



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS**

**“SÍNTESIS DEL SISTEMA 4-(7-ACIL-1-BENCIL-
4-METIL-1,6-DIHIDROCICLOHEPTA[*b*]PIRROL-
2-il)-BUTAN-2-ONA A PARTIR DE PIRROL”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA
Q.F.B. JOSUE VALENTIN ESCALERA**

**ASESOR:
D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

Morelia, Michoacán a 28 de Mayo del 2019



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Maestría con registro No.**619479** Proyecto 2.18 “Síntesis de Tetrazoles 1,5-disustituidos obtenidos por RMC Ugi-azida.”

Este trabajo fue presentado en:

Chacón-García L, **Valentin Escalera J.** Síntesis de nuevos reconocedores iónicos-indolilquinonas. 2do Foro del Posgrado en Ciencias Químicas. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. Del 2-6 julio de 2018

Chacón-García L, **Valentin Escalera J.** Síntesis de Pirroles Sustituidos como intermediarios en la obtención de indoles. XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Academia Mexicana de Química Orgánica. Ciudad de Mérida, Yucatán. 22 y 23 marzo de 2018

Chacón-García L, García-Pérez ME, **Valentin-Escalera J.** [Síntesis](#) de indoles a partir de derivados pirrólicos. 12º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación. Morelia, Michoacán. 5 y 6 de octubre, 2017

Chacón-García L, García-Pérez ME, **Valentin Escalera J.** Oxidación de 4,4'-(1H-pirrol-2,5-diil)bis(butan-2-ona) utilizando tiocianato de pirrolilquinona como catalizador. 1er Foro del Posgrado en Ciencias Químicas Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. 31 de julio-4 agosto 2017

DEDICATORIA

“EL Señor es mi Pastor, nada me faltará...”

A mis padres...

Rocío del Carmen Escalera Ávalos y Ricardo Valentin Tejeda

A mis hermanas, motor y ejemplo...

Lesley Valentin Escalera y Rocio Alejandra Valentin Escalera

A mis abuelos, maestros de la vida...

Ma. Del Carmen Tejada, Adán Valentin y Rosa Ma. Avalos, Jesús Escalera

Al resto de mi familia...

Tios: Edgar, Adan, Alfredo, Rogelio, Chuchin, Oscar; Tías: Nena, Lore,
Lily, Mary.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta este punto de mi vida. “Todo fue creado por medio de él y para él.” Col.1-16

A mis padres, gracias por cada sacrificio que han hecho para darme la oportunidad de lograr mis sueños.

A mis mentores académicos, Dc. Luis Chacón García, Dc. Martha Estrella García Pérez, y Dc. Carlos Jesús Cortés, gracias por creer en mí, muchas veces más de lo que yo lo he hecho.

A mis pastores, P. Christof Hanfmann y P. Mariana Dominguez, gracias por bendecir mi vida en todos los ámbitos posibles.

A mis amigos y compañeros: Israel Niño Pantoja, por cada aventura y apoyo que he encontrado en tu amistad. Iram, Jerónimo, Liss, Gaby, Meli, Cesia, Itza, Victoria, Karina por hacer esta una experiencia memorable.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	17
ABSTRACT.....	18
I.- INTRODUCCIÓN.....	19
II.- ANTECEDENTES	23
II.1.- Actividad biológica del pirrol, indol, azaazuleno y, ciclohepta[<i>b</i>]pirrol	23
II.1.1.-Actividad biológica del pirrol	23
II.1.2.-Otras aplicaciones del pirrol.....	25
II.1.3.-Actividad biológica del indol	26
II.1.6.-Actividad biológica de 1-Azaazulenos	28
II.1.7.-Actividades biológicas de ciclohepta[<i>b</i>]pirroles.....	30
II.2.- Aproximaciones sintéticas del indol y ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.....	31
II.2.1.-Aproximaciones sintéticas del indol.....	32
II.2.2.-Aproximaciones sintéticas de ciclohepta[<i>b</i>]pirroles	33
II.2.3.-Aproximaciones sintéticas de di,tetra,hexa, y octahidro ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.....	37
III.- JUSTIFICACIÓN	41
IV.- OBJETIVOS	42
Objetivo general	42
Objetivos específicos	42
V.- ESTRATEGIA DE SÍNTESIS.....	43
VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	44
VI.1.-Parte 1. Precedente: Síntesis de derivados indólicos a partir del pirrol.	44
VI.1.1.-Oxidación del compuesto 86.....	47
VI.1.2.-Condensación aldólica para la obtención del compuesto 100	51
VI.1.3.-Adición de vinil cetona al pirrol-2-carboxalehido.....	56
VI.1.4.-Síntesis de derivados α , β -insaturados.....	60
VI.1.5.-Síntesis de derivados <i>N</i> -bencilados.....	61
VI.2.-Parte 2. Síntesis de ciclohepta[<i>b</i>]pirroles.....	64
VI.2.1.-Síntesis del ciclohepta[<i>b</i>]pirrol 103.....	64
VI.2.2.-Optimización de condiciones para la obtención del ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.	68
VI.2.3.-Síntesis de derivados ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.....	70

VI.2.4.-Mecanismo de reacción propuesto	75
VII.- CONCLUSIONES	79
VIII. PARTE EXPERIMENTAL	80
Etapa 1. Síntesis de pirrolil enonas	80
Procedimiento general (A) para la preparación de (E)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.	80
Procedimiento general (B) para la preparación de pirrolil enonas.....	83
Etapa 2. Síntesis de N-bencil pirrolil enonas.....	91
Procedimiento general (C) para la preparación de N-bencil pirrolil enonas.....	91
Etapa 3. Síntesis de derivados ciclohepta[b]pirrol.....	97
Procedimiento general (D) para la síntesis de derivados ciclohepta[b]pirrol	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos que presentan heterociclos como núcleo base.....	20
Figura 2. Principales heterociclos N-nitrogenados en fármacos aprobados por la FDA.	21
Figura 3. Ejemplos de núcleos privilegiados.	22
Figura 4. Estructuras del azuleno, 1-azaazuleno, y ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.	23
Figura 5. Ejemplos de moléculas derivados del pirrol con actividad biológica.	24
Figura 6. Fármacos que contienen pirrol como parte de su estructura.....	25
Figura 7. Estructura del indol.....	26
Figura 8. Biomoléculas que presentan indol en su estructura.	26
Figura 9. . Fármacos con indol actualmente en fase clínica para varios tipos de cáncer.	27
Figura 10. Estructura del 1-azaazuleno.....	28
Figura 11. Derivados de azaazulenos con propiedades terapéuticas.	29
Figura 12. Derivados del azaazuleno con propiedades citotóxicas.	29
Figura 13. Derivados de azaazuleno usados en fototerapia.....	29
Figura 14. Estructura de ciclohepta[<i>b</i>]pirrol.	30
Figura 15. Alcaloides naturales con propiedades antimicrobianas, antivirales e inmunosupresoras.....	31
Figura 16. Actividades biológicas asociadas a distintos derivados de ciclohepta[<i>b</i>] pirrol.	31
Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 87 en CDCN (400 MHz).....	50
Figura 18. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 92 en CDCN (400 MHz).....	53
Figura 19. Activación de un carbonilo por un ion metálico.	54
Figura 20. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 99 en CDCN (400 MHz).....	57
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto 100 en CDCN (400 MHz).	58
Figura 22. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 101 en CDCN (400 MHz).....	60
Figura 23. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 93 en CDCN (400 MHz).....	63
Figura 24. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 89a en CDCN (400 MHz).....	66
Figura 25. Posibles centros reactivos del compuesto 93a	67
Figura 26. . Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 105 en CDCN (400 MHz).....	73
Figura 27. Correlaciones ¹ H- ¹ H de los compuestos 89a , 89b , 89d	74
Figura 28. Estructuras del cinmaldehído y citral.	75
Figura 29. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.	82
Figura 30. Espectro de ¹³ C-RMN para (<i>E</i>)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.....	83
Figura 31. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.	84
Figura 32. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-1-(4-clorofenil)-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1- ona.	85
Figura 33. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.	86
Figura 34. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1- ona.	87

Figura 35. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.....	88
Figura 36. Espectro de ¹³ C-RMN para (<i>E</i>)-1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.....	89
Figura 37. Espectro de RMN- ¹ H para (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(1-metil-1H-pirrol-2-il)penta-1,4-dien-3-ona.....	90
Figura 38. Espectro de RMN- ¹³ C para (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(1-metil-1H-pirrol-2-il)penta-1,4-dien-3-ona.....	91
Figura 39. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-4-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona....	92
Figura 40. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.....	93
Figura 41. Espectro de ¹³ C-RMN para (<i>E</i>)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.....	94
Figura 42. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.....	95
Figura 43. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-4-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.....	96
Figura 44. Espectro de RMN- ¹ H para (<i>E</i>)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.....	97
Figura 45. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	99
Figura 46. Espectro de ¹³ C-RMN para 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	100
Figura 47. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-benzoil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	101
Figura 48. Espectro de ¹³ C-RMN para 4-(7-benzoil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	102
Figura 49. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(1-bencil-7-(4-clorobenzoil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	103
Figura 50. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-acetil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	104
Figura 51. Espectro de ¹³ C-RMN para 4-(7-acetil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	105
Figura 52. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	106
Figura 53. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-benzil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	107
Figura 54. Espectro de RMN- ¹ H para 4-(7-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2-il)butan-2-ona.....	108
Figura 55. Espectro de RMN- ¹ H para 4,4'-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona).....	109
Figura 56. Espectro de RMN- ¹ H para 4,4'-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[<i>b</i>]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona).....	110

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rutas de síntesis para la obtención de derivados indólicos partiendo del pirrol.	32
Esquema 2. Síntesis de 1-azaazulenos reportada por Konkahara y colaboradores.	33
Esquema 3. Síntesis de 1-azaazlueno partiendo de oximas.	34
Esquema 4. Síntesis de 1-azaazlueno partiendo de oximas.	34
Esquema 5. Síntesis azaazulenos reportada por Ishikawa y colaboradores.	35
Esquema 6. Síntesis de azaazulenos reportada por Aoyama y colaboradores.	36
Esquema 7. Síntesis de azaazulenos a partir de derivados pirrólicos.	36
Esquema 8. Síntesis reportada por Belov y colaboradores de un derivado octahidrociclohepta[b]pirrol.	38
Esquema 9. Síntesis reportada por Zhang y colaboradores de derivados ciclohepta[b]pirroles partiendo de enedionas e isonitrilos.	38
Esquema 10. Síntesis reportada por Zhang y colaboradores para la síntesis de ciclohepta[b]pirroles partiendo de precursores acíclicos.	39
Esquema 11. Síntesis de ciclohepta[b]pirroles partiendo de pirroles sustituidos.	39
Esquema 12. Síntesis de ciclohepta[b]pirroles partiendo de pirroles sustituidos.	40
Esquema 13. Esquema general de reacción para la síntesis de ciclohepta[b]pirroles.	44
Esquema 14. Esquema de reacción para obtener un indol a partir de un derivado pirrólico.	45
Esquema 15. Obtención inesperada del ciclohepta[b]pirrol a partir de pirrol.	46
Esquema 16. a) Análisis retrosintético y b) propuesta para la obtención de ciclohepta[b]pirrol a partir de pirrol.	47
Esquema 17. Amidación oxidativa con pirroilquinonas.	48
Esquema 18. Propuesta de síntesis para obtener el compuesto 87	51
Esquema 19. Condensación aldólica entre pirrol-2-carboxaldehído y acetona.	52
Esquema 20. Esquema de reacción entre la enona 92 y la 3-buten-2-ona.	53
Esquema 21. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto 87	56
Esquema 22. Condensación entre el compuesto 99 y acetona.	59
Esquema 23. . Esquema de síntesis para la obtención de enonas.	60
Esquema 24. Enonas sintetizadas a partir del pirrol-2-carboxaldehído y sus correspondientes cetonas.	61
Esquema 25. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto 102	62
Esquema 26. . N-bencilación de pirrolil enonas,(ND*= No determinado).	64
Esquema 27. Esquema de reacción para la obtención del ciclohepta[b]pirrol 89a	65
Esquema 28. Síntesis de los ciclohepta[b]pirroles mono- y dialquilado.	68
Esquema 29. Síntesis de derivados ciclohepta[b]pirrol; a) Productos mayoritarios, b) subproductos.	72
Esquema 30. Síntesis de los ciclohepta[b]pirroles 89b y 105	73

Esquema 31. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de ciclohepta[b]pirroles.	76
Esquema 32. Estructuras de resonancia para la estabilización del carbocatión formado.	77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Oxidación del compuesto 86	49
Tabla 2. Adición de la 3-buten-2-ona al compuesto 92	55
Tabla 3. Adición de la butenona al aldehído de pirrol.	56
Tabla 4. Bencilación del compuesto 92	62
Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción.	70

Abreviaturas

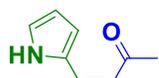
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos (por sus siglas en inglés)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
°C	Grados Celsius
T	Temperatura
Ar	Arilo
POP	Polímeros de poli (3-octil pirrol)
PODP	Poli (3-octadecil pirrol)
OPV	Celdas fotovoltaicas orgánicas (por sus siglas en inglés)
ECP	Polímeros electroactivos (por sus siglas en inglés)
PCE	Eficiencias de conversión energética (por sus siglas en inglés)
SERM	Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (por sus siglas en inglés)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
PQ	Pirrolilquinona
PQSCN	Pirrolilquinona-tiocianato
TBHP	Hidroperóxido de terc-butilo
EtOH	Etanol
AcOH	Ácido acético
UV-Vis	Ultravioleta-visible
FTBA	Fluoruro de tetrabutlamonio
Equiv	Equivalentes

<i>t</i> -BuOK	Tert-butóxido de potasio
ppm	Partes por millón
TLC	Cromatografía en capa fina
FBNBr	Bromuro de fluorobencilo
Bn	Bencilo
Ph	Fenilo
ClPh	Clorofenilo
HSBA	Ácido-base duro-blando
DMSO	Dimetilsulfóxido
M	Molar
Mhz	Megahertz
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico
nm	nanómetro
dd	Señal doble de dobles
t	Señal triplete
q	Señal cuádruple
sa	Señal ancha
od	Señal doblete traslapado
dt ap	Señal doble triplete aparente
m	Señal múltiple
Hex	Hexano
AcOEt	Acetato de etilo

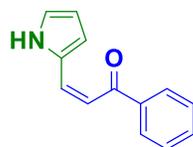
RMN	Resonancia magnética nuclear
Mw	Microondas
rf	Factor de retardo
BPH	Hiperplasia prostática benigna
Desc.	Descomposición

COMPUESTOS SINTETIZADOS

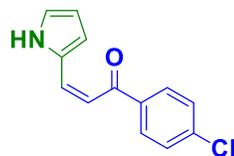
Pirrolil enonas



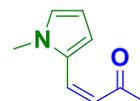
92a



92b



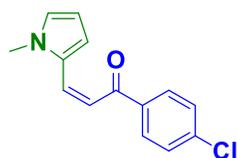
92c



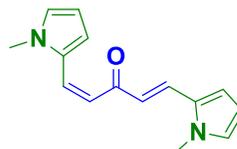
92d



92e

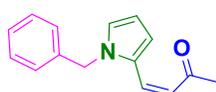


92f

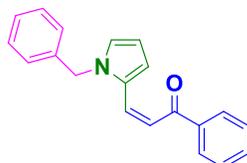


92g

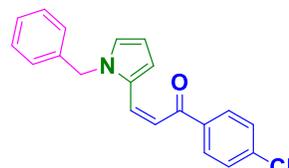
Pirrolil enonas N-benciladas



93a



93b



93c

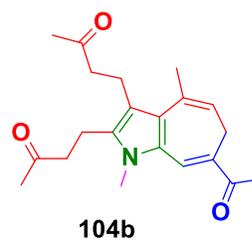
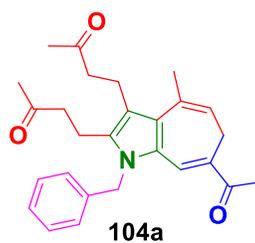
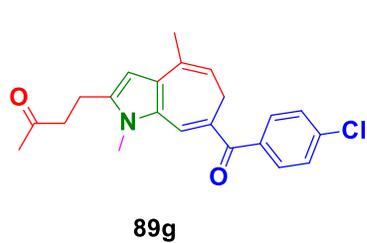
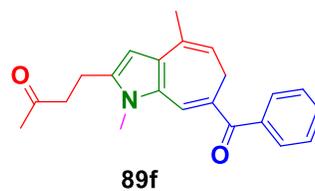
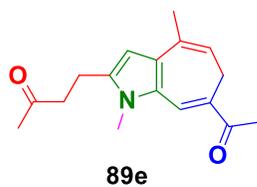
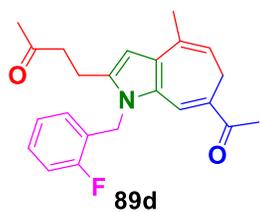
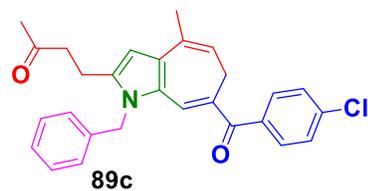
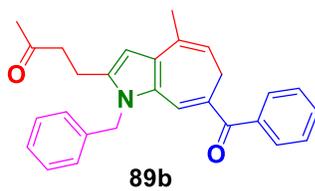
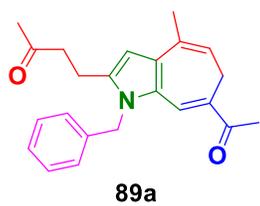


93d



93e

Derivados de 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol



RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de 1,6 dihidrociclohepta[*b*]pirroles en tres etapas de reacción. La estrategia de síntesis consiste en la ciclización electrofílica catalizada por ácido de pirrolilenonas *N*-protegidas. Asimismo, la metodología desarrollada en este proyecto representa un aporte en la síntesis de derivados de 1-azaazuleno ya que hasta nuestro conocimiento existe solamente un reporte que aborda la obtención del ciclo 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol. Por último, las moléculas objetivo presentan gran relevancia biológica debido que los bicíclicos fusionados tipo “fused” contiene el núcleo base del pirrol, el cual se considera como núcleo privilegiado de interés en química medicinal.

Palabras clave: Azaazulenos, ciclización intramolecular, heterocíclicos tipo “fused”, núcleo privilegiado, química medicinal.

ABSTRACT

In this work, the three-step synthesis of compounds with the 1,6-dihydrocyclohepta[*b*]pyrrole scaffold is described. The synthetic strategy herein developed involves the acid-catalyzed cyclization of *N*-protected enones. Such methodology represents a contribution in the synthesis of 1-azaazulenes because, to the extent of our knowledge, there is only one report which describes the synthesis of the 1,6-dihydrocyclohepta[*b*]pyrrole scaffold. Lastly, the synthesized molecules are of great interest in medicinal chemistry given that they are fused bicycles, which have the pyrrole scaffold, and this in turn is considered a privileged structure.

I.- INTRODUCCIÓN

La continua búsqueda de nuevos y mejores medicamentos es primordial en el desarrollo de una mejor esperanza de vida. Como consecuencia, existe un constante aumento de fármacos aprobados por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés). Tan solo en el 2017, 52 nuevos fármacos se aprobaron para su comercialización y generaron ganancias cercanas a los 47 billones de dólares.¹

Parte fundamental del desarrollo de la industria farmacéutica depende en gran medida de la síntesis química. Su continua innovación ha permitido el descubrimiento de fármacos vitales para la salud de la población, mejorando su calidad de vida. Por lo tanto, la conexión entre la mejora a la salud y la síntesis de nuevas moléculas radica en la aplicación de nuevos métodos que permiten acceder a mayores librerías de compuestos con actividad biológica frente a distintas dianas. Es mediante la invención de transformaciones sintéticas que la industria farmacéutica continúa mejorando terapias que tratan las necesidades globales de salud.² El ejemplo de la búsqueda de fármacos se ha vuelto un hito dentro de la química sintética por las implicaciones que tiene desde el punto de vista económico hasta la salud física de la población mundial incrementando no solo el promedio de vida sino además permitiendo vivir estos años con mejor calidad. Sin embargo, aunque no suele ser tan visible, la misma situación aplica para los avances tecnológicos, en diagnóstico de enfermedades, en herramientas para modular los desastres ecológicos y muchos más. Así, la síntesis química seguirá siendo, tanto desde sus conceptos básicos hasta los procedimientos más novedosos, material de estudio fundamental, importante y necesario tanto en la generación de conocimiento como los avances tecnológicos actuales y en un futuro para facilitar la convivencia global, así como para resolver los problemas que se presenten a causa de la gran población mundial.

En este contexto, la química heterocíclica tiene un papel central, retomando como ejemplo las aportaciones farmacéuticas, en el desarrollo de nuevas moléculas a

¹ Baedeker, M.; Ringel, M.; Panier, V.; Schulze, U. *Nat Rev Drug Discov.* **2018**, 17, 87-87.

² Campos, K.R.; Coleman, P.J.; Alvarez, J.C.; Dreher, S.D.; Garbaccio, R.M. *Science.* **2019**, 363, 1-8.

las que se le atribuye una amplia historia de impacto en la química medicinal. En particular, los productos naturales y medicamentos presentan una exhaustiva variedad de núcleos heterocíclicos. La penicilina (1) (antibiótico), azidotimidina (2) (VIH) y sofosbuvir (3) (hepatitis C), (Figura 1).³ Por ende, el acceso a una vasta gama de compuestos heterocíclicos es clave en el descubrimiento de núcleos de interés farmacológico y se ha convertido en el principal objeto de estudio de los químicos sintéticos.^{4,5}

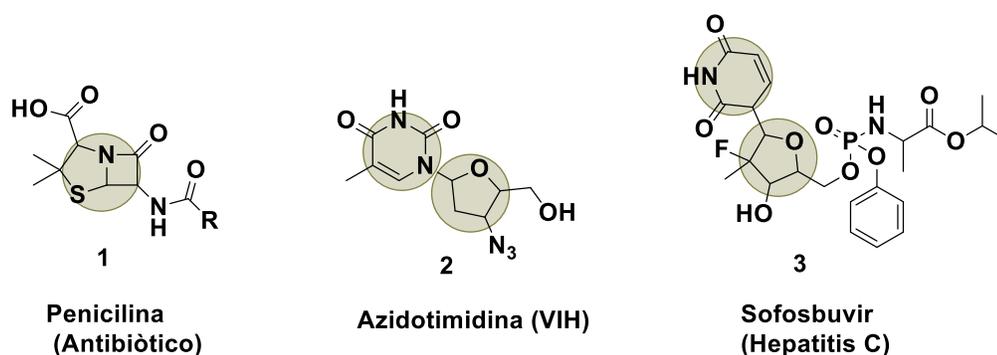


Figura 1. Fármacos que presentan heterociclos como núcleo base.

Los heterociclos nitrogenados pertenecen a una clase trascendental de compuestos químicos dada su presencia extensiva en productos naturales y sustancias biológicamente activas.⁴ Adicionalmente, han mostrado ser los principales componentes estructurales de la mayoría de los fármacos aprobados por la FDA. Un análisis de distribución revela el papel de los compuestos nitrogenados en la química medicinal. El 84% de fármacos contienen al menos un nitrógeno como parte de su estructura mientras que el 59% está conformado por al menos un anillo nitrogenado.

³ Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10109-10125.

⁴ Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505-3521.

⁵ Shiro, T.; Fukaya, T.; Tobe, M. *Eur. J. Med Chem.* **2015**, 97, 397-408.

Específicamente, los anillos de piperidina (4), piridina (5) y piperazina (6) encabezan los 25 principales heterociclos encontrados en medicamentos (Figura 2).⁶

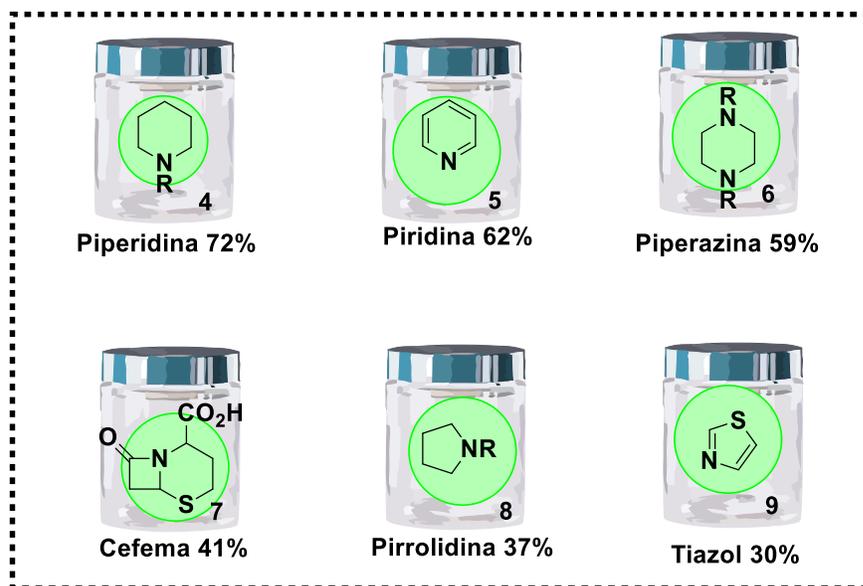


Figura 2. Principales heterociclos N-nitrogenados en fármacos aprobados por la FDA.

Las moléculas orgánicas pequeñas son herramientas poderosas con el potencial de impactar la biología y medicina, dada sus funciones como agentes terapéuticos y reguladoras de procesos biológicos.⁷ A pesar de los avances por los químicos sintéticos de crear grandes librerías de compuestos, la habilidad de hacer descubrimientos pertinentes a enfermedades sigue siendo lenta.⁶ Sin embargo, en los últimos años, la síntesis de moléculas que tiene como base núcleos privilegiados ha adquirido popularidad entre los químicos medicinales debido a que la mayoría de estas moléculas se han convertido en candidatas a fármacos. Los núcleos privilegiados presentan la habilidad de funcionar como ligandos potentes y selectivos ante diferentes dianas terapéuticas mediante la modificación de sus grupos funcionales; también, la utilización de estas estructuras en la química medicinal permite tener acceso a compuestos biológicamente activos, que a su vez establecen un fundamento sólido

⁶ Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257-10274.

⁷ Welsch, M.E.; Snyder, S.A.; Stockwell, B.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 347-361.

para el desarrollo posterior de nuevos fármacos.⁸Ejemplos de núcleos privilegiados incluyen el indol (10), benzofurano (11), quinolina (12), y quinazolinona (13).⁷ (Figura 3).

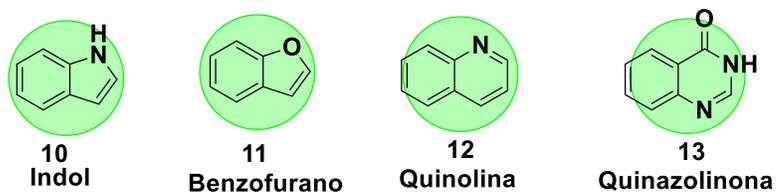


Figura 3. Ejemplos de núcleos privilegiados.

Dentro del universo de la diversidad molecular, los heterociclos fusionados se vuelven muy interesantes pues amplían las posibilidades de aplicación en las diversas áreas del conocimiento. Muchos de estos sistemas se encuentran ampliamente descritos, pero hay sistemas que aun han sido poco explorados, generalmente debido a la dificultad de su obtención. Un ejemplo de este tipo de sistemas son los derivados del 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol (16) cuyo núcleo heterocíclico padre es el 1-azaazuleno (15) que a su vez proviene del azuleno (14) (Figura 4). Pocos reportes recientemente que contienen el núcleo ciclohepta[*b*]pirrol, han atraído la atención de químicos orgánicos y medicinales, ya que pueden ser considerados análogos de indol.⁹ Son escasos los ejemplos encontrados y sus derivados han mostrado presentar actividades biológicas que resaltan su importancia.^{10,11,12,13} Por ende, la necesidad de acceder a este tipo de compuestos heterocíclicos sigue siendo de importancia.

⁸ Keri, R.S.; Patil, M.R.; Patil, S.A.; Budagupi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 207-251.

⁹ Zhang, Y.; Pan, L.; Xu, X.; Luo, H.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11039-11042.

¹⁰ Wang, H.; Zhou, C.Y.; Che, C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2253-2258.

¹¹ Mo, S.; Kronic, A.; Chlipala, G.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 894-899.

¹² Goudie, A.C.; Rosenberg, H.E.; Ward, R.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1027.

¹³ Hamada, N.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3875-3878.

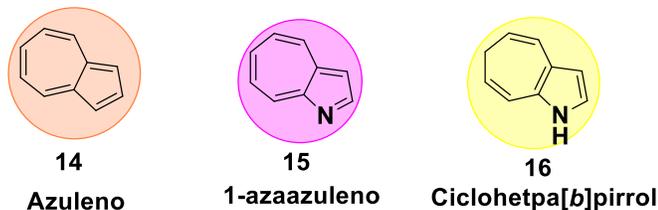


Figura 4. Estructuras del azuleno, 1-azaazuleno, y ciclohepta[b]pirrol.

La literatura enfocada a la síntesis y funcionalización de núcleos privilegiados es vasta. Aun así, la mayoría y más frecuentemente utilizadas fueron descritas hace más de 20 años. Por lo tanto, existe una dependencia en metodologías que, a menudo, son antiguas. Es necesario entonces, explorar nuevas y mejores rutas de síntesis donde se obtengan compuestos de interés biológico con alto margen de funcionalización; que a su vez eviten el uso de condiciones de reacción extremas y catalizadores de alto costo.¹⁴

II.- ANTECEDENTES

Por las características de los compuestos derivados del ciclohepta[b]pirrol, y su relación con el pirrol, indol y azuleno, que se obtienen en este trabajo de tesis, se presentan dentro de los antecedentes tanto la relevancia biológica que estos pueden tener así como sus respectivas aproximaciones sintéticas.

II.1.- Actividad biológica del pirrol, indol, azaazuleno y, ciclohepta[b]pirrol

II.1.1.-Actividad biológica del pirrol

¹⁴ Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611-6637

El pirrol (17) es elemento clave en una gran variedad de compuestos cruciales para la vida. Está presente en productos naturales y biomoléculas como la clorofila, hemoglobina, mioglobina, citocromos y pigmentos biliares.² Así mismo, este núcleo aparece en una amplia gama de agentes terapéuticos, quienes varían como fármacos naturales y artificiales. Sus derivados han sido diseñados como agentes anticancerígenos (18), antiinflamatorios (19), antidepresivos (20) y antagonistas de receptores de progesterona (21), entre otros^{1,3} (Figura 5).

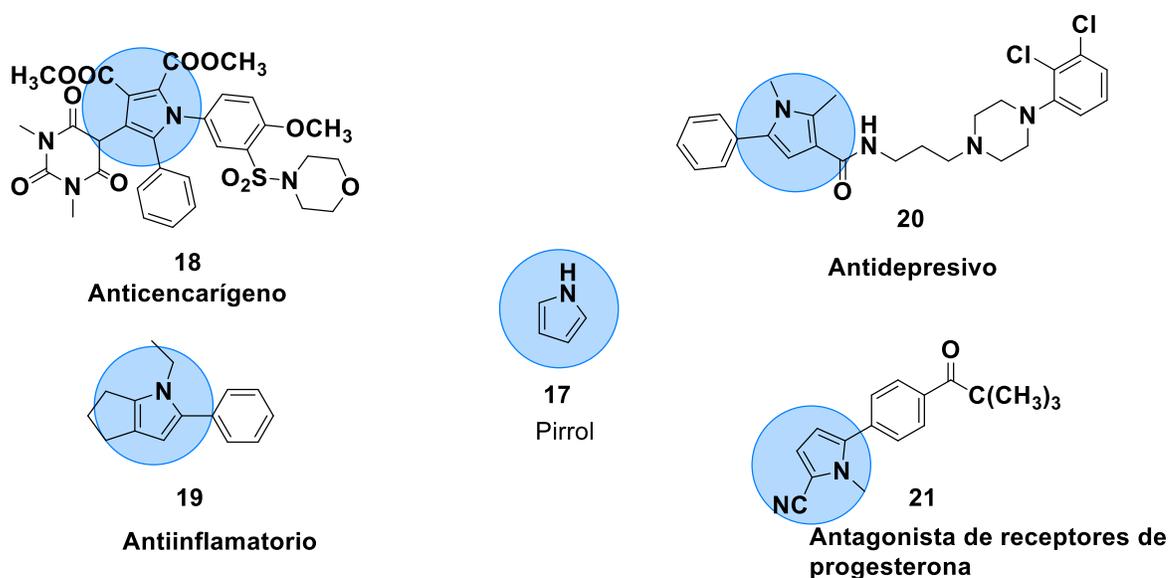


Figura 5. Ejemplos de moléculas derivados del pirrol con actividad biológica.

Para el 2015 habían sido identificados más de 1000 compuestos conformados por este heterociclo, algunos ejemplos de medicamentos comercialmente disponibles incluyen los antiinflamatorios Tolmetina (22) y Zomepirac (23), el hipocolesterolemiante, Atorvastatina (24), el pesticida Clorfenapir (25) y, el ansiolítico Premazepam (26) (Figura 6).¹

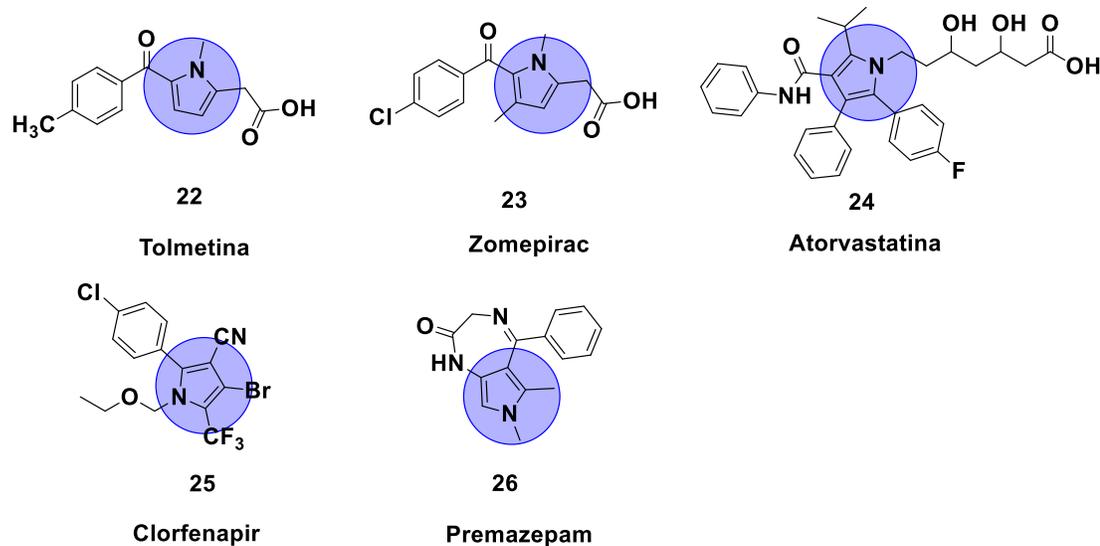


Figura 6. Fármacos que contienen pirrol como parte de su estructura.

II.1.2.-Otras aplicaciones del pirrol

El pirrol también juega un papel importante en la ciencia de los materiales. Por ejemplo, algunos polímeros de poli (3-octil pirrol) (POP) y de poli (3-octadeil pirrol) (PODP) han sido diseñados como polímeros electroactivos (ECPs) en recubrimientos para evitar la corrosión.¹⁵ Otros polímeros de pirrol tienen un papel central en el desarrollo de celdas fotovoltaicas orgánicas (OPVs) con mayor porcentaje en las eficiencias de conversión energética (PCEs), al igual que en el desarrollo de materiales electroluminiscentes^{16,17}. Por último, en el área de catálisis, películas de polipirrol que contienen complejos metálicos han sido estudiados como catalizadores en reacciones electroquímicas.¹⁸

¹⁵ Gelling, V.J.; Wiest, M.M.; Tallman, D.E.; Bierwagen, G.P.; Wallace, G.G. *Prog. Org. Coatings*. **2001**, 43, 149-157.

¹⁶ Fréchet, J.M.J.; Piliago, C.; Beaujuge, P.M.; Woo, C.H.; Holcombe, T.W.; Douglas, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7595-7597.

¹⁷ Zhu, Y.; Rabindranath, A.R.; Beyerlein, T.; Tieke, B.; Ko, D. *Macromolecules*. **2007**, 40, 6981-6989.

¹⁸ Deronzier, A.; Moutet, *J.Coordin. Chem. Rev.* **1996**, 147, 339-371.

