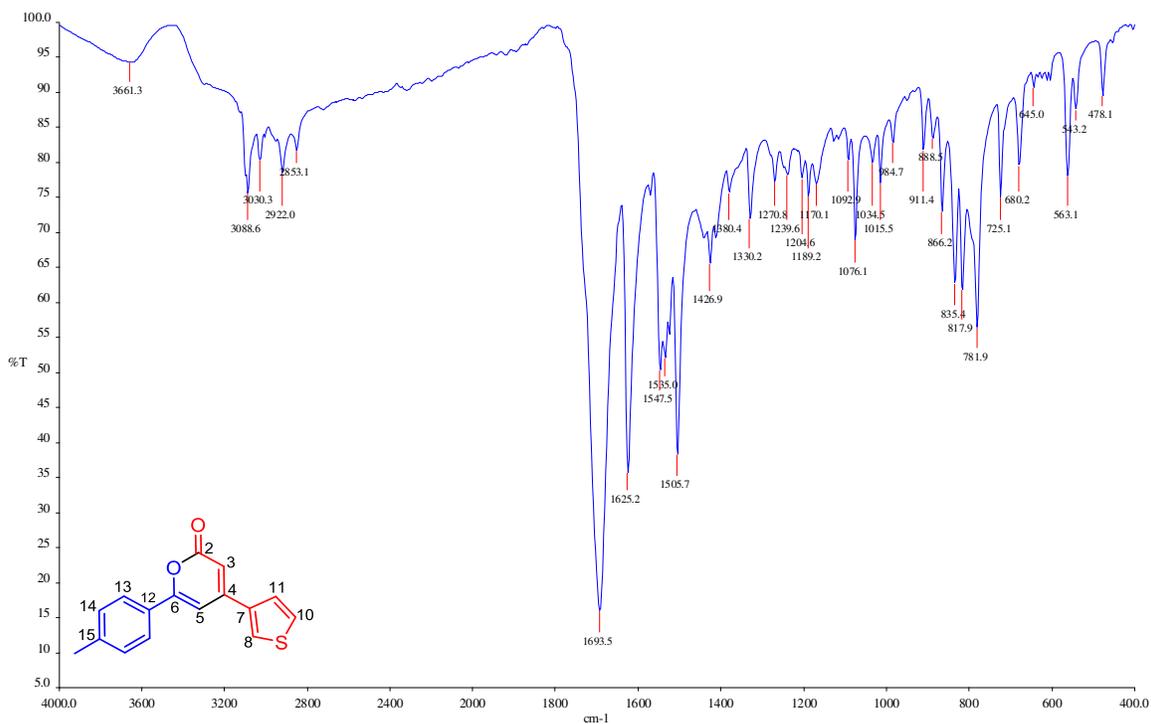
**Tabla 27.** Crystal data and structure refinement for **60i**.

Identification code	<b>60i</b>	
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	276.32	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 12.2513(12) Å	α = 90°.
	b = 14.5140(10) Å	β = 109.586(14)°.
	c = 8.5125(12) Å	γ = 90°.
Volume	1426.1(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.287 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.082 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	584	
Crystal size	0.540 x 0.330 x 0.160 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.530 to 29.481°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -20 ≤ k ≤ 17, -10 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	12145	
Independent reflections	3495 [R(int) = 0.0441]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3495 / 0 / 192	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.014	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0599, wR2 = 0.1386	
R indices (all data)	R1 = 0.1041, wR2 = 0.1637	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.297 and -0.228 e.Å <sup>-3</sup>	

