

SÍNTESIS DE 2-CARBOXIETIL-*N*-ACIL PIRROLES A PARTIR DE ADUCTOS DE  
UGI MEDIANTE UN PROCESO DE CICLACIÓN/OXIDACIÓN

NATHALIA ISABEL DELGADO BETANCOURTH

Universidad de Nariño  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Programa Académico de Química  
San Juan de Pasto  
2018

SÍNTESIS DE 2-CARBOXIETIL-*N*-ACIL PIRROLES A PARTIR DE ADUCTOS DE  
UGI MEDIANTE UN PROCESO DE CICLACIÓN/OXIDACIÓN

NATHALIA ISABEL DELGADO BETANCOURTH

Trabajo de grado presentado como requisito parcial  
para optar el título de Químico

Director

Luis Ángel Polindara García  
Doctor en Ciencias Químicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

Co-director

Cesar Augusto Mujica Martínez  
Doctor en Ciencias Naturales  
Universidad de Nariño

Universidad de Nariño  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Programa Académico de Química  
San Juan de Pasto  
2018

Las ideas y conclusiones aportadas en el presente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva de los autores.

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

Nota de Aceptación:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Luis Ángel Polindara Garcia  
Director

Cesar Augusto Mujica Martinez  
Co-Director

Silvia Cruz Sánchez  
Jurado

Lynay Santacruz  
Jurado

San Juan de Pasto, 28 de Mayo de 2018

## ***DEDICATORIA***

A Dios por todas las bendiciones recibidas, la fuerza necesaria para atravesar cada obstáculo y por permitir la finalización de éste ciclo de vida y el pronto comienzo de otro.

A mi madre, Carmen Elena Delgado por ser mi polo a tierra, mi más grande apoyo, mi orgullo constante y el motor para seguir adelante

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director de tesis, Dr. Luis Ángel Polindara García por permitirme desarrollar éste proyecto en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme su confianza y apoyo en el desarrollo de mi proceso de investigación y por sus sustanciales aportes a la escritura del documento final.

A mi Co-Director, Dr. Cesar Mujica Martinez por sus valiosos consejos durante la ejecución del proyecto, por la constante guía durante éste proceso de principio a fin y por el enorme apoyo en la escritura del proyecto y del trabajo final.

A mis Jurados, Dra. Silvia Cruz Sánchez y Dra. Lynay Santacruz por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y las sugerencias realizadas al informe, que conllevaron a una sustancial mejora del documento.

A mis profesores, Dra. Silvia Cruz Sanchez, Dra. Lynay Santacruz y Dr. Henry Insuaty por brindarme las bases necesarias en sus cursos de Química Orgánica que me permitieron preferir ésta rama para incursionar mi trabajo investigativo.

A mis profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño por todas sus enseñanzas y por ser parte de mi proceso formativo.

A mis compañeros de carrera especialmente a Enrique Paredes, Jennifer Muñoz, Andre Samper, Estefanía Carrera, Oscar Coral por su compañía y guía durante mi carrera.

A mis compañeros del laboratorio 2-3 del Instituto de Química, especialmente a Gema y Andrés por su apoyo de principio a fin.

Al apoyo financiero de DGAPA-UNAM (PAPIIT = IA200817) que permitió el desarrollo de éste trabajo bajo la dirección del Dr. Luis Ángel Polindara García en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y a los técnicos académicos que permitieron que todo esto sea posible: B. Quiróz, Ma. Paz Orta, R. Patiño, E. Huerta, H. García-Rios, Ma. C. García, L. Velasco, F. Pérez Florez.

## RESUMEN

La reacción multicomponentes de Ugi ha cobrado gran relevancia debido a la simplicidad operacional, alta economía atómica, posibilidad de síntesis de compuestos altamente funcionalizados y el creciente número de moléculas con actividad biológica que han sido sintetizadas desde precursores de fácil acceso. Además, los procesos de post-transformación son una herramienta sintética poderosa para lograr una amplia variedad de productos heterocíclicos y poliheterocíclicos con potencial aplicación, principalmente en química médica e industrial. En particular, es posible obtener sistemas heterocíclicos de 5 miembros, entre los cuales, se resalta el núcleo heterocíclico pirrol, que hace parte de un gran número de compuestos con actividad farmacológica, así como de biomoléculas que incluyen la hemoglobina, clorofila, vitamina B12, entre otras.

En el siguiente trabajo se presenta el desarrollo de una nueva metodología sintética para la obtención de 2-carboxietil-*N*-acil pirroles **119a-f** a partir de una reacción de multicomponentes de Ugi. El aducto de Ugi de tipo propargílico **117a-f** es ciclado mediante  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  para dar lugar a la molécula de tipo 2,5-dihidropirrol **118a-f** mediante un proceso de ciclación 5-*endo-dig*, el cual, posteriormente es sometido a un proceso de oxidación libre de metales mediado por DDQ (Esquema 19). La reproducibilidad y versatilidad de la metodología propuesta se refleja en la obtención pirroles sustituidos (**119b-f**) con grupos aromáticos, poliaromáticos y alifáticos de cadena corta y larga que solo requieren modificar uno de los reactivos de partida. La simplicidad operacional y diversidad estructural de los pirroles resultantes hacen interesante esta metodología tanto para la construcción de bibliotecas moleculares, como para la búsqueda de diversas propiedades biológicas, y para su uso como bloques de construcción en la síntesis de moléculas más complejas.

Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR y MS.

**PALABRAS CLAVE:** Reacción de Ugi (U-4CR), ciclación 5-*endo-dig*, 2,5-dihidropirrol, aromatización.

## ABSTRACT

The Ugi multicomponent reaction has gained relevance in the synthesis of highly functionalized compounds with biological activity due to remarkable characteristics such as high atomic economy, simple reaction conditions as well as the use of easily accessible precursors. In addition, the post-transformation processes are a powerful synthetic tool to achieve a wide variety of heterocyclic and poly-heterocyclic compounds with potential application in the pharmaceutical industry, for example, the 5-membered heterocyclic systems. In connection, the pyrrole nucleus constitutes an important motif present in diverse natural products with pharmacological activity, as well as biomolecules such as hemoglobin, chlorophyll, vitamin B12, among others.

In the present work, the development of a new synthetic methodology for obtaining 2-carboxyethyl-*N*-acyl pyrroles **119a-f** from Ugi adducts is reported. In this case, the propargyl type-Ugi adduct **117a-f** was cyclized by Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to give rise to the 2,5-dihydropyrrole type molecule **118a-f** by a 5-*endo-dig* cycloisomerization process, which is subsequently subjected to a metal-free oxidation process mediated by DDQ (Scheme 19). The reproducibility and versatility of the proposed methodology is reflected in the synthesis of substituted pyrroles (**119b-f**) with aromatic, polyaromatic and aliphatic groups. The operational simplicity and structural diversity of the resulting pyrroles make this methodology interesting both for the construction of molecular libraries and for their use as building blocks in the synthesis of more complex molecules.

The obtained compounds were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, IR and MS.

**KEYWORDS:** Ugi reaction (U-4CR), 5-*endo-dig* cyclization, 2,5-Dihydropyrrole, aromatization .

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	16
2.1. Objetivo general.....	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
3. ESTADO DEL ARTE .....	20
3.1. Reacciones de multicomponentes .....	20
3.1.1. Reacción de multicomponentes de Ugi (U-4CR).....	21
3.2. Núcleo Pirrólico.....	28
3.3. Núcleo Dihidropirrol .....	29
3.3.1. Síntesis del núcleo 2,5-dihidropirrol .....	32
3.4. Uso de reacciones de multicomponentes para la síntesis de dihidropirroles .....	35
3.5. Síntesis de pirroles a partir de un proceso de aromatización de 2,5-dihidropirroles .....	38
4. MATERIALES Y MÉTODOS .....	42
4.1. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 117a-h ..	42
4.2. Procedimiento general para la síntesis de los 2,5-dihidropirroles 118a-h45	
4.3. Procedimiento general para la síntesis de los pirroles 119a-f .....	48
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	51
5.1. Procedimiento general para la síntesis del aducto de Ugi 117a .....	52
5.2. Procedimiento general para la síntesis del 2,5-dihidropirrol 118a .....	58
5.3. Síntesis de 2-carboxietil- <i>N</i> -acil pirroles.....	68
5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -acilpirrol 119a .....	71
CONCLUSIONES .....	85
RECOMENDACIONES.....	86
PRODUCTOS OBTENIDOS .....	87
REFERENCIAS .....	88
ANEXOS.....	94

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Procedimiento general para síntesis de Pirroles a partir de 2,5-dihidropirroles obtenidos mediante la reacción de Ugi.....	17
<b>Esquema 2.</b> Reaccion de multicomponentes de Ugi (U-4CR). .....	21
<b>Esquema 3.</b> Mecanismos propuestos para la reacción de Ugi.....	23
<b>Esquema 4.</b> Síntesis del núcleo benzoxazepina-isoquinolina 17 a partir de un proceso “one pot” Ugi 4-CR/ciclación mediado por cobre.....	24
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de nuevos derivados de tipo pirrolo[2,3-c]piridona <b>23</b> usando la reacción de Ugi como plataforma. ....	25
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de pirrolidinonas <b>29</b> , pirrolobenzodiazepinas <b>31</b> y pirroloquinazolininas <b>32</b> a partir de una post-transformación del aducto de Ugi trasciente <b>28</b> . ....	25
<b>Esquema 7.</b> Uso del reactivo bifuncional $\alpha,\omega$ -aminoisonitrilo <b>35</b> en la síntesis multicomponente de Ugi del macrociclo <b>38</b> . ....	27
<b>Esquema 8.</b> Síntesis del 2,5-dihidropirrol <b>67</b> catalizada por sales de hierro. ....	32
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de derivados de 2,5-dihidropirrol <b>70</b> a partir de una ciclación intramolecular de alenos. ....	33
<b>Esquema 10.</b> Mecanismo propuesto para la formación del 2,5-dihidropirrol <b>70</b> ....	33
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de 2,5-dihidropirroles <b>74</b> a partir de compuesto alílicos mediante catálisis con $\text{PPh}_3$ .....	34
<b>Esquema 12.</b> Mecanismo plausible para la síntesis del 2,5-dihidropirrol <b>74</b> catalizado por $\text{PPh}_3$ . <sup>46</sup> .....	35
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de 2,3-dihidropirroles <b>83</b> mediante una reacción de Ugi y posterior ciclación mediada por base.....	36
<b>Esquema 14.</b> Síntesis del 2,3-dihidropirrol <b>89</b> y 1,2-dihidropirrol <b>90</b> mediante una reacción de multicomponentes. ....	37
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de 2,3-dihidropirrol <b>100</b> y pirrol <b>101</b> mediante una reacción multicomponentes de Passerini. ....	38
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de N-alrripirroles <b>105</b> a partir de 2,5-dihidropirroles <b>104</b> mediante un proceso de desplazamiento 1,5 de hidruro/aromatización. ....	39
<b>Esquema 17.</b> Aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol <b>108</b> mediante (a) condiciones de reacción de Heck y (b) mediante el uso de hidroperóxido de tert-butilo. ....	40
<b>Esquema 18.</b> Aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol <b>111</b> mediante DDQ. ....	41
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de 2-carboxietil- <i>N</i> -acil pirroles <b>119a-f</b> a partir de aductos de Ugi de tipo propargílicos <b>117a-f</b> , mediante un proceso de ciclación 5- <i>endo-dig</i> y posterior oxidación.....	51

<b>Esquema 20.</b> Síntesis del aducto de Ugi <b>117a</b> .....	52
<b>Esquema 21.</b> Mecanismos probables para la obtención de <b>117a</b> .....	53
<b>Esquema 22.</b> Obtención del 2,5-dihidropirrol <b>118a</b> a partir del aducto de Ugi <b>117a</b> mediante una ciclación 5-endo-dig según las reglas de Baldwin.....	58
<b>Esquema 23.</b> Posibles productos tras el proceso de aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol <b>118a</b> .....	69
<b>Esquema 24.</b> Oxidación del 2,5-dihidropirrol <b>118a</b> hasta el pirrol modelo <b>119a</b> . ..	71
<b>Esquema 25.</b> Inhibición de la reacción de oxidación del 2,5-dihidropirrol <b>118a</b> usando TEMPO.....	81
<b>Esquema 26.</b> Reducción de DDQ a DDQH <sub>2</sub> .....	82
<b>Esquema 27.</b> Propuesta mecanística para la aromatización del sistema <b>118a</b> mediante un proceso redox. ....	83

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Seis posibilidades teóricas para la síntesis de macrociclos mediante una reacción de Ugi 4-CR.....	26
<b>Figura 2.</b> Algunos de los sistemas heterocíclicos más comunes. ....	28
<b>Figura 3.</b> Núcleo de pirrol y su importancia biológica, farmacéutica y en materiales. ....	29
<b>Figura 4.</b> Núcleos principales de los dihidropirrolos. ....	30
<b>Figura 5.</b> Algunos dihidropirrolos importantes. ....	30
<b>Figura 6.</b> Algunos 2,5-dihidropirrolos con aplicaciones importantes. ....	31
<b>Figura 7.</b> Espectro de masas de alta resolución para la molécula <b>117a</b> . ....	54
<b>Figura 8.</b> Espectro IR del compuesto <b>177a</b> . ....	55
<b>Figura 9.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del compuesto <b>117a</b> . ....	56
<b>Figura 10.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del compuesto <b>117a</b> .....	57
<b>Figura 11.</b> Espectro de masas de alta resolución para la molécula <b>118a</b> . ....	59
<b>Figura 12.</b> Espectro IR del compuesto <b>118a</b> . ....	60
<b>Figura 13.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del compuesto <b>118a</b> . ....	61
<b>Figura 14.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del compuesto <b>118a</b> . ....	62
<b>Figura 15.</b> Espectro HMBC del compuesto <b>118a</b> . ....	62
<b>Figura 16.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. ....	63
<b>Figura 17.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. ....	64
<b>Figura 18.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. ....	65
<b>Figura 19.</b> Expansión de la parte aromática del espectro de HMBC de la Fig. 15. ....	66
<b>Figura 20.</b> Espectro de HSQC para la molécula <b>118a</b> . ....	66
<b>Figura 21.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HSQC de la Fig. 20. ....	67
<b>Figura 22.</b> Expansión de la parte alifática del espectro HSQC de la Fig. 20. ....	67
<b>Figura 23.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HSQC de la Fig. 20. ....	68
<b>Figura 24.</b> Espectro de masas de baja resolución para la molécula <b>119a</b> . ....	72
<b>Figura 25.</b> Espectro de IR del 2,5-dihidropirrol <b>119a</b> . ....	72
<b>Figura 26.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN (700 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del pirrol <b>119a</b> .....	73
<b>Figura 27.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN del compuesto <b>119a</b> , 175 MHz, CDCl <sub>3</sub> . ....	74
<b>Figura 28.</b> Espectro de HMBC del pirrol <b>119a</b> .....	75
<b>Figura 29.</b> Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 28. ....	75
<b>Figura 30.</b> Expansión de la parte aromática del espectro HMBC de la Fig. 28. ....	77
<b>Figura 31.</b> Espectro HSQC del pirrol <b>119a</b> . ....	78
<b>Figura 32.</b> Espectro DEPT 135 del pirrol <b>119a</b> . ....	79
<b>Figura 33.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del pirrol <b>119f</b> .....	80

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Reacciones de multicomponentes más comunes.....	20
<b>Tabla 2.</b> Optimización de las condiciones para la aromatización de <b>118a</b> .....	70
<b>Tabla 3.</b> Resumen de los compuestos obtenidos y rendimientos de reacción. ....	84

## GLOSARIO

**ANÁLOGOS PORFIRÍNICOS:** moléculas compuestas por un anillo tetrapirrólico un átomo metálico en el centro, unido mediante cuatro enlaces de coordinación. Ej: Hemoglobina y Clorofila, entre otros.

**CALENTAMIENTO VÍA MICROONDAS:** proceso de calentamiento mediante el cual la radiación electromagnética incide directamente en las moléculas produciéndose un aumento rápido de la temperatura que se propagará de dentro hacia fuera.

**COMPUESTO HETEROCÍCLICO:** compuestos orgánicos cíclicos con al menos uno de los átomos diferentes al carbono, siendo más comunes los heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

**ECONOMÍA ATÓMICA:** medida de la eficiencia de una reacción, donde el diseño de métodos sintéticos incorpore en el producto final, la mayoría de los materiales usados en la síntesis, haciendo que los pasos necesarios para la obtención de una sustancia sean lo más selectivos y se minimice la formación de subproductos.

**REACCIÓN “ONE POT”:** Estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química mediante la cual un reactivo se somete a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor, evitando procesos de separación y purificación de los compuestos trascentes, ahorrando tiempo y aumento en el rendimiento de reacción.

**REACCIÓN DE UGI:** permite condensar 4 componentes (un ácido carboxílico, una amina, un aldehído (o cetona) y un isonitrilo) en un solo paso, para generar el aducto de Ugi, eliminando únicamente una molécula de H<sub>2</sub>O durante el proceso de reacción.

**REGLAS DE BALDWIN** Reglas empíricas sobre la probabilidad de cierre de un anillo de 3 a 7 miembros, donde la longitud y naturaleza de la cadena implicada permite a los átomos terminales alcanzar la geometría apropiada para la reacción. Se usan los prefijos; **endo** y **exo** (cuando el enlace que se rompe es endocíclico y exocíclico, respectivamente), y sufijos que indican la geometría del átomo de carbono sobre el que ocurre la reacción de cierre de anillo tales como: **dig**, **trig**, **tet** que significan: **digonal** para carbono con hibridación sp, **trigonal** para carbono con hibridación sp<sup>2</sup> y **tetraédrico** para carbono con hibridación sp<sup>3</sup>.

## ABREVIATURAS

°C	Grados celsius
%	Porcentaje
AcOEt	Acetato de etilo
ATR	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance)
B-3CR	Reacción de multicomponentes de Biginelli
DART	Análisis directo en tiempo real (Direct Analysis in Real Time)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
EM	Espectrometría de masas
h	Hora
Hex	Hexano
HMBC	Correlacion heteronuclear de múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertz
IR	Espectrofotometría de Infrarrojo
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución (Low Resolution Mass Spectrometry)
MeOH	Metanol
min	Minutos
MS	Espectrometría de masas
MW	Microondas
ppm	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
U-4CR	Reacción de multicomponentes de Ugi
W	Watt

## 1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones multicomponentes (MCR)<sup>1,2</sup> son un tema de investigación de gran interés en síntesis orgánica debido a su amplia utilidad en la construcción de moléculas de importancia biológica a partir de precursores simples.<sup>3</sup> Además, estas reacciones cumplen con varios de los conceptos claves de una síntesis ideal como son: alta economía atómica, simplicidad operacional, reducción de subproductos, reactivos de partida de fácil acceso, entre otros.<sup>4</sup> De hecho, la posibilidad de combinar tres o más reactantes en un solo evento ordenado, ofrece de manera expedita una ruta práctica para la introducción de funcionalidades empleadas en transformaciones subsecuentes.<sup>5</sup>

Una de las transformaciones más importantes en química de multicomponentes es la reacción de Ugi (U-4CR)<sup>6</sup> que permite condensar 4 componentes (un ácido carboxílico, una amina, un aldehído (o cetona) y un isonitrilo) en un solo paso, para generar el aducto de Ugi, con una economía atómica casi perfecta, puesto que, tan solo una molécula de H<sub>2</sub>O es generada como producto secundario en el proceso.<sup>6</sup> Además, la combinación de una reacción de Ugi con una posterior transformación, típicamente un proceso de ciclación, ha demostrado ser una herramienta poderosa para la síntesis de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados, en particular, para obtener anillos que contengan heteroátomos como oxígeno, nitrógeno, entre otros.<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> ZHU, Jieping. Recent developments in the isonitrile-based multicomponent synthesis of heterocycles. *European J Org Chem.* 2003; (7): 1133-1144.

<sup>2</sup> DOMLING, Alexander; WANG, Wei; WANG, Kan. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem Rev.* 2012; 112(6): 3083-3135.

<sup>3</sup> TROST, Barry M. The atom economy a search for synthetic efficiency. *Science.* 1991; 254(5037): 1471-1477.

<sup>4</sup> Marqués-López E, Herrera R. Essential Multicomponent Reactions. In: *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis.* Zaragoza: WILEY; 2015: 382-415.

<sup>5</sup> BONNATERRE, Florence; BOIS-CHOUSSY, Michele; ZHU, Jieping. Rapid access to oxindoles by the combined use of an Ugi four-component reaction and a microwave-assisted intramolecular Buchwald-Hartwig amidation reaction. *Org Lett.* 2006; 8(19): 4351-4354.

<sup>6</sup> DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew Chemie Int Ed.* 2000; 39(18): 3168-3210.

<sup>7</sup> ZHU, Jieping. BIENAYMÃ, Hugues (ed.). Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions. In: *Multicomponent Reactions.* WILEY; 2005: 33-75.



Cabe resaltar que la presente metodología para sintetizar 2-carboxietil-*N-acil* pirroles a partir de un proceso de ciclación y posteriormente un proceso de oxidación libre de metales, no ha sido reportada hasta el momento en la literatura, siendo una novedosa ruta sintética para obtener dichos núcleos.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

Sintetizar los pirroles **119a-f** de tipo 2-carboxietil-*N*-acil pirrol usando una nueva metodología a partir de los aductos de Ugi **117a-f**.

### 2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar los aductos de Ugi **117a-f** usando propargilamina **113**, diferentes tipos de ácidos **114a-f**, etil glioxalato **115** y *tert*-butil isonitrilo **116**.
- Sintetizar los 2,5-dihidropirroles **118a-f** mediante un proceso de ciclación de los aductos de Ugi **117a-f**.
- Explorar las mejores condiciones para la oxidación de los 2,5-dihidropirroles **118a-f** para obtener los pirroles **119a-f**.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos (IR y RMN) y espectrométrico (MS).

### 3. ESTADO DEL ARTE

#### 3.1. Reacciones de multicomponentes

Históricamente, se han reportado procesos de multicomponentes desde el siglo XIX. Estas reacciones se simbolizan con la inicial del investigador que la realizó y el número de componentes involucrados.<sup>4,15</sup> Algunas de las MCRs más comunes se indican en la Tabla 1, en donde se especifican los reactivos de partida y el producto obtenido.

**Tabla 1.** Reacciones de multicomponentes más comunes

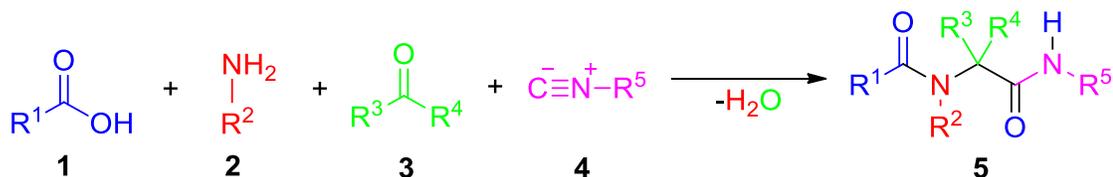
Nombre de la MCR	Año	Esquema general
Reacción de Strecker (S-3CR)	1850	$R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + R^2-\text{NH}_2 + \text{HC}\equiv\text{N} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{R}^2 \\   \\ \text{H} \end{array}$
Síntesis de Hantzsch (H-4CR)	1882	$2 R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^2 + R^3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{NH}_3 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}^2 \\   \quad   \quad   \\ \text{R}^1 \quad \text{N} \quad \text{R}^1 \end{array}$
Reacción de Mannich (M-3CR)	1912	$R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}^2 + R^3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + R^4-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}^5 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{R}^5 \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array}$
Reacción de Passerini (P-3CR)	1921	$R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + R^2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} + R^3-\overset{\text{+}}{\text{N}}\equiv\text{C}^- \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}^3 \\   \quad   \\ \text{R}^1 \quad \text{O} \end{array}$
Reacción de Ugi (U-4CR)	1959	$R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + R^2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} + R^3-\overset{\text{+}}{\text{N}}\equiv\text{C}^- + R^4-\text{NH}_2 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}^3 \\   \quad   \\ \text{R}^1 \quad \text{O} \end{array}$
Reacción de Petasis (Pet-3CR)	1993	$R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{HN}-\text{R}^2 + R^3-\text{B}(\text{OH})_2 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^2-\text{N}-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{R}^3 \end{array}$

<sup>15</sup> UGI, Ivar; DÖMLING, Alexander; HÖRL, Werner. Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*. 1994; 18(3): 115-122.

Una de las ventajas de las reacciones multicomponentes radica en que proceden en un solo paso, es decir, que involucran múltiples transformaciones químicas entre los reactivos en un único reactor (*one-pot reaction*).<sup>15</sup> Entre los procesos de multicomponentes más importantes y ampliamente documentados se encuentran la reacción de Passerini y la de Ugi, que utilizan la nucleofilia de los isonitrilos como punto clave en la formación del aducto final.

### 3.1.1. Reacción de multicomponentes de Ugi (U-4CR)

Una de las transformaciones más importantes en química de multicomponentes es la reacción de Ugi (U-4CR). Desarrollada por el químico Ivar Ugi en el año 1959, permite condensar un ácido carboxílico **1**, una amina **2**, un aldehído (o cetona) **3** y un isonitrilo **4** (también llamado isocianuro) en un solo paso, para generar el compuesto de tipo peptídico **5**, denominado aducto de Ugi ( $\alpha$ -aminoacilamidas). Esta reacción presenta una economía atómica casi perfecta, debido a que solo una molécula de H<sub>2</sub>O es generada como producto secundario en el proceso (Esquema 2).<sup>1,6,15</sup>



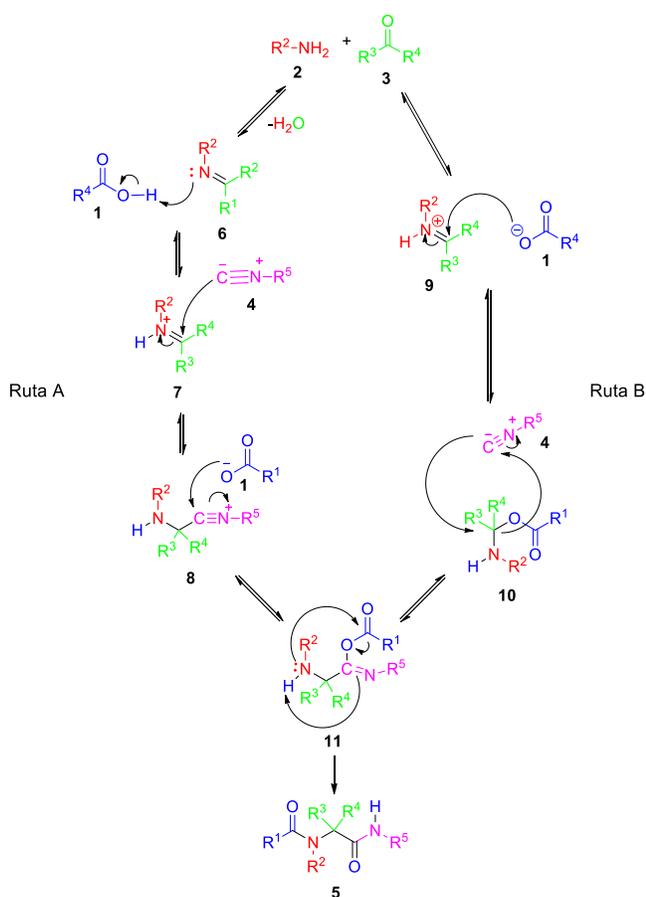
**Esquema 2.** Reaccion de multicomponentes de Ugi (U-4CR). Adaptado de la referencia 6.

Los mecanismos propuestos para la reacción de Ugi<sup>6</sup> se representan en el Esquema 3 (Ruta A y B), los cuales se diferencian en el segundo paso de reacción. Así, un mecanismo propone la protonación de la imina **6** por el ácido carboxílico **1**, lo que resulta en el ión iminio **7**. Dicha especie recibe un ataque nucleofílico del isonitrilo **4** formando el intermediario **8**, el cual interacciona con el anión del ácido carboxílico **1** para dar lugar al intermediario **11** (Ruta A).

El otro mecanismo propone la introducción del anión del ácido carboxílico **1** al ión iminio **9** para formar la estructura trasciente **10**, la cual puede reaccionar con el isonitrilo **4** a través de un mecanismo de tipo  $S_N2$  (Ruta B).<sup>6,16</sup> El paso final está constituido en ambos casos por un reordenamiento denominado “*Mumm*” a partir del intermediario **11**, que implica una transferencia del grupo acilo (-CO-R<sup>1</sup>) desde un átomo de oxígeno a uno de nitrógeno. Este paso puede considerarse como una acilación intramolecular de la amina secundaria generada en el proceso. Todos los pasos de reacción son reversibles excepto el reordenamiento de “*Mumm*”, que controla toda la secuencia de reacción mediante el desplazamiento del equilibrio hacia el producto de la reacción, es decir, el aducto de Ugi **5** (Esquema 3).<sup>6</sup>

---

<sup>16</sup> UGI, I.; WERNER, B.; DÖMLING, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules*. 2003; 8(1): 53-66.



**Esquema 3.** Mecanismos propuestos para la reacción de Ugi. Adaptado de la referencia 6.

La reacción U-4CR ha ganado gran interés en los últimos años debido a que los materiales de partida que emplea son de fácil acceso y los productos generados poseen una amplia riqueza estructural. El hecho que tan solo una molécula de  $H_2O$  es generada como subproducto, implica que todos átomos presentes en los reactivos de partida terminan haciendo parte del esqueleto base del aducto final.<sup>6,16</sup>

La importancia de esta reacción radica en su versatilidad sintética, puesto que, a partir de esta transformación se han logrado desde la síntesis de moléculas pequeñas con aplicaciones farmacéuticas<sup>17</sup> hasta sistemas supramoleculares.<sup>18</sup> La combinación de una reacción multicomponente con una posterior transformación,

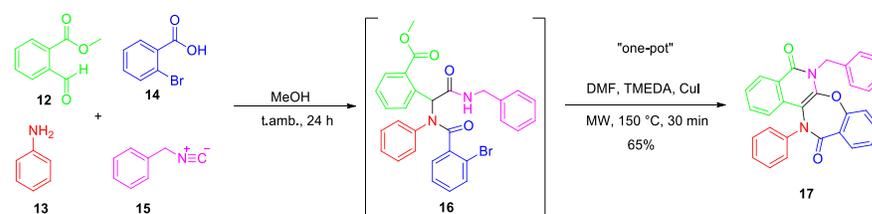
<sup>17</sup> HULME, Christopher; GORE, Vijay. Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery from Xylocain to Crixivan. *Curr Med Chem.* 2003; 10: 51-80.

<sup>18</sup> RIVERA, Daniel G.; WESSJOHANN, Ludger A. Supramolecular compounds from multiple Ugi multicomponent macrocyclizations: peptoid-based cryptands, cages, and cryptophanes. *J. Am. Chem. Soc.* 2006; 128(22): 7122-7123.

típicamente un proceso de ciclación, ha demostrado ser una herramienta poderosa para la síntesis de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados de tamaño variable.<sup>7</sup>

A continuación, se abordarán algunos ejemplos selectos recientes de síntesis de moléculas con actividades biológicas remarcables usando la reacción U-4CR.

Xu y colaboradores<sup>19</sup> desarrollaron una metodología para la síntesis de derivados del tipo benzoxazepina-isoquinolina **17** a partir de un proceso Ugi/ciclación intramolecular mediado por cobre utilizando el ácido 2-bromobenzóico **14** como reactivo clave (Esquema 4). Dado que las oxazepinas son el núcleo principal de diversos medicamentos de importancia para el sistema nervioso central como la Amoxapina<sup>19</sup> y la Loxapina (antipsicótico y antidepresivo),<sup>20</sup> el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de este núcleo es de gran relevancia para el posterior estudio de las actividades biológicas asociadas a estas enfermedades.



**Esquema 4.** Síntesis del núcleo benzoxazepina-isoquinolina **17** a partir de un proceso “one pot” Ugi 4-CR/ciclación mediado por cobre. Adaptado de la referencia 19.

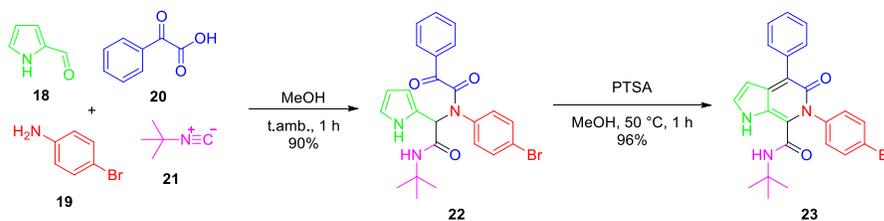
La reacción de Ugi 4-CR ha permitido el diseño de nuevas bibliotecas para el descubrimiento de fármacos de manera acelerada. Por ejemplo, Tsuge<sup>21</sup> y colaboradores desarrollaron un protocolo simple para la síntesis del núcleo pirrolo[2,3-*c*]piridonas **23** usando un proceso Ugi 4-CR/ciclación intramolecular mediado por el ácido *p*-toluenosulfónico PTSA (Esquema 5). Estas moléculas

<sup>19</sup> XU, Jia, et al. Efficient microwave-assisted synthesis of fused benzoxazepine–isoquinoline derivatives via an Ugi reaction/tautomerization/intramolecular SNAr reaction sequence. *Tetrahedron Lett.* 2017; 58(16): 1640-1643.

<sup>20</sup> ALLEN, Michael H., et al. Efficacy and safety of Loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72(10): 1313-1321.

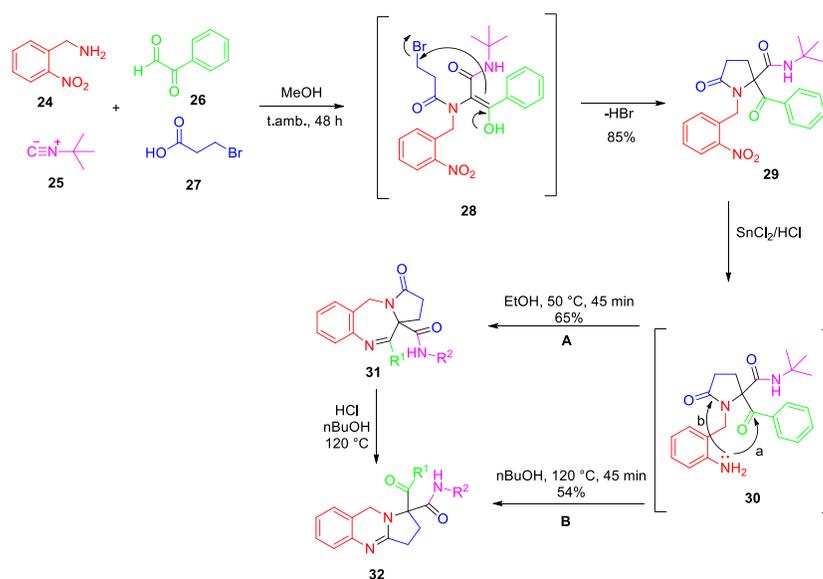
<sup>21</sup> VENKATAPRASAD, Jalli, et al. Efficient synthesis of novel pyrrolo[2,3-*c*]pyridone derivatives using Ugi four-component reaction followed by condensation reaction. *New J. Chem.* 2017; 41(1): 97-107.

demonstraron tener una importante actividad biológica en la inhibición de la proliferación celular del cáncer de mama y los inhibidores de la p38 quinasa.<sup>22</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de nuevos derivados de tipo pirrolo[2,3-c]piridona **23** usando la reacción de Ugi como plataforma. Adaptado de la referencia 21.

En ese orden de ideas, Garcia-Valverde y colaboradores<sup>23</sup> reportaron la síntesis de pirrolidinonas de tipo **29** en un solo paso a partir del aducto de Ugi trasciente **28** mediante un proceso Ugi/ciclación vía una sustitución nucleofílica bimolecular. La pirrolidinona **29** fue convertida a su vez al intermediario **30** luego de un proceso de reducción del grupo nitro, el cual se empleó para la síntesis de los sistemas heterocíclicos pirrolobenzodiazepina **31** (Ruta A) y pirroloquinazolina **32** (Ruta B) mediante dos rutas paralelas (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntesis de pirrolidinonas **29**, pirrolobenzodiazepinas **31** y pirroloquinazolinas **32** a partir de una post-transformación del aducto de Ugi trasciente **28**. Adaptado de la referencia 23.

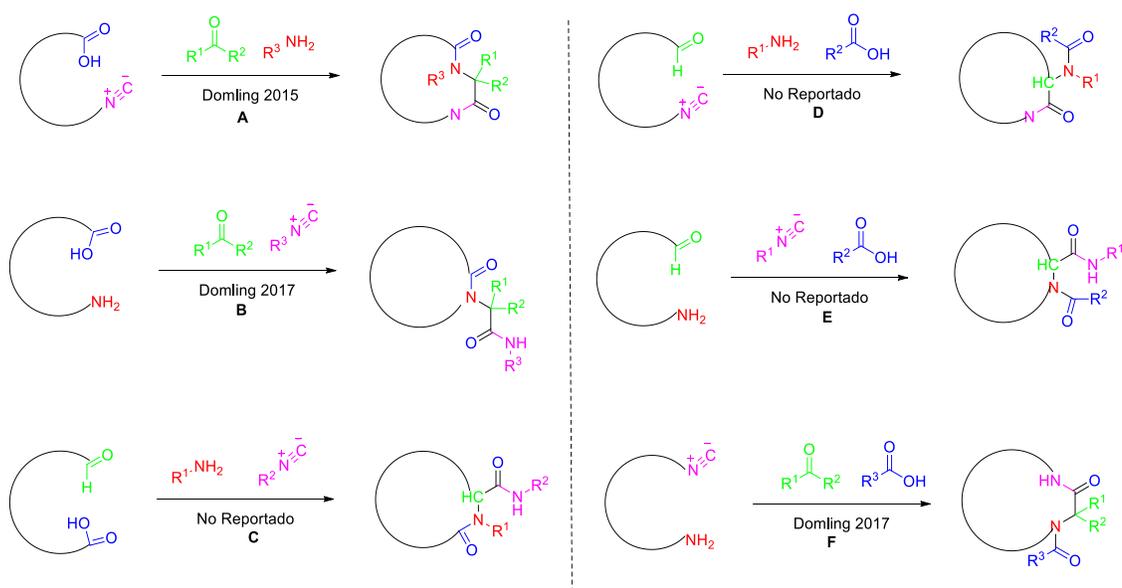
<sup>22</sup> KOSEN, Karl, et al. Compounds and methods for treating inflammatory and fibrotic disorders. *U.S. Patent No. 9,290,450*. Washington, DC. 2016.

<sup>23</sup> PERTEJO, Pablo, et al. Novel pyrrolobenzodiazepine and pyrroloquinazoline scaffolds synthesized by a simple and highly selective Ugi/cyclization sequence. *Org. Biomol. Chem.* 2017; 15(36), 7549-7557.

De manera interesante, las moléculas del tipo pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBD), especialmente pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5-onas han demostrado tener actividades biológicas prometedoras como agentes antitumorales.<sup>24</sup>

En conexión, otra de las aplicaciones sintéticas más relevantes de las reacciones de Ugi ha sido entorno a la síntesis de macrocíclos. La naturaleza de las reacciones de multicomponentes ofrece importantes ventajas como la disminución de pasos, tiempo, costo y residuos peligrosos, lo cual hace parte de los preceptos de la química verde.<sup>25</sup>

Dömling, uno de los científicos más reconocidos en el campo de las reacciones multicomponentes,<sup>2,6,15,16,26</sup> planteó seis escenarios teóricos de post-transformación de aductos para la síntesis de sistemas macrocíclicos (Figura 1, A-F).<sup>27</sup>



**Figura 1.** Seis posibilidades teóricas para la síntesis de macrocíclos mediante una reacción de Ugi 4-CR. Adaptado de la referencia 27.

<sup>24</sup> MANTAJ, Julia, et al. From Anthramycin to Pyrrolobenzodiazepine (PBD)-Containing Antibody–Drug Conjugates (ADCs). *Angew Chemie Int Ed.* 2017; 56(2): 462-488.

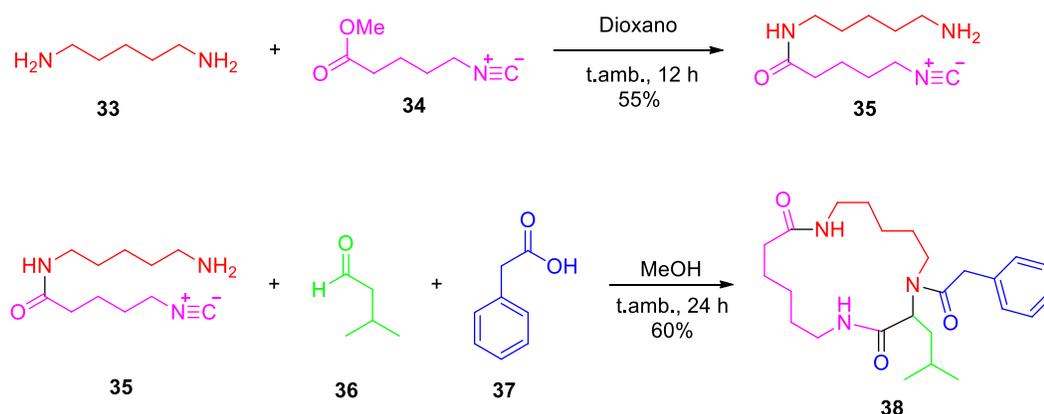
<sup>25</sup> ANASTAS, Paul; EGHBALI, Nicolas. Chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* 2010; 39(1): 301-312.

<sup>26</sup> DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. The Seven-Component Reaction. *Angew Chemie Int Ed.* 1993; 32(4): 563-564.

<sup>27</sup> ABDELRAHEEM, Eman, et al. Two Step Macrocyclic Synthesis by Classical Ugi Reaction. *J Org Chem.* 2018; 83 (3): 1441–1447.

A la fecha, solo tres rutas sintéticas de las seis posibilidades planteadas para la macrociclación han sido desarrolladas (**A**, **B** y **F**).<sup>27</sup>

La metodología sintética reportada más reciente<sup>27</sup> en torno a este concepto abarca el empleo de un reactivo bifuncional de tipo  $\alpha,\omega$ -aminoisonitrilo **35** (ruta **F**), el cual fue obtenido luego de un acoplamiento entre el 1,5-diaminopentano **33** y el 5-isocianopentanoato de metilo **34**. Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis del macrociclo **38** empleando el 3-metil-butanal **36** y ácido 2-fenilacético **37** como reactivos adicionales (Esquema 7).



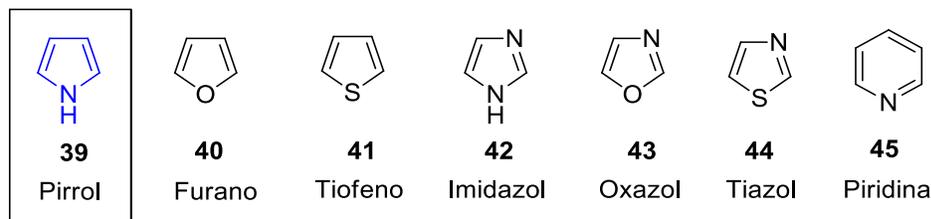
**Esquema 7.** Uso del reactivo bifuncional  $\alpha,\omega$ -aminoisonitrilo **35** en la síntesis multicomponente de Ugi del macrociclo **38**. Adaptado de la referencia 27.

Lo anterior, demuestra que un proceso de post-transformación en aductos de Ugi, típicamente un proceso de ciclación, es una estrategia poderosa para la síntesis de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados.

El presente trabajo enmarca la síntesis de los núcleos denominados 2,5-dihidropirrol y pirrol a partir de una reacción de multicomponentes de Ugi (Esquema 1), de esta manera, a continuación, se discutirá brevemente la importancia de estos sistemas heterocíclicos en la naturaleza, así como sus modos de síntesis.

### 3.2. Núcleo Pirrólico

Un compuesto heterocíclico es una sustancia que contiene un anillo formado por más de un tipo de átomos, siendo los más comunes el nitrógeno, oxígeno y azufre (Figura 2).<sup>28</sup>



**Figura 2.** Algunos de los sistemas heterocíclicos más comunes. Adaptado de la referencia 28.

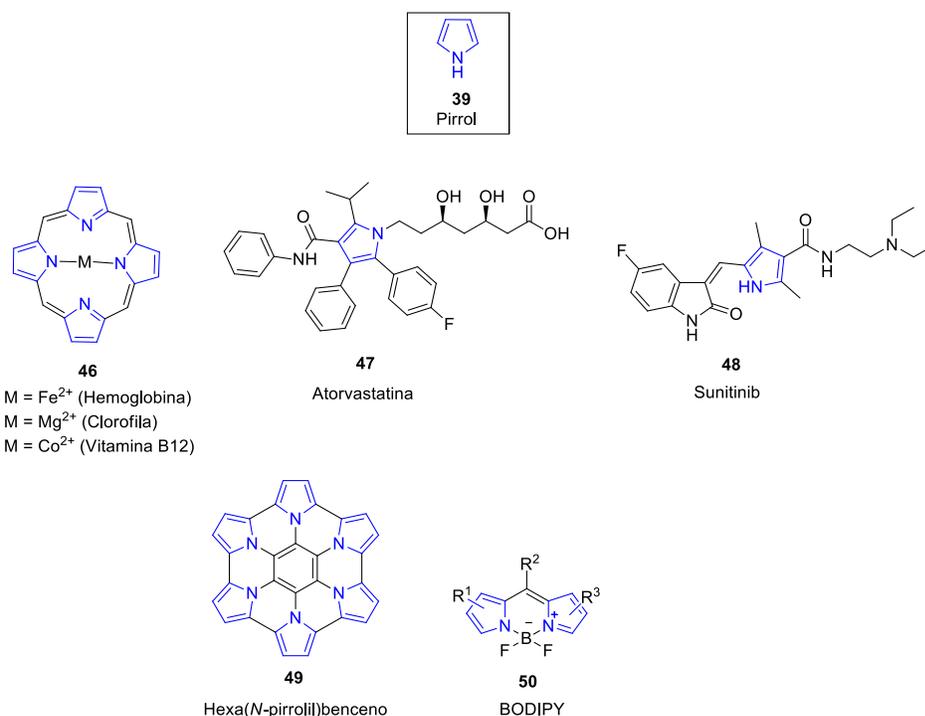
De manera puntual, los compuestos heterocíclicos de cinco miembros que contienen un átomo de nitrógeno como el pirrol **39**, han sido catalogados como estructuras privilegiadas en química orgánica debido a su amplia presencia en moléculas bioactivas de origen natural como la hemoglobina (transporte de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> hacia y desde las células), clorofila (fotosíntesis) y la vitamina B12, las cuales poseen un núcleo porfirínico **46** (Figura 3).<sup>8,9</sup> De igual manera, este núcleo se encuentra presente en moléculas de gran importancia farmacéutica como la atorvastatina **47** (Lipocor, Lipitor®), uno de los fármacos más usados a nivel mundial para disminuir los niveles de colesterol en sangre y prevenir enfermedades cardiovasculares,<sup>10</sup> así como el Sunitinib **48**, el cual inhibe múltiples receptores de tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral y procesos de metástasis.<sup>29</sup>

Adicionalmente, este núcleo hace parte de sistemas importantes para la ciencia de materiales como el hexa(*N*-polipirrolil)benceno **49** y el BODIPY **50**, los cuales han sido empleados como quimiosensores, en la fabricación de láseres y para el diagnóstico de imágenes, entre otros (Figura 3).<sup>11,30</sup>

<sup>28</sup> MORRISON, Robert Thornton; BOYD, Robert Neilson. Química Orgánica. 5ta ed. Addison Wesley: México; 1998.1184-1190.