II.1.3.-Actividad biológica del indol

Identificado alrededor de 1860 por Bayer y colaboradores al estudiar la estructura del índigo, el indol (27) ha ganado una popularidad inmensa por parte de los químicos medicinales dada su acción biológica ante diferentes dianas ^{19,20} (Figura 7).

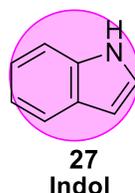


Figura 7. Estructura del indol.

El núcleo del indol es uno de los heterociclos principalmente encontrados en compuestos bioactivos, tanto de origen natural como sintético. Biomoléculas como el aminoácido triptófano (28) y el neurotransmisor, serotonina (29), contienen este heterociclo en su estructura (Figura 8).⁵ En la naturaleza, es común encontrarlo como parte de alcaloides fitoconstituyentes, y metabolitos producidos por bacterias. Específicamente, alcaloides con propiedades antitumorales como la vincristina, vinblastina, vinorelbina, y vindesina han sido aprobadas por la FDA.^{4,7}

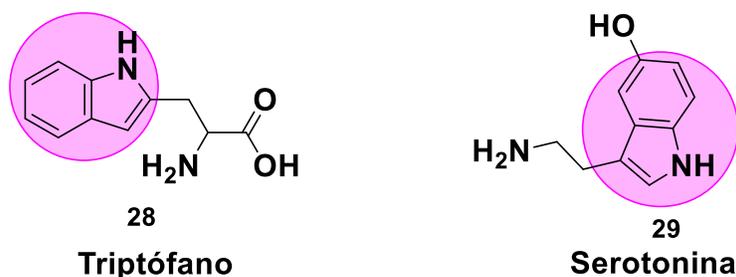


Figura 8. Biomoléculas que presentan indol en su estructura.

¹⁹ Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 134, 159-184.

²⁰ Dadashpour, S.; Emami, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 150, 9-29.

Por otra parte, numerosos derivados sintéticos de indol han sido obtenidos y evaluados como agentes antitumorales. En este sentido el, sunitib (30) y el osimertinib (31) se encuentran actualmente en el mercado como tratamiento de carcinoma renal y tumor gastrointestinal respectivamente. De igual modo, Panobinostat (32) forma parte del tratamiento en mieloma múltiple. Este medicamento actualmente se encuentra en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de linfoma de Hogkin y en fase II en el caso de cáncer de mama y de próstata. Otras moléculas que están actualmente en fase clínica incluyen los compuestos Az-20, Dacinostat (33), CPI-169 y Oranitnib (Figura 9).⁴

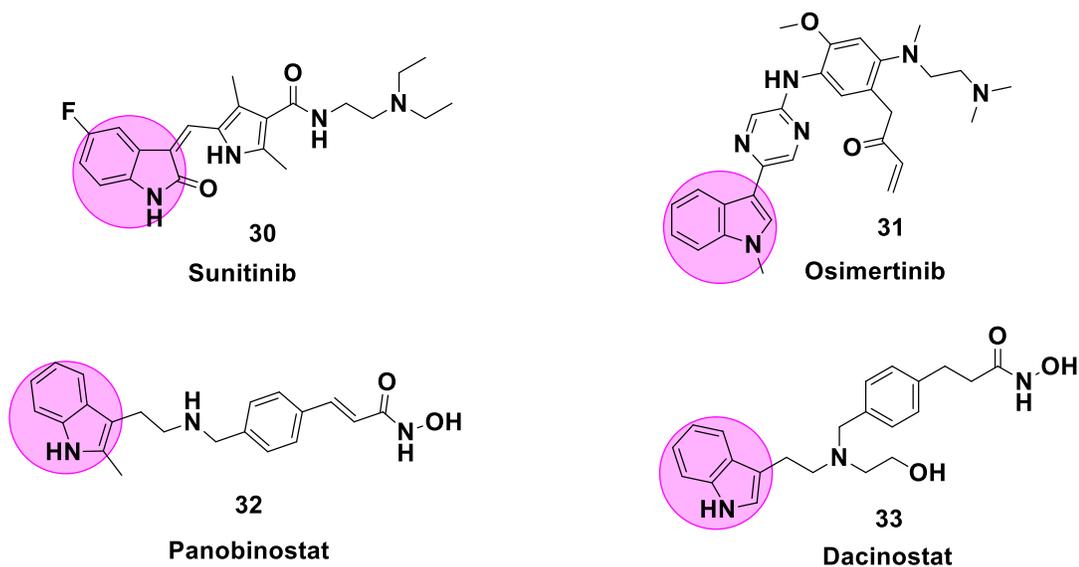


Figura 9. . Fármacos con indol actualmente en fase clínica para varios tipos de cáncer.

II.1.5.-Otras aplicaciones del indol

Otras aplicaciones que se ha descrito para el anillo del indol ha sido el desarrollo de biosensores electroquímicos utilizados para determinar la presencia de pesticidas en el aire y agua.²¹ También, se han utilizado en la fabricación de materiales cristalinos, en el desarrollo de celdas solares de perovskita; otorgándole al material una mayor

²¹ Chauhan, N.; Narang, J.; Jain, U. *J. Exp. Nanosci.* **2016**, 11, 111-122.

movilidad y arreglo molecular.²² Otras aplicaciones incluye la síntesis de complejos electroluminiscentes con ligandos de indol.²³

II.1.6.-Actividad biológica de 1-Azaazulenos

Los 1-azaazulenos (34) representan una clase de moléculas con gran interés dadas sus propiedades físicas, químicas y biológicas (Figura 10).²⁴



34

Azaazuleno

Figura 10. Estructura del 1-azaazuleno.

En la búsqueda de sus aplicaciones biológicas, sus derivados se han reportado con una amplia variedad de actividades. Por ejemplo, compuestos **35** y **36** presentan el núcleo 1-azaazuleno y han probado ser útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad irregular de las protein-quinasas activadas por mitógenos (MPAK) o por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Figura 11).²⁵

²² Cho, I.; Jeon, N.J.; Kwon, O.K.; Kim, D.M.; Jung, E.H.; Noh, J.H.; Seo, J.; Seok, S.; Young-Park, S.; *Chem. Sci.* **2016**; 8, 734-741.

²³ Liu, S.F.; Wu, Q.; Schmider, H.L.; Aziz, H.; Hu, N.X.; Popovie, Z.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3671-3678.

²⁴ Oda, M.; Sugiyama, A.; Takeuchi, R.; Fujiwara, Y.; Miyakate, R.; Abe, T.; Kuroda, S. *Eur. J. Chem.* **2012**, 11 2231-2236

²⁵ Abe, Noritaka.; Gunji, T. *Heterocycles.* **2010**, 82, 201-208.

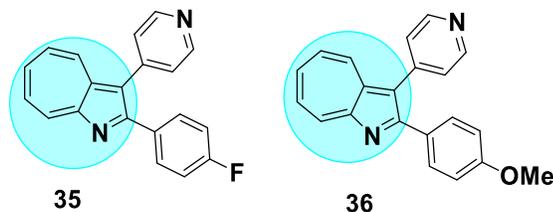


Figura 11. Derivados de azaazulenos con propiedades terapéuticas.

Otros derivados de azaazulenos han mostrado actividad como agentes antitumorales. Los compuestos **37** y **38** tuvieron fuertes actividades citotóxicas frente a la línea celular HeLaS3 (Figura 12).²⁵

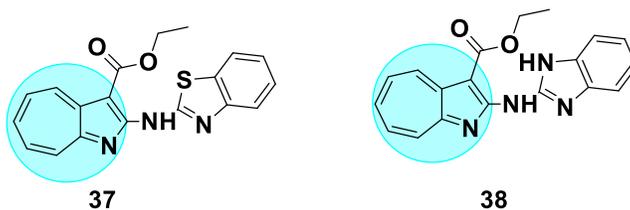


Figura 12. Derivados del azaazuleno con propiedades citotóxicas.

Por último, se han diseñado los análogos de péptidos **39-42** que contienen el núcleo 1-azaazuleno con uso potencial en fototerapia médica (Figura 13).²⁵

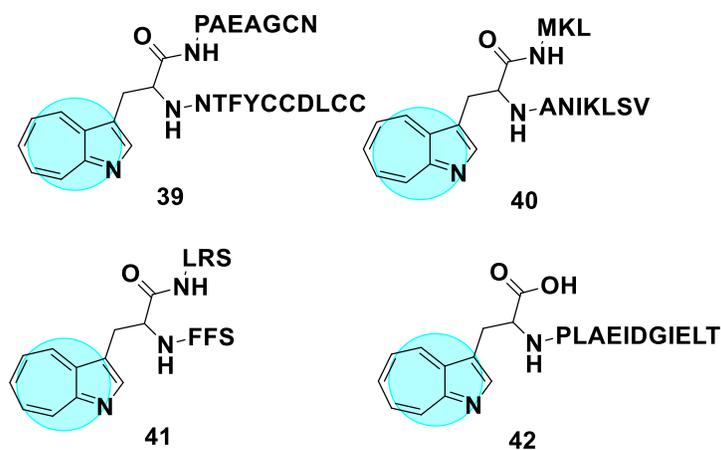
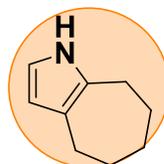


Figura 13. Derivados de azaazuleno usados en fototerapia.

II.1.7.-Actividades biológicas de ciclohepta[*b*]pirroles

El biciclo ciclohepta[*b*]pirrol (43) presenta relevancia biológica debido a su presencia en alcaloides y productos naturales bioactivos y que son considerados análogos de indol, (Figura 14).¹³



43

Ciclohepta[*b*]pirrol

Figura 14. Estructura de ciclohepta[*b*]pirrol.

En este sentido, los alcaloides **44** y **45** en cuya estructura se encuentra inserto el biciclo ciclohepta[*b*]pirrol han sido identificados como metabolitos de cianobacterias, y se les atribuyen propiedades antimicrobianas, antivirales e inmunosupresoras (Figura 15).¹¹ Otro ejemplo se encuentra en los alcaloides macrocíclicos complejos Densansina A y B, en cuya estructura se encuentra una porción ciclohepta[*b*]pirrónica, obtenidos de la esponja *Halicona densaspicula* y han mostrado tener actividad inhibitoria sobre la producción de ácido nítrico en células microgliales.²⁶

²⁶ Hwang, B.S; Oh, J.S.; Jeong, E.J.; Sim, C.J.; Rho, J.R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6154-6157.

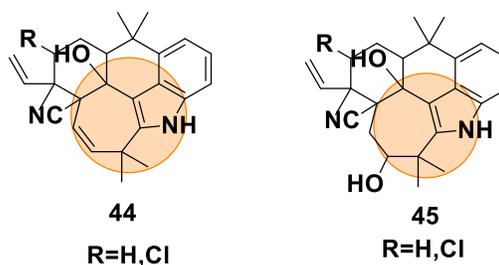


Figura 15. Alcaloides naturales con propiedades antimicrobianas, antivirales e inmunosupresoras.

Otros ejemplos de actividades biológicas de algunos derivados ciclohepta[*b*]pirroles incluyen propiedades anti-inflamatorias y analgésicas como es el caso del compuesto **46**. También, análogos del compuesto **47** y **48** tienen propiedades inhibitorias de las enzimas reductasa y cinasas, respectivamente. El compuesto **49**, por su parte, actúa con los receptores dopaminérgicos (Figura 16).^{10,11}

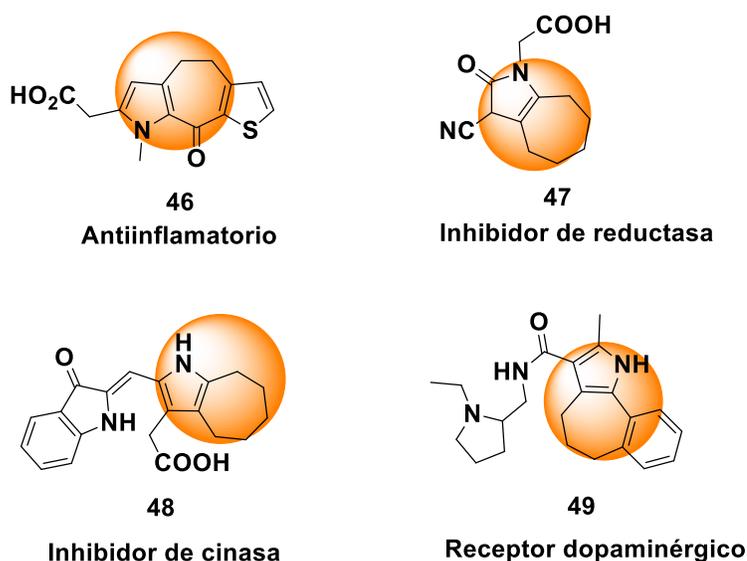


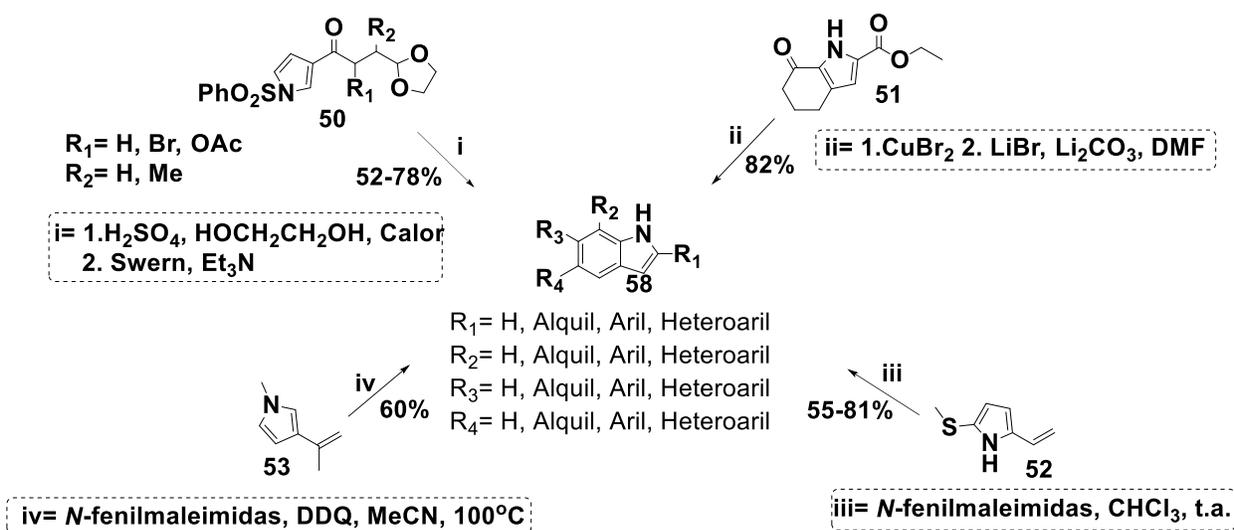
Figura 16. Actividades biológicas asociadas a distintos derivados de ciclohepta[*b*]pirrol.

II.2.- Aproximaciones sintéticas del indol y ciclohepta[*b*]pirrol.

II.2.1.-Aproximaciones sintéticas del indol.

Las estrategias para la obtención de los ciclohepta[*b*]pirroles tienen cierta semejanza a las del indol, siempre y cuando se considere la síntesis a partir del pirrol pues en ambos casos implica una ciclización de una cadena en las posiciones 2 y 3 del pirrol y culminando con la aromatización del ciclohexano fusionado.

Dentro de los ejemplos más representativos, se encuentran la síntesis reportada por Natsume y colaboradores, al igual que la ruta descrita por el grupo de Murakami que involucran pirroles 2-,3- monosustituídos como material de partida.²⁷ También, los 2-, 3- vinil pirroles han mostrado que pueden llevar reacciones de cicloadiciones actuando como dienos frente a alquenos, alquinos y diversas maleimidias para obtener el bicyclo indol (Esquema 1).²⁸



Esquema 1. Rutas de síntesis para la obtención de derivados indólicos partiendo del pirrol.

²⁷ Gribble, G.W. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1*. **2000**, 1045-1075.

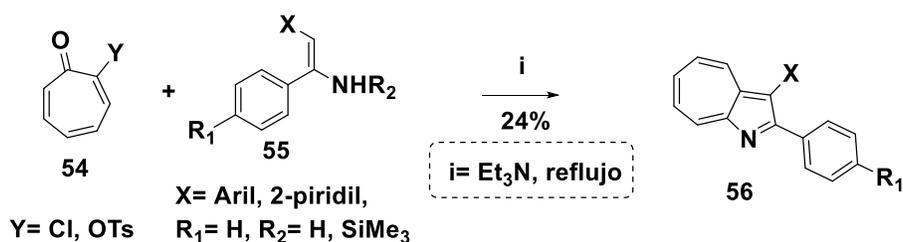
²⁸ Xiao, D.; Ketcha, D.M. *J Heterocyc. Chem.* **1995**, 32, 499-503.

La síntesis de indoles partiendo del pirrol sigue considerándose un campo relativamente inexplorado, sobre todo si se compara con las estrategias descritas partiendo del sistema aromático construido. También, a menudo se requieren la prefuncionalización de precursores o condiciones de reacción extremas, lo que limita la versatilidad y aplicación del esquema sintético empleado, dado que los pirroles suelen ser lábiles a condiciones fuertes de reacción.²⁸

II.2.2.-Aproximaciones sintéticas de ciclohepta[*b*]pirroles

Los azaazulenos o ciclohepta[*b*]pirroles pueden obtenerse desde diferentes perspectivas sintéticas; a) aquellas donde se forma el anillo de pirrol a partir del cicloheptano o b) aquellas donde se forma el cicloheptano a partir del pirrol. Los métodos más generales descritos en la literatura se describen a continuación.

Uno de los métodos fundamentales en la síntesis de 1-azaazulenos se basa en el uso de troponas reactivas, por lo que varias estrategias para su obtención han sido desarrolladas como por ejemplo Konakahara y colaboradores reportaron la síntesis de un método para la síntesis de azaazulenos funcionalizados **56** mediante la reacción de enaminas **55** con troponas 2-sustituidas **54** (Esquema 2).^{29 25}

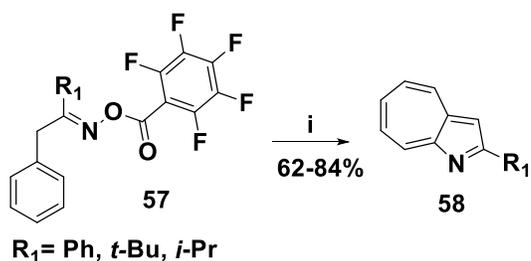


Esquema 2. Síntesis de 1-azaazulenos reportada por Konakahara y colaboradores.

Naraska y colaboradores reportaron la síntesis de estos compuestos empleando condiciones de reacción tipo amino-Heck, la cual involucra la reacción entre oximas **57**

²⁹ Sakai, N.; Hattori, N.; Tomizawa,; Abe, N.; Konakahara, T. *Heterocycles*. **2005**, 65, 2799

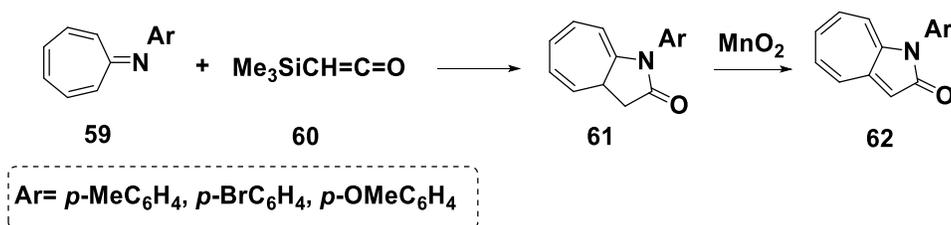
con cantidades catalíticas de paladio para la formación de 1-azaazulenos **58** (Esquema 3).³⁰



$i = \text{Pd}(\text{dba})_2\text{-}t\text{-Bu}_3\text{P}$ (10% mol), Et_3N , MS 4A

Esquema 3. Síntesis de 1-azaazlueno partiendo de oximas.

Otra estrategia para la síntesis del núcleo 1-azaazuleno se basa en la ciclación [8+2] de 8-azaheptafulvenos.²⁵ La reacción de 8-aryl-8-azaheptalfulvenos (**59**) con trimetilsililceteno (**60**) seguido por la desililación con TBAF y oxidación sucesiva con MnO_2 reportada por Ito y colaboradores llevó a la formación de 1-aryl-1-azaazulen-2-(1*H*)-onas (**62**) (Esquema 4).³¹



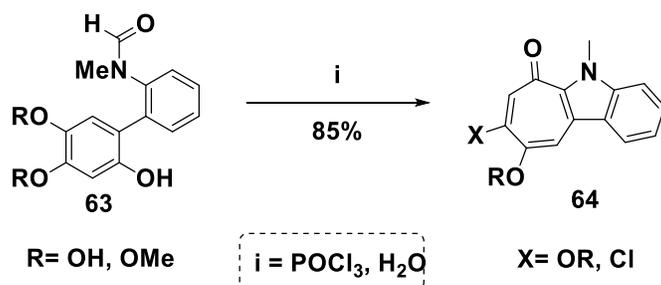
Esquema 4. Síntesis de 1-azaazlueno partiendo de oximas.

³⁰Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 31, 606

³¹K. Takaoka, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Heterocycles.* **2001**, 54, 209.

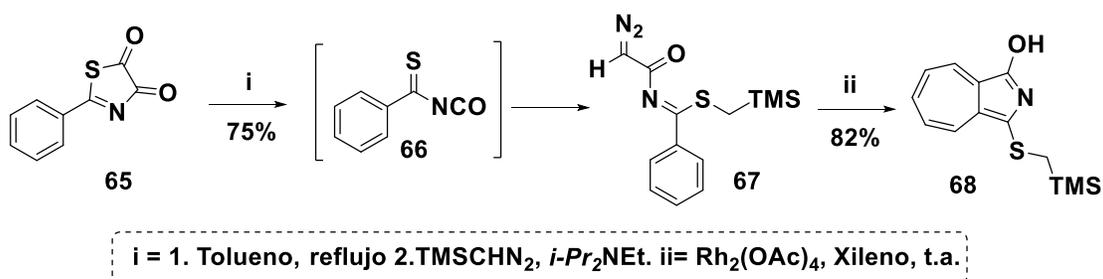
Por otra parte, la expansión del anillo de benceno a un ciclo de 7 miembros y la consecuente formación del núcleo de pirrol representa un método adicional para la síntesis de azaazulenos.²⁵

Ishikawa y colaboradores reportan la expansión anular mediante una reacción de Bischler-Napieralski anormal. (BNR). El tratamiento de **63** con POCl₃ resultó en la formación del compuesto **64** (Esquema 5).³²



Esquema 5. Síntesis azaazulenos reportada por Ishikawa y colaboradores.

Asimismo, el grupo de Aoyama reportó un método sintético para la obtención de 2-azaazulenos mediante la expansión de Buchner utilizando trimetilsilildiazometano (TMSCHN₂) e isocianato de tiobencilo (**66**) generado de la diona **65**. El tratamiento del intermedio **67** con Rh₂(OAc)₄ como catalizador llevó a la formación del azaazuleno **68** (Esquema 6).³³

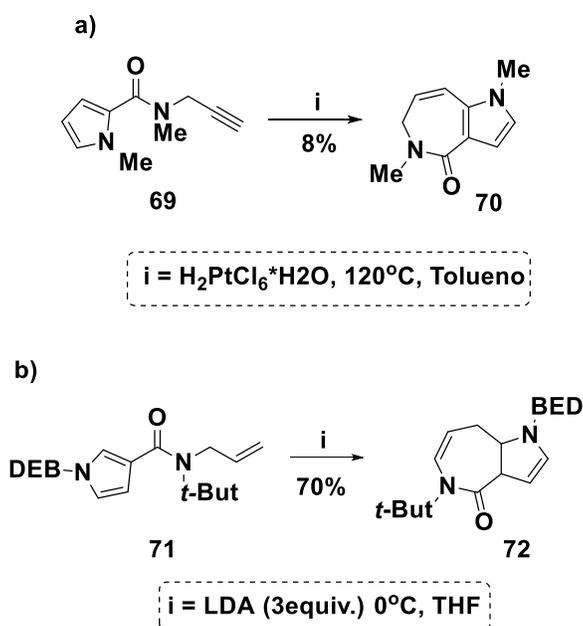


³² Ishikawa, T.; Saito, T.; Noguchi, S.; Ishii, H.; Ito, S.; Hata, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2795

³³ Morita, M.; Hari, Y.; Iguchi, T.; Aoyama, T. *Tetrahedron*, **2008**

Esquema 6. Síntesis de azaazulenos reportada por Aoyama y colaboradores.

Complementario a los enfoques sintéticos antes mencionados, la ciclización intramolecular es a menudo usada para construir anillos de 7 miembros.²⁵ En este sentido, Gruit y colaboradores reportaron la ciclización catalizada por platino de alquenos, la cual dio el diazaazuleno **70** como producto mayoritario (Esquema 7a)).³⁴ También, el núcleo de pirrol es susceptible a ataques intramoleculares catalizados por compuestos organolitados. Así, Clayden y colaboradores reportaron la síntesis del compuesto **72** a partir del tratamiento de *N*-alilpirrolocarboxamida **71** con diisopropilamida de litio (LDA) (Esquema 7b)).³⁵



Esquema 7. Síntesis de azaazulenos a partir de derivados pirrólicos.

³⁴Gruit, M.; Michalik, D.; Tillack, A.; Beller, M. *Angew.* **2009**, 48, 7212

³⁵Clayden, J.; Turnbull, R.; Pinto, I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 609

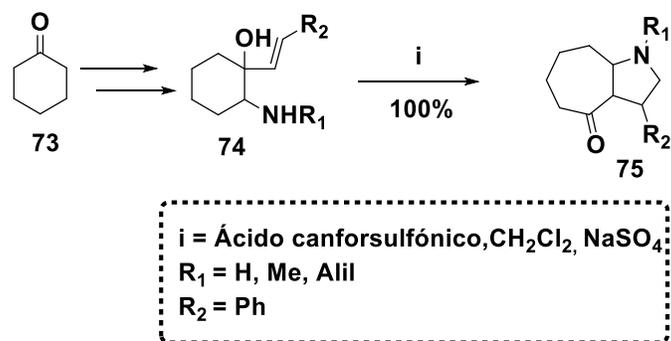
II.2.3.-Aproximaciones sintéticas de di,tetra,hexa, y octahidro ciclohepta[*b*]pirrol

La síntesis de 1-azaazulenos no es necesariamente la misma que la que se aplica para la obtención de los hidrociclohepta[*b*]pirroles aunque si puede haber ciertas analogías sintéticas. En este apartado se resalta la obtención de di, tetra, hexa y octahidrociclohepta[*b*]pirroles con la finalidad de generar un marco teórico más extenso. Cabe mencionar que hay muy pocos reportes en lo que a la obtención del derivado 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol. Además, la literatura describe casos más bien aislados sobre todo en la obtención de productos naturales. Su presencia destaca, en especial, dentro de alcaloides con importancia biológica.⁹

Generalmente, se cuenta con 2 estrategias para obtener el sistema biciclo. Tradicionalmente se emplean ciclocetonas, aunque también es posible obtenerlos a partir de precursores pirrólicos.⁹

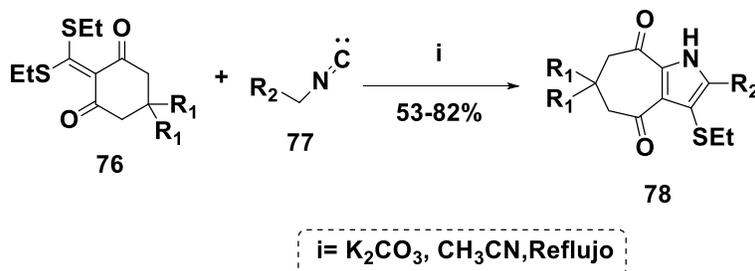
No obstante, para el 2014 no existían reportes acerca de la obtención directa de ciclohepta[*b*]pirroles que partieran de precursores acíclicos.⁹ En el 2012, Belov y colaboradores reportaron una ruta estereoselectiva para la síntesis de derivados octahidrociclohepta[*b*]pirroles **75**. Habitualmente, esta metodología involucra 6 pasos de reacción y parte de la ciclohexanona **73** como materia de partida. Así mismo, las reacciones claves para la obtención del producto final implican una apertura de epóxido y una reacción aza Coppe-Mannich (Esquema 8).³⁶

³⁶ Belov, D.S.; Lukyanenko, E.R.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M.A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10125-10134.



Esquema 8. Síntesis reportada por Belov y colaboradores de un derivado octahidroclclohepta[*b*]pirrol.

Otras estrategias para obtener pirroles fusionados a anillos de 7 miembros es la reportada por Zhang y colaboradores en el 2013. Las síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles se realizó a través del tratamiento de precursores como enedionas **76** con isocianuros **77** en presencia de K_2CO_3 en acetonitrilo. El mecanismo de reacción involucra una estrategia tipo tándem de una adición tipo Michael y la consiguiente inserción de isonitrilos (Esquema 9).³⁷

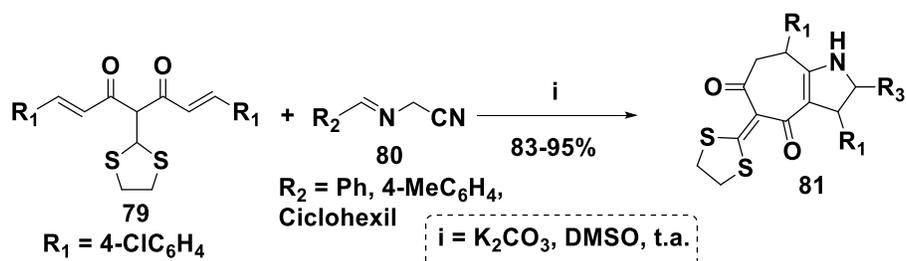


Esquema 9. Síntesis reportada por Zhang y colaboradores de derivados ciclohepta[*b*]pirroles partiendo de enedionas e isonitrilos.

También, el grupo de Zhang reportaron la síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles **81** que parten de ditioacetales **79** e iminas azometínicas **80**. El mecanismo de reacción reportado involucra una adición nucleofílica, seguida por una isomerización de una imina formada y concluye con una cicloadición [3+2]. La reacción procedió bajo

³⁷ Zhang, L.; Xu, X.; Shao, Q.; Pan, L.; Liu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7393-7399.

condiciones suaves, utilizando precursores acíclicos y sin metales de transición (Esquema 10).⁹



Esquema 10. Síntesis reportada por Zhang y colaboradores para la síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles partiendo de precursores acíclicos.

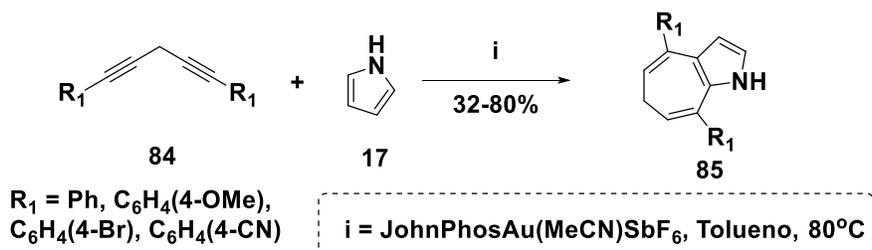
Asimismo, existen reportes que destacan el empleo de metales de transición, como el oro, en la obtención de estos bicíclicos. Pan y colaboradores reportan la alquienilación de pirroles β -sustituidos **82** catalizada por oro (I), quienes tras una ciclación intramolecular resulta en la síntesis de distintos pirroles fusionados a ciclos de 7 miembros **83** (Esquema 11).³⁸



Esquema 11. Síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles partiendo de pirroles sustituidos.

Recientemente, *Hamada et al* reportan la formación de derivados 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol **85** mediante una cicloadición [5+2] de bis-alquinos **84** con pirroles. Su síntesis emplea catalizadores de complejos fosfinas-oro (Esquema 12).¹³

³⁸ Pan, B., Lu, X.; Wang, C.; Hu, Y.; Wu, F.; Wan, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3-6.



Esquema 12. Síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles partiendo de pirroles sustituidos.

La reacción presenta ventajas importantes como son rendimientos buenos alrededor de 70%, reacción en un solo paso y la ventaja de poder llevarla a cabo con diinos asimétricos, lo que permite tener diferentes sustituyentes en las posiciones 7 y 8. Además la reacción se puede extender a la formación de ciclohepta[*b*]indoles. Dentro de sus desventajas se encuentra que es una reacción catalizada por metales y aunque el oro puede ser considerado ecológicamente amigable, el costo monetario de los reactivos de este elemento suele ser elevado por la misma naturaleza del costo del metal. Asimismo, la reacción no permite la obtención de derivados funcionalizados en las otras posiciones del cicloheptano. Esta síntesis, descrita por Hamada y colaboradores, resulta de interés como referencia pues, es el único reporte de derivados 1,6-dihidrohepta[*b*]pirroles que se ha descrito de manera sistemática para la obtención de dichos compuestos.

El hecho de tener pocas alternativas de síntesis de 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirroles y considerando el potencial farmacológico que estos pueden presentar, resulta atractiva la obtención de dichos compuestos. En el presente trabajo se describe la síntesis de este sistema mediante una metodología nueva a partir del pirrol-2-carbaldehído en 3 pasos de reacción.

III.- JUSTIFICACIÓN

El constante aumento de compuestos nitrogenados que forman parte estructural de los nuevos fármacos aprobados por la FDA refleja la necesidad de implementar nuevos y mejores métodos de síntesis que permitan al químico sintético acceder a moléculas novedosas de interés biológico con posible aplicación en el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos.³⁹

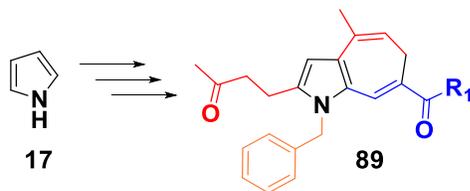
En este contexto, la literatura enfocada a la síntesis y funcionalización de nuevos núcleos privilegiados promueve la continua búsqueda de rutas más efectivas donde se evite el empleo de condiciones de reacción extremas, catalizadores caros o purificaciones complicadas.¹⁸ Específicamente, las rutas de síntesis reportadas para la obtención de ciclohepta[*b*]pirroles, referidos como análogos de indol, han sido escasas, por lo que se considera un campo relativamente fértil. Como consecuencia, la exploración de nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder a compuestos de tipo ciclohepta[*b*]pirrol resulta de interés tanto en la química sintética como farmacéutica.

³⁹ Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257-10274.

IV.- OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de derivados 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol.

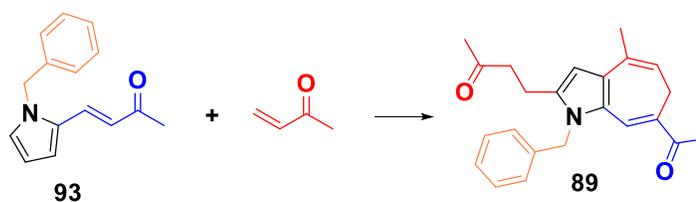


Objetivos específicos

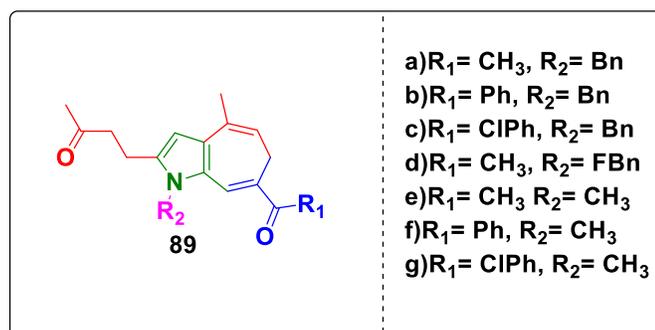
- a) Optimizar la síntesis del 4-(*N*-bencil-pirrol-2-il)-2-oxo-buteno.



- b) Explorar las condiciones óptimas de reacción de adición de butenona en medio ácido para la síntesis de ciclohepta[*b*]pirrol partiendo del 4-(*N*-bencil-pirrol-2-il)-2-oxo-bueno.



c) Sintetizar los 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirroles **93a-g**



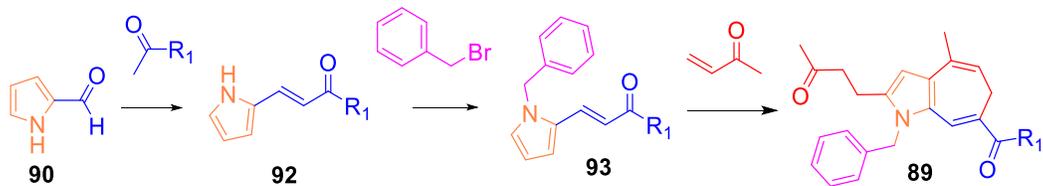
V.- ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

La síntesis propuesta involucra tres pasos:

- Condensación aldólica para obtener distintos compuestos α , β -insaturados **92** utilizando pirrol-2-carboxaldehído (90) y distintas cetonas como material de partida.⁴⁰
- N*-bencilación con bromuro de bencilo de los derivados α , β -insaturados previamente sintetizados.⁴¹
- Ciclación de los compuestos *N*-protegidos **93** para obtener diversos de ciclohepta[*b*]pirrol **89**.

