



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO  
BIOLÓGICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**TÍTULO DE TESIS**

**“ESTUDIO DE LA REACCIÓN Y OBTENCIÓN DE UNA SERIE DE  
DIHIDROAZAZULENOS A PARTIR DE PIRROLIL ENONAS”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:**

**Q.F.B. ANA KAREN GARCÍA DUEÑAS.**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA.**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:**

**D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA.**

**MORELIA, MICHOACÁN, AGOSTO-2021**



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la Dirección del D.C. Luis Chacón García y la Co-Dirección del D.Q. Carlos Jesús Cortés García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH). “Desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por oro (I) para la síntesis de compuestos que contienen ciclohepta[*b*]pirrol como potenciales candidatos antineoplásicos”. Así como el apoyo por parte de CONACYT con el proyecto FORDECYT-PRONACES/610286.

**Este trabajo fue presentado en:**

Chacón-García L, Cortes-García C, **García-Dueñas AK**. Síntesis del ciclohepta[*b*]pirrol y derivados a partir de pirrol utilizando líquido iónico. 14° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 8° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Morelia, Michoacán. 29 y 30 de octubre, 2019.

Chacón-García L, Cortes-García C, **García-Dueñas AK**. Síntesis de 1,8-dihidroazaazulenos a partir de pirrolilenonas mediante una reacción de pseudomulticomponentes. 15° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 9° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Morelia, Michoacán. 30 de octubre, 2020.

Chacón-García L, Cortes-García C, **García-Dueñas AK**. Síntesis de 1,8-dihidroazaazulenos a partir de pirrolilenonas mediante una reacción de pseudomulticomponentes. En 7° Encuentro Anual de Estudiantes: Investigación e Innovación en la DCNE. Guanajuato, Gto. 30 de octubre, 2020.

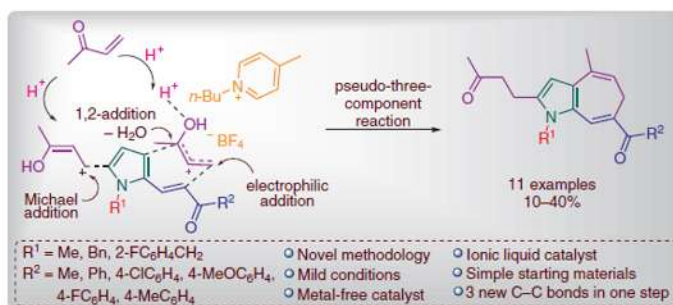
Chacón-García L, Cortes-García C, **García-Dueñas AK**. "Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos a partir de pirrolilenonas mediante una reacción de pseudomulticomponentes." En la XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Morelia, Michoacán. 19 al 23 de abril de 2021.

# A Novel Pseudo-Three-Component Synthetic Strategy for the Synthesis of 1,6-Dihydroazaazulenes via Cyclization of Pyrrolyl-enones

Josue Valentin-Escalera<sup>a</sup>  
 Ana Karen García-Dueñas<sup>a</sup>  
 Cesar Rogelio Solorio-Alvarado<sup>b</sup>  
 Claudia Contreras-Celedón  
 Carlos Jesus Cortés-García<sup>a\*</sup>  
 Luis Chacón-García<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58033, Morelia, Michoacán, México  
 lchacon@umich.mx  
 ccortes@umich.mx

<sup>b</sup> Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Guanajuato, México



Received: 11.05.2021

Accepted after revision: 24.06.2021

Published online: 24.06.2021

DOI: 10.1055/a-1535-6085; Art ID: st-2021-v0185-1



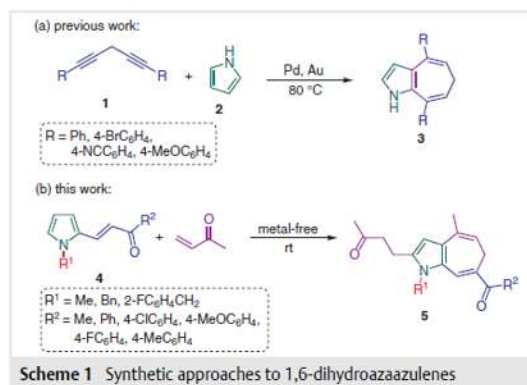
**Abstract** A synthetic novel strategy involving a pseudo-three-component reaction to obtain 1,6-dihydroazaazulenes derivatives via cyclization of pyrrolyl-enones was developed. This reaction is carried out under mild conditions from simple starting materials and catalyzed with ionic liquid. Notably, three new C–C bonds are formed in the one-pot process. The target molecules are of interest in medicinal chemistry as they contain a privileged scaffold and are considered indole homologues.

**Key words** 1,6-dihydroazaazulenes, pyrrole, pyrrolyl-enones, butanone, Michael addition, electrophilic aromatic substitution, metal-free catalyst

The presence of the carbo- and heterocycles that exhibit biological relevance is widely distributed in natural products and drugs.<sup>1</sup> In this context, the continuous application of novel synthetic methods in heterocyclic chemistry allows the discovery and development of important molecules.<sup>2</sup> In particular, the 1-azaazulene moiety represents a promising scaffold given its physical, chemical, and biological properties; some of which include cytotoxicity and phototherapy.<sup>3</sup>

The synthesis of these heterocycles are centered in the use of substituted tropones such as the one reported by the group of Konakahara.<sup>4</sup> However, other methods also involve azaheptafulvenes and oximes as reported by the groups of Takaoka and Kitamura, respectively.<sup>5</sup> Moreover, the synthesis of hydroazaazulenes has proven to be a challenge in synthetic chemistry. In fact, literature reviews show isolated

synthesis rather than general methodologies to access these compounds.<sup>6</sup> Specifically, the synthesis of 1,6-dihydroazaazulenes has been scarcely reported. Hamada described its synthesis via gold-catalyzed [5+2] cycloaddition of diynes and substituted pyrroles.<sup>7</sup> However, to the best of our knowledge; this is the only report regarding their synthesis (Scheme 1).



Scheme 1 Synthetic approaches to 1,6-dihydroazaazulenes

Despite the limited literature pertaining hydroazaazulenes, these are potential scaffolds in medicinal chemistry as they exhibit a wide array of biological activities, some of which include anti-inflammatory, enzyme inhibitory, and antimicrobial properties.<sup>8</sup>

## **DEDICATORIAS**

**A Dios nuestro señor.**

**A mis padres que son el pilar de mi vida:**

*Jorge Arturo García Partida y Sandra Dueñas Arroyo*

**A mis hermanos que son mi inspiración y mis mejores amigos:**

*Jorge Arturo García Dueñas, Gio Natalia García Gámez, Luis Arturo García Gámez*

**A mi abuela que es mi ejemplo a seguir:**

*Danelia Partida Cavadas.*

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A Dios:***

Por permitirme cumplir uno más de mis sueños y objetivos en la vida, y por estar siempre presente en cada paso que doy.

### ***A mi Papá:***

Por ser el pilar de mi vida, y por nunca soltarme cuando más lo necesite, por creer en mí, incluso cuando ni yo misma lo hacía, así como darme la motivación y fuerza para no rendirme y lograr mis objetivos. Gracias a ti soy mejor cada día y te prometo mejorar cada día para que siempre estés orgulloso de mí. Gracias por todo.

### ***A mi hermano Jorge:***

Te agradezco por ser mi motivación, por ser mi mejor amigo, por acompañarme en todo momento y sobre todo por tu amor incondicional.

### **A mis directores de tesis:**

#### ***D.C. Luis Chacón***

Por darme la oportunidad de ser parte de este grupo de trabajo, así como creer en mí desde un inicio y darme un lugar en el laboratorio. Estoy totalmente agradecida por darme el tiempo en compartir conmigo todos sus conocimientos, darme consejos y apoyo cada que lo he necesitado. Sobre todo muchas gracias por su hermosa amistad durante ya tantos años.

#### ***D.Q. Carlos Cortés***

Por todo el apoyo que me ha brindado desde el primer momento y hasta el día de hoy. Te agradezco por todo el conocimiento que compartiste conmigo, así como cada comentario, observación y correcciones que me han enseñado a mejorar cada día. Sobre todo por la paciencia, compañía y todos los gratos momentos que hemos compartido.

### ***A mi comité tutorial***

Dra. Claudia Contreras, Dra. Gabriela Rodríguez, Dr. Cesar Rogelio Solorio, por sus valiosas aportaciones durante los seminarios de investigación y por formar parte de mi comité de evaluación.

***QFB José Manuel Zaragoza*** por su valiosa ayuda para obtener los datos espectroscópicos de RMN.

### ***A mis amigos:***

Diana, Isaac, Ceja y Luis, por ser un gran apoyo siempre que los he necesitado. Diego, que a pesar de la distancia siempre estas para mí en todo momento, por ser mi gran apoyo y ayudarme siempre en resolver mis dudas. Juan Alberto, te agradezco por tu amor y amistad, pero sobre todo te agradezco por tu apoyo incondicional y por cuidar siempre de mí. A mis amigas Vero, Aidme, Karina, Paris, Meli, Cesia y Gaby por ayudarme siempre en el laboratorio, gracias por tantas risas y todos los momentos increíbles que pasamos juntas.

ÍNDICE GENERAL  
CONTENIDO

ÍNDICE GENERAL.....	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS.....	vii
COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	ix
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 Pirrol.....	4
2.2 Actividad biológica del azaazuleno.....	8
2.3 Otras aplicaciones de los azaazulenos.....	10
2.4 ciclohepta[ <i>b</i> ] pirroles.....	11
2.5 Antecedentes sintéticos de 1,6-dihidroazaazuleno.....	12
2.6 Líquidos iónicos.....	14
2.7 Aplicaciones de los líquidos iónicos.....	17
3. JUSTIFICACIÓN.....	19
4. OBJETIVOS.....	19
4.1 Objetivo general.....	19
4.2 Objetivos específicos.....	19
5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.....	21
5.1 Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos.....	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
6.1 Síntesis de la serie de pirrolil enonas.....	23
6.2 Síntesis de los dihidroazaazulenos.....	32
7. CONCLUSIONES.....	44

<b>8. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	45
<b>8.1 Reactivos, disolventes e instrumentación</b> .....	45
<b>8.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</b> .....	45
<b>8.3 Procedimiento general para la obtención de las pirrolilenonas 40a-e (PG1)</b> ...45	
<b>8.4 Procedimiento general para la obtención de las pirrolilenonas 61a- 61d (PG-2)</b> .....	53
<b>8.5 Procedimiento general para la preparación de <i>N</i>-bencil pirrolilenonas 58a-g. (PG-3)</b> .....	59
<b>8.6 Procedimiento general para la síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos 59a-e, 62a-b (PG-4)</b> .....	71

INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anillos heterocíclicos más comunes en fármacos.....	1
<b>Figura 2.</b> Ejemplo de núcleos privilegiados. ....	2
<b>Figura 3.</b> Estructura del azaazuleno, azaazuleno, 1,6-dihidroazaazuleno. ....	3
<b>Figura 4.</b> Ejemplos de moléculas derivados del pirrol con actividad biológica. ....	4
<b>Figura 5</b> Fármacos que contienen como núcleo base el pirrol. ....	5
<b>Figura 6.</b> Productos naturales que contienen el núcleo de pirrol.....	6
<b>Figura 7.</b> Estructuras canónicas de resonancia del pirrol. ....	6
<b>Figura 8.</b> Estructuras canónicas de resonancia en una reacción S <sub>E</sub> A <sub>r</sub> del pirrol.....	8
<b>Figura 9.</b> Derivados del azaazuleno con propiedades citotóxicas contra células HeLa S3. 9	
<b>Figura 10.</b> Derivados de azaazuleno que presentan propiedades terapéuticas.....	10
<b>Figura 11.</b> Derivados de azaazuleno con posible actividad como súper bases. ....	10
<b>Figura 12.</b> Derivados de ciclohepta[b] pirrol con actividad biológica reportada. ....	11
<b>Figura 13.</b> Cationes y aniones más utilizados en la preparación de líquidos iónicos. ....	16
<b>Figura 14.</b> Estructura del Tetrafluoroborato. ....	16
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona <b>40e</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	25
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN – <sup>13</sup> C de ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona <b>40e</b> en CDCl <sub>3</sub> (100 MHz). ....	25
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de ( <i>E</i> )-3-(1-bencil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona <b>58e</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	28
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN – <sup>13</sup> C de ( <i>E</i> )-3-(1-bencil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona <b>58e</b> en CDCl <sub>3</sub> (100 MHz). ....	29
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pitol-2-il) prop-2-en-1-ona <b>61b</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	31
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN – <sup>13</sup> C de ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pitol-2-il) prop-2-en-1-ona <b>61b</b> en CDCl <sub>3</sub> (100 MHz). ....	31
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b] pirrol-2-il) buten-2-ona <b>59a</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	34
<b>Figura 22.</b> Correlación NOESY de 1,6-dihidroazaazueleno <b>59a</b> . ....	35
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de 4-(7-(4-metoxibenzoil)-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) buta-2-ona <b>62b</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	36
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN – <sup>13</sup> C de 4-(7-(4-metoxibenzoil)-1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) buta-2-ona <b>62b</b> en CDCl <sub>3</sub> (100 MHz). ....	36
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de ( <i>E</i> )-4-(1-(2-fluorobencil)-5-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il) 2-butano <b>75</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	40
<b>Figura 26.</b> Centros reactivos de la pirrolilenona <b>58a</b> . ....	41
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H de 4-(5-acetil-1-metil-6-fenil-1,8-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) buten-2-ona <b>76a</b> en CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	43
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de la pirrolilenona <b>40a</b> . ....	46
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de la pirrolilenona <b>40a</b> . ....	47

<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>40b</b> .....	48
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>40b</b> .....	48
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>40c</b> .....	49
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>40d</b> .....	50
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>40d</b> .....	51
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>40e</b> .....	52
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>40e</b> .....	52
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>61a</b> .....	54
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>61a</b> .....	54
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>61b</b> .....	55
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>61b</b> .....	56
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>61c</b> .....	57
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>61c</b> .....	57
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona <b>61d</b> .....	58
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona <b>61d</b> .....	59
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58a</b> .....	60
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58b</b> .....	61
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58b</b> .....	62
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58c</b> .....	63
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58c</b> .....	64
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58d</b> .....	65
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58d</b> .....	66
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58e</b> .....	67
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58e</b> .....	68
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58f</b> .....	69
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58f</b> .....	70
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la pirrolilenona N-bencilada <b>58g</b> .....	71
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59a</b> .....	73
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59a</b> .....	73
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59b</b> .....	75
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59b</b> .....	75
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59c</b> .....	77
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59c</b> .....	77
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59d</b> .....	79
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59d</b> .....	79
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>59e</b> .....	80
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>62a</b> .....	81
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>62a</b> .....	82
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>62b</b> .....	83
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del 1,6-dihidroazaazuleno <b>62b</b> .....	84

ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos propuesto por Hamada. ....	12
<b>Esquema 2.</b> Metodología propuesta para la obtención de índoles y productos encontrados en el desarrollo metodológico. ....	13
<b>Esquema 3.</b> Alquilación regio-selectiva en la posición C2 del pirrol con el uso de LI. ....	18
<b>Esquema 4.</b> Retrosíntesis propuesta para la obtención de los 1,6-dihidroazaazulenos. ...	21
<b>Esquema 5.</b> <i>Esquema general de síntesis para la obtención de una serie de 1,6-dihidroazaazulenos 59.</i> .....	22
<b>Esquema 6.</b> Esquema general de síntesis para la obtención de una serie de 1,6-dihidroazaazulenos <b>62.</b> .....	23
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de Pirrolilenonas <b>40a-e.</b> .....	24
<b>Esquema 8.</b> Mecanismo de reacción para la obtención de la NH-pirrolilenona <b>40.</b> .....	26
<b>Esquema 9.</b> <i>Síntesis de Pirrolilenonas benciladas 58a-g.</i> .....	27
<b>Esquema 10.</b> <i>Síntesis de las Pirrolilenonas N-metiladas 61a-d.</i> .....	30
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos <b>59a-e, 62a-b.</b> .....	37
<b>Esquema 12.</b> Mecanismo de reacción para la formación de los 1,6-dihidroazaazulenos <b>59a-e.</b> .....	38
<b>Esquema 13.</b> Formación de los regioisómeros 1,6-dihidroazaazuleno <b>59</b> y 1,8-dihidroazaazuleno <b>76.</b> .....	41
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de los 1,8-dihidroazaazulenos <b>76a-c</b> vía reacción de pseudomulticomponentes. ....	42

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Optimización de las condiciones de reacción para la obtención del compuesto 1,6-dihidroazaazuleno. ....	33
---	----

**LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS.**

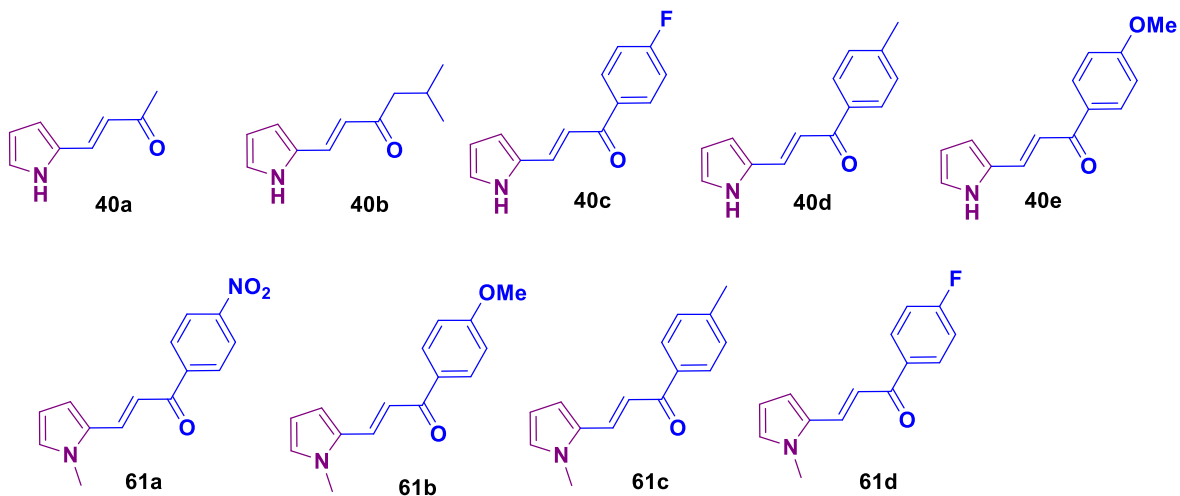
°C	Grado centígrados
$\delta$	Desplazamiento químico
$\nu$	Frecuencia
RMN de $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
D	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
equiv.	Equivalente
GF	Grupo funcional
H	Hora
Hex	Hexano
Hz	Hertz ( $\text{s}^{-1}$ )
J	Constante de acoplamiento
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Mg	Miligramo
$\mu\text{L}$	Microlitro
mmol	Milimol

---

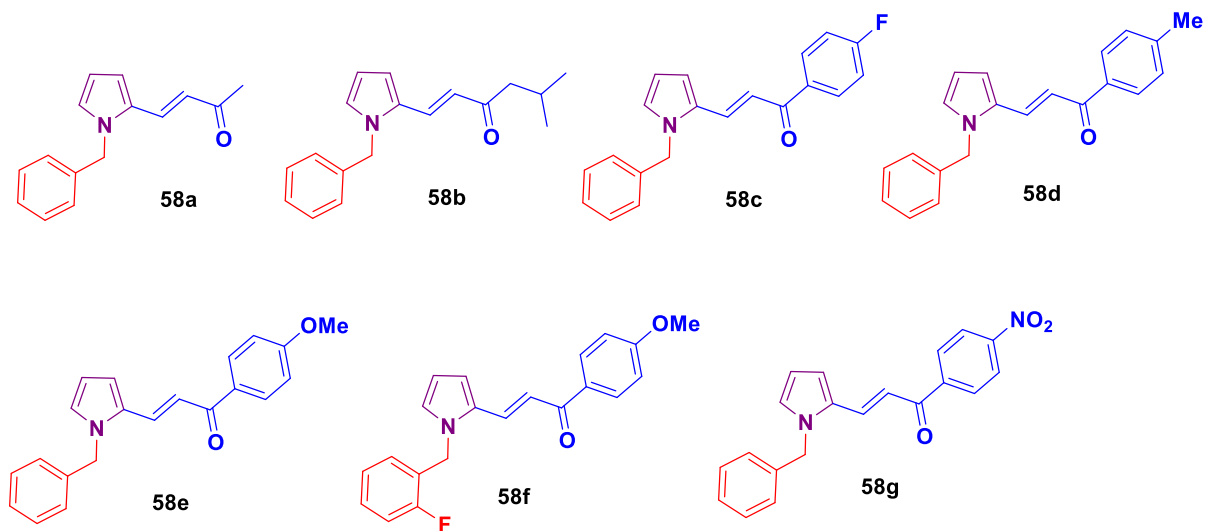
OMe	Metoxilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
FDA	Food and Drug Administration
S <sub>E</sub> Ar	Sustitución electrofílica aromática
S <sub>N</sub> Ar	Sustitución nucleofílica aromática
MAPK	Proteína quinasa activadas por mitógeno.
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral
LI	Líquidos iónicos
TS-IL	Líquidos iónicos específico
C-IL	Líquidos iónicos quirales
SPS-IL	Líquidos iónicos solventes de polaridad conmutable
B-L	Líquidos iónicos biónicos
P-IL	Líquidos iónicos poliiónicos
E-IL	Líquidos iónicos energéticos
N-IL	Líquidos iónicos neutros
E2	Reacción de eliminación bimolecular
TMS	Tetrametilsilano
BnBr	Bromuro de bencilo
2-FBnBr	Bromuro de 2-fluorobencilo
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio

COMPUESTOS SINTETIZADOS

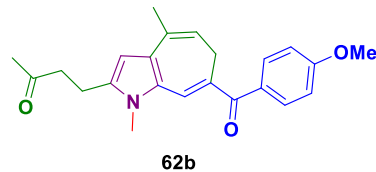
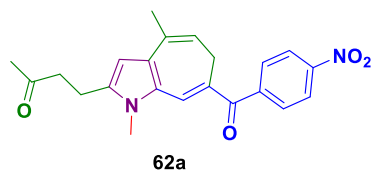
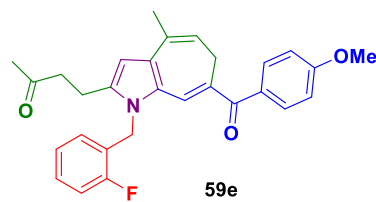
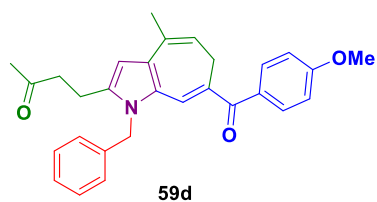
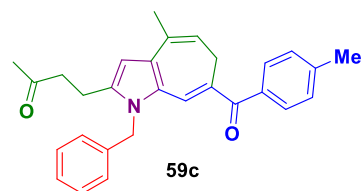
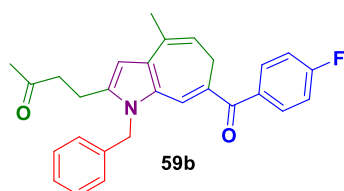
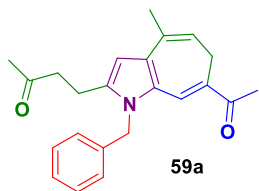
Pirrolilenonas



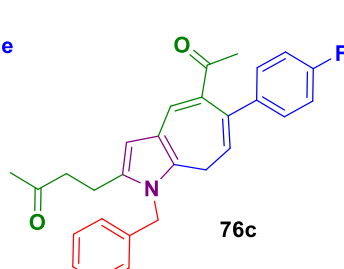
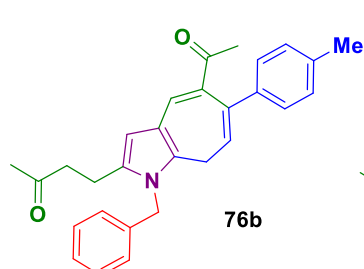
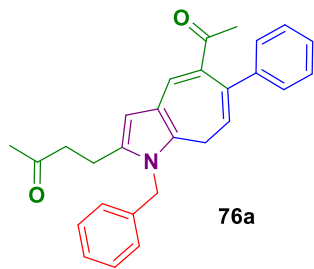
Pirrolilenonas *N*-benciladas



Derivados de 1,6-dihidroazaazulenos



Derivados de 1,8-dihidroazaazulenos



## RESUMEN

En el presente trabajo se describe una nueva metodología de pseudo multicomponentes para la síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos en dos y tres etapas de reacción, mediada por ciclación electrofílica/condensación. Esta reacción se llevó a cabo en condiciones suaves a partir de materias primas sencillas y comercialmente accesibles, catalizada con líquido iónico, donde se forman 3 nuevos enlaces C-C en un proceso "one-pot". Las estructuras obtenidas resultan de gran interés desde el punto de vista biológico y sintético, ya que presenta el núcleo del pirrol el cual es considerado como un fragmento farmacofórico de gran relevancia biológica. Los resultados contribuyen a la generación de nuevas metodologías para la síntesis total de heterociclos.