<sup>29</sup> IKEZOE, Takayuki, et al. The antitumor effects of Sunitinib (formerly SU11248) against a variety of human hematologic malignancies: enhancement of growth inhibition via inhibition of mammalian target of rapamycin signaling. *Mol Cancer Ther.* 2006; 5(10): 2522-2530.

<sup>30</sup> LAZERGES, Mathieu, et al. Paramagnetic pyrrole-based semiconductor molecular material. *J Solid State Electrochem.* 2009; 13(2): 231-238.



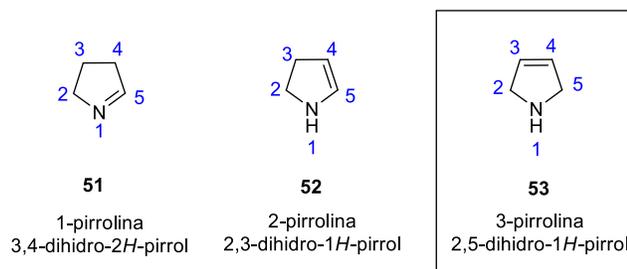
**Figura 3.** Núcleo de pirrol y su importancia biológica, farmacéutica y en materiales. Adaptado de las referencias 8-11, 29-30.

### 3.3. Núcleo Dihidropirrol

Los dihidropirroles o pirrolinas, conforman un grupo de tres compuestos cíclicos de 5 miembros que poseen un átomo de nitrógeno y difieren en la posición del doble enlace. Destacando que el 3,4-dihidropirrol **51** es una imina cíclica, el 2,3-dihidropirrol **52** es una enamina y el 2,5-dihidropirrol **53** es una amina cíclica (Figura 4).<sup>31,32</sup>

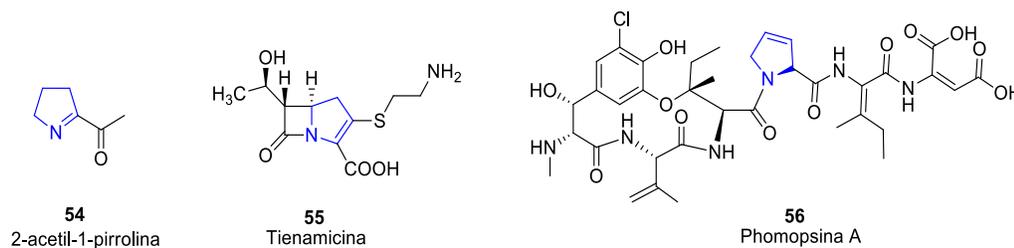
<sup>31</sup> SHVEKHGEIMER, M.-GA. Methods for the synthesis of 3,4-2H-dihydropyrroles ( $\Delta^1$ -pyrrolines) and their chemical transformations. *Chem Heterocycl Compd.* 2003; 39(4): 405-448.

<sup>32</sup> POLINDARA-GARCÍA, Luis A.; MIRANDA, Luis D. Synthesis of the AB-DE ring system present in the alstoscholarine alkaloids. *Synthesis (Stuttg).* 2012; 44(7): 1051-1056.



**Figura 4.** Núcleos principales de los dihidropirroles. Adaptado de la referencia 32.

Este tipo de sistemas se han encontrado en diferentes productos de origen natural como en la 2-acetil-1-pirrolina **54** (saborizante)<sup>33</sup>, Tienamicina **55** (antibiótico)<sup>34</sup> y Phomopsina A **56** (antimicóticos)<sup>35</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Algunos dihidropirroles importantes. Adaptado de las referencias 33-35.

En conexión, un núcleo relacionado estructuralmente al pirrol **39** y que está presente en diversas moléculas de origen natural y no-natural son los llamados 2,5-dihidropirroles (3-pirrolinas) **53**.<sup>12,13,14</sup> Por ejemplo, ha sido descrito que el dihidropirrol **57** posee actividad antioxidante capaz de proporcionar citoprotección en células de mamíferos contra diferentes tipos de daño,<sup>36</sup> de igual manera, se ha reportado que otras moléculas como **58-61**, presentan actividades

<sup>33</sup> WONGPORNCHAI, Sugunya; SRISEADKA, Tinakorn; CHOONVISASE, Suppachai. Identification and quantitation of the rice aroma compound, 2-acetyl-1-pyrroline, in bread flowers (*Vallis glabra* Ktze). *J Agric Food Chem.* 2003; 51(2): 457-462.

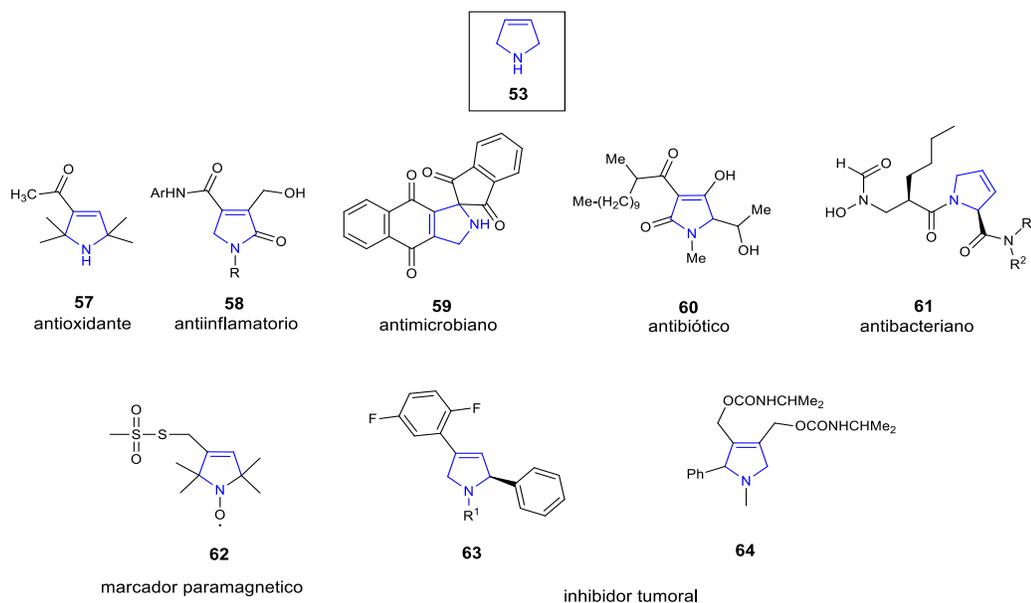
<sup>34</sup> KAHAN, J. S., et al. Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot.* 1979; 32(1): 1-12.

<sup>35</sup> HAMEL, Ernest. Natural products which interact with tubulin in the vinca domain: maytansine, rhizoxin, phomopsin A, dolastatins 10 and 15 and halichondrin B. *Pharmacol. Ther.* 1992; 55(1): 31-51.

<sup>36</sup> KRISHNA, Murali C., et al. Studies of structure-activity relationship of nitroxide free radicals and their precursors as modifiers against oxidative damage. *J Med Chem.* 1998; 41(18): 3477-3492.

antiinflamatorias,<sup>37</sup> antimicrobianas,<sup>38</sup> antibióticas<sup>39</sup> y antibacterianas<sup>40</sup> respectivamente.

Otra aplicación de este tipo de núcleos está relacionada con su uso como marcador paramagnético de espín en experimentos de espectroscopía EPR<sup>41</sup> **62** y por otra parte, los análogos **63** y **64** puede actuar como potentes inhibidores tumorales contra la proteína motora Kif15 <sup>42</sup> y la leucemia linfocítica P388,<sup>22</sup> respectivamente (Figura 6).



**Figura 6.** Algunos 2,5-dihidropirroles con aplicaciones importantes. Adaptado de las referencias 12-14, 36-42.

<sup>37</sup> SUGDEN, J. K.; TAVAKOLI SABERI, M. R. Antiinflammatory activity of some N-substituted-3-carboxamido-4-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolines. *Eur J Med Chem.* 1979; 14(2):189-190.

<sup>38</sup> GEIN, V. L., et al. Synthesis and antimicrobial activity of 1,5-diaryl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrroline-4-carboxylic acids and their derivatives. *Pharm Chem J.* 1996; 30(2): 95-96.

<sup>39</sup> SHI, Feng, et al. Highly enantioselective synthesis of biologically important 2,5-dihydropyrroles via phosphoric acid-catalyzed three-component reactions and evaluation of their cytotoxicity. *Tetrahedron Asymmetry.* 2011; 22(23): 2056-2064.

<sup>40</sup> SHI, Wei, et al. Design, synthesis, and antibacterial activity of 2,5-dihydropyrrole formyl hydroxyamino derivatives as novel peptide deformylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010; 20(12): 3592-3595.

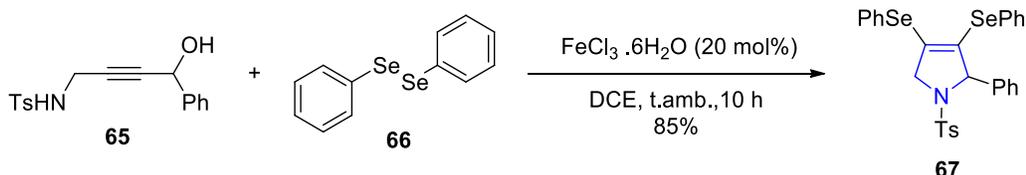
<sup>41</sup> BERLINER, Lawrence J., et al. A novel reversible thiol-specific spin label: Papain active site labeling and inhibition. *Anal Biochem.* 1982; 119(2): 450-455.

<sup>42</sup> SEBASTIAN, Jomon. Dihydropyrazole and dihydropyrrole structures based design of Kif15 inhibitors as novel therapeutic agents for cancer. *Comput Biol Chem.* 2017; 68: 164-174.

Debido al enfoque del presente trabajo sobre la síntesis de 2,5-dihidropirroles, a continuación, se hará una breve revisión de los principales métodos sintéticos que se han reportado para este núcleo.

### 3.3.1. Síntesis del núcleo 2,5-dihidropirrol

Zeni y colaboradores,<sup>43</sup> desarrollaron una metodología para la síntesis de los 2,5-dihidropirroles **67** a partir de una reacción entre el 4-amino-butinol **65** y el diselenuro de arilo **66** mediante catalisis con hierro (Esquema 8). El uso de sales de hierro en síntesis orgánica ha surgido como una metodología poderosa para promover varias transformaciones, debido a las ventajas que posee, tales como: estabilidad relativa, abundancia, baja toxicidad, ventajas económicas y ecológicas y excelente tolerancia hacia varios grupos funcionales.<sup>43</sup> Adicionalmente, la metodología ofrece la capacidad de generar otros heterocícllos como 2,5-dihidrofuranos y 3,6-dihidropiranos.



**Esquema 8.** Síntesis del 2,5-dihidropirrol **67** catalizada por sales de hierro. Adaptado de la referencia 43.

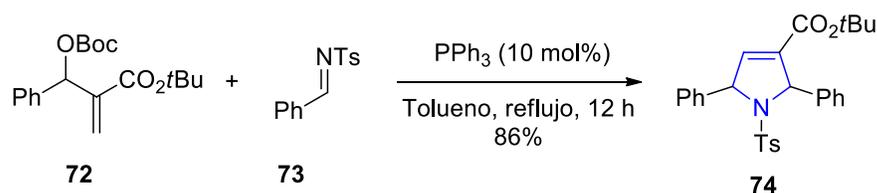
Sai y Matsubara,<sup>44</sup> desarrollaron un protocolo para la síntesis de derivados de 2,5-dihidropirroles **70** mediante una cloroaminación intramolecular de alenos **68** catalizada por plata (Esquema 9). La haloaminación intramolecular de alquenos se vislumbra como una poderosa herramienta para la construcción de heterocícllos que contengan, por ejemplo, átomos de halógeno en posición  $\beta$  respecto a un átomo de nitrógeno.

<sup>43</sup> CASOLA, Kamila K.; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron-catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of and 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrole Organoselanyl Derivatives. *J Org Chem.* 2015; 80(15): 7702-7712.

<sup>44</sup> SAI, Masahiro; MATSUBARA, Seijiro. Silver-catalyzed intramolecular chloroamination of allenes: Easy access to functionalized 3-pyrroline and pyrrole derivatives. *Org Lett.* 2011; 13(17): 4676-4679.



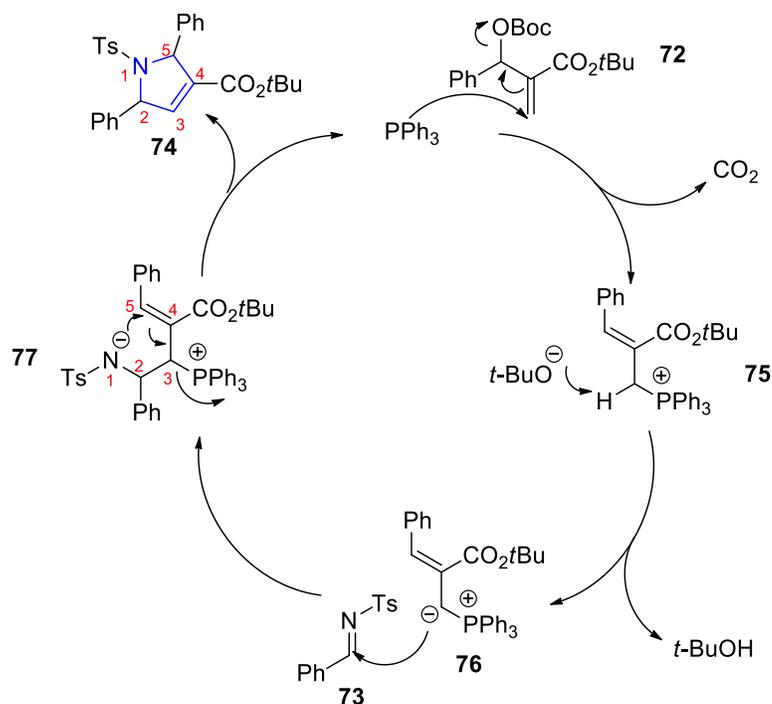
Teniendo en cuenta que uno de los métodos más versátil para la formación de 2,5-dihidropirroles es la cicloadición [3+2], Lu y equipo<sup>46</sup> reportaron la síntesis de 2,5-dihidropirroles **74** a partir de un proceso de anulación entre compuestos alílicos modificados **72** y *N*-tosiliminas **73** mediante catalisis con trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) (Esquema 11). Se determinó que la presencia de un sustituyente con carácter atractor en el compuesto alílico **72** es crucial en esta reacción para evitar la formación de (*E*)-dieniliminas mediante un evento de dimerización.



**Esquema 11.** Síntesis de 2,5-dihidropirroles **74** a partir de compuesto alílicos mediante catálisis con PPh<sub>3</sub>. Adaptado de la referencia 46.

En el Esquema 11 se presenta un mecanismo plausible para la síntesis del 2,5-dihidropirrol **74** contempla la formación de la sal de fosfonio **75** a través de la adición de PPh<sub>3</sub> al compuesto de tipo alílico **72**, el cual, participa en un proceso de desprotonación/adición nucleofílica sobre la imina **73**. Dicho intermediario **77** sufre subsecuentemente un proceso de ciclación intramolecular que también puede ser definido mediante las reglas de Baldwin<sup>45</sup>, describiéndose como un tipo de ciclación *5-endo-trig* por ser una ciclación de tipo endocíclico y por tener geometría trigonal con hibridación sp<sup>2</sup> del carbono (5) sobre el cual se realiza el cierre de anillo. Tras el proceso de ciclación, procede la eliminación de PPh<sub>3</sub> hasta el dihidropirrol **74**.

<sup>46</sup> ZHENG, Suqing; LU, Xiyuan. A phosphine-catalyzed [3+2] annulation reaction of modified allylic compounds and *N*-tosylimines. *Org Lett.* 2008; 10(20): 4481-4484.

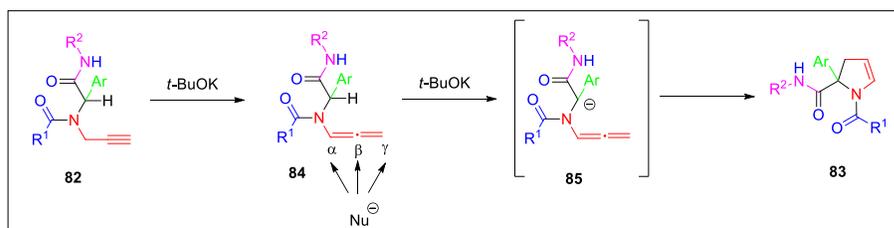
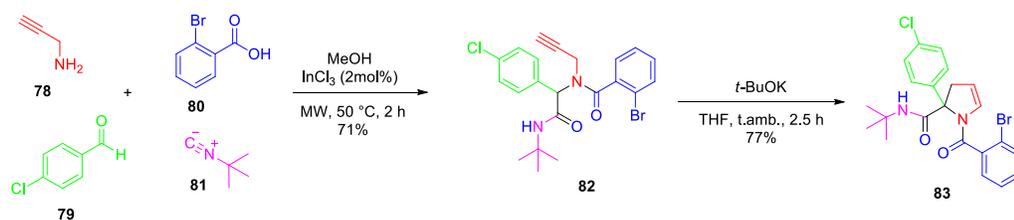


**Esquema 12.** Mecanismo plausible para la síntesis del 2,5-dihidropirrol **74** catalizado por  $\text{PPh}_3$ . Adaptado de la referencia 46.

### 3.4. Uso de reacciones de multicomponentes para la síntesis de dihidropirroles

El empleo de reacciones de multicomponentes ha servido de plataforma para la construcción de heterocícllos de importancia como los 2,3-dihidropirroles. Polindara y Miranda,<sup>47</sup> reportaron la síntesis de dichos núcleos a partir de aductos de Ugi de tipo propargílicos **82** mediante un proceso de ciclación 5-*endo* (Esquema 13). El mecanismo plausible para la formación de dicho sistema, contempla la obtención de un intermediario de tipo alenamídico **85**, el cual sufre un ataque nucleofílico intramoleculal por parte de una especie aniónica formada en la posición peptídica del aducto. Este protocolo ofrece la posibilidad de obtener 2,3-dihidropirroles polisustituidos **83** con solo cambiar los reactivos de partida.

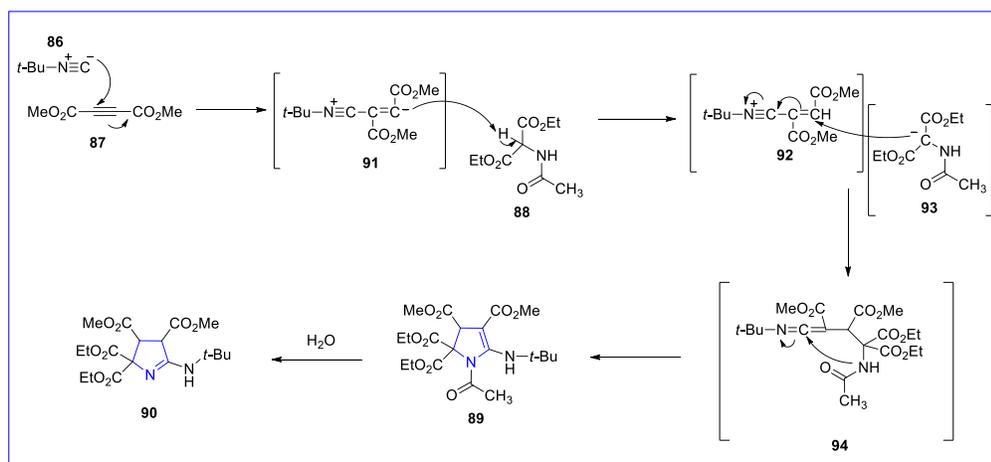
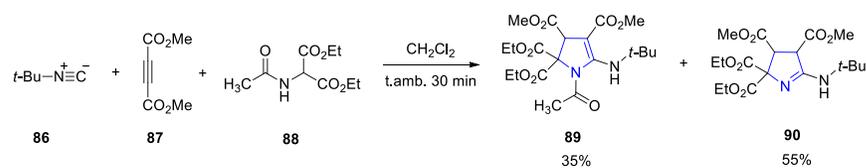
<sup>47</sup> POLINDARA-GARCÍA, Luis A.; MIRANDA, Luis D. Two-step synthesis of 2,3-dihydropyrroles via a formal 5-*endo* cycloisomerization of Ugi 4-CR/propargyl adducts. *Org Lett.* 2012; 14(21): 5408-5411.



**Esquema 13.** Síntesis de 2,3-dihidropirroles **83** mediante una reacción de Ugi y posterior ciclación mediada por base. Adaptado de la referencia 47.

Por otra parte, Asghari y Qandalee<sup>48</sup> desarrollaron la síntesis de 2,3-dihidropirroles **89** y 1,2-dihidropirroles **90** altamente funcionalizados a partir de reacción de multicomponentes entre el *tert*-butil isonitrilo **86**, el éster acetilénico **87** y el acetamidomalonato de dietilo **88** (Esquema 14). El mecanismo de reacción planteado inicia con la adición nucleofílica del *tert*-butil isonitrilo **86** al éster acetilénico **87** generando el anión **91**, este, a su vez, abstrae el protón ácido del aminomalonato **88** para formar la especie aniónica **93**. Dicha especie lleva a cabo un ataque de Michael al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado presente en **92** hasta el intermediario **94**, el cual sufre un proceso de ciclación hasta el 2,3-dihidropirrol **89**. Es importante mencionar que la pérdida de un grupo acetilo en **89**, conlleva a la formación del 1,2-dihidropirrol **90**.

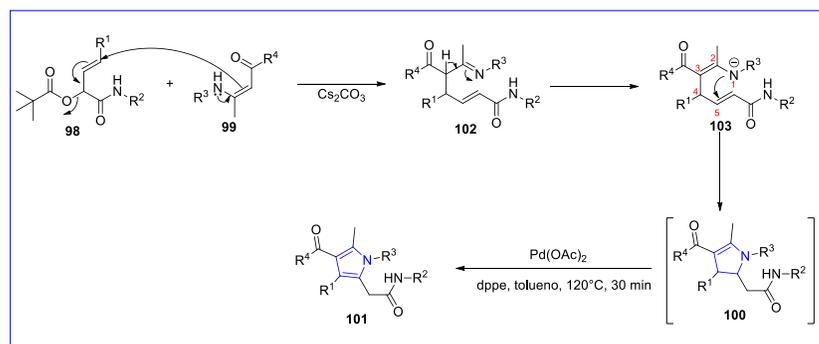
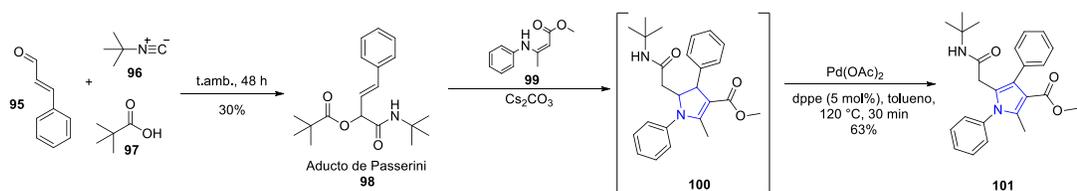
<sup>48</sup> ASGHARI, Sakineh; QANDALEE, Mohammad. Three-component, one-pot synthesis of new functionalized pyrrolines. *Synth Commun.* 2010; 40(14): 2172-2177.



**Esquema 14.** Síntesis del 2,3-dihidropirrol **89** y 1,2-dihidropirrol **90** mediante una reacción de multicomponentes. Adaptado de la referencia 48.

En el mismo contexto, Narboni y Kaim reportaron<sup>49</sup> la síntesis “*one-pot*” de pirroles **101** empleando un intermediario de tipo 2,3-dihidropirrol **100** obtenido mediante una reacción entre derivados de enaminas **99** y aductos de Passerini **98** (Esquema 15). El mecanismo propuesto para esta transformación implica el ataque nucleofílico de la enamina **99** al aducto de Passerini **98**. El intermediario de tipo imina **102** resultante, sufre un reordenamiento hasta la enamina **103**, la cual, genera el 2,3-dihidropirrol **100** luego de una ciclación 5-*endo-trig*<sup>45</sup>. Debido a la baja estabilidad de la molécula formada se procede a formación del respectivo pirrol **101** luego de un proceso oxidativo mediado por paladio.

<sup>49</sup> NARBONI, Noisette; EL KAIM, Laurent. Passerini/Tsuji-Trost Strategy towards Pyrrole Derivatives. *European J Org Chem.* 2017; 2017(29): 4242-4246.



**Esquema 15.** Síntesis de 2,3-dihidropirrol **100** y pirrol **101** mediante una reacción multicomponentes de Passerini. Adaptado de la referencia 49.

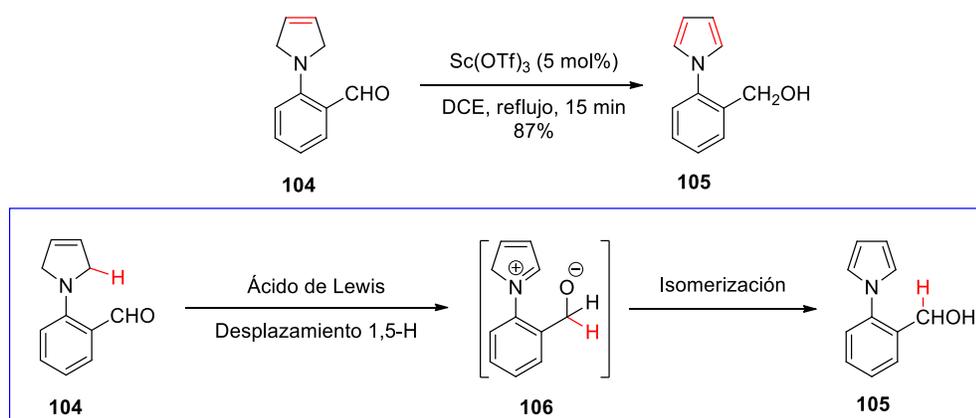
Lo anterior indica que existen diversos métodos sintéticos para la obtención de 2,3-dihidropirroles<sup>47,48,49</sup> y para 1,2-dihidropirroles<sup>48</sup>; sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado una metodología útil que permita la síntesis de 2,5-dihidropirroles y pirroles empleando un aducto de Ugi de tipo propargílico.

### 3.5. Síntesis de pirroles a partir de un proceso de aromatización de 2,5-dihidropirroles

Como se mencionó anteriormente, los pirroles constituyen un núcleo importante presente en diversos productos de origen natural y en moléculas de interés para la química de materiales. En conexión, los 2,5-dihidropirroles han servido como plataforma sintética para la obtención de dichos núcleos mediante procesos redox.

Además, teniendo en cuenta que un proceso de aromatización<sup>50,51,52</sup> permite el diseño de metodologías para la síntesis de anillos aromáticos por la eliminación de uno o más pares de átomos de hidrógeno mediante un agente oxidante, a continuación, se resaltan algunos ejemplos que incluyen procesos de aromatización tomando como base una molécula de tipo 2,5-dihidropirrol.

Sun y colaboradores,<sup>53</sup> desarrollaron una metodología eficiente para la síntesis de *N*-aril pirroles **105** a partir de 2,5-dihidropirroles **104** mediante una reacción redox intramolecular catalizada por un ácido de Lewis (Esquema 16). Esta reacción utiliza el poder reductor inherente de los 2,5-dihidropirroles, conduciendo a la formación de *N*-arilpirrol **105** a través de un desplazamiento 1,5-hidruro y posterior isomerización. La reacción emplea condiciones suaves de reacción y permite la introducción de un amplio rango de sustratos.



**Esquema 16.** Síntesis de *N*-arilpirroles **105** a partir de 2,5-dihidropirroles **104** mediante un proceso de desplazamiento 1,5 de hidruro/aromatización. Adaptado de la referencia 53.

<sup>50</sup> GAIKWAD, Sunil; KAMBLE, Dayanand; LOKHANDE, Pradeep. Iodine-catalyzed chemoselective dehydrogenation and aromatization of Tetrahydro- $\beta$ -carbolines: a short synthesis of Kumujian-C, Eudistomin-U, Norharmine, Harmine Harmalan and Isoeudistomine-M. *Tetrahedron Lett.* 2018.

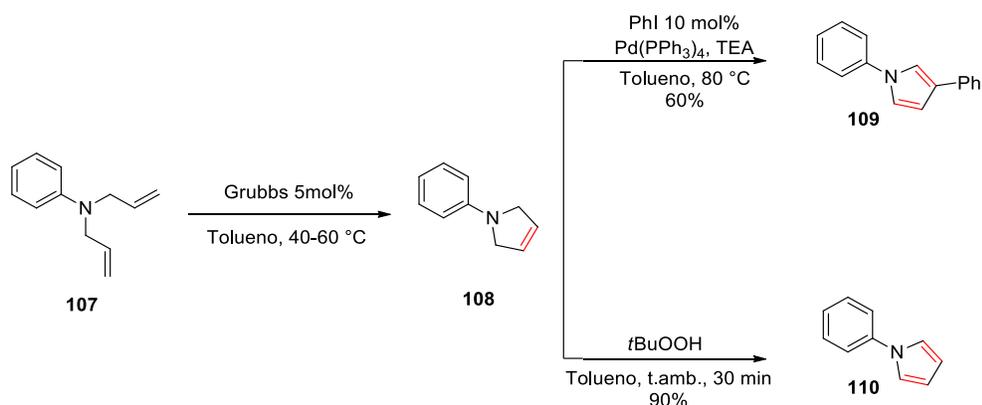
<sup>51</sup> WANG, Fei; TONG, Zhaohui Dehydro-aromatization of cyclohexene-carboxylic acids by sulfuric acid: critical route for bio-based terephthalic acid synthesis. *RSC Advances.* 2014;(12): 6314-6317.

<sup>52</sup> MCCULLOCH, Malcolm WB; KERR, Russell G. Rapid structural diversification of pseudopterosins: sulfuric acid promoted dehydro-aromatization yielding 14,15-dihydro-elisabatin B. *Tetrahedron Lett.* 2015; 56(15): 2030-2033.

<sup>53</sup> DU, Hong-Jin, et al. Intramolecular redox reaction for the synthesis of *N*-aryl pyrroles catalyzed by Lewis acids. *Org Biomol Chem.* 2014; 12(47): 9716-9719.

Por otra parte, los grupos de Wirth<sup>54</sup> y Ghosh<sup>55</sup> emplearon el 2,5-dihidropirrol **108** para la síntesis de pirroles mediante condiciones oxidativas. El precursor fue obtenido luego de una reacción de metátesis de olefinas a partir de la *N,N'*-dialililanilina **107**.

De esta manera, Wirth<sup>54</sup> reportó que bajo condiciones clásicas de Heck empleadas para la introducción del grupo fenil en la posición 3 del dihidropirrol se puede acceder eficientemente hasta el sistema pirrólico **109**. De igual manera, Ghosh<sup>55</sup> reportó el uso del hidroperóxido de *tert*-butilo como agente oxidante hasta el respectivo pirrol **110** (Esquema 17).



**Esquema 17.** Aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol **108** mediante (a) condiciones de reacción de Heck y (b) mediante el uso de hidroperóxido de *tert*-butilo. Adaptado de las referencias 54 y 55.

Dentro de las condiciones de oxidación empleadas para dicha transformación, también se encontró el uso metales como el trióxido de cromo (CrO<sub>3</sub>)<sup>56</sup> y dióxido de manganeso (MnO<sub>2</sub>),<sup>57</sup> así como de oxidantes no metálicos como el persulfato de potasio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) y la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). De manera puntual, la DDQ ha sido empleada como un poderoso oxidante para numerosas

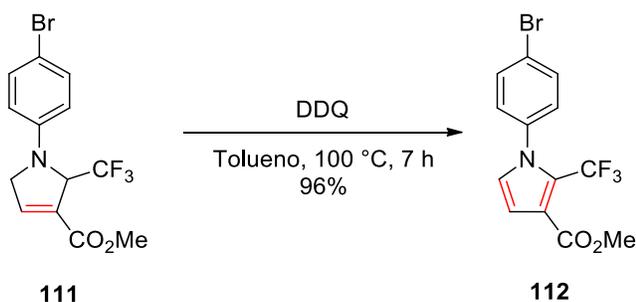
<sup>54</sup> AHMED-OMER, Batoul; BARROW, David A.; WIRTH, Thomas. Multistep reactions using microreactor chemistry. *Arkivoc*. 2011; 2011(4): 26-36.

<sup>55</sup> GANESAMOORTHY, R., et al. Synthesis and characterization of *N*-phenyl pyrrole anchored to Fischer carbene complex through ring closing metathesis oxidative aromatization and various aryl substituted Fischer carbene complexes. *J Organomet Chem*. 2013; 726: 56-61.

<sup>56</sup> ANARY-ABBASINEJAD, Mohammad; POORHASSAN, Ehsanorreza; HASSANABADI, Alireza. Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydropyrrole derivatives by Ph<sub>3</sub>P- promoted condensation between acetylene esters and  $\alpha$ -arylamino Ketones. *Synlett*. 2009; (12): 1929-1932.

<sup>57</sup> BONNAUD, Bernard; BIGG, Dennis CH.. Preparation of pyrroles by dehydrogenation of pyrrolidines with manganese dioxide. *Synthesis (Stuttg)*. 1994; (5): 465-467.

transformaciones<sup>58</sup> orgánicas como la oxidación de alcoholes,<sup>59</sup> ciclaciones oxidativas,<sup>60</sup> acoplamientos des-hidrogenativos (CDC: Cross-Dehydrogenative Coupling)<sup>61,62</sup> y procesos de aromatización, entre otros.<sup>63</sup> Cabe mencionar que la DDQ es útil como agente oxidante para la síntesis de pirroles 1,2,3-trisustituidos **112** a partir de 2,5-dihidropirroles **111** (Esquema 18).<sup>64</sup>



**Esquema 18.** Aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol **111** mediante DDQ. Adaptado de la referencia 64.

Con lo anterior, se destaca que el sistema 2,5-dihidropirrol es un precursor importante para la síntesis de derivados de pirroles; sin embargo, generalmente, se requiere el uso de catalizadores u oxidantes metálicos para llevar a cabo la transformación. En este orden de ideas, se observa la importancia del desarrollo e implementación de metodologías sintéticas libre de metales y exentas de catalizadores de elevado costo para la obtención de estos núcleos mediante condiciones oxidativas.

<sup>58</sup> WALKER, Derek; HIEBERT, Jack D. 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Its Reactions. *Chem Rev.* 1967; 67(2): 153-195.

<sup>59</sup> HU, Yongke; CHEN, Lei; LI, Bindong. Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ): An efficient catalyst system for selective oxidation of alcohols under aerobic conditions. *Catal Commun.* 2018; 103: 42-46.

<sup>60</sup> LIU, Lei; FLOREANCIG, Paul E. Cyclization reactions through DDQ-mediated vinyl oxazolidinone oxidation. *Org Lett.* 2009; 11(14): 3152-3155.

<sup>61</sup> NARAYAN, Rishikesh; MATCHA, Kiran; ANTONCHICK, Andrey P. Metal-free oxidative C-C bond formation through C-H bond functionalization. *Chem - A Eur J.* 2015; 21(42): 14678-14693.

<sup>62</sup> CHENG, Dongping, et al. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)-Mediated C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) cross-dehydrogenative coupling reaction:  $\alpha$ -Alkylation of push-pull enamines and  $\alpha$ -oxo ketene dithioacetals. *Adv Synth Catal.* 2017; 359(24): 4317-4321.

<sup>63</sup> CABRAL, Lília IL, et al. Synthesis and structure of 2-substituted pyrene-derived scaffolds. *Tetrahedron Lett.* 2017; 58(48): 4547-4550

<sup>64</sup> ZHU, Zhentong, et al. Synthesis of fluorinated 3-pyrrolines and pyrroles via [3+2] annulation of *N*-aryl fluorinated imines with allenates catalyzed by phosphine. *J Fluor Chem.* 2017; 195: 102-107.

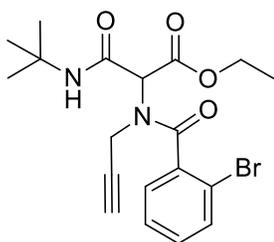
## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron adquiridos en los espectrómetros Varian Unity (300 MHz), Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz), Varian Unity Inova (500 MHz y 700 MHz), usando TMS como referencia interna. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz). Se emplea la siguiente terminología: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, q = señal cuádruple, m = señal múltiple, dd = señal doble de dobles.

Los espectros de masas de baja resolución fueron adquiridos en un Jeol JMS-T100LC AX-505 HA (IE, 70 eV) y los de alta en un Jeol SX 102 A. Los espectros de infrarrojo fueron tomados en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, mediante la Técnica ATR. Las reacciones asistidas por microondas fueron llevadas a cabo en un CEM Discover Synthesis TM Unit (CEM Corp., Matthews, NC) usando un sistema monomodal. El progreso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de sílica gel Kielselgel 60 F254. Los compuestos fueron visualizados bajo luz ultravioleta (254 nm) y usando reveladores de vainillina y ácido fosfomolibdico. La cromatografía en columna flash fue llevada a cabo sobre sílica gel (230-400 mesh). Los materiales de partida en general son comercialmente disponibles y fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes DMF y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fueron secados sobre hidruro de calcio, el THF sobre sodio, y luego destilados y almacenados sobre malla molecular.

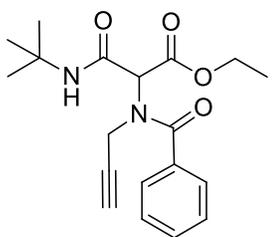
### 4.1. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi **117a-h**

Una solución de propargilamina **113** al 98% (1.2 eq), diferentes ácidos carboxílicos **114a-f** (1 eq), etil glioxalato **115a-f** al 50% (1 eq) y *tert*-butilisonitrilo **116** (1 eq) en  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (0.3 M), se calentó a  $70^\circ\text{C}$  bajo irradiación microondas (100 W) durante 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida y purificada por columna cromatográfica flash.



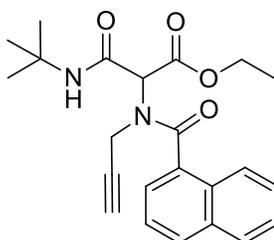
**2-(2-bromo-N-(prop-2-in-1-yl)benzamido)-3-(tert-butylamino)-3-oxopropanoato de etilo (117a)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 7:3) para obtener **117a** (50 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 2H), 4.16-3.98 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.6, 167.3, 162.3, 136.2, 133.0, 131.1, 128.1, 127.6, 119.3, 74.1, 73.8, 62.2, 51.7, 39.8, 35.0, 28.5, 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 3295, 3216, 2975, 2116, 1742, 1677, 1623, 1552, 1444, 1262, 1219, 1029, 765. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 423.0924, encontrado: 423.0919.



**3-(tert-butylamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-yl)benzamido) propanoato de etilo (117b)**

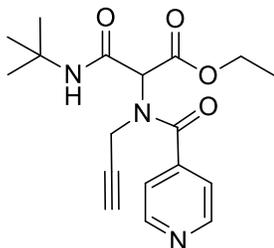
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 8:2) para obtener **117b** (66 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.28 (m, 5H), 4.89 (s, 1H), 4.37 – 4.08 (m, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.0, 169.8, 168.3, 132.8, 130.6, 129.9, 128.6, 128.2, 127.2, 78.3, 73.7, 62.20, 51.7, 40.9, 30.0, 28.5, 14.0. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 3302, 2972, 1723, 1682, 1632, 1544, 1449, 1221, 1163, 700. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 345.1770, encontrado: 345.1816



**3-(tert-butylamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-yl)-2-naftamido) propanoato de etilo (117c)**

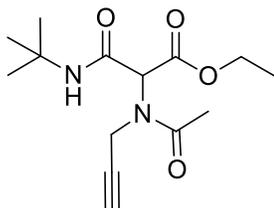
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 8:2) para obtener **117c** (35 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.42 – 4.22 (m, 4H), 2.35 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.1, 168.6, 163.8, 134.2, 132.7, 131.7, 131.6, 128.7, 128.7, 127.9, 127.6, 126.9, 124.2, 78.4, 73.8, 62.4, 51.8, 41.3, 29.8, 28.7, 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)

$\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3303, 2971, 1726, 1682, 1630, 1543, 1447, 1224, 1185, 733, **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 395.1926, encontrado: 395.1972



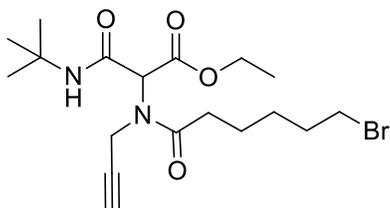
**3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1)-nicotinamido)propanoato de etilo (117d)**

Éste compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 6:4) para obtener **117d** (48 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.7, 5.0$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 169.6, 168.3, 163.2, 151.6, 148.1, 135.1, 130.5, 123.5, 77.9, 74.1, 62.5, 61.8, 51.8, 40.9, 28.6, 14.0. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3335, 2971, 2120, 1743, 1642, 1544, 1184, 710. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 346.1742, encontrado: 346.1742.



**3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo (117e)**

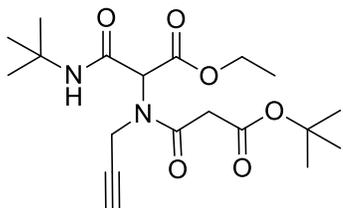
Éste compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 7:3) para obtener **117e** (52 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.71 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.29 (dd,  $J = 10.6, 2.5$  Hz, 2H), 4.25 – 4.18 (m, 2H), 2.31 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 172.0, 168.3, 164.1, 79.1, 73.0, 62.2, 61.5, 52.0, 38.3, 28.6, 21.6, 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3301, 3223, 2976, 2115, 1733, 1643, 1558, 1418, 1204, 1179. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 283.1658, encontrado: 283.1663.



**2-(6-bromo-N-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (117f)**

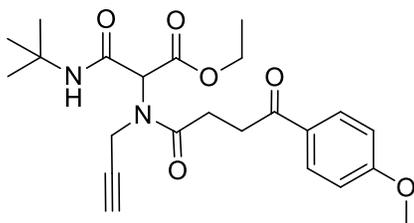
Éste compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 7:3) para obtener **117f** (55 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.89 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.28 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (td, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.71 –

1.62 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 174.1, 168.3, 164.2, 79.0, 73.1, 62.2, 61.8, 51.9, 37.9, 33.7, 32.9, 32.6, 28.6, 27.8, 24.0, 14.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3341, 3244, 2962, 2119. 1742, 1682, 1643, 1552, 1450, 1218, 1185.



**2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo(117g)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 7:3) para obtener **117g** (58 %) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.84 (s, 1H), 5.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 6H), 2.35 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 168.0, 163.4, 155.8, 79.9, 74.1, 62.7, 62.4, 61.7, 52.1, 42.6, 37.0, 28.6, 28.5, 14.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3343, 2968, 2120, 1741, 1722, 1680, 1645, 1540, 1409, 1224, 1040, 766.



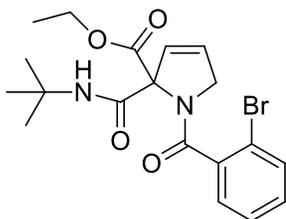
**3-(*tert*-butilamino)-2-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-oxopropanoato de etilo (117h)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex /AcOEt 6:4) para obtener **117h** (57 %) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (dd,  $J = 5.4$ , 2.4 Hz, 2H), 4.20 (dd,  $J = 7.1$ , 1.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 – 3.24 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.34 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197.2, 173.7, 168.0, 164.3, 163.7, 130.4, 129.7, 113.8, 79.0, 73.2, 62.0, 62.0, 55.5, 51.9, 37.7, 33.6, 28.6, 27.5, 14.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3310, 3275, 2962, 1730, 1641, 1598, 1255, 1171.

#### 4.2. Procedimiento general para la síntesis de los 2,5-dihidropirroles 118a-h

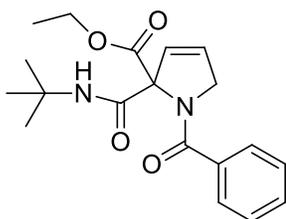
Una solución de **117a-h** (1 eq), carbonato de Cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) (2 eq) en THF (0.3 M) se calentó a  $50^\circ\text{C}$  bajo irradiación microondas (100 W) por 2 horas. La mezcla

resultante fue concentrada bajo presión reducida y purificada por columna cromatográfica flash.