⁴⁰ Lee, I.S.H.; Jeoung, E.J.; Lee, C.K.B. *Kor. Chem Soc.* **2013**, 34, 936-942.

⁴¹ Wekesa, F.S.; Phadke, N.; Jahier, C.; Cordes, D.B.; Findlater, M. *Synth.* **2014**, 46, 1046-1051.



Esquema 13. Esquema general de reacción para la síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles.

VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

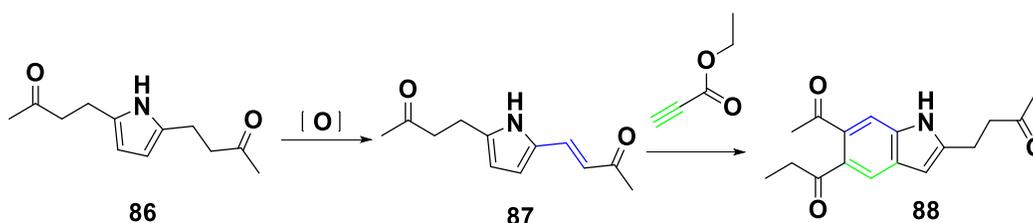
Los resultados y discusión se dividen en dos partes. La primera parte se centra en los precedentes en donde la intención inicial de síntesis de indoles se vió detenida por cuestiones de reactividad inesperada pero que dan origen a la propuesta de síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles. La segunda sección aborda los resultados y discusión referentes a la obtención de compuestos que forman parte de los objetivos ya descritos.

VI.1.-Parte 1. Precedente: Síntesis de derivados indólicos a partir del pirrol.

La síntesis de indoles a partir de heterociclos nitrogenados como el pirrol es un campo que se ha mantenido considerablemente inexplorado.²⁸ Un método establecido para la preparación de indoles partiendo de pirroles es la construcción del anillo de benceno utilizando varias estrategias sintéticas. En especial aquellas que implican las

ciclaciones intramolecular usualmente de pirroles 2-, o 3-monosustituídos.²⁸ En el 2013, Noland et al. Reportan la obtención de tetrahidroindoles en rendimiento moderados a buenos a partir de 5-methylthio-2-vinil-1H-pirroles.⁴²

En un principio, se trabajó una propuesta que tenía como explorar una ruta de síntesis para la obtención de indoles funcionalizados con una cadena funcionalizada con un grupo carbonilo y que partiera de pirrol. El interés del carbonilo en una cadena alquílica serviría para obtener calixpirroles funcionalizados con indoles. Se consideró como parte de la estrategia una metodología que permitiera la obtención del compuesto **86**, y posterior oxidación del mismo previamente reportado.⁴³ Consecutivamente, una ciclación del compuesto oxidado **87** con un dienófilo daría el aducto de Diels-Alder **88** como derivado de indol (Esquema 14).

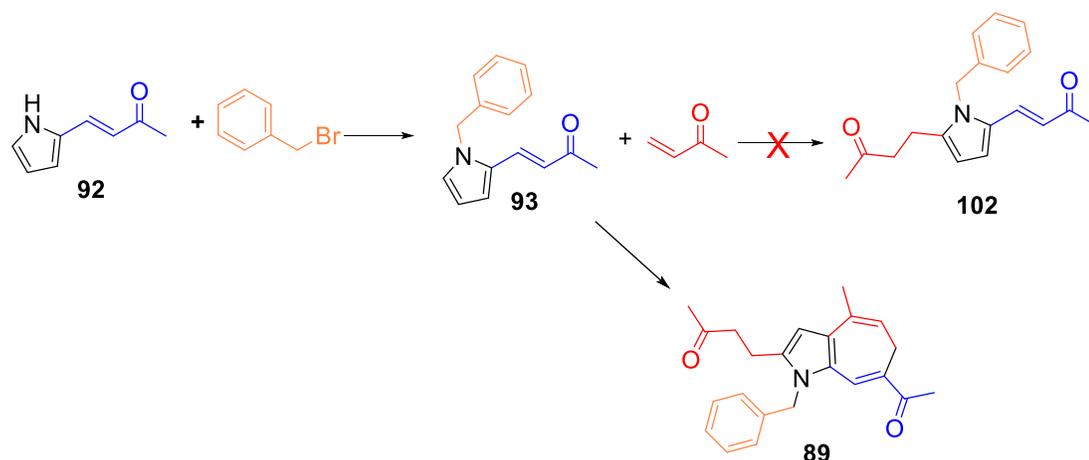


Esquema 14. Esquema de reacción para obtener un indol a partir de un derivado pirrólico.

Experimentalmente, aunque la obtención del compuesto **87** fue factible, la reacción de ciclización no permitió seguir con el proyecto de manera satisfactoria debido a que el paso que implicaba la adición de alquino no se llevó a cabo como se esperaba y en su lugar se obtuvo la materia de partida. Como estrategia para obtener el compuesto **87** en buen rendimiento, se obtuvo inesperadamente y en muy bajo rendimiento, un compuesto diferente que una vez caracterizado espectroscópicamente se corroboró su estructura como ciclohepta[*b*]pirrol **89** (Esquema 15).

⁴² Noland, W.E.; Lanzatella, N.P.; Dickson, R.R.; Messner, M.E.; Nguyen, H.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 795-808

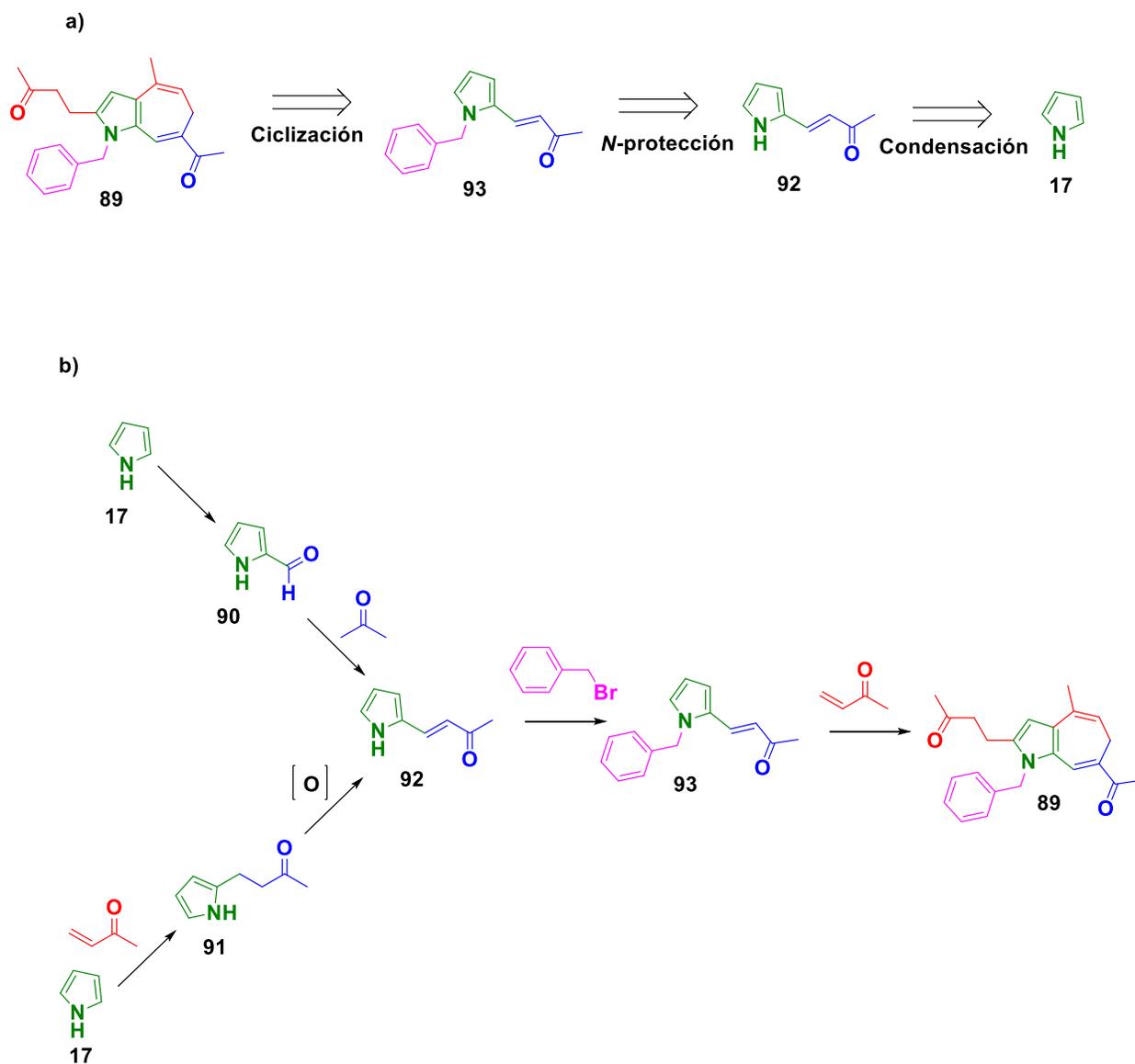
⁴³ Rodríguez-Valdez, G. UMSNH. *Tesis maestría*, **2016**.



Esquema 15. Obtención inesperada del ciclohepta[b]pirrol a partir de pirrol.

Lo anterior permitió evaluar la conveniencia sobre si continuar con la estrategia inicial buscando alternativas que permitiesen llegar al compuesto deseado o bien desarrollar un nuevo proyecto dirigido a la síntesis de ciclohepta[b]pirrol. Ponderando la novedad que implicaría la síntesis de derivados 1-azaazulenos se decidió seguir este nuevo camino cambiando los objetivos originales dirigidos hacia la obtención del ciclohepta[b]pirrol, pero manteniendo el pirrol sustituido en la posición C-5 con un grupo 2-oxo-but-4-il, con la finalidad de obtener un sistema que permita posteriores reacciones para obtener derivados importantes desde el punto de vista sintético.

El esquema retrosintético para la obtención de los ciclohepta[b]pirroles se muestra en el esquema 16, en donde el sistema bicíclico se puede obtener a partir del 4-(2-pirrolil)-2-butenona (92), mismo que ya se encuentra descrito en la literatura química y que puede ser obtenida a partir del pirrol-2-carbaldehído (90) mediante una condensación aldólica o bien mediante la oxidación del 4-(2-pirrolil)-2-butanona (91) y este a su vez de pirrol haciéndolo reacción con butenona mediante una adición tipo Michael.



Esquema 16. a) Análisis retrosintético y b) propuesta para la obtención de ciclohepta[b]pirrol a partir de pirrol.

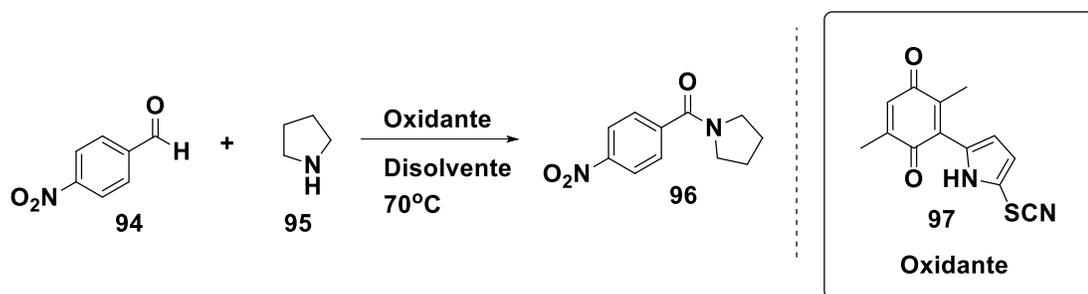
VI.1.1.-Oxidación del compuesto 86

Como primer paso, se exploraron condiciones de oxidación para obtener el intermediario **87** (Tabla 1). La decisión de explorar primeramente la oxidación del compuesto **86** fue debida a que en nuestro grupo de trabajo se ha estudiado la reacción con el persulfato de potasio, reactivo que ha sido aplicado como un oxidante

efectivo y conveniente dado que de este reactivo es que este agente evita el empleo de metales y halógenos.⁴⁴ De igual forma, el nitrato de plata (AgNO_3) ha mostrado ser un catalizador efectivo para el mismo tipo de reacciones por lo que el sistema a explorar fue $\text{AgNO}_3/\text{KS}_2\text{O}_8$ (Tabla 1, experimento 1.).⁴⁵ Sin embargo, el uso de estas condiciones dio como resultado una serie de productos de descomposición identificados únicamente en TLC.

En intentos por probar otros agentes oxidantes se utilizó el 2,3-dicloro-5,6-diciano (DDQ); es un oxidante ampliamente utilizado en reacciones que incluyen desprotección, aromatización, formación de acetales y formación de compuestos con sistemas α , β -insaturados.^{46,47} Empleando las condiciones reportadas en la literatura, el compuesto **87** se obtuvo en trazas. Aunado al bajo rendimiento observado, el uso del DDQ resulta inconveniente debido a costos, toxicidad, posible liberación de HCN tras exposición con el agua y dificultad de purificación (Tabla 1, experimento 2).⁴⁶

Por otra parte, en el grupo de trabajo se han probado ciertos derivados de pirrolilquinonas (PQ) como catalizadores en oxidaciones, como es el caso del tiocianato de la pirrolilquinona (PQSCN) **97**, utilizada en la reacción de amidación oxidativa a partir de aldehído **94** y aminas **95** (Esquema 17).⁴⁸



Esquema 17. Amidación oxidativa con pirroilquinonas.

⁴⁴ Cui, L.; Chen, H.; Liu, C.; Li, C. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2188-2191.

⁴⁵ Li, J.; Hao, W.-J.; Zhou, P.; You-Long, Zhu, Shu-Liang, W.; Shu-Jiang, T.; Jiang, B. *RSC. Adv.* **2017**, 7, 9693-9703.

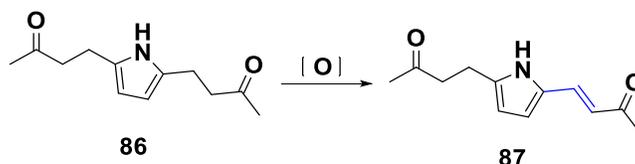
⁴⁶ Liu, L.; Floreancig, .PE.; Pennsylv, V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 17-20

⁴⁷ Kuznetsov, A.; Makarov, A.; Rubtsov, A.E.; Butin, A. V.; Gevorgyan, V. *J Org. Chem.* **2013**, 78, 12144-12153.

⁴⁸ Mejía-Farfán, I. Chacón-García, L. *RSC. Adv.* **2019** en prensa

Empleando la PQSCN **97** como catalizador en la reacción, se identificó el compuesto **87** en trazas (Tabla 1, experimento 3). En un intento por mejorar los rendimientos obtenidos se procedió a cambiar el agente oxidante por hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) en conjunto con PQSCN. El uso de ambos oxidantes resultó en la obtención del compuesto deseado en un rendimiento del 9% (Tabla 1, experimento 4). Adicionalmente, en los experimentos donde se utilizó únicamente el TBHP, se identificó el producto en rendimientos del 4% (Tabla 1, experimentos 5-6). Finalmente, se tomaron en consideración reportes en los que se ha utilizado CuI junto con TBHP en oxidaciones alílicas.⁴⁹ Sin embargo, el empleo de ambos oxidantes no mejoró los rendimientos anteriormente obtenidos (Tabla 1, experimento 7).

Tabla 1. Oxidación del compuesto **86**.



Experimento	Oxidante	T°	Disolvente	Rendimiento 87
1	AgNO ₃ /KS ₂ O ₈	60°C	CH ₃ CN	Desc.*
2	DDQ	25°C	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	Trazas
3	PQSCN	60°C	CH ₃ CN	Trazas
4	PQSCN/TBHP	60°C	CH ₃ CN	9%
5	TBHP	60°C	CH ₃ CN	4%
6	TBHP	25°C	CH ₃ CN	4%
7	CuI/TBHP	60°C	CH ₃ CN	4%

Desc.* = Productos de descomposición observados en TLC.

⁴⁹ Mclaughlin, E.C.; Choi, H.; Wang, K.; Choi, H.; Wang, K.; Chiou, G.; Doyle, M.P. *J Org. Chem.* **2009**, *74*, 730-738.

La caracterización del compuesto **87** se realizó por medio de RMN-¹H, en cuyo espectro de RMN-¹H (Figura 17) se observan dos señales dobles en 6.25ppm y 7.32ppm que integran para un protón cada una, ambas con una $J= 16.1$ Hz.

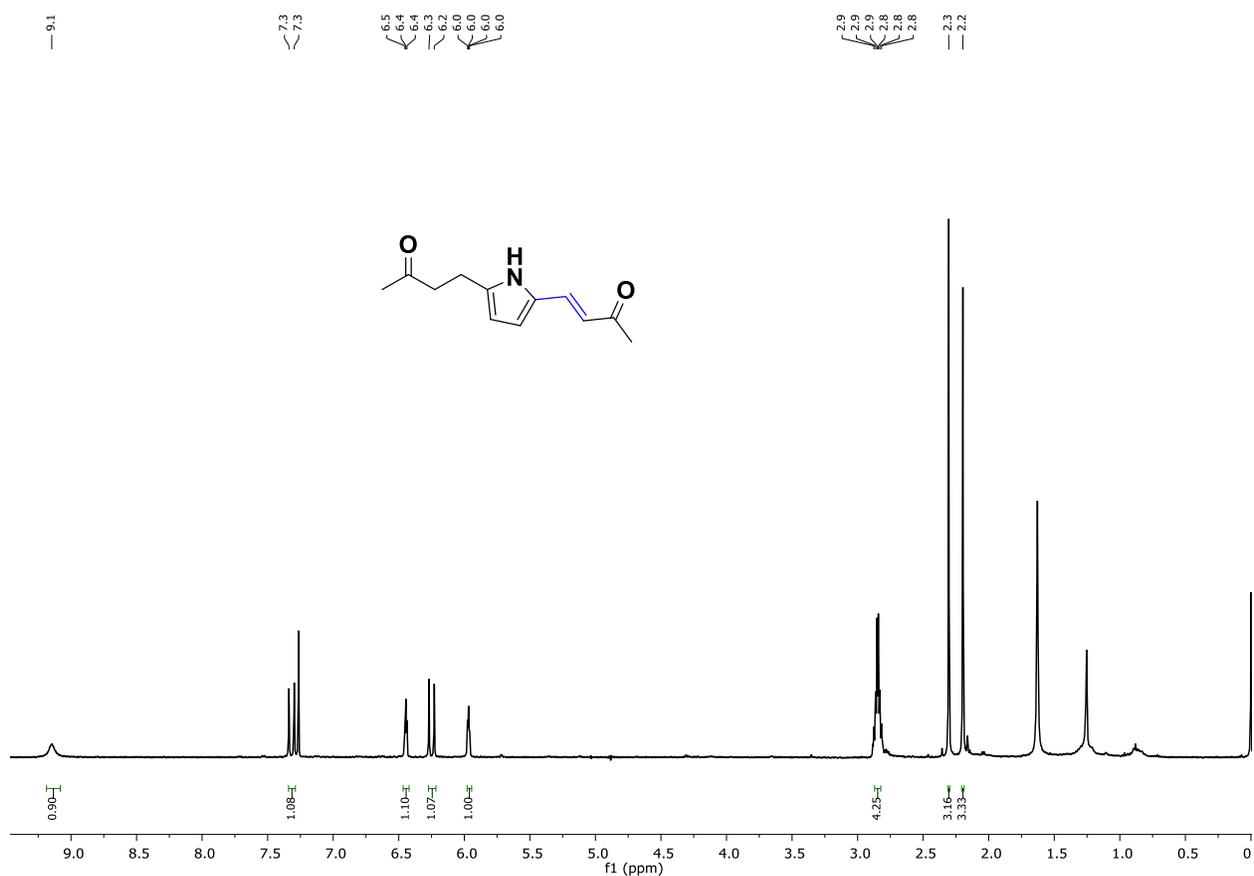


Figura 17. Espectro de RMN-¹H del compuesto **87** en CDCN (400 MHz).

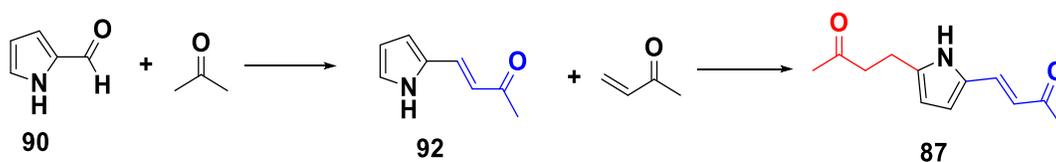
La naturaleza reactiva del pirrol y sus derivados hace que este heterociclo lleve procesos de descomposición o polimerización bajo condiciones oxidativas y ácidas. A pesar de que la oxidación de derivados del pirrol es viable usando varios agentes como peróxidos, oxígeno molecular, y oxidantes orgánicos, las condiciones de reacción son muy variadas y los rendimientos a menudo son bajos.⁵⁰ Los resultados obtenidos al

⁵⁰ Howard, J.K.; Rihak, K.J.; Bissember, A.C.; Smith, J.A. *Chem. An Asian J.* **2016**, 11, 155-167.

someter el compuesto **86** bajo condiciones oxidativas reflejan la naturaleza altamente reactiva de compuestos derivados de pirrol, explicando los bajos rendimientos obtenidos.

VI.1.2.-Condensación aldólica para la obtención del compuesto 100

La condensación aldólica es una de las reacciones más importantes entre aldehídos y cetonas para formar enlaces C-C. Los compuestos carbonílicos con hidrógenos en la posición alfa pueden formar enolatos que posteriormente se adicionan al grupo aldehído. A pesar de que la condensación aldólica es complicada debido a reacciones cruzadas, más aún cuando la cetona no es simétrica y varias reacciones pueden ocurrir paralelamente, provee una alternativa para generar carbonilos α , β -insaturados.⁵¹ En cambio, cuando la reacción se lleva a cabo entre un aldehído sin hidrógenos en la posición alfa y la cetona es simétrica los productos de reacción se reducen considerablemente. Así, la condensación entre el pirrol-2-carboxaldehído (**90**) y acetona, y posteriormente la adición de tipo Michael a la butenona daría el compuesto **87** (Esquema 18).

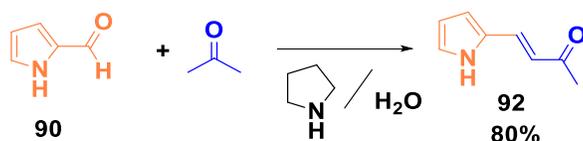


Esquema 18. Propuesta de síntesis para obtener el compuesto 87.

La condensación entre el aldehído **90** y acetona, para obtener el compuesto **92** se llevó a cabo con un rendimiento de 80%, obteniendo un sólido amarillo. Las

⁵¹ Li, J.J. *Synlett*. **2009**, 2016, 227-228.

condiciones empleadas fueron utilizando pirrolidina como catalizador en agua (Esquema 19).⁵²



Esquema 19. Condensación aldólica entre pirrol-2-carboxaldehído y acetona.

En el espectro de RMN-¹H (Figura 18) en 6.45 ppm y 7.44 ppm se observan dos señales dobles indicativas de alqueno, que integran para un protón, y presentan una $J=$ 16.2 Hz. La magnitud de la constante de acoplamiento hace pensar que el compuesto obtenido es el isómero (*E*), siendo este el único producto obtenido.

⁵² Stark, D.G.; Williamson, P. Gayner, E.R.; Musolino S.F.; Kerr, R.W.; Taylor, J.E.; Slawin, A.M.Z.; O'Riordan, T.J.C.; Macgregor, S.A.; Smith, A.D. *Org Biomol Chem.* **2016**, 14, 8957-8965.

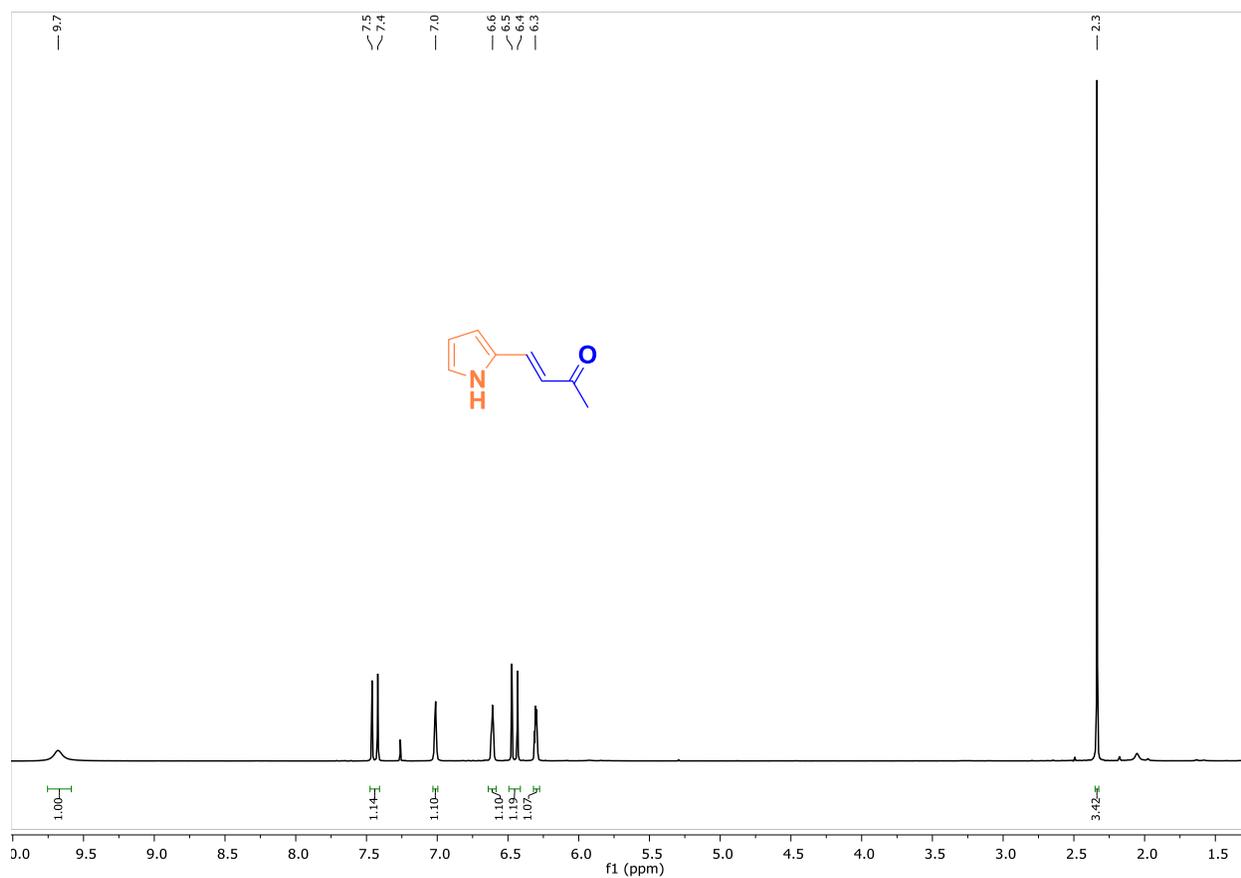
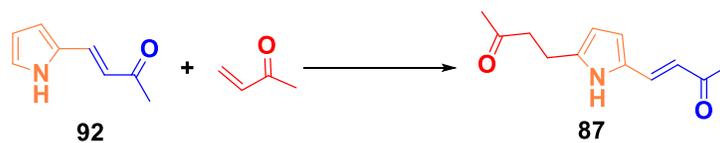


Figura 18. Espectro de RMN-¹H del compuesto **92** en CDCN (400 MHz).

El siguiente paso consistió en la adición tipo Michael del pirrol en C-5 del compuesto **92** a la 3-buten-2-ona (Esquema 20).



Esquema 20. Esquema de reacción entre la enona **92** y la 3-buten-2-ona.

Primeramente, se comenzó probando condiciones exploradas para adiciones tipo Michael, previamente realizadas en el grupo de trabajo para la adición de pirrol a butenona (Tabla 2, experimento 1-2).⁴⁴ Utilizando un ácido prótico fuerte como el ácido metanosulfónico (CH₃SO₃H) en etanol (EtOH) se obtuvo el compuesto de adición **87** con un rendimiento de 11.5%. Puesto que los rendimientos se encontraban lejos de ser aceptables para el tipo de reacción, se pensó en busca otro método utilizando metales como catalizadores. Los compuestos carbonílicos incrementan su reactividad frente a metales por la interacción ácido-base de Lewis (Figura 19). En el caso de la adición de Michael, el centro metálico se coordina con los electrones del oxígeno carbonílico desplazando la densidad electrónica hacia el oxígeno y activando la posición β de la enona hacia la adición nucleofílica.⁵³ El Bi(NO₃)₃ ha demostrado ser buen catalizador en este tipo de reacciones, sin embargo, en este caso se obtuvieron productos de descomposición (Tabla 2, experimento 2).

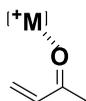


Figura 19. Activación de un carbonilo por un ion metálico.

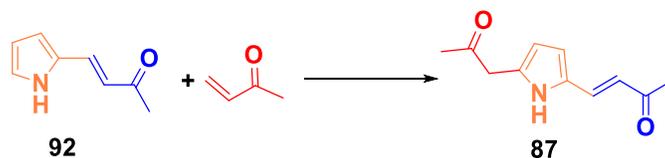
El uso de ácidos sulfónicos, han demostrado ser útiles en adiciones tipo Michael.⁵⁴ Al utilizar *p*-TSA como catalizador se aumentó el rendimiento a 22% (Tabla 2, experimento 3). Asimismo, el uso de yodo molecular (I₂) en adiciones se ha hecho evidente como catalizador alternativo. El modo de activación propuesto es mediante la interacción no covalente halógeno-oxígeno.⁵⁵ Utilizando I₂, se obtuvo un 23% de rendimiento del compuesto **87** (Tabla 2, experimento 4).

⁵³ Wabnitz, T.C.; Yu, J.Q.; Spencer, J.B. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484-493.

⁵⁴ Wabnitz, T.C.; Spencer, J.B.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141-2144.

⁵⁵ Von Der Heiden, D.; Bozkus, S.; Klusmann, M.; Breugst, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4037-4043.

Tabla 2. Adición de la 3-buten-2-ona al compuesto **92**.



Experimento	Catalizador	Disolvente	Rendimiento 87
1	CH ₃ SO ₃ H	EtOH	11.5%
2	Bi(NO ₃) ₃	CH ₂ Cl ₂	Desc.*
3	p-TSA	CH ₃ CN	22%
4	I ₂	CH ₃ CN	23%

Desc.* = Productos de descomposición observados en TLC.

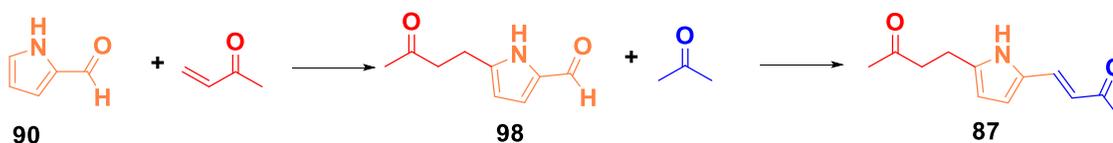
La polimerización del pirrol y pirroles sustituidos es catalizada por ácidos, lo que resulta en polipirroles. La alta reactividad de compuestos derivados de este núcleo necesita, entonces, el balance adecuado entre explotar su nucleofilicidad para llevar a cabo las reacciones de sustitución deseadas y controlar al mismo tiempo su alta reactividad para evitar una sobre-sustitución o transformaciones no deseadas.⁵⁶ Los experimentos realizados, al utilizar ácidos de Brønsted-Lowry como el metansulfónico y el ácido *p*-toluensulfónico, confirieron condiciones lo suficientemente ácidas para que el pirrol diera lugar a reacciones diferentes a la adición esperada. También, aunque el Bi(NO₃)₃ se considera un ácido de Lewis, se ha propuesto que este libera ácido nítrico (HNO₃) que además es un agente oxidante.⁵⁷ Las condiciones fuertemente ácidas en los experimentos pudieron ser un factor en los bajos rendimientos de adición de la vinil-cetona a la enona **92**. Tampoco se debe descartar la reactividad que le confiere el sustituyente en la posición 2, así como la reactividad misma del pirrol al no estar sustituido en el nitrógeno.

⁵⁶ Jolicoeur, B.; Chapman, E.E.; Thompson, A.; Lubell, W.D. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 11531-11563.

⁵⁷ Chacón-García, L.; Contreras-Celedón, C.; Tapia-Juárez, M. *Catalysts*. **2013**, 3, 588-598.

VI.1.3.-Adición de vinil cetona al pirrol-2-carboxaldehído

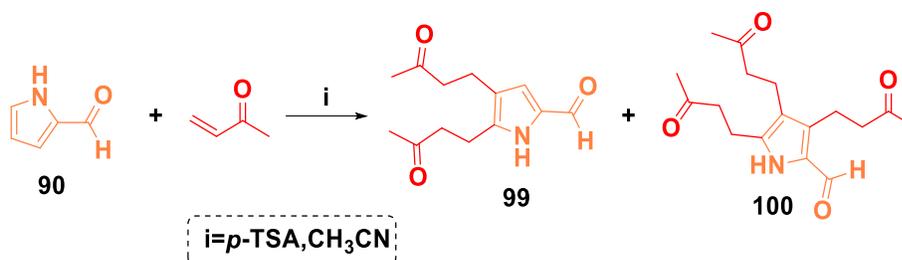
En un intento por mejorar los rendimientos obtenidos hasta el momento, se planteó una estrategia alterna. Partiendo del pirrol-2-carboxaldehído (90) y a través de una adición con la 3-buten-2-ona, se podría en principio, llegar al intermedio **98**. En un último paso, se plantea la condensación aldólica entre **98** y acetona (Esquema 21) con la observación de que la condensación aldólica podría dar lugar a reacciones cruzadas por la presencia de la cetona presente.



Esquema 21. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto **87**.

Primeramente, la reacción se probó adicionando 1.2 equiv. molares de butenona. Después de 24hrs y monitoreada por TLC se observó que la reacción daba lugar a muy poco producto y se apreciaba abundante materia prima. El aumento de los equivalentes de 3-buten-2-ona resultó en la obtención de dos productos de sustitución correspondientes a los aldehídos disustituidos **99**, y trisustituidos **100**. En todos los experimentos, el producto mayoritario fue el compuesto **99** mientras que el compuesto 100 se obtuvo en rendimientos menores del 10% (Tabla 3).

Tabla 3. Adición de la butenona al aldehído de pirrol.



Experimento	Butenona (equiv.)	Rendimiento 99	Rendimiento 100
1	2.4	20%	Trazas
2	6	30%	Trazas
3	6	45%	8.7%

En el espectro de RMN-¹H para el compuesto **99** (Figura 20) se identifican dos señales simples en 2.16ppm y en 2.17ppm que integran para tres protones cada una y que corresponden a metilos de cetona. También, en 9.29ppm se observa una señal singulete (s) que integra para un protón la cual pertenece al grupo aldehído.