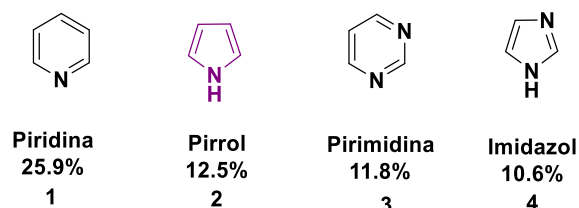
**Palabras claves:** Pirrol, 1,6-dihidroazaazulenos, pseudomulticomponentes, Líquido iónico, ciclación electrofílica intramolecular.

**ABSTRACT**

In the present work, a new pseudo-multicomponent methodology for the synthesis of 1,6-dihydroazaazulenes in two and three reaction stages is described, via an electrophilic cyclization/condensation. This reaction was carried out under mild conditions from easy and accessible raw materials, catalyzed with ionic liquid, where 3 new C-C bonds are formed in a one-pot process. The structures obtained are of great interest from a biological and synthetic point of view, since they present the nucleus of pyrrole which is considered a pharmacophoric fragment of great biological relevance. In addition, the obtained results contribute to the development of new methodologies for the total synthesis of heterocycles

## 1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son estructuras cíclicas, ya sea aromáticas o no aromáticas, que presentan en su estructura al menos un heteroátomo como N, O, S, P entre otros.<sup>1</sup> Estos se encuentran presentes desde productos naturales, fármacos, insecticidas, colorantes orgánicos y en dispositivos optoelectrónicos por citar algunos. Sus amplias aplicaciones en diversas áreas de conocimiento han impactado directamente en una mejora de calidad de vida del ser humano, siendo objeto de estudio en la actualidad por parte de los químicos sintéticos. En las últimas décadas uno de los principales usos de los heterociclos se ha centrado en la preparación de nuevas moléculas bioactivas que puedan ser candidatos a fármacos. En este contexto, un estudio realizado Ritchie y colaboradores encontraron que los anillos heterocíclicos más comunes en fármacos aprobados por la FDA (FDA por sus siglas en inglés) son piridina **1** (25.9%), pirrol **2** (12.5%), pirimidina **3** (11.8%) e imidazol **4** (10.6%) <sup>2</sup> (Figura 1).

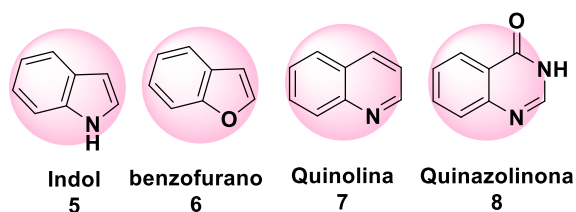


**Figura 1.** Anillos heterocíclicos más comunes en fármacos.

<sup>1</sup>Sudipta P.; Majumdar, K.C. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 37784-37922.

<sup>2</sup> Ritchie, T.J.; Simon J.; Macdonald, S.J.F.; Peace, S.; Pickett, S.D.; Luscombe, C.N.; *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1062-1069.

Es importante mencionar que los compuestos que se muestran en la figura 1, contienen al menos un átomo de nitrógeno y a estos se les conoce como heterociclos nitrogenados. Así, a estas estructuras en la que se varía su funcionalidad química y varía a su vez su actividad biológica, se les conoce como estructuras privilegiadas. El concepto de estructura privilegiada ha adquirido popularidad entre los químicos medicinales debido a que la mayoría de estas moléculas se han convertido en candidatas a fármacos. Las estructuras privilegiadas presentan la habilidad de funcionar como ligandos potentes y selectivos ante diferentes dianas terapéuticas mediante la modificación de sus grupos funcionales, que permite tener acceso a compuestos biológicamente activos, que a su vez establecen un fundamento sólido para el desarrollo posterior de nuevos fármacos.<sup>3</sup> Ejemplos de núcleos privilegiados incluyen el indol **5**, benzofurano **6**, quinolina **7**, y quinazolinona **8** (Figura 2).



**Figura 2.** Ejemplo de núcleos privilegiados.

Hoy en día existen muchos sistemas heterocíclicos ampliamente explorados y descritos; sin embargo, algunos sistemas como el del ciclohepta[*b*] pirrol o 1,6-dihidroazaazuleno **11**, estructura reducida del 1-azaazuleno **10** y a su vez análoga del azuleno **9** han sido poco explorada por los químicos sintéticos, generalmente debido a la dificultad de obtención (Figura 3). Existen pocos reportes en la literatura que contengan el núcleo del ciclohepta[*b*] pirrol,4·5·6·7 siendo de interés para los

<sup>3</sup> Yet, L. 1ra edition, *John Wiley & Sons, Inc.* **2018**.

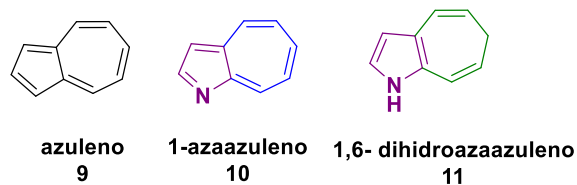
<sup>4</sup> Mo, S.; Kronic, A.; Chlipala, G.; Orjala, J. J. *Nat. Prod.* **2009**, *72*, 894-899.

<sup>5</sup> Wang, H.; Zhou, C.Y.; Che, C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2253-2258.

<sup>6</sup> Hamada, N.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3875-3878.

<sup>7</sup> Goudie, A.C.; Rosenberg, H.E.; Ward, R.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1027.

químicos orgánicos ya que pueden ser considerados como análogos del indol y por consiguiente con potencial actividad farmacológica,<sup>8</sup> siendo esto un buen motivo para explorar nuevas y mejores metodologías para su obtención.



**Figura 3.** Estructura del azaazuleno, azaazuleno, 1,6-dihidroazaazuleno.

<sup>8</sup> Zhang, Y.; Pan, L.; Xu, X.; Luo, H.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11039-11042.

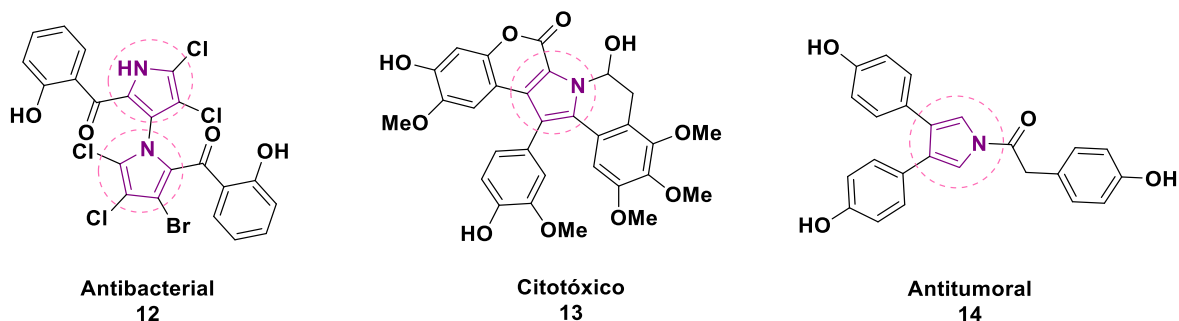
## 2. ANTECEDENTES

### Pirrol (reactividad), azaazuleno y ciclohepta[b]pirrol.

#### 2.1 Pirrol.

El pirrol es un heterociclo de cinco miembros aromático que se encuentra distribuido ampliamente en la naturaleza el cual forma parte de una clase de moléculas de gran importancia como son las porfirinas y análogos porfirínicos, hemoglobina, clorofila, vitamina B12, citocromos, clorina, bacterioclorina. Fue aislado por primera vez a finales del siglo XIX y desde entonces ha sido encontrado en diferentes metabolitos secundarios encontrándose actividad biológica relevante.<sup>9</sup>

También, el pirrol es considerado como uno de los heterociclos nitrogenados de mayor relevancia biológico y farmacológico siendo considerado como fragmento farmacofórico o estructura privilegiada de interés en química medicinal. Algunas actividades biológicas estudiadas de este heterociclo son como: Antiinflamatorios, analgésicos, antivirales, vasorelajantes, antibacterianos, citotóxicos y antitumorales,<sup>10</sup> algunos ejemplos se muestran en la Figura 4.

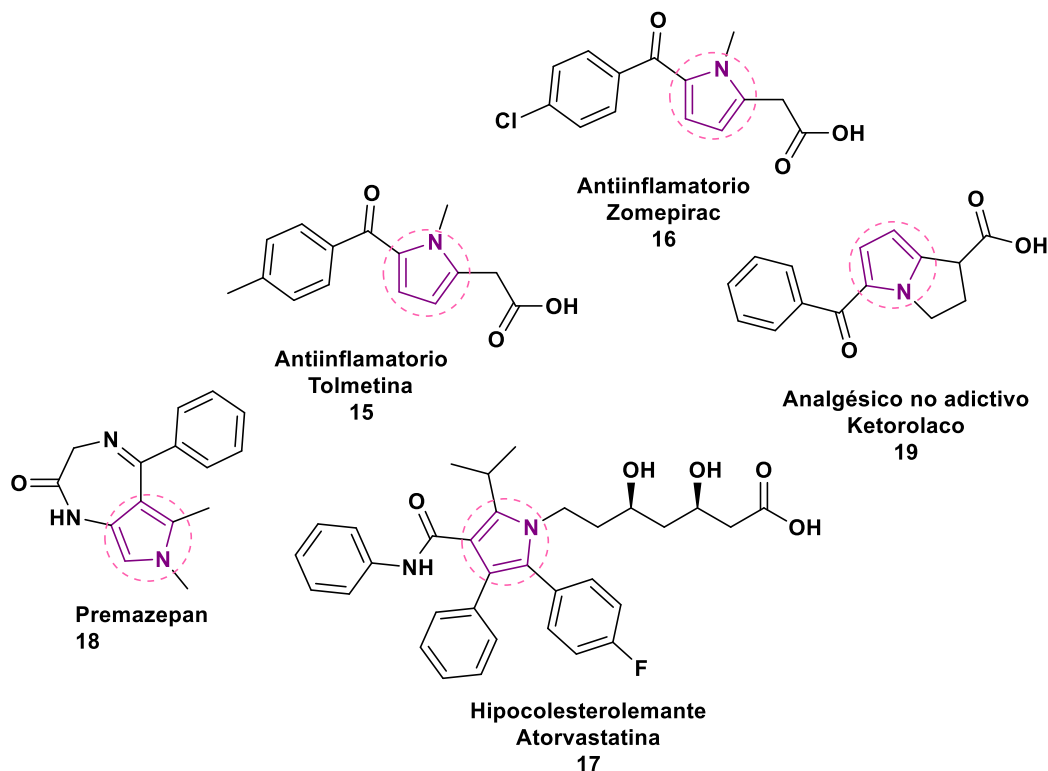


**Figura 4.** Ejemplos de moléculas derivados del pirrol con actividad biológica.

<sup>9</sup> Mulato, Y.U.; Portilla, O.M.; *investigación joven*. **2016**, 29-34.

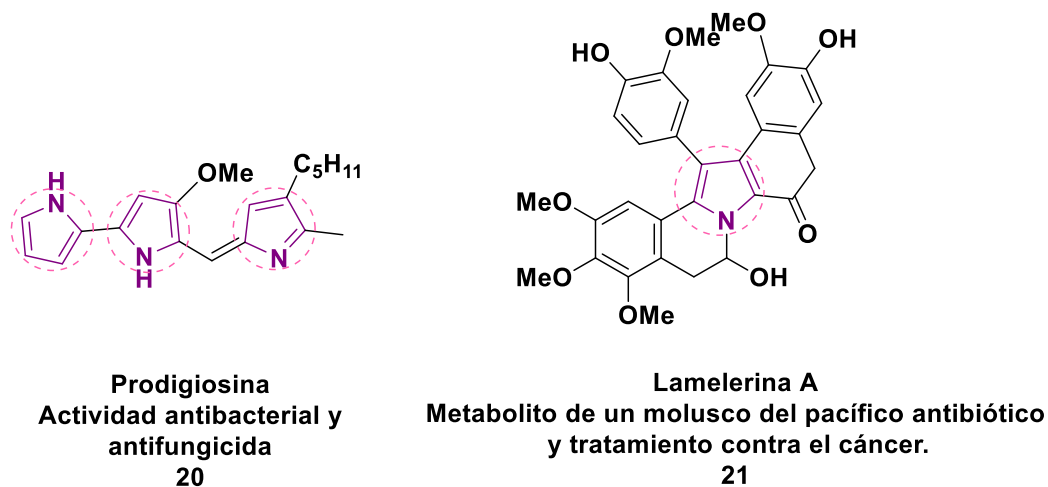
<sup>10</sup> Mo, S.; Kronic, A.; Chilpala, G.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 894-899.

Algunos fármacos que presentan como núcleo base el pirrol, son la Tolmetina **15** y Zomepirac **16** que se utilizan como antiinflamatorio, Atorvastatina **17** que se utiliza como hipocolesterolemia, el Premazepam **18** para el tratamiento de la ansiedad, así como el ketorolaco **19** analgésico no adictivo 11 (Figura 5).



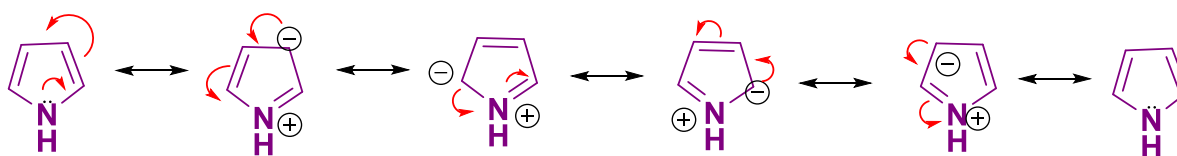
**Figura 5.** Fármacos que contienen como núcleo base el pirrol.

Entre algunos productos naturales que incorporan el núcleo de pirrol se pueden encontrar: la prodigiosina **20** y la Lamelerina A **21** (Figura 6).



**Figura 6.** Productos naturales que contienen el núcleo de pirrol.

El pirrol se considera un heterociclo aromático rico en electrones  $\pi$ ,<sup>12</sup> presenta un átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$  en sus estructuras canónicas de resonancia, el cual contribuye a la deslocalización de los electrones  $\pi$ , proporcionando el carácter aromático del sistema.<sup>13</sup> (Figura 7).



**Figura 7.** Estructuras canónicas de resonancia del pirrol.

<sup>12</sup> Kartritzky, A.R.; Rees, C.W. *Imperial College of Science and Technology*, 1, 1-6.

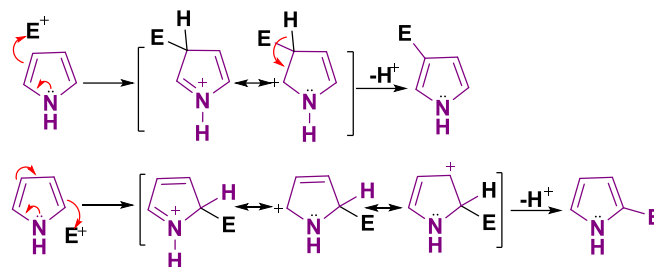
<sup>13</sup> Kartritzky, A.R.; Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Elsevier, 4-7, New York, 2009.

El pirrol presenta un momento dipolar, donde el extremo positivo se dirige hacia el átomo de nitrógeno.<sup>14</sup> Es considerado como un ácido débil con un pka de 17.5 a 23 debido al carácter ácido que presenta el hidrogeno del enlace N-H. El anillo del pirrol es térmicamente muy estable, presenta una energía de resonancia de 25 kcal/mol y requiere de condiciones extremas para que se produzcan cambios en su estructura, por lo cual forma sales solo bajo condiciones muy ácidas, ya que la protonación es energéticamente desfavorable para el sistema por la pérdida de estabilización aromática, la especie protonada del pirrol presenta una alta reactividad semejante a un sistema de dieno conjugado, y probablemente esté involucrado a la extensa polimerización. Dado a que el pirrol es sensible a reactivos ácidos, deben llevarse a cabo las reacciones de sustitución electrofílicas bajo condiciones controladas para evitar la polimerización del anillo.<sup>14</sup>

Dado al sistema aromático  $\pi$  del pirrol le permite llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ), y poca tendencia a presentar reacciones de adición. Las reacciones más importantes en este sistema implican el ataque electrofílico en los átomos de carbono del anillo, ya que el heteroátomo del pirrol presenta una carga parcialmente positiva en su estado fundamental que dificulta la reacción frente a reactivos electrofílicos, por el contrario, los átomos de carbono se encuentran parcialmente negativos haciendo que todas las posiciones del anillo se encuentren activas frente un ataque electrofílico. Esta distribución de carga se deriva de la deslocalización de los electrones  $\pi$ , mediante sus formas canónicas (Figura 8).

---

<sup>14</sup> Bird, C.W.; Cheeseman, W.H. *Structure of Five-membered Rings with One Heteroatom*, 1984, 3, 1-38.



**Figura 8.** Estructuras canónicas de resonancia en una reacción  $S_{EAr}$  del pirrol.

Típicamente, el pirrol reacciona en el carbono disponible 2 o 5,15 pero si el pirrol se encuentra *N*-sustituido con grupos protectores voluminosos puede orientar la  $S_{EAr}$  al C-3<sup>16</sup> debido al exceso de electrones presente. Para que se pueda llevar a cabo la sustitución nucleofílica aromática  $S_{NAr}$  se requiere tomar en cuenta dos variables muy importantes; En primer lugar, la presencia de grupos fuertemente electroattractores en el anillo, donde se forme el complejo de Meisenheimer<sup>17</sup> como producto intermediario en la reacción, y como segunda consideración el pirrol este debe estar *N* sustituido, para disminuir la acidez y evitar la formación del anión, al momento de reaccionar con el carácter básico del nucleófilo.

## 2.2 Actividad biológica del azaazuleno.

Los azaazulenos **10** son una clase de compuestos de gran relevancia biológica y farmacológica, ya que presentan propiedades físicas y químicas interesantes.<sup>18-19-20</sup> Esto ha hecho que en los últimos años aumente el interés y la atención en los químicos orgánicos, por estudiar este tipo de sistemas.

15 Baran, P.; Ishihara, Y.; Montero, A. *The Portable Chemist's Consultant. iBook Organic Chemistry*, Ed. Apple Publishing Group, New York, **2013**.

16 Rieth, R.; Mankad, N.; Calimano, E.; Sadighi, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981-3983.

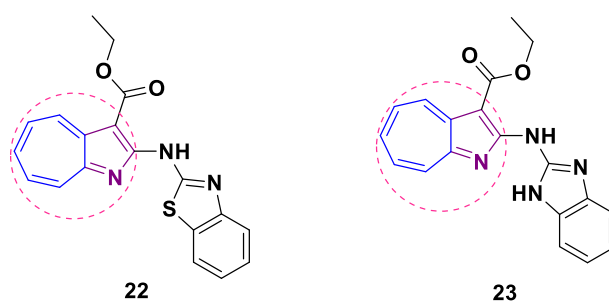
17 Lipinski, C.; Lambardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug Delivery*, **1997**, *23*, 3-25.

18 Chiba, S.; Kitamura, M.; Saku, O.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, *77*, 785-796.

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

20 Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J.L. *ORG. LETT.* **2020**, *22*, 12, 4721-4725.

El 1-azaazuleno **10** es considerado análogo isoelectrónico de los índoles y quinolinas. <sup>21, 22, 23</sup> Se encuentran en diferentes tipos de productos naturales principalmente alcaloides, los cuales son considerados como análogos del indol, que, como se ha mencionado, es un heterociclo de gran relevancia biológica y farmacológica.<sup>24</sup> Se han reportado diferentes aplicaciones biológicas en compuestos que presentan el núcleo 1-azaazuleno **22**, **23** los cuales han mostrado actividad citotóxica hacia las células HeLa S3 <sup>25</sup> (Figura 9).



**Figura 9.** Derivados del azaazuleno con propiedades citotóxicas contra células HeLa S3.

En la figura 10 se muestran derivados **24** y **25** de 1-azaazulenos con propiedades terapéuticas que exhiben estos compuestos, actividades inhibitorias sobre la liberación de histamina,<sup>26</sup> y son útiles para tratar enfermedades causadas por la proteína cinasa activada por el mitógeno p38 regulada por (MAPK) o por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>27, 28</sup>

21 Toda, T.; Seta, S.; Nozoe, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2102-2111.

22 Tsutomu Ishikawa, T.; Shimooka, K.; Narioka, T.; Noguchi, S.; Saito, T.; Ishikawa, A.; Yamazaki, E.; Harayama, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9143-9151.

23 Ohtsu, K.; Hayami, R.; Sagawa, T.; Tsukada, S.; Yamamoto, K.; Gunji, T. *Tetrahedron*, **2019**, *75*.

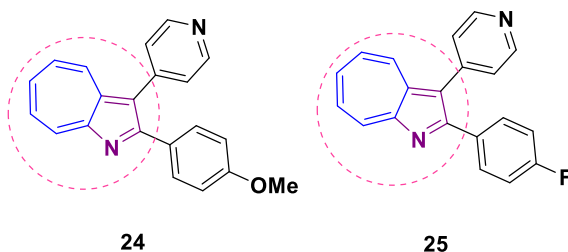
24 Mo, S.; Kronic, A.; Chilpala, G.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 894-899.

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

26 Nagahara, M.; Nakano, J.; Miura, M.; Nakamura, T.; Uchida, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2491

27 Sciotti, J.R.; Wagner, R. *U. S. Patent*, **2001**, *01*, 02944.

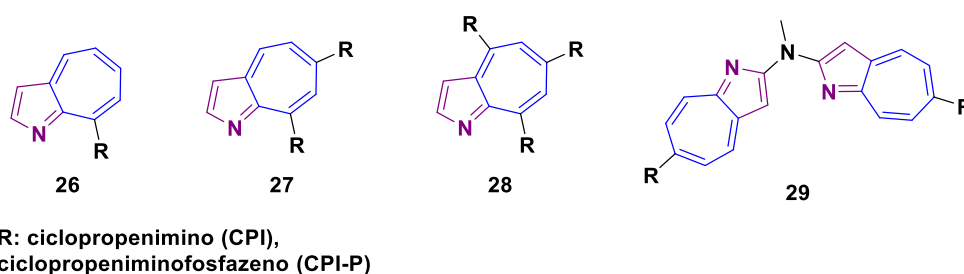
28 Abe, Noritaka.; Gunji, T. *Heterocycles*. **2010**, *82*, 201-208.



**Figura 10.** Derivados de azaazuleno que presentan propiedades terapéuticas.

### 2.3 Otras aplicaciones de los azaazulenos.

En 2019, Baric y colaboradores realizaron un estudio mediante métodos computacionales donde presentaron diferentes derivados de azaazulenos como candidatos a súper bases, las cuales presentan características importantes como una basicidad termodinámica excepcionalmente fuerte y una basicidad cinética muy alta, características que las distinguen de las clásicas esponjas de protón. En la figura 11 se muestran diferentes derivados **26**, **27**, **28**, **29** de azaazulenos con posible actividad como súper bases.

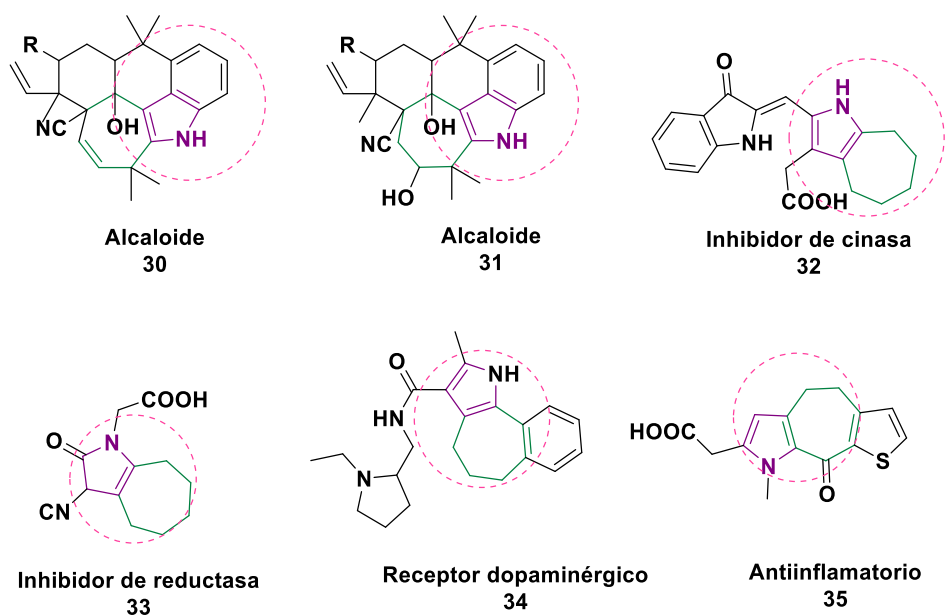


**Figura 11.** Derivados de azaazuleno con posible actividad como súper bases.

Por otra parte, ha aumentado la atención en la aplicación como cationes de polímeros conductores, en la absorción de luz infrarroja de materiales cercanos, así como semiconductores orgánicos. <sup>28</sup>

## 2.4 ciclohepta[*b*] pirroles.

El núcleo del ciclohepta[*b*]pirrol ha presentado interés dentro de la química medicinal por su participación estructural en compuestos con actividad biológica y farmacológicas.<sup>29,30</sup> Es considerado homólogo estructural del indol y análogo no aromático del azaazuleno **10**, Además que se encuentran presentes en diferentes productos naturales y alcaloides macrocíclicos del complejo Densansina A y B, provenientes de la esponja *Halicona densaspicula* **30** y **31**. En la figura 12 se presentan algunos compuestos representativos que contienen en su estructura como parte fundamental al ciclohepta[*b*]pirrol. Por ejemplo, los análogos de los compuestos **32** y **33** exhiben propiedades inhibitorias de las enzimas reductasa y cinasas, respectivamente. Así como el derivado **34** que actúa con los receptores dopaminérgicos.<sup>5, 4</sup> Otras actividades biológicas reportadas por este heterociclo son antimicrobianas, antivirales, inmunosupresoras, analgésico y antiinflamatorias **35.6**



**Figura 12.** Derivados de ciclohepta[*b*] pirrol con actividad biológica reportada.

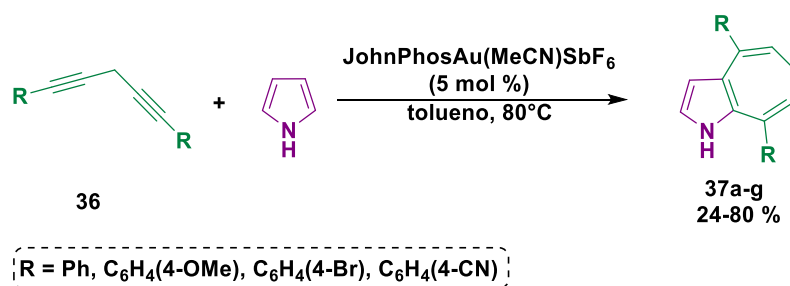
<sup>29</sup> Zhang, Y.; Pan, L.; Xu, X.; Luo, H.; Liu, Q. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11039.

