

**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN  
QUÍMICA ORGÁNICA (PNPC)**

**“APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE 5-ARIL-2-  
OXOPIRROLES”**

Tesis

Para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN  
EN QUÍMICA ORGÁNICA**

Presenta:

**SELENIA CAROLINA REYES VARGAS**

Directores:

**DR. EVER A. BLÉ GONZÁLEZ**

**DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ**

Cunduacán, Tabasco

Julio, 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN

12 de mayo de 2021

**LIC. SELÉNIA CAROLINA REYES VARGAS  
PASANTE DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS  
CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA  
P R E S E N T E.**

Por medio de la presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "**Aproximación a la síntesis de 5-aril-2-oxopirroles**" en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestra en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**



**DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS**

**DR. GERARDO DELGADILLO PIÑÓN  
DIRECTOR**

DR'GDP/M'NLBA/csj

C.c.p.- Archivo.

Miembro CUMEX desde 2008

**Consortio de  
Universidades  
Mexicanas**

UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.

Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx



UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

## CARTA AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada **"APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE 5-ARIL-2-OXOPIRROLES"**, de la cual soy autor titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada será única y exclusivamente para la difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con la que la Universidad tenga Relación Institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco dde cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis antes mencionada y ara los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Cunduacán, Tabasco a los **4** días del mes **Julio** del año **2021**.

**AUTORIZO**

**Selenia Carolina Reyes Vargas**

Miembro CUMEX desde 2008

Consortio de  
Universidades  
Mexicanas

UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Orgánica del **Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología del estado de Tabasco (CICTAT)**, ubicado en la **División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT)** y en el laboratorio 2-11 del **Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)**, bajo la dirección de los Doctores **Ever Arquímedes Blé González** y **Cuauhtémoc Alvarado Sánchez**. Se agradece al Programa para el Desarrollo Profesional Docente (**PRODEP**) UJAT-PTC-247 por el apoyo financiero proporcionado y al Consejo Nacional de Ciencia y tecnología (**CONACyT**) por la beca de Maestría otorgada para el desarrollo de este trabajo.

Parte de los resultados obtenidos de este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos:

- Semana de Divulgación Científica 2018 (Universidad Juárez Autónoma de Tabasco).
- Congreso Internacional de Ingeniería y Ciencias Químicas 2018 (Universidad Veracruzana-Instituto de Ciencias Básicas).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

**Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.**

**Josué 1:9**

---

## DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado principalmente a DIOS, por darme la fortaleza y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante en mi formación profesional. Sin Él nada de esto hubiera sido posible. A mis padres, por demostrarme siempre su apoyo y amor incondicional. A mis tres hermanos que, a pesar de la distancia y pruebas, siempre estaremos juntos.

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al **Dr. Ever Arquímedes Blé González** por su apoyo, paciencia y asesoría para el desarrollo de mi formación profesional, gracias por permitirme ser parte de este proyecto de Maestría, también le agradezco al **Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez** por ser parte de mi desarrollo profesional. Le agradezco a ambos por ser los directores de este proyecto, gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

Al **Dr. Roberto Martínez** por brindarme la oportunidad de avanzar con este proyecto en su laboratorio 2-11.

A los miembros del **H. Jurado** por sus comentarios y aportaciones para la mejora y enriquecimiento de este trabajo.

A los compañeros que forman parte del laboratorio 2-11 que me apoyaron para el desarrollo de este proyecto.

A mi novio Marco Polo Rodríguez Salazar por estar conmigo en aquellos momentos en que el estudio y el trabajo ocuparon mi tiempo y esfuerzo. Gracias por toda la ayuda que me has brindado.

A mis compañeros del laboratorio de Química Orgánica que hicieron de mi estancia en el laboratorio más amena y que a pesar de los momentos más difíciles siempre me brindaron su apoyo.

---

---

---

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2 MARCO TEÓRICO</b> .....	3
<b>2.1 2-oxopirroles</b> .....	3
2.1.1 Tautomería en 2-oxopirroles .....	3
<b>2.2 Compuestos 1,4-dicarbonílicos</b> .....	4
<b>3 ANTECEDENTES</b> .....	5
<b>3.1 Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos</b> .....	5
3.1.1 Oxidación de furanos .....	6
3.1.2 Reacción tipo aldol .....	6
3.1.3 Extensión de la cadena en $\beta$ -cetoesteres .....	7
3.1.4 Síntesis de $\gamma$ -cetoésteres por adición homolítica .....	8
3.1.5 Secuencia radicalaria-iónica para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos .....	9
3.1.6 Empleo de <i>N</i> -sililoxi enaminas .....	10
<b>3.2 Reacción de Paal-Knorr</b> .....	11
<b>3.3 Otros métodos de síntesis de 2-oxopirroles</b> .....	13
<b>4 OBJETIVO GENERAL</b> .....	18
<b>4.1 Objetivos específicos</b> .....	18
<b>4.2 Análisis retrosintético</b> .....	20
<b>5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	22
<b>5.1 Obtención de acetatos de fenilvinilo (3a-e)</b> .....	22
<b>5.2 Obtención de los esteres 1,4-dicarbonílicos (5a-e)</b> .....	31
<b>5.3 Preparación de derivados de 5-aril-2-oxopirroles (6a-e)</b> .....	40

---



---

---

<b>6</b>	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	46
6.1	<b>Perspectivas</b> .....	47
<b>7</b>	<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	48
7.1	<b>Técnica instrumental</b> .....	48
7.2	<b>Síntesis de acetatos de enol</b> .....	48
7.2.1	Metodología general para la preparación de acetatos de enol (3a-e).....	48
7.3	<b>Síntesis de 1,4-dicarbonílicos</b> .....	51
7.3.1	Metodología general para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos (5a-e).....	51
	<b>ANEXOS</b> .....	58

---



---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Compuestos naturales con actividad biológica, que poseen en su estructura el anillo de 2-oxopirrol. ....	2
<b>Figura 2.</b> Estructura básica de 2-oxopirroles. ....	3
<b>Figura 3.</b> Tautomerismo en 2-oxopirroles. ....	3
<b>Figura 4.</b> Retrosíntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos. ....	4
<b>Figura 5.</b> Compuestos objetivo de 5-aril-2-oxopirroles. ....	17

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Rendimientos de acetatos de enol ( <b>3a-e</b> ). ....	23
<b>Tabla 2.</b> Señales de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de los compuestos ( <b>3a-e</b> ). ....	24
<b>Tabla 3.</b> Preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. ....	32
<b>Tabla 4.</b> Señales de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de los compuestos ( <b>5a-e</b> ). ....	33
<b>Tabla 5.</b> Optimización de la reacción de Paal-Knorr para la obtención de ( <b>6a</b> ) descrito por Hinz. ....	40
<b>Tabla 6.</b> Optimización de la reacción para la obtención de ( <b>6a</b> ) bajo las condiciones de Amarnath. ....	41
<b>Tabla 7.</b> Síntesis del 2-oxopirrol utilizando una amina rica en electrones. ....	42
<b>Tabla 8.</b> Optimización de la reacción de Paal-Knorr para la obtención de ( <b>6a</b> ). ...	43
<b>Tabla 9.</b> Reacción de oxopirroles ( <b>6a-6d</b> ) por irradiación con microondas. ....	44
<b>Tabla 10.</b> Optimización de 5-aril-2-oxopirrol ( <b>6a</b> ) bajo las condiciones de Egorova. ....	45

---



---

**ÍNDICE DE ESQUEMAS**

<b>Esquema 1.</b> Métodos sintéticos para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos. ....	5
<b>Esquema 2.</b> Metodología de Maras para la obtención de alquenos 1-4-dicarbonilados. ....	6
<b>Esquema 3.</b> Reacción de diazoacetato de etilo con enamina. ....	7
<b>Esquema 4.</b> Expansión de cadena en compuestos 1,3-dicarbonílicos. ....	7
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de $\gamma$ -cetoéster. ....	8
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo de Síntesis de $\gamma$ -cetoésteres. ....	9
<b>Esquema 7.</b> Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. ....	10
<b>Esquema 8.</b> Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos <b>43</b> , utilizando N-sililoxi enaminas <b>41</b> . ....	10
<b>Esquema 9.</b> Mecanismo de reacción propuesto por Song, para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos a partir de sililoxi enaminas. ....	11
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de pirroles N-sustituídos de Paal-Knorr. ....	11
<b>Esquema 11.</b> Mecanismo de la reacción de Paal-Knorr. ....	12
<b>Esquema 12.</b> Diferentes rutas de síntesis de 2-oxopirroles. ....	13
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de las 3 y 4-pirrolin-2-onas <b>62</b> y <b>63</b> por el método de Tsolomiti. ....	14
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de la 2,3-dioxopirrolidina <b>64</b> . ....	14
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de la $\gamma$ -lactama difluorada <b>69</b> . ....	15
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de las 3 y 4-pirrolin-2-onas <b>70</b> y <b>71</b> por el método de Casey. ....	16
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de la 1H-pirrol-2(5H)-ona <b>81</b> . ....	17
<b>Esquema 18.</b> Análisis retrosintético para la síntesis de 5-aril-2-oxopirroles. ....	20
<b>Esquema 19.</b> Síntesis general de 5-aril-2-oxopirroles. ....	22
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de acetatos de fenilvinilo. ....	22
<b>Esquema 21.</b> Preparación de precursor de yodoacetato de etilo. ....	31
<b>Esquema 22.</b> Obtención de los ésteres 1,4-dicarbonílicos. ....	31
<b>Esquema 23.</b> Obtención de 2-oxopirroles utilizando la reacción de Paal-Knorr. ...	40
<b>Esquema 24.</b> Reacción de amida ( <b>82</b> ) bajo las condiciones de Metten. ....	42

---



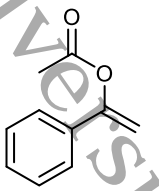
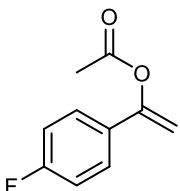
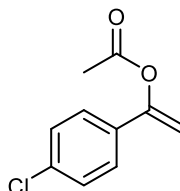
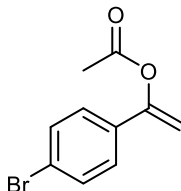
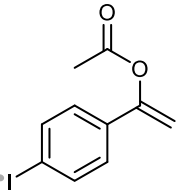
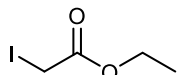
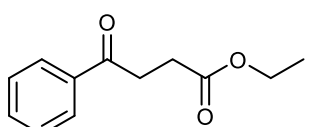
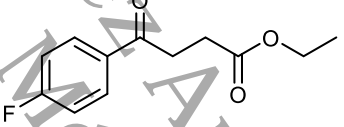
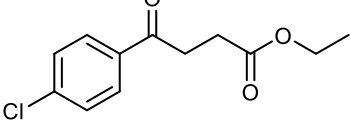
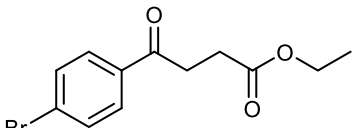
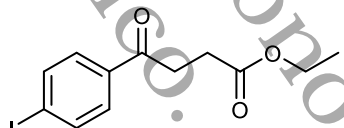
---

<b>Esquema 25.</b> Reacción de <b>(6a-5d)</b> por medio de microondas. ....	44
<b>Esquema 26.</b> Reacción de pirrol-2-onas por Egorova. ....	45

### ÍNDICE DE ESPECTROS

<b>Espectro 1.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ <b>(3a)</b> .....	25
<b>Espectro 2.</b> RMN de DEPTQ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3a)</b> . ....	26
<b>Espectro 3.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ <b>(3b)</b> . ....	27
<b>Espectro 4.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3b)</b> . ....	28
<b>Espectro 5.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3e)</b> .....	29
<b>Espectro 6.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3e)</b> . ....	30
<b>Espectro 7.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5a)</b> .....	34
<b>Espectro 8.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5a)</b> . ¡Error! definido.	<b>Marcador no</b>
<b>Espectro 9.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5b)</b> . ....	36
<b>Espectro 10.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ DEPTQ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5b)</b> .....	37
<b>Espectro 11.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5e)</b> .....	38
<b>Espectro 12.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5e)</b> .....	39
<b>Espectro 13.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ .de <b>(3c)</b> .....	59
<b>Espectro 14.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3c)</b> .....	60
<b>Espectro 15.</b> RMN de $^1\text{H}$ 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3d)</b> . ....	61
<b>Espectro 16.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(3d)</b> . ....	62
<b>Espectro 17.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5c)</b> .....	63
<b>Espectro 18.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5c)</b> . ....	64
<b>Espectro 19.</b> RMN de $^1\text{H}$ 600 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5d)</b> . ....	65
<b>Espectro 20.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ 150 MHz en $\text{CDCl}_3$ de <b>(5d)</b> . ....	66

## ÍNDICE DE COMPUESTOS

 <p><b>3a</b> Acetato de 1-fenilvinilo</p>	 <p><b>3b</b> Acetato de 1-(4-fluorofenil)vinilo</p>	 <p><b>3c</b> Acetato de 1-(4-clorofenil)vinilo</p>
 <p><b>3d</b> Acetato de 1-(4-bromofenil)vinilo</p>	 <p><b>3e</b> Acetato de 1-(4-yodofenil)vinilo</p>	 <p><b>4</b> yodoacetato de etilo</p>
 <p><b>5a</b> 4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo</p>	 <p><b>5b</b> 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo</p>	 <p><b>5c</b> 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo</p>
 <p><b>5d</b> 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de etilo</p>	 <p><b>5e</b> 4-(4-yodofenil)-4-oxobutanoato de etilo</p>	

**ABREVIATURAS Y ACRONIMOS**

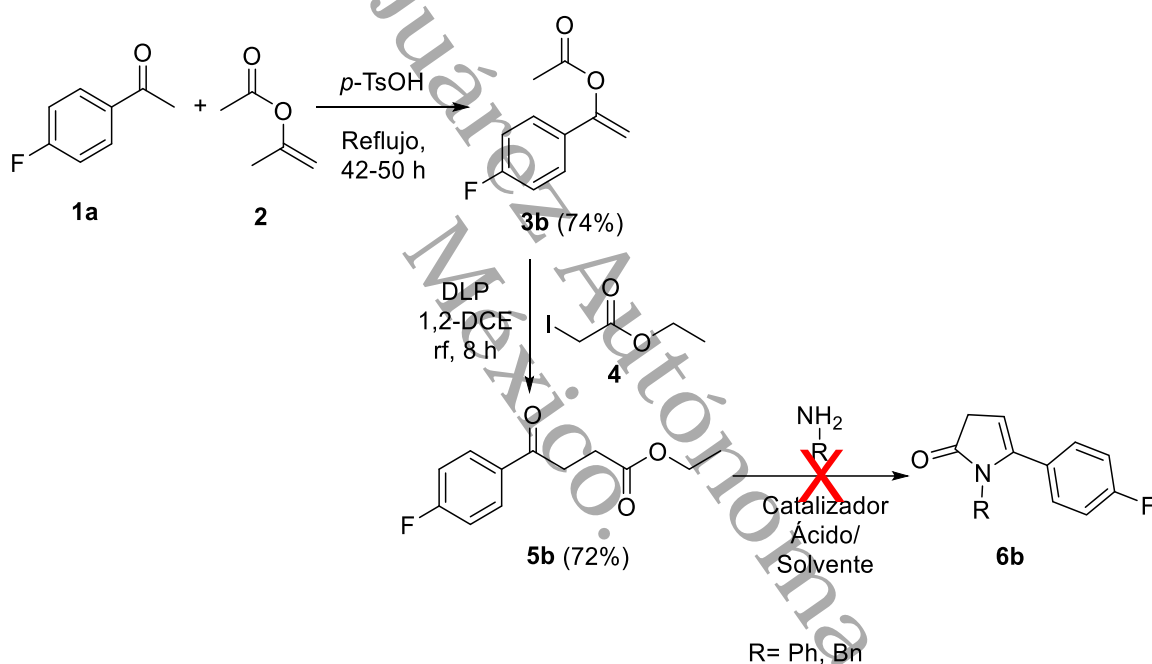
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>Ar</b>	Grupo aromático
<b>RTA</b>	Reacción de transferencia de átomo
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>d</b>	Doblete
<b>dd</b>	Doble de doble
<b>DLP</b>	Peróxido de lauroilo
<b>DMAP</b>	4-(dimetilamino)piridina
<b>Et</b>	Etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>g</b>	Gramos
<b>H</b>	Hidrógeno
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>m</b>	Multiplete
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahercio
<b>mL</b>	Mililitros
<b>Ph</b>	Fenilo
<b><i>p</i>-TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>rf</b>	Reflujo
<b>s</b>	Singulete
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b><sup>13</sup>C RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
<b><sup>1</sup>H RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
<b>μL</b>	Microlitro

<b>t</b>	Triplete
<b>TBAF</b>	Tetra- <i>n</i> -fluoruro de butilamonio
<b>t-Bu</b>	<i>tert</i> -butilo
<b>Ti (OiPr)<sub>4</sub></b>	Tetraisopropóxido de titanio
<b>TIPS</b>	Triisopropilsililo
<b>1,2-DCE</b>	1,2-Dicloroetano
<b>W</b>	Watt

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

**RESUMEN**

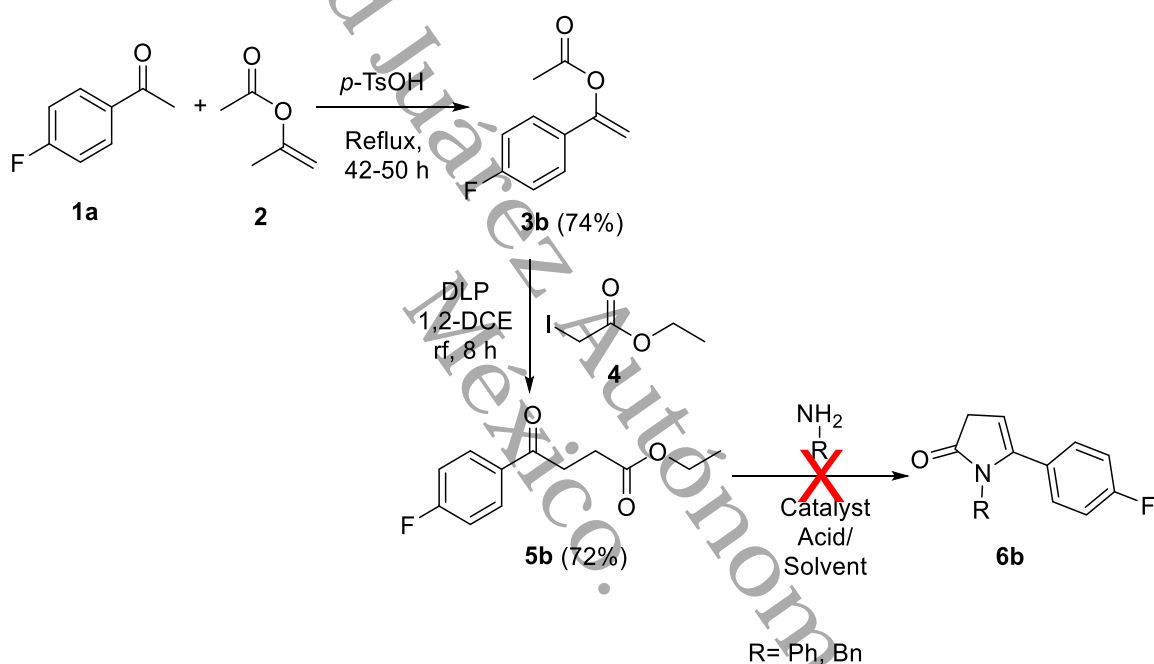
En este trabajo se presenta una aproximación hacia la síntesis de 5-aril-2-oxopirroles en tres etapas. Como paso inicial se describe la síntesis de los aceptores de acetatos de fenilvinilo a partir de acetofenonas. Posteriormente, se describe la preparación de los intermediarios 1,4-dicarbonílicos utilizando una práctica y eficaz secuencia radicalaria-iónica basada en la adición de radicales sobre acetatos de fenilvinilo. Finalmente, se describen las diferentes aproximaciones hacia la síntesis de los 2-oxopirroles a partir de los compuestos 1,4-dicarbonílicos, utilizando la reacción de Paal-Knorr con tal fin (Esquema 1).

**Esquema 1.** Síntesis de 5-aril-2-oxopirroles.



**ABSTRACT**

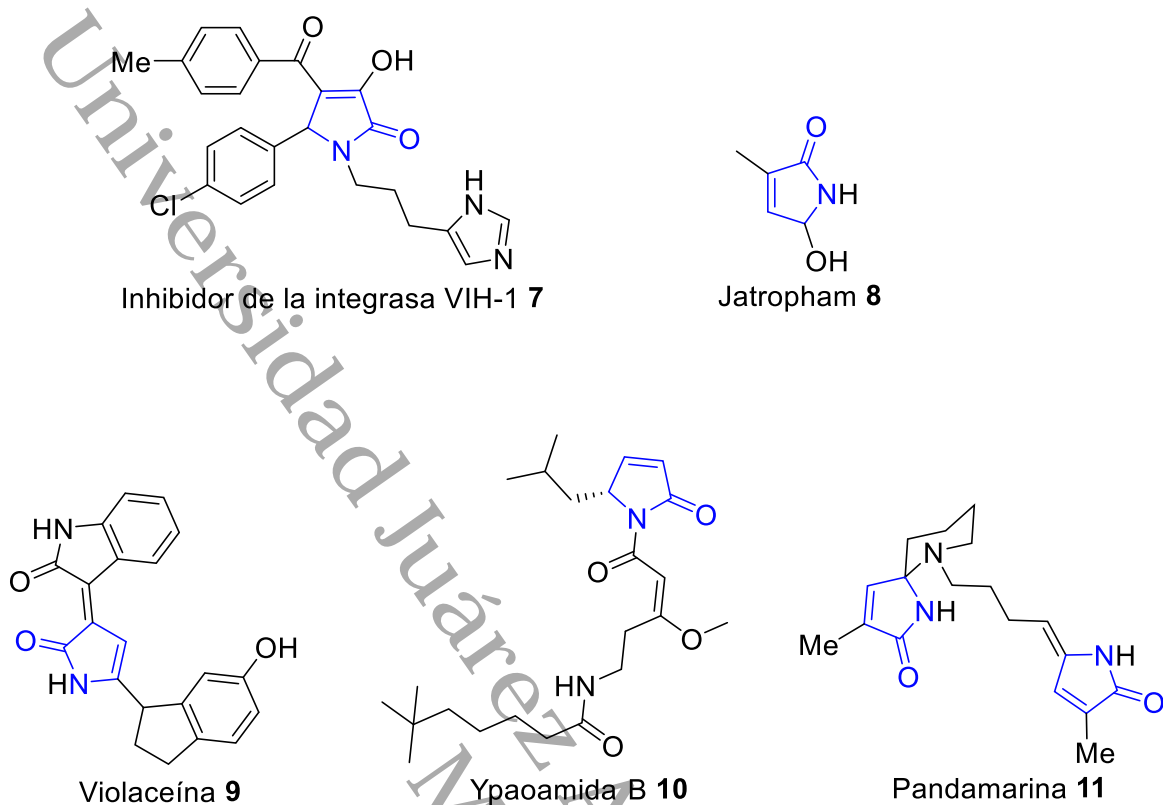
Herein, an approach to the synthesis of 5-aryl-2-oxopyrroles in three steps is presented. The synthesis of phenyl vinyl acetate acceptors from acetophenone derivatives is described as the initial step. Next, the preparation of 1,4-dicarbonyl intermediates using a practical and effective radical-ionic sequence based on the addition of radicals to phenyl vinyl acetates is described. Finally, the different approximations to the synthesis of 2-oxopyrroles from 1,4-dicarbonyl compounds using the Paal-Knorr reaction are described (Scheme 1).

**Scheme A.** Synthesis of 5-aryl-2-oxopyrroles.

## 1. INTRODUCCIÓN

El pirrol y sus derivados son una clase importante de *N*-heterocíclicos de cinco miembros, que debido su versatilidad estructural se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Se les puede encontrar como intermediarios dentro de la síntesis química y/o en productos naturales, además se ha demostrado que poseen una gran variedad de actividades biológicas. Entre los diferentes derivados de pirrol identificados se han encontrado: pirrolidinas, diarilpirroles, aminopirroles, pirroles tri-sustituidos, 2-oxopirroles, entre otros.

Los 2-oxopirroles se pueden encontrar como componentes principales en muchas moléculas bioactivas, el sistema del anillo de 2-oxopirroles encuentra amplias aplicaciones por lo que son subestructuras importantes para el diseño de diversos fármacos,<sup>1</sup> que coadyuvan para el tratamiento en diferentes enfermedades tales como: el inhibidor de la integrasa VIH-1 **7**, un medicamento antirretroviral diseñado para el tratamiento de las infecciones provocadas por VIH,<sup>2</sup> el jatropham **8** que posee propiedades inhibitoras de tumores,<sup>3</sup> así también como la violaceína **9** que es utilizada en la industria médica, cosmética y textil debido a sus propiedades antivirales, antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas y antioxidantes,<sup>4</sup> otro ejemplo es la ypaoamida B **10**, que es un lipopéptido de origen natural con propiedades antidiabéticas.<sup>5</sup> Los 2-oxopirroles también son utilizados como bloques de construcción para alcaloides como la pandamarina **11** y materiales como bipirroles, terpirroles y pigmentos (Figura 1).<sup>6</sup>



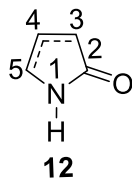
**Figura 1.** Compuestos naturales con actividad biológica, que poseen en su estructura el anillo de 2-oxopirrol.

Debido a la importancia de los 2-oxopirroles, en este proyecto se propone un acercamiento metodológico para su síntesis. Como intermediarios clave de la síntesis, se obtendrán los compuestos 1,4-dicarbonílicos por medio de una secuencia radicalaria-iónica.

## 2 MARCO TEÓRICO

### 2.1 2-oxopirroles

La estructura base de los 2-oxopirroles **12** consiste en: un átomo de nitrógeno unido a un anillo de cinco miembros con un doble enlace (C=C) en las posiciones C3 o C4 y un grupo carbonilo en la posición C2 (C=O) (Figura 2).<sup>7</sup>

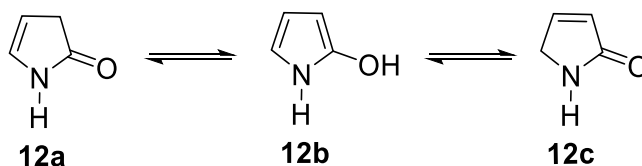


**Figura 2.** Estructura básica de 2-oxopirroles.

#### 2.1.1 Tautomería en 2-oxopirroles

La molécula de 2-oxopirrol se encuentra en una tautomería prototrópica, para la cual se pueden encontrar tres tautómeros posibles: la 3*H*-pirrol-2-ona **12a**, la 5*H*-pirrol-2-ona **12c** y el 2-hidroxipirrol **12b** que corresponde a la forma enólica (Figura 3).

Los tautómeros 3*H*-pirrol-2-ona **12a** y 5*H*-pirrol-2-ona **12c** existen en equilibrio bajo condiciones acuosas, aunque en ausencia de catalizador ácido o básico la transformación de 3*H*-pirrol-2-ona **12a** al tautómero más estable 5*H*-pirrol-2-ona **12c** es lenta.<sup>8</sup> La presencia de sustituyentes, su naturaleza y su patrón de sustitución sobre el anillo de 2-oxopirrol determina el predominio de una forma tautómera sobre otra, por ejemplo: es sabido que cuando el anillo se encuentra sustituido por grupos alquilo o arilo en las posiciones 3,4; 3,5 ó 3,4,5 predomina la 5*H*-pirrol-2-ona **12c**; mientras que la 3*H*-pirrol-2-ona **12a** predomina cuando el anillo posee sustituyentes electroaceptores (carbonilo) en la posición C4, o grupos alquilo en la posición C5.<sup>9</sup>



**Figura 3.** Tautomerismo en 2-oxopirroles.

Dentro de nuestro esquema sintético, los compuestos 1,4-dicarbonílicos son intermediarios clave para la síntesis de los 2-oxopirroles, por lo cual ocupan un lugar

importante dentro de esta tesis y algunas de las metodologías para su obtención serán descritas a continuación.