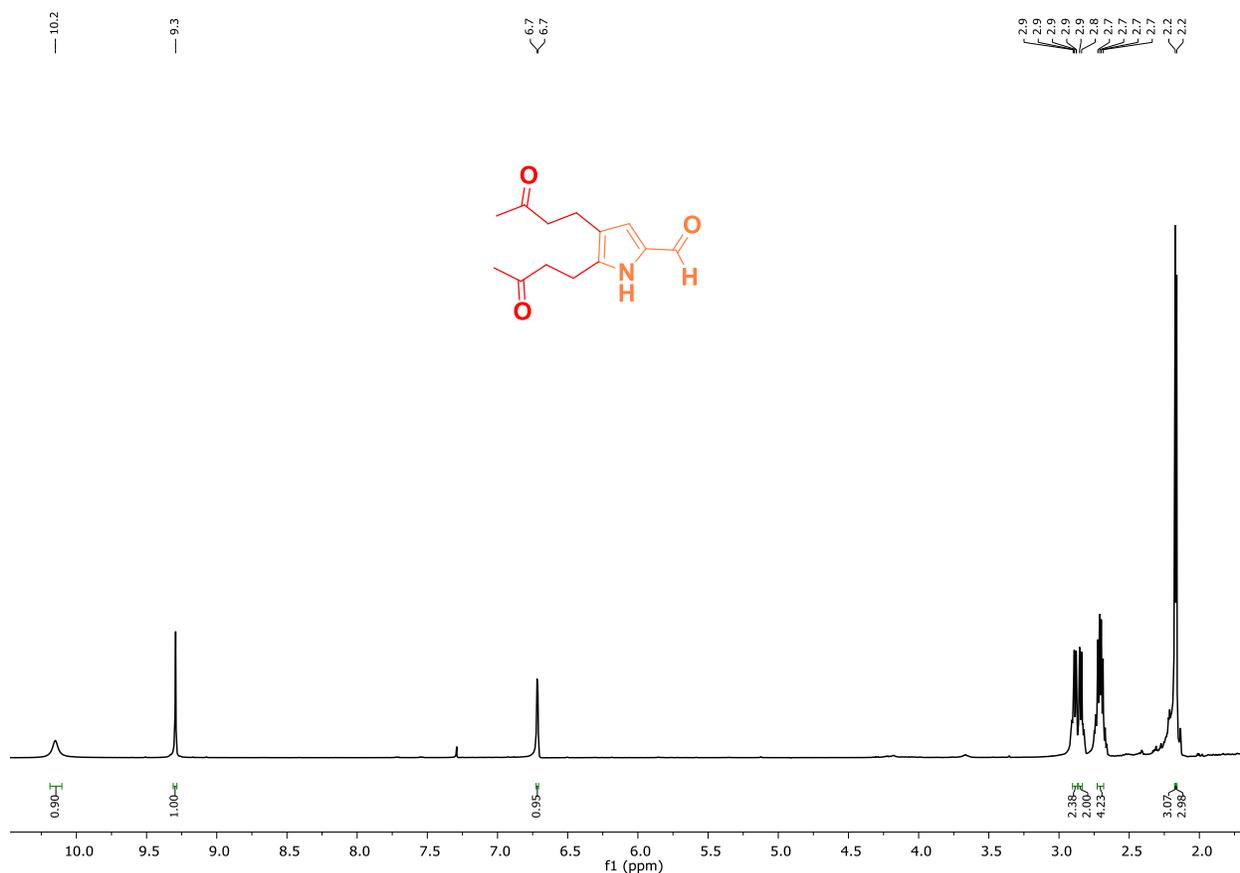


Figura 20. Espectro de RMN-¹H del compuesto **99** en CDCl₃ (400 MHz).

En el espectro de RMN-¹H para el compuesto **100** (Figura 21) en 2.11ppm se observa una señal singlete que integra para tres protones y en 2.18 una señal singlete que integra para seis protones. Estas señales corresponden a los metilos de cetona del compuesto **100**. En 9.85ppm se observa una señal singlete es característica de protones de aldehídos.

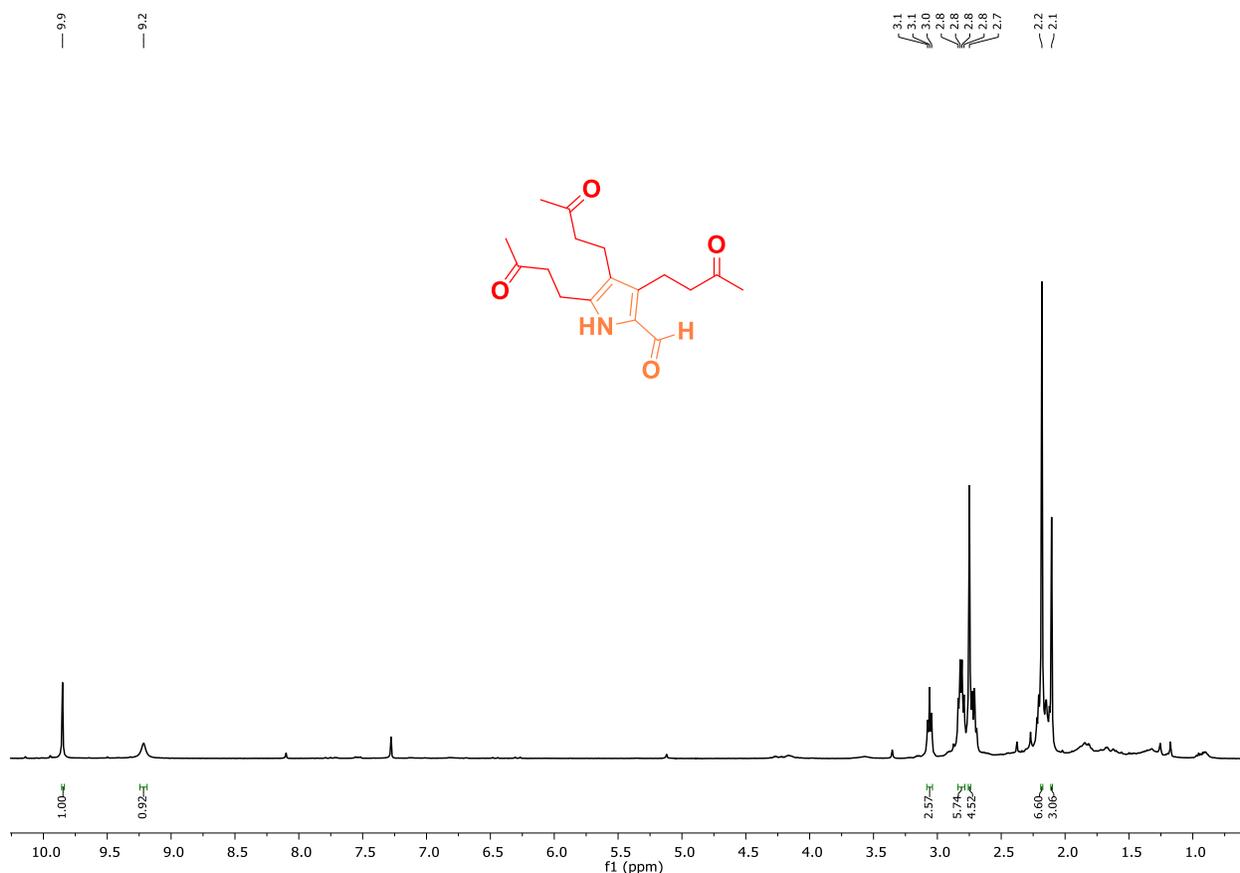
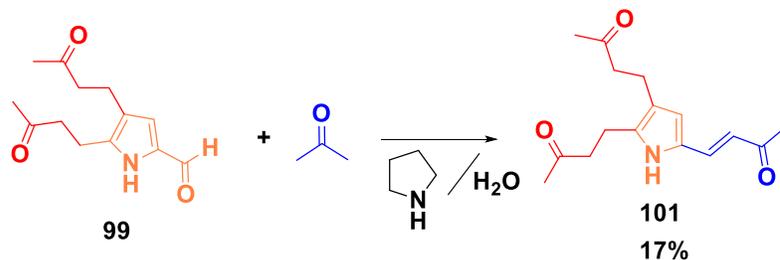


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **100** en CDCN (400 MHz).

Pese a no haberse obtenido el producto de monoación, se consideró interesante el producto **99** y los ciclohepta[b]pirroles que pudieran surgir. Así se prosiguió con la siguiente etapa de reacción de condensación con acetona. Se optó por utilizar únicamente el compuesto **99** debido a que fue el producto mayoritario en la reacción previa (Esquema 22).



Esquema 22. Condensación entre el compuesto 99 y acetona.

La condensación aldólica se llevó a cabo según reportes del uso de aldehídos heteroaromáticos y aromáticos en reacciones de condensación con cetonas en presencia de agua y cantidades catalíticas de pirrolidina.⁵⁸ Bajo estas condiciones, se obtuvo el producto de condensación **101** en 17% de rendimiento.

En el espectro de RMN-¹H (figura 22) se observan, además de las señales de metilos, metilenos y la del pirrol, dos señales dobles en 6.24ppm y en 7.26ppm que integran para 1 protón cada una y que corresponden a los protones del sistema α,β -insaturado del compuesto.

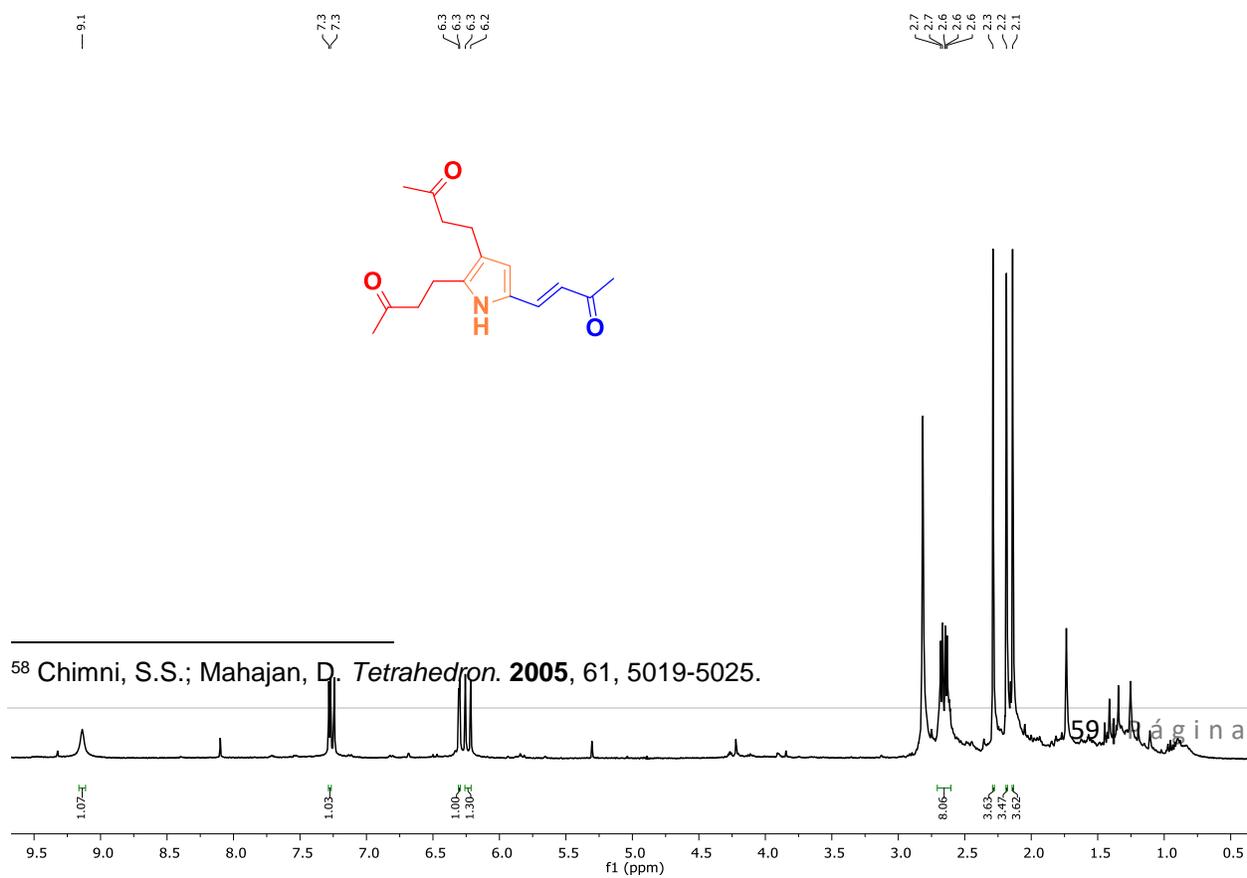
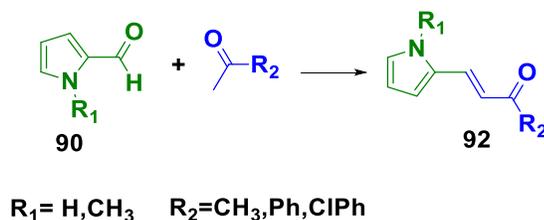


Figura 22. Espectro de RMN-¹H del compuesto **101** en CDCN (400 MHz).

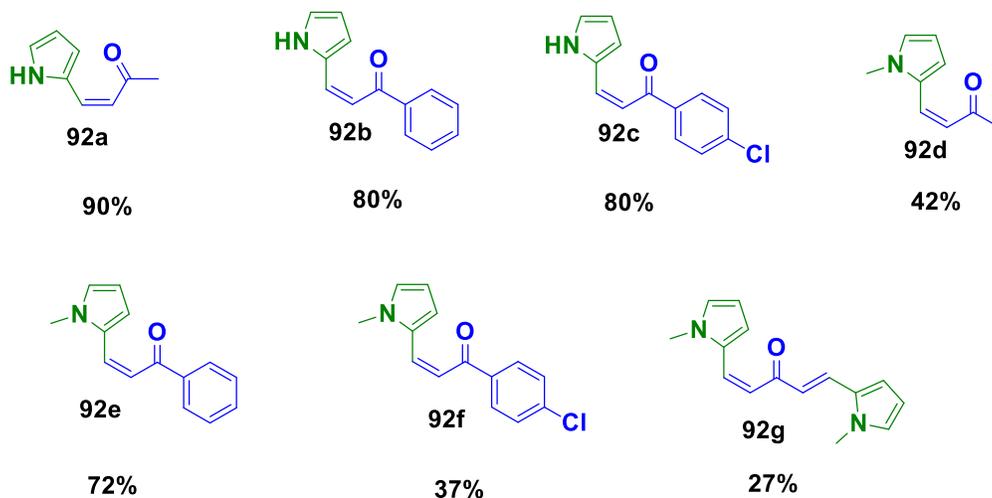
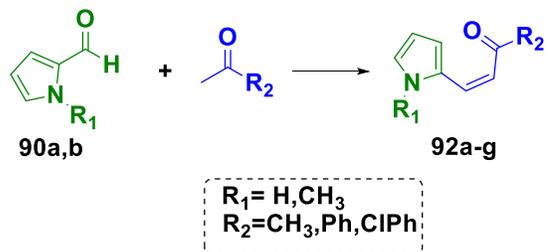
VI.1.4.-Síntesis de derivados α , β -insaturados

Una vez conociendo que la mejor opción para obtener el intermedio sintético 4-(2-pirrolil)-3-buten-2-ona es mediante una reacción de condensación aldólica, se llevó a cabo la condensación entre 2 aldehídos: pirrol-2-carboxaldehído (90-a), y *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído (90-b) y diversas cetonas que nos permitan en su momento garantizar un número adecuado de compuestos objetivos de este trabajo (Esquema 23).



Esquema 23. . Esquema de síntesis para la obtención de enonas.

Los compuestos α , β -insaturados **92b-g** (Esquema 24) fueron sintetizados bajo las mismas condiciones que el compuesto **92a** siguiendo a su vez, la metodología reportada en la literatura para condensaciones aldólicas catalizadas en medio básico.^{40,52} Los compuestos seleccionados para sintetizar, considerando la disponibilidad de reactivos presentan los grupos: metilo, fenilo, y clorofenilo como sustituyentes en la parte cetónica. También, los derivados **92d-g** presentan el grupo metilo en el nitrógeno del pirrol. La obtención de **92g**, resulta de una segunda condensación de la acetona en **92d** y *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído (Esquema 24). Todos los compuestos sintetizados en este primer paso son útiles como intermedios para la síntesis total de derivados ciclohepta[*b*]pirroles.



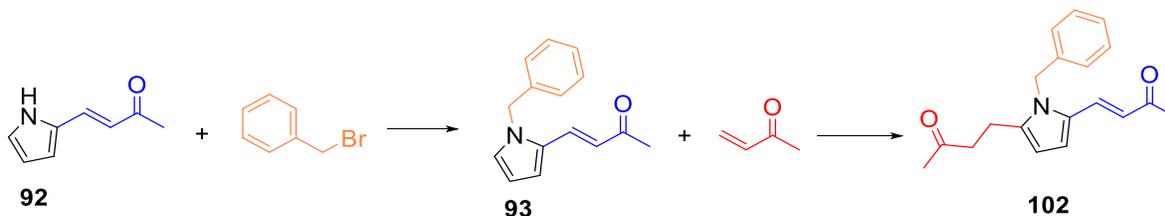
Esquema 24. Enonas sintetizadas a partir del pirrol-2-carboxaldehído y sus correspondientes cetonas.

VI.1.5.-Síntesis de derivados *N*-bencilados

El problema experimentado con el pirrol puede asociarse a la alta reactividad que presenta este heterociclo (el pirrol es más reactivo que el benceno dado el par de electrones no enlazantes del nitrógeno) y más aún en presencia de ácidos. Por otra parte, una disminución en la reactividad por la presencia de grupos electroattractores es un factor importante para obtener bajos rendimientos. Una alternativa para controlar la reactividad del pirrol con el uso de grupos protectores en la posición 1 que modulen, por una parte la influencia del par de electrones del nitrógeno y por otro que regulen los

efectos inductivos en el heterociclo.⁵⁹ Este es el motivo por el que las reacciones de pirroles suelen llevarse a cabo en el heterociclo *N*-protegido.

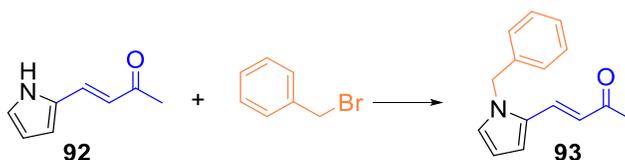
Tomando en cuenta lo anterior, se decidió trabajar con el pirrol *N*-bencilado para la síntesis del compuesto **102** (Esquema 25).



Esquema 25. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto **102**.

Como primer paso se llevó a cabo la *N*-bencilación del compuesto **92** utilizando bromuro de bencilo como haluro de alquilo e hidróxido de potasio (KOH) como base. El rendimiento obtenido fue de 37%.⁶⁰ Un segundo experimento aumentó el rendimiento a 95% al utilizar *tert*-butóxido de potasio (*t*-BuOK) en CH₃CN (Tabla 5).⁴¹

Tabla 4. Bencilación del compuesto **92**.



Experimento	Condiciones	Rendimiento 93
1	KOH/DMSO, 24hrs	37%
2	<i>t</i> -BuOK/CH ₃ CN, 1hr	95%

⁵⁹Jolicoeur, B.; Chapman, E.E.; Thompson, A.; Lubell, W.D. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 11531-11563.

⁶⁰Liu, S.; Tzschucke, C.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3509-3513.

El espectro de RMN-¹H (Figura 23) en 5.21 ppm se observa una señal singlete que integra para dos protones y que corresponde a la señal del metileno del grupo bencilo. También, en 7.3ppm se observa la señal múltiple (m) correspondiente a los hidrógenos aromáticos que integran para 5 protones y la desaparición de la señal en 9.67 ppm que correspondía a la señal ancha (sa) del NH del pirrol.

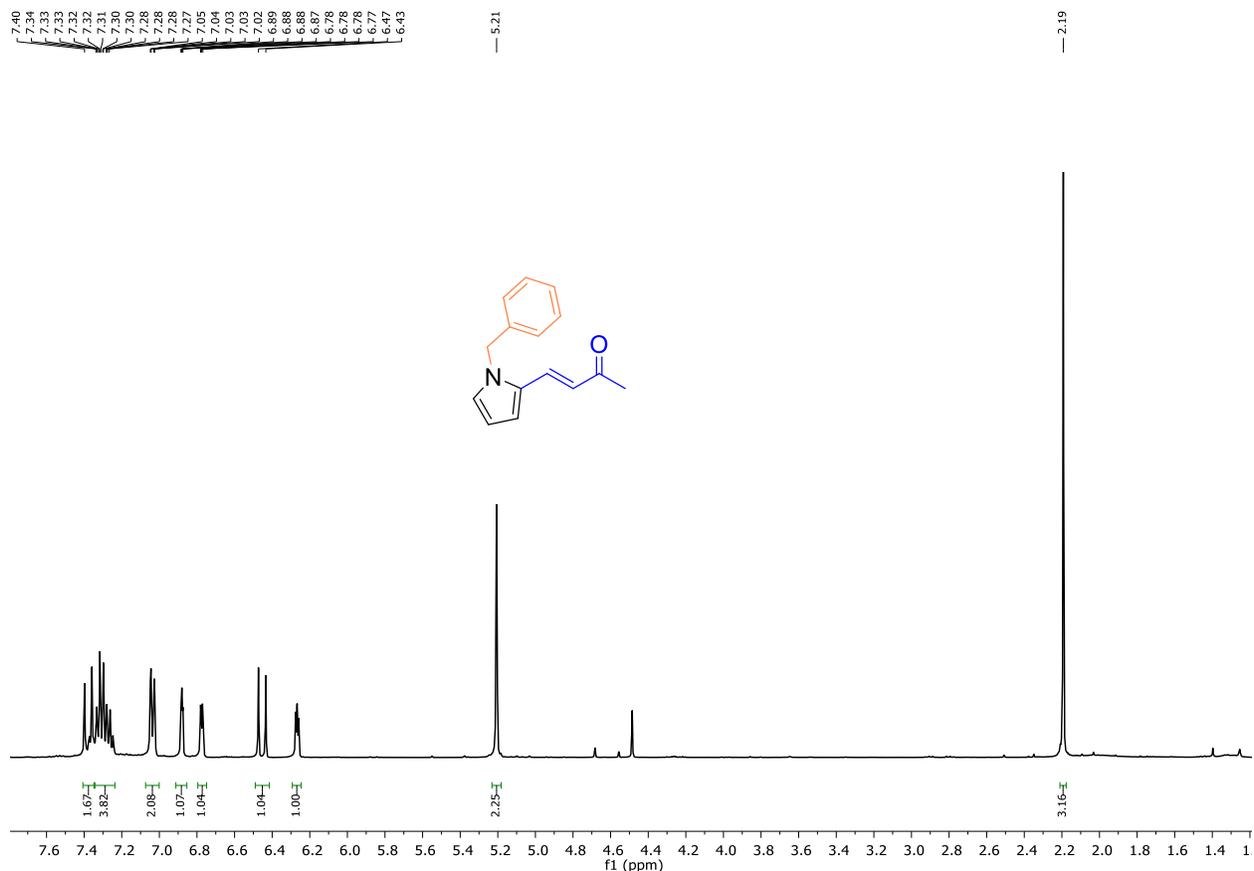
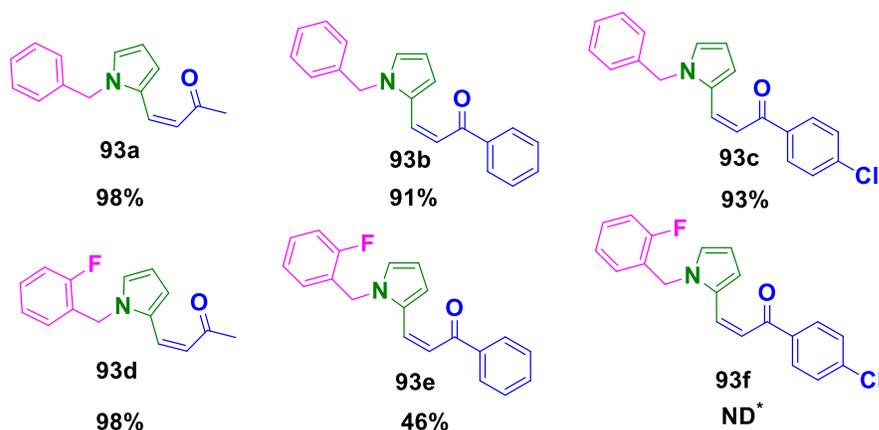
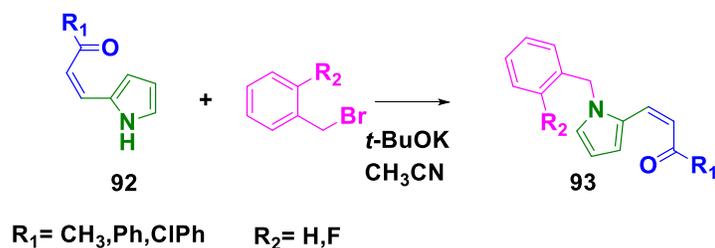


Figura 23. Espectro de RMN-¹H del compuesto **93** en CDCN (400 MHz).

Por su parte, los derivados *N*-bencilados **93a-e** se obtuvieron mediante reacción del correspondiente bromuro de benzoilo de las enonas obtenidas y que presentaban hidrógeno en el nitrógeno del heterociclo. Para este objetivo, se utilizaron dos haluros de alquilo para la *N*-protección de los compuestos, obteniéndose los compuestos **93a-e**. Las condiciones empleadas fueron las reportadas en la literatura para la alquilación de aminas utilizando como base *tert*-butóxido de potasio.³² El empleo de bromuro de

bencilo para la alquilación resultó conveniente dado que se obtuvieron rendimientos arriba del 90%. Por su parte, el uso de bromuro de 2-fluorobencilo en la misma reacción llevó a los compuestos *N*-protegidos **93d-e**. Únicamente, la síntesis del compuesto **93f** no fue viable observándose una serie de productos identificados únicamente por TLC (Esquema 26).



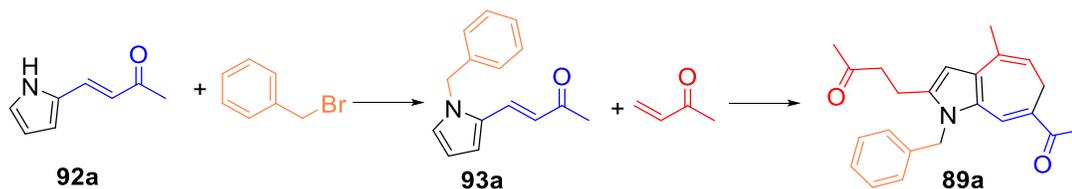
Esquema 26. . *N*-bencilación de pirrolil enonas,(ND*= No determinado).

VI.2.-Parte 2. Síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles

VI.2.1.-Síntesis del ciclohepta[*b*]pirrol 103

El paso clave de la estrategia sintética aquí desarrollada corresponde a la adición de la butenona al intermedio bencilado **93a**, que mediante una reacción en cascada da lugar al ciclohepta[*b*]pirrol **89a** con un rendimiento muy pobre de 7%

(Esquema 27). Así mismo, no se obtiene exclusivamente el producto de mono adición y su posterior ciclización, sino además el producto oxoalquilado en la posición 5 del heterociclo; aun cuidando los equivalentes molares de butenona.



Esquema 27. Esquema de reacción para la obtención del ciclohepta[*b*]pirrol **89a**.

En el espectro de RMN-¹H (Figura 24), en 2.68 ppm se observa una señal doble con una *J* de acoplamiento de 7.5 Hz, que corresponden a los protones del metileno del benzocicloheptatrieno y que se encuentran acoplados con el protón vinílico cuya señal se encuentra sobrepuesta con la señal de los protones metilénicos del bencilo en 5.26 ppm. Cabe mencionar que el mismo sistema de acoplamiento se observó en ciclohepta[*b*]pirroles análogos pero con los dos protones vecinos.¹³ Otras señales indicativas son el singulete del pirrol que indica que el sistema heterocíclico se encuentra sustituido en el resto de sus posiciones y la señal singulete en 7.25 ppm que integra para un protón, correspondiente al protón vinílico restante. La estructura fue corroborada con el resto de la espectroscopía y se confirmó con la masa molecular obtenida por espectrometría de masas de alta resolución, siendo el ion molecular encontrado de 348.1959 y el esperado de 348.1964.

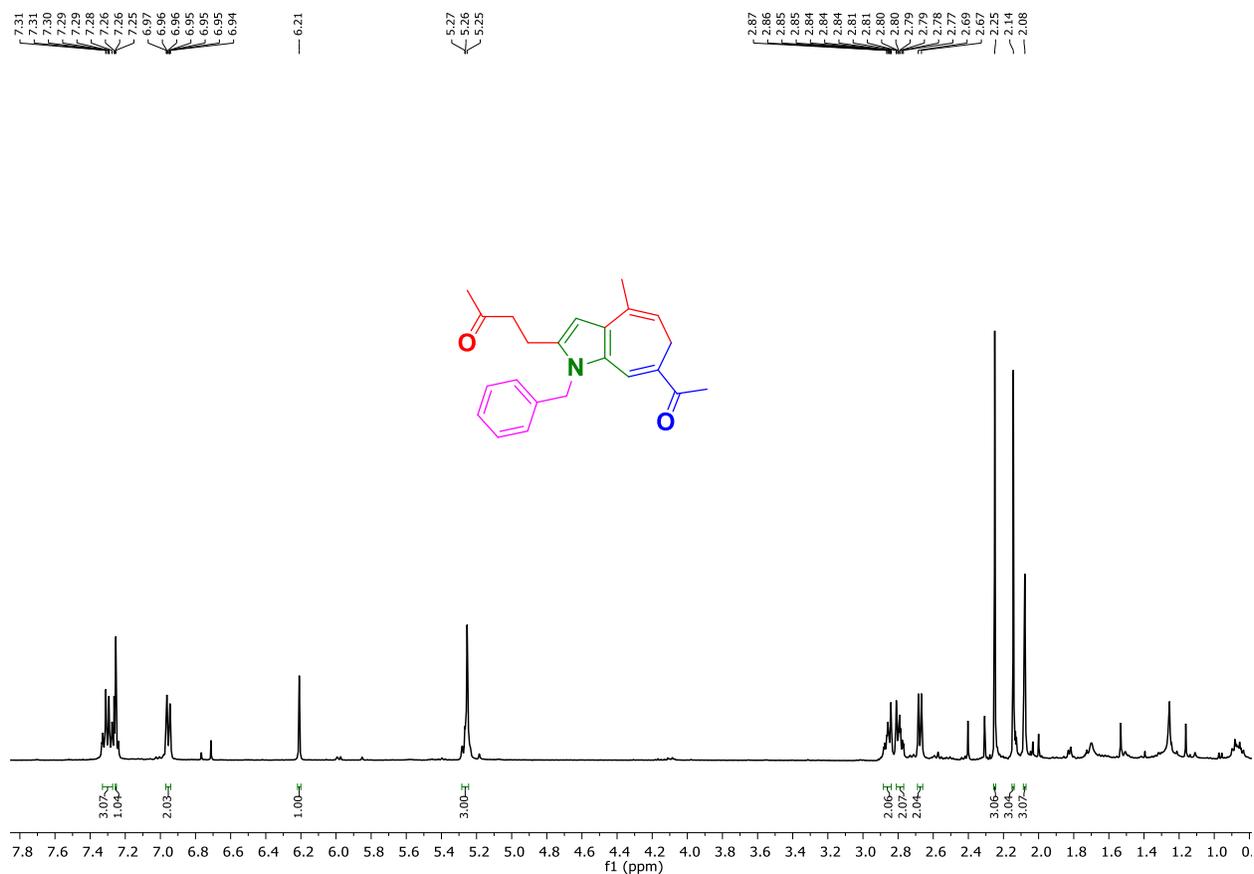


Figura 24. Espectro de RMN-¹H del compuesto **89a** en CDCl₃ (400 MHz).

Si se consideran los posibles centros reactivos del pirrol en la materia prima, se puede apreciar que hay al menos tres centros que pueden tener comportamiento como nucleófilo y estos son las posiciones 3,4 y 5 del heterociclo, por lo que se visualiza la posibilidad de obtener además del ciclohepta[*b*]pirrol, los correspondientes derivados mono- y di- alquilados (Figura 25).

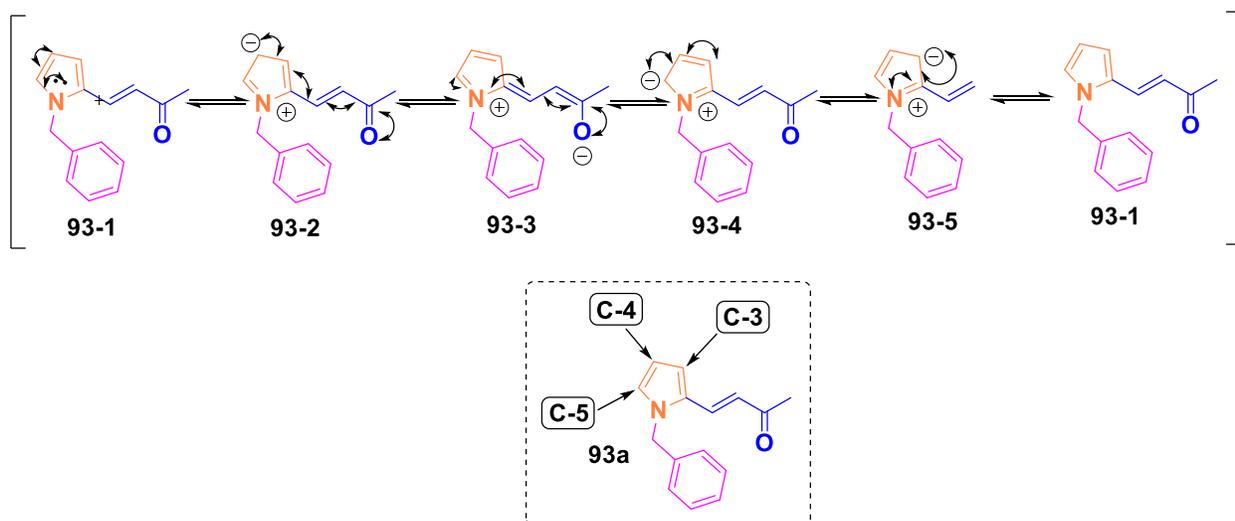
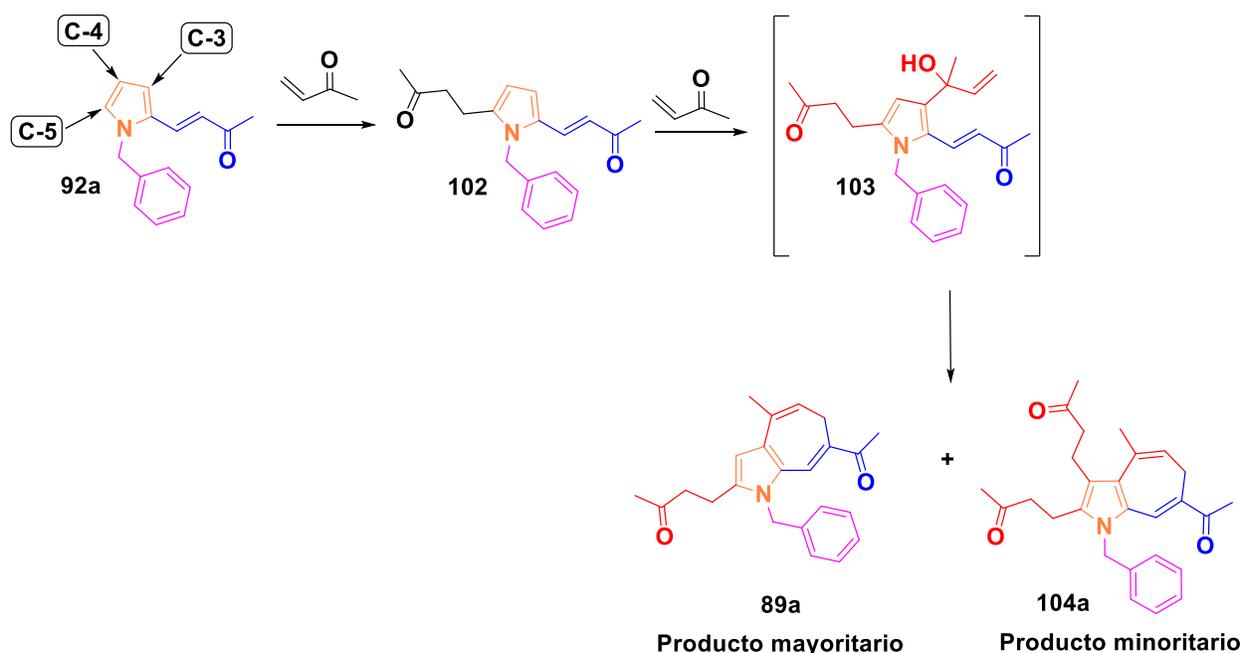


Figura 25. Posibles centros reactivos del compuesto 93a.

Más aun, de estos sitios de reacción es sabido que las posiciones vecinas al nitrógeno, es decir C-2 y C-5 son más reactivos que C-3 y C-4 por lo que no resulta sorprendente que se obtenga el ciclohepta[*b*]pirrol alquilado en la posición 5. De hecho, se puede especular que primeramente se lleva a cabo la adición de la butenona a la posición 5 y posteriormente la adición a la posición 3, siendo este el intermediario que da lugar al ciclohepta[*b*]pirrol. Así mismo, la obtención de un ciclohepta[*b*]pirrol dialquilado no resulta sorprendente, aunque este sería seguramente el producto minoritario. Por lo anterior, se entiende que no se obtendrá, al menos en buen rendimiento, el ciclohepta[*b*]pirrol no sustituido en C-4 ni C-5 (Esquema 28). En la práctica, ciertamente se obtuvieron los dos productos de alquilación. Por su parte, la optimización del procedimiento, tanto para superar el rendimiento como para obtener el compuesto monoalquilado se describe en el siguiente apartado.



