



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE QUÍMICO
FARMACOBIOLOGÍA**

**“ESTUDIO DE CATÁLISIS DOBLEMENTE
ACTIVADA EN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN
NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA EN
FLUOROBENZALDEHÍDOS”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

JAIRO JESÚS ROJAS ORTIZ

ASESOR:

D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA

CO-ASESORA:

D.C. NHAYELI ITZEL MEJÍA FARFÁN

MORELIA, MICHOACÁN; ENERO 2020

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia

Gracias a mi familia, hermanos, a mi madre por ser el motor de cada uno de mis logros, por tus regaños y valiosos consejos, los cuales me han permitido llegar hasta este punto de mi vida, sobre todo gracias por demostrarme que no hay imposibles y forjarme un carácter de superación personal y en la vida.

A mis Asesores

Al Doctor Luis Chacón García, por brindarme la confianza de trabajar en el laboratorio, compartiendo su amplio conocimiento y sobre todo por su sincera amistad.

A Itzel por apoyarme en el presente trabajo, asimismo por explicarme cada una de las cosas necesarias para poder llevarlo a cabo de manera exitosa.

Al doctor Carlos Jesús Cortes García por su gran amistad, por su gentileza al compartir su conocimiento, por motivarme a superarme constantemente y por brindarme la oportunidad de realizar diversos proyectos.

Al Concilio Vaticano

A mis amigos del concilio vaticano, Chema, Sebastián, Valentín y Dani por su grandiosa amistad, por regalarme momentos inolvidables, por siempre brindarme su apoyo en momentos buenos y sobretodo malos, asimismo por sus grandes consejos, los cuales llevo y llevare siempre presente, al igual que cada uno de ustedes, aprendí mucho de cada uno de ustedes, simplemente, gracias amigos.

A mis Compañeros del Instituto

A Gaby por su gran amistad, paciencia, amabilidad, por enseñarme lo necesario para poder trabajar en el laboratorio encontrando siempre un lado agradable de

hacer las cosas, también muchas gracias por motivarme a luchar por mis sueños, sin perder las cosas buenas que me caracterizan.

A Karina por todos los momentos padres que pasamos, platicas, risas, consejos que me diste, los cuales me han ayudado bastante y llevare presente, por último, gracias por ayudarme en el proceso de mi tesis, proyectos, resolviéndome dudas, etc y sobre todo por esa amistad que forjamos.

A Meli por ayudarme desde que entre al laboratorio, inculcándome siempre el estar preparándome, por enseñarme la bonita parte de compartir el conocimiento mediante diferentes eventos educativos con el fin de motivar a una superación académica, por ultimo pero no menos importante, gracias por ser parte del proceso en diversos proyectos que he tenido la dicha de participar, incluida la tesis.

A Cesia, Karen, Aidme, Josué, Niño y Vero por alegrar mis días en el laboratorio.

A mis amigas de Orientación

A Citlalli, Jacky y Yuri por ser mis amigas, por la gran amistad que comenzó en la orientación, gracias por las risas, anécdotas, consejos, y por el apoyo que me han brindado.

A mis amigos desde la Infancia.

A mis amigos Javier, Jatziri y Vasti, gracias por tanto, más de 7 años describen lo sólida que es nuestra amistad, viendo crecer unos a los otros, siendo parte de sacrificios constantes, momentos difíciles, etc, los cuales nos han permitido superar retos para obtener los logros que cada uno de nosotros está sembrando, de los cuáles me siento muy orgulloso.

Índice general

Índice general.....	I
Índice de figuras.....	III
Índice de tablas.....	IV
Índice de esquemas.....	V
Resumen.....	VI
Abstract.....	VII
Lista de abreviaturas.....	VIII
Lista de compuestos.....	IX
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. HIPÓTESIS.....	10
5. OBJETIVOS.....	10
5.1 Objetivo general.....	10
5.2 Objetivos particulares.....	10
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	11
6.1 Materiales y métodos.....	11
6.2 Obtención de 2-hidroxi-6-metil-3- (6-metilheptán-2-il) -5- (1 <i>H</i> -pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (2).....	12
6.3 Obtención de 2,5-dimetil-3- (1 <i>H</i> -pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (3).....	12

6.4 Obtención de 2,5-dimetil-3- (5-tiocianato-1 <i>H</i> -pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (4).....	13
6.5 Procedimiento general de síntesis de 4-Tetrahidro-1 <i>H</i> -1 pirrolilbenzaldehído con diferentes quinonas como catalizador.....	13
6.6 Obtención de 4-Tetrahidro-1 <i>H</i> -1-pirrolilbenzaldehído.....	14
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
7.1 Obtención del compuesto 7.....	17
7.2 Formación de amida a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7.....	19
7.3 Obtención de 4-(dietilamino) benzaldehído.....	22
7.4 Mecanismo mediante el cual se llevaron a cabo las diversas series de reacción	24
8. CONCLUSIÓN.....	26
9. BIBLIOGRAFIA.....	27
10. ANEXOS.....	29

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de sistemas catalíticos que implican dos catalizadores.

Figura 2. Mecanismo de adición-eliminación.

Figura 3. 2-pirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona.

Figura 4. 2-(1,5-dimetil-4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona.

Figura 5. Propuesta de la interacción del compuesto **2** con el ion fluoruro.

Figura 6. Pirrolilquinonas 2, 3, 4.

Figura 7. Síntesis de 2-hidroxi-6-metil-3- (6-metilheptán-2-il) -5- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (2).

Figura 8. Síntesis de 2,5-dimetil-3- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (3).

Figura 9. Síntesis de 2,5-dimetil-3- (5-tiocianato-1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (4).

Figura 10. Síntesis de 4-Tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído.

Figura 11. Síntesis de 4-Tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído.

Figura 12. Procedimiento general de síntesis de 4-alkil (aril)aminobenzaldehídos con diferentes fluorobenzaldehídos.

Índice de tablas

Tabla 1. Síntesis de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7** con diferentes quinonas.

Tabla 2. Reacción de S_NAr con diferente disolvente en presencia y ausencia de PQSCN.

Tabla 3. Reacción de S_NAr en presencia y ausencia de PQSCN con diferentes fluorobenzaldehídos.

Tabla 4. Reacción de S_NAr con diferente catalizador.

Tabla 5. Síntesis de 4-(dietilamino)benzaldehído.

Índice de esquemas

Esquema 1. Síntesis del compuesto 7.

Esquema 2. Síntesis de amida a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7

Esquema 3. Síntesis de 4-(dietilamino) benzaldehído.

Esquema 4. Mecanismo de reacción para la síntesis de las moléculas objetivo mediante una catálisis de doble activación.

Resumen

Palabras Clave: (Quinonas, Pirrolilquinonas, Catalizadores, Reconocedores aniónicos).

Las quinonas son moléculas orgánicas con aplicación en diversos procesos redox, en reacciones de oxidación para síntesis orgánica, portadores de electrones, antioxidantes, cofactores en procesos biológicos y por otro lado con un uso menos extenso como catalizadores para la oxidación de moléculas orgánicas. Recientemente se ha descrito la amidación oxidativa de benzaldehído usando un sistema DMSO/ quinona como agente oxidante.

Las pirrolilquinonas han sido descritas por Chacón y colaboradores en 2014, las cuales tienen la capacidad de reconocer selectivamente iones, específicamente el anión fluoruro. La capacidad de reconocimiento de estos compuestos está dada por las interacciones π -anión. Estas interacciones son potencialmente útiles para el desarrollo de nuevos sensores ópticos, reconocimiento huésped-anión, andamios, o catalizadores.

Por lo tanto, con base en lo anterior, en el presente trabajo se propone la aplicación de las pirrolilquinonas como catalizadores en reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) de acuerdo a las características mencionadas anteriormente.

Abstract

Keywords: (Quinones, Pyrrolylquinones, Catalysts, Anionic Recognizers).

Quinones are organic molecules with application in various redox processes, in oxidation reactions for organic synthesis, electron carriers, antioxidants, cofactors in biological processes and on the other hand with less extensive use as catalysts for the oxidation of organic molecules. The oxidative amidation of benzaldehyde has recently been described using a DMSO / quinone system as an oxidizing agent.

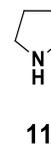
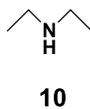
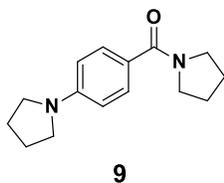
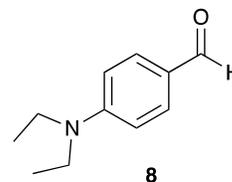
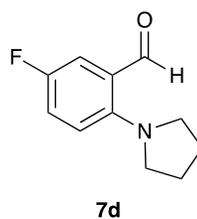
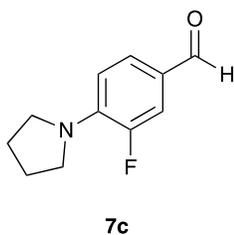
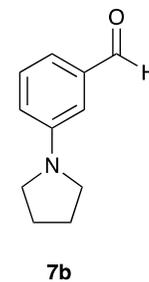
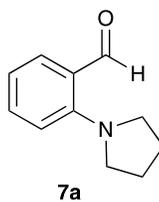
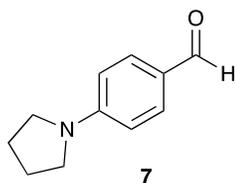
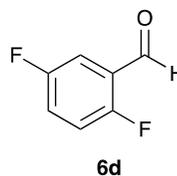
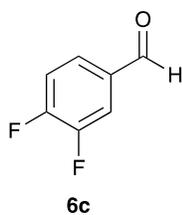
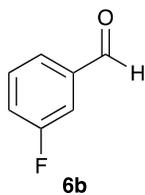
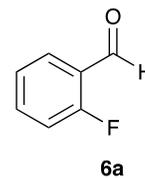
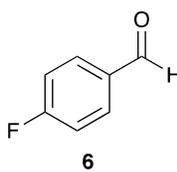
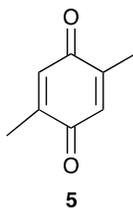
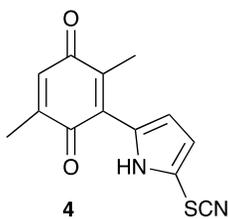
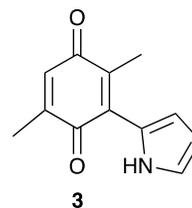
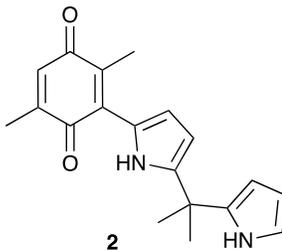
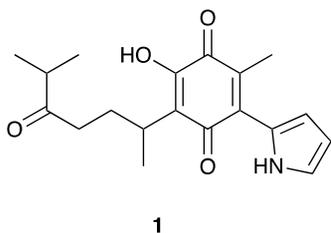
Pyrrolylquinones have been described by Chacón et al in 2014, which have the ability to selectively recognize ions, specifically fluoride anion. The recognition ability of these compounds is given by the π -anion interactions. These interactions are potentially useful for the development of new optical sensors, host-anion recognition, scaffoldings, or catalysts.