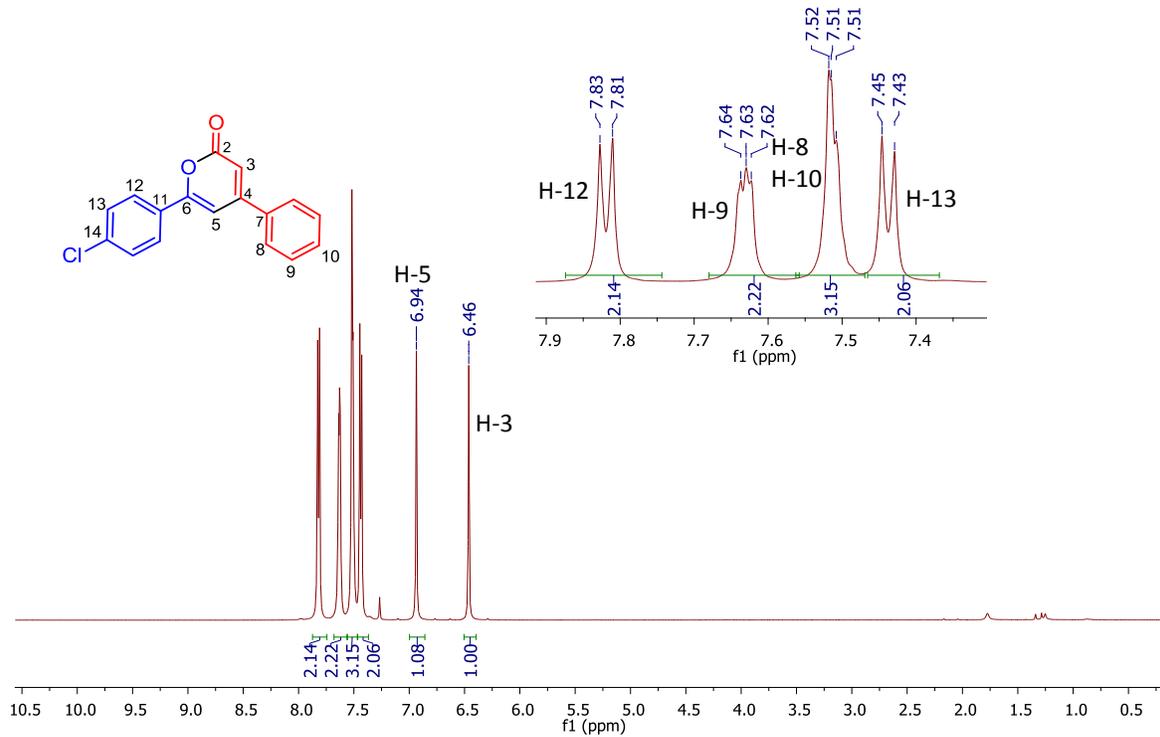




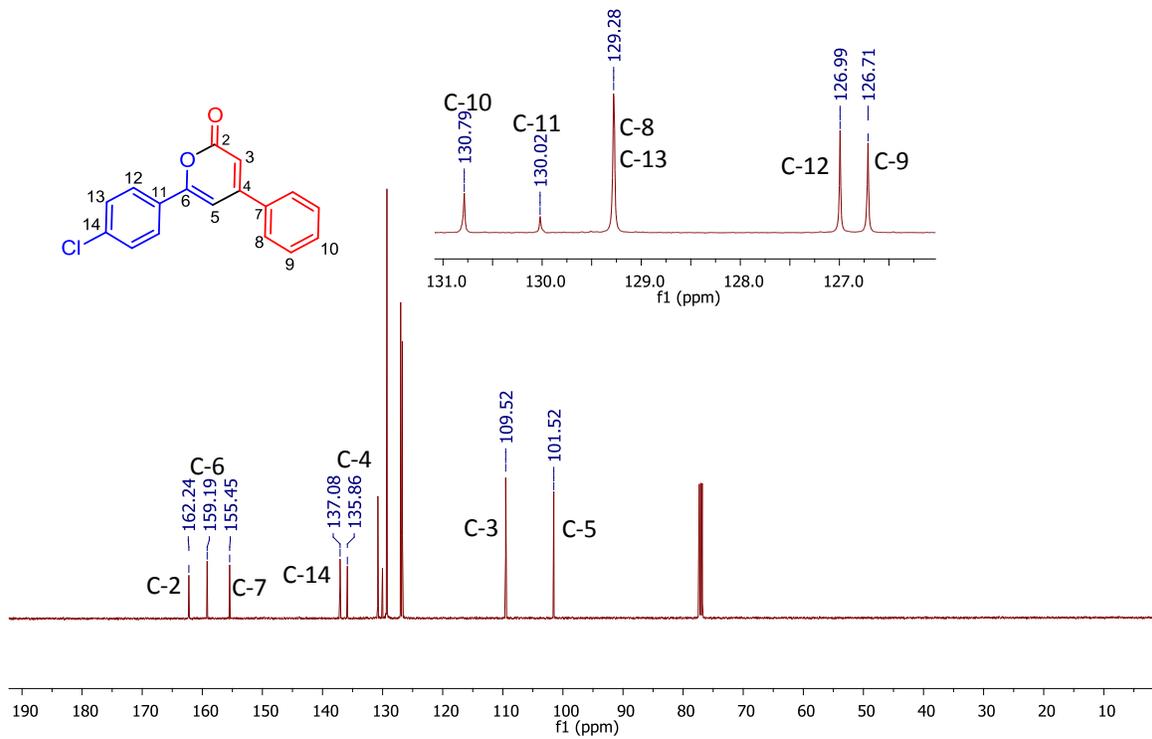
**Espectro 334. EMAR (IES) de 60j.**



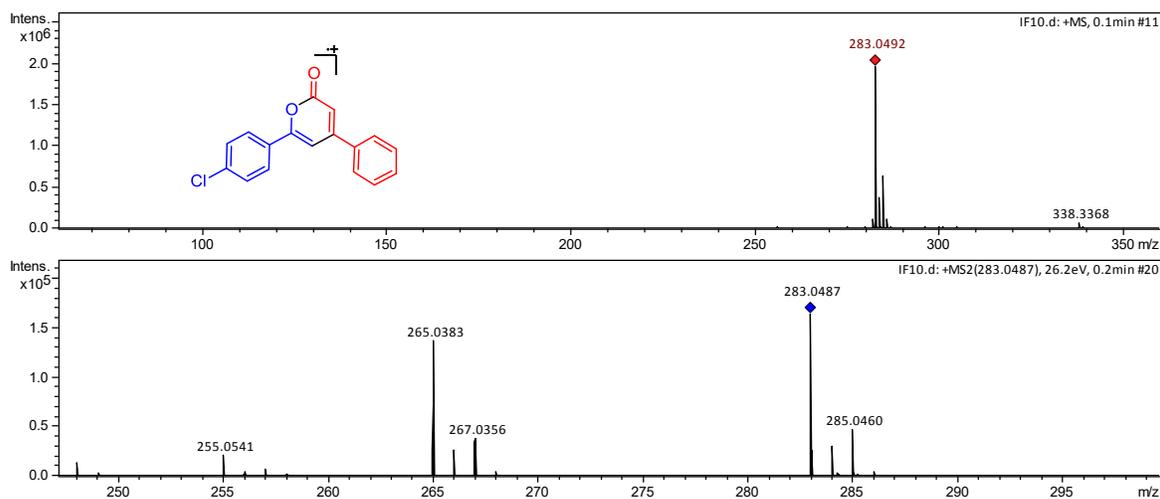
**Espectro 335. IR (KBr) de 60j.**



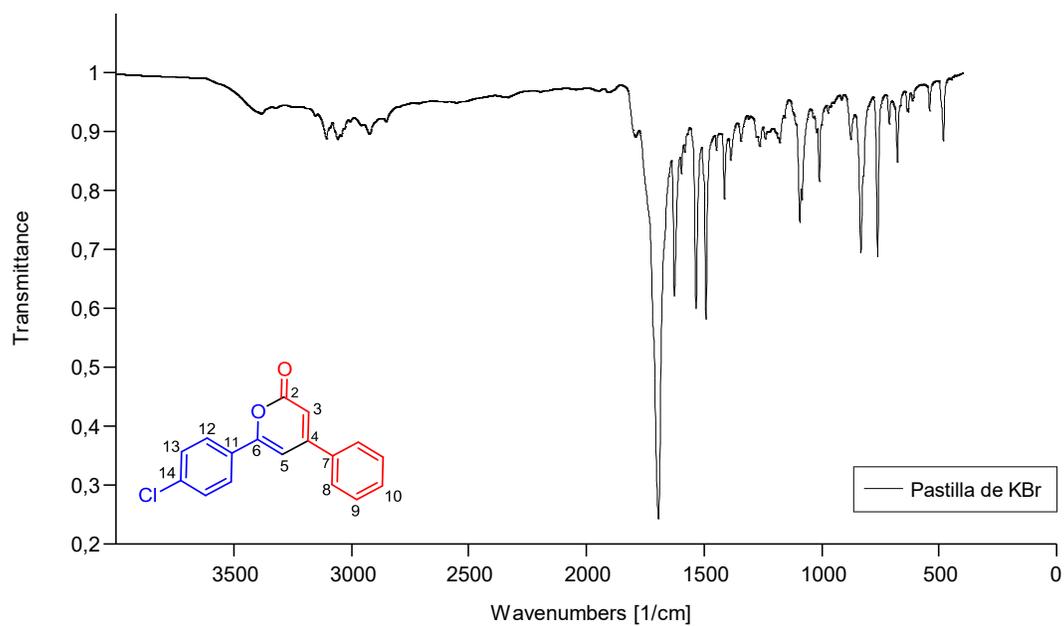
**Espectro 336. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60k.**



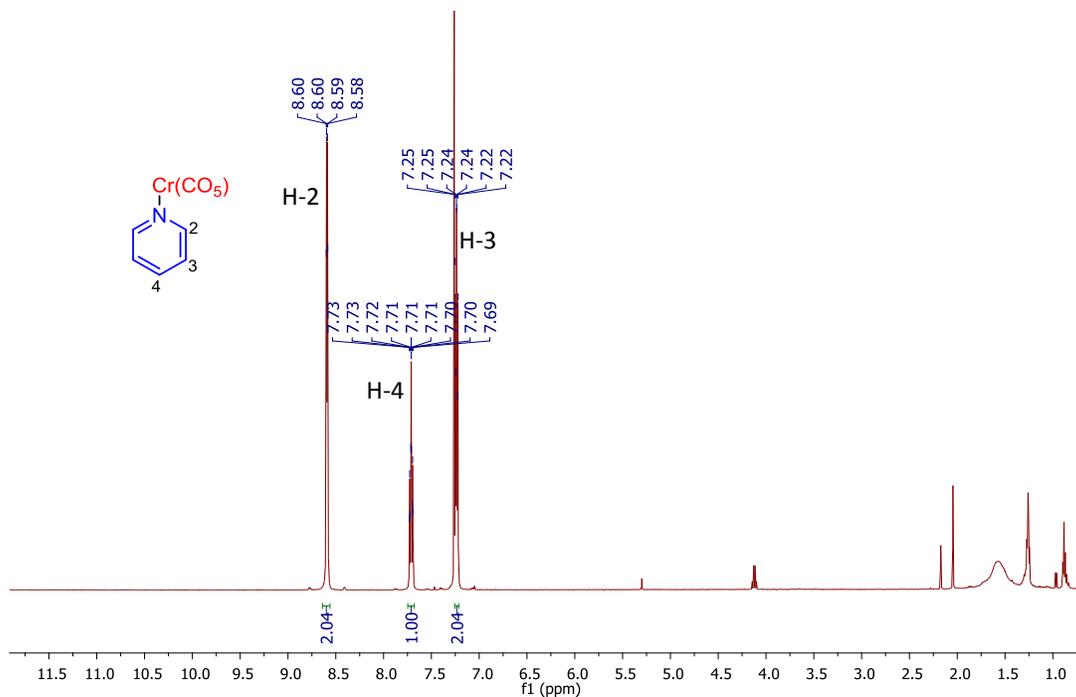
**Espectro 337. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 60k.**