Esquema 28. Síntesis de los ciclohepta[*b*]pirroles mono- y dialquilado.

VI.2.2.-Optimización de condiciones para la obtención del ciclohepta[*b*]pirrol.

El rendimiento inicial obtenido del compuesto **89a** resultó considerablemente bajo y con el propósito de mejorarlo se procedió la búsqueda de condiciones óptimas. Debido a que estas adiciones nucleofílicas están sujetas a la acidez del medio, por el papel catalítico que este juega haciendo más reactivo el alqueno activado por el carbonilo, se pensó en hacer cambios el ácido prótico empleado. Inicialmente se utilizó el ácido *p*-toluensulfónico en acetonitrilo, ($pK_a = -2.8$) obteniéndose un rendimiento del 7% y productos de descomposición después de 3 días de reacción. (Tabla 5, experimento 1) El cambio de disolvente a diclorometano (CH_2Cl_2) no mejoraron los rendimientos de forma considerable (Tabla 5, experimento 2), pero el cambio por otro ácido orgánico, como es el ácido trifluoroacético ($pK_a = 0.23$) se aumenta el rendimiento a 19%, aunque se observó la formación de varios subproductos identificados

únicamente en cromatografía en capa fina (TLC) (Tabla 5, experimento 3). Como tercera opción, se utilizó el ácido metansulfónico ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{pK}_a = -2.0$) del cual ya se conocía por experiencia en nuestro grupo de trabajo que es muy “amigable” en reacciones de pirrol, al menos para adicionarse a cetonas y formar calixpirroles. Efectivamente, se obtuvieron rendimientos del 32% y la aparición del producto dialquilado **104a**, consecuencia de la adición de una segunda molécula de la enona, lo cual refleja que este ácido favorece más la reacción de adición de pirroles.

Bajo las mismas condiciones, pero a temperaturas de -10°C se observó un aumento en el rendimiento de **104a** hasta un 17% y un decremento del producto inicial **89a**. El aumento de temperatura a 40°C no mejoró los rendimientos obtenidos, pero sí el tiempo de reacción de 1 hr a tan solo 10 min (Tabla 5, experimentos 4-6). Estos resultados sugieren que el producto **104a** al ser favorecido a bajas temperaturas es el producto cinético. Por el contrario, el aumento de la temperatura favoreció la formación del compuesto inicial **89a**, lo que indica ser el compuesto termodinámicamente favorecido. En el caso de emplear disolventes más polares como dimetilformamida (DMF) no fue favorable ya que se obtuvieron productos de descomposición. Al hacer cambio de disolvente por dimetilsulfóxido (DMSO) se obtuvo la molécula **89a** en 10% de rendimiento (Tabla 5, experimento 8).

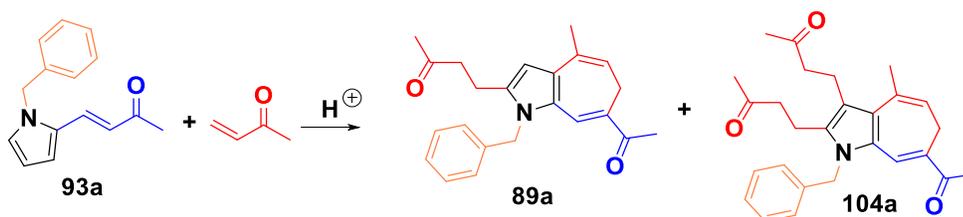
Por otra parte, con el empleo de un disolvente no polar (tolueno) se obtuvieron productos de descomposición (Tabla 5, experimento 9). De igual forma, el uso de ácidos de Lewis como óxido de silicio (SiO_2) y cloruro de paladio (PdCl_2) al igual que ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico y sulfúrico no fueron viables en la síntesis de los compuestos **89a** y **104a** (Tabla 5, experimentos 10-14). Cabe mencionar que, aunque el cloruro de paladio no es un reactivo común para este tipo de adiciones, se decidió probar pues este favorece adición de nucleófilos a alquenos como es el caso de formación de cetonas a partir de alquenos mediante la adición de agua.⁶¹

Estos resultados sugieren que el mecanismo de reacción sigue una transferencia de protón debido a que se obtuvieron los ciclohepta[*b*]pirroles únicamente

⁶¹ Smith, B.M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*. Edición sexta. Editorial John Wiley and Sons, Inc. 2007, USA.

cuando se emplearon ácidos de Brønsted-Lowry y, por el contrario, cuando se probaron ácidos de Lewis la reacción no procedió a producto.

Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción.



Experimento	Catalizador	Disolvente	Temperatura/ Hrs	Rendimiento 89a	Rendimiento 104a
1	p-TSA	CH ₃ CN	25°C/72hrs	7%	-
2	p-TSA	CH ₂ Cl ₂	25°C/72hrs	9%	-
3	CF ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂	25°C/24hrs	19%	Trazas
4	CH ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	25°C/1hr	32	Trazas
5	CH ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	-10°C/2.5 hrs	19	17%
6	CH ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	40°C/10 min	32	Trazas
7	CH ₃ SO ₃ H	DMF	25°C/120 hrs	Desc.*	Desc.*
8	CH ₃ SO ₃ H	DMSO	25°C/24hrs	10%	-
9	CH ₃ SO ₃ H	Tolueno	25°C/1hr	Desc.*	Desc.*
10	SiO ₂	CH ₂ Cl ₂	25°C/48hrs	No reacción	No reacción
11	HCl	CH ₂ Cl ₂	25°C/24hrs	No reacción	No reacción
12	HSO ₄	CH ₂ Cl ₂	25°C/1hr	No reacción	No reacción
13	PdCl ₂	DMF	25°C/1hr	No reacción	No reacción
14	PdCl ₂	THF	25°C/2hrs	No reacción	No reacción

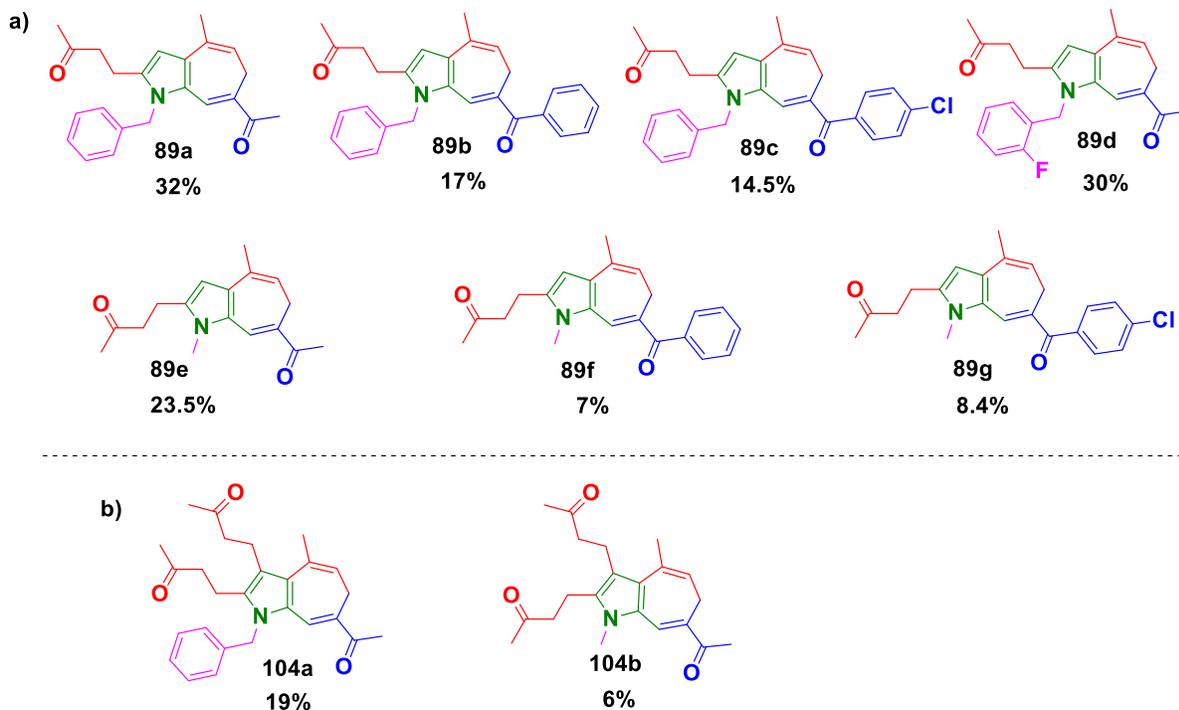
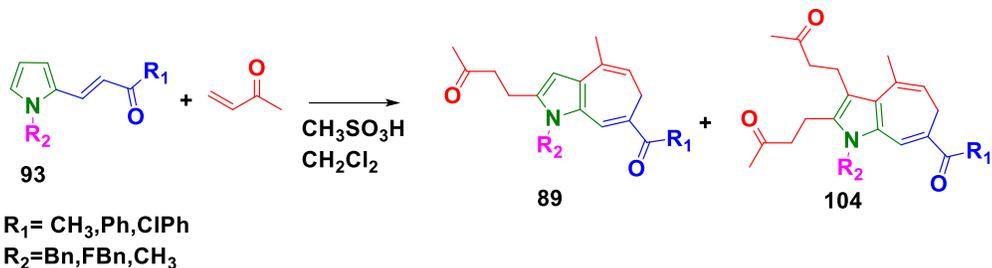
Desc.* = Productos de descomposición identificados en TLC.

VI.2.3.-Síntesis de derivados ciclohepta[*b*]pirrol

Al no haber logrado mejorar el rendimiento del ciclohepta[*b*]pirrol **89a**, se procedió a realizar la síntesis de los derivados de ciclohepta[*b*]pirrol planteados mediante las mejores condiciones encontradas.

En general el rendimiento de la reacción es de bajo a moderado. Se aprecia que, dentro de los aspectos estructurales que intervienen, la presencia de fenilo en la posición vecina al carbonilo afecta a la reacción negativamente dando lugar al producto en prácticamente la mitad de rendimiento (**89b**, **89c**, **89f** y **89g**; rendimiento de 17, 14,10 y 8% respectivamente) con respecto a los productos derivados de las metilcetonas (**89a**, **89d** y **89e**; rendimiento de 32, 30 y 24% respectivamente). La influencia del fenilo también se ve reflejada en la ausencia de los productos dialquilados comparado con las metil cetonas en donde se obtienen los compuestos **104a** (19%) y **104b** (6%). La diferencia entre tener fenilo y metilo en la posición adyacente al carbonilo puede afectar en tres sentidos: estérico, inductivo o de conjugación. El primero se puede considerar menos importante pues, aunque el fenilo es más voluminoso que el metilo, ambos son grupos que se encuentran relativamente alejados del centro reactivo, es decir del carbono alfa al carbonilo. Adicionalmente, el efecto inductivo y de conjugación cobra importancia pues se aprecia que justo para los derivados de 4'-clorofenilo son los compuestos obtenidos con rendimientos más bajos.

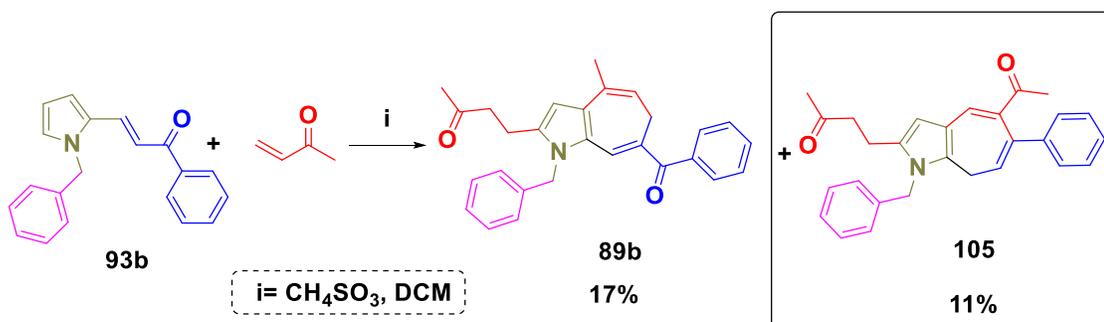
Por otra parte, el cambio de sustituyente bencilo por 2'-Fluorobencilo no afecta significativamente el rendimiento como se aprecia en los compuestos **89a** y **89d** en el que ambos se obtienen en 32% y 30% respectivamente, pero en este mismo contexto también es importante señalar que se obtiene mejor rendimiento cuando el pirrol se encuentra *N*-bencilado con respecto a su análogo *N*-metilado (compárese **89a** / **89e**, **89b/89f** y **89c/ 89g**) (Esquema 29).



Esquema 29. Síntesis de derivados ciclohepta[*b*]pirrol; a) Productos mayoritarios, b) subproductos.

Como un dato experimental interesante, en la adición de la butenona al compuesto **93b**, se identificó un segundo producto cuya estructura fue propuesta como **105** (Esquema 30). Esta es un isómero de **89b** que resulta de la adición inicial del pirrol al alqueno activado de la butenona en lugar de haberse adicionado al carbonilo como primer paso. La elucidación estructural, se realizó únicamente por RMN-¹H (Figura 26), por lo que son necesarios métodos espectroscópicos complementarios que confirmen su estructura. Aunque el isómero se obtuvo únicamente en un caso, no se buscaron las

condiciones para optimizar su rendimiento, pero es claro que es algo que conviene retomar en proyectos futuros.



Esquema 30. Síntesis de los ciclohepta[*b*]pirroles **89b** y **105**.

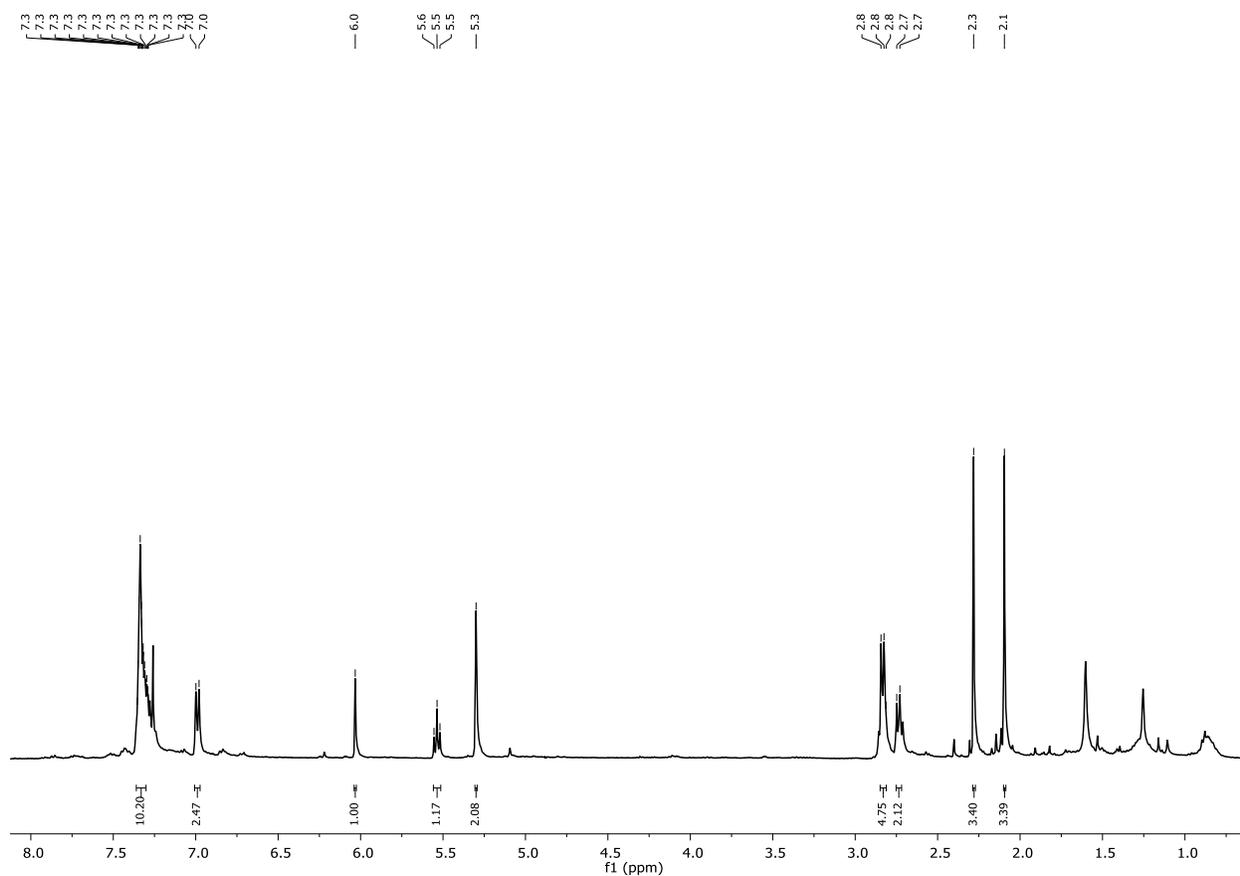
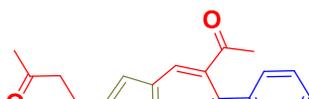


Figura 26. . Espectro de RMN- ^1H del compuesto **105** en CDCl_3 (400 MHz).



El hecho de haber obtenido el compuesto **105** hace pensar en la importancia de corroborar que los compuestos obtenidos son efectivamente los propuestos y descartar que se pudiese tratar del isómero, dado que en ambos casos se podría presentar un patrón similar de señales de RMN ^1H como de ^{13}C . La estructura de los compuestos **89a**, **89b**, y **89d** se corroboró mediante su espectro bidimensional NOESY. Para los tres compuestos, el espectro confirma una correlación entre los hidrógenos del grupo metilo (C-11) con el hidrógeno del pirrol (C-3) e hidrógeno del alqueno (C-9) del cicloheptatrieno. También, los metilenos del grupo benzilo (C-25) se correlacionan con el hidrógeno en C-6 del ciclo y metilenos (C-12) pertenecientes a la cadena oxoalquímica. Finalmente, se aprecia una correlación entre el hidrógeno en C-6 con el grupo metilcetona (C-18) de los compuestos **89a** y **89d** (Figura 27).

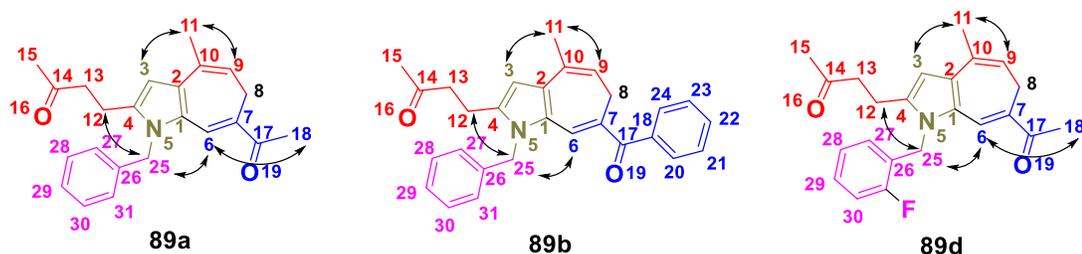


Figura 27. Correlaciones ^1H - ^1H de los compuestos **89a**, **89b**, **89d**.

Finalmente, en lo que respecta a la obtención de productos planteados, en todos los casos, al utilizar la 3-buten-2-ona, se obtuvieron los derivados ciclohepta[*b*]pirrol planteados así fuese en rendimientos bajos. En un intento por conocer la versatilidad de la reacción, se optó por la utilización de aldehídos que presentaran una α , β -insaturación en su estructura. Los aldehídos: cinamaldehído (116) y citral (117) se exploraron utilizando las mejores condiciones obtenidas hasta el momento (Figura 28). Sin embargo, para ambos casos no se observó formación de producto lo cual se puede deber a la alta reactividad de los aldehídos pues en cambio, se observaron productos de descomposición y no se recuperó la materia prima.

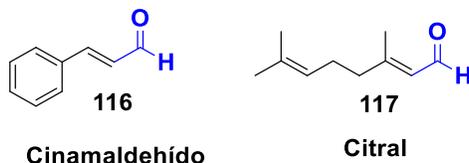
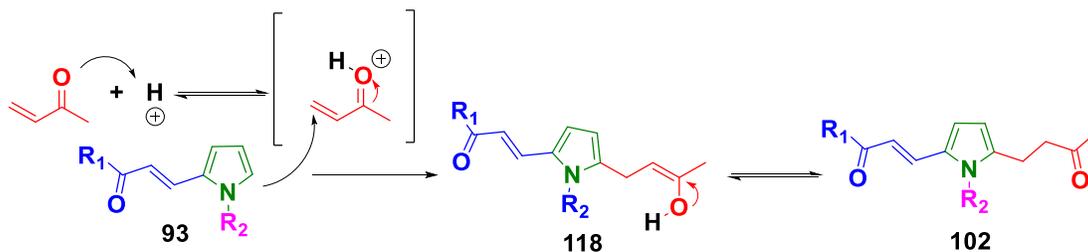


Figura 28. Estructuras del cinamaldehído y citral.

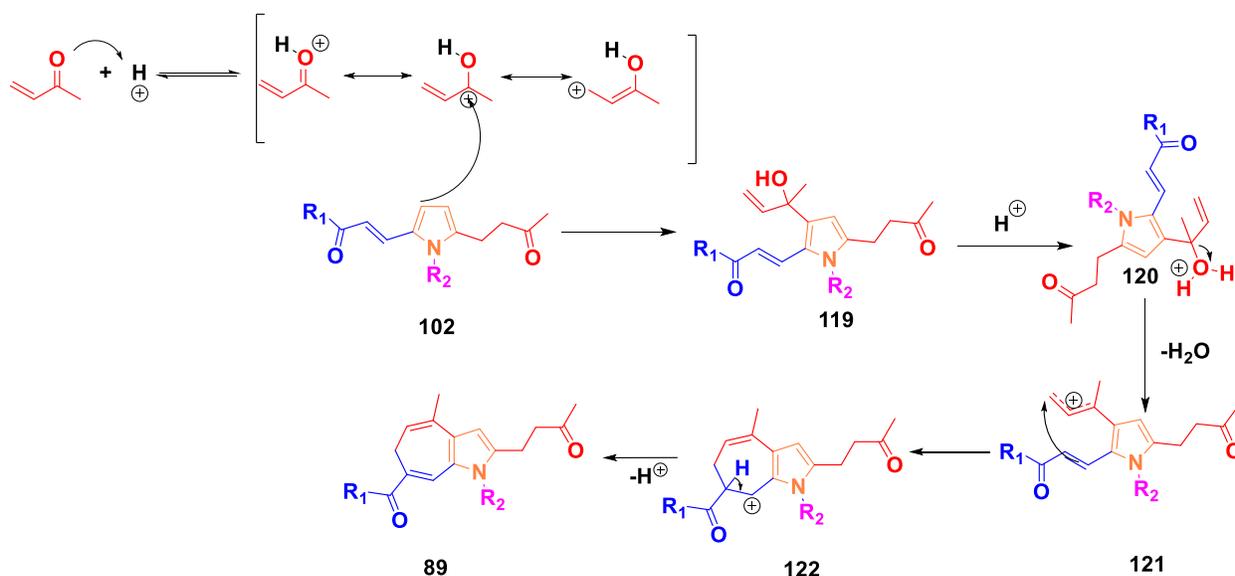
VI.2.4.-Mecanismo de reacción propuesto

Los resultados obtenidos por el cambio de sustituyentes y condiciones de reacción aportan información suficiente para proponer un mecanismo de reacción. Primeramente, se lleva a cabo la activación de la butenona en medio ácido para su subsecuente adición nucleofílica al anillo del pirrol, obteniendo el intermediario **102**. En congruencia con el mecanismo descrito para la adición de Michael de pirrol a cetonas α, β -insaturadas (Etapa 1, Esquema 31).⁵⁶ Después, un segundo ataque por parte del pirrol a otra molécula de butenona pero ahora en el carbono carbonílico, da lugar al intermediario **119**, el cual posterior a una subsecuente deshidratación genera un carbocatión alílico, que puede ser estabilizado por la conjugación con el anillo de pirrol y que reacciona con el alqueno en una típica adición electrofílica a dobles enlaces, dando lugar a una ciclización intramolecular y formando el ciclo de 7 miembros, para después desprotonarse y regenerar la conjugación π del sistema (Etapa 2, Esquema 31).

Etapa 1.



Etapa 2



Esquema 31. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de ciclohepta[*b*]pirroles.

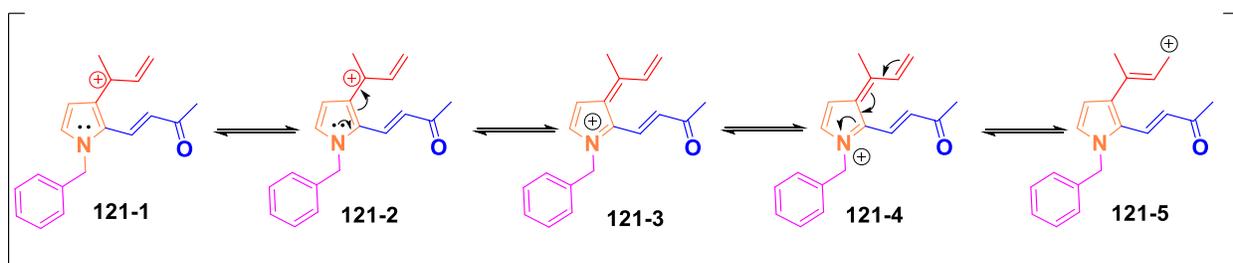
Los elementos que fortalecen esta propuesta son:

1. La reacción requiere catálisis prótica.
2. Siempre se obtiene producto de adición de Michael, aun disminuyendo los equivalentes molares de la 2-butenona (Esquema 31; estructura **102**).
3. Se propone la formación de un carbocatión (Esquema 31; estructura **121**). Está documentado que uno de los métodos para la generación de carbocationes es la deshidratación de alcoholes secundarios y terciarios en medio ácido. De hecho, fue con este método que uno de los primeros carbocationes (catión tirfenilmetil) fue descubierto por Norris en 1901.⁶² Por ende, la deshidratación del compuesto **119**, formaría un carbocatión terciario, los cuales son estabilizados por hiperconjugación de los enlaces C=C adyacentes y sobre todo por efectos de resonancia asociados a carbocationes alílicos.⁶³
4. La estabilidad del carbocatión alílico se ve favorecida por la conjugación con el pirrol (Esquema 32; estructura **121**). Un benzoilo presenta un efecto más

⁶² Lazar, T. *Synthesis*. **2005**, 20, 3672-3672.

⁶³ Rablen, P. A.; Perry-Freer, N.A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4024-4033.

fuertemente electrodonador que un metilo y por lo tanto estabilizará más al carbocatión alílico (Esquema 32; estructuras **121-2** y **121-3**). En este sentido es necesario además de que la contribución del carbocatión se vea favorecida en el carbono terminal del alqueno pues este es el centro reactivo. Esto ocurre si el nitrógeno se encuentra sustituido con grupos electrodonadores dado que se favorece un enlace C=N y, por fenómenos de resonancia e inductivos el carbocatión en el carbono terminal del alqueno se vuelve viable (Esquema 32). Los resultados experimentales fortalecen esta hipótesis pues los rendimientos son superiores cuando se usó compuesto *N*-bencilado con respecto al *N*-metilado (Esquema 29; **89a** y **89b** vs **89e** y **89f** respectivamente).



Esquema 32. Estructuras de resonancia para la estabilización del carbocatión formado.

- El carbocatión reacciona con la enona (Esquema 31, estructura **121**), de la cual la posición beta al carbonilo es electrofílica y la alfa suele ser nucleofílica pues ahí se mantiene la mayor densidad de carga negativa, misma que disminuirá si los grupos unidos a la posición alfa al carbonilo son electroattractores o se conjugan con el carbonilo, lo cual se apreció en el rendimiento (Esquema 29) que fue mayor con metil cetona (**89a**; 32%) que con fenil cetona (**89b**; 17%) y más aún comparado con 4-clorofenil cetona (**89c**; 14.5%).

En resumen; la síntesis de sistemas pirrólicos fusionados se considera de interés sintético y biológico. En especial, los sistemas que incluyen los ciclos de indol, benzo[*g*]indol, e homoindol.⁶⁴ Los ciclohepta[*b*]pirroles como las moléculas **89a-g**, y

⁶⁴ Villacampa, M.; Menéndez, J.C.; Sridharan, V.; Sabaté, S.; Estévez, V. *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, 5, 652-662.

104a, b entran en esta última categoría al ser considerados analogos de indol.⁶⁵ En la naturaleza, su presencia se centra en alcaloides con propiedades antiinflamatorias como los aislados de la esponja marina *Haliclona densaspicula*. Aunque también se han reportado derivados con propiedades inhibitorias de la aldosa-reductasa, proteinasas y han servido como agentes fotosensibilizantes con efectos citotóxicos.^{10,66} El núcleo ciclohepta[*b*]pirrol ha llamado la atención de químicos orgánicos y medicinales ya que no se cuenta con métodos directos para la obtención de estos bicíclicos.⁹ Su síntesis está limitada a varios reportes, los cuales a menudo son caracterizados por la preparación en varios pasos de las materias primas empleadas y el uso de metales con alto costo económico como catalizador.^{9,12,13,36,37,38}

La síntesis de los compuestos aquí obtenidos, que corresponden al 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol (del cuya síntesis, hasta nuestro conocimiento hay un solo reporte) e implícitamente, dadas las condiciones sintéticas, se encuentran funcionalizados con una cadena oxoalquímica puede ser aprovechada para obtención de derivados interesantes desde el punto de vista sintético así como para estudios de actividad biológica pues le confiere versatilidad a la estructura para la obtención de series de compuestos con las actividades ya mencionadas para estos sistemas y las cuales, dicho sea de paso convendrá explorar de manera inmediata.

⁶⁵ Hamada N, Yoshida Y, Oishi S, Ohno H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3875-3878.

⁶⁶ Spanò, V.; Giallombardo, D.; Doria, F.; Parrino, B.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Nadai, M.; Diana, P.; Cirrincione, G.; Freccero, M.; Richter, S.N. *Eur. J. Med Chem.* **2017**, 128, 300-318.

VII.- CONCLUSIONES

- La síntesis de 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirroles es viable a partir del pirrol mediante una estrategia que implica la ciclización intramolecular catalizada por ácido de compuestos α,β -insaturados en dos o tres pasos de reacción.
- La diferencia al utilizar tanto metilcetonas como cetonas aromáticas indican que existen factores inductivos que influyen en la reacción y se ven reflejados en el rendimiento obtenido. Sin embargo, es importante llevar a cabo la reacción con diversos grupos tanto electrodonadores para corroborar el efecto.
- La obtención de un posible isómero de los compuestos obtenidos incrementa la gama de derivados que se pueden obtener empleando la metodología aquí desarrollada.
- La síntesis de derivados ciclohepta[*b*]pirrol no fue viable al utilizar dos aldehídos en el último paso de reacción, lo que resalta la importancia de utilizar vinil cetonas.
- Los compuestos sintetizados tienen un interés al menos desde el punto de vista:
a) sintético, al presentar una cadena oxoalquímica disponible para funcionalizaciones posteriores y, b) farmacológico, la ser considerados análogos del indol, lo que los hace candidatos a futuras pruebas biológicas.

VIII. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes se adquirieron de Sigma-Aldrich y utilizados sin purificación previa. Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker Fourier (300 Mhz), Bruker Avance I (400 Mhz) y Mercury (400 Mhz). Los disolventes deuterados que se usaron fueron cloroformo deuterado (CDCl_3) y DMSO deuterado (DMSO-d_6) y como referencia interna el tetrametilsilano (TMS) a 0.0ppm.

Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz) y las multiplicidades se expresaron como: señal simple (s), señal doble (d), señal doble de dobles (dd), señal triplete (t), señal cuadruple (q), señal triplete aparente (ta), señal singulete ancho (sa), señal doble triplete aparente (dt ap), señal doblete traslapado (od), señal ancha (sa) y señal múltiple (m).

Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova (versión 12.0.1-20560). Los espectros de IR se registraron en un Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR utilizando compuestos puros. Las longitudes de onda se reportan en centímetros recíprocos (ν/cm^{-1}). Los espectros HRMS se adquirieron en un espectrómetro Bruker Micro TOF-II. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns y sin corrección. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) usando gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice (malla 230-400). Los nombres y dibujos químicos se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

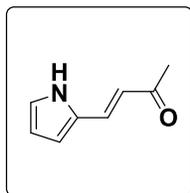
Etapas 1. Síntesis de pirrolil enonas

Procedimiento general (A) para la preparación de *(E)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona*.

En un matraz equipado con una barra de agitación se disolvió en H₂O pirrol-2-carboxaldehído (1.0 equiv.) y acetona (10 equiv.). A la mezcla de reacción se adicionó pirrolidina (0.3 equiv.) y se dejó en reacción hasta que se consumió la materia prima tras monitorearse por TLC. El crudo de reacción se neutralizó con 2ml de HCl (1M) y se extrajo en 30 ml de CH₂Cl₂. El precipitado resultante se lavó con 30 ml de H₂O.

Espectroscopía

(E)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona (**92a**)



Síntesis con base al procedimiento A. Pirrol-2-carboxaldehído (0.5mmol), acetona (385μl, 5.25mmol), pirrolidina (13μl, 0.15mmol). El compuesto **92a** fue obtenido como un sólido amarillo oscuro (80%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3H), 6.29-6.34 (m, 1H), 6.60-6.61 (m, 1H), 6.45 (d, *J*=16.2Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 9.68 (sa, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 198.9, 134.8, 128, 123.7, 120.6, 115.8, 111.1, 26.7.

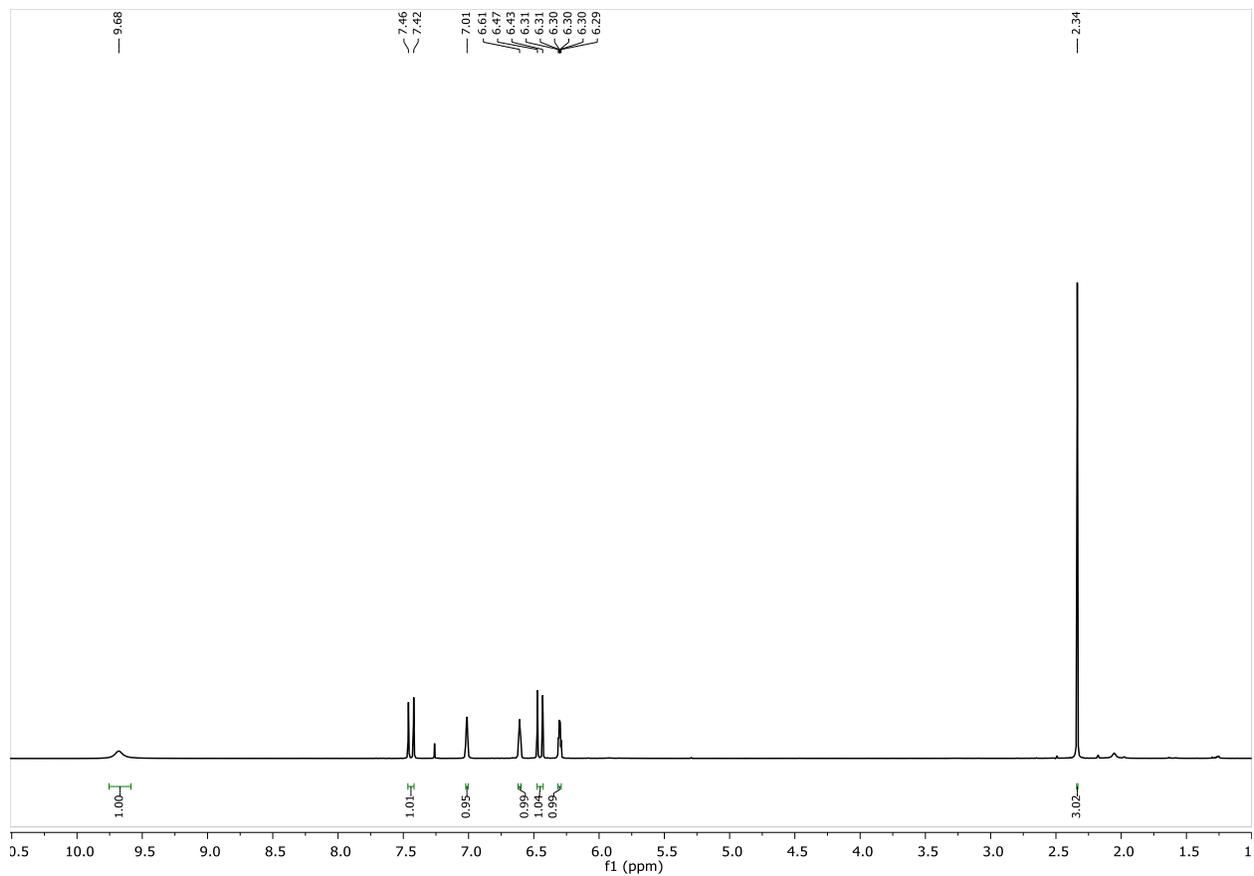


Figura 29. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.