## 2.2 Compuestos 1,4-dicarbonílicos

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos son estructuras importantes, se les utiliza principalmente como precursores e intermediarios en la síntesis de Paal-Knorr, la cual proporciona compuestos heterocíclicos de cinco miembros tales como los pirroles.<sup>10a</sup> Se han desarrollado diversas metodologías para la preparación de los 1,4-dicarbonilos, en la Figura 4 es posible observar un esquema retrosintético al respecto. A partir del compuesto 1,4-dicarbonílico **13** se describen dos rutas de desconexión **A** y **B**. El equivalente sintético del anión **14** de la **RUTA A** es el ion enolato **16**, en cambio el equivalente sintético para el carbocatión del  $\alpha$ -bromocarbonilo **15** es el  $\alpha$ -bromocarbonilo **18**. Mientras que, el equivalente sintético para el anión acilo **19** de la **RUTA B** puede ser un anión de nitroalcano **21**, mientras que el equivalente sintético del catión carboniletilo **20** corresponde al carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado **22** (Figura 4).

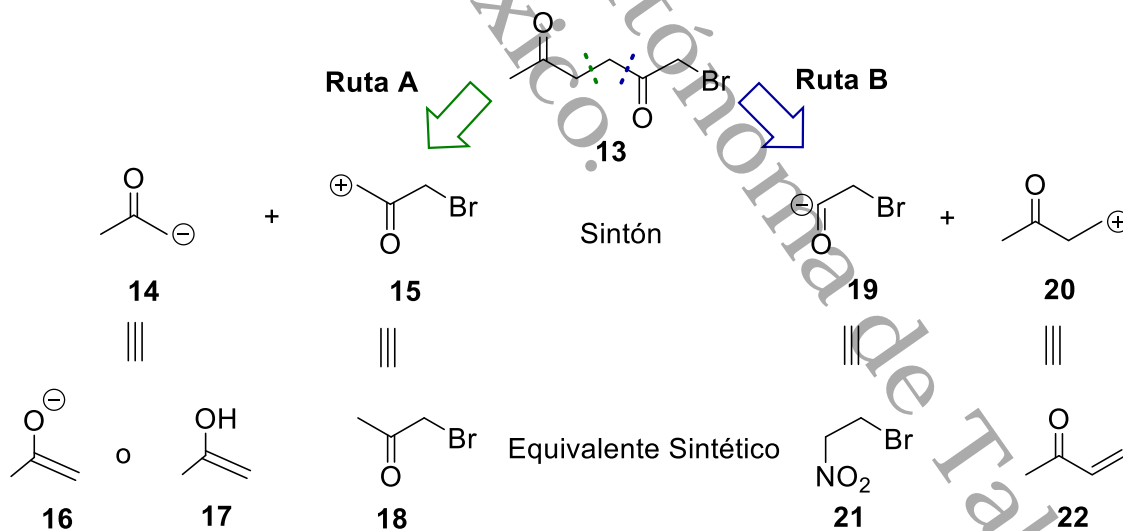


Figura 4. Retrosíntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

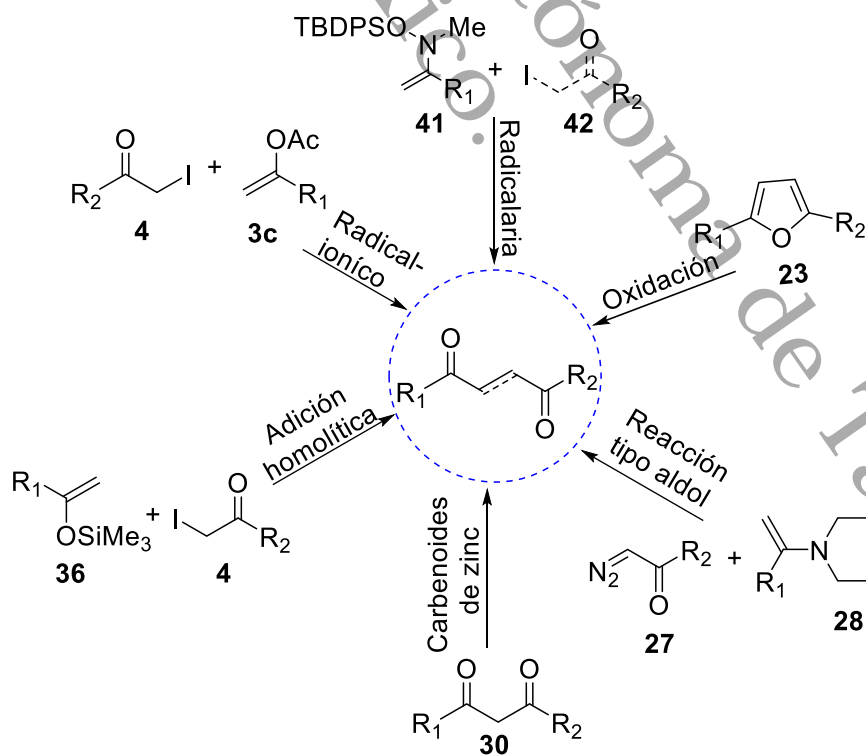
Cabe mencionar que la **Ruta A** correspondiente a la reacción del enolato **16** y el  $\alpha$ -bromocarbonilo **18**, puede producir reacciones secundarias tales como autocondensación, debido a que los  $\alpha$ -halocarbonilos, incluyen dos centros electrofílicos (grupos carbonilo y haluro).<sup>10b</sup>

### 3 ANTECEDENTES

#### 3.1 Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos

Debido a los problemas de auto-condensación, han sido desarrollados una serie de métodos sintéticos alternos para la obtención de los compuestos 1,4-dicarbonílicos. Algunos de los métodos disponibles involucran la oxidación de furanos,<sup>11</sup> reacciones tipo aldol<sup>12</sup> o extensiones de cadena a partir de carbenos de zinc en  $\beta$ -cetoésteres,<sup>13a</sup> entre otras.

En adición, existe una amplia literatura en donde se emplean radicales libres para la formación de los compuestos 1,4-dicarbonílicos,<sup>14</sup> estas metodologías utilizan  $\alpha$ -yodo o  $\alpha$ -bromo ésteres y olefinas (como silileno éteres) como precursores, en presencia de trietilborano ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) como iniciador radicalario.<sup>15</sup> La utilización de acetatos de enol en una reacción de secuencia radicalaria-iónica,<sup>16</sup> o la reacción de alquilación radicalaria sobre sililoxi-enaminas son otras dos metodologías importantes para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos<sup>17</sup> (Esquema 1). A continuación, se describen de forma breve estas metodologías.

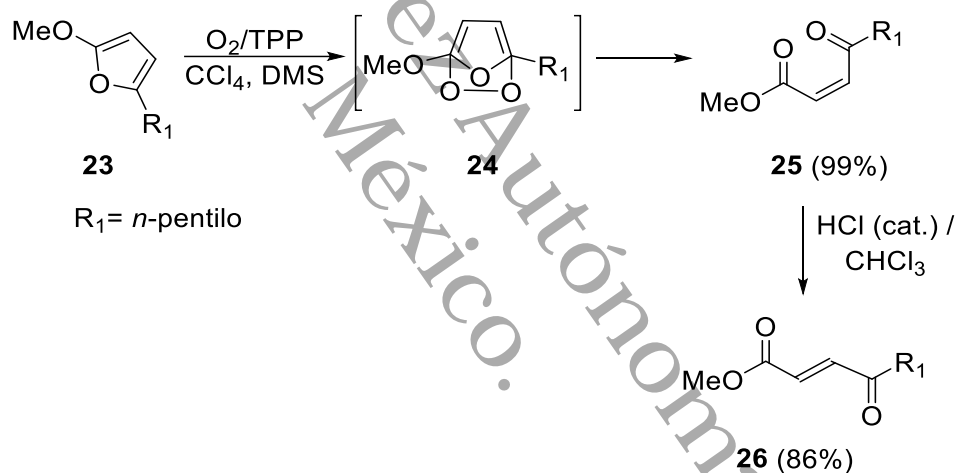


Esquema 1. Métodos sintéticos para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

### 3.1.1 Oxidación de furanos

Se conocen varios métodos para oxidar el esqueleto del furano a los compuestos 1,4-dicarbonílicos, su oxidación es posible debido a que el anillo es rico en electrones. Algunos agentes oxidantes son: oxígeno molecular, peróxido de hidrógeno, peroxiácidos, compuestos halogenados o derivados de cromo.<sup>11</sup>

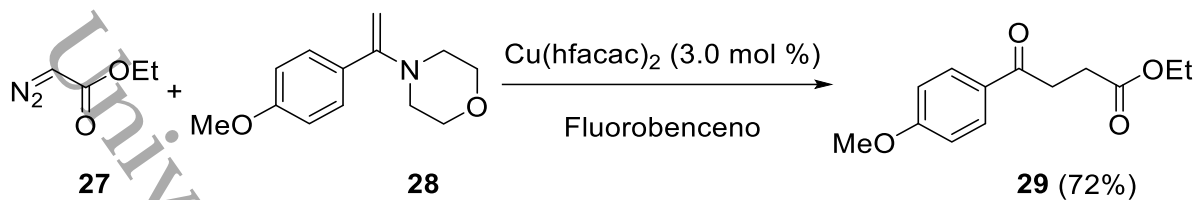
Entre estas metodologías se encuentra la de Maras,<sup>18</sup> que consiste en la oxidación del furano **23** por medio de una fotooxigenación en presencia de TPP (meso-tetrafenilporfirina), usando sulfuro de dimetilo (DMS) como agente reductor. El alqueno dicarbonílico obtenido **25**, se obtuvo en rendimiento cuantitativo y como el isómero *cis*, el cual tras posterior tratamiento con HCl se transformó al isómero *trans* **26** (Esquema 2).



**Esquema 2.** Metodología de Maras para la obtención de alquenos 1-4-dicarbonilados.

### 3.1.2 Reacción tipo aldol

Huang *et. al.* desarrollaron una metodología sintética general para obtener compuestos **29** en rendimientos mayores al 50%, a través de la reacción de diazoacetato de etilo **27** con enaminas **28**, en presencia del complejo *bis*(hexafluoroacetilacetato) de cobre (II) (Cu(hfacac)<sub>2</sub>) como catalizador. La reacción se llevó a cabo a temperatura de reflujo en fluorobenceno (Esquema 3).<sup>12</sup>

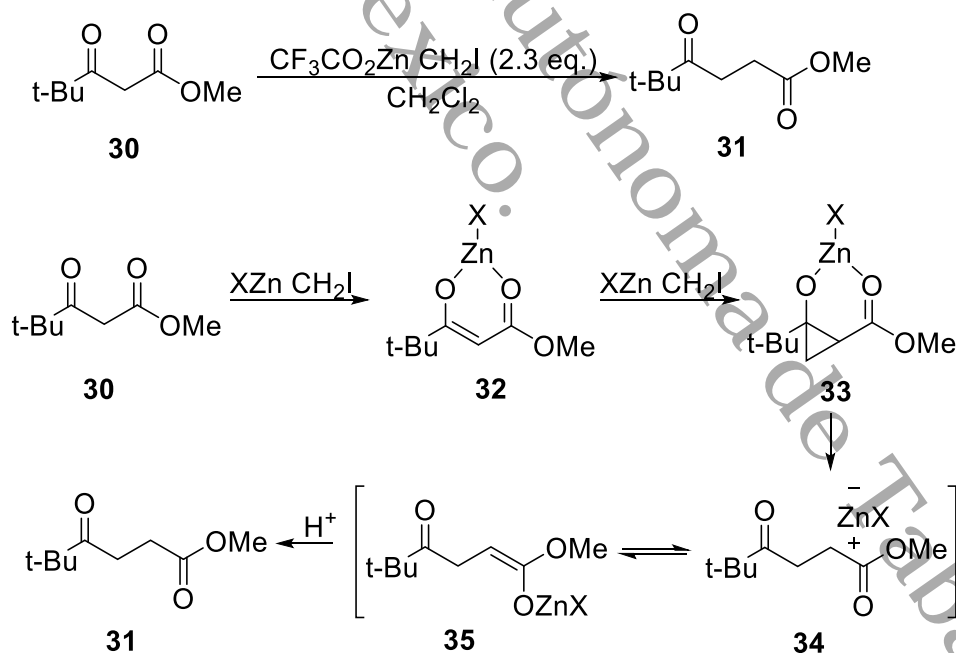


Esquema 3. Reacción de diazoacetato de etilo con enamina.

### 3.1.3 Extensión de la cadena en $\beta$ -cetoesteres.

Los carbenoides de zinc son utilizados en reacciones de adición a dobles enlaces debido a que pueden actuar como nucleófilos o como electrófilos y provocar una expansión de cadena. Un carbenoide es un intermediario sintético que se encuentra estabilizado por la formación de complejos metálicos.

En 2006, Xue<sup>13b</sup> y colaboradores reportaron un procedimiento simple y eficiente para la extensión de la cadena en compuestos 1,3-dicarbonílicos **30** y su consecuente transformación a compuestos 1,4-dicarbonílicos **31**, utilizaron para ello un reactivo de organozinc, el  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$  (Esquema 4).



Esquema 4. Expansión de cadena en compuestos 1,3-dicarbonílicos.

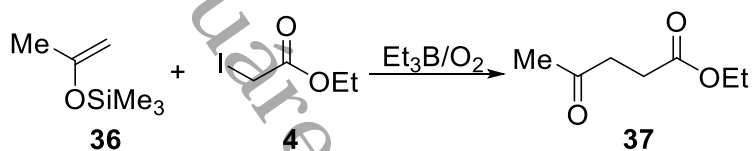
Como primer paso de la reacción de expansión, se consume un equivalente de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$  para formar el enolato **32**, el consumo de un segundo equivalente



de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$  da lugar a la formación del ciclopropano **33**, el cual se escinde dando los intermediarios **34** o **35**. Por último, la protonación de los intermediarios mencionados genera el producto de cadena extendida **31**.

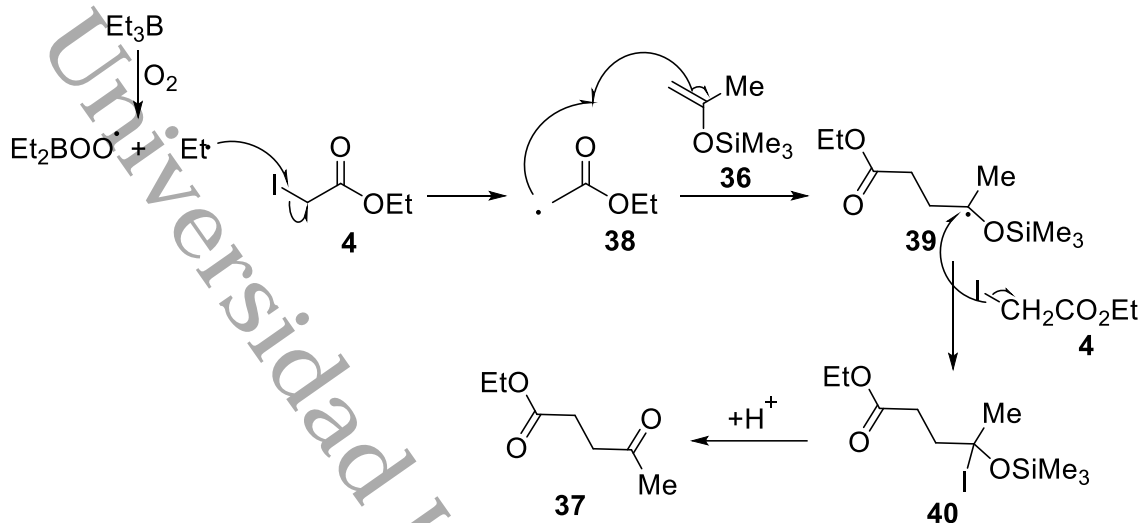
### 3.1.4 Síntesis de $\gamma$ -cetoésteres por adición homolítica

La adición de radicales de  $\alpha$ -haloésteres sobre alquenos ha sido objeto de muchas investigaciones. En el año 1994 Baciocchi<sup>15</sup> y colaboradores reportaron la síntesis de derivados 1,4-dicarbonílicos **37** utilizando el  $\alpha$ -yodoéster **4** como precursor radicalario y el éter de silil enol **36** como aceptor, en presencia de  $\text{Et}_3\text{B}$  como iniciador radicalario (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de  $\gamma$ -cetoéster.

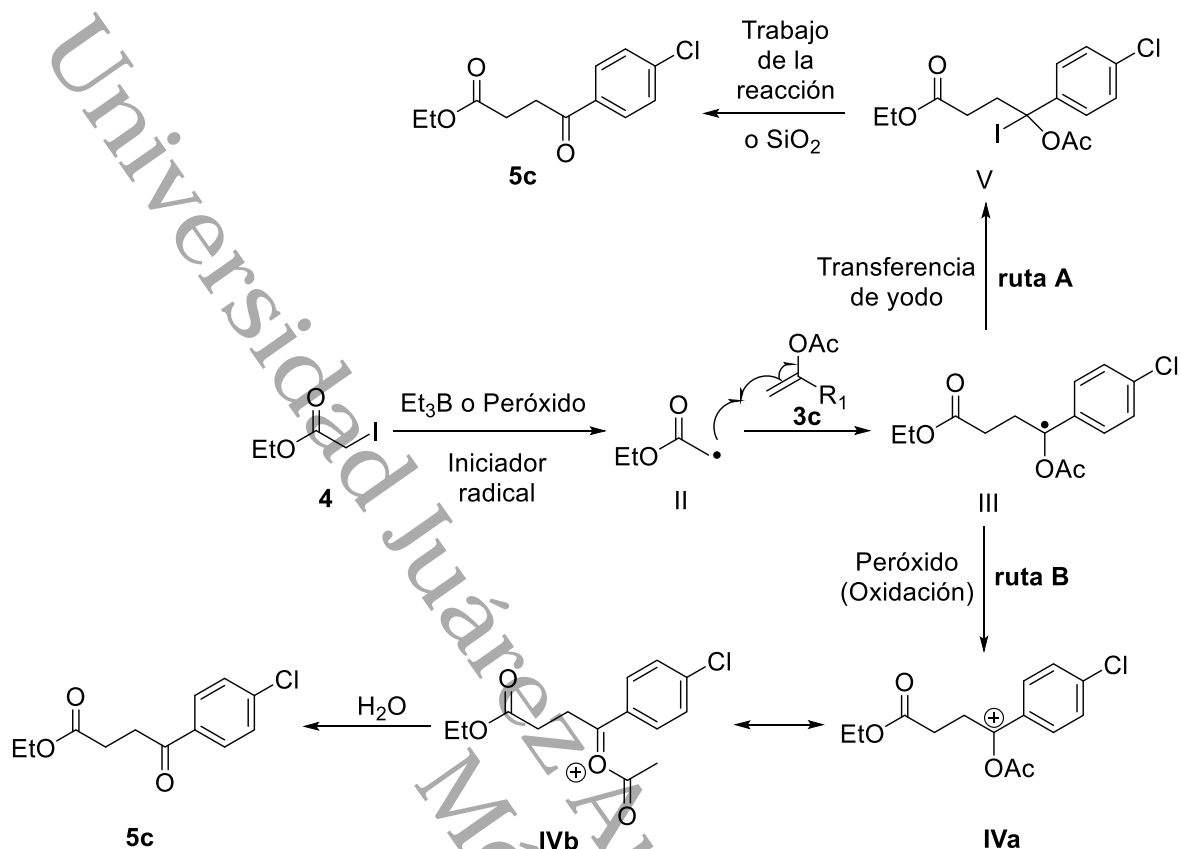
El mecanismo propuesto se presenta en el Esquema 6, donde el primer paso consiste en la generación del radical alquilo  $\text{Et}\cdot$  por medio de la oxidación del trietilborano ( $\text{Et}_3\text{B}$ ). La reacción del radical  $\text{Et}\cdot$  con el precursor yodoéster **4** genera el radical centrado en el carbono  $\alpha$  del éster **38**, por medio de una ruptura homolítica. Posteriormente, el radical **38** reacciona con la olefina **36** formándose el producto de adición **39** con el radical centrado en el carbono  $\gamma$ . Este radical **39** puede entonces reaccionar con una molécula del yodoéster **4** generando el compuesto yodado y neutro **40**. La reacción de los compuestos **4** y **39** es importante porque permite continuar el ciclo de la reacción. Finalmente, el compuesto 1,4-dicarbonílico **37** se obtiene por eliminación del trimetilsililo, grupo protector del carbonilo (Esquema 6).

Esquema 6. Mecanismo de Síntesis de  $\gamma$ -cetoésteres.

### 3.1.5 Secuencia radicalaria-iónica para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos

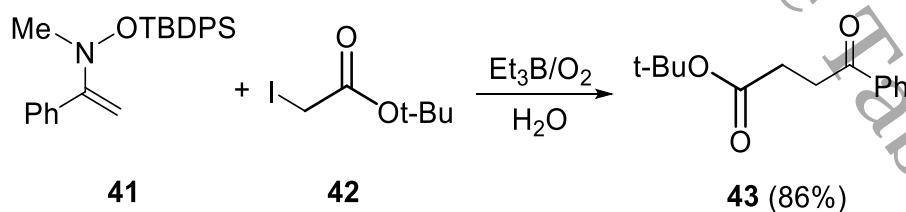
Una de las aplicaciones más recientes para este tipo de reacciones fue reportado por Cordero, Blé y colaboradores.<sup>16</sup> En su aproximación, los investigadores prepararon diversos acetatos de enol **3c** como aceptores radicalarios, el yodoéster (**4**) como precursor y Et<sub>3</sub>B o DLP como iniciadores.

Durante el desarrollo experimental, se encontró que el iniciador Et<sub>3</sub>B reaccionaba mejor con enoles simples y volátiles, mientras que DLP preferentemente con enoles complejos no volátiles, formando el radical **II** de acuerdo con el Esquema 7. Una vez generado el radical **II** se adiciona al acetato de enol **3c**, con lo que se obtiene el radical estabilizado **III**. Bajo condiciones no oxidantes (**ruta A**), el radical **III** puede experimentar una transferencia de átomo de yodo, generándose el aducto **V** reacción de transferencia de átomo (RTA o ATRA, por sus siglas en inglés), que se hidroliza fácilmente durante la cromatografía en columna hacia el compuesto 1,4-dicarbonílico **5c**. Por otra parte, si el peróxido DLP está en el medio de reacción (**ruta B**), el radical **III** puede ser oxidado para formar el catión **IVa**, interrumpiendo el mecanismo en cadena de la reacción radicalaria. Los intermediarios **IVa** o **IVb** son finalmente hidrolizados en el medio de reacción generando el compuesto **5c**.



### 3.1.6 Empleo de *N*-sililoxi enaminas

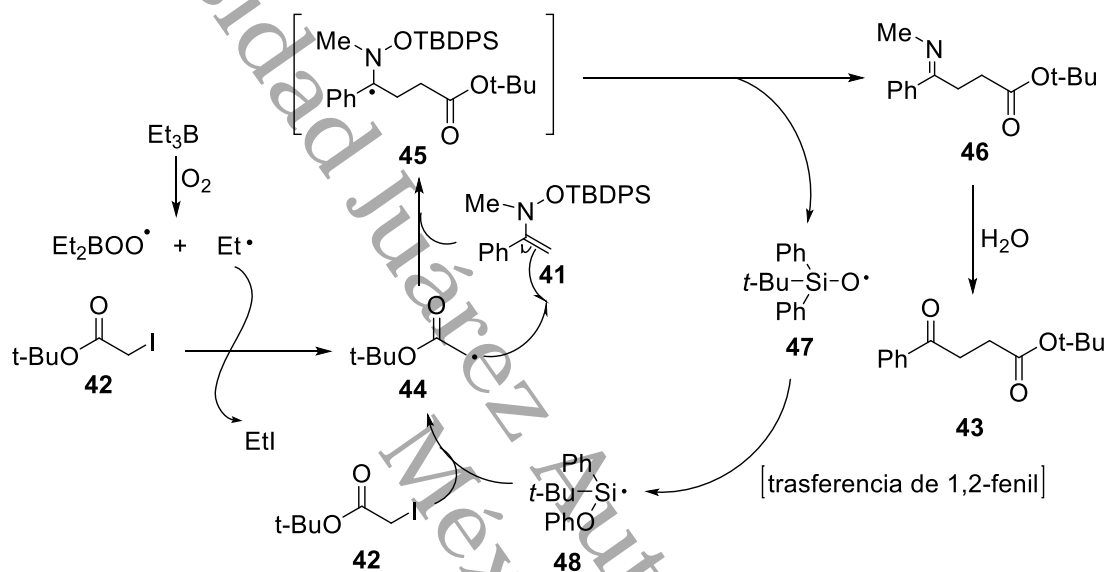
Otro ejemplo importante de este tipo de reacciones de transferencia radicalaria de átomo, fue llevado a cabo en el año 2006 por Song<sup>17</sup> y colaboradores. En esta metodología se utiliza la *N*-sililoxi enamina **41** como aceptor radicalario y yodoéster **42** como precursor, en presencia de Et<sub>3</sub>B (0.5 equivalentes). El aducto 1,4-dicarbonílico **43** se obtuvo con un rendimiento del 86% (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos **43**, utilizando *N*-sililoxi enaminas **41**.

El mecanismo de reacción propuesto por Song se muestra en el Esquema 9, este involucra tres pasos importantes que implican; (i) Inicio. La reacción del borano con

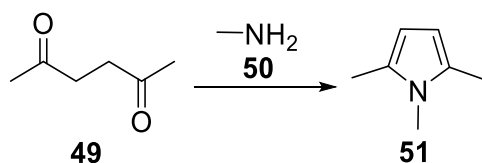
oxígeno molecular genera un radical  $\text{Et}^\bullet$ , que posteriormente reacciona con el yodoéster precursor **42** generando el radical **44**; (ii) propagación. El radical **44** reacciona con la enamina **41** formando el compuesto de adición **45**, seguido de la escisión homolítica del enlace N-O produciendo la imina **46**, el cual es hidrolizado para producir el producto deseado **43**; por último (iii) la propagación de cadena radical que consiste en el reordenamiento radical de sililoxi **47**.



**Esquema 9.** Mecanismo de reacción propuesto por Song, para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos a partir de sililoxi enaminas.

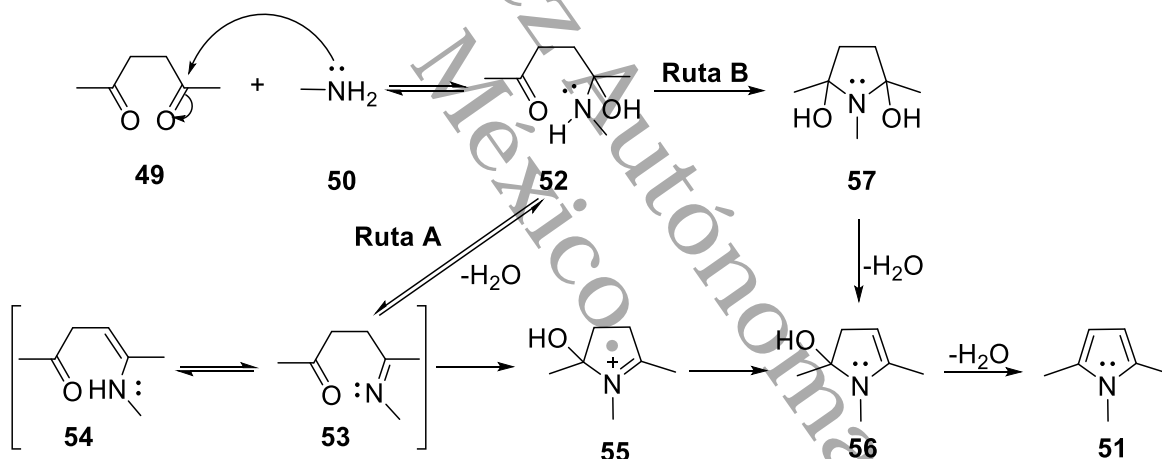
### 3.2 Reacción de Paal-Knorr

Desde el punto de vista sintético, uno de los métodos más simples y directos que han sido utilizados para la preparación de pirroles *N*-sustituídos es la reacción de Paal-Knorr (Esquema 10). Esta reacción implica la condensación intramolecular de compuestos 1,4-dicarbonílicos y aminas primarias, con la subsecuente eliminación de dos moléculas de agua y la producción de compuestos heterocíclicos de cinco miembros.<sup>19a,b</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de pirroles *N*-sustituídos de Paal-Knorr.