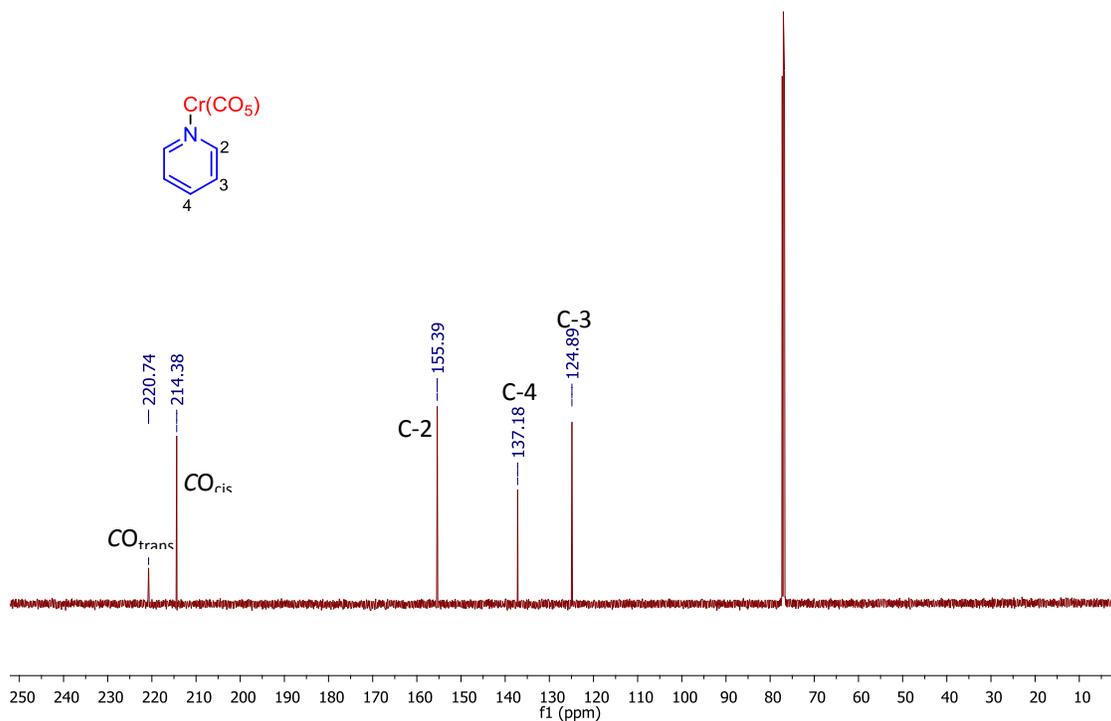
**Espectro 338. EMAR (IES) de 60k.**



**Espectro 339. IR (KBr) de 60k.**



Espectro 340. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 61a.



Espectro 341. RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 61a.

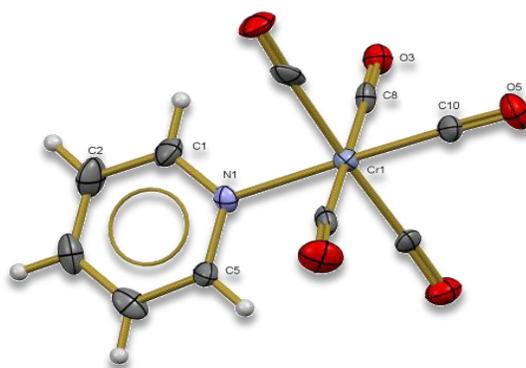
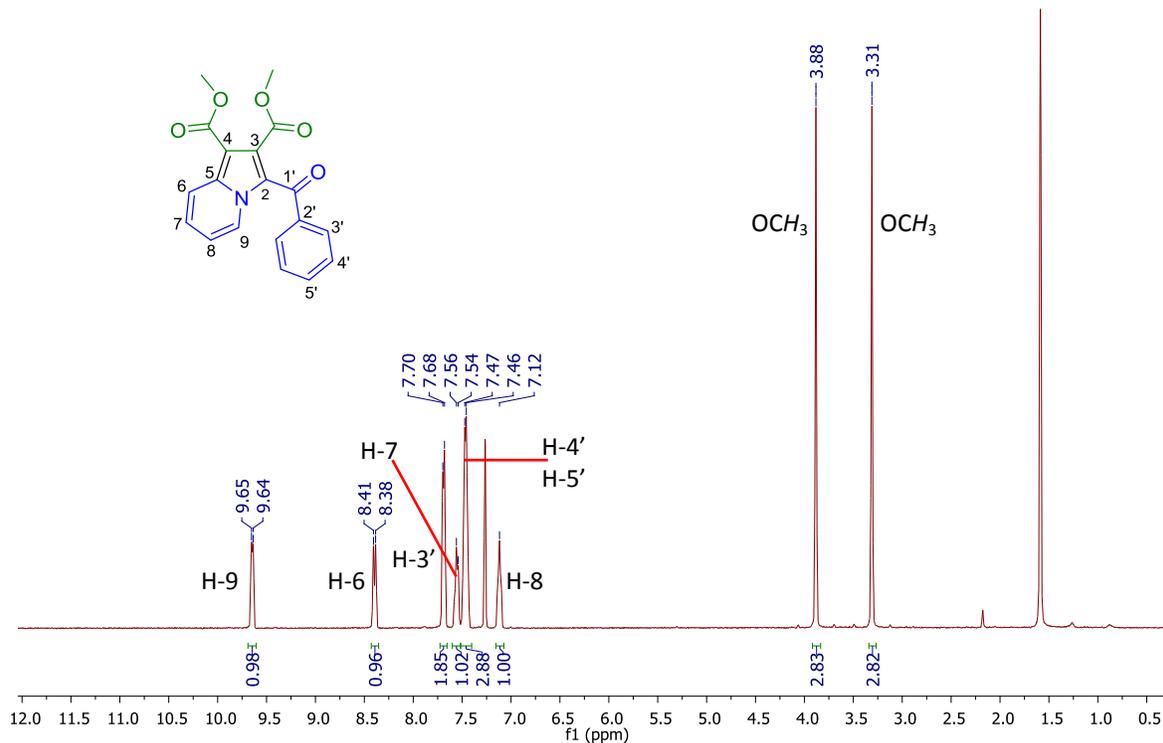
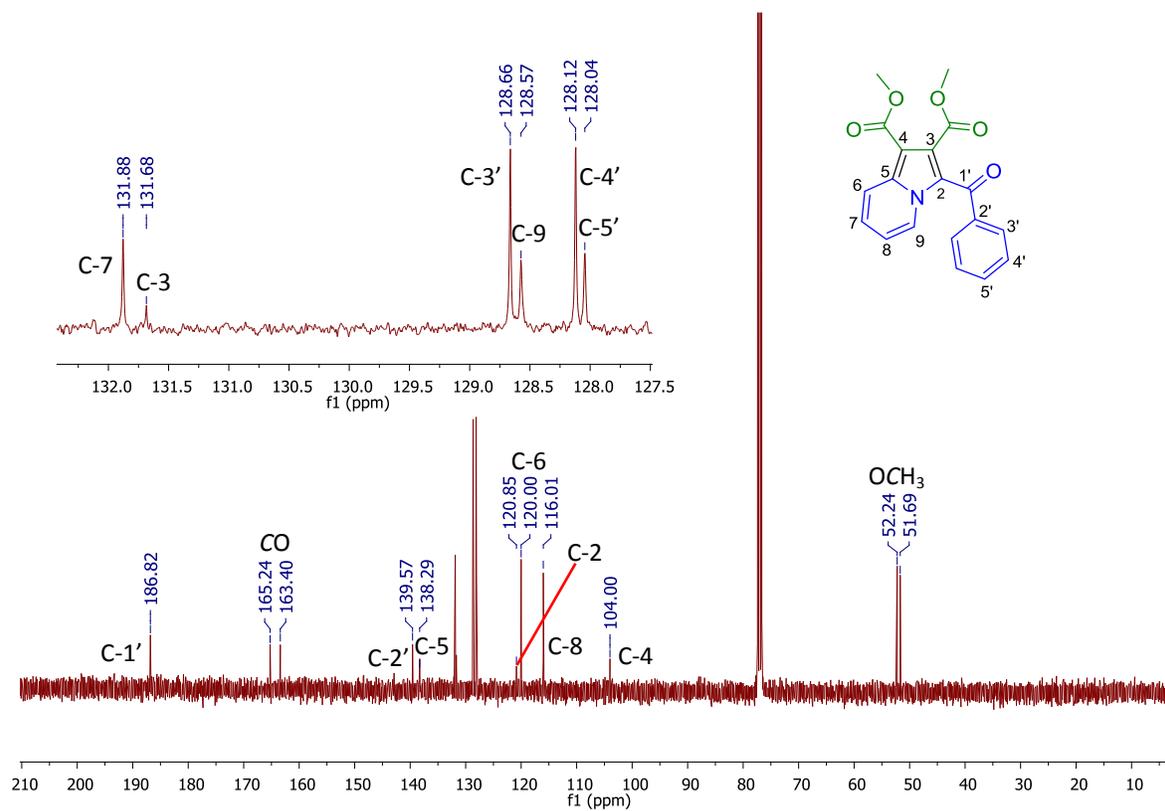