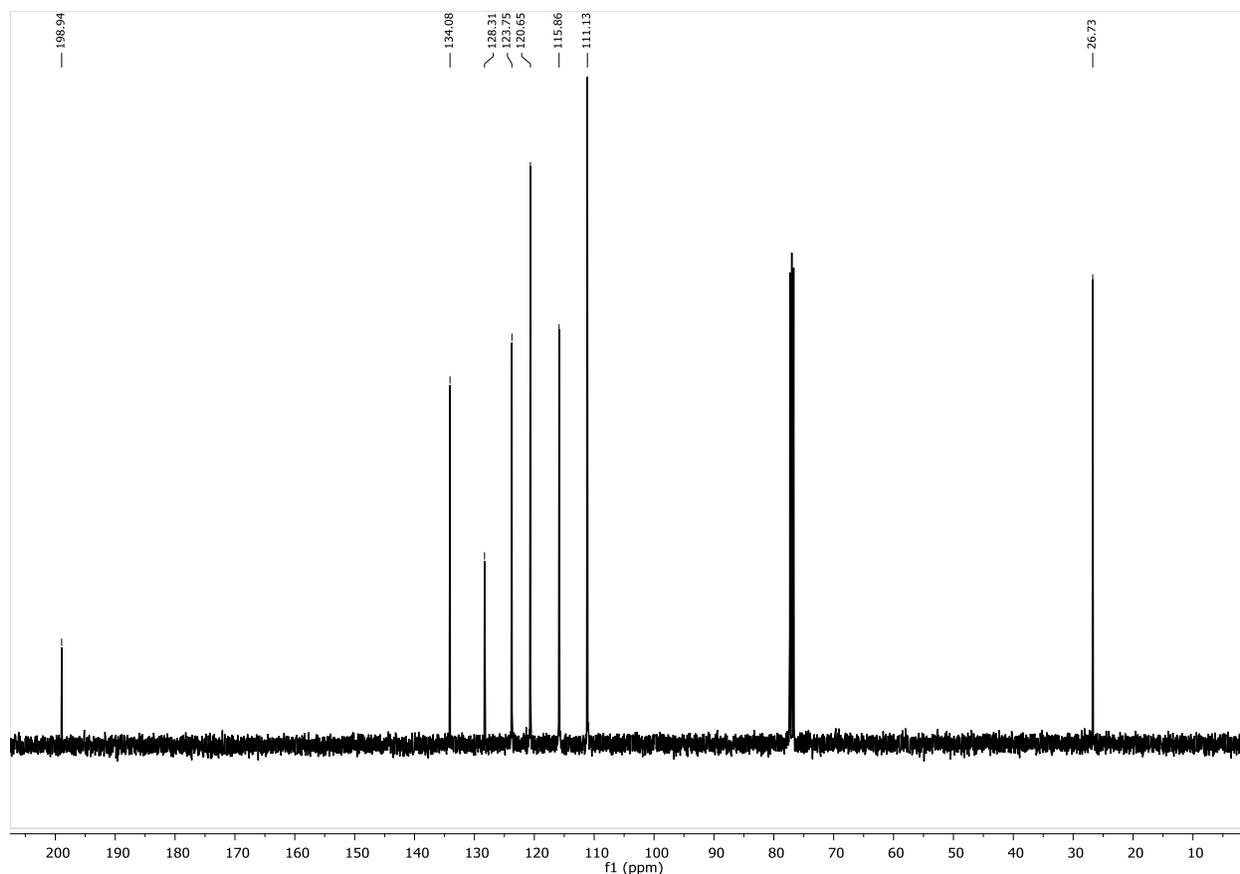


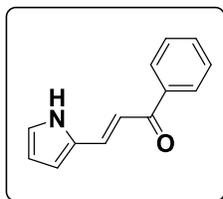
Figura 30. Espectro de ^{13}C -RMN para *(E)*-4-(1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.

Procedimiento general (B) para la preparación de pirrolil enonas.

En un matraz equipado con una barra de agitación se disolvió en EtOH (0.1M) pirrol-2-carboxaldehído (1.0 equiv) y cetona (1.1 equiv). A la mezcla se le añadió una solución de NaOH 10% p/v (2.5 equiv.) en frío. La mezcla de reacción dejó reaccionar hasta que se consumió la materia prima tras monitorearse por TLC. El precipitado resultante fue filtrado y lavado con 20 ml de etanol frío.

Espectroscopía

(E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (92b)



Síntesis con base a procedimiento general B. Pirrol-2-carboxaldehído (0.2g, 2.1mmol), acetofenona (0.2779g, 2.31mmol), NaOH (2.31ml). Producto **92b** obtenido como sólido amarillo (0.326 g, 80%)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.33-6.34 (m,1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m,1), 7.73 (d, $J= 15.6$, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.79 (sa, 1H)

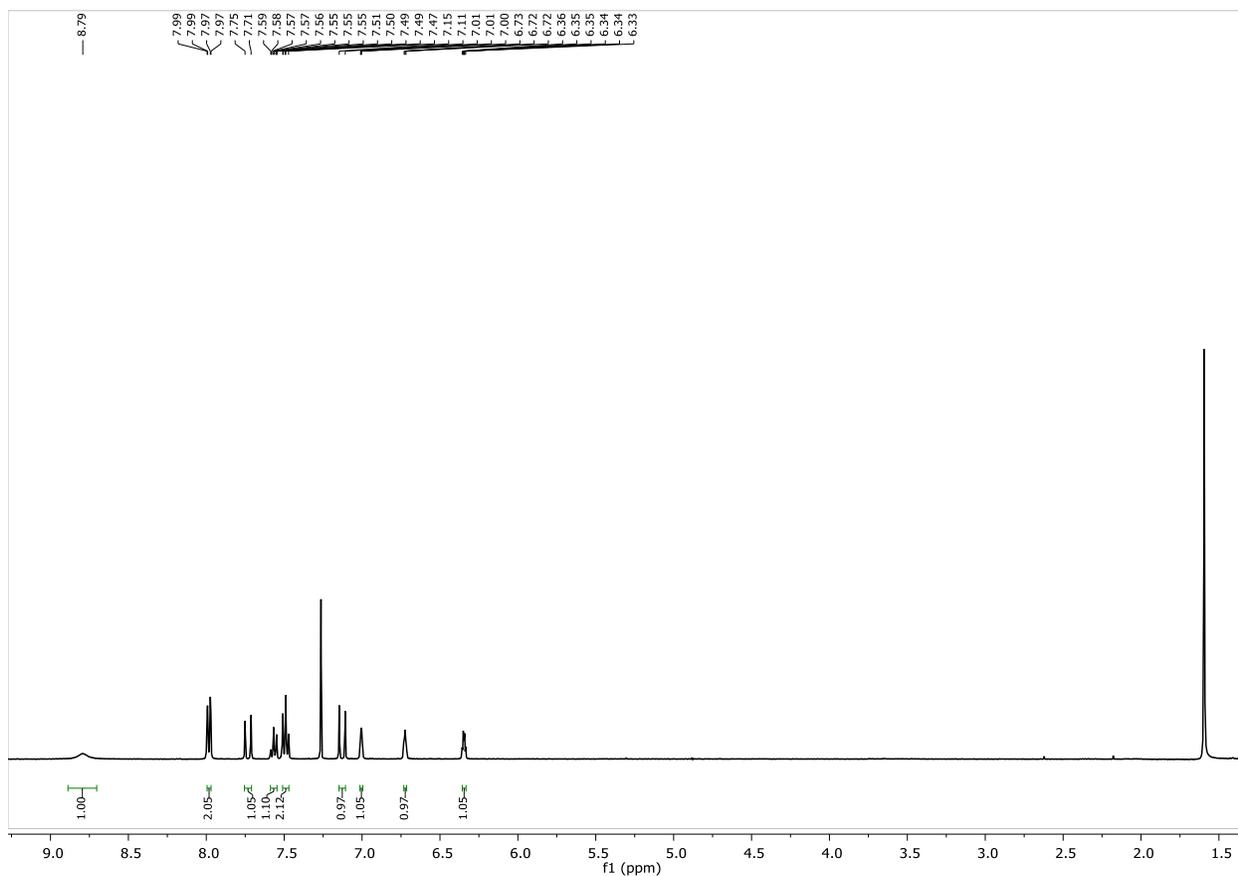
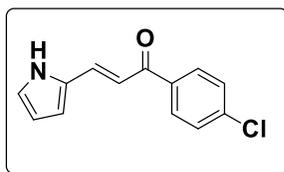


Figura 31. Espectro de RMN- ^1H para (E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.

(E)-1-(4-clorofenil)-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (92c)



Síntesis con base al procedimiento general B. N-metil-2-pirrolcarboxaldehído (0.05g, 0.525mmol) 4-Cl-acetofenona (0.105g, 0.68mmol), NaOH (0.5ml). El producto **92c** fue obtenido como un sólido amarillo (0.095g, 80%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.34-6.37 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=15.5Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=15.5, 1H), 7.93 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.75 (sa, 1H).

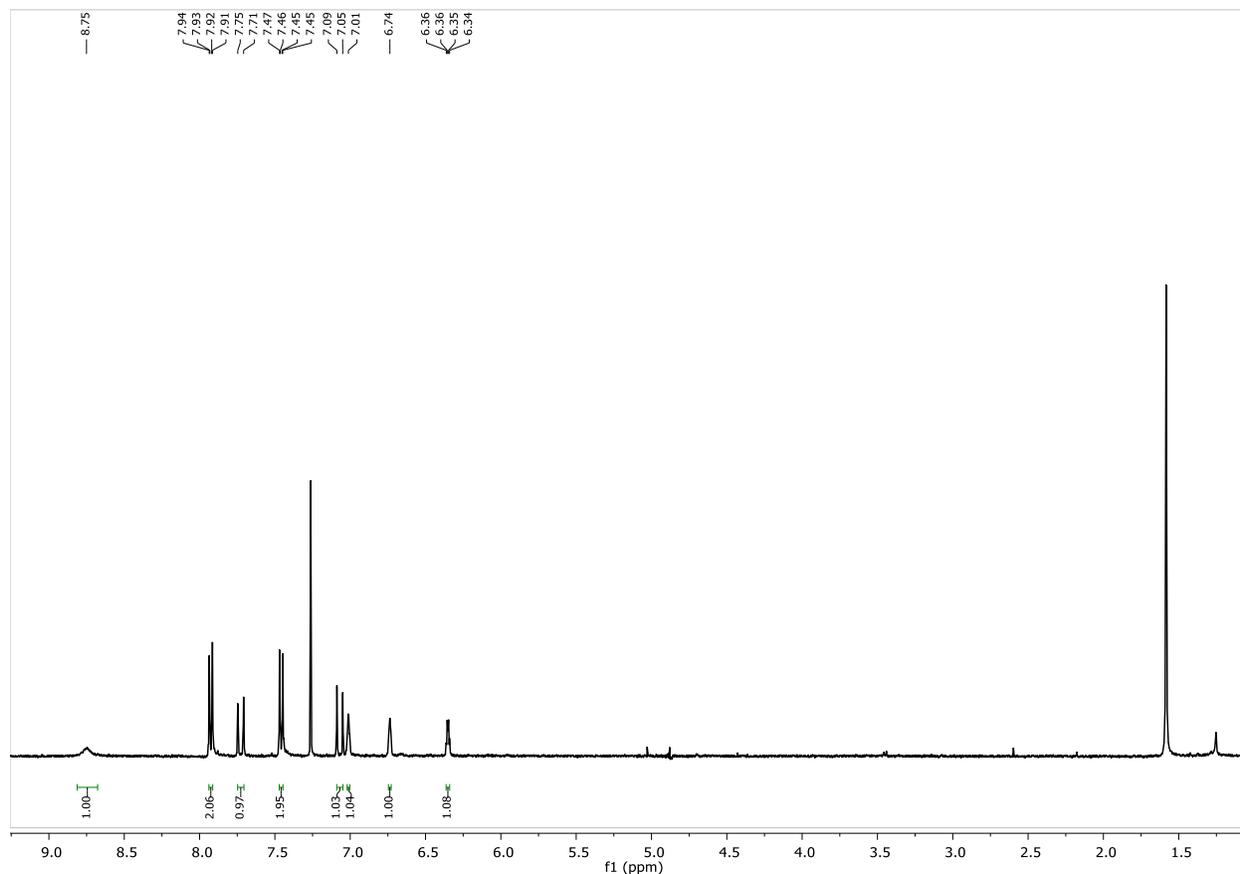
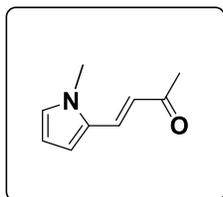


Figura 32. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-1-(4-clorofenil)-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.

(*E*)-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona (92d)



Síntesis con base al procedimiento general B. *N*-metil-2-pirrolcarboxaldehído (0.2g, 1.8mmol), acetona (0.156g, 2.6mmol), NaOH (2ml). El producto **92d** fue obtenido como una miel amarilla (0.115g, 42%) (Hex-AcOEt, 9:1 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.31 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.18-6.19 (m, 1H), 6.50 (d, *J*=15.7Hz, 1H), 6.71 (dd, *J*=4.1Hz, 1.6Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 7.47 (d, *J*= 15.7 Hz, 1H).

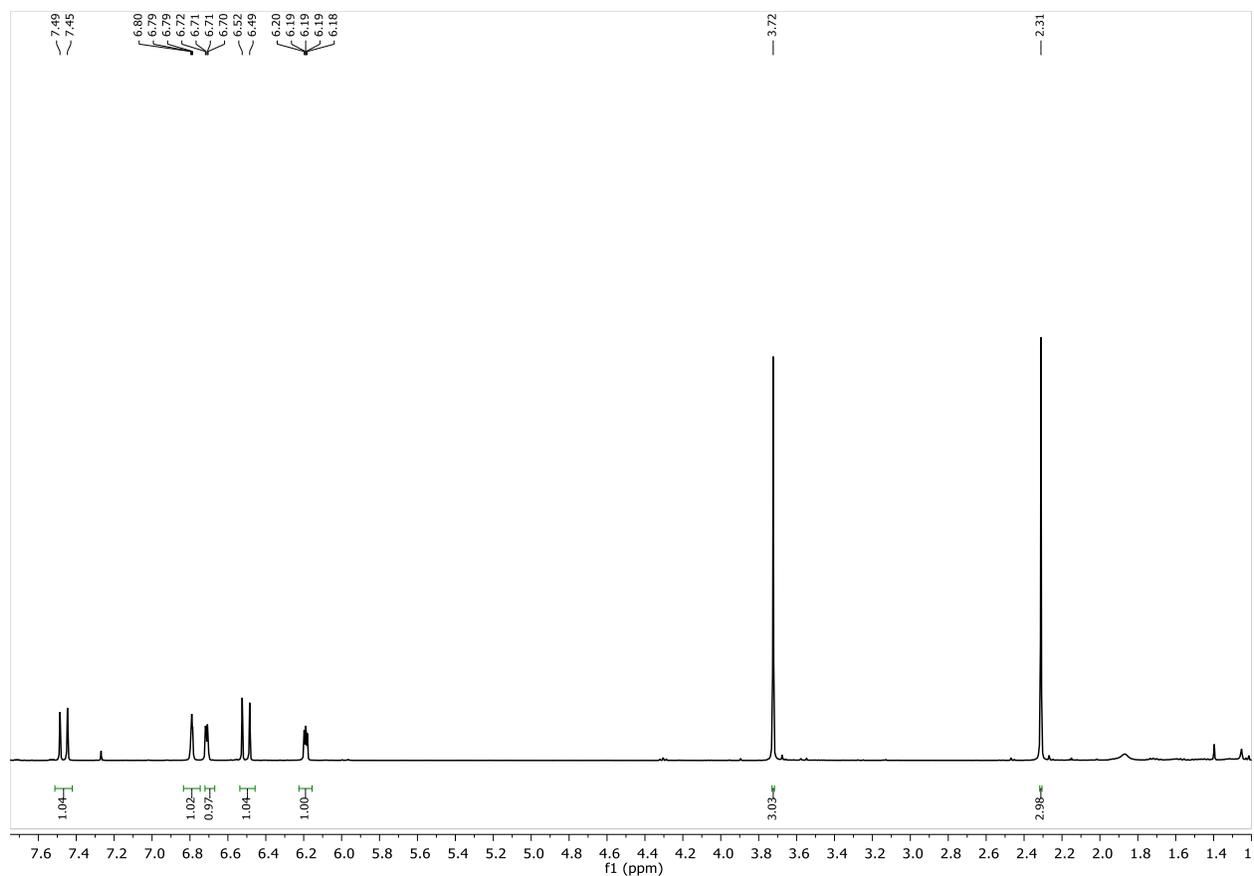
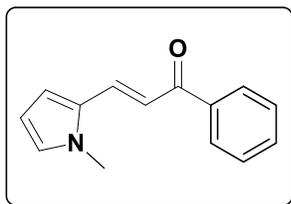


Figura 33. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.

(*E*)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (92e)



Síntesis con base al procedimiento general B. *N*-metilcarboxaldehído (0.05g, 0.46mmol), acetofenona (0.72g, 0.6mmol) El producto **92e** se obtuvo como un sólido amarillo (0.073g, 72%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.77 (s, 3H), 6.22-6.25 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=15.2Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.82 (d, *J*=15.2Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H)

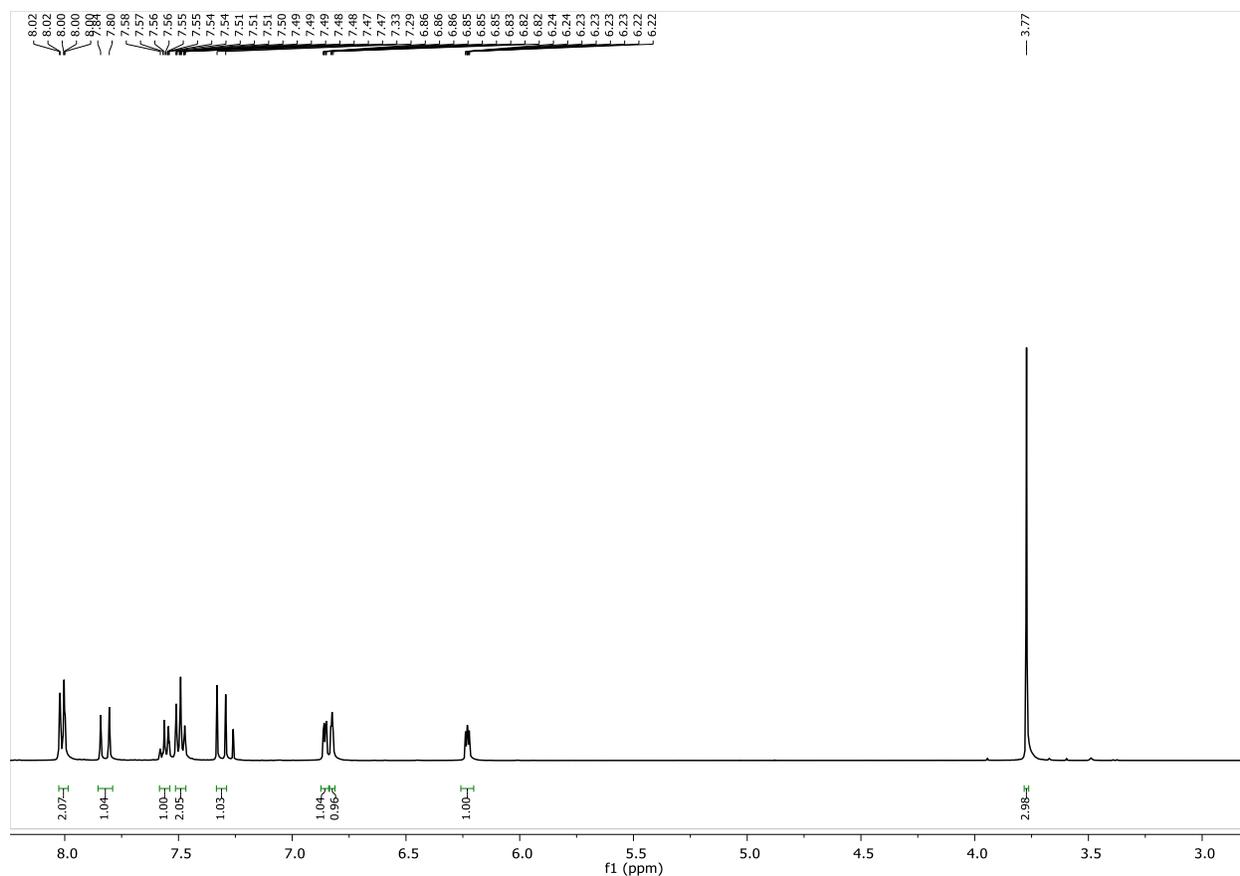
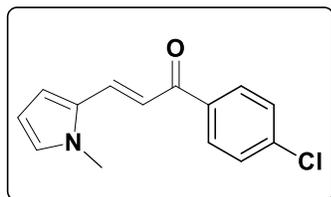


Figura 34. Espectro de RMN-1H para (*E*)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.

(*E*)-1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (92f)



Síntesis con base en el procedimiento general B. *N*-metil-2-pirrolcarboxaldehído (0.1, 0.916mmol), 4-Cl-acetofenona (0.169g, 1.09mmol), NaOH (0.916ml). El producto **92f** se obtuvo como un sólido amarillo (0.083 g, 37%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.77 (s, 3H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.4, 138.6, 137.0, 132.6, 130.1, 129.6, 128.7, 128.13, 115.8, 112.7, 109.9$

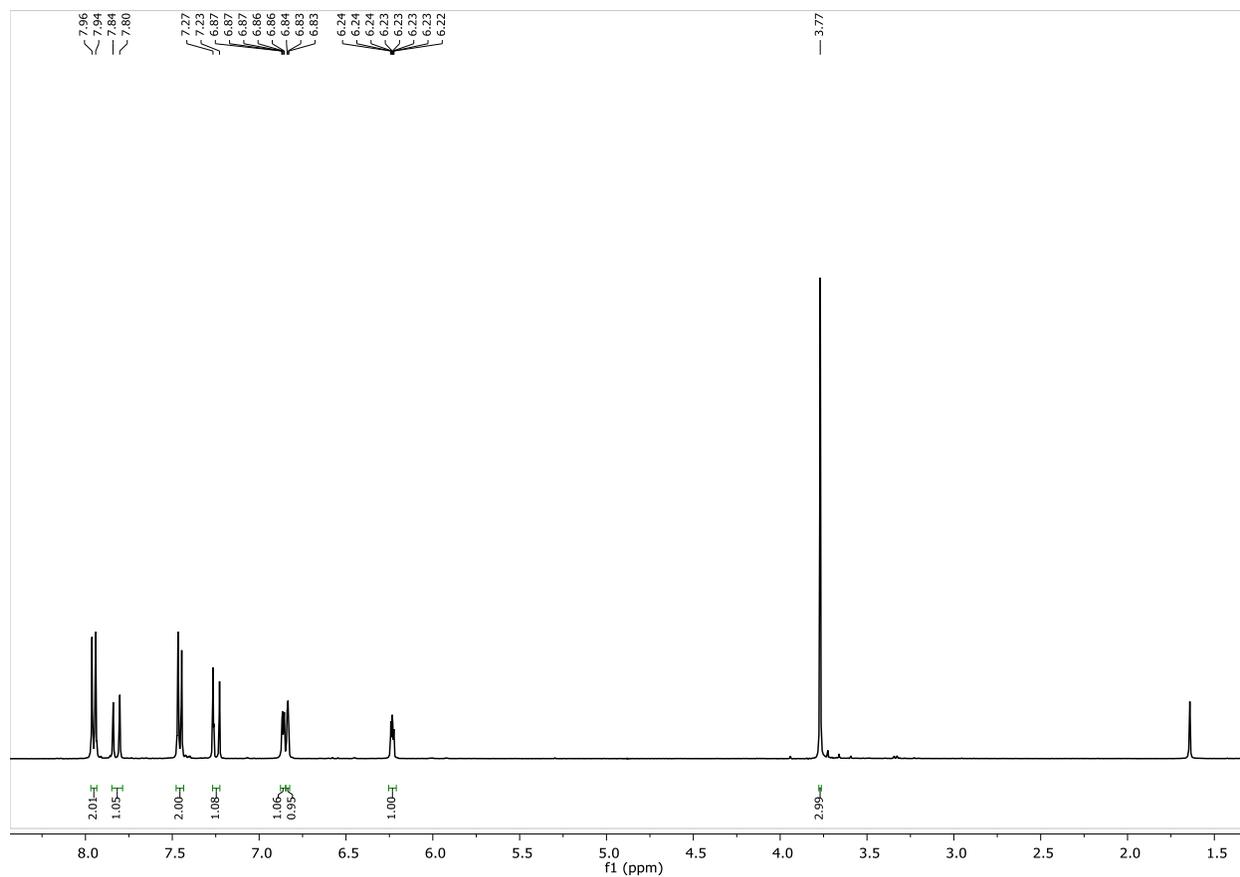


Figura 35. Espectro de RMN-1H para (*E*)-1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.

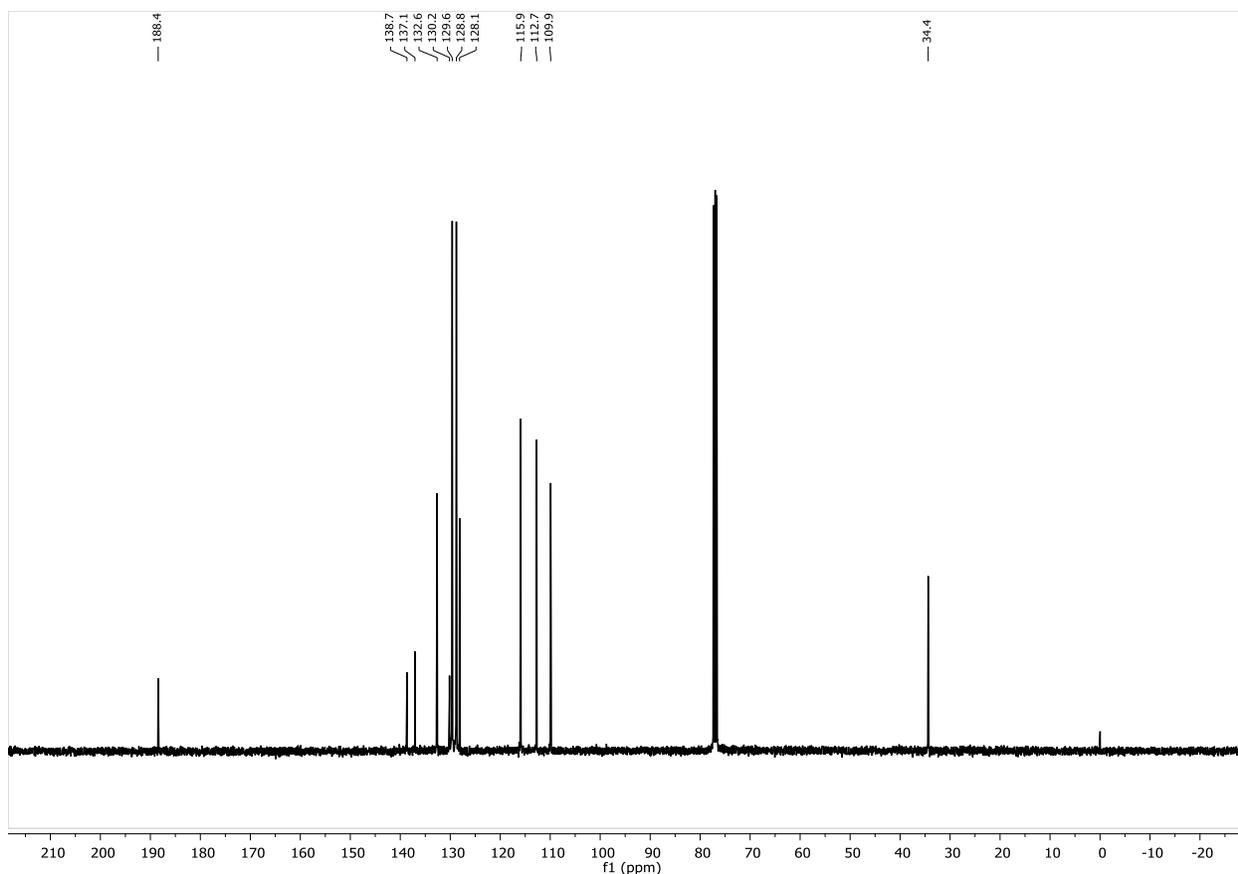
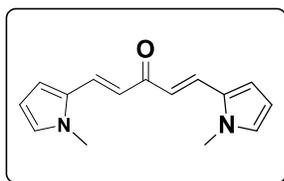


Figura 36. Espectro de ^{13}C -RMN para (*E*)-1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona.

(1E,4E)-1,5-bis(1-metil-1H-pirrol-2-il)penta-1,4-dien-3-ona (92g)



Síntesis con base al procedimiento general B. *N*-metil-2-pirrolcarboxaldehído (0.05g, 0.46mmol), acetona (0.039g, 0.67mmol), NaOH (0.5ml). El producto **92g** fue obtenido como una miel roja (0.03g, 27%). (Hex-AcOEt, 9:1 v/v).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3.75 (s, 3H), 6.20 (ta, $J=3.2$, 1H), 6.74 (d, $J= 15.4$ Hz, 1H), 6.77-6.8 (m, 2H), 7.68 (d, $J= 15.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 187.8, 130.2, 129.9, 127.4, 121.9, 112.0, 109.6, 34.4$

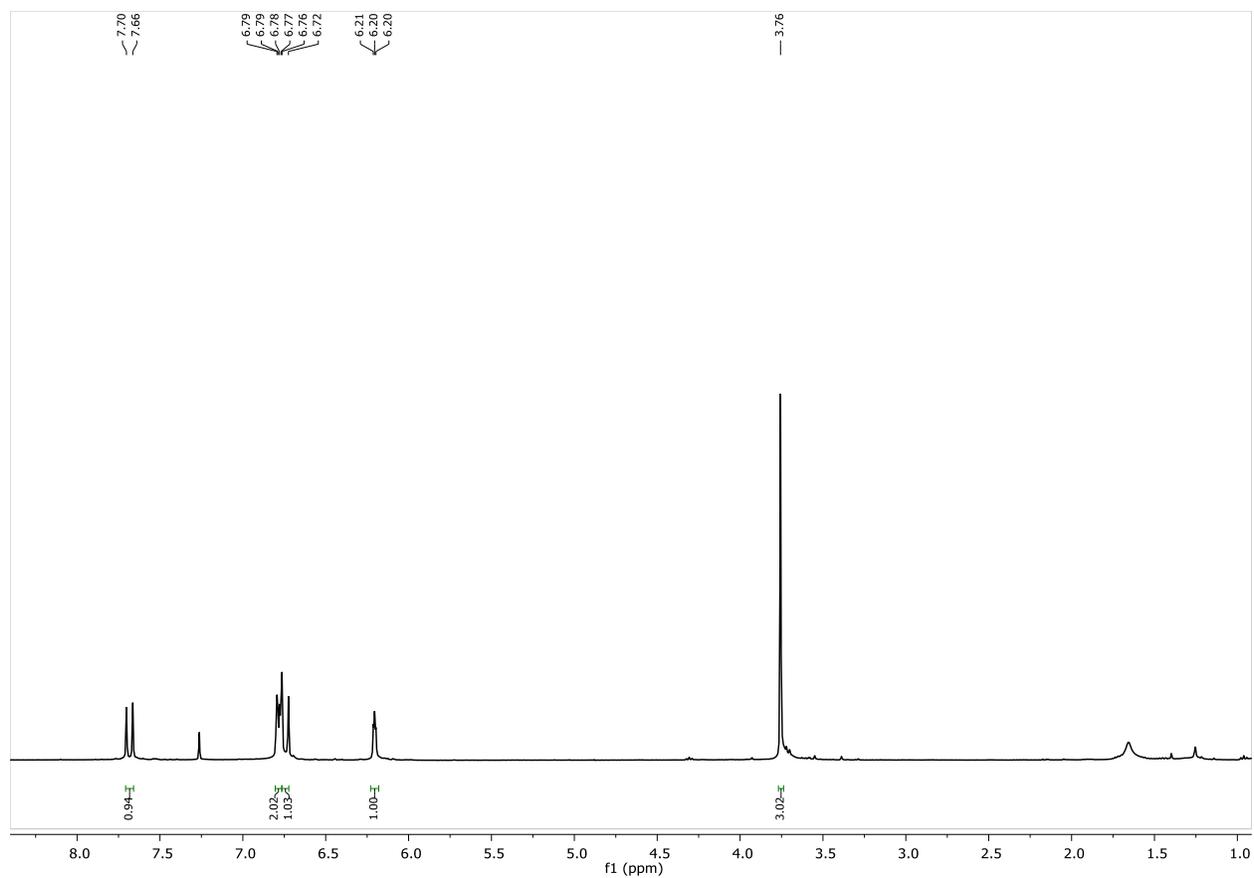


Figura 37. Espectro de RMN-¹H para (1*E*,4*E*)-1,5-bis(1-metil-1H-pirrol-2-il)penta-1,4-dien-3-ona.

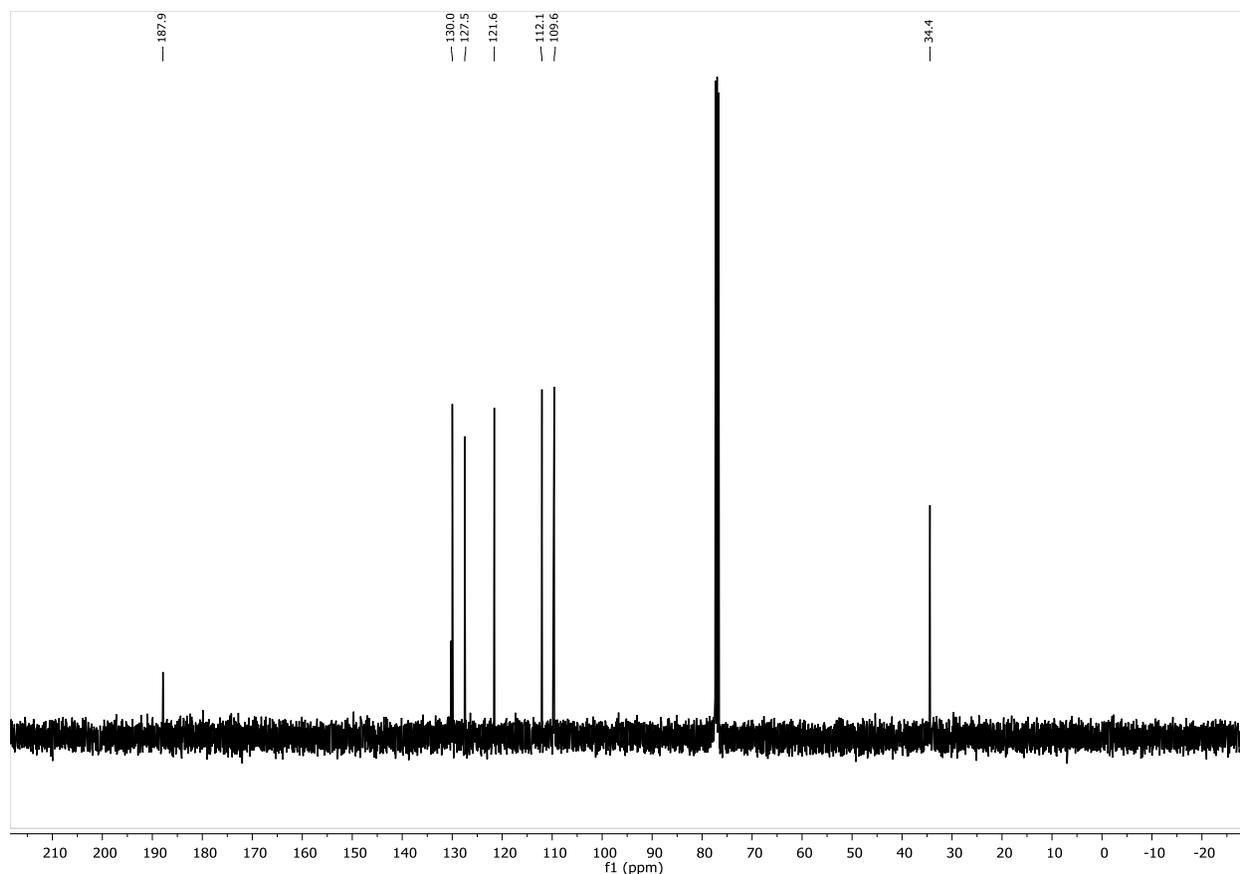


Figura 38. Espectro de RMN-¹³C para (1*E*,4*E*)-1,5-bis(1-metil-1H-pirrol-2-il)penta-1,4-dien-3-ona.