Therefore, based on the foregoing, the present work proposes the application of pyrrolylquinones as catalysts in aromatic nucleophilic substitution reactions (SNAr) according to the characteristics mentioned above.

Lista de Abreviaturas

°C	Grados Centígrados
Eq	Equivalentes
h	Horas
DMSO	Dimetil Sulfoxido
AcOET	Acetato de Etilo
mmol %	Milimol Por ciento
mL	Mililitro
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
TLC	Cromatografía en capa fina
S_NAr	Sustitución Nucleofílica Aromática
Nu	Nucleofilo
mg	Miligramo
PQSCN	Pirrolilquinona tiocianato
CH₂Cl₂	Diclorometano
Na₂SO₄	Sulfato de Sodio
t.a	Temperatura Ambiente
CH₃CN	Acetonitrilo
PQ	Pirrolilquinona
mmol	Milimol
TMS	Trimetilsilano
o-	Posición orto
m-	Posición meta
p-	Posición para
DMSO-d₆	Dimetil Sulfoxido Deuterado

Lista de Compuestos



1. Introducción

En años recientes la química orgánica ha presentado mejoras en los materiales naturales y asimismo desarrollado procedimientos para la síntesis de compuestos cuyo interés se basa en mejorar la calidad de vida de las personas y por ende favoreciendo la utilidad de estos. Las estrategias sintéticas eficientes y amigables con el medio ambiente en la síntesis orgánica se están considerando cada vez más importantes, el desarrollo de métodos innovadores para lograrlo hoy en día es un desafío constante en la síntesis orgánica.¹

Los compuestos nitrogenados se utilizan como componentes estructurales de productos farmacéuticos y agroquímicos debido a sus altas actividades biológicas.¹ Hay muchos productos químicos que contienen nitrógeno, que van desde compuestos estructurales simples como ingredientes farmacéuticos y su número crece rápidamente año tras año. Las tendencias recientes en la química de los derivados de pirrolidina, piperazina y piperidina, su demanda en productos farmacéuticos está en aumento.

La catálisis es considerada una de las más eficientes y poderosas herramientas para la síntesis de nuevas reacciones químicas. Así, los procesos catalíticos son indispensables para producir compuestos en síntesis orgánica moderna, proporcionando resultados más benéficos para el medio ambiente y económicos.²

De manera frecuente las moléculas orgánicas pueden tener un mayor grado de complejidad comparadas con los compuestos puramente inorgánicos. Por ello, la síntesis de compuestos orgánicos ha tomado bastante relevancia en el ámbito de la química orgánica.

En la síntesis química se ha trabajado arduamente en el desarrollo de transformaciones catalíticas nuevas y eficientes para lograr de manera exitosa una alta complejidad molecular partiendo de materiales de partida simples. Por lo tanto, la combinación de métodos catalíticos, por ejemplo, catálisis de oro y organocatálisis serían indispensables para el ahorro de energía y recursos. En la última década, la organocatálisis ha atraído bastante la atención y se ha convertido en un punto prioritario a seguir de catálisis asimétrica.

La organocatálisis ofrece transformaciones altamente estereoselectivas de materiales de partida versátiles, utilizando procedimientos fáciles, aunque dependiendo de cargas catalíticas normalmente altas.

En organocatálisis existen esencialmente cuatro tipos de organocatalizadores, bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Estos catalizadores inician sus ciclos catalíticos al proporcionar o eliminar electrones o protones de un sustrato o un estado de transición. La organocatálisis es dominada por catalizadores de bases de Lewis como aminas y carbenos, mientras que los ácidos de Lewis como los compuestos de carbonilo con un uso menos extenso.³

Un concepto relativamente nuevo es el uso de catalizadores ácidos quirales orgánicos de Brønsted, se pretende que este concepto brinde catalizadores extremadamente activos, los cuales compitan con la eficiencia de las enzimas y con la de los complejos de metales de transición quirales.

Generalmente, las vías catalíticas dependen de la interacción de un solo catalizador con un sustrato, durante muchos años esta estrategia de monocatálisis ha sido de gran éxito, por otro lado, recientemente han surgido conceptos de múltiples catalizadores, los cuales facilitan muchas transformaciones un tanto difíciles, o bien, inalcanzables.⁴

Tal diseño tiene como interés el que estos presenten una alta actividad, alta selectividad y una amplia generalidad del sustrato en condiciones de reacción moderadas. Hay una serie de mecanismos de multicatálisis importantes a destacar, los cuales se muestran en el figura 1.

La catálisis bifuncional se lleva a cabo si ambos, el nucleófilo y electrófilo son activados por separado a través de grupos funcionales discretos en el mismo catalizador (Fig. 1A). En comparación con los catalizadores convencionales, los catalizadores bifuncionales presentan una actividad catalítica mejorada y niveles más altos de estereodiferenciación, atrayendo mucha atención como catalizadores de próxima generación para aplicaciones prácticas prospectivas.^{2,5}

La catálisis de doble activación es llevada a cabo cuando dos catalizadores separados trabajan juntos para activar solo uno de los reactivos que reaccionan (Fig. 1B).^{5,6} La catálisis en cascada involucra un sistema catalítico binario, el cual consiste en si dos catalizadores activan al mismo sustrato, pero de manera secuencial, es decir, cuando un sustrato activado produzca un intermediario, este será aún más activado por el segundo catalizador para dar el producto final (Fig.1C).⁷

La catálisis sinérgica es una estrategia poderosa en la que el nucleófilo y el electrófilo se activan simultáneamente por dos catalizadores separados para proporcionar una sola transformación química. Como resultado, la eficiencia y la selectividad de las reacciones existentes pueden mejorarse. (Fig. 1D).⁵ Los catalizadores sinérgicos son utilizados en catálisis orgánica, nanocatálisis, fotocatálisis, catálisis enzimática y en electrocatálisis.⁸

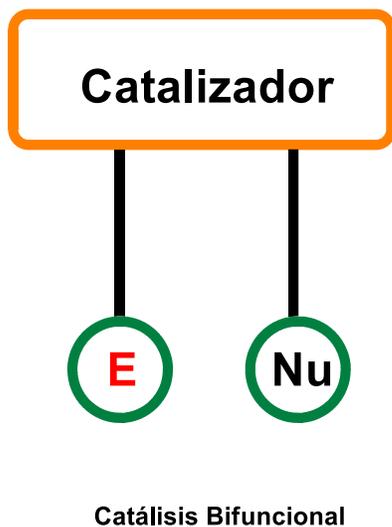


Figura 1A.

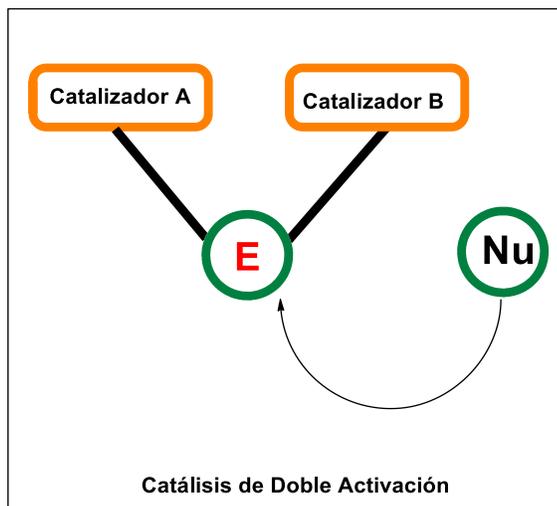


Figura 1B.

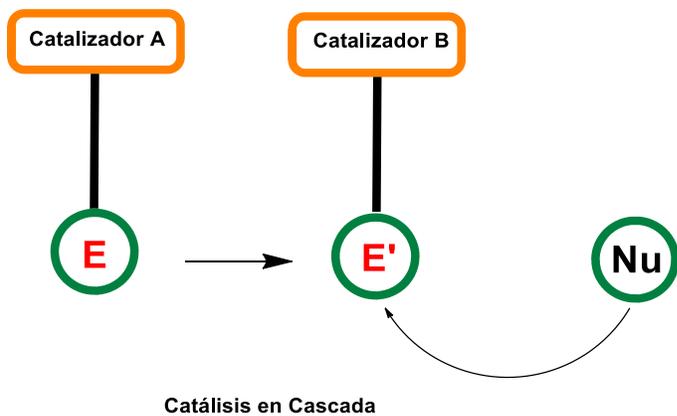


Figura 1C.

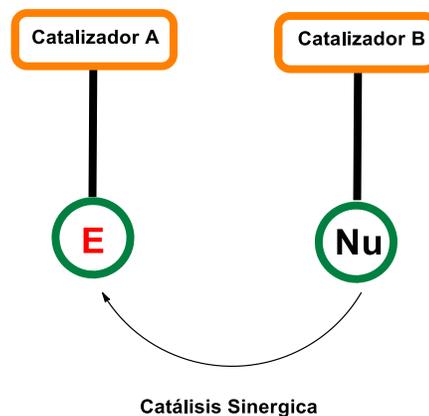


Figura 1D.

Figura 1. Clasificación de sistemas catalíticos que implican dos catalizadores.

En nuestro grupo de investigación se han estudiado las pirrolilquinonas como reconocedores de aniones^{9,10}, específicamente el anión fluoruro, y recientemente como organocatalizadores en reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias, resultando eficientes en ambos casos.¹¹

Con base en los estudios de reconocimiento del ion fluoruro por parte de las quinonas en el presente trabajo se propone utilizar las pirrolilquinonas como catalizadores en reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) mediante un mecanismo de catálisis de doble activación selectivo para fluorobenzaldehídos.

Las S_NAr son procesos en los que una especie nucleofílica con carga negativa o neutra reemplaza un átomo o grupo de la posición del anillo de un compuesto (sustrato) aromático. Los nucleófilos pueden efectuar dichas reacciones sobre un anillo aromático, si éste presenta, en posición *orto* o *para*, grupos electrón-atrayentes, ya que estos pueden deslocalizar la carga negativa del intermedio aniónico.¹⁷

Cuanto mayor sea el número de este tipo de sustituyentes la reacción se llevará a cabo de manera más rápida. La adición del nucleófilo en las posiciones *o*- y *p*- hace más efectiva la estabilización del carbanión ya que solo actúa el efecto mesómero del sustituyente. Por otro lado, en el intermedio de la adición en la posición *m*- actúa solamente el efecto inductivo del grupo atractor de electrones, el cual es más débil comparado con el ataque en las posiciones *o*- y *p*- ya que la distancia del centro de reacción es mayor.^{13,14}

Se reconocen 5 mecanismos generales para la S_NAr:

- **Mecanismo de eliminación-adición:** Se caracteriza por la formación de un intermediario “bencino”.¹⁵
- **Mecanismo Unimolecular:** Es observado en reacciones de Aril-diazonio, por lo tanto, es responsable de la hidrólisis de las sales de diazonio a fenoles.¹⁶
- **Mecanismo de Sustitución Fotonucleofílica:** Se basa en el uso de nitrofenil

éteres, estos compuestos son inertes en la oscuridad a temperatura ambiente, pero bajo la luz UV reaccionan con nucleófilos.¹⁷

- **Mecanismo de Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular:** Se lleva a cabo cuando el reactivo de sustitución proporciona un electrón al nuevo enlace.¹⁸
- **Mecanismo de adición-eliminación.**

Las Reacciones descritas en el presente trabajo son llevadas a cabo por un mecanismo de adición-eliminación, es decir, por un mecanismo de dos etapas:

En la primera etapa el nucleófilo se adiciona al sistema aromático, dando lugar a la formación de un intermediario aniónico. Este intermediario es conocido como complejo Meisenheimer y se estabiliza por resonancia.