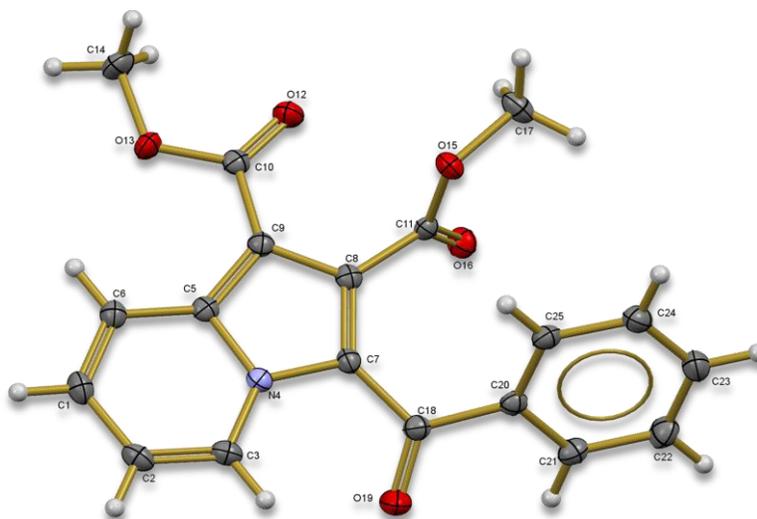
Figura 34. Diagrama ORTEP de 61a.



Espectro 342. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 63.



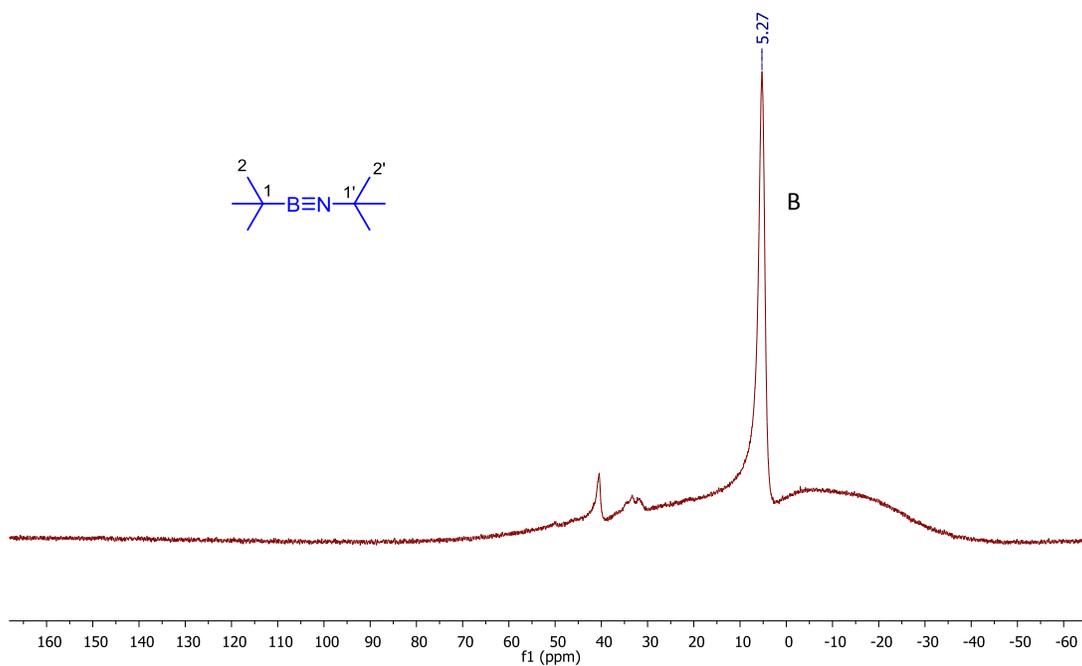
**Espectro 343.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **63**.



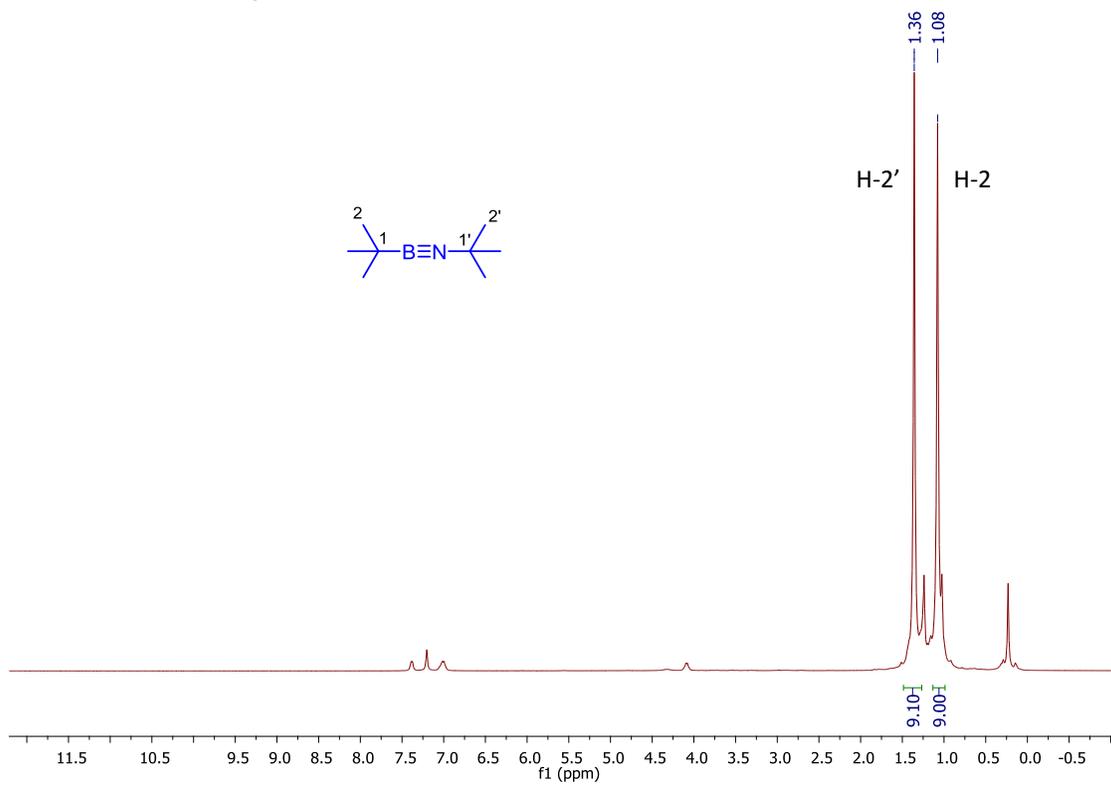
**Figura 35.** Diagrama ORTEP de **63**.

