



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIADA POR COBRE A  
PARTIR DE O-ACETILOXIMAS”**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. WILFRIDO ELIOT ALMARAZ ORTIZ**

**DR. RUBÉN OMAR TORRES OCHOA  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

**“SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIADA POR  
COBRE A PARTIR DE O-ACETILOXIMAS”**

**T E S I S  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q. WILFRIDO ELIOT ALMARAZ ORTIZ**



Ciudad de México, agosto de 2022

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 7-C del **Instituto de Química** de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la **asesoría** del **Dr. Rubén Omar Torres Ochoa**. Se agradece el apoyo económico de la beca de maestría (CVU 1099675) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la realización de este proyecto, así como el financiamiento a través de los proyectos PAPIIT (IA202621) y CONACYT (319783).

Se agradece a cada uno los integrantes del jurado, integrado por el **M. en C. José Manuel Méndez Stivalet**, **Dr. Andrés Aguilar Granda**, **Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro**, **Dr. Marcos Hernández Rodríguez** y **Dr. Ricardo Corona Sánchez**, por mejorar tremendamente esta tesis después de su minuciosa revisión.

También se agradece el apoyo técnico provisto por **Rubén Toscano**, **Simón Hernández**, **Diego Otero**, **Javier Pérez**, **Carmen García**, **Ángeles Peña**, **Elizabeth Huerta**, **Celia Bustos**, **Isabel Chávez**, **Rubén Gaviño**, **Beatriz Quiroz**, **Virginia Gómez** y **Adriana Romo** (IQ-UNAM).

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en el **Simposio Interno** del Instituto de Química, en el año **2021**.



"I guess it comes down to a simple choice, really, get busy living or get busy dying."

- Andy Dufresne

## **Agradecimientos**

Primeramente, agradezco a **Omar**, mi tutor y amigo, por tener la confianza de recibirme como su primer alumno de maestría, por exigirme día con día a dar el máximo esfuerzo posible tanto en el laboratorio como en cualquier situación que compartiéramos, por estar siempre atento a cualquier necesidad que tuviera, por escuchar y considerar todas y cada una de mis propuestas a pesar de lo descabelladas que pudieran ser, y por toda la paciencia con la que me enseñaste de química y de la vida. Sin tu guía no sería el Químico en el que me he convertido.

A mis padres, **Laura y Wilfrido**, por ser la luz que me enseña el camino cuando me siento perdido. Gracias por acompañarme y apoyarme en cada uno de los pasos de mi vida, porque sin ustedes no sería posible nada de lo que he conseguido. Es una bendición tenerlos como los pilares sobre los que he construido la persona que soy. Todo lo que hago es para ustedes.

A **Diego y Rodrigo**, mis hermanos, porque cuando la vida se pone gris, ustedes son quienes le ponen color. Gracias por todo el amor y las risas. Son quienes más quiero en el mundo.

A **Minis**, porque desde que tengo uso de razón, si me llego a sentir solo, sin inspiración o sin esperanza, basta que pases por mi mente para saber que todo va a salir bien. Te amo.

A mis amigos, **Claudio Meillon, Daniela Velázquez, Emiliano “El Cóndor” Gutiérrez, Ethan Solís, Julio Gallardo, Leonardo Coello, Óscar Sandoval y Valentina Escobar** por acompañarme en toda la travesía universitaria (y el arco de la maestría), porque nada es épico si no están tus amigos ahí para verlo. Gracias por ser mi segunda familia y por tanto exceso. Cuando entré a la universidad nunca imaginé hacer amigos como ustedes...

A mis colegas, compañeros y amigos del Instituto de Química, **Aldahir Ramos, Arturo Mejía, Agustín Salgado, Denisse Torres, Diego Díaz, Diego Espejel** (lab partner has no end), **Gustavo Pretelin, Luis Vázquez, Óscar Casadiego, Patricia Hernández, y Rose Chávez** por todos los momentos, y especialmente a **Velvett Domínguez** por toda la paciencia, el apoyo, la compañía y el cariño.

A **Adrián Vázquez**, porque gracias a tu filosofía me convertí en un *romántico de la ciencia*.

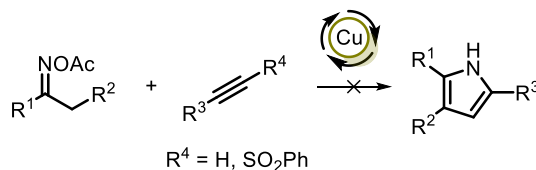
A la UNAM, la Facultad de Química y al Instituto de Química por formarme como profesionalista, por darme una educación integral y por ser mi hogar.

También se agradece profundamente a la **Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas**, así como a los profesores que impartieron los cursos que tome en el primer año de este Programa.

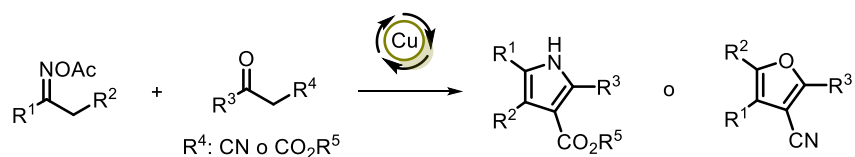
## Resumen: Síntesis de heterociclos mediada por cobre a partir de *O*-acetiloximas

La química que se realiza hoy en día con las *O*-acetiloximas se encuentra a la vanguardia al ser actualizada y mejorada constantemente, en gran medida por las nuevas formas de activación de estos materiales de partida con catalizadores metálicos benignos, abundantes y estables. Esto ha sido aprovechado en el desarrollo de transformaciones sintéticas desafiantes, incluyendo reacciones de tipo tándem o cascada quienes, en muchas ocasiones, conducen a compuestos heterocíclicos de importancia en Química Farmacéutica. En este trabajo se presentan, en forma de dos capítulos, los resultados obtenidos durante el estudio de la síntesis de pirroles catalizada por cobre a partir de *O*-acetiloximas mediante un proceso tándem.

**Capítulo I:** Aquí se exponen los esfuerzos realizados en el desarrollo de una nueva síntesis de pirroles sustituidos a partir de *O*-acetiloximas y alquinos en presencia de cobre por medio de una  $\alpha$ -alquilación. La evaluación exhaustiva de las condiciones de reacción no condujo a los heterociclos objetivo, mostrando que tanto alquinos terminales como alquinos deficientes electrónicamente no son buenos sustratos para la reacción. Asimismo, la evaluación de un sistema catalítico dual integrado por el combo cobre/hierro, tampoco trae consigo la generación del producto deseado. Sin embargo, en este último estudio se observó una reactividad no descrita de las *O*-acetiloximas con sistemas 1,3-dicarbonílicos cuyo resultado es la formación de pirroles, aparentemente a través de una nueva ruta mecanística.



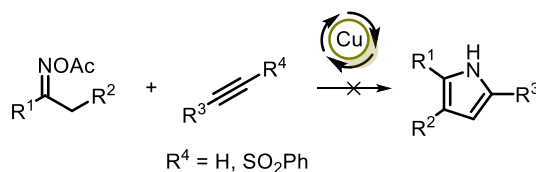
**Capítulo II:** Con base en los resultados del primer capítulo, aquí se presenta el desarrollo de una novedosa síntesis de pirroles sustituidos a partir de *O*-acetiloximas y  $\beta$ -cetoésteres catalizada por cobre. En este apartado se describe la optimización, alcanzando un 56% de rendimiento, así como el alcance de la metodología, obteniéndose 17 pirroles de diversa naturaleza. Adicionalmente, se presenta una propuesta mecanística para la transformación, basada en experimentos control y en la identificación de subproductos, que sugiere una ruta radicalaria. Finalmente, se presenta una nueva síntesis de furanos sustituidos a partir de *O*-acetiloximas y benzoilacetonitrilo.



## Abstract: Copper mediated synthesis of heterocycles from *O*-acetyloximes

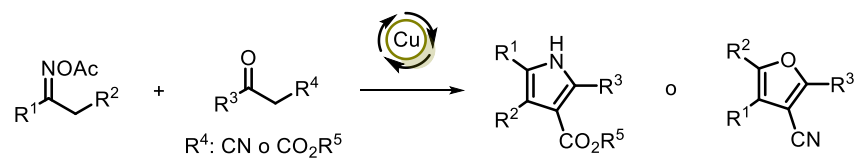
Modern *O*-acetyloxime's chemistry is being developed constantly, mostly because of the new activation pathways from benign, abundant and stable metal catalysts. This has been exploited through the development of defiant synthetic methodologies, including cascade and tandem reactions, which, most of the time lead to heterocyclic compounds with importance for Medicinal Chemistry. Herein it is presented, in two chapters, the results obtained during the study of the tandem copper catalyzed pyrrole synthesis from *O*-acetyloximes.

**Chapter I:** Here are discussed the efforts towards a novel copper catalyzed pyrrole synthesis from *O*-acetyloximes and alkynes through an  $\alpha$ -alkynylation. The exhaustive evaluation of reaction conditions did not lead to the desired heterocycles, showing that neither terminal alkynes nor electron deficient alkynes are good reaction substrates. Furthermore, the evaluation of a copper/iron dual catalytic system does not afford the desired product as well. Although, in this last study, it was found a novel reactivity for *O*-acetyloximes and 1,3-dicarbonyl compounds which result is the synthesis of pyrroles, presumably through a new mechanistic pathway.



**Chapter II:** Based on the results from the first chapter, here is presented the development of a novel copper catalyzed substituted pyrrole synthesis from *O*-acetyloximes and  $\beta$ -ketoesters. In this section, the optimization is described, reaching a 56% yield, as well as the scope of the methodology, obtaining 17 diverse pyrroles. Additionally, a mechanistic pathway is

presented, based on control experiments and the identification of the reaction subproducts, which suggest a radical pathway. Finally, a novel synthesis of substituted furans from *O*-acetyloximes and benzoylacetonitrile is presented.



# Índice

Capítulo 1. $\alpha$ -Alquilación de <i>O</i> -aciloximas en la síntesis de pirroles polisustituidos catalizada por cobre .....	12
1.1 Antecedentes.....	12
1.1.1 <i>O</i> -Aciloximas .....	12
1.1.2 Radical iminilo provenientes de <i>O</i> -aciloximas.....	14
1.1.3 Síntesis de pirroles a partir de <i>O</i> -aciloximas mediante un proceso intramolecular .....	16
1.1.4 Síntesis de pirroles a partir de <i>O</i> -aciloximas mediante un proceso intermolecular .....	17
1.1.5 Acoplamiento de <i>O</i> -aciloximas con alquinos terminales mediante funcionalización remota de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H .....	19
1.2 Hipótesis .....	23
1.3 Objetivos.....	25
1.3.1 Objetivo general .....	25
1.3.2 Objetivos particulares .....	25
1.4 Resultados y análisis.....	26
1.4.1 Síntesis del 2,5-difenilpirrol 55: $\alpha$ -Alquilación de la <i>O</i> -acetiloxima de la acetofenona catalizada por cobre.....	26
1.4.2 Adición de la <i>O</i> -acetiloxima de la acetofenona a la alquil sulfona 67 catalizada por cobre.....	30
1.4.3 Uso de un sistema dual Cu/Fe en la síntesis del pirrol 73 .....	32
1.4.4 Exploración y optimización de la síntesis del pirrol 76.....	34
1.5 Conclusiones.....	37
Capítulo 2. Síntesis de pirroles a partir de <i>O</i> -acetiloximas y $\beta$ -cetoésteres .....	38
2.1 Antecedentes.....	38
2.1.1 Uso de <i>O</i> -aciloximas y compuestos con metilenos activos en la síntesis de heterociclos catalizada por cobre.....	38
2.1.2 Síntesis de N-heterociclos de 5 miembros a partir de <i>O</i> -aciloximas y compuestos con metilenos activos .....	45
2.2 Hipótesis .....	47
2.3 Objetivos.....	48
2.3.1 Objetivo general .....	48
2.3.2 Objetivos particulares .....	48



2.4 Resultados y análisis.....	49
2.4.1 Optimización .....	49
2.4.2 Síntesis de <i>O</i> -acetiloximas .....	60
2.4.3 Síntesis de pirroles mediante el método desarrollado .....	63
2.4.4 Sustratos no exitosos en la síntesis de pirroles .....	67
2.4.5 Estudios mecanísticos de la síntesis de pirroles .....	69
2.4.6 Síntesis de furanos a partir de <i>O</i> -acetiloximas .....	74
2.5 Conclusiones.....	77
Capítulo 3. Sección Experimental y Anexos .....	79
3.1 Información General.....	79
3.2 Metodología Experimental .....	80
3.2.1 Metodología general para los ensayos dirigidos a la síntesis del 2,5-difenilpirrol .....	80
3.2.2 Síntesis del compuesto 65 a partir de la isatina <sup>18, 17</sup> .....	81
3.2.3 Síntesis de la alquínilsulfona 67 <sup>19</sup> .....	82
3.2.4 Síntesis de la alquénilsulfona 69 .....	83
3.2.5 Sistema dual para la síntesis del pirrol 73 .....	84
3.2.6 Sistema dual para la síntesis del pirrol 76 .....	85
3.2.7 Metodología general de la optimización de la síntesis del pirrol 80 .....	85
3.2.8 Síntesis de <i>O</i> -acetiloximas .....	86
3.2.9 Procedimiento general para la síntesis de pirroles.....	96
3.2.10 Síntesis del pirrol 80 a gran escala .....	101
3.2.11 Síntesis de los furanos 203 y 204 .....	101
3.2.12 Síntesis del furano 204 a gran escala.....	102
3.3 Difracción de rayos X.....	103
3.3.1 Información cristalográfica del pirrol 80.....	103
3.3.2 Información cristalográfica del furano 203 .....	105
3.4 Espectros de RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C .....	106

## Abreviaturas

acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de etilo
ATR	Reflexión total atenuada
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
Equiv	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
GEA	Grupo electroattractor
h	Hora
HAT	Transferencia de átomo de hidrógeno
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Megahertz
min	Minuto
NR	No hubo reacción
p. f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SET	Transferencia monoeléctrica
S <sub>H</sub> i	Transferencia de H
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
ν	Longitud de onda

# Capítulo 1. $\alpha$ -Alquilación de *O*-aciloximas en la síntesis de pirroles polisustituidos catalizada por cobre

## 1.1 Antecedentes

### 1.1.1 *O*-Aciloximas

Las oximas **1** son un tipo de imina, generadas por la reacción de aldehídos o cetonas con hidroxilamina. Su química se remonta al siglo XIX, y es bien conocida por la clásica transposición de Beckmann<sup>1</sup> y la reacción de Semmler-Wolff<sup>2,3</sup> (Figura 1.1A y 1.1B). La utilidad que poseen en síntesis orgánica es notable, permitiendo el desarrollo de una miríada de aplicaciones industriales, siendo una de las más importantes la obtención de la caprolactama, precursora del Nylon 6.<sup>4</sup>

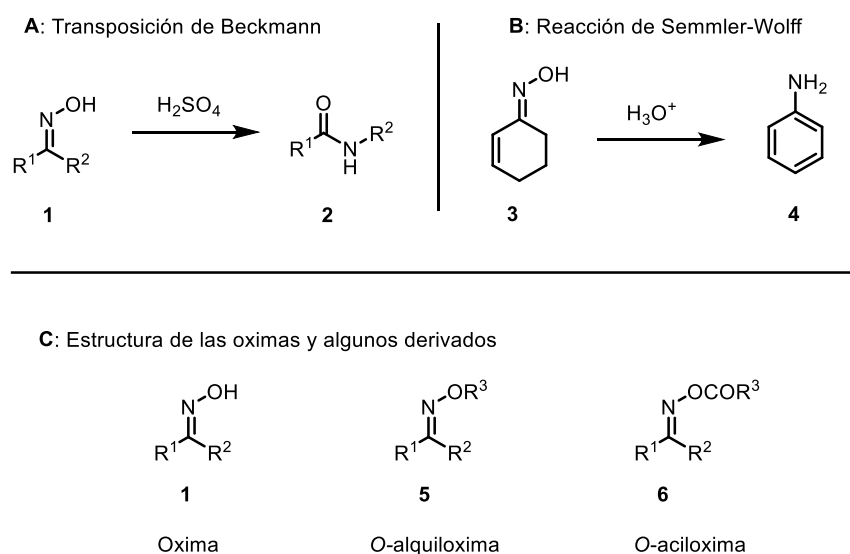


Figura 1.1 Oximas y sus reacciones clásicas

<sup>1</sup> E. Beckmann *et al.*, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 988.

<sup>2</sup> L. Wolff *et al.*, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, 322, 351.

<sup>3</sup> W. Semmler *et al.*, *Fr.W. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1892**, 25, 3352.

<sup>4</sup> C. Carraher, *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 51.

Debido a lo anterior, el estudio de este tipo de sustratos se ha acelerado rápidamente en las últimas décadas.<sup>5</sup> La reactividad de las oximas puede ser extendida aún más si estas son derivatizadas, por ejemplo, en *O*-alquinoximas **5** u *O*-aciloximas **6** (**Figura 1.1C**).

Las *O*-aciloximas se caracterizan por tener un enlace N-O mucho más reactivo que el de una oxima simple, teniendo una energía promedio de aproximadamente 57 kcal/mol comparado con un enlace N-O típico que es de 150 kcal/mol. Esta peculiaridad las hace susceptibles, por ejemplo, a inserciones por metales de transición como Pd, Rh, Ru, Cu, etc., o a ser fácilmente reducidas por ciertos agentes (Fe, Cu, Ni, etc.). Dicha característica ha convertido a estos derivados de oximas en bloques de construcción versátiles en muchas transformaciones, especialmente aquellas empleadas en la construcción de heterociclos que contienen nitrógeno.<sup>6</sup>

Generalmente, en las reacciones de *O*-aciloximas catalizadas por metales de transición, no es necesario añadir un oxidante externo, debido a que el enlace N-O fue diseñado ingeniosamente como un grupo director oxidante, y permite destacadamente la activación C-H y acoplamientos oxidativos. Otra ventaja de este tipo de sustratos es que no se necesita un estereoisómero en específico, tanto la *O*-aciloxima *E* y la *Z* pueden participar de manera indistinta en la reacción.<sup>6</sup>

Se han propuesto dos pasos de iniciación en las reacciones de *O*-aciloximas **6** promovidas por metales de transición (**Figura 1.2**): el primero, donde existe una reducción de 1 electrón del enlace N-O  $\sigma$  (también conocida como transferencia mono electrónica o SET, por sus siglas en inglés) mediada por el metal, lo cual conduce a un radical iminilo **7** altamente

---

<sup>5</sup> H. Liu *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 710.

<sup>6</sup> G. Deng *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1519.

reactivo; la segunda, donde un metal con valencia baja realiza una inserción (adición oxidativa) sobre el mismo enlace, dando lugar a un complejo iminilo-metálico **8**.<sup>4</sup>

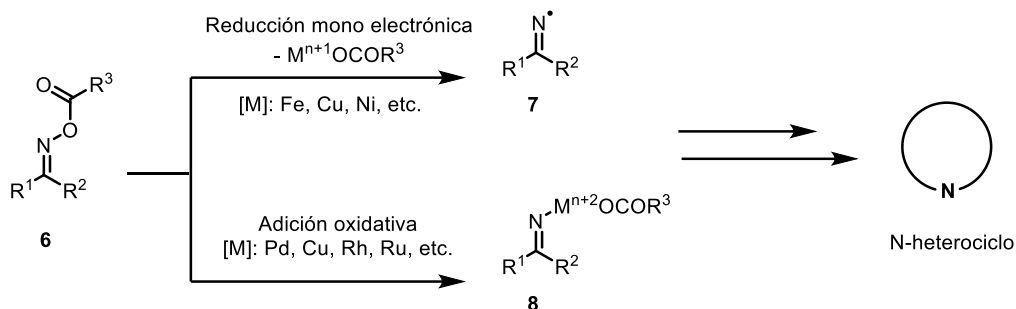
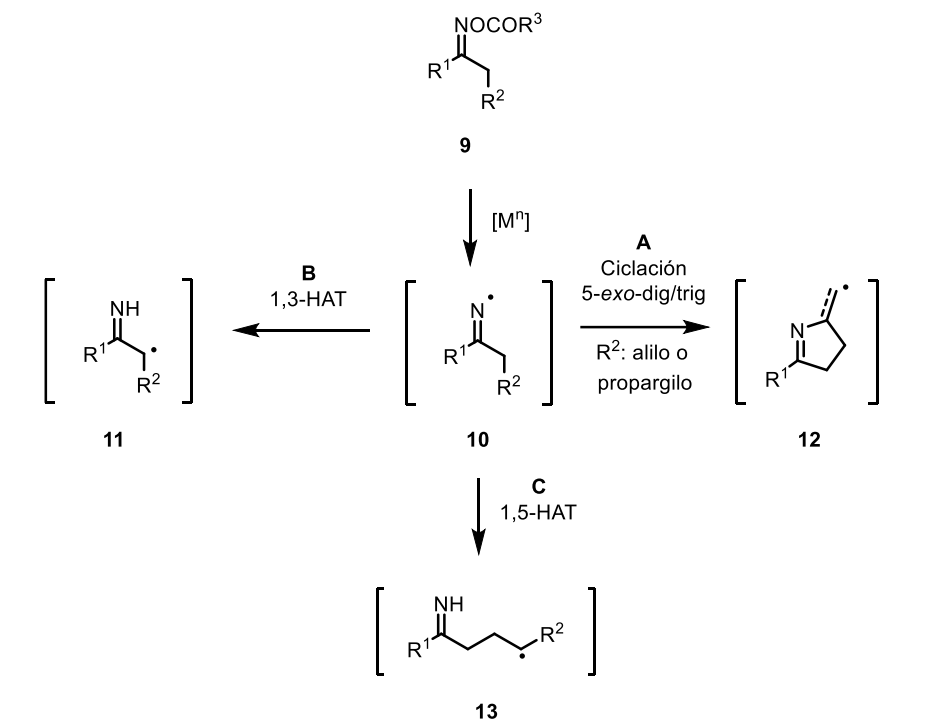


Figura 1.2 Intermediarios reactivos en la síntesis de N-heterociclos a partir de O-aciloximas

### 1.1.2 Radical iminilo provenientes de O-aciloximas

Los radicales iminilo **10** son especies electrofílicas altamente reactivas que pueden participar en un gran número de transformaciones. Si bien en muchos de estos procesos la especie radicalaria centrada en nitrógeno es el átomo principal de la reacción, en otros no menos importantes, este intermediario se puede transformar en uno distinto centrado en carbono a través de 3 diferentes caminos: el primero mediante la adición intramolecular hacia un alqueno o alquino **12** (**Figura 1.3A**); el segundo por medio de una transferencia de átomo de hidrógeno 1,3 (1,3-HAT) para formar el radical  $\alpha$ -iminilo **11** (**Figura 1.3B**); y el tercero a través de un proceso 1,5-HAT dando **13** (**Figura 1.3C**). Para el caso de la especie **11**, esta también puede provenir a partir de un mecanismo alternativo donde existe una doble reducción SET de la O-aciloxima, produciendo un complejo **14** que tautomeriza al intermediario enamino-M<sup>n+2</sup> **15** (**Figura 1.3D**). Al final, ocurre la escisión del enlace N-Cu trayendo consigo la regeneración de la especie M<sup>n+1</sup> y el radical **11**.



D: Generación del radical 10 mediante una doble SET

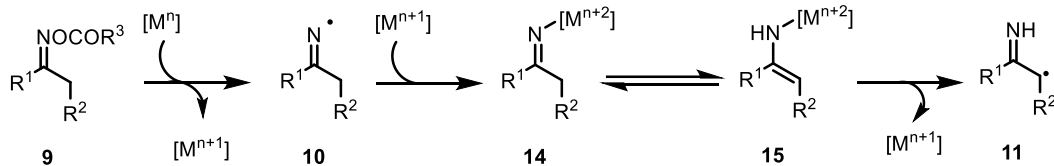


Figura 1.3 Radicales centrados en carbono provenientes del radical iminilo

La utilización en síntesis del radical iminilo es ampliamente conocida<sup>7</sup>, y cuando estos intermediarios poseen un metileno en la posición  $\alpha$ , tienen la posibilidad de proveer formalmente un fragmento de vinil amina (C=C-N), el cual es de suma utilidad en el ensamblaje de compuestos heterocíclicos.<sup>8</sup>

<sup>7</sup> L. Guo *et al.*, *Synthesis*, **2021**, 23, 4375.

<sup>8</sup> G. Deng *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1519.

### 1.1.3 Síntesis de pirroles a partir de *O*-aciloximas mediante un proceso intramolecular

Dentro de la serie de heterociclos que pueden ser preparados a partir de *O*-aciloximas se encuentran los pirroles. Un trabajo seminal en este sentido fue el de la reacción de Narasaka-Heck, dado a conocer en 1999. En esta transformación, la oxima  $\gamma,\delta$ -insaturada **16** reacciona con el catalizador de paladio para dar lugar a una especie nucleofílica de iminilo **17** mediante una adición oxidativa. Posteriormente, se presenta una inserción migratoria del alqueno al enlace Pd-N (5-*exo*-imino-paladación). Finalmente, ocurre una  $\beta$ -eliminación en la especie de organopaladio **19**, seguida de una isomerización para dar lugar al pirrol **20** (Figura 1.4).<sup>9</sup> Si bien este protocolo fue pionero, presenta como desventaja la utilización de un metal costoso como el paladio.

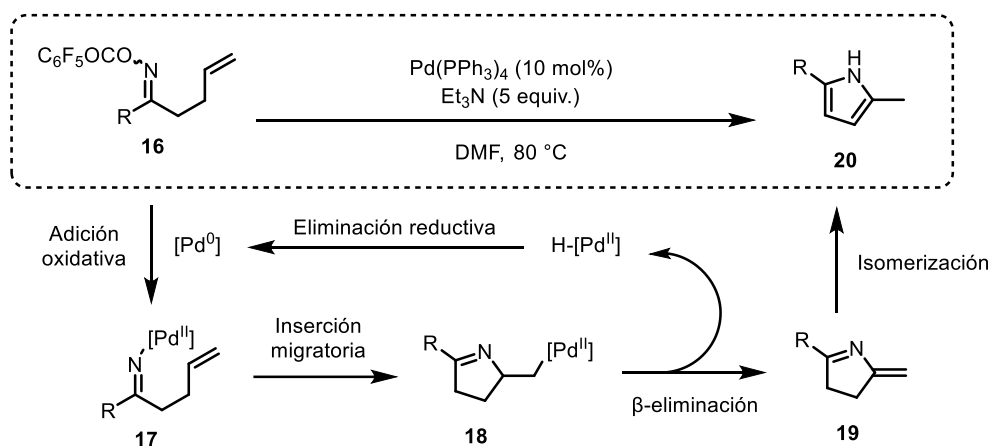


Figura 1.4 Reacción de Narasaka-Heck

Existen también ejemplos más recientes de preparación de pirroles donde se realizan ciclaciones tipo Heck empleando alternativas más económicas con cobre. Este tipo de procesos involucran una ruta mecanística distinta a la reacción de Narasaka-Heck, siendo el intermediario clave un radical iminilo. Por ejemplo, Guan *et al.* describieron en 2014 una

<sup>9</sup> K. Narasaka *et al.*, *Chem. Lett.*, **1999**, 28, 45.

ciclación 5-*endo*-trig de *O*-aciloximas **21** catalizada por cobre. En este protocolo primero se efectúa la escisión del enlace N-O por parte del catalizador para generar el radical iminilo **22** y una especie de Cu(II). Posteriormente, se presenta una ciclación anti-Baldwin intramolecular 5-*endo*-trig del radical hacia el alqueno, proporcionando **23**. Después ocurre una oxidación mono electrónica del radical por la especie de Cu(II) para formar el intermediario 2-fenil-3*H*-pirrol **24** y regenerar la especie de Cu(I). Por último, la tautomerización da como resultado el correspondiente 2-fenilpirrol **25** (Figura 1.5).<sup>10</sup>

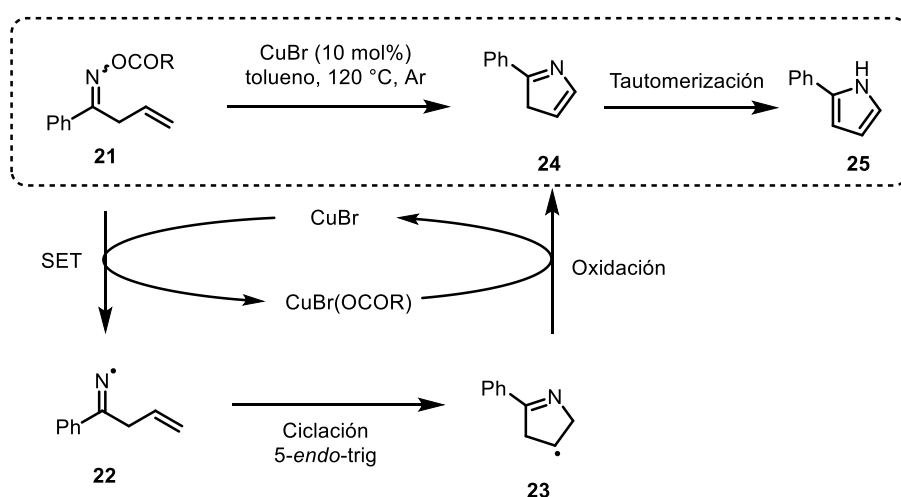


Figura 1.5 Ciclación 5-*endo*-trig catalizada por Cu a partir de *O*-aciloximas

#### 1.1.4 Síntesis de pirroles a partir de *O*-aciloximas mediante un proceso intermolecular

Selander *et al.* describieron una metodología de dos componentes a partir de *O*-acetiloximas **26** y sililenol éteres **27** catalizada por hierro. En este protocolo el radical **10** se genera mediante la reducción del enlace N-O por parte de una especie de hierro (II). Enseguida, ocurre un proceso 1,3-HAT lo cual conduce al radical  $\alpha$ -iminilo **11**. Este intermediario realiza una adición sobre **27**, y a continuación, la nueva especie **28** es oxidada, lo que facilita la

<sup>10</sup> H. Guan *et al.*, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 7437.



remoción del grupo protector de silicio. Finalmente, la condensación e isomerización de la cetoimina **29** produce el pirrol deseado **30** (**Figura 1.6**).<sup>11</sup>

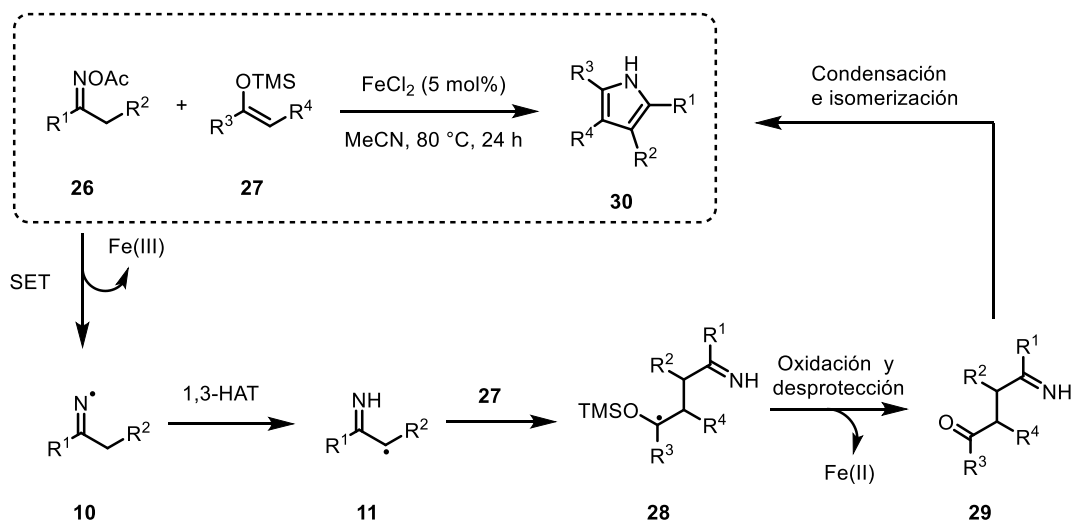


Figura 1.6 Síntesis convergente de *O*-acetiloximas con sililenoles catalizada por Fe

El radical  $\alpha$ -iminilo **11** también fue explotado sintéticamente por Guan y col. en una síntesis de pirroles simétricos catalizada por cobre. En dicho trabajo se propone que el intermediario radicalario se homocopla conduciendo a la 1,4-diimina **31**. Finalmente, la condensación intramolecular seguida de una isomerización trae consigo el pirrol simétrico **32** (**Figura 1.7**).<sup>12</sup> Es importante mencionar que en esta reacción se observó que al adicionar un agente reductor externo ( $\text{NaHSO}_3$ ) se mejora la eficiencia, al regenerar el catalizador de  $\text{Cu(I)}$ , e inhibir la formación de la cetona **33**.

<sup>11</sup> N. Selander *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 1779.

<sup>12</sup> Z. Guan *et al.*, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 112.

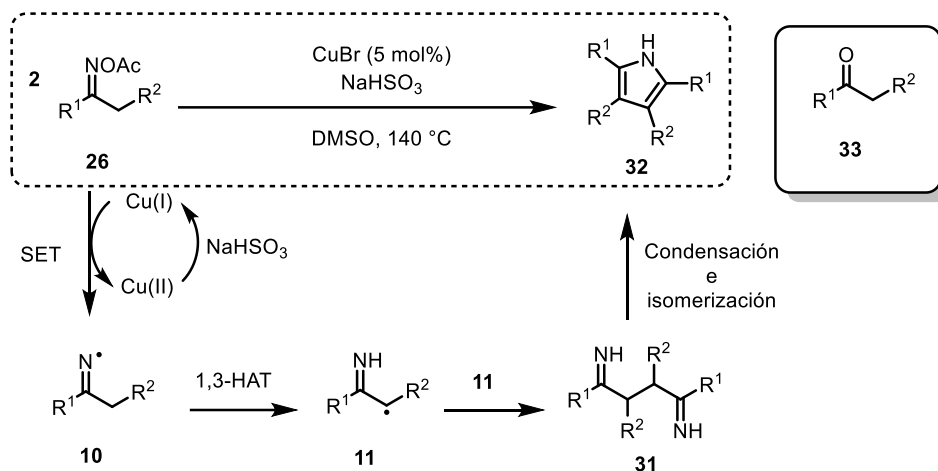


Figura 1.7 Síntesis de pirroles simétricos a partir de *O*-acetiloximas

### 1.1.5 Acoplamiento de *O*-aciloximas con alquinos terminales mediante funcionalización remota de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H

Se sabe que los radicales iminilo provenientes de *O*-aciloximas pueden convertirse en radicales centrados en carbono mediante un proceso 1,5-HAT o una β-escisión, dependiendo de la estructura de la materia de partida. También es conocido que sobre estos intermediarios centrados en carbono se pueden instalar varias funcionalidades, dando como resultado la funcionalización remota de un carbono sp<sup>3</sup>. Dentro de la serie de grupos funcionales que se han logrado incorporar, se encuentran los alquinos.

En 2020, Torres-Ochoa *et al.* reportaron la γ-alquilación de *O*-aciloximas lineales **34** y cíclicas **37** (**Figura 1.8**) catalizada por cobre para dar lugar a los productos funcionalizados **36** y **38**.<sup>13</sup>

<sup>13</sup> R. O. Torres-Ochoa *et al.*, *Nat. Comm.*, **2020**, *11*, 403.

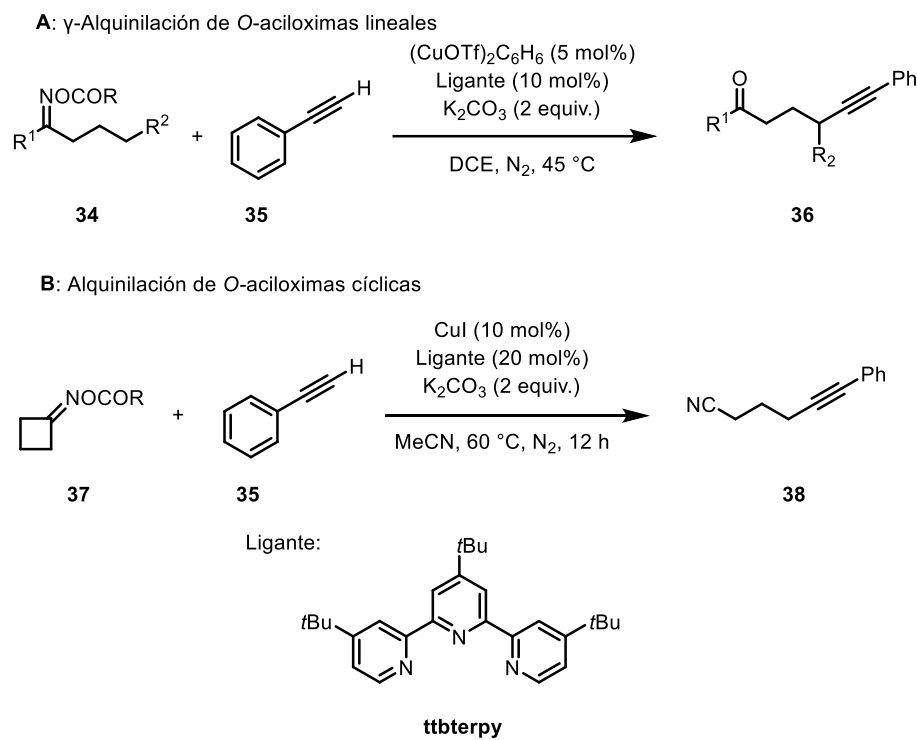


Figura 1.8 Alquinilación remota de O-aciloximas

Para el caso de la  $\gamma$ -alquinilación de **34** el mecanismo involucra la reducción del sustrato por el acetiluro de cobre **46**, formado *in situ* a partir del alquino terminal **45** y la especie de Cu(I) **44**. Este paso tiene como productos el intermediario de Cu(II) **47** y el radical iminilo **39**. Luego, la 1,5-HAT conduce al radical centrado en carbono **40**, quien posteriormente se recombina con **47** resultando en el complejo de Cu(III) **41**. Al final, la eliminación reductiva de **41** da la imina alquinilada **42** (cuya hidrólisis da la cetona de interés **43**) y regenera el catalizador **44** (Figura 1.9).<sup>12</sup>

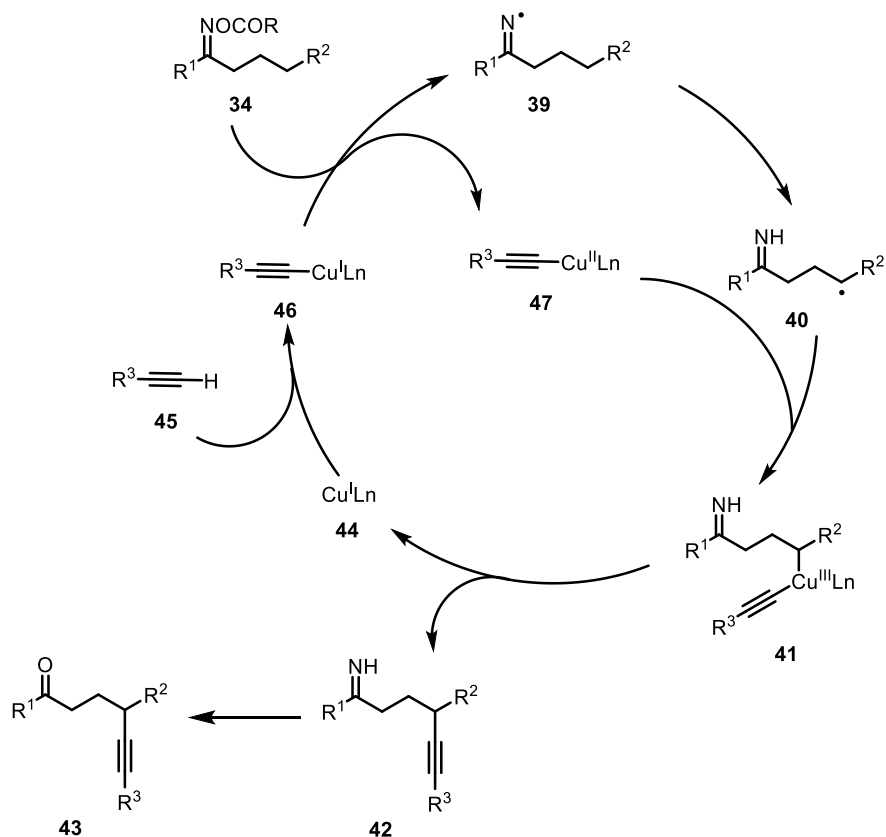


Figura 1.9 Mecanismo de reacción de la  $\gamma$ -alquiniación

Comparando el número de transformaciones en las que participa el radical iminilo y que ocurren vía 1,5-HAT con las que suceden a través del proceso 1,3-HAT, de estas últimas se tiene un número mucho más reducido. Esto ha motivado últimamente al desarrollo de métodos que utilicen este mecanismo, ya que puede abrir la puerta a moléculas polifuncionales con una aplicación en síntesis destacada. En el caso particular de la  $\alpha$ -alquiniación de *O*-aciloximas, este tipo de funcionalización no ha sido documentada sobre un radical  $\alpha$ -iminilo derivado de un proceso 1,3-HAT. En principio, esta reacción podría abrir la puerta a la síntesis de diversos *N*-heterociclos **49**, a partir del intermediario alquiniado **48** (Figura 1.10).

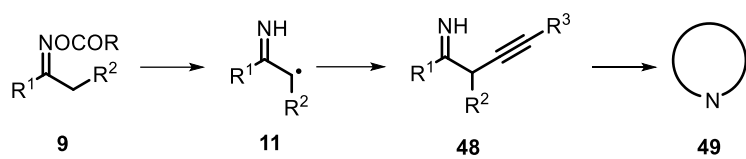


Figura 1.10 Síntesis de heterociclos mediante la  $\alpha$ -alquilación de O-aciloximas

## 1.2 Hipótesis

A partir de la reacción entre la *O*-aciloxima **26** y un alquino terminal **45** mediada por un catalizador de cobre se obtendrá un pirrol 2,3,5-trisustituido **50** a través de un proceso de  $\alpha$ -alquilación de la imina intermediaria **11** como paso clave (Figura 1.11).

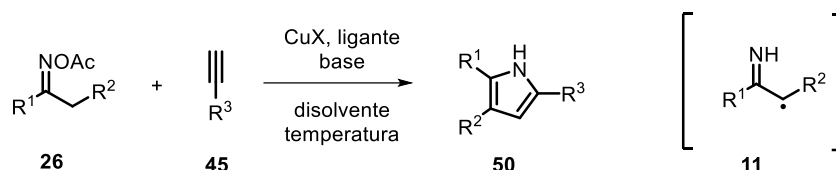


Figura 1.11 Reacción hipotética de síntesis de un pirrol 2,3,5-trisustituido **50**

Los pasos necesarios para que se lleve a cabo la transformación se representan en la **Figura 1.12**, y a continuación se detallan:

- **44 – 46:** Adición del acetiluro (previa desprotonación de **45**) hacia la sal de cobre **44**, para generar la especie activa en el ciclo catalítico **46**.
- **26 – 10:** Escisión del enlace N–O del compuesto **26** mediante un proceso tipo SET por parte del complejo de Cu(I) **46**, para dar como resultado el radical iminilo **10** y la sal de Cu(II) **47**.
- **10 – 11:** 1,3-HAT, con el cual el radical iminilo **10** se isomeriza a la posición alfa al grupo imina **11**, siendo este el paso crucial de la reacción para que se pueda dar la alquilación en la posición deseada.
- **11 – 51:** Adición del radical **11** hacia el complejo **47** para conducir a la especie de Cu(III) **51**.
- **51 – 52,44:** Eliminación reductiva del compuesto **51**, dando como resultado la  $\alpha$ -alquil imina **52** y regenerando el catalizador de cobre (I) **44**.

- **52 – 50:** Ciclación de la  $\alpha$ -alquínil imina **52** a través de un proces 5-*endo*-dig para dar el producto esperado **50**.

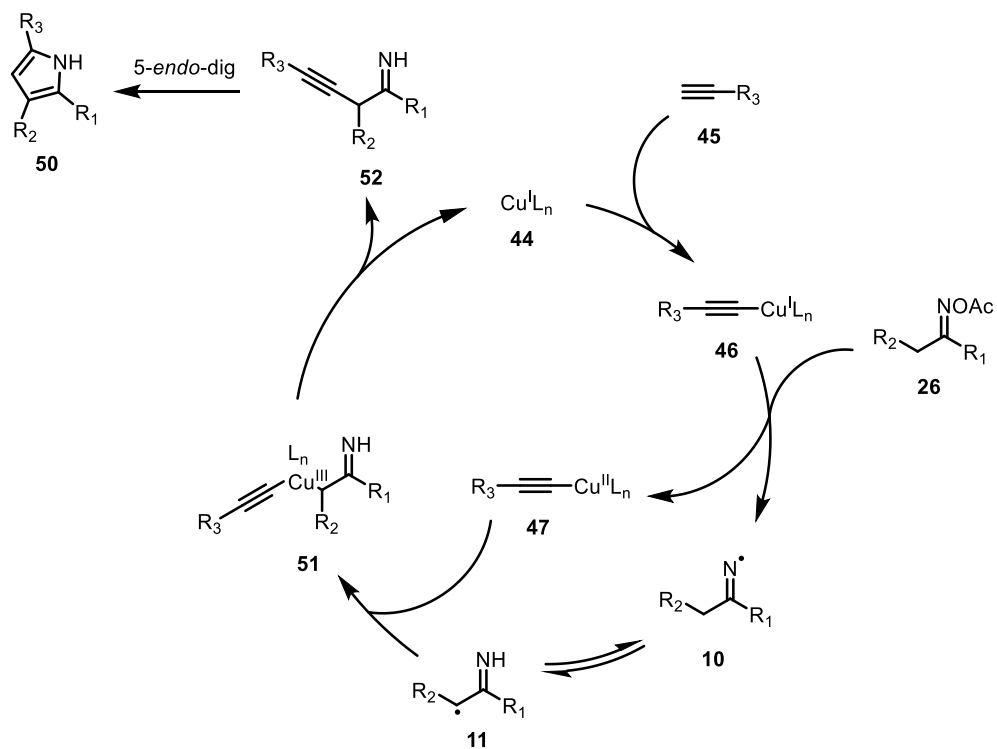


Figura 1.12 Propuesta de ciclo catalítico para la formación de 50

## | 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo general

- Desarrollar una nueva síntesis de pirroles trisustituidos a partir de *O*-aciloximas y alquinos terminales

### 1.3.2 Objetivos particulares

- Investigar el mecanismo de reacción mediante el cual se lleva a cabo la transformación.
- Aplicar este método sobre distintos tipos de sustratos para evaluar los alcances y limitaciones de la reacción.



## 1.4 Resultados y análisis

### 1.4.1 Síntesis del 2,5-difenilpirrol 55: $\alpha$ -Alquilación de la *O*-acetiloxima de la acetofenona catalizada por cobre

Para comenzar con las investigaciones, se eligió a la *O*-acetiloxima **54** como sustrato modelo, ya que esta misma molécula había sido utilizada por Seelander *et al.*<sup>10</sup> en una síntesis previa que involucra el intermediario de interés **11**. La preparación de **54** fue llevada a cabo a partir de la acetofenona **53**, en un rendimiento total del 97% (**Figura 1.13**).<sup>14,15</sup>

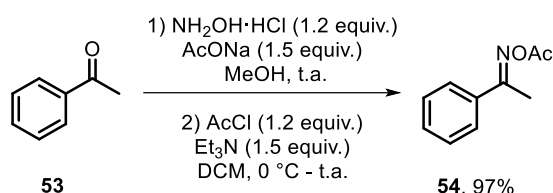


Figura 1.13 Síntesis del sustrato modelo 53

Ya con el sustrato modelo en mano, se procedió a corroborar la hipótesis planteada llevando a cabo una serie de experimentos, en los cuales se variaron parámetros como la sal de cobre, la base, la temperatura y el disolvente (**Tabla 1.1**). Aunque se hicieron todas estas exploraciones, en ninguno de los ensayos se obtuvo el producto esperado **55**, incluso no se logró una transformación completa del sustrato **54**. En lugar del compuesto de interés, se logró la identificación de diversas moléculas, los cuales se muestran en la **Figura 1.14**. Se encontró como uno de los principales subproductos el difenildiacetileno **56**, el cual deriva de la reacción de homoacoplamiento de Glaser-Hay, esto a pesar de que se ha visto que el uso de ligantes de tipo terpiridina inhiben dicha reacción colateral.<sup>16</sup> También, se obtuvieron en cantidades considerables el producto de hidrólisis **58**, junto con la acetofenona **53**.

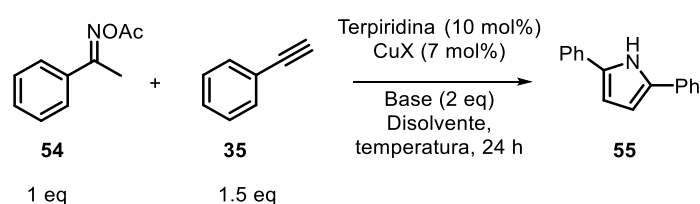
<sup>14</sup> M. Matsugi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 1295.

<sup>15</sup> H. Yang *et al.*, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 3381.

<sup>16</sup> G. Lalic *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 5492.

Por otra parte, en los ensayos 6 y 12 se detectaron en cantidades muy pequeñas la inimina **59** y la enamina **57**, la primera proveniente de una vía de dos electrones,<sup>17</sup> y la última posiblemente derivada de la adición del anión acetato a **59** (Figura 1.15). Finalmente, en los experimentos 5 y 11 se observó como subproducto el éter de oxima **60**, muy probablemente como derivado de la *O*-alquilación del compuesto **58** con el 1,2-dicloroetano.

**Tabla 1.1 Exploración de las condiciones para la reacción de síntesis del pirrol 55**



Entrada	CuX	Base	T (°C)	Disolvente	Resultado
<b>1</b>	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	MeCN	<b>56, 58</b>
<b>2</b>	CuCl	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	MeCN	<b>56, 58</b>
<b>3</b>	CuBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	MeCN	<b>56, 58</b>
<b>4</b>	CuCN	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	MeCN	<b>56, 58</b>
<b>5</b>	CuBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	DCE	<b>56, 60, 53</b>
<b>6</b>	CuBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	DCE	<b>56, 59, 57, 53</b>
<b>7</b>	CuBr	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	DCE	NR
<b>8</b>	CuBr	Et <sub>3</sub> N	80	DCE	NR
<b>9</b>	CuBr	DIPEA	80	DCE	NR
<b>11</b>	CuBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	DCE	<b>56, 60, 53</b>
<b>12</b>	CuBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	DCE	<b>56, 59, 57, 53</b>
<b>13</b>	CuBr	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	THF	<b>56</b>
<b>14</b>	CuBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	THF	<b>56, 58</b>
<b>15</b>	CuBr	AcONa	60	THF	<b>56</b>
<b>16</b>	CuBr	Et <sub>3</sub> N	60	THF	<b>56</b>

NR = No hubo reacción.

<sup>17</sup> R. Lavernhe *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 24028.

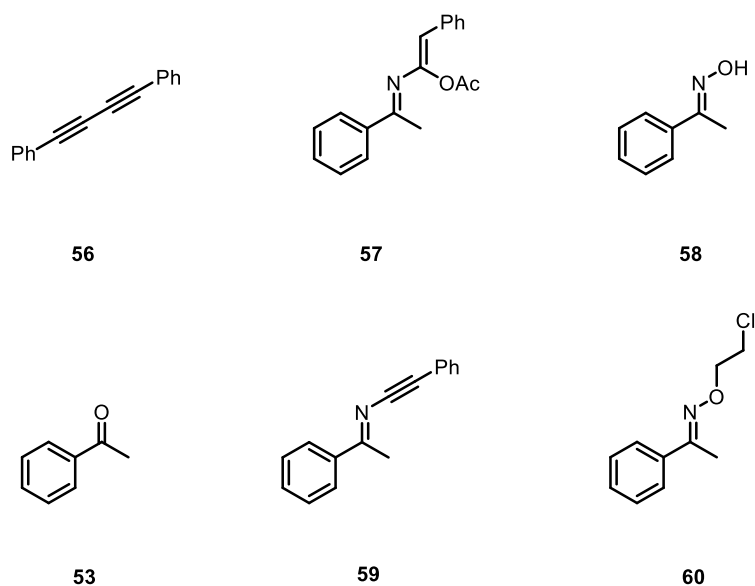


Figura 1.14 Subproductos encontrados en la exploración de síntesis del pirrol 55

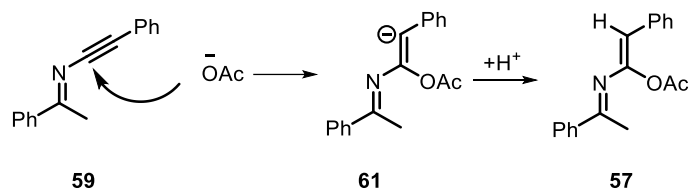


Figura 1.15 Propuesta de formación de la enamina 57

Fue evidente que las condiciones experimentales evaluadas hasta el momento no estaban permitiendo la generación del radical iminilo **10**, y por consiguiente del intermediario  $\alpha$ -iminilo **11**, crucial para acceder al pirrol objetivo **55**. Con el fin de asegurarnos de la correcta formación de **11**, se seleccionó una transformación modelo ya descrita en la cual se demostró la participación de dicho intermediario. Esta reacción correspondió a una síntesis de espiro pirrolinas a partir de ésteres de oxima publicada por Wei.<sup>18</sup> Antes de llevar a cabo esta nueva exploración, se optó primero por reproducir la reacción descrita bajo las condiciones

<sup>18</sup> Y. Wei *et al.*, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 5612.

experimentales con las que se contaba en el laboratorio. Para este ensayo fue imperativo sintetizar primero el derivado de isatina **64**, lo cual se hizo mediante una reacción de Wittig libre de disolvente entre **62** y **63** (Figura 1.16).<sup>19</sup>

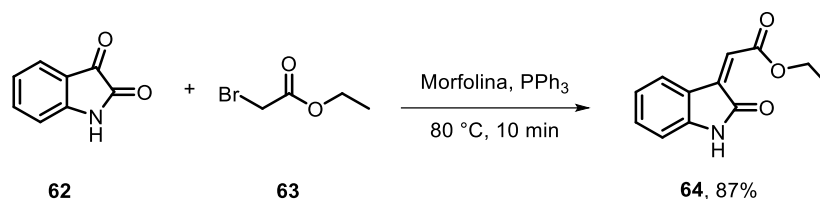


Figura 1.16 Reacción de Wittig para la obtención del compuesto **64**

Ya con el compuesto **64** sintetizado, este se sometió a la reacción de ciclación intermolecular junto con la *O*-acetiloxima **54**, obteniendo como resultado el espirociclo **65** en un rendimiento de 85%, valor que fue incluso mayor al reportado de 65% (Figura 1.17).<sup>18</sup> Con esta reacción se concluyó que las condiciones técnicas sí eran adecuadas para la formación del intermediario radicalario clave **11**.

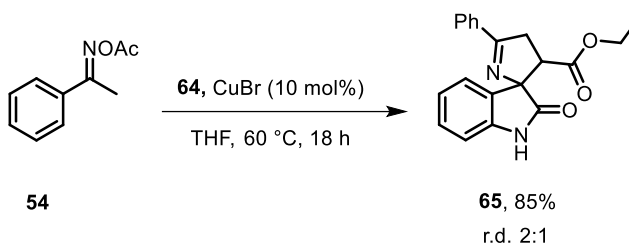


Figura 1.17 Síntesis del espirociclo **65**

<sup>19</sup> A. Alizadeh *et al.*, *Lett. In Org. Chem.*, **2006**, 3, 56.

### 1.4.2 Adición de la *O*-acetiloxima de la acetofenona a la alquinilsulfona **67** catalizada por cobre

Tras los intentos infructuosos de obtener el pirrol **55** utilizando el fenilacetileno **35**, se procedió a emular las condiciones de Wei en la etapa clave de alquilación de nuestro método de síntesis propuesto. Para este estudio se reemplazó el alquino terminal por otro de naturaleza electrofílica, asumiendo que este se asemejaría el derivado de isatina **64**, y que por ende podría ser susceptible a la adición del radical  $\alpha$ -iminilo **11**. Una ventaja importante que implica el dejar de utilizar fenilacetileno es que se evita la reacción colateral de Glaser. Fue así como se decidió probar la reacción con la alquinilsulfona **67**, cuya síntesis consistió en un proceso de dos pasos: 1) la sulfonación del fenilacetileno **35** con el fenilsulfonato de sodio para dar como producto el yoduro de vinilo **66**; 2) la deshidroyodación de **66** en presencia de carbonato de potasio (**Figura 1.18**).<sup>20</sup>

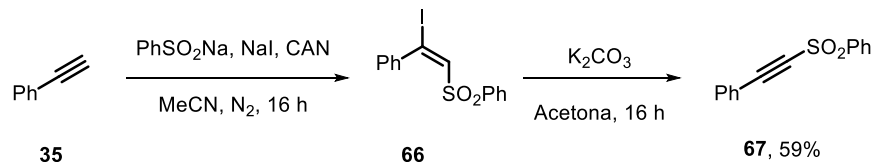
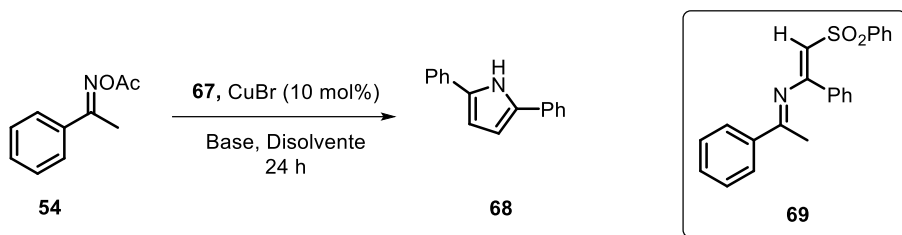


Figura 1.18 Síntesis de la alquinilsulfona **67**

Se procedió entonces a evaluar la reacción de acuerdo a las condiciones descritas en la **Tabla 1.2**, donde se exploró el efecto de 2 temperaturas y la adición de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . En ningún ensayo se observó el producto de C-alquilación, en cambio se generó la alquenilimina **69** cuyo máximo rendimiento fue del 32% en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

<sup>20</sup> M. Rueping *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 14054.

**Tabla 1.2 Adición de la *O*-acetiloxima 54 a la alquini sulfona 67**



Entrada	[Cu]	Base	Temp.	Disolv.	Resultado
<b>1</b>	CuBr	-	60 °C	THF	NR
<b>2</b>	CuBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60 °C	THF	<b>69</b> <10%
<b>3</b>	CuBr	-	80 °C	THF	<b>69</b> <10%
<b>4</b>	CuBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80 °C	THF	<b>69</b> (32%)

NR = No hubo reacción.

Un posible mecanismo de reacción para la obtención de **69** es a partir del intermediario iminilo **70**, proveniente de la reducción monoeléctrica del sustrato, cuya adición hacia la alquini sulfona **67**, seguida de la abstracción de un hidrógeno, puede conducir al compuesto **69** (Figura 1.19). No se descarta que la formación de la enamina **69** puede también tomar lugar a través de la adición tipo Michael de un iminato sobre el sistema  $\alpha, \beta$ -conjugado. Este resultado sirvió para determinar que la adición del radical iminilo **70** hacia el alquino terminal **35** y la alquini sulfona **67** es más rápida que la isomerización hacia el radical centrado en carbono de tipo **11**.

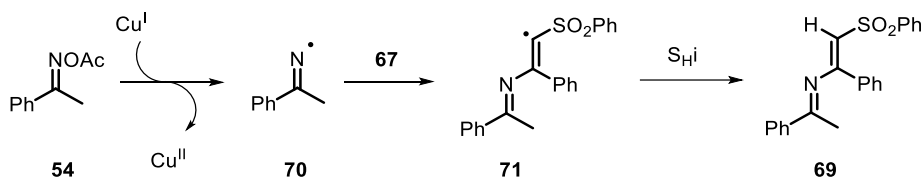


Figura 1.19 Mecanismo propuesto para la formación de **69**

Al no conseguirse la  $\alpha$ -alquiniación crucial empleando **67**, las investigaciones con este sustrato cesaron.