En la segunda etapa se separa el grupo saliente.

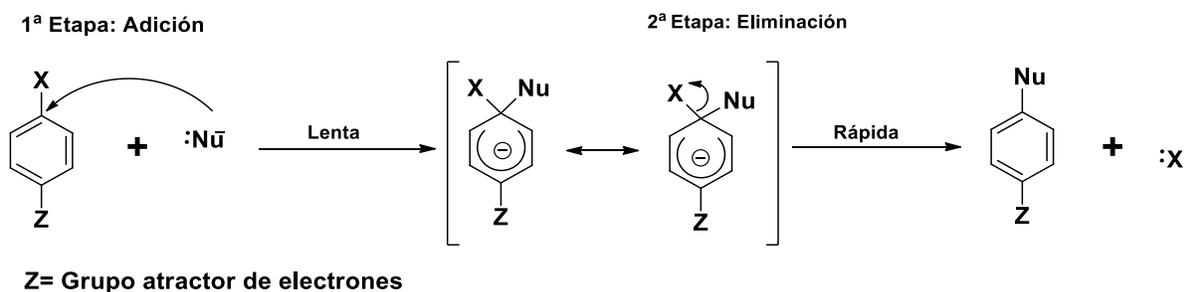


Figura 2. Mecanismo de adición-eliminación.

En este tipo de reacciones Nu: representa a cualquier especie neutra o cargada negativamente y X a un buen grupo saliente. Un grupo saliente no puede soportar carga (F, Cl, Br, I, NO₂, OR, OSO₂R, ETC) y se carga negativamente después del desplazamiento.

Las características principales de S_NAr son que ocurren sin reordenamiento y, cuando no se catalizan, muestran cinética y responden a factores estructurales y ambientales que indican un mecanismo biomolecular. ^{13,14,23}

2. Antecedentes

Las pirrolilquinonas han sido descritas por Chacón y Colaboradores en 2014.

Estos compuestos tiene la capacidad de reconocer selectivamente iones, específicamente el anión fluoruro.

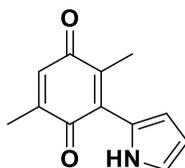


Figura 3. 2-pirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona

Recientemente se ha descrito la síntesis de la pirrolilquinona 2- (1,5-dimetil-4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona (Fig. 4), la cual de igual manera presenta buena afinidad hacia el anión fluoruro. Asimismo funciona como un receptor ditópico que puede llegar a asociarse con pares de iones.

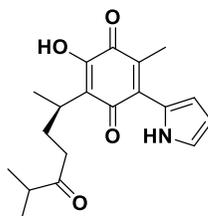


Figura 4. 2- (1,5-dimetil-4-oxo-hexil) -3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona

La pirrolilperezona pertenecería al grupo de receptores ditópicos, estos presentan una región reconocedora de aniones (el pirrol como donante de enlace de

hidrógeno), y una región de reconocimiento de cationes que participan en las interacciones de ácido de Lewis a través de la cadena lateral de carbonilo.^{16,22}

Asimismo, el compuesto 2-(1,5-dimetil-4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona (Fig. 4) resulto interesante ya que puede medir ion fluoruro en solución acuosa, lo cual le otorga un valor agregado a un nuevo quimiosensor.²³

El receptor sintético dipirrolilquinona **2** mostró una alta especificidad sobre el ion fluoruro reconociéndolo por interacciones de puente de hidrógeno con el pirrol e inesperadamente por interacciones de tipo π -anión con la quinona.²²

(Figura 5) siendo uno de los muy pocos ejemplos que muestran este tipo de interacción en solución.

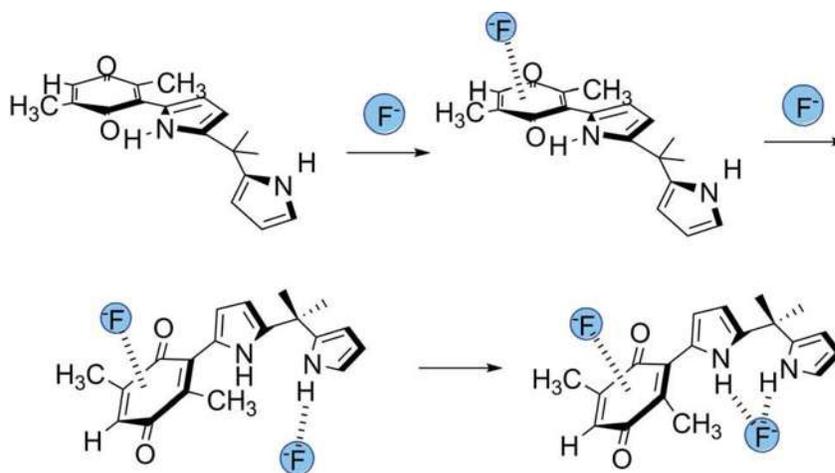


Figura 5. Propuesta de la interacción del compuesto **2** con el ion fluoruro.

La capacidad de reconocimiento de estos compuestos es mediante un tipo de fuerzas no covalentes entre sistemas aromáticos y aniones deficientes de electrones, interacción π –anión. Estas interacciones son potencialmente útiles para el diseño de receptores aniónicos selectivos, sensores colorimétricos, huéspedes, andamios y catalizadores. El papel que desarrollan estos sistemas presenta un rol importante en aplicaciones medicinales y medioambientales.^{16, 23,24}

Una característica de gran relevancia de las pirrolilquinonas es que al ser reconocedoras del anión fluoruro, las hace útiles en la determinación de este mismo anión, el cual puede ser encontrado en el agua residual de carácter industrial, encontrarlo en una concentración alta puede ser perjudicial para la salud.²

Las reacciones de S_NAr en fluorobenzaldehídos con aminas como nucleófilos son una estrategia importante para la obtención de derivados de 4-alkil-(aril)aminobenzaldehídos.

La síntesis de 4-alkilaminoacetofenonas con aminas bajo catálisis de carbonato de potasio fue descrita en el año de 1966 y con trabajos posteriores se afirmó que las reacciones de S_NAr en los haloarenos con grupos débilmente electroattractores como el grupo necesitan condiciones bastante duras.²⁵

En 1992 se describió la aceleración por ultrasonido en la síntesis de dietileter de Ullman a partir de fenoles con bromoarenos en presencia de carbonato de potasio y yoduro de cobre sin solvente a 140°C.²¹ Posteriormente se describió la aceleración por ultrasonido de la síntesis de Ullman-Goldberg de ácidos 2-halogenobenzoicos y aminas aromáticas primarias para obtener diversos ácidos *N*-arilantranílicos.

También se ha descrito la aceleración por ultrasonido de la reacción de S_NAr del 4-nitrofluorobenceno con una gama de azoles utilizando hasta 1 mmol de catalizador y 20 mmol de hidróxido de potasio en un baño de ultrasonido por tiempos que varían entre las 24 y 72 horas con rendimientos no mayores al 80%.

Para el año 2001 se publicó el efecto beneficioso del uso de ultrasonido sobre las reacciones de S_NAr de 4-fluorobenzaldehído con diferentes aminas alicíclicas y aromáticas.²⁵

3. Justificación

Con el estudio reciente de las pirrolilquinonas, resulta de gran interés desarrollar un procedimiento eficiente para las reacciones de S_NAr mediante un mecanismo de doble activación basado en el reconocimiento de flúor por parte de las pirrolilquinonas para la obtención de derivados 4-alkil-(aril)aminobenzaldehídos.

4. Hipótesis

Las pirrolilquinonas debidamente funcionalizadas pueden actuar como catalizadores en reacciones de S_NAr de manera selectiva para fluorobenzaldehídos.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Explorar la reactividad de las pirrolilquinonas como catalizadores en reacciones de S_NAr.

5.2 Objetivos particulares

1. Sintetizar las pirrolilquinonas **2**, **3**, **4**.

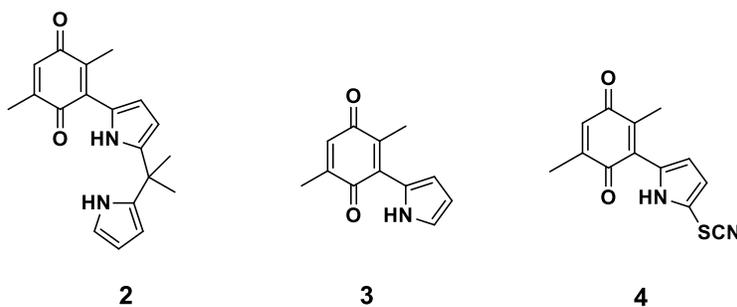


Figura 6. Pirrolilquinonas 2, 3, 4.

2. Evaluar la capacidad de las pirrolilquinonas sintetizadas, como catalizadores en reacciones de S_NAr con *p*-fluorobenzaldehído y pirrolidina como nucleófilo.
3. Evaluar el alcance de la reacción con diferentes fluorobenzaldehídos y pirrolidina.
4. Evaluar el alcance de la reacción con dietil amina.

6. Parte experimental

6.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos empleados se compraron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se reportaron en hercios (Hz). Referencia interna para RMN fue TMS a 0.00 ppm. Los espectros obtenidos en CDCl₃ y DMSO-d₆, y para las multiplicidades de las señales se utilizaron las siguientes abreviaturas: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doblete de dobles (dd), señal amplia (bs), doblete de tripletes (dt), triplete de dobletes (td), cuarteto de dobletes (cd), multiplete (m), triplete aparente (ta). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestReNova (versión 10.01-14719). El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando gel de sílice 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 245 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (malla 230-400). Los nombres y figuras se obtuvieron utilizando ChemDraw Profesional (versión 16.0.1.4 (61)).

6.2 Obtención de 2-hidroxi-6-metil-3- (6-metilheptán-2-il) -5- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (2).

La síntesis se realizó utilizando un método descrito anteriormente por Chacón y Colaboradores.²

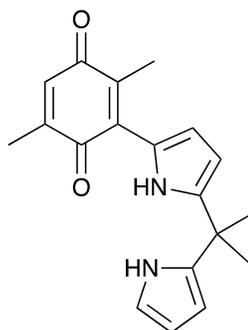


Figura 7. Síntesis de 2-hidroxi-6-metil-3- (6-metilheptán-2-il) -5- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (2).

6.3 Obtención de 2,5-dimetil-3- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (3)

La síntesis se llevó a cabo utilizando un método descrito anteriormente por Chacón y Colaboradores.¹ Cromatografía de columna (Hex:EtOAc 99: 1), dando un sólido púrpura; rendimiento 48 mg 20%, pf. 98-100 ° C. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H), 7.04 (td, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 4.0, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.36 (dt, *J* = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H). NMR¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 190.76, 187.04, 144.68, 134.88, 133.52, 131.71, 125.32, 122.25, 117.25, 109.91, 15.88, 14.75. EMAR (ESI +): *m/z*: calculado. para C₁₂H₁₁NO₂: calc. 201.0790; Encontrado: 201,0783.