<sup>30</sup> Xu, S.; Zhou, Y.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.*, **2013**, 15, 718.

En 2019 Brass y colaboradores desarrollaron un conjunto de enzimas condensadoras de *Pseudoalteromonadaceae* para la síntesis de prodiginina, los cuales son derivados de compuestos naturales que exhiben diversas actividades biológicas como antibióticas, antipalúdicos, anticancerígenas y propiedades de modulación de la autofagia.

## 2.5 Antecedentes sintéticos de 1,6-dihidroazaazuleno.

Aunque hay varios reportes de estructuras que involucran el sistema ciclohepta[*b*]pirrol, muchos de ellos derivados de productos naturales y otros tantos en productos de obtención sintética; no obstante, solo existen dos reportes en la literatura para la obtención del sistema 1,6-dihidroazaazuleno. El primero de ellos que fue publicado en 2017 por Hamada y colaboradores <sup>6</sup> se describe una reacción en cascada catalizada por complejos fosfina-oro, mediante una cicloadición [5+2] de diinos simétricos **36** con pirrol. Esta reacción procede por la hidroarilación regioselectiva consecutiva de dos alquinos con pirrol, seguido de la ciclación 7-endo-dig para obtener el heterociclo fusionado 1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol **37** en rendimientos de 24 a 80% (Esquema 1).

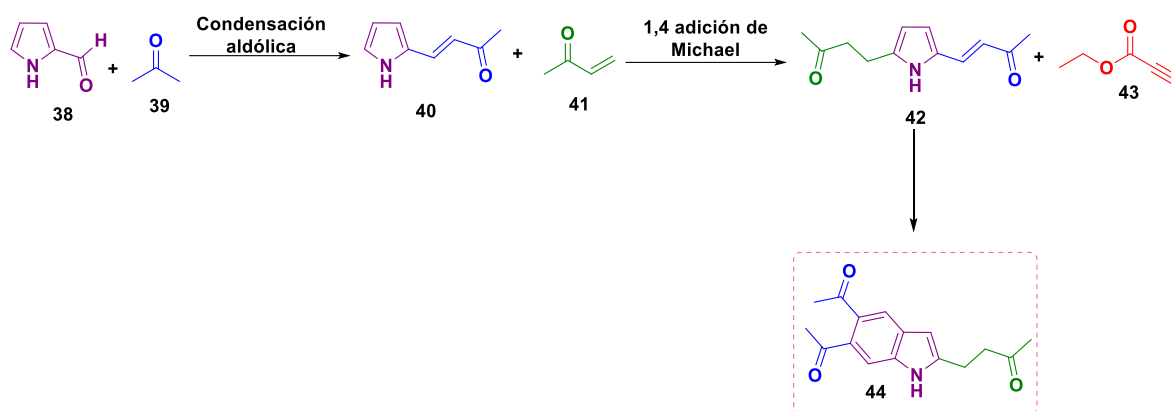


**Esquema 1.** Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos propuesto por Hamada.

La síntesis propuesta por Hamada presenta varias ventajas importantes como son los buenos rendimientos obtenidos hasta un 80%, parten de diinos asimétricos en una reacción de un solo paso, lo que permite obtener compuestos

con diferentes sustituyentes en las posiciones 4 y 8. Una de las ventajas más importantes que ofrece esta metodología es la obtención de ciclohepta[*b*]indoles. Algunas de las desventajas que se presenta es que es una reacción catalizada por oro, aunque es considerado como un metal no tóxico para el medio ambiente, su costo monetario es elevado. Por otra parte, se encuentra limitada la funcionalización en las otras posiciones del sistema y además parten de materias primas no comerciales donde su síntesis es relativamente complejo.

El segundo reporte fue hecho por nuestro grupo de trabajo en intentos por obtener indoles a partir de pirrol por diversas estrategias novedosas<sup>31</sup> (Esquema 2).



**Esquema 2.** Metodología propuesta para la obtención de indoles y productos encontrados en el desarrollo metodológico.

Es importante mencionar que, aunque se obtuvieron los ciclohepta[*b*]pirroles, estos se aislaron como subproductos en bajos rendimientos, lo cual, aunque fue un muy buen resultado, permitió la obtención de un número muy reducido de derivados y no se sistematizó su obtención. Por lo tanto, en el presente trabajo se describe la síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos en condiciones suaves a partir de materias primas sencillas y comercialmente accesibles, catalizada con líquido iónico, donde se forman 3 nuevos enlaces C-C en un proceso “one-pot”. Debido al potencial

<sup>31</sup> Valentín Escalera, J. UMSNH. Tesis maestría. 2019.

farmacológico que pueden presentar estos compuestos y a las pocas alternativas sintéticas para su obtención, es de gran relevancia el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas.

## 2.6 Líquidos iónicos.

En 1940 Hurley y Welton, descubrieron que al añadir polvo caliente de cloruro de piridinio (sal orgánica) al cloruro de aluminio, se formó un líquido incoloro transparente a temperatura ambiente, <sup>32</sup> y que después se le conoció como líquido iónico.

Desde hace dos décadas, el término líquidos iónicos (LI) se encuentra relacionado con una gran variedad de reacciones químicas tales como polimerización, alquilación, hidrólisis ácida, reordenamiento de Beckmann, carbonización, esterificación, despolimerización y pre-extracciones.<sup>33-34</sup> Los LI son esencialmente líquidos formados por cationes y aniones. Estos iones generalmente están unidos a través de varios tipos de enlaces. Presentan diferentes tipos de interacciones entre sus iones como puentes de hidrogeno, interacciones de Van derWaals e interacciones Coulombicas.<sup>35</sup>

Los LI son sales fundidas compuestas por iones que se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente con punto de fusión menor de 100°C <sup>36</sup> y presentan propiedades físicas y químicas de gran versatilidad, los cuales pueden ser desde muy hidrofílicos a extremadamente hidrofóbicos, razón por la cual poseen un amplio intervalo de aplicaciones potenciales para la industria química. <sup>36</sup> El desarrollo científico de los líquidos iónicos ha ganado un mayor interés debido a la

---

<sup>32</sup> Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.

<sup>33</sup> Singh, S.K.; Savoy, A.W. *J. Mol. Liq.* **2020**, 297, 112038.

<sup>34</sup> Vekariya, R.L. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 44-60.

<sup>35</sup> Vega-Franco, A. UDLAP. *Tesis doctorado.* **2014**.

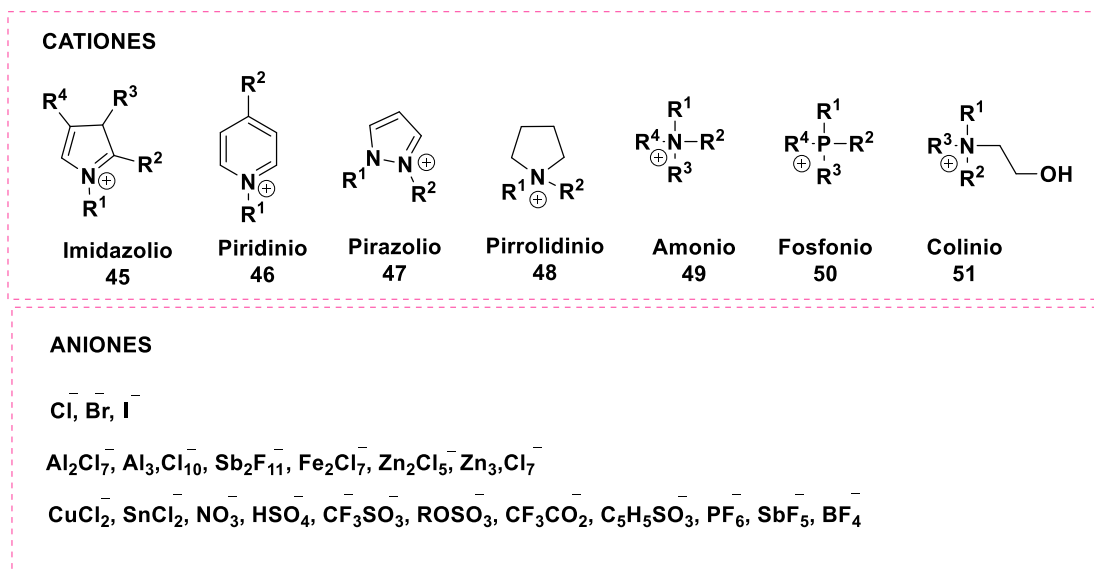
<sup>36</sup> Wasserscheid, P. *J. Mol. Liq.* **2014**, 192, 1-2.

combinación de sus propiedades que permiten realizar procesos con mayor eficacia y/o productos de mejor calidad.

### **Características importantes de los líquidos iónicos:**

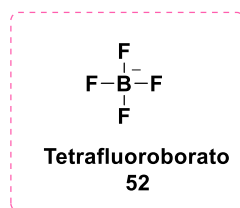
- Son líquidos incoloros con viscosidades relativamente bajas.
- Exhiben una presión de vapor bajas a condiciones de ambiente.
- Son buenos disolventes para un amplio rango de compuestos orgánicos, inorgánicos y complejos organometálicos.
- Están compuestos de iones débilmente coordinados, así que tienen el potencial para ser altamente polares.
- Son inmiscibles con un número de disolventes orgánicos, y provee una alternativa polar y no-acuosa para sistemas de dos fases (reacciones bifásicas).
- Se componen de dos partes (catión y anión), originando una flexibilidad sintética en la síntesis que no está disponible para disolventes moleculares simples.

Los líquidos iónicos pueden ser vistos como redes tridimensionales de cationes y aniones enlazados por medio de interacciones. Los cationes son generalmente orgánicos, voluminosos, asimétricos, poseen débiles interacciones intermoleculares y bajas densidades de carga. Además, pueden ser acoplados a una amplia gama de aniones para proveer disolventes o catalizadores con propiedades físicas y químicas específica. Los aniones pueden ser clasificados de dos formas: los que generan aniones polinucleares durante el proceso de síntesis, por ejemplo,  $\text{Al}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$ ,  $\text{Au}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{FeCl}_4^-$ ,  $\text{Fe}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$ , y los que están presentes como aniones mononucleares en el líquido iónico, es decir la presencia de una sola especie iónica, por ejemplo,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$  etc. (Figura 13), siendo estos algunos de los cationes y aniones más importantes reportados en la literatura.



**Figura 13.** Cationes y aniones más utilizados en la preparación de líquidos iónicos.

En 1992 se desarrollaron por primera vez los fluidos iónicos basados en los aniones tetrafluoroborato [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> **52** (Figura 14). En comparación con los líquidos iónicos a base de iones cloro aluminatos, estos sistemas brindan una alta tolerancia a la hidrólisis, generando una gama más amplia de aplicaciones especialmente para catálisis de metales de transición.



**Figura 14.** Estructura del Tetrafluoroborato.

## 2.7 Aplicaciones de los líquidos iónicos.

Los líquidos iónicos presentan amplias aplicaciones debido a sus escenarios ecológicos y entre ellas se encuentran el área de analítica, química inorgánica, orgánica, catálisis, síntesis, biología, disolventes, separaciones y extracciones.<sup>37, 32</sup> Además, a temperatura ambiente, los LI se han utilizado como disolventes o co-disolventes en reacciones y procesos biocatalíticos, lo cual representa una ventaja metodológica.

Se clasifican en tres formas: como neutros, ácidos y básicos. Los LI neutros están formados por interacciones electrostáticas débiles del contra anión y presentan buena estabilidad electroquímica y térmica, lo que los hace buenos solventes inertes en una amplia gama de productos. Los LI ácidos y neutros son usados principalmente en transformaciones orgánicas como reacción de Michael, adición de Markovnikov, condensación aldólica, reacciones de aza- Michael y muchas más. Los LI básicos son un excelente reemplazo de bases inorgánicas típicas, siendo más solubles, no corrosivas y no volátiles.

Estos líquidos iónicos ofrecen una excelente alternativa a los disolventes, ácidos minerales, bases y ácidos sólidos usados convencionalmente debido a que a su versatilidad para llevar a cabo reacciones, tales como reacciones de transferencia de electrones, reacciones ácido-base, asistente de microondas, reacciones de sustitución, eliminación y adición, reacciones catalizadas por ácidos o bases, reacciones nucleofílicas, así como reacciones catalizadas por metales de transición.<sup>38, 39, 40</sup> Se ha demostrado que los LI mejoran la alquilación C de pirrol regio selectivamente en la posición C2 a través de la reacción de sustitución nucleofílica <sup>41</sup> (Esquema 3).

---

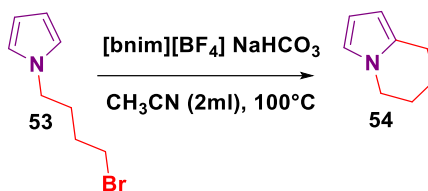
<sup>37</sup> Yu, G.; Zhao, D.; Wen, L.; Yang, S.; Chen, X. *AIChE J.* **2012**, *58*, 2885-2899.

<sup>38</sup> Alvaro, M.; Ferrer, B.; Garcia, H.; Narayana, M. *Chemical Physics Letters*, **2002**, *362*, 435-440.

<sup>39</sup> Hallett, J.P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508-3576.

<sup>40</sup> Kappe, C.O. *Elsevier*, **2007**, *3*, 837-860.

<sup>41</sup> Jorapurt, Y.R.; Yoon, D.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3130-3132.



**Esquema 3.** Alquilación regio-selectiva en la posición C2 del pirrol con el uso de LI.

Los LI son considerados por definición disolventes verdes debido a que se ha demostrado que tienen la capacidad de actuar como catalizadores, co-catalizadores y fuente de ligandos en los compuestos organometálicos, las cuales presenta mejoras en las reacciones catalíticas.

Los líquidos iónicos no solo son aptos para procesos de transferencia de electrones también son útiles para transferencia de energía y transferencia de hidrógeno, aunque no para la generación de oxígeno.

La mayoría de los LI descritos hasta hoy en día tiene la característica de ser higroscópicos y absorben el agua presente en su entorno, lo cual puede presentar un impacto importante en sus propiedades fisicoquímicas. La presencia de agua puede llegar a modificar su actividad biocatalítica, acidez, densidad, viscosidad, entalpía, tensión superficial, así como su conductividad. Tom Welton y Jason Hallet en 2011 cuantificaron la hidrofilia de varios líquidos iónicos de imidazolio, reportaron que el KOW (coeficiente de partición octanol/agua) aumenta en el orden; [OTf]<sup>-</sup> < [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, < Br<sup>-</sup> < [NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, < Cl<sup>-</sup> < [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup>, < [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> sugiriendo que el enlace de hidrógeno al anión es un factor significativo en contribución a la hidrofilia del líquido iónico. 32

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los 1,6-dihidroazaazulenos son heterociclos nitrogenados fusionados, considerados análogos del indol, con gran potencial de aplicaciones biológicas y pese a ello, existen solo dos reporte en la literatura para la obtención del sistema ciclohepta[b]pirrol partiendo del heterociclo pirrol. Así, el desarrollar nuevas metodologías que permitan acceder a este núcleo, preferentemente en un mínimo de etapas y a partir de materias primas fáciles y accesibles resultará interesante desde el punto de vista sintético. El contar con una metodología versátil permitirá obtener quimiotecas que puedan ser usados en la búsqueda de compuestos con actividad biológica específica como actividad citotóxica que es un tema de importancia para mejorar las condiciones de vida de personas afectadas por células malignas.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1 Objetivo general

Sintetizar una serie de 1,6-dihidroazaazulenos a partir de pirrolilenonas mediante una reacción de pseudomulticomponentes.

#### 4.2 Objetivos específicos

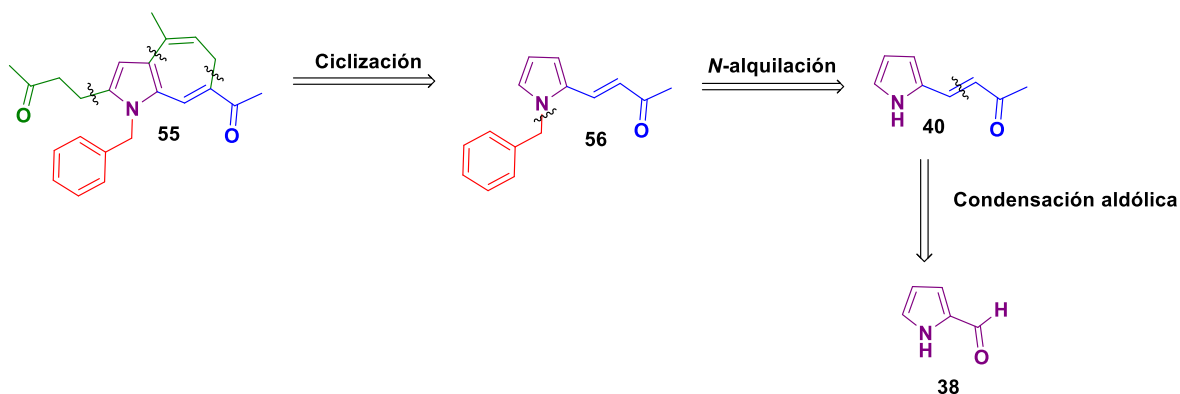
1. Sintetizar las *NH*-pirrolilenonas **40**.
2. Sintetizar las *N*-bencil pirrolilenonas **58**.
3. Explorar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 1,6-dihidroazaazulenos *N*-bencilados **59** a partir de las *N*-bencil pirrolilenonas **58**.

- 4.- Sintetizar una serie de 1,6-dihidroazaazulenos *N*-bencilados **59**.
- 5.- Sintetizar las *N*-metil pirrolilenonas **61**.
6. Sintetizar una serie de 1,6-dihidroazaazulenos *N*-metilados **62** a partir de las *N*-metil pirrolilenonas **61**.

## 5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

### 5.1 Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos

Para cumplir con el objetivo general, se planteó el siguiente esquema retrosintético:

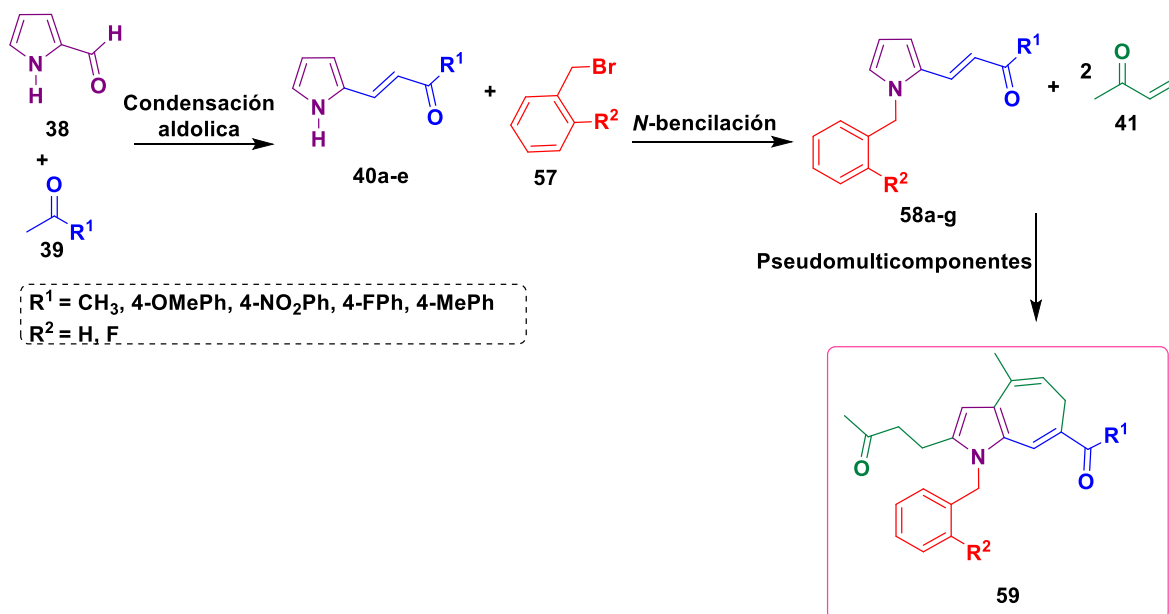


**Esquema 4.** Retrosíntesis propuesta para la obtención de los 1,6-dihidroazaazulenos.

El esquema retrosintético para la obtención del 1,6-dihidroazaazuleno se muestra en el esquema 4, en donde el sistema del 1,6-dihidroazaazuleno **55** se obtiene a partir de la ciclación intramolecular de la *N*-bencil pirrolilenona **56** obtenido de la *N*-alquilación de la pirrolilenona **40** formada de la condensación aldólica entre el 2-pirrolcarboxaldehído **38** y diversas cetonas **39**.

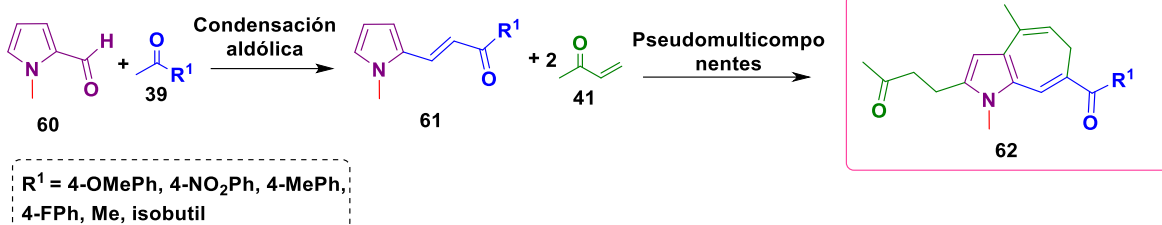
De esta manera la obtención de los derivados *N*-bencilados, la etapa inicial involucra la síntesis de las pirrolilenonas **40** mediante una reacción de condensación aldólica a partir de pirrol-2-carboxaldehído **38**, con cetonas de diversa naturaleza estereoelectrónica **39**. La segunda etapa es una reacción de *N*-bencilación con el bromuro de bencilo **57** para obtener las *N*-bencil pirrolilenonas **58**. La última etapa consiste en la síntesis de la primera serie de 1,6-dihidroazaazulenos *N*-bencilados **59** mediante una reacción de pseudomulticomponentes entre las *N*-bencil

pirrolilenonas **58** y dos moléculas de butenona **41** bajo un triple proceso: adición de Michael, adición 1,2 y adición electrofílica intramolecular (Esquema 5).



**Esquema 5.** Esquema general de síntesis para la obtención de una serie de 1,6-dihidroazaazulenos **59**.

La obtención de los derivados *N*-metilados involucra dos etapas de reacción. La primera es la síntesis del precursor clave, las pirrolilenonas *N*-alquiladas **61** mediante una reacción de condensación aldólica entre el *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído **60** y diferentes cetonas de naturaleza esteroelectrónica **39**. La segunda etapa consiste en la síntesis de los 1,6-dihidroazaazulenos **62** bajo el mismo proceso de pseudomulticomponentes en el Esquema 5.