### 1.4.3 Uso de un sistema dual Cu/Fe en la síntesis del pirrol 73

A pesar de los esfuerzos realizados hasta este punto por lograr la  $\alpha$ -alquilación de la *O*-acil oxima **54** en la ruta para acceder al pirrol deseado **55**, esto no se consiguió bajo ninguna de las condiciones probadas. Fue así como se decidió evaluar un sistema dual de catalizadores, consistiendo en una sal de cobre y otra de hierro, con el fin de que ambas mediaran etapas independientes del proceso, buscando evitar las reacciones colaterales que más comúnmente se observaron. Con este nuevo planteamiento se propuso el mecanismo hipotético que se encuentra en la **Figura 1.20**. Como puede observarse, se planteó que el hierro llevara a cabo la reducción de la *O*-acetiloxima **26**, en tanto que la transferencia del alquino terminal **45** sería efectuada por el catalizador de cobre.

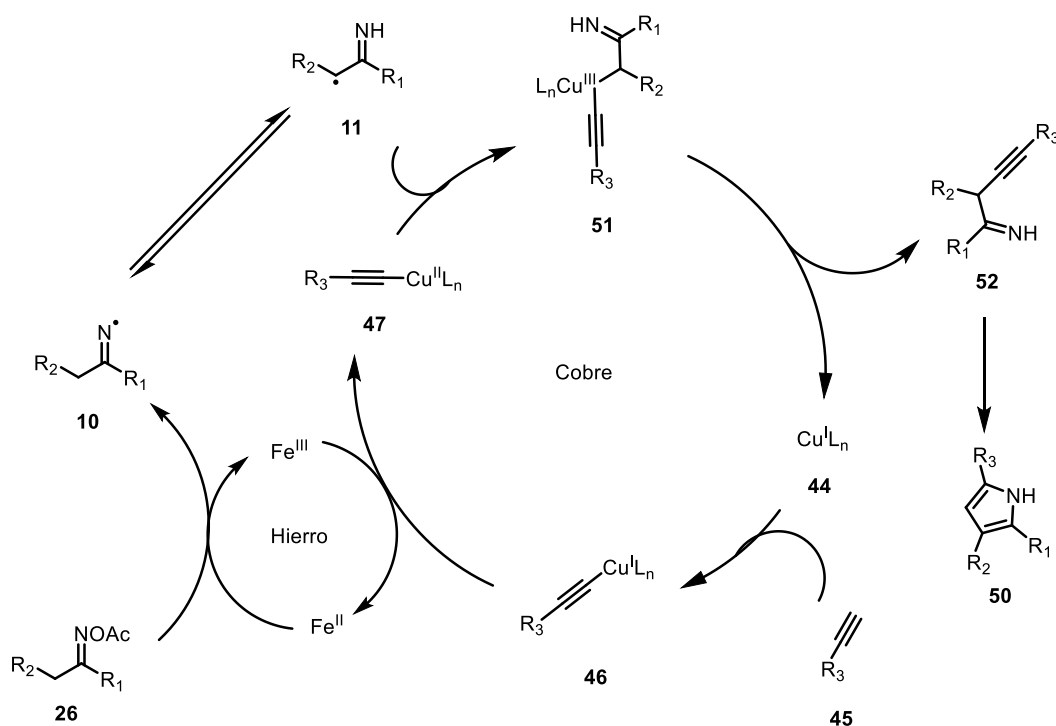
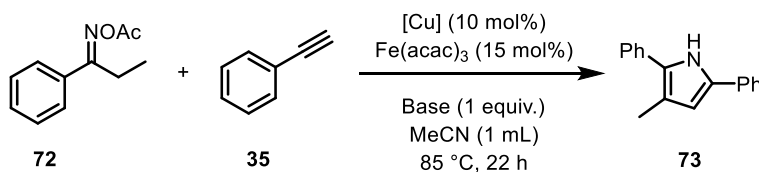


Figura 1.20 Mecanismo hipotético para el sistema catalítico dual

Fue así como se llevaron a cabo diversos experimentos con el sustrato **72** en presencia de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  y MeCN como disolvente a 85 °C (**Tabla 1.3**). De estos ensayos no se logró detectar la formación del producto de interés **73**, y una vez más seguían observándose como subproductos el diino **56** y la cetona **74**. Junto a estos se logró detectar el pirrol simétrico **75**, de quien es conocida su formación a través de la dimerización, y posterior condensación intramolecular, de dos moléculas del radical  $\alpha$ -iminilo (entradas 1 - 4).<sup>11</sup> Aunque los resultados seguían siendo desalentadores, fue posible identificar también como otro subproducto el pirrol tetrasustituído **76** en los ensayos en los que se omitió el uso de una base (entradas 5 - 8). Este compuesto llamó mucho la atención, ya que además de ser inesperado, se vio que los sustituyentes que posee originalmente la oxima se encontraban en el pirrol en posiciones distintas a las que se esperarían. Para acceder a este heterociclo, fue sencillo conjeturar que el ligante del catalizador de hierro (acetilacetonato, acac) participaba en su formación.

**Tabla 1.3 Exploración de las condiciones del sistema dual para la reacción de síntesis del pirrol 73**



Entrada	[Cu]	Base	Resultado
<b>1</b>	CuCN	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>74, 75, 56</b>
<b>2</b>	$\text{CuSO}_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>74, 75, 56</b>
<b>3</b>	CuBr	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>74, 75, 56</b>
<b>4</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>74, 75, 56</b>
<b>5</b>	CuCN	-	<b>74, 75, 76, 56</b>
<b>6</b>	$\text{CuSO}_4$	-	<b>74, 75, 76, 56</b>
<b>7</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	-	<b>74, 75, 76, 56</b>
<b>8<sup>a</sup></b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	-	<b>74, 75, 76</b>

a: Sin fenilacetileno **35**



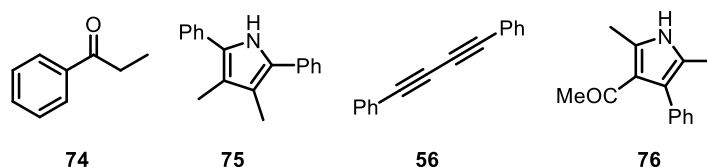


Figura 1.21 Subproductos de la exploración del sistema dual (Tabla 1.3)

Se procedió entonces a realizar una revisión bibliográfica exhaustiva relacionada con la síntesis de pirroles a partir de *O*-acil oximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos. Fue sorprendente saber que, si bien la reacción entre este tipo de sustratos mediada por cobre ya se ha reportado anteriormente, prácticamente todos los protocolos publicados se dirigen a la preparación de piridinas<sup>21</sup> y ninguno habla de la síntesis de pirroles, de esta manera se optó por dirigir la investigación hacia este resultado, y no continuar por el momento con los estudios referentes a la  $\alpha$ -alquilación de las oximas.

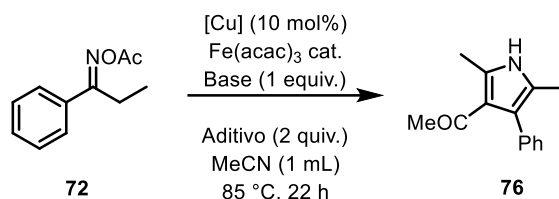
#### 1.4.4 Exploración y optimización de la síntesis del pirrol 76

En un estudio más detallado de esta transformación, y con base a la información que se obtuvo en la **Tabla 1.3**, se realizaron experimentos adicionales con el fin de indagar más en la reacción para incrementar el rendimiento (**Tabla 1.4**). El utilizar una cantidad mayor de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , y por consiguiente del ligante, no trajo consigo el aumento deseado, al contrario, inhibió por completo la formación de **76** (entrada 1). El estudio de otras fuentes de cobre tampoco mejoró el resultado (entradas 2 y 3). Como fue descrito anteriormente, la presencia de una base inhibe por completo la reacción (entradas 4 y 5). Se optó luego por adicionar dos equivalentes de acetilacetona, quién es la versión neutra del ligante acac. Sorprendentemente en esta entrada, el compuesto de interés no fue detectado, y en su lugar se aisló e identificó en bajo rendimiento otro pirrol **77**, regioisómero de **76** (entrada 6). Este nuevo producto fue

<sup>21</sup> B. Zhu *et al.*, *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 1948.

también encontrado incluso en ausencia del  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (entrada 7). Si bien, el uso de una base no incrementa el rendimiento de **77**, tampoco inhibe su formación, contrario al caso del pirrol **76** (entrada 8).

**Tabla 1.4 Exploración de las condiciones del sistema dual para la reacción de síntesis del pirrol **76****



Entrada	[Cu]	Fe(acac) <sub>3</sub>	Base	Aditivo	Resultado
-	2-Etilhexanoato de cobre(II)	15 mol%	-	-	<b>74, 76</b>
<b>1</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	30 mol%	-	-	<b>74</b>
<b>2</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	15 mol%	-	-	<b>74, 76</b>
<b>3</b>	Cu(acac) <sub>2</sub>	15 mol%	-	-	<b>74, 76</b>
<b>4</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	15 mol%	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	<b>74, 76, 78</b>
<b>5</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	15 mol%	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	<b>74, 76, 78</b>
<b>6</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	15 mol%	-	acetilacetona	<b>74, 77, 78</b>
<b>7</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	-	-	acetilacetona	<b>74, 77, 78</b>
<b>8</b>	2-Etilhexanoato de cobre(II)	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	acetilacetona	<b>74, 77, 78</b>

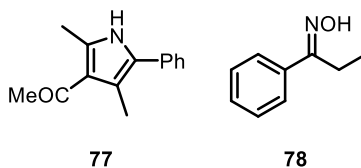
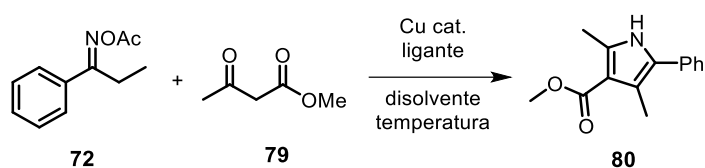


Figura 1.22 Subproductos nuevos del sistema dual (Tabla 1.4)

La posibilidad de generar un pirrol u otro modificando las condiciones de reacción hizo que finalmente se abandonara la reacción de alquilación de *O*-aciloximas, para centrar los esfuerzos ahora en la posibilidad de desarrollar un método para acceder a uno de los pirroles regioisoméricos **76** y **77**. En este punto del proyecto se decidió estudiar la reacción de síntesis de pirroles en la cual se añade el compuesto 1,3-dicarbonílico al medio, pero en vez de utilizar acetilacetona se eligió acetoacetato de metilo **79**, ya que este último tiene un punto de ebullición mayor y el grupo éster tendría un valor sintético más relevante. Los resultados del estudio para la síntesis de **80** se describen con detalle en el siguiente capítulo.



*Figura 1.23 Reacción de síntesis propuesta para el pirrol 80*

## 1.5 Conclusiones

- No se logró sintetizar el pirrol **55** mediante una reacción de  $\alpha$ -alquilación de la oxima **54** con el alquino terminal **35**, observándose en su lugar los subproductos de *N*-alquilación **59**, de hidrólisis **53** y **58**, de *O*-alquilación **60**, y el producto de homoacoplamiento del fenilacetileno **56**.
- No se consiguió obtener un control sobre la reacción de homoacoplamiento de tipo Glaser-Hay a pesar de añadir el ligante terpiridina.
- Cambiar la naturaleza electrónica del alquino terminal (alquiniilsulfona **67**) no propició la  $\alpha$ -alquilación de la *O*-aciloxima **54**, pero sí la adición del radical iminilo **10** hacia el alquino **67** dando la alqueniilsulfona **69**.
- La velocidad de isomerización del radical iminilo **10** al radical centrado en carbono **11** es más lenta en comparación con la adición del nitrógeno hacia los alquinos **35** y **67**.
- La reacción de la *O*-acetiloxima **72** con  $\beta$ -dicetonas y  $\beta$ -cetoésteres en presencia de cobre (I) como catalizador, propició la formación de pirroles polisustituidos en bajo rendimiento en condiciones no optimizadas.

## Capítulo 2. Síntesis de pirroles a partir de *O*-acetiloximas y $\beta$ -cetoésteres

### 2.1 Antecedentes

#### 2.1.1 Uso de *O*-aciloximas y compuestos con metilenos activos en la síntesis de heterociclos catalizada por cobre

Las *O*-aciloximas son bloques de construcción versátiles debido a la diversidad de transformaciones en las que participan, yendo más allá de las reacciones clásicas en las que suelen involucrarse, y esto debido a que son activas en procesos de óxido-reducción.<sup>22</sup> Esta propiedad les permite implicarse en reacciones quimio- y regioselectivas mediante catálisis con metales de transición como, por ejemplo, el cobre.<sup>23</sup> Dentro de este arsenal de metodologías, las anulaciones han tenido un rol prominente debido a la importancia medicinal de los heterociclos obtenidos, siendo los derivados de piridina **83** uno de los tipos de productos que comúnmente se generan.<sup>20</sup> En primera instancia, la reacción de oximas del tipo **81** con compuestos con metilenos activos **82** en la presencia de un catalizador de cobre, resulta en diversas piridinas o derivados de estas, teniendo como intermediario central la especie nucleofílica de organocobre **84** (Figura 2.1).

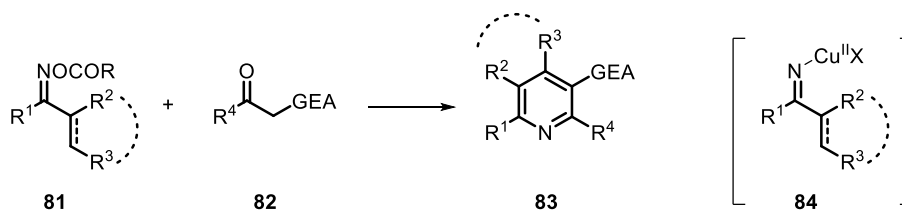


Figura 2.1 Reacción general de *O*-aciloximas y compuestos con metilenos activos

<sup>22</sup> C. O'Brien *et al.*, *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 81.

<sup>23</sup> V. Yu *et al.*, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 13039.

Un trabajo seminal de esta clase de transformaciones es el publicado en 2015 por Wu,<sup>24</sup> donde reporta un proceso de anulación en cascada mediante 4 pasos para la síntesis eficiente de piridinas tri- y tetrasustituidas a partir de *O*-acetiloximas, aldehídos y β-cetoésteres, β-dicetonas o β-cetoamidas (**Figura 2.2**).

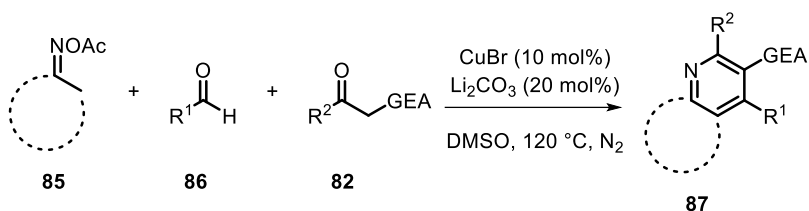


Figura 2.2 Síntesis de piridinas por W. Wu et al.

El mecanismo propuesto para esta reacción de anulación en cascada involucra la escisión del enlace N-O de **85** iniciado por dos equivalentes de la sal de cobre **88**, para generar la enamina **90** y la especie de Cu(II) **89**. Subsecuentemente, la adición nucleofílica del complejo **90**, hacia el intermediario **91** (proveniente de la condensación de Knoevenagel del aldehído **86** con el compuesto con metileno activado **82**), da la imina **94**, quien puede encontrarse también en forma de su tautómero **93**. Posteriormente, ocurre la condensación intramolecular que trae consigo la dihidropiridina **95**. Finalmente, la piridina **87** se genera mediante la oxidación de **95** por parte de las especies de Cu(II) **97** y **96**, proceso que regenera el catalizador de Cu(I) (**Figura 2.3**).

<sup>24</sup> W. Wu et al., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8763.

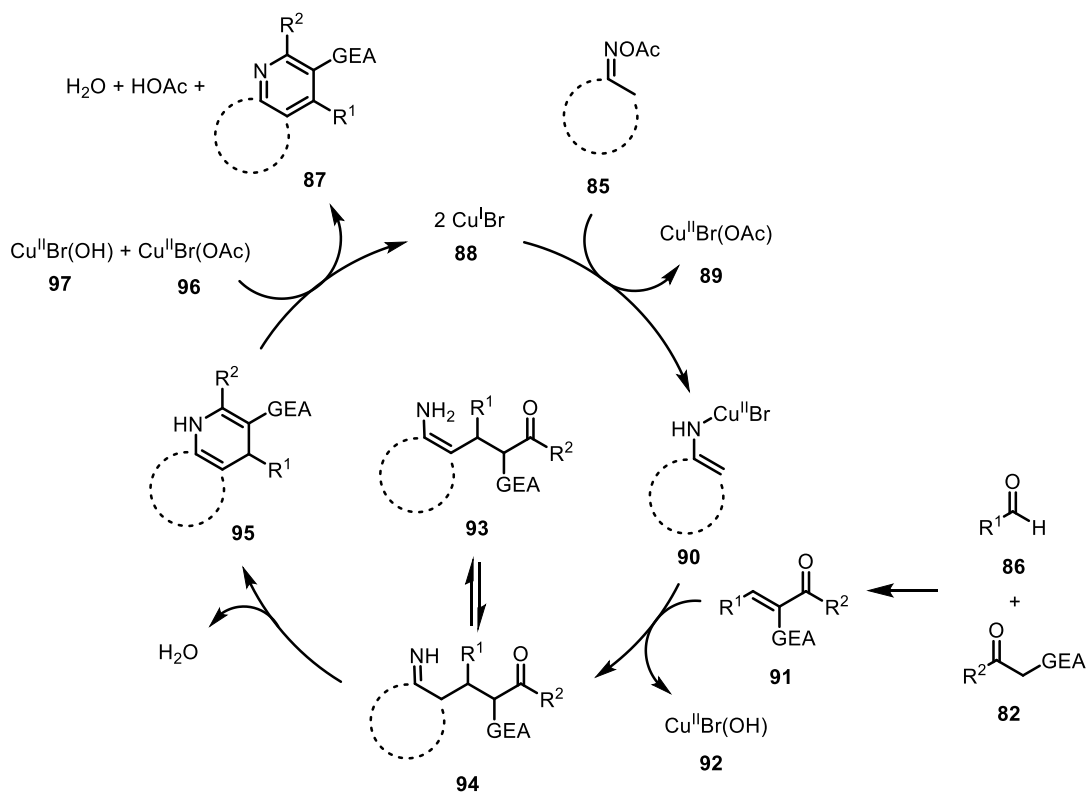


Figura 2.3 Mecanismo de la síntesis de piridinas por W. Wu et al.

Otros trabajos referentes a las reacciones de *O*-acetiloximas y compuestos con metilenos activos vinieron después, siendo una investigación crucial la realizada por el mismo autor en 2016, donde describe la síntesis divergente de piridinas fusionadas catalizada por cobre utilizando distintos compuestos con metilenos activos ( $\beta$ -dicetonas **99**, los  $\beta$ -cetonitrilos **101** y  $\beta$ -cianoacetatos **103**). Este método permitió obtener isoquinolinas sustituidas con diversos grupos funcionales bajo el mismo protocolo (Figura 2.4A, B y C).<sup>25</sup>

<sup>25</sup> W. Wu et al., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2053.

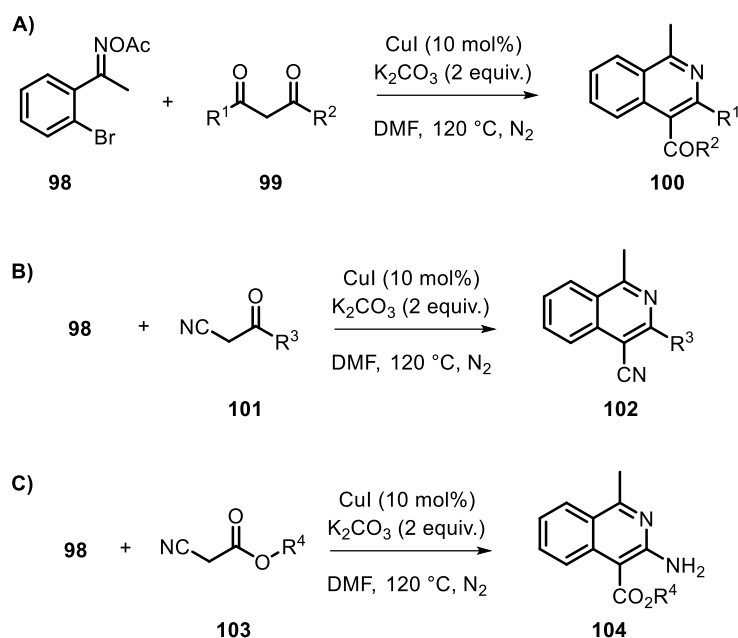


Figura 2.4 Síntesis de isoquinolinas Wu

El mecanismo propuesto por el autor para esta transformación de acoplamiento cruzado es el siguiente: primero, se obtiene el compuesto **105** mediante una reacción de Hurtley,<sup>26</sup> donde reaccionan la *orto*-bromoaril *O*-acetiloxima **98** y el compuesto con metileno activo **99** en presencia de la sal de cobre. Posteriormente, sucede la escisión del enlace N-O del compuesto **105** promovido por el catalizador de Cu(I), dando lugar al complejo **106**, quien realiza una adición intramolecular al grupo carbonilo, generando el intermediario **107**. Finalmente, se produce la isoquinolina 1,3,4 polisustituida **100** por medio de una eliminación en **107**. Se propuso también que el catalizador de Cu(I) puede ser regenerado mediante la reducción *in situ* del Cu(II) por la DMF.<sup>27</sup> Adicionalmente, las reacciones de  $\beta$ -cetonitrilos o  $\beta$ -cianoacetatos con **98** proceden mediante un mecanismo similar (**Figura 2.5**).

<sup>26</sup> J. Berch *et al.*, *Green Chem.*, **2003**, 5, 174.

<sup>27</sup> S. Chiba *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 6159.



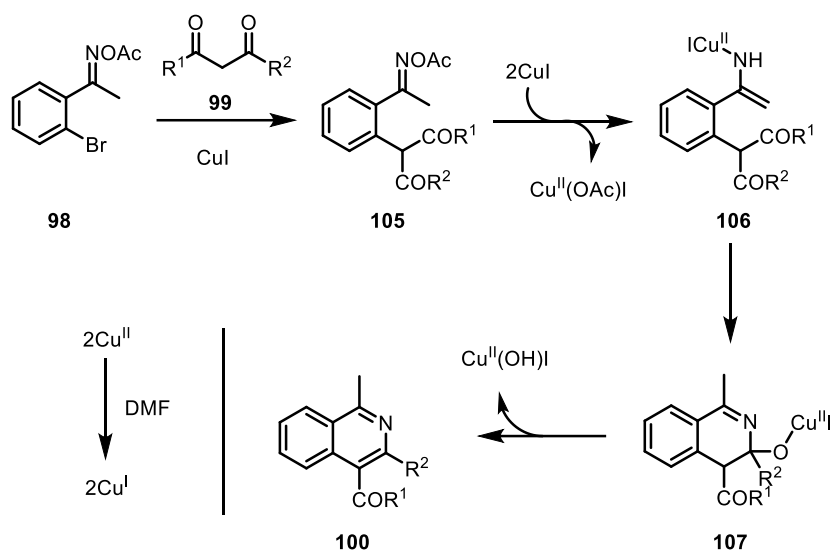


Figura 2.5 Mecanismo de reacción para la formación de Isoquinolinas con  $\beta$ -dicetonas

Existen también ejemplos más recientes de obtención de derivados de piridina, como el trabajo publicado por Guo *et al.* en 2020 donde reporta la síntesis de estos productos estructuralmente diversos a partir de *O*-acetiloximas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas **108** y compuestos con metilenos activos (**109** - **111**) catalizada por Cu(I) (Figura 2.6).<sup>28</sup> Esta metodología es también divergente, ya que bajo las mismas condiciones, al hacerse reaccionar **108** con compuestos carbonílicos se obtienen piridinas 1,2,3,4,6-tetrasustituidas **112**, piridinas 1,3,5-trisustituidas **113** y piridinas fusionadas **114** variando únicamente el compuesto con metileno activo.

<sup>28</sup> K. Guo *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 2532.

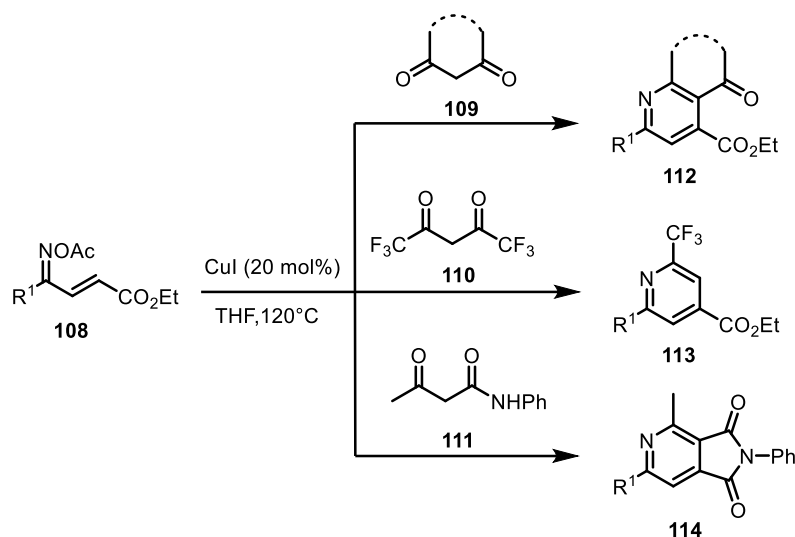


Figura 2.6 Síntesis de derivados de piridina a partir de *O*-acetiloximas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas

El mecanismo tentativo para esta reacción consiste en un camino iónico en vez de un proceso radicalario y se describe a continuación: la oxidación de la sal de cobre (I) por la *O*-acetiloxima  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada **108** a través de la escisión del enlace N-O genera el intermediario de iminilcobre (II) **115**. Posteriormente, la adición nucleofílica de **115** al compuesto dicarbonílico **99** resulta en el intermediario **116**, cuya  $\beta$ -eliminación conduce al intermediario clave aza-hexa-1,3,5-trieno **117**. Luego, la molécula **117** experimenta una termoelectrociclización- $6\pi$ , seguida de una oxidación por la especie de Cu(II) para proporcionar el derivado de piridina **112**. Finalmente, si el compuesto dicarbonílico es la hexafluoroacetilacetona ( $R^2, R^3 = CF_3$ ) ocurrirá una deacetilación de **118** asistida por la sal de Cu(I) en presencia de agua para formar la piridina trisustituida **113**, mientras que si el compuesto con metileno activo es la acetoacetanilida ( $R^2 = Me, R^3 = NPh$ ), el resultado será una ciclización amidativa de **119** para dar lugar a la piridina policíclica **114** (Figura 2.7).

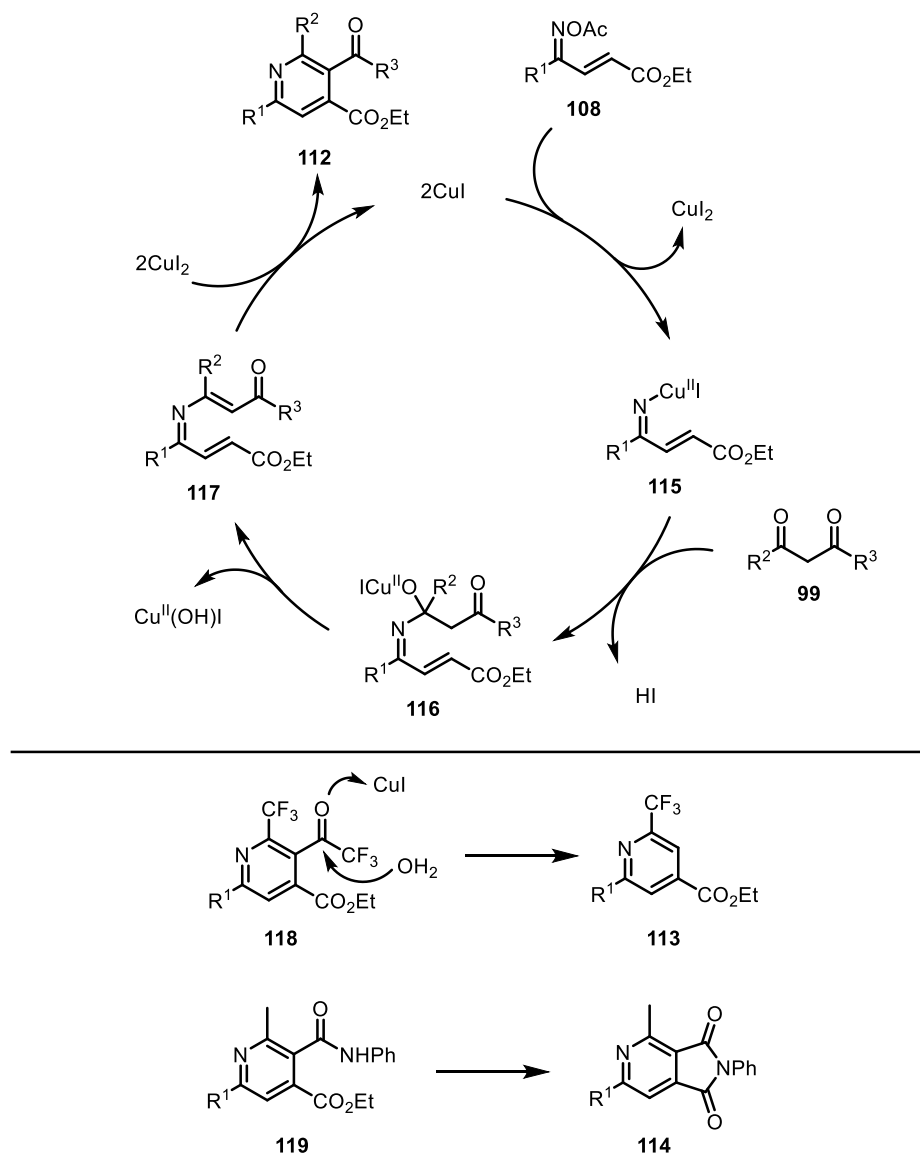


Figura 2.7 Mecanismo de reacción para la formación de piridinas diversificadas por K. Guo *et al.*

El último reporte del uso de la reactividad de *O*-acetiloximas con compuestos con metilenos activos, fue documentada por Guo *et al.* en 2021, quienes sintetizaron benzofuro- y benzotieno[2,3-*c*]piridinas **121** mediante una anulación [4+2] entre los derivados de *O*-aciloximas **120** con acetoacetanilida **111** catalizada por cobre (**Figura 2.8**).<sup>29</sup> Este tipo de

<sup>29</sup> K. Guo *et al.*, *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 2939.

políciclos no solo tienen actividad farmacéutica, sino que también forman parte de una gran variedad de materiales orgánicos electroluminiscentes, por lo que hasta este trabajo, se habían hecho múltiples esfuerzos por obtenerlos.<sup>30</sup>

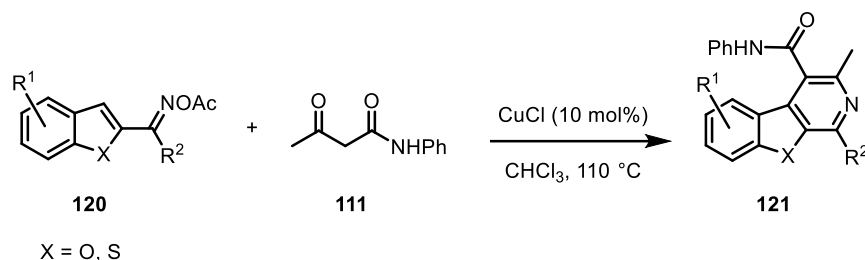


Figura 2.8 Síntesis de benzofuro- y benzotieno[2, 3-c]piridinas por Guo et al.

El mecanismo para esta transformación es similar al descrito en la **Figura 2.7**, siendo el paso clave una termoelectrociclización-6 $\pi$ , con el cambio en que ahora la *O*-acetiloxima no tiene un alqueno  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, sino un benzofurano o benzotiofeno.

### 2.1.2 Síntesis de N-heterociclos de 5 miembros a partir de *O*-aciloximas y compuestos con metilenos activos

Hasta el día de hoy, únicamente el grupo de trabajo de Yang en 2020 logró sintetizar un heterociclo con nitrógeno distinto de piridina a partir de *O*-aciloximas y compuestos con metilenos activos.<sup>31</sup> En esta síntesis, se obtuvieron 3-imino-4-pirrolin-2-onas **123** empleando derivados de  $\alpha$ -aminoácidos esterificados **122** (**Figura 2.9**).

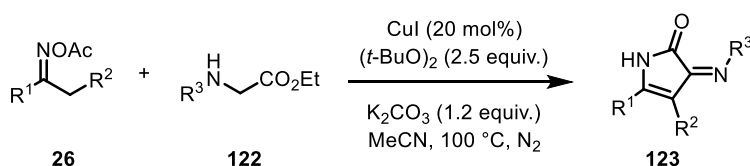


Figura 2.9 Síntesis de 3-imino-4-pirrolin-2-onas por H.-T. Yang et al.

<sup>30</sup> J. Oshita et al., *J. Mater. Chem. A*, **2014**, 2, 3293.

<sup>31</sup> H.-T. Yang et al., *Org. Lett.*, **2020**, 16, 3381.

Inicialmente, en el mecanismo de reacción planteado para esta transformación se produce el radical iminilo **10** mediante la ruptura del enlace N-O de la *O*-acetiloxima **26** por el cobre (I), oxidándose a Cu(II), y es esta especie de cobre la responsable de transformar el  $\alpha$ -aminoácido esterificado **122** en la imina **125**. Después, el radical **10** reacciona con otra molécula de Cu(I) para formar el intermediario de enamino-Cu(II) **124**. Subsecuentemente, **124** se adiciona nucleofílicamente a **125** para obtener el compuesto **126**, quien se cicla intramolecularmente para generar **127**, cuya tautomerización trae consigo la pirrolona **128**. Por último, **128** es oxidado por la especie de Cu (II) produciendo la 3-imino-4-pirrolin-2-ona **123** y regenerando el catalizador de Cu(I).

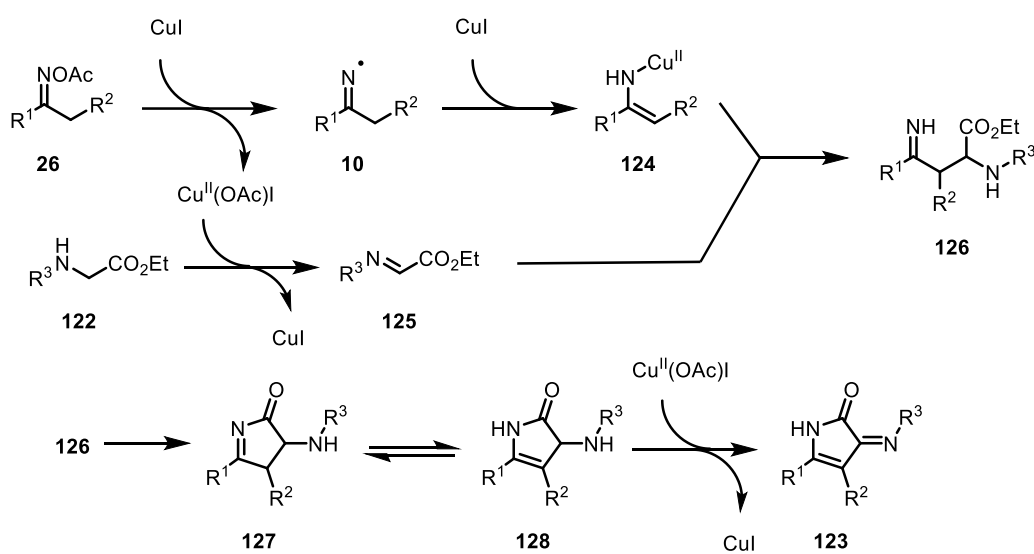


Figura 2.10 Mecanismo para la síntesis de 3-imino-4-pirrolin-2-onas

## 2.2 Hipótesis

La reacción entre una *O*-acetiloxima y un  $\beta$ -cetoéster producirá pirroles polisustituidos de manera eficiente y catalizada por Cu a través de la formación del radical centrado en carbono **11** y su acoplamiento con **129**.

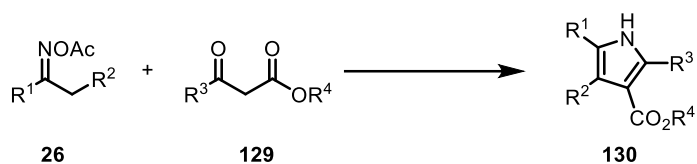


Figura 2.11 Reacción hipotética de síntesis de pirroles polisustituidos

## | 2.3 Objetivos

### 2.3.1 Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de pirroles polisustituidos a partir de *O*-acetiloximas y  $\beta$ -cetoésteres.

### 2.3.2 Objetivos particulares

- Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis del pirrol **80**.
- Sintetizar una batería de *O*-acetiloximas provenientes de diversas dialquil y arilalquil cetonas.
- Conocer el alcance del método mediante la síntesis de pirroles a partir de distintos compuestos con metilenos activos y las *O*-acetiloximas preparadas.
- Proponer un mecanismo de reacción probable basado en evidencias experimentales.

## | 2.4 Resultados y análisis

### 2.4.1 Optimización

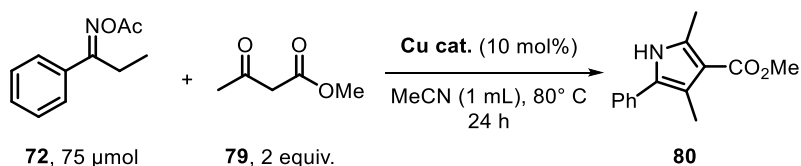
Para realizar la optimización de la reacción descrita en la **Figura 2.11** se decidió utilizar como sustrato modelo el compuesto **72**, esto debido a que con él se detectó por primera vez el pirrol **77**, a diferencia de las reacciones realizadas con la *O*-acetiloxima **54**, derivada de la acetofenona. Es importante mencionar que todos estos análisis se evaluaron mediante RMN  $^1\text{H}$ , añadiendo una cantidad conocida de estándar interno, que en este caso fue el 1,3,5-trimetoxibenceno. Para determinar el rendimiento se integró el pico aislado característico del éster metílico del pirrol **80** y se comparó el estándar.

Primeramente, se realizó un cribado de las sales de cobre I y II. Estos resultados se muestran en la **Tabla 2.1**, y de ellos se observa que no existe una relación entre la formación del producto con el estado de oxidación de las sales probadas. De entre todas las fuentes de cobre, los mejores resultados se obtuvieron con el CuBr y CuCN, los cuales condujeron al pirrol de interés con rendimientos de 9 y 10% respectivamente (entradas 1 y 2).

Además del compuesto de interés, se logró la identificación de diversas moléculas, los cuales se muestran en la **Figura 2.12**. Se encontró como uno de los principales subproductos el pirrol simétrico **75**. También, se obtuvieron en cantidades considerables el producto de hidrólisis **78** junto con la propiofenona **74**. Notablemente, se observa el producto de reacción de Beckmann **131** cuando se utiliza  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalizador.

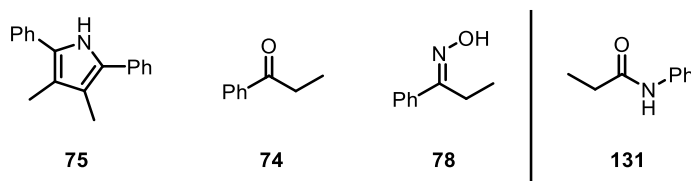


**Tabla 2.1 Fuente de Cobre**



Entrada	Cu cat. (10 mol%)	Rendimiento <sup>a</sup>
1	CuBr	9%
2	CuCN	10%
3	CuBr·SMe <sub>2</sub>	NR
4	(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Cu) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	NR
5	(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Cu) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	NR
6	Cu(OAc) <sub>2</sub>	NR
7	Cu(OTf) <sub>2</sub>	0 %
8	CuBr <sub>2</sub>	NR
9	Cu(SO <sub>4</sub> )·5H <sub>2</sub> O	NR
10	Cu <sub>2</sub> O	NR
11	[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> Cu	<9%
12	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	<9%
13	Cu(NCCH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	<9%
14	Cu(acac) <sub>2</sub>	<9%
15	Cu(C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<9%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno. NR: No hubo reacción.



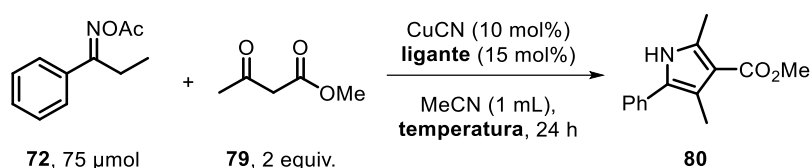
*Figura 2.12 Subproductos de la reacción*

Una vez que se observó cuál era la mejor fuente de cobre para la reacción, se procedió a probar diversos ligantes que pudiesen cambiar las propiedades de óxido-reducción del catalizador (**Figura 2.13**).<sup>32</sup> Entre estos se encuentran ligantes bidentados derivados de la bipyridina (L3, L4, L6), tridentados derivados de la terpiridina (L2, L7-L10), la biquinolina

<sup>32</sup> W.-J. Xiao *et al.*, *Org. Lett.*, **2019**, 21, 4359.

(L1) y la neocuproína (L5) (**Tabla 2.2**). En una primera exploración se vio que a 80 °C, la consumación de la materia prima fue parcial (entradas 1 -8), por lo que la temperatura tuvo que ser incrementada. En una segunda serie de ensayos, pero ahora a 100 °C, se vio que el uso del ligante ditertbutilbipiridina (L4) trajo consigo un rendimiento mayor, siendo este del 33% (entrada 12). Anteriormente, se determinó el potencial redox del complejo de Cu(I) con **L4**, siendo este de  $E_{Cu(I)/Cu(II)} = -2.31$  V, el cual es mucho mayor al del Cu sin complejar ( $E_{Cu(I)/Cu(II)} = -0.16$  V).<sup>33</sup>

**Tabla 2.2 Efecto del ligante y la temperatura**



Entrada	Ligante (15 mol%)	Temperatura	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-	80 °C	10%
1	<b>L1</b>	80 °C	<9%
2	<b>L2</b>	80 °C	<9%
3	<b>L3</b>	80 °C	<9%
4	<b>L4</b>	80 °C	<9%
5	<b>L5</b>	80 °C	<9%
6	<b>L6</b>	80 °C	<9%
7	<b>L7</b>	80 °C	Trazas
8	<b>L8</b>	80 °C	Trazas
9	<b>L1</b>	100 °C	<25%
10	<b>L2</b>	100 °C	<20%
11	<b>L3</b>	100 °C	<20%
12	<b>L4</b>	100 °C	33%
13	<b>L5</b>	100 °C	<20%
14	<b>L6</b>	100 °C	<25%
15	<b>L9</b>	100 °C	<20%
16	<b>L10</b>	100 °C	<20%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

<sup>33</sup> S. Bratsch *et al.*, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1989**, 18, 1.

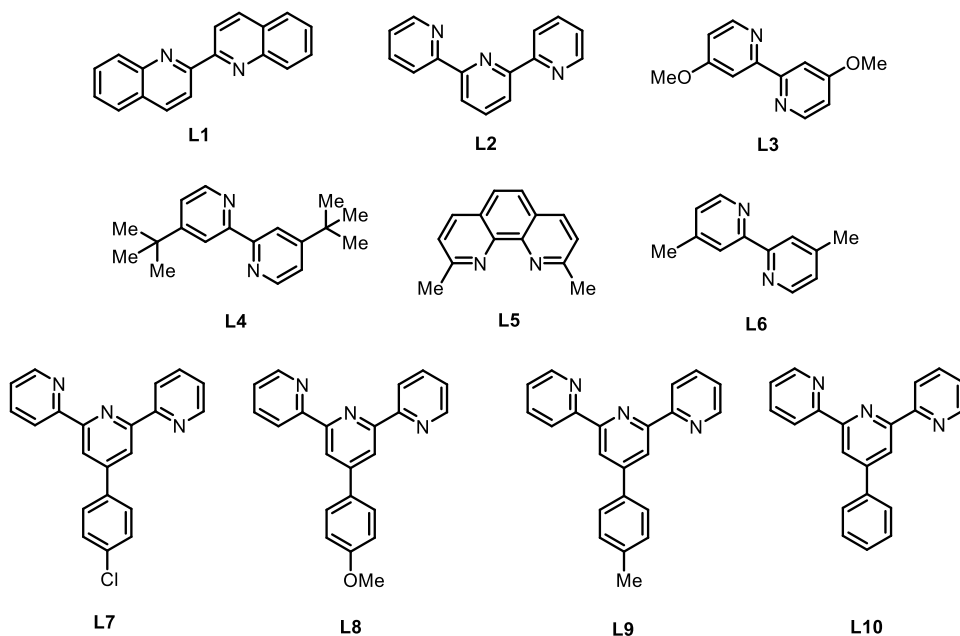
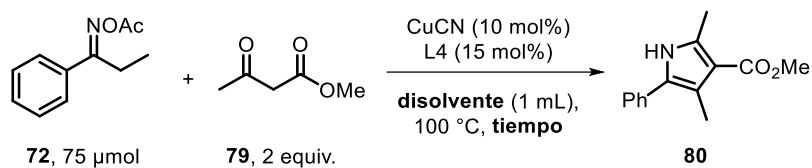


Figura 2.13 Ligantes utilizados en la optimización

Posteriormente, se estudió el efecto que tiene el disolvente y el tiempo en el proceso modelo, cuyos resultados se muestran en la **Tabla 2.3**. Para estas modificaciones todos los disolventes probados fueron secados previos a ser evaluados (exceptuando el *t*BuOH y la DMF). Se observó que empleando MeCN, no hay un cambio significativo al variar el tiempo (ensayos 1-2). Así mismo, con otros disolventes de naturaleza diversa no hubo un resultado sobresaliente después de 24 h (Entradas 3-6). Sin embargo, cuando se utilizó THF (ensayo 6), se observó materia prima remanente, debido a ello se optó por aumentar el tiempo a 48 h. Este nuevo ensayo trajo un incremento en el rendimiento hasta un 57% (entrada 7). Mejor aún, la misma reacción por 36 h, permitió alcanzar un rendimiento del 65% (entrada 13).

**Tabla 2.3 Efecto del disolvente y el tiempo**

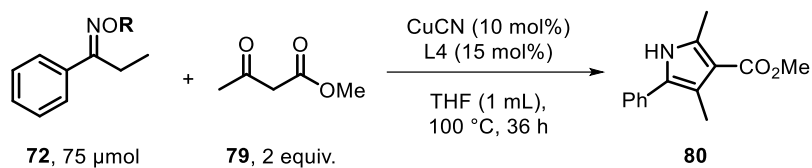


Entrada	Disolvente	Tiempo	Rendimiento <sup>a</sup>
-	MeCN	24 h	33%
1	MeCN	48 h	<30%
2	MeCN	72 h	<30%
3	DCE	24 h	<30%
4	PhCF <sub>3</sub>	24 h	<30%
5	AcOEt	24 h	<30%
6	THF	24 h	<30% <sup>b</sup>
7	THF	48 h	57%
8	THF	48 h	41% <sup>c</sup>
9	CHCl <sub>3</sub>	48 h	<33%
10	DMF	48 h	<33%
11	tBuOH	24 h	NR
12	Dioxano	24 h	34%
13	THF	36 h	65%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno. NR: No hubo reacción.

b: Reacción incompleta. c: CuCN (7.5 mol%) y L4 (15 mol%).

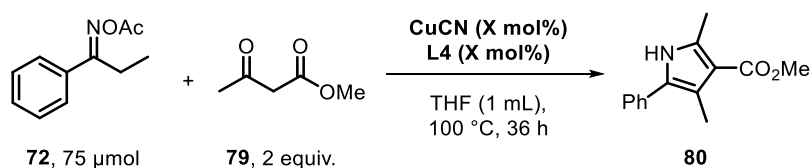
Existen ejemplos en la literatura donde el cambiar la naturaleza de la *O*-aciloxima puede traer consigo una mejora en el rendimiento de la reacción, por lo que se procedió a probar distintos ésteres de oxima (**Tabla 2.4**).<sup>12</sup> Se utilizaron grupos acilo alquílicos como el pivaloilo (entrada 1) y benzóicos con y sin sustituyentes electroattractores (entradas 2-4). Desafortunadamente, el uso de ninguno de estos sustratos tuvo mejor rendimiento.

**Tabla 2.4 Grupo activante de la oxima**

Entrada	R	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-Ac	65%
1	-Piv	36%
2	-Bz	32%
3	-COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> CF <sub>3</sub>	29%
4	-COC <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	44%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

Subsecuentemente, en la **Tabla 2.5** se analizó el efecto de la proporción catalizador/ligante, en la efectividad del complejo. Se iniciaron estos estudios con una relación 1:2 de catalizador con ligante en 5 y 10 mol% respectivamente, y esto tuvo como resultado una disminución de más de la mitad del rendimiento (entrada 1). Conforme se fue aumentando la proporción catalizador/ligante se vio un incremento en la eficiencia del proceso, pero sin llegar al rendimiento máximo alcanzado (Entradas 2-5).

**Tabla 2.5 Efecto de la proporción Catalizador/Ligante**

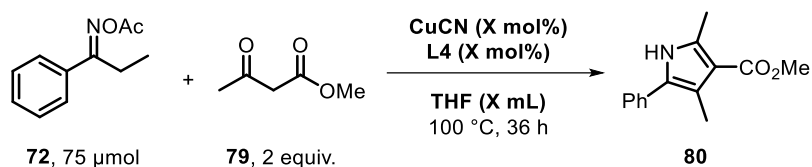
Entrada	CuCN (mol%)	L4 (mol%)	Rendimiento
-	10	15	65%
1	5	10	32%
2	7.5	15	41%
3	12.5	17.5	49%
4	12.5	25	52%
5	15	30	52%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

A continuación, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de la concentración de nuestro sustrato **72** en la reacción (**Tabla 2.6**). Para ello, se emplearon 3 volúmenes de disolvente,

que fueron: 1 mL (0.075 mmol/mL), 1.5 mL (0.05 mmol/mL), y 2 mL (0.037 mmol/mL), cada uno en una relación 10/15 mol% y 12.5/17.5 mol% de catalizador/ligante (entradas 1-5). De estos experimentos se observa que, ante una menor concentración el rendimiento de la reacción aumenta con una tendencia que se conserva en ambas relaciones.

**Tabla 2.6 Efecto de la concentración**

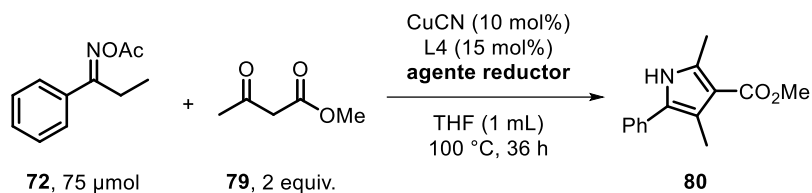


Entrada	Volumen THF (mL)	Concentración (mmol/mL)	[CuCN] mol%	L4 mol%	Rendimiento <sup>a</sup>
-	1	0.075	10	15	65%
1	1.5	0.05	10	15	47%
2	2	0.037	10	15	38%
3	1	0.075	12.5	17.5	49%
4	1.5	0.05	12.5	17.5	43%
5	2	0.037	12.5	17.5	34%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

Una vez que se variaron suficientes parámetros de la matriz de reacción original, se decidió añadir diversos aditivos, iniciando con la exploración referente a la adición de ciertos agentes reductores (**Tabla 2.7**). En trabajos anteriores, se documentó que la adición de NaHSO<sub>3</sub> eliminaba el principal subproducto de la reacción (la cetona **74**), por lo que el estudio de este compuesto en la transformación se realizó primero.<sup>11</sup> En la entrada 1 se observó que la adición de este aditivo inhibió completamente la formación del pirrol **80**. Otros agentes reductores como Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (entrada 2), HCOONa (entrada 3) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (entrada 4), no ofrecieron ninguna mejoría a la reacción, por lo que se cesó con la adición de este tipo de sustancias.

**Tabla 2.7 Efecto de la adición de agentes reductores**



Entrada	Agente Reductor	Equivalentes	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-	-	65%
1	NaHSO <sub>3</sub>	0.2 - 2	0%
2	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	1	49%
3	HCOONa	1	37%
4	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1	30%

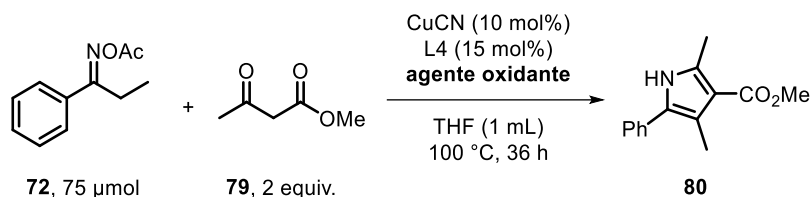
a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

Enseguida, se analizó el impacto de la presencia de agentes oxidantes en el medio de reacción (**Tabla 2.8**). Compuestos como Mn(OAc)<sub>3</sub>·2(H<sub>2</sub>O) (entradas 1-3), Cu(OAc)<sub>2</sub> (entrada 4) y el CAN (entrada 6) han demostrado ser buenos oxidantes del acetoacetato de metilo **77**,<sup>34,35</sup> y con base en esto se probaron, no obstante, únicamente trajeron un decremento en el rendimiento. En paralelo, se evaluaron también peróxidos (entrada 7-9) quienes afectaron negativamente el rendimiento de la reacción, aunque de forma diferenciada.

<sup>34</sup> S. Koo *et al.*, *Adv. Synt. Catal.*, **2014**, 356, 3059.

<sup>35</sup> A. Dhakshinamoorthy *et al.*, *Synlett*, **2005**, 19, 3014.

**Tabla 2.8 Efecto de la adición de agentes oxidantes**



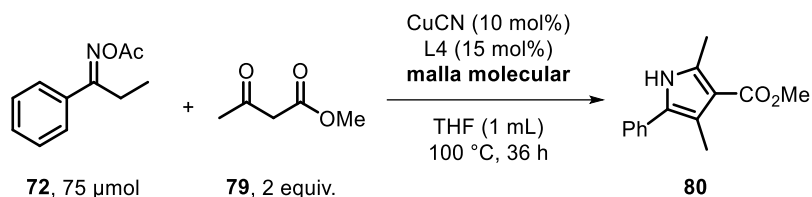
Entrada	Agente Oxidante	Equivalentes	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-	-	65%
1	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2(H <sub>2</sub> O)	0.05	43%
2	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2(H <sub>2</sub> O)	0.1	48%
3	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2(H <sub>2</sub> O)	0.25	47%
4	Cu(OAc) <sub>2</sub>	0.1	34%
5	Persulfato de Potasio	1	0%
6	CAN	1	31%
7	Peroxido de Dicumilo	1	48%
8	Benzoato de <i>tert</i> -butilperoxido	1	<10%
9	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo	1	<10%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

Hasta este punto, se seguía teniendo como principal subproducto, la cetona **74**. De esta se hipotetizó que la presencia de agua en el medio era la responsable de su formación a través de un proceso de hidrólisis de alguna imina intermediaria. Fue por ello que se realizaron ensayos en presencia de malla molecular con el fin de eliminar cualquier traza de agua que pudiera existir en el seno de la reacción (**Tabla 2.9**). Con esto en mente, se emplearon mallas de distinto tamaño (3-5Å) tanto en polvo como en cuentas, desafortunadamente solo se generaron más subproductos y por lo tanto un menor rendimiento de **80**.



**Tabla 2.9 Efecto de la adición de malla molecular**

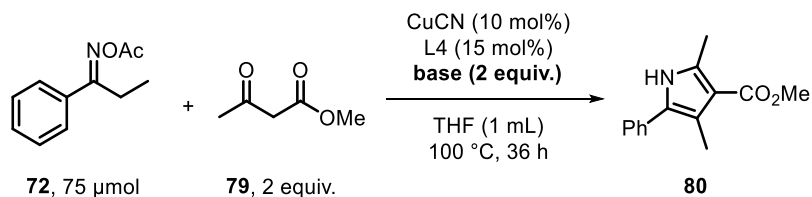


Entrada	Tamaño de malla	Masa	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-	-	65%
1	3 Å (cuentas)	20 mg	43%
2	3 Å (polvo)	20 mg	41%
3	4 Å (cuentas)	20 mg	48%
4	4 Å (polvo)	20 mg	48%
5	5 Å (cuentas)	20 mg	35%
6	5 Å (polvo)	20 mg	42%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

Para finalizar con la optimización de este protocolo, se analizó el efecto de diversas bases (**Tabla 2.10**). Una serie de carbonatos metálicos (entradas 1-4) y también una base orgánica (entrada 5) aunque ninguno de ellos trajo consigo un resultado benéfico. Cabe resaltar que el uso del Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> condujo a una inhibición completa de la transformación deseada (entrada 2).

**Tabla 2.10 Efecto de la adición de una base**

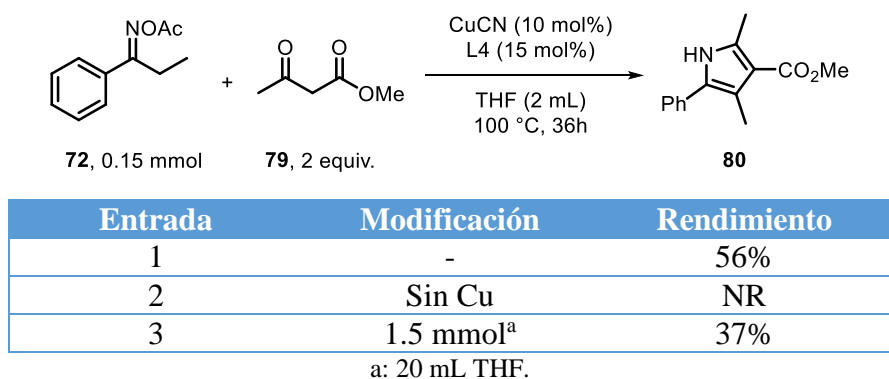


Entrada	Base	Rendimiento <sup>a</sup>
-	-	65%
1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	39%
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0%
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	45%
4	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	44%
5	Et <sub>3</sub> N	40%

a: Rendimiento obtenido por RMN <sup>1</sup>H, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno.

En este punto, se optó por determinar el rendimiento del producto aislado, y para ello se montó una reacción con 0.15 mmol de la *O*-acetiloxima **72** (**Tabla 2.11**). Tras la purificación de este experimento se obtuvo el pirrol **80** en un rendimiento del 56% (entrada 1). Finalmente, como experimento control se sometió una reacción en la misma escala, pero sin el catalizador de Cu, encontrándose que este es crucial para que se lleve a cabo la transformación, ya que en su ausencia ni siquiera se consume la materia prima (entrada 2). El escalamiento de la reacción desarrollada se efectuó en una cantidad 10 veces mayor (1.5 mmol), dando el producto de interés en un rendimiento del 37% (entrada 3).

**Tabla 2.11 Rendimiento del producto aislado**



El pirrol **80** se caracterizó mediante RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, espectrometría de masas, e IR, donde todas las señales correspondían con el producto señalado. No obstante, cuando se tuvo suficiente cantidad de compuesto, se logró crecer un cristal adecuado para su difracción de rayos X, con la cual se pudo confirmar la estructura de la molécula objetivo (**Figura 2.14**).