A pesar de la gran utilidad que posee la síntesis de Paal-Knorr, su mecanismo de reacción todavía no se comprende completamente (Esquema 11), aunque existen dos alternativas que serán descritas a continuación. Inicialmente, el compuesto dicarbonílico **49** reaccionará con la amina primaria **50** formando el hemiaminal **52**, a partir de este intermediario común, el mecanismo puede divergir en dos rutas. **Ruta A**, mediante reacciones subsecuentes, el hemiaminal formará la imina **53** y la enamina **54**, en ambos intermediarios, el nitrógeno de la imina o de la enamina puede reaccionar intramolecularmente con el carbonilo de la posición 4, lo cual conduce a la formación del pirrol *N*-sustituido **51** a través de los intermediarios cíclicos **55** y **56**. **Ruta B**, esta segunda alternativa implica la formación del anillo intermediario de 2,5-dihidroxipirrolidina **57**. Se sabe que la formación de hemiaminales es rápida y reversible, se cree además que la etapa limitante de la velocidad debe ser la etapa de cierre del anillo o la eliminación de agua.<sup>20</sup>



Esquema 11. Mecanismo de la reacción de Paal-Knorr.

En tiempos recientes, la reacción de Paal-Knorr ha sido modificada con el fin de hacerla más eficiente, por ejemplo, se han utilizado diversos catalizadores tales como:  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , *p*-TsOH,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , entre otros. Desafortunadamente, muchos de estos métodos tienen los inconvenientes de: bajos rendimientos, condiciones drásticas de reacción, tiempos largos de reacción y generar grandes cantidades de residuos tóxicos.<sup>21</sup>

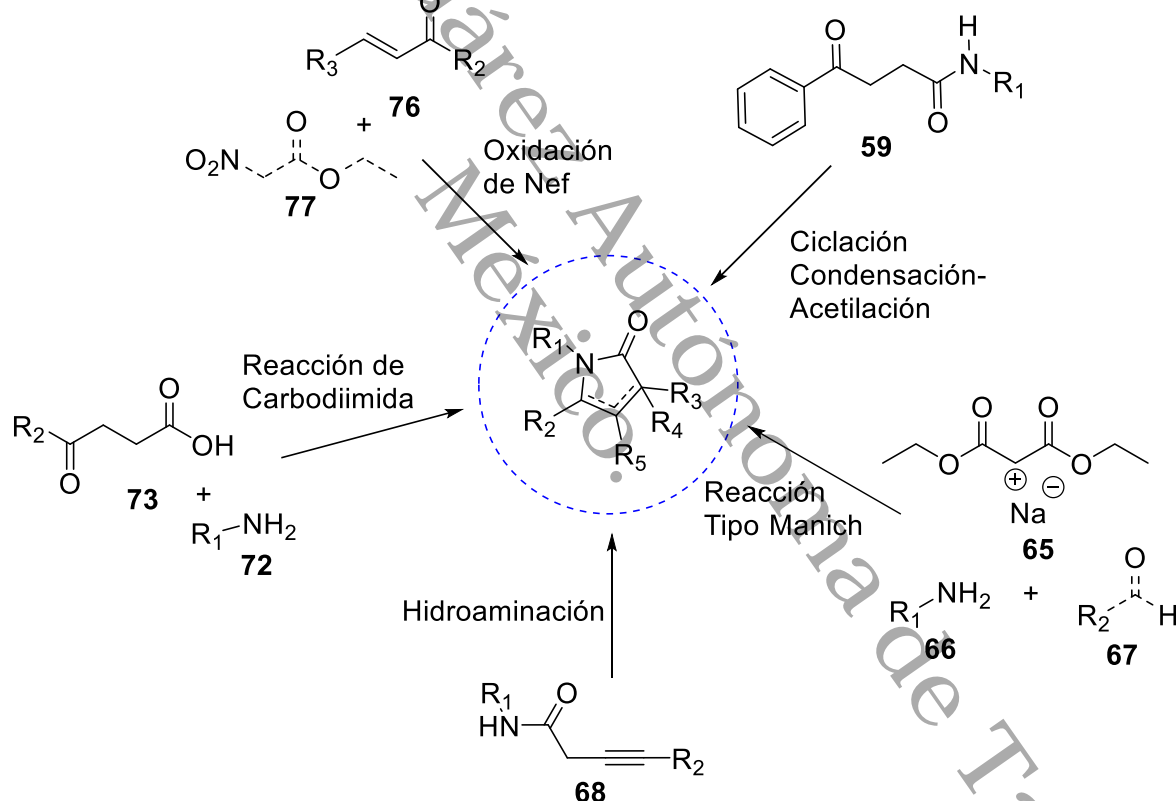
Existen algunos trabajos en los que se estudia el uso de energías alternativas de activación (microondas) para la reacción de Paal-Knorr, en esto se llegó a la

conclusión de que la activación por microondas disminuye los tiempos de reacción.<sup>22</sup>

### 3.3 Otros métodos de síntesis de 2-oxopirroles

Debido a la gran importancia, versatilidad y actividad biológica que posee el sistema del anillo de 2-oxopirrol, muchos químicos sintéticos han mostrado interés en el desarrollo de nuevas metodologías para su obtención, por lo que existe una gran variedad de ellas registradas actualmente.

En el Esquema 12 se presentan algunas rutas sintéticas registradas por algunos investigadores para llevar a cabo la síntesis de diversos derivados de 2-oxopirrol.

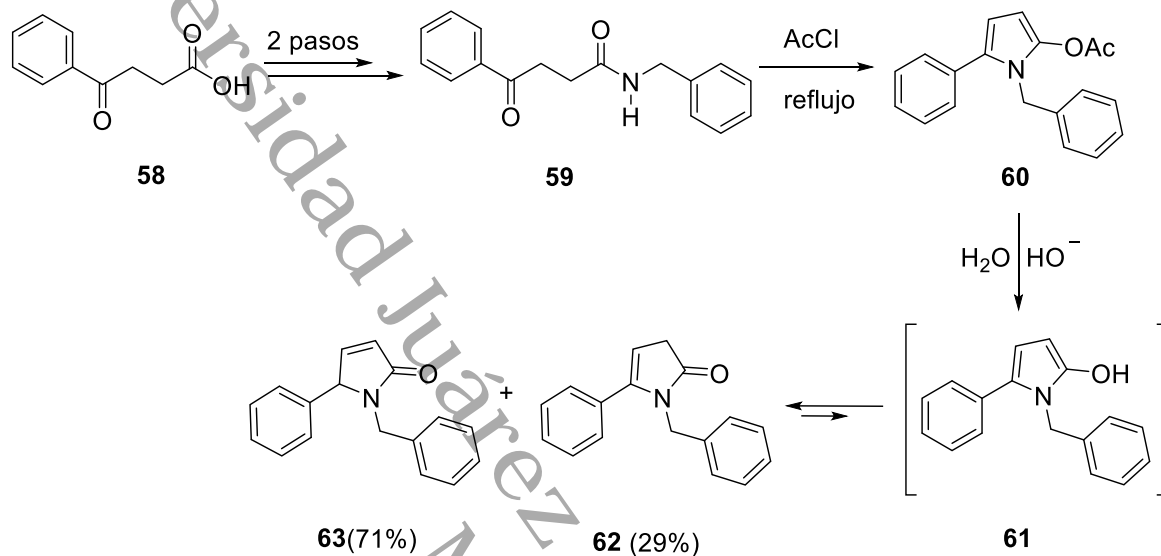


**Esquema 12.** Diferentes rutas de síntesis de 2-oxopirroles.

A continuación, se explican brevemente algunas estrategias utilizadas por algunos autores para la síntesis de 2-oxopirroles.

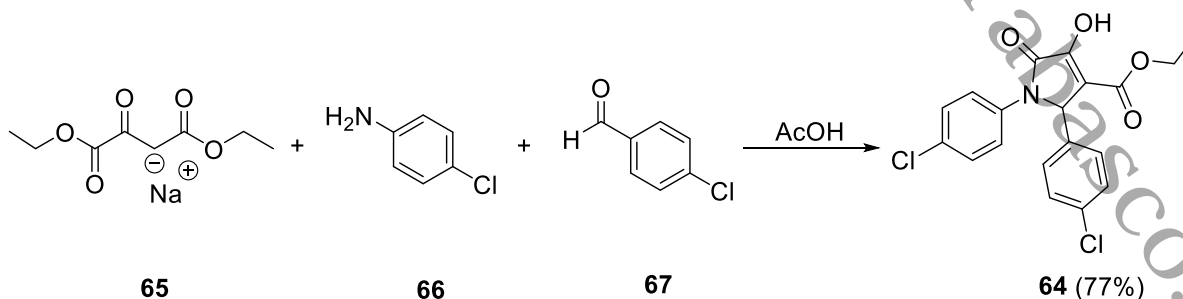
En 2004 Tsolomiti *et al.*,<sup>23</sup> publicaron la síntesis de las pirrolin-2-onas **62** y **63** (Esquema 13). Ellos partieron del ácido 4-oxo-4-fenilbutanóico **58** para formar la

amida *N*-sustituida **59** en 2 pasos. Posteriormente, la amida **59** se sometió a una autocondensación en presencia de cloruro de acetilo para obtener el compuesto acetilado **60**, el cual después de ser saponificado produjo la mezcla de pirrolin-2-onas (tautómeros) **62** y **63** del 2-oxopirrol correspondiente.



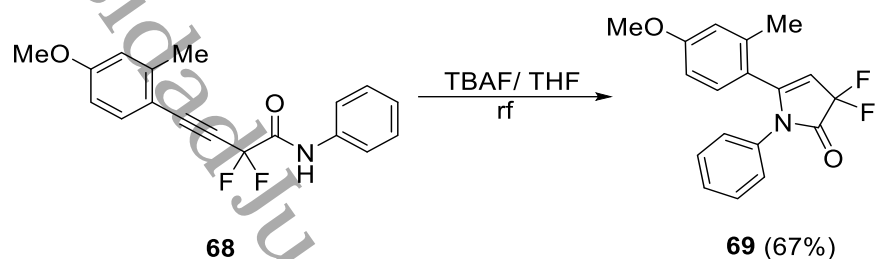
**Esquema 13.** Síntesis de las 3 y 4-pirrolin-2-onas **62** y **63** por el método de Tsolomiti.

Un par de años después, Metten<sup>24</sup> y colaboradores sintetizaron algunos derivados de la dioxipirrolidina **64** en una aproximación multicomponente, a partir de oxalacetatos **65**, aminas **66** y aldehídos **67** (Esquema 14). La dioxipirrolidina **64** se obtuvo mediante reacción de Mannich bajo condiciones ácidas, utilizando para ello una cantidad equimolar de la sal sódica del oxaloacetato de dietilo **65**, 4-clorobenzaldehído **64** y 4-cloroanilina **66**. La reacción inicia por la condensación de la amina primaria **66** con el aldehído **67**, formándose una imina que sufre la adición nucleofílica del oxalacetato enolizado, para después ciclarse. Con lo que se obtiene la dioxipirrolidina **64** en buen rendimiento.



**Esquema 14.** Síntesis de la 2,3-dioxipirrolidina **64**.

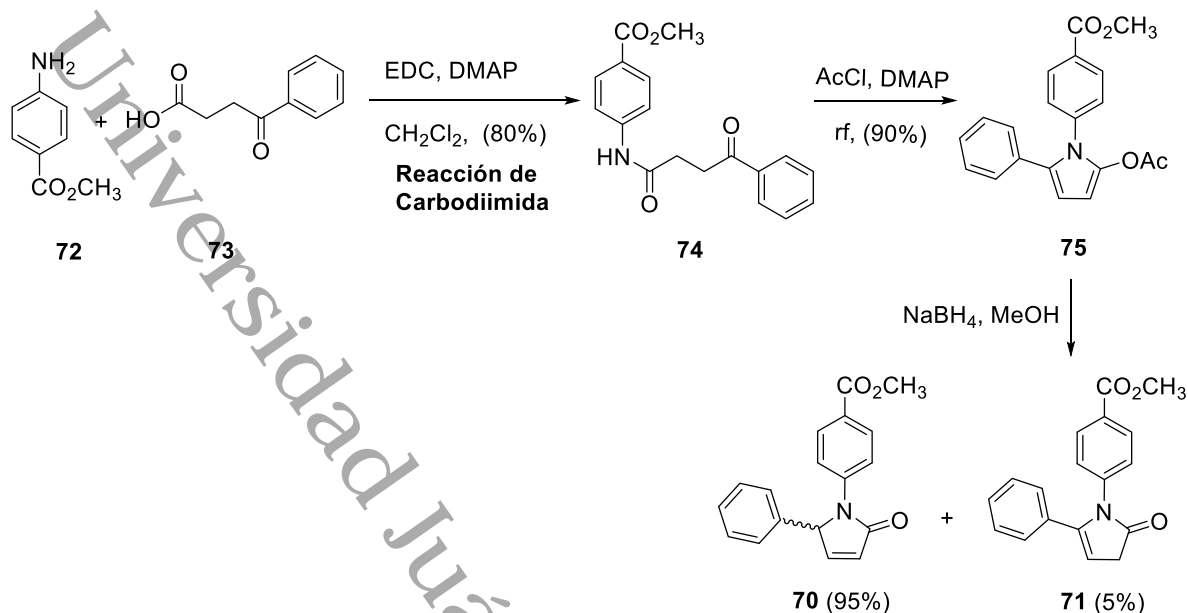
En el año 2007, Fustero y colaboradores<sup>25</sup> publicaron un método eficiente y de un solo paso para la obtención de la  $\gamma$ -lactama difluorada **69**, a partir de la difluoropropargilamida sustituida **68**, en rendimientos moderados y en presencia de TBAF. Este catalizador fue el único capaz de activar el nitrógeno amídico para producir una adición nucleofílica hacia el triple enlace deficiente de electrones y generar la ciclación 5-endo-digonal favorable (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de la  $\gamma$ -lactama difluorada **69**.

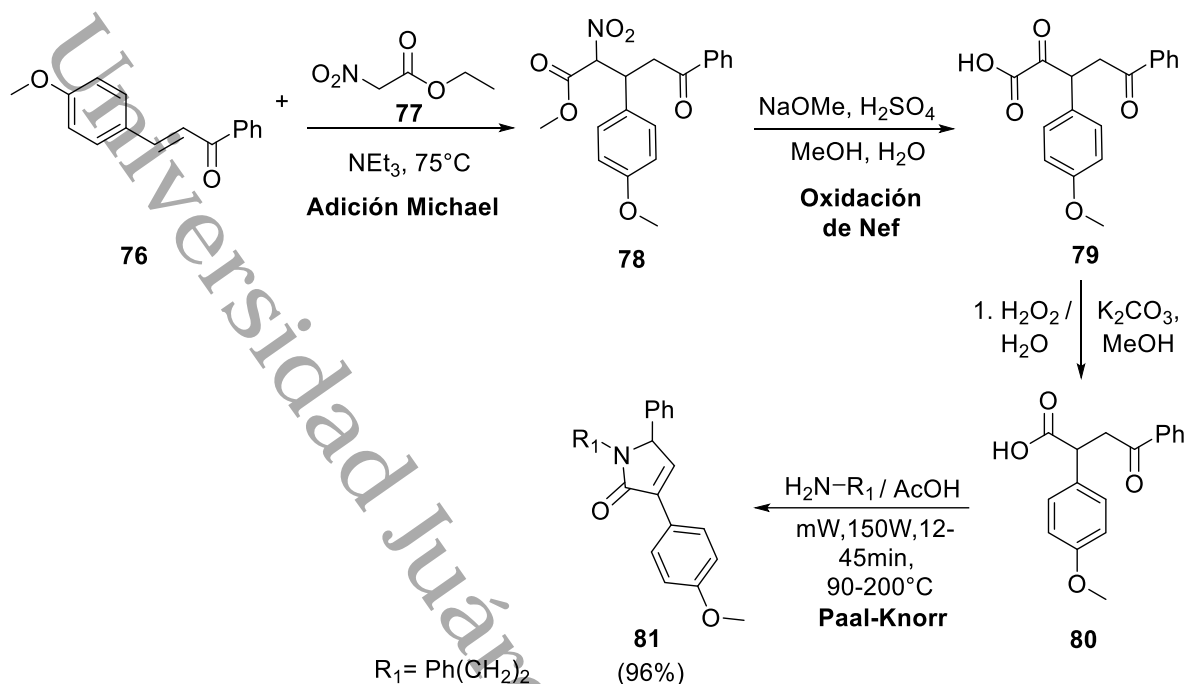
Una de las síntesis clásicas de 3-pirrolin-2-onas **70** y 4-pirrolin-2-onas **71** fue reportada por Cosner *et al.*<sup>26</sup> Esta síntesis utiliza el éster metílico del ácido paraaminobenzóico **72** y el ácido 4-fenil-4-oxobutanóico **73** como materias primas, en presencia de la carbodiimida (EDC), (Esquema 16). El primer paso de esta ruta sintética consiste en el acoplamiento de las materias primas **72** y **73** por medio de la EDC, para formar la amida **74**. Con este sustrato en mano, el siguiente paso es una reacción de ciclación intramolecular con cloruro de acetilo para obtener el pirrol **75**, el cual finalmente es reducido con  $\text{NaBH}_4$  para obtenerse la mezcla de las 3 y 4-pirrolin-2-onas **70** y **71**.





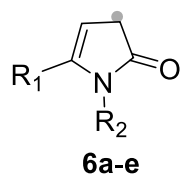
Esquema 16. Síntesis de las 3 y 4-pirrolin-2-onas **70** y **71** por el método de Casey.

La síntesis de la 1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona **81** utilizando energía de microondas, fue reportada recientemente por Aginagalde *et. al.*<sup>27</sup> Esta metodología procede en 4 etapas, correspondiendo las tres primeras a la obtención del  $\gamma$ -cetoácido **80** (Esquema 17). Para la síntesis del ácido **80** se condensaron inicialmente la cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada **76** y el nitroacetato de etilo **77** mediante una adición Michael, para generar el 2-nitro-4-oxoéster **78**, que fue posteriormente oxidado bajo las condiciones de Nef produciendo el dioxoácido **79**. El tratamiento del intermediario **79** con  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}$  en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  condujo a su descarboxilación y permitió obtener el  $\gamma$ -cetoácido **80**. Finalmente, el compuesto **80** fue sometido a la reacción de Paal-Knorr para obtener la 1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona **81**.



**Esquema 17.** Síntesis de la 1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona **81**.

Con base a los antecedentes descritos y dada la importancia de los 2-oxipirroles, en este trabajo se describe una aproximación hacia la síntesis de 5-aril-2-oxipirroles (**6a-e**), los cuales se pretende obtener utilizando compuestos 1,4-dicarbonílicos que serán obtenidos implementando como paso clave una secuencia radicalaria-iónica (Figura 5).



**6a**  $\text{R}_1 = \text{Ph}$

**6b**  $\text{R}_1 = 4\text{-F-Ph}$

**6c**  $\text{R}_1 = 4\text{-Cl-Ph}$

**6d**  $\text{R}_1 = 4\text{-Br-Ph}$

**6e**  $\text{R}_1 = 4\text{-I-Ph}$

$\text{R}_2 = \text{Ph, Bn}$

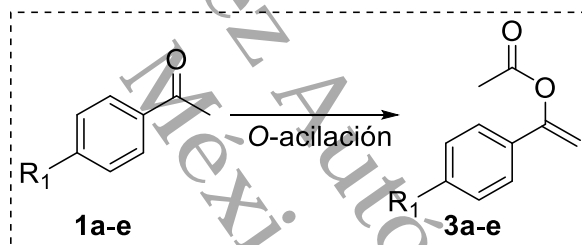
**Figura 5.** Compuestos objetivo de 5-aril-2-oxipirroles.

## 4 OBJETIVO GENERAL

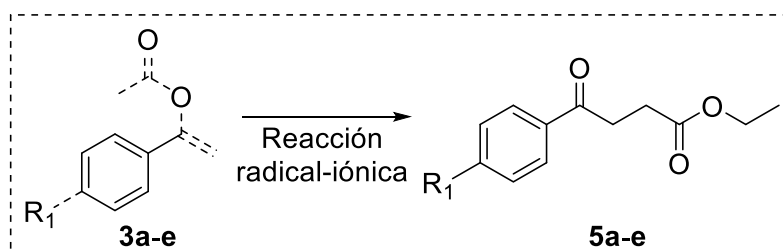
- Obtener los 5-aryl-2-oxopirroles (**6a-e**) en tres etapas sintéticas.

### 4.1 Objetivos específicos

- Sintetizar los derivados de acetato de fenilvinilo (**3a-e**) a partir de las acetofenonas (**1a-e**) vía O-acilación.
  - Acetato de 1-fenilvinilo (**3a**).
  - Acetato de 1-(4-fluorofenil)vinilo (**3b**).
  - Acetato de 1-(4-clorofenil)vinilo (**3c**).
  - Acetato de 1-(4-bromofenil)vinilo (**3d**).
  - Acetato de 1-(4-yodofenil)vinilo (**3e**).

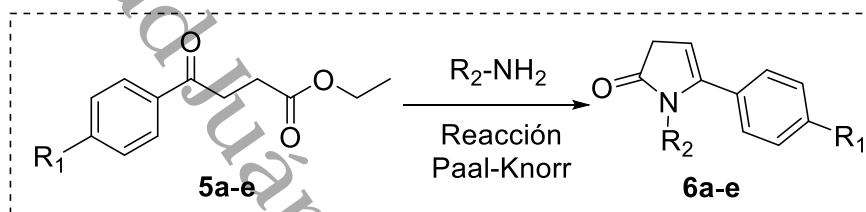


- Sintetizar los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**) a partir de los acetatos de fenilvinilo (**3a-e**) por una secuencia radical-iónica.
  - 4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (**5a**).
  - 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (**5b**).
  - 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (**5c**).
  - 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de etilo (**5d**).
  - 4-(4-yodofenil)-4-oxobutanoato de etilo (**5e**).



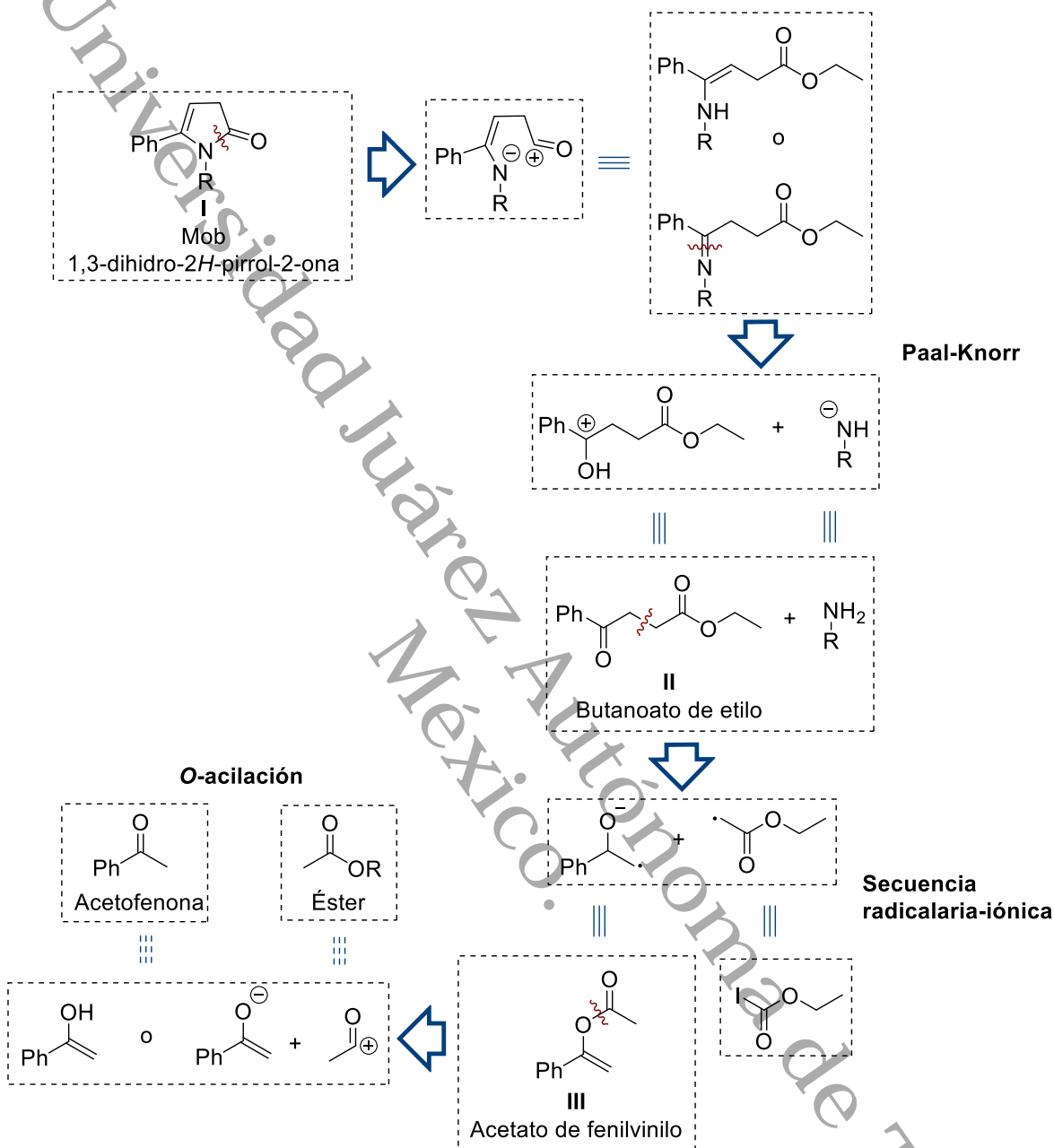
➤ Obtener los 5-aryl-2-oxopirroles (**6a-e**) a partir de los intermediarios dicarbonílicos (**5a-e**), utilizando la reacción de Paal-Knorr.

- 1-bencil-5-fenil-1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona (**6a**).
- 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona (**6b**).
- 1-bencil-5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona (**6c**).
- 1-bencil-5-(4-bromofenil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona (**6d**).
- 1-bencil-5-(4-iodofenil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona (**6e**).



➤ Caracterizar los compuestos por Resonancia Magnética Nuclear (RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ ).

## 4.2 Análisis retrosintético



Esquema 18. Análisis retrosintético para la síntesis de 5-aryl-2-oxopirroles.

De acuerdo con el análisis retrosintético que se propone en el Esquema 18, la síntesis de 5-aryl-2-oxopirroles se puede llevar a cabo en 2 pasos:

- 1) Las 1,3-dihidro-2H-pirrol-2-onas I, podrían provenir de los compuestos 1,4-dicarbonílicos II mediante la reacción de Paal-Knorr con una amina primaria.

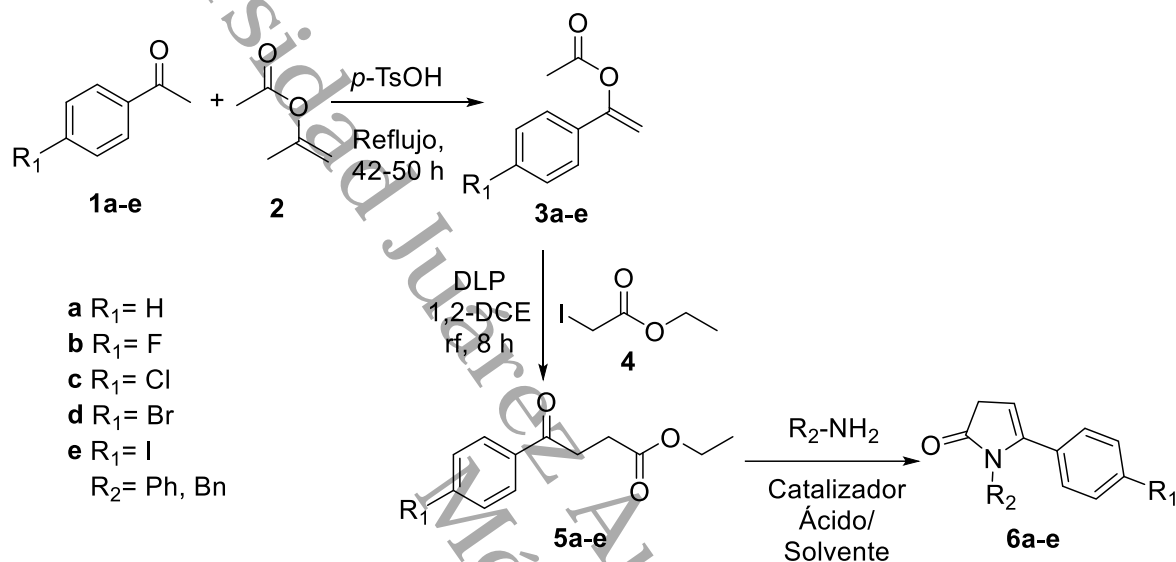
- 2) Los intermediarios de butanoato de etilo II podrían ser generados mediante una reacción de secuencia radicalaria-iónica como paso clave de la reacción, a partir de los compuestos de acetato de fenilvinilo III.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

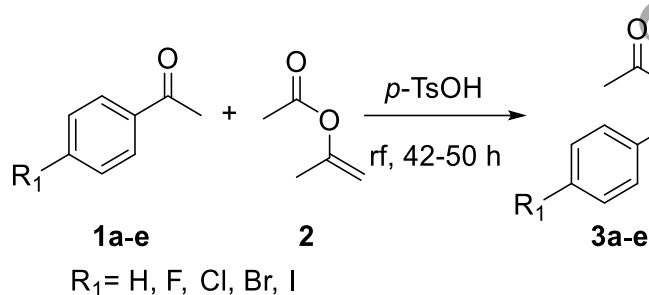
### 5.1 Obtención de acetatos de fenilvinilo (3a-e)

En el Esquema 19 se muestra en resumen la síntesis general implementada para el desarrollo de este trabajo.