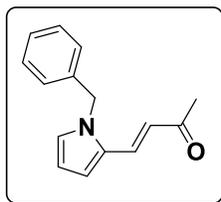
Etapa 2. Síntesis de *N*-bencil pirrolil enonas

Procedimiento general (C) para la preparación de *N*-bencil pirrolil enonas.

En un matraz equipado con una barra de agitación se disolvió en acetonitrilo (0.1M) pirrolil enonas (1 equiv.) y se adicionó *tert*-butóxido de potasio (1.2 equiv). La reacción se agitó durante 5 minutos y se agregó bromuro de bencilo (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se monitoreo mediante cromatografía en capa fina (TLC) hasta que se terminó la materia prima y se extrajo con acetato de etilo (30ml).

Espectroscopia

(E)-4-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona (93a)



La síntesis se realizó conforme al procedimiento general (C). Pirrolil enona **92a** (0.05g, 0.37mmol), bromuro de bencilo (0.0823g, 0.48mmol), tert-butóxido de potasio (0.054g, 0.48mmol). El producto **93a** se obtuvo como una miel oscura (0.082g, 98%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.19 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.24-6.3 (m, 1H) 6.45 (d, $J=15.7$, 1H), 6.77 (dd, $J=4.0\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H) 7.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=15.7$, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H)

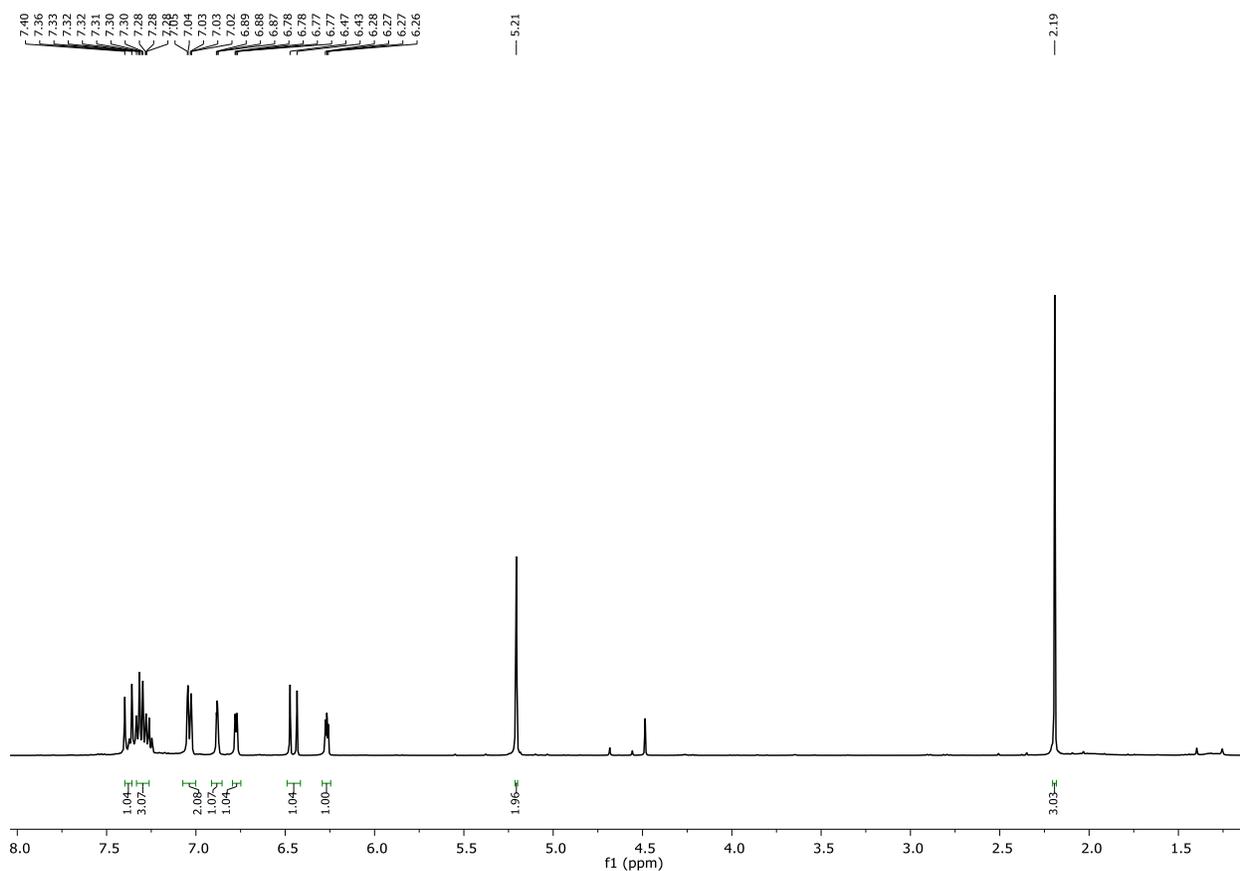


Figura 39. Espectro de RMN- ^1H para (E)-4-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.

(E)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (93b)

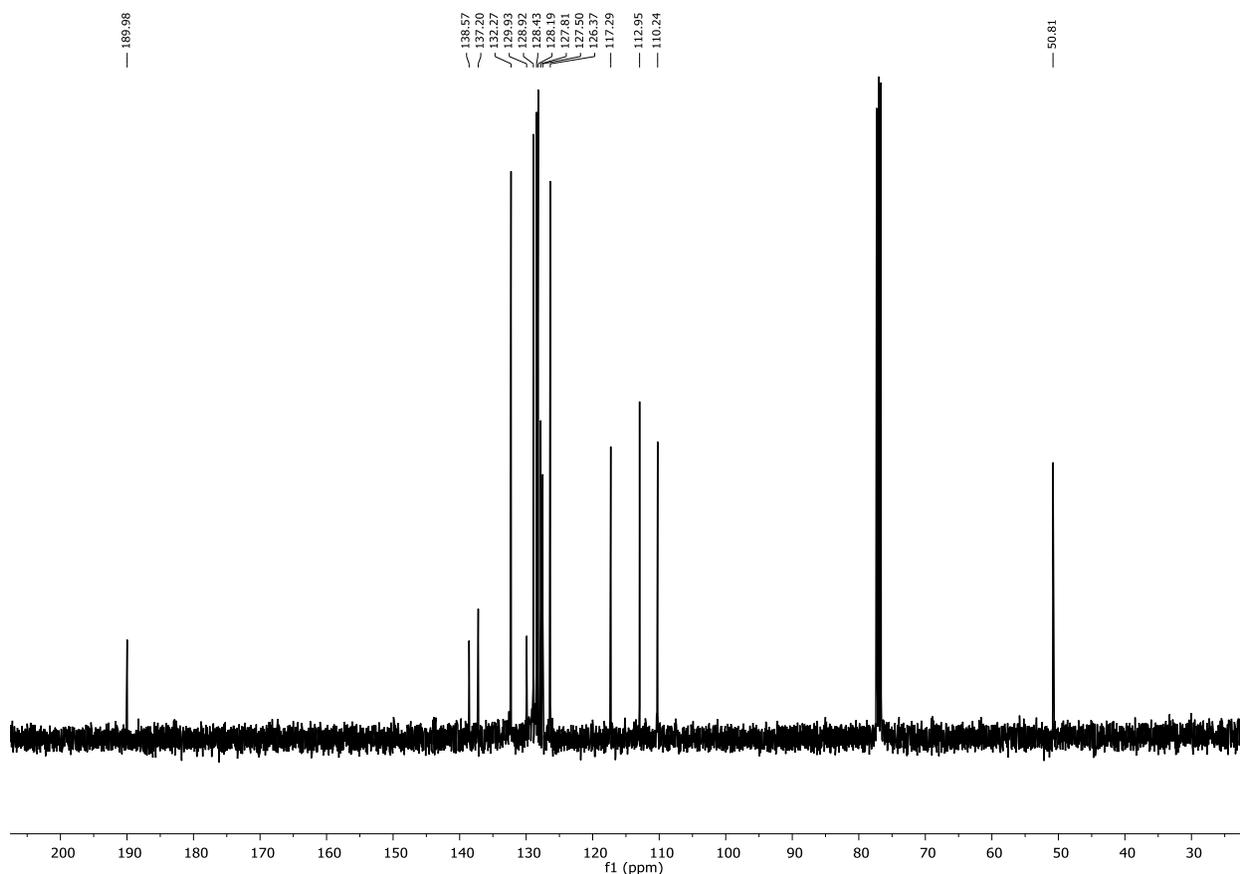
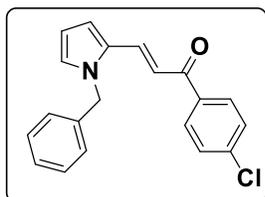


Figura 41. Espectro de ^{13}C -RMN para (*E*)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.

(*E*)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (**93c**)



Síntesis con base al procedimiento C. Pirrolil enona **92c** (0.05g, 0.2mmol), bromuro de bencilo (0.047g, 0.27mmol), tert-butóxido de potasio (0.031g, 0.27mmol). El producto **93c** se obtuvo como una miel amarilla (0.065g, 93%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 5.27 (s, 2H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

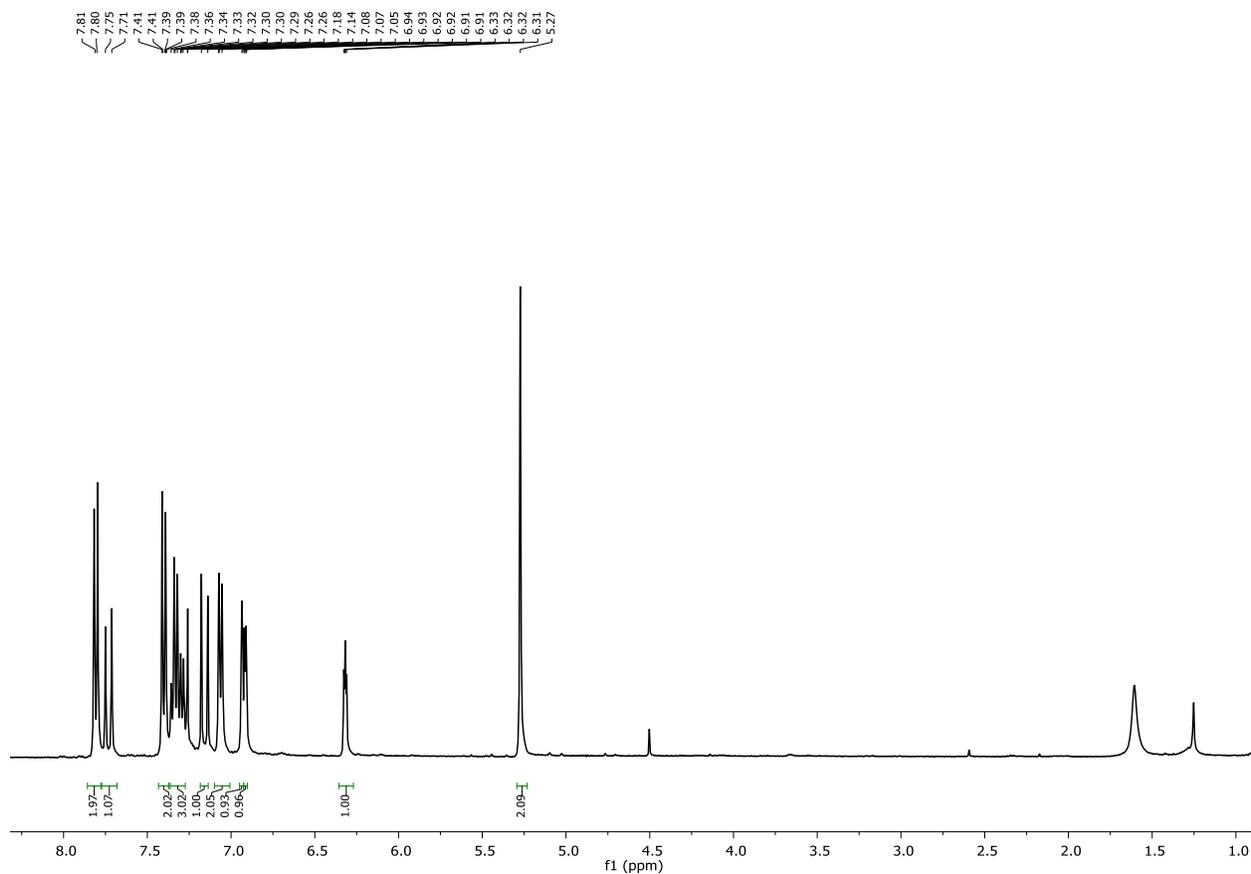
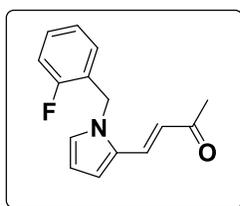


Figura 42. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.

(*E*)-4-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona (**93d**)



Síntesis con base al procedimiento general C. Pirrolil enona **92a** (0.1g, 0.7mmol), bromuro de 2-fluorobencilo (0.1817g, 0.96 mmol), tert-butóxido de potasio (0.107g, 0.95 mmol). El producto **93d** se obtuvo como una miel amarilla (98%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.24 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.26-6.29 (m, 1H), 6.47 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.42 (d, J= 15.7 Hz, 1H).

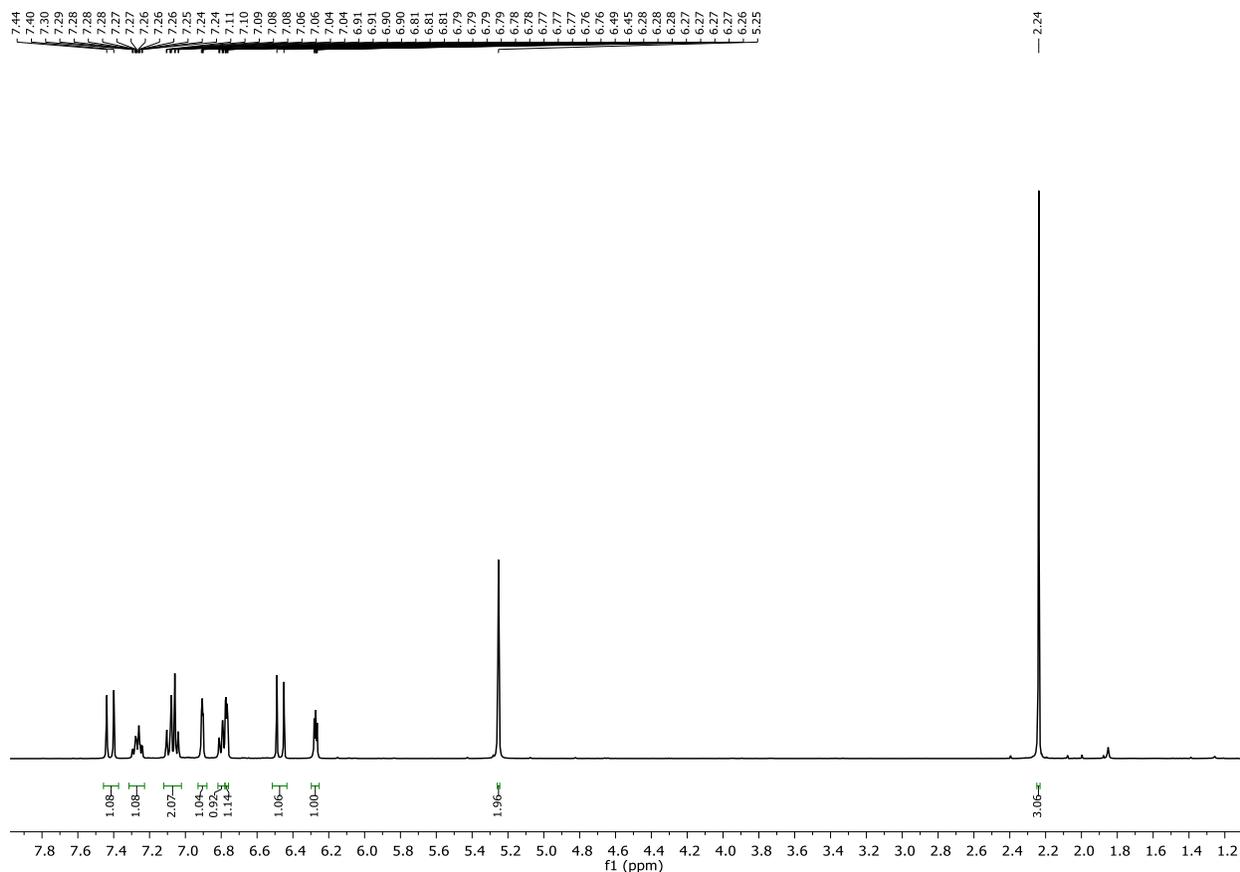
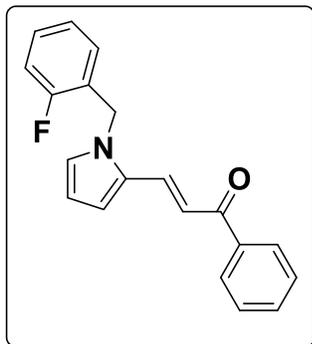


Figura 43. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-4-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona.

(*E*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**93e**)



Síntesis con base al procedimiento C. Pirrolil enona **92b** (0.1g, 0.5mmol), bromuro de 2-fluorobencilo (0.125g, 0.66mmol), *tert*-butóxido de potasio (0.074g, 0.66 mmol). El producto **92e** se obtuvo como una miel amarilla (0.072g, 46%) (Hex-AcOEt 8:2 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.31 (s, 2H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H).

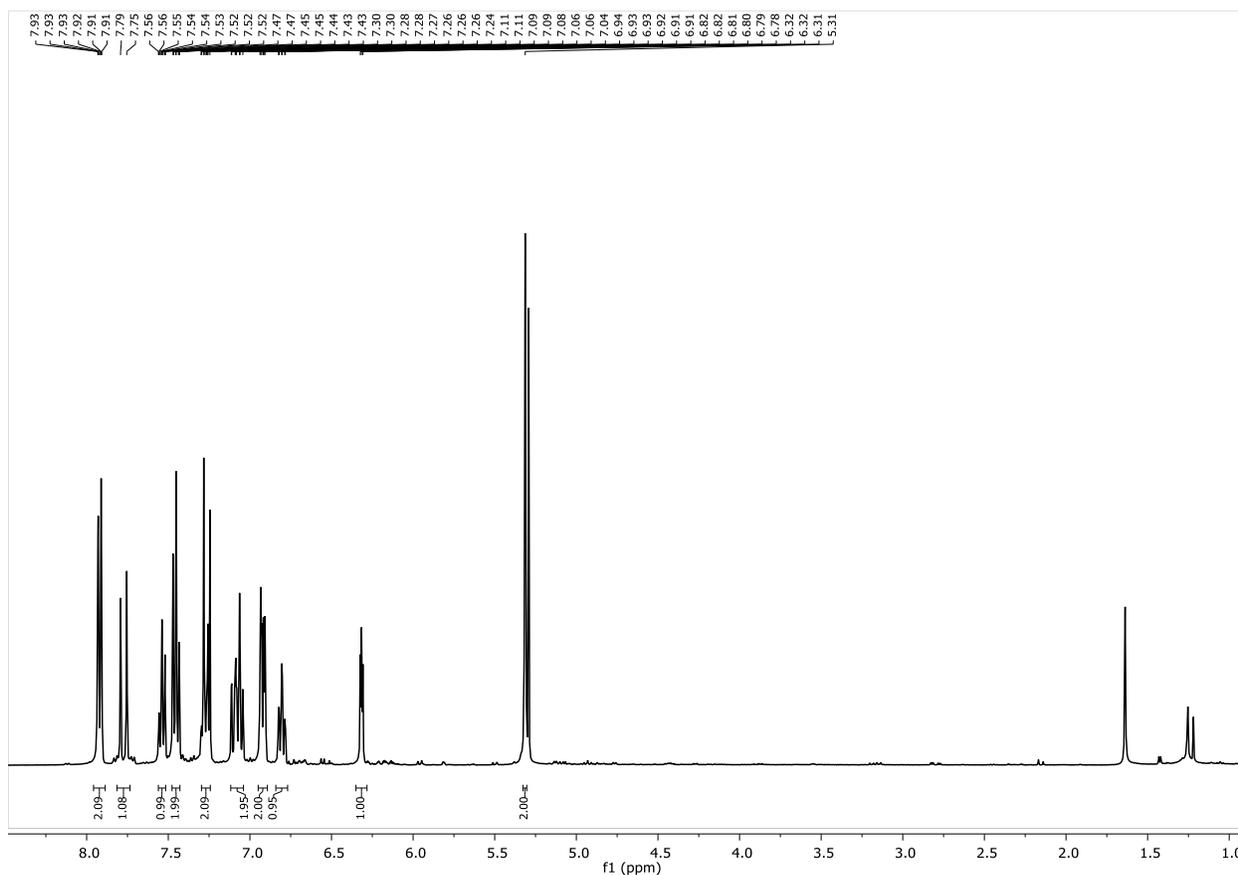


Figura 44. Espectro de RMN-¹H para (*E*)-3-(1-(2-fluorobenzil)-1H-pirrol-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona.

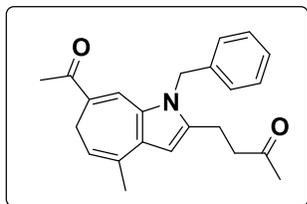
Etapas 3. Síntesis de derivados ciclohepta[*b*]pirrol

Procedimiento general (D) para la síntesis de derivados ciclohepta[*b*]pirrol

En un matraz equipado con bala de agitación se disolvió en CH₂Cl₂ (0.1M) la 3-buten-2-ona (2.5 equiv) y ácido metanosulfónico (1.5 equiv) en baño de hielo. La enona x-x (1equiv) se adicionó a la mezcla de reacción y se dejó reaccionar a temperatura ambiente hasta agotamiento de materia prima. La reacción se diluyó con agua destilada y se neutralizó con solución de NaHCO₃ sat. para después extraer con 30ml CH₂Cl₂ hacerse lavados a la fase orgánica con agua (3x10ml). Purificación con mezcla hexano-acetato de etilo (7:3)

Espectroscopía

4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il)butan-2-ona (89a)



La síntesis se realizó conforme al procedimiento general D. Pirrolil enona **93a** (0.08,0.35mmol), 3-buten-2-ona (0.0622g, 0.88mmol). ácido metansulfónico (1.5 equiv). Producto obtenido como miel amarilla (0.039, 32%) R_f 0.3

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 5.24-5.29 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 20.39, 21.38, 24.38, 25.62, 29.95, 41.89, 47.27, 105.56, 115.54, 124.81, 125.71, 125.79, 126.73, 127.62, 128.97, 129.04, 129.76, 130.49, 131.59, 136.85, 137.06, 196.71, 206.99.

HRMS (ESI⁺): m/z : Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 348.1964; Encontrado: 348.1959.

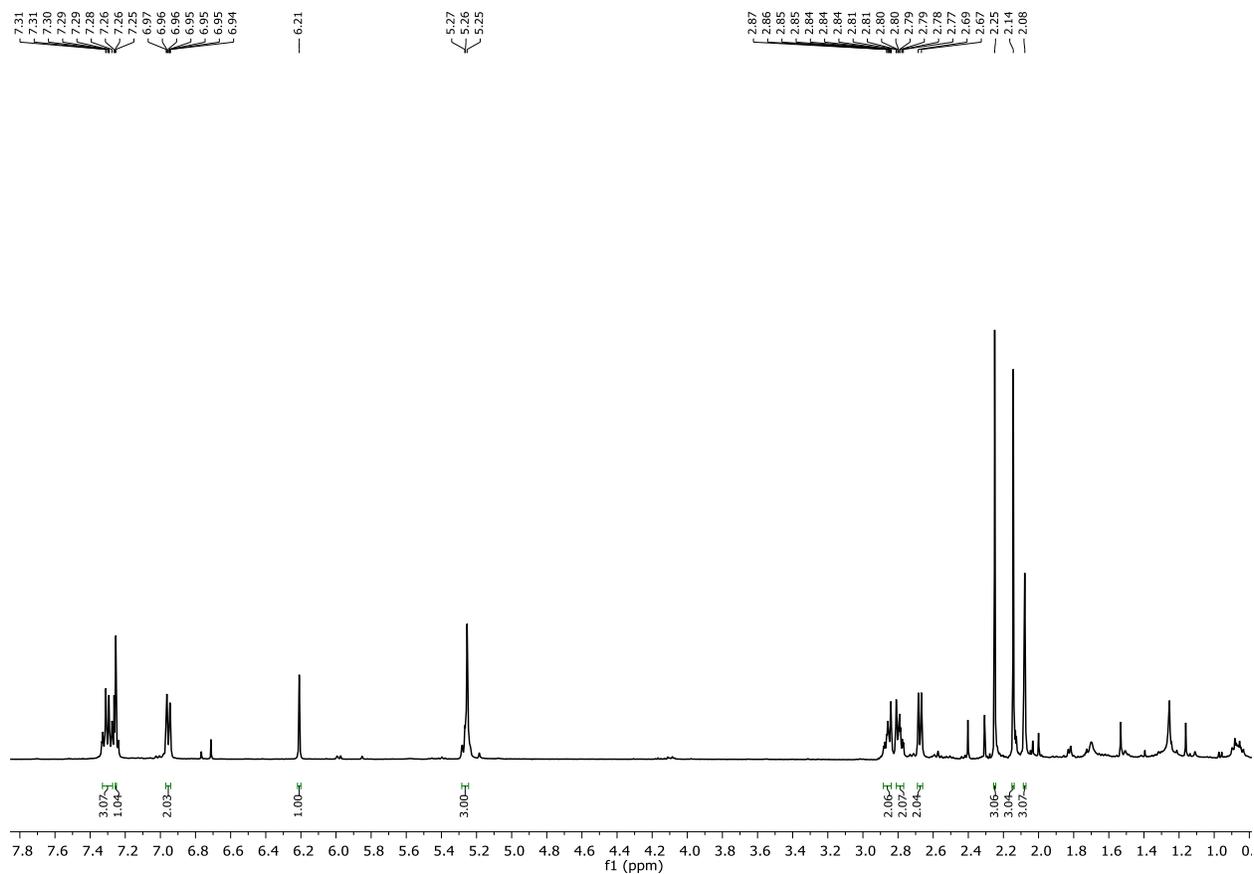


Figura 45. Espectro de RMN- ^1H para 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il)butan-2-ona.

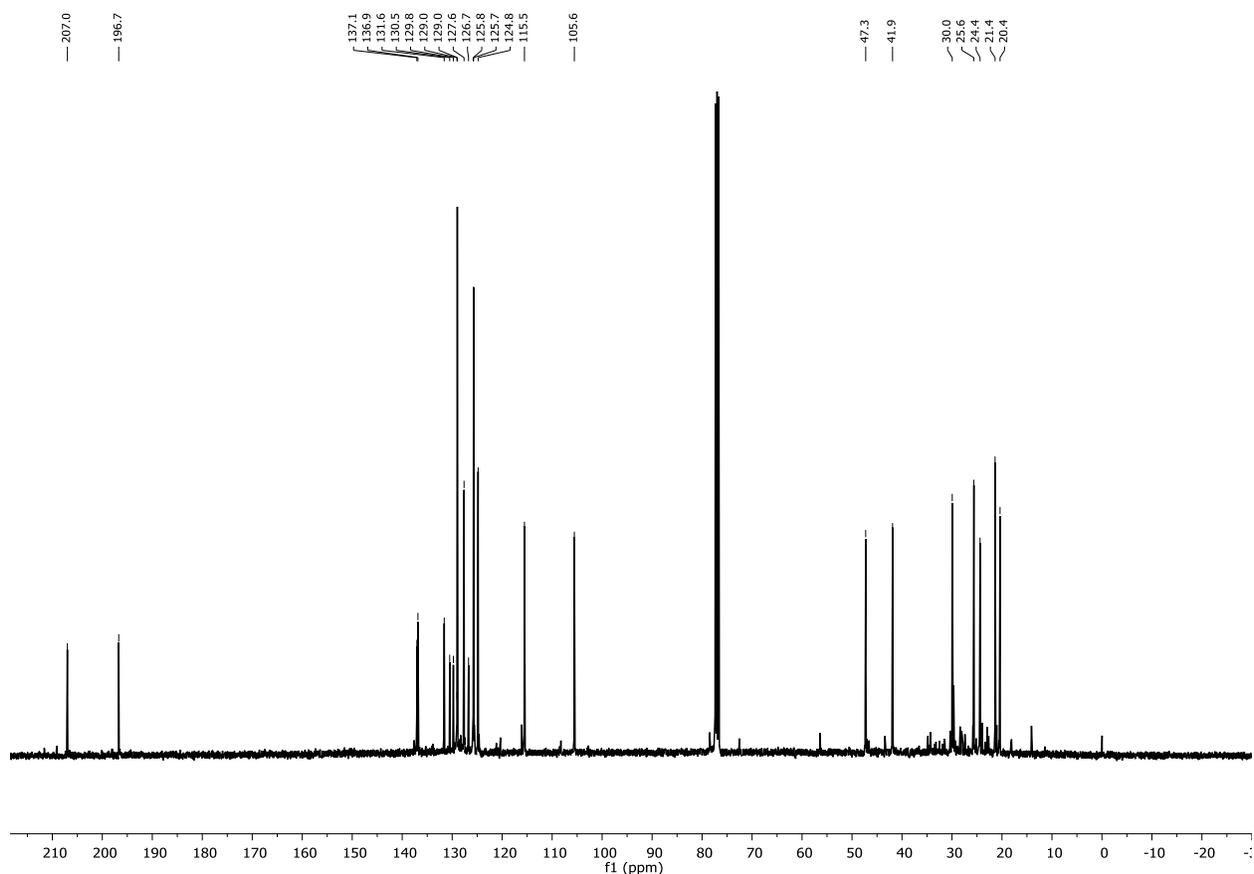
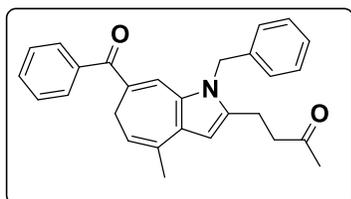


Figura 46. Espectro de ^{13}C -RMN para 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(7-benzoil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (**89b**)



La síntesis se realizó conforme al procedimiento general D. Pirrolil enona **93b** (0.02g, 0.07mmol), 3-buten-2-ona (0.012g, 0.17mmol), ácido metansulfónico (0.01, 0.1mmol). Producto **89b** obtenido como miel amarilla (0.004g, 17%).

R_f: 0.32

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.12 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.76-2.90 (m, 6H), 5.09 (s, 2H), 5.35 (td, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.42-7.46 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 20.42, 21.51, 25.94, 29.66, 29.95, 41.93, 47.16, 53.40, 125.72, 127.52, 127.85, 128.74, 128.81, 129.08, 130.86, 131.74, 136.96, 137.00, 139.11, 196.07, 206.95.

HRMS (ESI⁺): m/z: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.2120$; Encontrado: 410.2119.

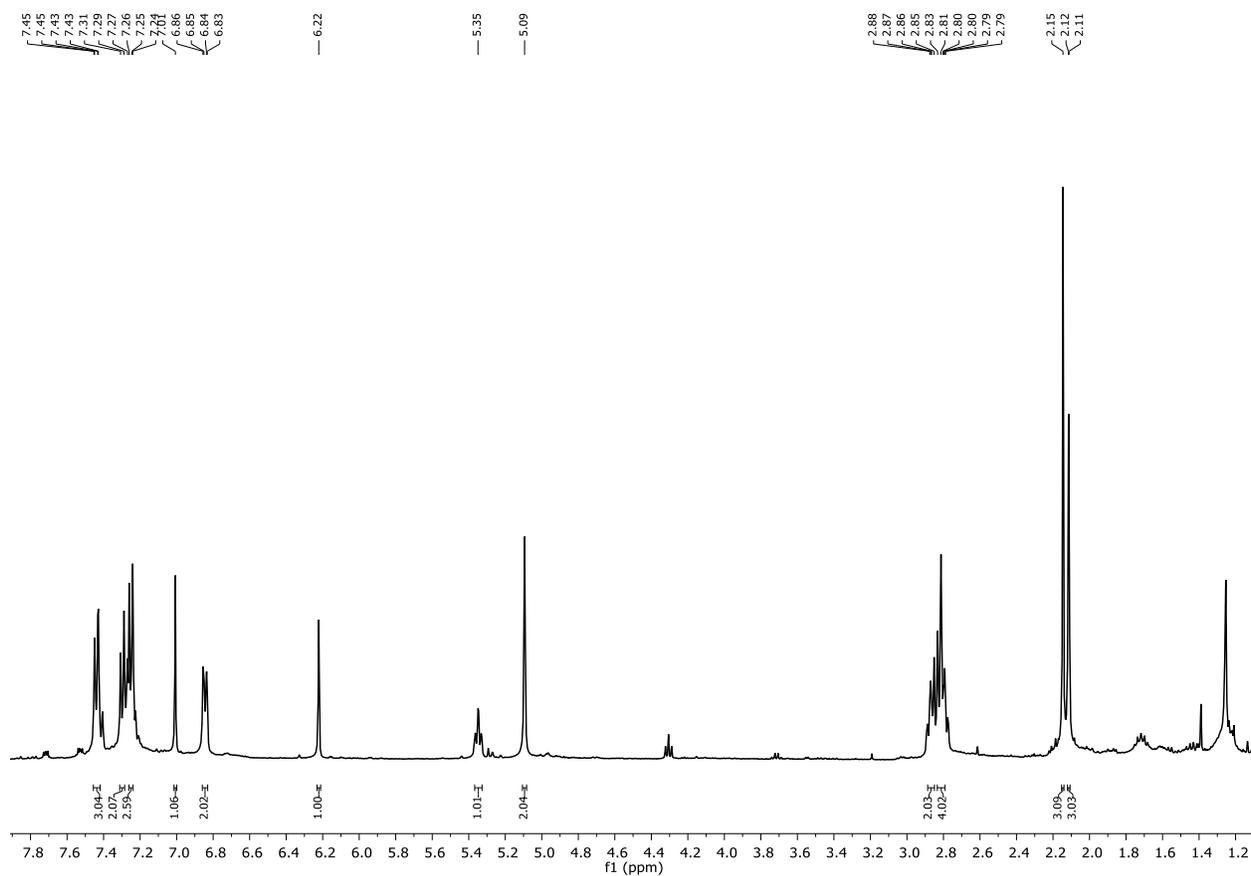


Figura 47. Espectro de RMN- ^1H para 4-(7-benzoyl-1-benzil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il)butan-2-ona.