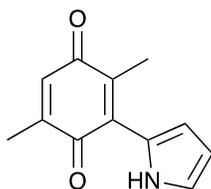


Figura 8. Síntesis de 2,5-dimetil-3- (1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (3).

6.4 Obtención de 2,5-dimetil-3-(5-tiocianato-1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (4).

A una solución de 2,5-dimetil-3-(1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (4). (100 mg, 0,496 mmol) disuelto en CH₃CN (4 mL) se añadió KSCN (96,69 mg, 0,995 mmol) y K₂S₂O₈ (403 mg, 1,449 mmol). Después de 24 h se añadió KSCN (96,69 mg, 0,995 mmol). El disolvente se eliminó a presión reducida.⁴ El residuo se purificó por cromatografía en columna (Hex: EtOAc 4: 1), dando un sólido rojo; rendimiento 115 mg 90% pf 123-125 ° C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 10.84 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4.0, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 189.56, 186.64, 145.24, 138.68, 133.61, 130.70, 130.39, 119,69, 117,81, 109,43, 107,81 HRMS (ESI +): *m/z*: calculado. para C₁₃H₁₀N₂NaO₂S: calc. 281.0355; Encontrado: 281.0327.

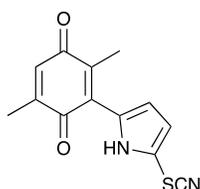


Figura 9. Síntesis de 2,5-dimetil-3-(5-tiocianato-1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (4).

6.5 Procedimiento general de síntesis de 4-Tetrahidro-1*H*-pirrolilbenzaldehído con diferentes quinonas como catalizador

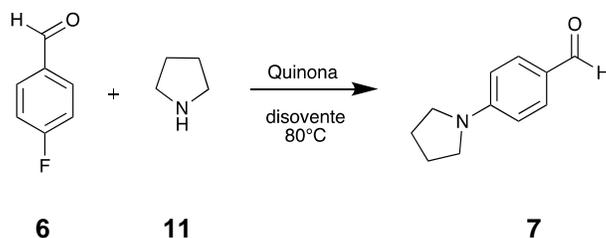


Figura 10. Síntesis de 4-Tetrahidro-1*H*-pirrolilbenzaldehído.

En un matraz balón se disolvió (50 mg, 0.40 mmol) de 4-fluorobenzaldehído en 1mL de disolvente (DMSO ó CH₃CN) se adicionó quinona (0.01 mmol) seguido de 1.2 eq de pirrolidina (34.4 mg, 0.48mmol). La mezcla se colocó en baño de arena a 80 ° C por 2 horas, se realizó extracción en CH₂Cl₂, (2x·3) el crudo de reacción se secó con Na₂SO₄. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente 8:2 Hexano/AcOET. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 2.12 – 1.99 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (400 MHz, CDCl₃): δ 190.18, 151.89, 132.12, 124.73, 111.13, 47.59, 25.36. (Anexos, espectros 1 y 2).

6.6 Obtención de 4-Tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído

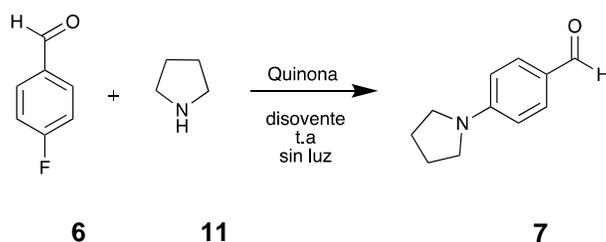


Figura 11. Síntesis de 4-Tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído.

En un matraz balón se disolvió (50 mg, 0.40 mmol) de 4-fluorobenzaldehído en 1mL de disolvente (DMSO ó CH₃CN) se adicionó quinona (0.01 mmol) seguido de 1.2 eq de pirrolidina (34.4 mg, 0.48mmol). La mezcla se colocó en agitación por 8 días protegida de la luz. Se realizó extracción en CH₂Cl₂, (2x·3) el crudo de reacción se secó con Na₂SO₄. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente 8:2 Hexano/AcOET. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H). (Anexos, espectros 3 y 4).

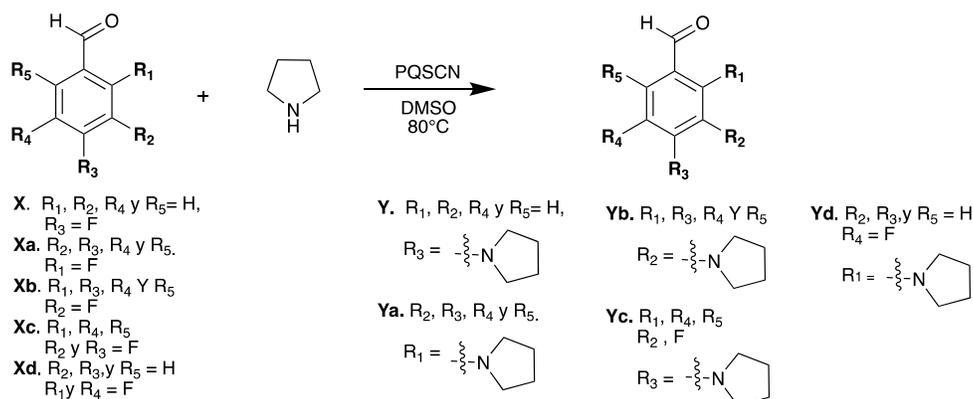


Figura 12. Procedimiento general de síntesis de 4-alkil-(aril)aminobenzaldehídos con diferentes fluorobenzaldehídos.

4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (7) Sólido amarillo, 99 % de rendimiento (69.9 mg). **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 2.12 – 1.99 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 190.18, 151.89, 132.12, 124.73, 111.13, 47.59, 25.36. **Punto de fusión:** 77-80°C.

2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (7a) 22 % de rendimiento (15.8 mg). **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.08 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 190.07, 149.87, 134.15, 133.05, 122.87, 116.34, 114.44, 52.64, 29.65, 25.89. **Punto de fusión:** 68-71°C. (Anexos, espectros 5 y 6).

3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (7c) 58 % de rendimiento (39.6 mg). **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ . **RMN de ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$): δ . **Punto de fusión:** 49-51°C. (Anexos, espectros 8 y 9).

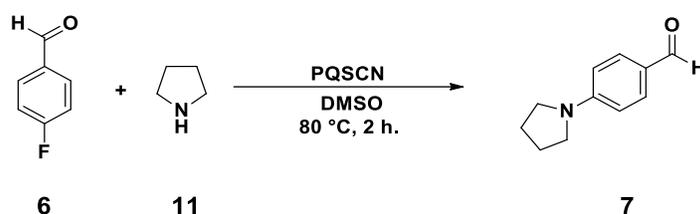
5-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (7d) 16 % de rendimiento (11.5 mg). **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ . **RMN de ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$): δ . **Punto de fusión:** 108-121°C.

4-(dietilamino)benzaldehído (8) 53 % de rendimiento (38 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ . 9.71 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.49 – 3.34 (m, 5H), 2.12 – 1.99 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3): δ . **Punto de fusión:** 128-131°C. (Anexos, espectro 10 y 11).

7. Resultados y discusión

El objetivo principal de este trabajo es explorar la reactividad de las pirrolilquinonas como catalizadores en reacciones de S_NAr siguiendo un mecanismo de doble activación. Para realizar la optimización se tomó como modelo la reacción con *p*-fluorobenzaldehído y pirrolidina para obtener **7** como único producto.

7.1 Obtención del compuesto **7**



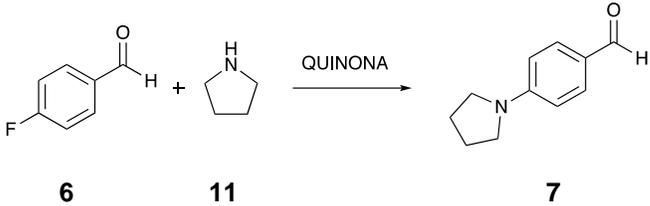
Esquema 1. Síntesis del compuesto **7**

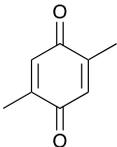
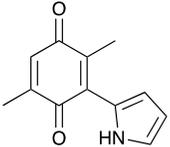
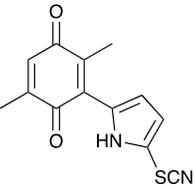
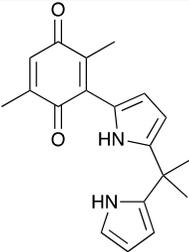
La reacción de S_NAr resultó selectiva para fluorobenzaldehídos, en reacciones con *p*-clorobenzaldehído y *p*-bromobenzaldehído no se obtuvo el producto de S_NAr, en ambos casos, la amina reacciona en el carbonilo formando la amida correspondiente. En estudios previos se comprobó el efecto reconocedor de las quinonas hacia iones, específicamente el anión flúor, esta selectividad por fluorobenzaldehídos en la reacción de S_NAr se atribuye a dicho reconocimiento.

Con base a la capacidad reconocedora de las pirrolilquinonas por el ion fluoruro, se sintetizaron diversas quinonas para seleccionar la que presente mayor eficiencia. Se iniciaron los experimentos con la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **5** dando un rendimiento de 64% y 55% con un tiempo de reacción de 5 h y 2 h respectivamente (Tabla 1, entrada 1). La pirrolil quinona **3** presentó un rendimiento del 72% en 5 h de reacción y 48% en 2 h. (Tabla 1 entrada 2). La pirrolil quinona **2** presento un rendimiento de 80% en un tiempo de 5 h y 67% en un tiempo de 2 h. (Tabla 1, entrada 4). Resultando la pirrolilquinona tiocianato **4** más eficiente debido

a que presenta actividad catalítica mejorada en comparación con el resto de las quinonas con un rendimiento de 99% en un tiempo de 2 h. (Tabla 1 entrada 3).

Tabla 1. Síntesis de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7** con diferentes quinonas.

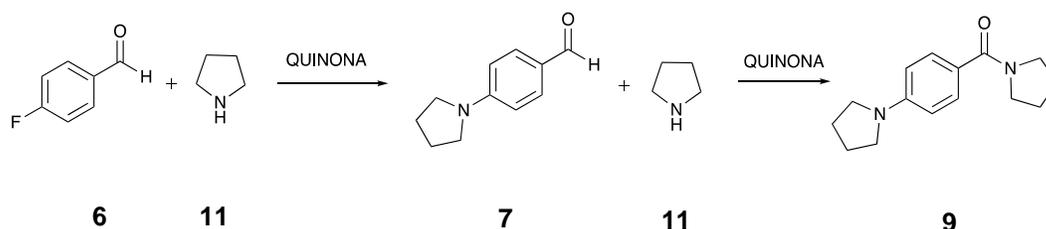


Entrada	Quinona	Rendimiento (%) 5 h	Rendimiento (%) 2 h
1		64	55
2		72	48
3		67	99
4		80	67

Aldehído 50 mg, pirrolidina 1.2 eq, quinona 3 mmol%, 80°C, 1 mL DMSO

En las entradas 3 y 4 de la tabla 1 es evidente que al incrementar el tiempo de reacción disminuye el rendimiento del producto **4** esto podría atribuirse a que una vez formado el producto de S_NAr el grupo carbonilo reacciona para formar la amida correspondiente como se muestra en el esquema 2.