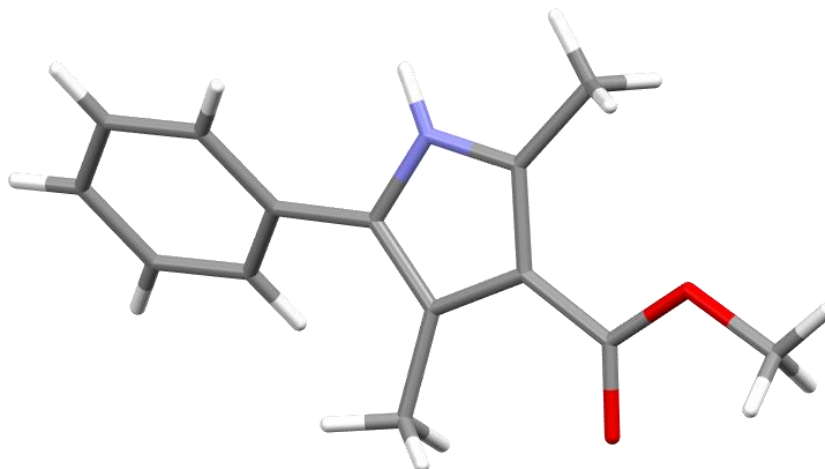


Figura 2.14 Difracción de rayos X del pirrol 80

## 2.4.2 Síntesis de *O*-acetiloximas

Para determinar el alcance del método, primero se tuvieron que sintetizar una serie de *O*-acetiloximas de diversa naturaleza. La preparación de estos nuevos sustratos se realizó mediante 4 métodos, que se describen a continuación:

### 2.4.2.1 Síntesis de *O*-acetiloximas a partir cetonas

Con este método de dos pasos se sintetizaron los derivados de oxima directamente a partir de cetonas accesibles comercialmente (**Figura 2.15A**). Primero se hicieron reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato de sodio y metanol como disolvente, resultando así las oximas correspondientes. Finalmente, estos compuestos fueron acetilados utilizando cloruro de acetilo, trietilamina y diclorometano como disolvente.

Las cetonas seleccionadas fueron algunas de tipo alquil-aril (**72** y **136-138**) y también ciertas dialquílicas (**132-135**) (**Figura 2.15B**), las cuales condujeron a las correspondientes *O*-acetiloximas en rendimientos moderados a buenos.

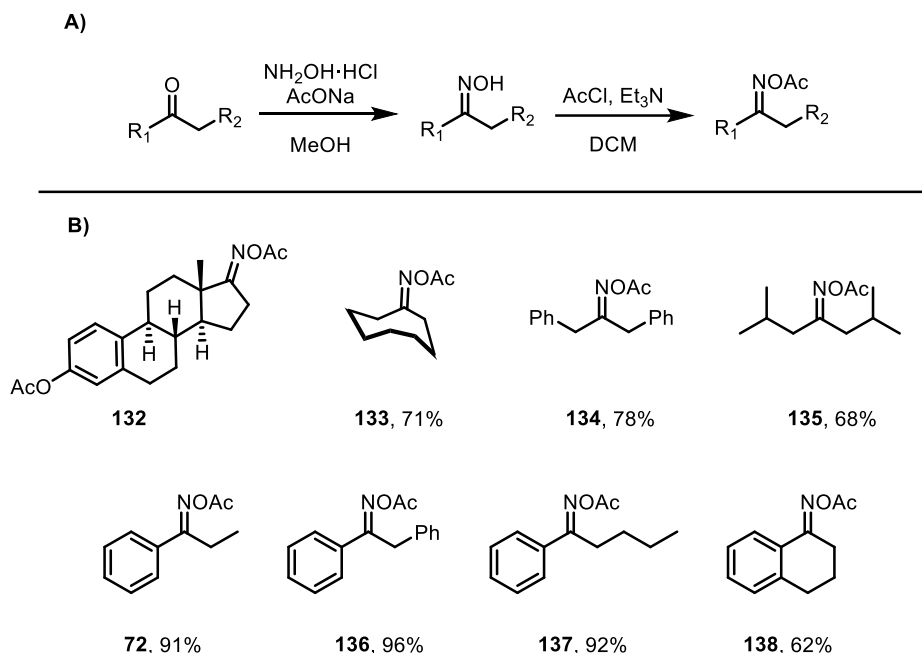


Figura 2.15 *O*-Acetiloximas sintetizadas a partir de cetonas comerciales

#### 2.4.2.2 Síntesis de la aril alquil *O*-acetiloxima **141** mediante la amida de Weinreb

Para el caso del sustrato **141**, se optó por prepararlo a partir del ácido carboxílico y pasando por la respectiva amida de Weinreb **139** (Figura 2.16). Este compuesto fue propuesto para explorar si el mecanismo involucra un radical iminilo, y si un potencial proceso 1,5 – HAT pudiera alterar la ruta que conduce al pirrol deseado. Para su obtención primero se hizo reaccionar la amida de Weinreb **139** con el bromuro de fenil magnesio para generar la cetona **140**, quien mediante la secuencia de oximación y acetilación generó la *O*-acetiloxima **141** en un rendimiento de 46% para las 3 etapas.

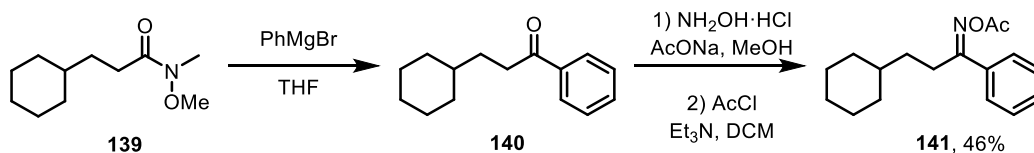


Figura 2.16 Síntesis de 141 mediante la amida de Weinreb

### 2.4.2.3 Síntesis de *O*-acetiloximas derivadas de propiofenonas

En este grupo se incluyen las *O*-acetiloximas de propiofenonas sustituidas, esto con el fin de analizar el efecto que tienen distintos grupos en el arilo sobre la reacción de síntesis de pirroles. Los sustratos se obtuvieron partiendo de los ácidos benzoicos correspondientes, cuya conversión a los cloruros de ácido se logró haciéndolos reaccionar con cloruro de oxalilo, en diclorometano con dimetilformamida como catalizador. Una vez formados, se utilizó la metodología descrita por Fürstner *et al.* con la cual es posible transformar este tipo de compuestos en cetonas, empleando para ello magnesio y Fe(acac)<sub>3</sub> en THF a -78 °C.<sup>36</sup> Finalmente, las cetonas ya preparadas fueron convertidas en las respectivas *O*-acetiloximas tal como se hizo con los sustratos anteriores (**Figura 2.17**).

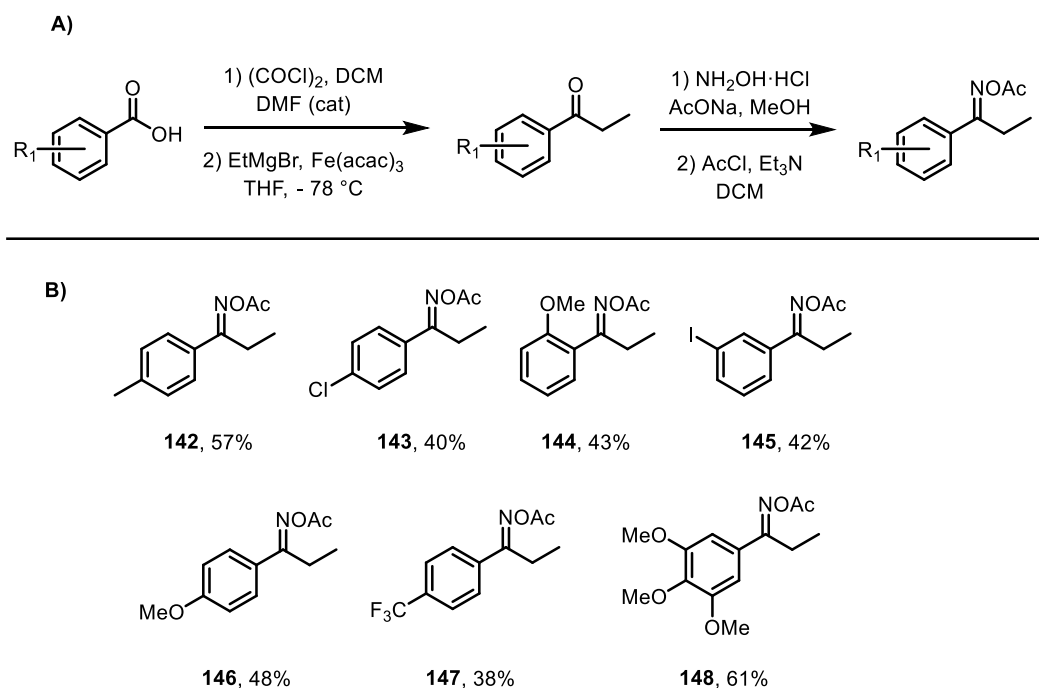


Figura 2.17 *O*-Acetiloximas derivadas de propiofenonas

<sup>36</sup> A. Fürstner *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3943.

#### 2.4.2.4 Síntesis de la *O*-acetiloxima $\gamma,\delta$ -insaturada **154**

Con la finalidad de indagar un poco al mecanismo de la reacción, se sintetizó el sustrato  $\gamma,\delta$ -insaturado **153**, debido a su utilidad para capturar un potencial radical iminilo generado en la transformación, mediante una ciclación 5-*exo*-trig. Para obtener dicho compuesto utilizamos la metodología descrita por Liu, partiendo del alcohol cinámico **149** cuya reacción con tribromuro de fósforo en éter dietílico generó el bromuro de alilo **150**. Posteriormente, este alquilante crudo se adicionó a una solución de benzoilacetato de etilo **151** con hidruro de sodio en THF para dar el compuesto **152**. Enseguida, la hidrólisis y descarboxilación del  $\beta$ -cetoéster alquilado **152** condujo a la cetona **153** cuya conversión en *O*-acetiloxima **154** fue realizada de acuerdo a la secuencia conocida (Figura 2.18).<sup>37</sup>

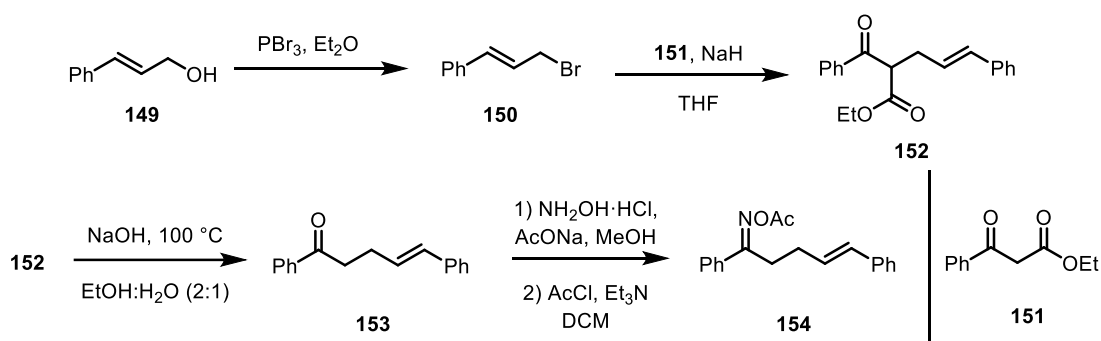


Figura 2.18 Síntesis de la *O*-acetiloxima  $\gamma,\delta$ -insaturada **154**

#### 2.4.3 Síntesis de pirroles mediante el método desarrollado

Una vez que se contó con las materias primas, se procedió a probar cada una de ellas bajo las mejores condiciones encontradas (Figura 2.19).

<sup>37</sup> F. Liu *et al.*, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1222.

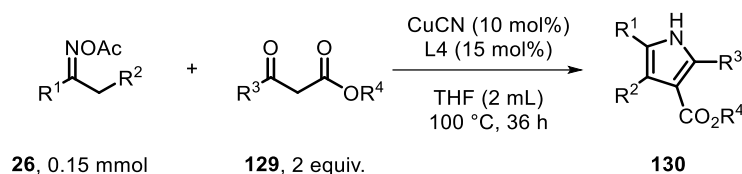


Figura 2.19 Esquema general de síntesis de pirroles

### 2.4.3.1 Pirroles a partir de derivados de propiofenona

En este apartado se mencionan los pirroles obtenidos a partir de las *O*-acetiloximas de propiofenonas sintetizadas en la **sección 2.4.2.3**. Se lograron generar 8 pirroles con sustituyentes distintos en el anillo de fenilo. Como ya se describió en la fase de optimización, el pirrol **80**, quien no tiene ningún sustituyente sobre el anillo aromático, fue aislado en un rendimiento de 56%. Los compuestos con grupos electrodonadores en el fenilo como el 4-metil (**155**), 4-metoxi (**156**), 2-metoxi (**157**) y 3,4,5-trimetoxi (**161**) se obtuvieron en rendimientos un poco inferiores (42-55%). El grupo 4-metilo (**155**) fue el mejor tolerado de la serie, en tanto que el 2-metoxi (**157**) fue el que más afectó la reacción posiblemente debido a cuestiones estéricas. Lo mismo ocurrió con los sustratos que tienen grupos electroattractores como el 4-trifluoro (**158**), 3-yodo (**159**), y 4-cloro (**160**) al ser obtenidos con 42%, 51% y 43% de eficiencia, correspondientemente (**Figura 2.20**).

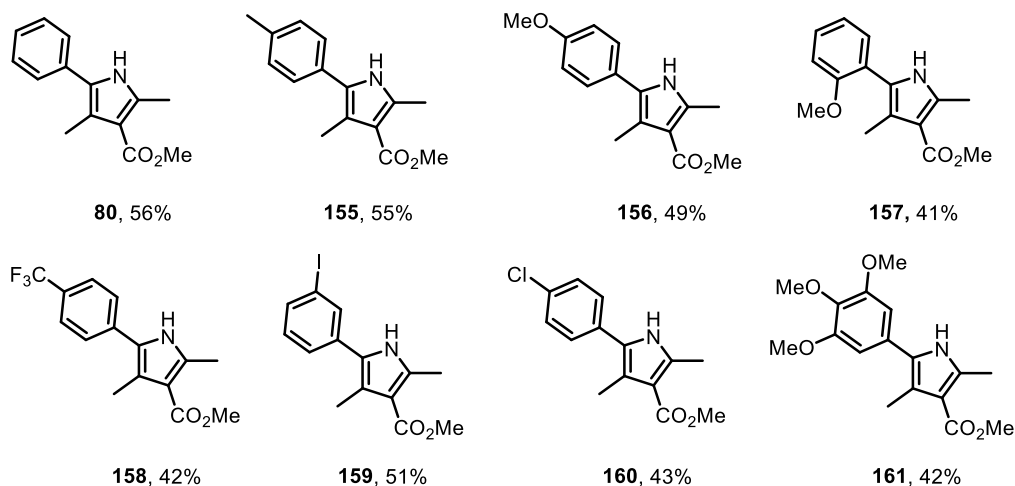


Figura 2.20 Pirroles obtenidos a partir de derivados de la propiofenona

### 2.4.3.2 Pirroles a partir de alquil aril y dialquil *O*-acetiloximas

Como continuación a la determinación del alcance de la técnica, se sometieron a la reacción los derivados de oxima **132** – **138**. De todos los sustratos preparados y evaluados únicamente se logró acceder a los pirroles representados en la **Figura 2.21** con rendimientos entre 32 y 55%.

La única *O*-acetiloxima dialquílica que funcionó en la reacción fue **133** dando un rendimiento del producto de interés **162** de tan solo 34%. Las demás oximas dialquílicas no condujeron al producto esperado y en su lugar sólo se observó la formación de la cetona de origen y descomposición. Por otra parte, el pirrol **163** se obtuvo en 48% partiendo del sustrato **141**. Este resultado es significativo ya que durante la reacción no se presentó un proceso 1,5-HAT que pudiera competir y desvirtuar la transformación bajo estudio. Finalmente, se probaron otros tres sustratos de tipo alquil-aril quienes produjeron los pirroles **164**, **165** y **166** en rendimiento moderado.



De esta serie de resultados se puede concluir que las oximas dialquílicas lineales no son buenos sustratos para la reacción. En tanto que sistemas de tipo alquil-aril pueden ser transformados al pirrol de interés sin importar la naturaleza o el tamaño de los sustituyentes que posean.

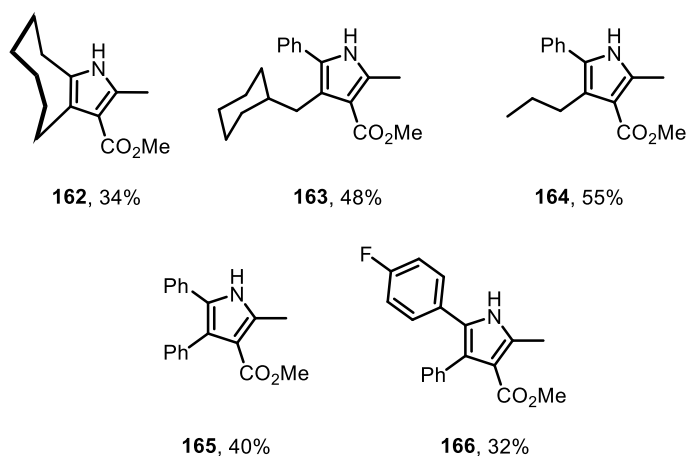


Figura 2.21 Pirroles obtenidos de diversas *O*-acetiloximas

#### 2.4.3.3 Pirroles a partir de distintos $\beta$ -cetoésteres

Ya que se demostró la versatilidad en cuanto a la incorporación de diversas *O*-acetiloximas en la transformación, se siguió a probar 4 diferentes  $\beta$ -cetoésteres comercialmente disponibles (**167-170**) (**Figura 2.22A**). A partir de ellos, fue que se obtuvieron satisfactoriamente los pirroles **171**, **172**, **173**, y **174** en rendimientos de 50%, 41%, 17% y 31% respectivamente. Lo que se observa de estas reacciones es que el tamaño del sustituyente alquilo del  $\beta$ -cetoéster influye en el resultado (**Figura 2.22B**).

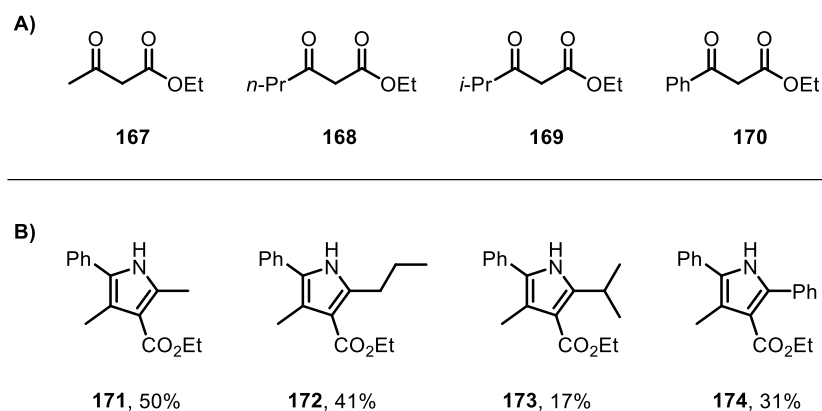


Figura 2.22 Pirroles a partir de distintos  $\beta$ -cetoésteres

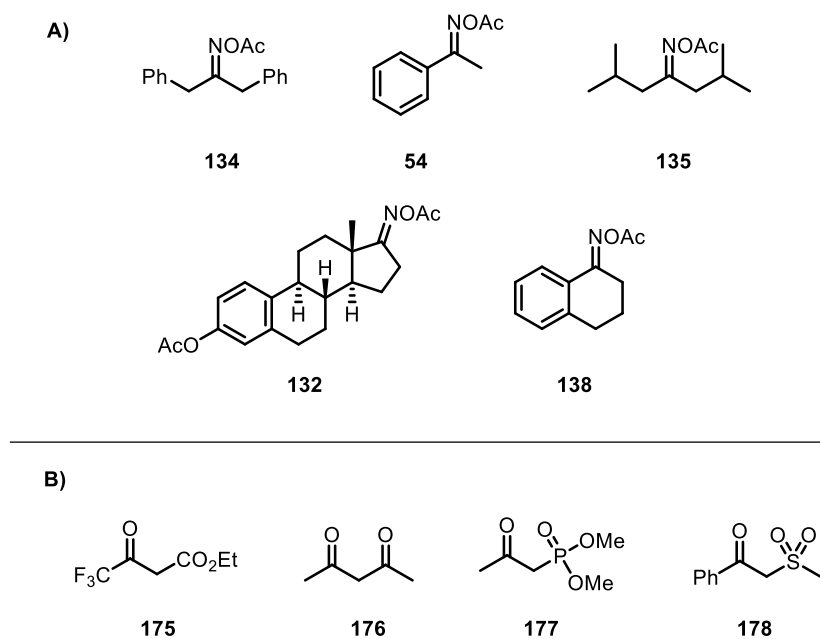
#### 2.4.4 Sustratos no exitosos en la síntesis de pirroles

A pesar del éxito que se demostró en la **sección 2.4.3** también se tuvieron varios sustratos, tanto *O*-acetiloximas (**Figura 2.23A**) como compuestos con metilenos activos (**Figura 2.23B**), que no se involucraron en la reacción deseada de formación de pirroles. Es importante estudiar estos compuestos porque dan una idea de cuáles podrían ser las razones de las limitaciones del método.

Desde los inicios de las investigaciones se describió que la oxima derivada de la acetofenona **54** no llevaba al pirrol deseado, y eso puede ser debido a que es el único compuesto que en la posición  $\alpha$  a la imina no tiene un metileno sino un metilo, lo cual en principio involucra un intermediario mucho menos estable. En cuanto a los sustratos **132**, **134**, y **135** es posible que por ser dialquílicos estos no participan adecuadamente en la reacción, ya que el único sustrato dialquílico que se transformó fue la *O*-aciloxima cíclica **133**, quien dio el pirrol **162** en 34%. Por último, el sustrato **138** tampoco reaccionó de manera adecuada, posiblemente porque la disposición espacial del fragmento no aromático no le permitió llevar a cabo el proceso 1,3-HAT.

Por otra parte, los compuestos con metilenos activos que se probaron y que fallaron tienen en común la capacidad de quelatar el catalizador. Probablemente, esto altere la especie activa y haga que la reacción no proceda. Es sabido que las propiedades de óxido reducción de un catalizador pueden ser modificadas al reemplazar los ligantes. El trifluoroacetato de etilo **175** y la dicetona **176** difieren con respecto al  $\beta$ -cetoéster original **79** en cuanto a la acidez del metileno activado, siendo los dos primeros compuestos quienes cuentan con hidrógenos más ácidos, por lo que su forma enólica está mucho más favorecida en comparación con la que se muestra en la **Figura 2.23B**.

Se plantea que para los compuestos **177** y **178** puede suceder la misma quelatación, y por consiguiente desactivación, con los oxígenos disponibles en los grupos funcionales que están localizados en la posición beta a la cetona.



*Figura 2.23 Sustratos no exitosos en la formación de pirroles*

## 2.4.5 Estudios mecanísticos de la síntesis de pirroles

En este apartado se describirán los experimentos que se realizaron con el objetivo de obtener información sobre el mecanismo de la reacción desrollada. Como primer ensayo control se evaluó el efecto de la adición de TEMPO. Se observó que este aditivo suprimió completamente la formación del pirrol **80**, lo que indica que un intermediario clave en el curso de la transformación es un radical (**Figura 2.24A**). También, de manera recurrente en muchos de los ensayos realizados durante la fase de optimización se observó como subproducto el pirrol simétrico **75**, cuya síntesis ya ha sido reportada por Guan *et al.* a partir de *O*-acetiloximas.<sup>11</sup> El intermediario clave planteado fue el radical centrado en carbono **180** proveniente del radical iminilo **179**. Con esto, se puede conjeturar que la reacción toma lugar en una vía que involucra ambas especies reactivas (**Figura 2.24B**).

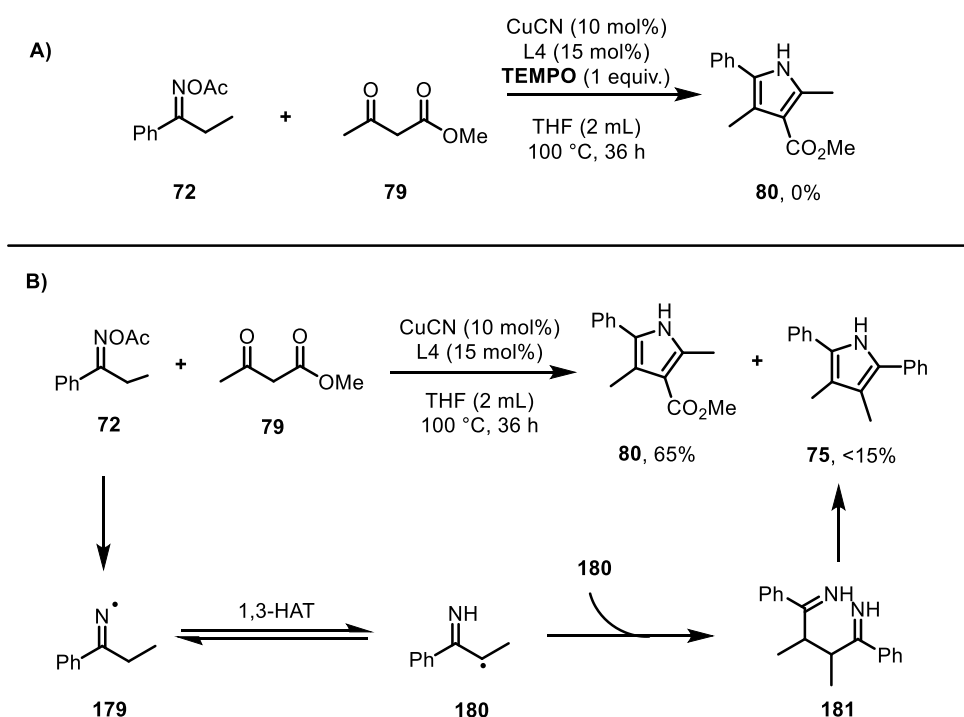


Figura 2.24 Evidencias de la presencia del radical **180** como intermediario clave

También se observó que al someter la *O*-acetiloxima  $\gamma,\delta$ -insaturada **154** a la síntesis de pirroles no fue posible obtener el pirrol esperado **182**, sino más bien una mezcla compleja de subproductos. El análisis del crudo de este ensayo por cromatografía de gases acoplado a masas permitió detectar un pico con la masa molecular del producto de ciclización **183** ( $m/z$  233) que podría derivar de la anillación 5-*exo*-trig del radical iminilo **184** (Figura 2.25), siendo este proceso aparentemente más rápido que la 1,3-HAT. Estos resultados son consistentes con un mecanismo involucrando la escisión del enlace N-O de la *O*-acetiloxima mediante una transferencia monoeléctronica por parte del catalizador de Cu.

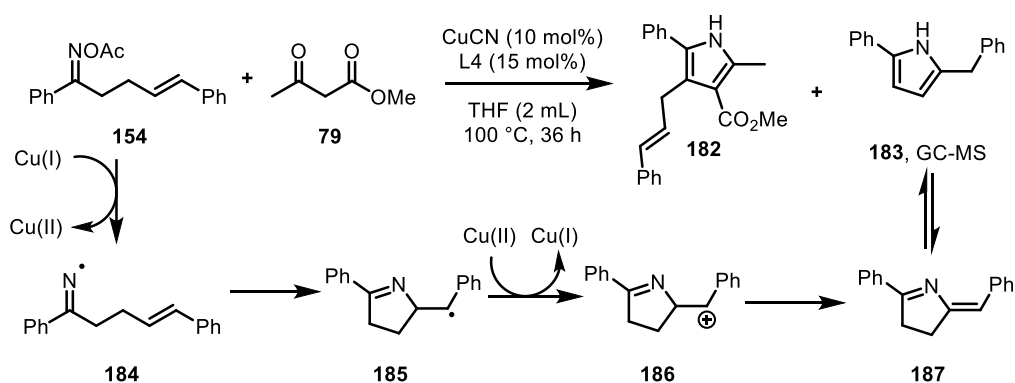


Figura 2.25 Análisis de la reacción empleando la *O*-acetiloxima **154**

Adicionalmente, se han reportado metodologías donde los compuestos dicarbonílicos **99** pueden ser oxidados por una sal de Cu(II) al radical electrofílico **189** (Figura 2.26).<sup>38</sup> Esta sal de Cu(II), es generada, en teoría, tras la reducción del enlace N-O por parte del Cu(I).

<sup>38</sup> Z.-H. Guan *et al.*, *Chem. Comm.*, **2016**, 52, 6127.

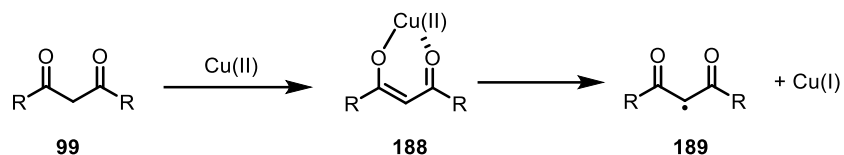


Figura 2.26 Oxidación del compuesto dicarbonílico 99

También, al someter la *O*-aciloxima **190** (previamente sintetizada en el grupo de trabajo) a las condiciones de reacción optimizadas no se obtuvo el pirrol deseado sino las lactamas **191** y **192** (**Figura 2.28A**). La primera de ellas podría provenir de un intermediario donde se genera un enlace C-C entre el radical **193** y la especie reactiva **194**. Luego, ocurre una ciclación con el éster etílico (**Figura 2.27B**). Por otra parte, **192** provendría en principio de una ciclación intramolecular del intermediario **196** (**Figura 2.27C**).

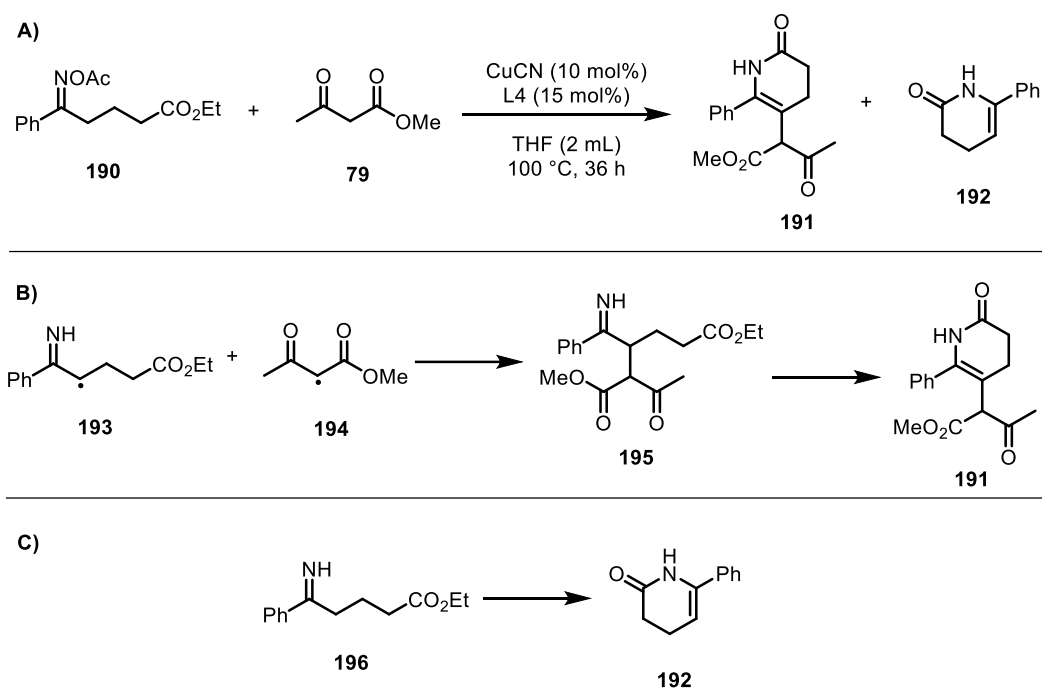


Figura 2.27 Productos de la reacción de la *O*-acetiloxima 190

Con base en los resultados experimentales descritos y analizados en esta sección, se propuso un mecanismo de reacción plausible. Primero, se plantea la formación del complejo [Cu(I)(CN)dtbbpy] **197** a partir de sal de cobre y el ligante.<sup>39</sup> Posteriormente, la *O*-acetiloxima se coordina por el oxígeno y nitrógeno, generando así la especie **198**.<sup>40</sup> Luego, ocurre la transferencia monoelectrónica, la cual conduce a la ruptura del enlace N-O del éster de oxima y al complejo pentacoordinado de Cu(II) **199**. Los siguientes pasos corresponden a un proceso 1,3-HAT y a la coordinación del compuesto dicarbonílico **79**, esto último vía la sustitución del cianuro y del acetato. Enseguida, la enolización de **201** trae consigo el enolato de cobre **202**. La oxidación de este último por parte del centro metálico produce la especie biradicalaria **203**, cuya recombinación intramolecular facilitada por la presencia del cobre, da como resultado la formación del enlace C-C. La descoordinación de la iminocetona **205** del complejo **204** resultante del paso previo, regenera el catalizador **197**, quien está listo para volver a participar en la reacción. Finalmente, la condensación e isomerización de **205** resulta en el pirrol polisustituido **80** (**Figura 2.28**).

---

<sup>39</sup> A. Peññory *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 11464.

<sup>40</sup> X. Lu *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2022**, 87, 6014.

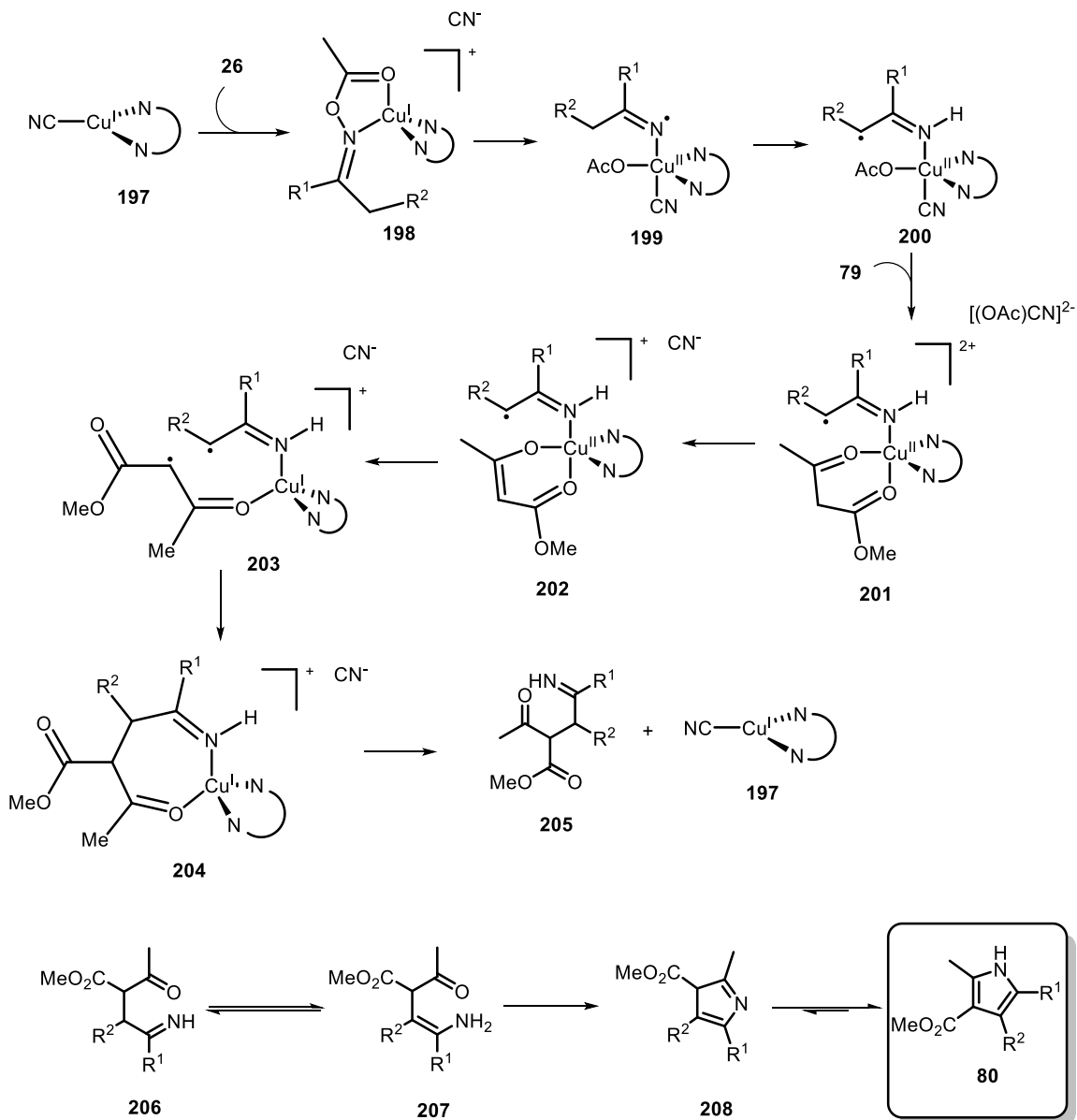


Figura 2.28 Mecanismo de reacción plausible

Se propone también un mecanismo alternativo a partir de la especie clave **202** quien, en vez de sufrir una oxidación, podría adicionarse intramolecularmente por parte del radical centrado en carbono al fragmento del enolato, generando de esta forma el intermediario **209**. Por último, la oxidación del nuevo radical base de carbono da la especie anteriormente propuesta **204** (Figura 2.29).



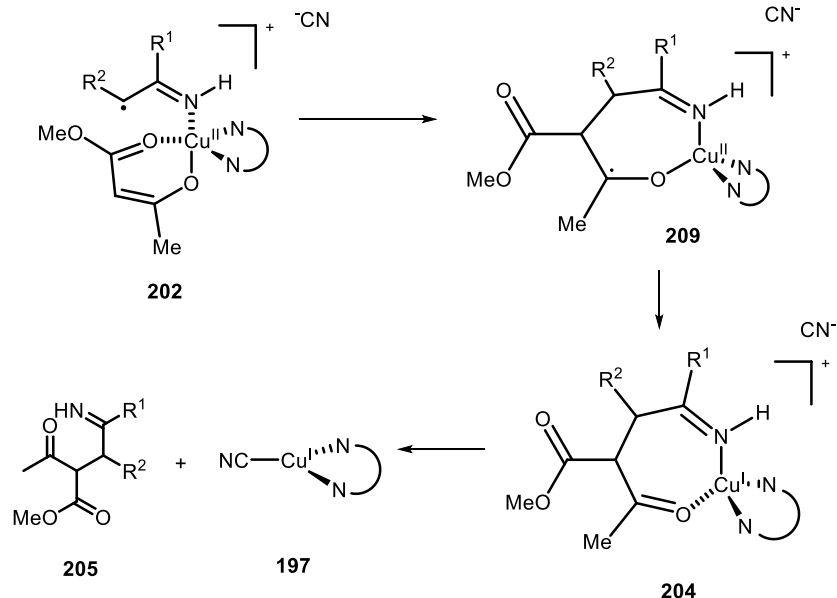


Figura 2.29 Propuesta alternativa para llegar al compuesto XX

Ambos planteamientos sustentan el paso clave de la síntesis, que es la formación del enlace C-C de la posición  $\alpha$  a la *O*-acetiloxima con la posición  $\alpha$  a los carbonilos del  $\beta$ -cetoéster. La unión de estos átomos no es sencilla si se considera que ambos, en condiciones normales, poseen un carácter nucleofílico.

#### 2.4.6 Síntesis de furanos a partir de *O*-acetiloximas

Como fue señalado en la **sección 2.4.4**, en el intento de probar otros compuestos con metilenos activos en la síntesis de pirroles se evidenció que casi ninguno de estos se involucra de manera adecuada a la transformación (**Figura 2.23B**). Una excepción a esto fue el benzoilacetonitrilo **211**, quien inesperadamente al reaccionar con la *O*-acetiloxima **72** bajo las condiciones optimizadas generó un producto que en principio se creyó que se trataba del pirrol **210**. Sin embargo, el análisis espectroscópico de dicho compuesto indicó que correspondía al furano **212**. Notablemente, este producto fue obtenido con un rendimiento mayor cuando se utilizaron únicamente 1.1 equivalentes de **211** en vez de 2 como en la síntesis de pirroles (**Figura 2.30**).

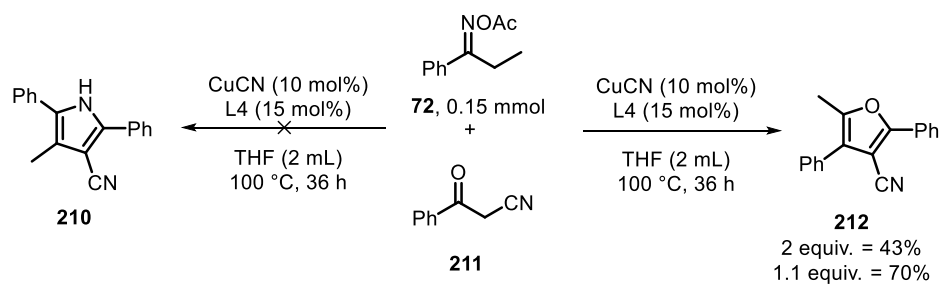


Figura 2.30 Obtención inesperada de furanos polisustituídos

La estructura de **212** fue corroborada por análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura 2.31). Sorprendentemente, también la regioselectividad de la reacción cambió, ya que los sustituyentes en las posiciones 4- y 5- se traspusieron en comparación con el pirrol **80**.

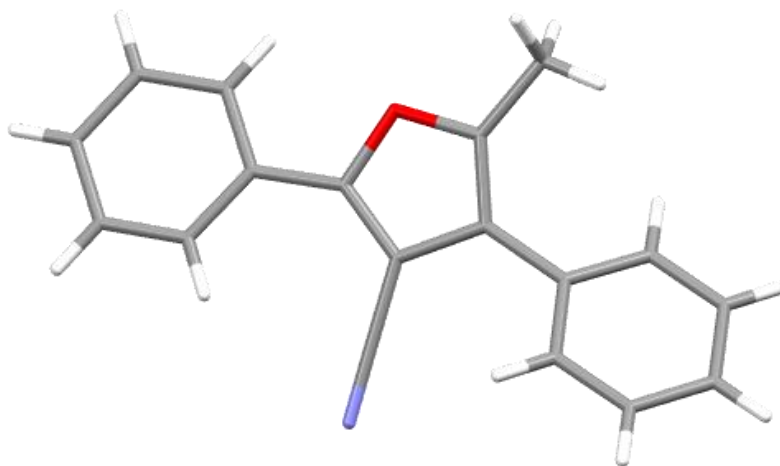


Figura 2.31 Difracción de rayos X del furano **212**

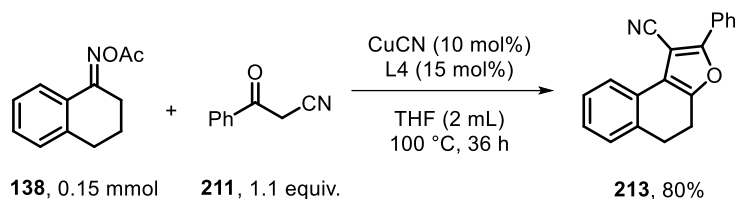
Aunque anteriormente se ha reportado la preparación de furocumarinas a partir de *O*-acetiloximas,<sup>41, 42</sup> esta reacción representa la primera síntesis de furanos a partir de este tipo

<sup>41</sup> N. Phan *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 5086.

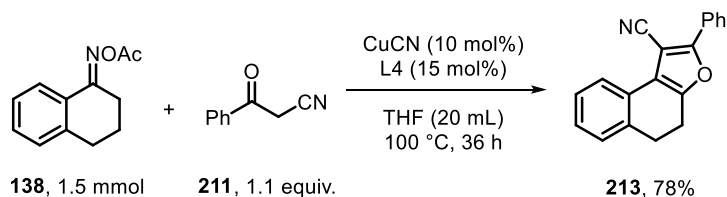
<sup>42</sup> T. Le *et al.*, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 44332.

de sustratos. Esto es de suma importancia debido a que los 3-cianofuranos tienen un rol importante como bloques sintéticos de moléculas complejas,<sup>43</sup> y han mostrado propiedades fotofísicas de interés,<sup>44</sup> por lo que el desarrollo de nuevos protocolos para acceder a este tipo de heterociclos es un objetivo atractivo.

Adicionalmente, se utilizó la *O*-acetiloxima derivada de la  $\alpha$ -tetralona **138** y el benzoilacetonitrilo **211** para sintetizar el furano **213**. Gratamente, este fue obtenido en un rendimiento de 80% (**Figura 2.32**). Para demostrar la robustez de la transformación, esta última reacción se repitió a escala de 1.5 mmol. Fue así que el furano **213** se obtuvo en un rendimiento de 78%, resaltando aún más la utilidad del método desarrollado (**Figura 2.33**).



*Figura 2.32 Obtención del furano fusionado 213*



*Figura 2.33 Síntesis a gran escala del furano 213*

Actualmente se están realizando distintos estudios para conocer si el mecanismo de esta reacción transcurre por una vía similar o diferente a la síntesis de pirroles.

<sup>43</sup> J. J. García *et al.*, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 101259.

<sup>44</sup> P.-X. Zhao *et al.*, *Synlett*, **2013**, *24*, 2003.

## 2.5 Conclusiones

- Con base en los resultados experimentales del capítulo 1, se desarrolló una síntesis de pirroles 2,3,4,5-tetraustituidos a partir de *O*-acetiloximas y  $\beta$ -cetoésteres, optimizando diversos parámetros como la fuente de cobre, el ligante, el disolvente, la concentración, etc., hasta alcanzar un rendimiento de 56% partiendo de trazas.
- Para conocer el alcance de la técnica se probaron 8 *O*-acetiloximas derivadas de la propiofenona con diversa naturaleza electrónica, y así, se accedió a 8 pirroles con rendimientos en promedio moderados, sin ninguna tendencia clara sobre el efecto electrónico de los sustituyentes en el grupo arilo sobre la síntesis, tolerando grupos electroattractores y electrodonadores en distintas posiciones del fragmento aromático del derivado de oxima. Además, mediante el uso de algunas *O*-acetiloximas alquil-arílicas se obtuvieron 4 pirroles en rendimientos moderados, observándose que sustratos policíclicos no participan en la transformación bajo las condiciones optimizadas. El único sustrato dialquílico que funcionó en la transformación fue la *O*-acetiloxima de la ciclooctanona, quien proveyó el pirrol esperado en 34% de rendimiento. Finalmente, se probaron 4 distintos  $\beta$ -cetoésteres generando igual número de pirroles con rendimientos que van de bajos a moderados. En este caso se logró observar que a mayor tamaño del sustituyente del fragmento ceto, se tiene una disminución en el rendimiento.
- Con los experimentos control realizados y con la caracterización de subproductos se propuso un mecanismo de reacción plausible para la síntesis de pirroles, sugiriendo una ruta radicalaria.

- El simple reemplazo del  $\beta$ -cetoéster por un  $\beta$ -cetonitrilo en la reacción desarrollada, dio lugar a la formación de 2 furanos 2,3,4,5-tetrasustituidos en buen rendimiento. Además, se confirmó mediante difracción de rayos X que estos heterociclos tienen una regioisomería diferente a los pirroles.

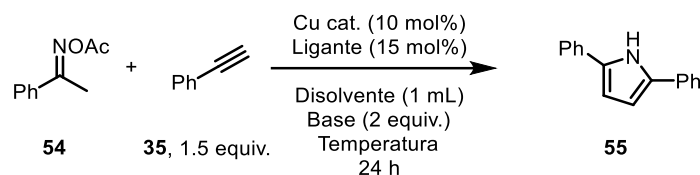
## Capítulo 3. Sección Experimental y Anexos

### 3.1 Información General

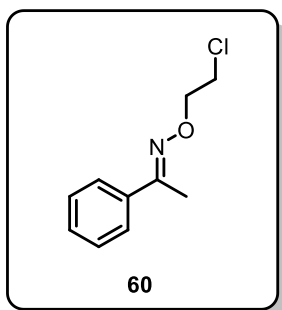
Los compuestos disponibles comercialmente se obtuvieron de Sigma Aldrich y Merck y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  se adquirieron en  $\text{CDCl}_3$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  con los espectrómetros Jeol Eclipse de 300 MHz, Fourier Bruker de 300 MHz y Avance Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportaron en partes por millón (ppm) y se calibraron con base en los disolventes residuales para RMN  $^1\text{H}$  (7.26 ppm en  $\text{CDCl}_3$ ) y RMN  $^{13}\text{C}$  (77.16 ppm). Algunos espectros de RMN  $^1\text{H}$  fueron calibrados utilizando TMS (0 ppm) como referencia interna. Las formas de los picos se indicaron de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; m, multiplete. Los valores de la constante de acoplamiento se reportaron en Hertz (Hz). Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos utilizando un aparato Mel-Temp y no están corregidos. Los espectros de IR fueron obtenidos usando un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker. Los espectros de masas fueron adquiridos con un espectrómetro JEOL SX 102 A por impacto electrónico y un instrumento Jeol AccuTOF DART para las mediciones de alta resolución. Las reacciones se monitorearon con cromatografía en capa fina y se visualizaron usando una lámpara de luz UV dual de onda larga y corta. Las cromatografías en columna flash se realizaron en silica gel 60 (mallas 230-400 ASTM) de Macherey-Nagel GmbH & Co. Todos los disolventes se secaron en atmósfera de nitrógeno. El diclorometano y el acetonitrilo se secaron con hidruro de calcio, y el tetrahidrofurano con sodio y benzofenona como indicador. La difracción de rayos X fue obtenida de un difractómetro Bruker Smart APEX II CCD equipado con radiación monocromática  $\text{MoK}\alpha$  de grafito.

## 3.2 Metodología Experimental

### 3.2.1 Metodología general para los ensayos dirigidos a la síntesis del 2,5-difenilpirrol

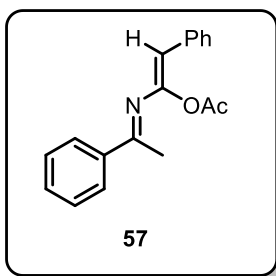


A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le deposita la sal de cobre (7.5 mol%) y el ligante (10 mol%). Posteriormente, se adiciona 1 mL de disolvente y la mezcla de reacción se agita por 30 minutos. Después, se adiciona la *O*-acetiloxima **54** (12 mg, 1 equiv.), la base (2 equiv) y a continuación se purga el sistema. Luego, se adiciona el fenilacetileno **35** (11  $\mu$ L, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agita a la temperatura correspondiente por 24 h. Finalmente, la reacción se filtra sobre sílica gel con AcOEt, y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se analiza por RMN  $^1\text{H}$  utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.



**O-(2-Cloroetil) 1-feniletan-1-oxima.** Aceite amarillo (trazas).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 4.41 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.79 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

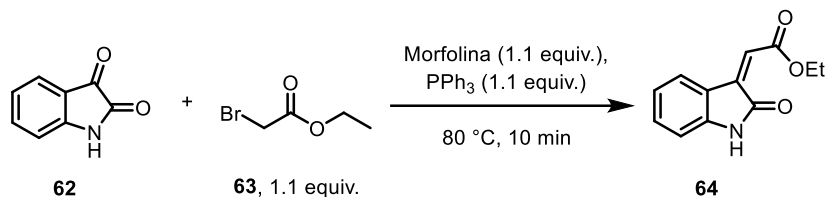


**Acetato de 2-fenil-1-((-1-feniletiliden)amino)vinilo.** Aceite amarillo (trazas).

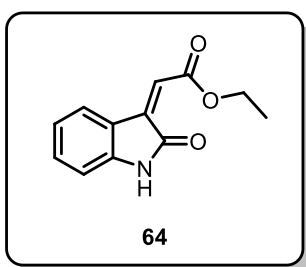
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.00 – 7.98 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).  
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 171.25, 169.02, 148.21,

135.00, 131.52, 128.61, 128.55, 128.12, 127.90, 126.40, 105.34, 29.86. **EMAR (DART+)**:  
Calculado para  $C_{18}H_{18}NO_2^+$ : 280.13375; Encontrado: 280.13312.

### 3.2.2 Síntesis del compuesto **65** a partir de la isatina<sup>18,17</sup>

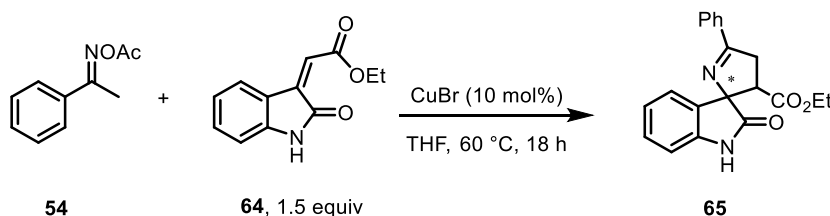


A una mezcla homogénea de bromoacetato de etilo **63** (0.4 mL, 1.1 equiv.), trifenilfosfina (0.980 g, 1.1 equiv.) e isatina **62** (0.500 g, 1 equiv.) en un vial a 80 °C, se le añade morfolina (0.3 mL, 1.1 equiv.). La mezcla resultante se agita finamente con un agitador de vidrio por 10 minutos. Posteriormente, se enfría a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna flash para dar **64**.



**(Z)-2-(2-Oxoindolin-3-iliden)acetato de etilo**. Sólido amarillo (642 mg, 87%) p.f. 166-167 °C

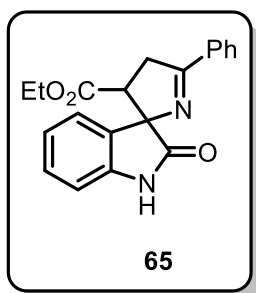
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



En un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se adicionan la oxima **54** (35 mg, 1 equiv.), el alqueno **64** (65 mg, 1.5 equiv.) y CuBr (10 mol%). Luego, se añade THF (2 mL) y se purga el sistema bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 60 °C por 18 h. Posteriormente, se enfría a temperatura ambiente y se



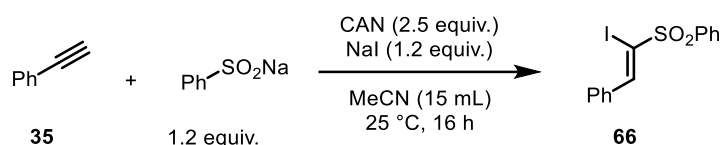
diluye con acetato de etilo, se filtra con sílica gel y se concentra *in vacuo*. Finalmente, se purifica por cromatografía en columna flash para dar el espirociclo **64** como mezcla de diastereoisómeros.



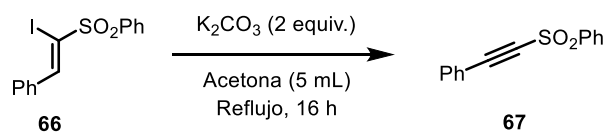
**2-Oxo-5'-fenil-3',4'-dihidroespiro[indolino-3,2'-pirrol]-3'-carboxilato de etilo.** Aceite amarillo (58 mg, 85%) r.d.: 2:1

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (isómero mayoritario):** 8.59 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 6.92 (dd, *J* = 18.1, 8.0 Hz, 3H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **(isómero minoritario):** δ 8.91 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 2H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 0.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

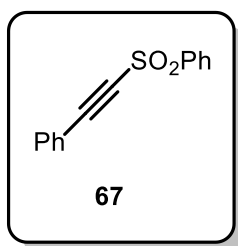
### 3.2.3 Síntesis de la alquiniilsulfona **67**<sup>19</sup>



A un matraz bola equipado con un agitador magnético se le adiciona fenilacetileno **35** (102 mg, 1 equiv.), benzensulfinato de sodio (197 mg, 1.2 equiv.) y NaI (180 mg, 1.2 equiv.) en MeCN anhidro (5 mL). Posteriormente, se añade gota a gota 10 mL de una disolución de CAN (1.37 g, 2.5 equiv.) en MeCN bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente por 16 h. Después, a la mezcla de reacción se le adiciona H<sub>2</sub>O y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y salmuera. Se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se usa en el siguiente paso sin previa purificación.



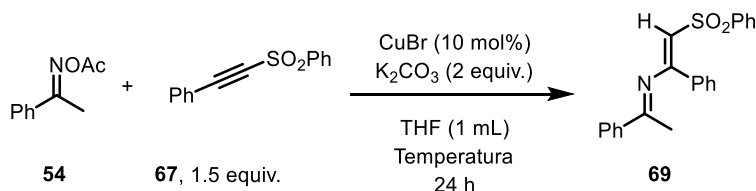
Al crudo de reacción resultante se le adiciona  $K_2CO_3$  (276 mg, 2 equiv.) y acetona (5 mL) y la mezcla se deja en reflujo por 16 h. Posteriormente, la reacción se detiene adicionando  $H_2O$ . El producto crudo se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca con  $Na_2SO_4$ , se filtra y se concentra *in vacuo*. Finalmente, se purifica por cromatografía en columna flash para dar la alquinil sulfona **67**.



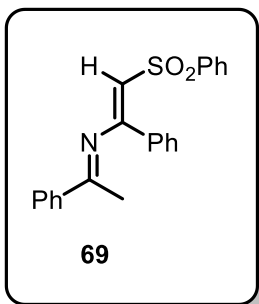
**((Feniletinil)sulfonyl)benceno.** Sólido blanco (142 mg, 59%)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** 8.10-8.07 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H).

### 3.2.4 Síntesis de la alquenilsulfona **69**



A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le deposita la *O*-acetiloxima **54** (12 mg, 1 equiv.),  $CuBr$  (10 mol%), la alquinilsulfona **67** (24 mg, 1.5 equiv.) y  $K_2CO_3$  (19 mg, 2 equiv.). Posteriormente, se le adiciona 2 mL de THF anhidro, se purga el sistema con nitrógeno y se deja agitar por 24 h a la temperatura que corresponde. Finalmente, la reacción se filtra sobre sílica gel con  $AcOEt$ , se concentra *in vacuo* y se purifica por cromatografía en columna flash.

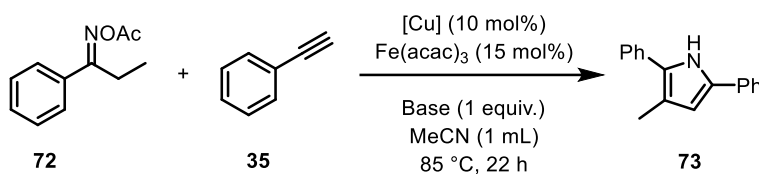


**(E)-1-Fenil-N-((E)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)vinil)etan-1-imina.**

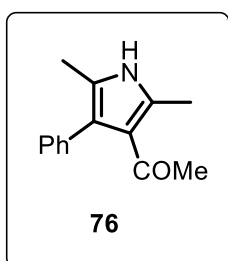
Aceite amarillo (7.83 mg, 32%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 1.6 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.43 – 7.31 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 2.30 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 167.50, 159.71, 142.13, 137.31, 134.44, 132.74, 131.61, 131.05, 129.00, 128.68, 128.58, 127.89, 127.80, 126.63, 106.89, 77.16, 19.69. **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 362.12147; Encontrado: 362.12009.

### 3.2.5 Sistema dual para la síntesis del pirrol 73



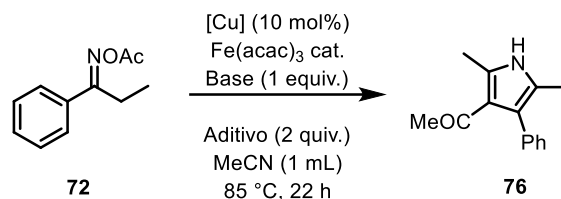
A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le deposita la cantidad de sal de cobre (10 mol%) correspondiente y Fe(acac)<sub>3</sub> (15 mol%). Posteriormente, se adiciona el MeCN (1 mL). Después, se añade la *O*-acetiloxima **72** (15 mg, 1 equiv.), la base (en dado caso) y se purga el sistema. Luego, se deposita el fenilacetileno **35** (11 μL, 2 equiv) y la mezcla de reacción se agita a 85 °C por 22 h. Finalmente, la reacción se filtra sobre sílica gel con AcOEt, y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se analiza por RMN <sup>1</sup>H utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.