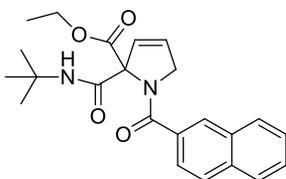
**1-(2-bromobenzoyl)-2-(tert-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118a)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 6:4) para obtener **118a** (66 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 4.34 – 4.08 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.5, 168.5, 166.0, 137.9, 133.0, 130.9, 128.4, 128.1, 128.0, 127.5, 118.4, 79.5, 62.5, 56.6, 51.5, 28.6, 14.2. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3282, 2965, 1740, 1669, 1549, 1229, 764. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 423.3009, encontrado: 423.0884



**1-benzoyl-2-(tert-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118b)**

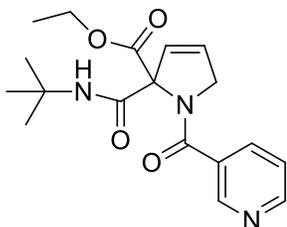
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 7:3) para obtener **118b** (77 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 5H), 5.93 (dd, *J* = 36.5, 6.1 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.5, 169.5, 166.2, 135.9, 130.3, 129.0, 128.6, 127.9, 126.6, 79.7, 62.4, 57.5, 51.5, 28.7, 14.2. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3344, 2968, 1721, 1679, 1640, 1538, 1397, 1223, 699.



**1-(2-naftoil)-2-(tert-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118c)**

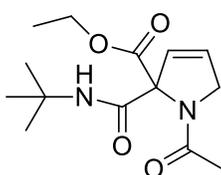
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 7:3) para obtener **118c** (57 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 5.96 (dd, *J* = 41.4, 6.3 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 15.0, 4.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.5, 169.6, 166.2, 134.0, 133.2, 132.7, 129.0, 128.6, 127.9, 127.4, 126.9, 126.6, 123.7, 79.8, 62.5, 57.5, 51.5,

28.7, 14.2. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda\text{cm}^{-1}$ : 3345, 2966, 1721, 1679, 1642, 1538, 1403, 1224, 758. **LRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>): 395.



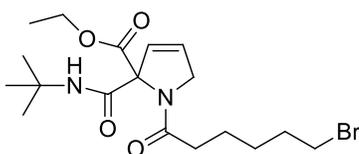
**2-(*tert*-butylcarbamoyl)-1-nicotinoil-2,5-dihidro-1H-pyrrol-2-carboxilato de etilo (118d)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 3:7) para obtener **118d** (77 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.69 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 0H), 7.87 (dt,  $J$  = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.37 – 4.17 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 169.7, 167.52, 165.4, 151.4, 147.7, 134.7, 131.9, 129.2, 127.9, 123.5, 79.6, 62.6, 57.1, 51.7, 28.7, 14.2. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda\text{cm}^{-1}$ : 3347, 2970, 2933, 1722, 1680, 1537, 1397, 1221, 693. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+1] 346.1767, encontrado: 346.1782



**Etil 1-acetil-2-(*tert*-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pyrrol-2-carboxilato (118e)**

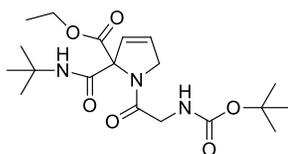
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 6:4) para obtener **118e** (56 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.23 (s, 1H), 6.14 – 5.78 (dd, 2H), 4.44 (q,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170.2, 169.6, 166.4, 128.7, 128.5, 79.3, 62.4, 56.0, 51.5, 28.7, 22.5, 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda\text{cm}^{-1}$ : 3348, 2968, 1721, 1541, 1410, 1223, 694.



**1-(6-bromohexanoil)-2-(*tert*-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118f)**

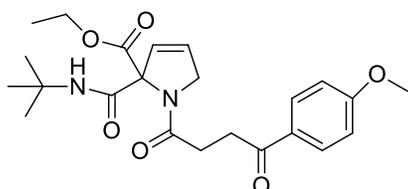
Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 7:3) para obtener **118f** (67 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.24 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 6.04 (dt,  $J$  = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dt,  $J$  = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 4.39 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 3.38 (ddd,  $J$  = 6.8, 5.2, 1.9 Hz, 2H), 2.96 (td,  $J$  = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.35

(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 9H), 1.25 – 1.16 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.4, 169.1, 160.6, 129.4, 128.7, 79.1, 62.3, 55.1, 52.2, 36.0, 33.7, 32.5, 28.5, 23.1, 13.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3348, 2932, 1729, 1690, 1536, 1265, 1226.



**1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-2-(*tert*-butylcarbamoyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118g)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 4:6) para obtener **118g** (60 %) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.14 (s, 1H), 6.08 (m,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.83 (m,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.98 (m,  $J = 17.0$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.6, 167.8, 165.3, 128.7, 128.1, 79.9, 79.4, 62.7, 53.9, 51.6, 43.1, 28.7, 28.5, 14.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3333, 2968, 1712, 1657, 1548, 1434, 1280, 1163, 625. HRMS (DART+  $\text{M}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$  [ $\text{M}+1$ ] 398.2246, encontrado: 398.2306.



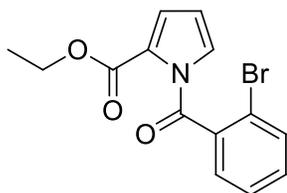
**2-(*tert*-butylcarbamoyl)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (118h)**

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 6:4) para obtener **118h** (35 %) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.06 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.10 – 6.04 (m, 1H), 5.89 – 5.82 (m, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.9, 171.5, 169.6, 166.3, 163.6, 130.3, 129.8, 128.6, 128.4, 113.8, 79.2, 62.3, 55.5, 55.1, 51.3, 33.0, 28.6, 28.4, 13.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda/\text{cm}^{-1}$ : 3351, 2919, 1709, 1662, 1646, 1536, 1436, 1242, 1173, 843.

#### 4.3. Procedimiento general para la síntesis de los pirroles 119a-f

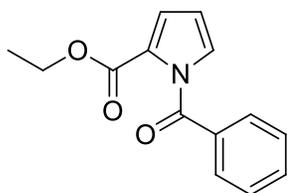
A una disolución del dihidropirrol **118a-f** (1 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (9:1, 0.01 M), se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ, 1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla resultante se adicionó una

solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el crudo se purificó por cromatografía en columna flash.



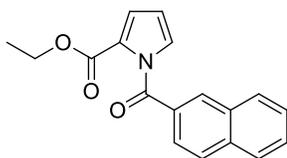
#### 1-(2-bromobenzoyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119a)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **119a** (22 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 165.2, 159.3, 134.6, 132.9, 131.6, 129.5, 126.3, 126.1, 125.3, 121.4, 120.6, 110.4, 59.9, 13.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 3128, 2922, 1704, 1443, 1293, 1264, 1101, 756, 715. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>): 322.



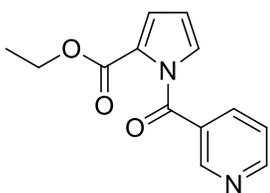
#### 1-benzoyl-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119b)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **119b** (20 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.6, 160.4, 133.8, 133.7, 130.0, 128.8, 127.7, 126.6, 121.3, 110.7, 60.90, 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 3056, 2926, 1713, 1296, 1262, 1102, 732. **LRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>): 244.



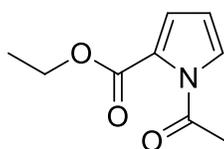
#### 1-(2-naftoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119c)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **119c** (16 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.6, 160.3, 135.7, 132.2, 131.6, 130.8, 129.5, 128.9, 128.7, 127.9, 127.7, 127.1, 126.5, 125.3, 121.1, 110.6, 60.7 14.1. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 2920, 2851, 1711, 1296, 1267, 1100. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 294.1152, encontrado: 294.1134



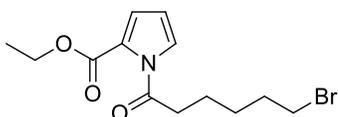
### 1-nicotinoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119d)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 30:70) para obtener **119d** (13 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 6.36 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.5, 160.0, 153.7, 150.4, 137.0, 134.5, 127.5, 126.2, 123.5, 121.9, 111.3, 60.9, 14.0. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 3394, 2920, 1710, 1444, 1417, 1299, 1267, 1101, 758. **LRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>): 245.



### 1-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119e)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **119e** (13 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.34 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.4, 161.3, 126.3, 125.4, 122.7, 111.0, 61.2, 25.0, 14.4. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 2920, 2852, 1723, 1462, 1261, 1097, 1022, 800. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 182.0824 encontrado: 182.0817.



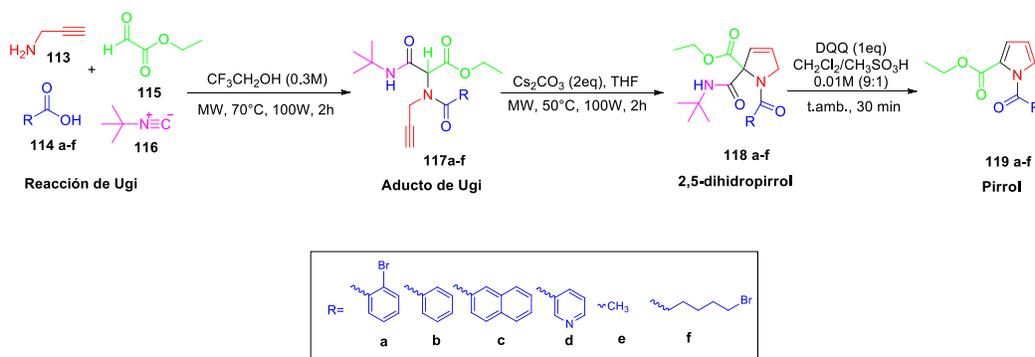
### 1-(6-bromohexanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (119f)

Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica flash (Hex/AcOEt 8:2) para obtener **119f** (18 %) como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.29 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 – 1.72 (m, 4H), 1.65 – 1.46 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.4, 161.4, 125.8, 125.4, 122.3, 111.0, 61.2, 37.0, 33.5, 32.5, 29.9, 27.6, 24.2, 14.4. **IR** (CHCl<sub>3</sub>) λ/cm<sup>-1</sup>: 2921, 2852, 1715, 1441, 1261, 1103, 754. **HRMS** (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub> [M+1] 316.0548, encontrado: 316.0556

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describen las mejores condiciones de reacción que permitieron sintetizar aductos de Ugi de tipo propargílicos **117a-f** mediante la reacción entre la propargilamina **113**, diferentes ácidos carboxílicos **114a-f**, glioxalato de etilo **115** y *t*-butil isonitrilo **116** (Esquema 19). Estos aductos de Ugi de tipo 1,3-dicarbonílicos **117a-f** poseen un hidrógeno peptídico con un carácter ácido, lo cual facilita la formación de una especie aniónica estabilizada mediante interacción con una base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ). Dicha especie, es empleada posteriormente en un proceso de ciclación hasta los 2,5-dihidropirroles **118a-f**, los cuales son oxidados a su vez a los correspondientes pirroles **119a-f**.

También se presenta la elucidación estructural de los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas (RMN e IR) y espectrométrica (MS). Finalmente, se plantea un mecanismo plausible que permite explicar el proceso redox entre el 2,5-dihidropirrol y el agente oxidante DDQ para la formación del producto objetivo.

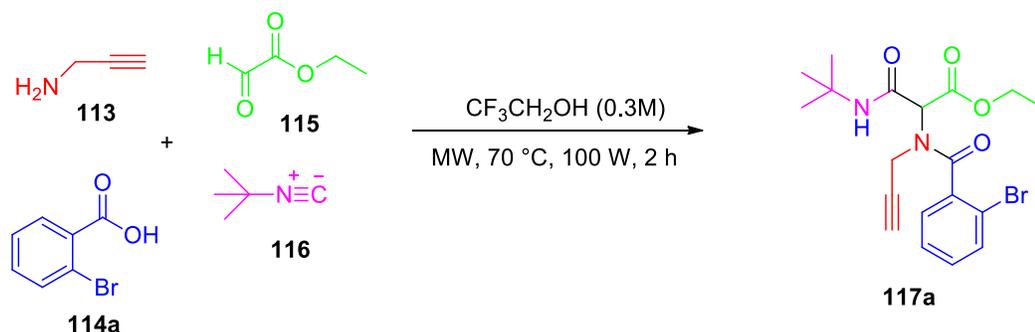


**Esquema 19.** Síntesis de 2-carboxietil-*N*-acil pirroles **119a-f** a partir de aductos de Ugi de tipo propargílicos **117a-f**, mediante un proceso de ciclación 5-*endo-dig* y posterior oxidación. Fuente: Esta Investigación.

Debido a que la metodología es similar para los diferentes derivados **a-f**, se indicará el procedimiento realizado para la obtención del aducto de Ugi **117a**, el 2,5-dihidropirrol **118a** y el pirrol **119a**.

## 5.1. Procedimiento general para la síntesis del aducto de Ugi **117a**

La síntesis del aducto Ugi **117a** se realizó usando condiciones previamente estandarizadas por el grupo.<sup>65</sup> De esta manera, una mezcla de propargilamina 98% (1.2 eq.) **113**, ácido 2-bromobenzoico (1 eq.) **114a**, etil glioxalato 50% (1 eq.) **115**, *tert*-butilisonitrilo (1 eq.) **116** en CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (0.3 M) se calentaron a 70 °C bajo irradiación microondas (100 W) durante 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida y purificada mediante cromatografía en columna flash (Hex/AcOEt 7:3) (Esquema 20).

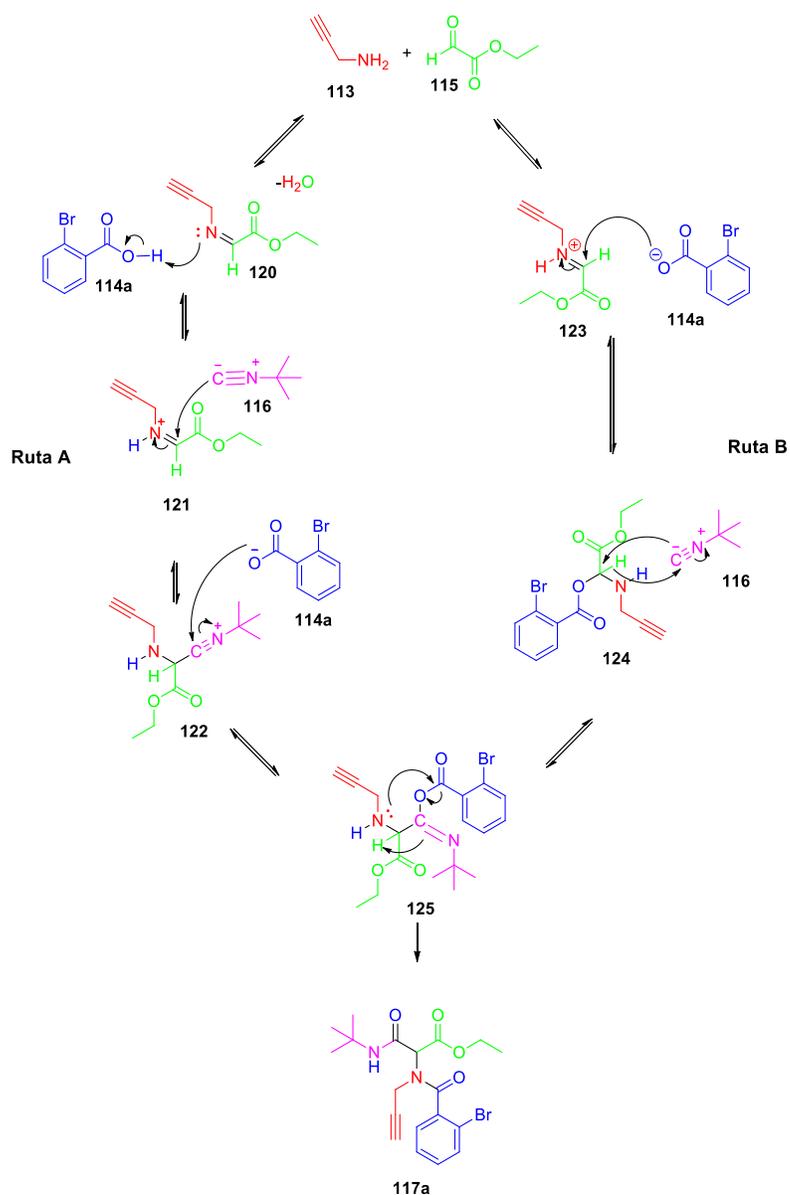


**Esquema 20.** Síntesis del aducto de Ugi **117a**. Fuente: Esta Investigación.

Teniendo en cuenta los dos mecanismos<sup>6,16</sup> propuestos para la reacción de Ugi (Esquema 3), se plantean dos mecanismos para la obtención de **117a** (Esquema 21). En el mecanismo propuesto en la Ruta A indica la protonación de la imina **120** por el ácido 2-bromobenzoico **114a**, dando origen al ión iminio **121**. Dicha especie sufre un ataque nucleofílico por parte del *t*-butilisonitrilo **116** formando el intermediario **122**, el cual interacciona con el anión del ácido 2-bromobenzoico **114a** para dar lugar al intermedio **125** (Ruta A).

El otro mecanismo (Ruta B) propone la introducción del anión del ácido 2-bromobenzoico **114a** al ión iminio **123** para formar la estructura trasciente **124**, la cual, reacciona con el *t*-butilisonitrilo **116** a través de un mecanismo de tipo S<sub>N</sub>2. El paso final para los dos mecanismos consiste en un reordenamiento denominado "Mumm" a partir del intermedio **125**, que implica una transferencia del grupo acilo desde un átomo de oxígeno a uno de nitrógeno.<sup>6,16</sup>

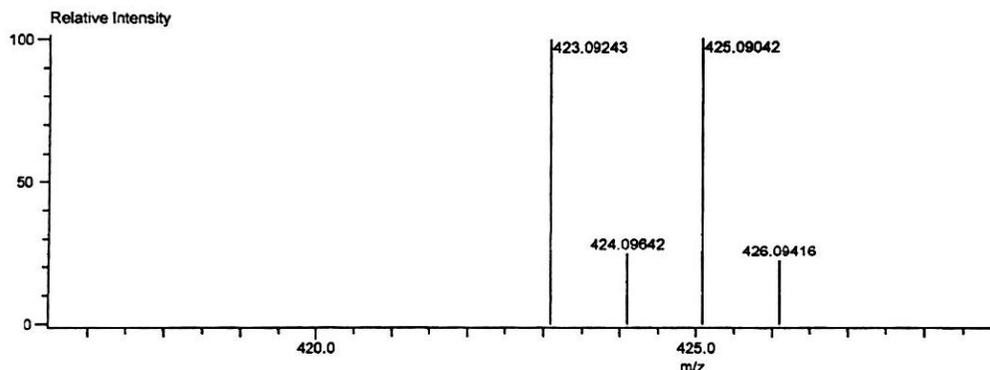
<sup>65</sup> Resultados en proceso de publicación.



**Esquema 21.** Mecanismos probables para la obtención de **117a**. Adaptado de la referencia 6.

El análisis por espectrometría de masas (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) de baja y alta resolución indica un pico de ion molecular para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> de 423.0924 *m/z*, que corresponde a la masa molar de la molécula **117a** como se observa en la Figura 7. Teniendo en cuenta que el Bromo tiene dos isótopos estables, <sup>79</sup>Br y <sup>81</sup>Br, con una abundancia relativa del 50% para cada isótopo, es posible explicar la aparición de un pico con

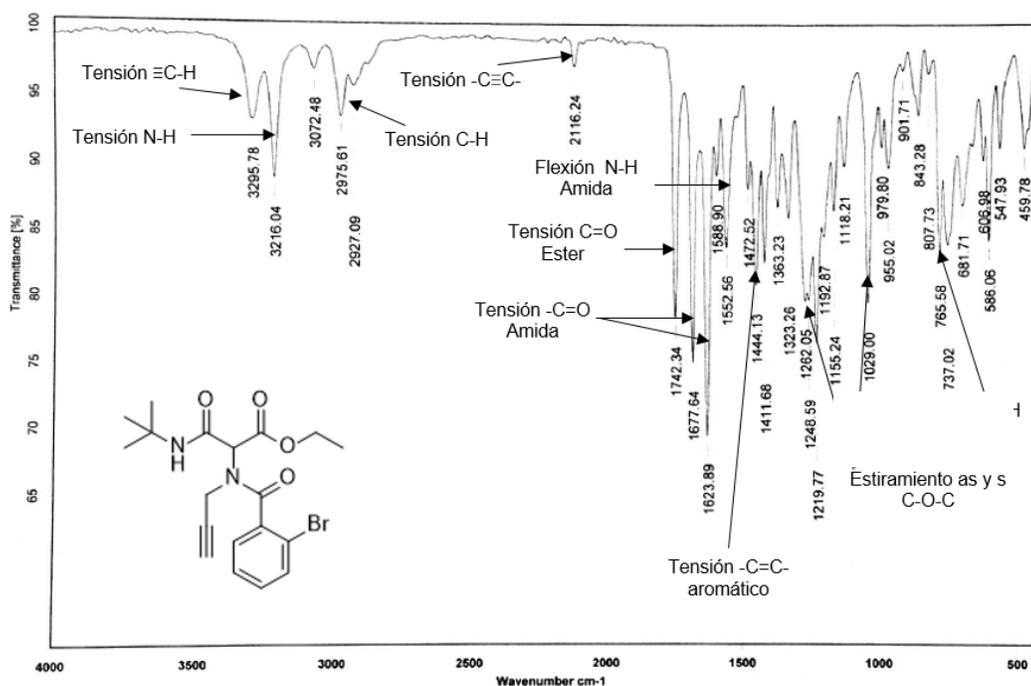
425.0904  $m/z$  correspondiente a  $M+2$ , con la misma intensidad que el pico del ion molecular.



**Figura 7.** Espectro de masas de alta resolución para la molécula **117a**. Fuente: Esta Investigación.

Por otra parte, el espectro infrarrojo (IR) para la molécula **117a** muestra las señales más características que se esperarían obtener de acuerdo a la absorción de cada grupo funcional<sup>66</sup>, en donde se destacan (Figura 8): la banda en 3295 y 2116  $\text{cm}^{-1}$  atribuibles a la tensión para el alquino terminal, las bandas en 3216 y 1552  $\text{cm}^{-1}$  atribuibles a la tensión y flexión N-H, la banda en 1742  $\text{cm}^{-1}$  atribuible a la tensión C=O del éster y las dos bandas en 1677 y 1623  $\text{cm}^{-1}$  de tensión C=O características de la amida secundaria, las bandas en 1262 y 1029  $\text{cm}^{-1}$  para el estiramiento asimétrico y simétrico del grupo C-O-C de éster, y finalmente, bandas en 1444 y 765  $\text{cm}^{-1}$  atribuibles a la tensión C=C y flexión =C-H (*o*-sustituido) del anillo aromático.

<sup>66</sup> SILVERSTEIN, Robert M., et al. *Spectrometric identification of organic compounds*. 8va ed. WILEY: New York; 2014. 71-214.

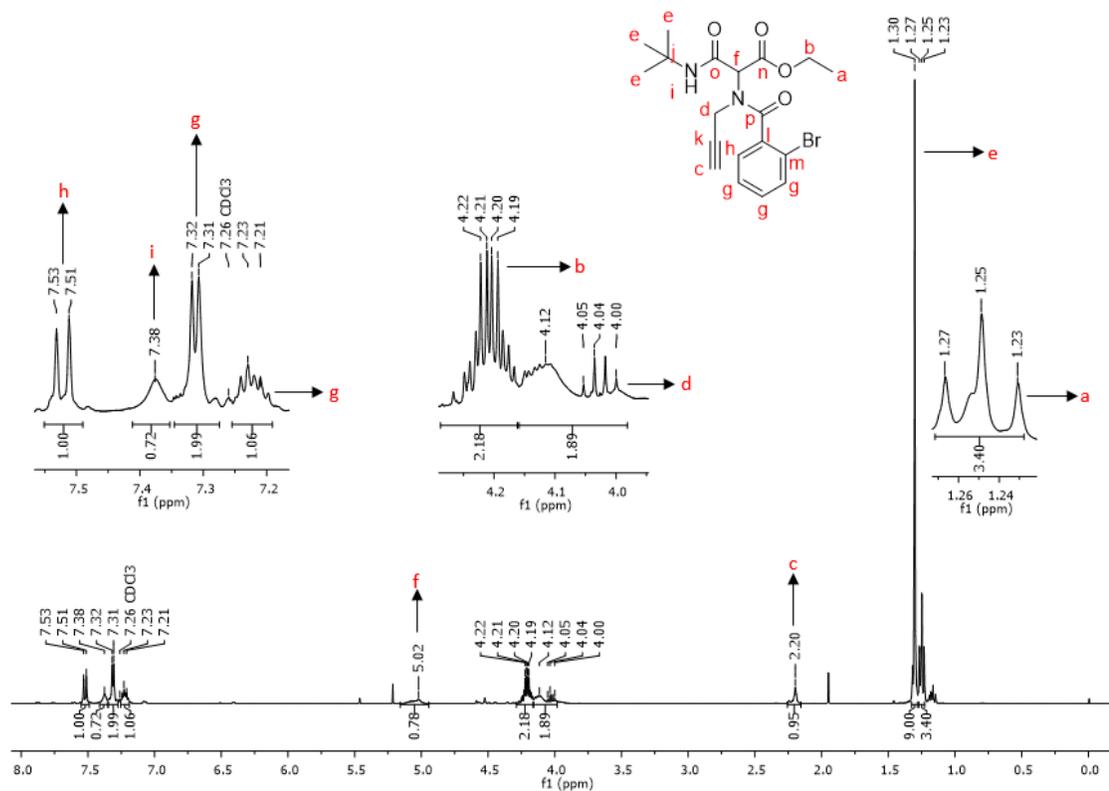


**Figura 8.** Espectro IR del compuesto **177a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 9), se observan dos señales correspondientes a grupos metilo; en 1.25 ppm ( $J = 7.1$  Hz) un triplete para los 3 hidrógenos de **a** y en 1.30 ppm un singulete de gran intensidad debido a que integra para los 9 hidrógenos correspondientes del grupo *tert*-butilo **e**. En 2.20 ppm se observa un singulete correspondiente al hidrógeno del alquino terminal **c**. Los desplazamientos para **d** y **b** se encuentran muy próximos; sin embargo, es posible diferenciarlos, puesto que los dos hidrógenos para **b** tienen una multiplicidad equivalente a un cuarteto en 4.21 ppm ( $J = 7.2, 4.1$  Hz) debido al desdoblamiento de los 3 hidrógenos de **a**, y por ende la señal entre 4.00-4.12 ppm corresponde a los dos hidrógenos **d**. Pese a que teóricamente la multiplicidad para **d** corresponde a un singulete, la señal aparece como un multiplete, debido a posibles efectos de acoplamiento espacial, debido a la rotación libre que presenta el enlace entre el C peptídico y el N.

La señal correspondiente al singulete en 5.02 ppm es clave cuando se desea comprobar la síntesis de un aducto de Ugi, puesto que corresponde al hidrógeno peptídico **f**, desplazado de esta forma por encontrarse  $\alpha$  a dos carbonos carbonílicos.<sup>67</sup> Finalmente se encuentran, 4 señales, dentro de las cuales el singulete a 7.38 ppm corresponde al hidrógeno **i** del grupo amino, que típicamente

aparece como una señal ancha.<sup>67</sup> Las otras 3 señales que tienen cierta correlación corresponderían a los 3 hidrógenos del anillo denotados como **g** y posiblemente la señal más desplazada corresponda al hidrógeno denotado como **h** por encontrarse en posición *orto* al grupo carbonilo; sin embargo, sin ayuda del análisis bidimensional no fue posible asignarlas con certeza.

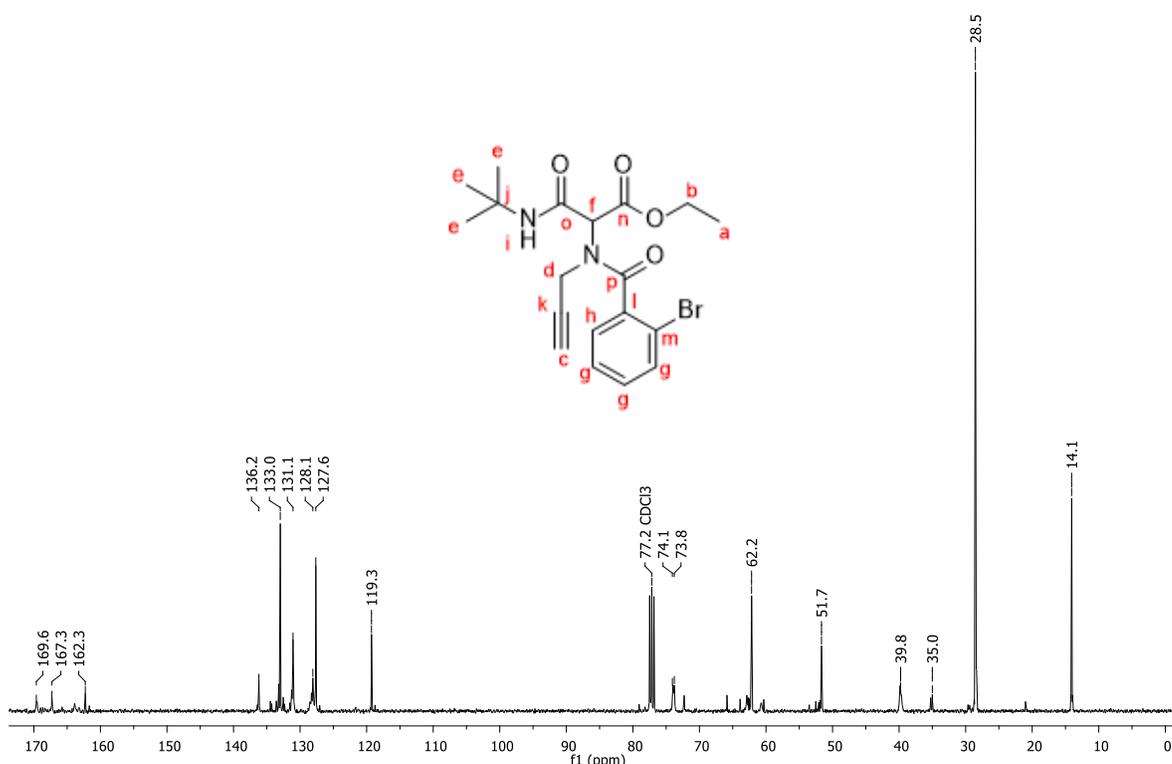


**Figura 9.** Espectro <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **117a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 10), se encontró a 14.1 ppm la señal para el carbono del grupo metilo **a** y en 28.5 ppm los 3 carbonos del grupo *tert*-butilo **e**. En 51.7 y 62.2 ppm dos señales para los carbonos **d** y **b**, teniendo en cuenta que el carbono denotado como **b** continúa en las siguientes moléculas sintetizadas (2,5-dihidropirrol **118a** y pirrol **119a**) y presenta un desplazamiento similar, se puede asignar la señal en 62.2 para el carbono **b** y la señal en 51.7 para el carbono **d**. Las señales en 35.0, 39.8, 73.8 y 74.1 ppm, corresponden a los 4 carbonos alifáticos restantes. Una observación detallada, permite distinguir que, las

<sup>67</sup> MORRISON, Robert Thornton; BOYD, Robert Neilson. *Química Orgánica*. 5ta ed. Addison Wesley: México; 1998.559-609.

señales a campo bajo (73.8 y 74.1 ppm) corresponden al grupo alquino<sup>67</sup>, pero sin el análisis bidimensional no se puede distinguir uno de otro. Los dos carbonos alifáticos restantes **j** y **f**, tampoco pueden ser asignados con precisión sin espectros bidimensionales; sin embargo, se presume que el carbono **f** por encontrarse en posición  $\alpha$  a dos carbonos carbonílicos tendría el mayor desplazamiento (39.8 ppm) y la señal en 35.0 ppm correspondería al carbono **j**, que incluso tiene menor intensidad debido a que es un carbono cuaternario. Entre 119.3 y 136.2 ppm se encuentran los 6 carbonos aromáticos, y finalmente, en 162.3, 167.3 y 169.6 ppm aparecen los carbonos carbonílicos denotados como **o**, **p** y **n**.



**Figura 10.** Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **117a**. Fuente: Esta Investigación.

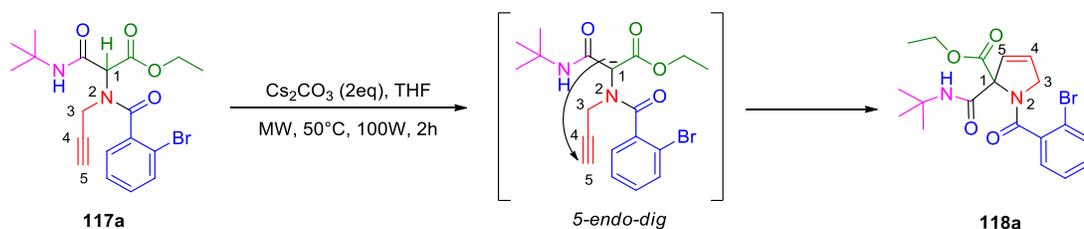
Se realizó el mismo procedimiento para la síntesis de los aductos de Ugi **117b-f** con el objetivo de explorar el alcance de la metodología con grupos funcionales diferentes, se realizaron pruebas adicionales a las planteadas en el proyecto, con lo que se logró la síntesis de dos aductos adicionales catalogados como **117g** y **117h**; sin embargo, por limitaciones de tiempo solo fueron llevados hasta la etapa de ciclación, aun así, se consideró oportuno incluirlos como productos adicionales. Los

espectros correspondientes a todos los demás compuestos obtenidos se presentan en la sección de Anexos.

## 5.2. Procedimiento general para la síntesis del 2,5-dihidropirrol 118a

Para síntesis del 2,5-dihidropirrol **118a**, se eligió como precursor el aducto de Ugi modelo **117a** de acuerdo al Esquema 22. Las condiciones a utilizar son similares a las usadas para obtener sistemas heterocíclicos de 5 miembros, los cuales requieren una base en THF para obtener el producto ciclado (referencias 32 y 47). Este paso aprovecha el carácter sumamente ácido del hidrógeno peptídico (indicado en color verde) debido a que se encuentra en posición alfa a dos carbonos carbonílicos que estabilizan muy bien la carga resultante de la abstracción de éste hidrogeno, lo cual facilitará la formación de una especie aniónica estabilizada mediante interacción con una base. En dicha especie, ocurre un proceso de ciclación 5-*endo-dig*<sup>47</sup> hasta el 2,5-dihidropirrol **118a** como se indica en el Esquema 22.

Específicamente, una solución de **117a** (1.0 eq.) y carbonato de Cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (2.0 eq.) en THF (0.3M) se calentó a 50 °C bajo irradiación por microondas (100 W) durante 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida y purificada mediante cromatografía en columna flash (Hex/AcOEt 6:4).

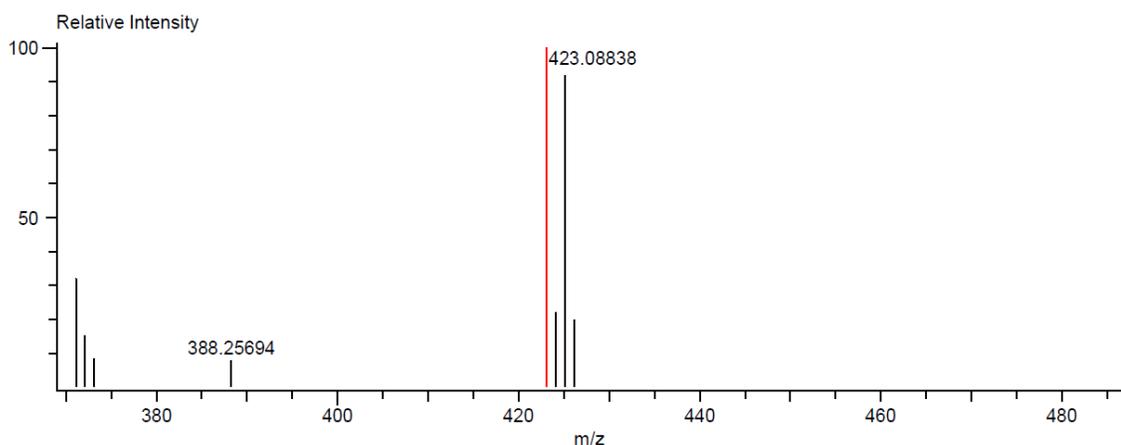


**Esquema 22.** Obtención del 2,5-dihidropirrol **118a** a partir del aducto de Ugi **117a** mediante una ciclación 5-*endo-dig* según las reglas de Baldwin. Fuente: Esta Investigación.

Según las reglas de Baldwin<sup>45</sup> definidas para el cierre de un anillo, se tiene los prefijos endo y exo, y los sufijos dig (digonal), trig (trigonal) y tet (tetraédrico), que indican la geometría del átomo de carbono sobre el que ocurre la reacción de cierre del anillo. En particular, como se observa en el Esquema 22, la ruptura del enlace

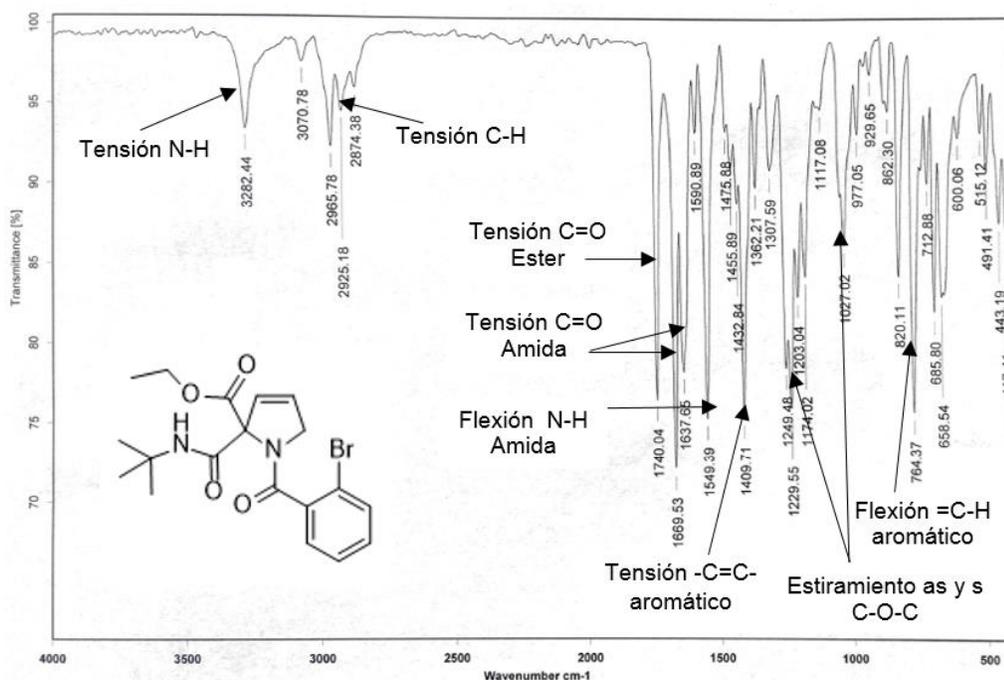
C-C del grupo alquino es de tipo endocíclico y el carbono **5** sobre el cual ocurre la ciclación tiene una geometría digonal por tener hibridación  $sp$ . A continuación se describen los análisis relacionados con el espectro de masas e IR y el análisis espectroscópico  $^1H$ ,  $^{13}C$  y bidimensional.

El análisis por espectrometría de masas (DART+  $M^+$ ) de baja y alta resolución permitió observar la presencia de un pico correspondiente al ión molecular de fórmula condensada  $C_{19}H_{23}BrN_2O_4$  y de valor  $423.0884\ m/z$ , lo que concuerda con la masa molar esperada para la molécula **118a**.



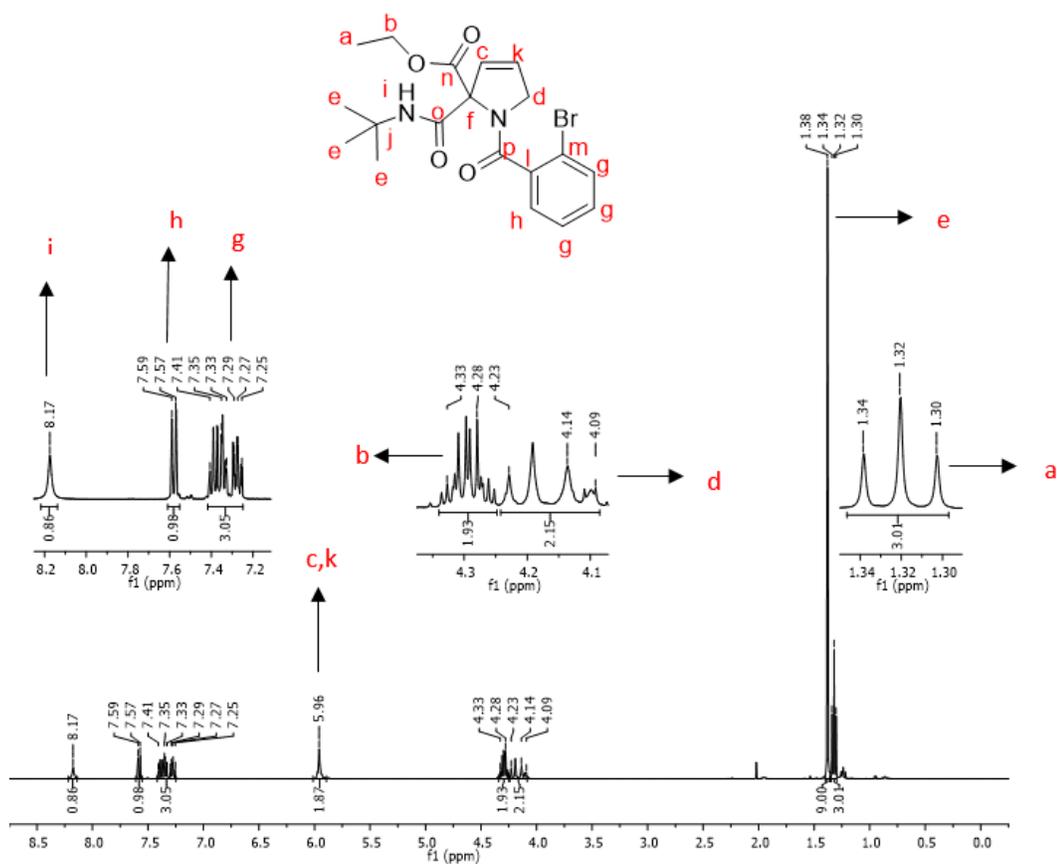
**Figura 11.** Espectro de masas de alta resolución para la molécula **118a**. Fuente: Esta Investigación.

Adicionalmente, el espectro IR (Figura 12) exhibe las señales más características<sup>66</sup> esperadas para esta molécula, siendo importante mencionar que las bandas propias de una tensión  $-C\equiv C-H$  en  $3295\ cm^{-1}$  y la banda para una tensión en  $-C\equiv C-$  en  $2116\ cm^{-1}$  indicadas en la Figura 8 para la molécula **117a**, ya no aparecen en el espectro IR de la molécula **118a**. Lo anterior, indica que el alquino terminal ya no está presente en la molécula y, por ende, representa un indicio de la ciclación. Por otra parte, las señales importantes de grupos funcionales que no han sufrido cambios, como; tensión y flexión N-H, tensión y flexión  $=C-H$  aromático, tensión  $C=O$  éster, doble banda para la tensión  $C=O$  de amida, y estiramiento asimétrico y simétrico  $C-O-C$  siguen presentes en la molécula **118a**.



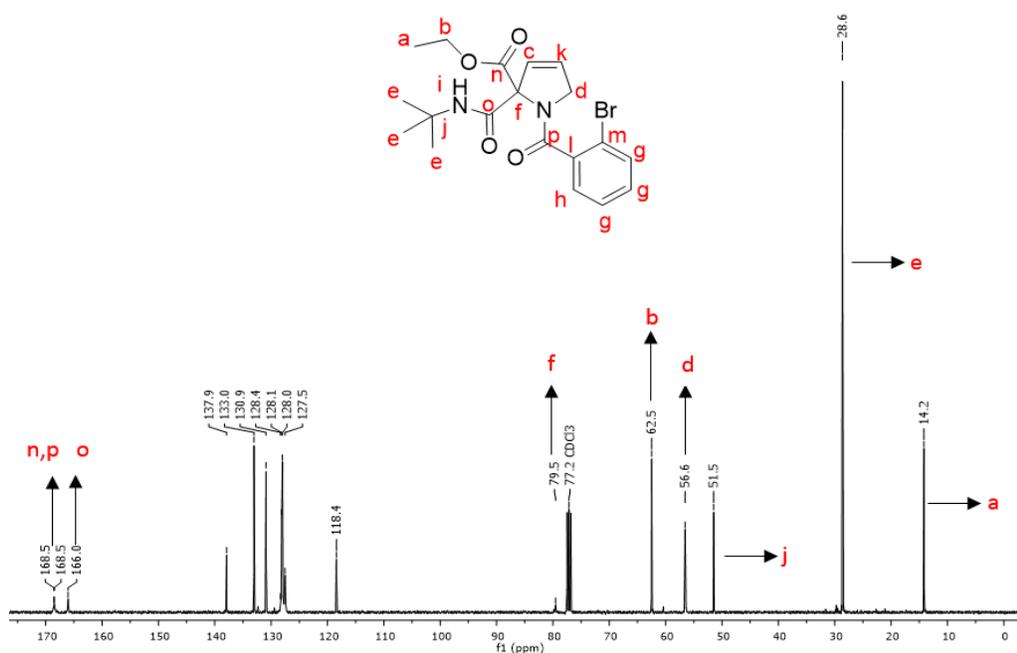
**Figura 12.** Espectro IR del compuesto **118a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 13) se encuentran de nuevo dos señales para los dos grupos metilo; un triplete a 1.32 ppm ( $J = 7.1$  Hz) para los 3 hidrógenos **a** y un singulete en 1.38 ppm para los 9 hidrógenos **e**. Entre 4.09-4.23 ppm aparece un multiplete correspondiente a los 2 hidrógenos **d** y un multiplete entre 4.25-4.33 ppm para los 2 hidrógenos **b**. Comparado con el espectro  $^1\text{H}$  RMN para la molécula **117a** (Figura 9), la señal del hidrógeno del alquino terminal **c** y del peptídico **f** ya no se encuentran, lo cual permite deducir que la ciclación se llevó a cabo satisfactoriamente. En 5.96 ppm se observa una sola señal para los dos hidrógenos **c** y **k**. Finalmente, aparece un multiplete entre 7.25 y 7.41 ppm para tres hidrógenos y un doblete a 7.58 ppm ( $J = 7.5$  Hz) para un hidrógeno, señales que corresponden en total a los 4 hidrógenos aromáticos. La señal más desplazada (7.58 ppm) puede asignarse al hidrógeno **h**, por encontrarse en posición *orto* al grupo carbonilo. La última señal a 8.17 ppm corresponde al hidrógeno **i** del grupo amino, la cual se caracteriza por ser una banda ancha<sup>67</sup>.