**Tabla 28.** Crystal data and structure refinement for **63**.

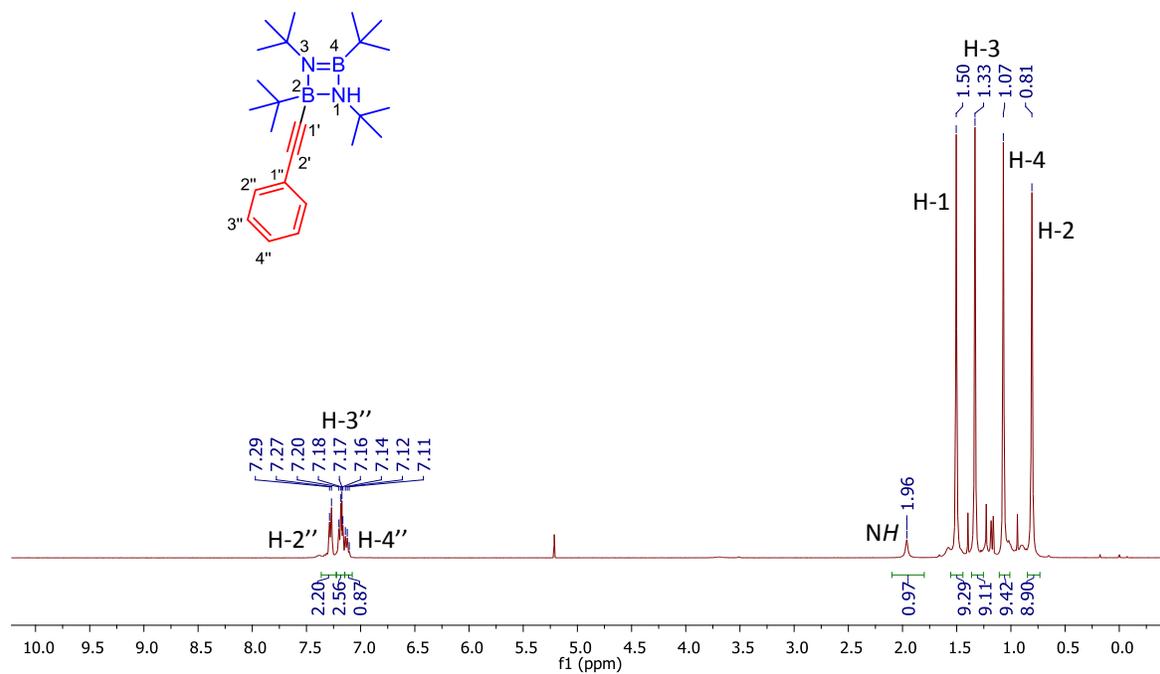
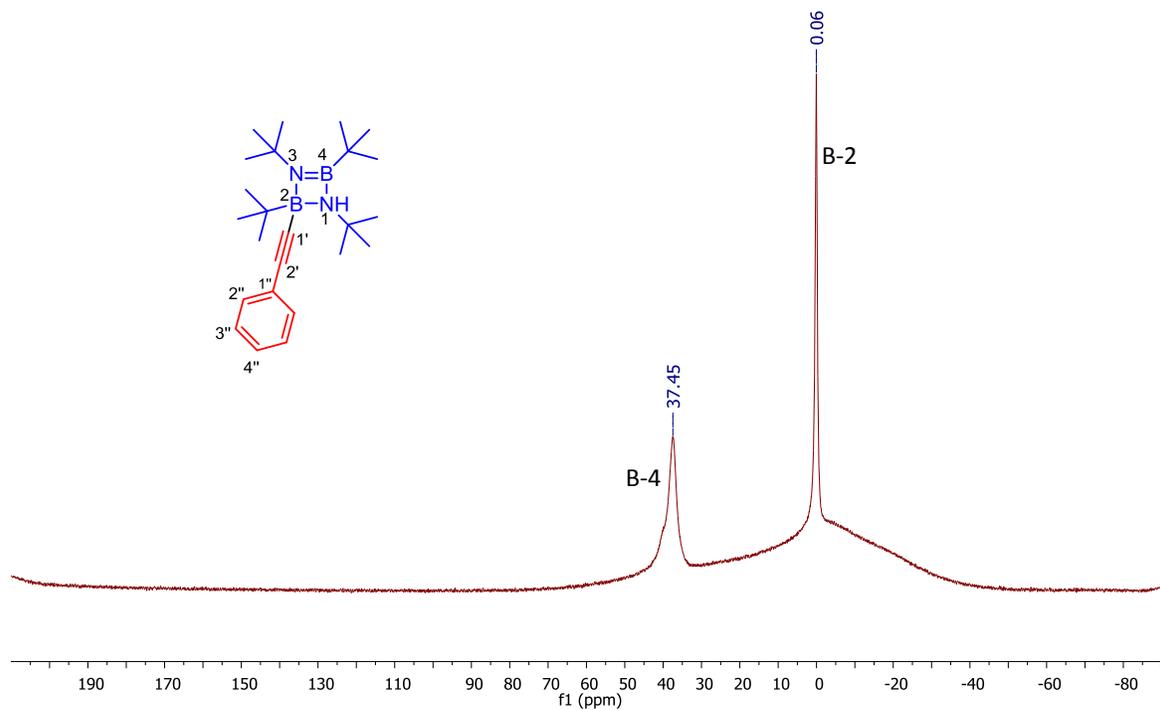
Identification code	<b>63</b>	
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	
Formula weight	337.32	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 8.4596(4) Å	α = 90°.
	b = 23.9842(10) Å	β = 99.058(4)°.
	c = 7.7325(4) Å	γ = 90°.
Volume	1549.33(13) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.446 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.106 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	704	
Crystal size	0.590 x 0.460 x 0.310 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.426 to 29.429°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 8, -30 ≤ k ≤ 32, -10 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	10541	
Independent reflections	3730 [R(int) = 0.0242]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3730 / 0 / 229	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.038	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0892	
R indices (all data)	R1 = 0.0510, wR2 = 0.0970	
Extinction coefficient	0.0260(18)	
Largest diff. peak and hole	0.311 and -0.202 e.Å <sup>-3</sup>	