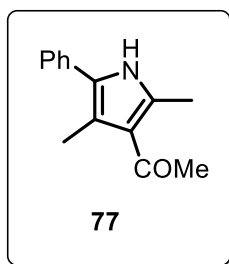
**1-(2,5-Dimetil-4-fenil-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona.** Aceite amarillo (< 15%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.42 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 197.16, 136.90, 133.54, 130.58, 128.27, 126.68, 123.59, 122.33, 121.53, 30.78, 14.23, 11.18. **EM (DART+): m/z (%)** 215(14), 214 [M<sup>+</sup>] (100)

### 3.2.6 Sistema dual para la síntesis del pirrol 76



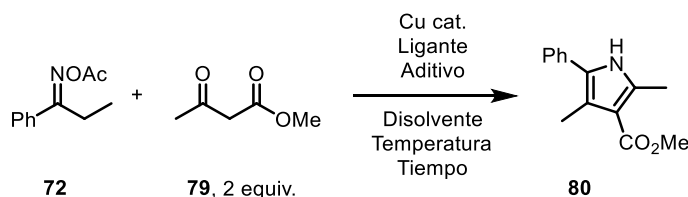
A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le deposita la cantidad de sal de cobre (10 mol%) y Fe(acac)<sub>3</sub> correspondiente. Posteriormente, se adiciona el MeCN (1 mL). Después, se añade la *O*-acetiloxima **72** (15 mg, 1 equiv.), el aditivo (en dado caso) y se purga el sistema. Luego, se deposita el fenilacetileno **35** (11 µL, 2 equiv) y la mezcla de reacción se agita a 85 °C por 22 h. Finalmente, la reacción se filtra sobre sílica gel con AcOEt, y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se analiza por RMN <sup>1</sup>H utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.



**1-(2,4-Dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona.** Aceite amarillo (<15%).<sup>45</sup>

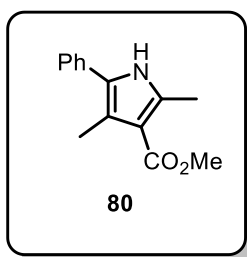
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.30 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 195.95, 135.04, 132.69, 128.86, 127.89, 127.78, 127.00, 122.80, 116.96, 31.22, 15.30, 12.83.

### 3.2.7 Metodología general de la optimización de la síntesis del pirrol 80



<sup>45</sup> A. Thompson, *et al.*, *Can. J. Chem.*, **2018**, 96, 534.

A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le deposita la cantidad de sal de cobre y de ligante correspondiente. Posteriormente, se adiciona el disolvente anhidro indicado y la mezcla de reacción se agita por 30 minutos. Después, se añade la *O*-acetiloxima **72** (15 mg, 1 equiv.), el aditivo (en dado caso) y se purga el sistema. Luego, se deposita el  $\beta$ -cetoéster **79** (11  $\mu$ L, 2 equiv) y la mezcla de reacción se agita a la temperatura y tiempo correspondiente. Finalmente, la reacción se filtra sobre sílica gel con AcOEt, y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se analiza por RMN  $^1\text{H}$  utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.

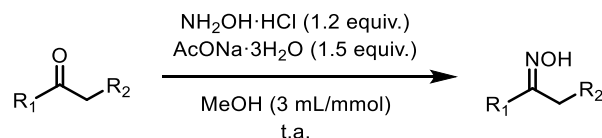


**2,4-Dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (20.1 mg, 56% rendimiento); p. f. 113 – 115 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.11 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.85, 135.68, 132.90, 128.86, 127.46, 127.42, 126.79, 118.06, 112.39, 77.16, 50.66, 14.24, 11.97. **IR (ATR) ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3251 (d), 1661 (f), 1100 (f) **EMAR (DART+):** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ : 230.11810; Encontrado: 230.11765.

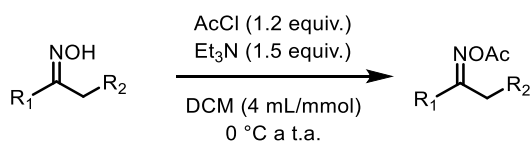
### 3.2.8 Síntesis de *O*-acetiloximas

#### 3.2.8.1 A partir de cetonas

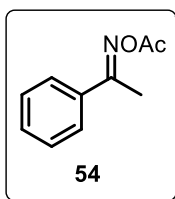


A un matraz bola con agitador magnético se le adiciona la cetona (1 equiv.) y MeOH (3 mL/mmol). Posteriormente, se deposita  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1.2 equiv.) y  $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (1.5 equiv.) y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción termine (indicado por cromatografía en capa fina). Luego, se evapora el disolvente *in vacuo* y el crudo de reacción se disuelve en AcOEt. Subsecuentemente, la fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , solución 1 M de

HCl, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Finalmente, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. En caso de ser necesario, la purificación de la oxima se realiza mediante cromatografía en columna, sino el crudo de esta etapa se utiliza en la siguiente reacción directamente.

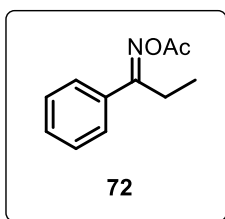


La oxima (1 equiv.) obtenida se disuelve en diclorometano anhidro (4 mL/mmol), se enfría a 0 °C y se añade el AcCl (1.2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se le adiciona Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv.) gota a gota y al finalizar se retira el baño de hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción termine (indicado por cromatografía en capa fina). Después, se adiciona H<sub>2</sub>O y se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con solución 1 M de HCl, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Finalmente, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación de la *O*-acetiloxima se realiza mediante cromatografía en columna.



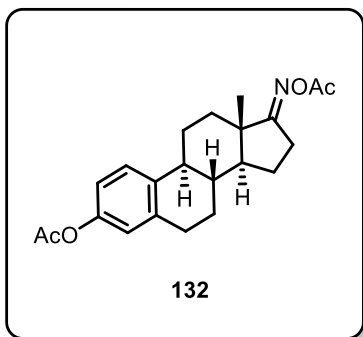
**1-Feniletan-1-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (3.39 g, 97% rendimiento a partir de 2.35 g de la cetona correspondiente)<sup>14</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).



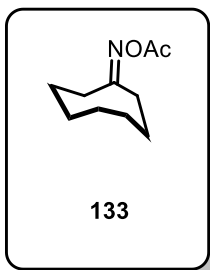
**1-Fenilpropan-1-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (3.24 g, 91% rendimiento a partir de 2.5 g de la cetona correspondiente)<sup>14</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H), 2.85 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).



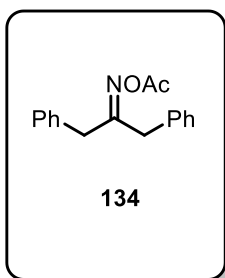
**Acetato de (8R,9S,13S,14S,Z)-17-(acetoximino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo.** Sólido blanco (377.3 mg, 69% rendimiento a partir de 400 mg de la cetona correspondiente) p. f. 131 - 132 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 2.76 – 2.48 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 4H), 2.22 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.74 (td, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.64 – 1.37 (m, 5H), 1.02 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 178.36, 169.98, 169.25, 148.71, 138.06, 137.56, 126.57, 121.70, 118.89, 52.93, 45.43, 44.13, 37.92, 33.82, 29.50, 27.25, 27.14, 26.03, 22.96, 21.26, 19.87, 17.16. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2926 (d), 1747 (m), 1204 (m), 1183 (m). **EMAR (EI+):** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: 369.1940; Encontrado: 369.1946.



**Ciclooctanona O-acetil oxima.** Aceite amarillo (1.548 g, 71% rendimiento a partir de 1.5 g de la cetona correspondiente)<sup>46</sup>

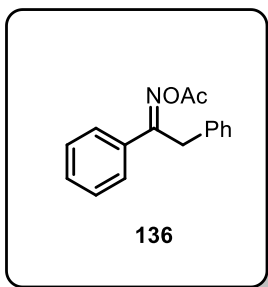
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 2.45 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.45 (dt, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.85 – 1.67 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 172.62, 168.88, 33.38, 28.46, 27.33, 26.03, 25.67, 25.27, 23.76, 19.82.



**1,3-Difenilpropan-2-ona O-acetil oxima.** Aceite incoloro (420.6 mg, 78% rendimiento a partir de 430 mg de la cetona correspondiente)<sup>16</sup>

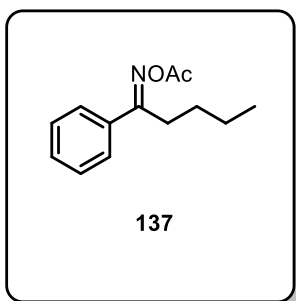
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.35 – 7.24 (m, 6H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 168.78, 166.32, 135.46, 134.99, 129.42, 129.14, 128.95, 128.91, 127.34, 127.11, 39.66, 34.36, 19.85.

<sup>46</sup> N. Yoshikai *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 3756.



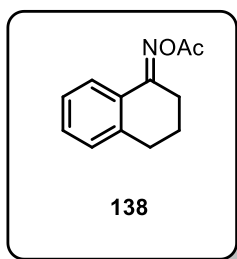
**1,2-Difeniletan-1-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (2.30 g, 96% rendimiento a partir de 1.9 g de la cetona correspondiente)<sup>43</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).



**1-Fenilpentan-1-ona *O*-acetil oxima.** Aceite incoloro (569.1 mg, 92% rendimiento a partir de 460 mg de la cetona correspondiente)

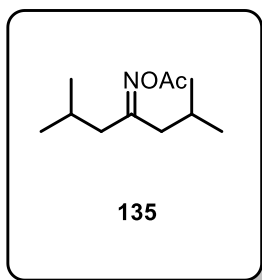
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.65 – 1.48 (m, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.26, 166.64, 134.29, 130.59, 128.76, 127.40, 28.93, 28.07, 22.86, 20.01, 13.85. **IR (película) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2959 (m), 1769 (m), 1201 (m). **EMAR (DART +):** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 202.13375; Encontrado: 220.13356.



**3,4-Dihidronaftalen-1(2*H*)-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (620 mg, 62% rendimiento a partir de 720 mg de la cetona correspondiente)<sup>16</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.34, 161.43, 141.06, 130.86,

129.10, 128.84, 126.71, 125.74, 29.66, 25.71, 21.45, 20.01.



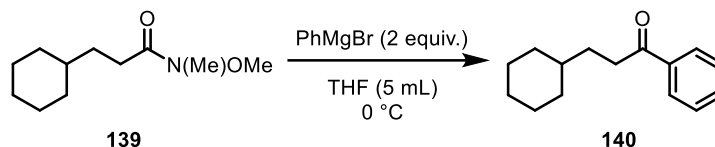
**2,6-Dimetilheptan-4-ona *O*-acetil oxima.** Aceite incoloro (442.1 mg, 68% rendimiento a partir de 465 mg de la cetona correspondiente)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 2.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 – 1.86 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.09, 168.54, 43.03, 37.92, 26.50, 26.15, 22.86, 22.56, 19.91. **IR (película) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2959 (m), 2872 (f), 1766 (m), 1630 (f). **EMAR (DART+):**

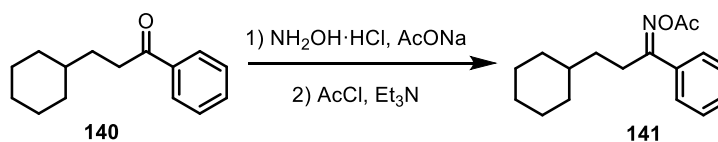
Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 200.16505; Encontrado: 200.16410.



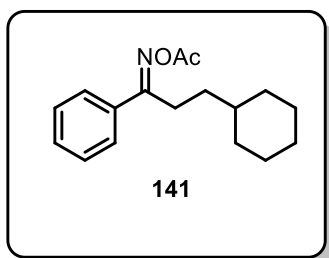
### 3.2.8.2 Síntesis de la *O*-acetiloxima **141** a partir de la amida de Weinreb **139**<sup>47</sup>



A una solución de la amida de Weinreb **139** (300 mg, 1 equiv.) en THF anhidro (5 mL) se le añade lentamente una solución de bromuro de etil magnesio 3 M (1 mL, 2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita a 0 °C hasta que la materia prima es consumida (indicado por cromatografía en capa fina). Posteriormente, se le añade una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica combinada se lava con una solución de HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Finalmente, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se utiliza en la siguiente transformación sin purificación posterior.



Para obtener la *O*-aciloxima **141** se utiliza el procedimiento ya descrito en la **sección 3.2.8.1**.

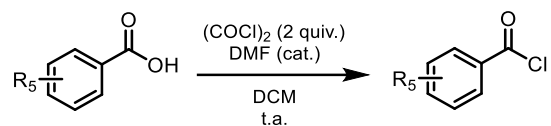


**3-Ciclohexil-1-fenilpropan-1-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (190.2 mg, 46% rendimiento) p. f. 25 – 26 °C

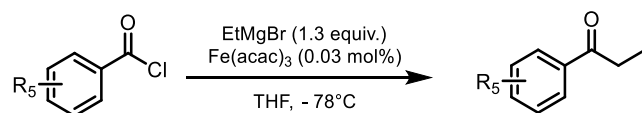
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.12 (m, 4H), 0.99 – 0.86 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.14, 167.03, 134.23, 130.59, 128.76, 127.37, 37.97, 34.27, 33.14, 26.65, 26.34, 26.11, 20.00. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2920 (d), 1765 (m), 1364 (d), 1193 (f). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 274.18070; Encontrado: 274.17970.

<sup>47</sup> S. Weinreb *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1981, 3815.

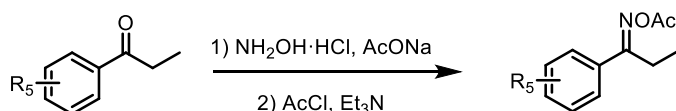
### 3.2.8.3 Síntesis de *O*-acetiloximas derivadas de la propiofenona<sup>35</sup>



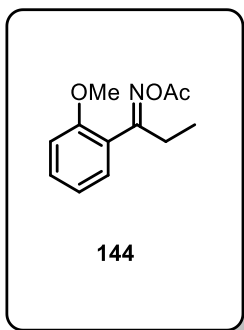
A un matraz bola con agitador magnético se le adiciona el ácido carboxílico (1 equiv.) y DCM anhidro (5 mL/mmol). Posteriormente, bajo en atmósfera de nitrógeno se añade cloruro de oxalilo (2 equiv.) y una gota de DMF (cat.). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que concluye (indicado por cromatografía en capa fina). Luego, se evapora el disolvente *in vacuo* y se coloca en la bomba de alto vacío. El crudo de reacción se utiliza en la siguiente transformación sin purificación posterior.



Al cloruro de ácido crudo (1 equiv.) se le adiciona THF anhidro (5 mL/mmol) y  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (0.03 mol%) y se agita hasta la homogeneidad. Posteriormente, se enfría a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno, se añade el bromuro de etil magnesio (1.3 equiv.) y se agita hasta que la reacción finalice (indicado por cromatografía en capa fina). Finalmente, se adiciona una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se utiliza en la siguiente transformación sin purificación posterior.



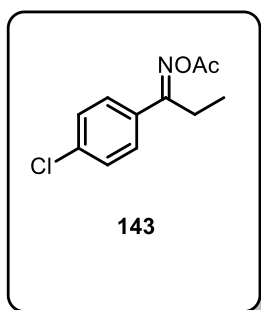
Para obtener la *O*-aciloxima se utiliza el procedimiento ya descrito en la **sección 3.2.8.1**.



**1-(2-Metoxifenil)propan-1-ona O-acetil oxima.** Sólido blanco (278.2 mg, 43% rendimiento a partir de 445 mg del ácido correspondiente) p. f. 60 - 61 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.37 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.83, 169.19, 157.60, 131.16, 130.64, 124.28, 120.73, 110.97, 55.59, 24.16, 19.97, 10.48. **IR (KBr) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2940 (f), 1765 (m),

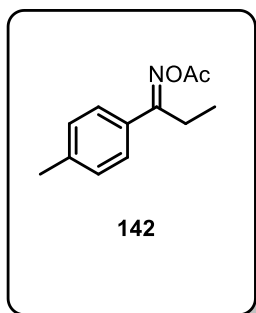
1204 (m). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 222.11302; Encontrado: 222.11239.



**1-(4-Clorofenil)propan-1-ona O-acetil oxima.** Sólido blanco (257.5 mg, 40% rendimiento a partir de 450 mg del ácido correspondiente) p. f. 48 - 50 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.01, 166.38, 136.86, 132.38, 129.07, 128.69, 21.68, 19.94, 11.37. **IR (KBr) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2969 (f), 1755 (m), 1205 (m). **EMAR (DART+):** Calculado

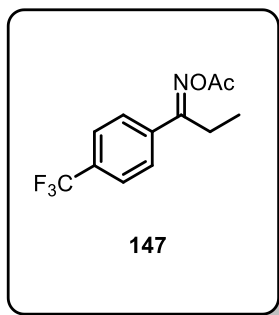
para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 226.06348; Encontrado: 226.06238.



**1-(*p*-Tolil)propan-1-ona O-acetil oxima.** Sólido blanco (372 mg, 57% rendimiento a partir de 435 mg del ácido correspondiente) p. f. 72 - 75 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.41, 167.34, 140.94, 131.02, 129.49, 127.28, 21.73, 21.49, 20.03, 11.51. **IR (KBr) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2939 (f), 1760 (m), 1205 (m). **EMAR**

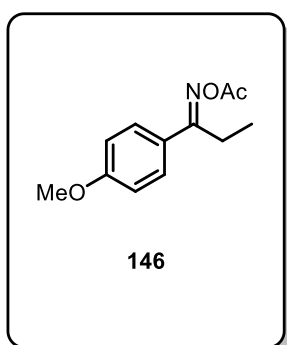
**(DART+):** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 206.11810; Encontrado: 206.11738.



**1-(4-(Trifluorometil)fenil)propan-1-ona O-acetil oxima.** Sólido blanco (335.2 mg, 48% rendimiento a partir de 510 mg del ácido correspondiente) p. f. 68 - 71 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 168.85, 166.24, 137.50, 132.44 (q, *J* = 32.9 Hz), 127.77, 125.79 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.97 (q, *J* = 272.5 Hz), 21.81, 19.90, 11.26. **IR (KBr) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2924 (m), 1636 (m), 1325 (m). **EMAR (DART+):** Calculado

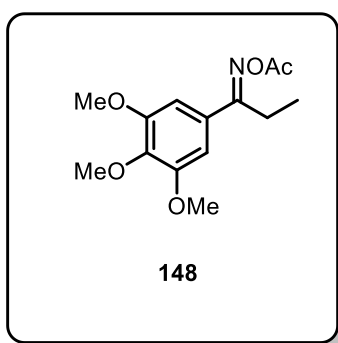
para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 260.08984; Encontrado: 260.08962.



**1-(4-Metoxifenil)propan-1-ona O-acetil oxima.** Aceite incoloro (156 mg, 48% rendimiento a partir de 225 mg del ácido correspondiente)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.40, 166.89, 161.67, 128.92, 126.14, 114.16, 55.49, 21.60, 20.02, 11.57. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2974 (f), 1760 (m), 1197 (m), 1176 (m). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>:

222.11302; Encontrado: 222.11248.

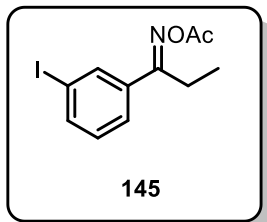


**1-(3,4,5-Trimetoxifenil)propan-1-ona O-acetil oxima.**

Sólido blanco (273.7 mg, 39% rendimiento a partir de 530 mg del ácido correspondiente) p. f. 89 - 91 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 6.92 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 169.05, 167.56, 153.44, 140.53, 129.38, 104.93, 61.06, 56.47, 22.09, 19.97, 11.56. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2998 (d), 1759 (f), 1120 (f). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>:

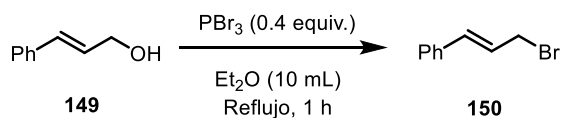
282.13415; Encontrado: 282.13295.



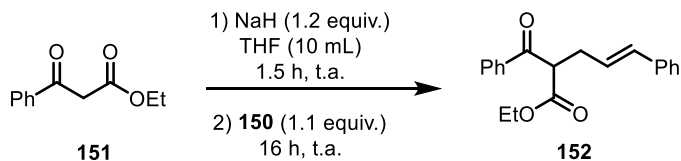
**1-(3-Yodofenil)propan-1-ona *O*-acetil oxima.** Sólido blanco (96.8 mg, 42% rendimiento a partir de 180 mg del ácido correspondiente) p. f. 61 - 63 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.04 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 168.98, 166.23, 139.58, 136.15, 136.09, 130.41, 126.60, 94.58, 21.85, 19.94, 11.32. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2971 (d), 1760 (m), 1199 (f). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 317.99910; Encontrado: 318.00029.

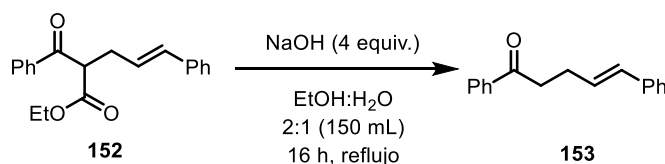
### 3.2.8.4 Síntesis de la *O*-acetiloxima γ,δ-insaturada **154**<sup>36</sup>



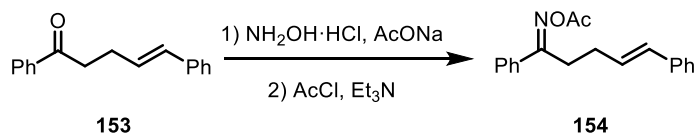
A un matraz bola con agitador magnético se añade el alcohol cinámico **149** (250 mg, 1 equiv.) y 10 mL de éter anhidro. Posteriormente, se adiciona gota a gota PBr<sub>3</sub> (70 μL, 0.4 equiv.). Una vez finalizada la adición, se coloca a reflujo por 1 hora, después se enfría a temperatura ambiente y se vierte a una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> con hielos. La fase orgánica resultante se separa y la fase acuosa se lava dos veces más con éter. Posteriormente, las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran *in vacuo*. Finalmente, la purificación del bromuro de alilo se realiza mediante cromatografía en columna y se utiliza en la siguiente reacción.



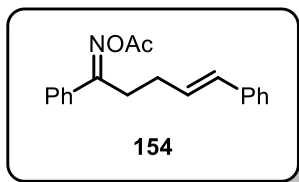
A un matraz bola con agitador magnético se añade el benzoilacetato de etilo **151** (300  $\mu$ L, 1 equiv.) y 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, a la solución resultante se adiciona NaH (75 mg, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita 1.5 h a temperatura ambiente. Enseguida, se añade el bromuro de alilo **150** (350 mg, 1.1 equiv.) y la reacción se agita por 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese lapso, se adiciona H<sub>2</sub>O y se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y finalmente, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se utiliza en la siguiente transformación sin purificación posterior.



Al compuesto crudo **152** (490 mg, 1 equiv.) se le adiciona 150 mL de una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1) y NaOH (260 mg, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo reflujo por 16 h, y luego se le evapora el metanol *in vacuo*. La fase acuosa resultante se extrae con DCM en 3 ocasiones y la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. El crudo de reacción se utiliza en la siguiente transformación sin purificación posterior.



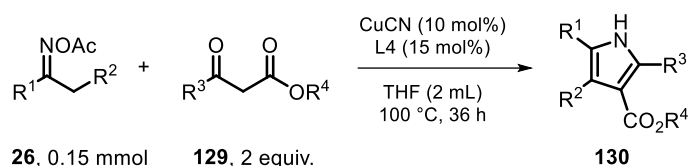
Para obtener la *O*-aciloxima **154** se utiliza el procedimiento ya descrito en la **sección 3.2.8.1**.



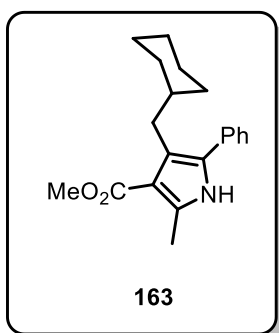
**(1Z,4E)-1,5-Difenilpent-4-en-1-ona O-acetil oxima.** Aceite incoloro (320 mg, 57% rendimiento a partir del alcohol **149**)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (isómero mayoritario):** δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.41 (dt, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.49 (dtd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

### 3.2.9 Procedimiento general para la síntesis de pirroles



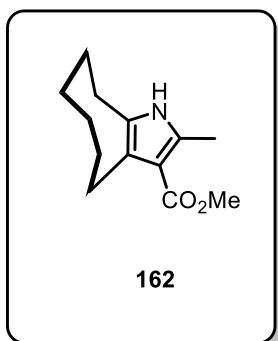
A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le añade CuCN (10 mol%), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (dtbbpy, L4) (15 mol%) y THF anhidro (2 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos y luego se adiciona la *O*-acetiloxima **26** (0.15 mmol, 1 equiv.). El sistema se purga bajo atmósfera de nitrógeno, se le añade el β-cetoéster **129** (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C por 36 h. Subsecuentemente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava con una solución de HCl 1 N. Finalmente, la fase orgánica combinada se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación del pirrol **130** se realiza mediante cromatografía en columna.



**4-(Ciclohexilmetil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (22.4 mg, 48% rendimiento); p. f. 129 – 131 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.01 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.56 – 1.40 (m, 6H), 1.25 – 1.05 (m, 3H), 0.91 – 0.70 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.79, 135.64, 133.52, 128.80, 128.21, 128.11, 126.96, 121.81, 111.82, 50.59, 40.02,

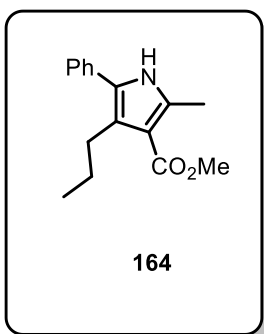
33.40, 32.68, 26.75, 26.58, 14.36. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312 (d), 2916 (d), 1655 (m), 1094 (m). **EMAR (DART+)**: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$ : 312.19635; Encontrado: 312.19714.



**2-Metil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-cicloocta[b]pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (11.3 mg, 34% rendimiento); p. f. 146 – 149 °C

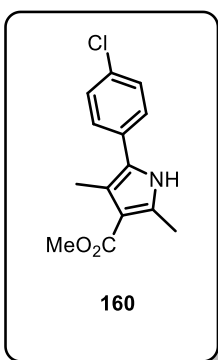
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 7.71 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 4H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.96, 133.25, 127.75, 120.56, 110.03, 50.46, 30.91, 29.88, 26.12, 25.92, 25.82, 23.04, 14.12. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3280 (d), 2924 (m), 1660 (m), 1268 (m). **EMAR (DART+)**:

Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ : 222.14940; Encontrado: 222.14910.



**2-Metil-5-fenil-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (21.2 mg, 55% rendimiento); p. f. 111 – 113 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.07 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.60, 135.84, 133.09, 128.89, 127.52, 127.42, 126.94, 123.53, 111.60, 50.64, 27.80, 25.19, 14.55, 14.37. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295 (d), 1660 (m), 1166 (m). **EMAR (DART+)**: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ : 258.14940; Encontrado: 258.14880.

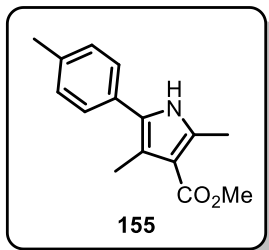


**5-(4-Clorofenil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (17 mg, 43% rendimiento); p. f. 139 – 142 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.15 (s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.76, 136.02, 132.56, 131.34, 129.04, 128.59, 126.32, 118.56, 112.53, 50.72, 14.22, 11.93. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291 (d), 2918 (d), 1653 (m), 1270 (m). **EMAR (EI+)**: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ :

263.0713; Encontrado: 263.0726.

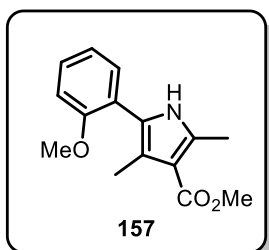




**2,4-Dimetil-5-(p-tolil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (20 mg, 55% rendimiento); p. f. 121 – 123 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.98 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.85, 136.63, 135.36, 130.03, 129.58, 127.45, 127.36, 117.63, 112.31, 50.65, 21.32, 14.26, 11.95. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3303 (d), 1667 (m), 1161 (m). **EMAR (DART+):**

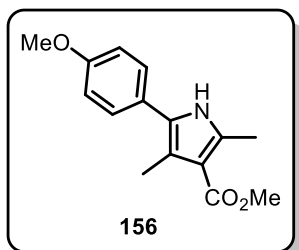
Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 244.13375; Encontrado: 244.13324.



**5-(2-Metoxifenil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (16 mg, 41% rendimiento); p. f. 104 – 106 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.62 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.91, 156.46, 135.01, 130.72, 128.19, 123.93, 121.11, 121.03, 119.29, 111.53, 111.37, 55.78, 50.57, 14.44, 12.50. **IR**

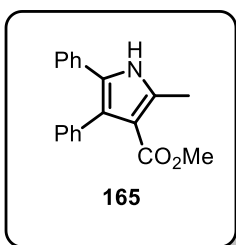
**(ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3299 (d), 1664 (f), 1260 (f) **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 260.12867; Encontrado: 260.12869.



**5-(4-Metoxifenil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (19.1 mg, 49% rendimiento); p. f. 123 – 125 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 7.97 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.89, 158.68, 135.15, 128.86, 127.29, 125.54, 117.17, 114.33, 112.14, 55.49, 50.63, 14.22, 11.89. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3361 (d), 1666

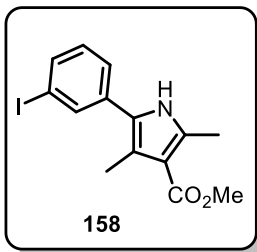
(m), 1177 (m), 1091 (m). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 260.12867; Encontrado: 260.12851.



**2-Metil-4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.**<sup>48</sup> Sólido blanco (17.5 mg, 40% rendimiento); p. f. 130 – 131 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.23(s, 1H), 7.33 – 7.01 (m, 10H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

<sup>48</sup> S. Tadayonfar *et. al.*, *J. Mol. Liq.*, **2019**, 280, 17.

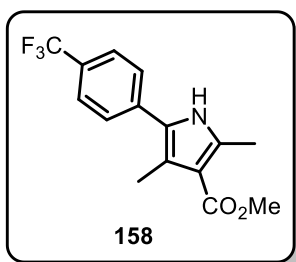


**5-(3-Yodofenil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.**

Sólido blanco (27.2 mg, 51% rendimiento); p. f. 144 – 146 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.16 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.68, 136.24, 135.99, 135.58, 135.01, 130.44, 126.62, 125.76, 119.03, 112.59, 94.78, 50.74,

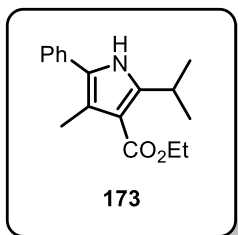
14.25, 11.94. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3283 (d), 1657 (f), 1439 (m), 1251 (m). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>INO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 356.01475; Encontrado: 356.01370.



**2,4-Dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Sólido blanco (19 mg, 42% rendimiento); p. f. 135 – 138 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.57, 136.62, 136.33, 128.52 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.19, 126.03, 125.87 (q, *J* = 3.6 Hz),

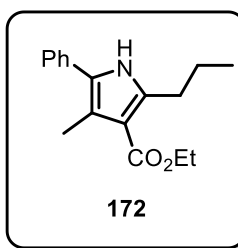
124.33 (q, *J* = 270.2 Hz), 119.81, 112.95, 50.79, 14.31, 12.03. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3326 (d), 1664 (m), 1106 (m). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 298.10549; Encontrado: 298.10549.



**2-Isopropil-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.** Sólido blanco (7 mg, 17% rendimiento); p. f. 117 – 119 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.08 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.20, 145.24, 133.12, 128.89, 127.61, 127.31, 126.86, 117.98, 111.24, 59.35, 26.43, 22.22, 14.62,

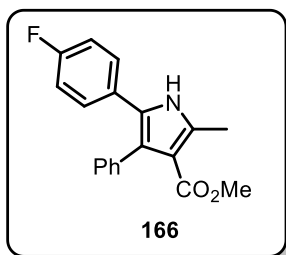
12.04. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3273 (d), 1657 (f), 1249 (f) **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 272.16505; Encontrado: 272.16437.



**4-Metil-5-fenil-2-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.** Sólido blanco (16.7 mg, 41% rendimiento); p. f. 94 – 95 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.08 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 – 2.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.70 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 166.24, 140.03, 133.17, 128.88, 127.56, 127.51, 126.79, 118.20, 112.28,

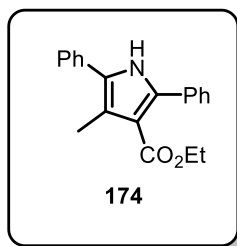
59.28, 30.24, 23.02, 14.64, 14.12, 11.99. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307 (d), 1658 (f), 1254 (f)  
**EMAR (DART+)**: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ : 272.16505; Encontrado: 272.16495.



**5-(4-Fluorofenil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Aceite amarillo (14.8 mg, 32% rendimiento).

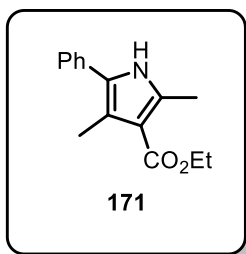
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.20 (s, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.04, 161.76 (d,  $J = 246.9$  Hz), 135.75, 135.54, 130.84, 128.79 (d,  $J = 7.9$  Hz), 128.47 (d,  $J = 3.1$  Hz), 127.84, 126.74, 126.64,

123.53, 115.68 (d,  $J = 21.6$  Hz), 112.46, 50.69, 14.11. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3301 (d), 1676 (f), 1448 (m) **EMAR (DART+)**: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FNO}_2^+$ : 310.12433; Encontrado: 310.12438.



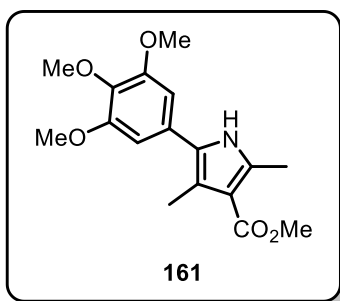
**4-Metil-2,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.**<sup>49</sup> Aceite amarillo (14.2 mg, 31% rendimiento).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.27 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 8H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).



**2,4-Dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.** Aceite amarillo (18.2 mg, 50% rendimiento).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.11 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).



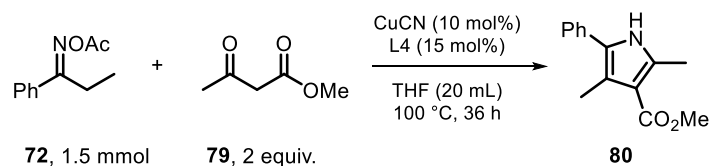
**2,4-Dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo.** Aceite incoloro (20.1 mg, 42% rendimiento).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 8.12 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.87 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** 166.80, 153.57, 137.24, 135.46, 128.62, 127.53, 117.79, 112.33, 105.01, 61.10, 56.32, 50.69,

<sup>49</sup> K. Narasaka *et al.*, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5019.

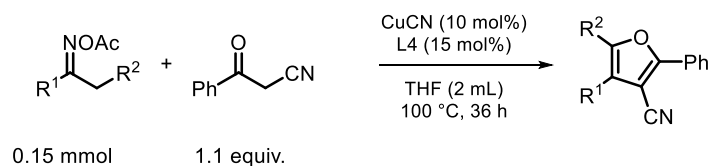
14.20, 11.96. **IR (ATR)** ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321 (d), 1669 (m), 1238 (f) **EMAR (DART+)**:  
 Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5^+$ : 320.14980; Encontrado: 320.14855.

### 3.2.10 Síntesis del pirrol **80** a gran escala



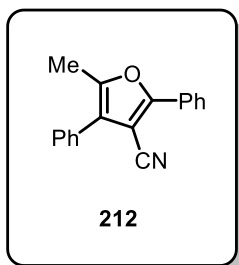
A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le añade CuCN (10 mol%), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina (dtbbpy, L4) (15 mol%) y THF anhidro (20 mL). Después, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego, se adiciona la *O*-acetiloxima **72** (1.5 mmol, 1 equiv.) y el sistema se purga con nitrógeno. Posteriormente, se añade el  $\beta$ -cetoéster **79** (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C por 36 h. Subsecuentemente, la reacción se diluye con EtOAc y se lava con una solución de HCl 1 N. Finalmente, la fase orgánica combinada se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación del pirrol **78** se realiza mediante cromatografía en columna para dar un sólido blanco (127 mg, 37% rendimiento).

### 3.2.11 Síntesis de los furanos **212** y **213**



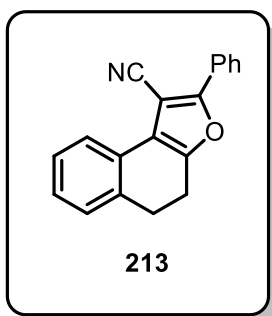
A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le añade CuCN (10 mol%), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina (dtbbpy, L4) (15 mol%) y THF anhidro (2 mL). Después, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego, se adiciona la *O*-acetiloxima (0.15 mmol, 1 equiv.) y el benzoilacetoneitrilo (1.1 equiv.) y el

sistema se purga con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita a 100 °C por 36 h. Finalmente, se filtra sobre sílica y se concentra *in vacuo*. La purificación del furano se realiza mediante cromatografía en columna.



**4-Metil-2,5-difenilfurano-3-carbonitrilo.** Sólido blanco (27.1 mg, 70% rendimiento) p. f. 83 – 85 °C

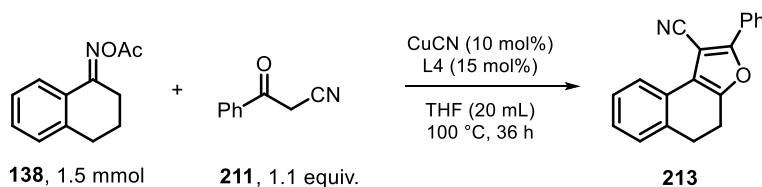
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.03 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.44 (m, 8H), 2.47 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 158.36, 148.63, 130.32, 129.90, 129.12, 128.99, 128.66, 128.37, 128.11, 125.32, 123.51, 115.34, 93.16, 12.57. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 2220 (m), 1447 (m), 770 (f) **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>+</sup>: 260.10754; Encontrado: 260.10700



**2-Fenil-4,5-dihidronafto[2,1-*b*]furano-1-carbonitrilo.** Sólido amarillo (32.6 mg, 80% rendimiento); p. f. 118-119 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.33 – 7.18 (m, 3H), 3.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.97 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** 159.61, 153.03, 133.32, 130.00, 129.19, 128.80, 128.48, 128.36, 127.46, 125.36, 122.41, 119.65, 115.89, 88.97, 29.22, 21.86. **IR (ATR) (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** 3047 (d), 2902 (d), 2218 (d), 1500 (d), 1072 (d). **EMAR (DART+):** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>+</sup>: 272.10754; Encontrado: 272.10699.

### 3.2.12 Síntesis del furano 204 a gran escala



A un tubo de reacción con taparrosca y agitador magnético secado en un horno se le añade CuCN (10 mol%), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina (dtbbpy, L4) (15 mol%) y THF anhidro (20 mL). Después, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego, se adiciona la *O*-acetiloxima **138** (1.5 mmol, 1 equiv.) y el benzoilacetonitrilo **211** (1.1 equiv.) y el sistema se purga con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se

agita a 100 °C por 36 h. Finalmente, se filtra sobre sílica y se concentra *in vacuo*. La purificación del furano **213** se realiza mediante cromatografía en columna para dar un sólido blanco (325 mg, 80% rendimiento).

### 3.3 Difracción de rayos X

#### 3.3.1 Información cristalográfica del pirrol **80**

El monocristal se preparó con la difusión de heptano a una solución de **80** en acetato de etilo.

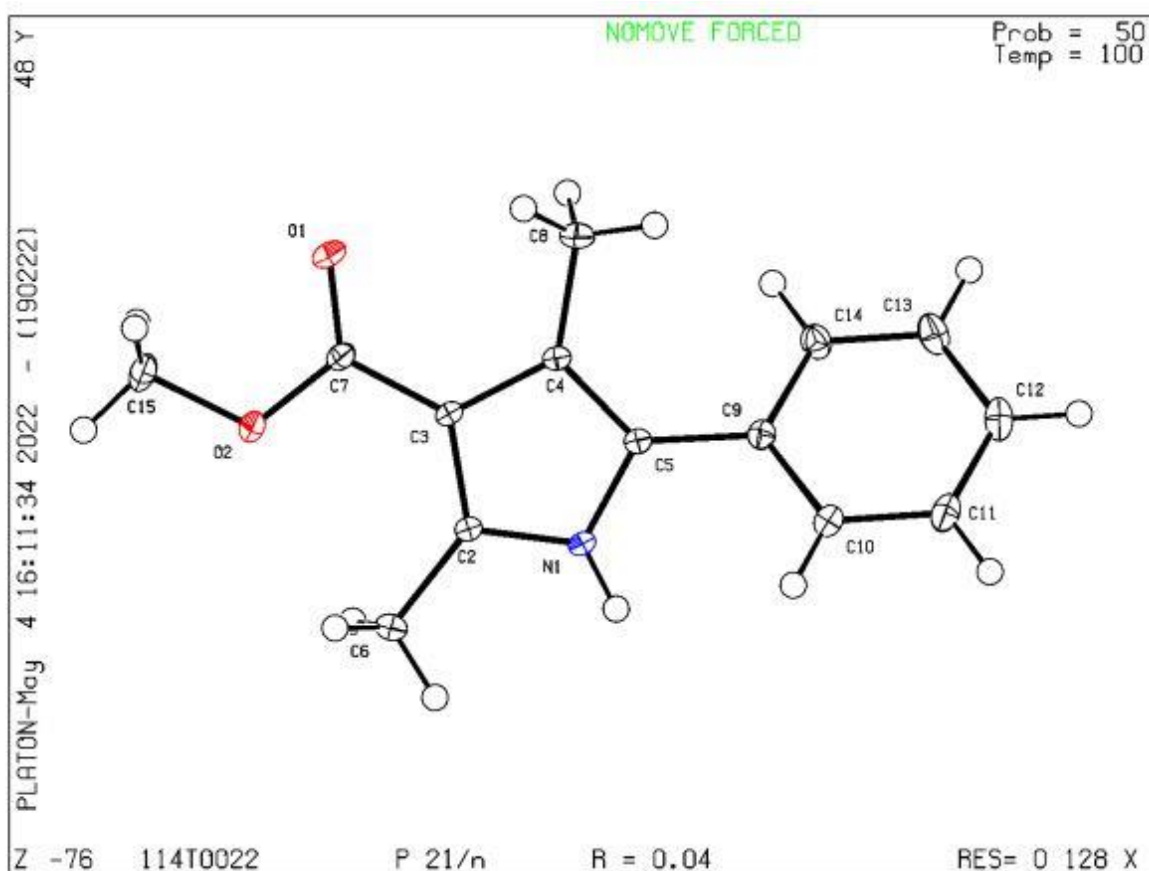


Figura 3.1 Dibujo ORTEP de **80** mostrando las elipsoides termales al nivel de 50% de probabilidad

---

Bond precision: C-C = 0.0010 Å

Wavelength=0.71073

Cell: a=7.5726(1) b=12.6658(2) c=12.7853(2)  
alpha=90 beta=92.774(1) gamma=90

Temperature: 100 K

	Calculated	Reported
Volume	1224.84(3)	1224.84(3)
Space group	P 21/n	P 21/n
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C14 H15 N O2	C14 H15 N O2
Sum formula	C14 H15 N O2	C14 H15 N O2
Mr	229.27	229.27
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.243	1.243
Z	4	4
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.083	0.083
F000	488.0	488.0
F000'	488.22	
h, k, lmax	12, 20, 20	12, 20, 20
Nref	5374	5361
Tmin, Tmax	0.971, 0.983	0.710, 0.747
Tmin'	0.966	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.710 Tmax=0.747  
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.998 Theta(max)= 34.972

R(reflections)= 0.0425( 4572) wR2(reflections)=  
S = 1.051 Npar= 160 0.1209( 5361)

### 3.3.2 Información cristalográfica del furano 212

El monocristal se preparó con la difusión de heptano a una solución de **212** en acetato de etilo.

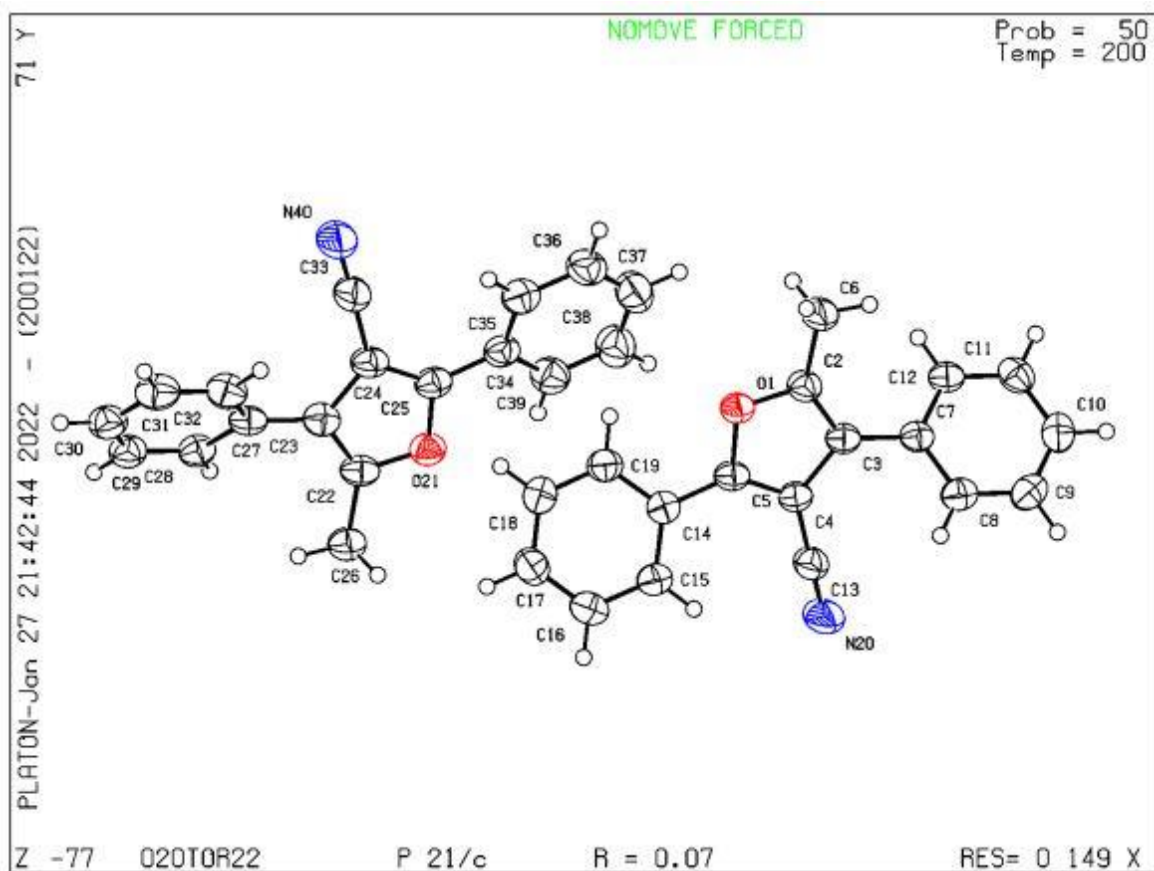
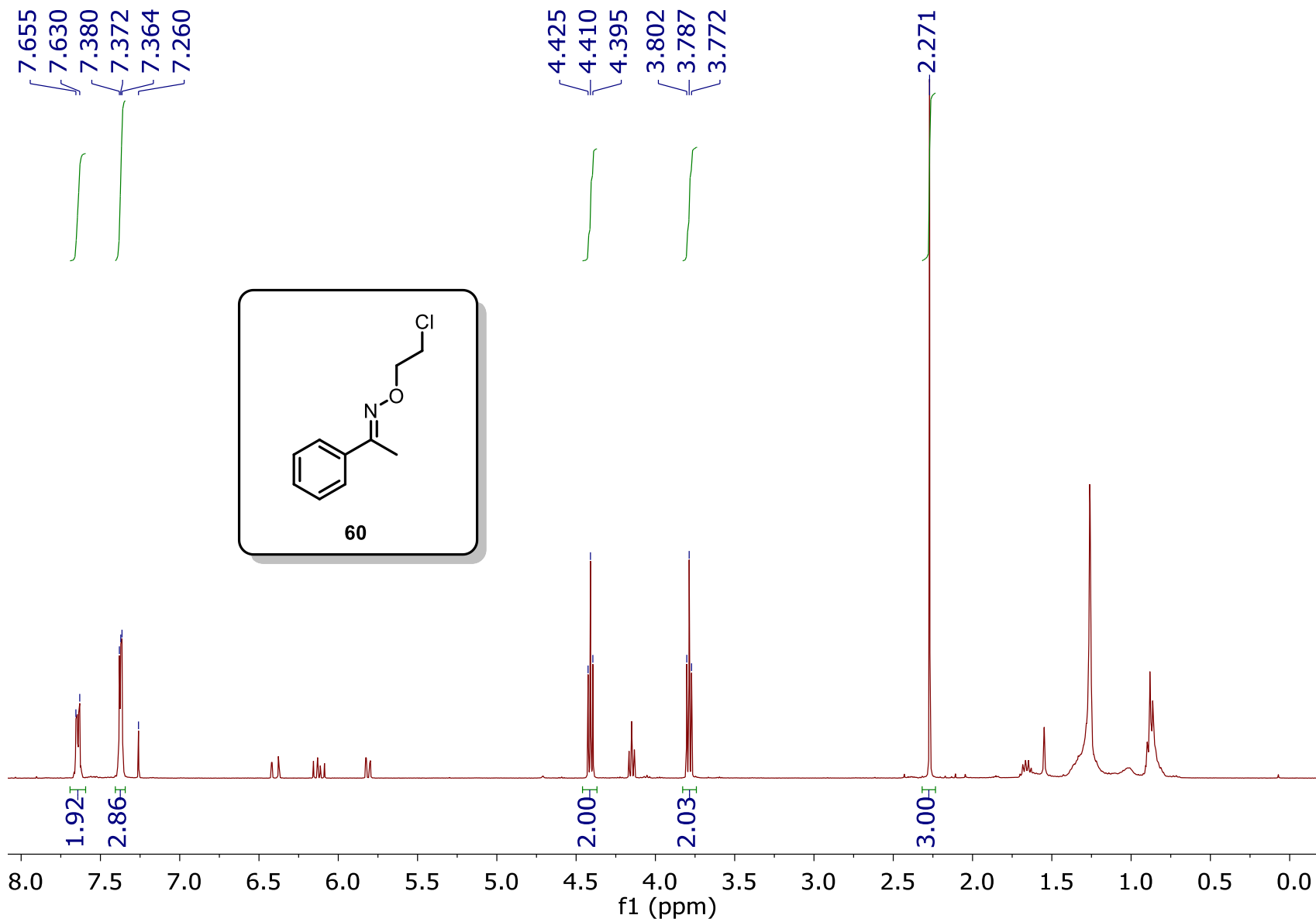
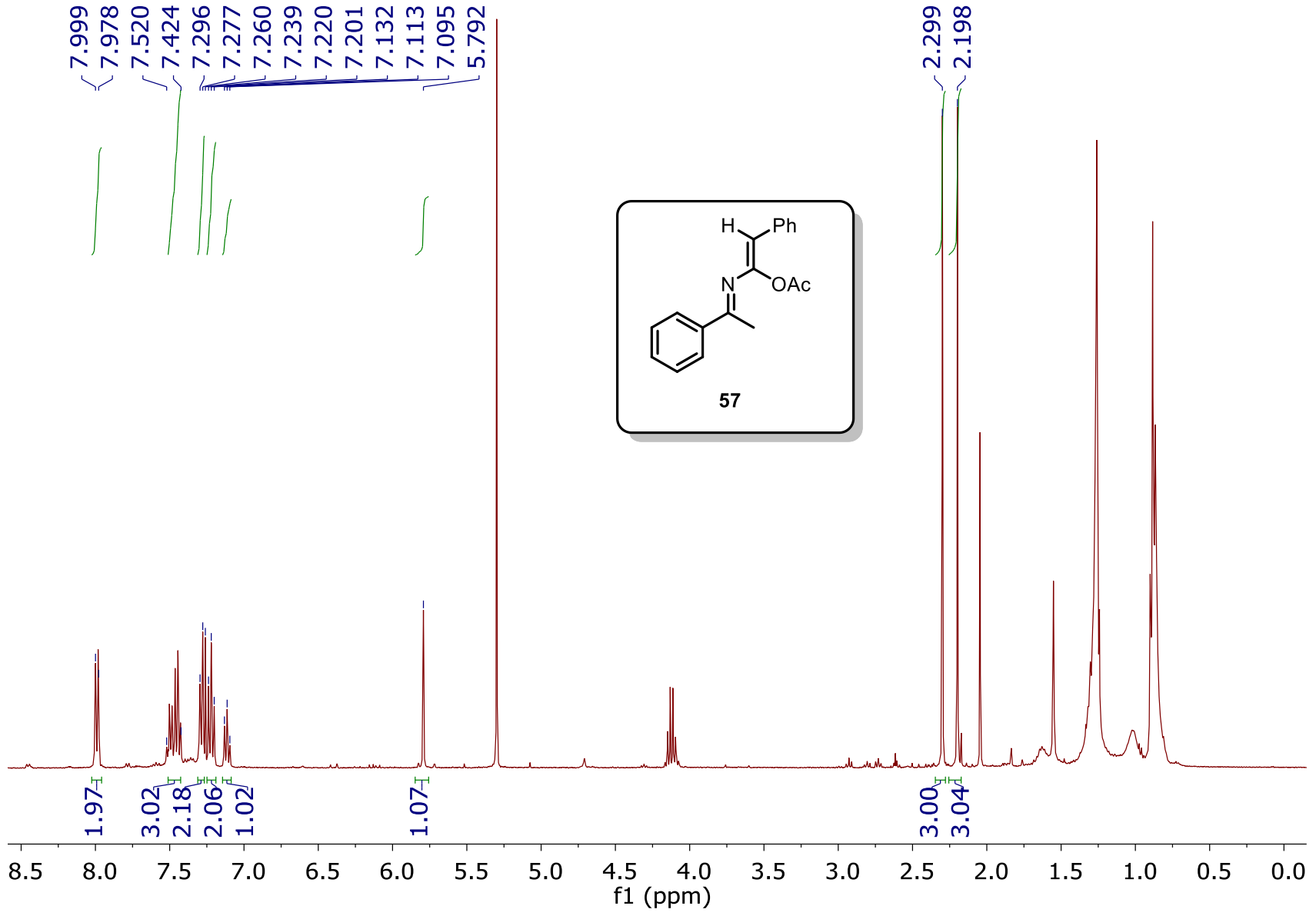


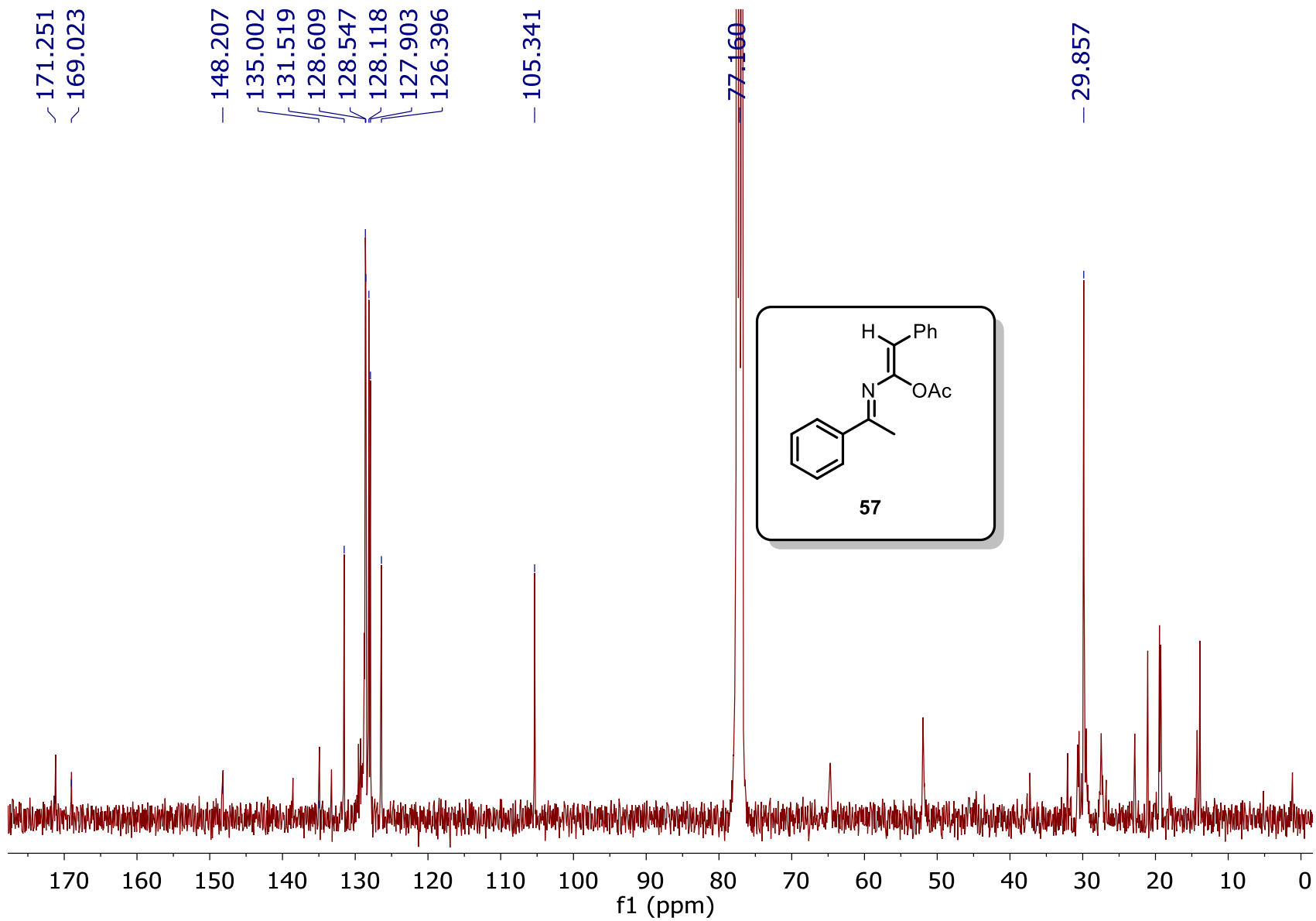
Figura 3.2 Dibujo ORTEP de **212** mostrando las elipsoides termales al nivel de 50% de probabilidad