Esquema 19. Síntesis general de 5-aril-2-oxipirroles.

Como primer paso en la síntesis de los 5-aril-2-oxipirroles (**6a-e**), se prepararon los acetatos de fenilvinilo (**3a-e**). Para este propósito, las acetofenonas (**1a-e**) con los sustituyentes (H, F, Cl, Br, I) en posiciones *para* sobre el anillo de fenilo (Tabla 1) fueron tratadas con acetato de isopropenilo **2** (50 eq.) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (1.5 eq.) como catalizador.



Esquema 20. Síntesis de acetatos de fenilvinilo.

Los tiempos de reacción fueron muy largos en la mayoría de los casos, por ejemplo, para los compuestos (**3b**), (**3d**) y (**3e**) se alcanzaron tiempos de reacción entre 48 y

50 horas, se cree que esto se debió a la electronegatividad del sustituyente que poseía cada acetofenona, en ningún caso se observó el consumo total de la materia prima. A pesar de ello, los rendimientos fueron de regulares a muy buenos (63-90%). El rendimiento para el compuesto bromado (**3d**) fue del 90% mientras que el compuesto con yodo (**3e**) se obtuvo en 82%. Por otro lado, el compuesto (**3b**) que posee un átomo de flúor, el halógeno más electronegativo y desactivante, alcanzó un rendimiento de 74% después de 50 horas de reacción, mientras que el producto (**3a**) se obtuvo con un rendimiento de 65% en 42 horas. Por último, el compuesto (**3c**) alcanzó un rendimiento total de 63%.

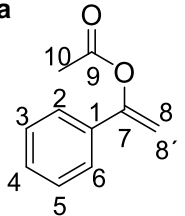
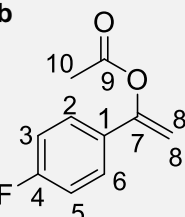
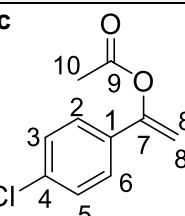
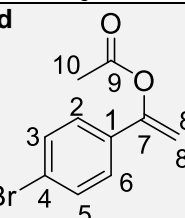
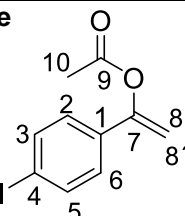
**Tabla 1.** Rendimientos de acetatos de enol (**3a-e**).

<i>Experimento</i>	<i>Acetofenona</i>	<i>R<sub>f</sub></i>	<i>Tiempo de reacción (h)</i>	<i>Producto</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
1	<b>1a</b>	H	42	<b>3a</b>	65
2	<b>1b</b>	F	50	<b>3b</b>	74
3	<b>1c</b>	Cl	45	<b>3c</b>	63
4	<b>1d</b>	Br	48	<b>3d</b>	90
5	<b>1e</b>	I	48	<b>3e</b>	82

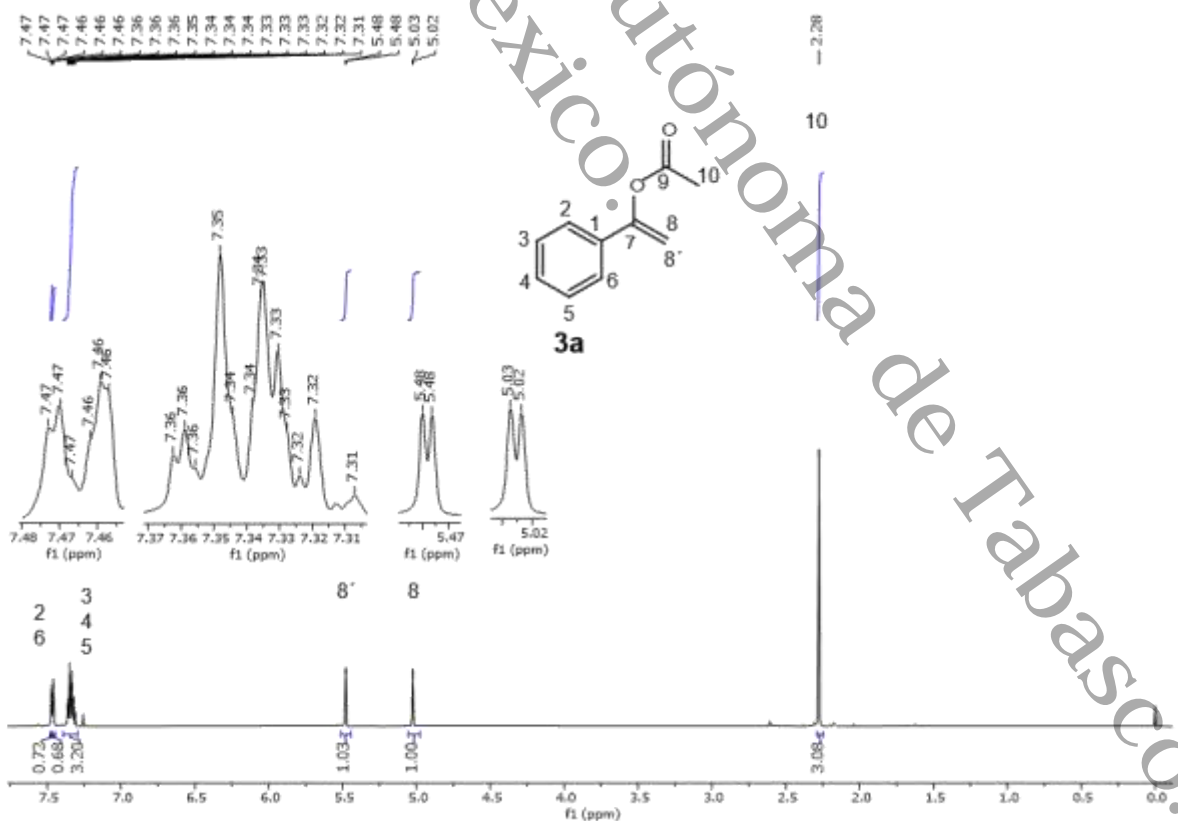
Los compuestos obtenidos (**3a-e**) fueron caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C; es importante señalar que las señales observadas para dichos compuestos concuerdan con las estructuras propuestas. A continuación, en la Tabla 2 se describen las señales para cada uno de ellos.



Tabla 2. Señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos (3a-e).

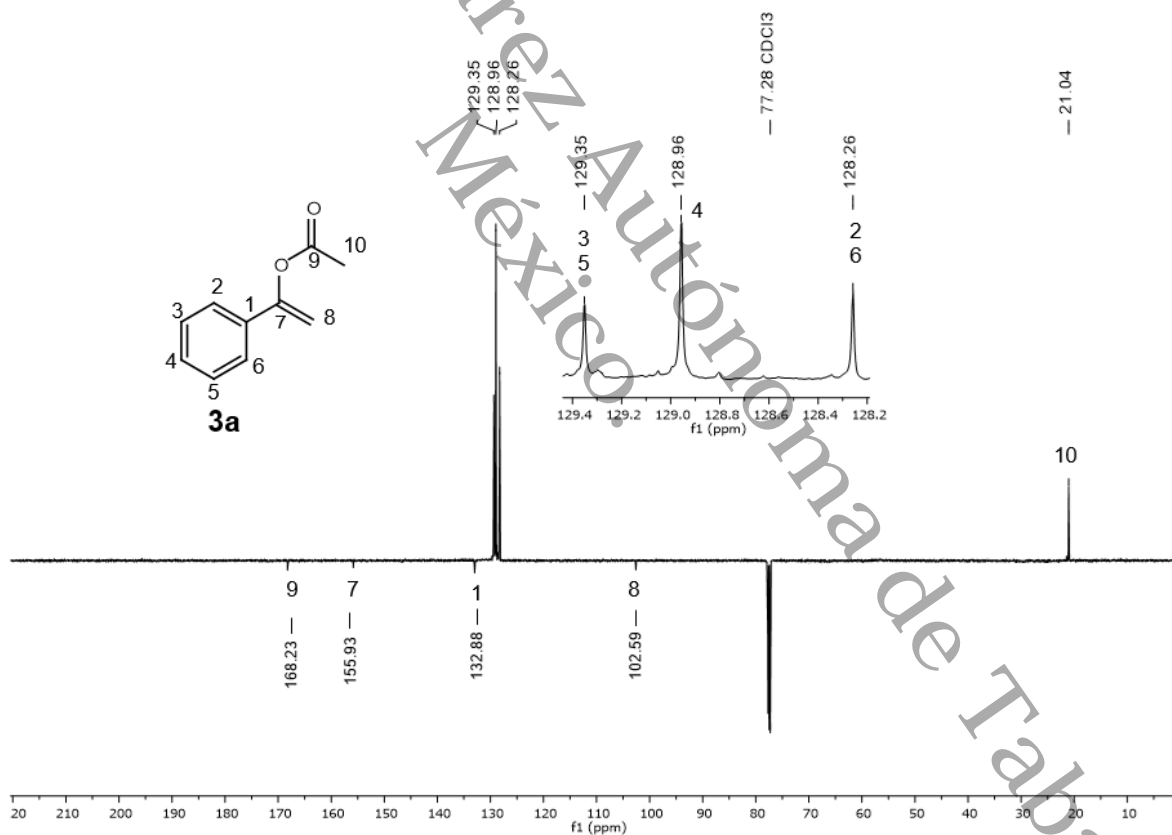
Estructura	Carbono (C)	1	2	3	4	5	6	7	8	8'	9	10
	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm) Multiplicidad Integral J(Hz) $\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	-	7.46	7.31- 7.36	7.31- 7.36	7.31- 7.36	7.47	-	5.02- 5.03	5.47- 5.48	-	2.28
	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm) Multiplicidad Integral J(Hz) $\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	-	7.42- 7.45	7.01- 7.04	-	7.01- 7.04	7.42- 7.45	-	5.00- 5.01	5.39- 5.40	-	2.26
	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm) Multiplicidad Integral J(Hz) $\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	-	7.83- 7.85	7.91- 7.92	-	7.91- 7.92	7.83- 7.85	-	5.57	5.97	-	2.79
	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm) Multiplicidad Integral J(Hz) $\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	-	7.24- 7.26	7.39- 7.41	-	7.39- 7.41	7.24- 7.26	-	4.98	5.39	-	2.19
	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm) Multiplicidad Integral J(Hz) $\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	-	7.18- 7.19	7.67- 7.69	-	7.67- 7.69	7.18- 7.19	-	5.04- 5.05	5.46- 5.47	-	2.26

El análisis de RMN de  $^1\text{H}$  que a continuación se presenta para el compuesto monosustituido (**3a**), está basado en la Tabla 2. Para comenzar, se observa una señal intensa de singulete en  $\delta = 2.28$  ppm que corresponde a los 3 protones del grupo metilo del C10 ( $\text{CH}_3$ ) unido al carboxilo; en  $\delta = 5.02$ - $5.03$  ppm se observa una señal de doblete ( $J_{gem} = 2.2$  Hz) que corresponde a un protón del vinilo perteneciente al C8 ( $\text{COCH}_2$ ) y en  $\delta = 5.47$ - $5.48$  ppm aparece otra señal de doblete ( $J_{gem} = 2.2$  Hz), esta señal pertenece al otro protón del vinilo del C8' ( $\text{COCH}_2$ ) ambas señales representan a hidrógenos con diferentes ambientes químicos. Continuando con el análisis, en  $\delta = 7.31$ - $7.36$  ppm se puede observar una señal múltiple correspondiente a los  $2\text{H}_{meta}$  de los C3, C5 y a  $1\text{H}_{para}$  del C4 del anillo de benceno (3 CH aromáticos). Por último, se observan en  $\delta = 7.47$  ppm un doblete ( $J = 1.9$  Hz) que integra para  $1\text{H}_{orto}$  del anillo aromático del C6 (CH aromático) y en la región de  $\delta = 7.46$  ppm un doblete ( $J = 1.3$  Hz) que integra para  $1\text{H}_{orto}$  del anillo de benceno C2 (CH aromático). En el Espectro 1 de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) se presenta con más detalle las señales observadas del compuesto (**3a**).



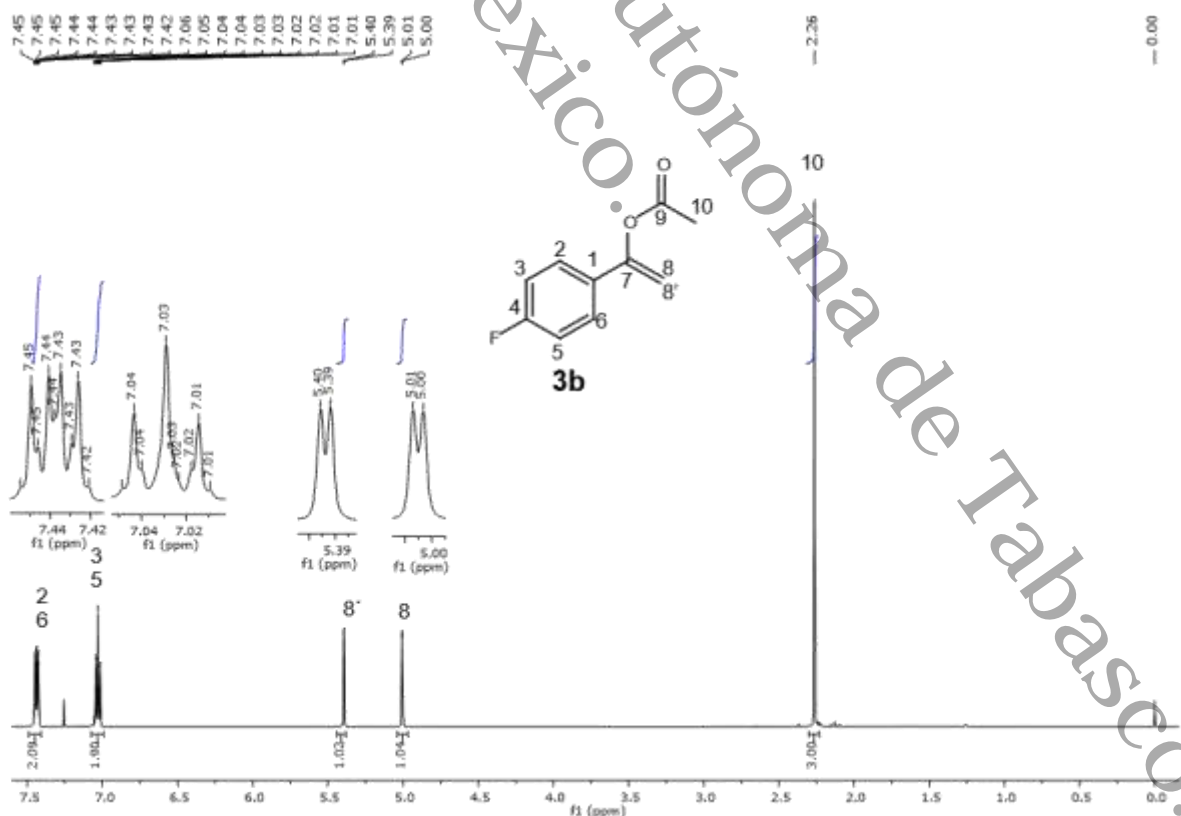
Espectro 1. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  (**3a**).

Las señales de RMN de DEPTQ para el compuesto (**3a**) se encuentran descritas en la Tabla 2. La señal asignada para el carbono de metilo C10 (CH<sub>3</sub>) se encuentra en  $\delta = 21.0$  ppm, mientras que la señal ubicada en  $\delta = 128.3$  ppm se asigna para dos carbonos *orto* del anillo aromático C2 y C6. En  $\delta = 129.0$  ppm se observa la señal del carbono *para* del fenilo C4; la señal ubicada en  $\delta = 129.4$  ppm corresponde a los carbonos *meta* del fenilo C3 y C5; en tanto que en  $\delta = 132.9$  ppm hay una señal asignada para el carbono ipso del anillo de benceno C1 (Cq). En  $\delta = 155.9$  ppm se asigna otra señal del carbono ipso de alqueno C7 (COCH<sub>2</sub>) y en  $\delta = 102.6$  ppm la señal del carbono vinílico C8 (CH<sub>2</sub>). Por último, en  $\delta = 168.2$  ppm se observa la señal característica para el carbono C9 del carbonilo (COO). En el Espectro 2 se pueden apreciar con más detalle las señales descritas.



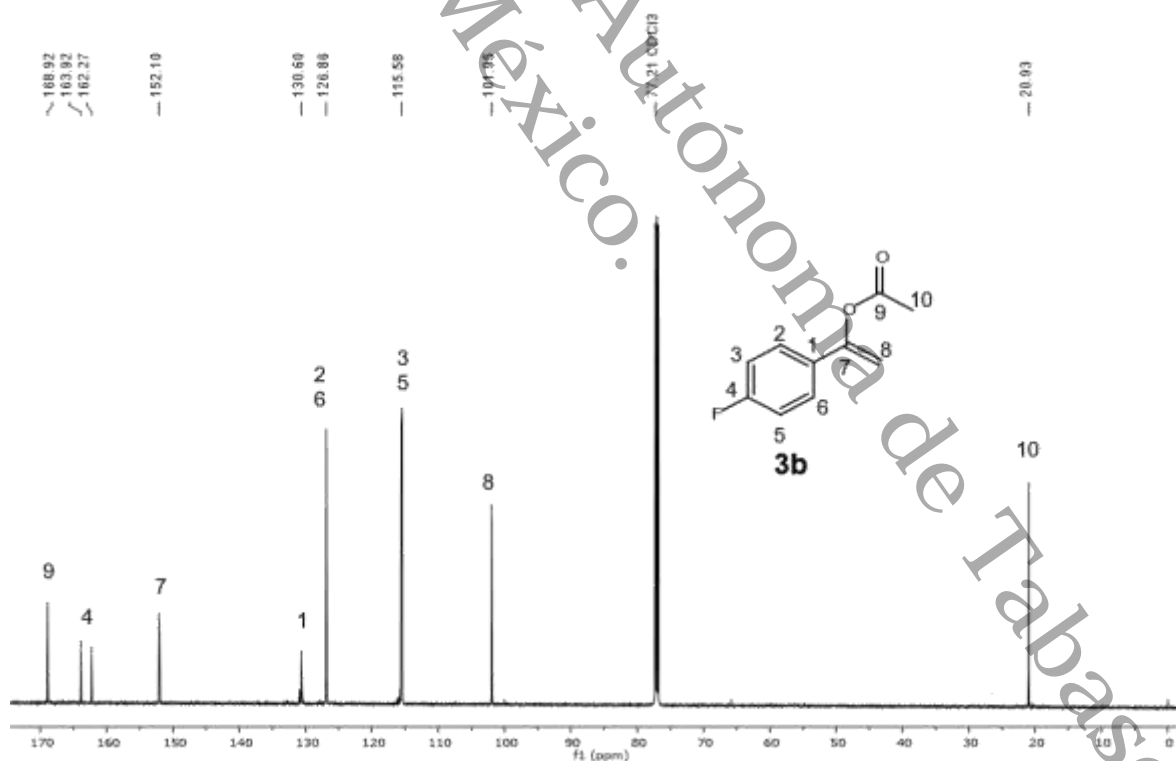
Espectro 2. RMN de DEPTQ 150 MHz en CDCl<sub>3</sub> de (**3a**).

En el análisis del Espectro 3 de NMR de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**3b**) se puede observar en la región  $\delta = 2.26$  ppm aparece una señal de singulete que integra para 3H del grupo metilo del C10 ( $\text{CH}_3$ ) unido al carboxilo; en  $\delta = 5.00$ - $5.01$  ppm se observa una señal de doblete ( $J_{gem} = 2.3$  Hz) con efecto anisotrópico que integra para 1H del vinilo geminal C8 ( $\text{COCH}_2$ ); también aparece otra señal de doblete en  $\delta = 5.39$ - $5.40$  ppm ( $J_{gem} = 2.3$  Hz) con efecto anisotrópico esta señal integra al otro 1H del vinilo geminal C8' ( $\text{COCH}_2$ ); siguiendo con el desplazamiento en  $\delta = 7.01$ - $7.04$  ppm se encuentra una señal de triplete ( $J_{orto} = 8.4$  Hz) que integra para los H aromáticos en posición *orto* al F estos corresponden a C3 y C5 (2 CH aromáticos), la aparición del triplete se debe a que los H tienen como vecinos un F y un  $\text{H}_{meta}$  en orientación al flúor. Para finalizar el análisis se observa en  $\delta = 7.42$ - $7.45$  ppm la señal doble de doble ( $J_{meta} = 4.8$  Hz y  $J_{meta} = 8.4$  Hz) integra para los H en posición *meta* al F estos corresponden a C2 y C6 (2 CH aromáticos), el doble de doble se debe a que los  $\text{H}_{meta}$  tienen dos vecinos un F y un  $\text{H}_{orto}$  en orientación al flúor. En la Tabla 2 se muestra con más detalle el análisis de las señales descritas.



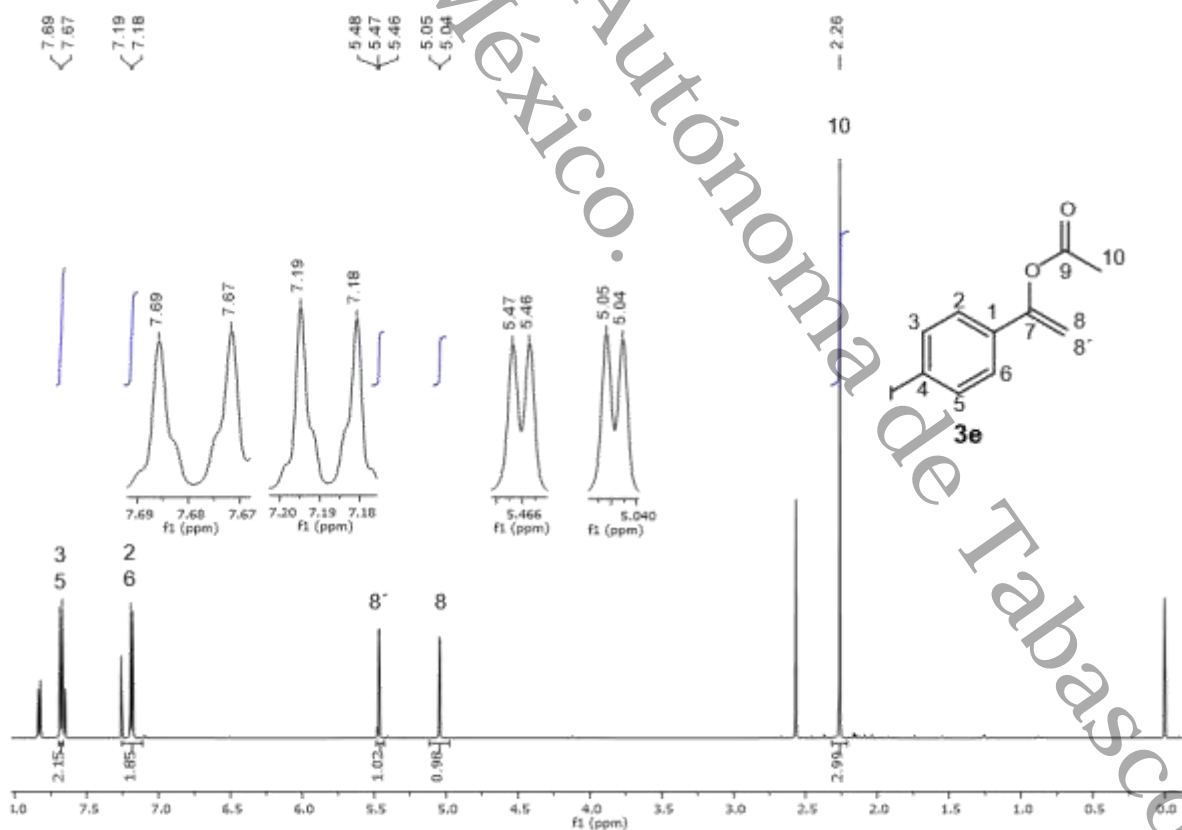
Espectro 3. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  (**3b**).

Los resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (**3b**) se describen en la Tabla 2; se indica que en  $\delta = 20.9$  ppm hay una señal asignada para el carbono del metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 102.0$  ppm se ubica una señal asignada para el carbono de alqueno C8 ( $\text{CH}_2$ ); la señal ubicada en  $\delta = 115.6$  ppm aplica para dos carbonos *meta* del anillo aromático C3 y C5, en  $\delta = 126.9$  ppm se ubica una señal asignada para dos carbonos *orto* del anillo aromático C2 y C6, en  $\delta = 130.6$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso del anillo de benceno C1 (Cq); en  $\delta = 152.1$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de alqueno C7 ( $\text{COCH}_2$ ); en  $\delta = 162.3$  y  $163.9$  ppm hay dos señales asignadas al carbono ipso del anillo de benceno C4, este carbono (Cq) sufre un desdoblamiento el cual es producido por la alta electronegatividad del flúor ya que se encuentra unido con el carbono ipso por lo que hace que el C4 aparezca como un doblete. Para finalizar con el análisis se observa en  $\delta = 168.9$  una señal que aplica al carbonilo C9 ( $\text{COO}$ ). La representación de las señales es mostrada en el Espectro 4 de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

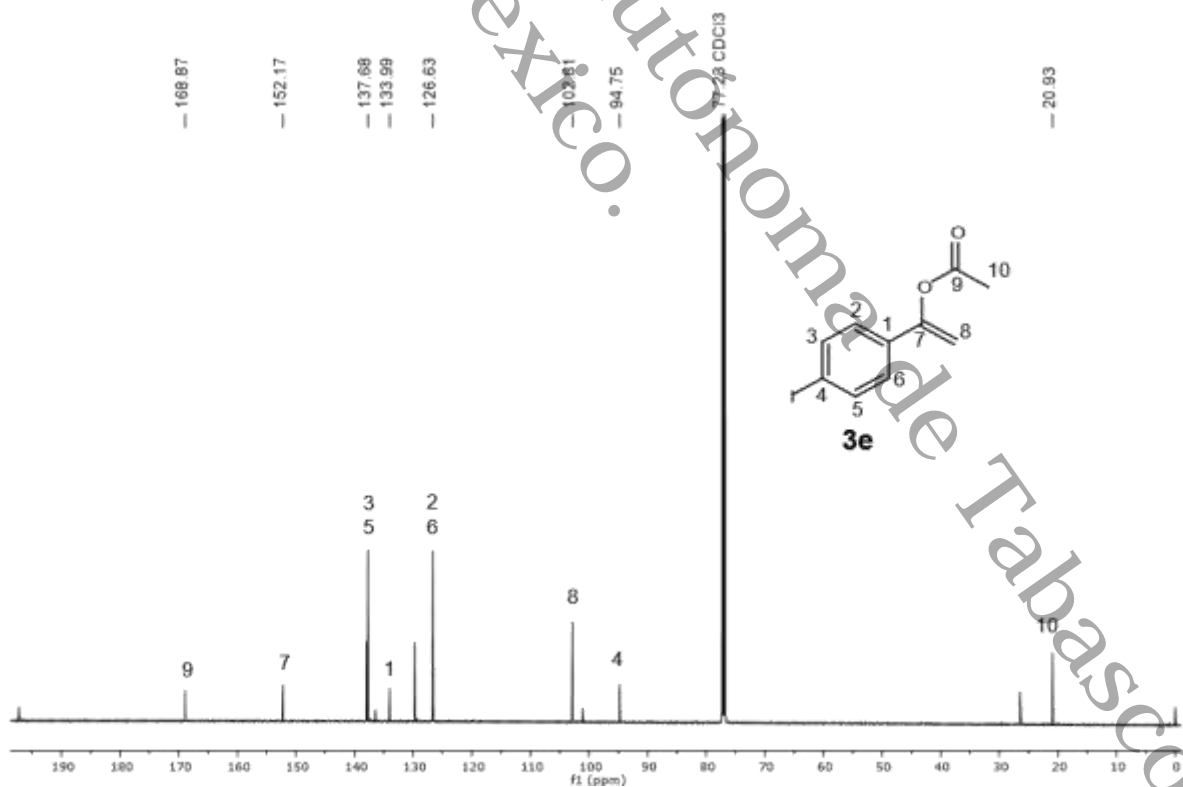


Espectro 4. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**3b**).