**Esquema 6.** Esquema general de síntesis para la obtención de una serie de 1,6-dihidroazaazulenos **62**.

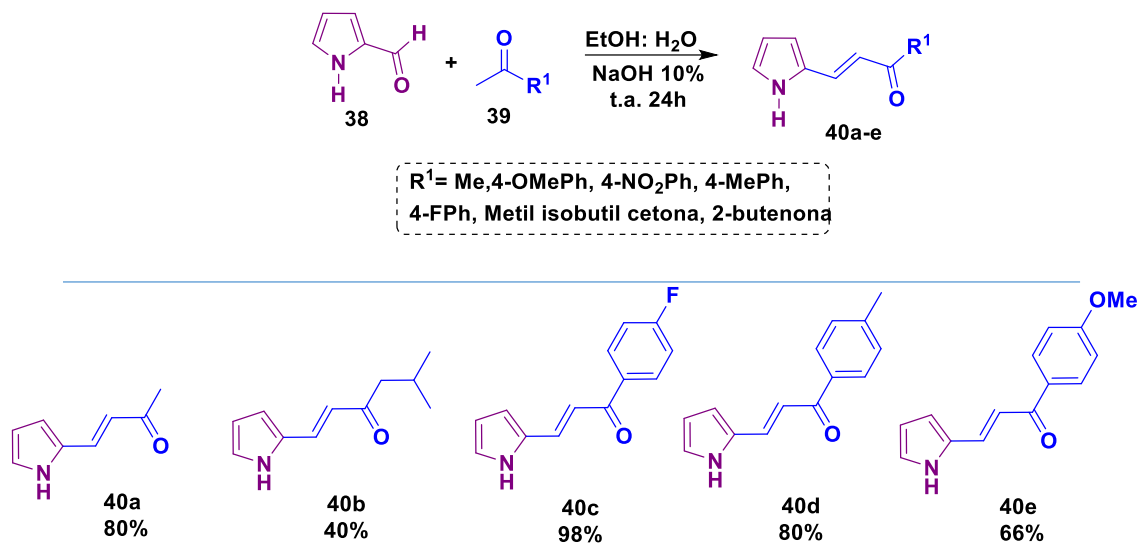
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Síntesis de la serie de pirrolil enonas.

Se comenzó por explorar la primera etapa de reacción que consistió en sintetizar las pirrolil enonas **40a-e** con base a las condiciones descritas en la literatura<sup>42, 43</sup> utilizando el pirrol-2-carboxaldehído **38** como materia prima variando la naturaleza estereoelectrónica de las cetonas **39**. En el esquema 7 se muestran las pirrolil enonas obtenidas en etanol: agua y en presencia de hidróxido de sodio al 10 % como base, obteniéndose en rendimientos de 40-98%.

42 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.

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



**Esquema 7. Síntesis de Pirrolilenonas 40a-e.**

Las pirrolilenonas **40a-e** se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Como ejemplo representativo de la RMN se tiene la pirrolilenona **40e**, el cual se observa en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  las señales características del alqueno a 7.74 ppm y 7.12 ppm que integran para un protón cada uno, así como las señales correspondientes de N-H a 8.9 ppm. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan las señales pertenecientes al carbono del carbonilo a 189 ppm, así como las señales correspondientes al anillo de pirrol que se observan de 111.1 ppm a 122.7 ppm.

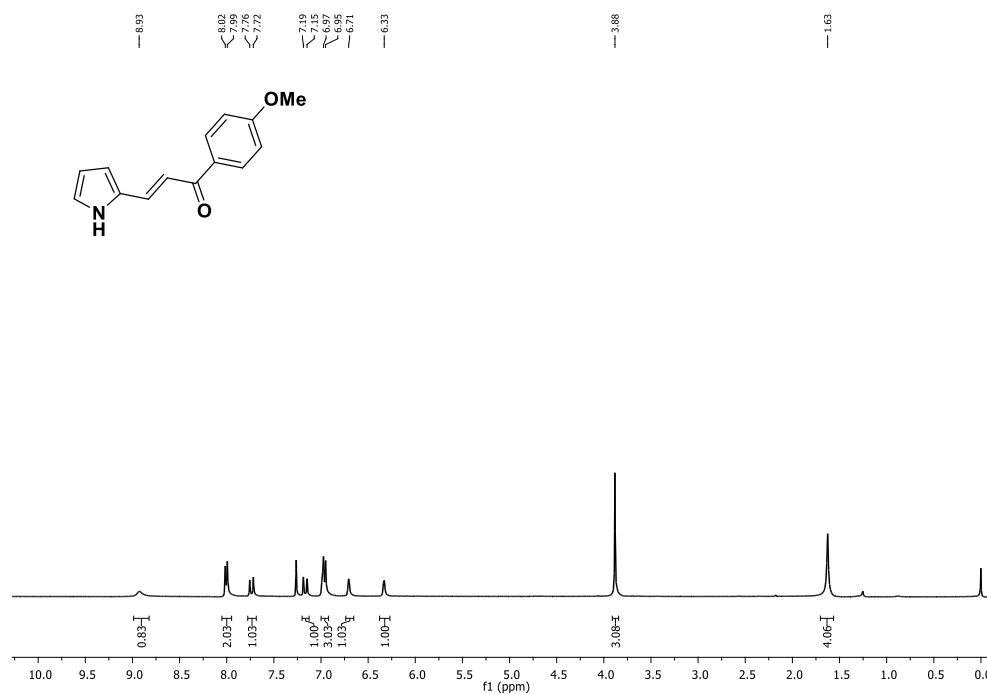


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona **40e** en  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

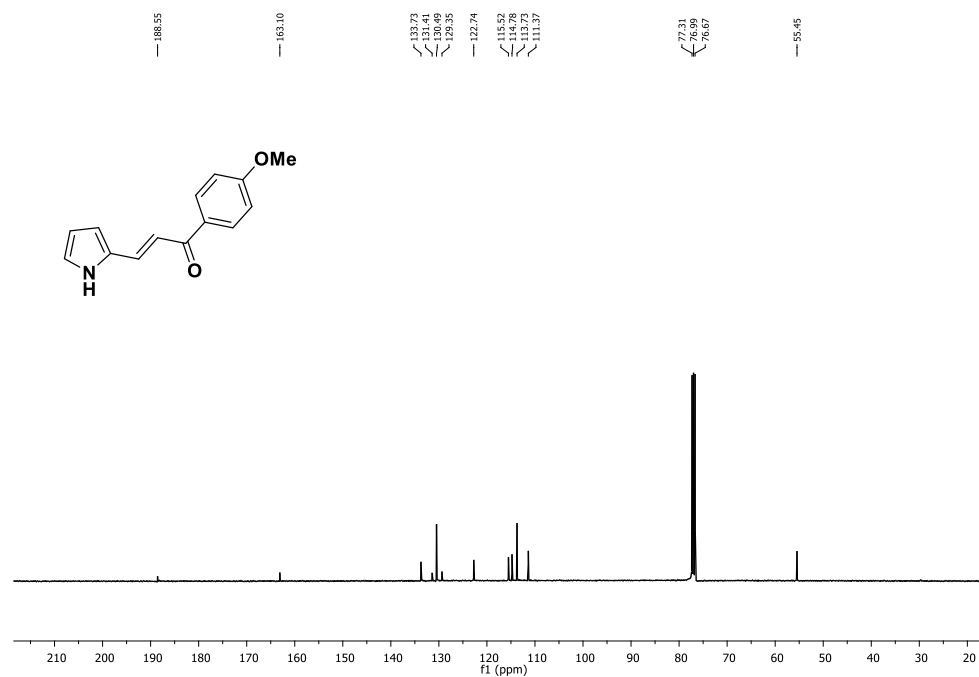
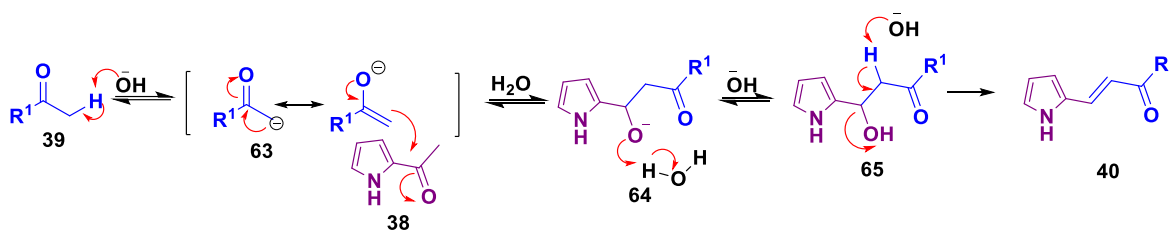


Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona **40e** en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz).

El mecanismo de reacción para la obtención de las pirrolilenonas **40a-e** se describe en el esquema 8 y corresponde a un mecanismo típico de condensación aldólica. Primero se lleva a cabo una reacción ácido-base de Brønsted entre el NaOH y el hidrogeno  $\alpha$  al carbonilo de la cetona **39** para formar el intermediario enolato **63** que es estabilizado por resonancia, el cual este ataca al carbono del carbonilo del pirrol-2-carboxaldehído **38** formando el alcóxido **65**, que después de protonarse este sufre una reacción de eliminación del tipo E2 formando el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado que lleva a la obtención de la pirrolilenona **40**. 44· 45·



**Esquema 8.** Mecanismo de reacción para la obtención de la NH-pirrolilenona **40**.

En el caso de las pirrolilenonas **40b** y **40e** los rendimientos fueron menores en comparación que las pirrolilenonas **40a**, **40c**, **40d** donde no se consumió la materia prima de acuerdo al seguimiento por CCF. Para las pirrolilenonas **40b** también se observó la formación de otros subproductos lo cual es de esperar debido a que presentan más de un hidrogeno  $\alpha$  al carbonilo.

Una vez sintetizadas las pirrolilenonas **40a-e** se procedió a realizar la segunda etapa de reacción que consistió en una reacción de *N*-alquilación con base a las condiciones reportadas en la literatura, utilizando como electrófilo el bromuro de bencilo (BnBr) **57a** y bromuro de 2-fluorobencilo (2-FBnBr) **57b** y como base de Bronsted Lawry el *tert*-butóxido de potasio (*t*-BuOK), obteniendo rendimientos de 20-98% y que se describen en el esquema 9.46· 47 Es importante mencionar que el

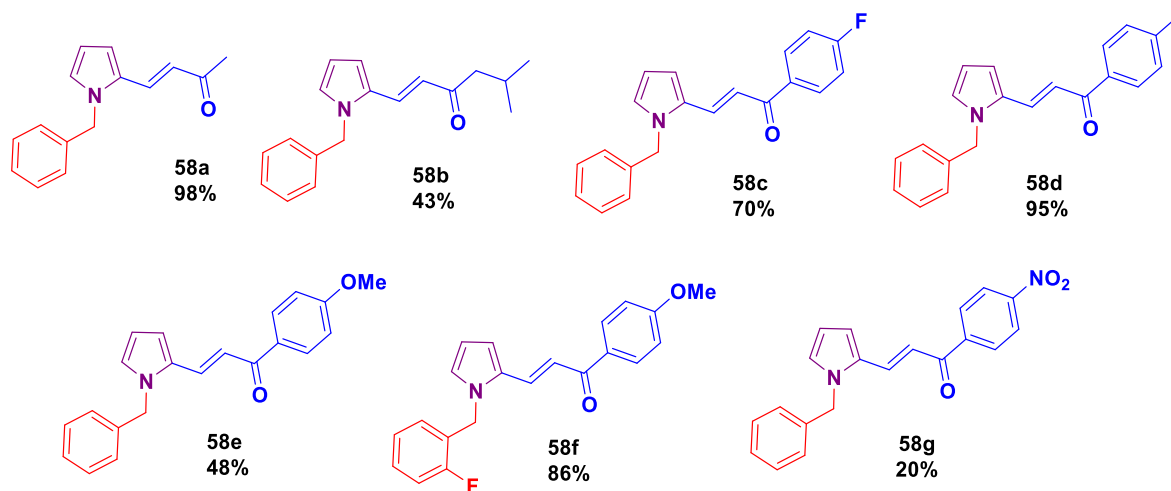
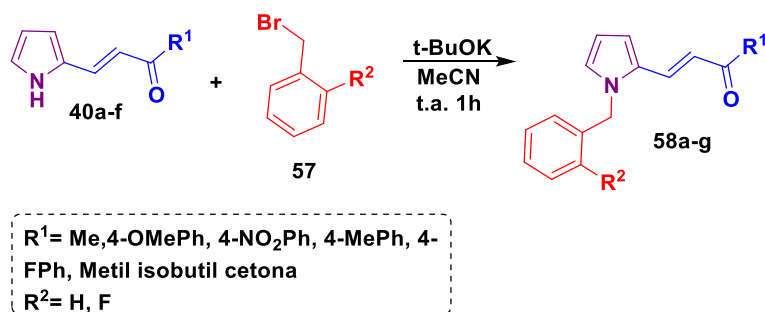
44 Usó, C. P. M.; Clausell, J. M.; Ventura, E. F. 1ra edición, Universitat Jaume I, España, 1998.

45 Li, J.J. Synlett. 2009, 2016, 227-228.

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

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

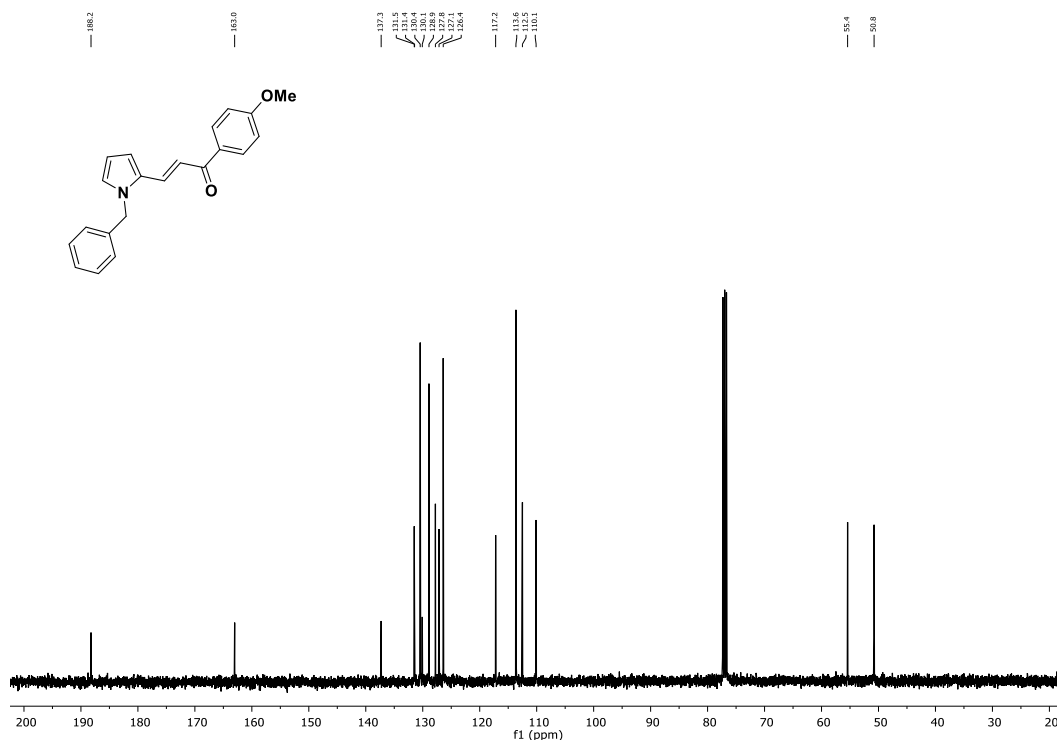
bajo rendimiento del compuesto **58g** fue debido a problemas operacionales, principalmente en el proceso de extracción líquido-líquido (Esquema 9).



**Esquema 9.** Síntesis de Pirrolilenonas benciladas **58a-g**.

Las pirrolilenonas *N*-benciladas **58a-g** se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y por masas de alta resolución. Así, como ejemplo representativo, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del *N*-bencilado **58e** se observa el singlete correspondiente a las señales clave del metileno del grupo bencilo en 5.31 ppm que integran para dos protones. En el rango de 6.8 ppm a 7.1 ppm se observan la señal múltiple correspondiente a los hidrógenos aromáticos del pirrol que integran para tres protones. La señal característica a NH del pirrol que aparecía en 8.93 ppm desapareció. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observa la presencia del carbono





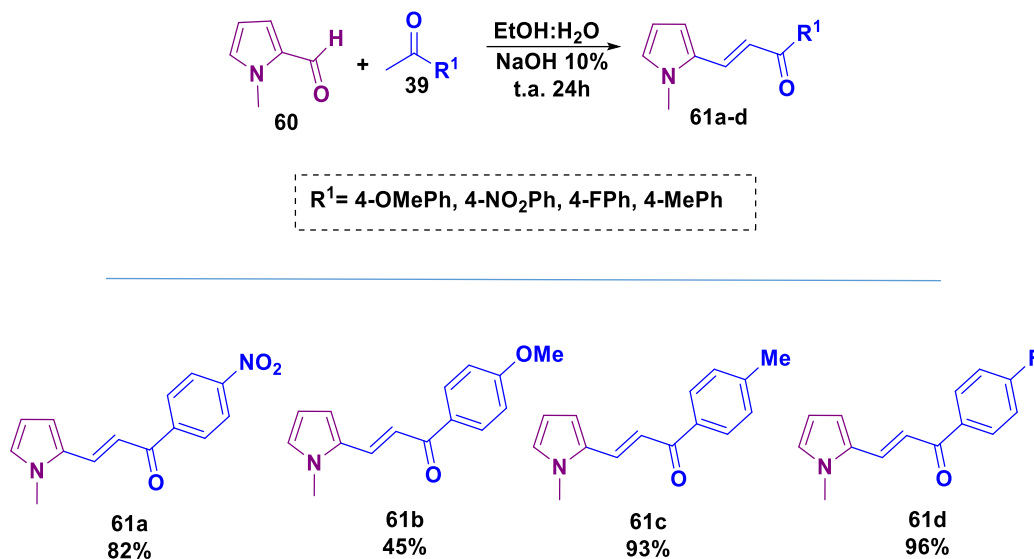
**Figura 18.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de *(E)*-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **58e** en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz).

Una vez estandarizada la síntesis de pirrolil enonas benciladas, se procedió a realizar una serie de pirrolilenonas *N*-metiladas **61** a partir de la reacción de condensación aldólica entre el *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído **60** y diferentes metil cetonas **39** con base a lo reportado en la literatura.<sup>48 49</sup> El motivo de cambio de ruta sintética para los derivados *N*-metilados responde esencialmente a la disponibilidad comercial del carbaldehído **60**.

48 Ciupa, A.; Griffiths, J.N.; Light, S.K.; Wood, P.J.; Caggiano, L. *J. Chem. Soc.* **2011**, 2, 1011–1015.

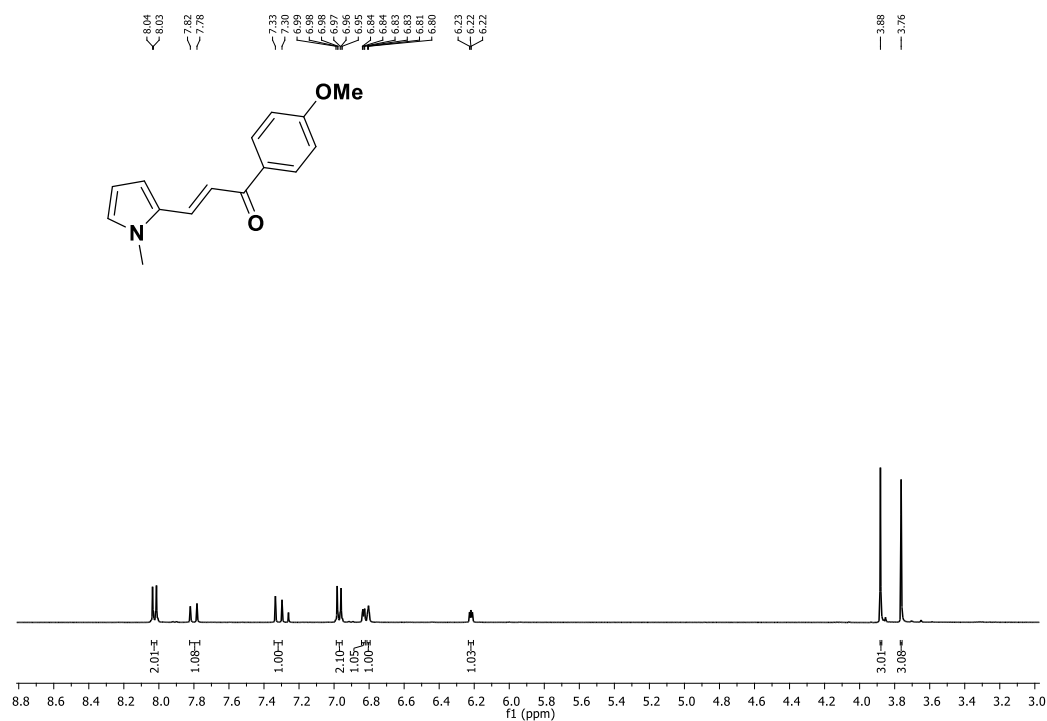
49 Lee, I.S.H.; Jeoung, E.J.; Lee, C.K.B. *Kor. Chem. Soc.* **2013**, 34, 936-942.

En el esquema 10 se presentan las pirrolilenonas **61a-d** sintetizadas obteniendo rendimientos de 45 a 96 %.

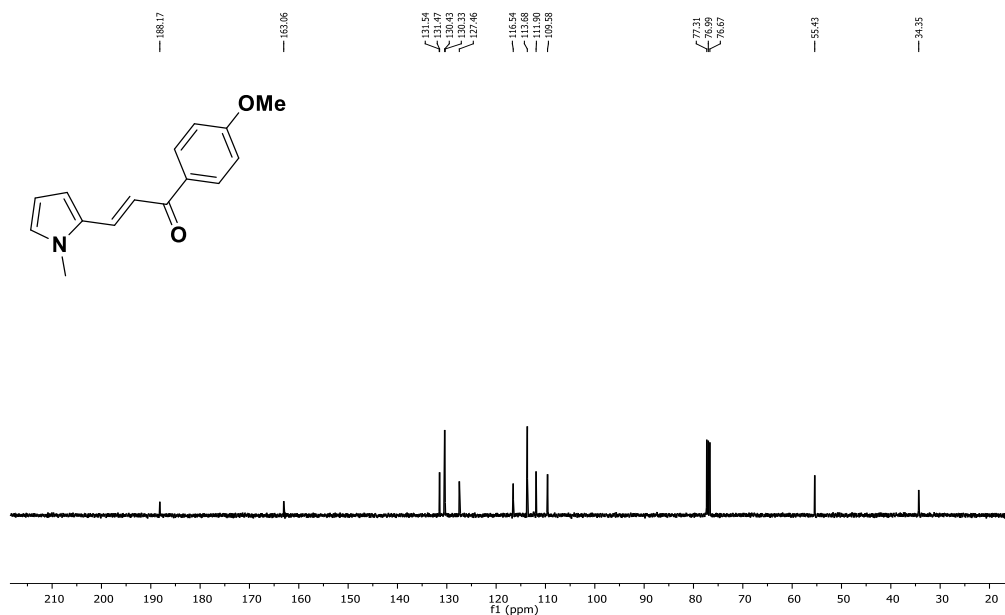


**Esquema 10.** Síntesis de las Pirrolilenonas *N*-metiladas **61a-d**.

Los compuestos **61a-d** se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **61b** se observa a 3.76 ppm una señal simple que integra para tres protones correspondiente al metoxilo proveniente de la aril cetona, así como a 3.88 ppm se observa una señal simple proveniente del *N*-metilo. Por otro lado, en la región de los aromáticos se observa en 6.21 ppm, 6.80 ppm y 6.83 ppm las señales características de un pirrol mono sustituido. Así mismo en 6.98 ppm y 8.03 ppm se observa una señal doble de dobles que integra cada un protón cada una correspondiente del sistema  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturado. En 7.30 ppm y 7.80 ppm se observan dos señales dobles que integran para dos protones cada una proveniente de la arilcetona. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observan las señales pertenecientes al carbono del carbonilo a 188.1 ppm, así como las señales correspondientes al anillo de pirrol que se observan de 111.9 ppm a 116.6 ppm.



**Figura 19.** Espectro de RMN – 1H de (E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pittol-2-il) prop-2-en-1-ona **61b** en CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).

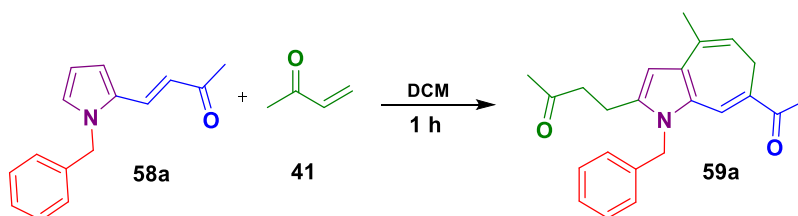


**Figura 20.** Espectro de RMN – <sup>13</sup>C de (E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pittol-2-il) prop-2-en-1-ona **61b** en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz).

## 6.2 Síntesis de los dihidroazaazulenos

Como se mencionó en los antecedentes, la síntesis de estos compuestos fue descrita previamente, pero se reportaron rendimientos muy bajos y no se sistematizó su obtención. Con la finalidad de optimizar el rendimiento de los azaazulenos, en este trabajo, se decidió primeramente hacer variaciones en el ácido utilizado y la concentración del mismo así como de la enona. Se tomó como modelo de reacción la (1*H*-pirrol-il)-enona **58a** con 3-buten-2-ona **41**. En la tabla 1 se describen los resultados que se obtuvieron en esta búsqueda de condiciones óptimas. En un primer experimento y utilizando ácido metanosulfónico como catalizador ácido de Brønsted, se utilizó 2.5 equivalentes molares de la butenona, se observó un rendimiento del 32%. En un segundo experimento se llevó hasta 6.0 equivalentes la butenona con la finalidad de observar si un exceso de esta magnitud podría tener un cambio significativo; el resultado no fue exitoso. Por lo tanto, bajo la premisa que se trataría de una reacción que curse un mecanismo iónico y que por ende se formarían especies catiónicas intermedias, se pensó en incorporar algún disolvente que favoreciera la estabilización de las mismas. Así, se optó por utilizar un líquido iónico y se eligió el tetrafluoroborato de 4-metil-1-butilpiridinio [bmpy] [BF<sub>4</sub>] ya que este se ha reportado como un estabilizador de especies de tipo carbocationes.<sup>42</sup> Asimismo, como se mencionó en los antecedentes, se han descrito líquidos iónicos de tetrafluoroborato que catalizan la reacción de ciclización intramolecular en pirroles.<sup>41</sup> Así dentro de la amplia gama de líquidos iónicos, la opción de utilizar [bmpy] [BF<sub>4</sub>] resultó ser prometedora.