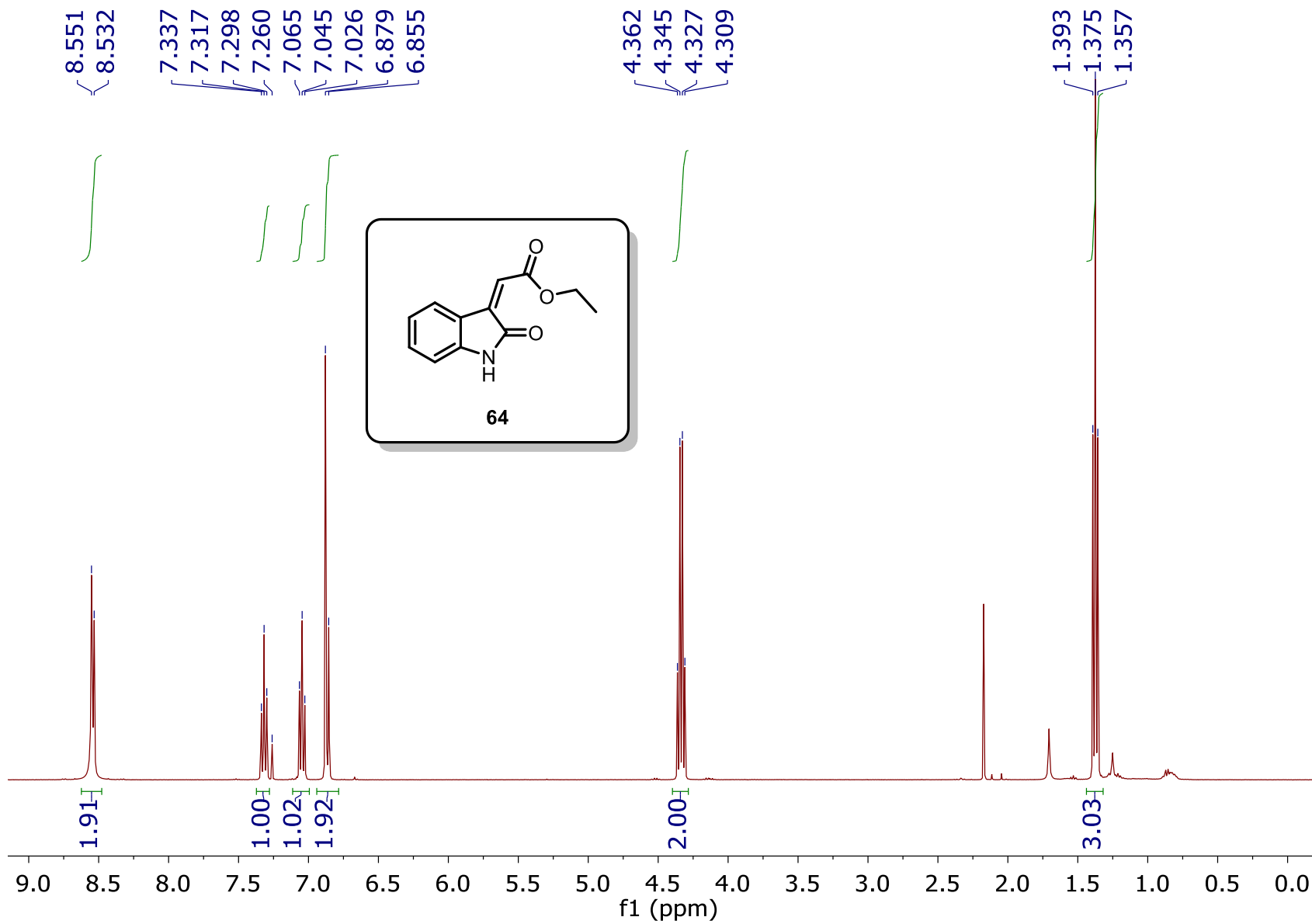


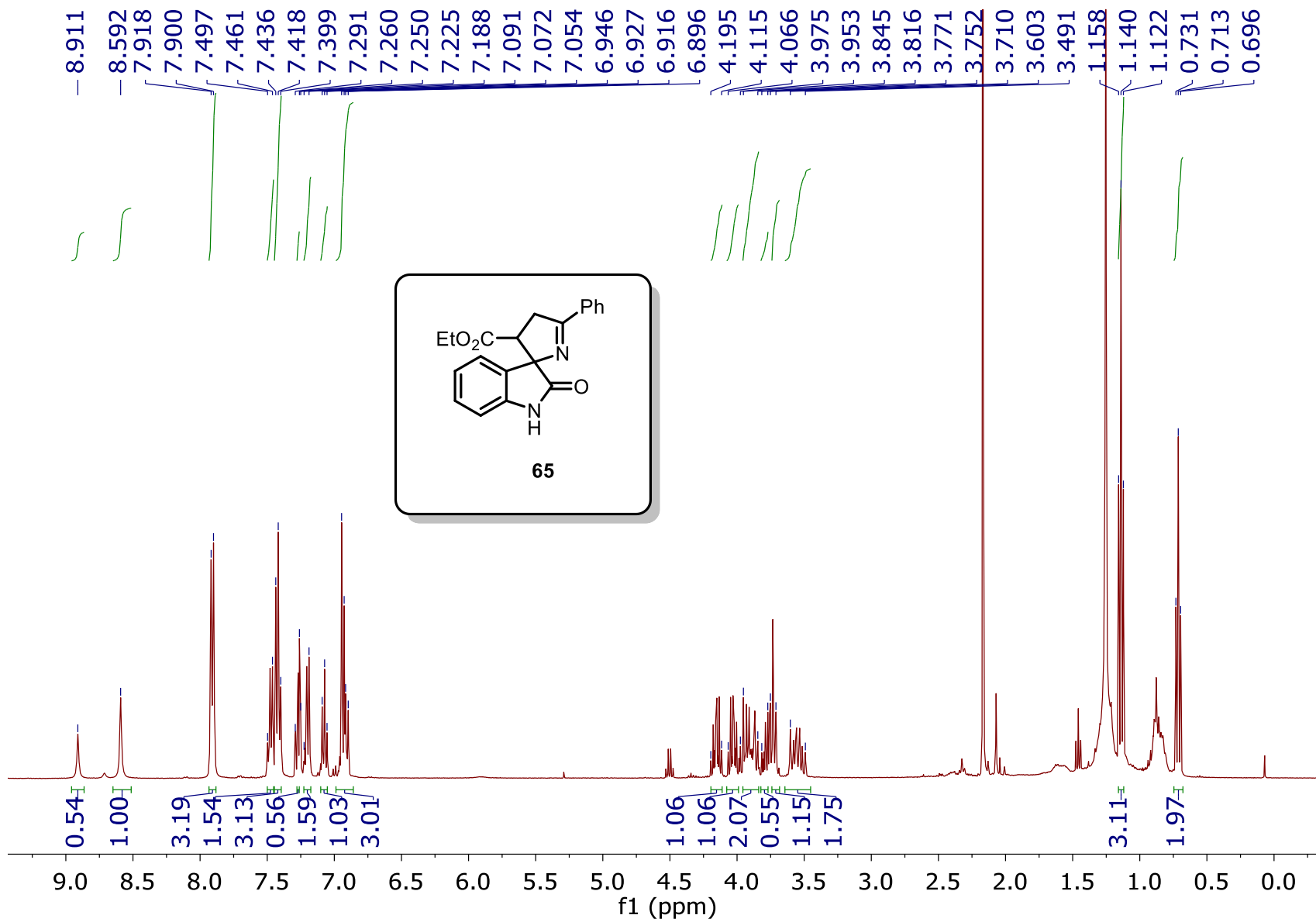




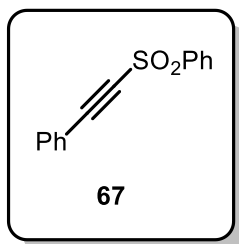




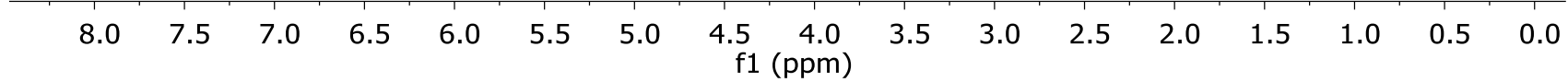




8.104  
8.093  
8.083  
8.075  
7.715  
7.712  
7.709  
7.699  
7.694  
7.688  
7.678  
7.675  
7.672  
7.628  
7.583  
7.541  
7.517  
7.499  
7.496  
7.492  
7.482  
7.477  
7.472  
7.461  
7.458  
7.455  
7.392  
7.352  
7.260

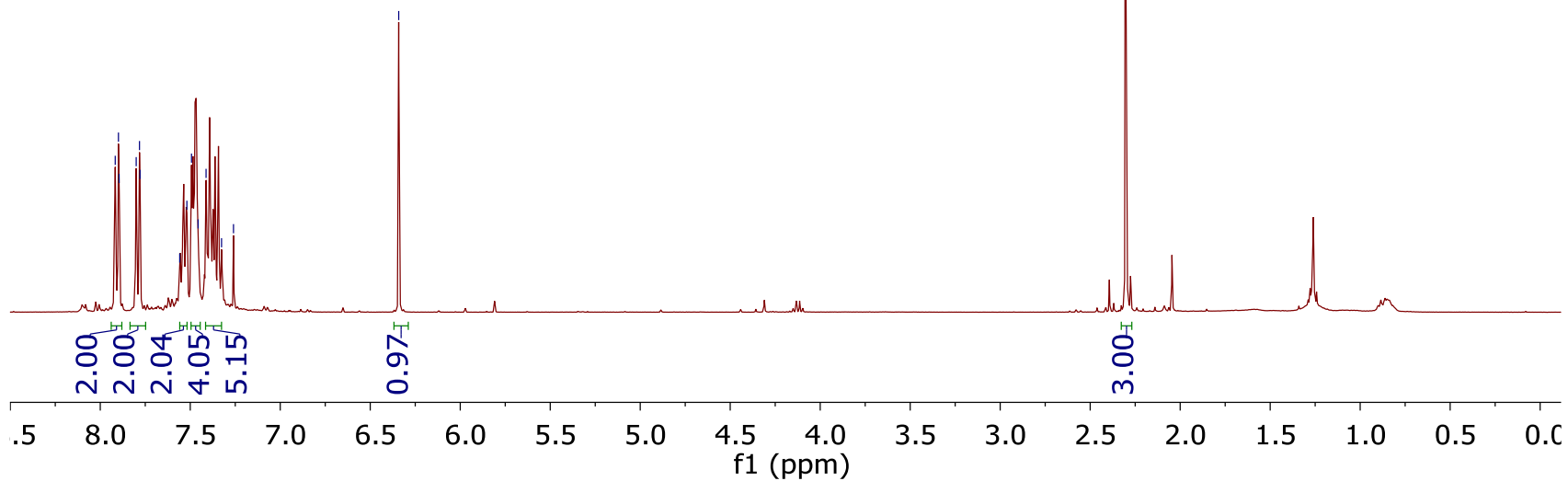
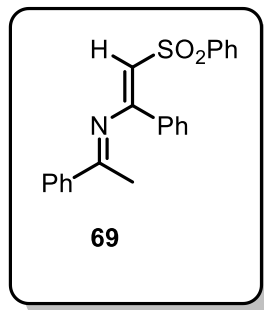


2.00  
1.04  
2.09  
2.09  
1.06  
2.04

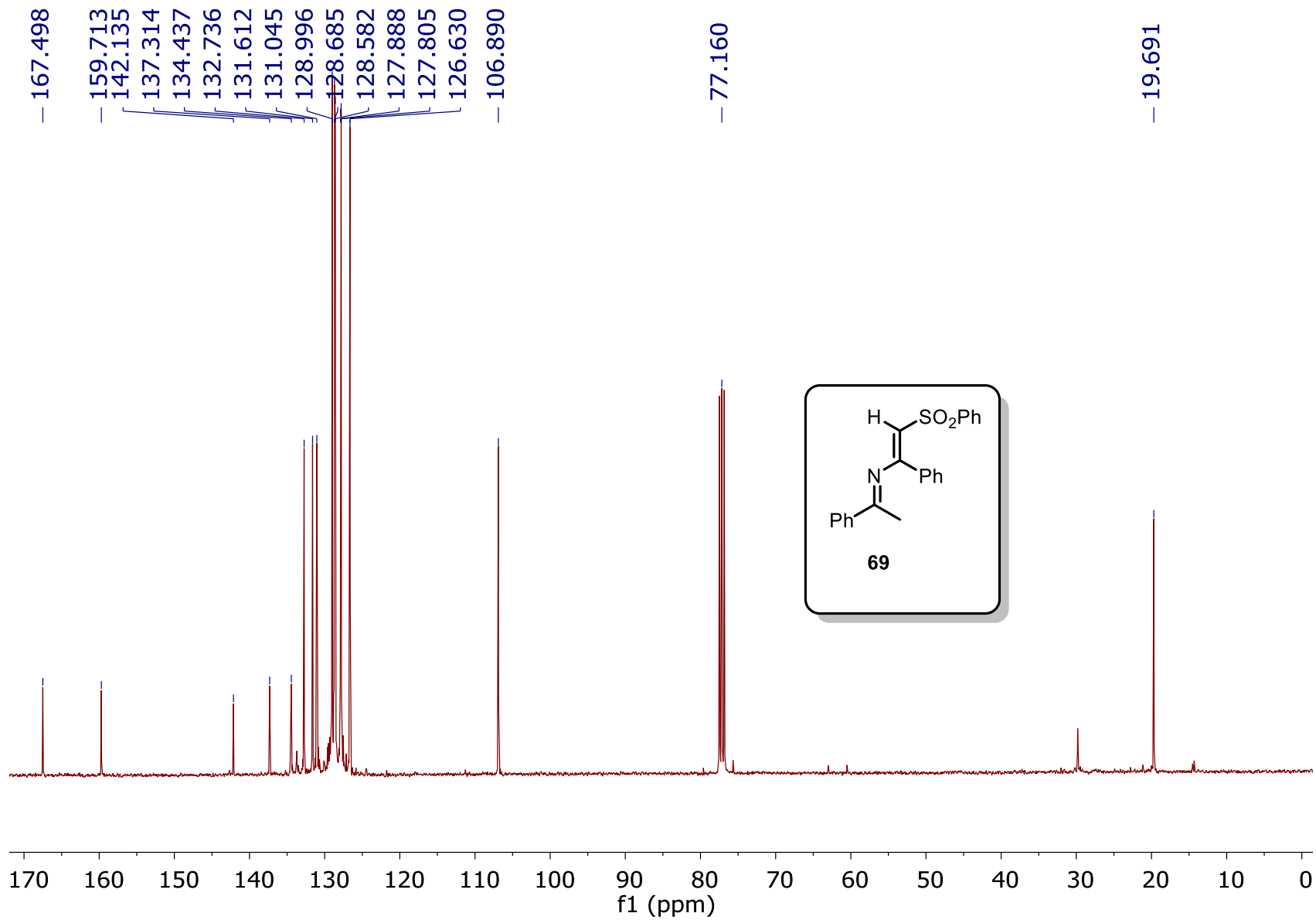


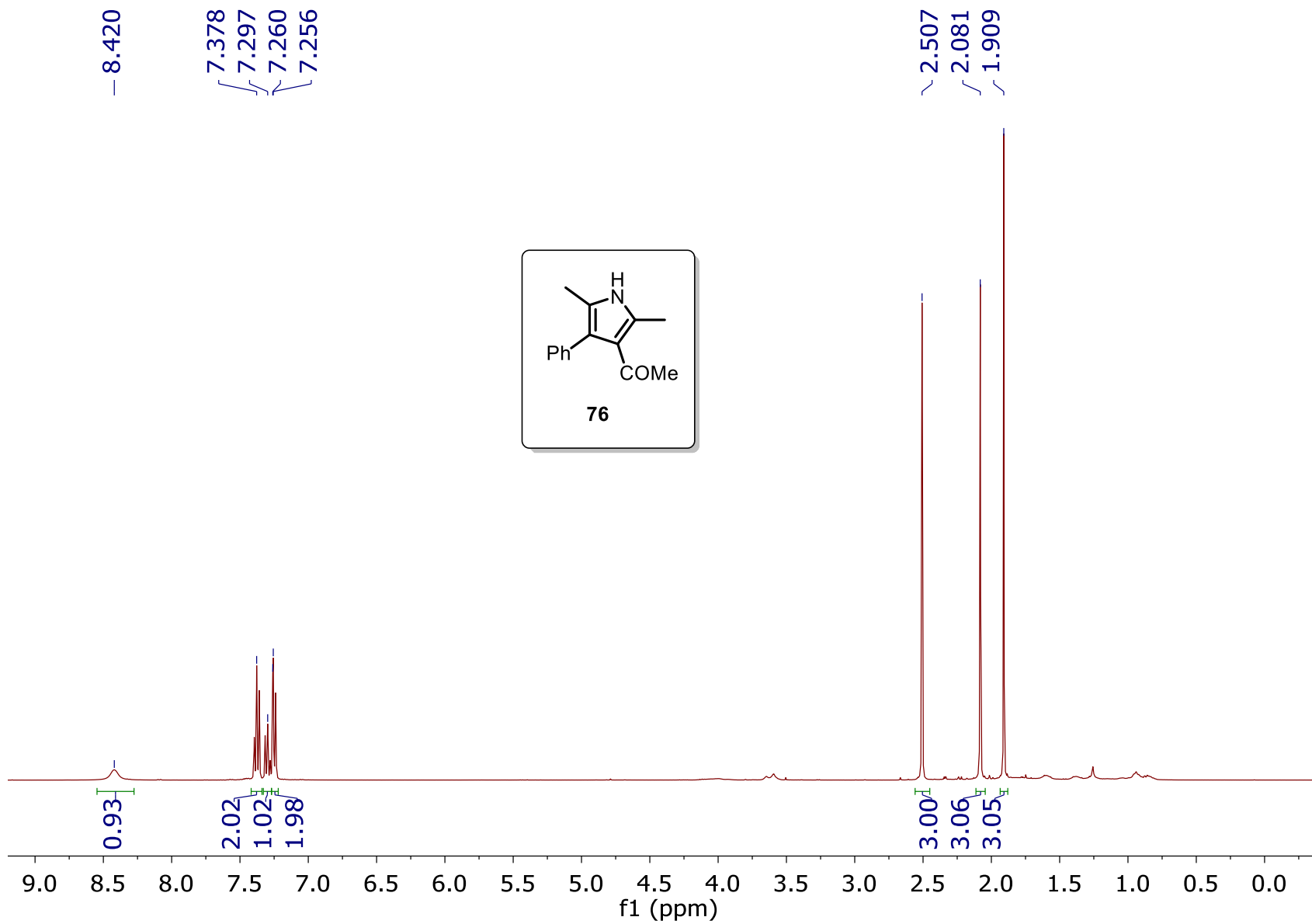
7.917  
7.899  
7.895  
7.800  
7.782  
7.779  
7.559  
7.519  
7.493  
7.456  
7.412  
7.326  
7.260  
6.342

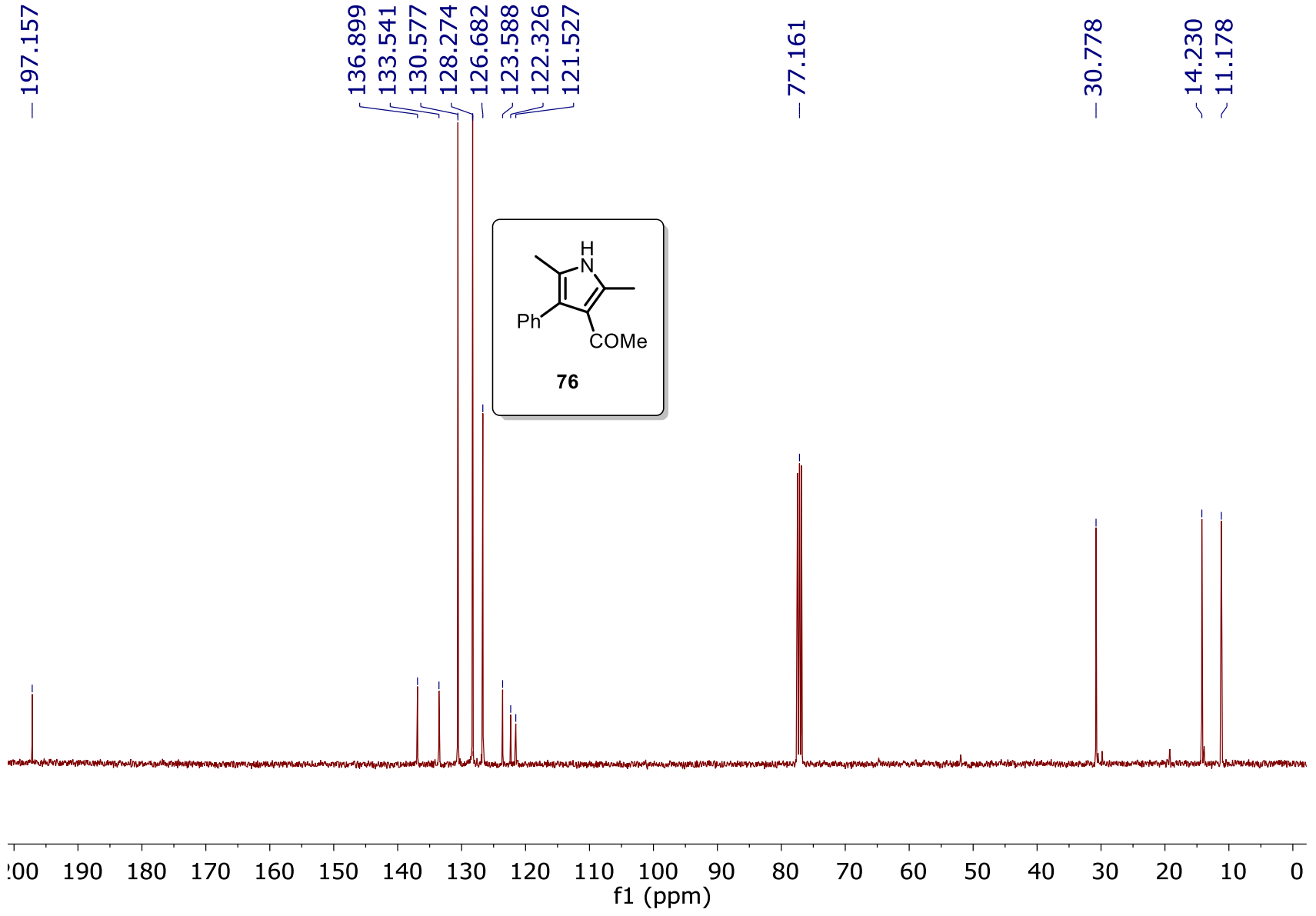
2.303

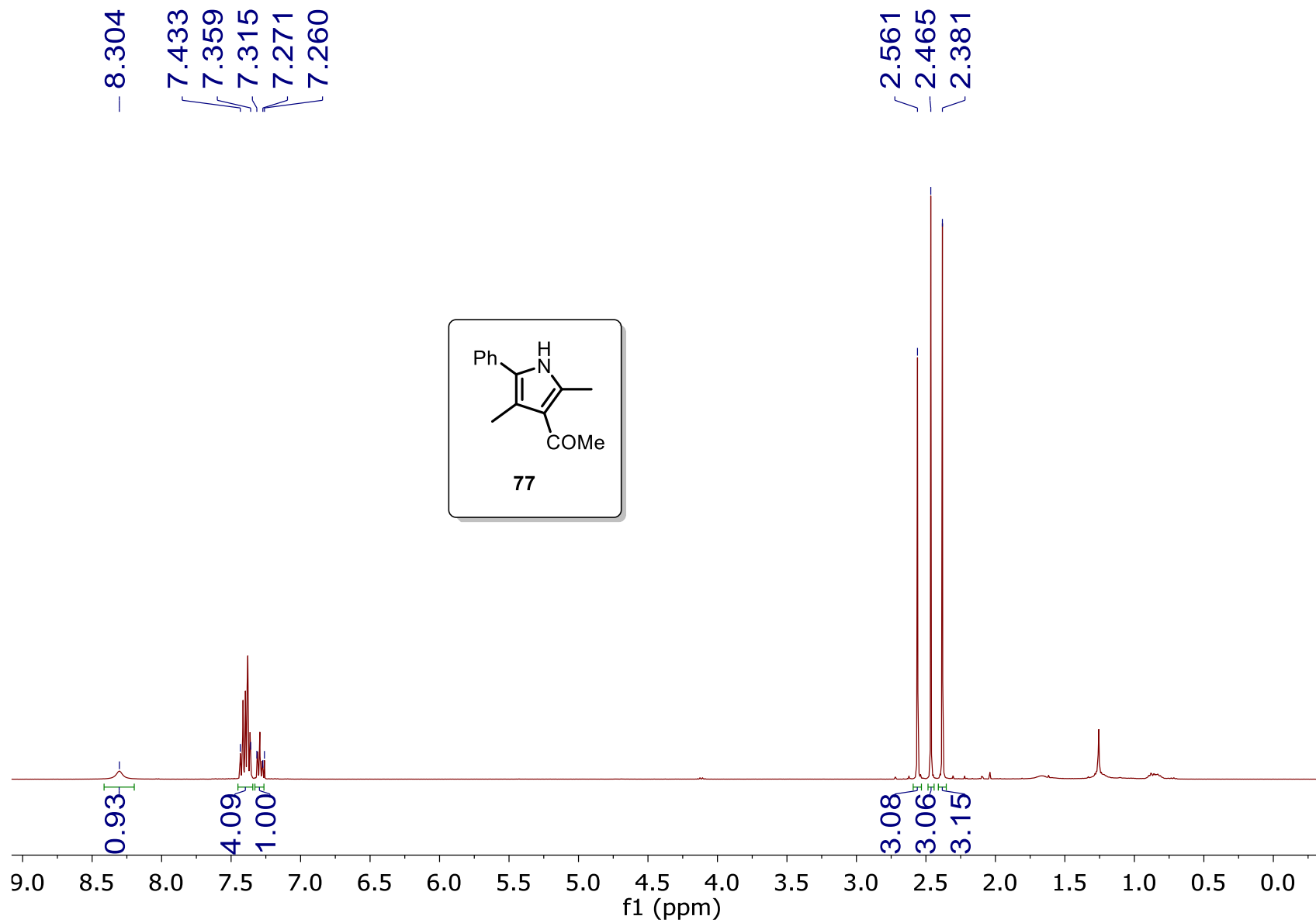


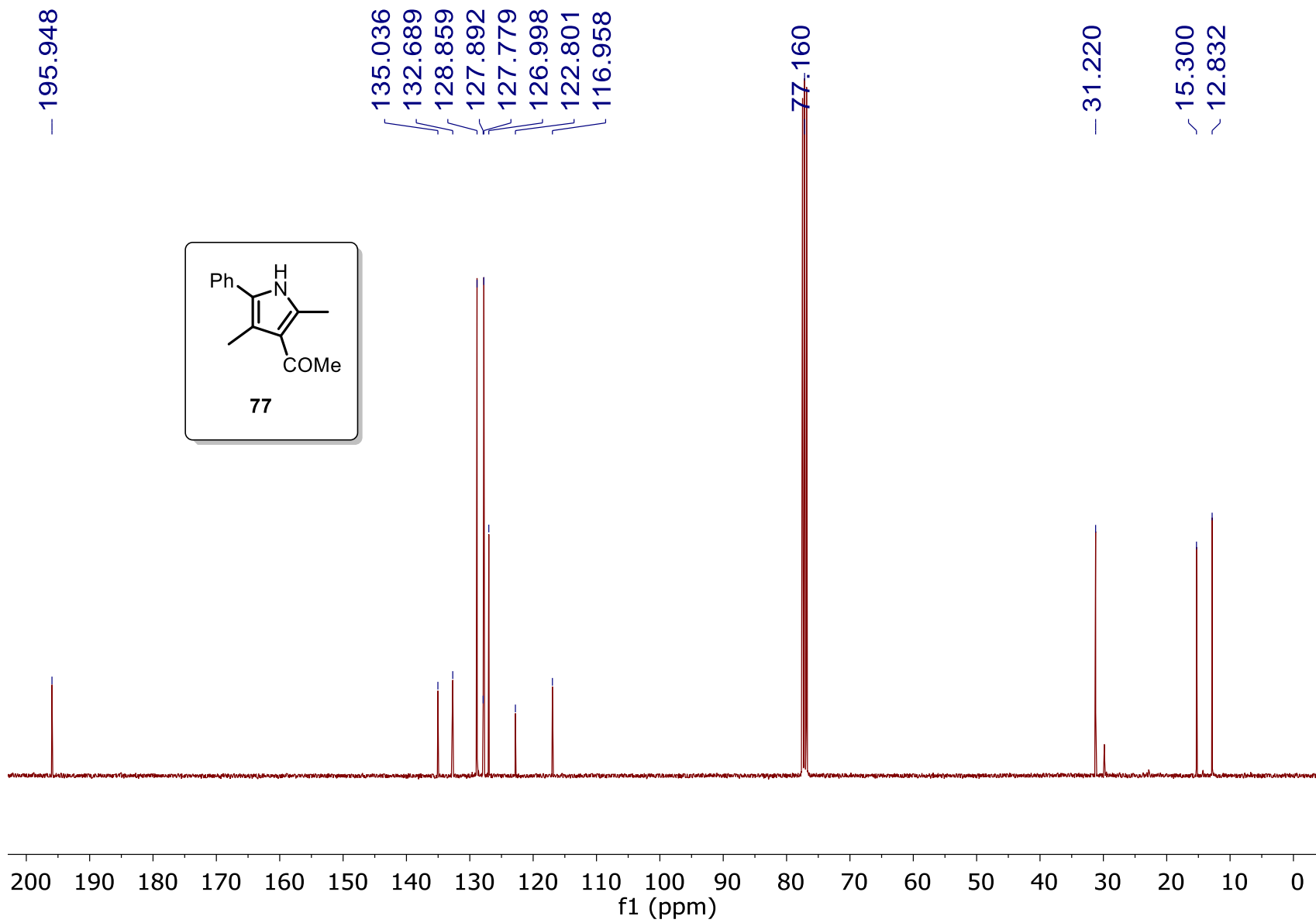


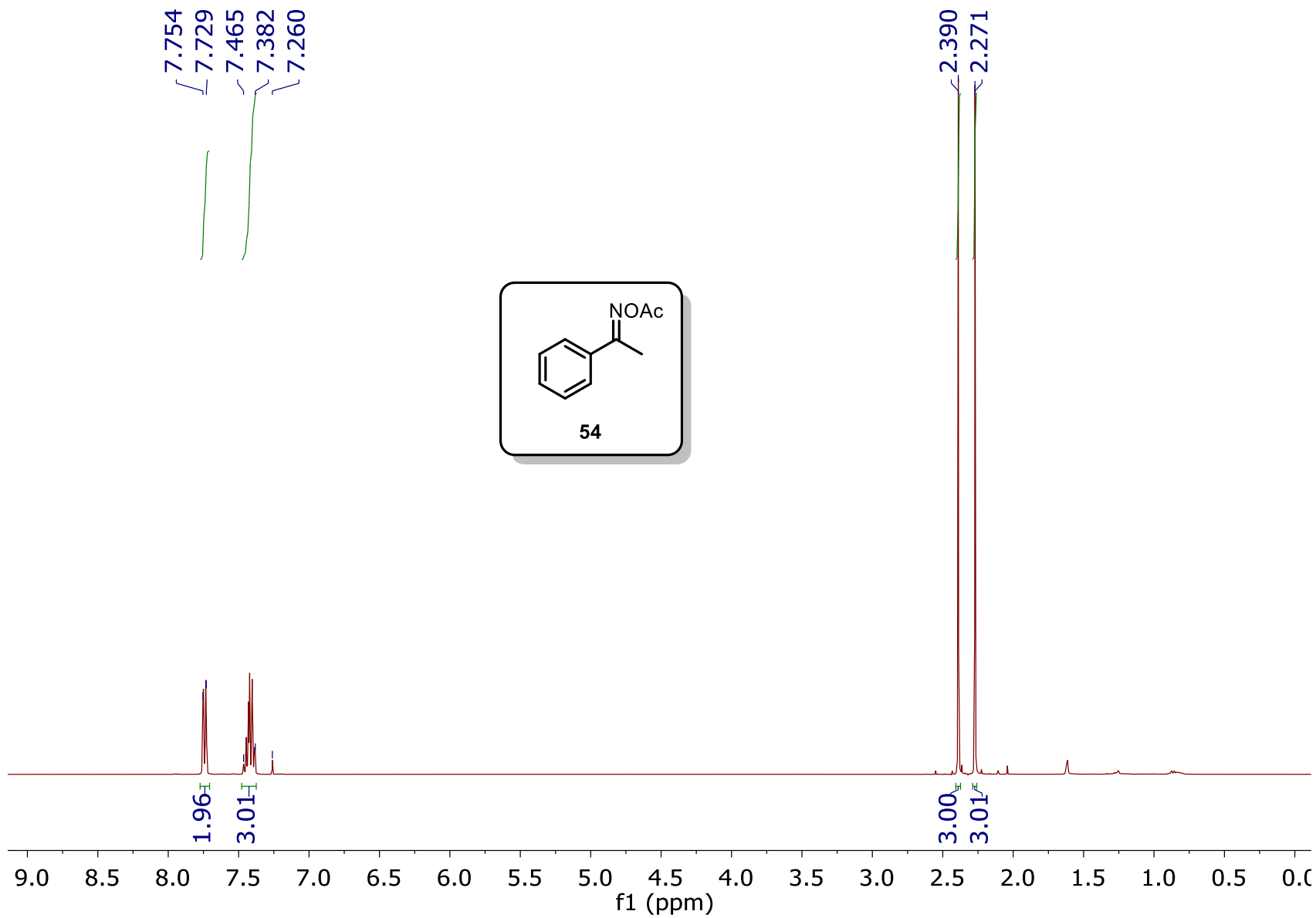






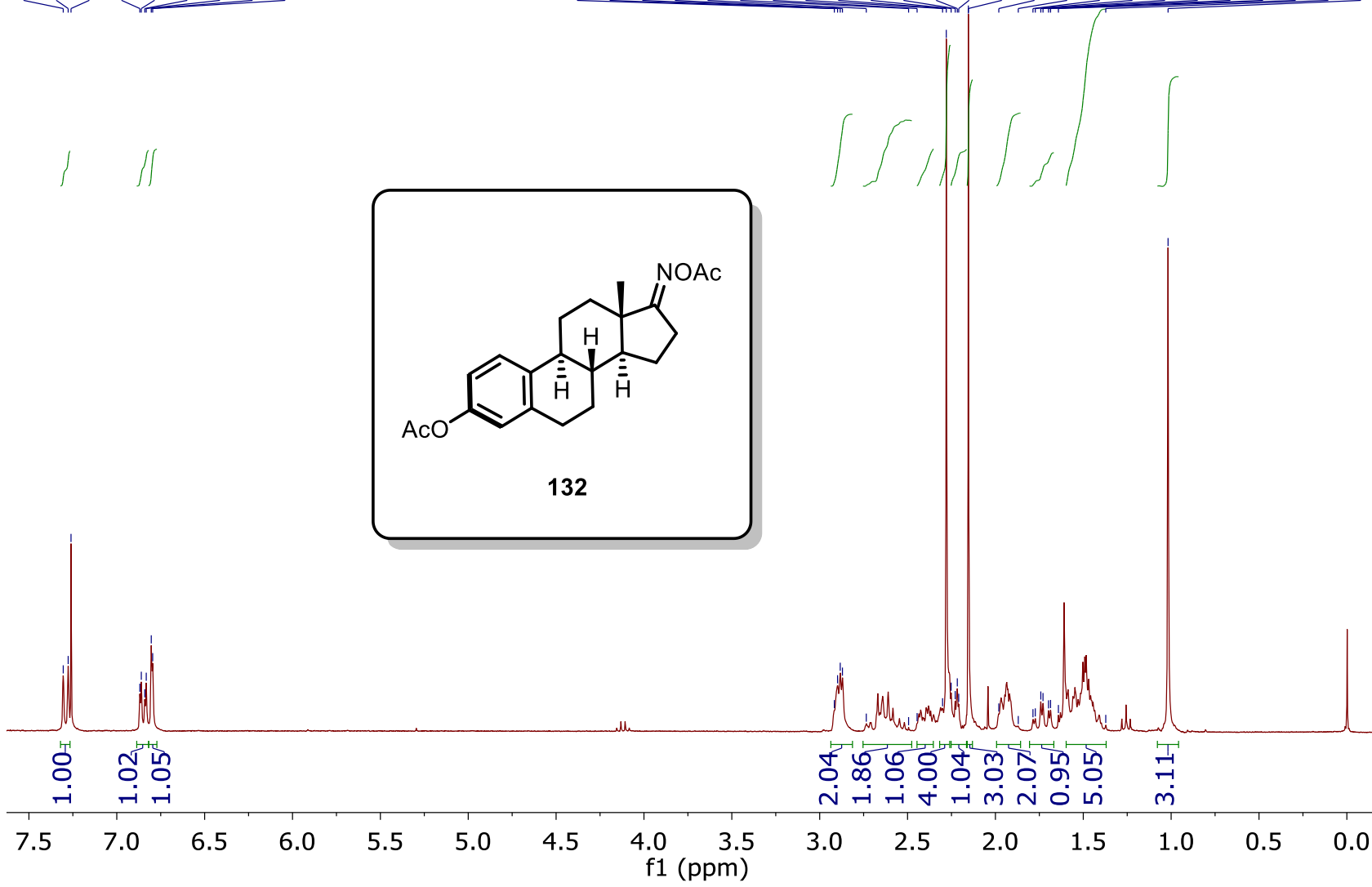
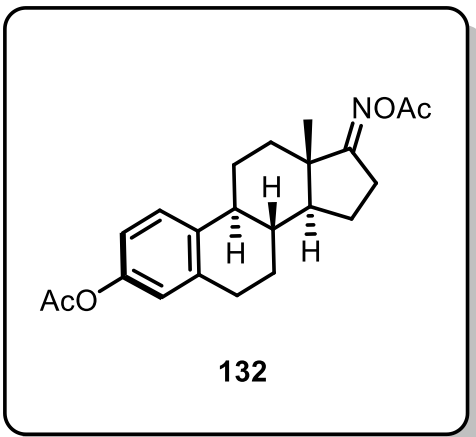






7.305  
7.277  
7.260  
6.869  
6.860  
6.841  
6.832  
6.804  
6.796

2.917  
2.898  
2.883  
2.870  
2.735  
2.494  
2.446  
2.301  
2.280  
2.252  
2.229  
2.217  
2.209  
2.154  
1.981  
1.870  
1.786  
1.773  
1.742  
1.729  
1.698  
1.686  
1.642  
1.372  
1.017



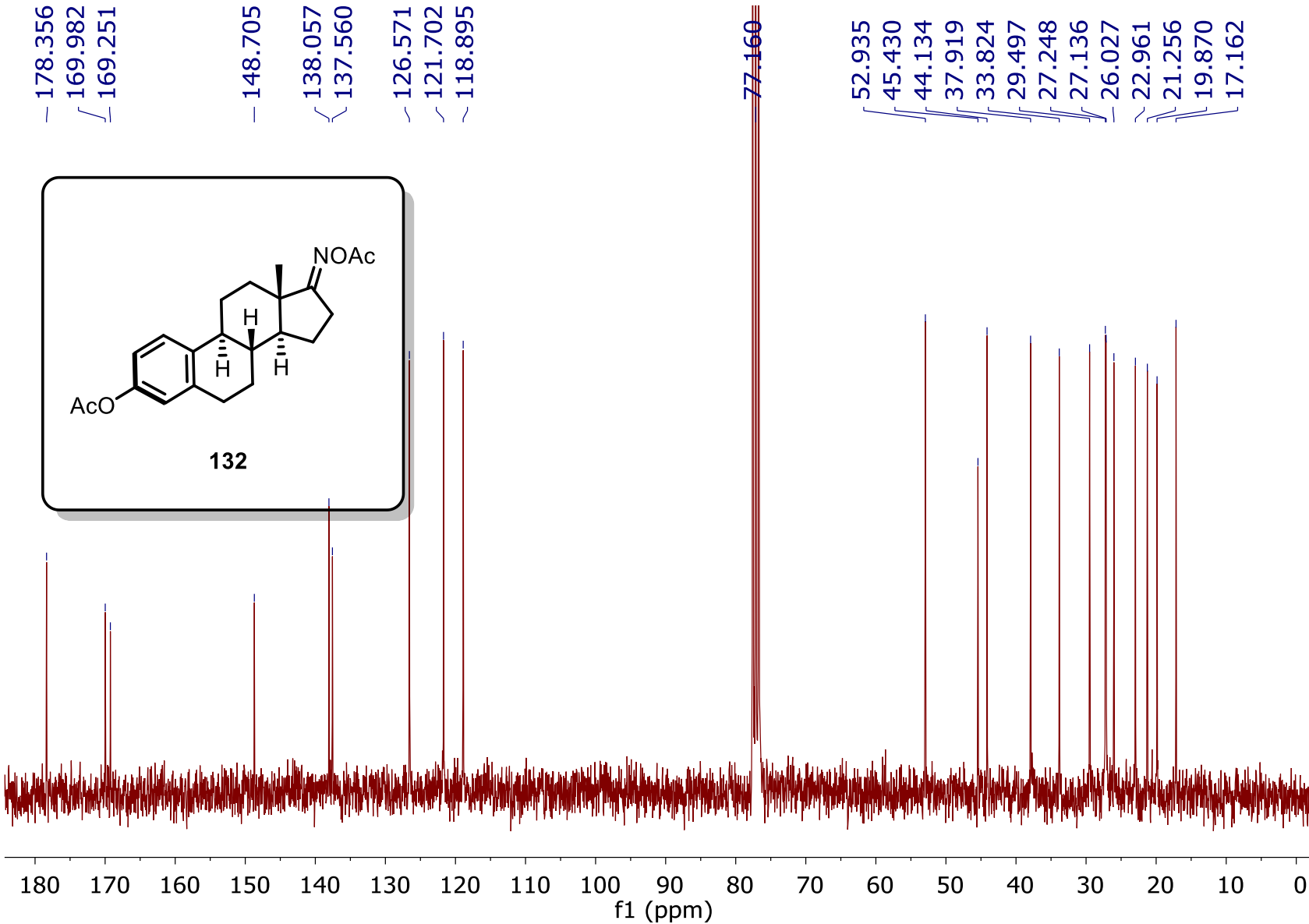
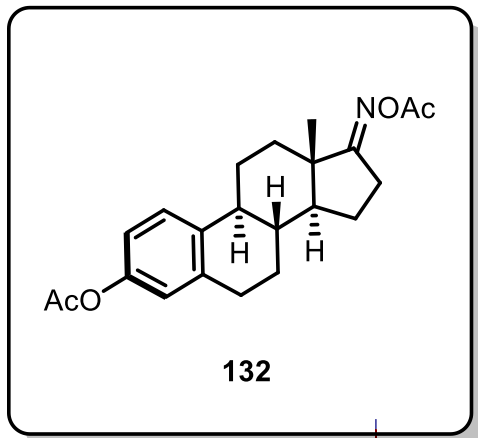
178.356  
169.982  
169.251

148.705  
138.057  
137.560

126.571  
121.702  
118.895

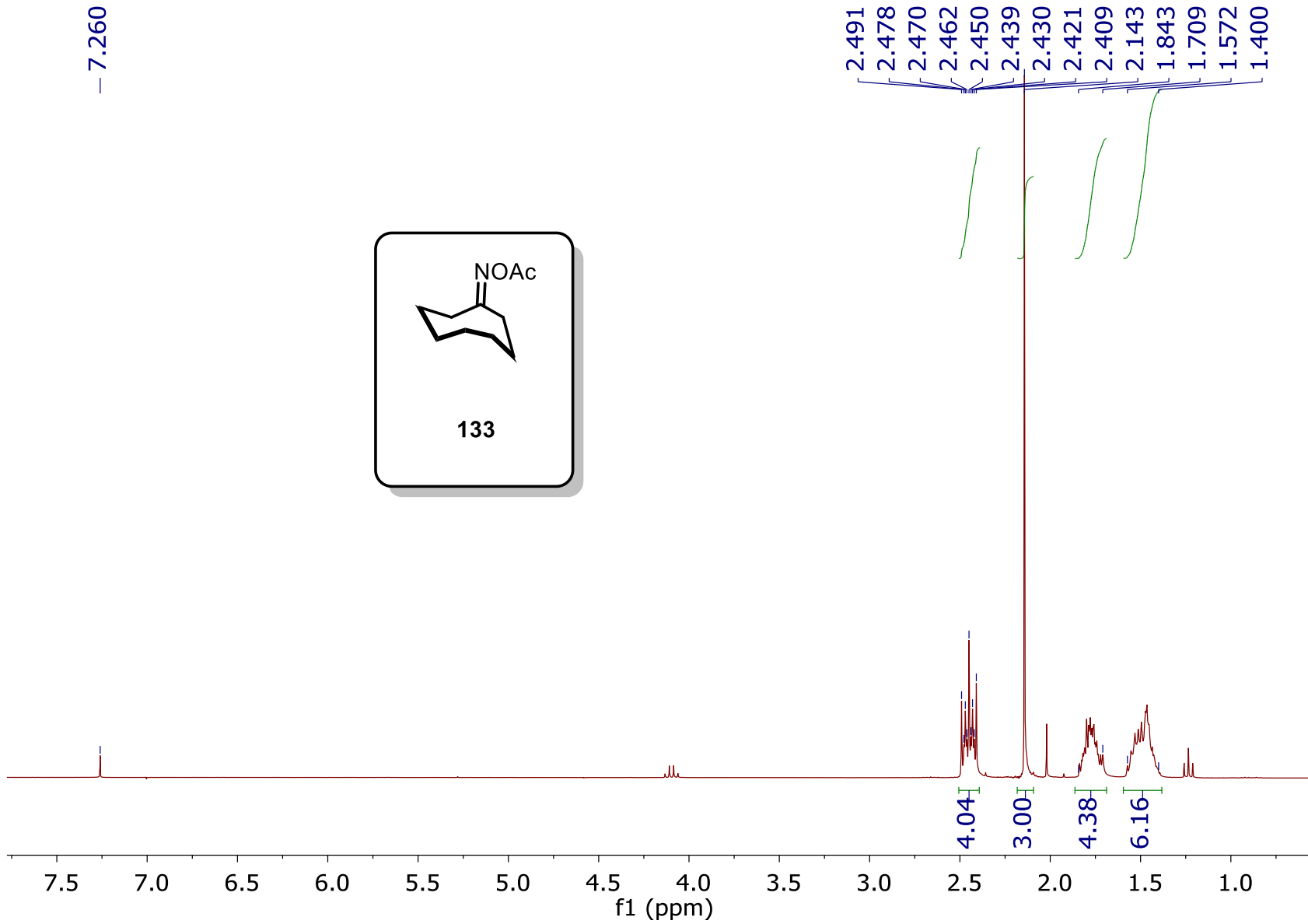
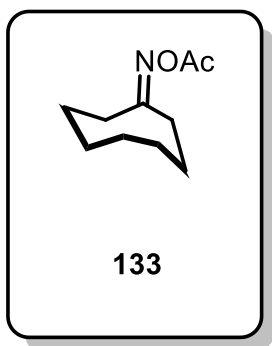
77.160

52.935  
45.430  
44.134  
37.919  
33.824  
29.497  
27.248  
27.136  
26.027  
22.961  
21.256  
19.870  
17.162





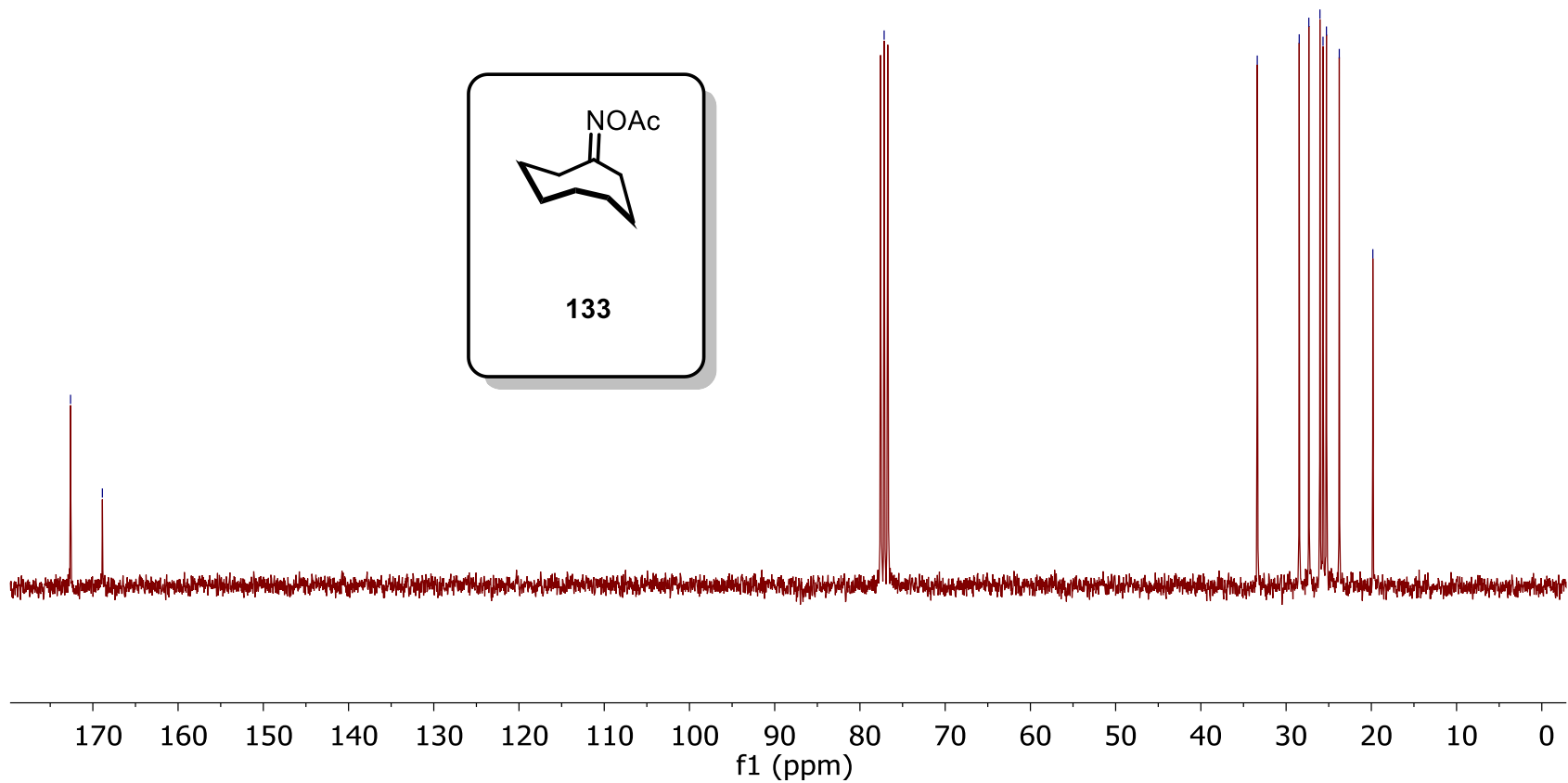
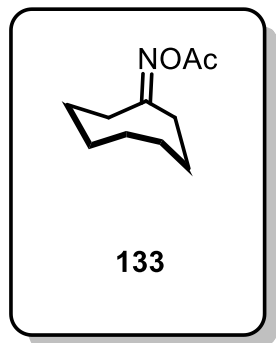
- 7.260

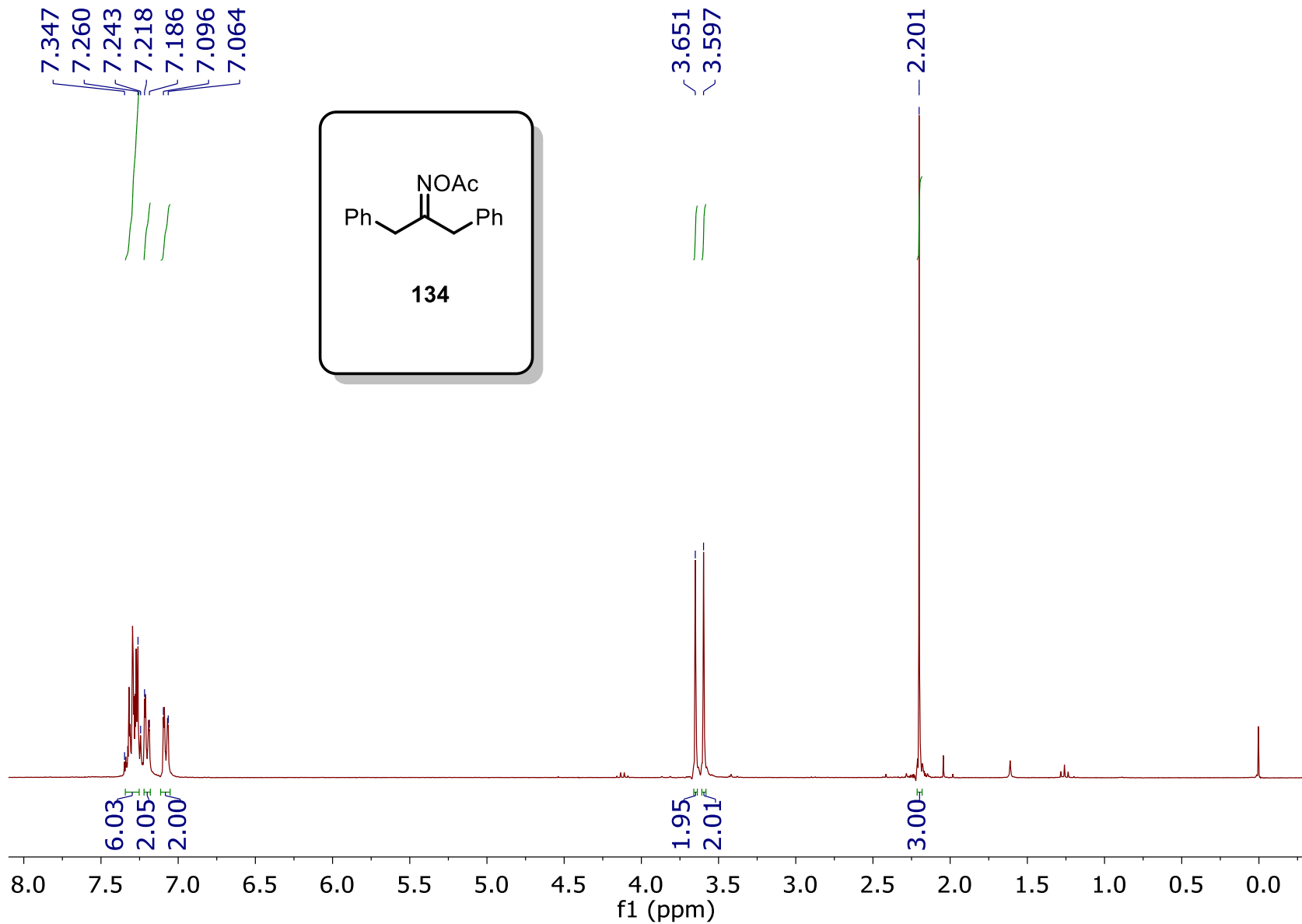


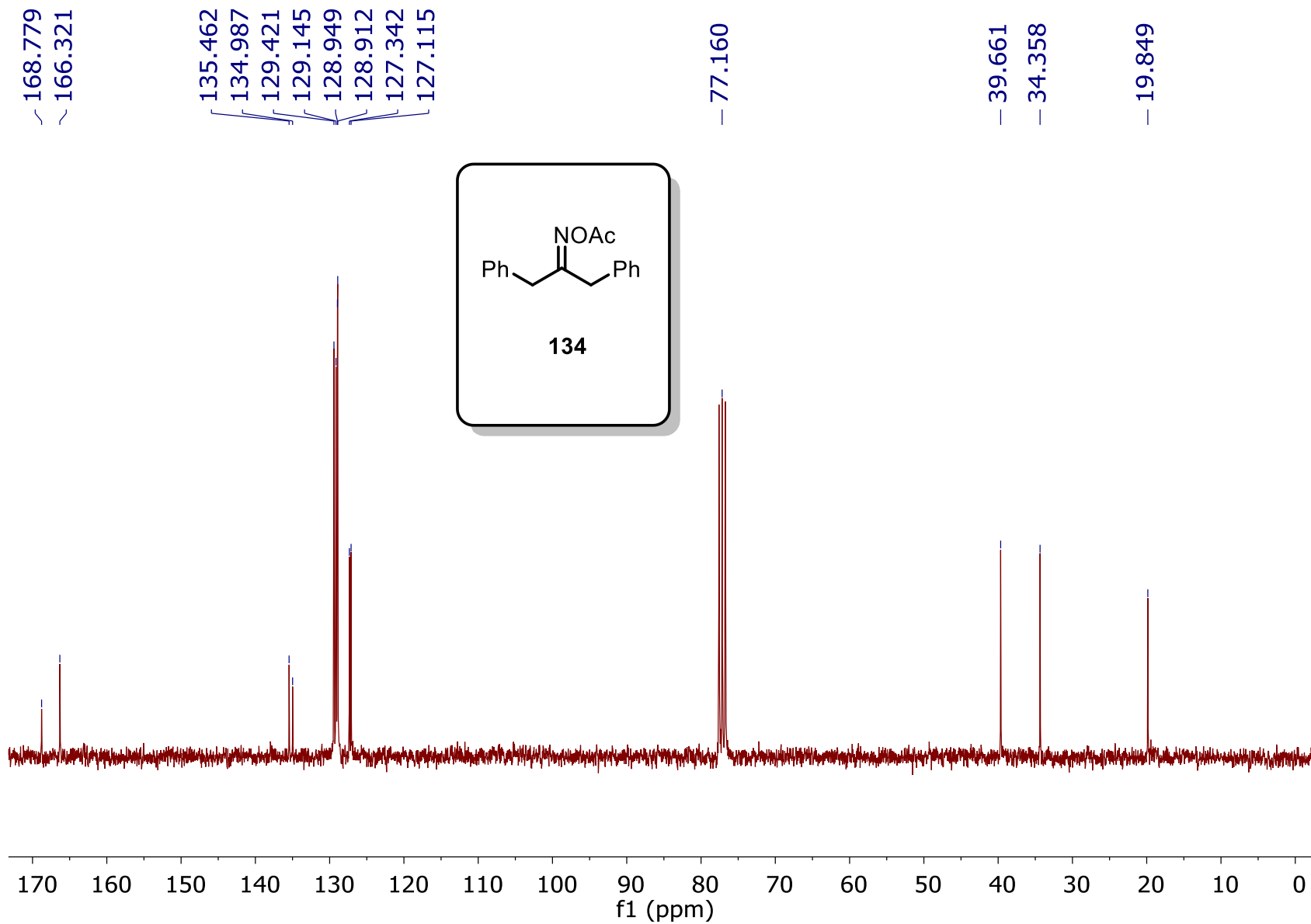
172.617  
168.882

77.160

33.383  
28.462  
27.333  
26.030  
25.669  
25.269  
23.761  
19.822



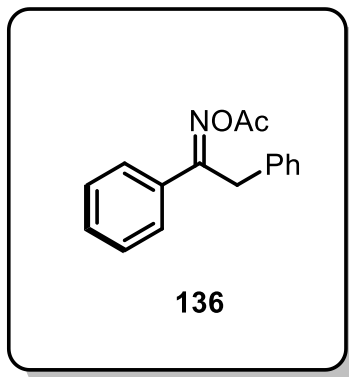




7.788  
7.781  
7.778  
7.774  
7.766  
7.761  
7.757  
7.469  
7.344  
7.330  
7.291  
7.260  
7.157