7.2 Formación de amida a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7**.



Esquema 2. Síntesis de amida a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7**.

Con la finalidad de comprobar que el uso de la pirrolil quinona en la reacción de S_NAr es necesaria, se realizaron experimentos en ausencia y en presencia de PQSCN usando como disolvente DMSO y CH₃CN.

Tabla 2. Reacción de S _N Ar con diferente disolvente en presencia y ausencia de PQSCN.					
	6	11	7		
Entrada	Condiciones de reacción			Rendimiento (%)	
	Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Sin PQSCN	Con PQSCN
1	DMSO	80°C	2 h	57	99
2		t.a	8 días	56	72
3	CH ₃ CN	80°C	2 h	n.r.	32
4		t.a	8 días	38	62
Condiciones y Reactivos: Aldehído (50 mg), pirrolidina (1.2 eq), PQSCN, (0.01 mmol), 1 mL DMSO o CH ₃ CN.					

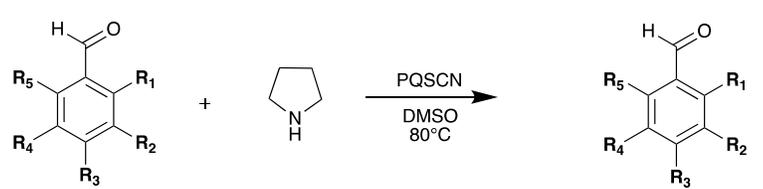
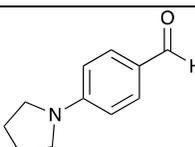
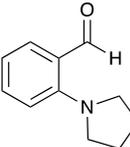
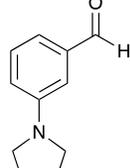
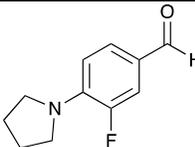
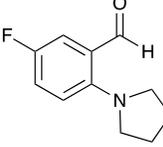
En todas las entradas de la tabla 2 se observa que en ausencia de PQSCN se obtienen rendimientos más bajos comparados con los experimentos donde se hace uso de PQSCN, el efecto del disolvente y la temperatura son importantes si se compara la entrada 1 y 3 de la tabla 2 donde la diferencia en las condiciones de reacción es el disolvente, se observa un mejor rendimiento cuando se hace la reacción en DMSO dando un 99% de rendimiento y 32% cuando se hace en CH₃CN.

La reacción en DMSO a temperatura ambiente sin PQSCN (tabla 2, entrada 2) tarda 8 días para alcanzar un rendimiento cercano al obtenido cuando se hace a 80°C sin el uso de PQSCN en un tiempo de 2 h (Tabla 2 entrada 1).

Conforme a los resultados obtenidos en las reacciones de la tabla número 2, se obtiene el producto de interés 4-alkil-(aril)aminobenzaldehído en un menor tiempo utilizando como disolvente DMSO/PQSCN, con base en lo anterior, se optó por continuar con las series de reacción utilizando DMSO como disolvente de elección, respaldando dicha información con estudios reportados por Chacón y colaboradores.¹¹

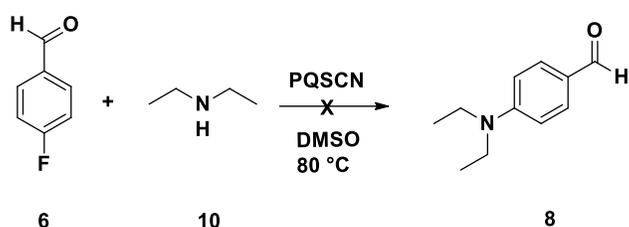
Dichas series de reacción se llevaron a cabo con diferentes fluorobenzaldehídos (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción de SNAr en presencia y ausencia de PQSCN con diferentes fluorobenzaldehídos.

 <p>Donde: X. R₁, R₂, R₄ y R₅ = H, R₃ = F Xa. R₂, R₃, R₄ y R₅, R₁ = F Xb. R₁, R₃, R₄ y R₅, R₂ = F Xc. R₁, R₄, R₅, R₂ y R₃ = F Xd. R₂, R₃, y R₅ = H, R₁ y R₄ = F</p> <p>Donde: Y. R₁, R₂, R₄ y R₅ = H, R₃ =  Ya. R₂, R₃, R₄ y R₅, R₁ =  Yb. R₁, R₃, R₄ y R₅, R₂ =  Yc. R₁, R₄, R₅, R₂, F, R₃ =  Yd. R₂, R₃, y R₅ = H, R₄ = F, R₁ = </p>		
Entrada	Producto	Rendimiento (%)
1		99.14
2		22.12
3		Trazas
4		58.32
5		16.93
<p>Condiciones y Reactivos: Aldehído (50 mg), pirrolidina (1.2 eq), PQSCN, (0.01 mmol), 1 mL DMSO, tiempo de reacción: 2 h</p>		

Para evaluar la eficiencia de la reacción frente a otros nucleófilos se ensayó la reacción con dietilamina esquema 3. En este ensayo no se obtiene el producto deseado. Con este resultado se comprueba la eficacia y asimismo la participación de la pirrolidina como segundo catalizador para poder llevar a cabo la reacción de S_NAr.

7.3 Obtención de 4-(dietilamino) benzaldehído.

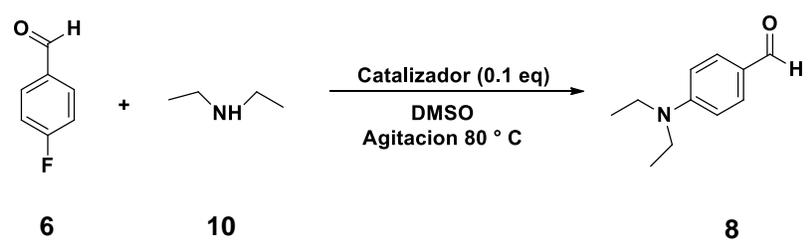


Esquema 3. Síntesis de 4-(dietilamino) benzaldehído.

Tabla 4. Reacción de S _N Ar con diferente catalizador.			
Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)	
		24 h	48 h
1	Pirrolidina	52	17
2	Prolina	48	34
3		18	10
Aldehído 50 mg, dietilamina (1.2 eq), 1 mL DMSO			

En la tabla número 4, se llevaron a cabo series de reacción con dietilamina a diferentes tiempos, 24 y 48 h respectivamente, utilizando como catalizadores, pirrolidina, prolina y sin catalizador, resultando la pirrolidina más eficiente en un tiempo de 24 h, mientras que la prolina muestra un considerable aumento de rendimiento en 48 h, con estos datos se favorece el uso de la pirrolidina ya que se obtiene de mejor manera el producto de interés, es decir, presenta mayor rendimiento en menor tiempo, a manera de confirmar lo anterior, se llevó a cabo una última serie de reacción incorporando PQSCN.

Tabla 5. Síntesis de 4-(dietilamino)benzaldehído.



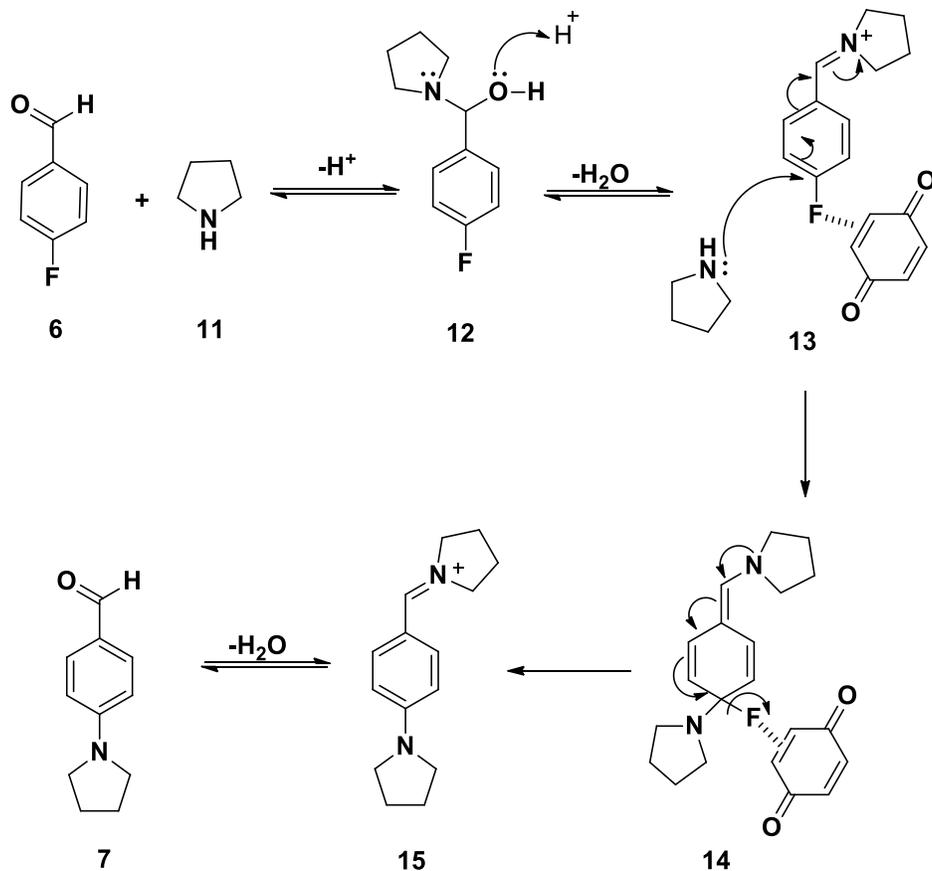
Entrada	Catalizadores	Tiempo de reacción	Rendimiento
1	Pirrolidina/PQSCN	2 días	49.29 %
2	Prolina/PQSCN	2 días	28.79 %
3		2 días	13.58 %

Aldehído 50 mg, dietilamina (1.2 eq), 1 mL DMSO.

Por último se llevaron a cabo 3 reacciones, las cuales se describen en la tabla número 5, en la entrada número 1 se utilizó pirrolidina y PQCSN, considerados como los dos catalizadores que favorecen la acción del previamente mencionado, mecanismo de doble activación, presentando un rendimiento considerable de 49.29 %, posteriormente en la entrada 2 se usó prolina y PQSCN, presentando un rendimiento menor, de 28.79 %, y en la última entrada al llevarse a cabo la reacción sin catalizadores, presentó una considerable disminución en el rendimiento, así, resaltando la importancia y eficiencia de los 2 catalizadores considerados en las series de reacción y descartando la prolina como un buen catalizador en este tipo de reacciones.