De acuerdo con la Tabla 2 de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**3e**) se puede observar en la región  $\delta = 2.26$  ppm una señal de singulete que integra para los 3H de metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); también se observa en  $\delta = 5.04$ - $5.05$  ppm una señal de doblete ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) que integra para 1H del vinilo C8 ( $\text{COCH}_2$ ); también aparece otra señal de doblete en  $\delta = 5.46$ - $5.47$  ppm ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) esta señal integra al otro 1H del vinilo C8' ( $\text{COCH}_2$ ), ambos dobletes para C8 y C8' presentan hidrógenos diastereotópicos es decir que presentan diferentes ambientes químicos; continuando con el análisis por la región de  $\delta = 7.18$ - $7.19$  ppm se aprecia un doblete ( $J_{orto} = 8.6$  Hz) que integra para los metinos posicionados en *orto* 2H del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromáticos) mientras que en  $\delta = 7.67$ - $7.69$  ppm se hace visible otra señal de doblete más desprotegido ( $J_{meta} = 8.6$  Hz) esto se debe a la electronegatividad del átomo de yodo, esta señal de doblete integra a los protones de metinos C3 y C5 (2 CH aromáticos). En el Espectro 5 se presenta con más detalle la visualización de las señales descritas.



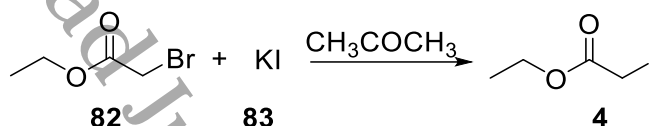
En la Tabla 2 se describen las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (**3e**); en  $\delta = 20.9$  ppm hay una señal asignada para el metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); por la región de  $\delta = 94.8$  ppm se observa una señal que aplica al carbono ipso C4 de benceno unido al átomo de yodo, esta señal de C4 se encuentra menos desprotegida debido a que el átomo de yodo posee menor electronegatividad por lo que la señal se encuentra desplazada a campos poco más altos; en  $\delta = 102.8$  ppm se ubica una señal asignada para el carbono del vinilo C8 ( $\text{CH}_2$ ); la señal ubicada en  $\delta = 126.6$  ppm se ubica una señal desprotegida, asignada para dos carbonos del anillo aromático C2, C6 (2 CH aromático); mientras que, en  $\delta = 134.0$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso del anillo de benceno C1 (Cq); la señal ubicada en  $\delta = 137.7$  ppm aplica para otros dos carbonos más desprotegidos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático), estos carbonos se encuentran unidos al bromo; en  $\delta = 152.2$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de alqueno C7 ( $\text{COCH}_2$ ). Por último, se observa en  $\delta = 168.9$  una señal característica que aplica al carbono del carbonilo C9 (COO). En el espectro 6 se puede apreciar con más detalle e las señales descritas.



Espectro 6. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**3e**).

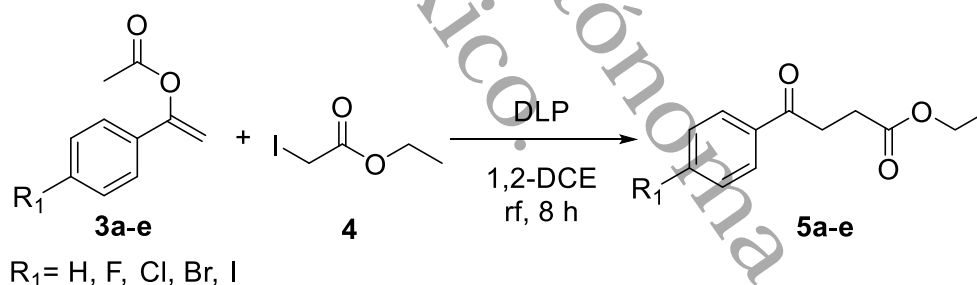
## 5.2 Obtención de los ésteres 1,4-dicarbonílicos (5a-e)

Una vez obtenidos los acetatos de enol (**3a-e**), se procedió a preparar los compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante la reacción radical-iónica mostrada en los Esquemas 7 y 22 (**RUTA B**), usando el peróxido de lauroilo (DLP) como iniciador. El precursor de yodoacetato de etilo **4** fue preparado por medio de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, utilizando para ello bromoacetato de etilo **82** y yoduro de potasio **83** (Esquema 21).



Esquema 21. Preparación de precursor de yodoacetato de etilo.

Para la obtención de los ésteres 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**) se utilizaron los aceptores de fenilvinilo (**3a-e**), 2-yodoacetato de etilo **4** (2eq.) y 1,2-DCE como disolvente. El DLP se adicionó en intervalos de 1.5 horas (0.3 mol % cada vez). Los crudos (**5a-e**) fueron purificados por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con una capa de alúmina neutra (Esquema 22).



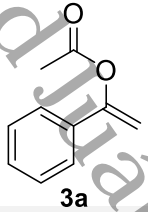
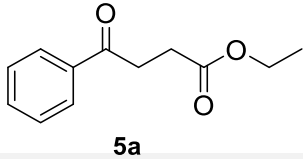
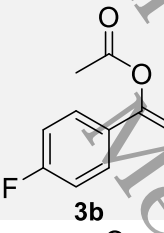
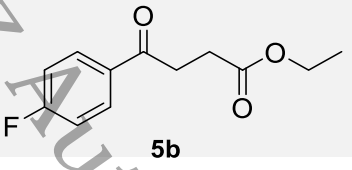
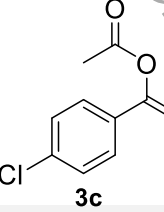
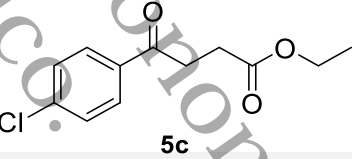
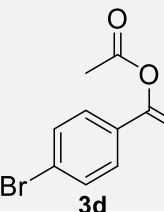
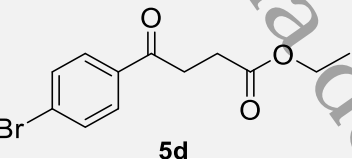
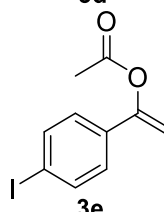
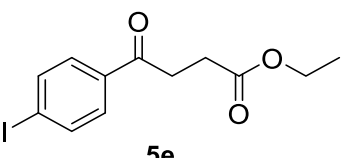
Esquema 22. Obtención de los ésteres 1,4-dicarbonílicos.

De acuerdo con los rendimientos, se observó que los compuestos sustituidos por F, Cl y Br en la posición *para* del anillo aromático (**3b-d**) no vieron tan afectada su reactividad durante el proceso de reacción (experimentos 2-4) obteniendo rendimientos entre el 60 al 72%. En cambio, los rendimientos tanto para el compuesto sin sustituyentes como para el yodado (**3a** y **3e**) fueron bajos de 47% y 50 % (experimentos 1 y 5). En el caso del compuesto (**3e**), esto puede deberse a que las materias primas yodadas pueden llegar a descomponerse durante las reacciones radicalarias.<sup>28</sup>



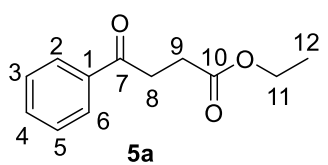
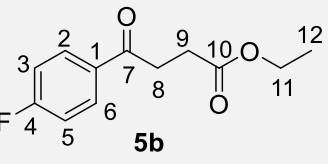
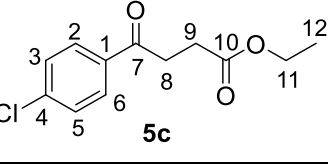
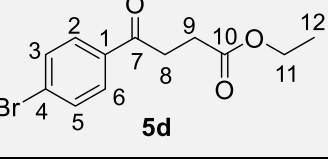
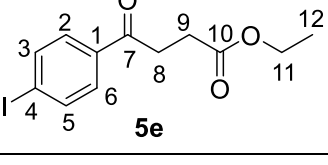
La comparación de rendimiento del compuesto (**3c**) coincidió con lo reportado por Peralta y colaboradores, esto da a entender que el compuesto de yodoéster **4** es un buen precursor radical y se puede implementar para la obtención de compuestos dicarbonílicos. En la Tabla 3 se muestran los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**), obtenidos a partir de los fenilvinilos (**3a-e**).

**Tabla 3.** Preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

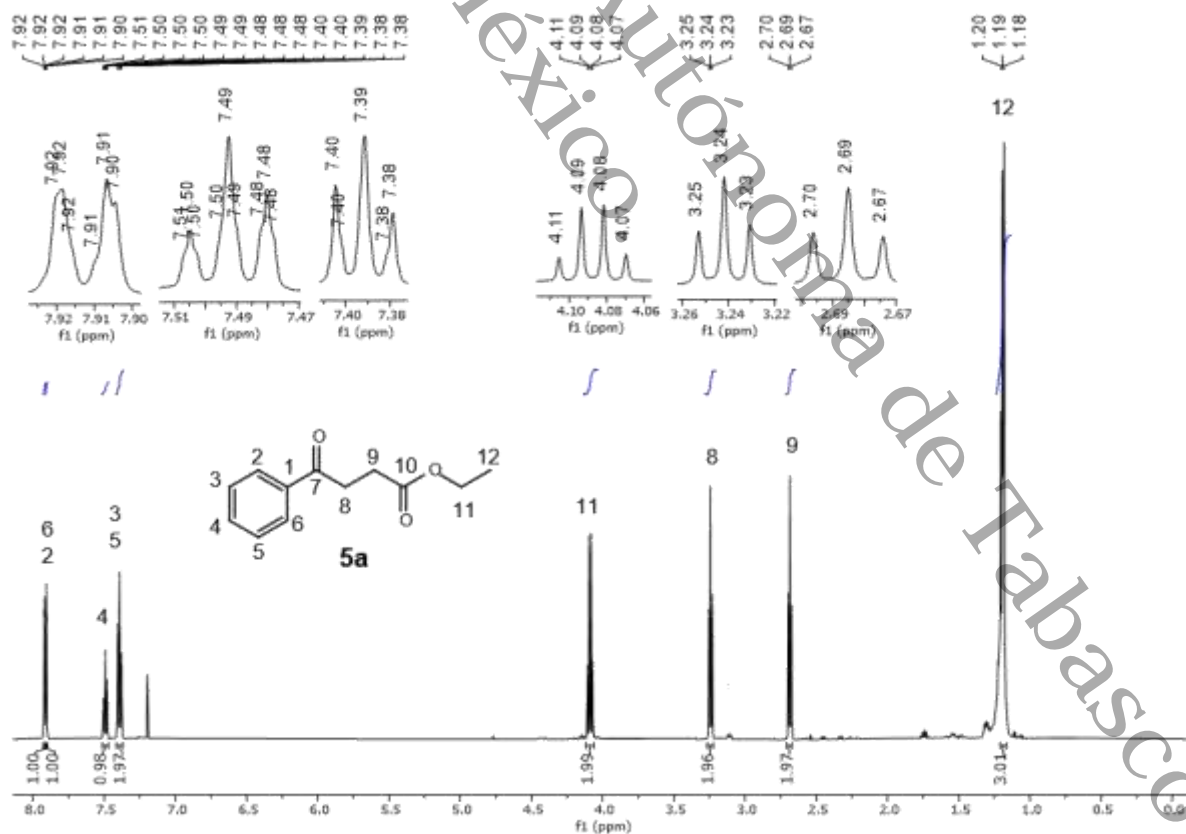
Exp.	Precursor	Aceptor	Producto	Rendimiento
1	<b>4</b>	 <b>3a</b>	 <b>5a</b>	52%
2	<b>4</b>	 <b>3b</b>	 <b>5b</b>	72%
3	<b>4</b>	 <b>3c</b>	 <b>5c</b>	62%
4	<b>4</b>	 <b>3d</b>	 <b>5d</b>	60%
5	<b>4</b>	 <b>3e</b>	 <b>5e</b>	47%

Los compuestos (**5a-e**) fueron caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$ ; las señales observadas por dichos compuestos concuerdan con las estructuras propuestas. A continuación, se describen las señales de los compuestos (**5a-e**).

Tabla 4. Señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos (5a-e)

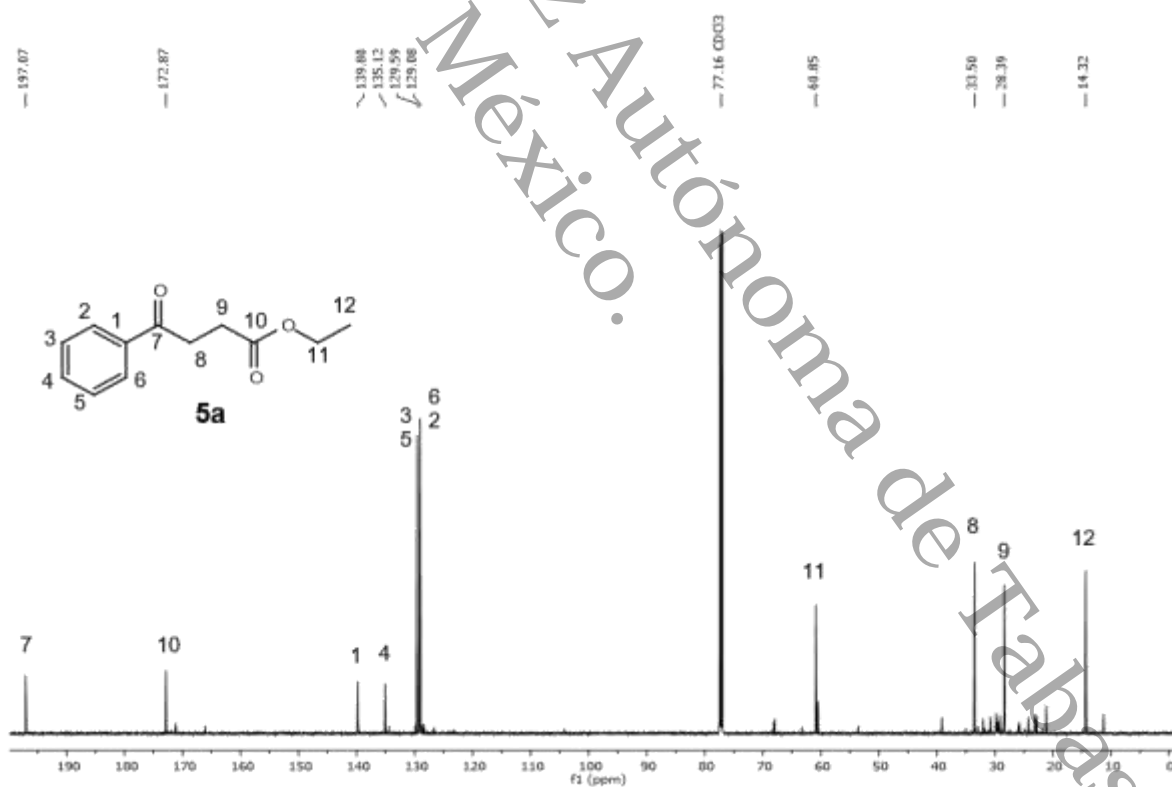
Estructura	Carbono (C)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
 5a	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)	-	7.92	7.38-7.40	7.48-7.51	7.38-7.40	7.90-7.91	-	3.23-3.25	2.67-2.70	-	4.07-4.11	1.18-1.20
	Multiplicidad	-	d	t	t	t	d	-	t	t	-	q	t
	Integral	-	1H	1H	1H	1H	1H	-	2H	2H	-	2H	3H
	J(Hz)	-	1.2	7.8	7.2	7.8	1.8	-	6.6	6.6	-	7.2	7.2
	$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	139.8	129.1	129.6	135.1	129.6	129.1	197.0	33.5	28.4	172.9	60.9	14.3
 5b	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)	-	8.52-8.54	7.63-7.67	-	7.63-7.67	8.52-8.54	-	3.78-3.80	3.26-3.28	-	4.66-4.69	1.77-1.79
	Multiplicidad	-	dd	t	-	t	dd	-	t	t	-	q	t
	Integral	-	1H	1H	-	1H	1H	-	2H	2H	-	2H	3H
	J(Hz)	-	5.4;8.4	8.4	-	8.4	5.4;8.4	-	6.6	6.6	-	7.2	7.1
	$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	133.6	131.2	116.1	-	165.5 167.2	116.1	131.2	197.0	33.8	28.8	173.3	61.2
 5c	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)	-	8.43-8.45	7.95-7.97	-	7.95-7.97	8.43-8.45	-	3.78-3.80	3.26-3.28	-	4.66-4.70	1.77-1.80
	Multiplicidad	-	d	d	-	d	d	-	t	t	-	q	t
	Integral	-	1H	1H	-	1H	1H	-	2H	2H	-	2H	3H
	J(Hz)	-	8.6	8.6	-	8.6	8.6	-	6.6	6.6	-	7.2	7.1
	$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	135.0	129.4	128.9	139.6	128.9	129.4	196.9	33.4	28.2	172.7	60.7	14.2
 5d	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)	-	8.35-8.38	8.12-8.14	-	8.12-8.14	8.35-8.38	-	3.77-3.80	3.26-3.28	-	4.66-4.70	1.77-1.80
	Multiplicidad	-	d	d	-	d	d	-	t	t	-	q	t
	Integral	-	1H	1H	-	1H	1H	-	2H	2H	-	2H	3H
	J(Hz)	-	8.6	8.6	-	8.6	8.6	-	6.6	6.6	-	7.2	7.1
	$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	135.5	129.7	132.1	128.5	132.1	129.7	197.3	33.5	28.4	172.9	60.9	14.3
 5e	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)	-	7.83-7.84	7.68-7.70	-	7.68-7.70	7.83-7.84	-	3.24-3.26	2.74-2.76	-	4.14-4.18	1.25-1.28
	Multiplicidad	-	d	d	-	d	d	-	t	t	-	q	t
	Integral	-	1H	1H	-	1H	1H	-	2H	2H	-	2H	3H
	J(Hz)	-	8.5	8.5	-	8.5	8.5	-	6.4	6.6	-	7.1	7.1
	$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	135.9	129.4	137.9	101.1	137.9	129.4	197.4	33.2	28.2	172.7	60.7	14.1

De acuerdo con la Tabla 4 de RMN de  $^1\text{H}$  el compuesto (**5a**) se puede observar en  $\delta = 1.18\text{-}1.20$  ppm un triplete ( $J = 7.2$  Hz) que integra para 3H del grupo metilo del C12 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 2.67\text{-}2.70$  ppm se observa un triplete ( $J = 6.6$  Hz) que integra para 2H del metileno ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) de C9; en  $\delta = 3.23\text{-}3.25$  ppm aparece otra señal de triplete ( $J = 6.6$  Hz), esta señal integra para 2H de metileno ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) de C8; en  $\delta = 4.07\text{-}4.11$  ppm se aprecia un cuarteto ( $J = 7.2$  Hz) correspondiente a los 2H del C11 del éster ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), el desplazamiento de estos protones a campos más bajos se debe al efecto del oxígeno vecino. Continuando con el análisis, en  $\delta = 7.38\text{-}7.40$  ppm se observa una señal triplete ( $J_{meta} = 7.8$  Hz) que integra 2H<sub>meta</sub> C3 y C5 del anillo aromático (2 CH aromático); en  $\delta = 7.48\text{-}7.51$  ppm un triplete ( $J_{para} = 7.2$  Hz) que integra un H<sub>para</sub> del C4 del anillo aromático (CH aromático); por último en la región  $\delta = 7.90\text{-}7.91$  ppm se observa un doblete ( $J_{orto} = 1.8$  Hz) este integra un H<sub>orto</sub> del C6 de benceno (CH aromático) y en  $\delta = 7.92$  ppm otro doblete ( $J_{orto} = 1.2$  Hz) que integra para un H en posición *orto* que corresponde al C2 (CH aromático). En el Espectro 7 de RMN de  $^1\text{H}$  se presenta las señales observadas del compuesto (**5a**).



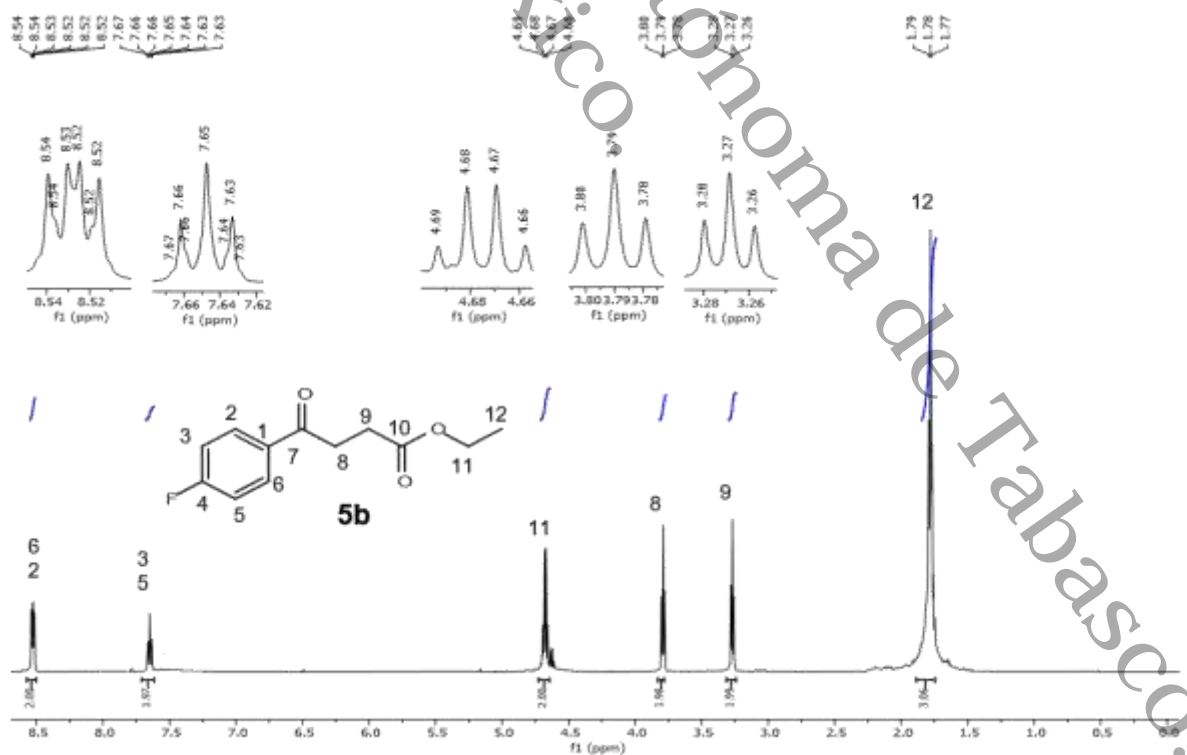
Espectro 7. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5a**).

Los resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (**5a**) se describen en la Tabla 4. En  $\delta = 14.3$  ppm hay una señal asignada para el carbono del metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 28.4$  ppm se ubica una señal para el carbono de metilo C9 ( $\text{CH}_2$ ); la señal en  $\delta = 33.5$  ppm corresponde al carbono vecino ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) C8; la señal en  $\delta = 60.9$  ppm para el carbono ( $\text{CH}_2$ ) del etilo C11; la señal ubicada en  $\delta = 129.1$  ppm aplica para dos carbonos *orto* del anillo aromático C2 y C6 ( $\text{CH}$  aromático), en  $\delta = 129.6$  ppm se ubica una señal asignada para dos carbonos *meta* del anillo aromático C3 y C5 ( $\text{CH}$  aromático); en  $\delta = 135.1$  ppm hay una señal asignada para un carbono *para* del anillo de benceno C4 (Cq); en  $\delta = 139.8$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso del anillo de benceno C1 ( $\text{CH}$  aromático); en  $\delta = 172.9$  ppm se observa una señal del carbono C10 perteneciente al carbonilo de etilo ( $\text{COO}$ ); para finalizar se aprecia una señal en  $\delta = 197.0$  que asigna al carbono C7 del carbonilo ( $\text{CO}$ ). La representación de las señales es mostrada en el Espectro 8 de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



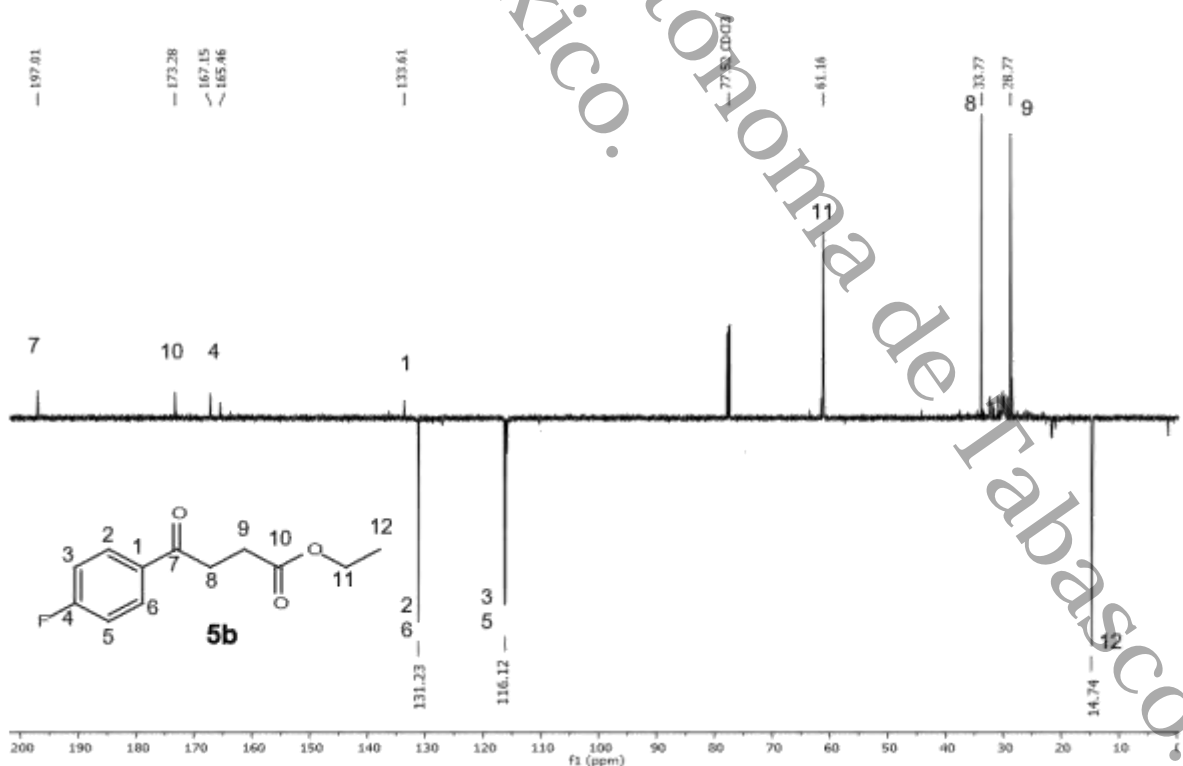
Espectro 8. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5a**).