Los resultados fueron motivantes debido a que se obtuvo a primera vista, mayor rendimiento y una reacción más limpia por seguimiento en CCF. Lo anterior se corroboró al obtener los rendimientos experimentales que se resumen en la Tabla 1 (experimentos 1 a 3). A la par, con la finalidad de explorar la influencia de la temperatura, se llevó a cabo la reacción a 35°C, pero manteniendo el rendimiento sin variación comparado a temperatura ambiente.

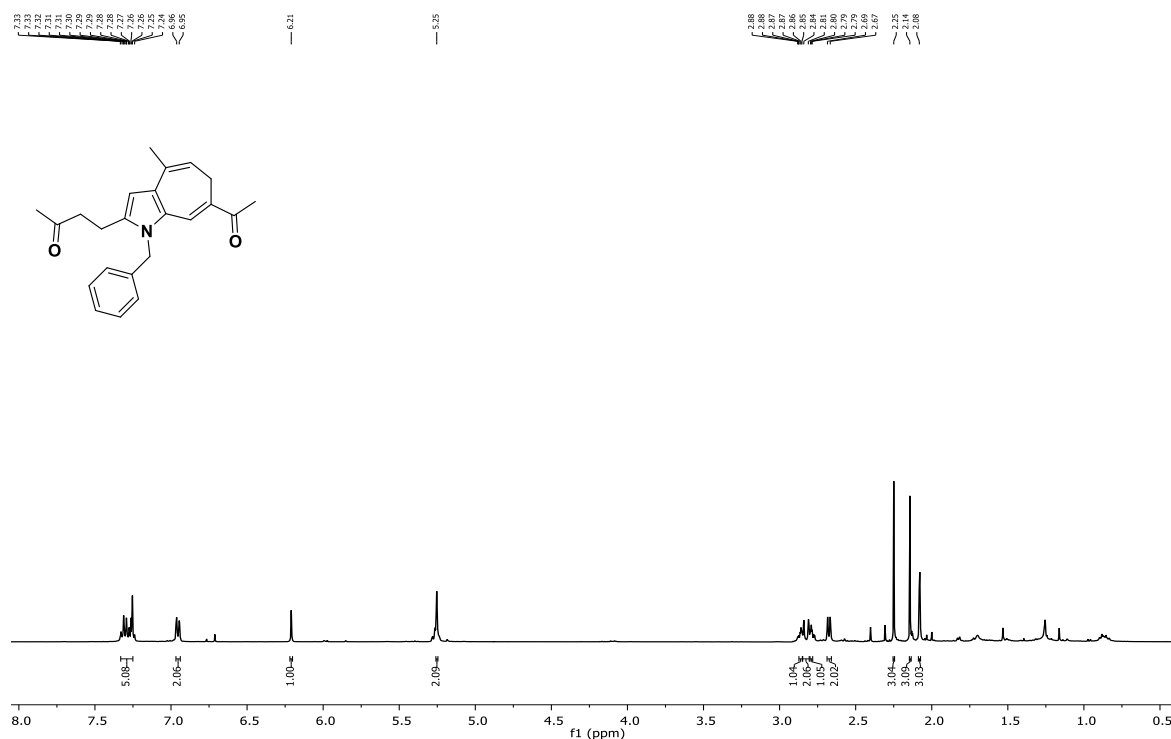
**Tabla 1.** Condiciones de reacción para la obtención del compuesto 1,6-dihidroazaazuleno.


Experimento	Butenona (equiv.)	Catalizador <sup>(a)</sup>	Temperatura (b)	Rendimiento (%)
1	2.5 <sup>a</sup>	MeSO <sub>3</sub> H	t.a.	32
2	6.0 <sup>a</sup>	MeSO <sub>3</sub> H	t.a.	32
3	2.5 <sup>a</sup>	MeSO <sub>3</sub> H/[bmp y] [BF <sub>4</sub> ] <sup>e</sup>	t.a.	40
4	2.5 <sup>a</sup>	MeSO <sub>3</sub> H/[bmp y] [BF <sub>4</sub> ] <sup>e</sup>	35 °C	40

<sup>a</sup> ácido/ [bmpy] [BF<sub>4</sub>] (8.5: 1.5 v / v). <sup>b</sup> t.a. temperatura ambiente

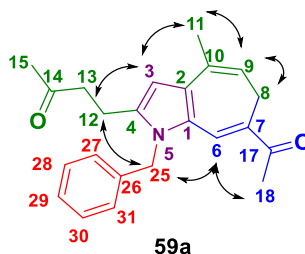
La caracterización del 1,6-dihidroazaazuleno **59a**, se llevó a cabo mediante RMN unidimensional de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC, NOESY). En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **59a** se observa una señal doble a 2.68 ppm con una *J* de acoplamiento de 7.5 Hz, que corresponden a los protones del metileno benzocicloheptatrieno, que se encuentra acoplado con el protón vinílico cuya señal se encuentra sobrepuesta con la señal de los protones metilénicos del bencilo en 5.26 ppm. En 6.21 ppm se observa un singulete, señal clave que integra para un protón que indica que el heterociclo del pirrol se encuentra sustituido en el resto de sus posiciones. Así como en 7.25 ppm la señal correspondiente del protón vinílico restante. También, se obtuvo espectrometría de masas de alta resolución

donde la masa teórica calculada para  $C_{23}H_{26}NO_2$   $[M+H]^+$  fue de 348.1964, y la encontrada fue de 348.1959.



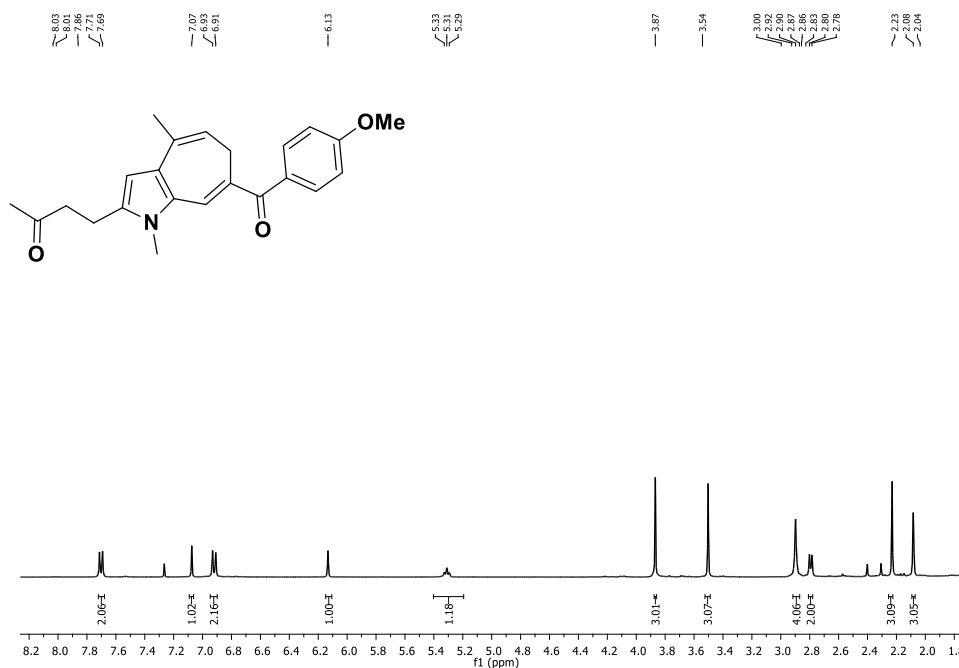
**Figura 21.** Espectro de RMN  $-^1H$  de 4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) buten-2-ona **59a** en  $CDCl_3$  (400 MHz).

Además, la regioselectividad de la reacción se corroboró mediante la espectroscopía bidimensional NOESY. En la figura 22 se muestra la correlación espacial H-H en el espacio entre los hidrógenos del grupo metilo C-11 con el hidrogeno del C-3 del pirrol e hidrogeno del C-9 del cicloheptatrieno, así como la correlación del C-25 del bencilo con el hidrogeno del C-6, y los hidrógenos del metilo C-12. Por último, se logra apreciar la correlación del hidrogeno del C-6 del ciclo con el hidrogeno del C-18 de la metilcetona para **59a** dada por el espectro NOESY confirmando que el compuesto sintetizado tenía de hecho la estructura propuesta.

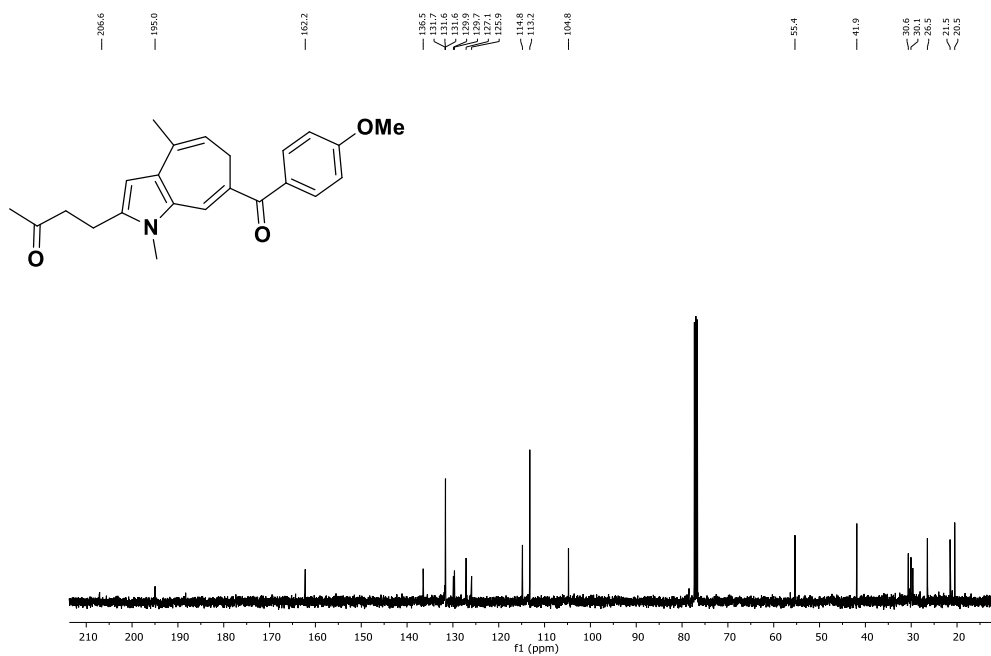


**Figura 22.** Correlación NOESY de 1,6-dihidroazaazuleno **59a**.

En lo que respecta a la obtención del derivado *N*-metilado **62b**, obtenido bajo la misma metodología, se determinó también su espectroscopía en donde, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto se observan las señales indicativas del sistema: a 2.08 ppm una señal simple que integra para tres protones correspondientes de la metilcetona; en 2.24 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones del metilo del cicloheptano y en 2.78 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones correspondiente al metileno alílico. En 2.90 ppm se observa una señal simple correspondiente de los metilenos provenientes del fragmento de la butenona. Así, como en 5.32 ppm una señal triple correspondiente al protón vinílico del sistema. Por otro lado, en la región de los aromáticos se observa la señal a 6.14 ppm que aparece como singulete correspondiente al pirrol e indica que se cuenta con el heterociclo trisustituido. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan las señales claves del sistema 1,6-dihidroazaazuleno, en 104.7 ppm se observa el carbono no sustituido del pirrol, así como la señal en 26.4 ppm correspondiente al metileno del ciclo, además en 20.5 ppm se observa la señal correspondiente de carbono del metilo del cicloheptatrieno. Así como las señales de los metilenos y metilo del fragmento proveniente de la 2-butenona. Para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución, el cual la masa teórica para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.1834$  y la encontrada es de 363.1851.

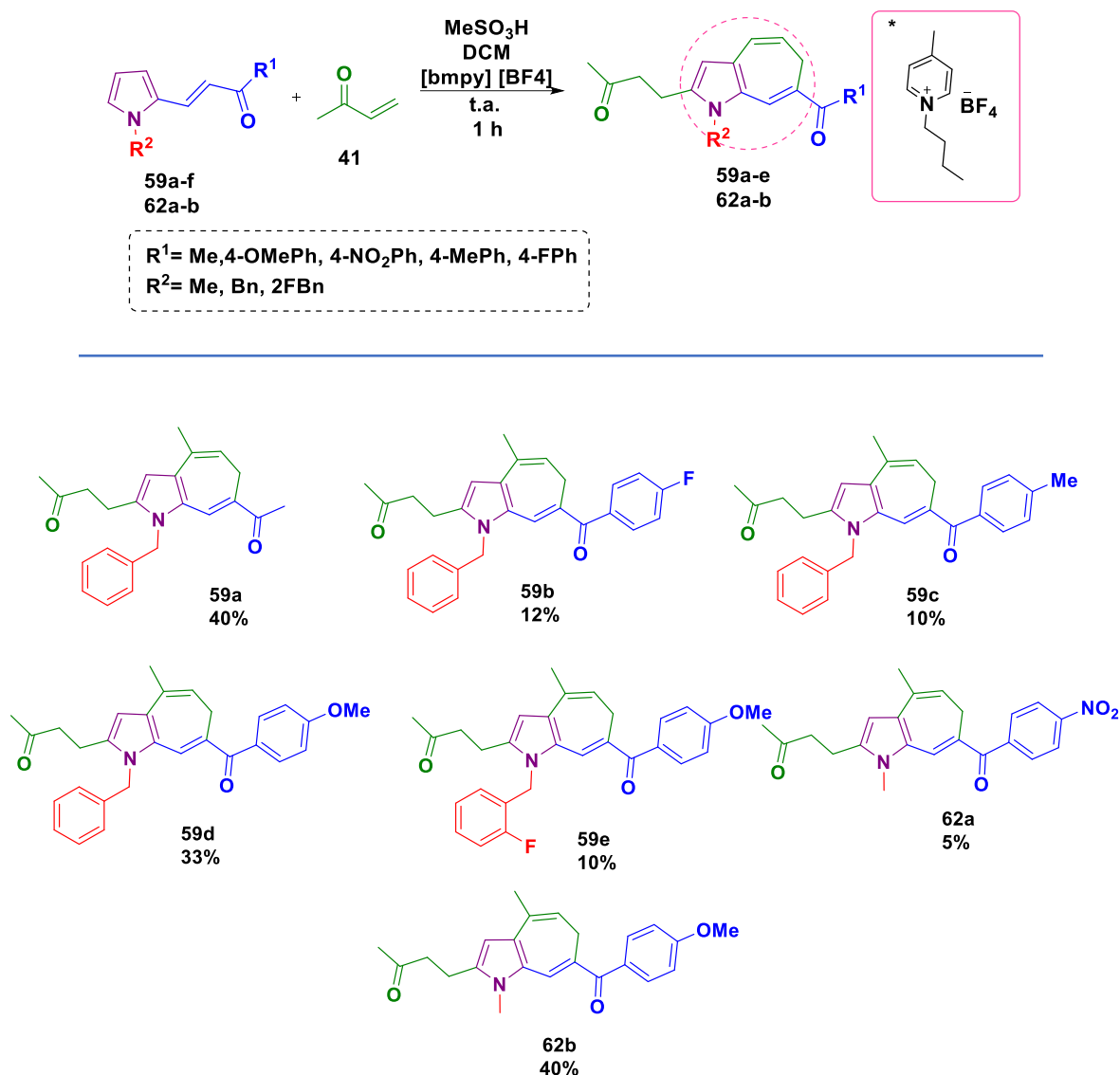


**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{-1}H$  de 4-(7-(4-metoxibenzoil)-1,4-dimetil-1,6 dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) buta-2-ona **62b** en  $CDCl_3$  (400 MHz).



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{-13}C$  de 4-(7-(4-metoxibenzoil)-1,4-dimetil-1,6 dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) buta-2-ona **62b** en  $CDCl_3$  (100 MHz).

Una vez explorada las condiciones óptimas de reacción y caracterizados los compuestos **59a** y **62b**, tomados como reacción modelo, se procedió a probar el alcance de la reacción utilizando las pirrolilenonas *N*-benciladas **58a**, **58c**, **58d**, **58e**, **58f** y *N*-metiladas **61a**, **61b** obteniéndose rendimientos de 5% a 40%, de los correspondientes azaazulenos (Esquema 11).

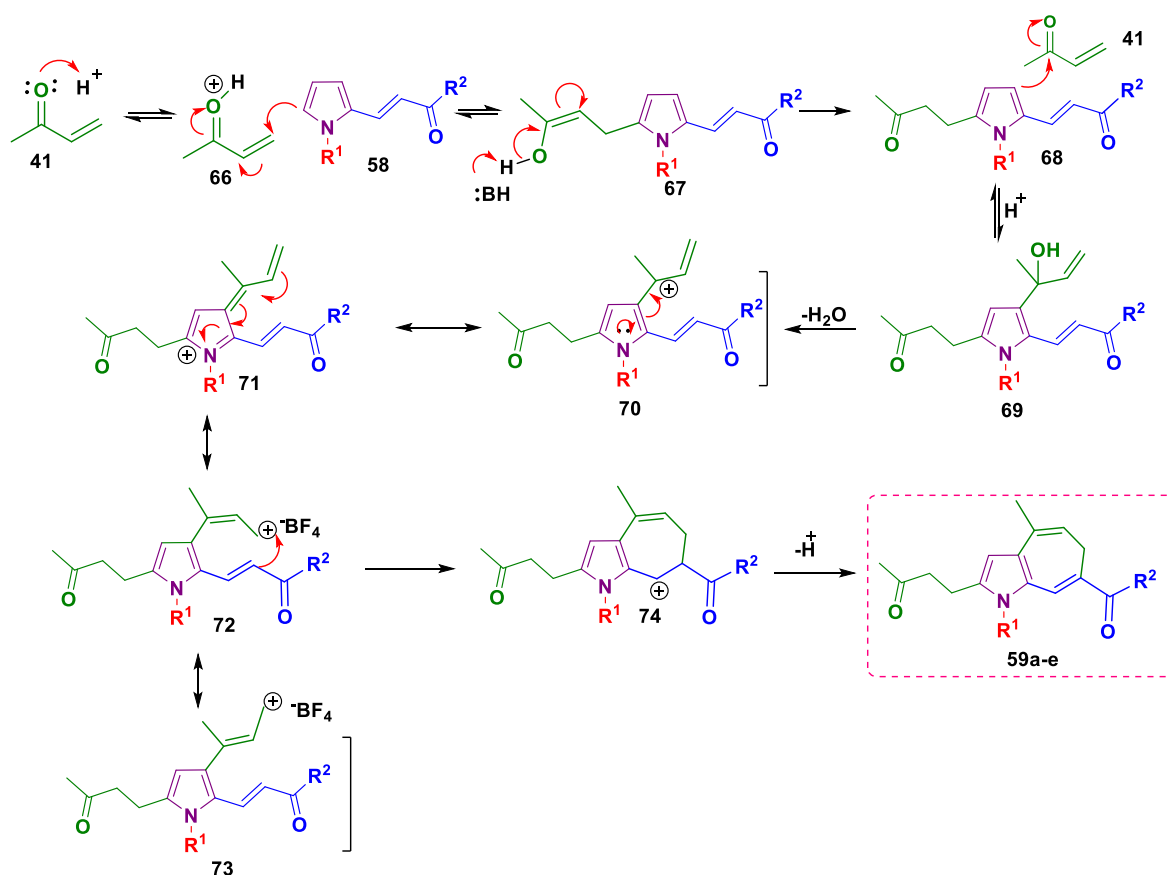


**Esquema 11.** Síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos **59a-e**, **62a-b**.

En general, los azaazulenos, se obtuvieron en rendimientos de bajos a moderados, lo que puede deberse a varios factores, como, por ejemplo, cuando se

varió la naturaleza estereoelectrónica de las arilcetonas se observó que al usar las **58c**, **58d** se observó una disminución en rendimiento y que puede deberse a la posición *para* del fenilo de la cetona con respecto al producto de la reacción modelo derivado de una metilcetona **59a**. Por otra parte, se observó en el compuesto **59d** que presenta un sustituyente electrodonador como un metoxilo en la posición *para* del fenilo el cual proporciona un efecto mesomérico al sistema que contrarrestan los efectos y las cargas del carbono  $\alpha$  al carbonilo del sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado dejando actuar el doble enlace como un alqueno y así favorecer el rendimiento obtenido.

Para explicar el proceso de ciclización que da lugar al sistema 1,6-dihidroazaazuleno se propone un mecanismo mediante una reacción de pseudo multicomponentes que involucra tres procesos (Esquema 12).



**Esquema 12.** Mecanismo de reacción para la formación de los 1,6-dihidroazaazuelenos **59a-e**.

En una etapa inicial, se lleva a cabo la adición de Michael 1,4 catalizada por ácido de la butenona **41** con la pirrolilenona para dar lugar al pirrol di sustituido **68**. En una segunda reacción de adición 1,2 del pirrol al carbonilo de una segunda molécula de butenona **41** se obtiene el correspondiente alcohol alílico **69**, debido al medio ácido del sistema este se deshidrata y genera un carbocatión terciario **70** el cual se encuentra en resonancia con el pirrol para así formar el carbocatión alílico **71**. Esto, bajo la premisa de que la formación del producto está mediada por una adición electrofílica de un carbocatión alílico al doble enlace conjugado de la enona. Si esto es cierto, la especie catiónica intermedia podría estabilizarse involucrando un disolvente polar o un compuesto aniónico polar no coordinante, por lo tanto, el uso del anión tetrafluoroborato favorece la estabilización del carbocatión alílico<sup>50</sup> y asimismo la adición electrofílica formando el anillo de siete miembros **74**. Finalmente, la desprotonación genera la conjugación del sistema dando el 1,6-dihidroazazuleno **59a-e**.

Asimismo, es importante mencionar que la síntesis de los 1,6-dihidroazaazulenos es considerada una reacción de pseudomulticomponentes debido a que dos o más componentes idénticos forman parte del producto final.<sup>51</sup> Este tipo de reacciones suelen darse particularmente en transformaciones que involucran sustratos o intermedios reactivos,<sup>53</sup> como en el caso de dicha síntesis donde se observó la formación del intermedio **68** que reacciona con una segunda molécula de butenona.

Dentro de las evidencias para la propuesta mencionada se puede mencionar que durante el proceso de obtención del compuesto **59** se logró aislar el compuesto **75** en 10% de rendimiento. La purificación de intermediarios es importante ya que permite contar con elementos sólidos para hacer una propuesta del mecanismo de reacción. En la espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H se observan dos señales indicativas de la estructura propuesta: en 2.13 ppm una señal simple que integra para tres

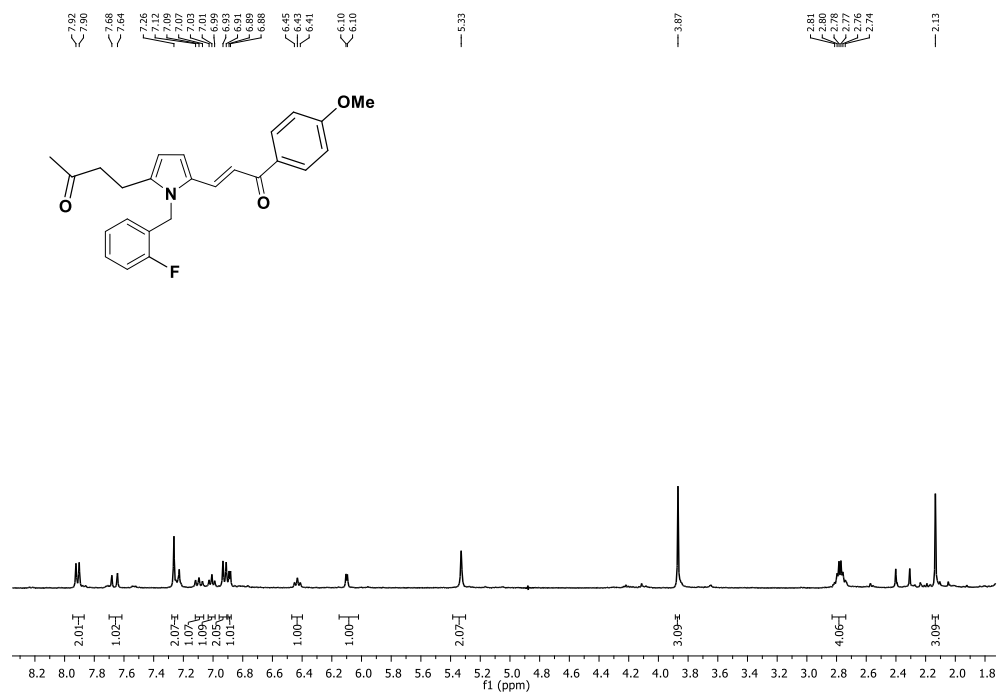
50 Rablen, P. A.; Perry-Freer, N.A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4024-4033.