7.4 Mecanismo mediante el cual se llevaron a cabo las diversas series de reacción.

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de las moléculas objetivo se describe en el esquema 4, que comienza con una reacción de adición nucleofílica de la pirrolidina al carbono del aldehído para formar el intermediario 12, la carbinol amina, que al deshidratarse se forma el ion iminio 13. Después, ocurre una sustitución nucleofílica aromática con otra molécula de pirrolidina, el cual el sustrato se encuentra doblemente activado, una parte por el ion iminio y la otra por la interacción supramolecular del catalizador con el átomo de flúor, permitiendo que en el complejo Meisenheimer se establezca la carga negativa mediante efecto mesomérico y el catalizador favorezca la salida del flúor como grupo saliente y se forme el intermediario 15, que seguida de una hidrólisis del ion iminio se forme la molécula objetivo.



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la síntesis de las moléculas objetivo mediante una catálisis de doble activación.

8. Conclusión

Las pirrolilquinonas por su capacidad en el reconocimiento de aniones facilitan la adición del nucleófilo debido al reconocimiento selectivo hacia el flúor mediante una catálisis doblemente activada por la PQSCN/pirrolidina permitiendo el uso de diferentes fluorobenzaldehídos con pirrolidina para obtener los correspondientes 4-alquil-(aril)aminobenzaldehídos. También es factible el uso de dietilamina como nucleófilo.

La reacción de S_NAr doblemente catalizada por PQSCN/pirrolidina es selectiva hacia fluorobenzaldehídos.

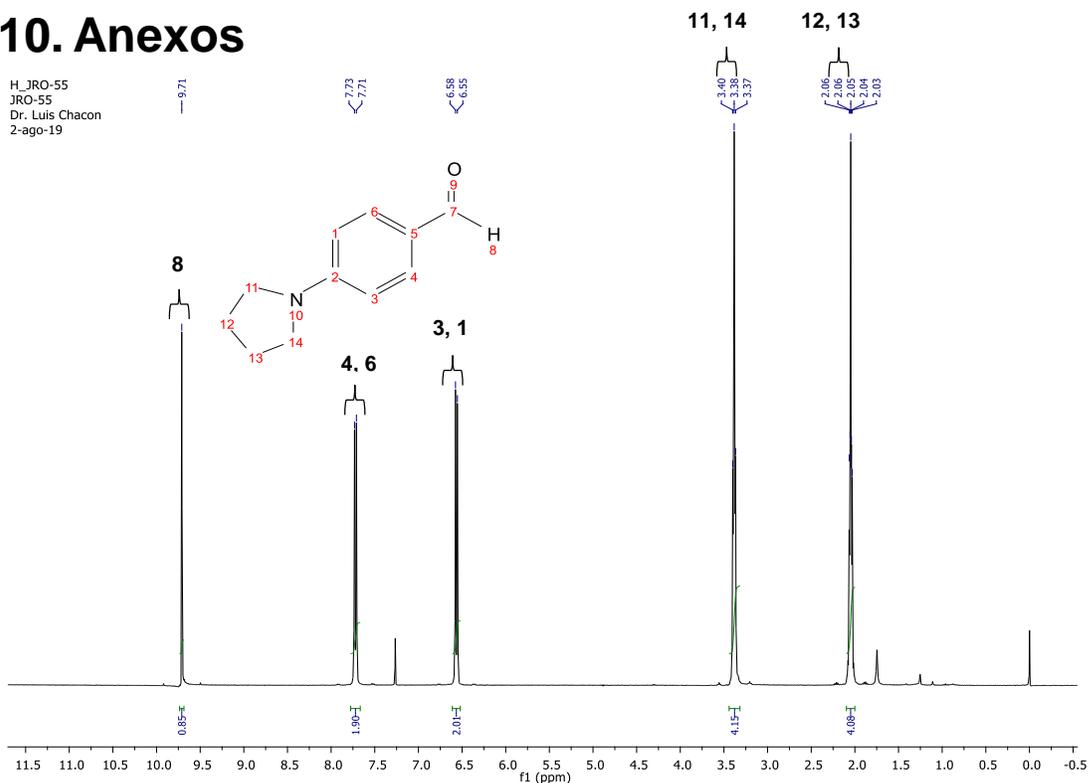
9. Bibliografía

1. Markandewar, R. A.; Zia, H. M.; Baseer. *Orient. J. Chem.*, **2013**, 29, 1531-1534.
2. Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Accounts Chem., Res.*, **2009**, 42, 1117-1127.
3. List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5413- 5415.
4. Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules.*, **2010**, 43, 2093–2107.
5. Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 633-658.
6. Rubina. M.; Conley. M.; Gevorgyan. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5818-5827.
7. Jagadeesan. D.; Vernekar. D.; Gupta. S.; Jaiswal. G. *Chem.Sus.Chem.*, **2014**, 7, 2392–2410.
8. Huang, Y.; Liang J.; Wang X.; Cao, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 13, 27-57.
9. Luis, C. G.; Mario, V. S.; Claudia, A. C. C.; *Lett. Org. Chem.*, **2013**, 10, 632-636.
10. Melissa. T. J.; Betzabe. J. G. C.; Claudia. C. C.; David. C.; Erick. C. Y.; Luis. C. G. *RSC Adv.*, **2014**, 4, 5660-5665.
11. Itzel, M. F.; Manuel, S. H.; Pedro, N. S.; Claudia, A. C. C.; Carlos, J. C. G.; Luis, C. G. *RSC Adv.*, **2019**, 9, 18265- 18270.
12. Mete. T. B.; Tushar. M. K. Ramakrishna. G. B. *Tetrahedron Letters.*, **2017**, 58, 415-418.
13. Terrier. F. Modern Nucleophilic Aromatic Substitution. Editorial Wiley-VCH, France, **2013**.
14. Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Van der Plas, H. C. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. First Edition. Editorial Academic Press, London, **1994**.
15. Roberts, J. D.; Semenow, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *Chem. Soc.*, **1953**, 78, 601-611.
16. Huisgen, R.; Sauer, J. *Angew. Chem.*, **1960**, 3, 91-126.
17. Castelló, A.; Marquet, J.; Moreno-Mañas, M.; Sirera. X. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 20, 2489-2492.

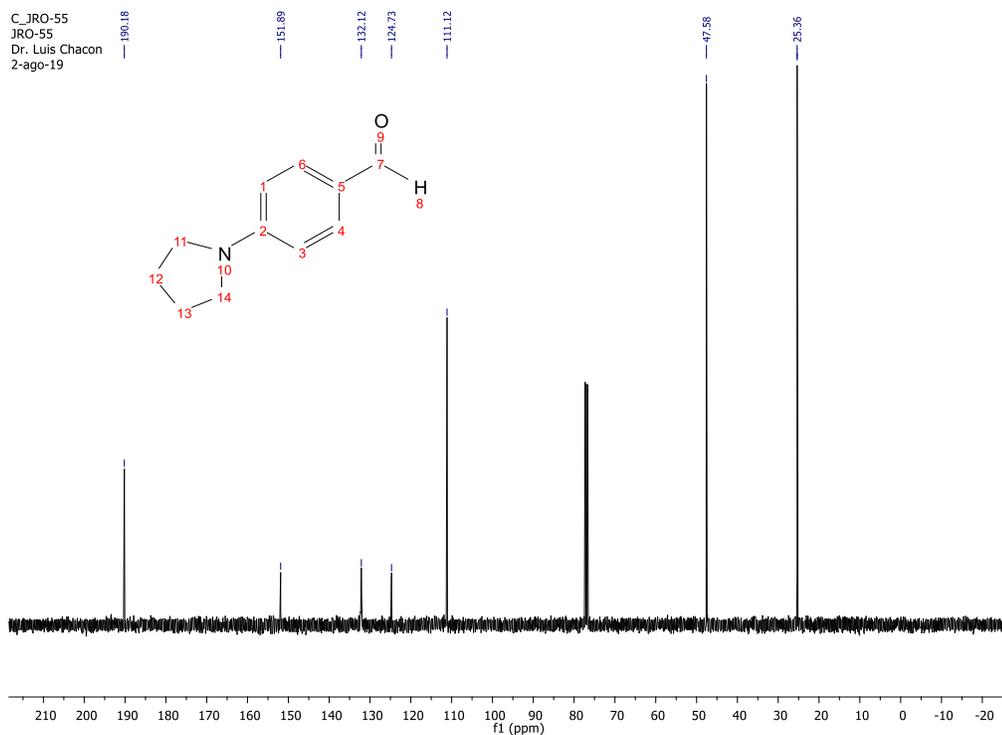
18. Bunnett, J. F. *Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413.
19. Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2881-2884.
20. Luis, C. G.; Mario, V. S.; Claudia, A. C. C.; *Lett. Org. Chem.*, **2013**, *10*, 632-636.
21. Chéron, N.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Paul, L. F. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14929 – 14934.
22. Melissa. T. J.; Betzabe. J. G. C.; Claudia. C. C.; David. C.; Erick. C. Y.; Luis. C. G. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 5660-5665.
23. Chacón-García L, Valle-Sánchez M, Contreras-Celedón C. *Lett Org Chem.*, **2013**; *10*, 632-636.
24. Itzel, M. F.; Manuel, S. H.; Pedro, N. S.; Claudia, A. C. C.; Carlos, J. C. G.; Luis, C. G. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 18265- 18270.
25. Smith, K.; Jones, D. J. *Chem. Sec. Perkin Trans.*, **1992**, *1*, 407-408.

10. Anexos

H_JRO-55
JRO-55
Dr. Luis Chacon
2-ago-19

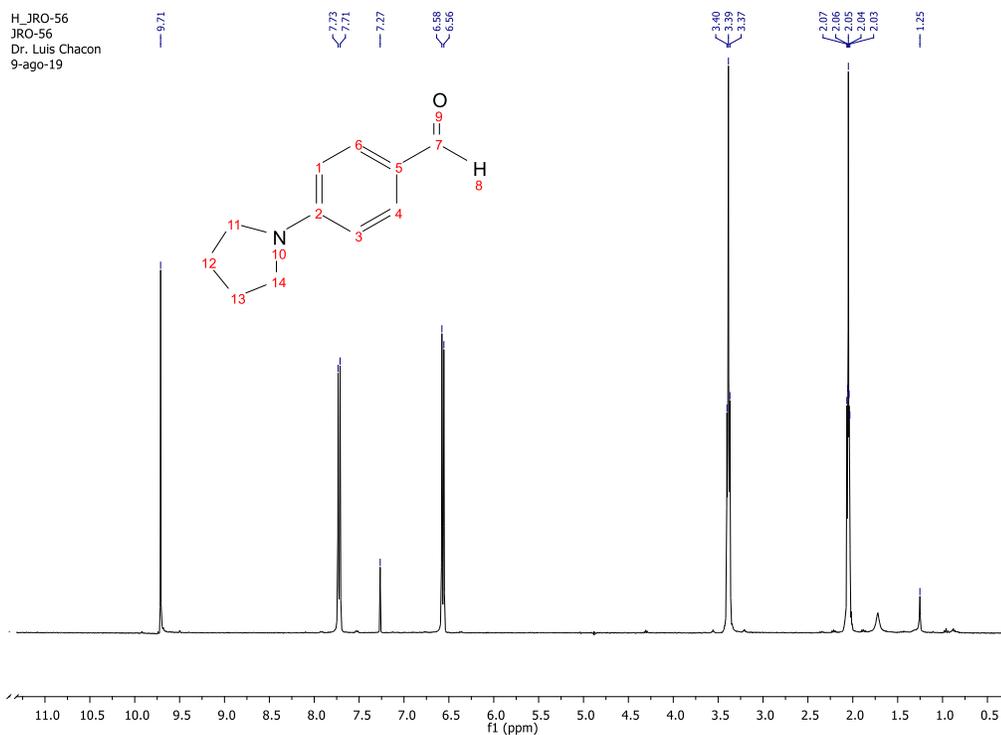


Espectro 1. RMN de ^1H de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7 en CDCl_3 .