En el análisis de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**5b**) se puede observar en la Tabla 4; en la región  $\delta = 1.77\text{-}1.79$  ppm ( $J = 7.1$  Hz) se presenta una señal de triplete que integra para 3H del grupo metilo C12 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 3.26\text{-}3.27$  ppm se observa una señal de triplete ( $J = 6.6$  Hz) que integra 2H ( $\text{CH}_2$ ), por la región  $\delta = 3.78\text{-}3.80$  ppm ( $J = 6.6$  Hz) hay otro triplete C8 que integra a los 2H vecinos ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) esta señal de protón del C8, esta acoplada con los protones del C9, es decir que están interactuando uno con otro; se observa una señal de cuadruplete en  $\delta = 4.66\text{-}4.69$  ppm ( $J = 7.2$  Hz) que integra para 2H de etilo C11 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); la señal de triplete  $\delta = 7.63\text{-}7.67$  ppm ( $J_{\text{orto}} = 8.4$  Hz) corresponden a C3 y C5 (2 CH aromático), esta señal integra los H aromáticos en posición *orto* al flúor, este triplete se debe a que los  $\text{H}_{\text{orto}}$  poseen como vecinos un F y un H con orientación *meta* al flúor. Por último, se observa en campos más bajos  $\delta = 8.52\text{-}8.54$  ppm una señal de doble de doble ( $J = 5.4$  Hz y  $J = 8.4$  Hz) que integra para los H *meta* en orientación al F estos hidrógenos corresponden a C2 y C6 del anillo de benceno, el doble de doble se debe a que los  $\text{H}_{\text{meta}}$  tienen a sus lados dos vecinos un F y un  $\text{H}_{\text{orto}}$  en orientación al flúor. En el Espectro 9 se muestra con más detalle las señales descritas.



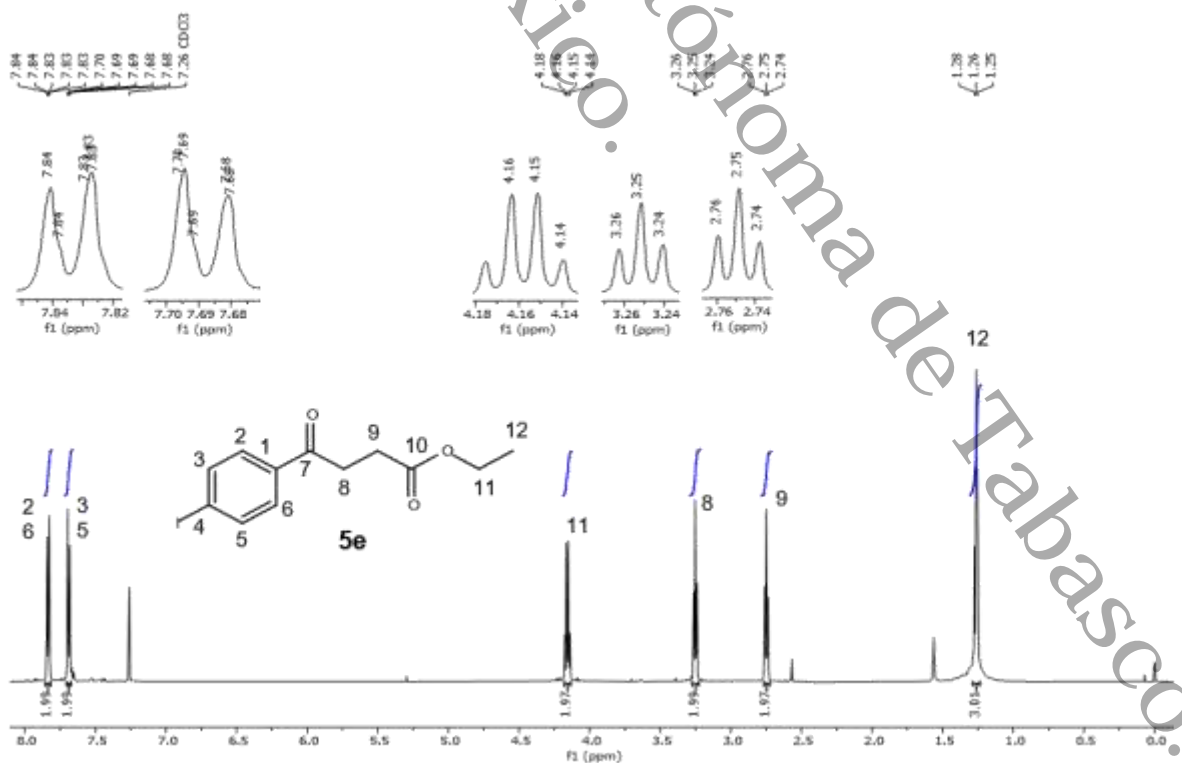
Espectro 9. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5b**).

En la Tabla 4 se presentan los resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPTQ para el compuesto (**5b**), indica que en  $\delta = 14.7$  ppm hay una señal asignada para C12 metilo ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 28.8$  ppm se ubica una señal asignada para C9 ( $\text{CH}_2$ ); la señal en  $\delta = 33.8$  ppm integra para el carbono vecino C8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); en  $\delta = 61.2$  ppm se observa una señal de C11 que integra para el etilo ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); la señal ubicada en  $\delta = 116.1$  ppm aplica para dos carbonos metinos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático), en  $\delta = 131.2$  ppm se ubica una señal para dos carbonos metinos del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromático), en  $\delta = 133.6$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso ( $\text{C}_q$ ) del anillo de benceno C1; en  $\delta = 165.5$  y  $167.2$  ppm hay dos señales asignadas al carbono ipso del anillo de benceno C4 (CH aromático), este carbono ( $\text{C}_q$ ) sufre un desdoblamiento el cual es producido por la alta electronegatividad del flúor ya que se encuentra unido con el carbono ipso por lo que hace que el C4 aparezca como un doblete; también se observa el desplazamiento a campos bajos en  $\delta = 173.3$  ppm una señal que aplica al carbonilo C10 del etilo ( $\text{COO}$ ). Para finalizar en  $\delta = 197.0$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de carbonilo C7 ( $\text{CO}$ ). La representación de las señales es mostrada en el Espectro 10 de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



Espectro 10. RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPTQ 150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5b**).

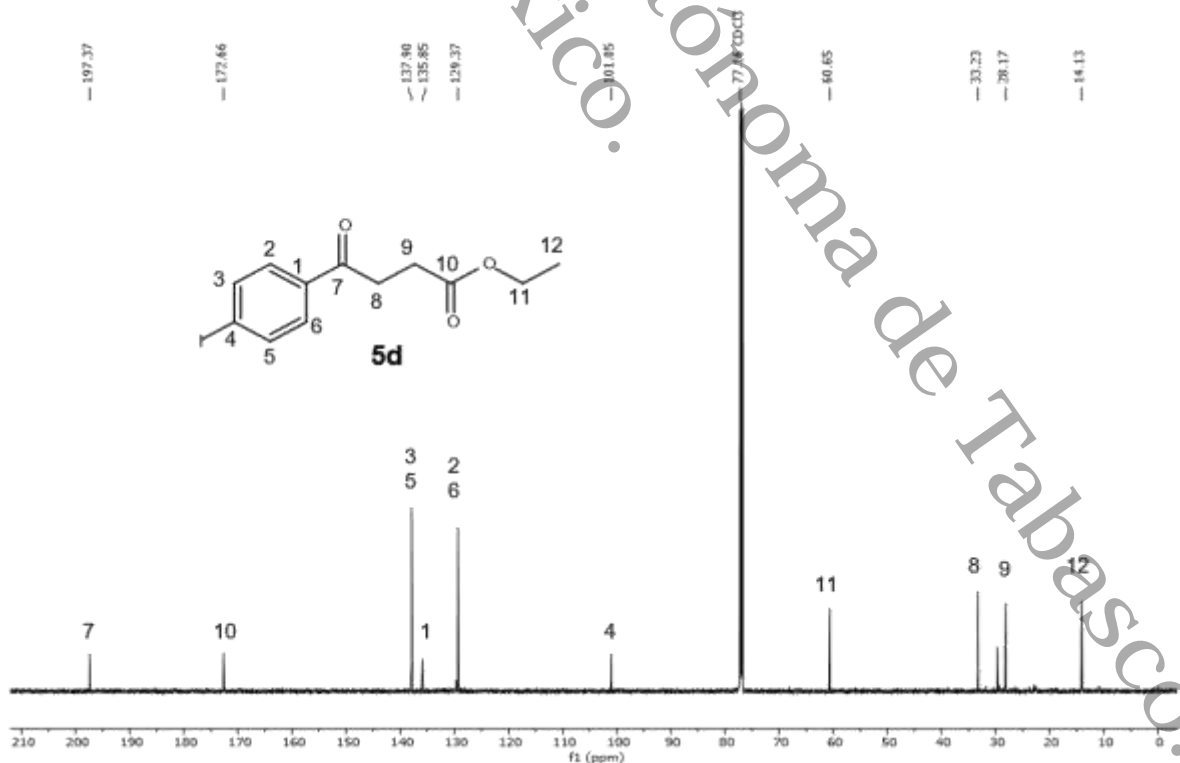
La Tabla 4 muestra los datos obtenidos de señales asignadas de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto (**5e**); donde la señal de triplete con  $\delta = 1.25\text{-}1.28$  ppm ( $J = 7.1$  Hz) corresponde a tres protones 3H del metilo C12, siguiendo con el análisis en  $\delta = 2.74\text{-}2.76$  ppm con ( $J = 6.6$  Hz) corresponde otra señal de triplete que pertenece al metileno ( $-\text{CH}_2$ ) C9 el cual integra para 2H; la señal de triplete en  $\delta = 3.24\text{-}3.26$  ppm corresponde a un metileno vecinal ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ( $J = 6.4$  Hz) el cual integra para los 2H del metileno C8; para  $\delta = 4.14\text{-}4.18$  ppm corresponde a un cuatriplete ( $J = 7.1$  Hz) este integra para 2H de metileno C11 el hecho que se represente como cuatriplete se debe a que el ( $-\text{CH}_2$ ) tiene 3H vecinos que corresponden al C12; para una señal de doblete  $\delta = 7.68\text{-}7.70$  ppm integra para los metinos con 2H en posición *meta* del anillo C3 y C5, por último en  $\delta = 7.83\text{-}7.84$  ppm corresponde a otro doblete, el cual integra para 2H de metinos aromáticos en posición *orto* (2 CH) que corresponden a C2 y C6, se puede corroborar que las señales de acoplamiento de los dobletes se encuentran más cercanas debido a que el átomo de yodo es el menos electronegativo. En el Espectro 11 se presenta la visualización de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**5e**).



Espectro 11. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5e**).



En el Espectro 12 se presentan las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto (**5e**); donde en  $\delta = 14.1$  ppm se encuentra la señal de carbono C12, es asignada para el metilo ( $\text{CH}_3$ ); en la región de  $\delta = 28.2$  ppm se ubica una señal para el carbono C9 ( $\text{CH}_2$ ); la señal en  $\delta = 33.2$  ppm corresponde al carbono vecino C8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); posteriormente en  $\delta = 60.7$  ppm se observa una señal de C11 para el carbono del etilo ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 101.1$  ppm se puede apreciar la señal del carbono ipso del anillo de benceno C4 enlazado con el átomo de yodo, se aprecia el desplazamiento a campos poco altos debido a que el átomo de yodo es el que posee menor electronegatividad; en  $\delta = 129.4$  ppm se ubica una señal asignada para dos carbonos metinos del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromático); se puede observar en  $\delta = 135.9$  ppm una señal que corresponde al carbono ipso del anillo de benceno C1 (Cq); siguiendo con el análisis se presencia una señal en  $\delta = 137.9$  ppm aplica para los carbonos metinos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático); también se observa la señal en  $\delta = 172.7$  ppm que aplica para carbonilo C10 del etilo ( $\text{COOEt}$ ), para finalizar el análisis en  $\delta = 197.4$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de carbonilo C7 (CO).

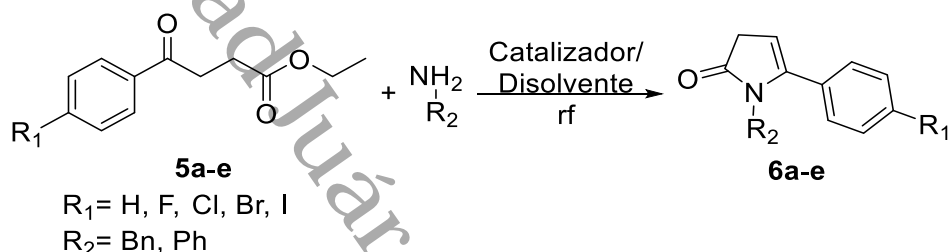


Espectro 12. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5e**).



### 5.3 Preparación de derivados de 5-aryl-2-oxopirroles (6a-e)

Desafortunadamente, los 5-aryl-2-oxopirroles que eran el objetivo final de esta tesis no pudieron ser obtenidos, a pesar de la gran cantidad de experimentos y diversas metodologías probadas. A continuación, se describirán los experimentos que se llevaron a cabo con este fin. En este trabajo, los 5-aryl-2-oxopirroles (**6a-e**) trataron de obtenerse a partir de los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**) y aminas primarias, bajo las condiciones de la reacción de Paal-Knorr (Esquema 23).



**Esquema 23.** Obtención de 2-oxopirroles utilizando la reacción de Paal-Knorr.

En la Tabla 5 se muestran los primeros resultados experimentales para la obtención de oxopirroles.

**Tabla 5.** Optimización de la reacción de Paal-Knorr para la obtención de (**6a**) descrito por Hinz.

<i>Exp.</i>	<i>Dicarbonilo</i> <b>5a</b>	<i>Anilina</i> <b>85</b>	<i>Catalizador/</i> <i>Disolvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tiempo</i> <i>(h)</i>
1	1 eq.	1 eq.	<i>p</i> -TsOH 10 mg / Tolueno 60 mL	Reflujo	5-16
2	1 eq.	2 eq	<i>p</i> -TsOH 8 mg / Tolueno 10 mL	Reflujo	5-16
3	1 eq.	47.5 eq.	<i>p</i> -TsOH 18 mg / Tolueno 10 mL	Reflujo	5
4	1 eq.	4.5 eq.	<i>p</i> -TsOH 8 mg / Tolueno 10 mL	Reflujo	5

Para la reacción de optimización se utilizaron el éster dicarbonílico (**5a**) y anilina **85**, es importante mencionar que estas dos materias primas se utilizaron para probar la mayor parte de las reacciones de optimización (reacciones 1 a 22). En la Tabla 5 se siguió el procedimiento descrito por Hinz;<sup>29</sup> el cual procede a reflujo de tolueno en presencia de ácido *para*-toluensulfónico. Bajo estas condiciones, en el experimento 1 no se observó formación del oxopirrol deseado, siendo recuperada la materia prima (**5a**). En el experimento 2 se aumentó la cantidad de anilina **85** a 2

equivalentes, sin cambios en la reacción. En el experimento 3 se adiciono un exceso de anilina, observándose múltiples manchas que indicaron la degradación del dicarbonilo (**5a**), sin observarse la formación del producto deseado. Por último, en el experimento 4 se ajustó la cantidad de anilina a 4.5 equivalentes. Desafortunadamente tampoco hubo reacción y las materias primas fueron recuperadas. Después de observar que en las reacciones mostradas en la tabla 5 no se obtuvieron los resultados esperados, se decidió implementar otras metodologías.

En este segundo intento se utilizaron las condiciones descritas por Amarnath,<sup>30</sup> reflujo de etanol y ácido acético (AcOH) como catalizador (Tabla 6). En los experimentos 5 y 6 las mismas materias primas de la Tabla 6 fueron utilizadas, en tanto que el éster **5c** fue utilizado para la reacción 7 y el éster **5b** para la reacción 8. En el experimento 5 se lograron detectar dos posibles subproductos, que después de ser purificados se obtuvieron menos de 5mg de cada uno, por lo cual no pudieron ser analizados.

**Tabla 6.** Optimización de la reacción para la obtención de (**6a**) bajo las condiciones de Amarnath.

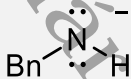
<i>Exp.</i>	<i>Dicarbonilo</i>	<i>Anilina</i>	<i>Catalizador/ Disolvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tiempo (h)</i>
5	<b>5a</b> 1 eq.	7 eq.	AcOH 0.24 mL / EtOH 4 mL	Reflujo	6
6	<b>5a</b> 1 eq.	7 eq.	AcOH 0.12mL / EtOH 4 mL	Reflujo	8
7	<b>5c</b> 1 eq.	5 eq.	AcOH 0.12 mL / EtOH 4 mL	Reflujo	8
8	<b>5b</b> 1 eq.	7 eq.	AcOH 0.12 ml / Tolueno 4 mL	Reflujo	8

En el experimento 6 se le dio más tiempo a la reacción (8h) y se observó la formación de un compuesto, del cual se obtuvieron 10 mg después de ser purificado por cromatografía en columna. Desafortunadamente, el espectro de RMN 1H del compuesto obtenido mostró que no correspondía con el producto esperado (**6a**),<sup>27</sup> también se excluyó la formación de los compuestos intermediarios dentro de la reacción (imina y/o enamina). En el experimento 7 se observaron únicamente productos de degradación. Para el experimento 8 se realizó el cambio de disolvente

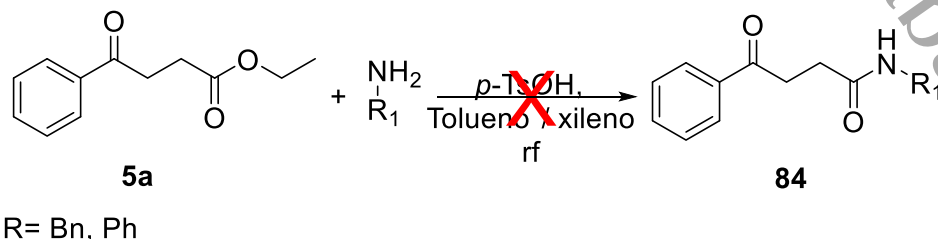
por uno con mayor punto de ebullición (tolueno), desafortunadamente después de 8 horas de reacción a reflujo solamente se recuperó la materia prima (**5b**).

En el experimento 9 se decidió utilizar el anión de la bencilamina (una base más nucleófila), para ello se le dejó en agitación durante una hora en presencia de la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Una vez obtenida la bencilamina aniónica, fue adicionada al dicarbonilo (**5a**), desafortunadamente no dio formación de producto alguno (Tabla 7).

**Tabla 7.** Síntesis del 2-oxopirrol utilizando una amina rica en electrones.

Exp.	Dicarbonilo <b>5a</b>	amina	Catalizador/ Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)
9	1 eq.		Tolueno	Reflujo	5

De acuerdo con lo encontrado en este trabajo de tesis, se pensó que la amida **84** y no el oxopirrol (**6a**) podría ser el producto de nuestras anteriores reacciones de síntesis, por lo cual, decidimos utilizar la metodología descrita por Metten<sup>31</sup> (Esquema 24, experimento 10), que consiste en producir inicialmente la amida **84**, para luego ser ciclada al 2-oxopirrol (**6a**). La reacción de Metten transcurre en atmósfera inerte, se utiliza una mezcla de tolueno-xileno como disolvente y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, además se debe utilizar una trampa de Dean-Stark que permita eliminar la humedad. Para probar la reacción se utilizaron el 1,4-dicarbonilo (**5a**) y anilina (reacciones 10 y 11). De manera interesante, esta reacción condujo a la formación de un producto mayoritario, que después de ser purificado por cromatografía reveló la presencia de los carbonos metilénicos del sistema 1,4-dicarbonílico, pero no señal aromática, ni del protón de la amida. En el experimento 11 se obtuvieron los mismos resultados.



**Esquema 24.** Reacción de amida (**82**) bajo las condiciones de Metten.

Debido a los malos resultados obtenidos con las metodologías anteriores, se decidió utilizar la descrita por López,<sup>32</sup> la cual transcurre en reflujo de etanol y utiliza ácido clorhídrico como catalizador (experimentos 12 a 16). Durante el experimento 12, se hicieron reaccionar el 1,4-dicarbonilo (**5a**) y la anilina por 5 horas con 4  $\mu\text{L}$  de ácido clorhídrico (HCl). Desafortunadamente, solo se observaron mezclas de productos de degradación y materias primas (Tabla 8).

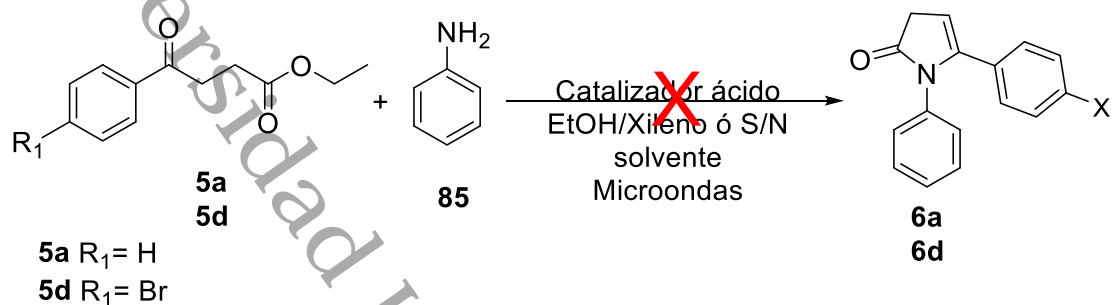
Para el experimento 13 se utilizó un ligero aumento de HCl (8  $\mu\text{L}$ ), observándose los mismos resultados. En el experimento 14 se aumentó la cantidad de anilina hasta 22.6 eq., en presencia de 8  $\mu\text{L}$  de HCl, desafortunadamente se observó una mezcla de productos difíciles de separar por columna cromatográfica. Persistiendo con esta estrategia, en el experimento 15 se decidió utilizar 27 equivalentes de anilina, mientras que para el experimento 16 se utilizaron solamente 2. Estas rutas de síntesis fueron abandonadas porque únicamente se observaron subproductos de degradación y materias primas.

**Tabla 8.** Optimización de la reacción de Paal-Knorr para la obtención de (**6a**).

<i>Exp.</i>	<i>Dicarbonilo 5a</i>	<i>Anilina</i>	<i>Catalizador/ Disolvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tiempo (h)</i>
10	1 eq.	2 eq.	Tolueno 1.5 mL / Xileno 1.5 mL, <i>p</i> -TsOH 0.5 eq.	Reflujo	3-6
11	1 eq.	2 eq.	Tolueno 1.5 mL / Xileno 1.5 mL, <i>p</i> -TsOH 1.5 eq.	Reflujo	12
12	1 eq.	1.2 eq.	HCl (4 $\mu\text{L}$ ) / EtOH 2 mL	Reflujo	5
13	1 eq.	1.2 eq.	HCl (8 $\mu\text{L}$ ) / EtOH 2 mL	Reflujo	5
14	1 eq.	22.6 eq.	HCl (8 $\mu\text{L}$ ) / EtOH 2 mL	Reflujo	5
15	2 eq.	54.7 eq.	HCl (8 $\mu\text{L}$ ) / EtOH 2 mL	Reflujo	5
16	1 eq.	2 eq.	HCl (8 $\mu\text{L}$ ) / EtOH 2 mL	Reflujo	5

Después de los intentos fallidos para optimizar la síntesis del 2-oxopirrol en las condiciones tradicionales (calentamiento por convección), se pensó en trabajar con la metodología de Aginagalde,<sup>27</sup> la cual utiliza irradiación de microondas como energía de activación (Esquema 25). El experimento 17 se realizó en xileno en presencia de HCl (8  $\mu\text{L}$ ), mientras que el experimento 18 se realizó en ausencia de

disolvente. Como fuente de energía se utilizó un microondas multimodal a radiación media-alta. Desafortunadamente, no se observó formación del producto (**6a**), sino solamente subproductos de descomposición, debido a los malos resultados observados ya no se volvió a implementar esta técnica (Tabla 9).



Esquema 25. Reacción de (**6a-5d**) por medio de microondas.

Tabla 9. Reacción de oxipirroles (**6a-6d**) por irradiación con microondas.

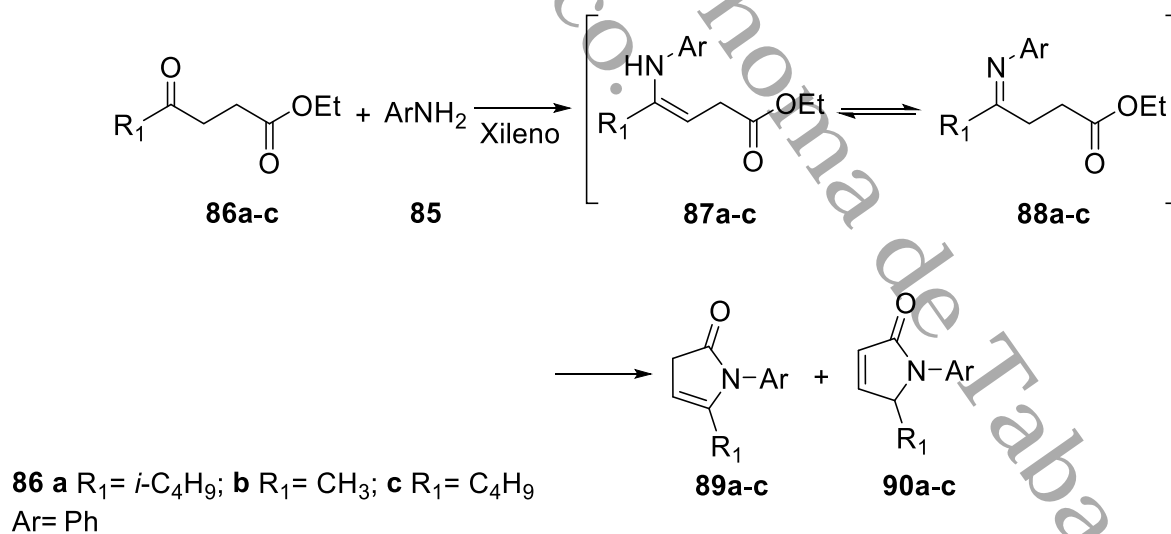
Exp.	Dicarbonilo	Anilina	Catalizador/ Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)
17	<b>5a</b> 1 eq.	2 eq.	HCl 8 $\mu$ / EtOH, Xileno Microondas multimodal	Media-Alta (70W)	0.5
18	<b>5d</b> 1 eq.	2 eq.	AcOH 0.1 mL/ EtOH Microondas multimodal	Media-Alta (70W)	1.25

La última metodología que se probó para tratar de obtener el 2-oxopirrol (**6a**) fue la de Egorova.<sup>33</sup> En esta metodología se describe la obtención de los oxipirroles a partir de la condensación de compuestos dicarbónicos y aminas primarias, en condiciones de reflujo con xileno absoluto. Durante el desarrollo de esta metodología se prefirió trabajar con bencilamina (Tabla 10). En los experimentos 19 y 20 se utilizaron 1.5 y 2 equivalentes de amina respectivamente. Lamentablemente, al término de ambas reacciones sólo se observó una mezcla de productos de degradación, difíciles de aislar. Debido a lo anterior, se optó por adicionar ácido *p*-toluensulfónico como catalizador para los experimentos 21 y 22. Por último, en la reacción 22 se disminuyó la cantidad adicionada de bencilamina. Sin embargo, se volvió a observar una mezcla de productos de degradación.

**Tabla 10.** Optimización de 5-aryl-2-oxopirrol (**6a**) bajo las condiciones de Egorova.

Exp.	Dicarbonilo	Bencilamina	Catalizador/ Disolvente	Tiempo (h)
19	<b>5e</b> 1eq.	1.5 eq	Xileno 1.6 mL	3
20	<b>5a</b> 1eq.	2 eq	Xileno 2 mL	3
21	<b>5a</b> 1eq.	2 eq	p-TsOH / Xileno	3
22	<b>5a</b> 1eq.	0.5 eq	p-TsOH 42 mg / Xileno 0.7 mL	3

Después de analizar los resultados, pensamos que tal vez uno de los motivos por los que no se pudieron obtener los 5-aryl-2-oxopirroles (**6a-e**), sea la falta de grupos sustituyentes atractores de electrones en la posición 4 o grupos alquilos en la posición 5, ya que estos ayudan a estabilizar el anillo de pirrol. Los oxopirroles en su forma 3*H*-pirrol-2-ona **89a-c** son muy inestables debido a que se encuentran mayormente como su tautómero 5*H*-pirrol-2-ona **90a-c**, de acuerdo con la propuesta reportada por Egorova propone, un mecanismo sencillo en el que la amina primaria **85** ataca el grupo carbonilo de la cetona **86a-c** en presencia de xileno formando la enamina **87a-c** e imina **88a-c** intermediarias, para después promover la ciclación intramolecular (Esquema 26).