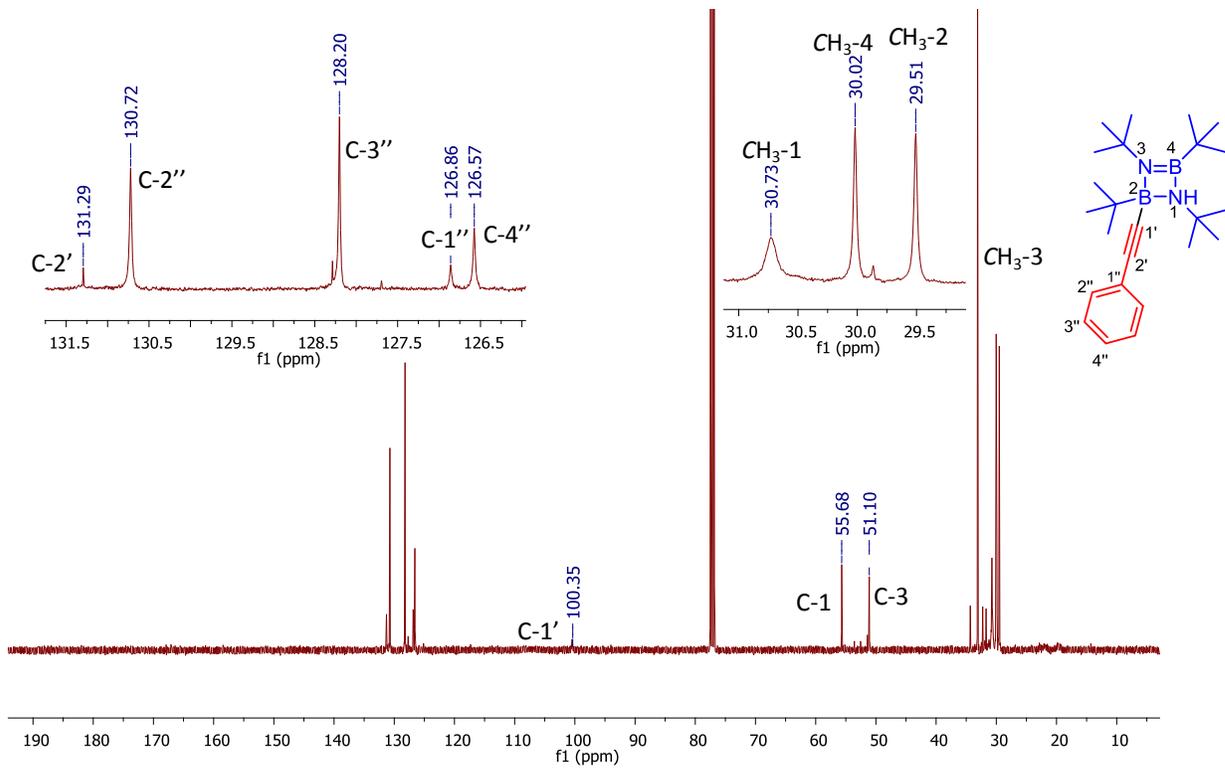


**Espectro 344.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **74**.

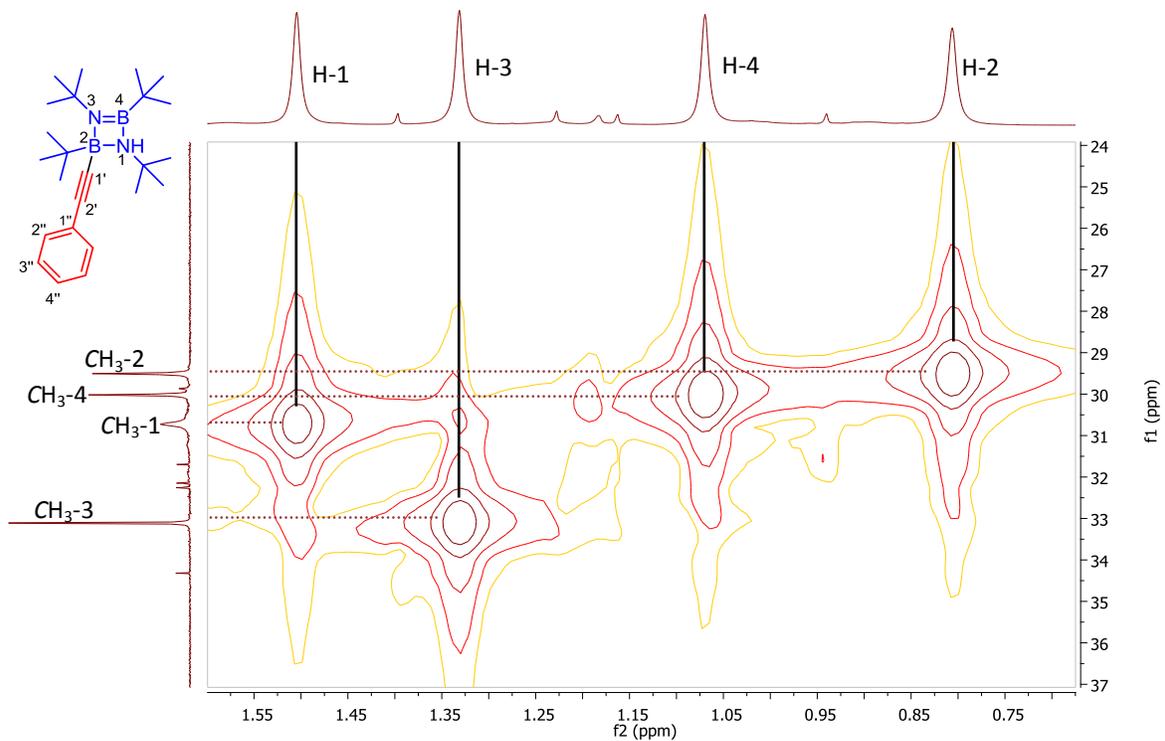


**Espectro 345.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **74**.

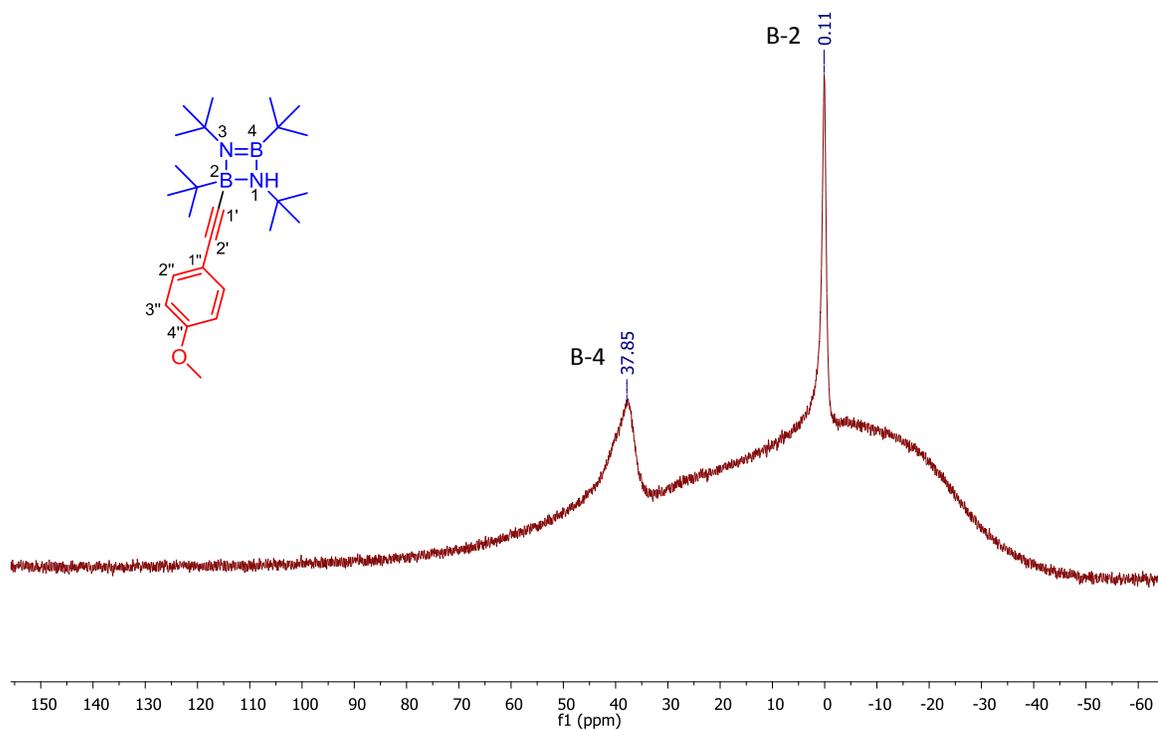




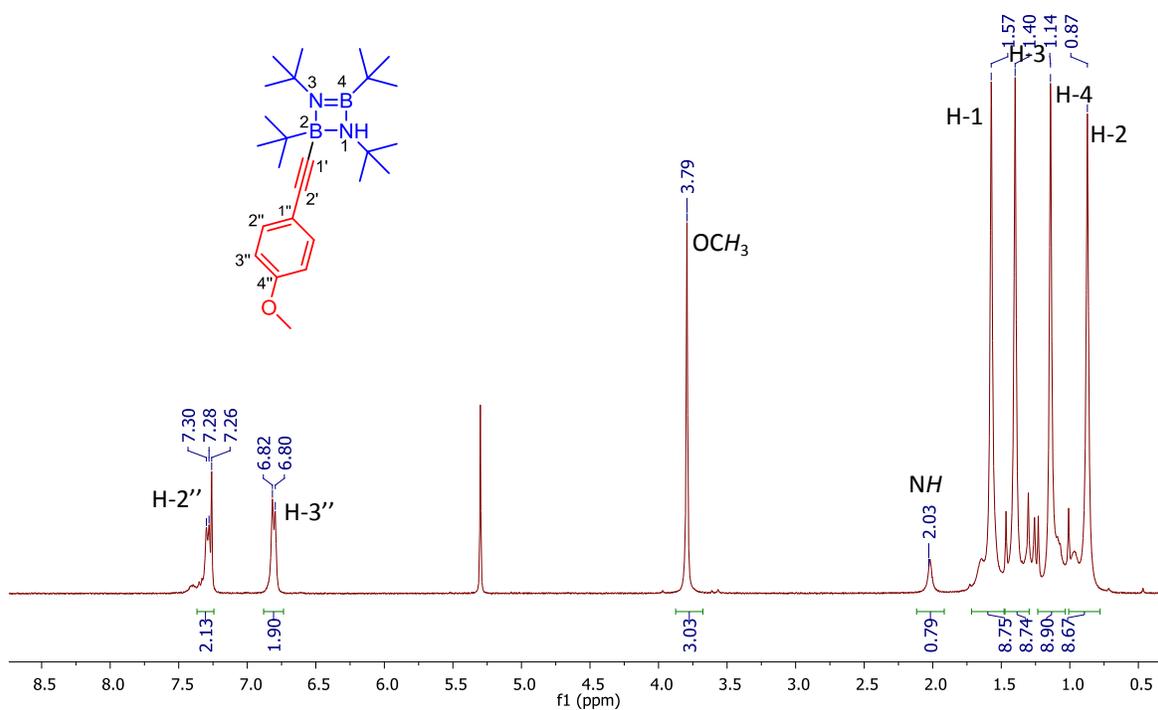
**Espectro 348.** RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **89a**.