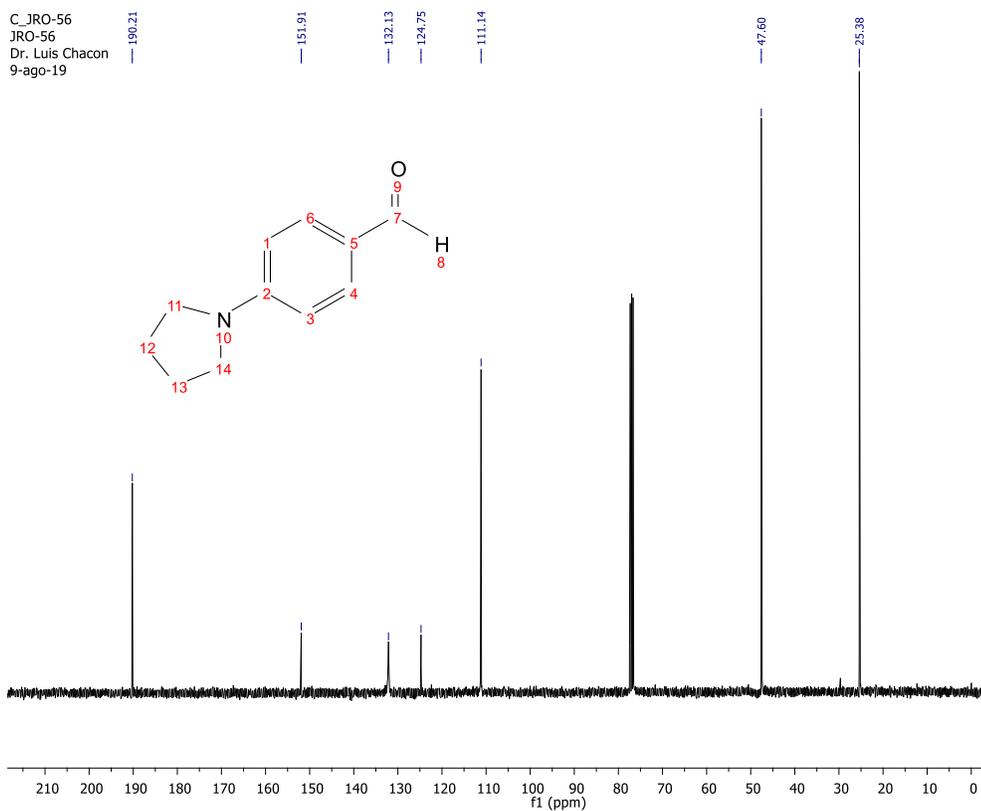
Espectro 2. RMN de ^{13}C de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7 en CDCl_3 .

H_JRO-56
JRO-56
Dr. Luis Chacon
9-ago-19

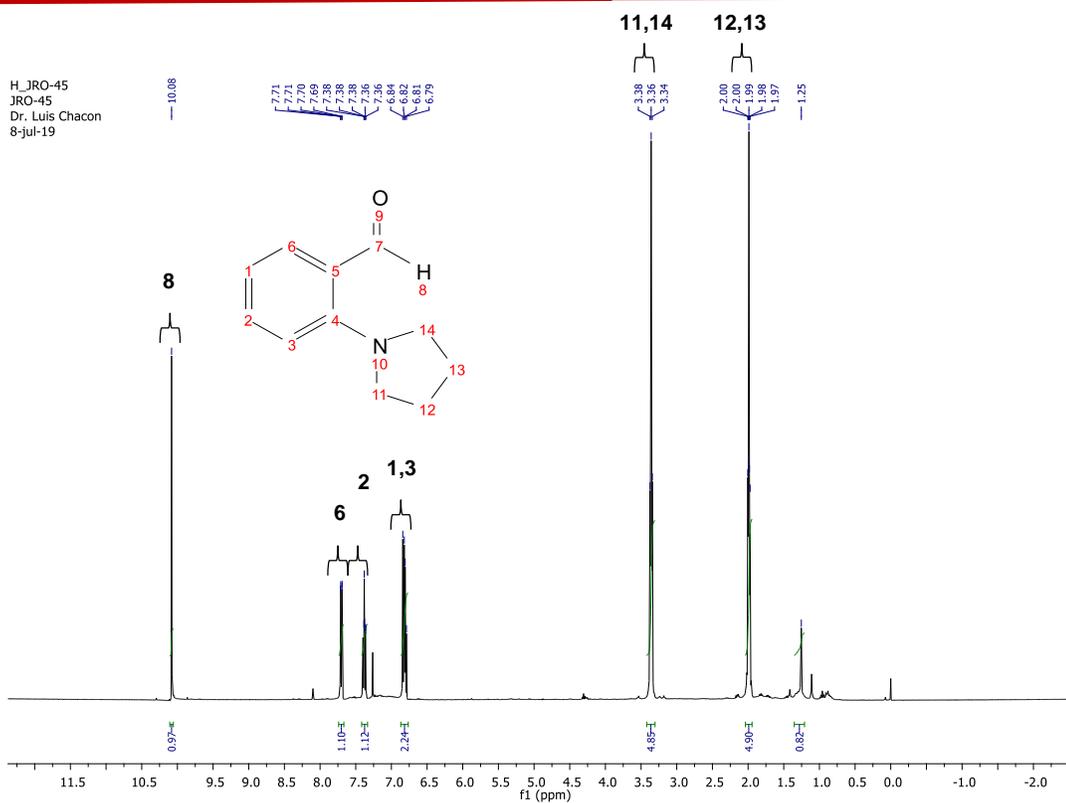


Espectro 3. RMN de ^1H de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7 en CDCl_3 .

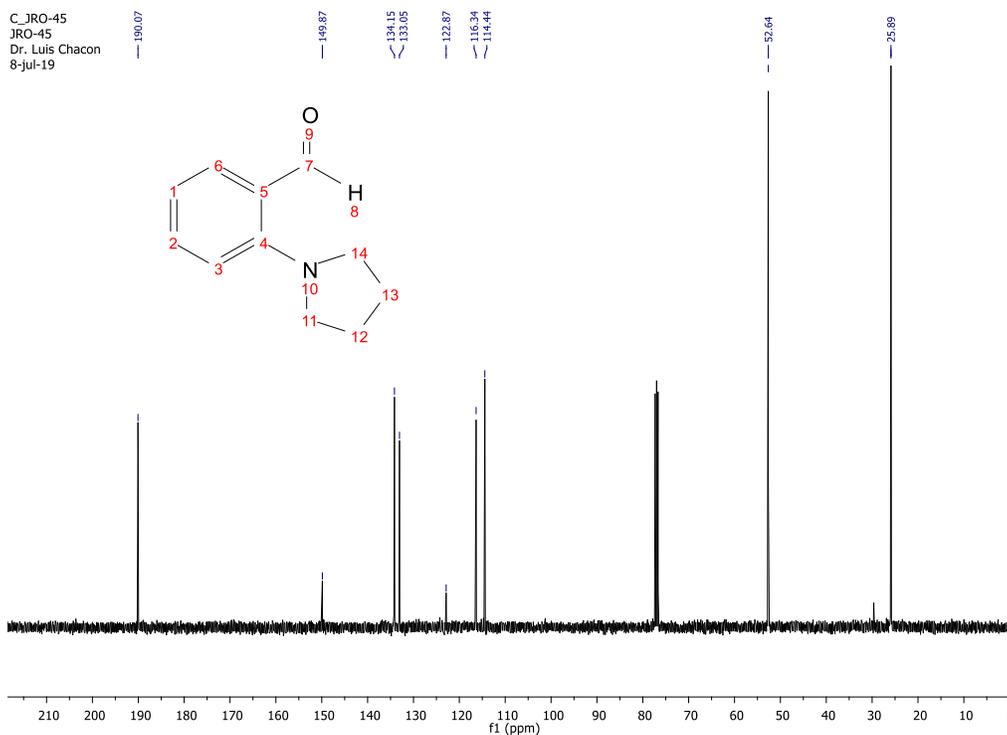
C_JRO-56
JRO-56
Dr. Luis Chacon
9-ago-19



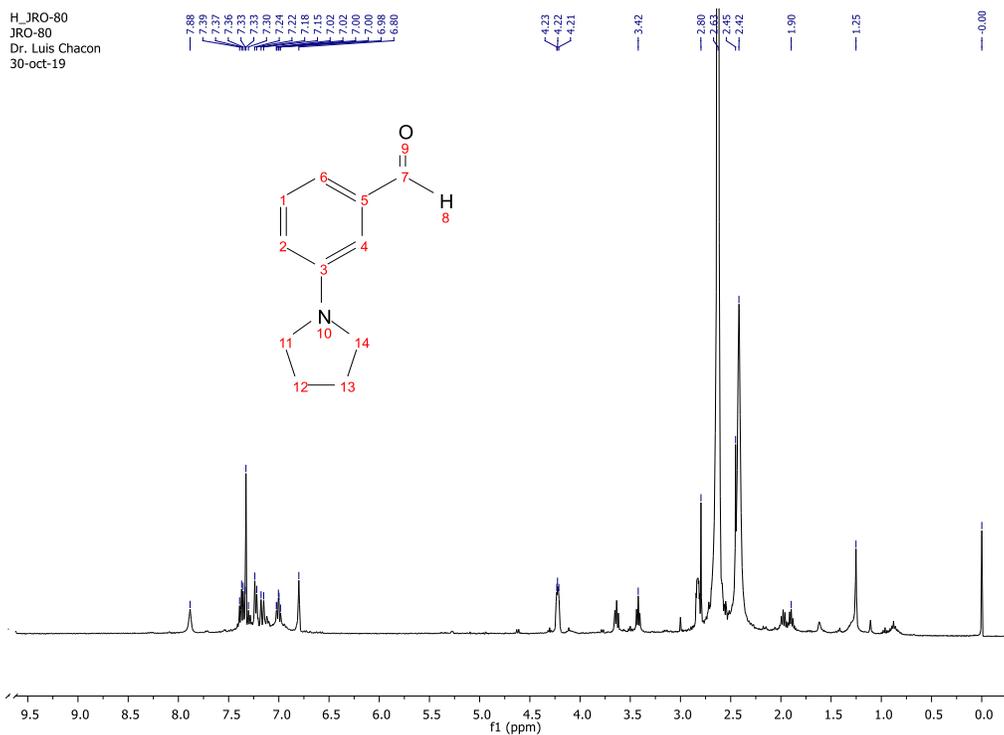
Espectro 4. RMN de ^{13}C de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído 7 en CDCl_3 .