51 Morbale, S.T.; Shinde, S.K.; Dameter, S.A.; Deshmukh, M.B.; Patil, S.S. *Letters in Organic Chemistry*, **2018**, *15*, 57-63.

52 XUE, D.; LI, J.; ZHANG, Z.T.; DENG, J.G. *J. ORG. CHEM.* **2007**, *72*, 14, 5443-5445.

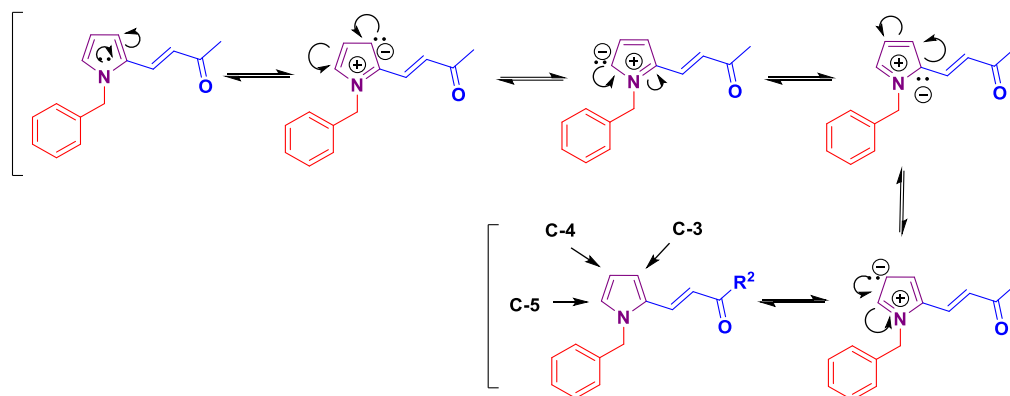
53 Castillo, J.C.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Rodriguez, J.; Coquerel Y. *J. ORG. CHEM.* **2015**, *80*, 19, 9767-9773.

protones correspondiente a metilo y en 2.78 ppm una señal múltiple que integra para cuatro protones correspondientes a metilenos ambos indicativos del fragmento 3-oxo-butanoilo. Además se aprecia el patrón típico de sustitución para los pirroles di sustituidos en 6.10 y 6.89 ppm como dos señales dobles con una  $J = 6.51$  Hz.



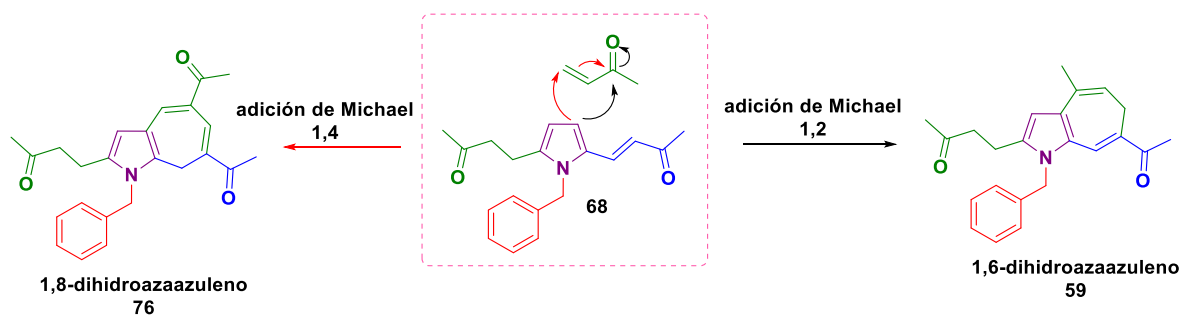
**Figura 25.** Espectro de RMN  $^1H$  de (E) -4- (1- (2-fluorobencil) -5- (3- (4-metoxifenil) -3-oxoprop-1-en-1-il) -1H-pirrol-2-il) 2-butano **75** en  $CDCl_3$  (400 MHz).

Cabe mencionar que la pirrolilenona presenta por lo menos 3 centros reactivos que pueden actuar como nucleófilo en las posiciones 3, 4 y 5 del heterociclo (Figura 26). La posición 5 resulta la más reactiva y es donde se esperaría una primera adición. Por su parte, las posiciones 3 y 4, aunque menos reactivas, cuando son las únicas disponibles tienden a reaccionar también en presencia de un buen electrófilo.



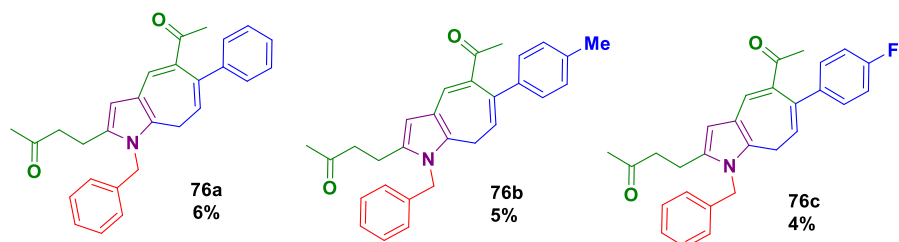
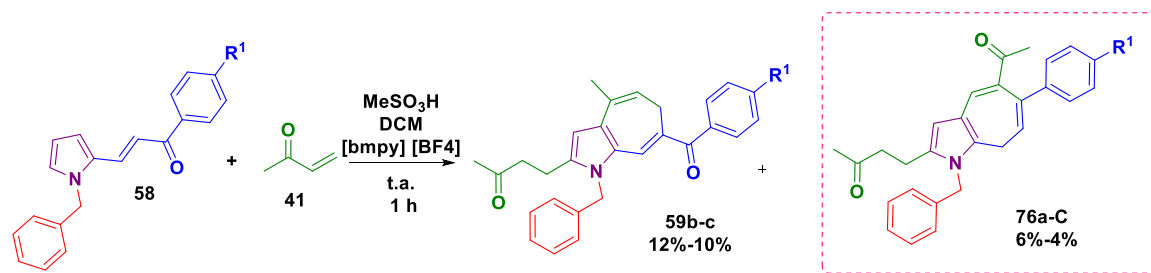
**Figura 26.** Centros reactivos de la pirrolilenona **58a**.

Adicionalmente, también se logró identificar y aislar el regioisómero que se forma durante el proceso de la ciclación intramolecular que es el 1,8 dihidroazaazuleno **76** que es un producto generado por la adición de la butenona en la posición 3, pero no como una adición 1,2 sino 1,4 o tipo Michael (Esquema 13). Únicamente los 1,8 dihidroazaazulenos **76a**, **76b**, **76c** pudieron aislarse de la mezcla de reacción en rendimientos de 6%, 5% y 4%.



**Esquema 13.** Formación de los regioisómeros 1,6-dihidroazaazuleno **59** y 1,8-dihidroazaazuleno **76**.

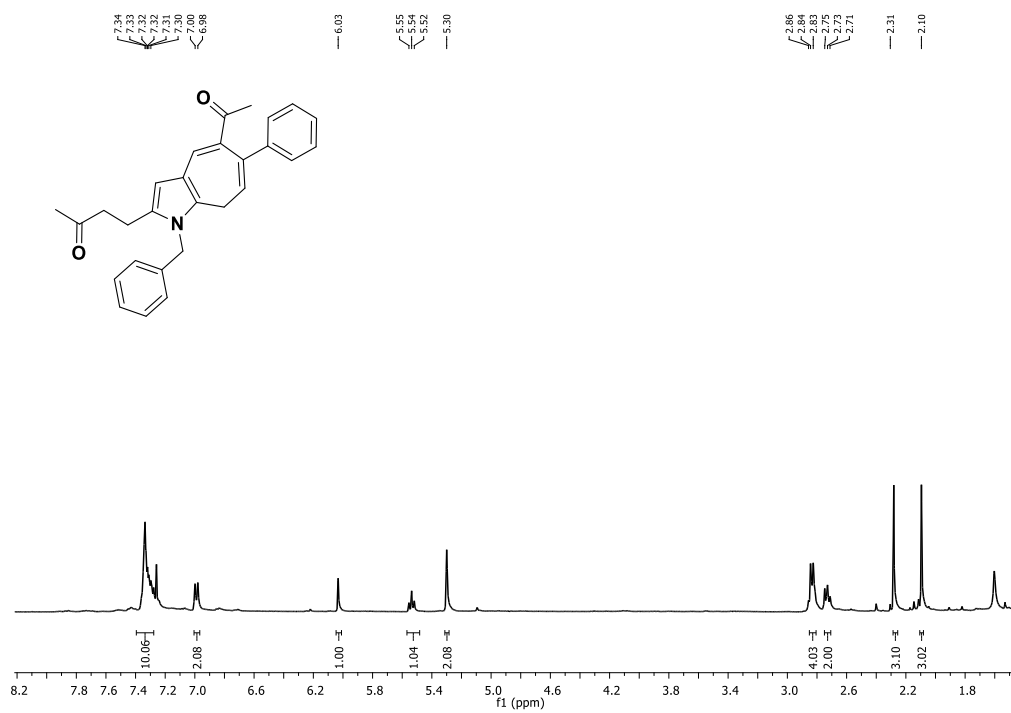
En el esquema 14, se muestran los 1,8 dihidroazaazulenos **76a- 76c** que se lograron purificar por cromatografía en columna.



R<sup>1</sup>: H, Me, F.

**Esquema 14.** Síntesis de los 1,8-dihidroazaazulenos **76a-c** vía reacción de pseudomulticomponentes.

La caracterización espectroscopia del compuesto **76a** se realizó por RMN <sup>1</sup>H. Donde se observan las señales claves del isómero del 1,8-dihidroazaazuleno. Así, a 2.10 ppm y 2.30 ppm se observan dos señales simples que integran para tres protones cada una correspondiente a las metil cetona proveniente de la 2-butenona. Así como a 2.74 ppm se observa una señal triple correspondiente al metileno del cicloheptatrieno. En 2.84 ppm se observa una señal múltiple correspondiente a los metilenos del fragmento proveniente de la butenona el cual integra para cuatro protones. Asimismo, a 5.55 ppm se observa una señal triple que integra para un protón correspondiente al hidrogeno vinílico del ciclo. En 6.02 ppm se observa una señal simple correspondiente al hidrogeno del carbono no sustituido del pirrol, cabe resaltar que esta señal es de gran importancia ya que presenta un desplazamiento diferente en comparación con el 1,6-dihidroazaazuleno **59** que se observa alrededor de 6.22 ppm.



**Figura 27.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 4- (5-acetil-1-metil-6-fenil-1,8-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) buten-2-ona **76a** en CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).

## 7. CONCLUSIONES.

La obtención de 1,6-dihidroazaazulenos **59a-e**, **62a**, **62b** es factible llevarla a cabo en pocos pasos de reacción a partir del pirrol, aunque en rendimientos de bajos a moderados, mediante una reacción de pseudomulticomponentes que involucra ciclación intra e intermolecular con la 2-butenona. El uso de un líquido iónico en la reacción incrementa el rendimiento de la reacción y esto es probablemente a que contribuye a la estabilización del carbocatión intermedio. La reacción procede tanto en pirroles bencilados como metilados y con diferentes sustituyentes en la enona, lo cual le da cierta versatilidad, al menos hasta lo experimentado hasta el momento. El rendimiento relativamente bajo de estos compuestos pasa a ser secundario, considerando que es la primera síntesis descrita para azaazulenos con posibilidad de presentar patrones de sustitución como los descritos. Los compuestos obtenidos tienen un gran potencial para ser probados en sistemas biológicos como candidatos a diferentes dianas biológicas.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 Reactivos, disolventes e instrumentación.

Los reactivos y disolventes se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) procedentes de Sigma Aldrich sin previa purificación. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de fusión Fisher-Johns y están sin corrección previa.

### 8.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

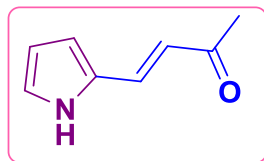
Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro de Bruker Fouriwe (300 Mhz), Bruker Avance I (400 Mhz) y en un Mercury (400 Mhz), empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo (CDCl<sub>3</sub>). Los desplazamientos químicos  $\delta$  se reportaron en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento  $J$  se reportan en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal cuadruplete (q), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt), señal triple de dobles (td), señal cuarteto de dobles (qd), señal multiplete (m), señal triplete aparente (ta). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova TM (versión 6.0.2-5475).

### 8.3 Procedimiento general para la obtención de las pirrolilenonas 40a-e (PG1).

En un matraz de 10ml se disolvió pirrol-2-carboxaldehído (1.0 equiv.) y cetona (1.1 equiv.) en EtOH (0.1 M), se adicionó gota a gota NaOH al 10% p/v (2.5 equiv.) en baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante CCF

hasta que se completó la reacción. El precipitado se filtró, se lavó con 20mL de etanol frío y secó al vacío para obtener las 1H-pirrolilenonas.

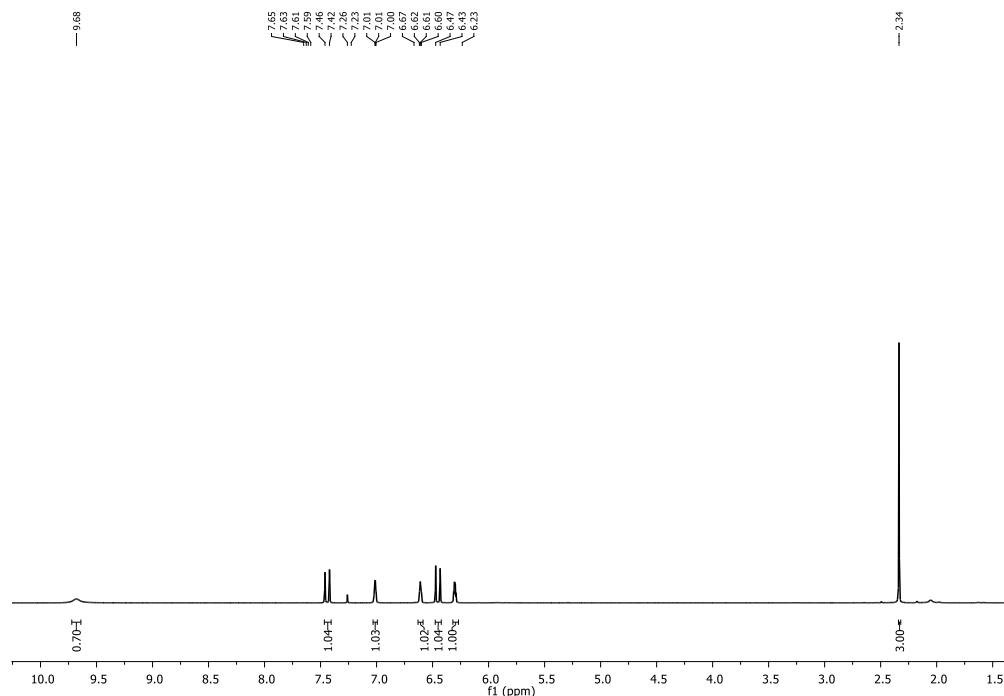
**(E)-4-(1H-pirrol-2-il) but-3-en-2-ona 40a.**



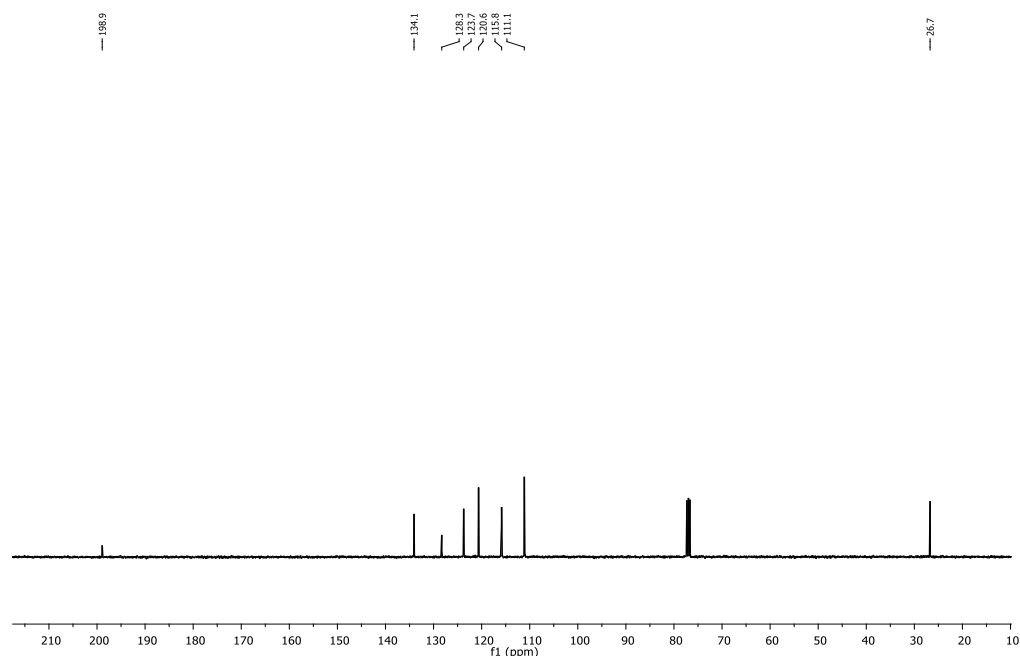
La síntesis de **40a** se realizó con base al PG-1; Se utilizó el pirrol-2-carboxaldehído (50.00 mg, 0.52 mmol), acetona (385  $\mu$ L, 5.25 mmol), NaOH 10% p/v (0.52 ml) para obtener la pirrolilenona **40a** como un sólido amarillo (Rendimiento 57 mg – 80%),  $R_f$  = 0.25 (8:2 v/v Hexano: AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** = 9.68 (s, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.61 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.30 (dt,  $J$  = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** = 198.9, 134.0, 128.3, 123.7, 120.6, 115.8, 111.1, 26.7.

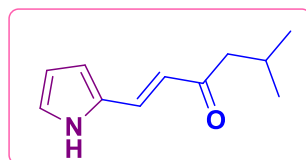


**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **40a**.



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **40a**.

**(E)-5-metil-1-(1H-pirrol-2-il) hex-1-en-3-ona 40b.**



La síntesis de **40b** se realizó con base al PG-1; Se utilizó el pirrol-2-carboxaldehído (100 mg, 1.05 mmol), 4-metilpenta-2-ona (329  $\mu\text{L}$ , 2.63 mmol), NaOH 10% p/v (1.05 ml) para obtener la pirrolilenona **40b** como una miel roja (Rendimiento 74 mg – 40%),  $R_f = 0.25$  (8:2 v/v Hexano: AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.35$  (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.98 (td,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 1H), 6.63 – 6.61 (m, 1H), 6.43 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.30 (dt,  $J = 3.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 2.21 (dt,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).  
 $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.6, 132.7, 128.5, 123.2, 120.3, 115.2, 111.1, 49.2, 25.6, 22.7$ .

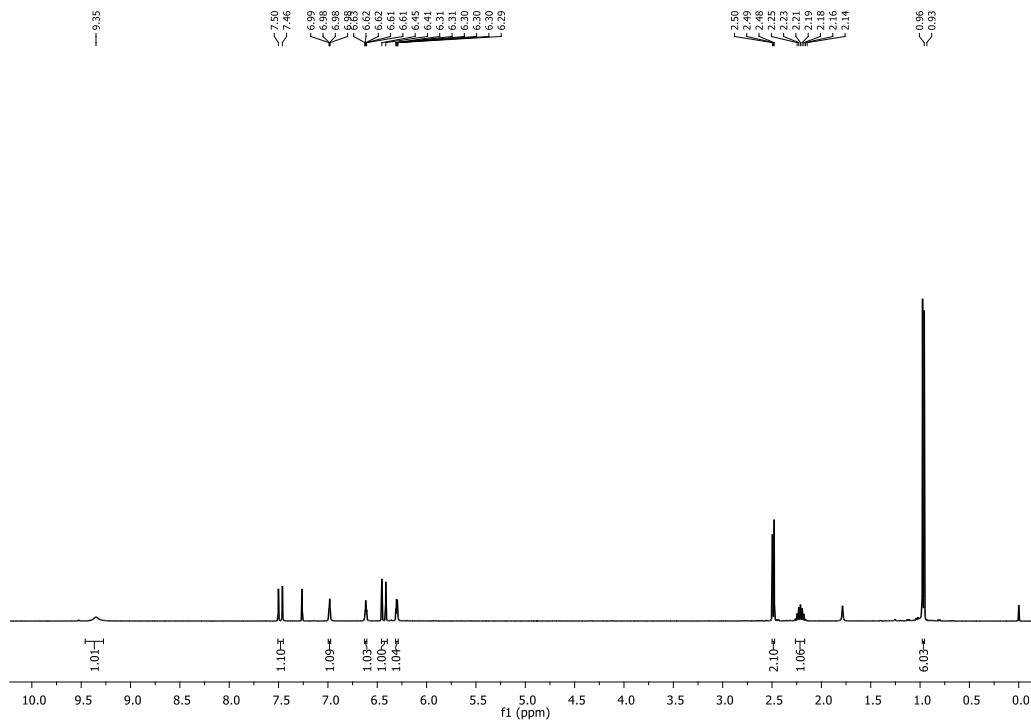


Figura 30. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **40b**.

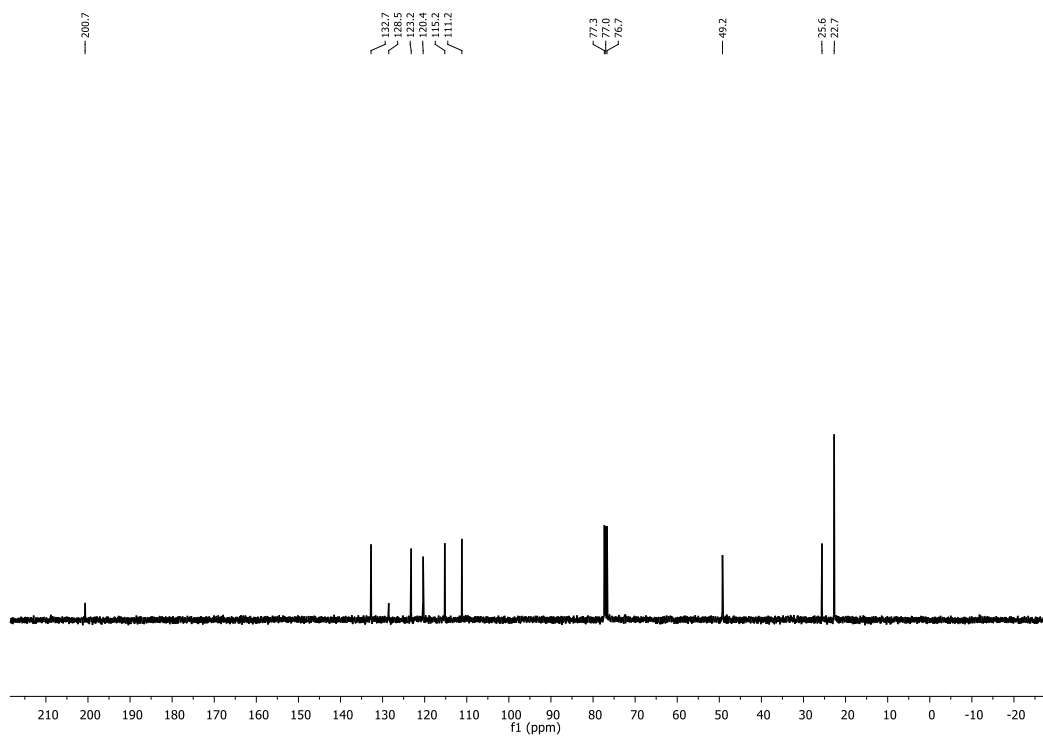
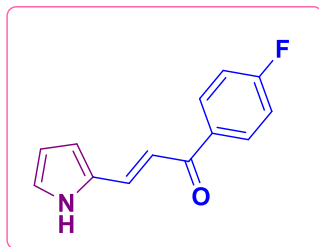


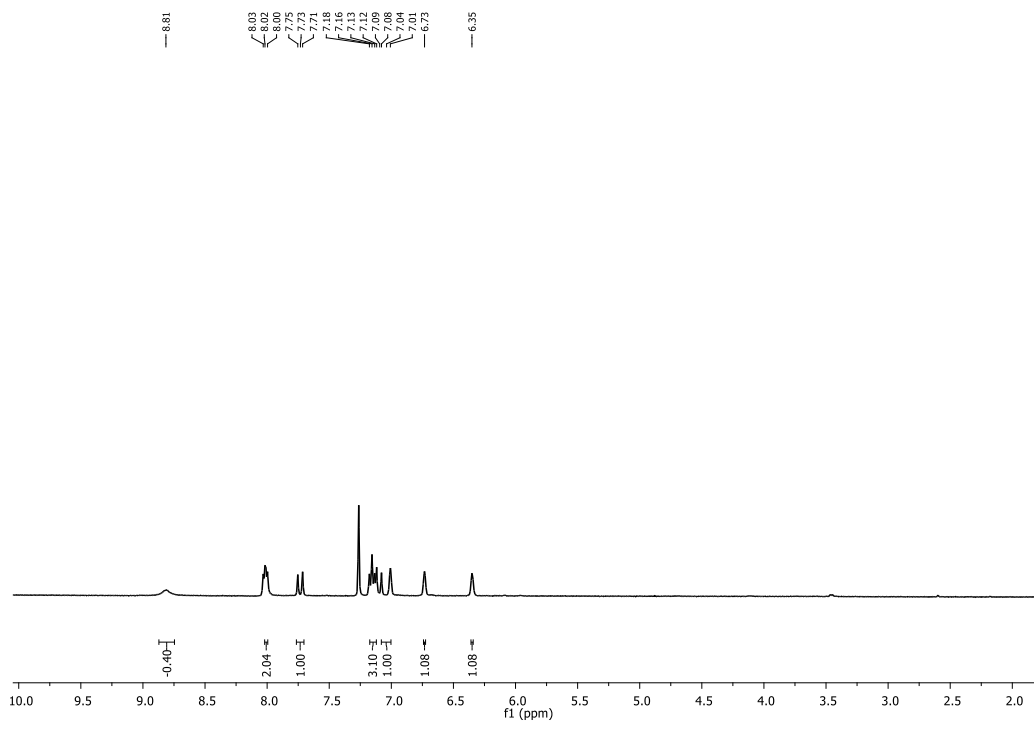
Figura 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **40b**.