4.274

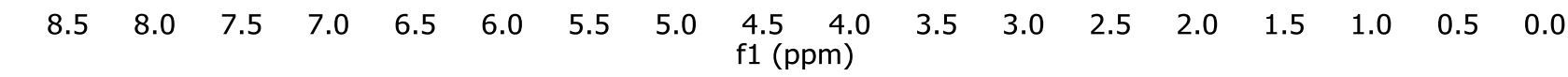
2.262

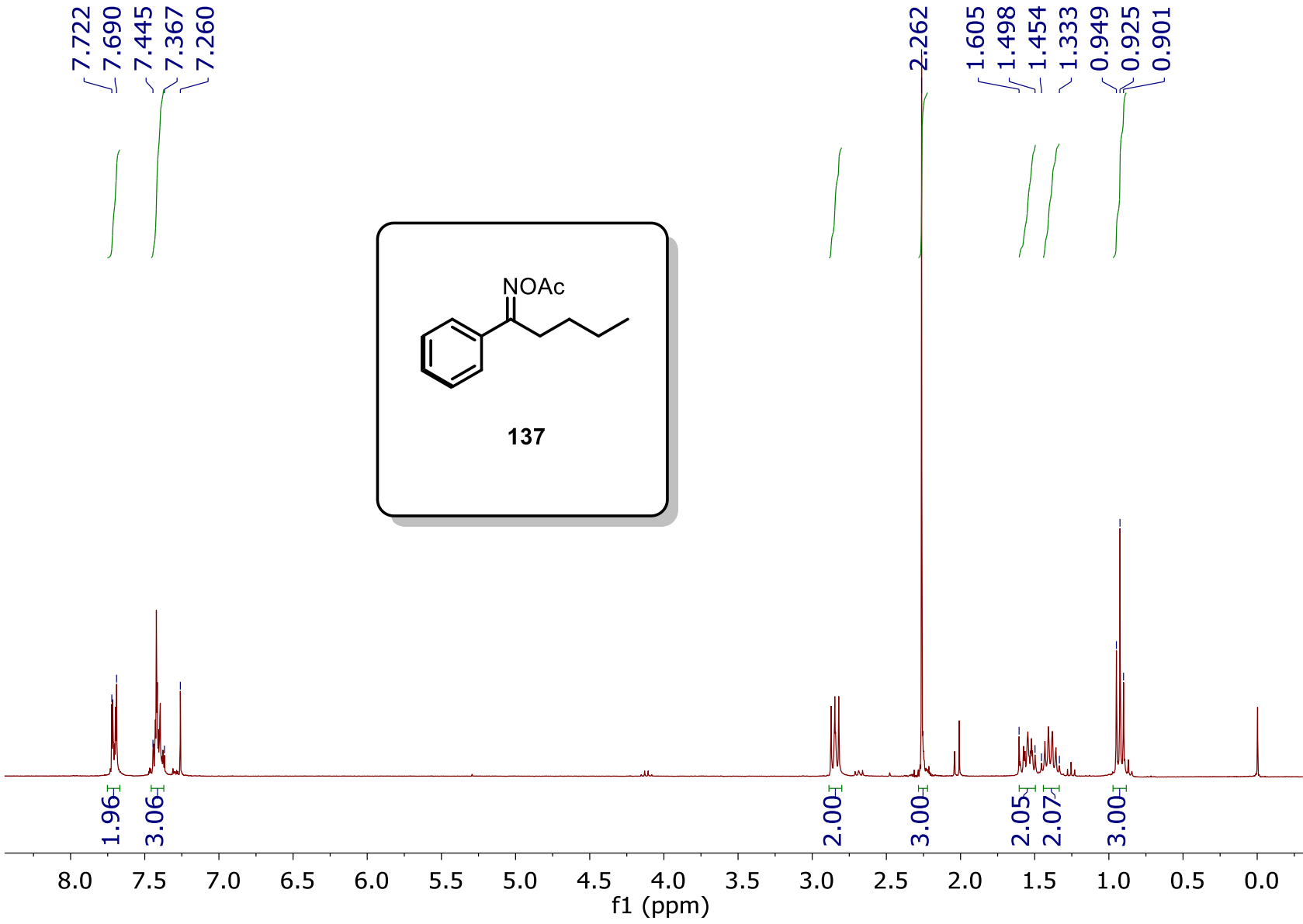
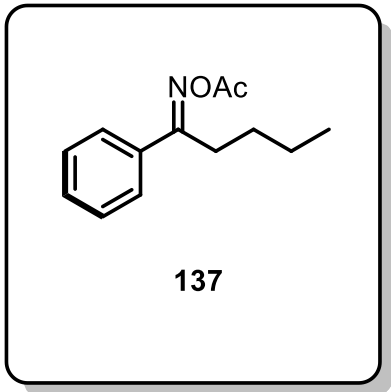


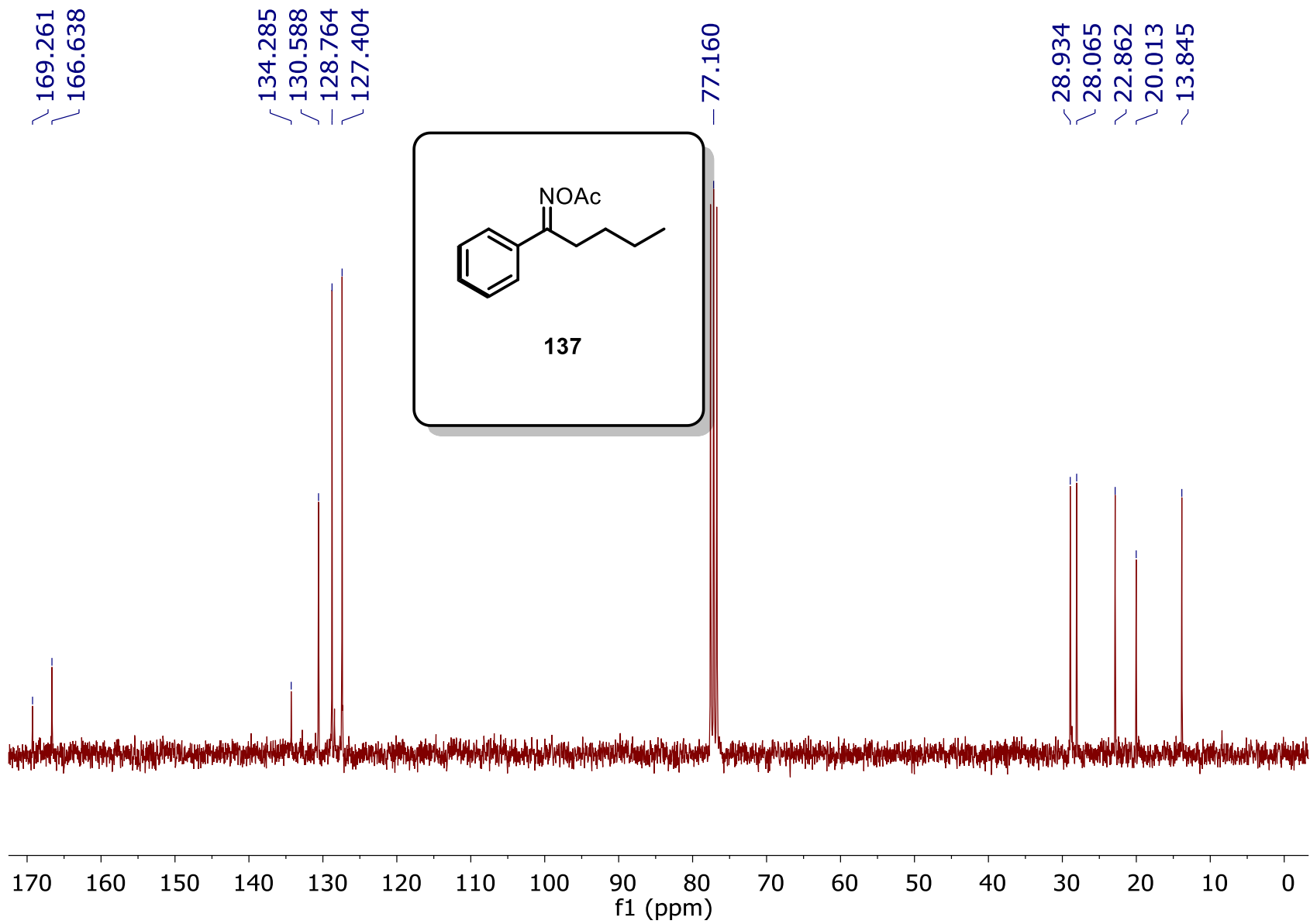
1.95  
3.09  
2.09  
3.10

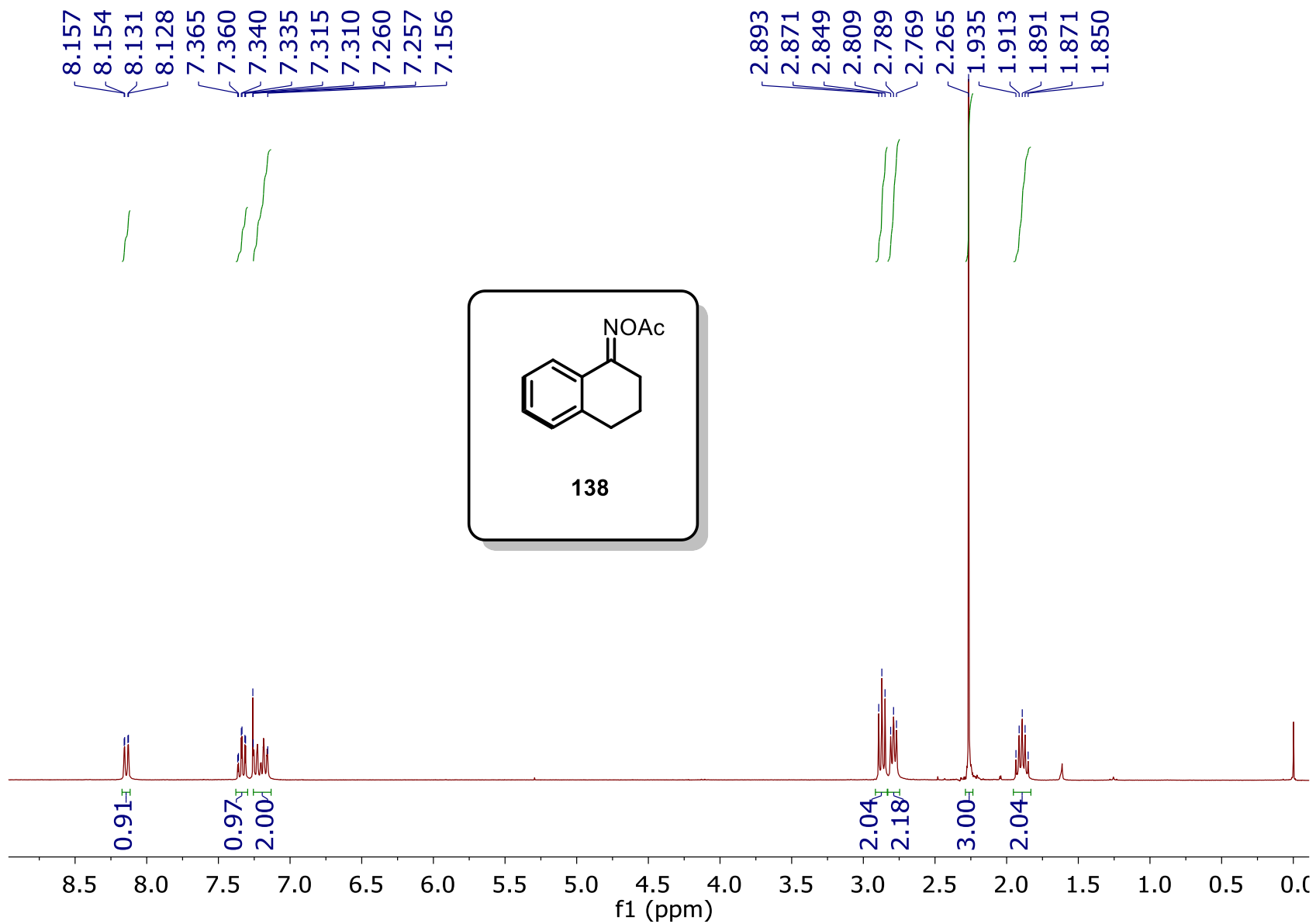
2.05

3.00

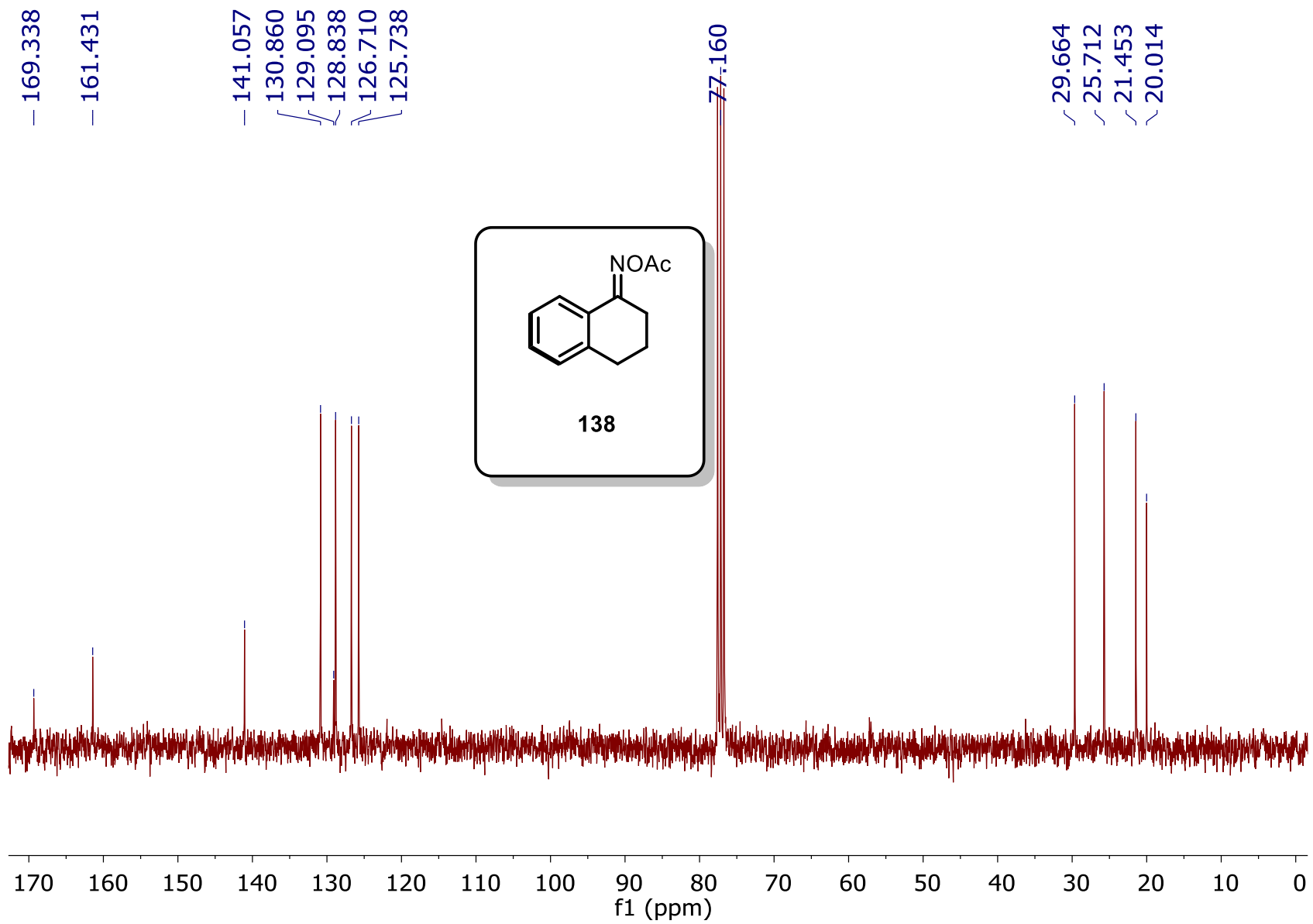




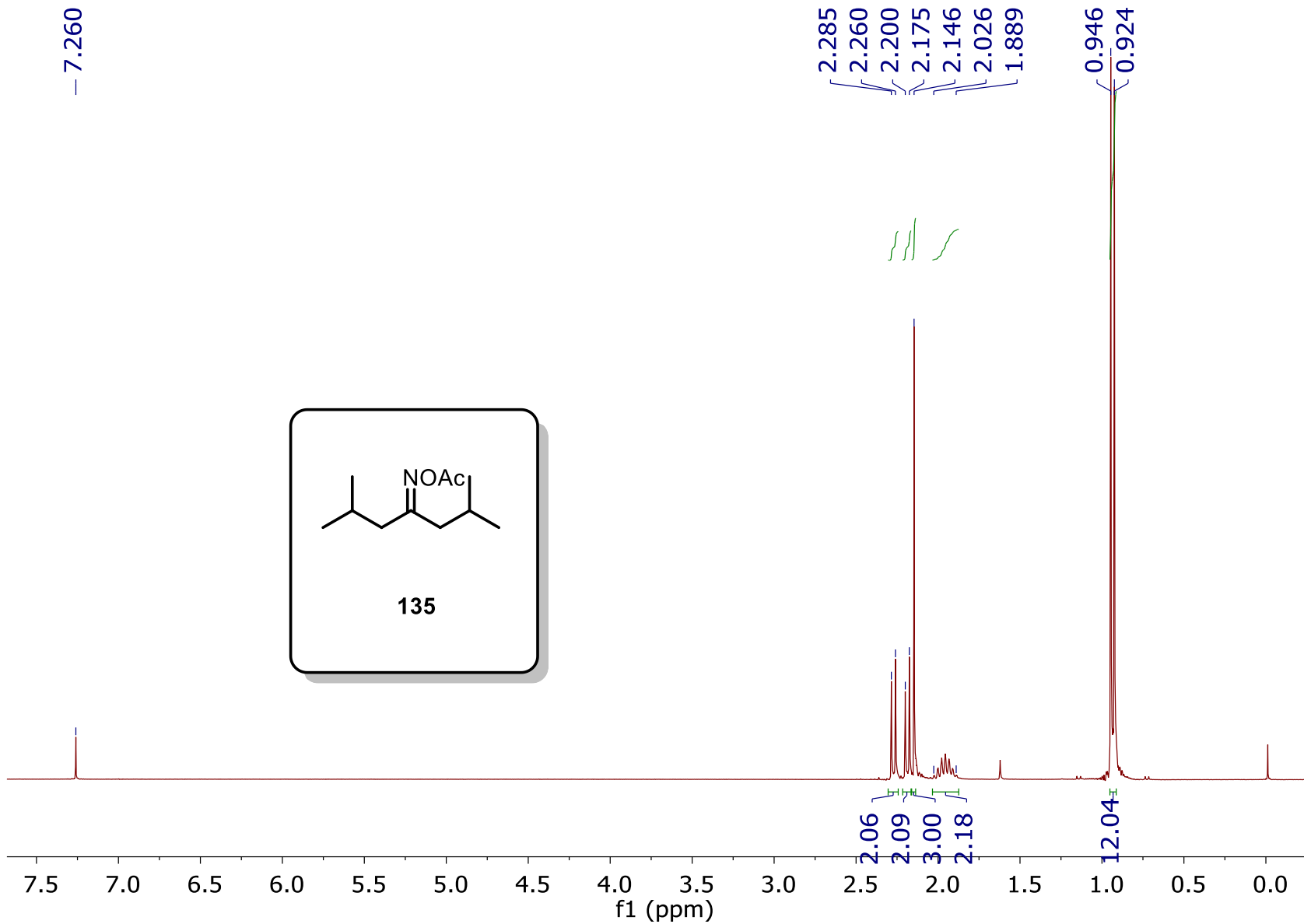
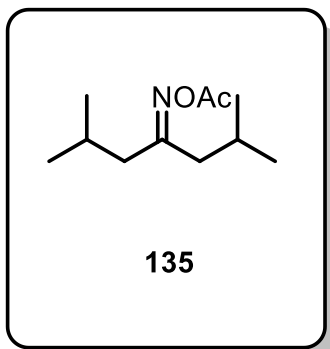


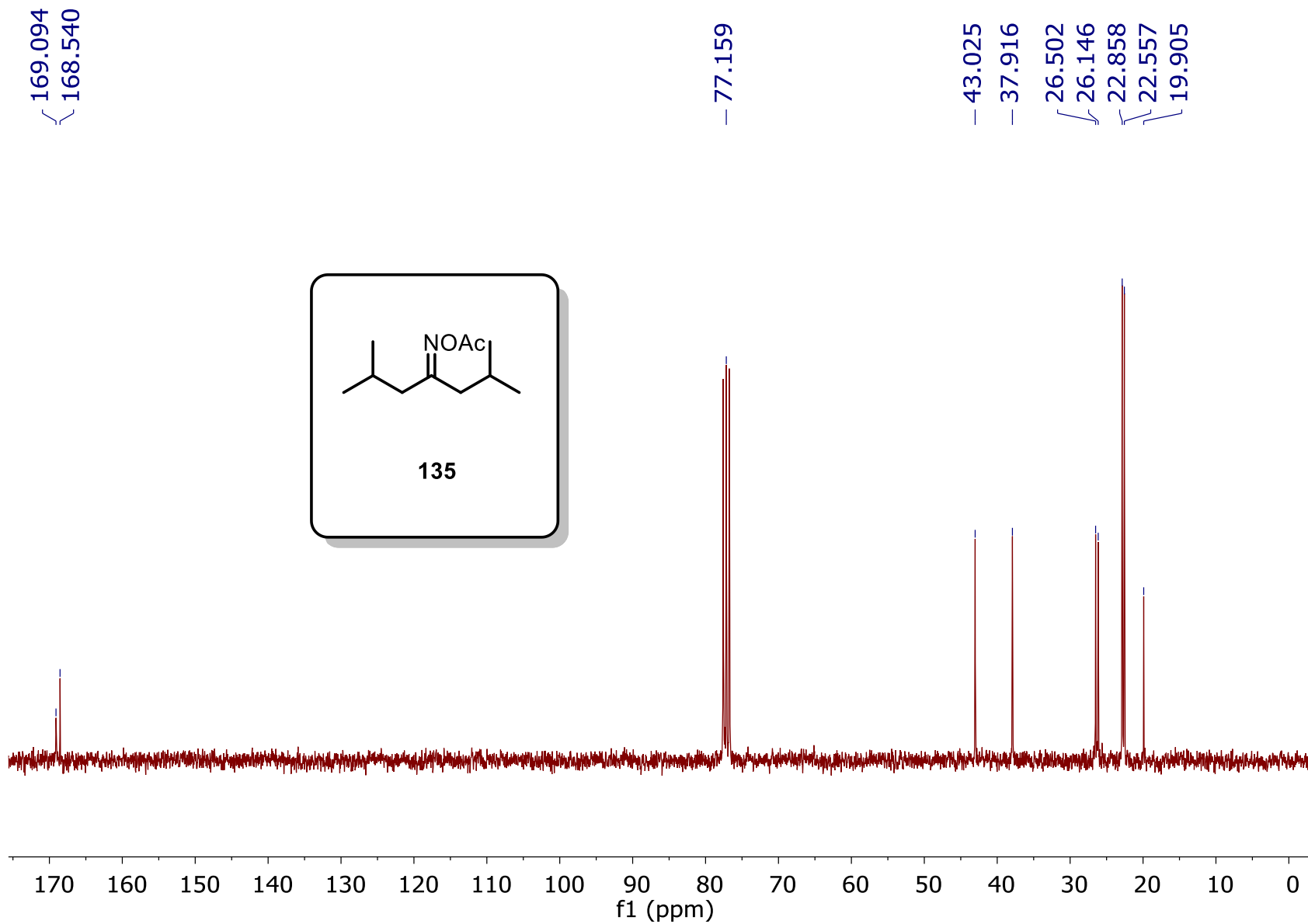
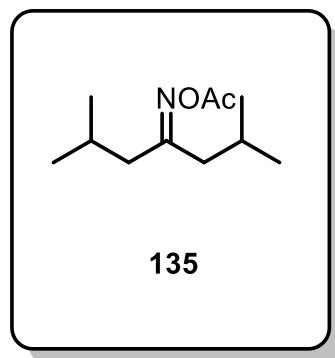