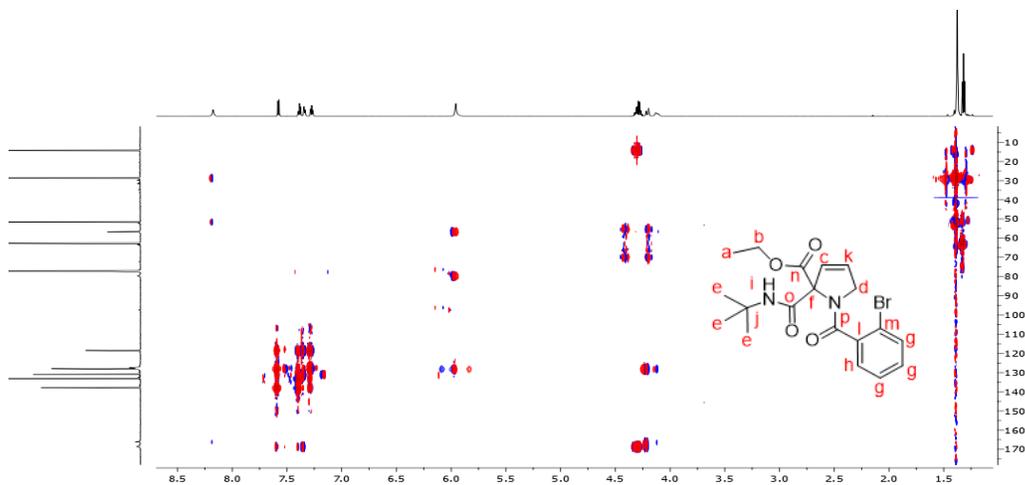
**Figura 13.** Espectro <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **118a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 14) se observan de nuevo las dos señales de los grupos metilo; en 14.2 ppm para el carbono **a** y en 28.6 ppm para los 3 carbonos **e** del grupo *tert*-butilo. En 51.5 ppm se observa una señal atribuible al carbono **j**, en 56.6 ppm para **d**, en 62.5 ppm para **b** y en 79.5 ppm para **f**. Entre 118.4 y 137.9 ppm se observan los carbonos aromáticos (que más adelante se detallan uno a uno) y finalmente la señal en 166.0 ppm corresponde al carbono carbonílico denotado como **o**. De igual manera, se observa en 168.5 ppm una señal para los dos carbonos carbonílicos **n** y **p**. La anterior asignación se realizó teniendo en cuenta los espectros bidimensionales, analizados a continuación.



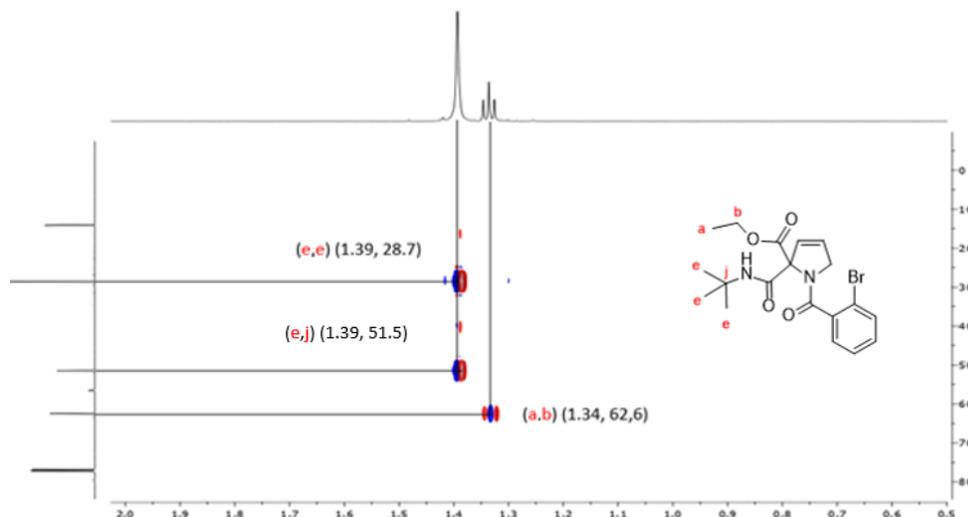
**Figura 14.** Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **118a**. Fuente: Esta Investigación.

La asignación de las señales de los protones y carbonos se hizo con base en el espectro HMBC (Figura 15) que permite asignar las señales a  $^2\text{J}$  y  $^3\text{J}$  para la molécula modelo **118a**. Para simplicidad del análisis, se indicarán las asignaciones correspondientes usando las expansiones necesarias.



**Figura 15.** Espectro HMBC del compuesto **118a**. Fuente: Esta Investigación.

En la expansión correspondiente a la parte alifática del espectro HMBC (Figura 16), se observa en (1.34 ppm, 62.6 ppm) la correlación a  $^2J$  correspondiente a los 3 hidrógenos de **a** con el carbono de **b**, y para los 9 hidrógenos **e** aparecen dos correlaciones: una en (1.39 ppm, 28.7 ppm) para los hidrógenos de **e** con los carbonos de **e** y otra en (1.39 ppm, 51.5 ppm) que permite deducir cual es la señal correspondiente al carbono cuaternario **j**, pues los hidrógenos **e** tienen correlación a  $^2J$  con dicho carbono.

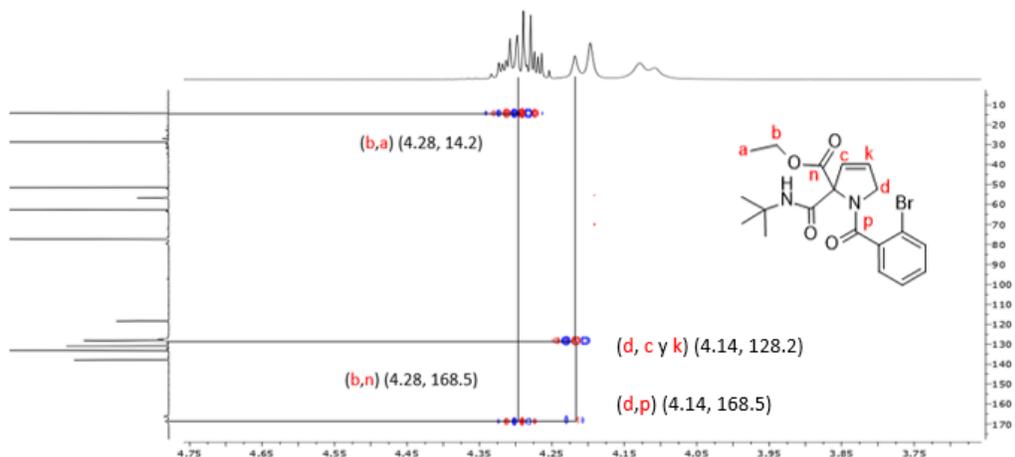


**Figura 16.** Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. Fuente: Esta Investigación.

Otra expansión para la parte alifática correspondiente a las dos señales múltiples en 4.14 ppm y 4.28 ppm de los dos grupos  $-CH_2$  de la molécula se presenta en la Figura 17, la cual, permite definir con certeza las señales pertenecientes a cada  $-CH_2$ . Esto debido a que los hidrógenos **d** únicamente tendrán correlación a  $^2J$  y  $^3J$  con los carbonos **c** y **k** que se encuentran en una sola señal en 128.2 ppm y por otra parte los hidrógenos **b** en 4.28 ppm tendrán correlación a  $^2J$  con el carbono **a** en 14.2 ppm.

Con lo anterior, se deduce que el multiplete a 4.14 ppm pertenece a los hidrógenos **d** y que el multiplete a 4.28 ppm pertenece a los hidrógenos **b**. Esto permite corroborar la influencia en el desplazamiento químico debido a la presencia de un átomo más electronegativo, puesto que, los hidrógenos **b** se encuentran en posición  $\alpha$  al oxígeno, mientras que los hidrógenos **d** se encuentran  $\alpha$  al nitrógeno.

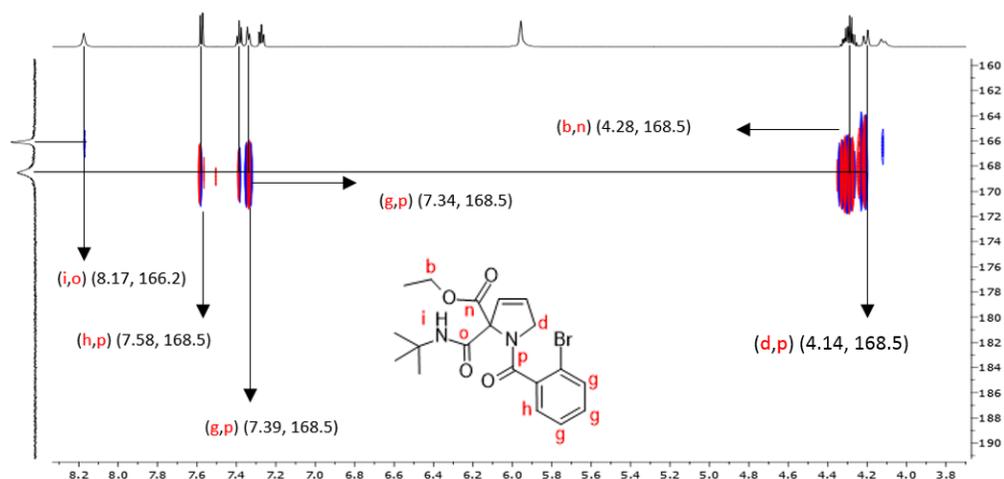
Por otra parte, se observa que tanto los hidrógenos **d** como los **b** tienen correlación con una sola señal de carbono carbonilo a 168.5 ppm. La cual se analiza en la Figura 18.



**Figura 17.** Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. Fuente: Esta Investigación.

La expansión de la Figura 18, permite evidenciar las correlaciones que definen de manera clara las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos. Se encuentra que la señal para los carbonos carbonílicos **p** y **n** en 168.5 ppm es una sola, pues como se observa en el espectro, la señal en 168.5 ppm tiene correlación a  $^3J$  con los hidrógenos aromáticos **h** en (7.58 ppm, 168.5 ppm) y **g** en (7.39 ppm, 168.5 ppm) y con los hidrógenos alifáticos **b** en (4.28 ppm, 168.5 ppm) y **d** en (4.14 ppm, 168.5 ppm). Por otra parte, en (8.17 ppm, 166.2 ppm) se encuentra una sola correlación, correspondiente al hidrógeno **i** a  $^2J$  con el carbono carbonílico **o**.

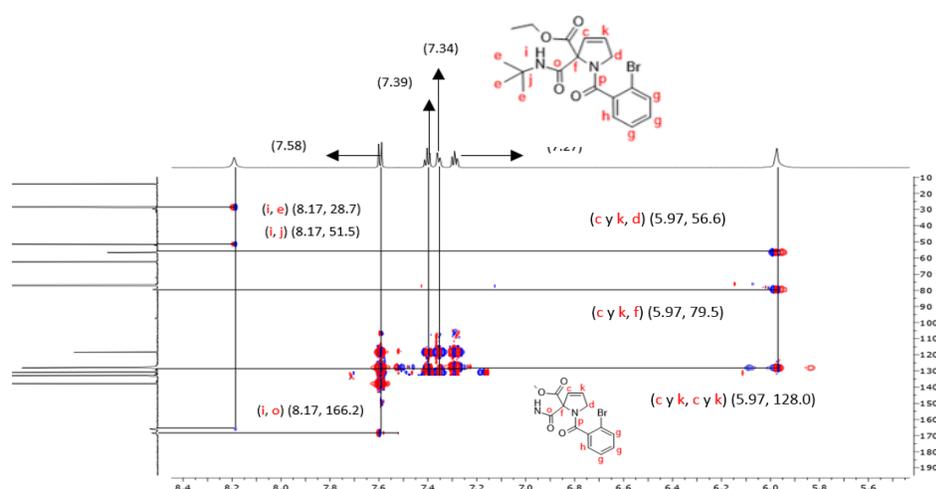
De esta forma se asigna la señal en 166.2 ppm para el carbono carbonílico **o** y en 168.5 ppm para los dos carbonos carbonílicos **p** y **n** que se encuentran en una sola señal.



**Figura 18.** Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 15. Fuente: Esta Investigación.

Finalmente, se presenta la expansión del espectro HMBC para la parte aromática del sistema en la Figura 19. Se observan 3 correlaciones para los 2 hidrógenos **c** y **k** en 5.97 ppm. En (5.97 ppm, 56.6 ppm) se observa una correlación a  $^2J$  y  $^3J$  los hidrógenos **c** y **k** con el carbono **d**, dicha señal en 56.6 ppm asignada al carbono **d**, se comprobó en el espectro HSQC. La señal ubicada en (5.97 ppm, 79.5 ppm) corresponde a la correlación entre los dos hidrógenos **c** y **k** a  $^2J$  y  $^3J$  enlaces con el carbono cuaternario **f**. Finalmente, la correlación a  $^2J$  de cada uno de los hidrógenos **c** y **k** con los carbonos contiguos **c** y **k**.

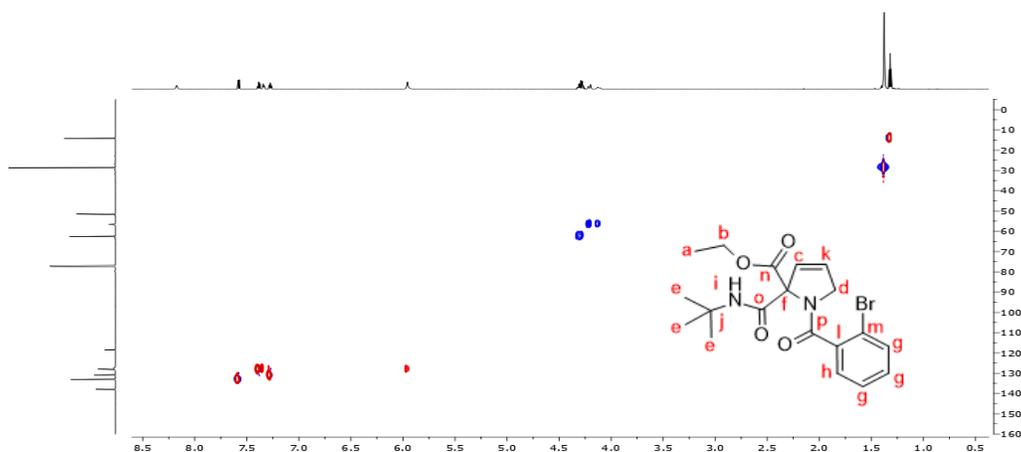
Se debe tener en cuenta que tanto para  $^1H$  y  $^{13}C$  aparece una sola señal para los dos hidrógenos **c** y **k** y los dos carbonos **c** y **k**. La asignación de la señal en 8.19 ppm para el hidrógeno **i** se comprueba con las señales observadas en (8.19 ppm, 28.7 ppm) y (8.19 ppm, 51.5 ppm), donde se evidencia la correlación de **i** a  $^3J$  con los carbonos **e** correspondientes al grupo *tert*-butilo. Además, se comprueba la asignación de la señal en 51.5 ppm para el carbono cuaternario **j**, puesto que se evidencia la correlación que se tiene a  $^2J$  con el hidrógeno **i** (8.19 ppm, 51.5 ppm).



**Figura 19.** Expansión de la parte aromática del espectro de HMBC de la Fig. 15. Fuente: Esta Investigación.

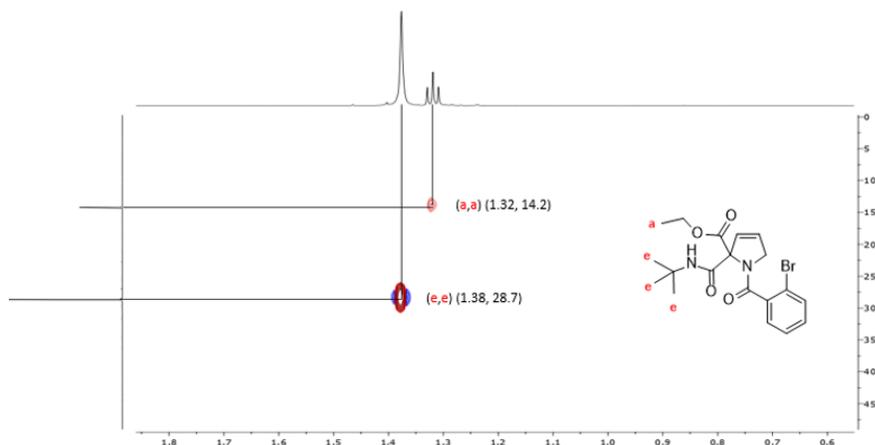
En la figura anterior, se observa que la señal a 7.27 ppm no presenta correlación con el carbono carbonílico **p**, con lo cual, se puede predecir que dicha señal corresponde al hidrógeno más alejado (5 enlaces) del carbono carbonílico **p**, es decir, el hidrógeno **g** en posición *meta* al bromo y en posición *para* al grupo carbonilo.

Para corroborar las señales asignadas anteriormente mediante el análisis del espectro de HMBC, en la Figura 20 se presenta el espectro HSQC con sus respectivas expansiones, en donde se especifican las correlaciones de cada hidrógeno con su respectivo carbono.



**Figura 20.** Espectro de HSQC para la molécula **118a**. Fuente: Esta Investigación.

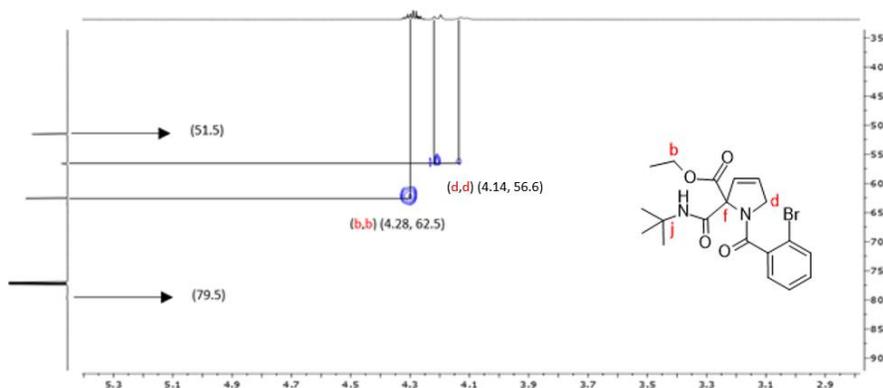
En la Figura 21, se presenta la expansión para la parte alifática donde se evidencia la correlación de los 3 hidrógenos **a** con su respectivo carbono en 14.2 ppm y la correlación de los 9 hidrógenos **e** con los 3 carbonos pertenecientes al grupo *tert*-butilo ubicados en 28.7 ppm.



**Figura 21.** Expansión de la parte alifática del espectro de HSQC de la Fig. 20. Fuente: Esta Investigación.

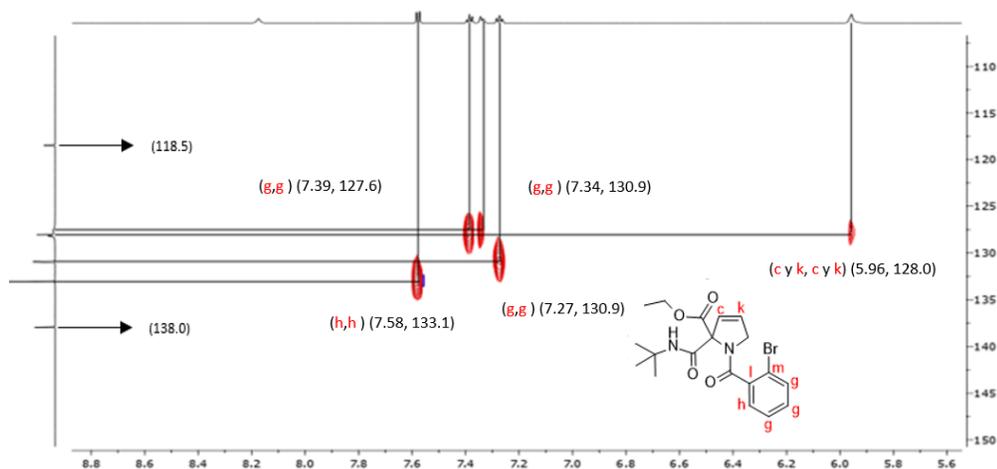
En la siguiente expansión de la parte alifática (Figura 22), se encuentra las correlaciones de los 2 hidrógenos **d** en 4.14 ppm con su respectivo carbono en 56.6 ppm y las correlaciones de los 2 hidrógenos **b** con su respectivo carbono en 62.6 ppm.

Teniendo en cuenta que la señal a 51.5 ppm ya fue asignada para el carbono cuaternario **j**, entonces la señal en 79.5 ppm corresponde al carbono cuaternario **f** al no presentar correlación con un hidrógeno, con lo que se corrobora la asignación realizada en la Figura 19.



**Figura 22.** Expansión de la parte alifática del espectro HSQC de la Fig. 20. Fuente: Esta Investigación.

En la siguiente expansión (Figura 23), se destaca que los carbonos a 118.5 ppm y 138.0 ppm no presentan correlación alguna con hidrógenos aromáticos, por lo que se deduce son carbonos cuaternarios. Debido a que el carbono y el hidrógeno en posición *orto* al grupo carbonilo se encuentran más desplazados, se puede deducir que la señal a 138.0 ppm corresponde al carbono cuaternario **l** enlazado directamente al grupo carbonilo y por ende, la señal en 118.5 ppm corresponde al carbono cuaternario **m**.



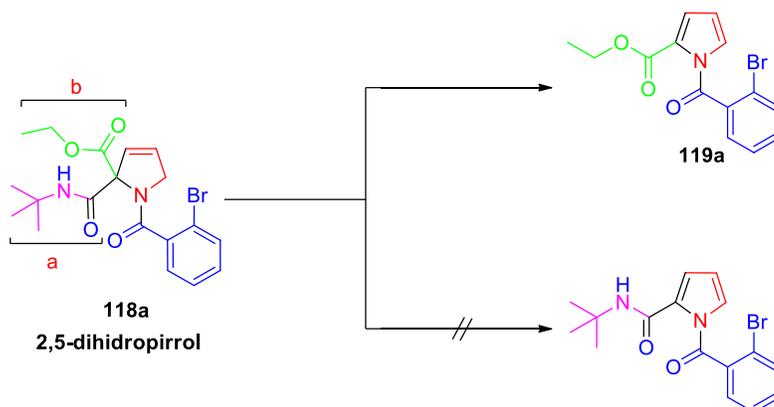
**Figura 23.** Expansión de la parte alifática del espectro de HSQC de la Fig. 20. Fuente: Esta Investigación.

Se realizó el mismo procedimiento para la síntesis de 2,5-dihidropirroles **118b-f** y dos adicionales catalogados como **118g** y **118h**. Los espectros correspondientes a estos compuestos se muestran en la sección de Anexos.

### 5.3. Síntesis de 2-carboxietil-*N*-acil pirroles

Un proceso de aromatización<sup>50,51,52</sup> permite la obtención de anillos aromáticos mediante la eliminación de átomos de hidrógeno mediante un agente oxidante. En los ejemplos citados para la aromatización de sistemas 2,5-dihidropirrolícos,<sup>53,54,55,64</sup> se observa que la aromatización de sistemas dihidropirrolícos, se pueden realizar con una alta economía atómica, puesto que, el carbono *alfa* al nitrógeno solo tiene un sustituyente y por tanto un hidrógeno disponible que puede abstraerse mediante dicho proceso.

Sin embargo, como se observa en el Esquema 23, el 2,5-dihidropirrol **118a** usado en este trabajo como plataforma para la síntesis de pirroles, posee dos sustituyentes (**a,b**) en el carbono *alfa* al nitrógeno, por lo cual, para llevarse a cabo la aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol se requiere la eliminación de uno de los dos grupos presentes.



**Esquema 23.** Posibles productos tras el proceso de aromatización del sistema 2,5-dihidropirrol **118a**. Fuente: Esta Investigación.

De los dos posibles productos, en el presente estudio únicamente se identificó el pirrol **119a**, lo que indica que el hidrógeno de la amida (**a**) juega un papel importante que para el proceso de aromatización, permitiendo que el grupo *tert*-butilamido (**a**) sea mejor grupo saliente en lugar del ester etílico (**b**). Esto permite formular una propuesta mecanística para la reacción de aromatización, que se presenta en el Esquema 28.

Usando el 2,5-dihidropirrol **118a** como modelo, se llevaron a cabo diferentes experimentos exploratorios para dar lugar al sistema pirrolico **119a** mediante un proceso de oxidación probando condiciones específicas para los diferentes oxidantes.<sup>68,69,70,71,72,73</sup> Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.

<sup>68</sup> MANNAM, Sreedevi; SEKAR, Govindasamy. Efficient CuCl-catalyzed selective and direct oxidation of  $\beta$ - And  $\gamma$ -substituted aliphatic primary alcohols to carboxylic acids. *Synth Commun.* 2010; 40(19): 2822-2829.

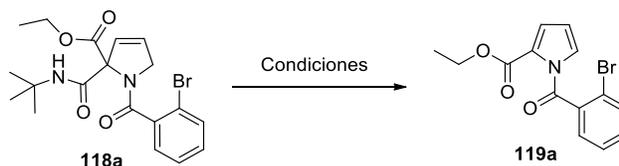
<sup>69</sup> BOCCHI, V., et al. On pyrrole oxidation with hydrogen peroxide. *Tetrahedron.* 1970; 22: 4073-4082.

<sup>70</sup> BATISTA, Victor S., et al. Oxidative functionalization of benzylic C-H bonds by DDQ. *New J. Chem.* 2012; 36(5): 1141.

<sup>71</sup> CHEN, Liang-Yeu, et al. 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) mediated oxidation/dehydrogenation of 2-aryl-3,4-dihydro-2H-benzopyrans: Synthesis of 2-arylbenzopyran-4-ones. *Arkivoc.* 2010; 2010(11): 54-76.

<sup>72</sup> TSANG, Althea S.-K.; TODD, Matthew H. Facile synthesis of vicinal diamines via oxidation of N-phenyltetrahydroisoquinolines with DDQ. *Tetrahedron Lett.* 2009; 50(11): 1199-1202.

<sup>73</sup> ZHAI, Linyi, et al. Probing the arenium-ion (Proton Transfer) versus the cation-radical (Electron Transfer) mechanism of scholl reaction using DDQ as oxidant. *J Org Chem.* 2010; 75(14): 4748-4760.

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones para la aromatización de **118a**

Entrada	Oxidante/ (Equiv.)	Disolvente	Condiciones	t (h)	% Rto. (119a)
1	<i>t</i> -BuOOH (2)	Tolueno (0.1M)	t.a., 25 °C	24	-
2	CuCl/ <i>t</i> -BuOOH (1/0.05)	CH <sub>3</sub> CN (0.5M)	t.a., 25 °C	24	-
3	FeCl <sub>3</sub> (1)	CH <sub>3</sub> OH (0.1M)	t.a., 25 °C	24	-
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2)	Tolueno (0.1M)	Reflujo	24	5
5	CrO <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1M)	t.a., 25 °C	0.5	18
6	DDQ (1)	Tolueno (0.1M)	Reflujo	1	-
7	DDQ (2)	Tolueno (0.1M)	Reflujo	2	10
8	DDQ (3)	Tolueno (0.1M)	Reflujo	2	10
9	DDQ (2)	Tolueno (0.1M)	MW, 100°C, 2h	2	16
10	DDQ (2)	Benceno (0.1M)	MW, 75°C, 2h	2	6
11	DDQ (2)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (0.1M)	MW, 70°C, 2h	2	10
12	DDQ (2)	CH <sub>3</sub> CN (0.1M)	MW, 80°C, 2h	2	5
13	DDQ (2)	Dioxano (0.1M)	Reflujo	2	15
14	DDQ (1)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (0.1 M)	t.a., 25°C	2	18
15	DDQ (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (9:1) (0.01M)	Reflujo°C	0.5	15
16	<b>DDQ (1)</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (9:1) (0.01M)</b>	<b>t.a., 25°C</b>	<b>0.5</b>	<b>22</b>

Se evaluaron diferentes condiciones de oxidación del 2,5-dihidropirrol **118a**, en donde se observó que el uso de oxidantes como el *t*-BuOOH y como FeCl<sub>3</sub> no generaron resultados satisfactorios. El empleo de peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> permitió la identificación del producto esperado; sin embargo, se observó la formación de muchos subproductos en el seguimiento por TLC (Tabla 2, entradas 1-3). El uso de óxido de cromo generó uno de los mejores rendimientos bajo condiciones suaves de reacción; sin embargo, se prefiere una metodología libre de metales (Entrada 5).

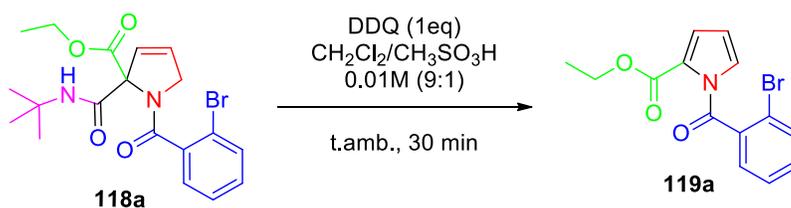
Con el uso de DDQ como agente oxidante, se evidenció la formación del producto deseado en rendimientos muy bajos (Entradas 6-15); sin embargo, se decidió

continuar la exploración de este oxidante con el objetivo de mejorar los rendimientos. Para ello, se evaluaron diversas condiciones como: cantidades estequiométricas de DDQ, disolventes, temperaturas y tiempos de reacción (Tabla 2).

Finalmente, se encontró que el uso de DDQ (1 eq) en diclorometano y ácido metanosulfónico (9:1) generó resultados prometedores (22%). Estas condiciones requieren poca cantidad de oxidante y operan en una mezcla de disolventes fácilmente accesibles y con concentración baja respecto a los otros (0.01 M). Pese a que aún se consideran rendimientos bajos, se decidió dar prioridad a la evaluación de la reproducibilidad de la metodología planteada.

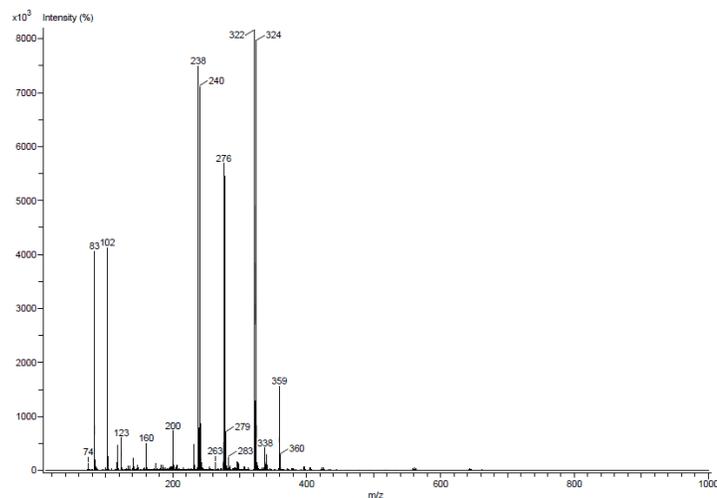
### 5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de *N*-acilpirrol **119a**

A una disolución del dihidropirrol **118a** (1.0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (9:1, 0.01 M), se adicionó DDQ (1.0 equiv.) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla resultante se le adicionó una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (Hex/AcOEt 95:5) (Esquema 24).



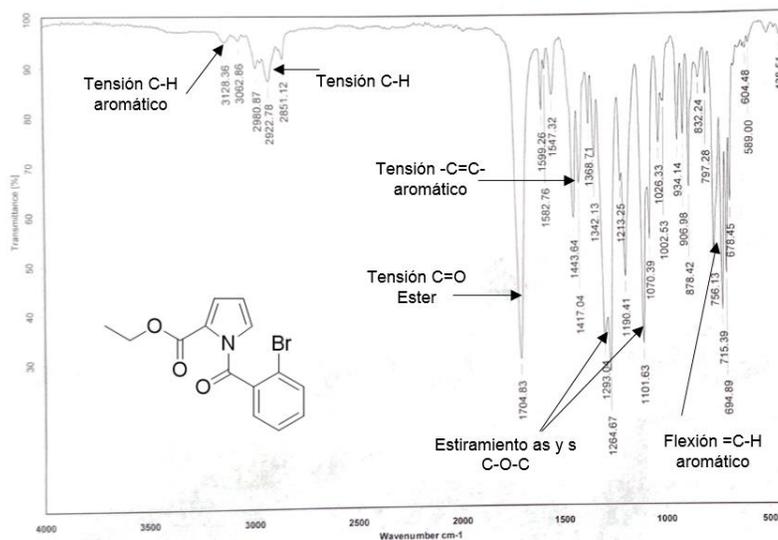
**Esquema 24.** Oxidación del 2,5-dihidropirrol **118a** hasta el pirrol modelo **119a**. Fuente: Esta Investigación.

El análisis por espectrometría de masas (DART<sup>+</sup> M<sup>+</sup>) de baja resolución (Figura 24) indicó la presencia de un pico a 322 *m/z* atribuible al ión molecular para la molécula C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>, lo que confirmó la formación del pirrol **119a**.



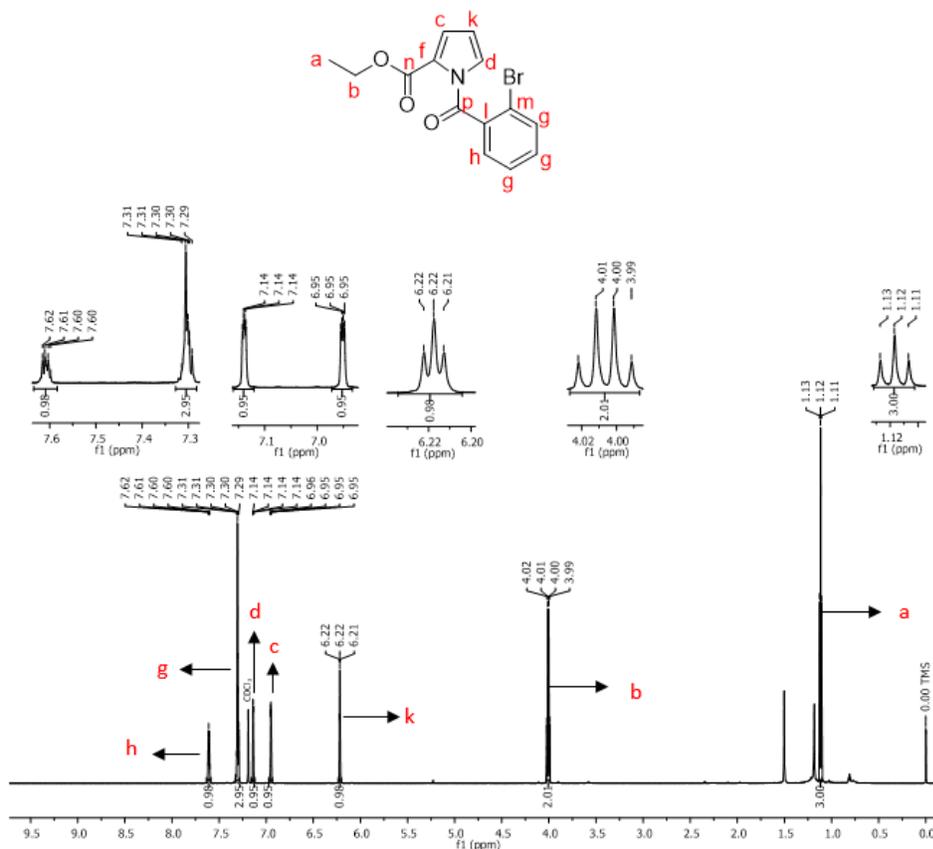
**Figura 24.** Espectro de masas de baja resolución para la molécula **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de IR se exhiben las señales características<sup>66</sup> esperadas para el producto **119a**; en 3128 y 715  $\text{cm}^{-1}$  para las tensiones del anillo aromático, en 1704  $\text{cm}^{-1}$  para el estiramiento del grupo C=O del éster, en 1264 y 1101  $\text{cm}^{-1}$  las señales para estiramiento asimétrico y simétrico del grupo C-O-C (Figura 25). En particular la ausencia de las señales para la tensión N-H en 3282  $\text{cm}^{-1}$ , tensión C=O de la amida en 1669 y 1637  $\text{cm}^{-1}$  y para la flexión N-H en 1549  $\text{cm}^{-1}$  observadas para la molécula **118a** (Figura 12), indican que el proceso de aromatización se llevo a cabo satisfactoriamente y que como se indico en el Esquema 24, el grupo denotado como **(a)** es mejor grupo saliente.



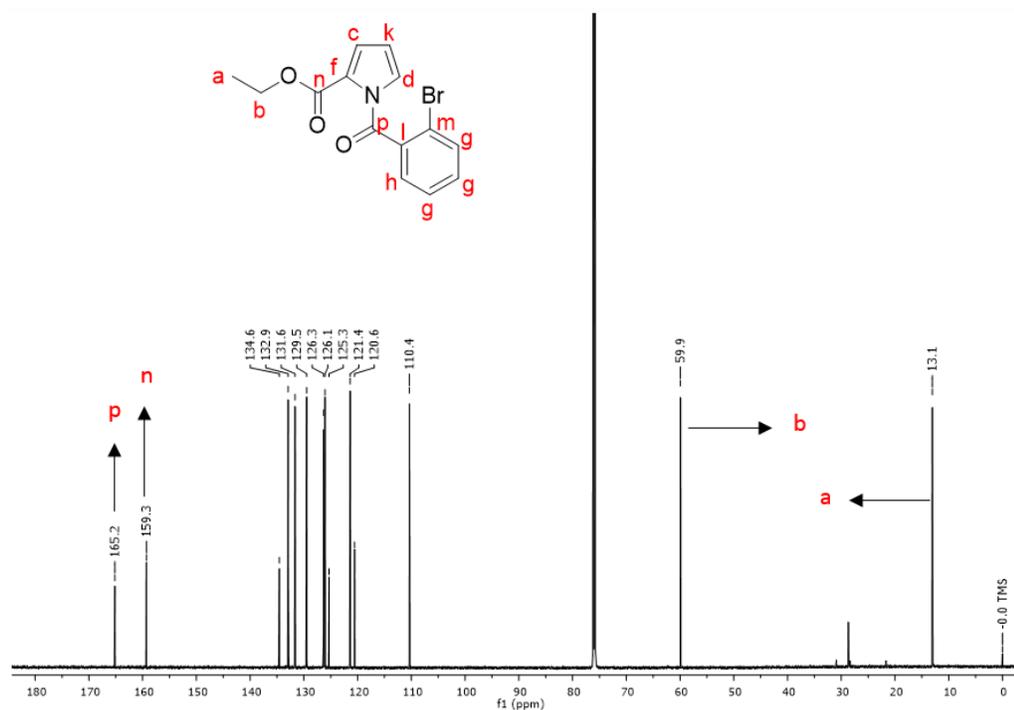
**Figura 25.** Espectro de IR del 2,5-dihidropirrol **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 26), se observa a 1.12 ppm un triplete correspondiente al grupo metilo **a**, su multiplicidad se debe al desdoblamiento de los 2 hidrógenos de **b**. En 4.01 ppm se observa un cuartete que integra para dos hidrógenos de **b**, multiplicidad que se debe al desdoblamiento de los 3 hidrógenos de **a**. A campo bajo, se encuentran los desplazamientos para los hidrógenos aromáticos del pirrol y del benceno. A 6.22 ppm se observó una señal triple ( $J = 3.3$  Hz) para el hidrógeno indicado como **k**, aunque teóricamente se esperaría que la multiplicidad sea doble de dobles por el acoplamiento con los hidrógenos **c** y **d**, se cree que la señal triple se debe a la superposición de las dos señales dobles. Posteriormente, a 6.95 ppm un doble de dobles ( $J = 3.4, 1.6$  Hz) y en 7.14 ppm un doble de dobles ( $J = 3.0, 1.6$  Hz), señales que corresponden a los hidrógenos **c** y **d**, respectivamente. La señal observada entre 7.29 y 7.31 ppm corresponde a un multiplete atribuible a los tres hidrógenos aromáticos denotados como **g**, además, el multiplete en 7.61 ppm para el hidrogeno **h**. El desplazamiento de esta señal puede atribuirse a su posición (*orto*) respecto al grupo carbonilo (Figura 26).



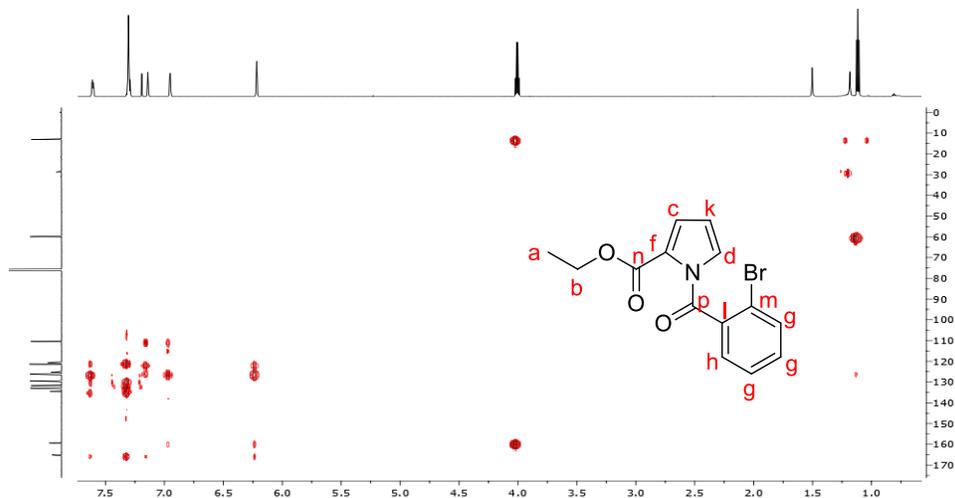
**Figura 26.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del pirrol **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 27), se encuentra a 13.1 ppm una señal correspondiente al grupo metilo **a** y en 59.9 ppm la señal propia del carbono **b**. Las anteriores señales, se pueden distinguir fácilmente en los anteriores espectros para las moléculas **117a** (Figura 10) y **118a** (Figura 14). Entre 110.4 y 134.6 ppm encontramos los carbonos aromáticos de la molécula que más adelante se detallan por separado con ayuda de los análisis bidimensionales. Finalmente, en 159.3 y 165.2 ppm encontramos las señales para los carbonos carbonílicos dentro de las cuales se puede distinguir que la primera corresponde al carbono **n** y la segunda al carbono **p** (Figura 27).



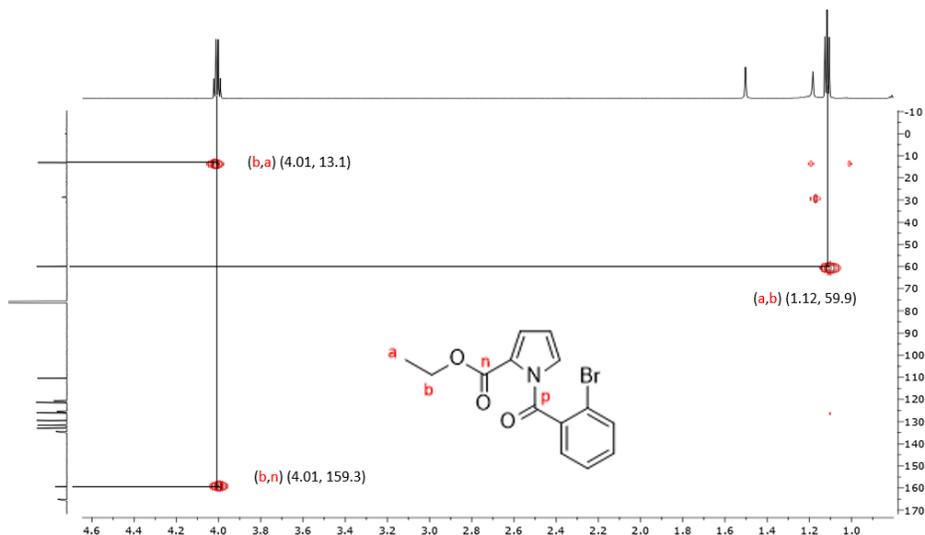
**Figura 27.** Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto **119a**, 175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ . Fuente: Esta Investigación.

La asignación de las señales de los protones y carbonos se hizo con base en el espectro HMBC para la molécula modelo **119a** (Figura 28). Para aumentar la simplicidad del análisis, se indicarán las asignaciones correspondientes usando las expansiones para la parte alifática (Figura 29) y para la parte aromática (Figura 30).



**Figura 28.** Espectro de HMBC del pirrol **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En la expansión correspondiente a la parte alifática del espectro HMBC, se encuentra un triplete correspondiente a los 3 hidrógenos **a**, los cuales tienen correlación a  $^2J$  con el carbono **b**. Por otra parte, se observa en 4.01 ppm que el cuartete correspondiente a los 2 hidrógenos **b** tienen correlación a  $^2J$  con el carbono **a** y más importante aún, es la correlación a  $^2J$  con el carbono carbonílico **n**. Con ello, se puede asignar perfectamente las señales para cada carbono carbonílico, así: **n** = 159.3 ppm y **p** = 165.2 ppm (Figura 29).