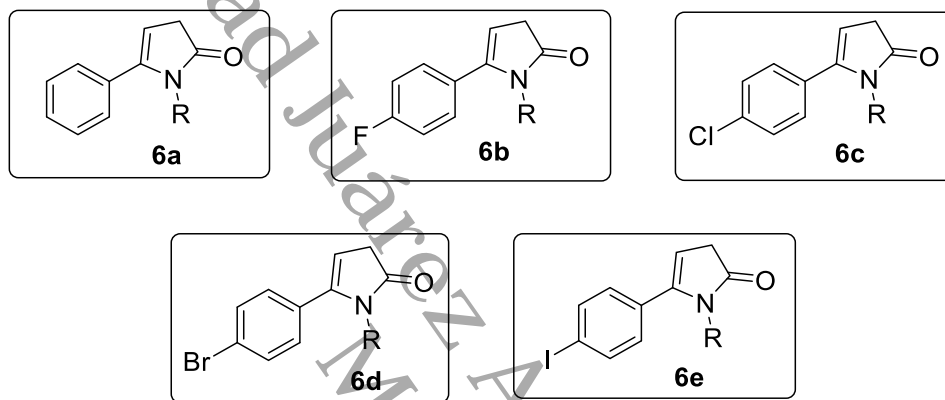
**Esquema 26.** Reacción de pirrol-2-onas por Egorova.

## 6 CONCLUSIÓN

- Se consiguió la preparación de cinco derivados de acetatos de enol (**3a-e**), a pesar de los tiempos largos de reacción se obtuvieron buenos rendimientos.
- Se prepararon cinco derivados de compuestos 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**), utilizando una práctica y eficaz reacción radical con secuencia radicalaria-iónica.
- Se comprobó que la reacción radical con secuencia radicalaria-iónica es aplicable en compuestos fenilvinílicos *para*-disustituidos, ya que en los compuestos sintetizados (**5a-d**) no afectaron el curso de la reacción radical-iónica obteniendo buenos rendimientos.
- Se confirmó la obtención de los compuestos 1,4-dicarbonílicos por espectroscopia RMN  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$ .
- No se pudieron obtener los compuestos de oxopirroles por síntesis de Paal-Knorr. Se piensa que para su preparación sería más favorable utilizar compuestos 1,4-dicarbonílicos con sustituyentes electro atractores en el carbono 3 de la cadena carbonada, ya que estos son capaces de promover la ciclación heterocíclica. También continuar con el uso de catalizadores ácidos.

## 6.1 Perspectivas

- Los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**5a-e**) son considerados como buenos intermediarios y pueden ser aplicables en diferentes reacciones para la formación de nuevos compuestos.
- Implementar la reacción de reacción de Paal-Knorr con los compuestos 1,4-dicarbonílicos y hacer el uso de malla molecular para la obtención de 1,3-dihidro-2*H*-pirrol-2-onas (**6a-e**).



- Otra perspectiva favorable sería convertir los 1,4-dicarbonílicos (**3a-e**) en ácidos por medio de hidrólisis ácida o convertir los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**3a-e**) en amidas por amonólisis para acelerar la formación del oxopirrol (**6a-e**).



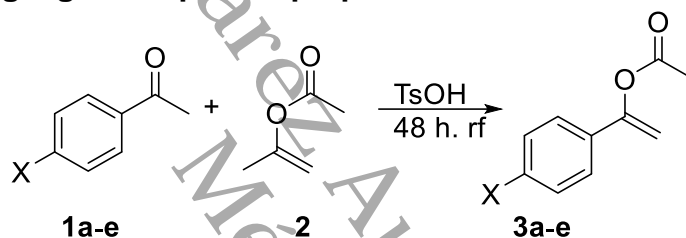
## 7 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 7.1 Técnica instrumental

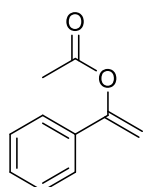
Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN, se utilizó la siguiente terminología: s, singulete; d, doblete; dd, doble de dobles; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete.

### 7.2 Síntesis de acetatos de enol

#### 7.2.1 Metodología general para la preparación de acetatos de enol (3a-e)



Los acetatos de enol se prepararon de acuerdo con el procedimiento reportado en la literatura.<sup>16,34</sup> A una mezcla de la acetofenona correspondiente (1 eq.) y acetato de 2-propenilo (50 eq.) se añadió ácido *p*-toluensulfónico (1.5 eq.). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 48 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente se añadió acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 veces), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. La mezcla en resultante se purificó por cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  (1:1 Hexano /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**Acetato 1-Fenilvinilo (3a).** Fue preparado siguiendo el método empleado para la obtención de acetatos de enol a partir de la acetofenona (1a).

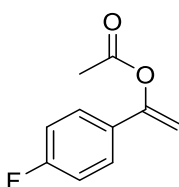
Purificación: Cromatografía flash en columna (gel sílice, 1:1 Hexano /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Producto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 65%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.47$  (d,  $J=1.9$  Hz, 1H, CH aromático),  $\delta = 7.46$  (d,  $J=1.3$  Hz, 1H, CH aromático),  $\delta = 7.31-7.36$  (m, 3H, CH aromático),  $\delta = 5.47-5.48$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 5.02-5.03$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 2.28$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con lo reportado en la literatura.<sup>35</sup>

**RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPTQ** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.2$  (COO),  $\delta = 155.9$  ( $\text{C}_q$   $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 132.9$  ( $\text{C}_q$ ),  $\delta = 129.4$  (2CH aromático),  $\delta = 129.0$  (1CH aromático),  $\delta = 128.3$  (2CH aromático),  $\delta = 102.6$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 21.0$  (CH<sub>3</sub>).



**Acetato de 1-(4-fluorofenil)vinilo (3b).** Fue preparado siguiendo el método empleado para la obtención de acetatos de enol partir de la *p*-fluoroacetofenona (**1b**).

**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 1:1 Hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

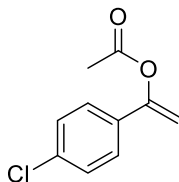
**Producto:** Aceite amarillo

**Rendimiento:** 74%.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.42-7.45$  (dd,  $J = 4.8-8.4$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 7.01-7.04$  (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 5.39-5.40$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 5.00-5.01$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 2.26$  (s, 3H,  $\text{COH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.9$  ( $\text{C}_q$  COO),  $\delta = 162.3$  y  $\delta = 163.9$  ( $\text{C}_q$ ),  $\delta = 152.1$  ( $\text{C}_q$   $\text{COCH}_2$ ),  $\delta = 130.6$  ( $\text{C}_q$ ),  $\delta = 126.9$  (2CH aromático),  $\delta = 115.6$  (2CH aromático),  $\delta = 102.0$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 20.9$  (CH<sub>3</sub>).

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con lo reportado en la literatura.<sup>36</sup>



**Acetato de 1-(4-Clorofenil)vinilo (3c).** Fue preparado siguiendo el método empleado para la obtención de acetatos de enol a partir de la *p*-cloroacetofenona (**1c**).

**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 1:1 Hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

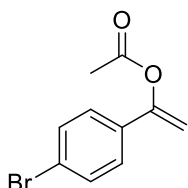
**Producto:** Aceite amarillo.

**Rendimiento:** 63%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91-7.92$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, CH aromático),  $\delta = 7.83-7.85$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, CH aromático),  $\delta = 5.97$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ),

$\delta = 5.57$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 2.79$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con lo reportado en la literatura.<sup>16</sup>

**RMN de <sup>13</sup>C** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 168.9$  (C<sub>q</sub> COO),  $\delta = 152.0$  (C<sub>q</sub> COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 134.9$  (C<sub>q</sub>),  $\delta = 132.9$  (C<sub>q</sub>),  $\delta = 128.7$  (2CH aromático),  $\delta = 126.2$  (2CH aromático),  $\delta = 102.6$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 20.9$  (CH<sub>3</sub>).



**Acetato de 1-(4-bromofenil)vinilo (3d).** Fue preparado siguiendo el método empleado para la obtención de acetatos de enol a partir de la *p*-bromoacetofenona (1d).

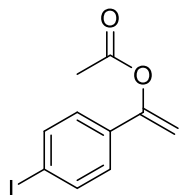
**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 1:1 Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Producto:** Aceite amarillo.

**Rendimiento:** 90%

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39$ -7.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 7.24$ -7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 5.39$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 4.98$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 2.19$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.<sup>37</sup>

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 168.9$  (C<sub>q</sub> COO),  $\delta = 152.0$  (C<sub>q</sub> COOCH<sub>2</sub>),  $\delta = 133.3$  (C<sub>q</sub>),  $\delta = 131.7$  (2CH aromático),  $\delta = 126.5$  (2CH aromático),  $\delta = 123.0$  (C<sub>q</sub>),  $\delta = 102.8$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 20.9$  (CH<sub>3</sub>).



**Acetato de 1-(4-yodofenil)vinilo (3e).** Fue preparado siguiendo el método empleado para la preparación de acetatos de enol a partir de la *p*-yodoacetofenona (1e).

**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / hexano).

**Producto:** Aceite amarillo.

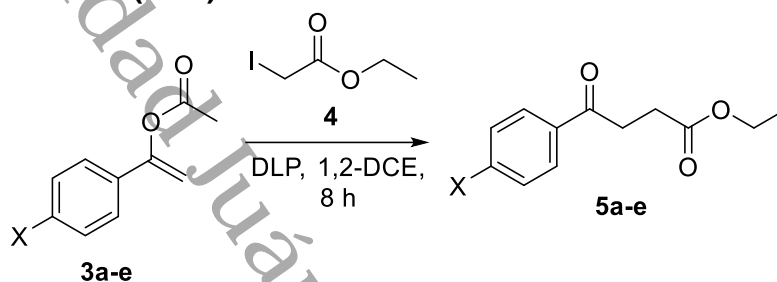
**Rendimiento:** 82%

**RMN de <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.67$ -7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 7.18$ -7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, aromático),  $\delta = 5.46$ -5.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 5.04$ -5.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>),  $\delta = 2.26$  (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

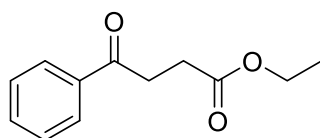
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.9$  ( $\text{C}_q \text{COO}$ ),  $\delta = 152.2$  ( $\text{C}_q \text{COCH}_2$ ),  $\delta = 137.7$  (CH aromático),  $\delta = 134.0$  ( $\text{C}_q$ ),  $\delta = 126.6$  (CH aromático),  $\delta = 102.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $\delta = 94.8$  ( $\text{C}_q$ ),  $\delta = 20.9$  ( $\text{CH}_3$ ).

### 7.3 Síntesis de 1,4-dicarbonílicos

#### 7.3.1 Metodología general para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos (5a-e)



Una solución de 2-yodoacetato de etilo (4) (2 eq.) y del acetato de enol correspondiente (1 eq.) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó a reflujo bajo atmosfera de nitrógeno durante 15 min. Posteriormente, se adiciono 0.3% mol de peróxido de lauroílo (DLP) cada 1.5 horas hasta el consumo total de la materia prima el cual fue monitoreado por CCF. El disolvente fue evaporado a presión reducida, enseguida al crudo de reacción se le adiciono acetonitrilo, la fase orgánica se lavó con hexano (2 x 40 mL) y el disolvente se concentró al vacío. El residuo obtenido se purifico por cromatografía en columna flash (gel de sílice y una capa de alúmina neutra en la parte superior de la columna).



**4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (5a).** Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método general, partiendo del derivado del acetato de vinilo (3a) y el yodoacetato de etilo (4).

**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 9:1 Hexano / AcOEt).

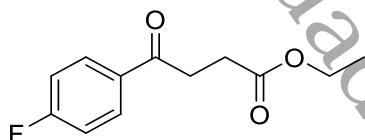
**Producto:** Aceite amarillo.

**Rendimiento:** 52%.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.92$  (d,  $J=1.2$  Hz, 1H, aromático),  $\delta = 7.90-7.91$  (d,  $J=1.8$  Hz, 1H, aromático),  $\delta = 7.48-7.51$  (t,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH, aromático),  $\delta = 7.38-7.40$  (t,  $J=7.8$  Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta = 4.07-4.11$  (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta = 3.23-3.25$  (t,  $J=6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta = 2.67-2.70$  (t,  $J=6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta = 1.18-1.20$  (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 197.0$  (C<sub>q</sub> CO),  $\delta = 172.9$  (C<sub>q</sub> COOEt),  $\delta = 139.8$  (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta = 135.1$  (CH aromático),  $\delta = 129.6$  (CH aromático),  $\delta = 129.1$  (CH aromático),  $\delta = 60.9$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 33.5$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 28.4$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 14.3$  (CH<sub>3</sub>). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.<sup>38</sup>



**4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (5b).** Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método general, partiendo del derivado del acetato de vinilo **3b** y el yodoacetato de etilo (**4**).

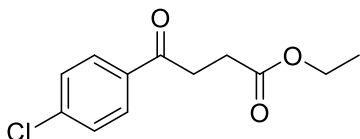
Purificación: Cromatografía flash en columna (gel sílice, 9:1 Hexano / AcOEt).

Producto: Líquido verdoso.

Rendimiento: 72%.

**RMN de <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.52-8.54$  (dd,  $J= 5.4; 8.4$ Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta = 7.63-7.67$  (t,  $J=8.4$  Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta = 4.66-4.69$  (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta = 3.78-3.80$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta = 3.26-3.28$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta = 1.77-1.79$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C DEPTQ** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 197.0$  (C<sub>q</sub> CO),  $\delta = 173.3$  (C<sub>q</sub> COOEt),  $\delta = 165.5-167.2$  (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta = 133.6$  (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta = 131.2$  (CH aromático),  $\delta = 116.1$  (CH aromático),  $\delta = 61.2$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 33.8$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 28.8$  (CH<sub>2</sub>),  $\delta = 14.7$  (CH<sub>3</sub>).



**4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (5c).** Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método general, partiendo del derivado del acetato de vinilo (**3c**) y el yodoacetato de etilo (**4**).

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel sílice, 9:1 Hexano / AcOEt).

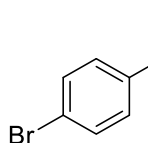
Producto: Sólido amarillo. p.f. = 56-58.

Rendimiento: 62%.

**RMN de <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.43-8.45$  (d,  $J= 8.6$ Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta = 7.95-7.97$  (d,  $J=8.6$ Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta = 4.66-4.70$  (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 3.78-3.80 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 3.26-3.28 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 1.77-1.78 (t,  $J$  = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 196.9 (C<sub>q</sub> CO),  $\delta$  = 172.7 (C<sub>q</sub> COOEt),  $\delta$  = 139.6 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 135.0 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 129.4 (CH aromático),  $\delta$  = 128.9 (CH aromático),  $\delta$  = 60.7 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 33.4 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 28.2 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 14.2 (CH<sub>3</sub>). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.<sup>39</sup>



**4-(4-Bromofenil)-4-oxobutanoato de etilo (5d).** Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método general, partiendo del derivado del acetato de vinilo **3d** y el yodoacetato de etilo (**4**).

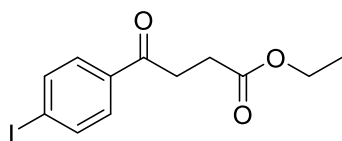
**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 9:1 Hexano / AcOEt).

**Producto:** sólido amarillo. p.f. = 58

**Rendimiento:** 60%

**RMN de <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.35-8.38 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta$  = 8.12-8.14 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta$  = 4.66-4.70 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  = 3.77-3.80 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 3.26-3.28 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 1.77-1.80 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197.3 (C<sub>q</sub> CO),  $\delta$  = 172.9 (C<sub>q</sub> COOEt),  $\delta$  = 135.5 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 132.1 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 129.7 (CH aromático),  $\delta$  = 128.5 (CH aromático),  $\delta$  = 60.9 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 33.5 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 28.4 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>).



**4-(4-yodofenil)-4-oxobutanoato de etilo (5e).** Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método general, partiendo del derivado del acetato de vinilo (**3e**) y el yodoacetato de etilo (**4**).

**Purificación:** Cromatografía flash en columna (gel sílice, 9:1 Hexano / AcOEt).

**Producto:** sólido amarillo. p.f. = 64.

**Rendimiento:** 47%

**RMN de <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.83-7.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, CH aromático),  $\delta$  = 7.68-7.70 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, CH, aromático),  $\delta$  = 4.14-4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  = 3.24-3.26 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 2.74-2.76 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 1.25-1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197.4 (C<sub>q</sub> CO),  $\delta$  = 172.7 (C<sub>q</sub> COOEt),  $\delta$  = 137.9 (CH aromático),  $\delta$  = 135.9 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 129.4 (CH aromático),  $\delta$  = 101.1 (C<sub>q</sub> aromático),  $\delta$  = 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  = 33.2 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 28.2 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  = 14.1 (CH<sub>3</sub>).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Alizadeh, A.; Saberi, V.; Mokhtari, J. *Helvetica Chimica Acta* **2013**, 96 (10), 1991–1996.
2. Dayam, R.; Al-Mawsawi, L. Q.; Neamati, N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (22), 6155–6159.
3. Wiedhopf, R. M.; Trumbull, E. R.; Cole, J. R. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1973**, 62 (7), 1206–1207.
4. Durán, N.; Justo, G. Z.; Ferreira, C. V.; Melo, P. S.; Cordi, L.; Martins, D. *Biotechnology and Applied Biochemistry* **2007**, 48 (3), 127–133.
5. Sueyoshi, K.; Yamada, M.; Yamano, A.; Ozaki, K.; Sumimoto, S.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Teruya, T. *Journal of Natural Products* **2018**, 81 (4), 1103–1107.
6. a) Bordner, J.; Rapoport, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1965**, 30 (11), 3824–3828. b) Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Organic Letters* **2015**, 17 (14), 3596–3599.
7. a) Nickraftar, M.; Hajivar, N. N.; Aboonajmi, J.; Fereidooni, E. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, 42 (4), 2899–2908. b) Baltazzi, E.; Krimen, L. I. *Chemical Reviews* **1963**, 63 (5), 511–556.
8. Egorova, A. Y.; Timofeeva, Z. Y. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2004**, 40 (10), 1243–1261.
9. R. Alan, J.; P. Bean, G. Hydroxy- and Aminopyrroles and Related Compounds. In *Organic Chemistry: A Series of Monographs*; Elsevier, 1977; Vol. 34, pp 379–424.
10. a) Tzankova, D.; Vladimirova, S.; Peikova, L.; Georgieva, M. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*. **2018**, 53 (3), 451–464. b) Warren, S. G.; Wyatt, P. *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2nd ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, **2008**, 185-192.
11. a) Feringa, B. L. s. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **2010**, 106 (9), 469–488. b) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, 41 (11), 2057–2068.
12. Huang, D.; Yan, M.; Zhao, W.; Shen, Q. *Synthetic Communications* **2005**, 35 (5), 745–750.



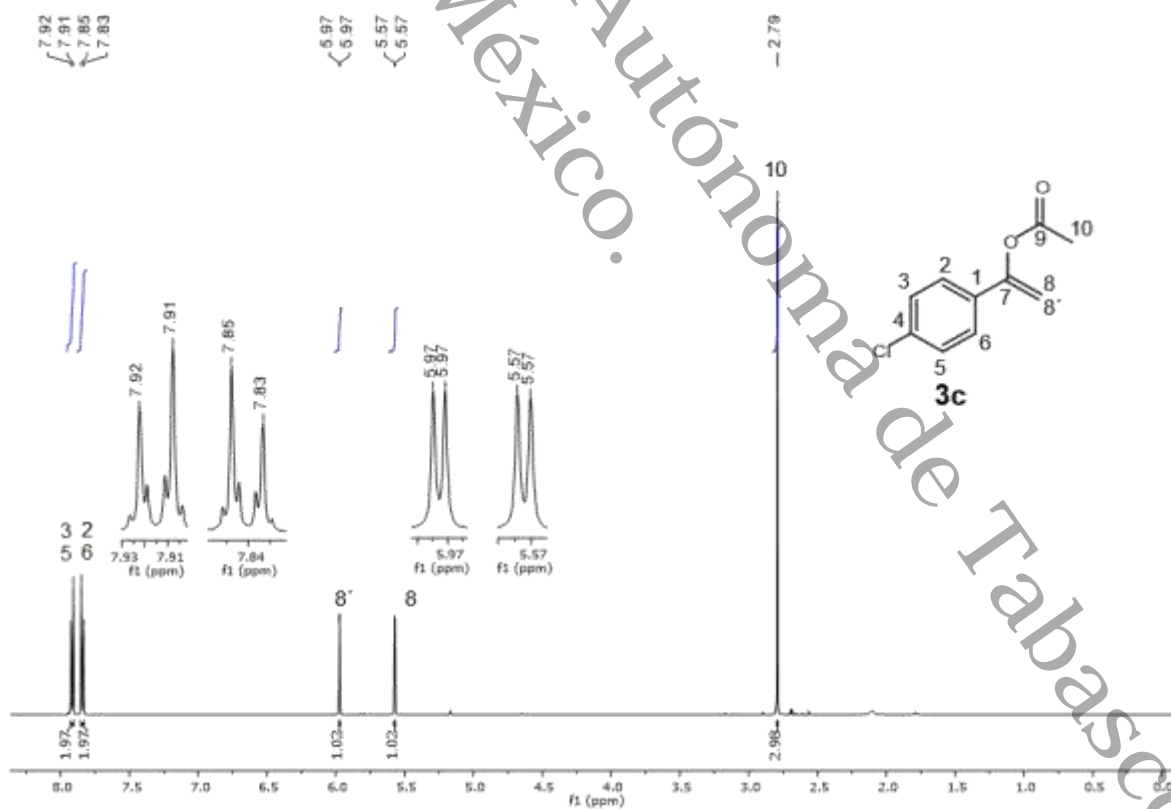
13. a) Xue, S.; Liu, Y.-K.; Li, L.-Z.; Guo, Q.-X. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (20), 8245–8247. b) Xue, S.; Li, L.-Z.; Liu, Y.-K.; Guo, Q.-X. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (1), 215–218.
14. a) Parida, B. B.; Das, P. P.; Niocel, M.; Cha, J. K. *Organic Letters* **2013**, *15* (7), 1780–1783. b) Esumi, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Organic Letters* **2016**, *18* (21), 5704–5707.
15. Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35* (17), 2763–2766.
16. Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, *71* (15), 2234–2240.
17. Song, H.-J.; Lim, C. J.; Lee, S.; Kim, S. *Chemical Communications* **2006**, *0* (27), 2893–2895.
18. Maras, A.; Altay, A.; Ballini, R. *Synthetic Communications* **2008**, *38* (2), 212–216.
19. a) Kürti, L.; Czakó, B. **2005**, p.328. b) Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., **2005**, p. 79–87.
20. Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (24), 6924–6931.
21. Ghorbani-Vaghei, R.; Davood Azarifar; Daliran, S.; Oveisi, A. R. *RSC Advances* **2016**, *6* (35), 29182–29189.
22. a) Danks, T. N. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (20), 3957–3960. b) Surya Prakash Rao, H.; Jothilingam, S. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (37), 6595–6597.
23. Tsolomiti, G.; Tsolomitis, A. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (51), 9353–9355.
24. Metten, B.; Kostermans, M.; Van Baelen, G.; Smet, M.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **2006**, *62* (25), 6018–6028.
25. Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; del Pozo, C.; Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *Organic Letters* **2007**, *9* (21), 4251–4253.
26. Cosner, C. C.; Markiewicz, J. T.; Bourbon, P.; Mariani, C. J.; Wiest, O.; Rujoi, M.; Rosenbaum, A. I.; Huang, A. Y.; Maxfield, F. R.; Helquist, P. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *2* (20), 6494–6498.
27. Aginagalde, M.; Bello, T.; Masdeu, C.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (21), 7435–7438.
28. Brace, N. O.; *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31* (9), 2879–2885.

29. Hinz, W. H.; Patel, S. U.; Karatza, M. H. *Tetrahedron* **1986**, *42* (14), 3753–3758.
30. Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (24), 6924–6931.
31. Metten, B., *Synthese van 5-aryloxopyrrolderivaten en exploratie ter vorming van potentiële NNRTI's, fluoroforen en op APTRA gebaseerde Ca<sup>2+</sup>-indicatoren*. Katholieke Universiteit Leuven, Belgica, 2005.
32. López Gueméz, A. del R. *Síntesis y Exploración de la Reactividad del Grupo Amino del 1-(p-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol*. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Cunduacán, Tabasco, 2014.
33. Egorova, A. Y.; Sedavkina, V. A.; Timofeeva, Z. Y. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2001**, *37* (6), 4.
34. Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *2003* (4), 634–641.
35. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (16), 2945–2948.
36. Geibel, I.; Dierks, A.; Müller, T.; Christoffers, J. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (30), 7245–7254.
37. Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (22), 10347–10352.
38. Starodubtseva, E. V.; Turova, O. V.; Vinogradov, M. G.; Gorshkova, L. S.; Ferapontov, V. A.; Struchkova, M. I. *Tetrahedron* **2008**, *64* (51), 11713–11717.
39. Fujimura, T.; Aoki, S.; Nakamura, E. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (8), 289–2821.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

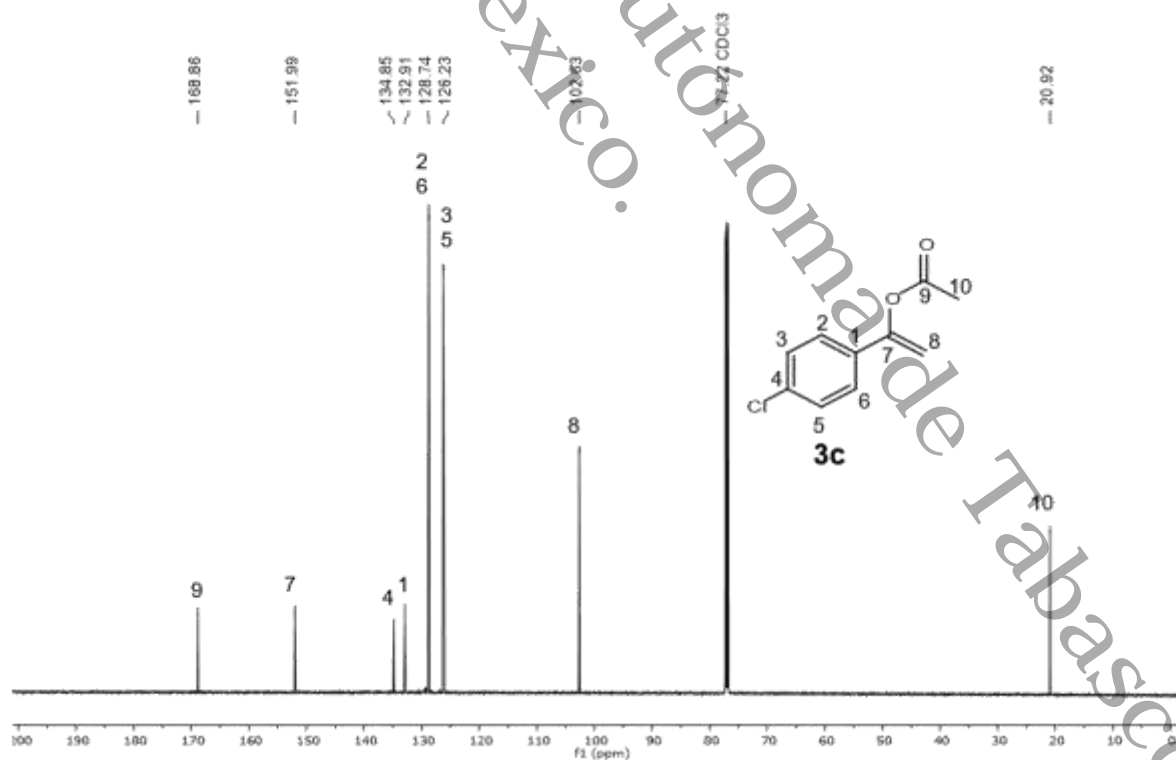
# ANEXOS

Al analizar el Espectro 13 de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**3c**) se puede observar que en  $\delta = 2.79$  ppm aparece una señal de singulete que integra a los 3H del grupo metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ) unido al carboxilo; en  $\delta = 5.57$  ppm se observa una señal de doblete ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) que integra a un protón geminal 1H del vinilo C8 ( $\text{COCH}_2$ ) avanzando con la lectura en  $\delta = 5.97$  ppm aparece otra señal de doblete ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) esta señal integra al otro protón geminal  $1\text{H}'$  del vinilo C8' ( $\text{COCH}_2$ ); siguiendo con el desplazamiento en  $\delta = 7.83$ - $7.85$  ppm se puede apreciar la señal de doblete ( $J_{orto} = 8.8$  Hz) este integra para 2H en posición *orto* del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromáticos); mientras que, en  $\delta = 7.91$ - $7.92$  ppm se aprecia otra señal de doblete más desprotegido debido a la electronegatividad del átomo de cloro ( $J_{meta} = 8.8$  Hz), que integra para los  $2\text{H}_{meta}$  que corresponden a los metinos C3 y C5 (2 CH aromáticos), estos pares de dobletes presentan acoplamiento y se encuentran desplazados en campos bajos. En la Tabla 2 se describen con más detalle las señales del compuesto (**3c**).