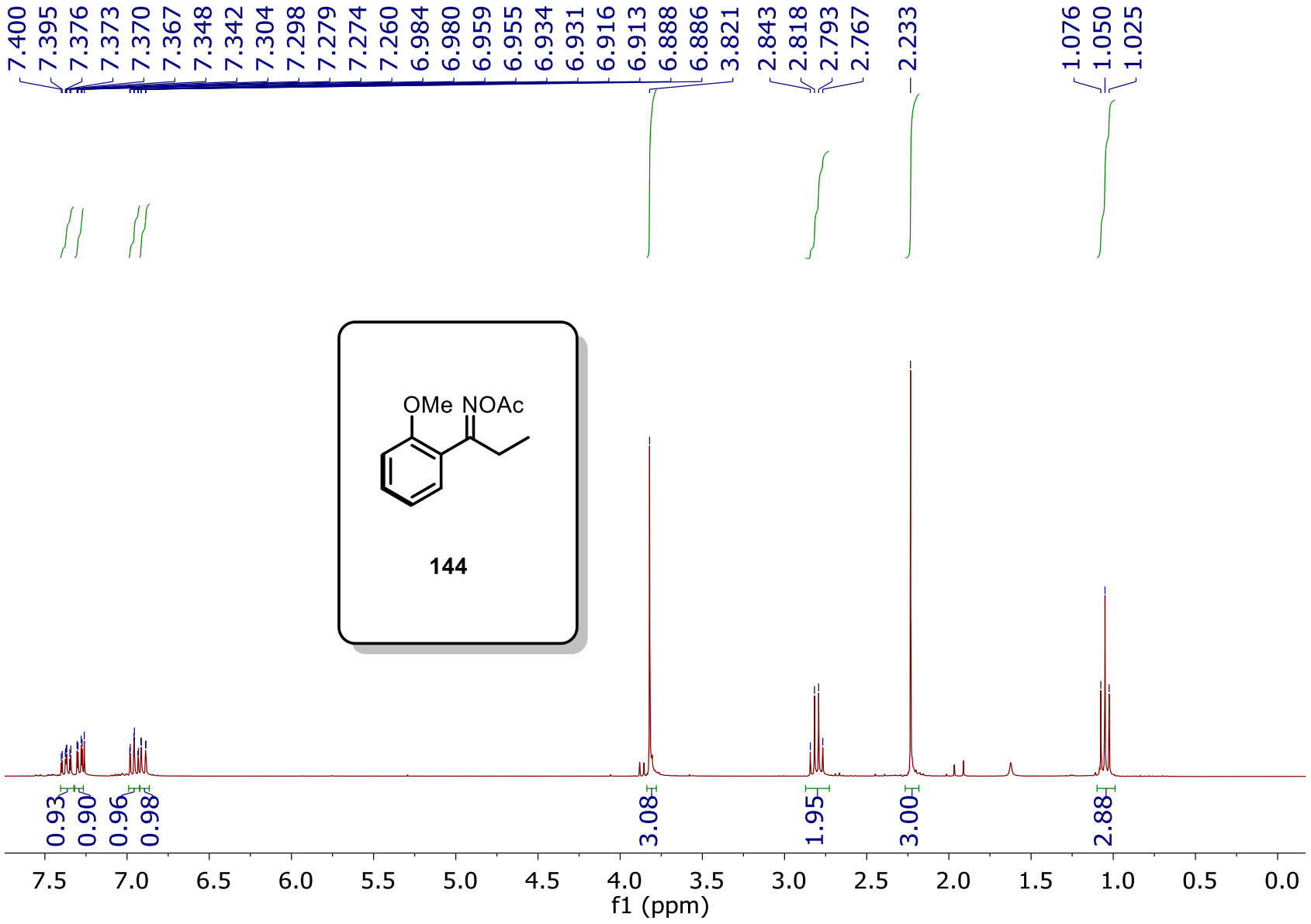


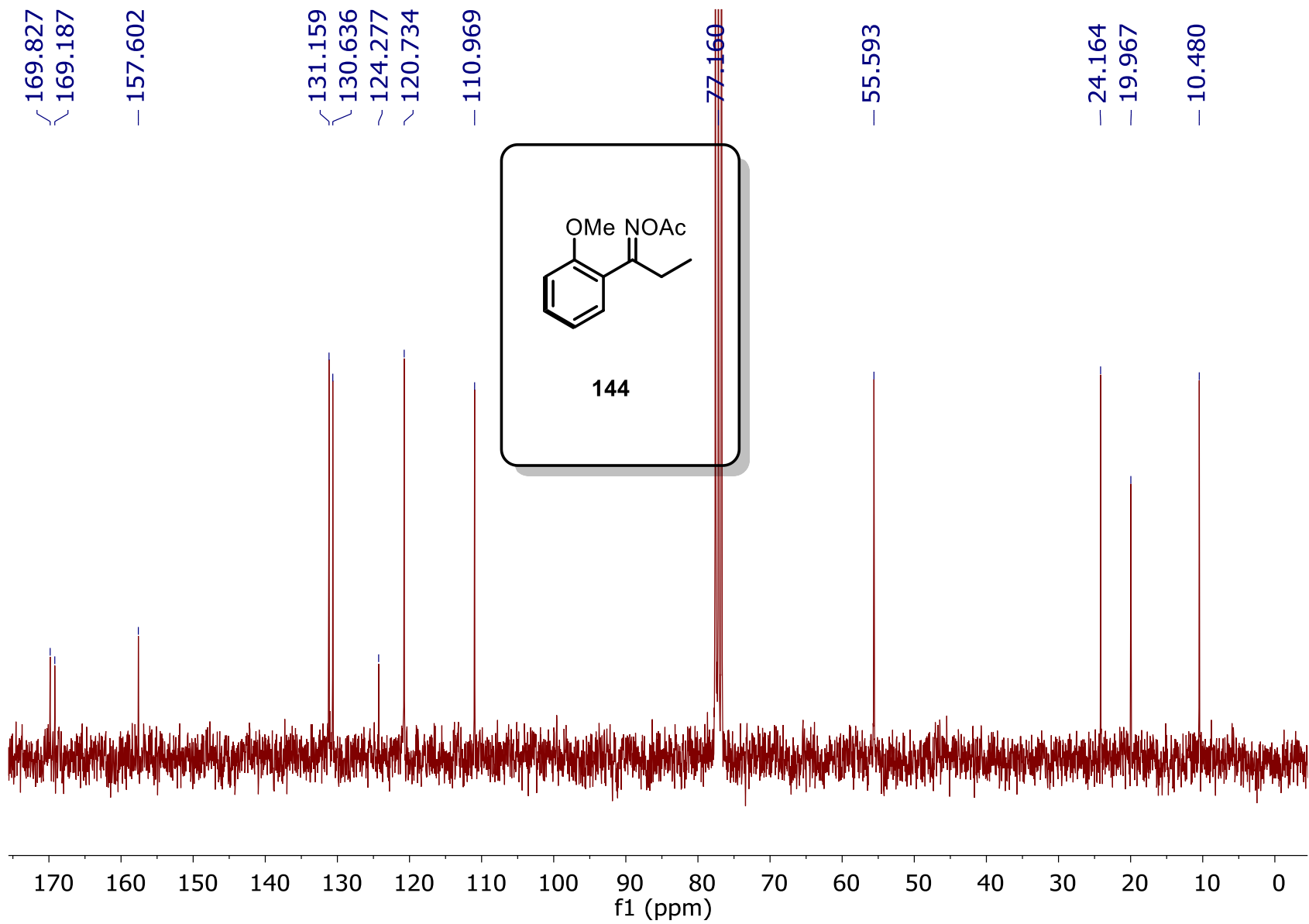


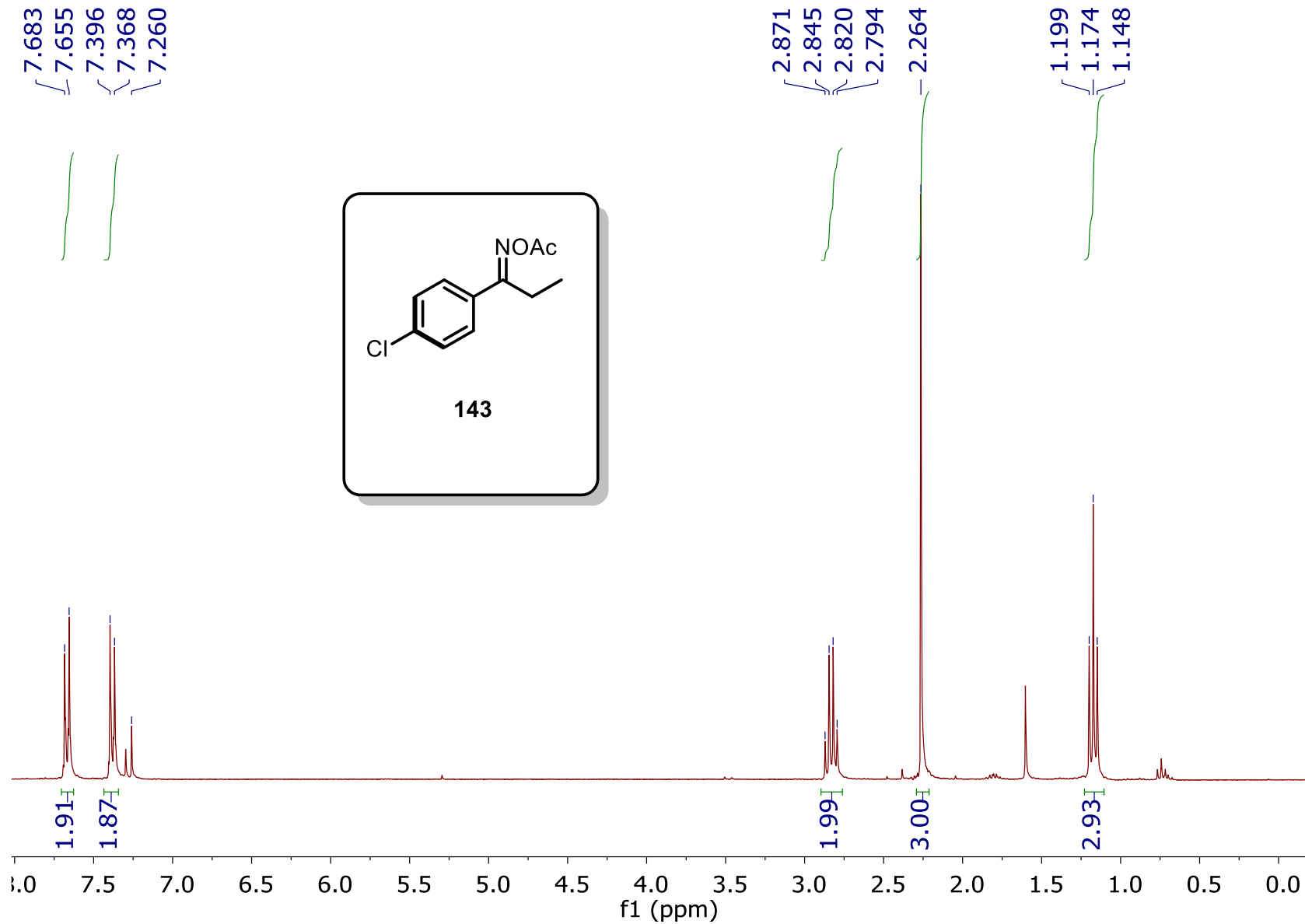
-7.260

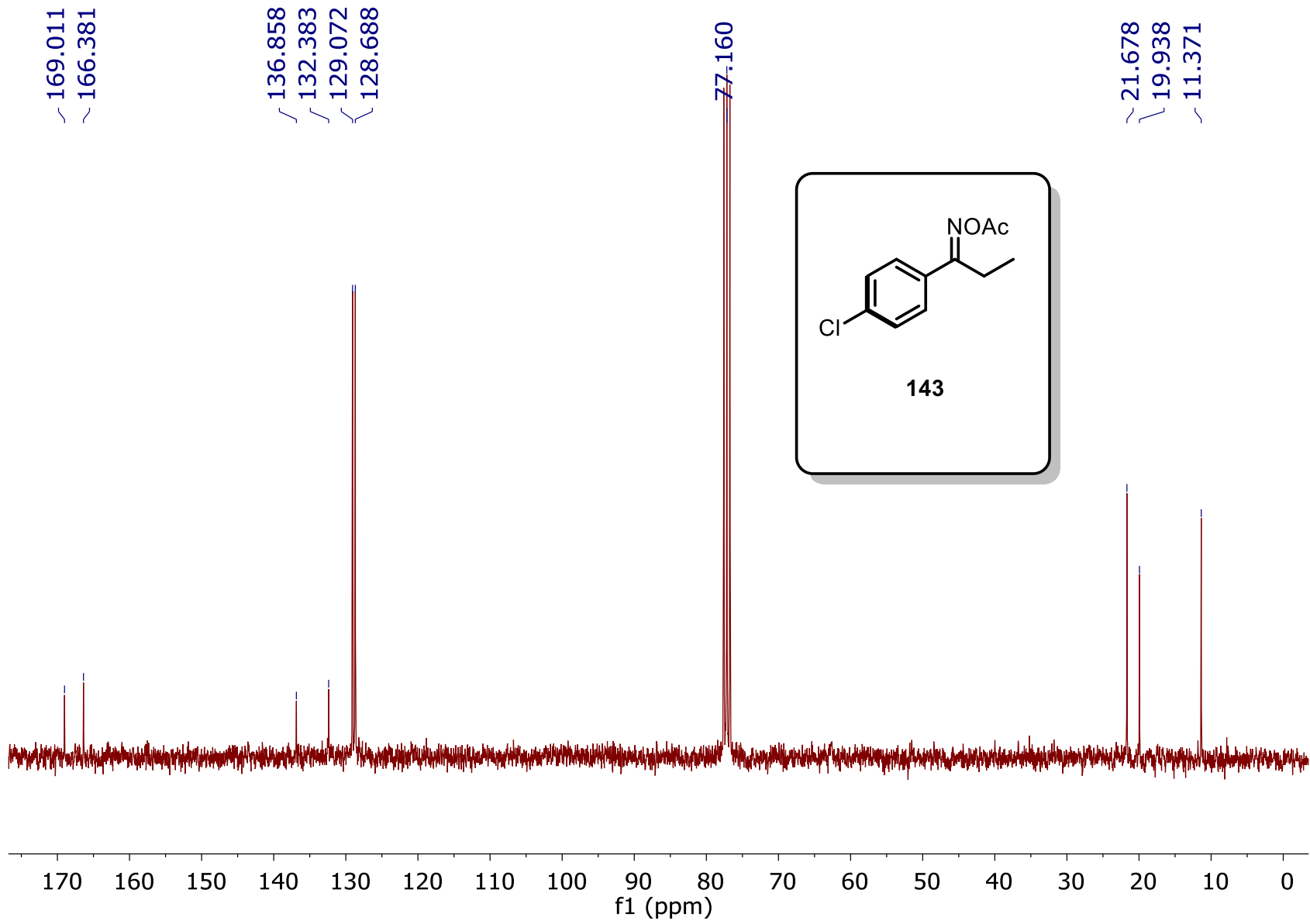


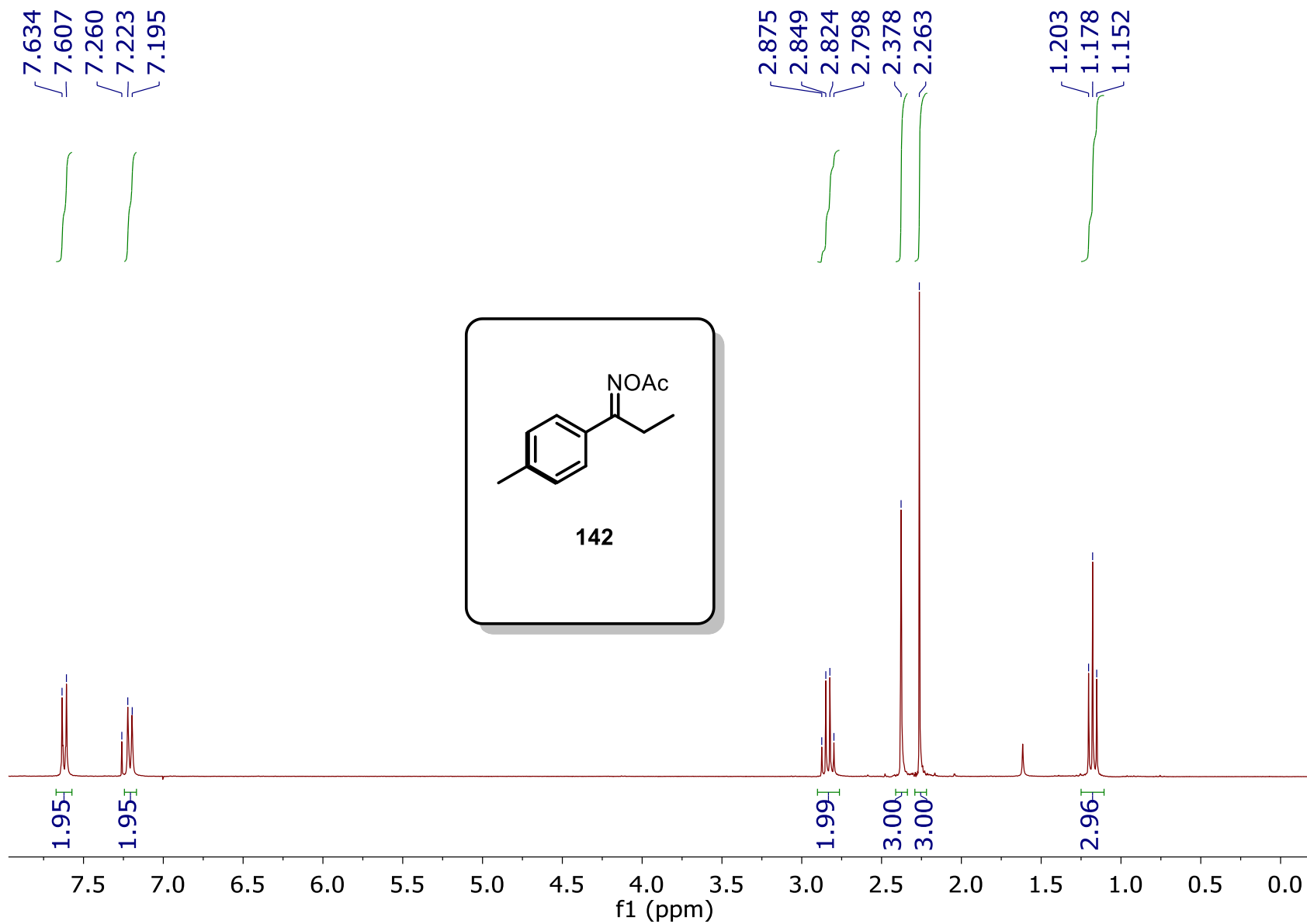




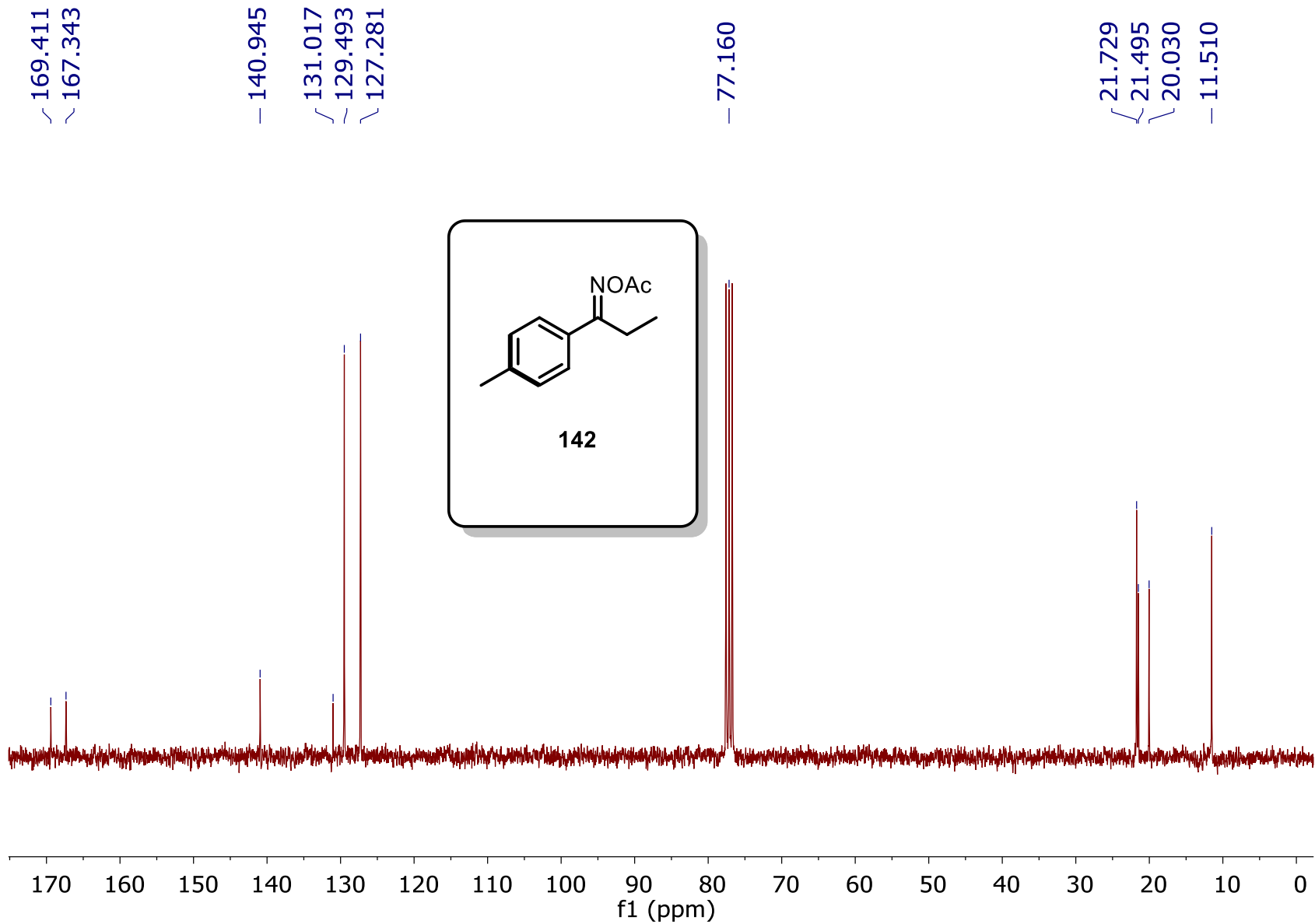


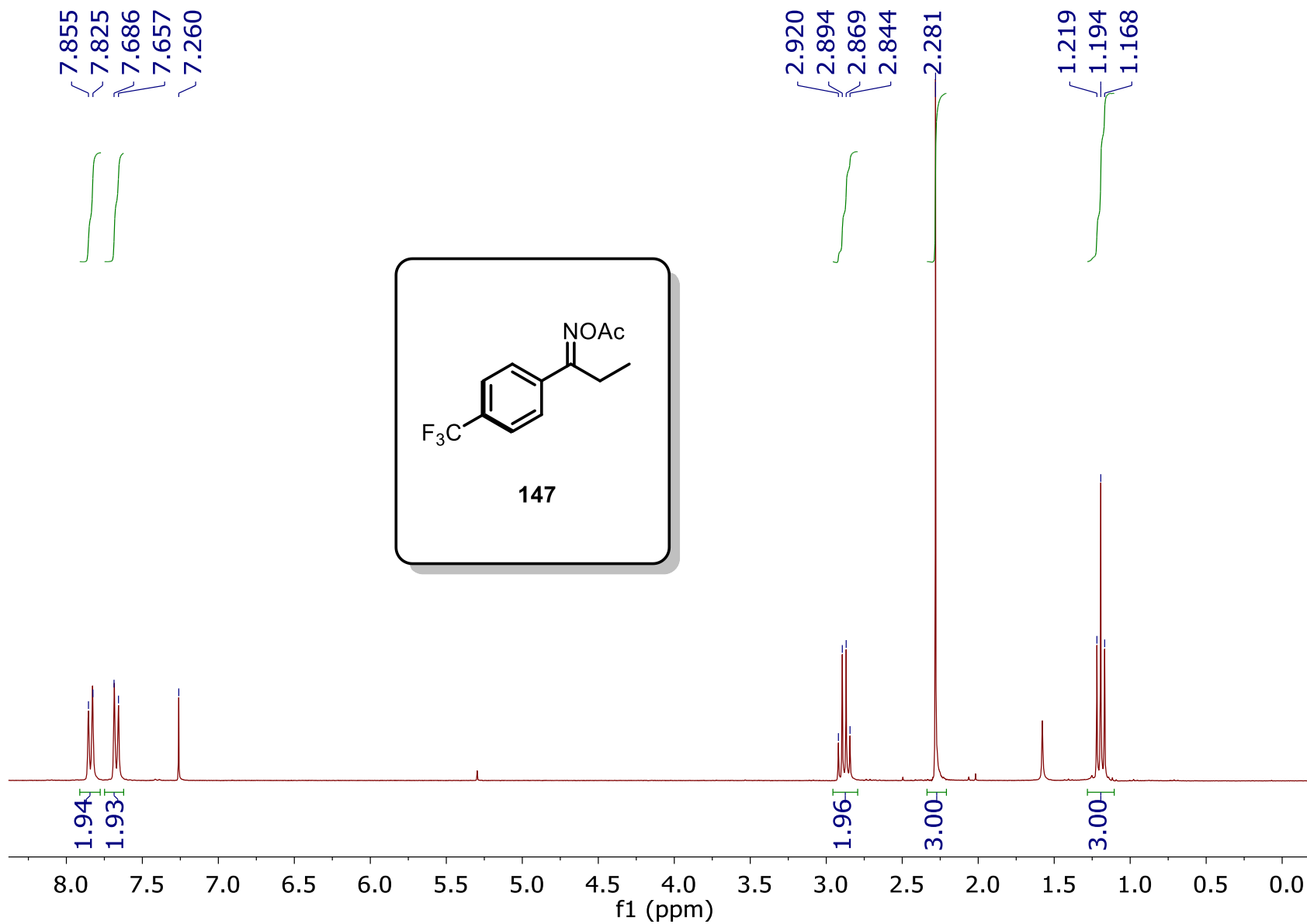


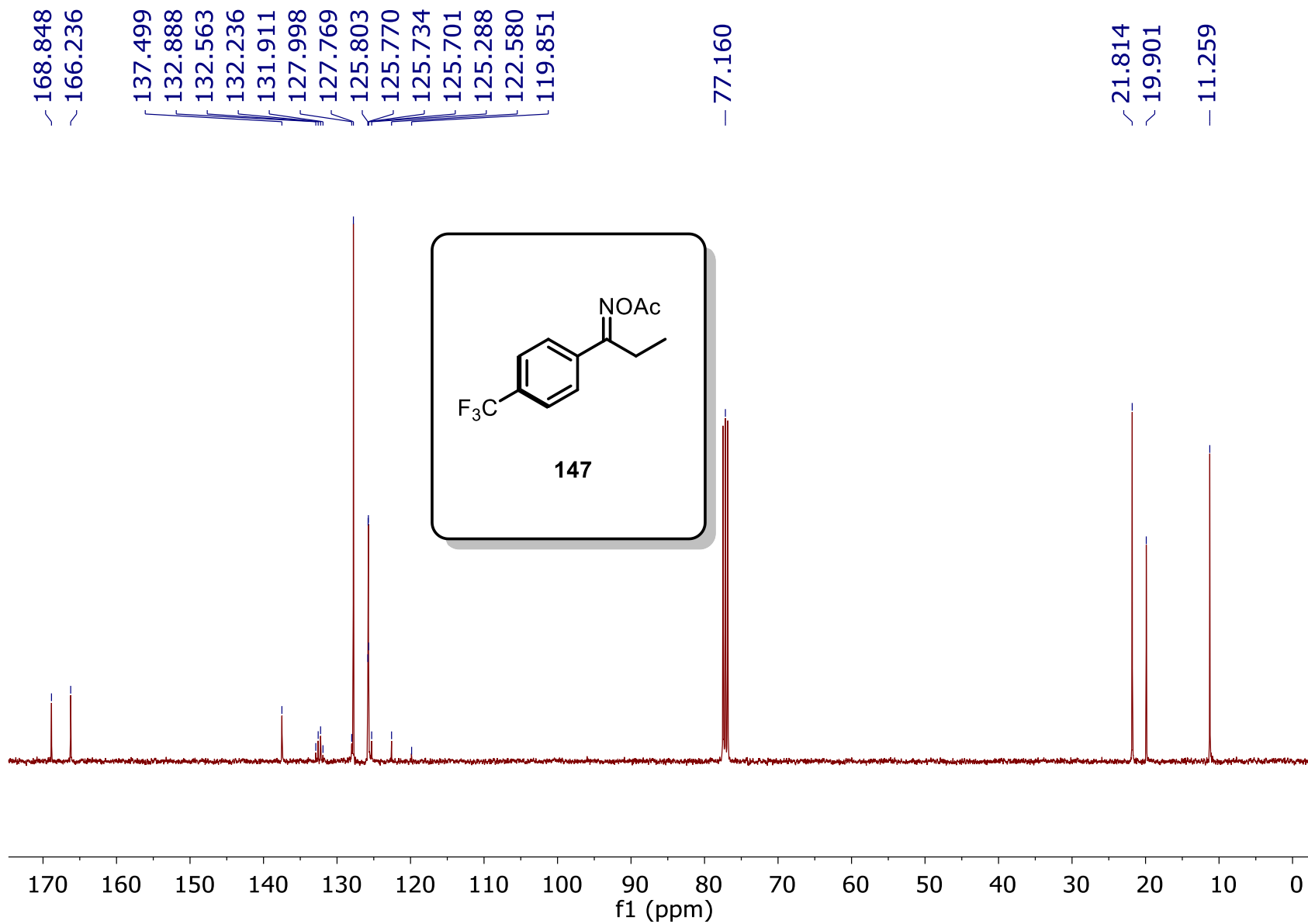


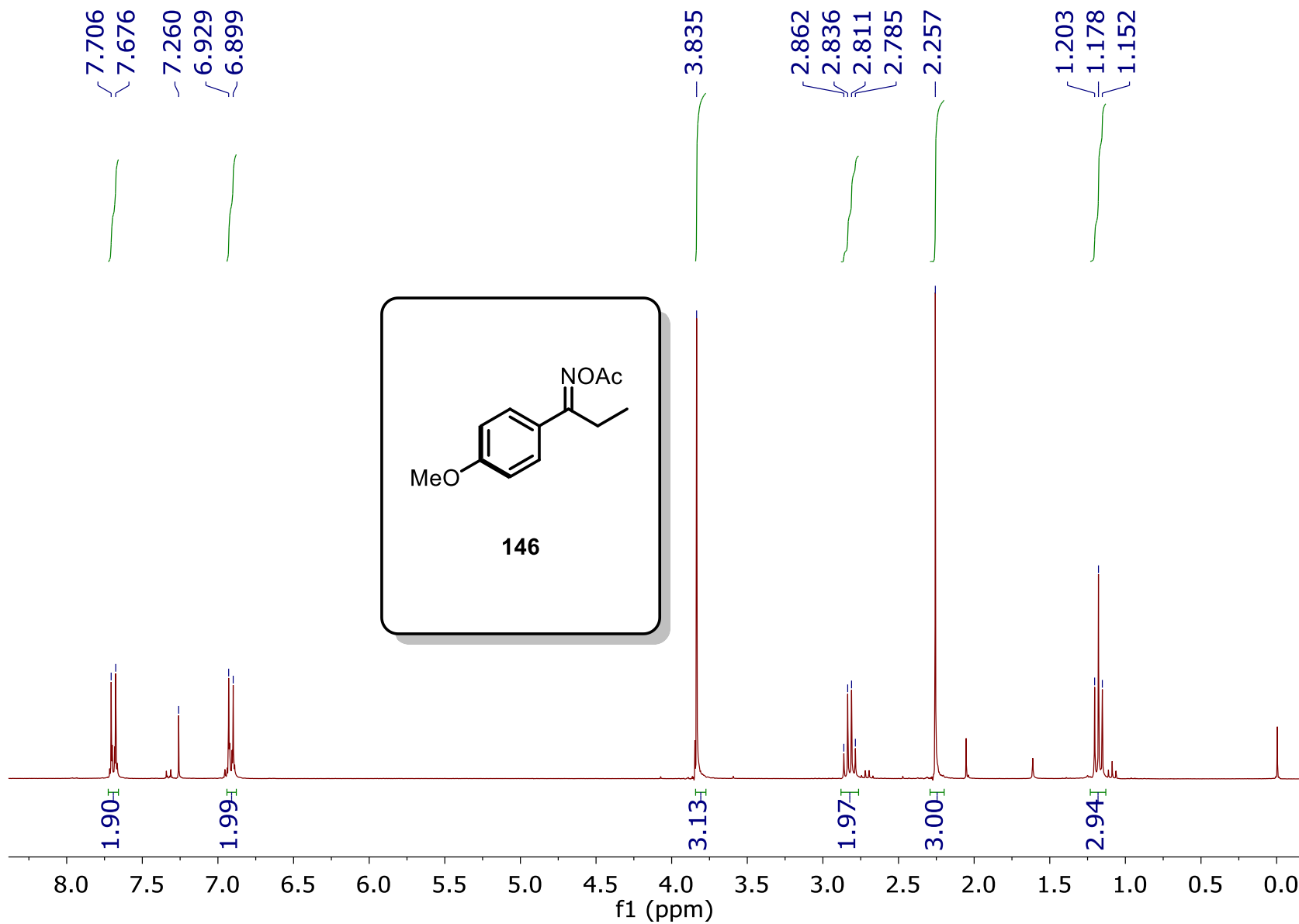


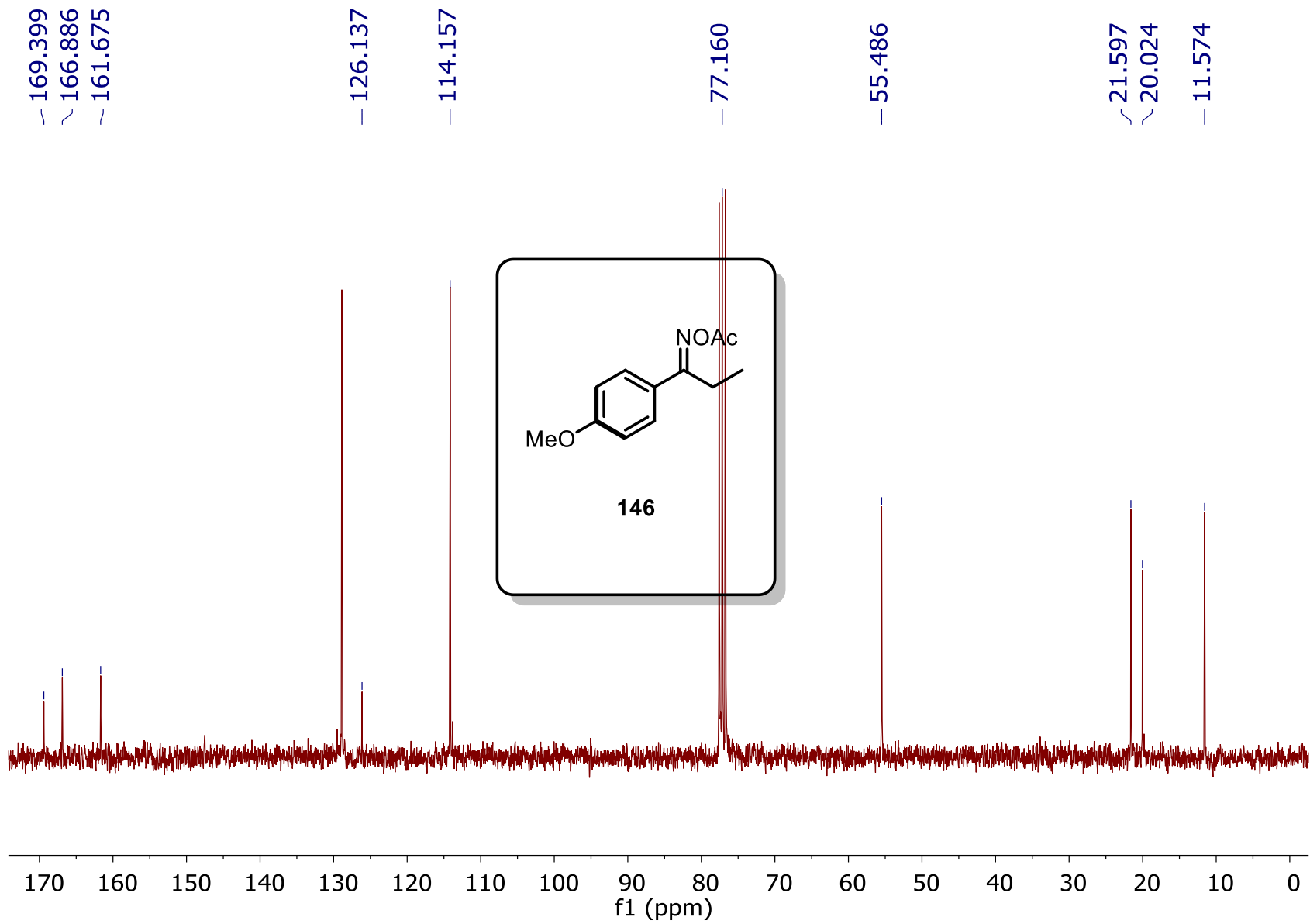


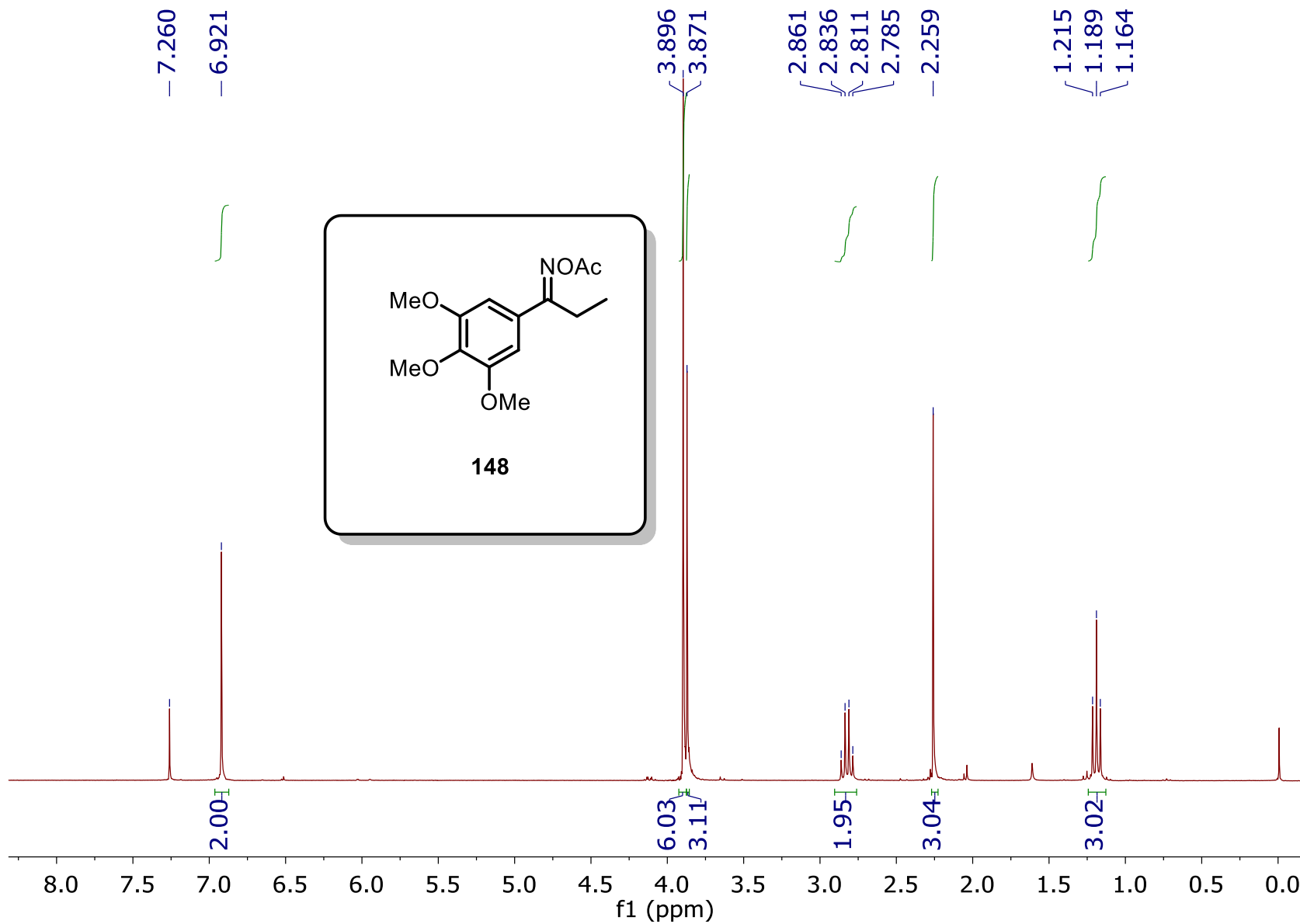


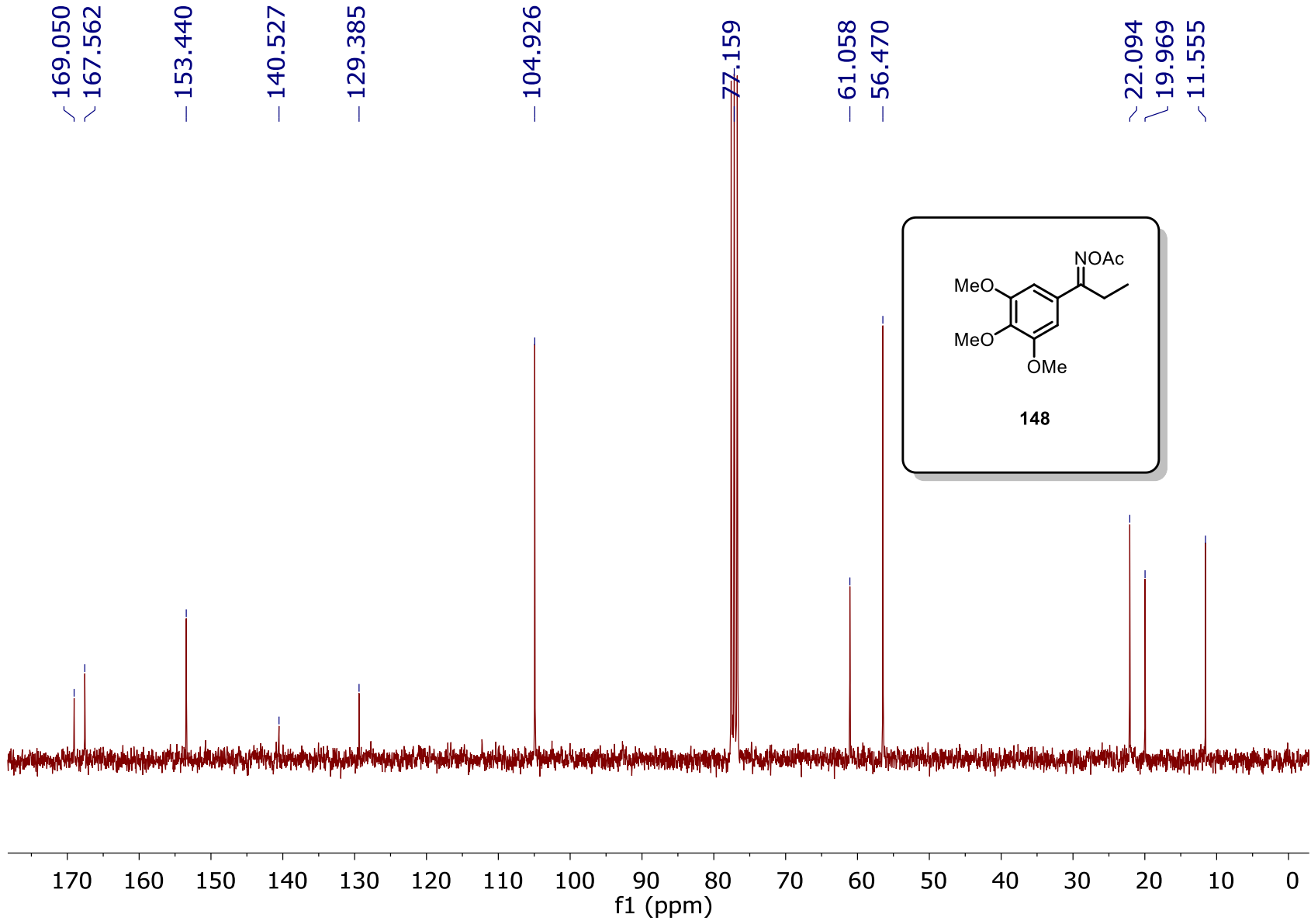


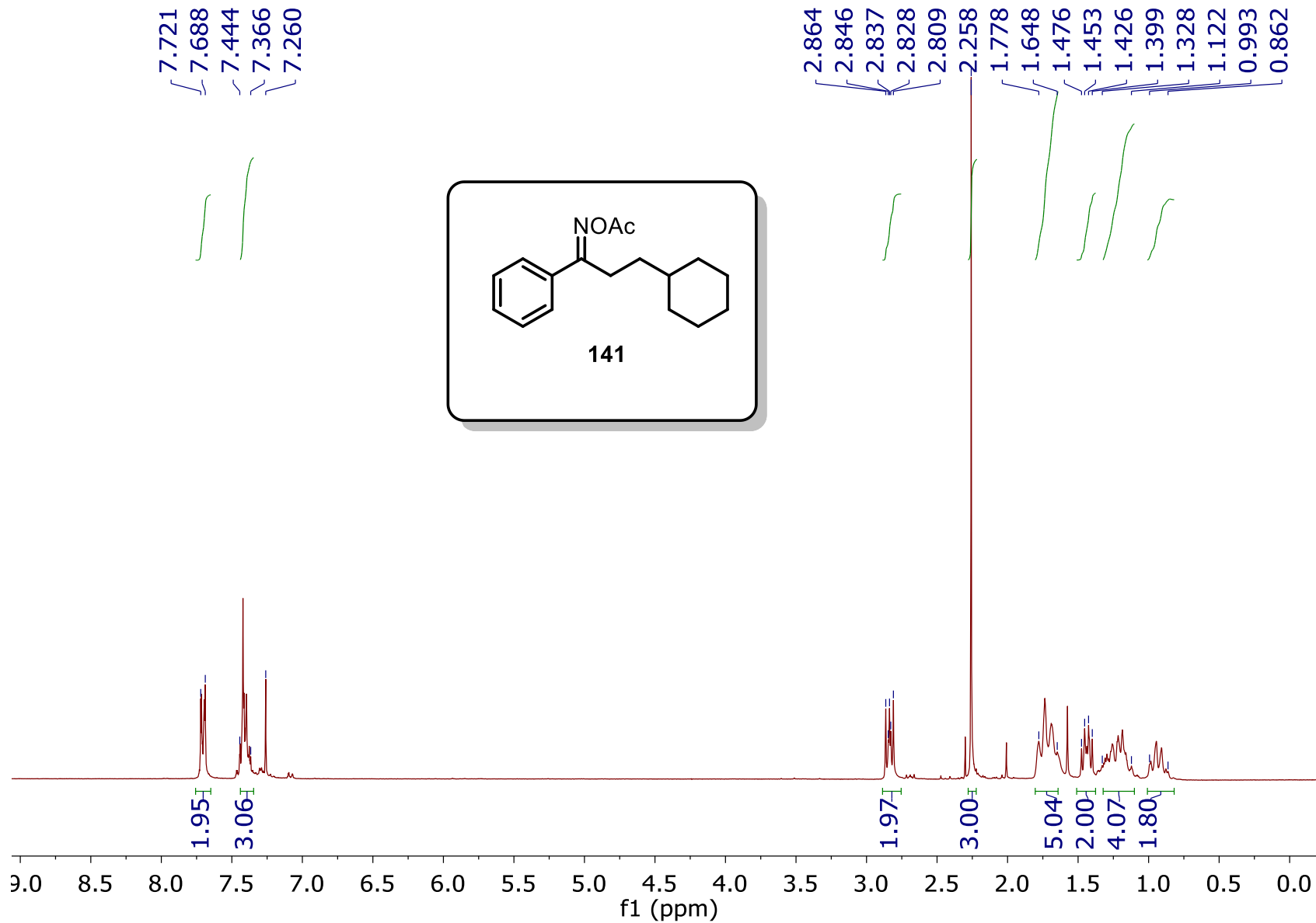




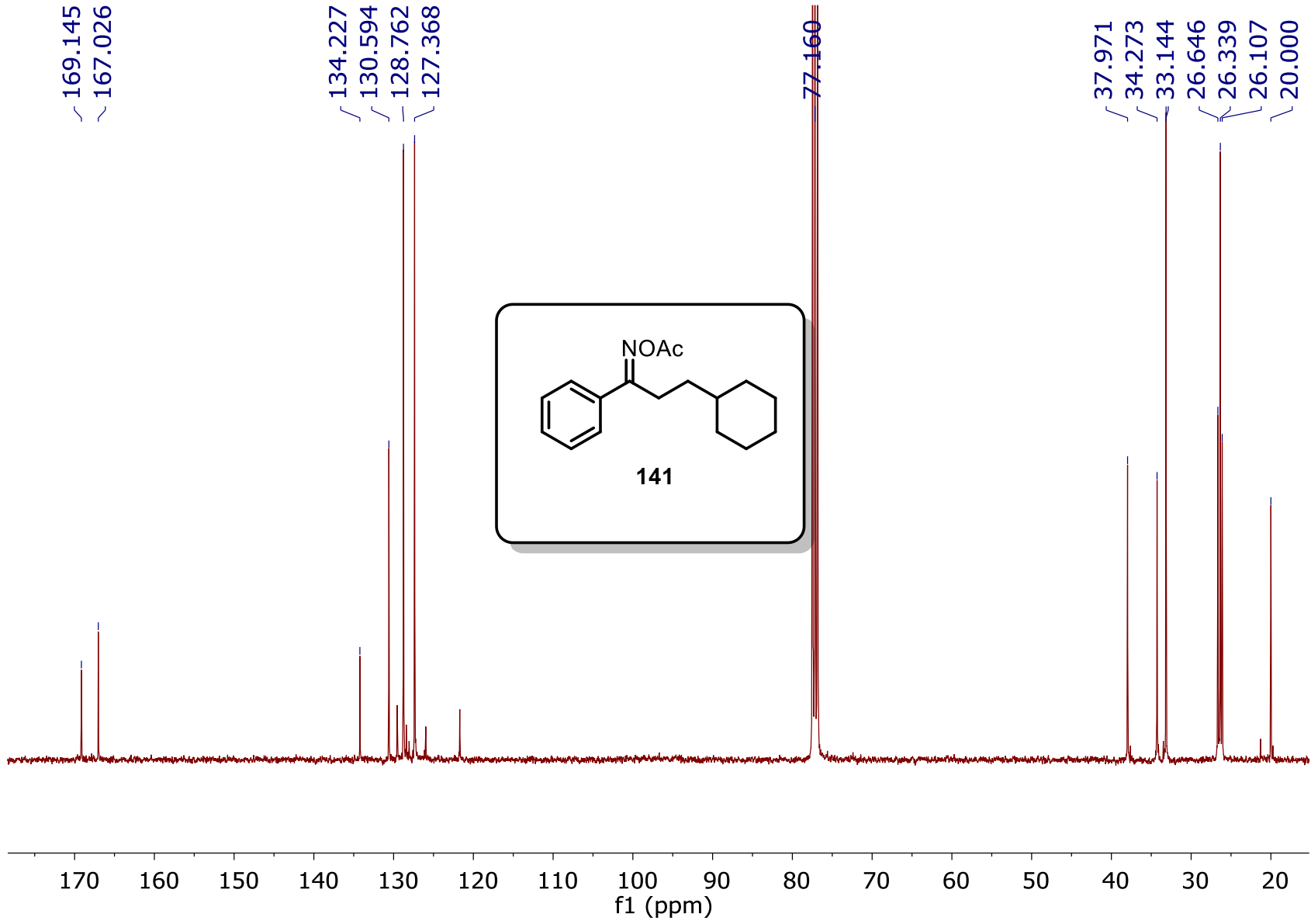








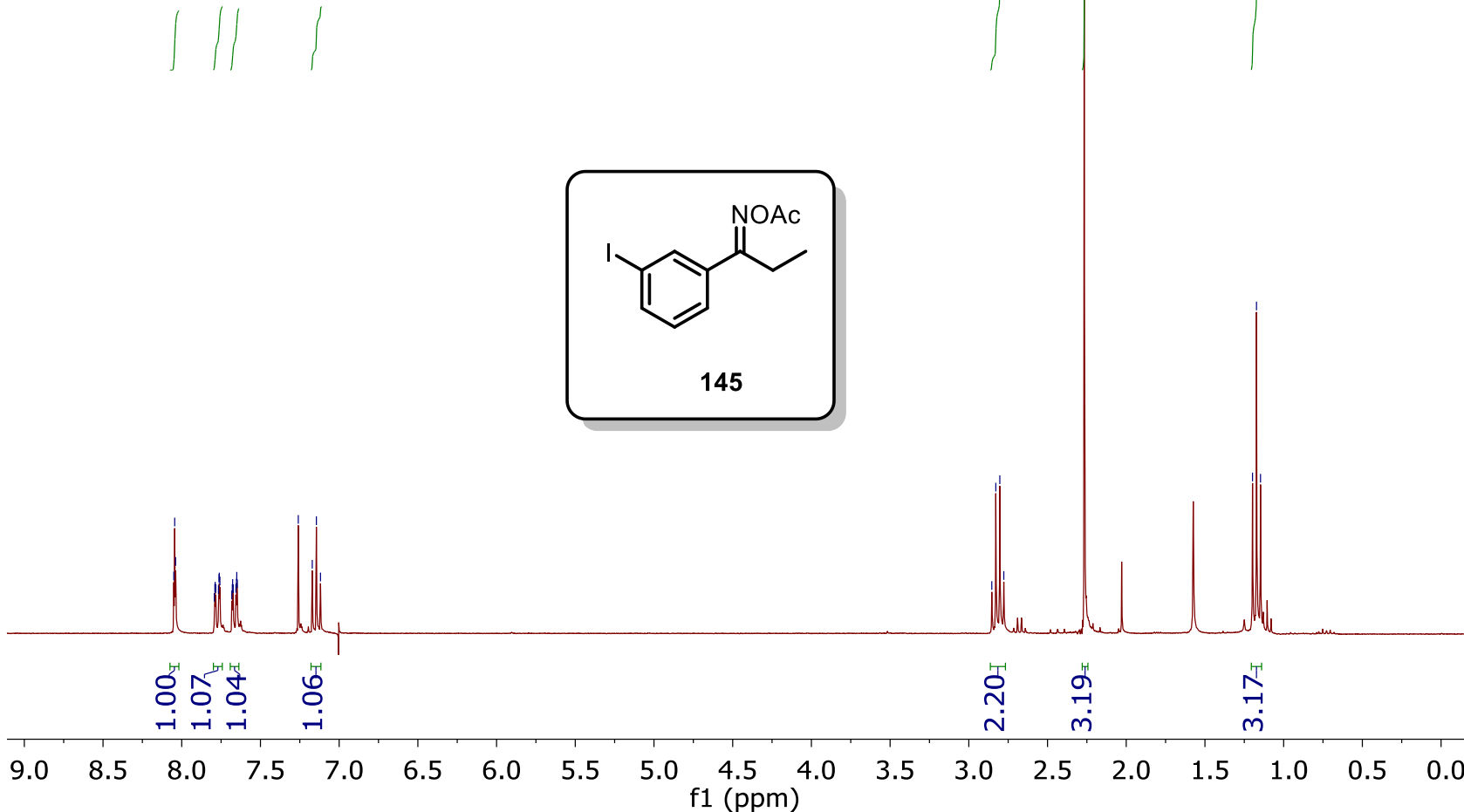
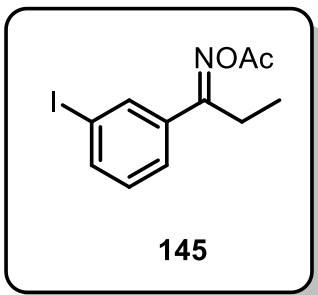


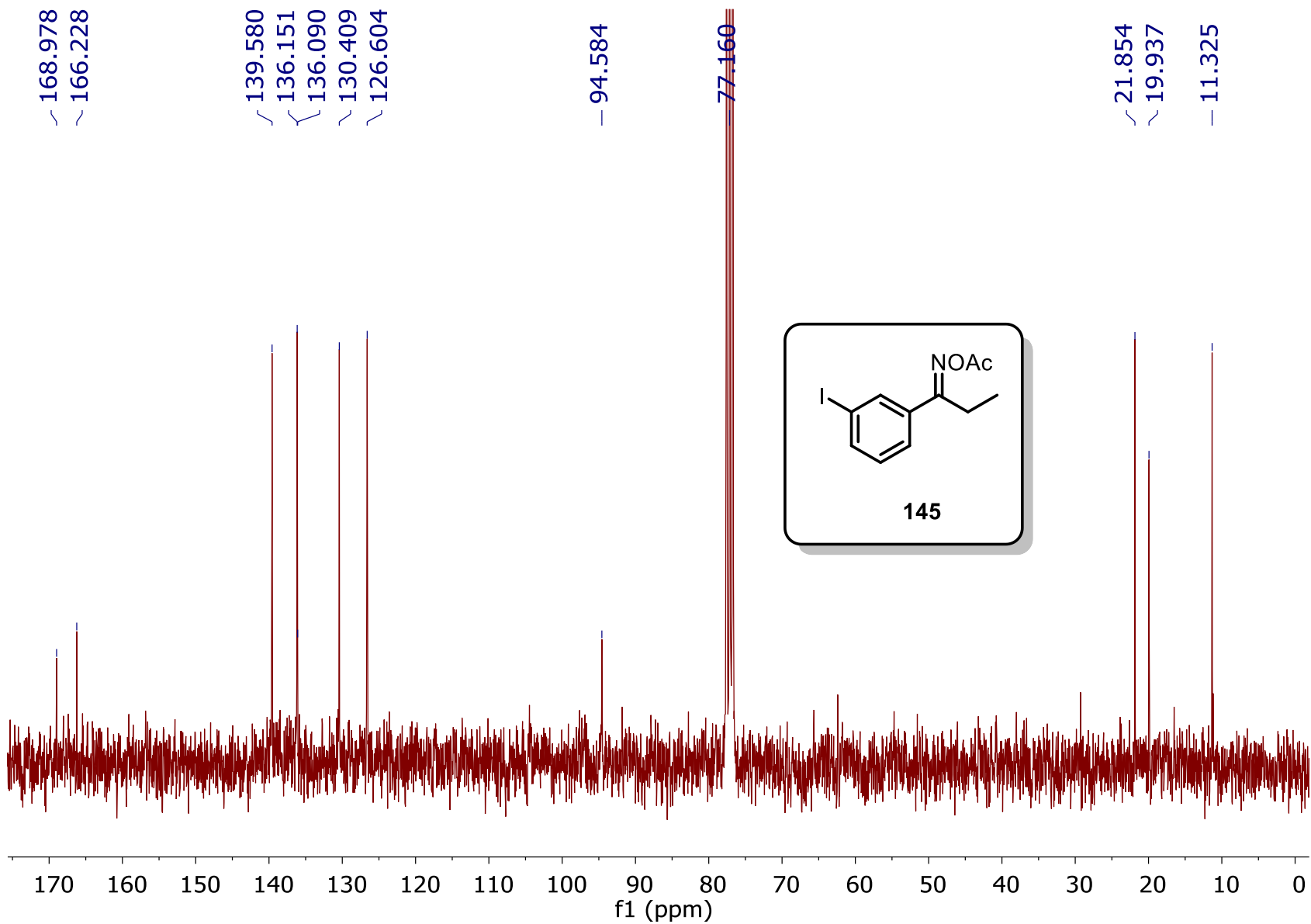


8.050  
8.045  
8.039  
7.793  
7.789  
7.787  
7.784  
7.767  
7.763  
7.761  
7.758  
7.682  
7.679  
7.677  
7.673  
7.656  
7.652  
7.650  
7.647  
7.260  
7.171  
7.145  
7.118

2.854  
2.829  
2.803  
2.778  
2.267

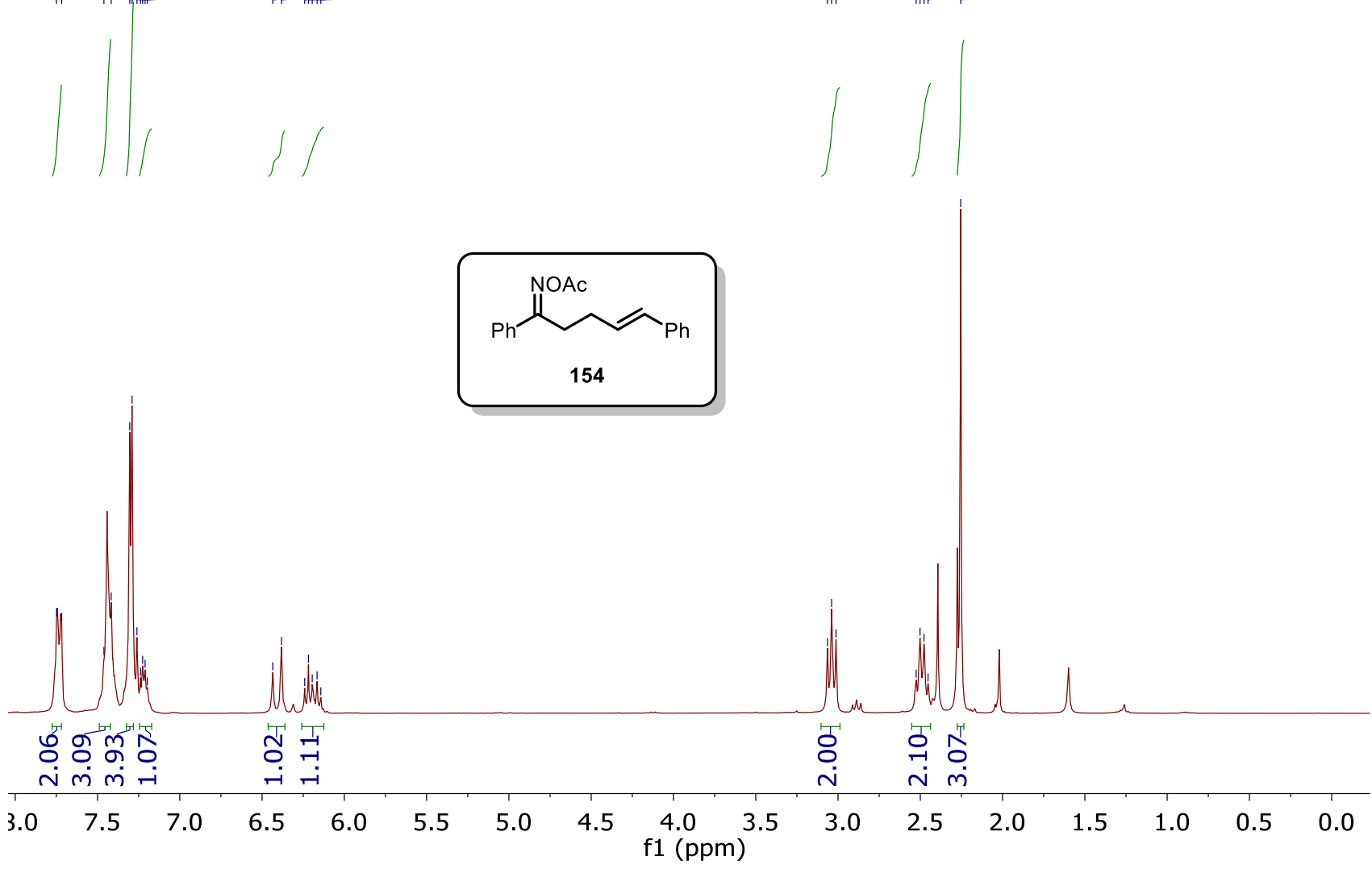
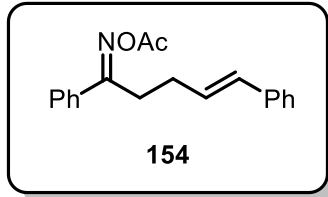
1.198  
1.172  
1.147

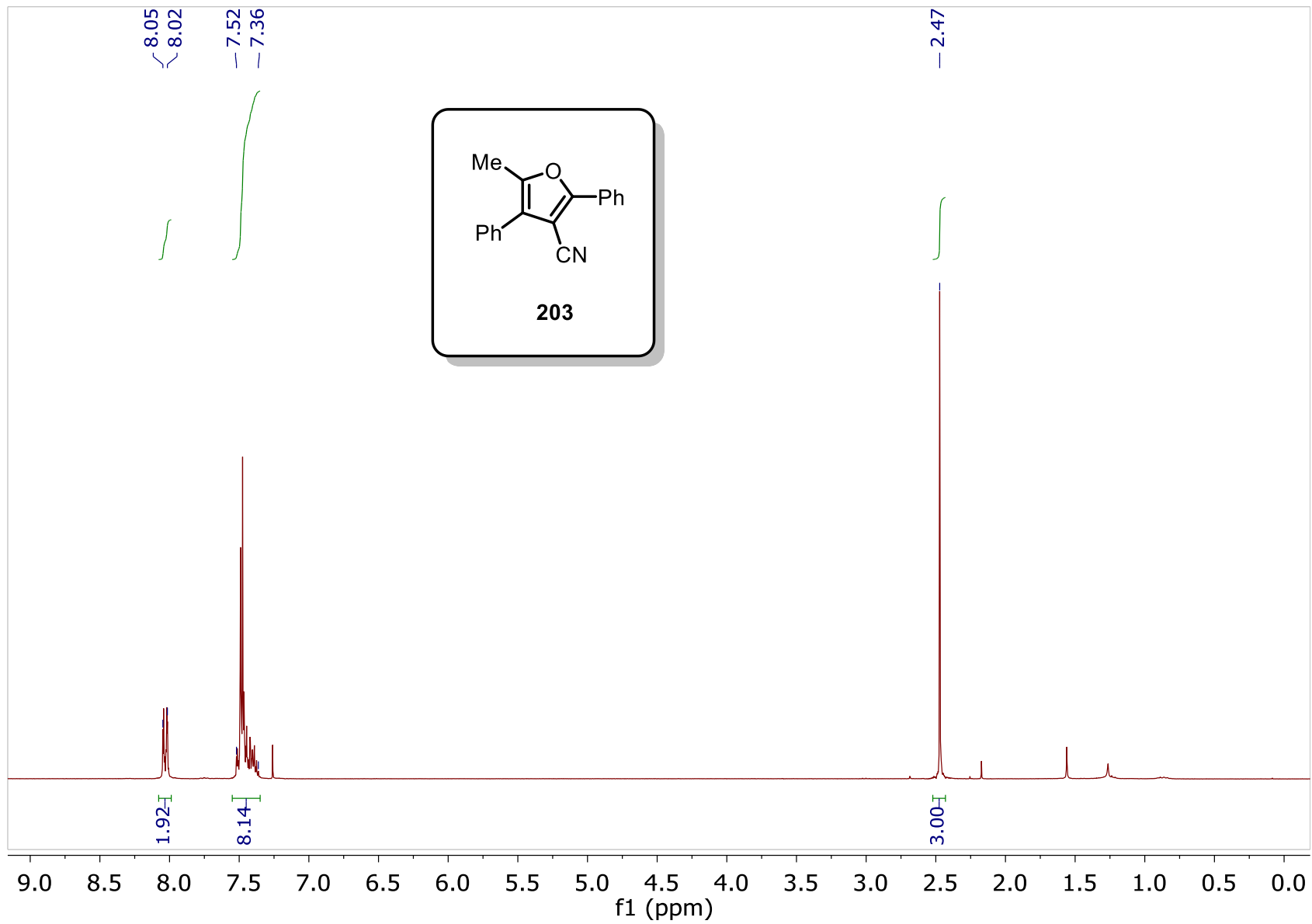




7.749  
7.718  
7.461  
7.417  
7.304  
7.290  
7.260  
7.239  
7.226  
7.211  
7.198  
6.435  
6.382  
6.241  
6.218  
6.195  
6.166  
6.143

3.064  
3.039  
3.012  
2.525  
2.502  
2.477  
2.453  
2.254



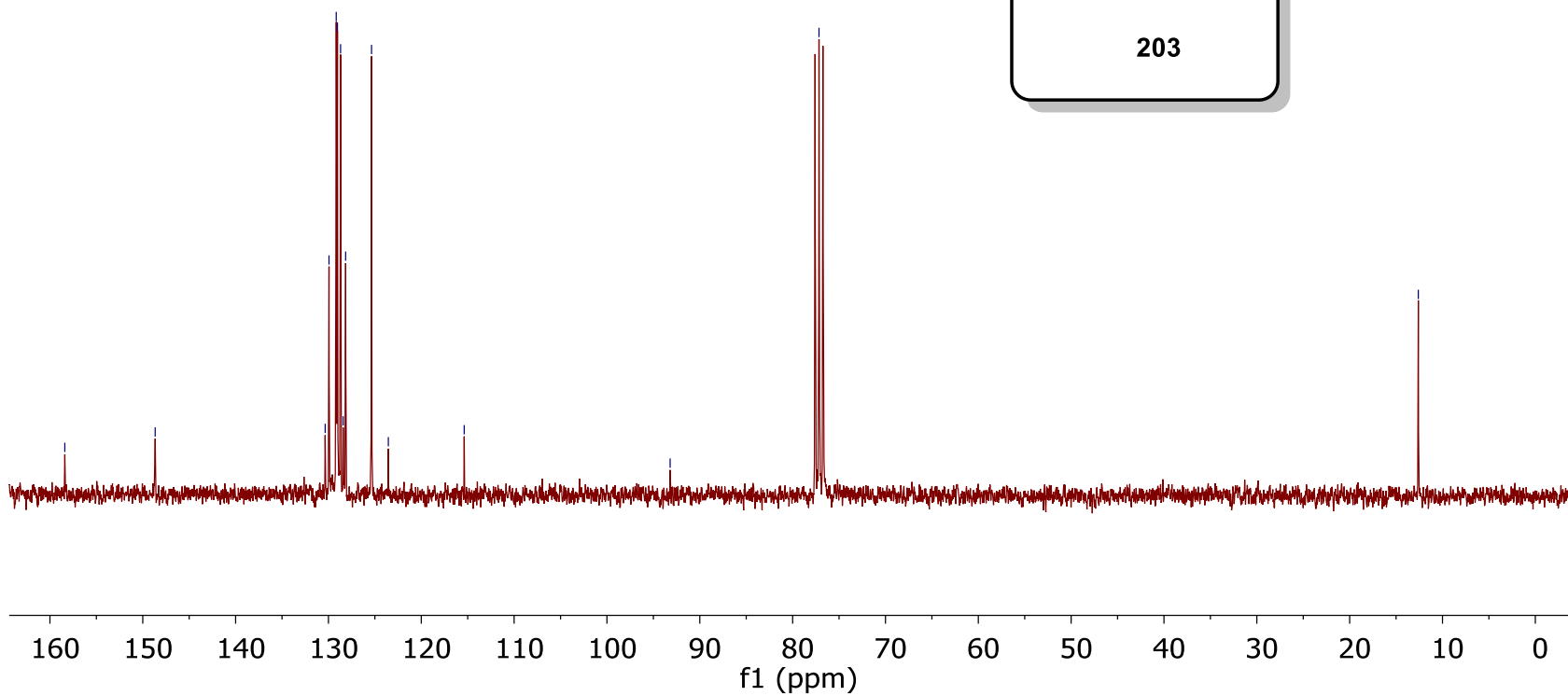
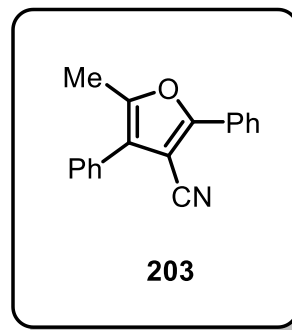


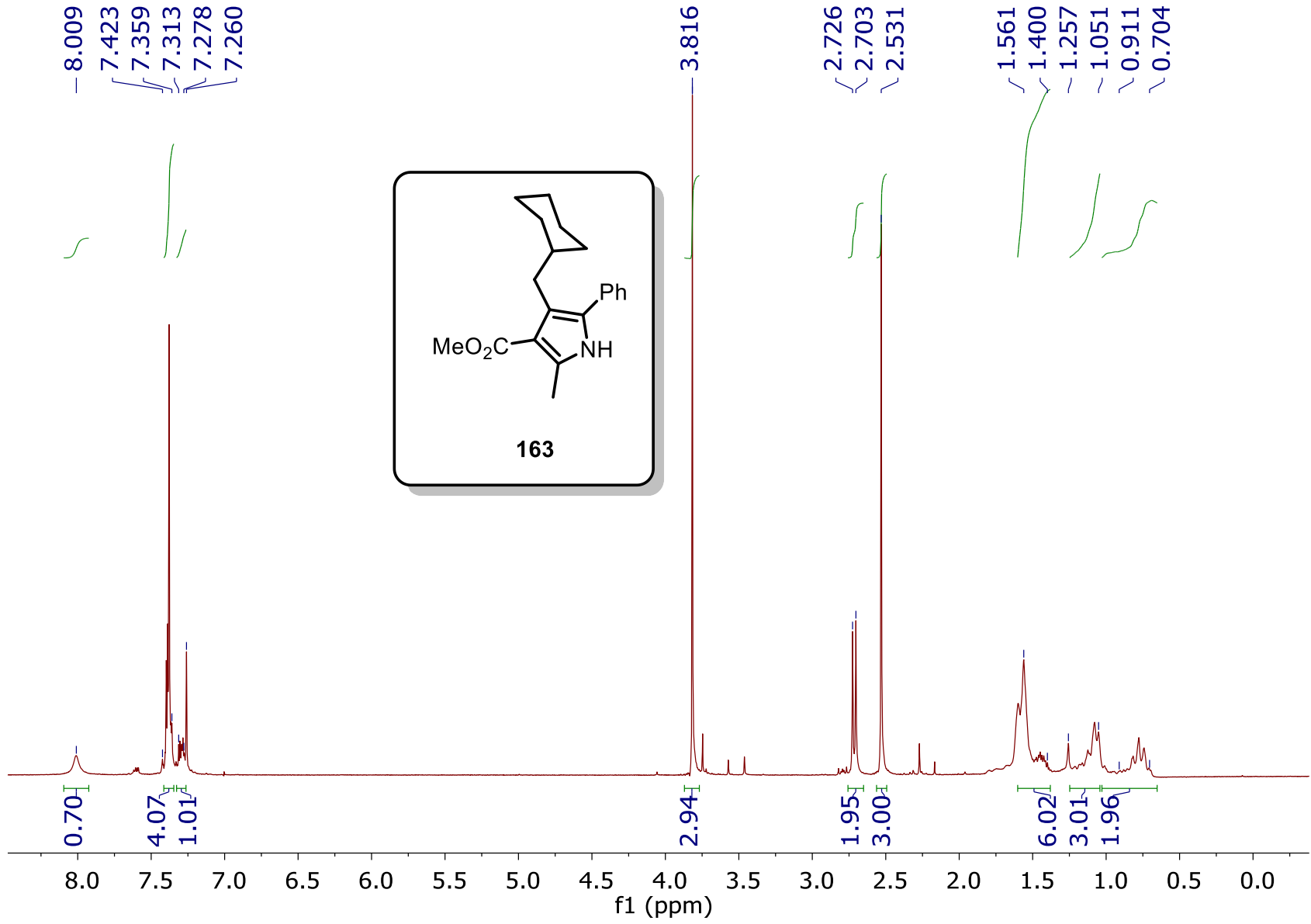
158.398  
148.664  
130.355  
129.941  
129.162  
129.032  
128.694  
128.413  
128.149  
125.358  
123.549  
115.377

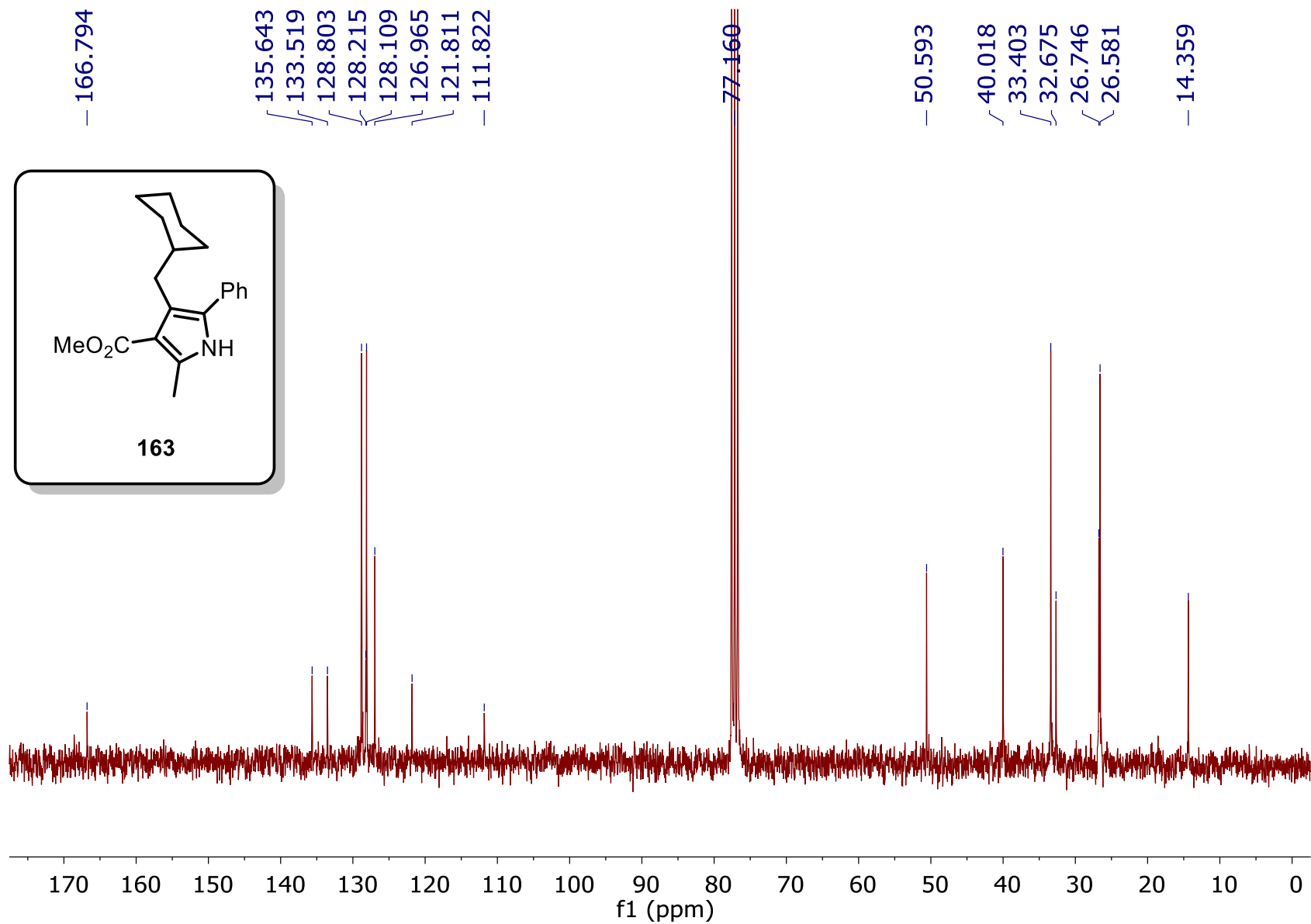
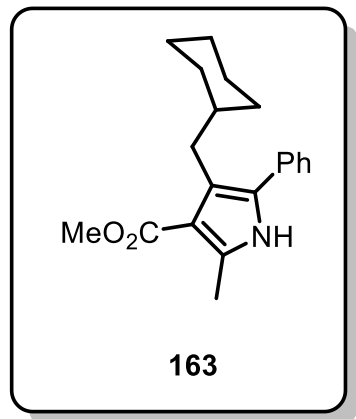
93.196

77.160

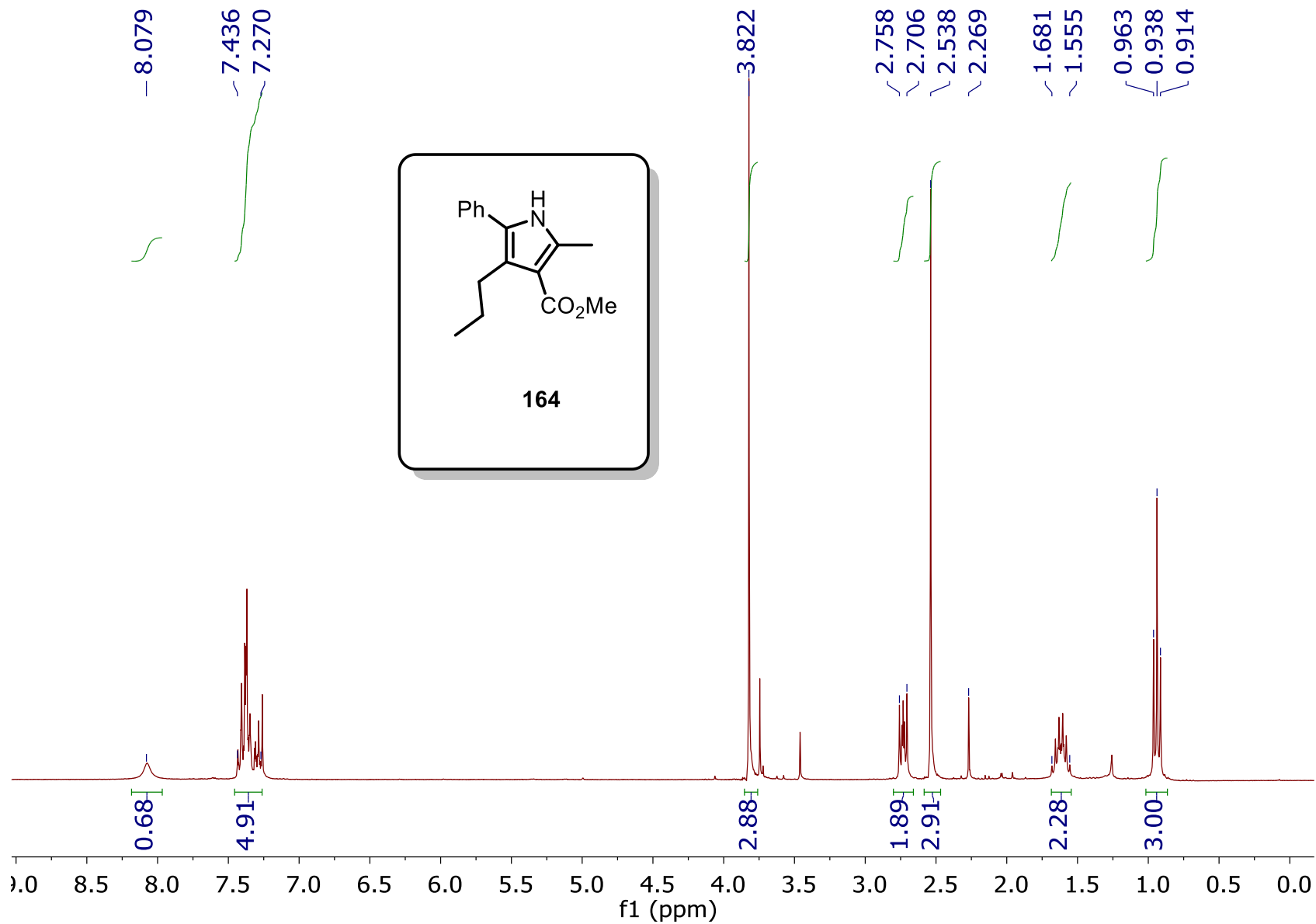
12.604

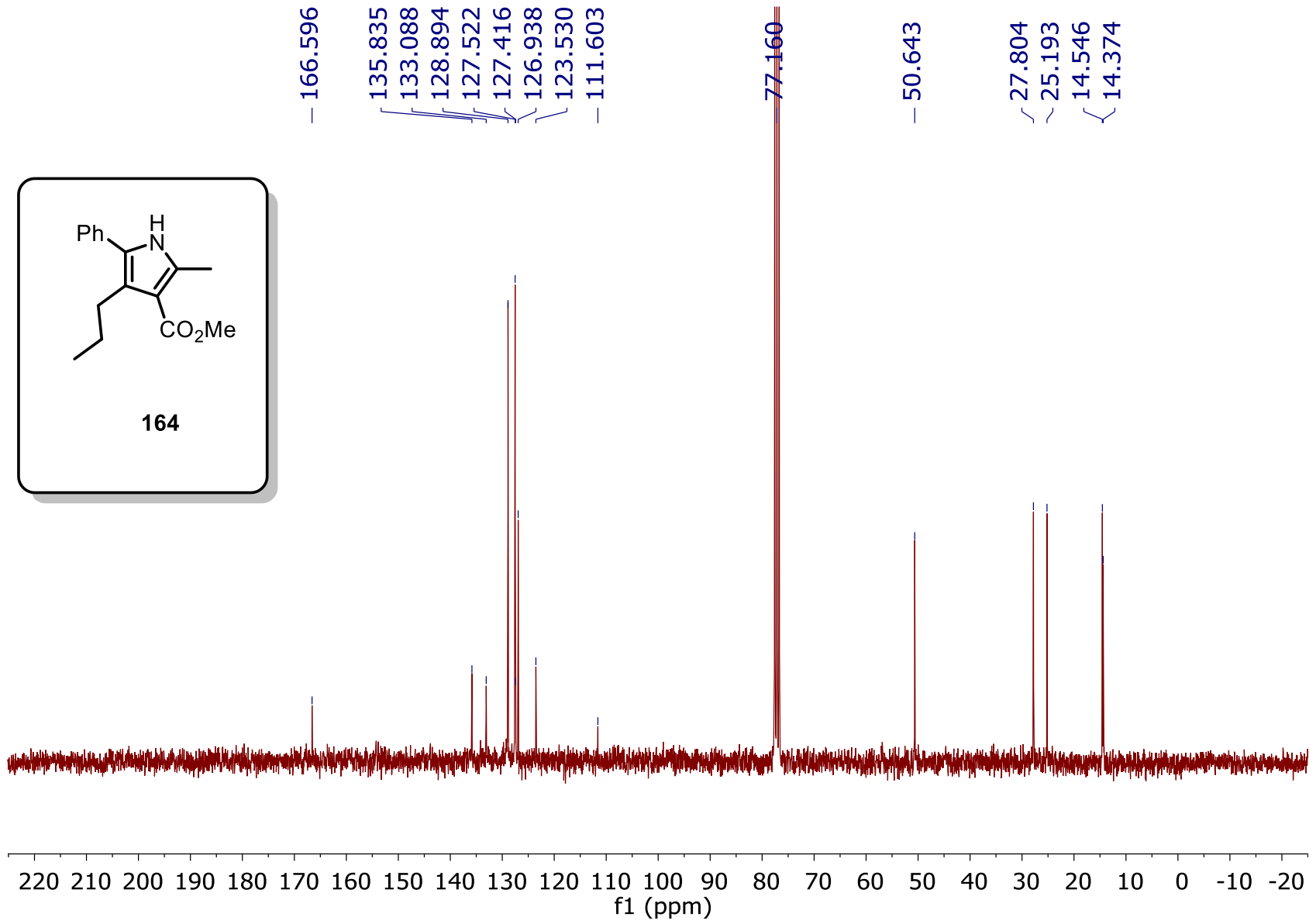
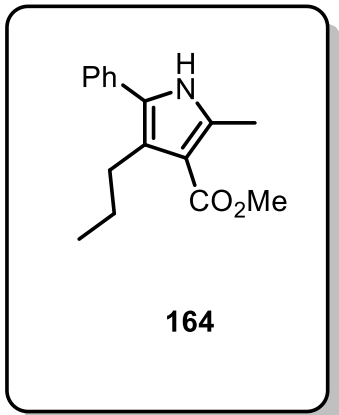