**(E)-1- (4-fluorofenil)-3-(1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona 40c.**



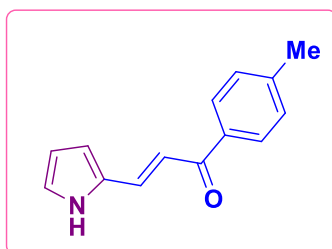
La síntesis de **40c** se realizó con base al PG-1; Se utilizó el pirrol-2-carboxaldehído (200 mg, 2.10 mmol), 4-fluoracetofenona (332  $\mu$ L, 2.72 mmol), NaOH 10% p/v (2.1 ml) para obtener la pirrolilenona **40c** como un sólido amarillo (Rendimiento 426 mg – 98 %),  $R_f = 0.35$  (8:2 v/v Hexano: AcOEt), p.f.= 169–170 °C.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** = 8.81 (s, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 16.1, 7.4$  Hz, 3H), 7.04 (d,  $J = 28.6$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H).



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **40c**.

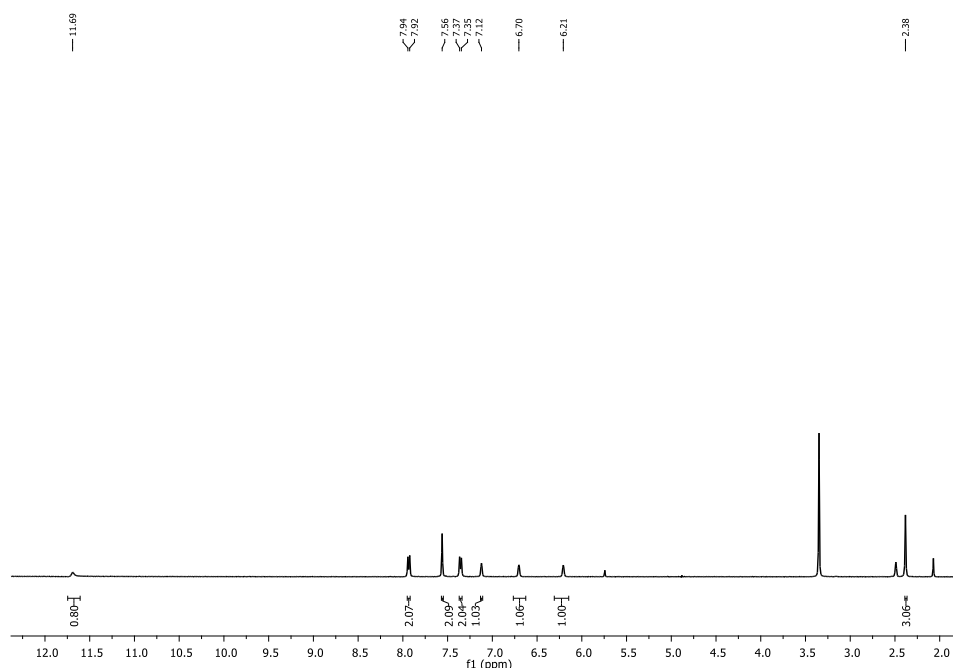
**(E)-3-(1H-pirrol-2-il) -1- (p-tolil) prop-2-en-1-ona 40d.**



La síntesis de **40d** se realizó con base al PG-1; Se utilizó el pirrol-2-carboxaldehído (200 mg, 2.10 mmol), 4-metilacetofenona (366  $\mu$ L, 2.72 mmol), NaOH 10% p/v (2.1 ml) para obtener la pirrolilenona **40d** como un sólido amarillo (Rendimiento 704 mg – 80%),  $R_f = 0.33$  (7:3 v/v Hexano: AcOEt), p.f. = 88–89 °C.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta =$**  11.69 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta =$**  187.8, 142.8, 135.7, 133.8, 129.2, 129.1, 128.0, 124.0, 116.1, 114.6, 110.5, 21.1.

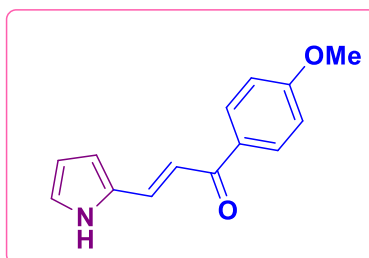


**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **40d**.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenoa **40d**.

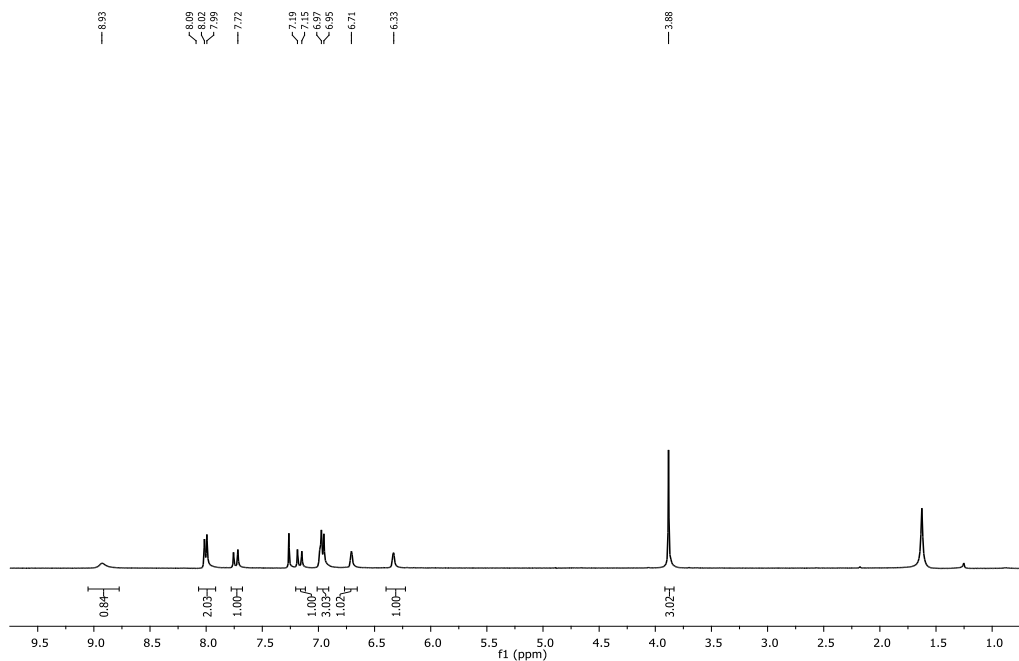
**(E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona 40e.**



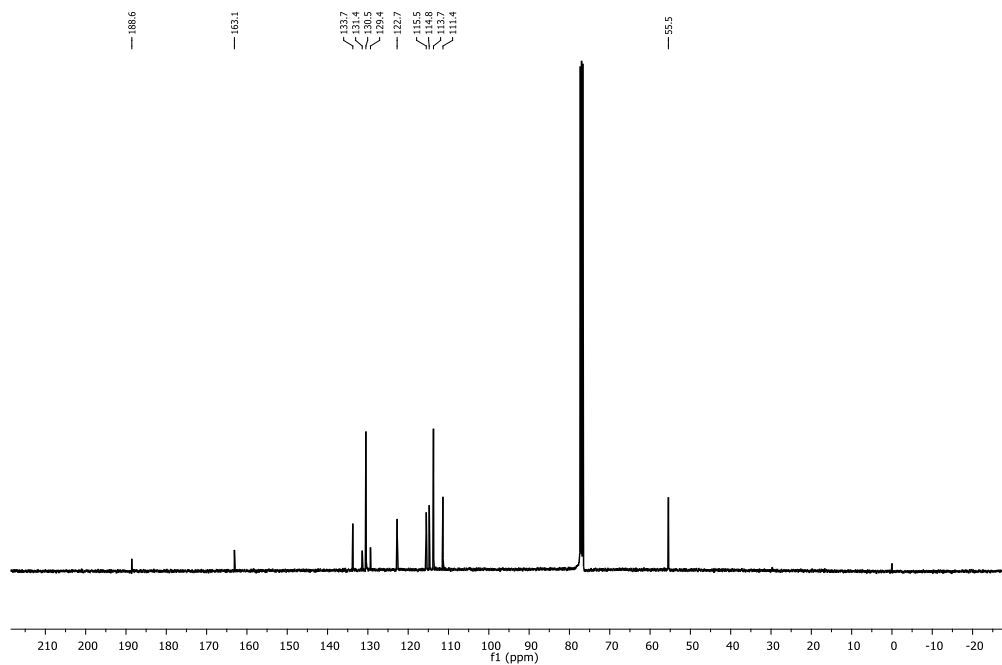
La síntesis de **40e** se realizó con base al PG-1; Se utilizó el pirrol-2-carboxaldehído (50.00 mg, 0.52 mmol), 4-metoxiacetofenona (94.0 mg, 0.62 mmol), NaOH 10% p/v (0.52 ml) para obtener la pirrolilenoa **40e** como un sólido amarillo (Rendimiento 79 mg – 66%),  $R_f = 0.22$  (8:2 v/v Hexano: AcOEt), p.f. = 164–165°C.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =** 8.93 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =** 88.5, 163.1, 133.7, 131.4, 130.4, 129.3, 122.7, 115.5, 114.7, 113.7, 111.3, 55.4.



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **40e**.

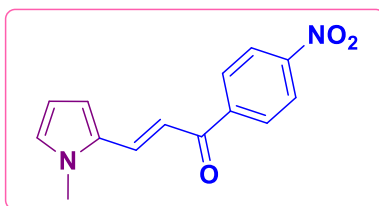


**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **40e**.

#### 8.4 Procedimiento general para la obtención de las pirrolilenonas 61a- 61d (PG-2).

En un matraz de 10ml se disolvió *N*-pirrol-2-carboxaldehído (1.0 equiv.) y cetona (1.1 equiv.) en EtOH (0.1 M), se adicionó gota a gota NaOH al 10% p/v (2.5 equiv.) en baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante CCF hasta que se completó la reacción. El precipitado se filtró, se lavó con 20mL de etanol frío y secó al vacío para obtener las 1 *H*-pirrolilenonas.

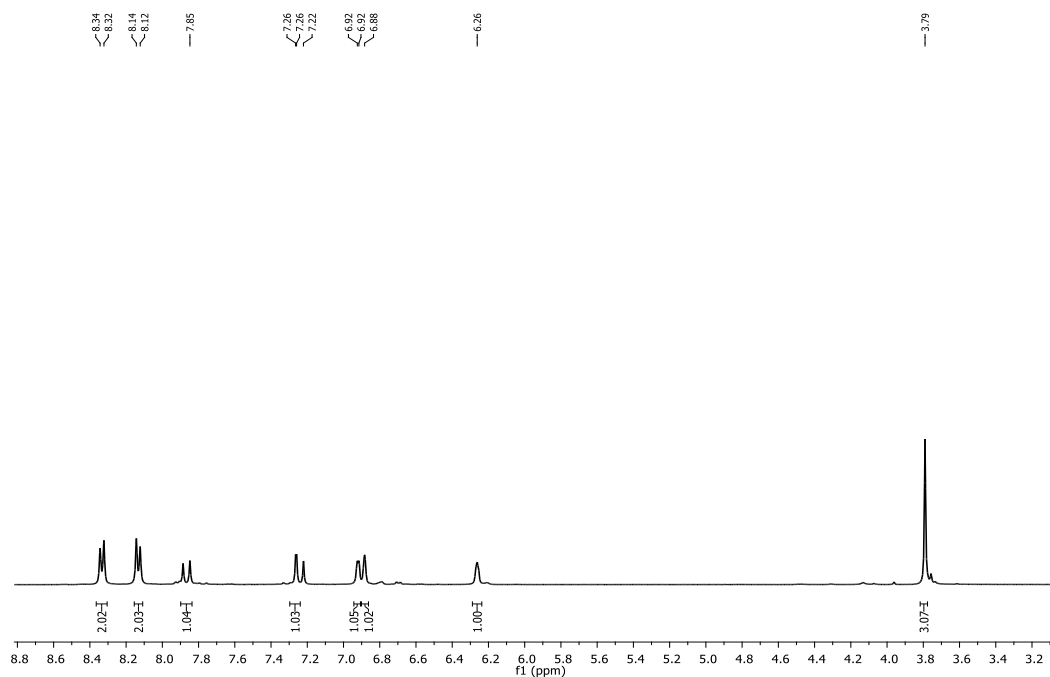
#### (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona 61a.



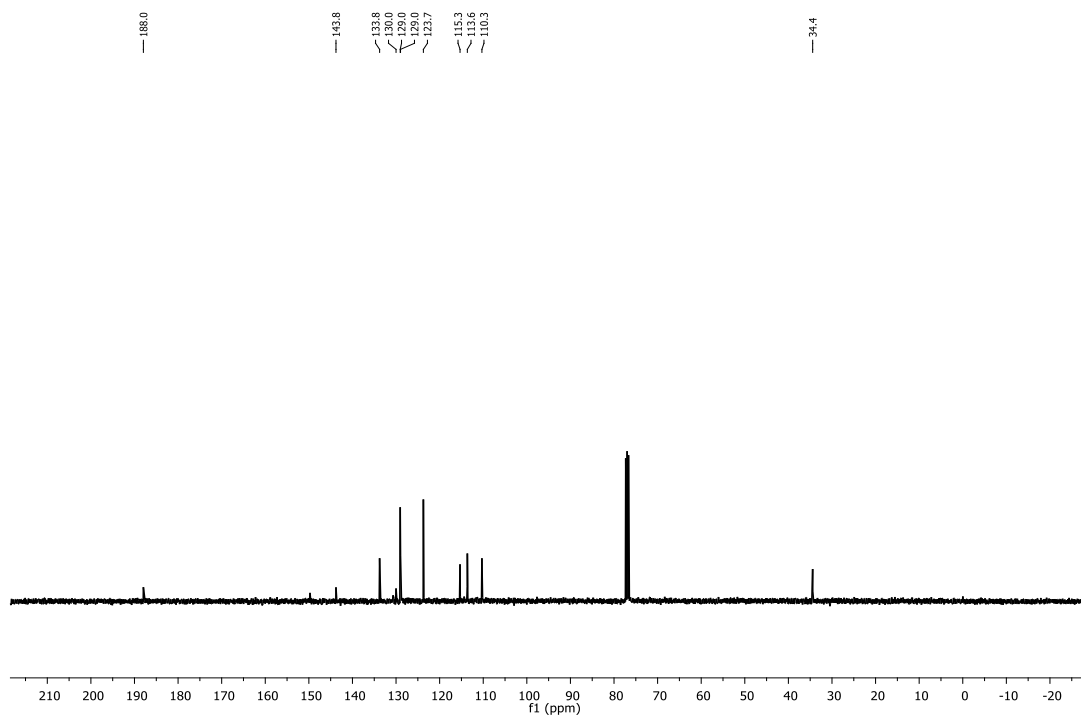
La síntesis de **61a** se realizó con base al PG-2; Se utilizó el *N*-pirrol-2-carboxaldehído (100.00  $\mu$ L, 0.91 mmol), 4-nitroacetofenona (197.70 mg, 1.18 mmol), NaOH 10% p/v (0.91 ml) para obtener la pirrolilenona **61a** como un sólido naranja (Rendimiento 380 mg – 82%),  $R_f = 0.57$  (7:3 v/v Hexano: AcOEt), p.f.= 170–173 °C.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 188.0, 143.8, 133.8, 130.00, 129.0, 129.0, 123.7, 115.3, 113.6, 110.3, 77.31, 76.99, 76.67, 34.43.**

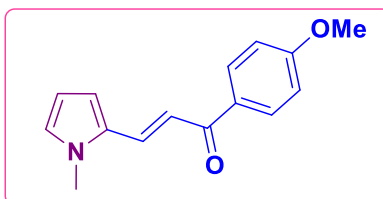


**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **61a**.



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **61a**.

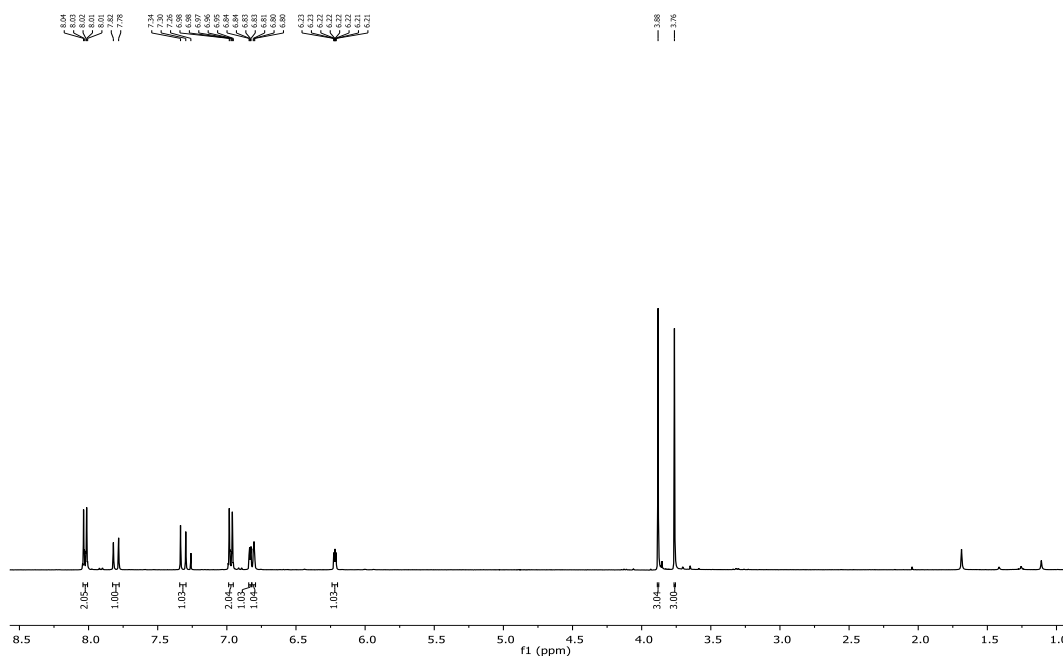
**(E)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona 61b.**



La síntesis de **61b** se realizó con base al PG-2; Se utilizó el *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído (50.00  $\mu$ L, 0.45 mmol), 4-metoxiacetofenona (75 mg, 0.50 mmol), NaOH 10% p/v (0.46ml) para obtener la pirrolilenona **61b** como un sólido amarillo (Rendimiento 50 mg – 45%), R<sub>f</sub> = 0.25 (8:2 v/v Hexano: AcOEt), p.f. = 94–97 °C.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.81–6.80 (m, 1H), 6.23–6.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).**

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 188.2, 163.1, 131.5, 131.5, 130.4, 130.3, 127.5, 116.5, 113.7, 111.9, 109.6, 55.4, 34.4.**



**Figura 39.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la pirrolilenona **61b**.

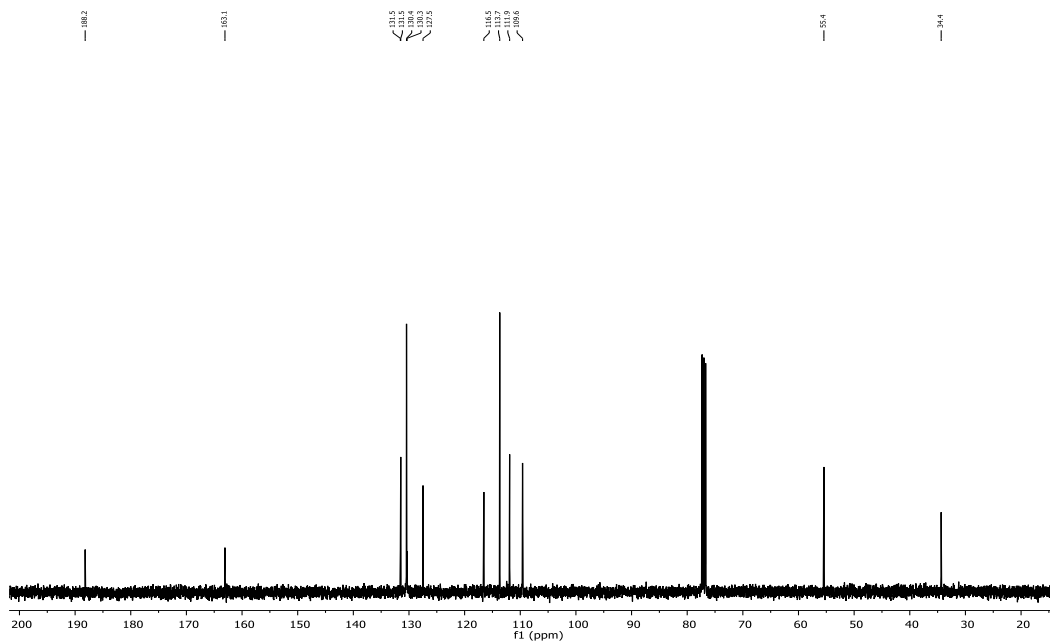
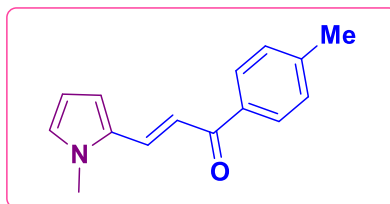


Figura 40. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **61b**.

**(E)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-(p-tolil) prop-2-en-1-ona 61c.**



La síntesis de **61c** se realizó con base al PG-2; Se utilizó el *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído (200  $\mu\text{L}$ , 1.83 mmol), 4-metilacetofenona (320  $\mu\text{L}$ , 2.38 mmol), NaOH 10% p/v (1.8 ml) para obtener la pirrolilenona **61c** como un sólido amarillo (Rendimiento 412 mg – 93%),  $R_f = 0.40$  (8:2 v/v Hexano: AcOEt), p.f. = 91–93  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 11.4, 9.1$  Hz, 3H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.25 – 6.18 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 189.3, 143.0, 136.1, 131.8, 130.3, 129.1, 128.3, 127.6, 116.7, 112.1, 109.6, 34.3, 21.6.

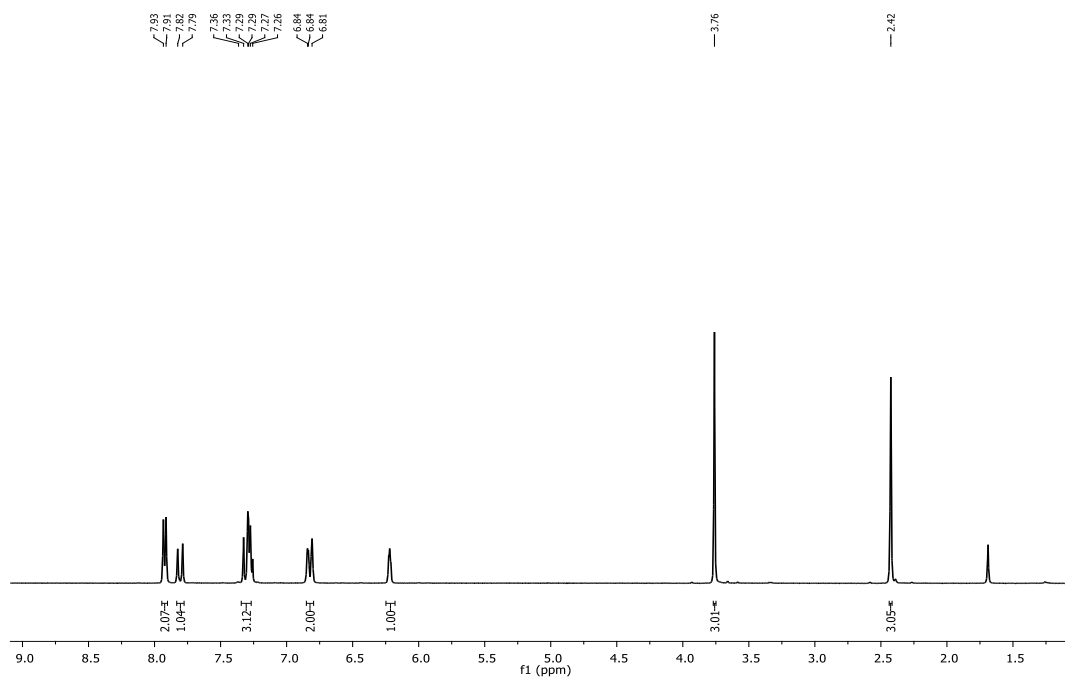


Figura 41. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **61c**.