**Figura 29.** Expansión de la parte alifática del espectro de HMBC de la Fig. 28. Fuente: Esta Investigación.

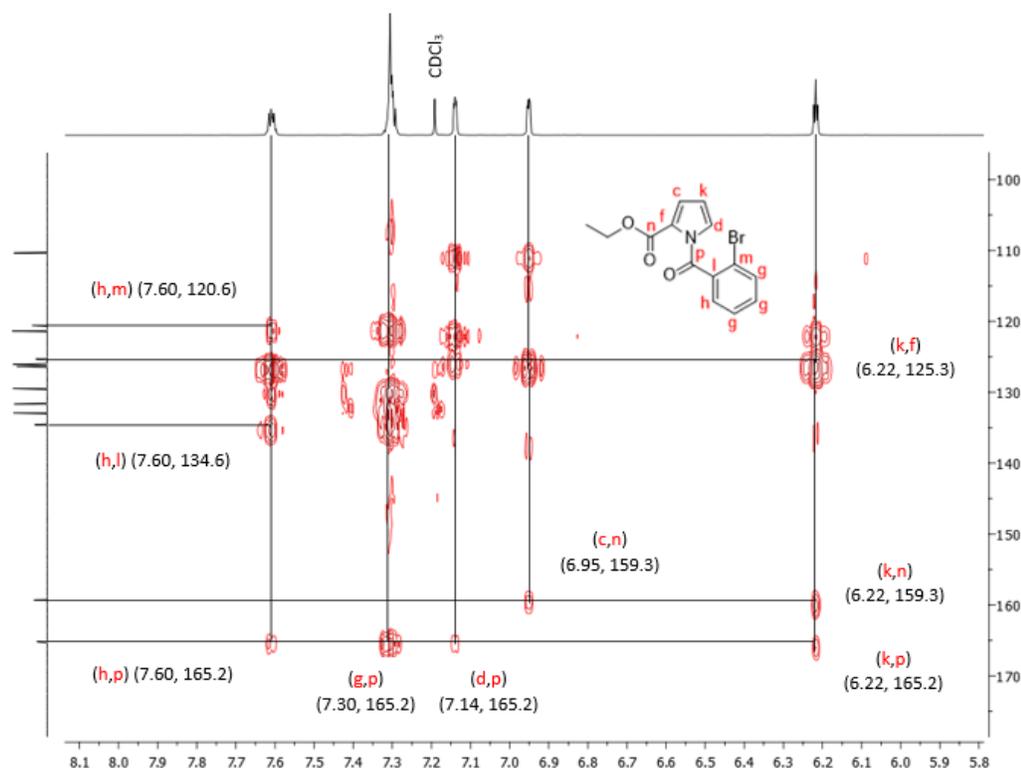
En la expansión de la parte aromática, se destaca que el carbono carbonílico **n** tiene correlación a  $^3J$  únicamente con el hidrógeno denotado como **c** (6.95, 159.3). Por otra parte, el carbono carbonílico **p** tiene correlación con el hidrógeno **d** a  $^3J$  (7.14, 165.2), con esto en mente, se puede identificar cada uno de los 3 hidrógenos del núcleo pirrol **d**, **k** y **c** (Figura 30).

Interesantemente, el hidrógeno menos desplazado denotado como **k** tiene una correlación a  $^4J$  con los carbonos carbonílicos **n** (6.22, 159.3) y **p** (6.22, 165.2), respectivamente. Pese a que teóricamente solo debería observarse correlación a  $^2J$  y  $^3J$ . Además, se evidencia la correlación a  $^3J$  de éste hidrógeno con el carbono **f** (6.22, 125.3).

Se encuentra además las correaciones del hidrógeno **h** a  $^3J$  con **m** (7.60, 120.6), a  $^2J$  con el carbono **l** (7.60, 134.6) y a  $^3J$  con el carbono carbonílico **p** (7.60, 165.2).

Debido a que los hidrógenos aromáticos denotados como **g** están envueltos en una señal múltiple, no se pudieron analizar con claridad, sin embargo, existe una notable diferencia en el desplazamiento para los hidrógenos denotados como **g** y el hidrógeno denotado como **h**.

Así, el hidrógeno **h** se encuentra en posición *orto* al grupo carbonilo, su desplazamiento es mayor. Finalmente, para los hidrógenos **h** y **g**, se destaca en el espectro la correlación con el carbono carbonílico **p** (Figura 30).



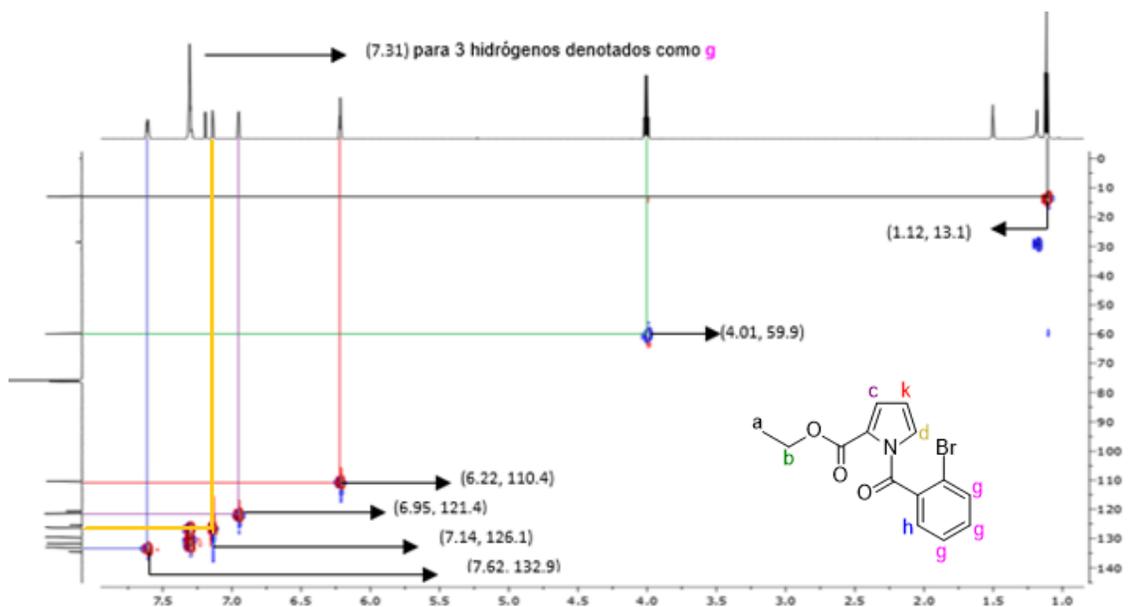
**Figura 30.** Expansión de la parte aromática del espectro HMBC de la Fig. 28. Fuente: Esta Investigación.

Para complementar el análisis bidimensional del pirrol **119a**, en la Figura 31 se indica el espectro HSQC, el cual que permite asignar cada hidrógeno con su respectivo carbono. Para facilidad de análisis, cada correlación se denota con diferentes colores.

Se observa que el hidrógeno **k** se encuentra menos desplazado que los otros dos hidrógenos del pirrol, puesto que, ésta posición tiene mayor densidad electrónica.<sup>8</sup> En general, para pirroles no sustituidos, las posiciones denotas como **c** y **k** tienen mayor densidad electrónica que las posiciones **f** y **d**<sup>8</sup> sin embargo, en este caso en particular se observa que la posición beta al hidrógeno **c**, se encuentra un grupo carbonilo, el cual retira carga y hace que la señal para **c** se encuentre más desplazada hacia a campo bajo (6.95 ppm) y la señal para **k** se encuentre desplazada hacia campo alto (6.22 ppm). Se encuentra el mismo comportamiento para el carbono correspondiente (6.22 ppm, 110.4 ppm). Las siguientes señales tanto para protón como carbono se asignan para **c** en (6.95 ppm, 121.4 ppm) y para **d** en (7.14 ppm, 126.1 ppm). Cabe resaltar que las señales menos intensas en 120.6

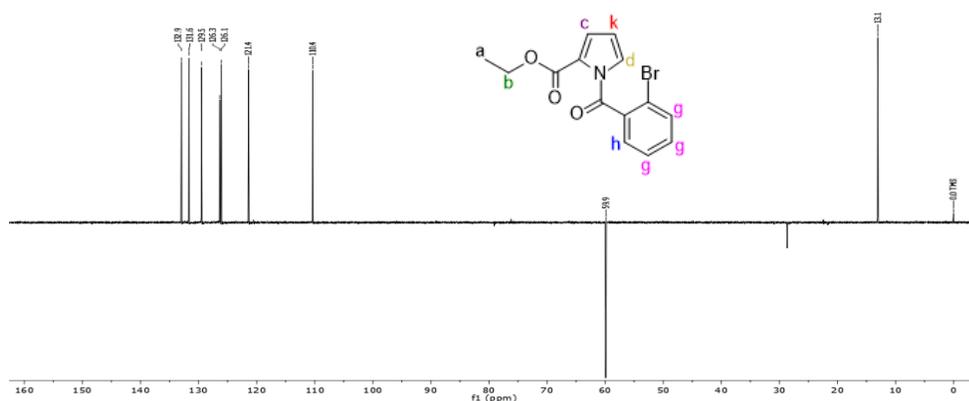
y 125.3 ppm, que también se encuentran en este rango, pertenecen a los carbonos cuaternarios que más adelante se explican.

Finalmente, se encuentra una correlación bastante definida y más desplazada en (7.62 ppm, 132.9 ppm) que corresponde al hidrógeno y al carbono denotados como **h**, puesto que se encuentran en posición *orto* al grupo carbonilo y que causa una mayor desprotección. Como ya mencionamos, los carbonos cuaternarios han sido identificados y por ende solo restarían 3 señales en 126.3, 129.5 y 131.6 ppm que corresponderían a los hidrógenos y carbonos denotados como **g** (Figura 31).



**Figura 31.** Espectro HSQC del pirrol **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro DEPT 135 (Figura 32) se observó el  $-CH_2-$  en fase inversa que corresponde al carbono **b**, además la ausencia de los carbonos cuaternarios que aparecen a 120.6, 125.3 y 134.6 ppm en el espectro de carbono (Figura 27).



**Figura 32.** Espectro DEPT 135 del pirrol **119a**. Fuente: Esta Investigación.

En el espectro anterior con la ausencia de las señales en 120.6, 125.3 y 134.6 ppm, se comprueba que pertenecen a carbonos cuaternarios y teniendo en cuenta el análisis realizados en el espectro HMBC (Fig 30) se define la asignación para estos carbonos así; la señal a 120.6 ppm para el carbono del pirrol **f**, la señal a 125.3 ppm para el carbono **m** y en un desplazamiento mayor la señal a 134.6 ppm para el carbono denotado como **l**, debido a que se encuentra directamente enlazado al grupo carbonilo.

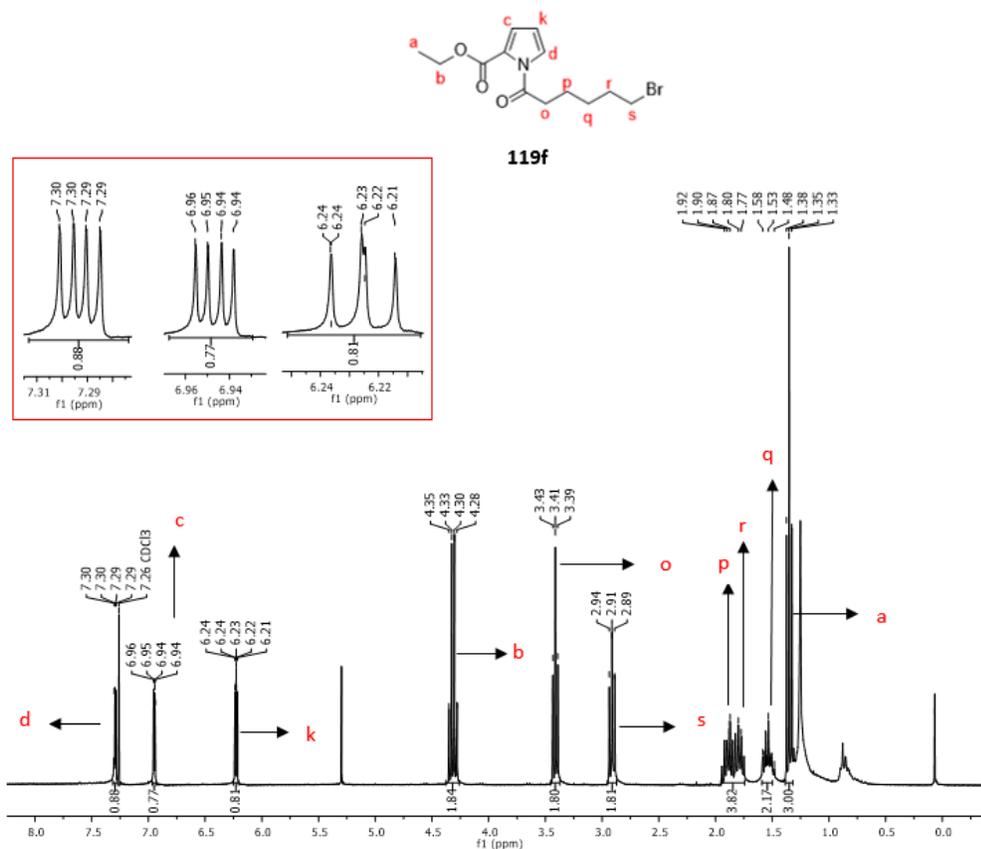
Puesto que la molécula **119a** analizada anteriormente corresponde a un pirrol con sustituyente aromático, en la Figura 33, se muestra el espectro  $^1\text{H}$  RMN de la molécula **119f** (Esquema 19), la cual posee un sustituyente alifático de cadena larga. En este caso, al no tener sustituyente aromático es posible observar únicamente y con mucha claridad la multiplicidad de las señales del pirrol (Figura 33).

En el espectro  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 33), se observan con claridad las señales correspondientes al pirrol en 6.23 ppm (**k**), 6.95 ppm (**c**) y 7.29 ppm (**d**) con la multiplicidad adecuada para este sistema aromático, pues se observa para cada hidrógeno un doble de dobles. Un poco menos pronunciada es la señal a 6.23 ppm, pues se observa como un triplete, producto de una interposición de dos señales dobles.

A campo alto (menor desplazamiento químico), se observa las señales para los hidrógenos alifáticos adyacentes al grupo éster de la molécula: en 1.35 el triplete para **a** y en 4.31 ppm el cuartete para **b**.

En 3.41 ppm (o) y 2.91 ppm (s), se observan dos señales con multiplicidad triple que se diferencian de los otros  $-CH_2-$  de la cadena alifática en desplazamiento, pues al encontrarse adyacentes a grupos electroattractores como carbonilo y bromo, su desplazamiento aumenta produciendo un desapantallamiento menor.

Finalmente, encontramos una señal múltiple entre 1.99–1.72 ppm que integra para 4 hidrógenos (p,r) (2H  $\beta$  al grupo carbonilo y 2 $\beta$   $\alpha$  al bromo), que por el mismo efecto de los grupos electroattractores se separa de la señal múltiple a 1.65–1.46 ppm (q) que indica la posición de los dos hidrógenos  $\gamma$  a los dos grupos (Figura 33).



**Figura 33.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del pirrol **119f**. Fuente: Esta Investigación.

Una vez especificado el análisis espectroscópico de las moléculas **117a**, **118a**, **119a** y **119f**, y corroborando que las moléculas mencionadas fueron sintetizadas satisfactoriamente, se amplía el análisis de la obtención de la molécula **119a**, haciendo énfasis en un mecanismo plausible para dicha síntesis.

Para tener una idea más clara del mecanismo por el cual procede la reacción, se realizó la misma reacción (Esquema 24) en presencia de TEMPO. La razón para ello se debe a que TEMPO es un radical persistente que actúa como inhibidor de radicales<sup>74</sup> en caso que estos sean generados durante la reacción. Debido a que no se obtuvo reacción alguna (Esquema 25), se asume que el proceso tiene lugar vía radicales, puesto que al adicionar una cantidad superior de equivalentes de TEMPO respecto al DDQ no se evidenció ningún producto de reacción (Esquema 25).

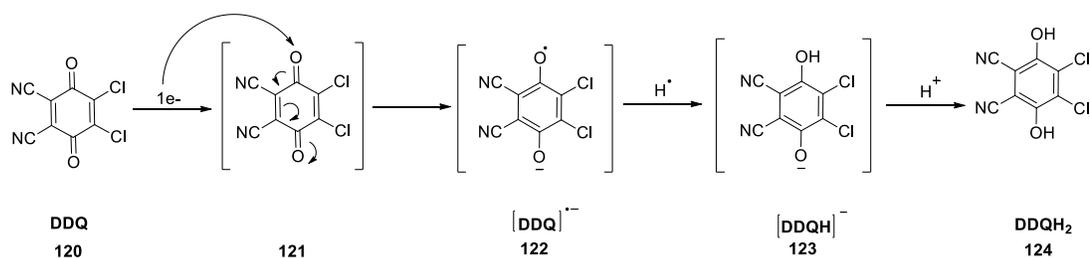


**Esquema 25.** Inhibición de la reacción de oxidación del 2,5-dihidropirrol **118a** usando TEMPO. Fuente: Esta Investigación.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, a continuación, se indica el mecanismo por el cual se reduce DDQ (Esquema 26) y con ello en mente, cómo funciona el sistema de reacción para la oxidación de **118a** por el agente oxidante DDQ.

Se tiene que, al usar DDQ (**120**) se producen cantidades equimolares del subproducto de hidroquinona DDQH<sub>2</sub> (**124**)<sup>58</sup> (Esquema 26). La reacción procede tras el movimiento electrónico generado por 1e<sup>-</sup> (**121**) para dar lugar al intermedio **122** que como se observa ahora, es un intermedio radical-anión con un sistema aromático, el cual pasa al intermedio aniónico **123** y finalmente al subproducto hidroquinona **124**.

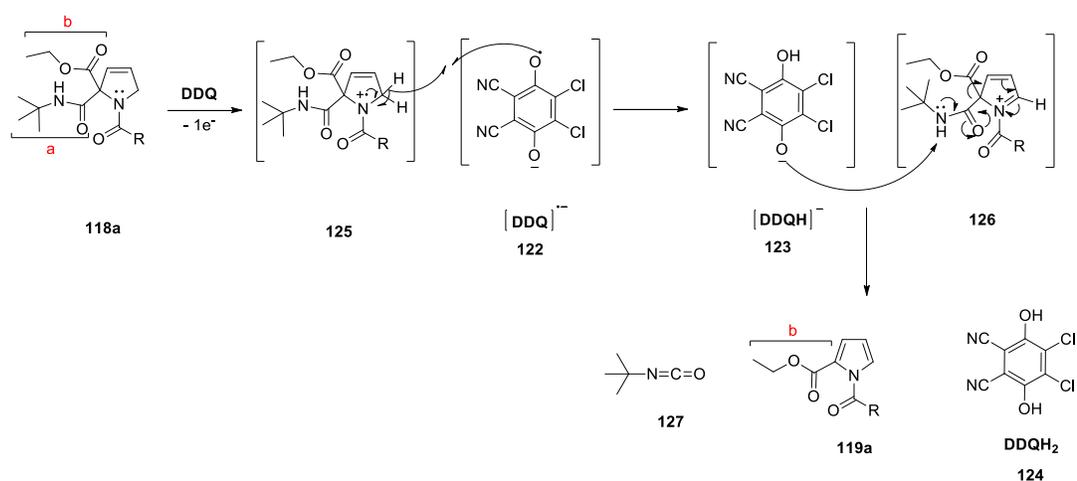
<sup>74</sup> TOJO, Gabriel; FERNÁNDEZ, Marcos. TEMPO-Mediated Oxidations. In: Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids. Basic Reactions in Organic Synthesis. Springer Ed, New York. 2007; 79-103.



**Esquema 26.** Reducción de DDQ a DDQH<sub>2</sub>. Adaptado de la referencia 58.

Como se observó en el Esquema 26 para la reducción de DDQ a DDQH<sub>2</sub>, son necesarios: 1e<sup>-</sup> y dos hidrógenos, los cuales deben ser proporcionados por la molécula **118a** para permitir la reducción de DDQ y la oxidación a **119a**, convirtiendo la reacción en un proceso reducción-oxidación (redox) como se observa en el Esquema 27.

Inicialmente, se propone la pérdida de 1e<sup>-</sup> por parte del dihidropirrol **118a** para dar lugar al intermedio de reacción catión-radical **125**, dicho electrón es aceptado por el agente oxidante **DDQ** permitiendo la formación del intermedio de reacción anión-radical **122**. El intermedio de reacción catión radical **125** pierde un hidrógeno vía una ruptura homolítica luego de interacción con la especie anión radical **122**, para generar el anión **123** y el catión **126** que a su vez interaccionan mediante la remoción del hidrógeno de tipo amida por parte de **123** para forzar el proceso de aromatización del anillo del pirrol y así formar la molécula **119a** y la reducción de **DDQ** a **DDQH<sub>2</sub>** (**124**). (Esquema 27). Como se explico en el Esquema 24, al realizarse el proceso de aromatización en **118a**, existen la posibilidad de que sean eliminados uno de los dos grupos (a) o (b), y como se observa en el mecanismo propuesto, el grupo (a) contiene el hidrógeno de tipo amida necesario para que la reacción se lleve a cabo y tras un reordenamiento electrónico indicado en el intermedio de reacción **126**, se logra la aromatización del sistema quedando únicamente en la molécula el grupo (b) y el grupo (a) eliminándose en forma estable como isocianato **127**.

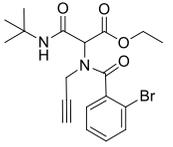
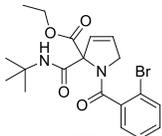
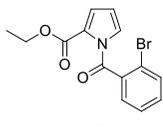
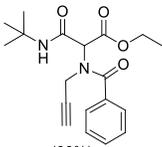
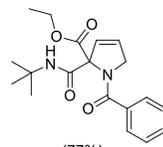
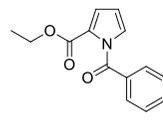
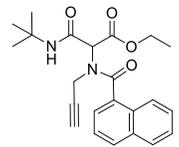
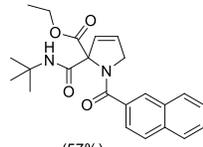
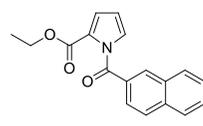
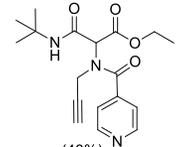
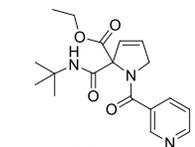
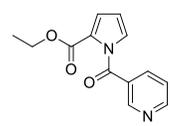
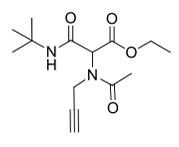
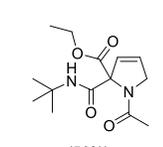
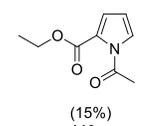
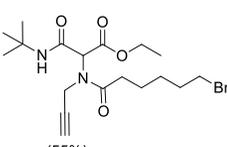
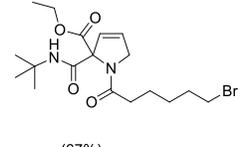
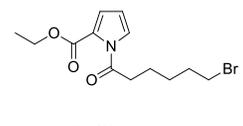
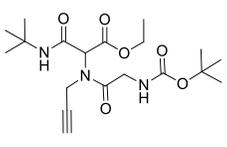
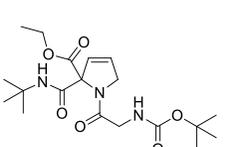
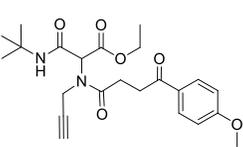
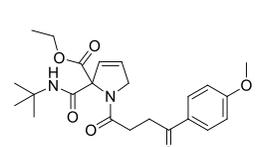


**Esquema 27.** Propuesta mecanística para la aromatización del sistema **118a** mediante un proceso redox. Fuente: Esta Investigación.

Finalmente se comprobó que la metodología descrita permitió obtener no solo el pirrol modelo **119a**, sino también pirroles con sustituyentes aromáticos (**119b**), poliaromáticos (**119c**), aromáticos con heteroátomo (**119d**) y alifáticos de cadena corta (**119e**) y larga (**119f**). (Tabla 3)

Como se mencionó anteriormente, se sintetizaron 4 moléculas más, adicionales a las fijadas en el proyecto (2 aductos de Ugi y 2 dihidropirroles), debido a que presentan grupos funcionales diferentes que permitieron observar el alcance de la metodología hasta la etapa de ciclación. Se presentan como modelos **117g-h** y **118g-h**. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Resumen de los compuestos obtenidos y rendimientos de reacción.

Aducto de Ugi <b>117a-h</b>	2,5-dihidropirrol <b>118a-h</b>	Pirrol <b>119a-f</b>
 <b>117a</b> (50%)	 <b>118a</b> (66%)	 <b>119a</b> (22%)
 <b>117b</b> (66%)	 <b>118b</b> (77%)	 <b>119b</b> (20%)
 <b>117c</b> (35%)	 <b>118c</b> (57%)	 <b>119c</b> (16%)
 <b>117d</b> (48%)	 <b>118d</b> (77%)	 <b>119d</b> (13%)
 <b>117e</b> (52%)	 <b>118e</b> (56%)	 <b>119e</b> (15%)
 <b>117f</b> (55%)	 <b>118f</b> (67%)	 <b>119f</b> (18%)
 <b>117g</b> (58%)	 <b>118g</b> (60%)	
 <b>117h</b> (57%)	 <b>118h</b> (35%)	

## CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de los aductos de Ugi **117a-f** usando como reactivo clave propargilamina **113**. Este reactivo permite introducir el grupo funcional alquino al aducto de Ugi, el cual posteriormente sufre un proceso de transformación. Los aductos de Ugi **117a-f**, se usaron como plataforma de síntesis para la obtención de los núcleos 2,5-dihidropirroles **118a-f** mediante un proceso de ciclación *5-endo-dig* mediado por Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.
- Se encontraron las mejores condiciones de reacción (DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (9:1, 0.01 M), t. amb, 30 min) para el proceso de aromatización de los 2,5-dihidropirroles **118a-f** para la obtención de 2-carboxietil-*N*-acil pirroles **119a-f**.
- Se planteó un mecanismo viable que describe de manera satisfactoria el proceso de aromatización de los 2,5-dihidropirroles **118a-f** hasta los respectivos pirroles **119a-f**.
- Se comprobó la reproducibilidad de la metodología planteada, al obtener productos pirrólicos con sustituyentes aromáticos **119a-b**, poliaromáticos **119c**, heteroclicos **119d** y alifáticos de cadena corta **119e** y de cadena larga **119f**.
- La metodología descrita para la obtención de 2-carboxietil-*N*-acil pirroles **119a-f** a partir de aductos de ugi de tipo propargílicos **117a** mediante un proceso de ciclación *5-endo-dig*, representa una ruta sintética no reportada en la literatura, que además incluye condiciones suaves de reacción, simplicidad operacional y diversidad estructural.
- Se caracterizaron de manera satisfactoria los compuestos **117a-f**, **118a-f** y **119a-f**, mediante métodos espectroscópicos (IR y RMN) y espectrométrico (MS).

## RECOMENDACIONES

- Mejorar las condiciones de reacción que permitan que el proceso de ciclación *5-endo-dig* de los dihidropirroles a los respectivos pirroles, se logre con mayor rendimiento.
- Teniendo en cuenta que los núcleos de tipo 2,5-dihidropirroles y pirroles presentan, en su mayoría, actividad biológica, deben realizarse pruebas de este tipo a los productos obtenidos.

## PRODUCTOS OBTENIDOS

El presente proyecto permitió:

- Participación como ponente en el Simposio Interno del Instituto de Química. 16 de junio de 2017, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, Ciudad de México, México. Con certificación.
- Participación como ponente en el IV Jornada de actualización científica en Química: “La Química Orgánica y sus aplicaciones”. 18 al 20 de octubre de 2017, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia. Con certificación.
- Participación como ponente (poster) en el XVII Congreso Colombiano de Química. 23 al 27 de octubre de 2017, Universidad Industrial de Santander UIS, Bucaramanga, Colombia. Con certificación.
- Participación como tutor en el programa “Estancias Académicas cortas de investigación de la Escuela Nacional Preparatoria” con la temática “Síntesis de *N*-acil pirroles a partir de aductos de Ugi”. 8 de mayo al 16 de junio del 2017. El trabajo fue presentado el 15 de junio de 2017 en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, Ciudad de México, México. Con certificación.

## REFERENCIAS

ABDELRAHEEM, Eman, et al. Two Step Macrocyclic Synthesis by Classical Ugi Reaction. *J Org Chem*. 2018; 83 (3): 1441–1447.

AHMED-OMER, Batoul; BARROW, David A.; WIRTH, Thomas. Multistep reactions using microreactor chemistry. *Arkivoc*. 2011; 2011(4): 26-36.

ALLEN, Michael H., et al. Efficacy and safety of Loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72(10): 1313-1321.

ANARY-ABBASINEJAD, Mohammad; POORHASSAN, Ehsanorreza; HASSANABADI, Alireza. Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydropyrrole derivatives by Ph<sub>3</sub>P- promoted condensation between acetylene esters and  $\alpha$ -arylamino Ketones. *Synlett*. 2009; (12): 1929-1932.

ANASTAS, Paul; EGHBALLI, Nicolas. Chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev*. 2010; 39(1): 301-312.

ASGHARI, Sakineh; QANDALEE, Mohammad. Three-component, one-pot synthesis of new functionalized pyrrolines. *Synth Commun*. 2010; 40(14): 2172-2177.

BALDWIN, Jack E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. 1976; (18): 734-736.

BATISTA, Victor S., et al. Oxidative functionalization of benzylic C–H bonds by DDQ. *New J. Chem*. 2012; 36(5): 1141.

BERLINER, Lawrence J., et al. A novel reversible thiol-specific spin label: Papain active site labeling and inhibition. *Anal Biochem*. 1982; 119(2): 450-455.

BHARDWAJ, Varun, et al. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Adv*. 2015; 5(20): 15233-15266.

BONNATERRE, Florence; BOIS-CHOUSSY, Michele; ZHU, Jieping. Rapid access to oxindoles by the combined use of an Ugi four-component reaction and a microwave-assisted intramolecular Buchwald-Hartwig amidation reaction. *Org Lett*. 2006; 8(19): 4351-4354.

BONNAUD, Bernard; BIGG, Dennis CH. Preparation of pyrroles by dehydrogenation of pyrrolidines with manganese dioxide. *Synthesis (Stuttg)*. 1994; (5): 465-467.

CABRAL, Lilia IL, et al. Synthesis and structure of 2-substituted pyrene-derived scaffolds. *Tetrahedron Lett*. 2017; 58(48): 4547-4550.

CASOLA, Kamila K.; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron-catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of and 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrole Organoselanyl Derivatives. *J Org Chem*. 2015; 80(15): 7702-7712.

CHEN, Liang-Yeu, et al. 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) mediated oxidationdehydrogenation of 2-aryl-3,4-dihydro-2*H*-benzopyrans: Synthesis of 2-arylbenzopyran-4-ones. *Arkivoc*. 2010; 2010(11): 54-76.

CHENG, Dongping, et al. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)-Mediated C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) cross-dehydrogenative coupling reaction:  $\alpha$ -Alkylation of push-pull enamines and  $\alpha$ -oxo ketene dithioacetals. *Adv Synth Catal*. 2017; 359(24): 4317-4321.

CINQUIN, Christophe; BORTOLUSSI, Michel; BLOCH, Robert.. A novel synthesis of 2,5-dihydropyrrole derivatives as enantiomerically enriched building blocks. *Tetrahedron*. 1996; 52(20): 6943-6952.

DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew Chemie Int Ed*. 2000; 39(18): 3168-3210.

DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. The Seven-Component Reaction. *Angew Chemie Int Ed*. 1993; 32(4): 563-564.

DOMLING, Alexander; WANG, Wei; WANG, Kan. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem Rev*. 2012; 112(6): 3083-3135.

DU, Hong-Jin, et al. Intramolecular redox reaction for the synthesis of *N*-aryl pyrroles catalyzed by Lewis acids. *Org Biomol Chem*. 2014; 12(47): 9716-9719.

GAIKWAD, Sunil; KAMBLE, Dayanand; LOKHANDE, Pradeep. Iodine-catalyzed chemoselective dehydrogenation and aromatization of Tetrahydro- $\beta$ -carboline: a short synthesis of Kumujian-C, Eudistomin-U, Norharmine, Harmine Harmalan and Isoeudistomine-M. *Tetrahedron Lett*. 2018.

GANESAMOORTHY, R., et al. Synthesis and characterization of *N*-phenyl pyrrole anchored to Fischer carbene complex through ring closing metathesis oxidative aromatization and various aryl substituted Fischer carbene complexes. *J Organomet Chem*. 2013; 726: 56-61.

GEIN, V. L., et al. Synthesis and antimicrobial activity of 1,5-diaryl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrroline-4-carboxylic acids and their derivatives. *Pharm Chem J.* 1996; 30(2): 95-96.

HAMEL, Ernest. Natural products which interact with tubulin in the vinca domain: maytansine, rhizoxin, phomopsin A, dolastatins 10 and 15 and halichondrin B. *Pharmacol. Ther.* 1992; 55(1): 31-51.

HESSEL, Stefanie, et al. Structure-activity relationship in the passage of different pyrrolizidine alkaloids through the gastrointestinal barrier: ABCB1 excretes heliotrine and echimidine. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58(5): 995-1004.

HU, Yongke; CHEN, Lei; LI, Bindong. Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ): An efficient catalyst system for selective oxidation of alcohols under aerobic conditions. *Catal Commun.* 2018; 103: 42-46.

HULME, Christopher; GORE, Vijay. Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery from Xylocain to Crixivan. *Curr Med Chem.* 2003; 10: 51-80.

IKEZOE, Takayuki, et al. The antitumor effects of Sunitinib (formerly SU11248) against a variety of human hematologic malignancies: enhancement of growth inhibition via inhibition of mammalian target of rapamycin signaling. *Mol Cancer Ther.* 2006; 5(10): 2522-2530.

KAHAN, J. S., et al. Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot.* 1979; 32(1): 1-12.

KOSSEN, Karl, et al. Compounds and methods for treating inflammatory and fibrotic disorders. *U.S. Patent No. 9,290,450.* Washington, DC. 2016.

KRISHNA, Murali C., et al. Studies of structure-activity relationship of nitroxide free radicals and their precursors as modifiers against oxidative damage. *J Med Chem.* 1998; 41(18): 3477-3492.

LAZERGES, Mathieu, et al. Paramagnetic pyrrole-based semiconductor molecular material. *J Solid State Electrochem.* 2009; 13(2): 231-238.

LIU, Lei; FLOREANCIG, Paul E. Cyclization reactions through DDQ-mediated vinyl oxazolidinone oxidation. *Org Lett.* 2009; 11(14): 3152-3155.

LOUDET, Aurore; BURGESS, Kevin. BODIPY® Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. In: *Handbook of Porphyrin Science With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine.* 2010; (8): 1-164.

MANNAM, Sreedevi; SEKAR, Govindasamy. Efficient CuCl-catalyzed selective and direct oxidation of  $\beta$ - And  $\gamma$ -substituted aliphatic primary alcohols to carboxylic acids. *Synth Commun.* 2010; 40(19): 2822-2829. BOCCHI, V., et al. On pyrrole oxidation with hydrogen peroxide. *Tetrahedron.* 1970; 22: 4073-4082.

MANTAJ, Julia, et al. From Anthramycin to Pyrrolobenzodiazepine (PBD)-Containing Antibody–Drug Conjugates (ADCs). *Angew Chemie Int Ed.* 2017; 56(2): 462-488.

Marqués-López E, Herrera R. Essential Multicomponent Reactions. In: *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis.* Zaragoza: WILEY; 2015: 382-415.

MCCULLOCH, Malcolm WB; KERR, Russell G. Rapid structural diversification of pseudopterosins: sulfuric acid promoted dehydro-aromatization yielding 14,15-dihydro-elisabatin B. *Tetrahedron Lett.* 2015; 56(15): 2030-2033.

MORRISON, Robert Thornton; BOYD, Robert Neilson. *Química Orgánica.* 5ta ed. Addison Wesley: México; 1998.1184-1190.

MORRISON, Robert Thornton; BOYD, Robert Neilson. *Química Orgánica.* 5ta ed. Addison Wesley: México; 1998.559-609.

NARAYAN, Rishikesh; MATCHA, Kiran; ANTONCHICK, Andrey P. Metal-free oxidative C-C bond formation through C-H bond functionalization. *Chem - A Eur J.* 2015; 21(42): 14678-14693.

NARBONI, Noisette; EL KAIM, Laurent. Passerini/Tsuji-Trost Strategy towards Pyrrole Derivatives. *European J Org Chem.* 2017; 2017(29): 4242-4246.

PERTEJO, Pablo, et al. Novel pyrrolobenzodiazepine and pyrroloquinazoline scaffolds synthesized by a simple and highly selective Ugi/cyclization sequence. *Org. Biomol. Chem.* 2017; 15(36), 7549-7557.

POLINDARA-GARCÍA, Luis A.; MIRANDA, Luis D. Synthesis of the AB-DE ring system present in the alstoscholarine alkaloids. *Synthesis (Stuttg).* 2012; 44(7): 1051-1056.

POLINDARA-GARCÍA, Luis A.; MIRANDA, Luis D. Two-step synthesis of 2,3-dihydropyrroles via a formal 5-endo cycloisomerization of Ugi 4-CR/propargyl adducts. *Org Lett.* 2012; 14(21): 5408-5411.

Resultados en proceso de publicación.

RIVERA, Daniel G.; WESSJOHANN, Ludger A. Supramolecular compounds from multiple Ugi multicomponent macrocyclizations: peptoid-based cryptands, cages, and cryptophanes. *J. Am. Chem. Soc.* 2006; 128(22): 7122-7123.

ROTH, Bruce D. The Discovery and Development of Atorvastatin, A Potent Novel Hypolipidemic Agent. *Prog Med Chem.* 2002; 40(C): 1-22.

SAI, Masahiro; MATSUBARA, Seijiro. Silver-catalyzed intramolecular chloroamination of allenes: Easy access to functionalized 3-pyrroline and pyrrole derivatives. *Org Lett.* 2011; 13(17): 4676-4679.

SEBASTIAN, Jomon. Dihydropyrazole and dihydropyrrole structures based design of Kif15 inhibitors as novel therapeutic agents for cancer. *Comput Biol Chem.* 2017; 68: 164-174.

SHI, Feng, et al. Highly enantioselective synthesis of biologically important 2,5-dihydropyrroles via phosphoric acid-catalyzed three-component reactions and evaluation of their cytotoxicity. *Tetrahedron Asymmetry.* 2011; 22(23): 2056-2064.

SHI, Feng, et al. Highly enantioselective synthesis of biologically important 2,5-dihydropyrroles via phosphoric acid-catalyzed three-component reactions and evaluation of their cytotoxicity. *Tetrahedron Asymmetry.* 2011; 22(23): 2056-2064.

SHI, Wei, et al. Design, synthesis, and antibacterial activity of 2,5-dihydropyrrole formyl hydroxyamino derivatives as novel peptide deformylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010; 20(12): 3592-3595.

SHVEKHGEIMER, M.-GA. Methods for the synthesis of 3,4-2H-dihydropyrroles ( $\Delta^1$ -pyrrolines) and their chemical transformations. *Chem Heterocycl Compd.* 2003; 39(4): 405-448.

SILVERSTEIN, Robert M., et al. *Spectrometric identification of organic compounds.* 8va ed. WILEY: New York; 2014. 71-214

SUGDEN, J. K.; TAVAKOLI SABERI, M. R. Antiinflammatory activity of some N-substituted-3-carboxamido-4-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolines. *Eur J Med Chem.* 1979; 14(2):189-190.

TOJO, Gabriel; FERNÁNDEZ, Marcos. TEMPO-Mediated Oxidations. In: *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids. Basic Reactions in Organic Synthesis.* Springer Ed, New York. 2007; 79-103.

TROST, Barry M. The atom economy a search for synthetic efficiency. *Science.* 1991; 254(5037): 1471-1477.

TSANG, Althea S.-K.; TODD, Matthew H. Facile synthesis of vicinal diamines via oxidation of N-phenyltetrahydroisoquinolines with DDQ. *Tetrahedron Lett.* 2009; 50(11): 1199-1202.

UGI, I.; WERNER, B.; DÖMLING, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules*. 2003; 8(1): 53-66.

UGI, Ivar; DÖMLING, Alexander; HÖRL, Werner. Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*. 1994; 18(3): 115-122.

VENKATAPRASAD, Jalli, et al. Efficient synthesis of novel pyrrolo[2,3-c]pyridone derivatives using Ugi four-component reaction followed by condensation reaction. *New J. Chem*. 2017; 41(1): 97-107.

WALKER, Derek; HIEBERT, Jack D. 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Its Reactions. *Chem Rev*. 1967; 67(2): 153-195.

WANG, Fei; TONG, Zhaohui Dehydro-aromatization of cyclohexene-carboxylic acids by sulfuric acid: critical route for bio-based terephthalic acid synthesis. *RSC Advances*. 2014;(12): 6314-6317.

WEISSBERGER, Arnold; TAYLOR, Edward. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. New York: Wiley-Interscience; 1983.

WONGPORNCHAI, Sugunya; SRISEADKA, Tinakorn; CHOONVISASE, Suppachai. Identification and quantitation of the rice aroma compound, 2-acetyl-1-pyrroline, in bread flowers (*Vallis glabra* Ktze). *J Agric Food Chem*. 2003; 51(2): 457-462.

XU, Jia, et al. Efficient microwave-assisted synthesis of fused benzoxazepine–isoquinoline derivatives via an Ugi reaction/tautomerization/intramolecular SNAr reaction sequence. *Tetrahedron Lett*. 2017; 58(16): 1640-1643.

ZHAI, Linyi, et al. Probing the arenium-ion (Proton Transfer) versus the cation-radical (Electron Transfer) mechanism of scholl reaction using DDQ as oxidant. *J Org Chem*. 2010; 75(14): 4748-4760.

ZHENG, Suqing; LU, Xiyan. A phosphine-catalyzed [3+2] annulation reaction of modified allylic compounds and *N*-tosylimines. *Org Lett*. 2008; 10(20): 4481-4484.

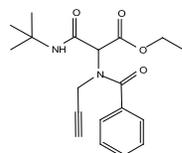
ZHU, Jieping. BIENAYMÃ, Hugues (ed.). Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions. *In: Multicomponent Reactions*. WILEY; 2005: 33-75.

ZHU, Jieping. Recent developments in the isonitrile-based multicomponent synthesis of heterocycles. *European J Org Chem*. 2003; (7): 1133-1144.

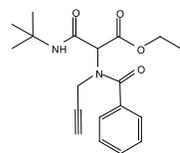
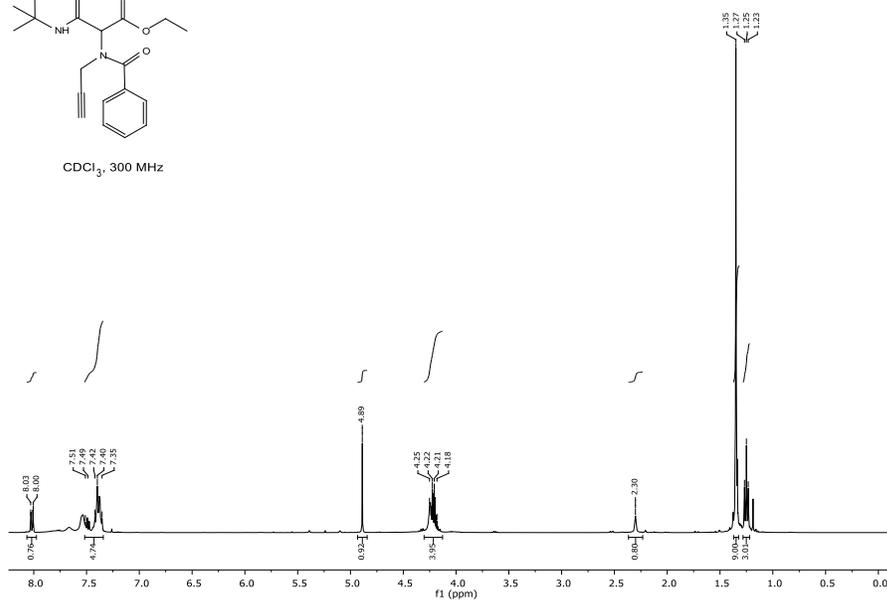
ZHU, Zhentong, et al. Synthesis of fluorinated 3-pyrrolines and pyrroles via [3+2] annulation of *N*-aryl fluorinated imines with allenates catalyzed by phosphine. *J Fluor Chem*. 2017; 195: 102-107.