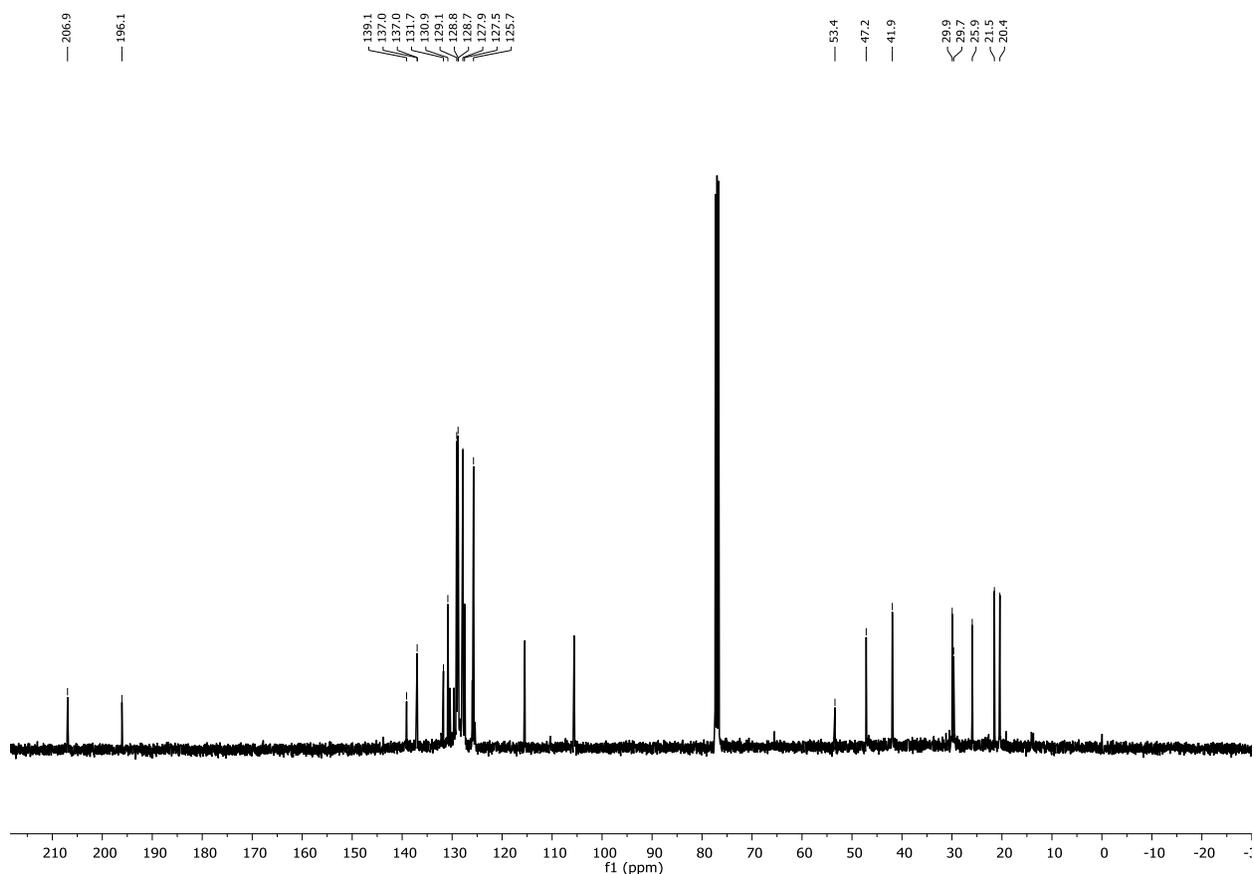
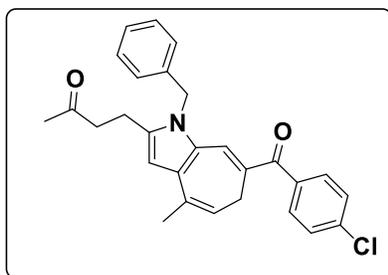


Figura 48. Espectro de ^{13}C -RMN para 4-(7-benzoyl-1-benzil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(1-bencil-7-(4-clorobenzoyl)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (**89c**)



Síntesis con base al procedimiento D. Pirrolil enona **93c** (0.05g, 0.15mmol), 3-buten-2-ona (0.027g, 0.38mmol), ácido metansulfónico (0.022g, 0.23mmol). El producto **89c** se obtuvo como una miel amarilla (0.01g, 14.5%) R_f : 0.32

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.77-2.85 (m, 4H), 2.85-2.92 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.33 (td, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$, 2H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

HRMS (ESI $^+$): m/z : Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+= 444.1730$; Encontrado: 444.1721.

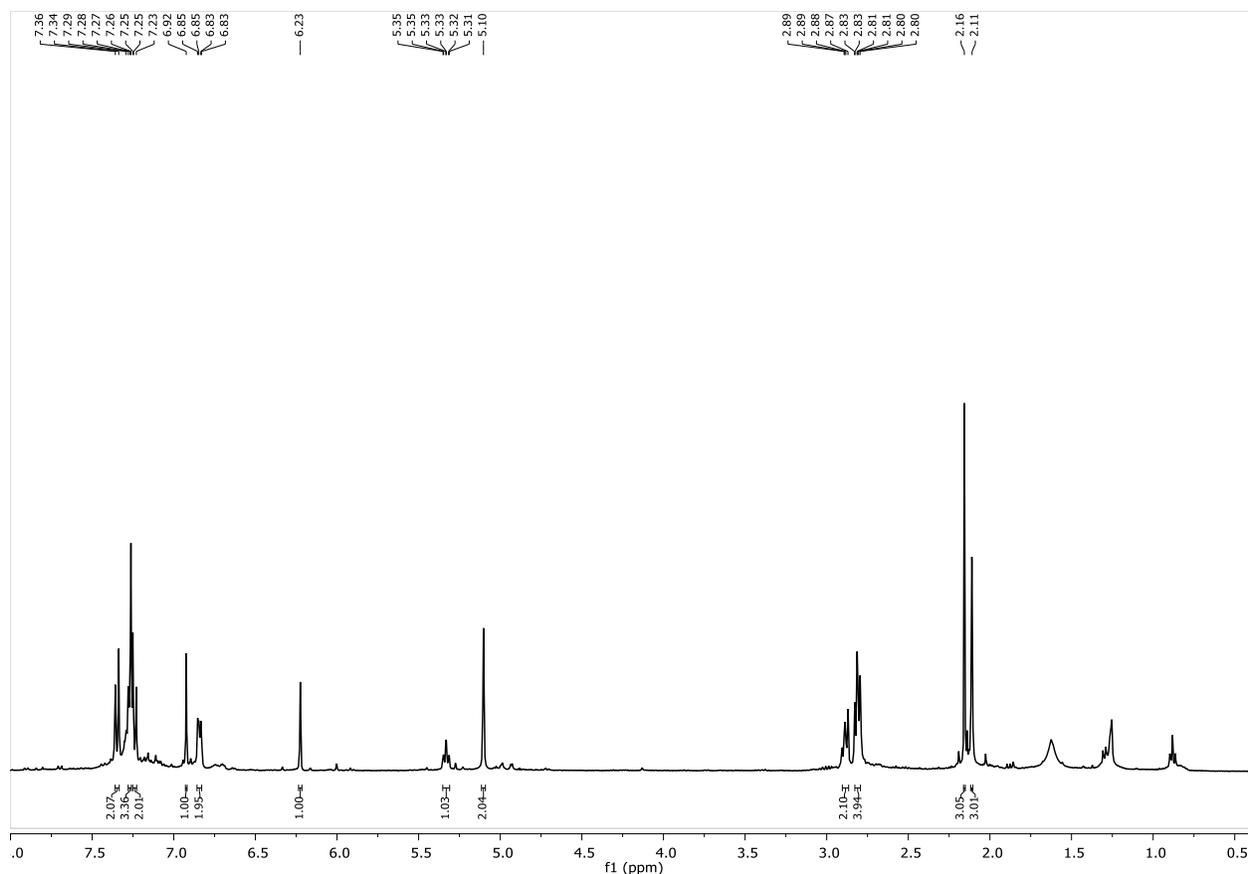
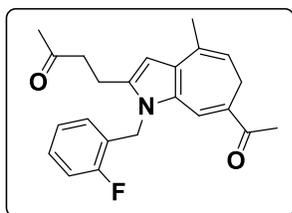


Figura 49. Espectro de RMN-¹H para 4-(1-bencil-7-(4-clorobenzoil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(7-acetil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (89d)



Síntesis con base al procedimiento D. Pirrolil enona **93d** (0.055g,0.23mmol), 2-buten-3-ona (0.039g,0.56mmol), ácido metansulfónico (0.0325g,0.33mmol) El producto **89d** se obtuvo como un aceite amarillo. (0.025g, 30.1%). $R_f=0.27$

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.66 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.84-2.88 (m, 4H), 5.24-5.29 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.49 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) = 206.9, 196.7, 159.7 (d, $J = 246.1$ Hz), 136.8, 131.6, 130.6, 129.7, 129.4 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.3 (d, $J = 3.8$ Hz), 127.0, 124.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 124.4,

124.2 (d, $J=14.2\text{Hz}$), 115.7, 115.4 (d, $J=20.8\text{Hz}$), 105.7, 41.8, 41.23, 30.0, 25.7, 24.4, 21.4, 20.3

HRMS (ESI⁺): m/z: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+= 366.1869$: Encontrado: 366.1863

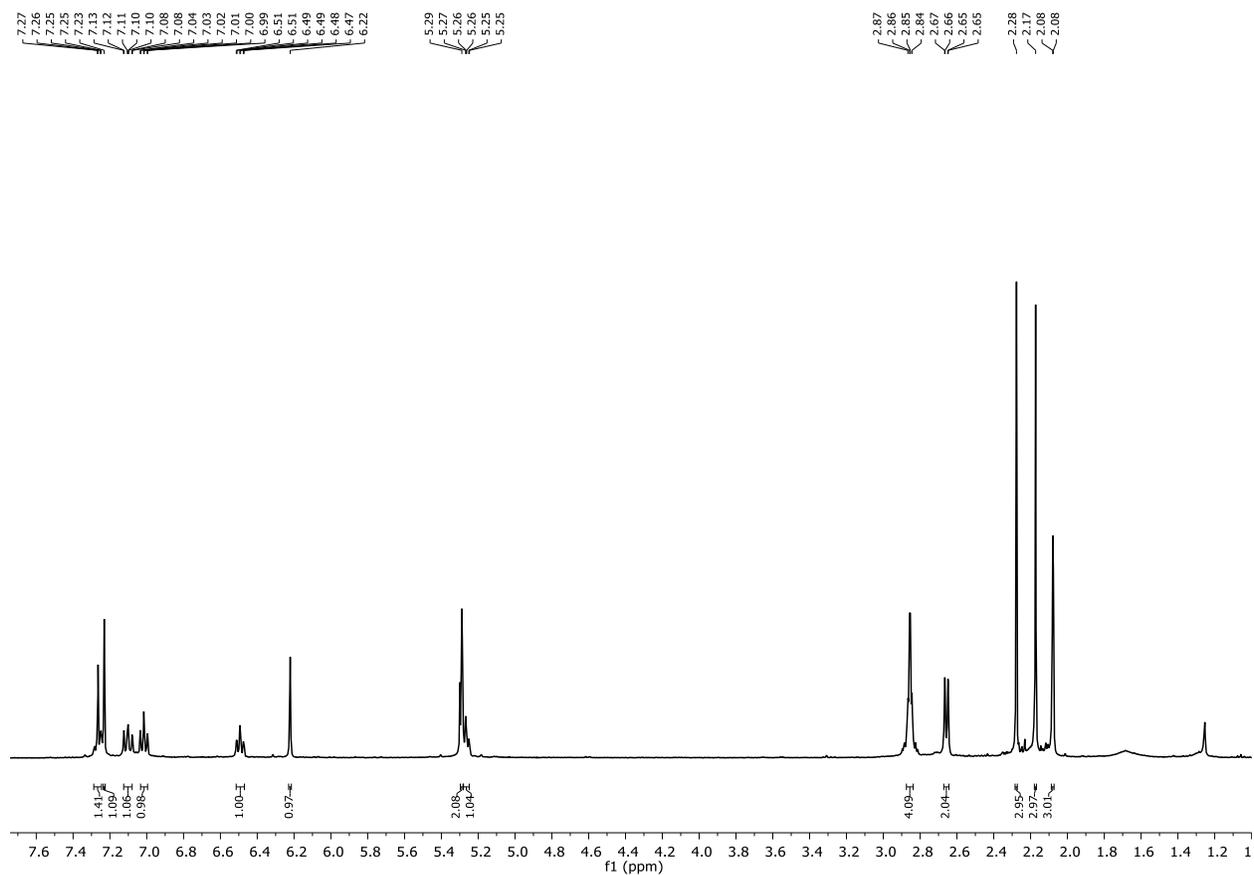


Figura 50. . Espectro de RMN-¹H para 4-(7-acetil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

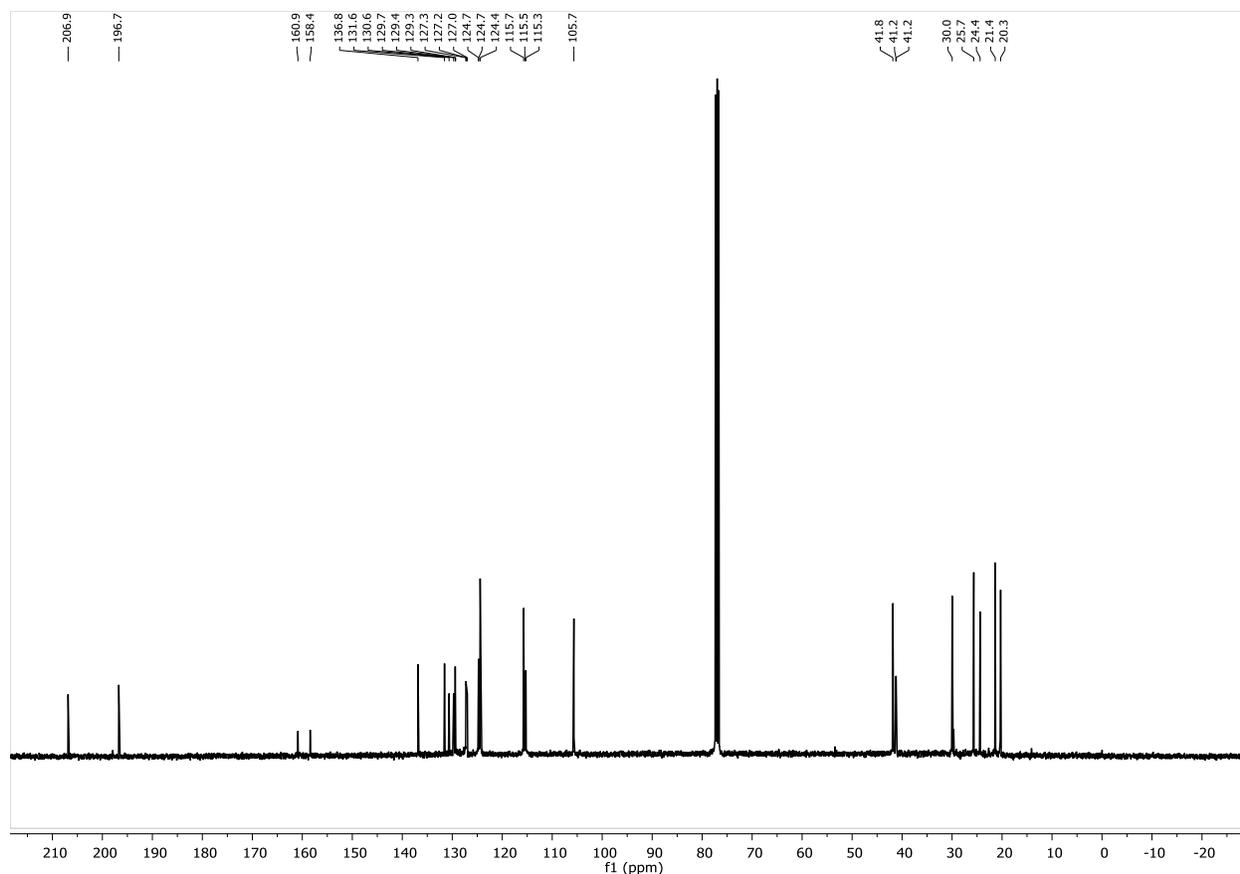
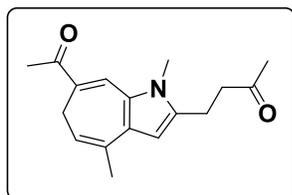


Figura 51. Espectro de ^{13}C -RMN para 4-(7-acetil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (89e)



Síntesis con base al procedimiento general D. Pirrolil enona **92d** (0.035g, 0.23mmol), 3-buten-2-ona (0.041g, 0.58mmol), ácido metansulfónico (0.034g, 0.35mmol). El producto **89e** se obtuvo

como una miel amarilla (0.015g, 23.5%). R_f : 0.56

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.67 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H). 2.88-2.95 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 5.24 (td, $J = 7.0, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

HRMS (ESI $^+$): m/z: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+= 272.1651$; Encontrado: 272.1647.

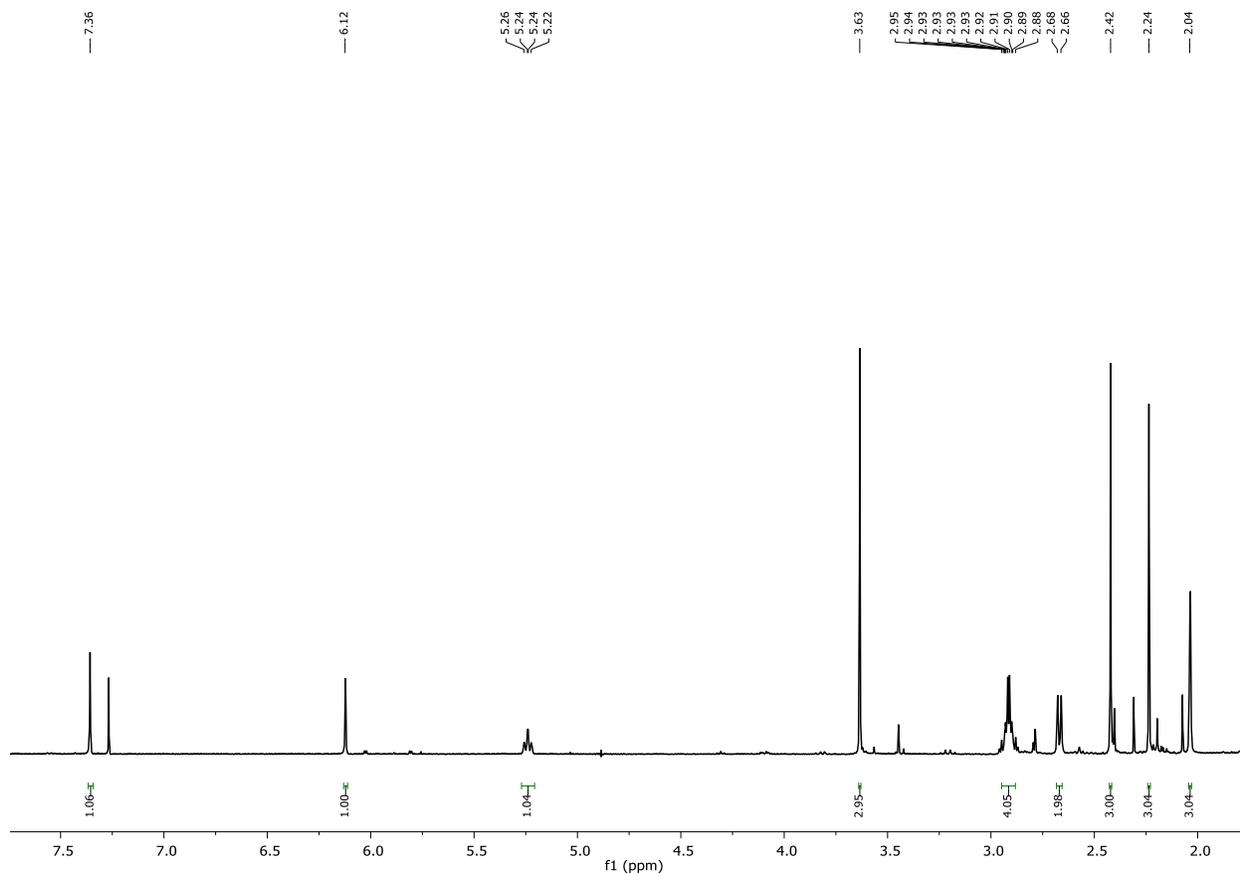
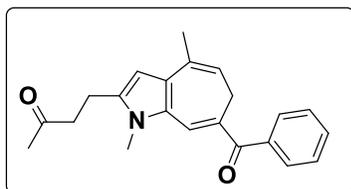


Figura 52. Espectro de RMN- ^1H para 4-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(7-benzolil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (89f).



La síntesis se realizó conforme al procedimiento general D. Pirrolil enona **92e** (0.07g, 0.316mmol), 3-buten-2-ona (0.055, 0.78mmol) ácido metansulfónico (0.045g, 0.46mmol). El compuesto **89f** se obtuvo como una miel amarilla (0.0084g, 7%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.8 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.88-2.91 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 5.3-5.4 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H)

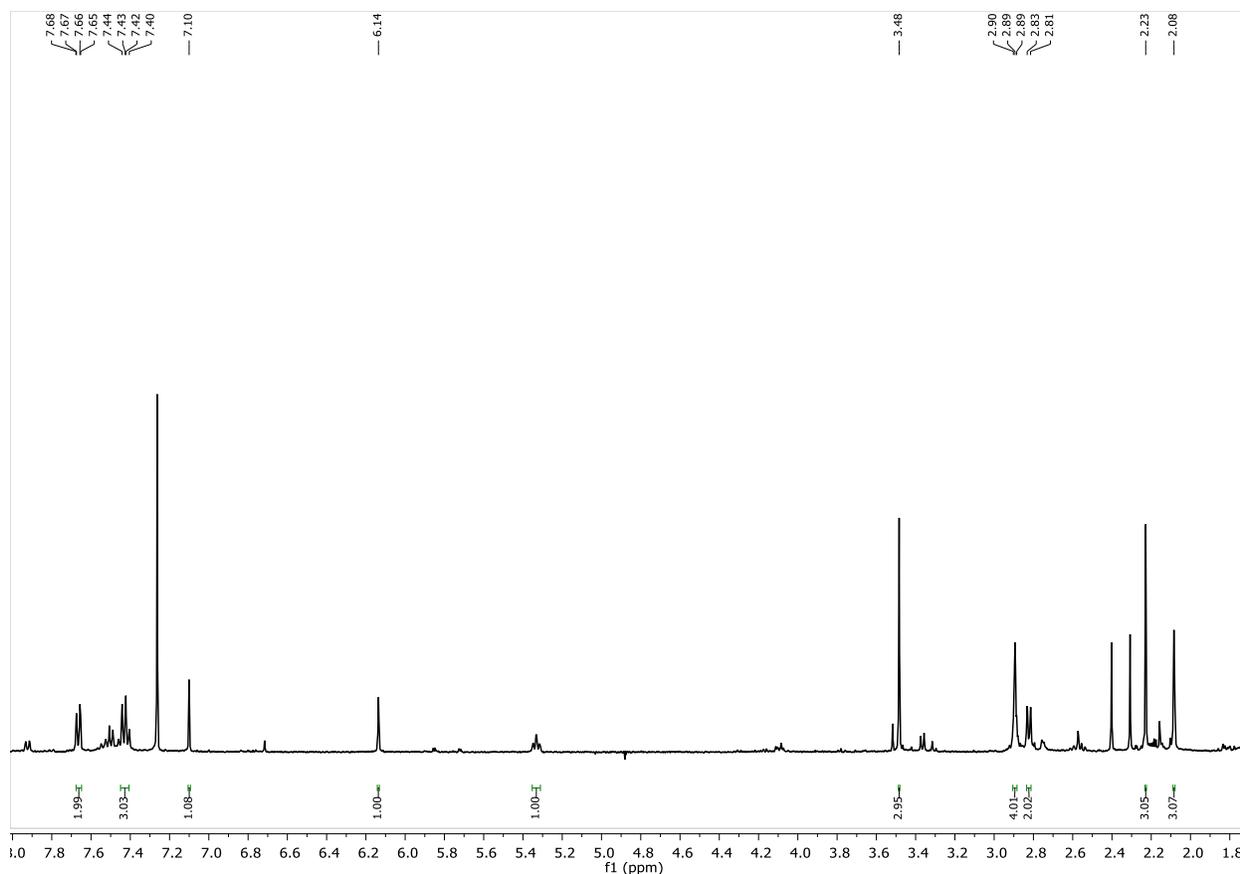
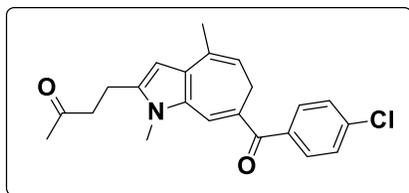


Figura 53. Espectro de RMN-¹H para 4-(7-benzol-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4-(7-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona (89g)



La síntesis se realizó conforme al procedimiento general D. Pirrolil enona **92f** (0.067g, 0.27mmol), 3-buten-2-ona (0.048g, 0.68mmol) ácido metansulfónico (0.04g, 0.4mmol). El compuesto **89g** se obtuvo como una miel

amarilla (0.0084g, 8.4%). R_f : 0.24

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.80 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.88-2.92 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 5.32 (td, $J=6.9, 1.3$ Hz, 1H) 6.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

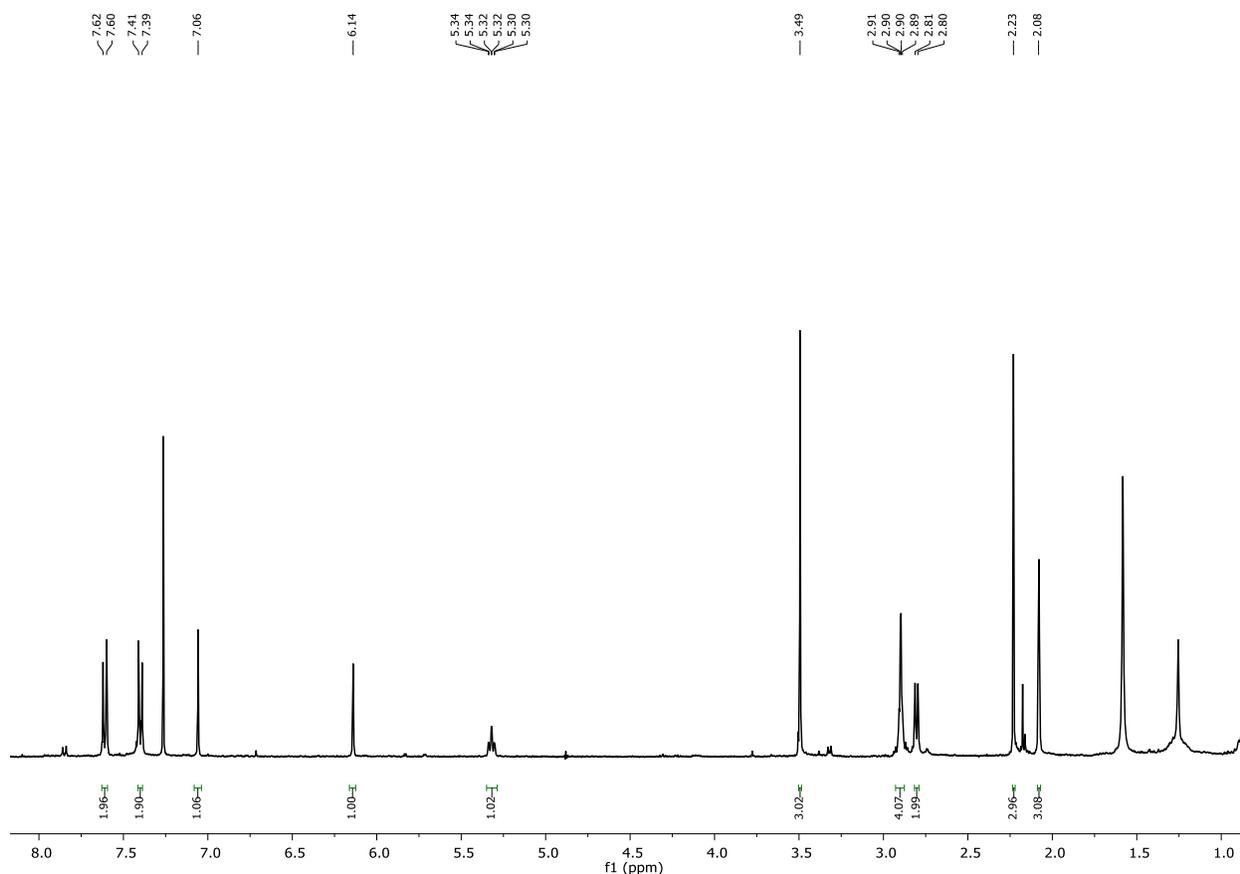
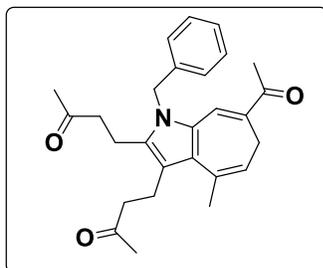


Figura 54. Espectro de RMN-¹H para 4-(7-(4-clorobenzoyl)-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)butan-2-ona.

4,4'-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona) (**104a**)



Síntesis con base al procedimiento general C. Pirrolil enona **93a** (0.03g,0.117mmol), 3-buten-2-ona (0.02, 0.28mmol), ácido metansulfónico (0.0168,0.17mmol). El producto **104a** se obtuvo como una miel amarilla (0.09g,19%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.01 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (t, J= 7.8Hz, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.7 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 5.2-5.3 (m, 1H), 6.9 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.2 (S, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H).

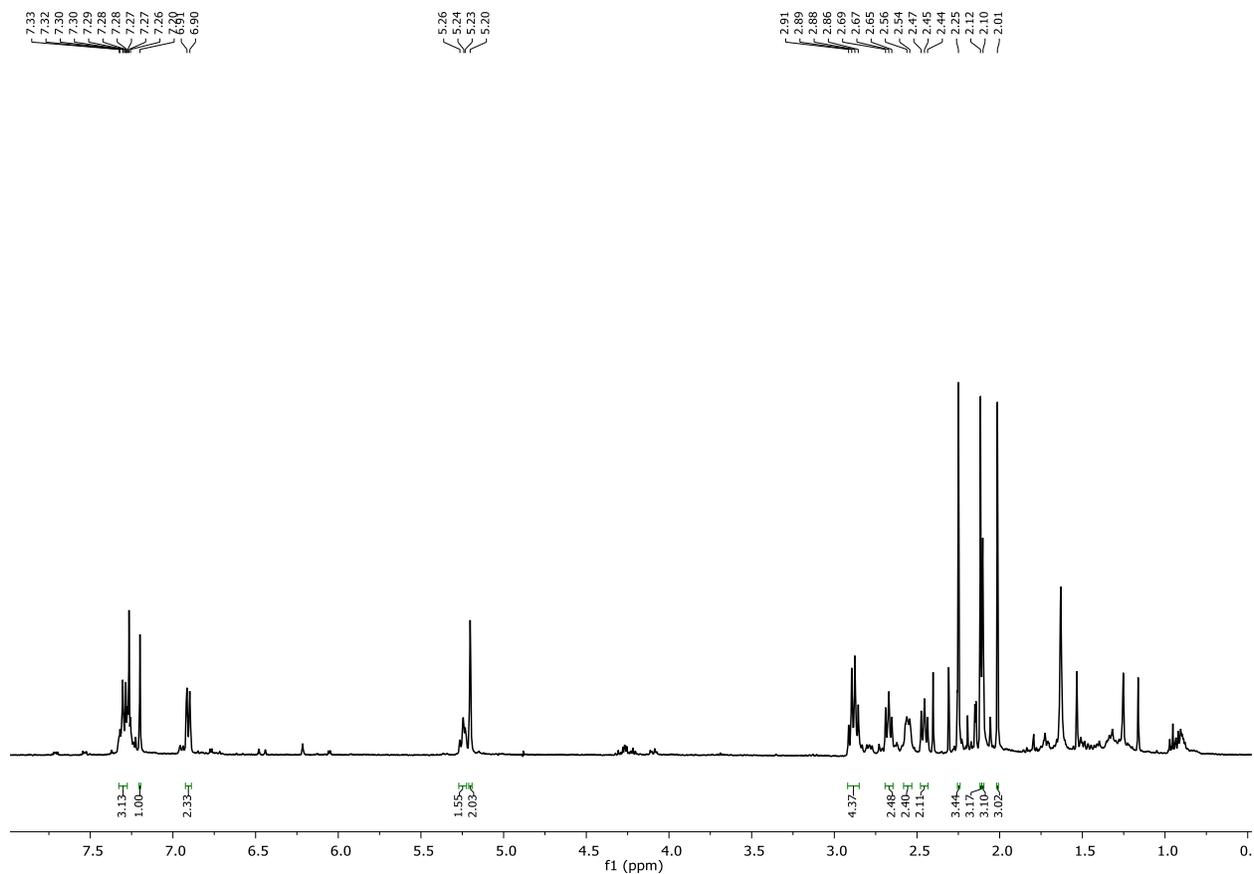
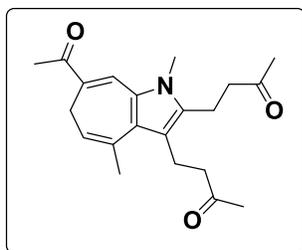


Figura 55. Espectro de RMN- ^1H para 4,4'-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona).

4,4'-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona) (104b)



Síntesis con base al procedimiento general D. Pirrolil enona **92d** (0.035g, 0.23mmol), 3-buten-2-ona (0.041g, .058mmol), ácido metansulfónico (0.034g, 0.3mmol). El compuesto **118b** se obtuvo solido viscoso amarillo (0.005g, 6%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.5 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.6 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.7 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.8- 2.9 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 7.6$, 2H) 3.6 (s, 3H), 5.19-5.22 (m, 1), 7.3 (s, 1H)

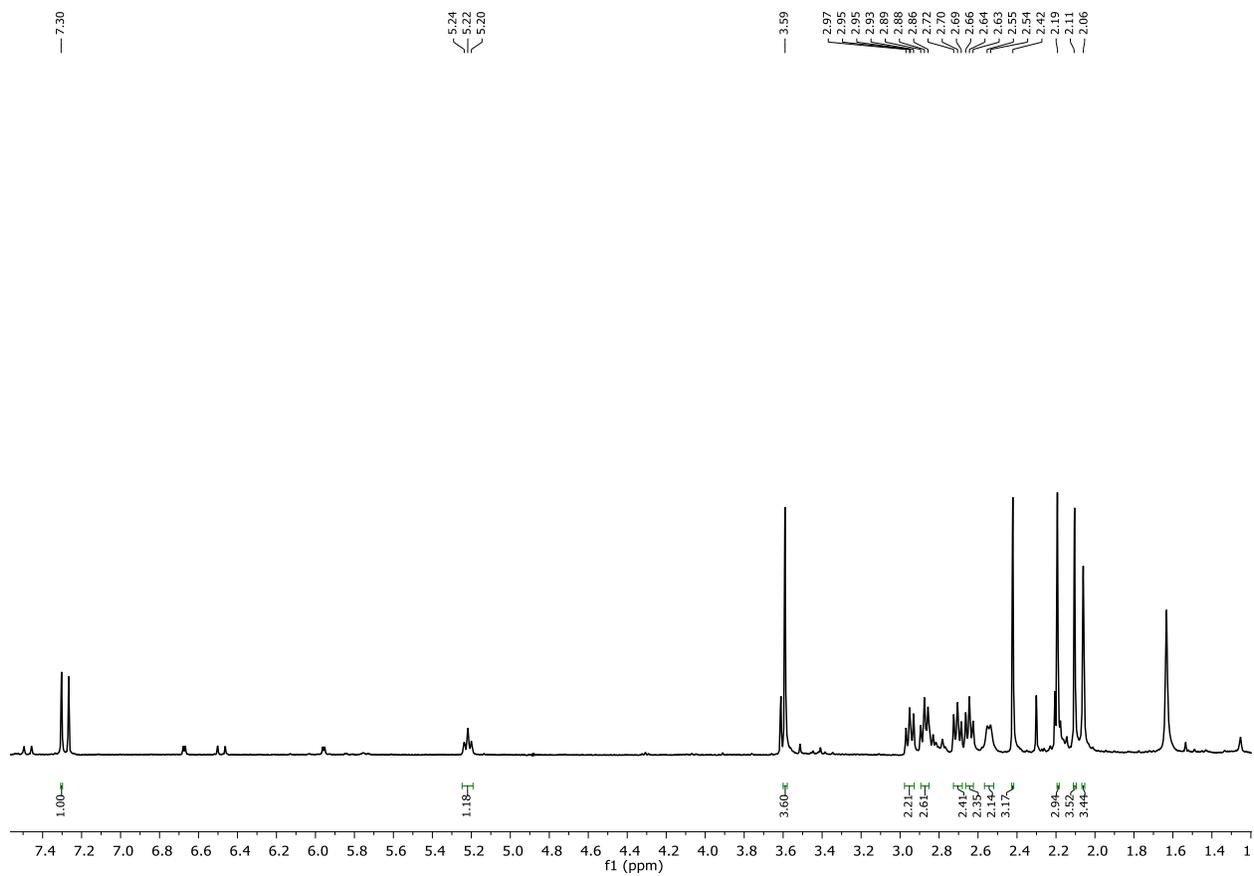


Figura 56. Espectro de RMN-¹H para 4,4'-(7-acetil-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2,3-diil)bis(butan-2-ona).