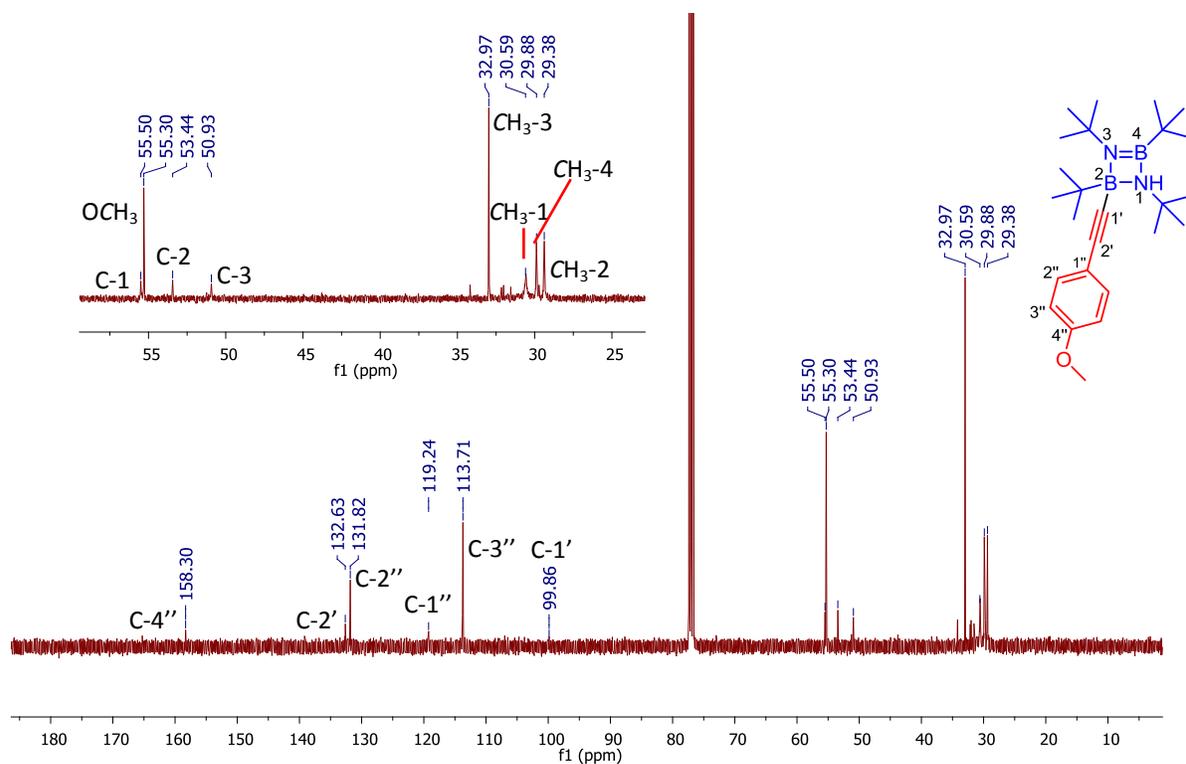
**Espectro 349.** HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **89a**.



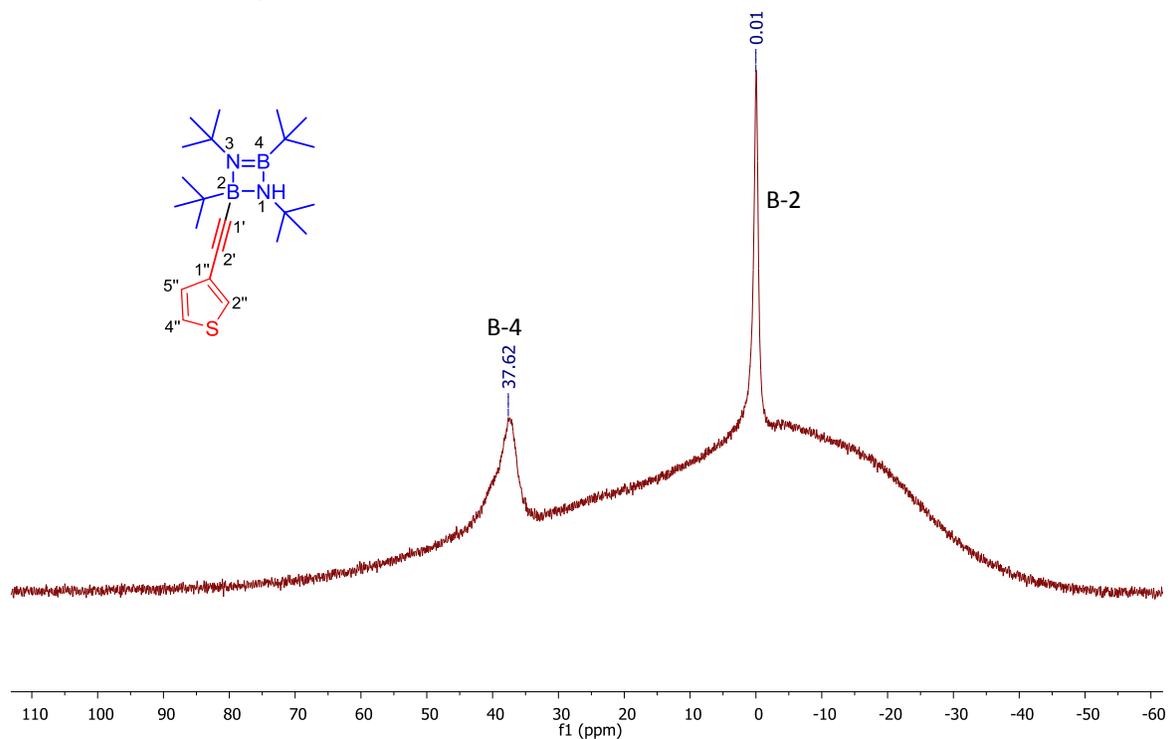
Espectro 350. RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89b**.



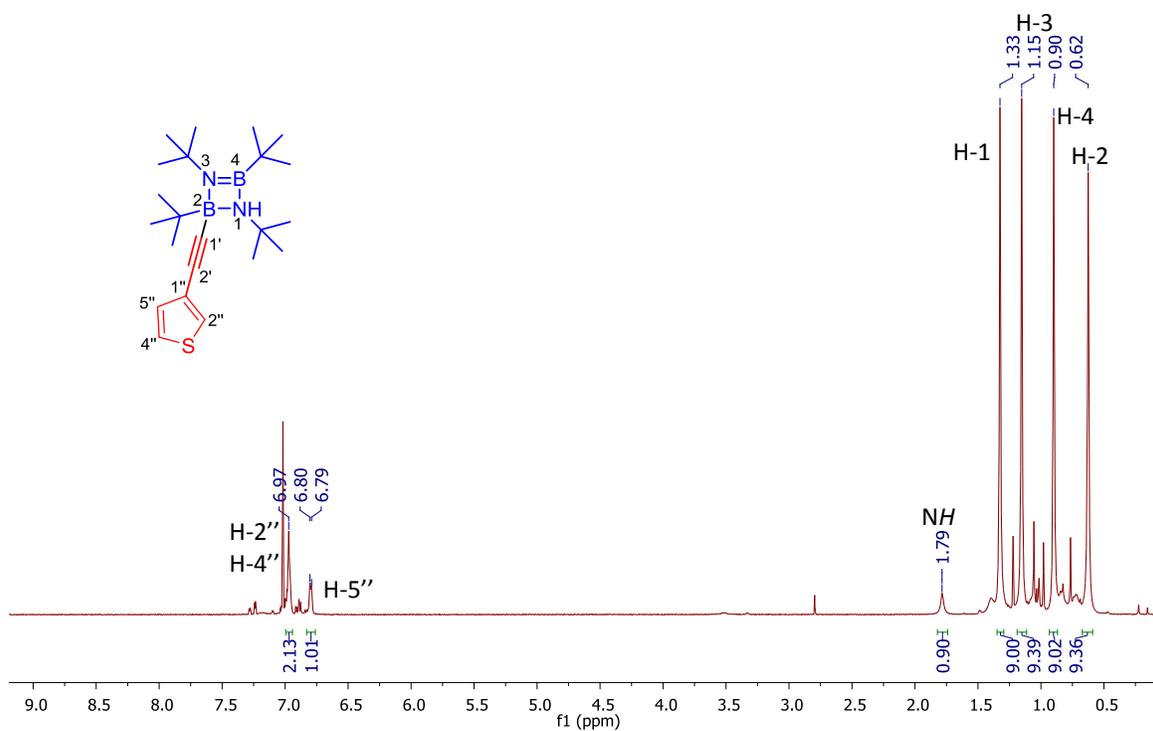
Espectro 351. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89b**.