## ANEXOS

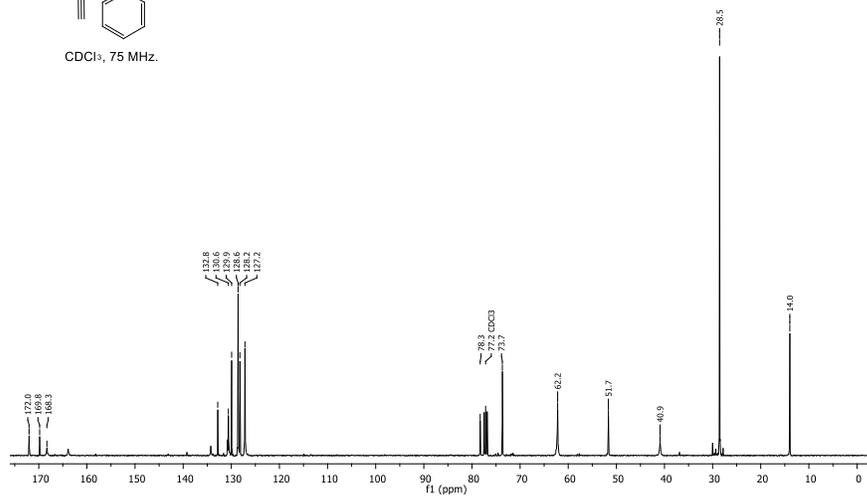
### Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo 117b



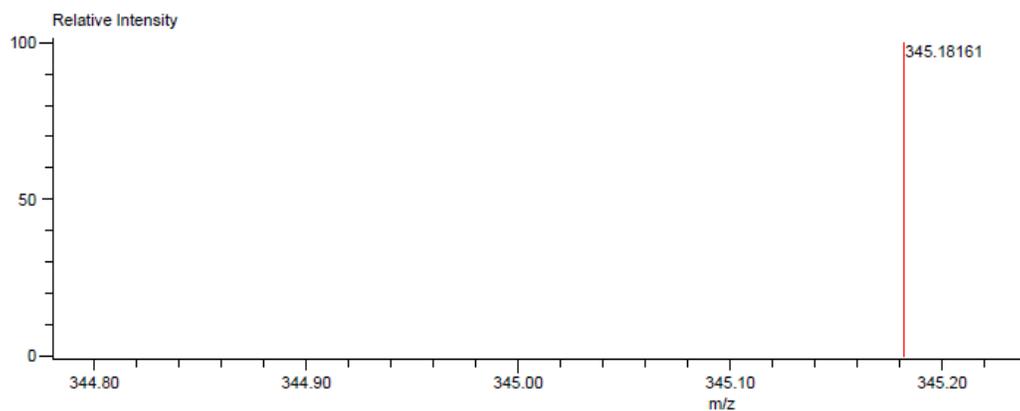
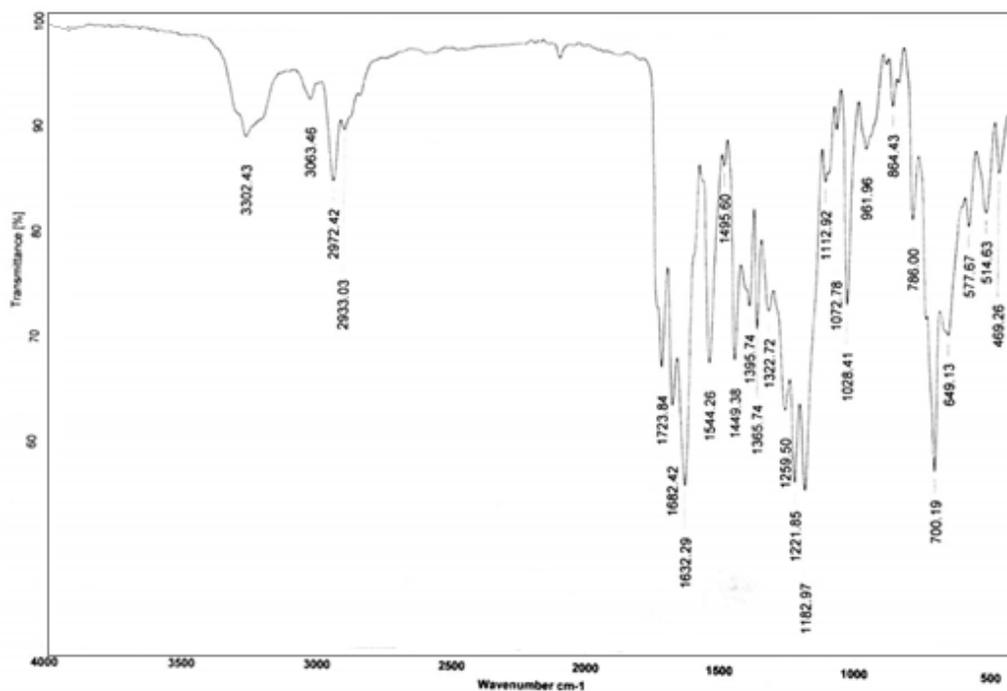
$\text{CDCl}_3$ , 300 MHz



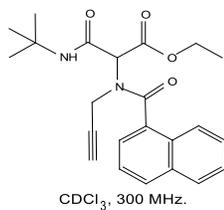
$\text{CDCl}_3$ , 75 MHz



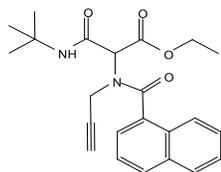
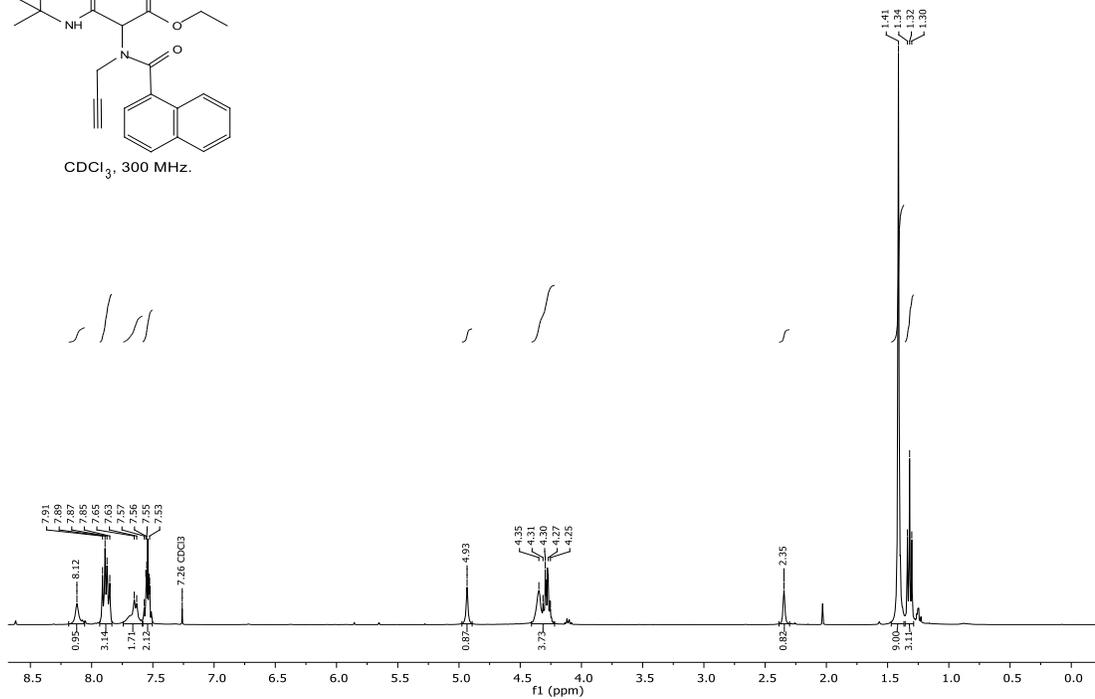
**Espectro IR y masas de alta resolución del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo 117b**



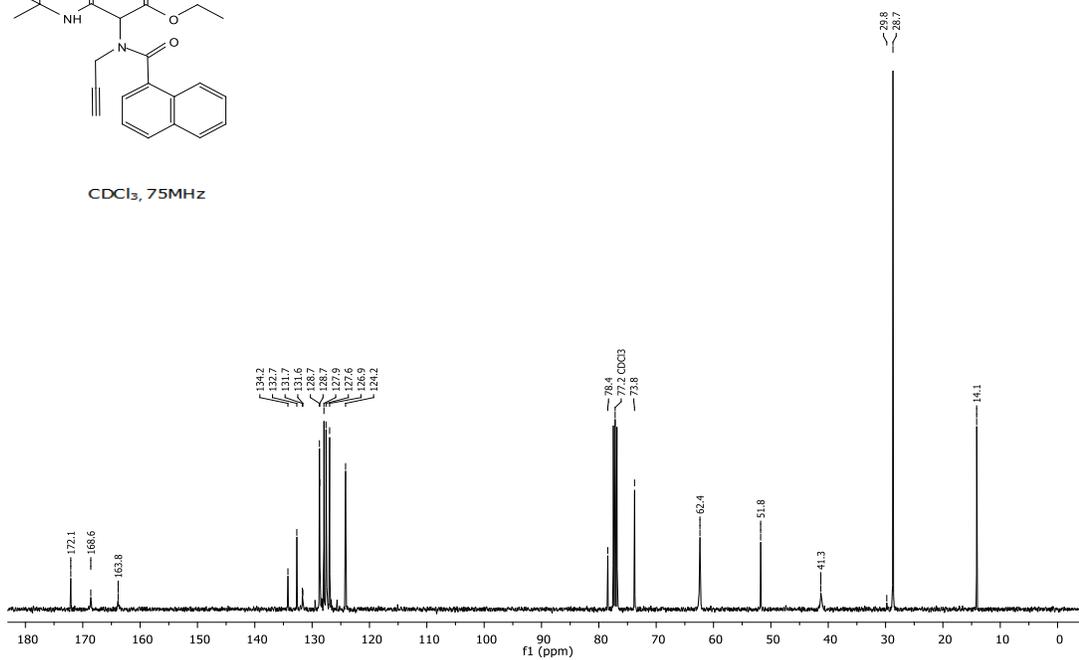
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)-2-naftamido)propanoato de etilo 117c**



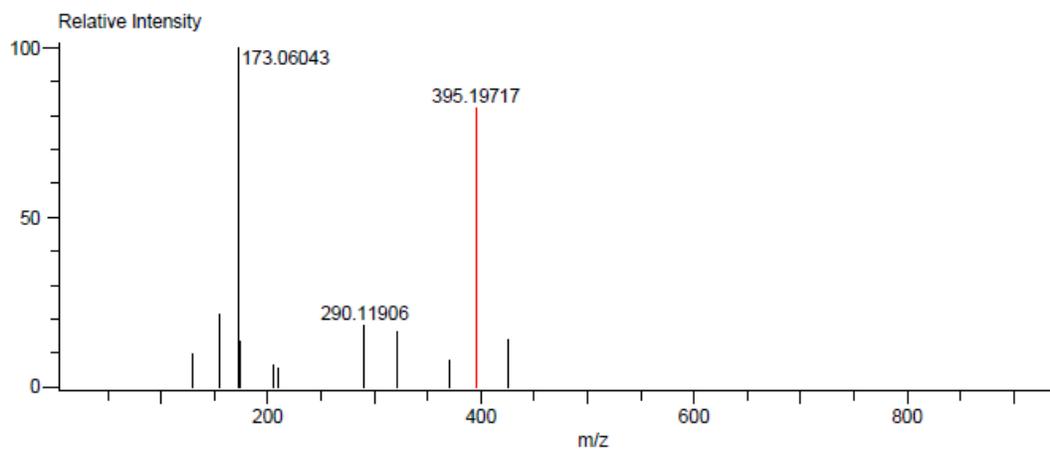
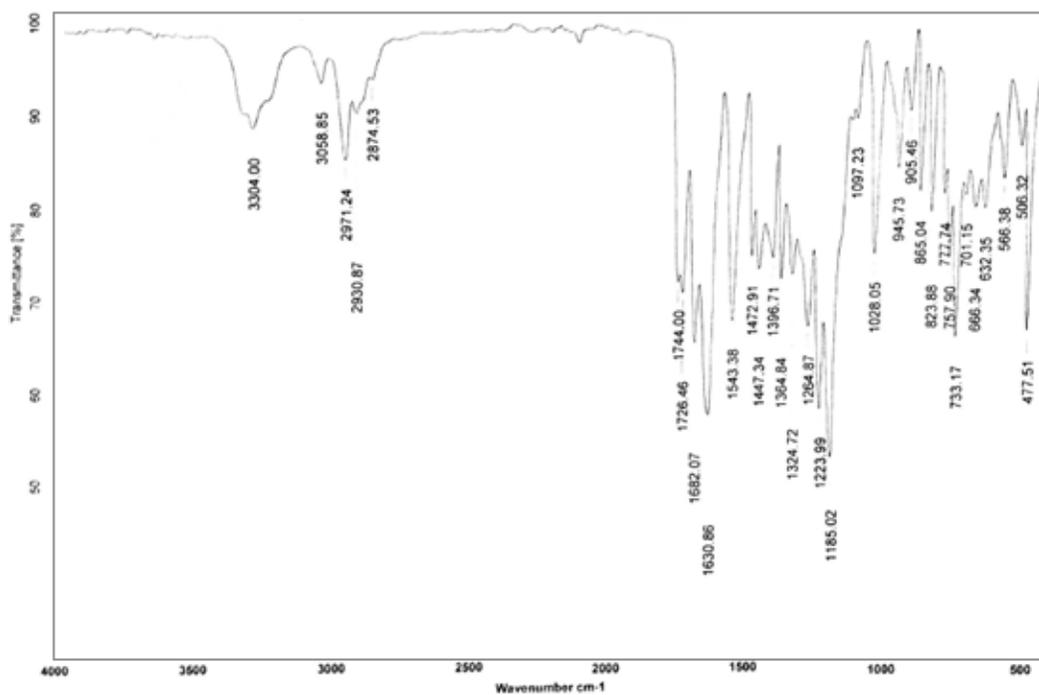
$\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



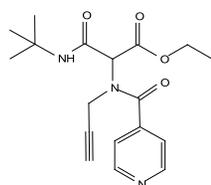
$\text{CDCl}_3$ , 75MHz



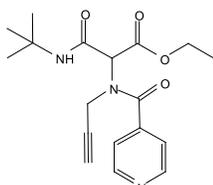
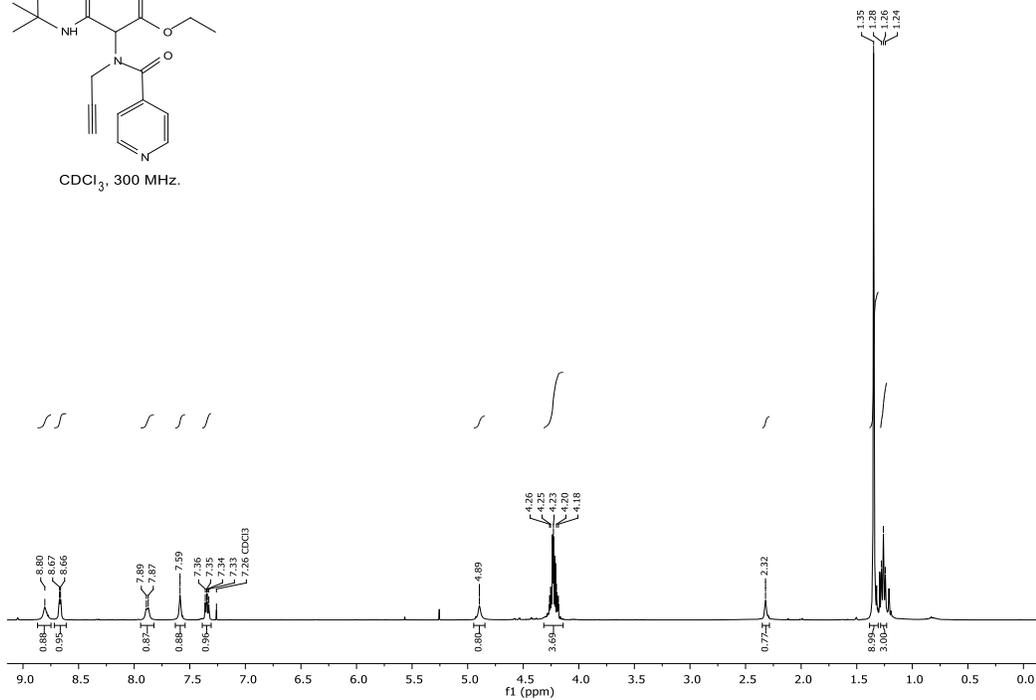
Espectro IR y masas de alta resolución del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)-2-naftamido)propanoato de etilo 117c



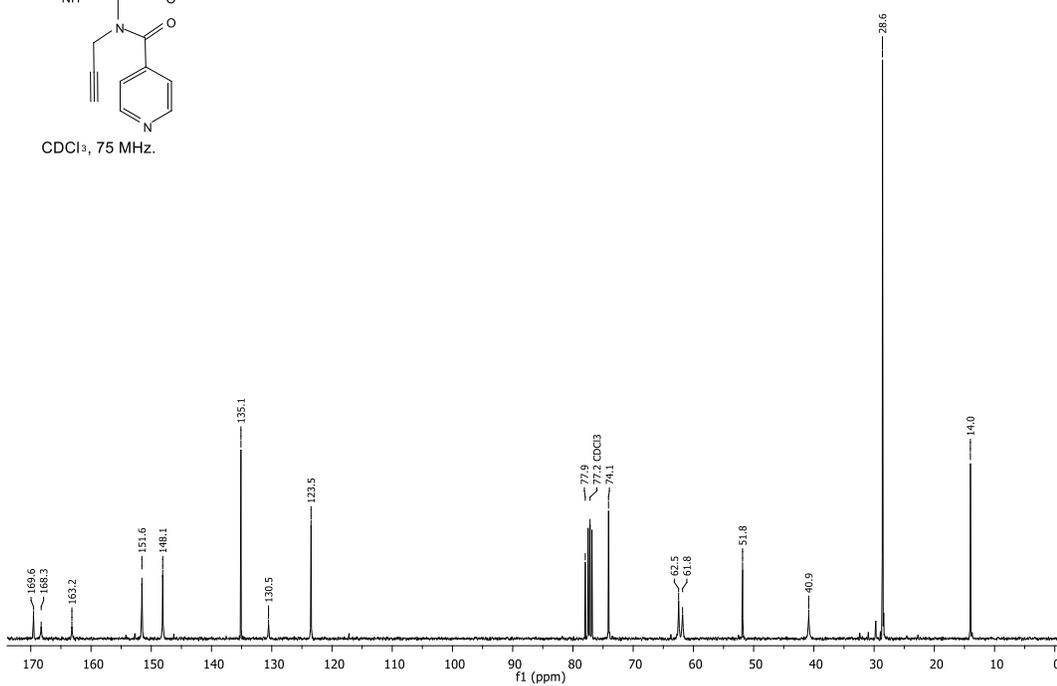
## Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)nicotinamido)propanoato de etilo 117d



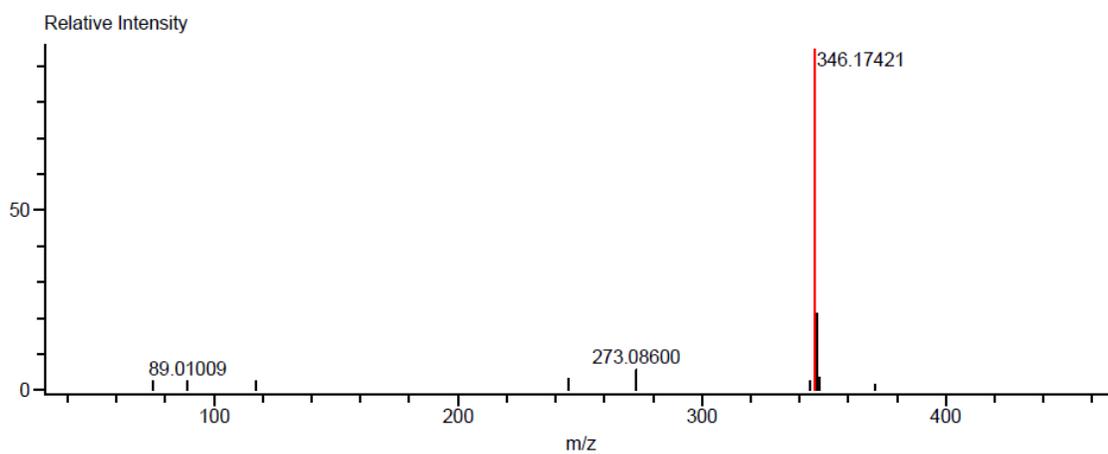
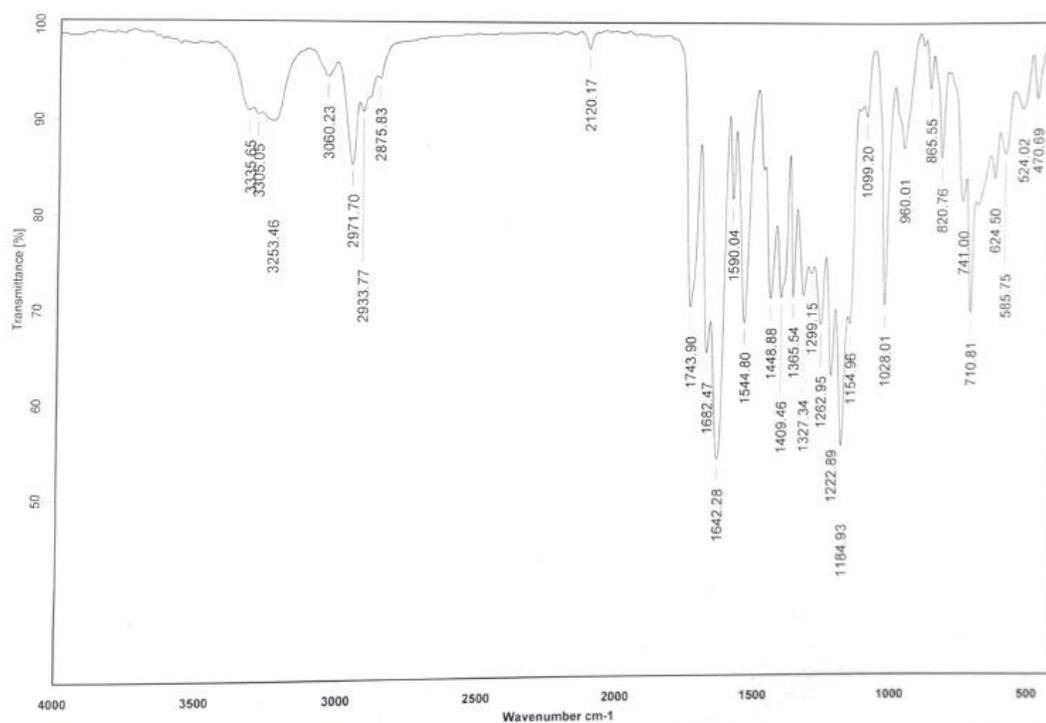
$\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



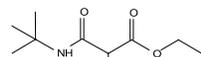
$\text{CDCl}_3$ , 75 MHz.



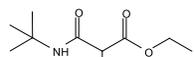
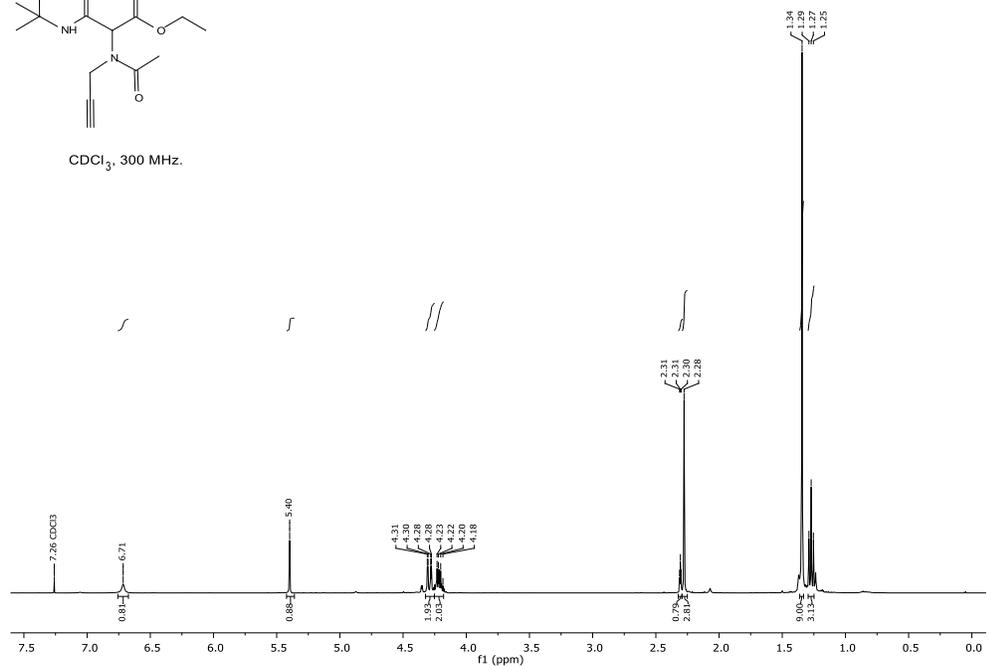
**Espectro IR y masas de alta resolución del del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)nicotinamido)propanoato de etilo 117d**



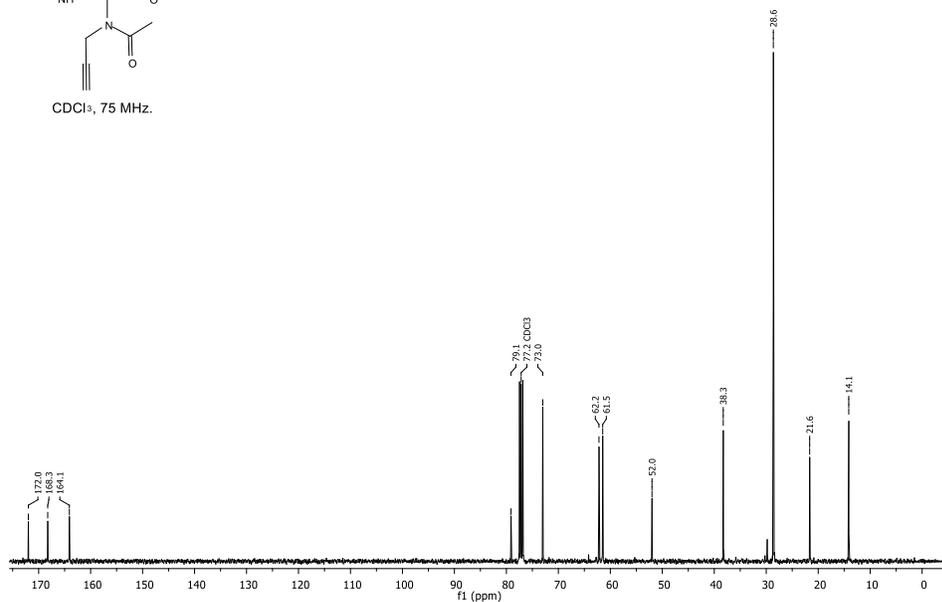
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo 117e**



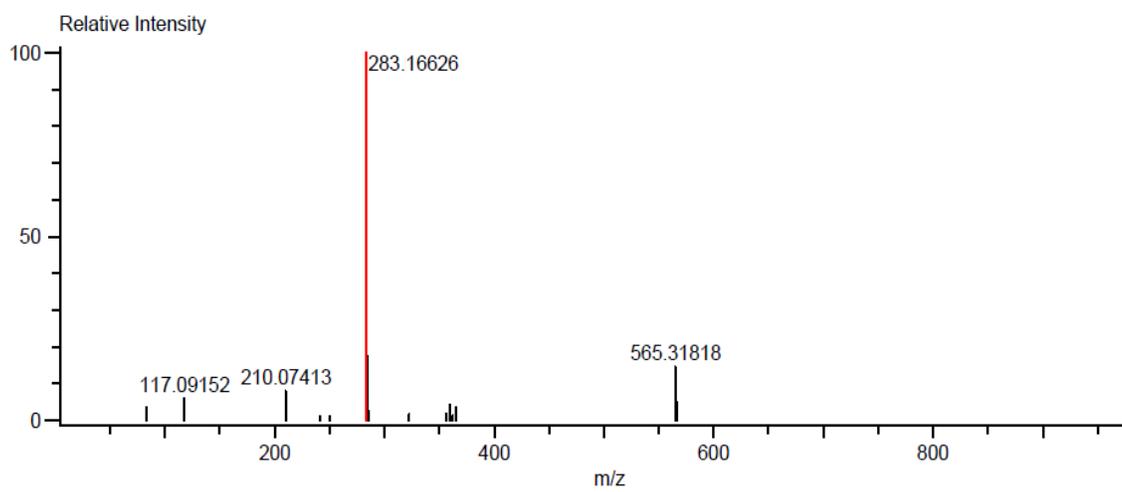
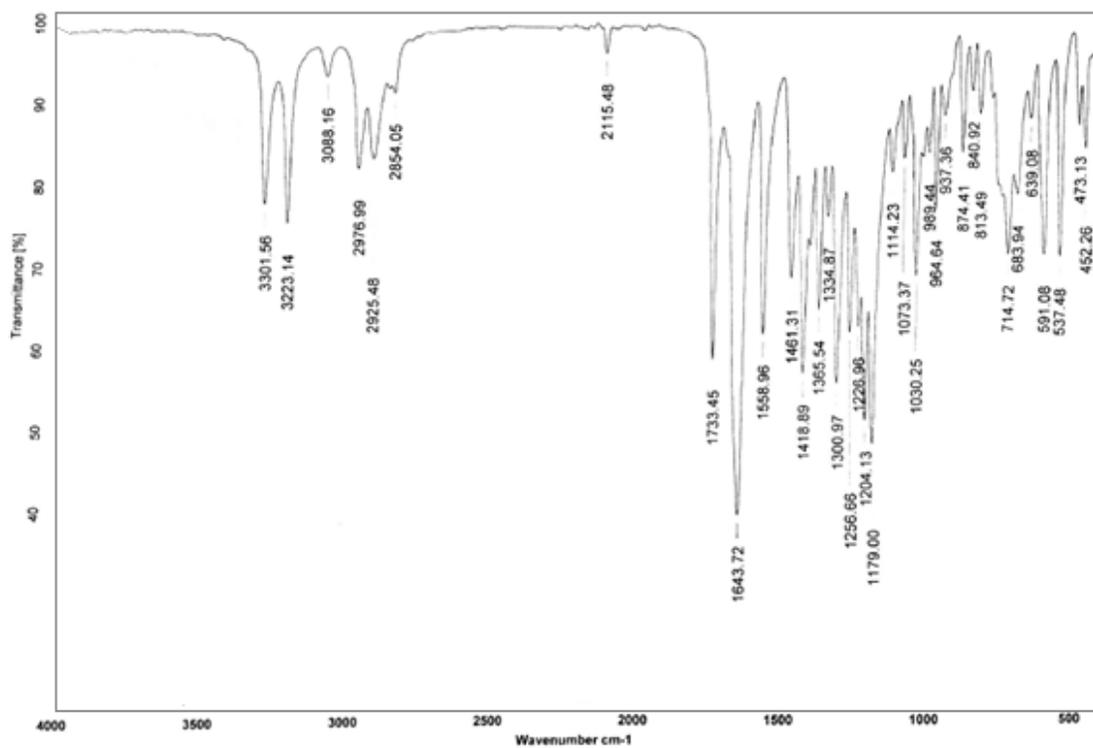
$\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



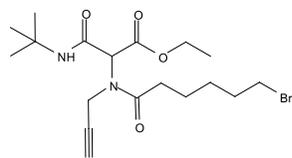
$\text{CDCl}_3$ , 75 MHz.



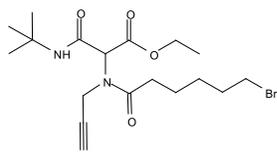
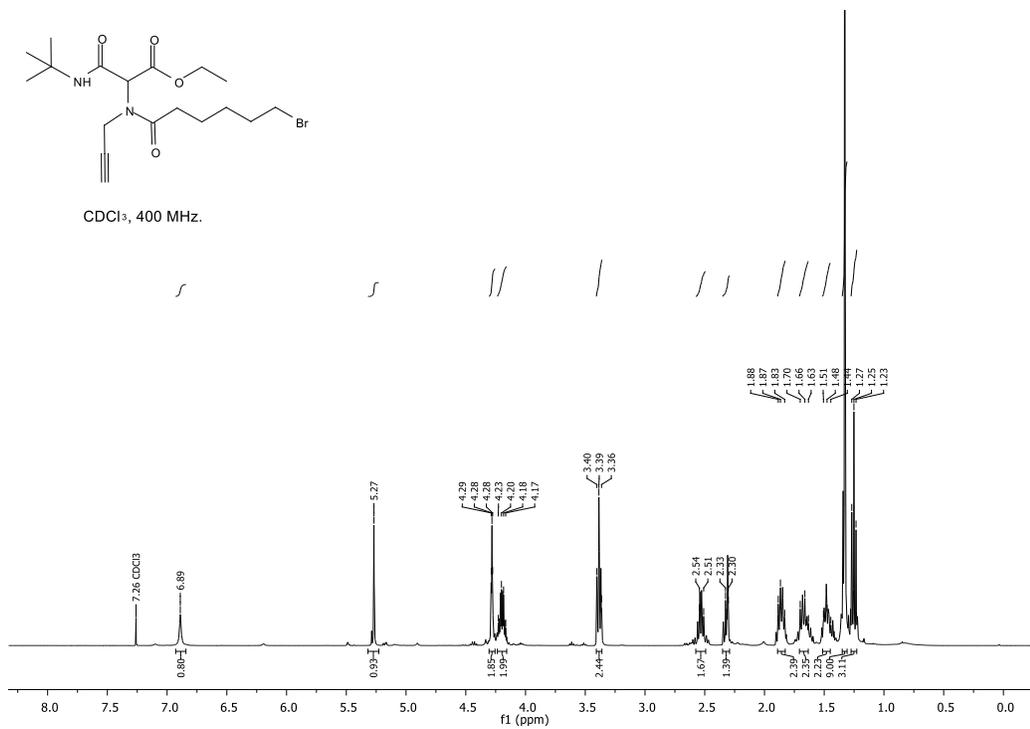
**Espectro IR y masas de alta resolución del del 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(N-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo 117e**



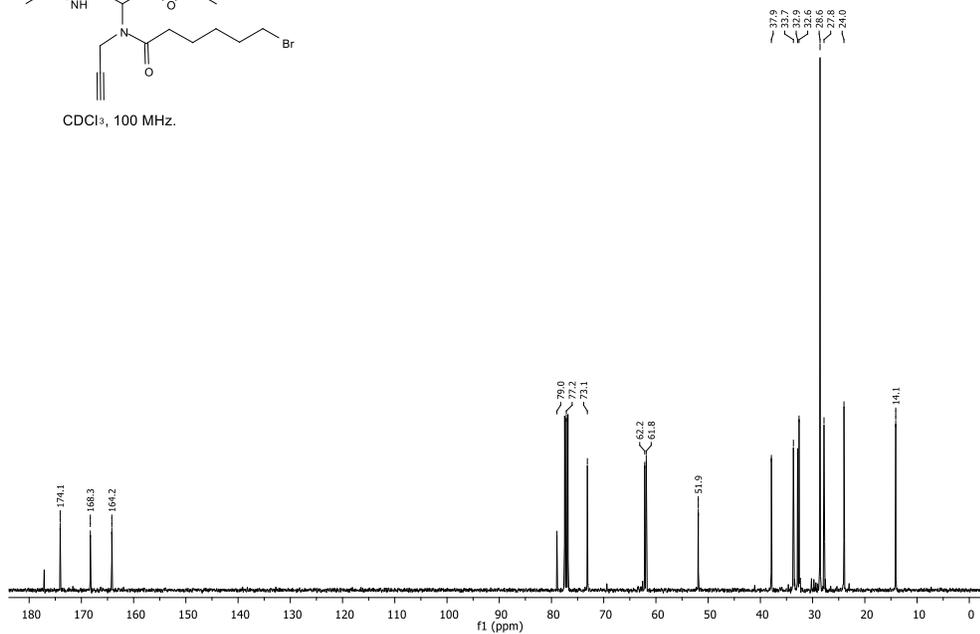
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-(6-bromo-N-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 117f**



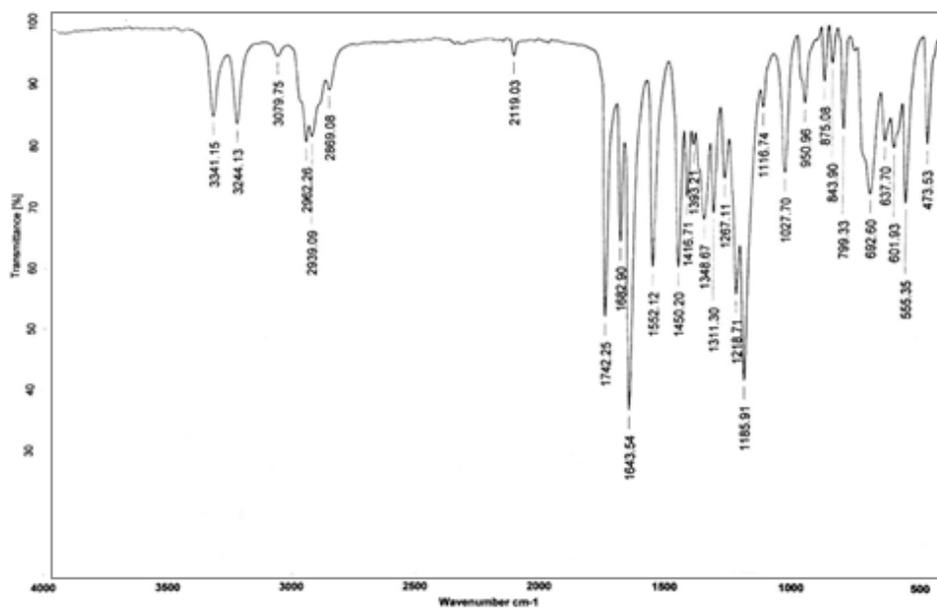
$\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



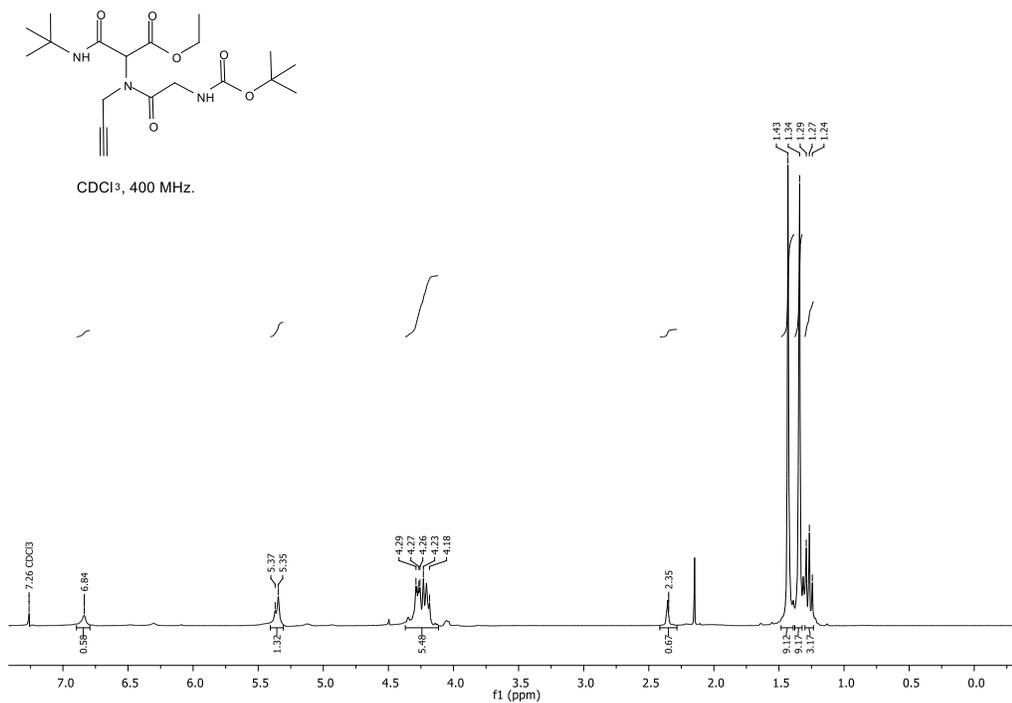
$\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



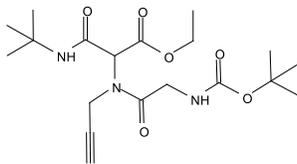
**Espectro IR del 2-(6-bromo-N-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 117f**



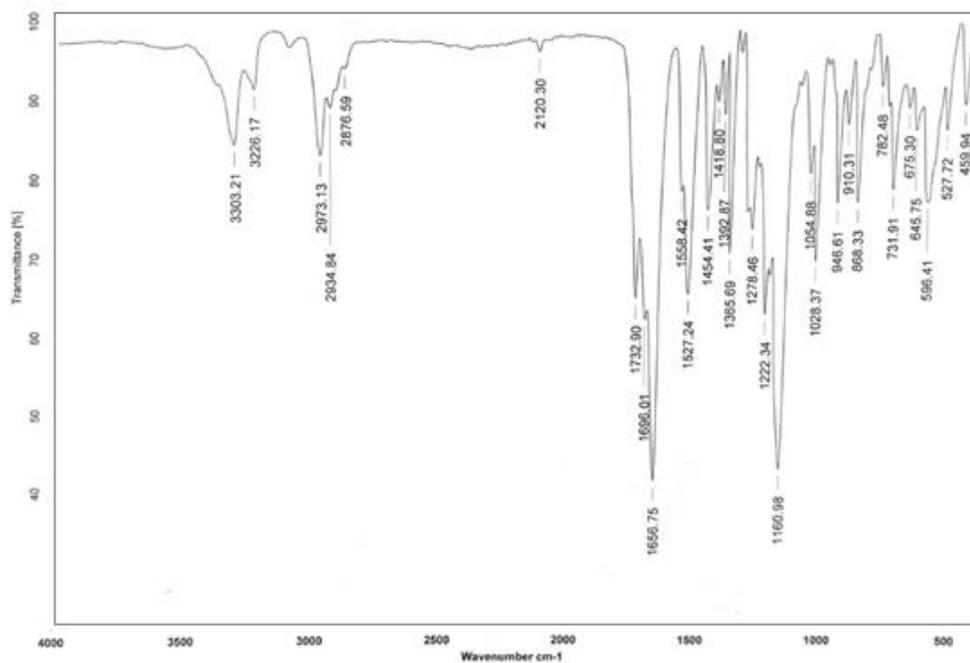
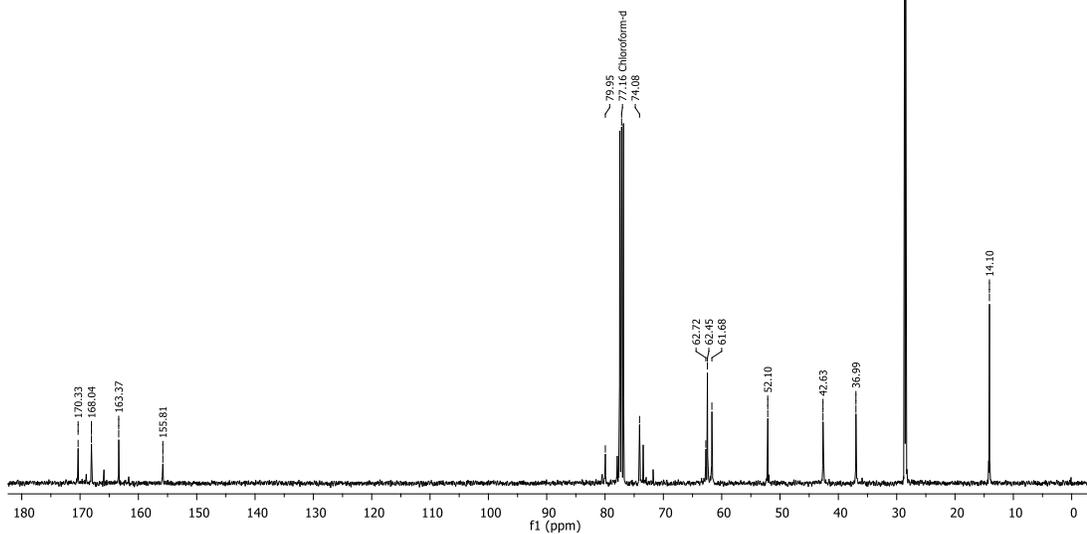
**Espectro <sup>1</sup>H del 2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-N-(prop-2-in-1-il)acetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 117g**



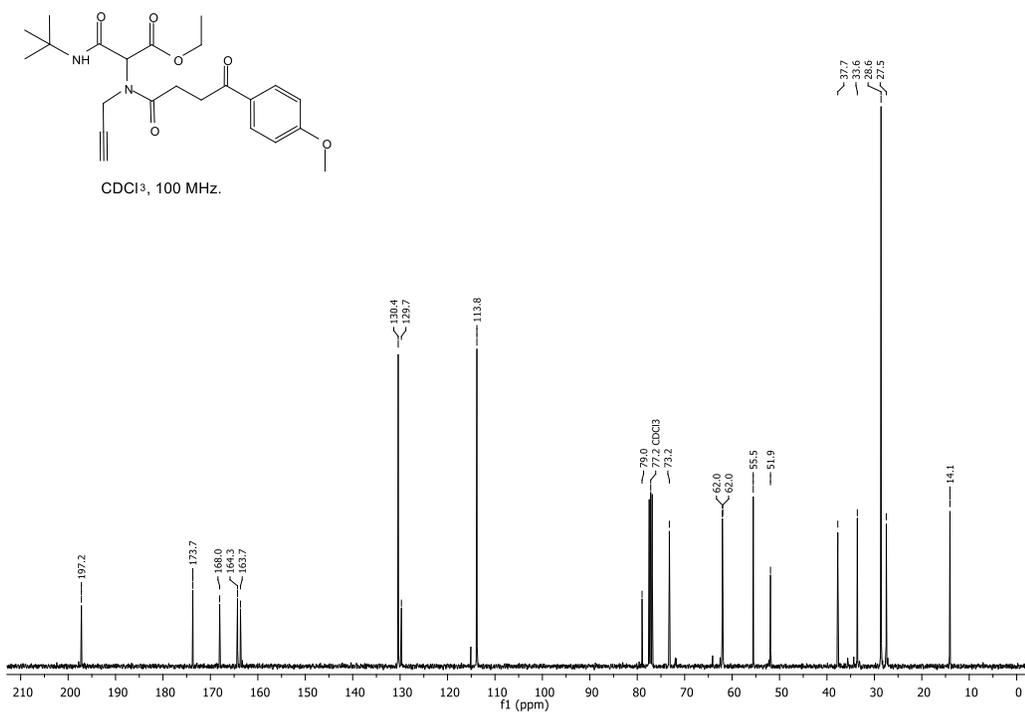
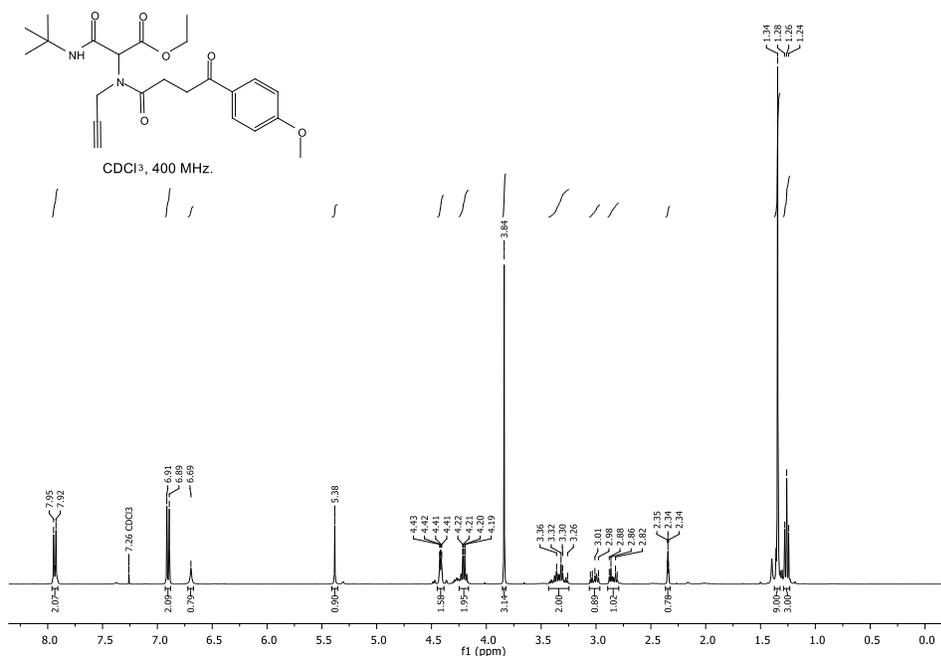
**Espectro  $^{13}\text{C}$  e IR del 2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-N-(prop-2-in-1-il)acetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 117g**