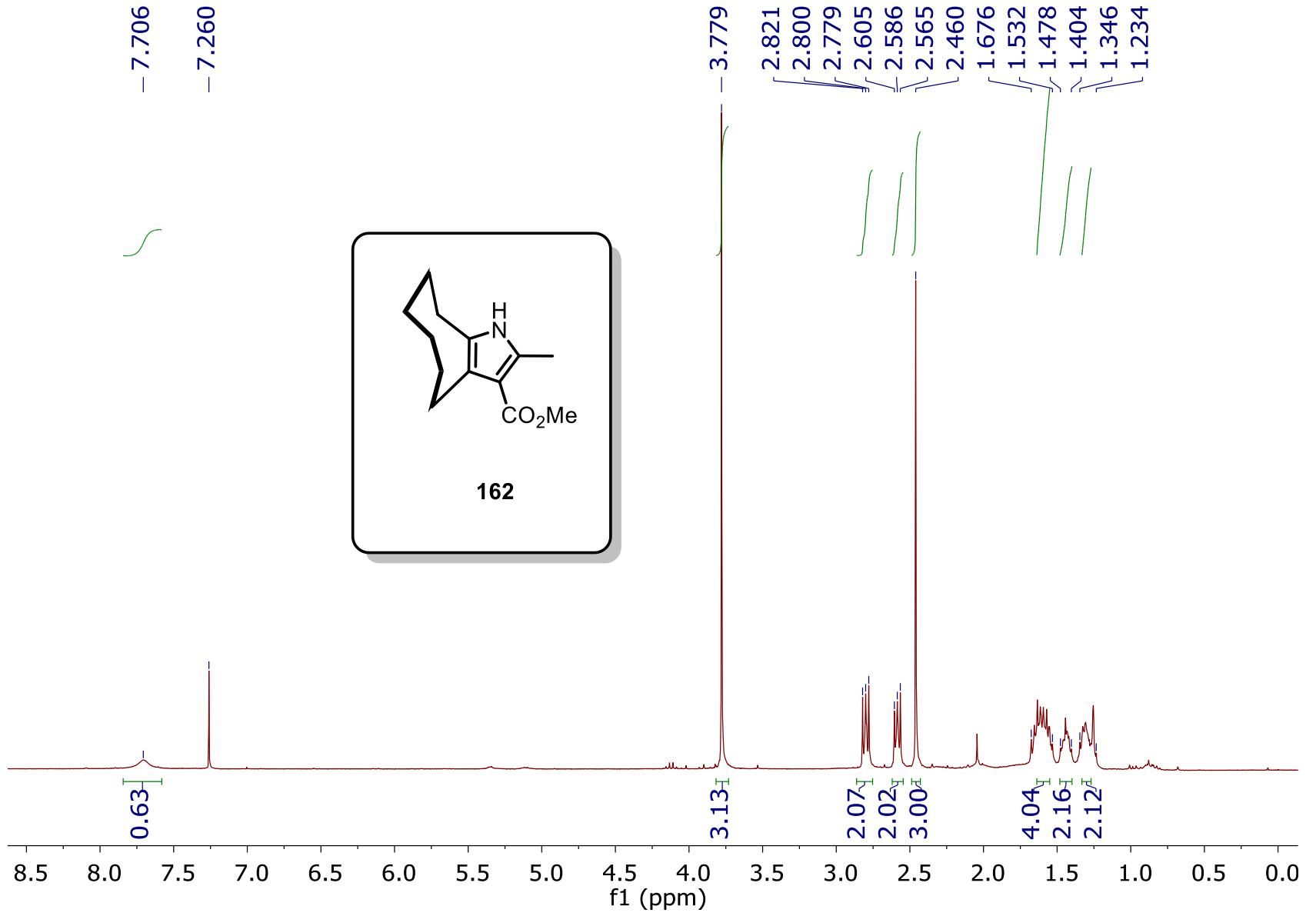


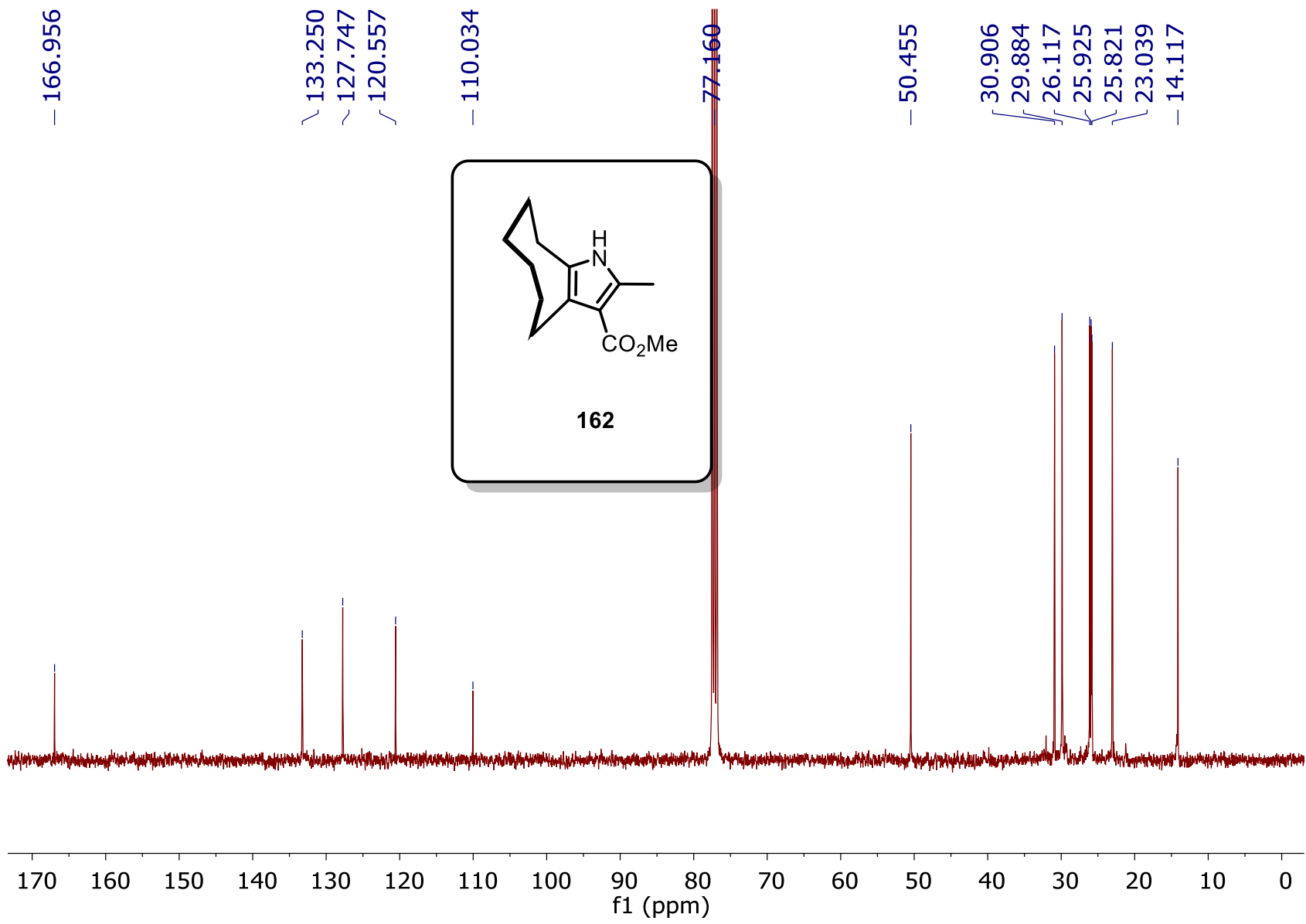


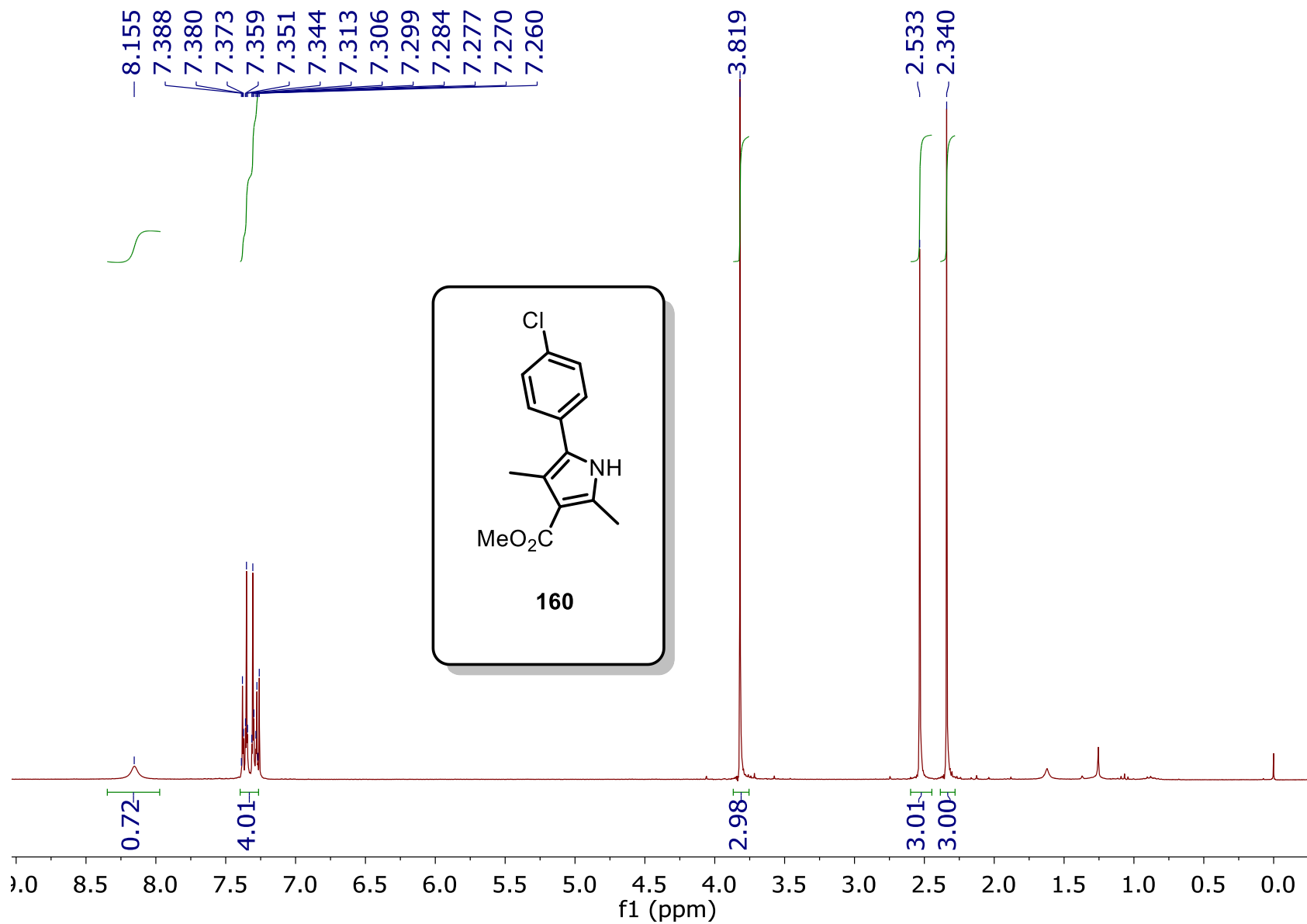


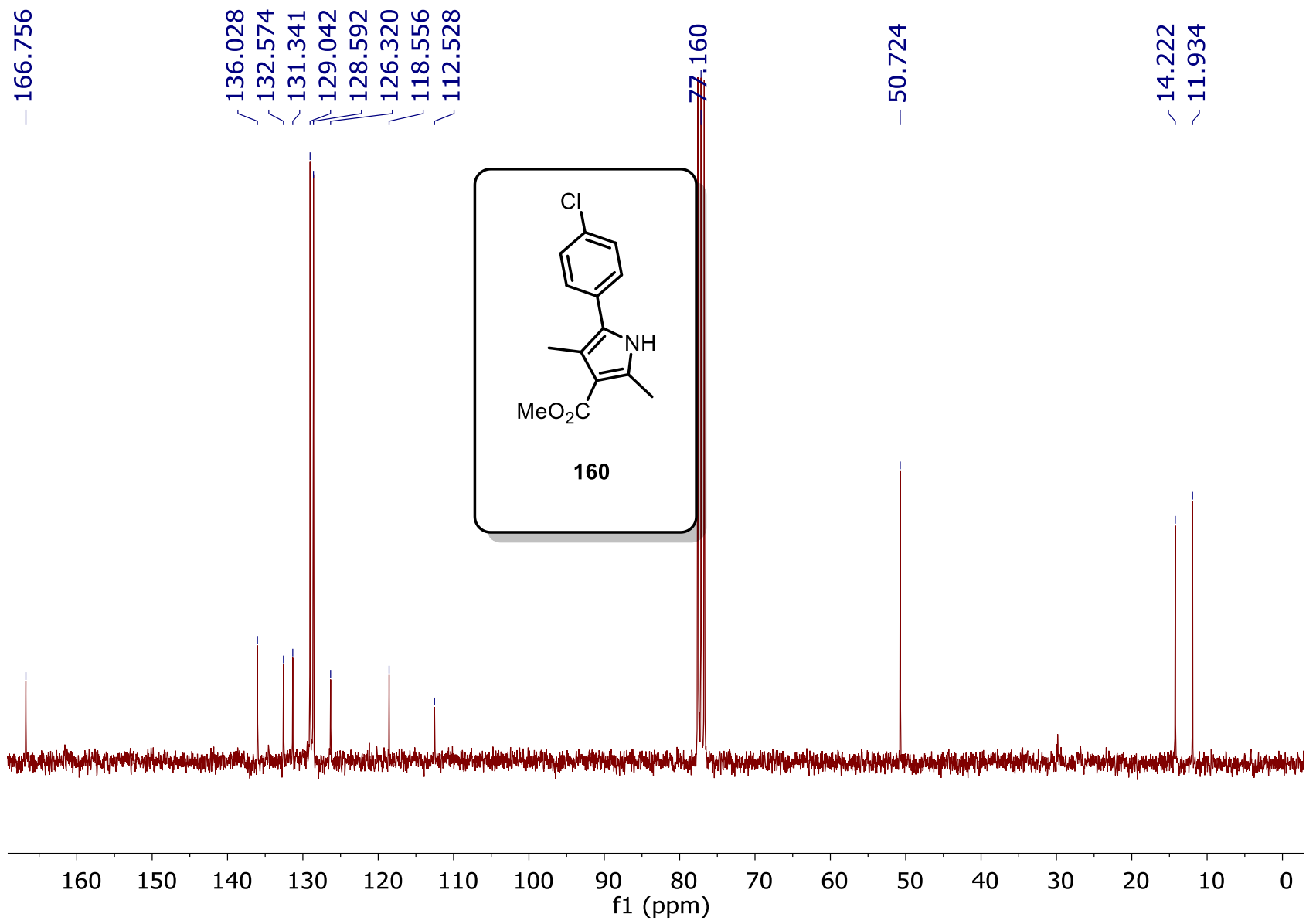


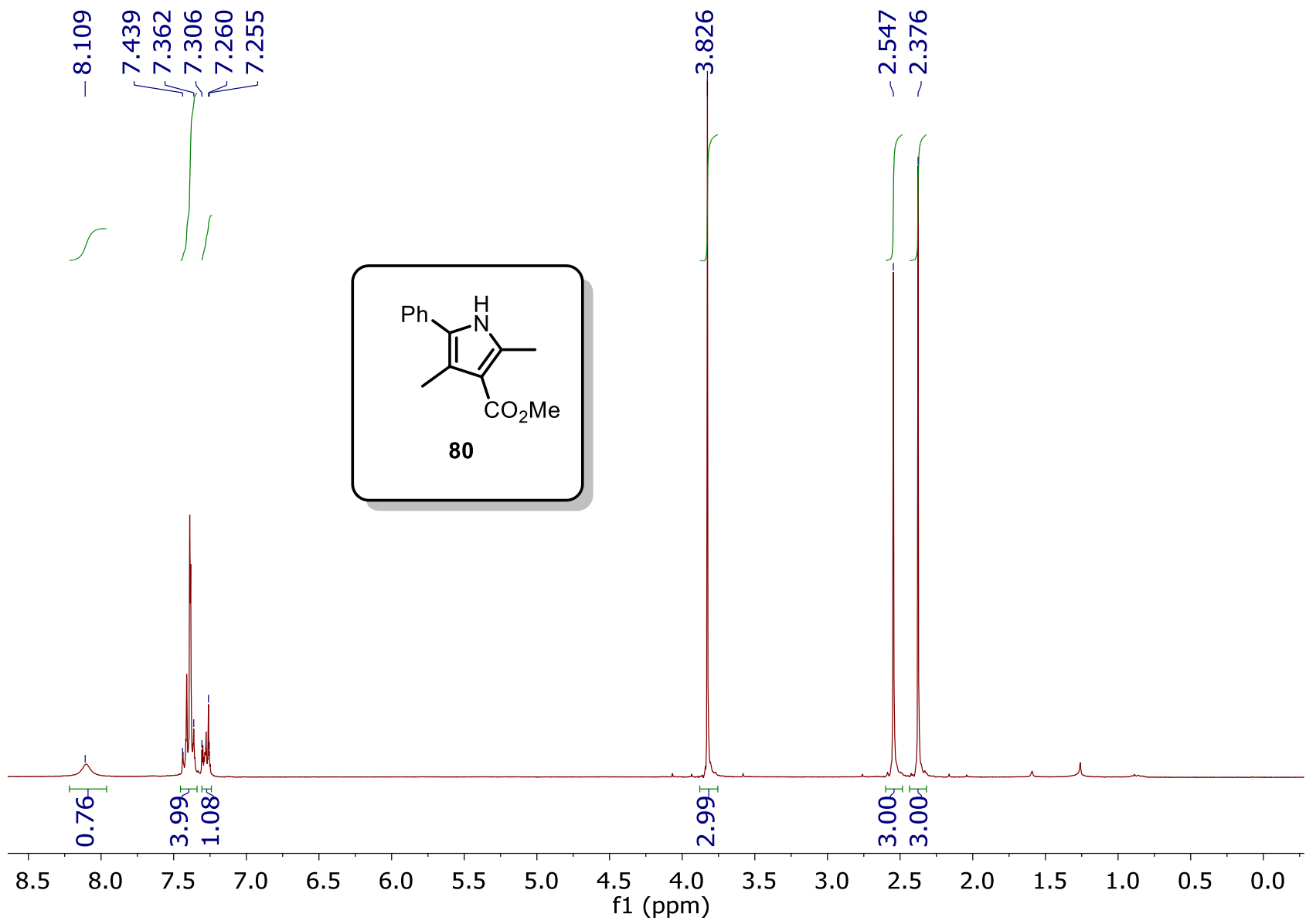


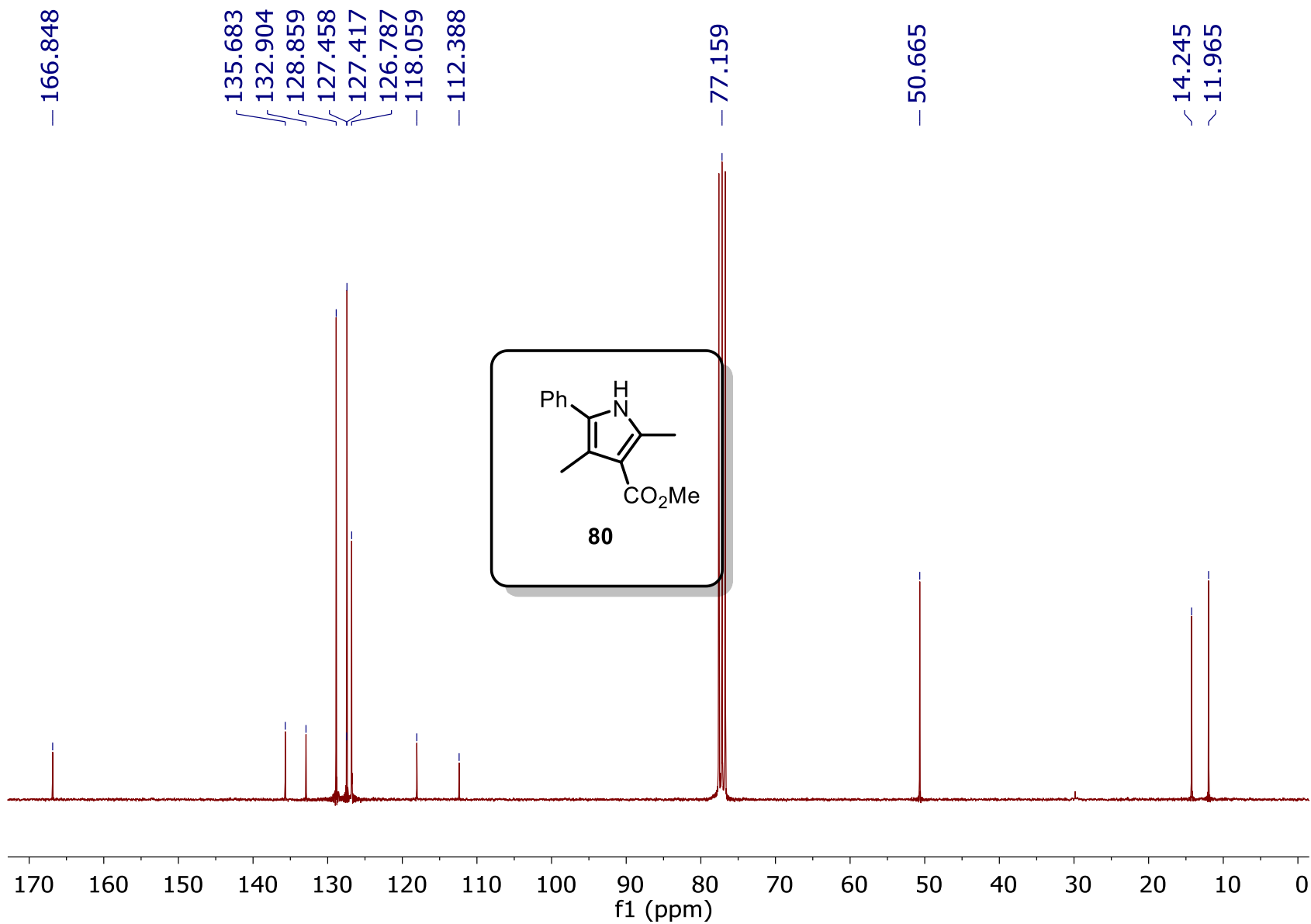




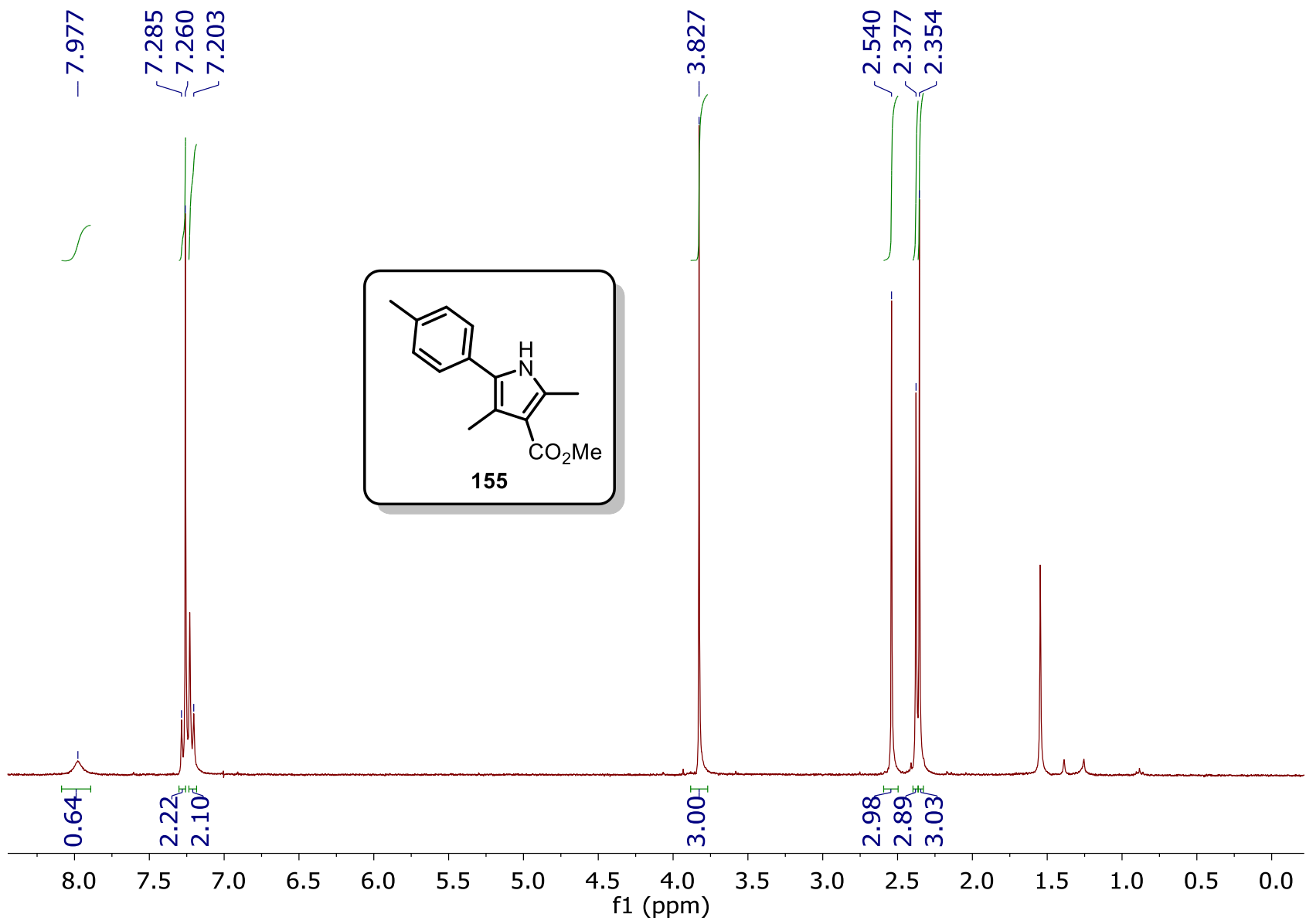


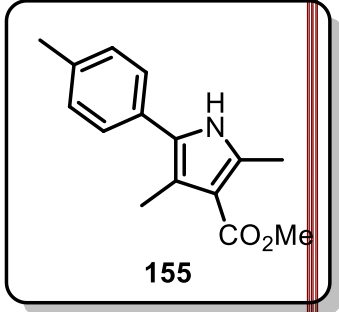
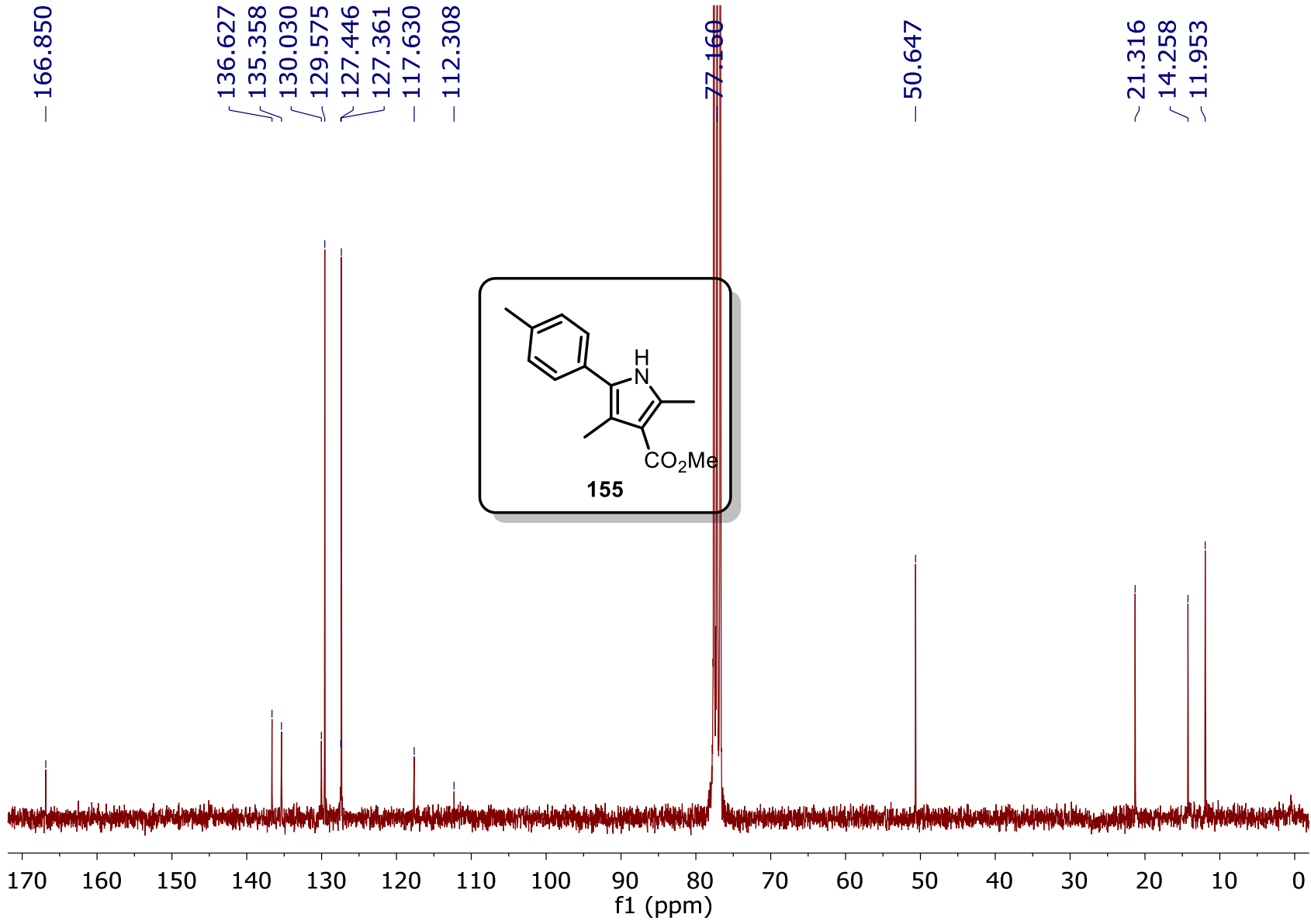


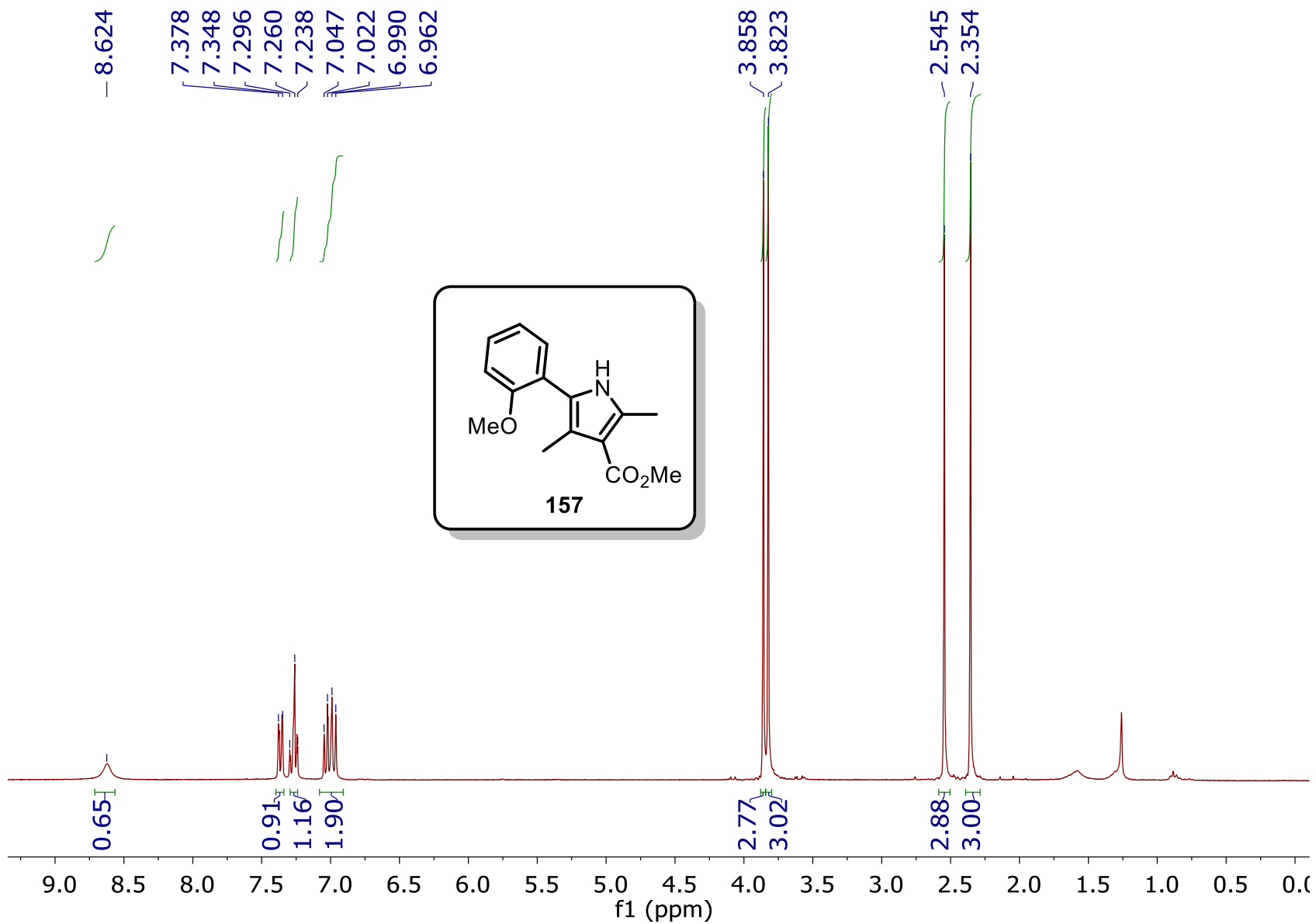


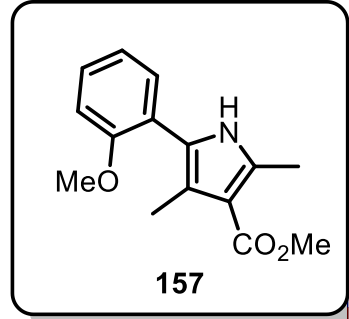
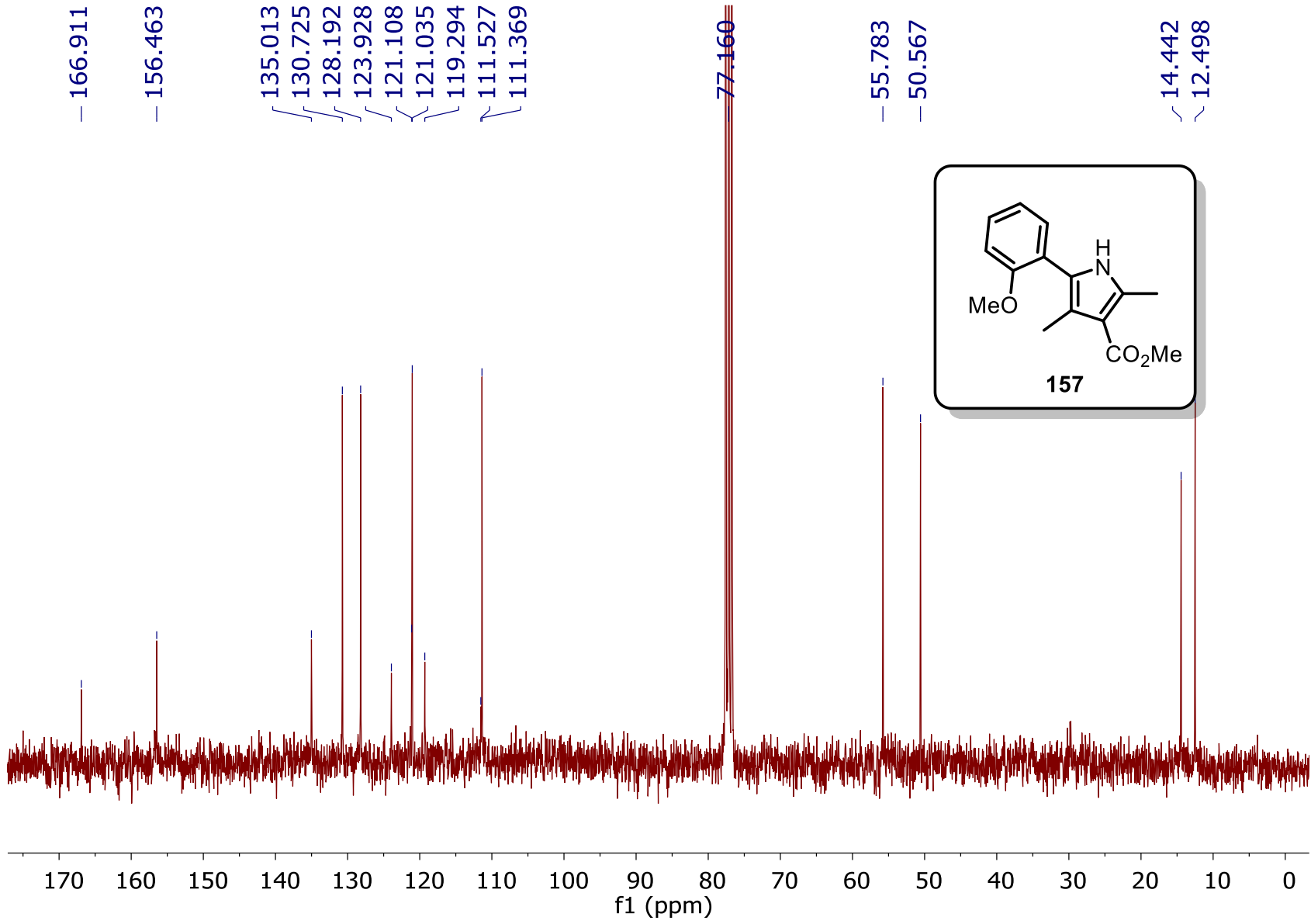


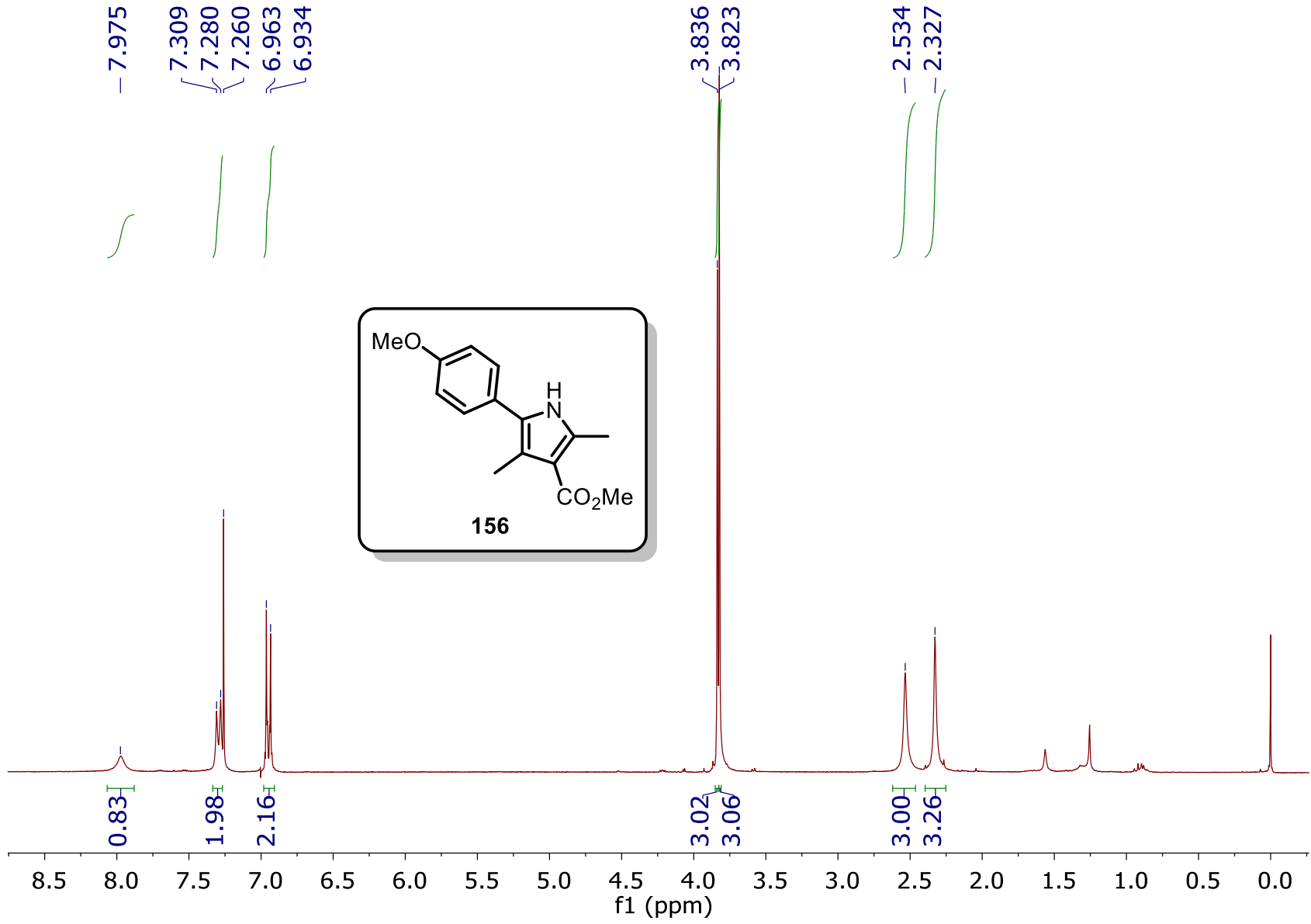


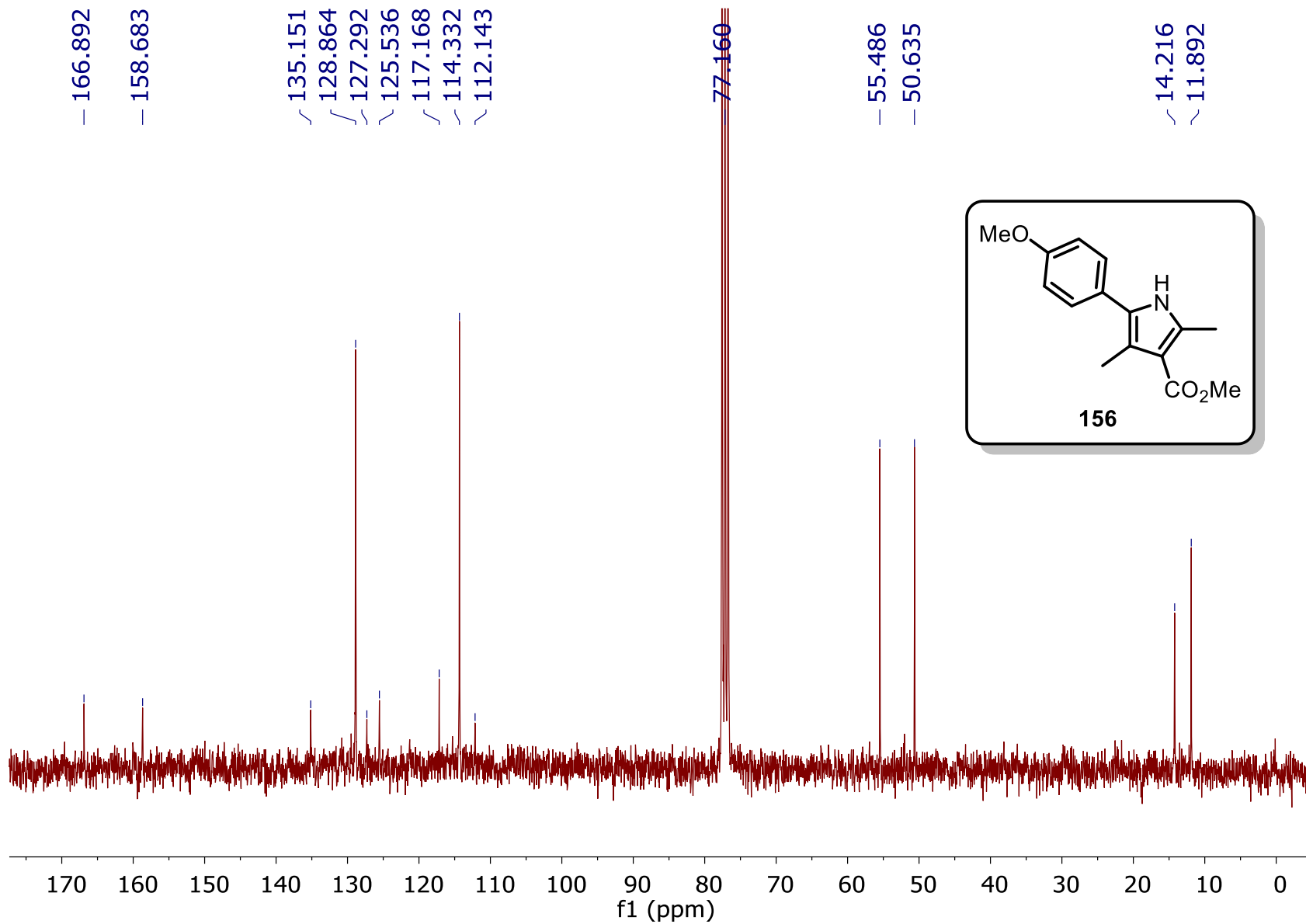


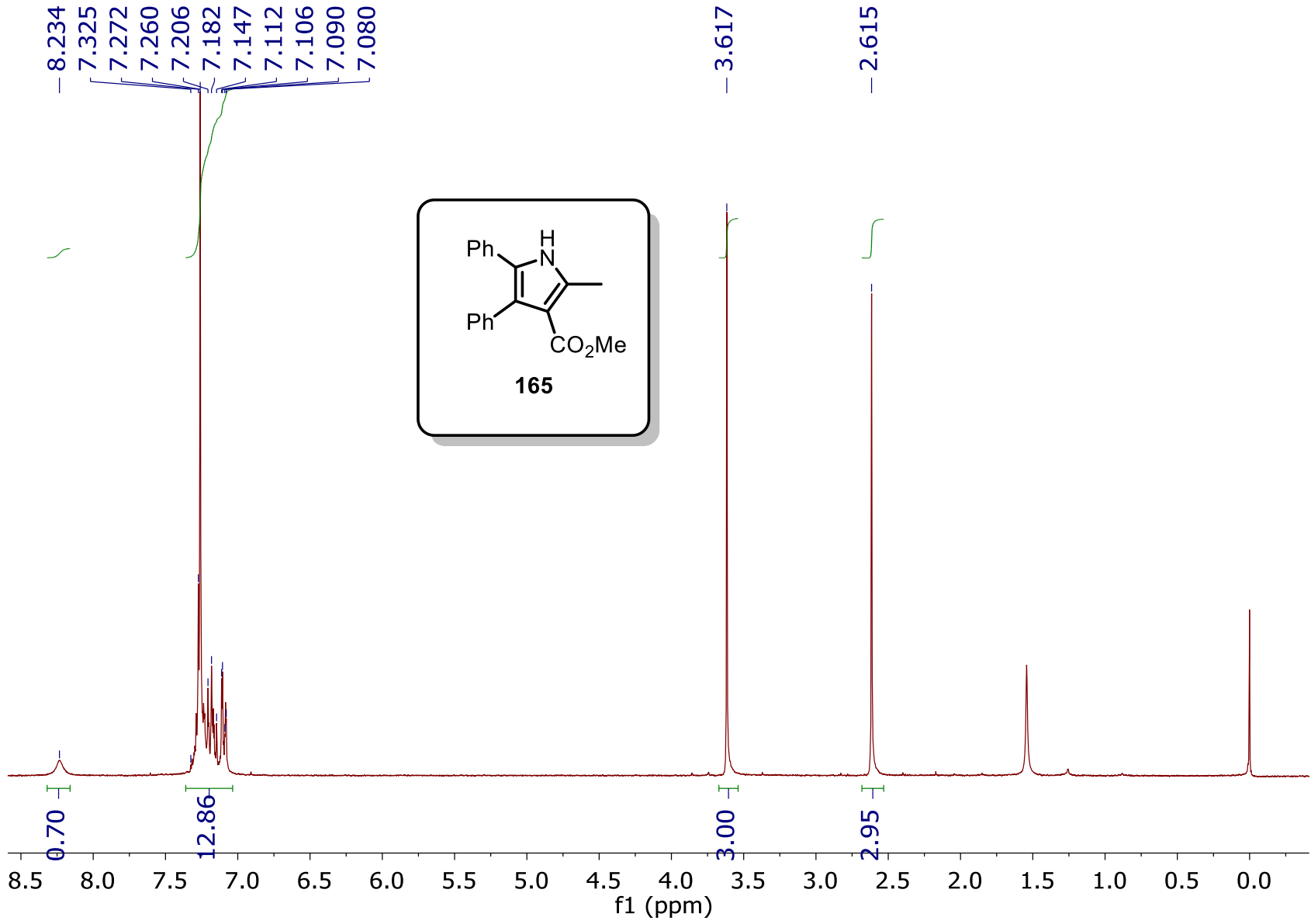


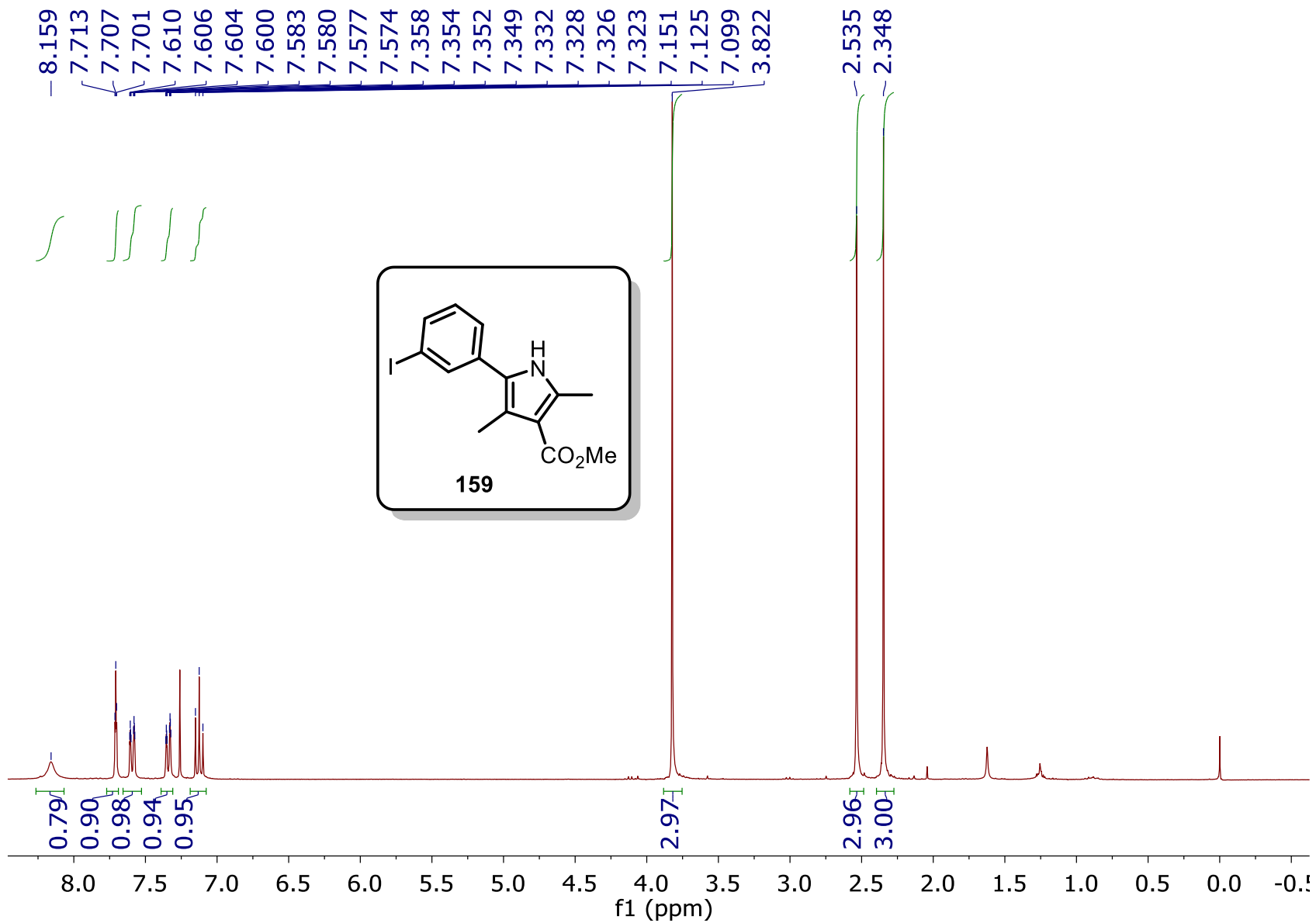




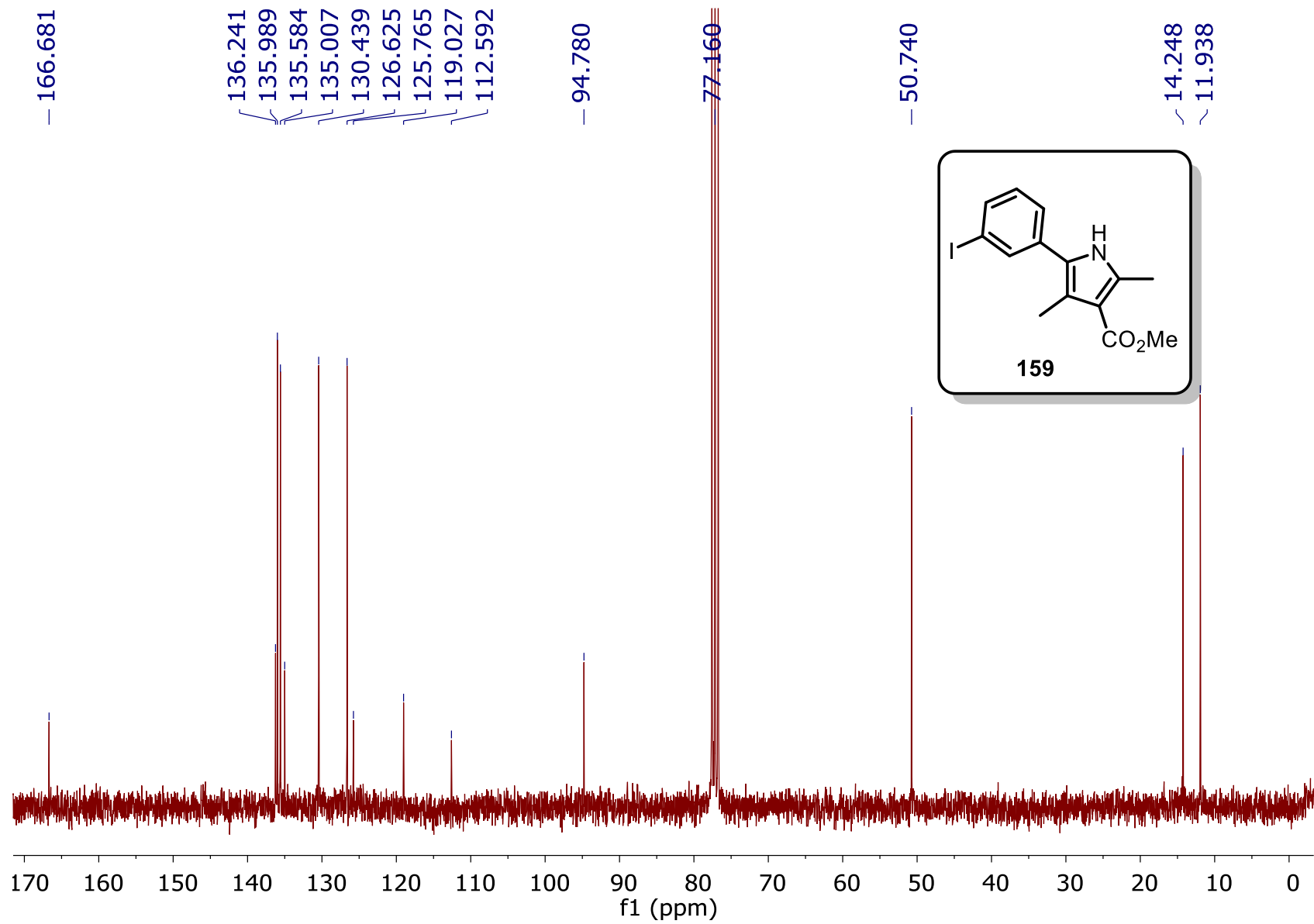


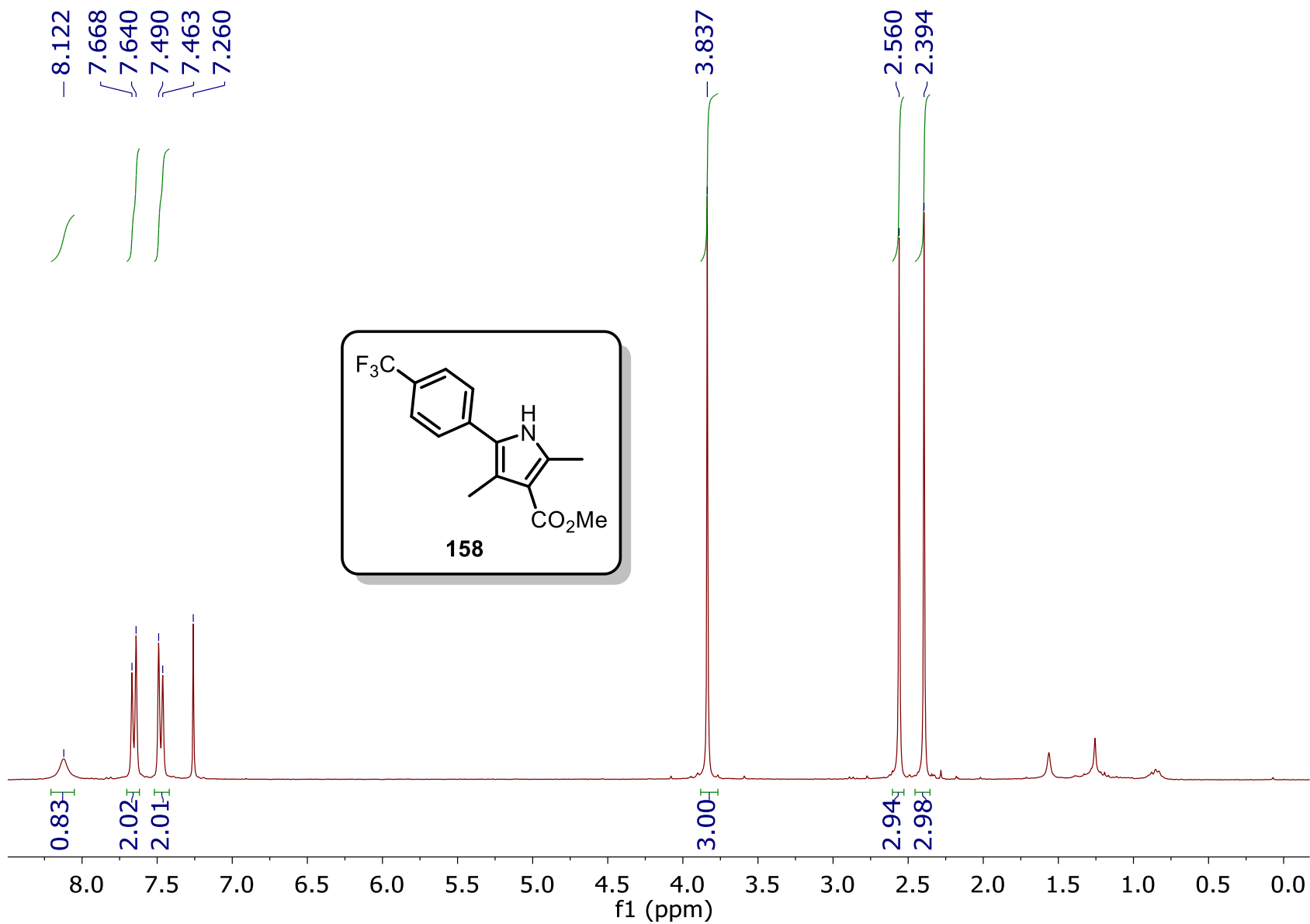


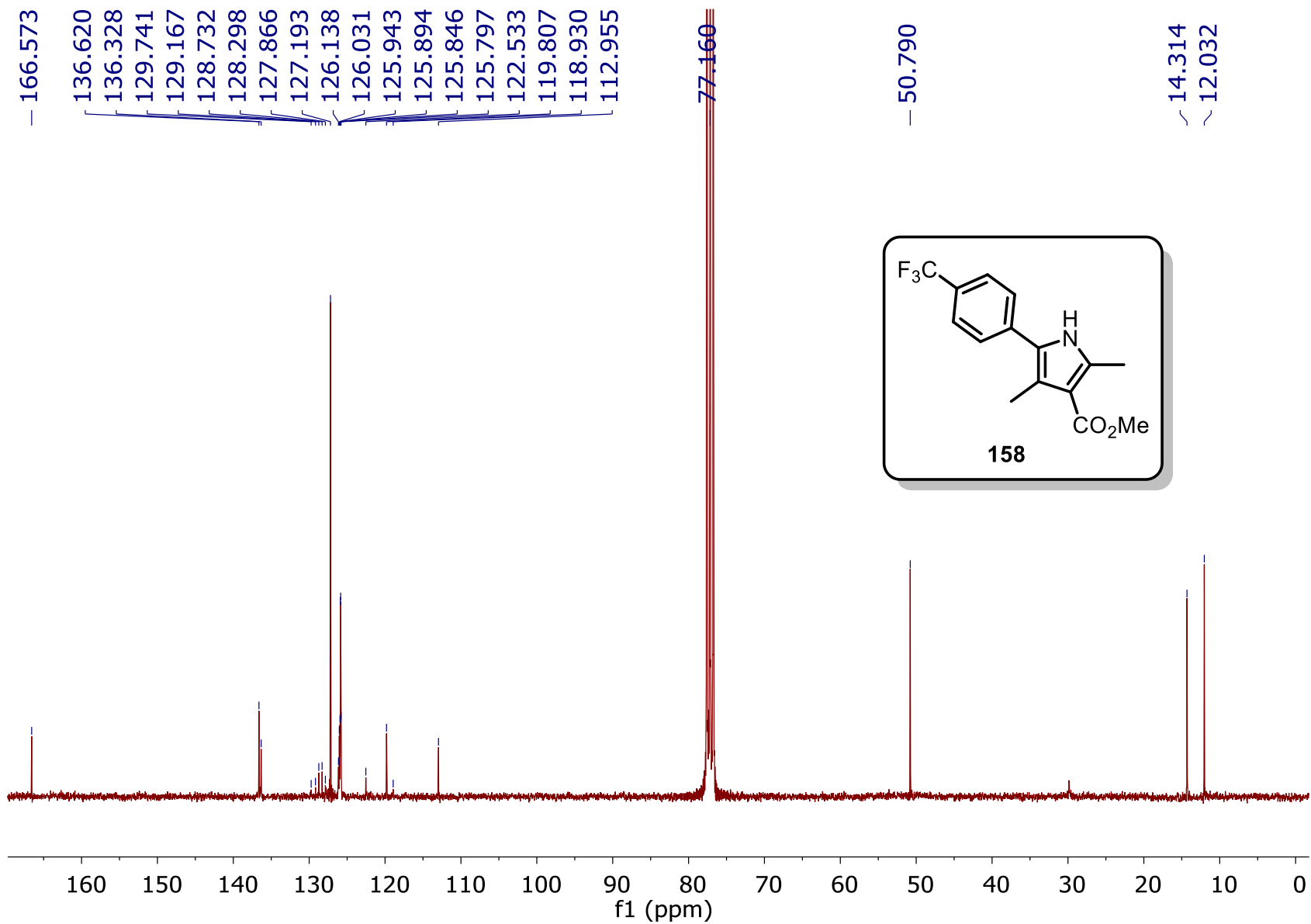


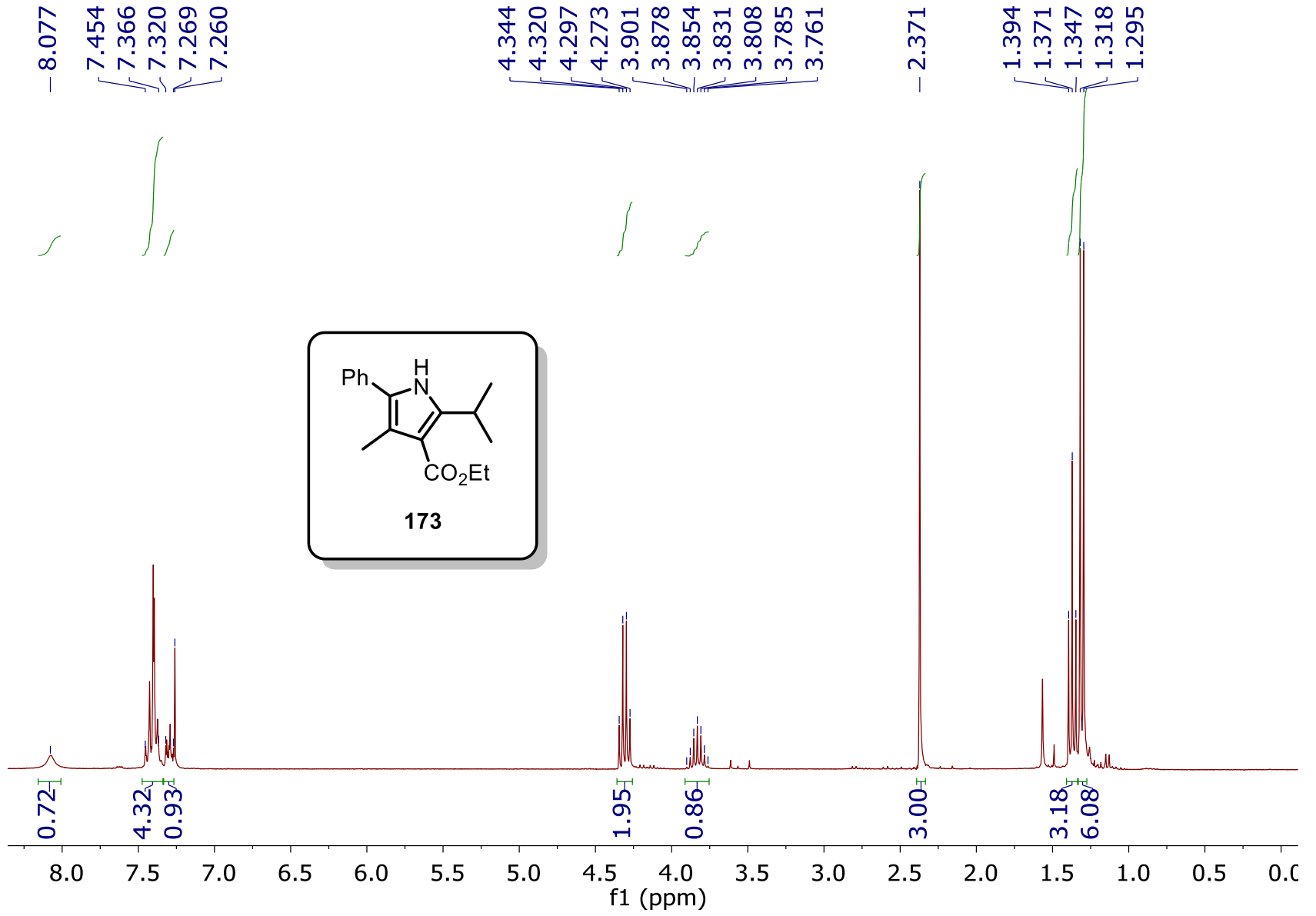












— 166.205

— 145.239

133.118

128.888

127.615

127.313

126.860

— 117.984

— 111.241

77.160

— 59.348

~ 26.425

~ 22.217

~ 14.622

~ 12.042