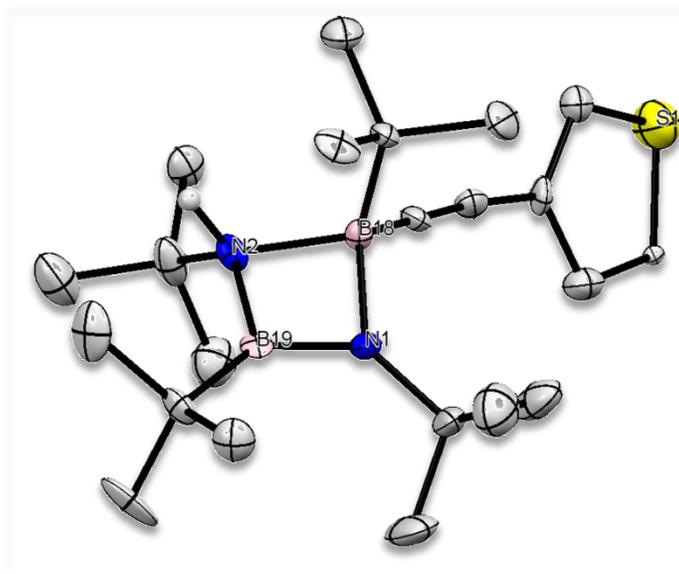
Espectro 352. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 89b.



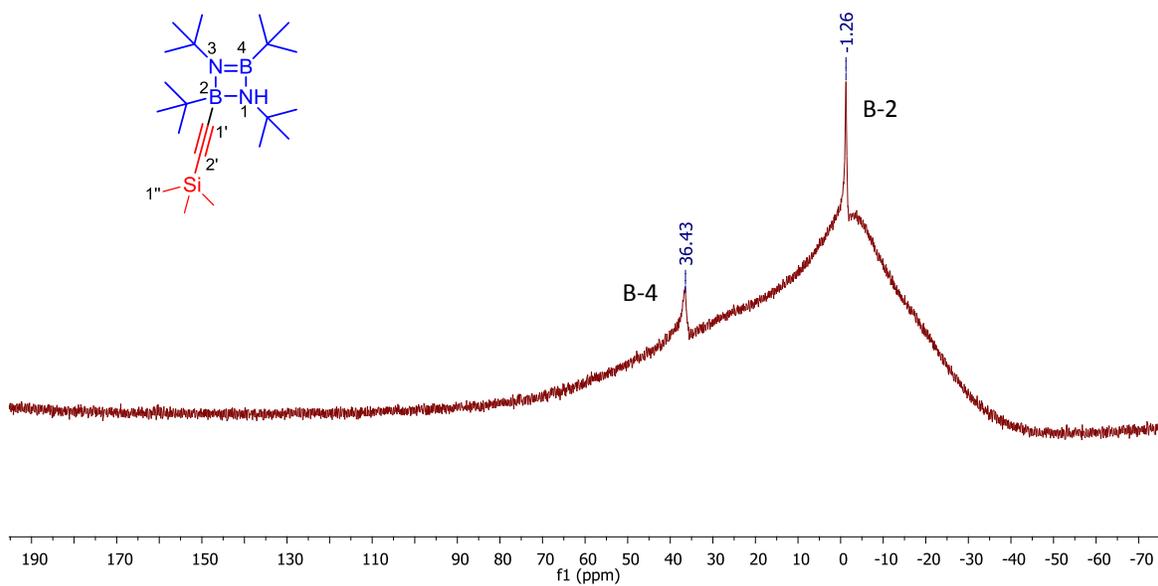
Espectro 353. RMN de <sup>11</sup>B (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 89c.



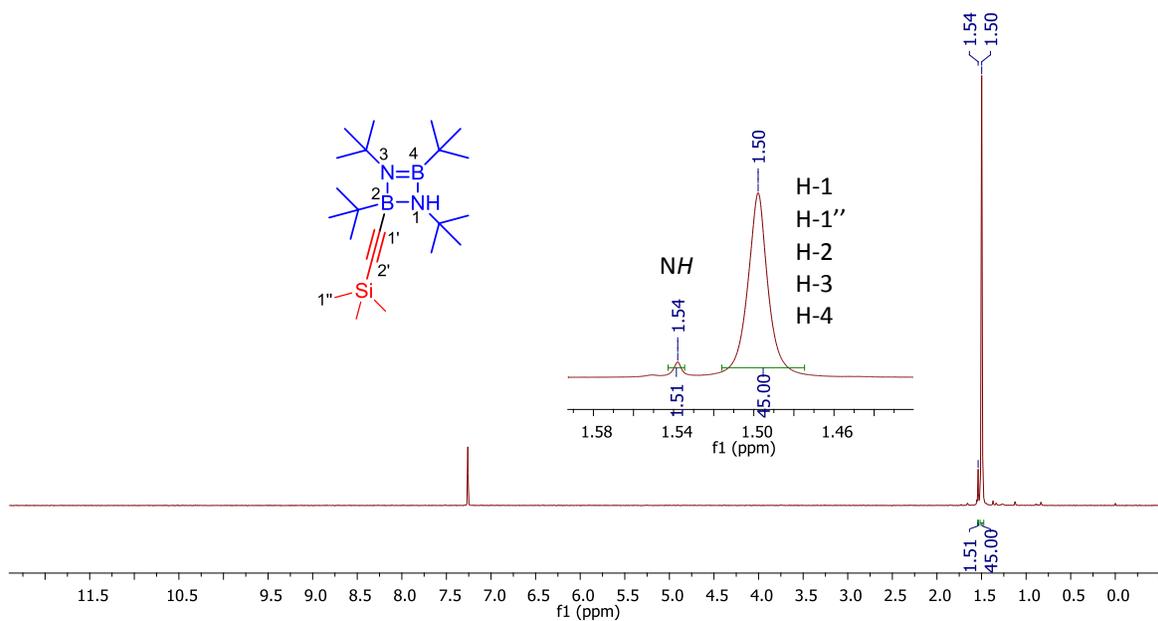
**Espectro 354.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89c**.



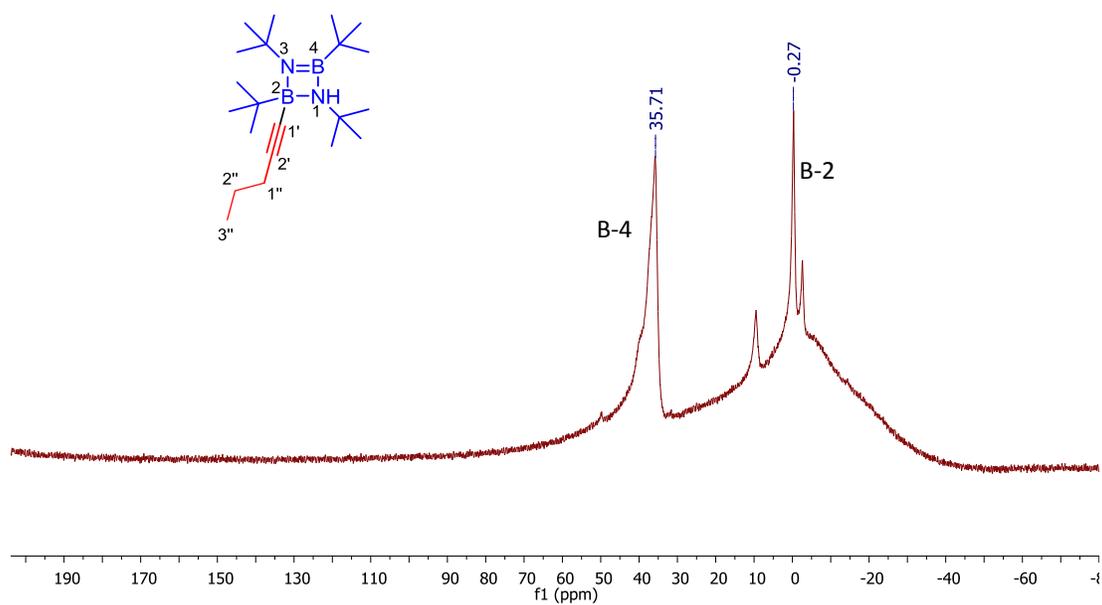
**Figura 36.** Diagrama ORTEP de **89c**.



Espectro 355. RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89d**.



Espectro 356. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89d**.



**Espectro 357.** RMN de  $^{11}\text{B}$  (128MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89e**.