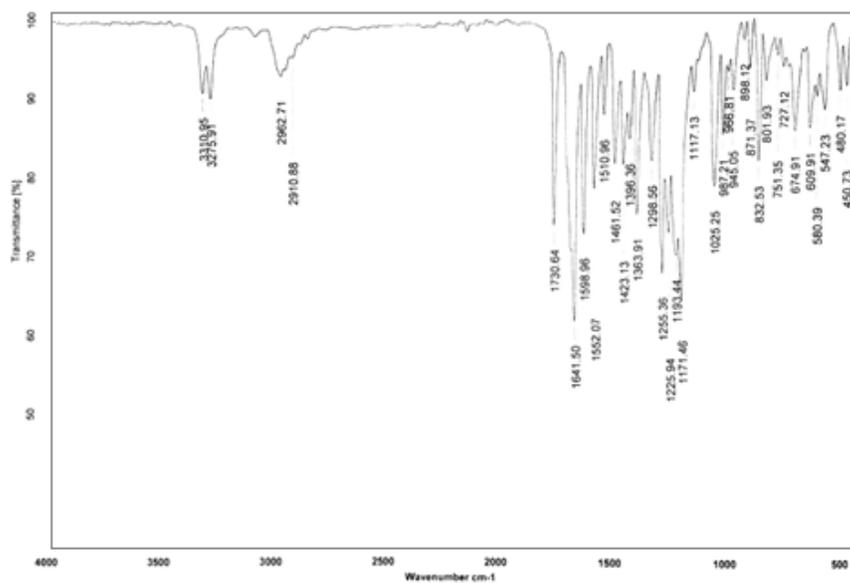
$\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



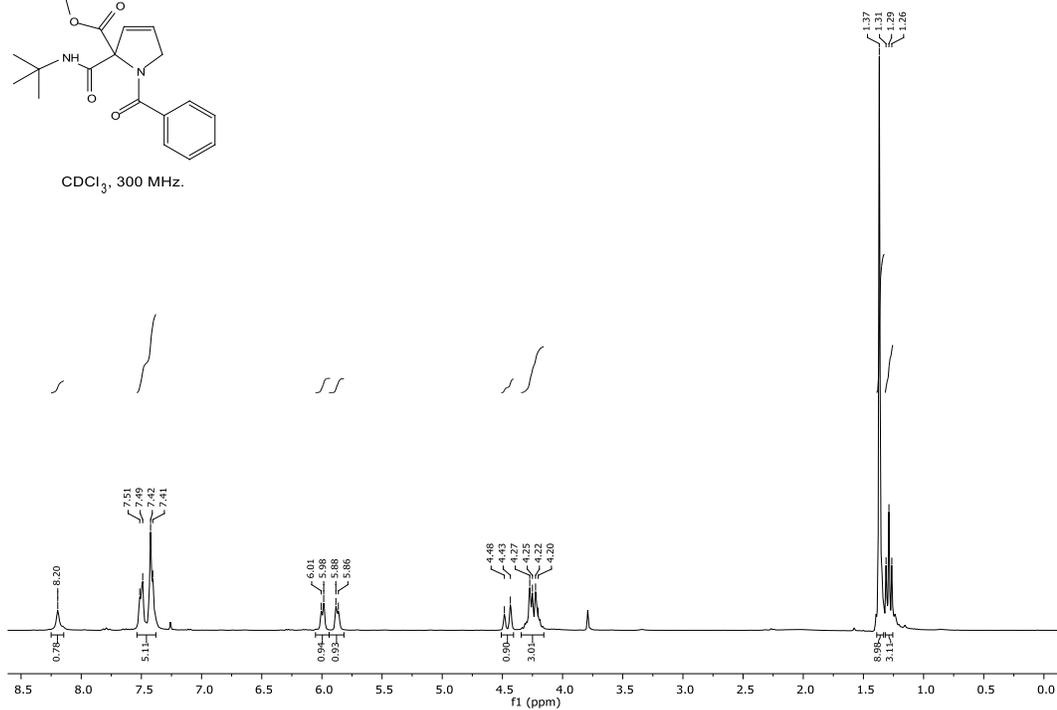
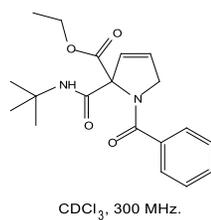
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 3-(*tert*-butilamino)-2-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-N-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-oxopropanoato de etilo 117h**



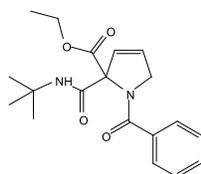
**Espectro IR del 3-(*tert*-butilamino)-2-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-N-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-oxopropanoato de etilo 117h**



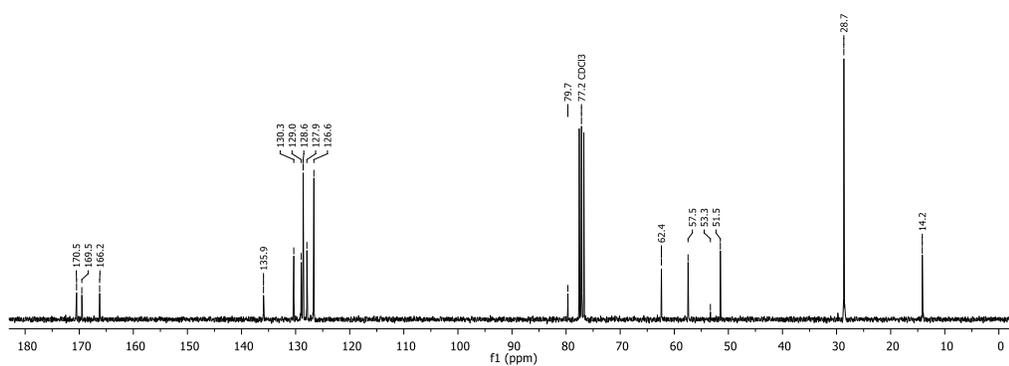
**Espectro <sup>1</sup>H del 1-benzoil-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118b**



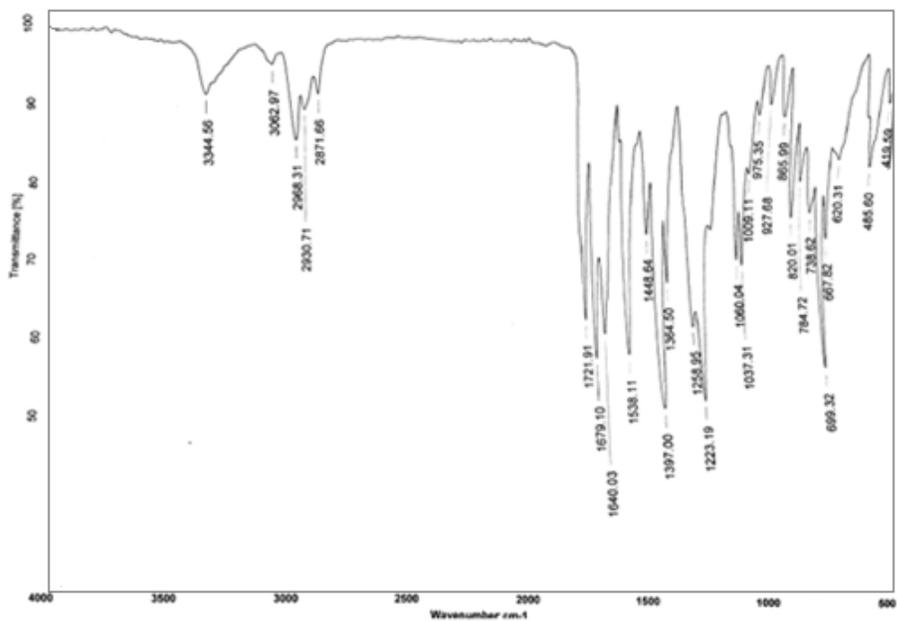
**Espectro  $^{13}\text{C}$  del 1-benzoil-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118b**



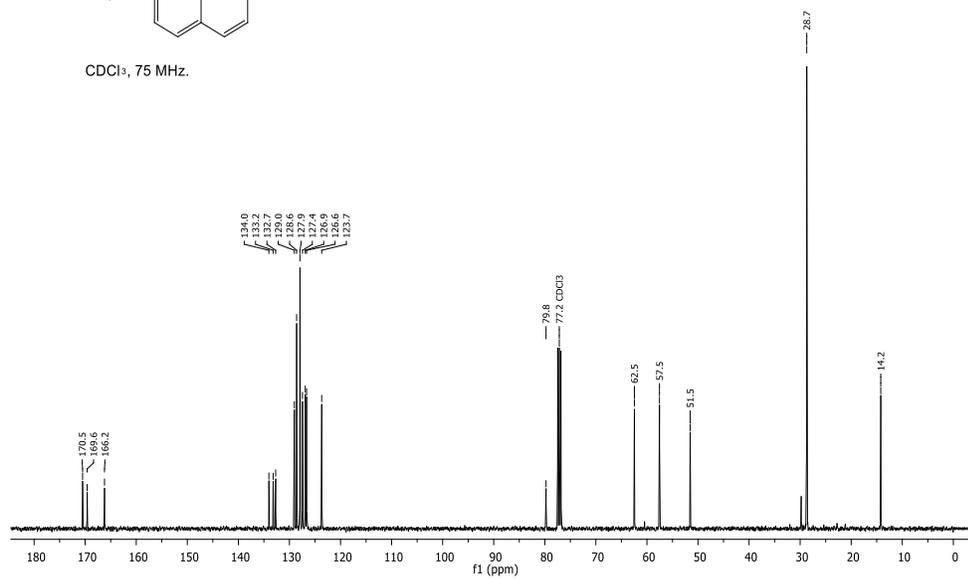
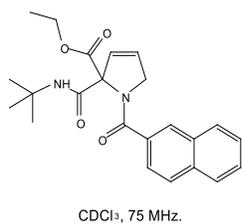
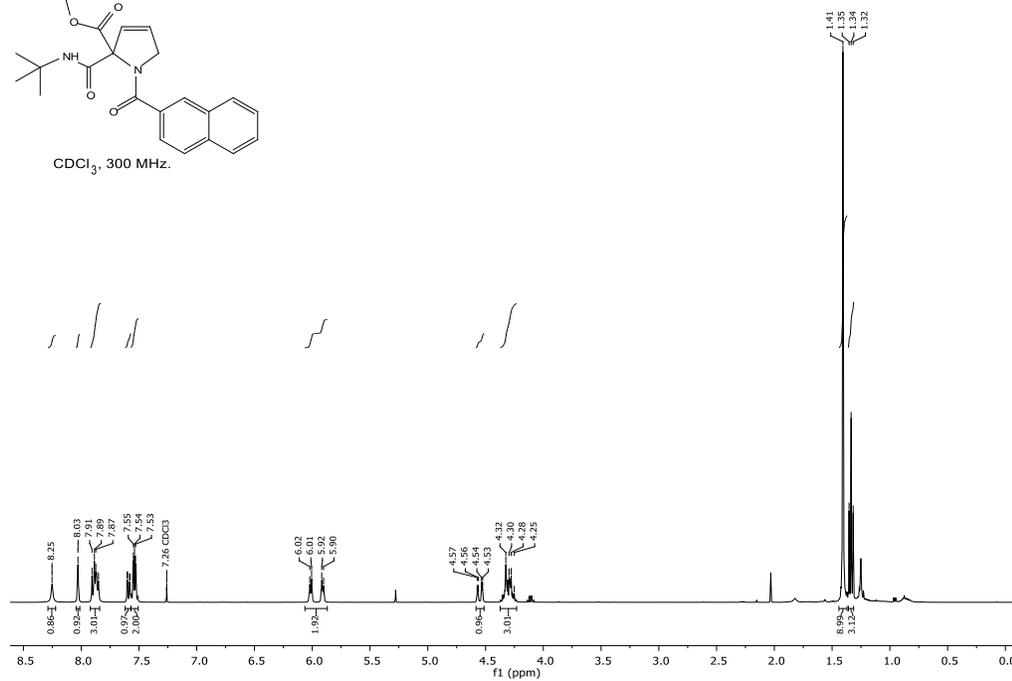
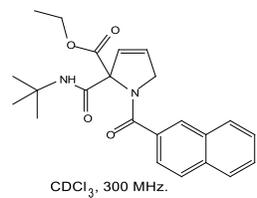
$\text{CDCl}_3$ , 75 MHz.



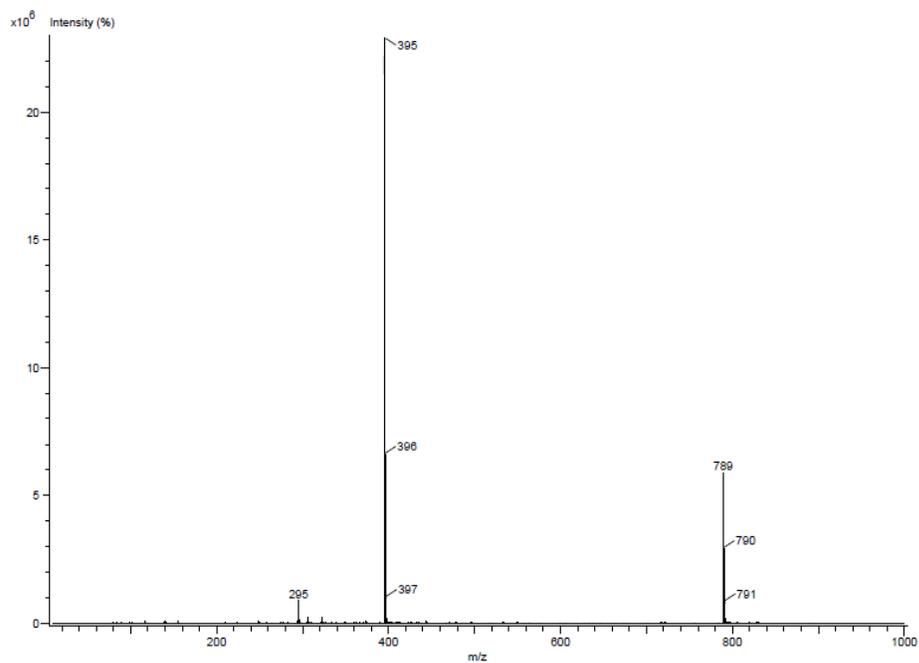
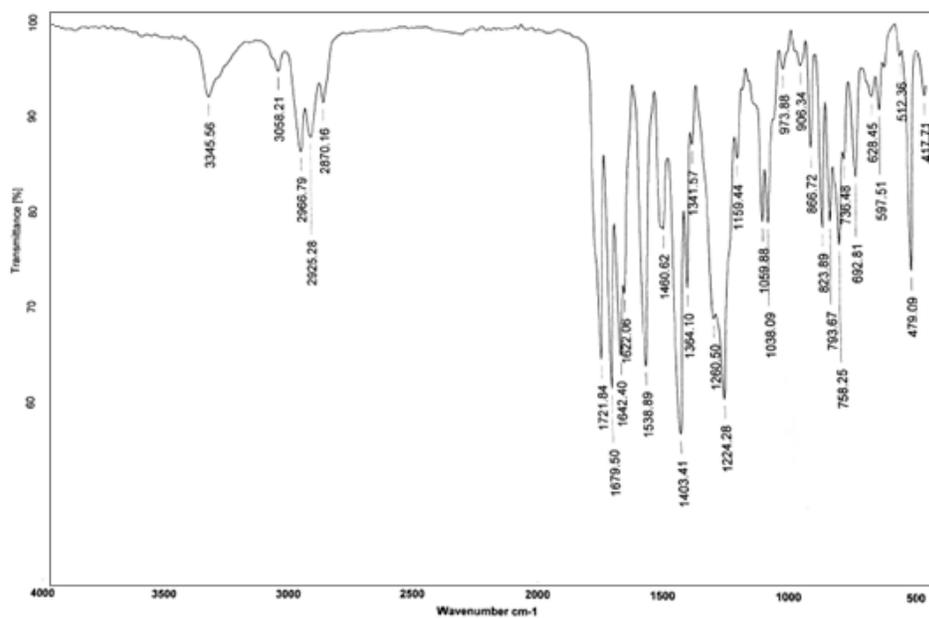
**Espectro IR del 1-benzoil-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118b**



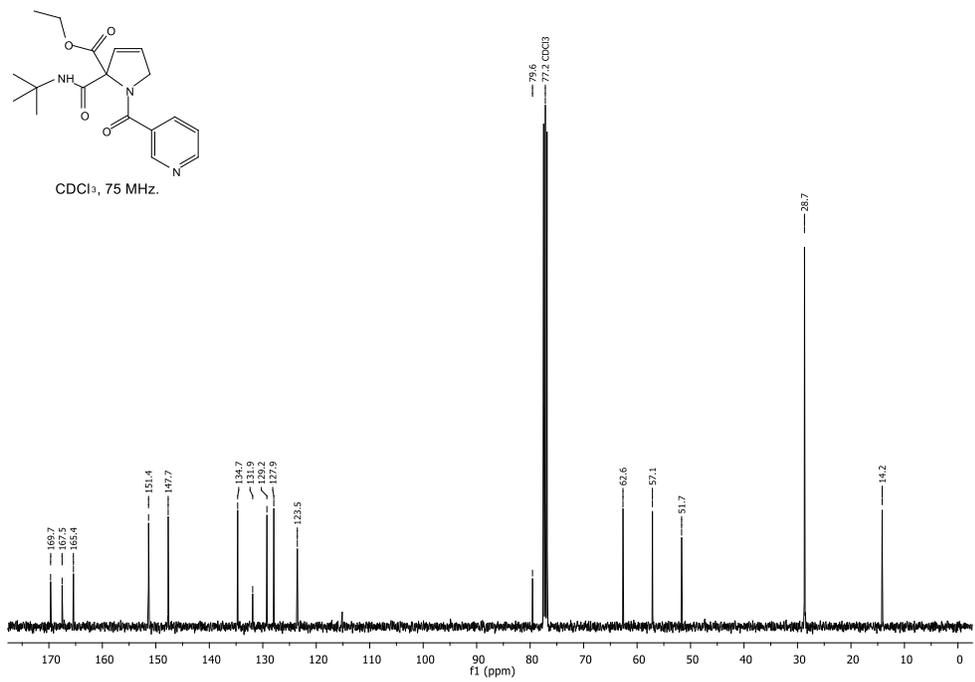
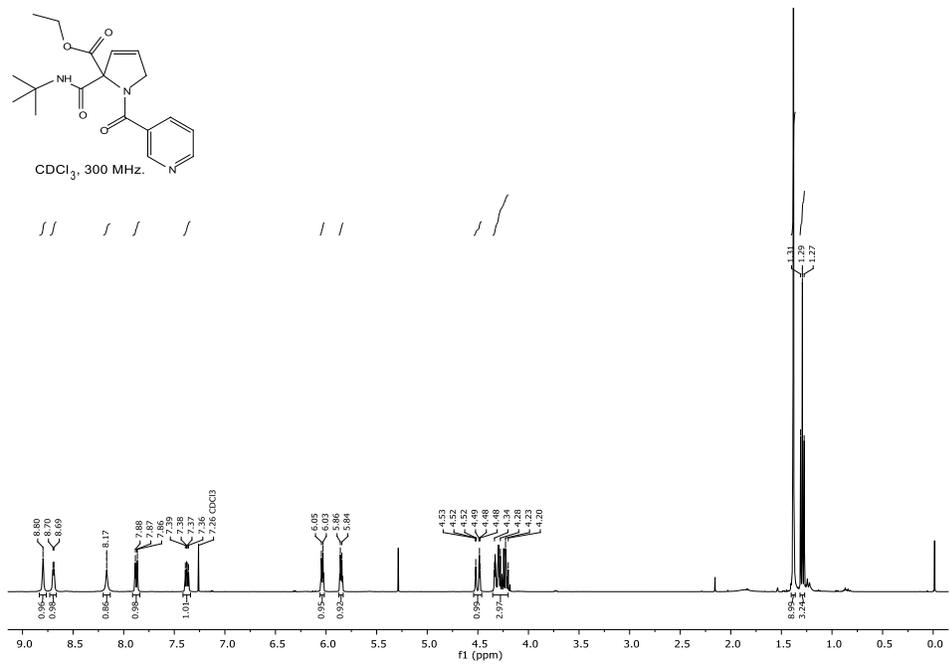
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 1-(2-naftoil)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118c**



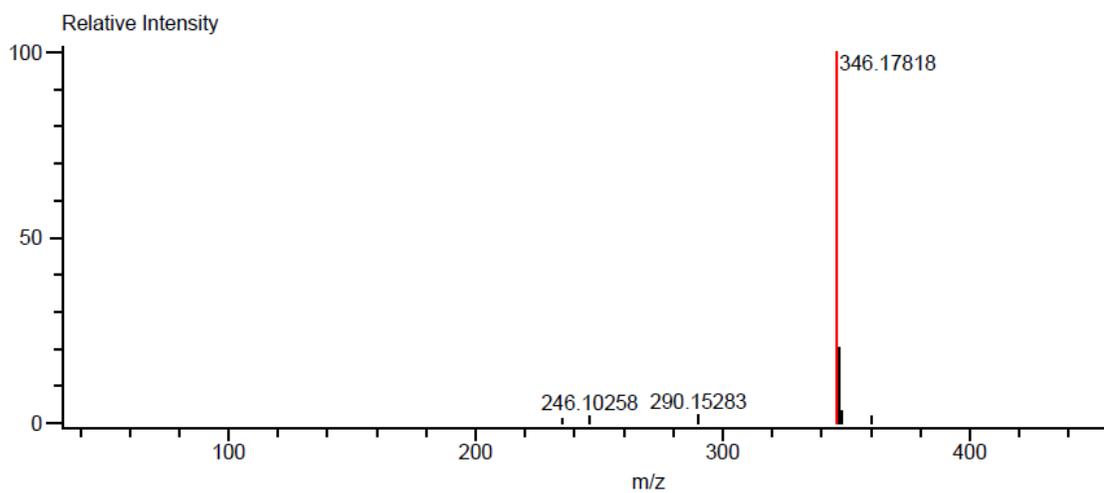
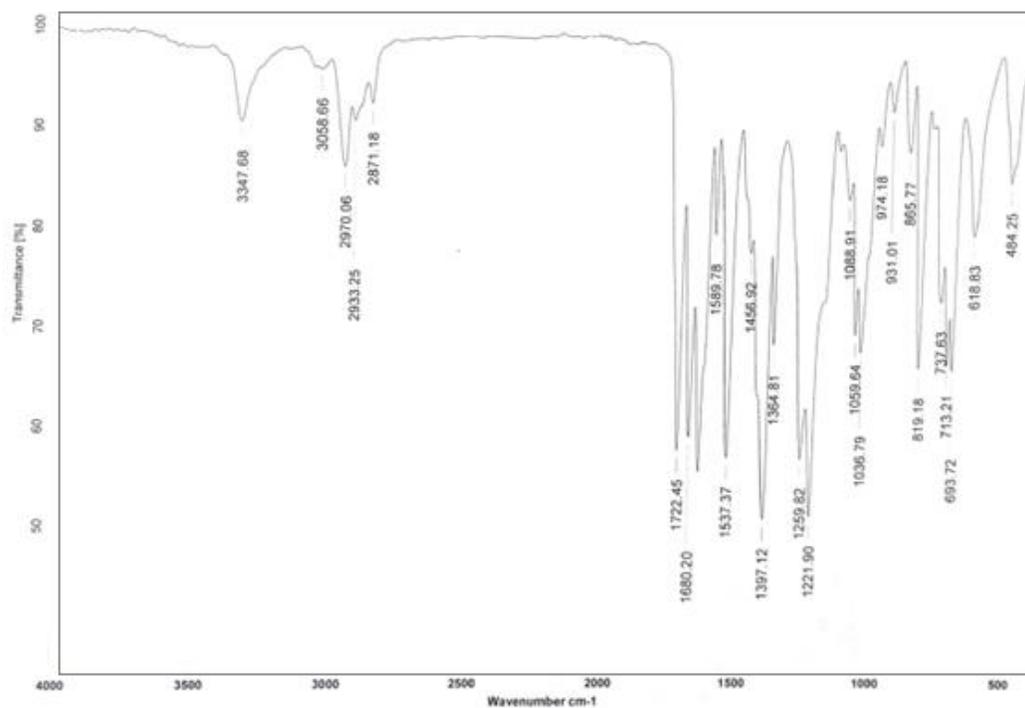
**Espectro IR y masas de baja resolución del 1-(2-naftoil)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118c**



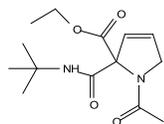
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-(*tert*-butilcarbamoil)-1-nicotinoil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118d**



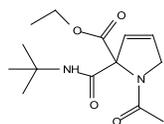
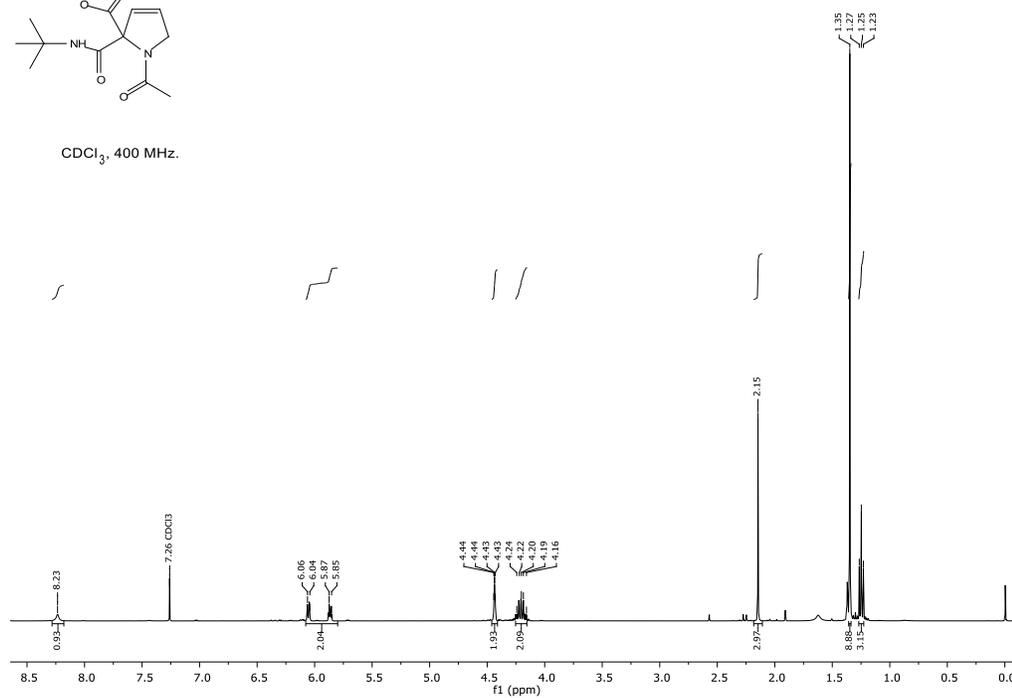
# Espectro IR y masas de alta resolución del 2-(*tert*-butilcarbamoil)-1-nicotinoil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118d



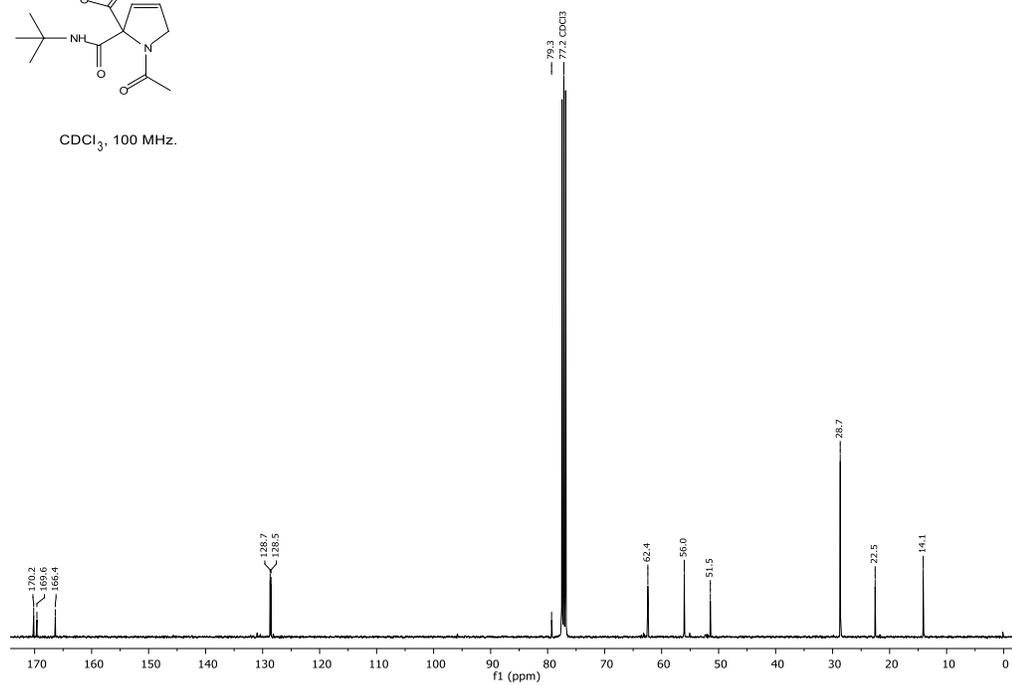
Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 1-acetil-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118e



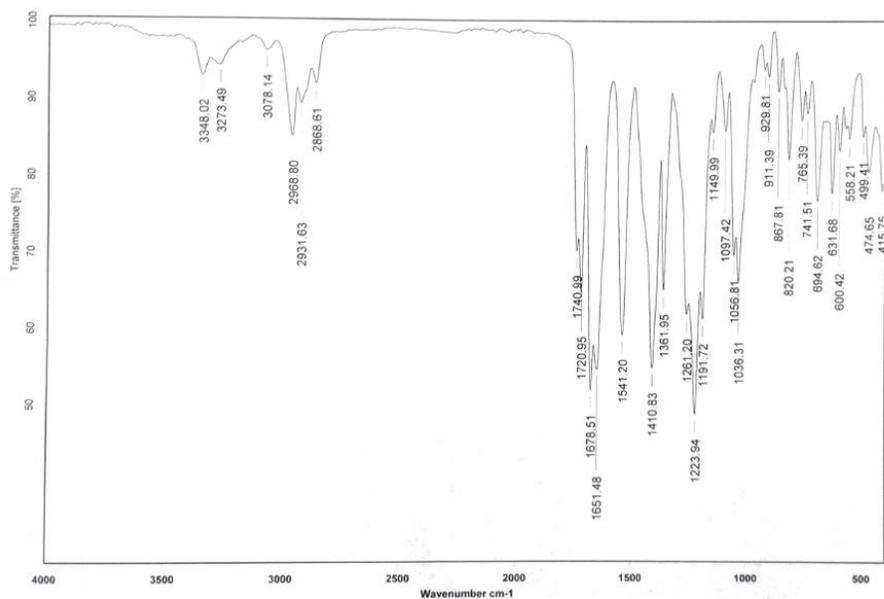
$\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



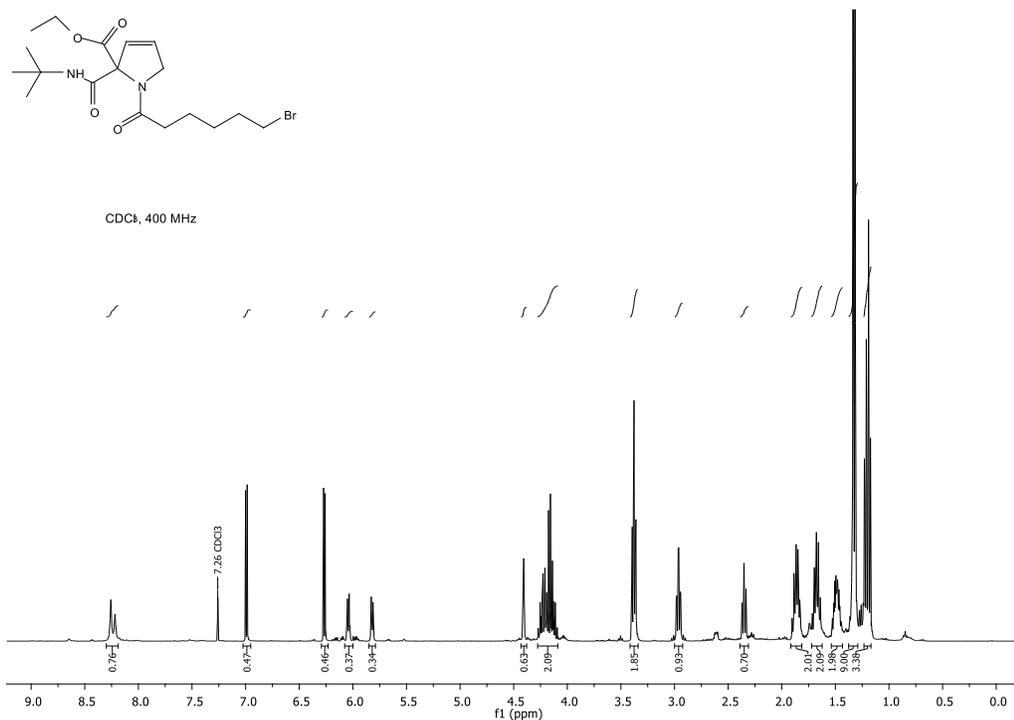
$\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



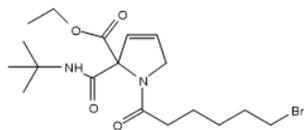
**Espectro IR del 1-acetil-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118e**



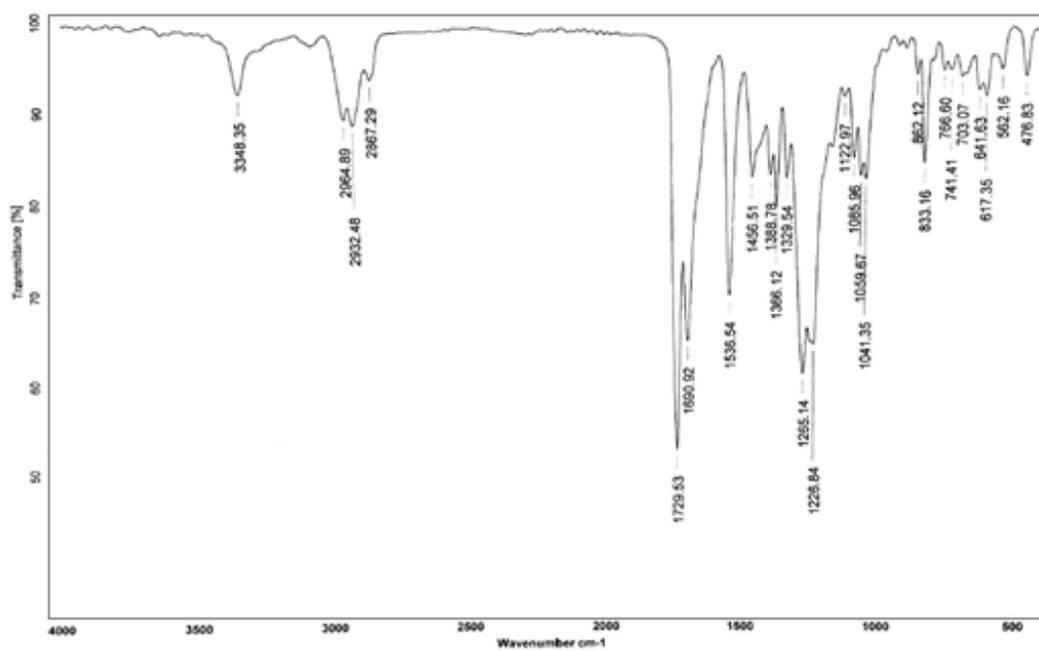
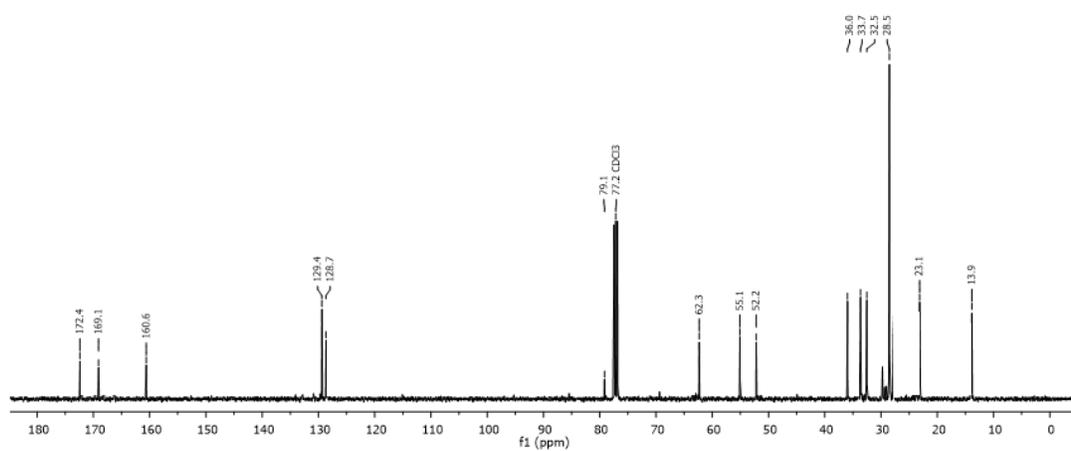
**Espectro <sup>1</sup>H del 2-(6-bromo-N-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 118 f**



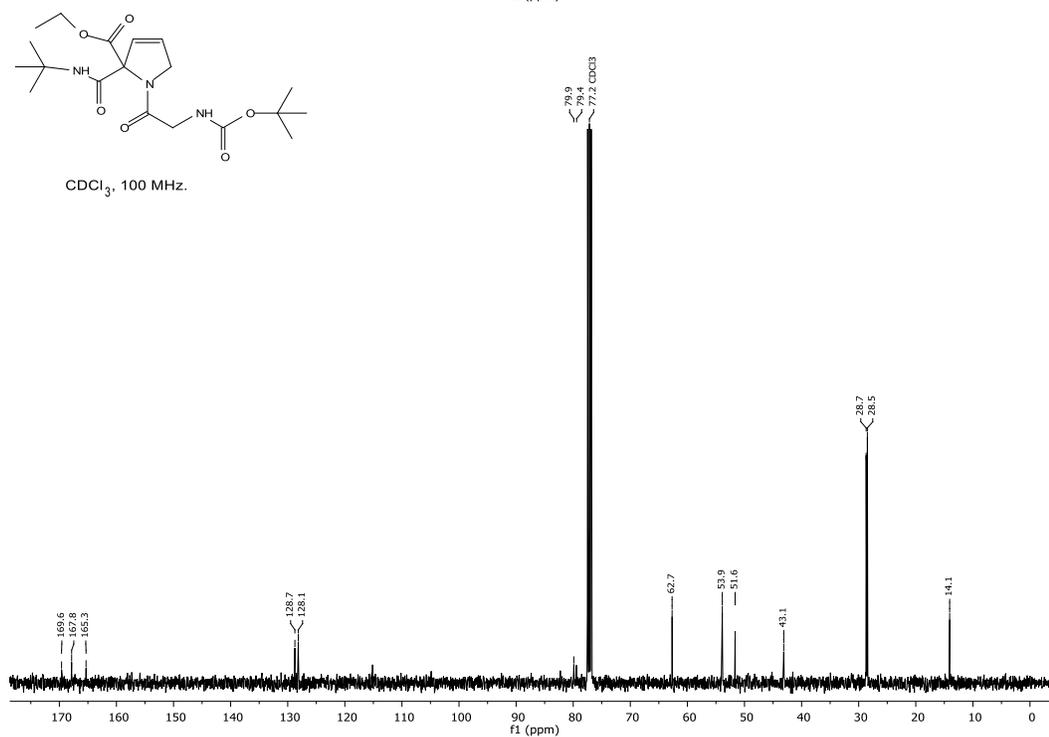
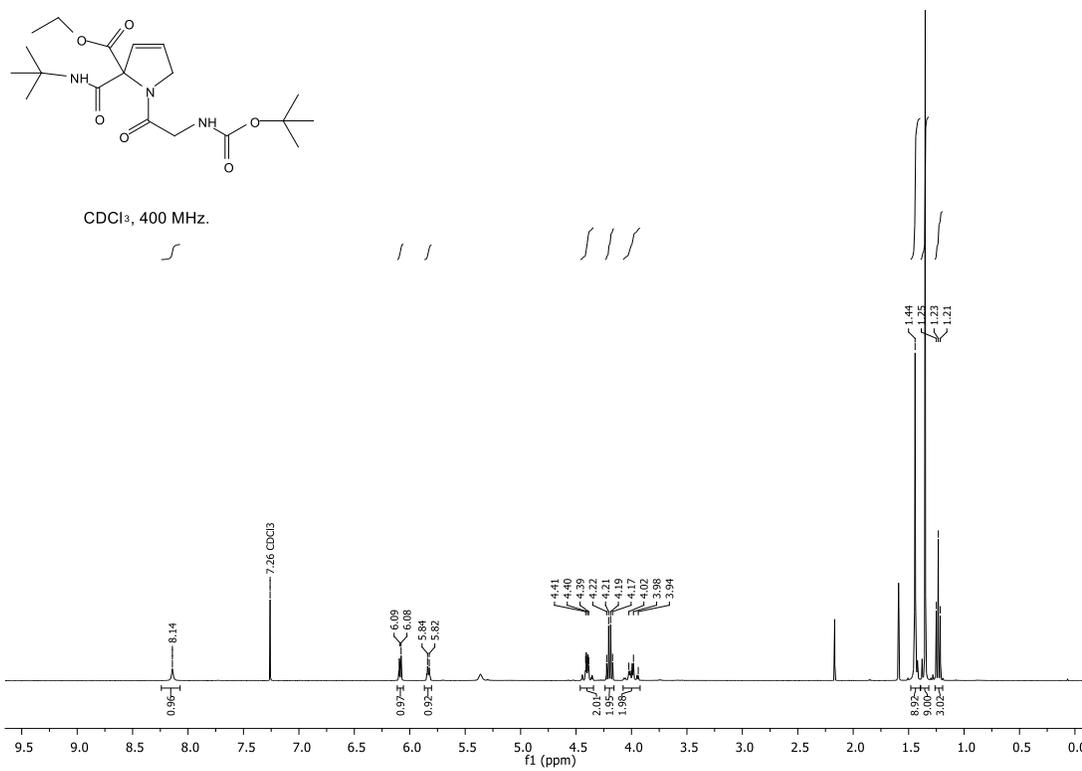
**Espectro  $^{13}\text{C}$  e IR del 2-(6-bromo-N-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo 118 f**



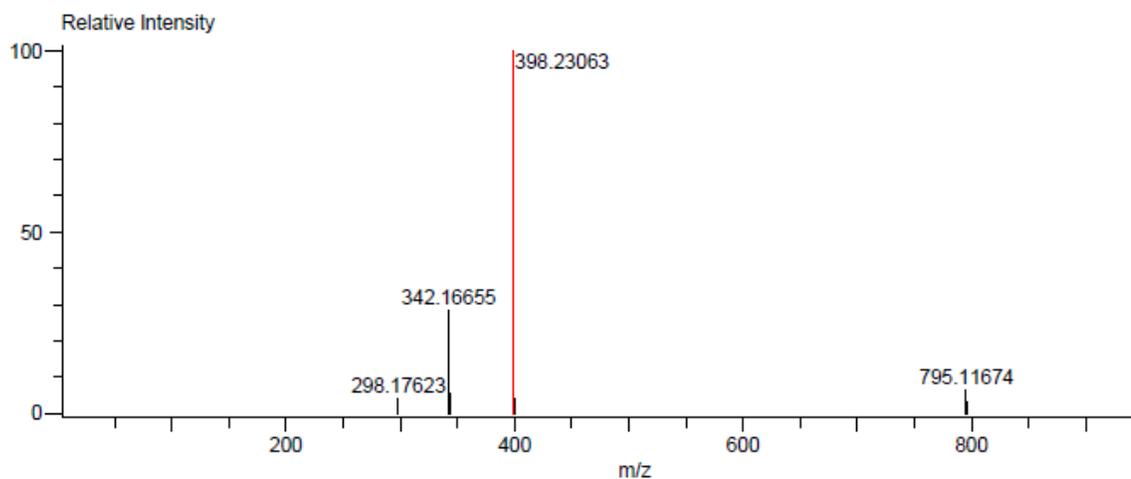
CDCl<sub>3</sub>, 400MHz.