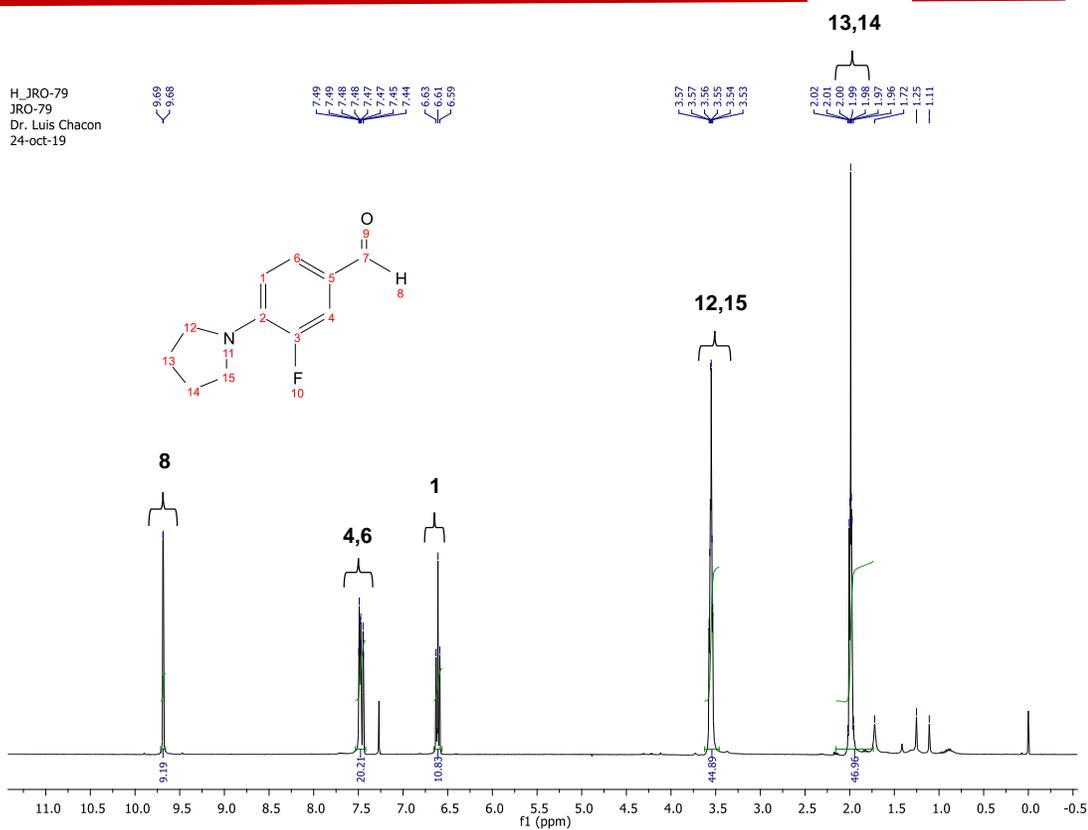
Espectro 5. RMN de ^1H de 2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7a en CDCl_3 .**



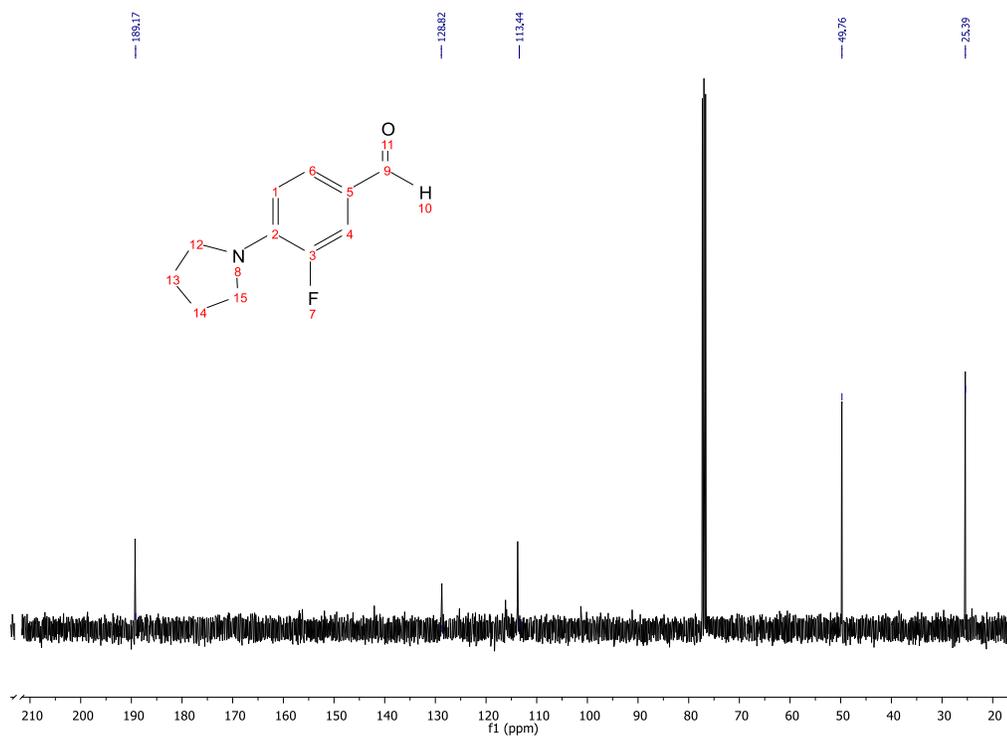
Espectro 6. RMN de ^{13}C de 2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7a en CDCl_3 .**



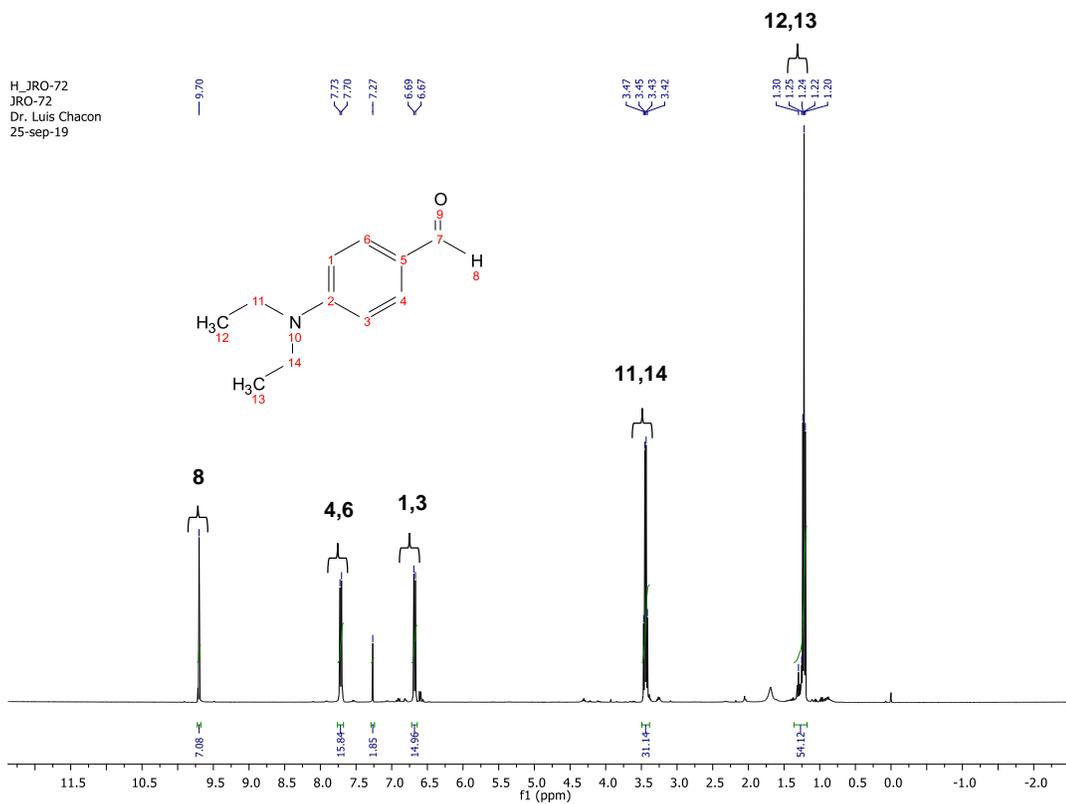
Espectro 7. RMN de ^1H de 3-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7b** en CDCl_3 .



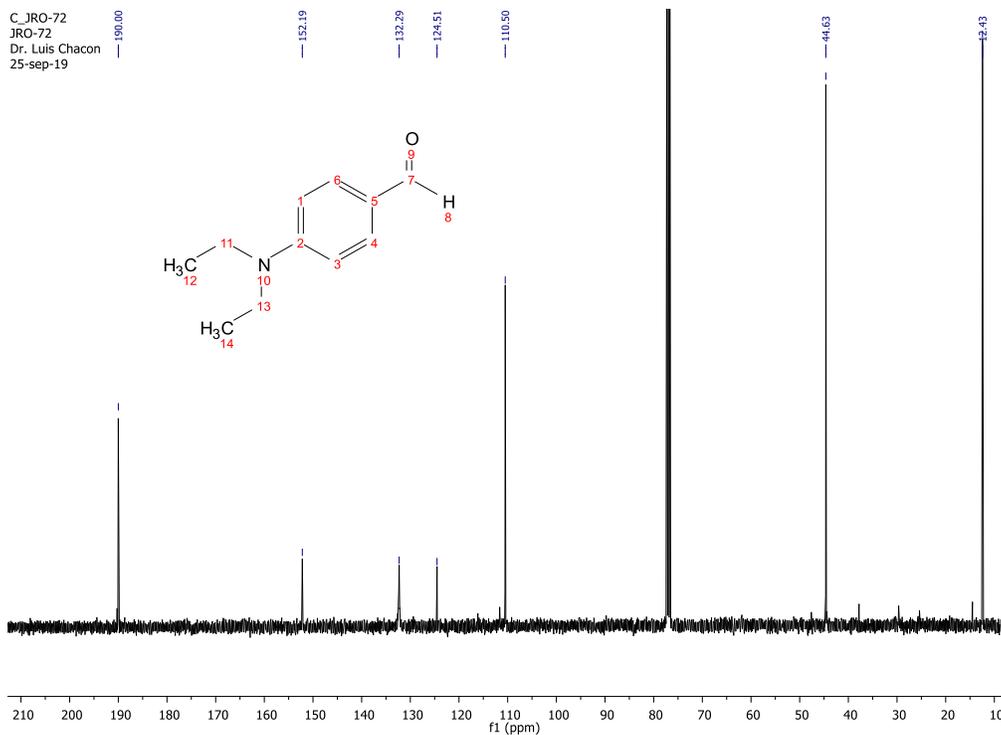
Espectro 8. RMN de ^1H de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7c** en CDCl_3 .



Espectro 9. RMN de ^{13}C de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído **7c** en CDCl_3 .



Espectro 10. RMN de ^1H 4-(diethylamino)benzaldehído 8 en CDCl_3 .



Espectro 11. RMN de ^{13}C 4-(diethylamino)benzaldehído 8 en CDCl_3 .