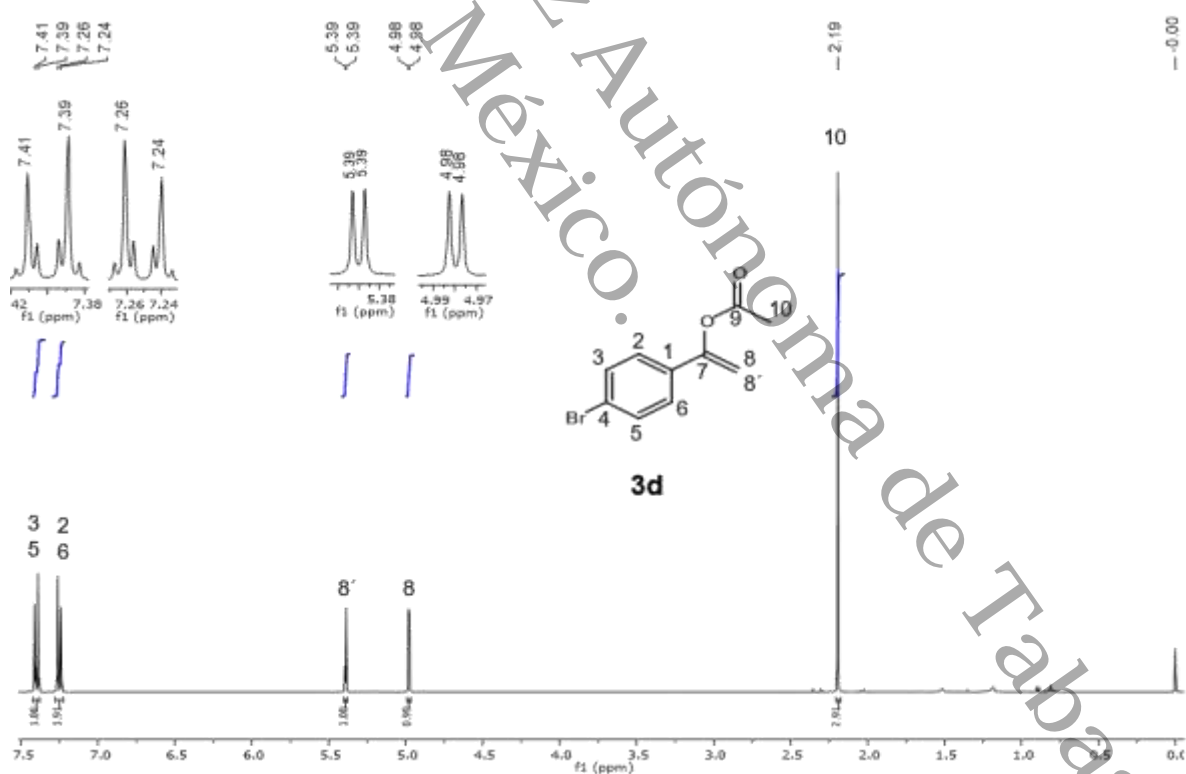
Espectro 13. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .de (**3c**).

En la Tabla 2 se describen las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (**3c**); en  $\delta = 20.9$  ppm hay una señal asignada para el metilo  $\text{C}_{10}$  ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 102.8$  ppm se ubica una señal asignada para el alqueno  $\text{C}_8$  ( $\text{CH}_2$ ); la señal ubicada en  $\delta = 126.2$  ppm aplica para dos carbonos del anillo aromático  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$  ( $\text{CH}$  aromático); en  $\delta = 128.7$  ppm se asigna una señal para dos carbonos del anillo aromático  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_6$  ( $\text{CH}$  aromático); en  $\delta = 132.9$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso del anillo de benceno  $\text{C}_1$  ( $\text{C}_q$ ); se observa en  $\delta = 134.9$  ppm una señal pequeña que aplica al carbono ipso del anillo de benceno unido al átomo de cloro  $\text{C}_4$ , esta señal se de carbono ipso ( $\text{C}_q$ ) se encuentra desprotegido por la electronegatividad del átomo de cloro por lo que se encuentra desplazado a campos bajos; en  $\delta = 152.0$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de alqueno  $\text{C}_7$  ( $\text{COCH}_2$ ). Para finalizar se observa en  $\delta = 168.9$  una señal ubicada en campos bajos que aplica al carbonilo  $\text{C}_9$  ( $\text{COO}$ ). La representación de las señales se muestra en el Espectro 14 de RMN de  $^{13}\text{C}$ , cabe mencionar que no se describieron las señales encontradas de residuo de 4-Cl-acetofenona.



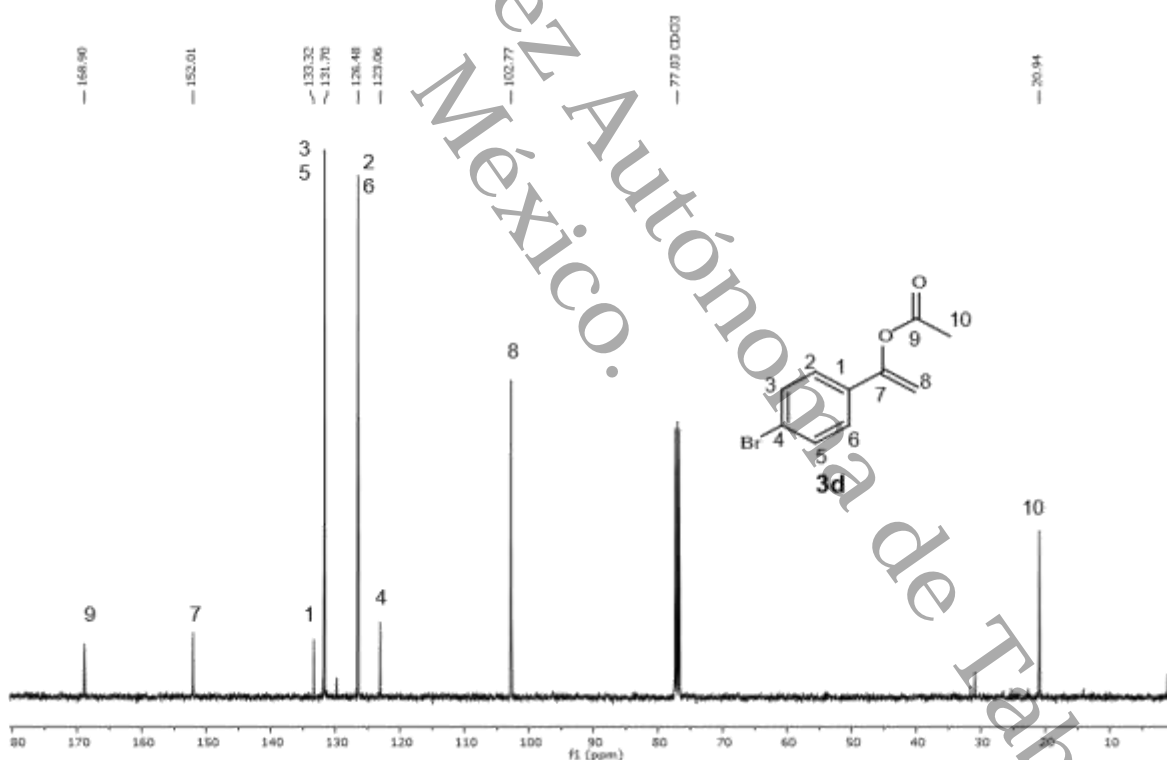
Espectro 14. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**3c**).

Analizando el Espectro 15 de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**3d**) se puede observar en la región  $\delta = 2.19$  ppm (campos altos) una señal de singulete que integra para 3H del grupo metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 4.98$  ppm se observa una señal de doblete ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) que integra para 1H del vinilo C8 ( $\text{COCH}_2$ ); también aparece otra señal de doblete en  $\delta = 5.39$  ppm ( $J_{gem} = 2.4$  Hz) con esta señal integra al otro 1H' del vinilo C8' ( $\text{COCH}_2$ ), ambos dobletes para C8 y C8' presentan protones con diferentes ambientes químicos; por la región de  $\delta = 7.24$ -7.26 ppm se aprecia un doblete ( $J_{orto} = 8.6$  Hz) que integra para la metinos en posición *orto* 2H del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromáticos) por último existe en  $\delta = 7.41$ -7.39 ppm otra señal de doblete más desprotegido ( $J_{meta} = 8.6$  Hz), que integra para protones de metinos en *meta* C3 y C5 (2 CH aromáticos) debido a la electronegatividad del átomo de bromo; los pares de dobletes de C2, C6 y C3, C5 presentan acoplamiento. En la Tabla 2 se muestra con más detalle el análisis de las señales descritas.



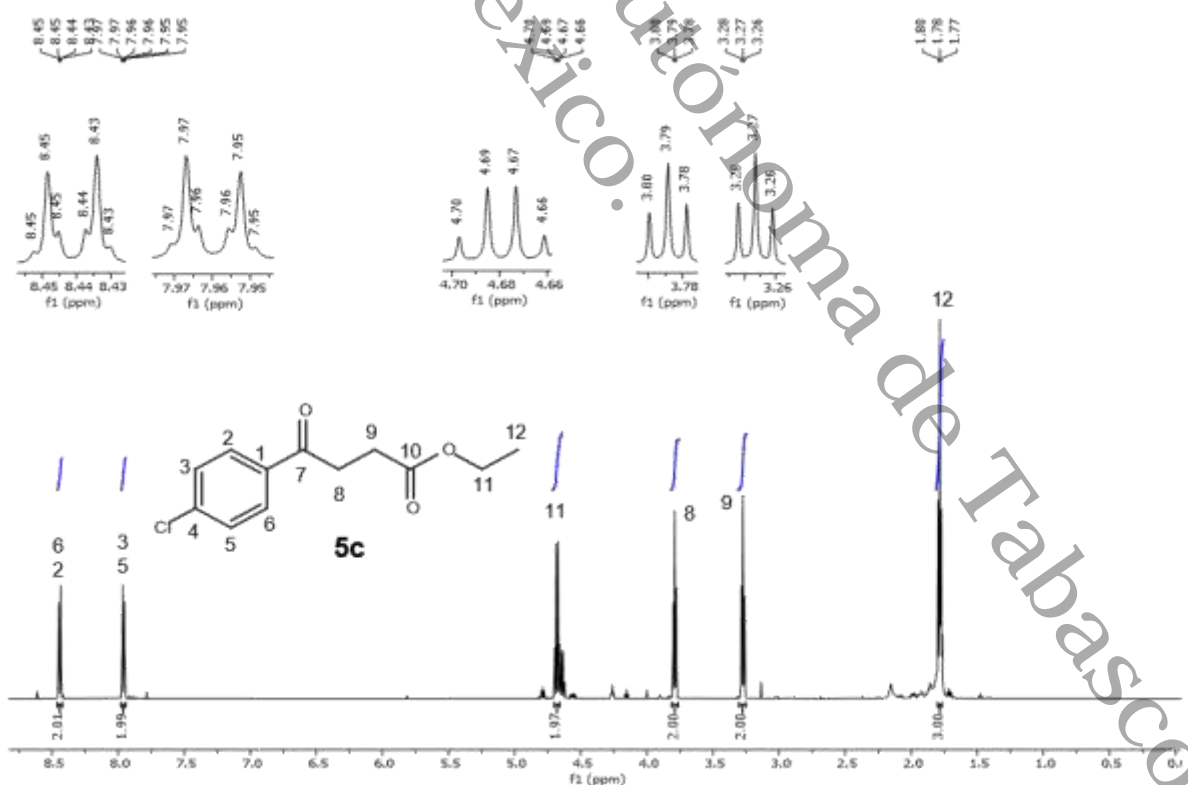
Espectro 15. RMN de  $^1\text{H}$  400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**3d**).

En la Tabla 2 se describen las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (**3d**); en  $\delta = 20.9$  ppm hay una señal asignada para el metilo C10 ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 102.7$  ppm se ubica una señal asignada para el alqueno C8 ( $\text{CH}_2$ ); se observa en  $\delta = 123.0$  ppm una señal que aplica al carbono ipso del anillo de benceno unido al átomo de bromo C4; la señal ubicada en  $\delta = 126.7$  ppm se ubica una señal desprotegida, asignada para dos carbonos del anillo aromático C2, C6 (2 CH aromático); mientras que, la señal ubicada en  $\delta = 131.7$  ppm aplica para otros dos carbonos más desprotegidos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático), estos carbonos se encuentran unidos al bromo; en  $\delta = 133.3$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso del anillo de benceno C1 ( $\text{C}_q$ ); en  $\delta = 152.0$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de alqueno C7 ( $\text{COCH}_2$ ). Para finalizar se observa en  $\delta = 168.9$  una señal ubicada en campos bajos que aplica al carbonilo C9 ( $\text{COO}$ ).



**Espectro 16.** RMN de  $^{13}\text{C}$  100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**3d**).

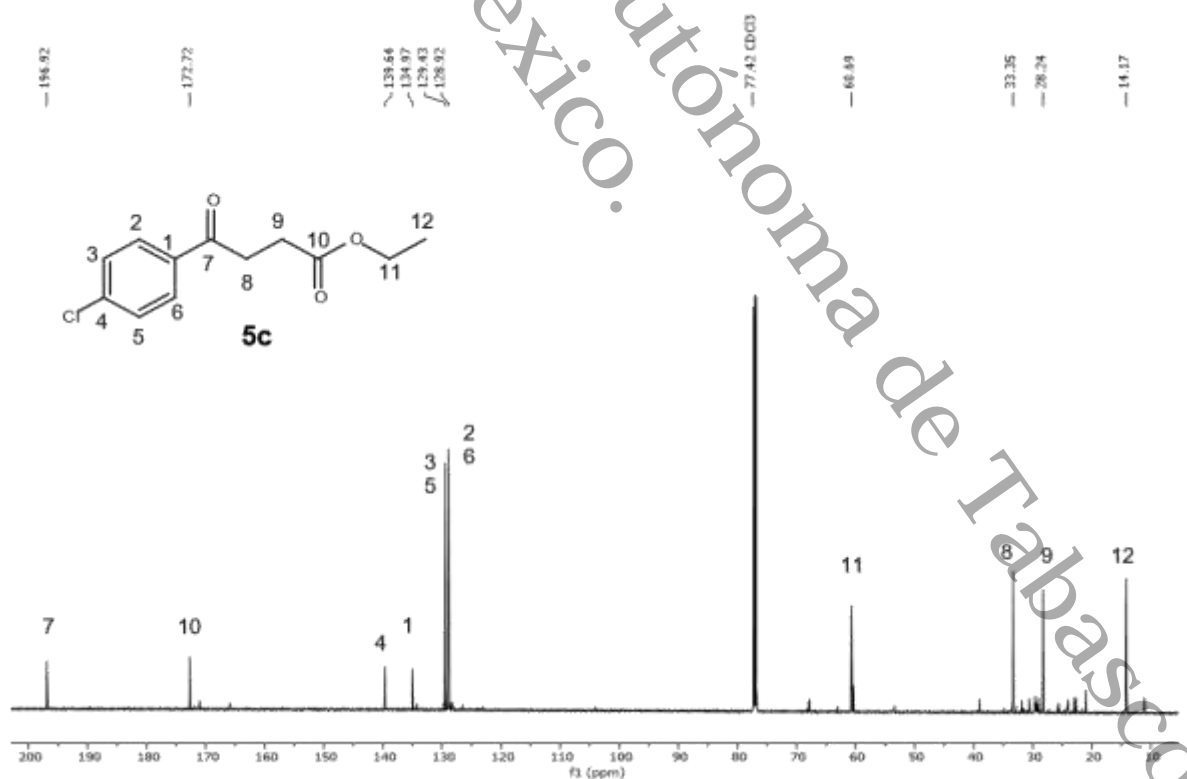
Analizando el compuesto (**5c**) de RMN de  $^1\text{H}$  del Espectro 17 se observa en  $\delta = 1.77$ - $1.80$  ppm una señal de triplete ( $J = 7.1$  Hz) que integra tres protones 3H del metilo C12; en  $\delta = 3.26$ - $3.28$  ppm se ubica una señal ( $-\text{CH}_2$ ) representada por un triplete ( $J = 6.6$  Hz) esta corresponde a dos protones de metileno C9; en  $\delta = 3.78$ - $3.80$  ppm se observa la señal acoplada representada por un triplete ( $J = 6.6$  Hz), integra para dos protones 2H adyacentes del metileno ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) C8; también se aprecia en  $\delta = 4.66$ - $4.70$  ppm una señal de cuatriplete ( $J = 7.2$  Hz) para los 2H de C11 la representación del cuatriplete se debe a que el  $\text{CH}_2$  tiene tres protones vecinos (los H del C12); siguiendo el desplazamiento en  $\delta = 7.95$ - $7.97$  ppm se aprecia un doblete ( $J_{\text{meta}} = 8.6$  Hz) que corresponde a dos protones aromáticos (2 CH) en posición *meta* C3 y C5, para este doblete se puede apreciar el desplazamiento a campos un poco más bajos debido a la electronegatividad del átomo de cloro. Para finalizar en  $\delta = 8.43$ - $8.45$  ppm una hay una señal doblete ( $J_{\text{orto}} = 8.6$  Hz) que integra dos hidrógenos *orto* 2H del benceno disustituido C2 y C6. En la Tabla 4 se describen con más detalle las señales del compuesto (**5c**).



Espectro 17. RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5c**).

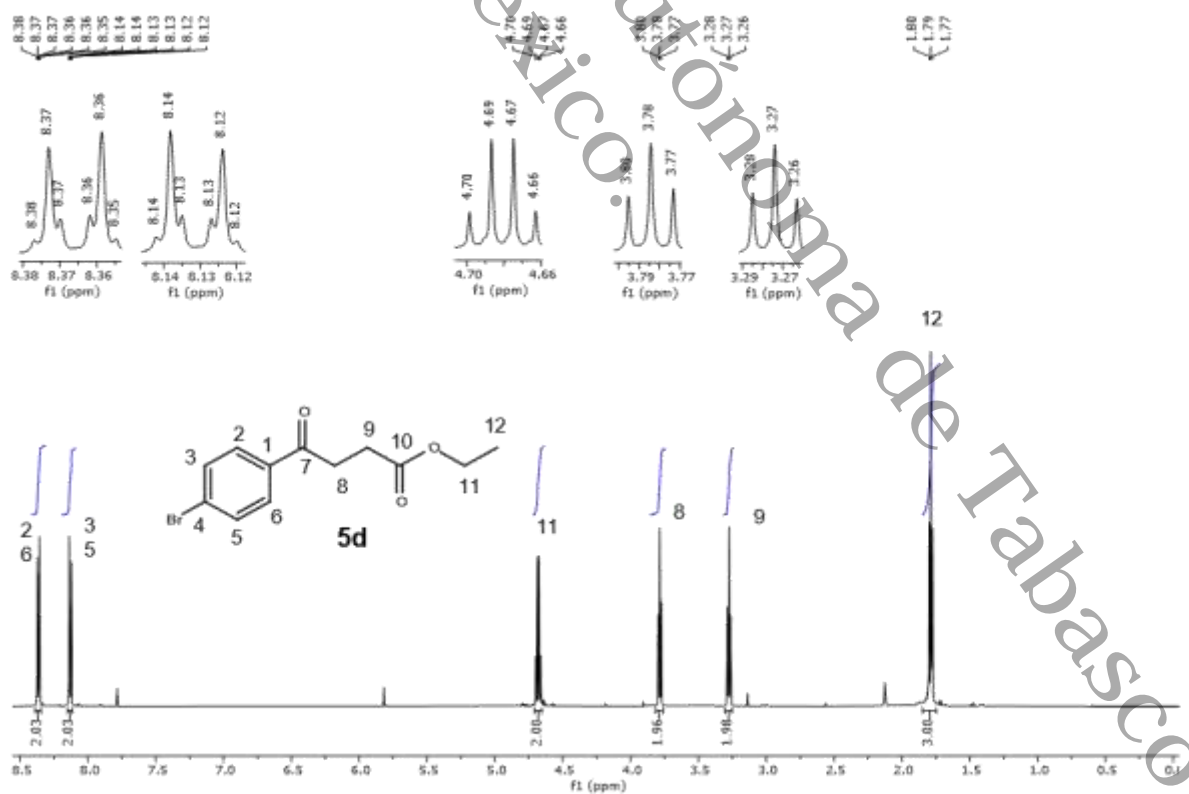


En la Tabla 4 también se presentan los resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto (**5c**) donde el desplazamiento en  $\delta = 14.2$  ppm hay una señal asignada para carbono C12 para el metilo ( $\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 28.2$  ppm se ubica una señal para el carbono C9 ( $\text{CH}_2$ ); la señal en  $\delta = 33.4$  ppm para el carbono vecino C8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); en  $\delta = 60.7$  ppm se observa una señal para el carbono del etilo C11 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); la señal ubicada en  $\delta = 128.9$  ppm aplica para dos carbonos metinos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático); en  $\delta = 129.4$  ppm se ubica una señal asignada para dos carbonos metinos del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromático); en  $\delta = 135.0$  ppm hay una señal asignada para un carbono ipso del anillo de benceno C1 (Cq); en  $\delta = 139.6$  ppm hay una señal que aplica al carbono ipso del anillo de benceno C4 unido al átomo de cloro, esta señal se de carbono ipso (Cq) se encuentra desplazada a campos menos bajos esto se debe por la electronegatividad del átomo de cloro; se observa en  $\delta = 172.7$  ppm una señal que aplica al carbonilo C10 del etilo (COO) y en  $\delta = 196.2$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de carbonilo C7 (CO). La representación de las señales es mostrada en el Espectro 18 de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



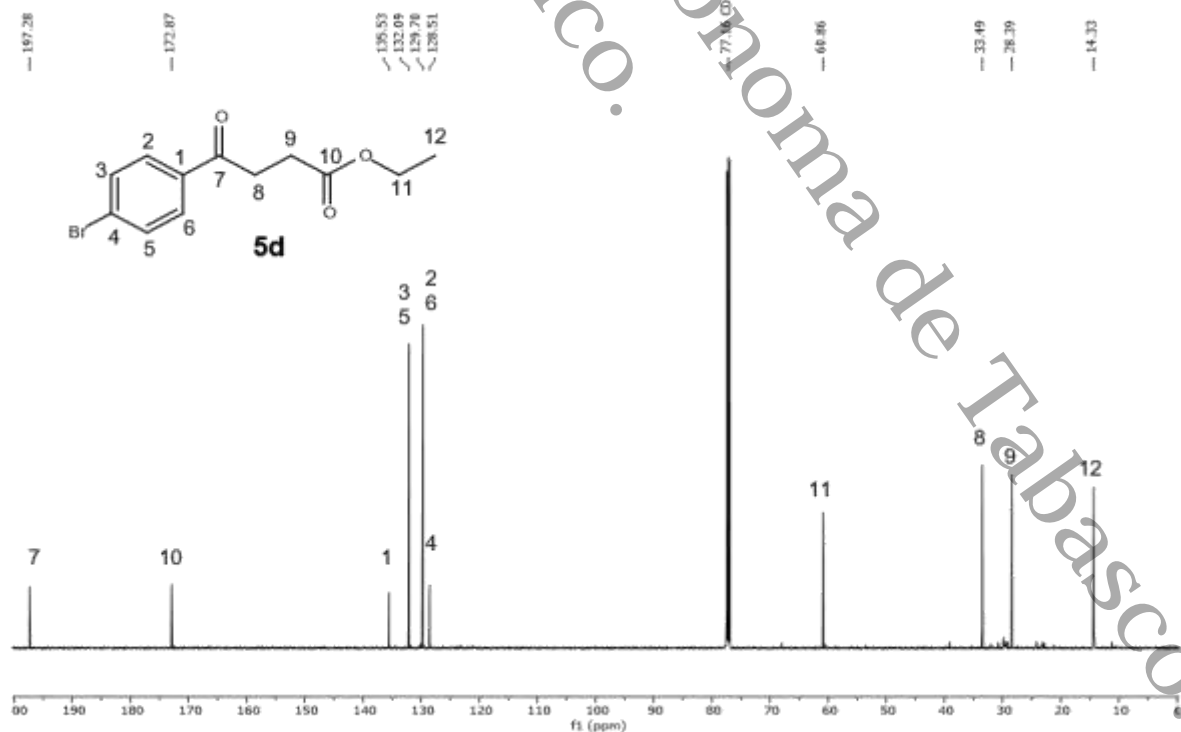
Espectro 18. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5c**).

De acuerdo con la Tabla 4 en la sección de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto (**5d**) se observa en  $\delta = 1.77\text{-}1.80$  ppm una señal de triplete ( $J = 7.1$  Hz) que integra a los tres protones 3H del metilo C12; en  $\delta = 3.26\text{-}3.28$  ppm se observa una señal triplete ( $J = 6.6$  Hz) este integra para 2H de metileno ( $-\text{CH}_2$ ) que corresponde al C9; de igual manera se observa en  $\delta = 3.77\text{-}3.80$  ppm la señal de triplete ( $J = 6.6$  Hz) desplazada de metileno vecinal ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) este integra para los 2H del metileno C8; en  $\delta = 4.66\text{-}4.70$  ppm una señal de cuatriplete ( $J = 7.2$  Hz) para los 2H de metileno C11 el hecho que aparezca como cuatriplete se debe a que el ( $-\text{CH}_2-$ ) tiene tres protones vecinos que corresponden al C12; también en  $\delta = 8.12\text{-}8.14$  ppm se puede apreciar una señal de doblete ( $J = 8.6$  Hz) que integra para los metinos con 2H en *meta* del anillo aromático C3 y C5 para esta señal se puede observar cómo el átomo de bromo va desprotegiendo los hidrógenos desplazándolos cada vez más a campos bajos, por último en  $\delta = 8.35\text{-}8.38$  ppm se puede observar un doblete ( $J = 8.6$  Hz) más desplazado a campos bajos, este doblete integra para 2H *orto* de los metinos aromáticos (2 CH) que corresponden a C2 y C6.



**Espectro 19.** RMN de  $^1\text{H}$  600 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5d**).

En el Espectro 20 se presentan los resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto (**5d**); donde el desplazamiento asignado para la señal de carbono C12 del metilo ( $\text{CH}_3$ ) se encuentra en  $\delta = 14.3$  ppm; en la región de  $\delta = 28.4$  ppm se ubica una señal asignada para el carbono C9 ( $\text{CH}_2$ ); la señal en  $\delta = 33.5$  ppm pertenece al carbono vecino C8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); posteriormente en  $\delta = 60.9$  ppm se observa una señal de C11 para el carbono del etilo ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); en  $\delta = 128.5$  ppm se puede apreciar la señal que aplica al carbono ipso del anillo de benceno C4 enlazado con el átomo de bromo, en el que se aprecia que esta desplazado en zonas menos desprotegidas debido a que el átomo de bromo es menos electronegativo; en  $\delta = 129.7$  ppm se ubica una señal asignada para dos carbonos metinos del anillo aromático C2 y C6 (2 CH aromático); siguiendo con el análisis se presencia una señal en  $\delta = 132.1$  ppm aplica para los carbonos metinos del anillo aromático C3 y C5 (2 CH aromático); se puede observar en  $\delta = 135.5$  ppm una señal que corresponde al carbono ipso del anillo de benceno C1 ( $\text{C}_q$ ); también se observa la señal en  $\delta = 172.9$  ppm que aplica para carbonilo C10 del etilo ( $\text{COO}$ ), para finalizar el análisis en  $\delta = 197.3$  ppm se asigna la señal de un carbono ipso de carbonilo C7 ( $\text{CO}$ ).



Espectro 20. RMN de  $^{13}\text{C}$  150 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (**5d**).