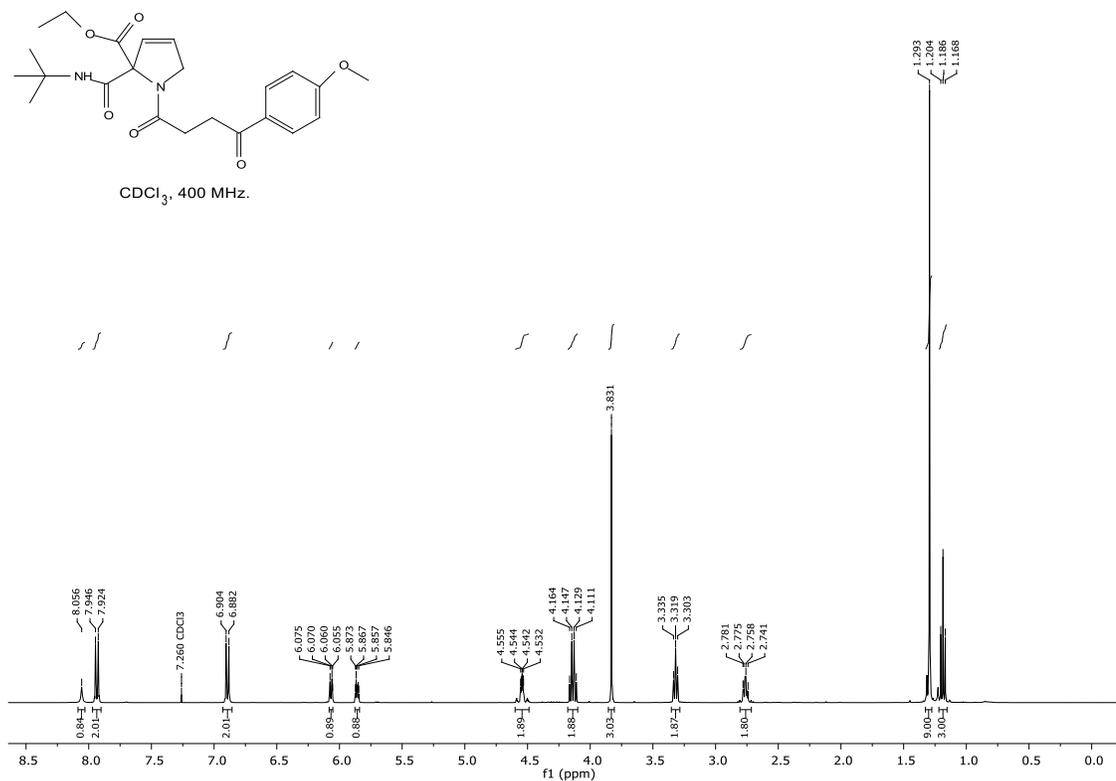
**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetil)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118 g**



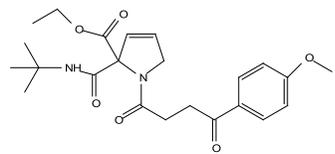
**Espectro de masas de alta resolución del 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetil)-2-(*tert*-butilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118 g**



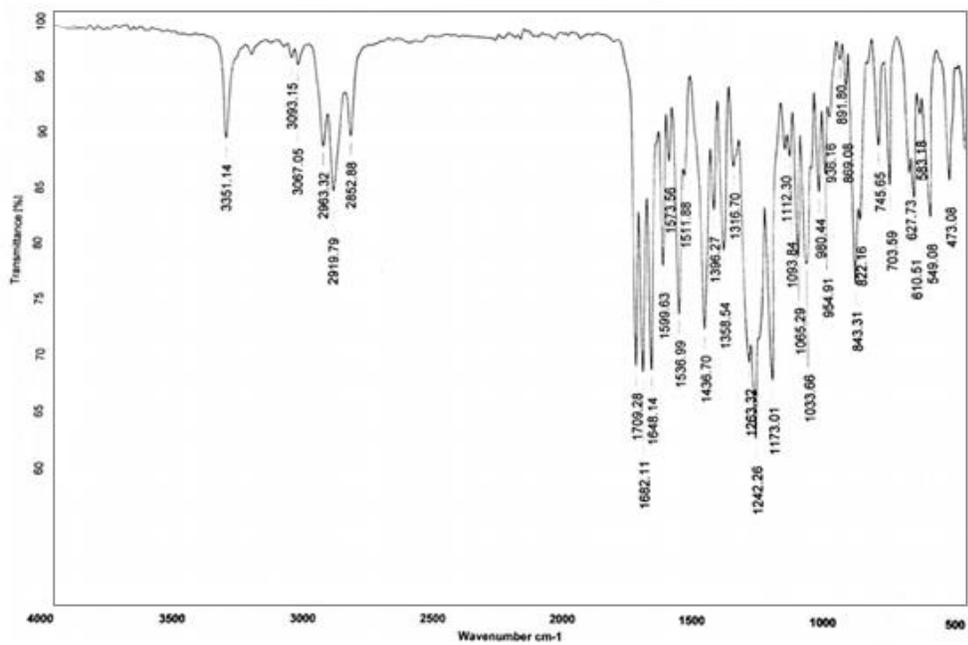
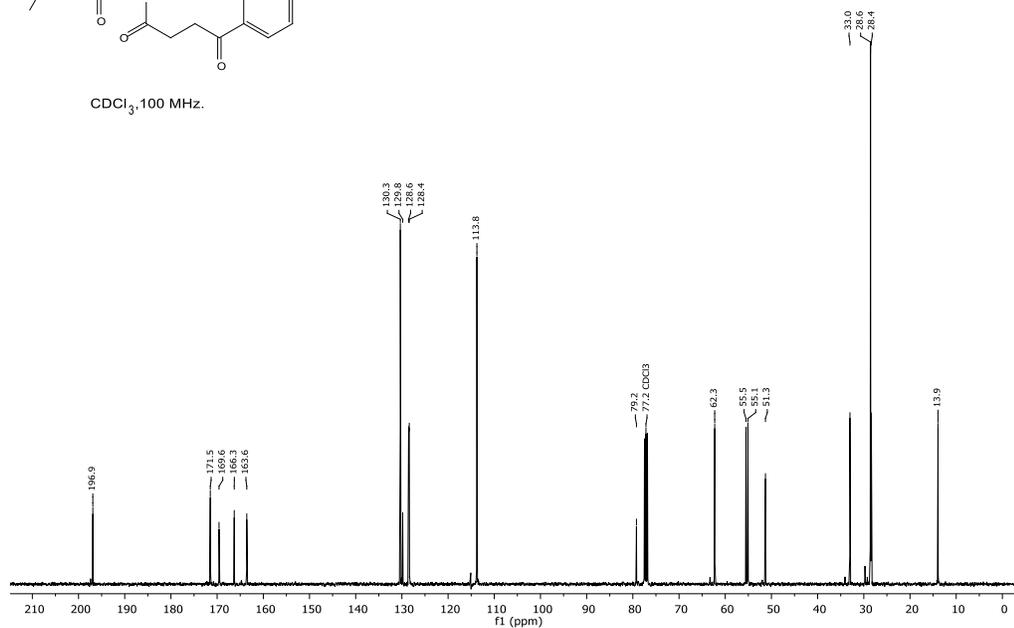
**Espectro  $^1\text{H}$  del 2-(*tert*-butilcarbamoil)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118h**



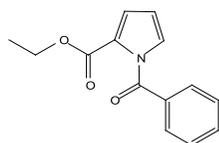
**Espectro  $^{13}\text{C}$  e IR del 2-(*tert*-butilcarbamoil)-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 118h**



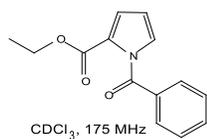
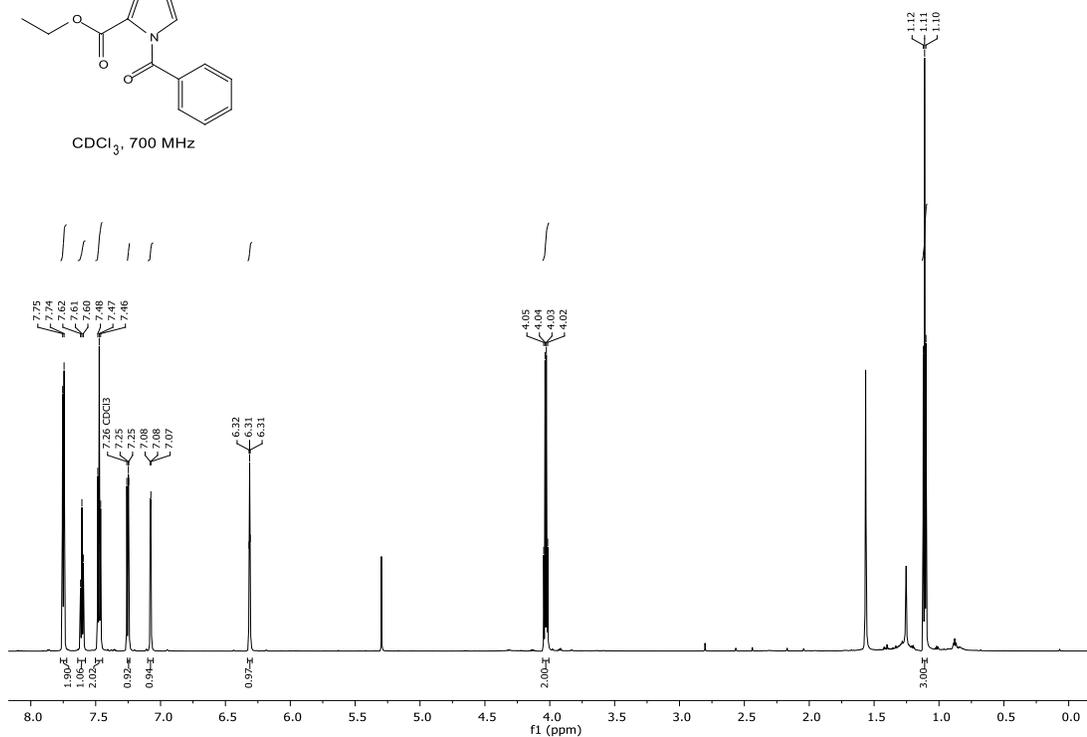
$\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



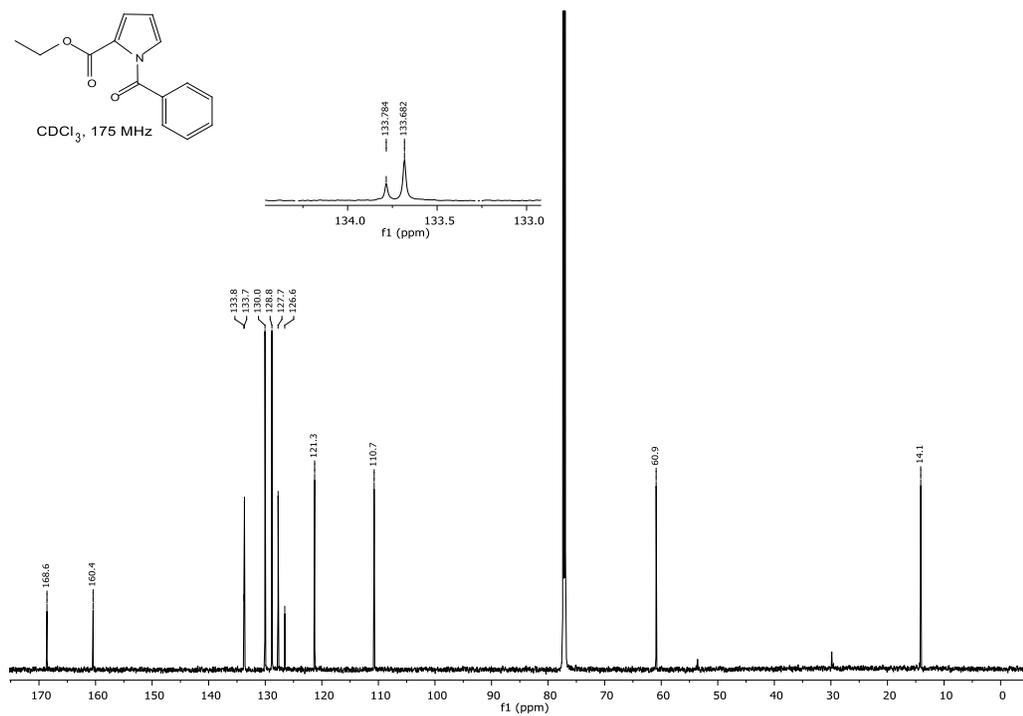
# Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del Etil 1-benzoil-1H-pirrol-2-carboxilato 119b



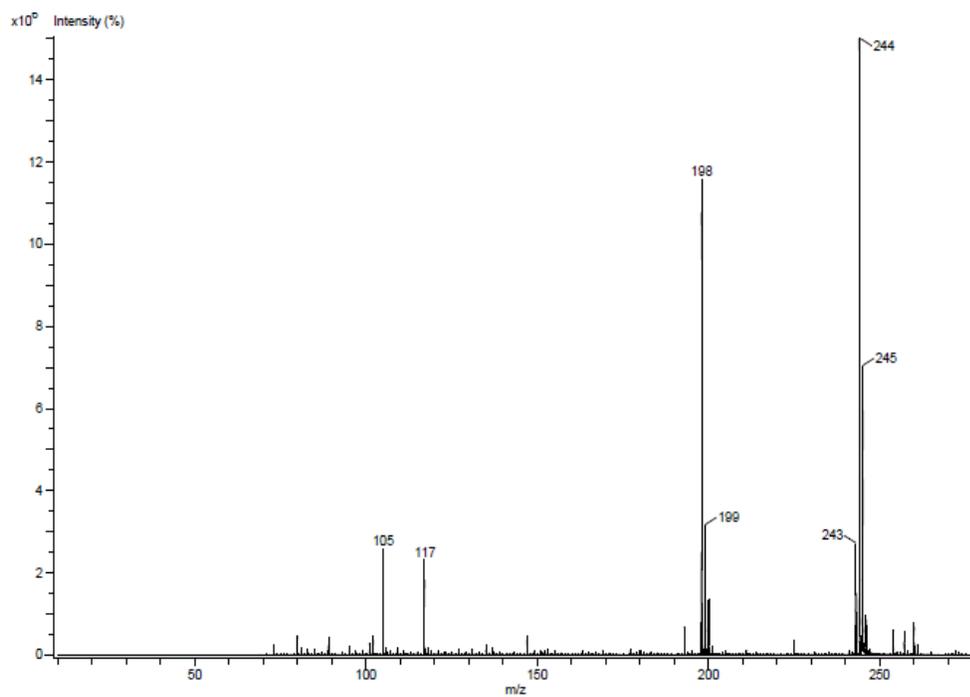
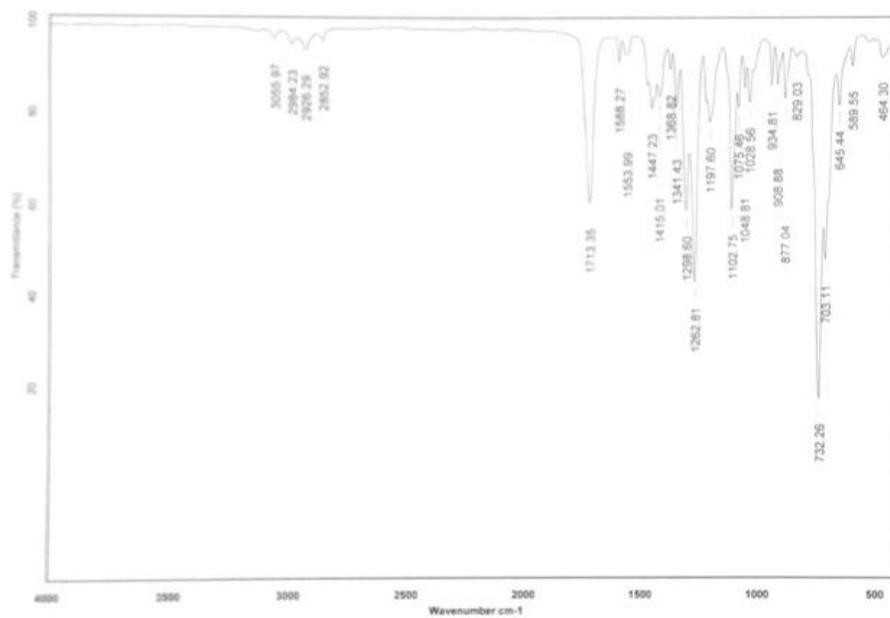
$\text{CDCl}_3$ , 700 MHz



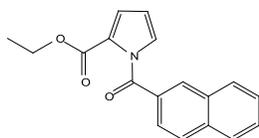
$\text{CDCl}_3$ , 175 MHz



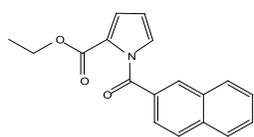
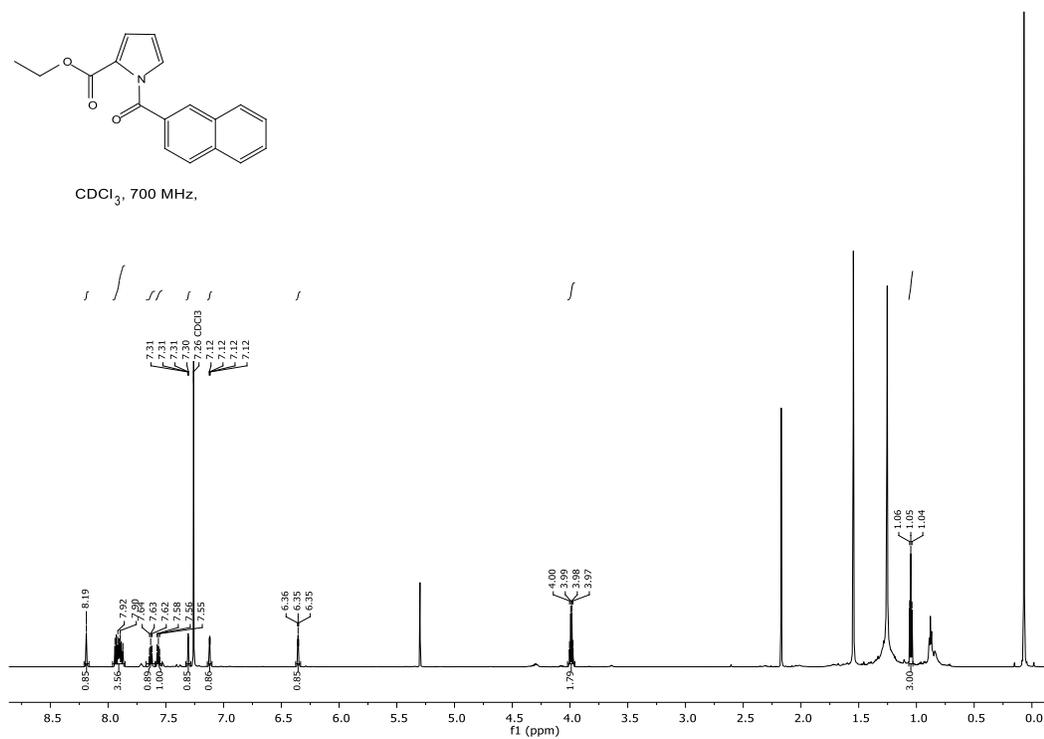
## Espectro IR y masas de baja resolución del Etil 1-benzoil-1H-pirrol-2-carboxilato 119b



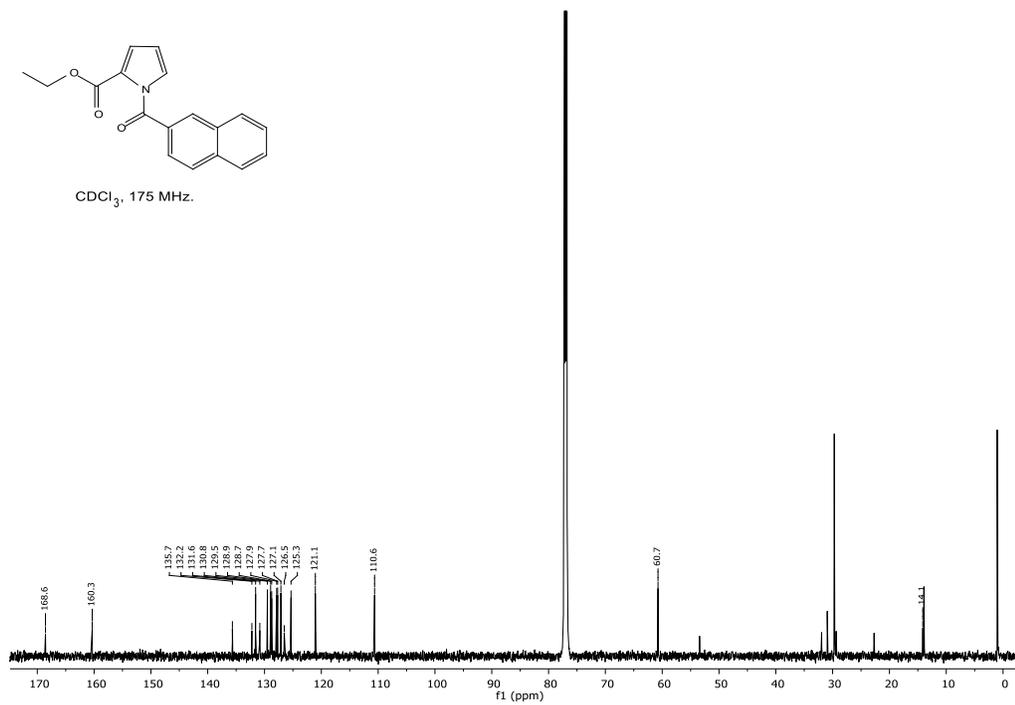
# Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del 1-(2-naftoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119c



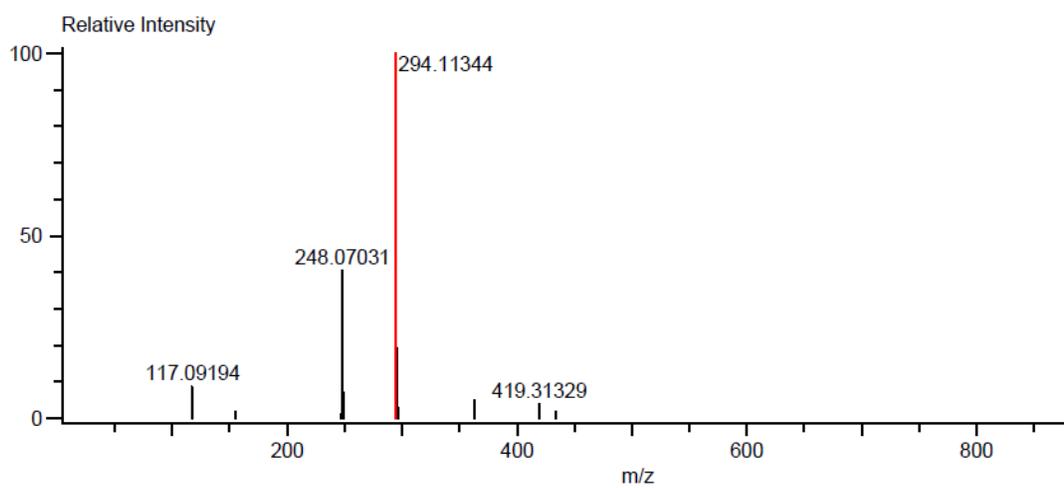
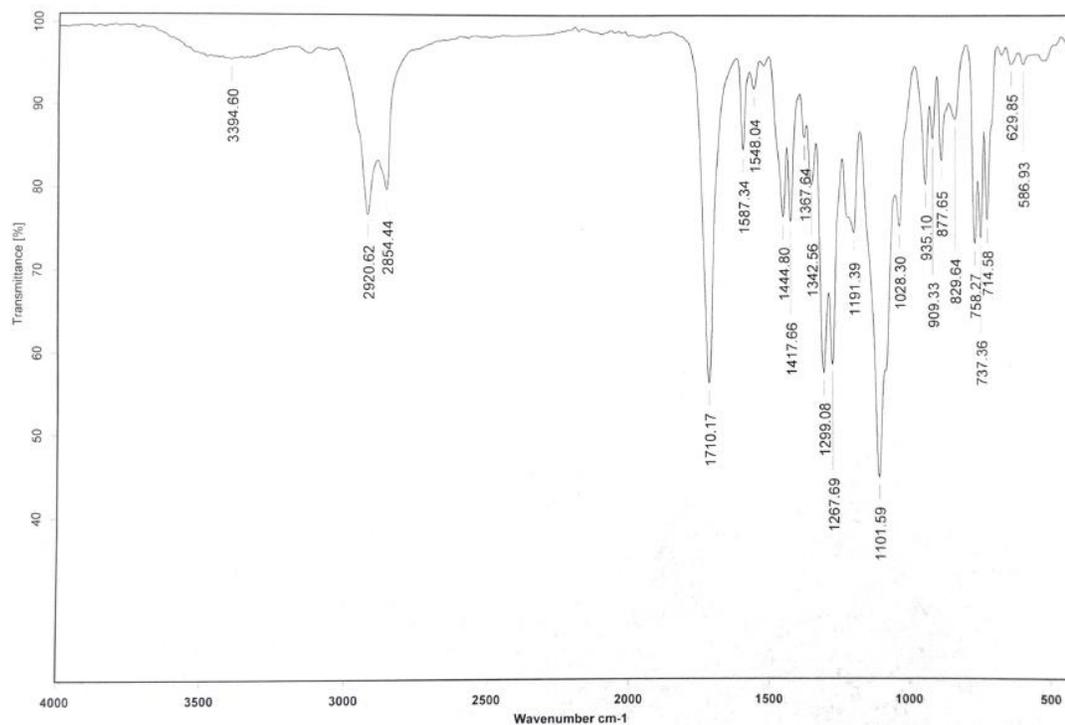
$\text{CDCl}_3$ , 700 MHz.



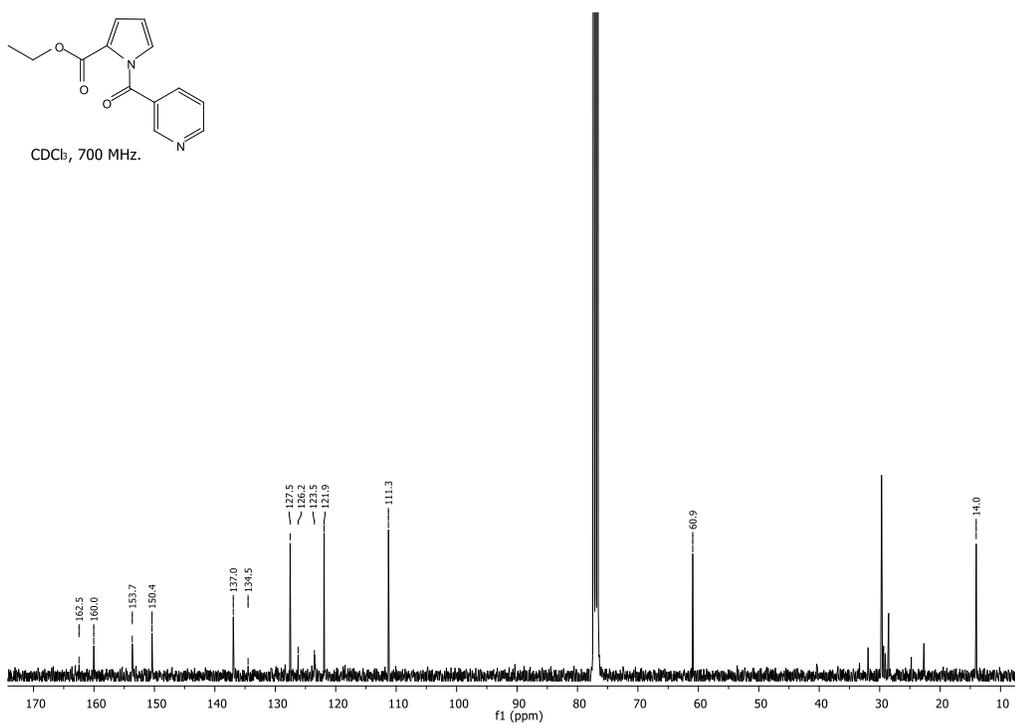
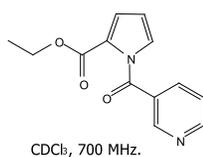
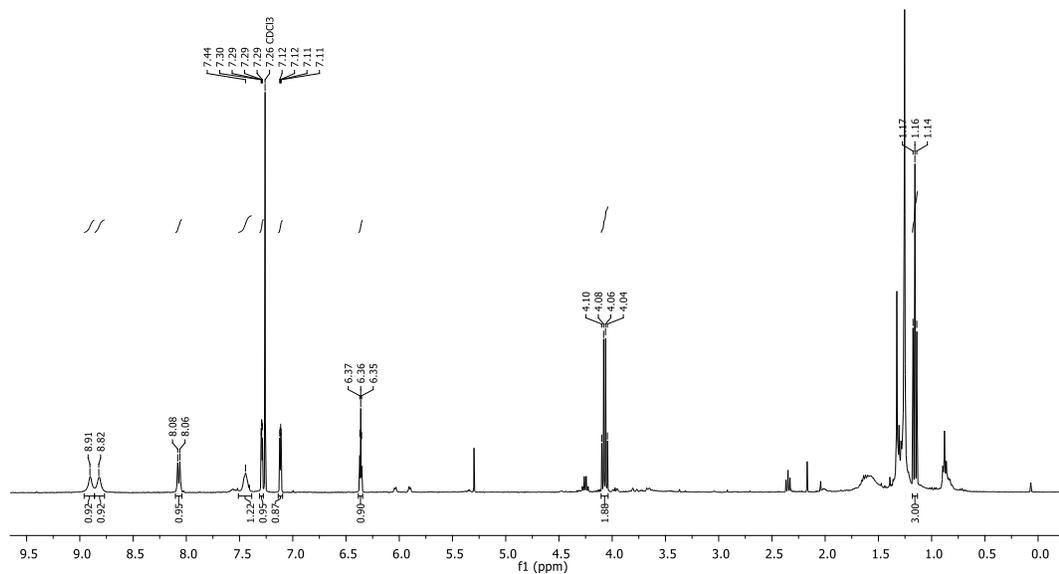
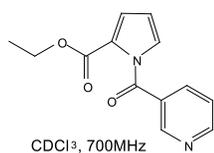
$\text{CDCl}_3$ , 175 MHz.



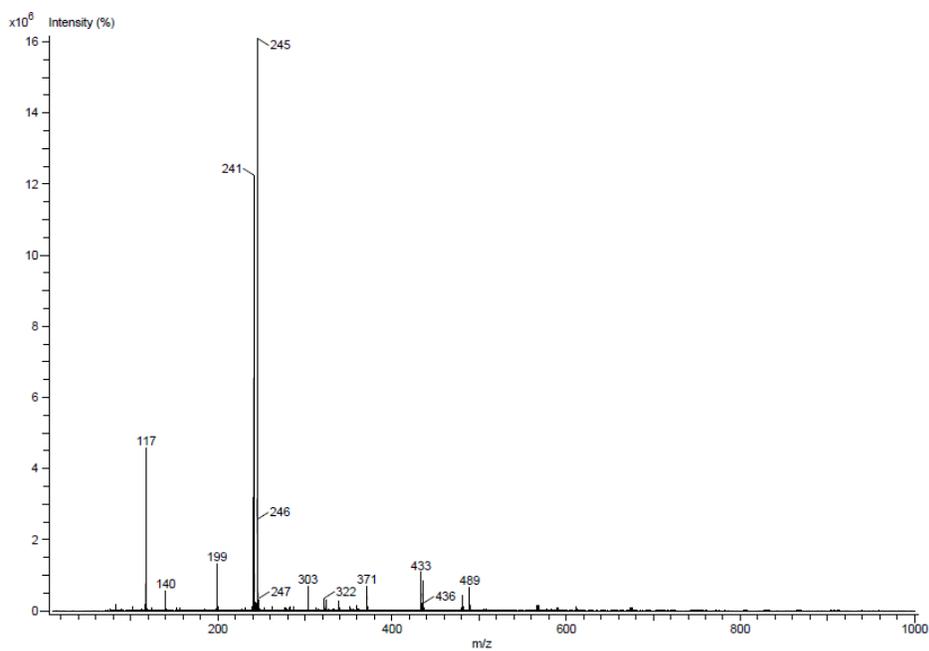
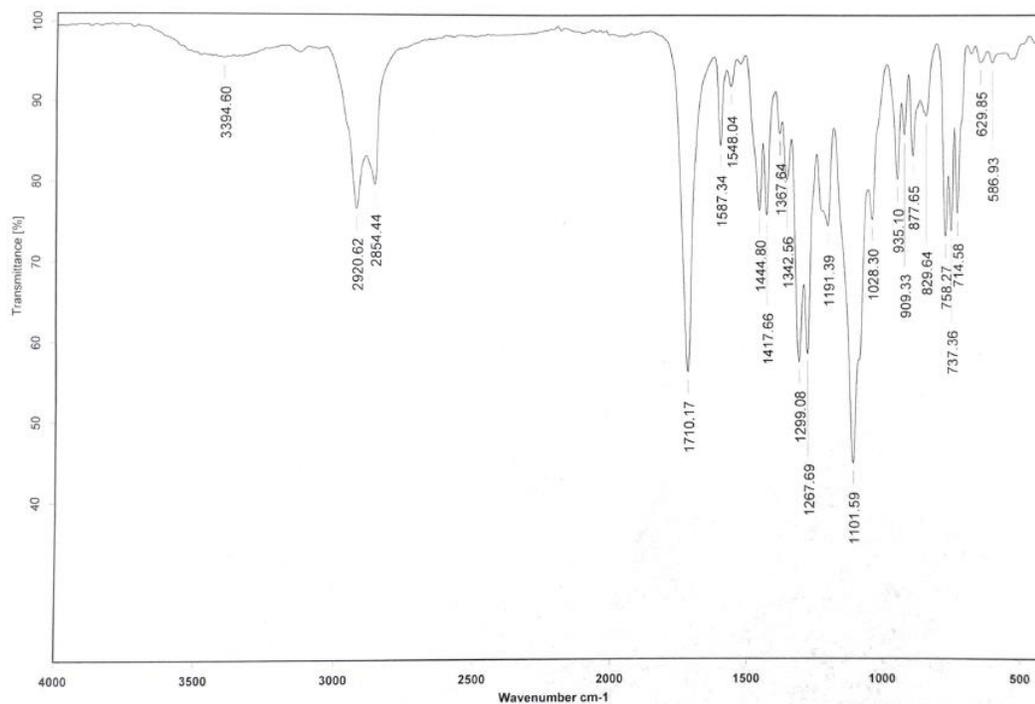
## Espectro IR y masas de alta resolución del 1-(2-naftoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119c



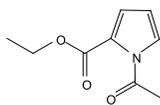
# Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del 1-nicotinoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119d



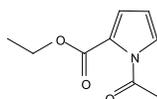
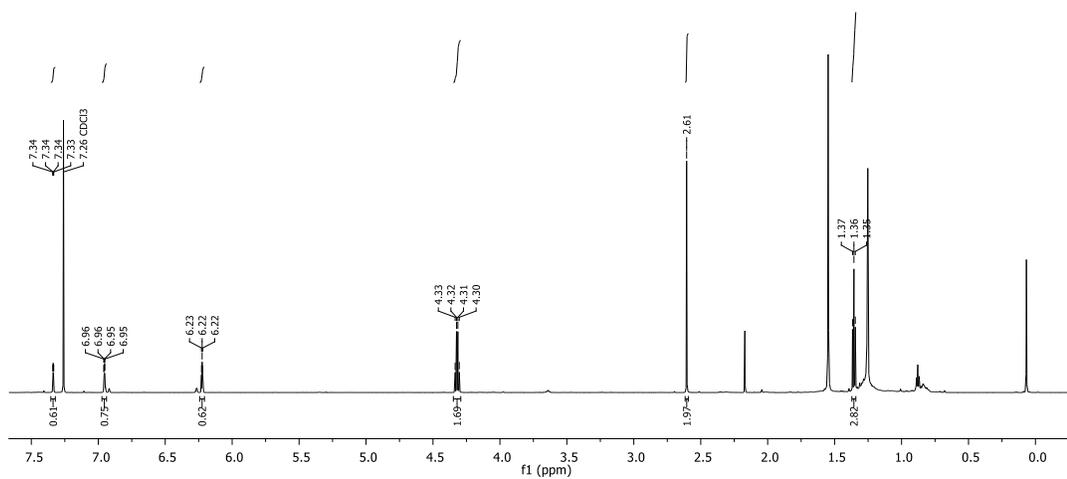
## Espectro IR y masas de baja resolución del 1-nicotinoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119d



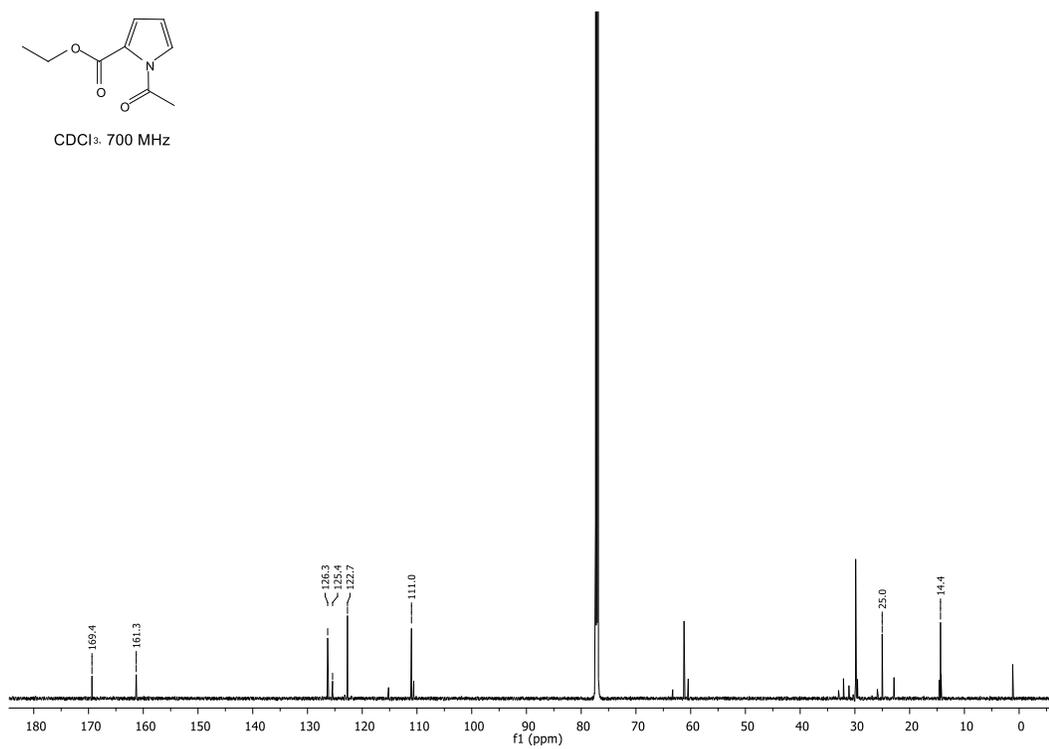
# Espectro $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del 1-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119e



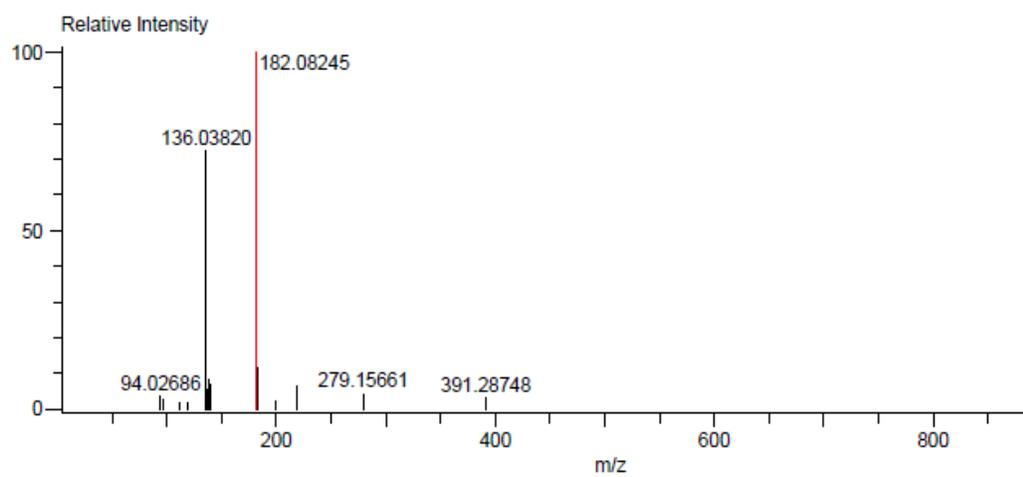
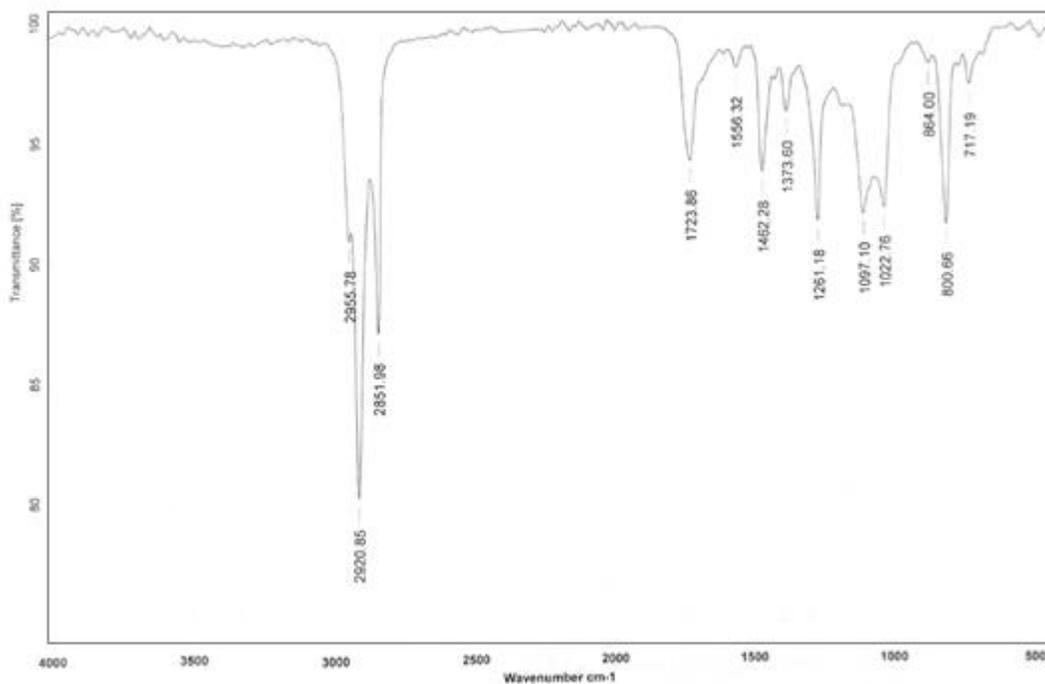
$\text{CDCl}_3$ , 700 MHz



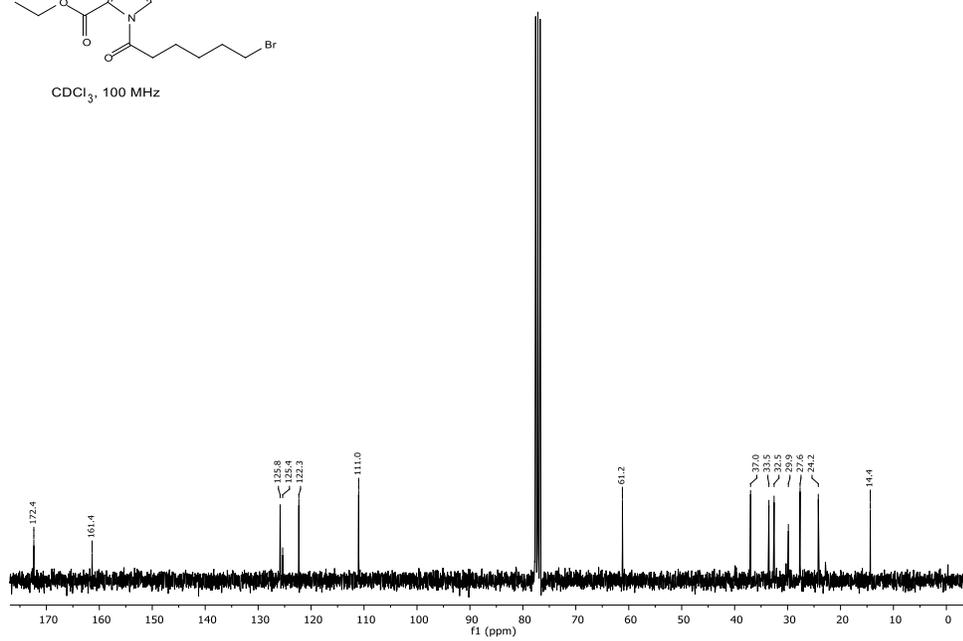
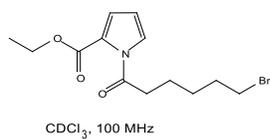
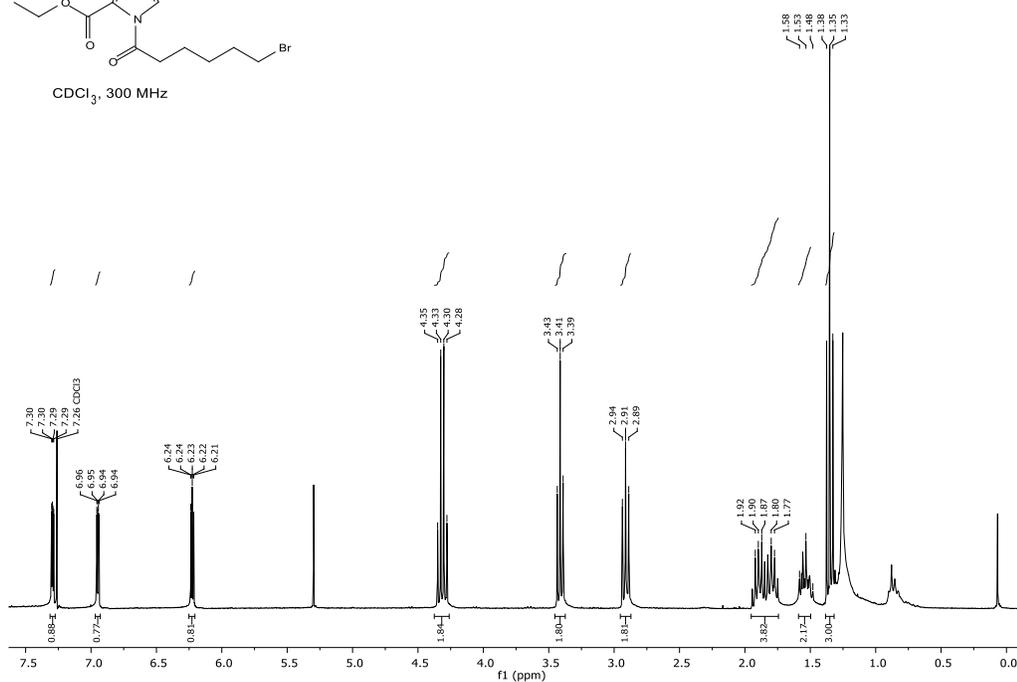
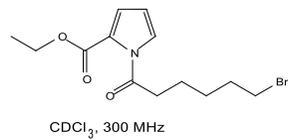
$\text{CDCl}_3$ , 700 MHz



## Espectro IR y masas de alta resolución del 1-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119e



**Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 1-(6-bromohexanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119f**



# Espectro IR y masas de alta resolución del del 1-(6-bromohexanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo 119f