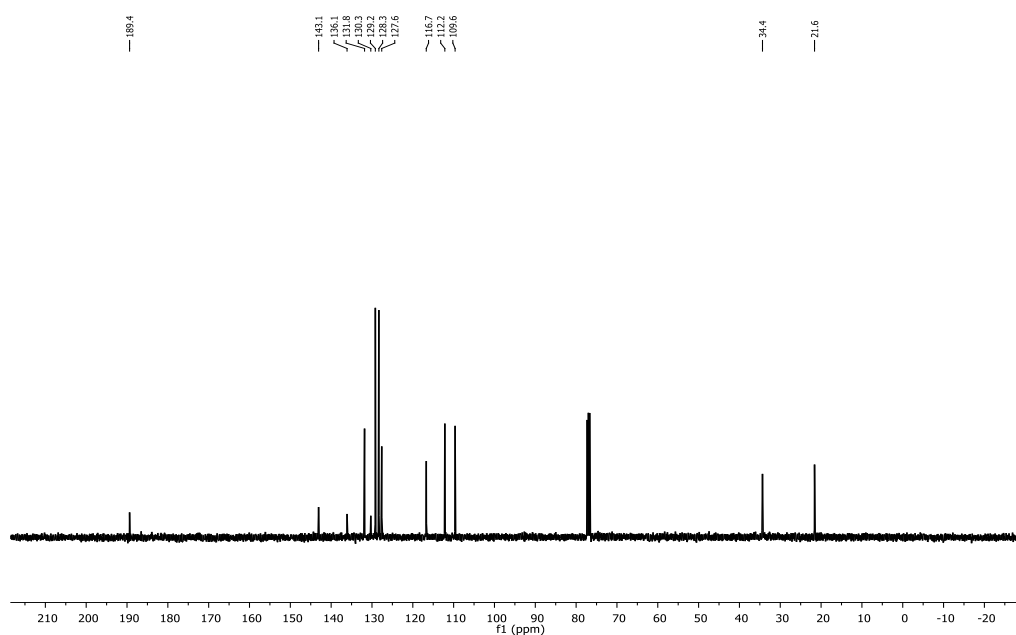
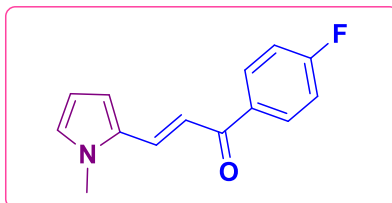


Figura 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona **61c**.

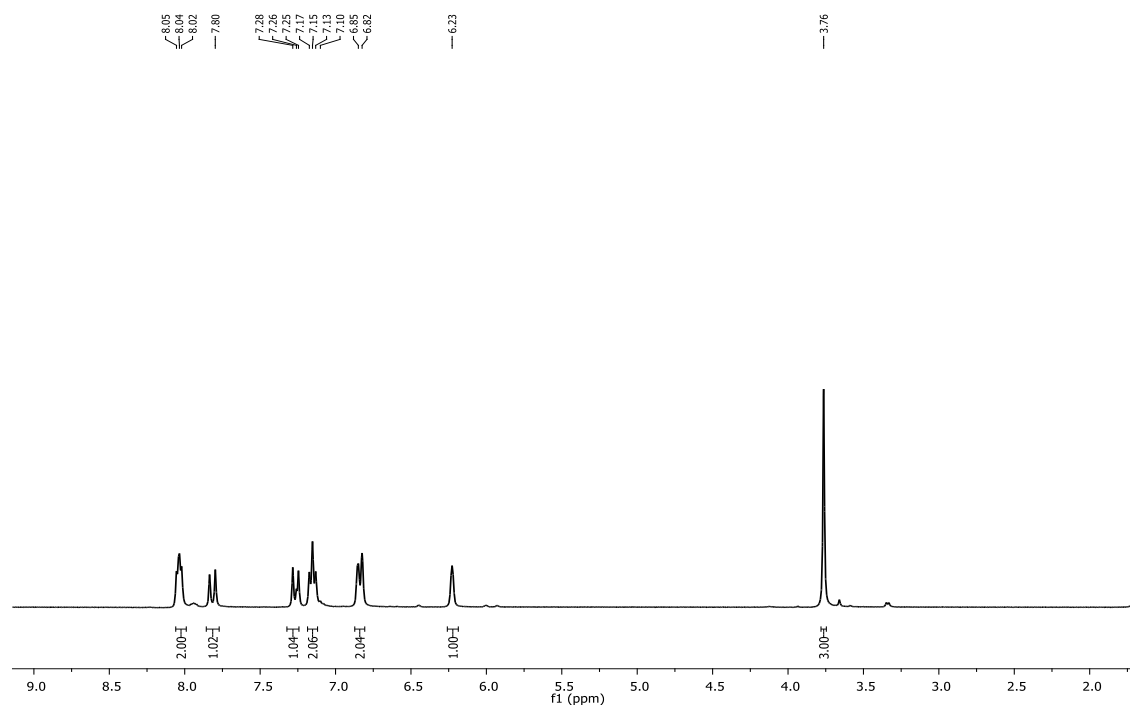
**(E)-1- (4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) prop-2-en-1-ona 61d.**



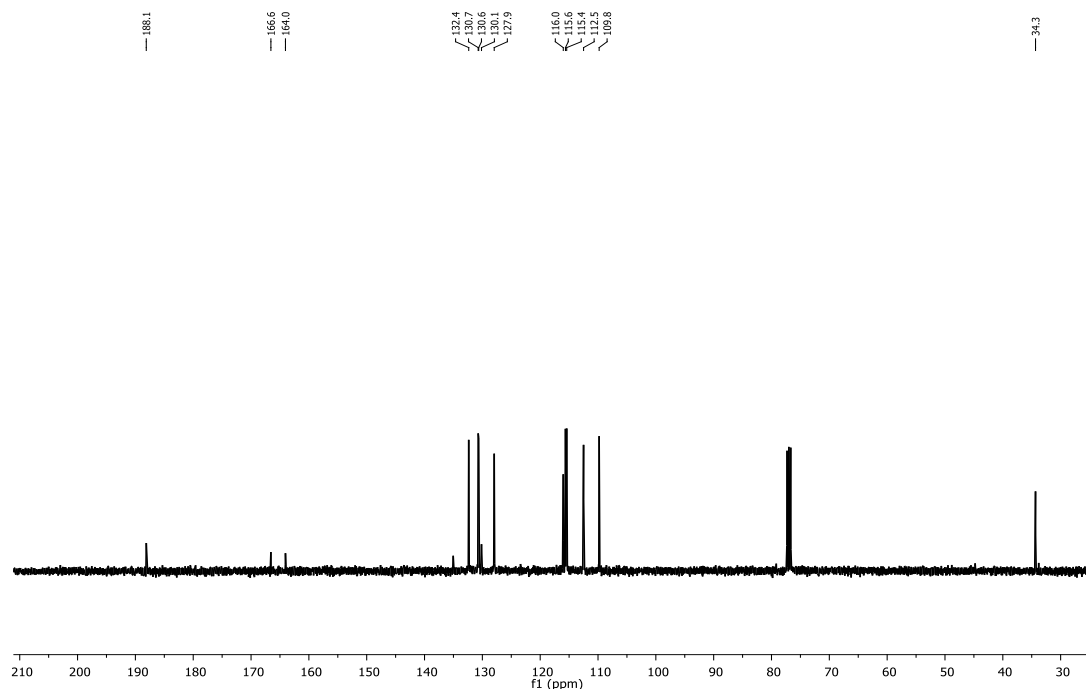
La síntesis de **61d** se realizó con base al PG-2; Se utilizó el *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído (50  $\mu$ L, 0.45 mmol), 4-fluoracetofenona (72.30  $\mu$ L, 0.59 mmol), NaOH 10% p/v (0.5 ml) para obtener la pirrolilenona **61d** como un sólido amarillo (Rendimiento 100 mg – 96%),  $R_f$  = 0.37 (8:2 v/v Hexano: AcOEt), p.f. = 84 – 87°C.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 188.1, 165.3 (d,  $J$  = 253.4 Hz), 132.3, 130.6 (d,  $J$  = 9.2 Hz), 127.9, 116.0, 115.5 (d,  $J$  = 21.8 Hz), 112.5, 109.8, 34.3.**



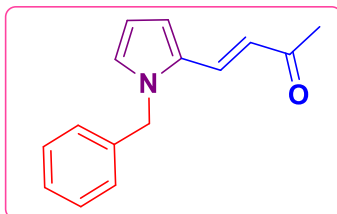
**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona **61d**.



**Figura 44.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de la pirrolilenona **61d**.

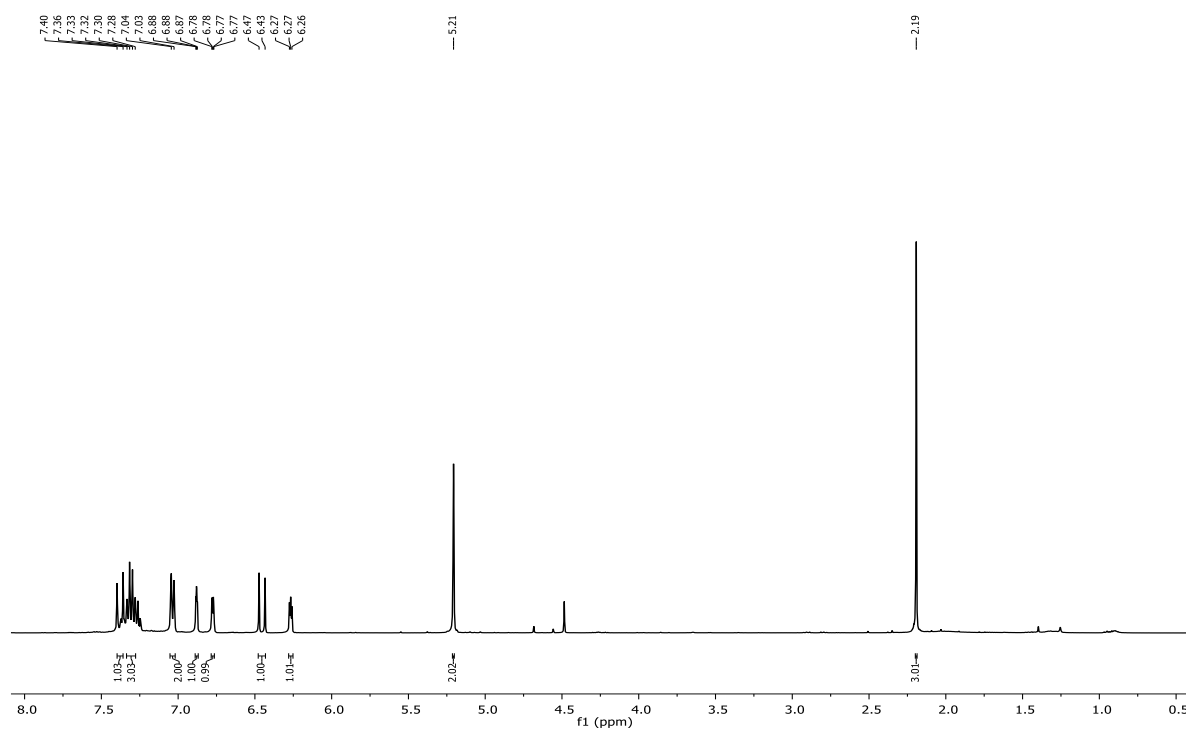
### 8.5 Procedimiento general para la preparación de *N*-bencil pirrolilenonas **58a-g**. (PG-3).

En un matraz equipado se añadió *tert*-butóxido de potasio (1.2 equiv.) a una solución de 1*H*-pirrolilenona (1.0 equiv.), se dejó en agitación por 5 minutos. Luego se añadió gota a gota bromuro de bencilo o bromuro de 2-fluorobencilo (1.2 equiv.). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente, y monitoreo por CCF hasta que se consumió la materia prima. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se juntó y lavó con agua (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. Finalmente, la purificación se realizó por columna cromatográfica en un sistema Hexano: Acetato de etilo 8:2 (v/v) para obtener las pirrolilenonas *N*-bencilas **58a-g**.

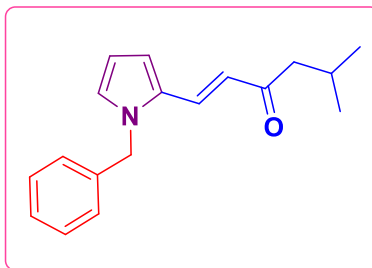
**(E)-4-(1-benzil-1H-pirrol-2-il) but-3-en-2-ona 58a.**

La síntesis de **58a** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1H-pirrolilenona **40a** (50.00mg, 0.37 mmol), *tert*-butóxido de potasio (54.00 mg, 0.48 mmol), bromuro de bencilo (57  $\mu$ L, 0.48 mmol) para obtener el compuesto **58a** como una miel oscura (Rendimiento 82.00 mg – 98%),  $R_f = 0.39$  (7:3 hexano/ AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,38$  (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 7,33-7,28 (m, 3 H), 7,04 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,77 (dd,  $J = 3.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.27-6.26 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).



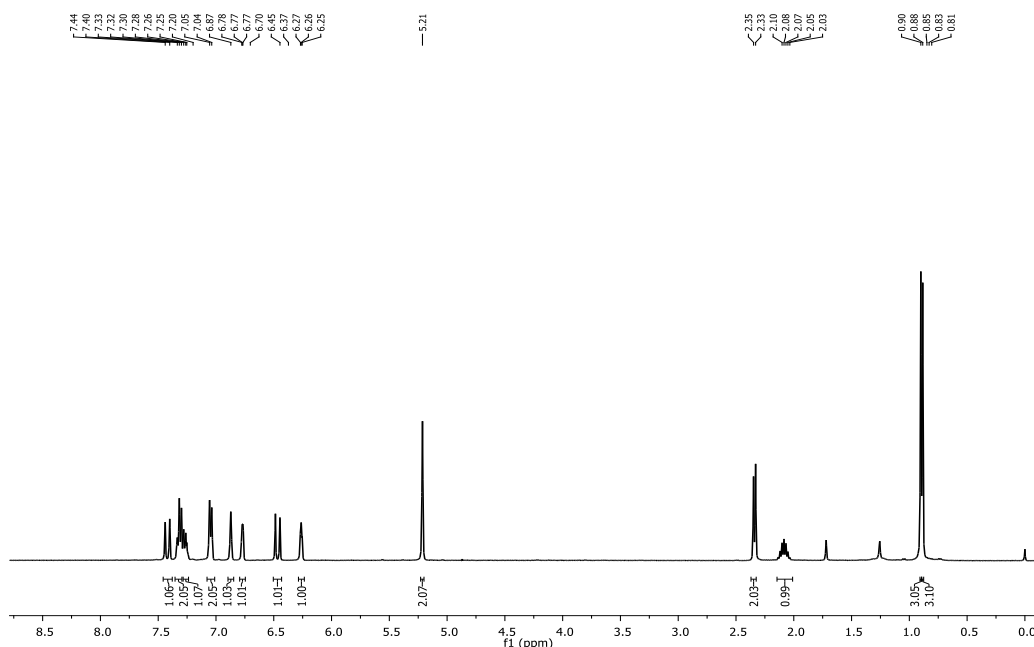
**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona *N*-bencilada **58a**.

**(E)-1-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-5-metilhex-1-en-3-ona 58b.**


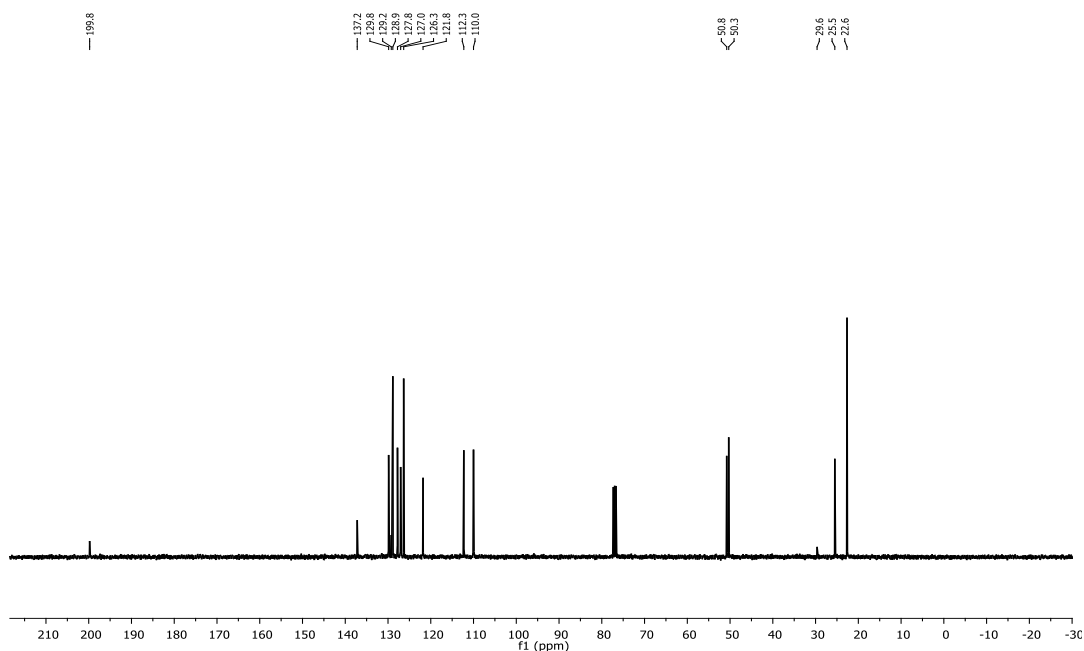
La síntesis de **58b** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1H-pirrolilenona **40b** (56 mg, 0.31 mmol), *tert*-butóxido de potasio (46 mg, 0.41 mmol), bromuro de bencilo (48  $\mu$ L, 0.41 mmol) para obtener el compuesto **58b** como una miel oscura (Rendimiento 82.00 mg – 43%),  $R_f = 0.43$  (7:3 hexano/ AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.42 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.34 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.07 (dt,  $J = 13.5, 6.7$  Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 199.7, 137.2, 129.8, 129.2, 128.8, 127.7, 127.0, 126.3, 121.8, 112.2, 110.0, 50.7, 50.3, 29.6, 25.5, 22.6.**

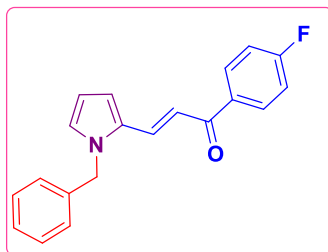


**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolilenona *N*-bencilada **58b**.



**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolilenona *N*-bencilada **58b**.

**(*E*)-3- (1-bencil-1*H*-pirrol-2-il) -1- (4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona **58c**.**

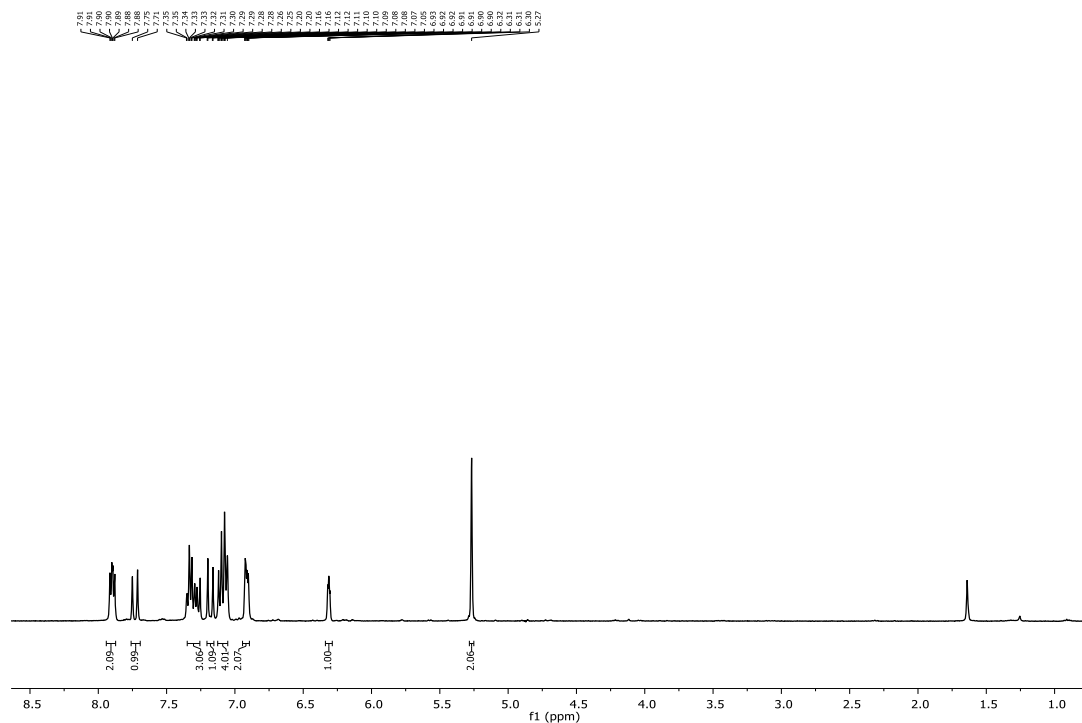


La síntesis de **58c** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1*H*-pirrolilenona **40c** (200 mg, 1.09 mmol), *tert*-butóxido de potasio (159.7 mg, 1.42 mmol), bromuro de bencilo (169  $\mu\text{L}$ , 1.42 mmol) para obtener el compuesto **58c** como un sólido amarillo (Rendimiento 200 mg – 70%),  $R_f = 0.65$  (7:3 hexano/ AcOEt), p.f.= 84–87 °C.

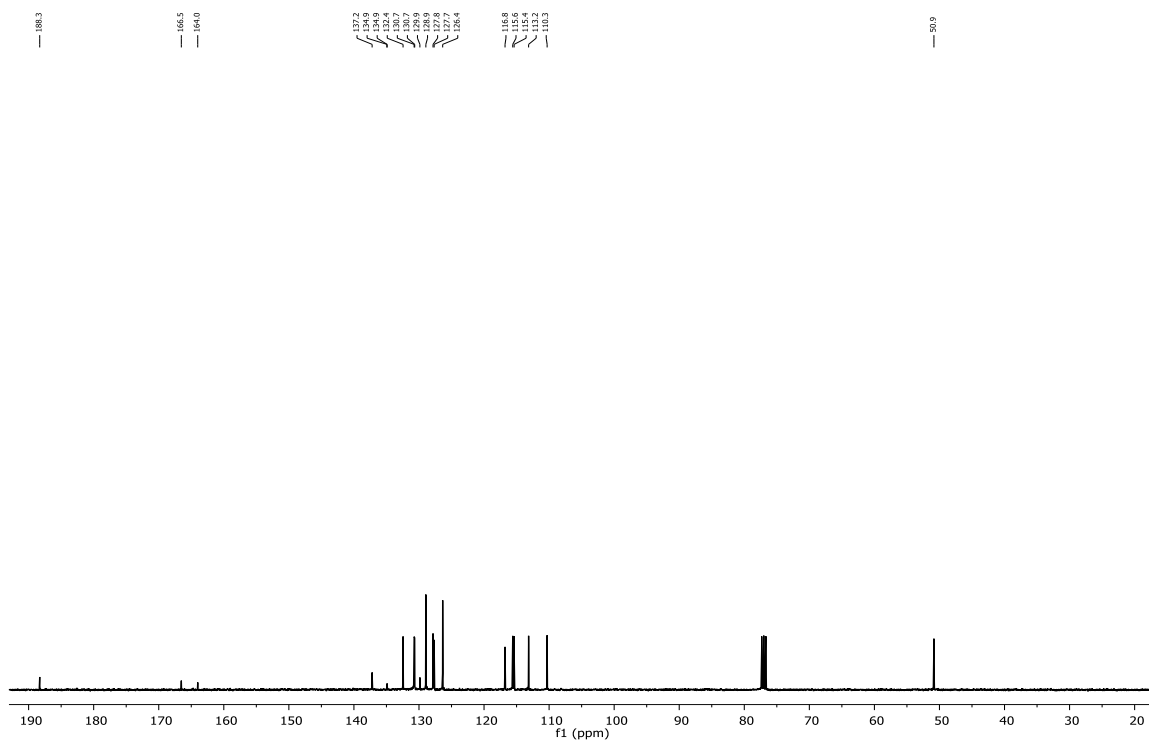
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.91\text{--}7.88$  (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.12–7.05 (m, 4H), 6.93–6.90 (m, 2H), 6.31 (dd,  $J = 4.1, 2.4$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 188.3, 165.3 (d,  $J$  = 253.4 Hz), 137.2, 134.9 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 132.4, 130.7 (d,  $J$  = 9.1 Hz), 129.9, 128.9, 127.8, 127.7, 126.4, 116.8, 115.5 (d,  $J$  = 21.7 Hz), 113.2, 110.3, 50.9.

HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  calculada  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.1294$ , encontrada 306.1322.

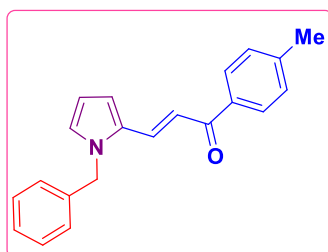


**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58c**.



**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolileno *N*-bencilada **58c**.

**(E) -3- (1-bencil-1*H*-pirrol-2-il) -1- (p-tolil) prop-2-en-1-ona 58d.**

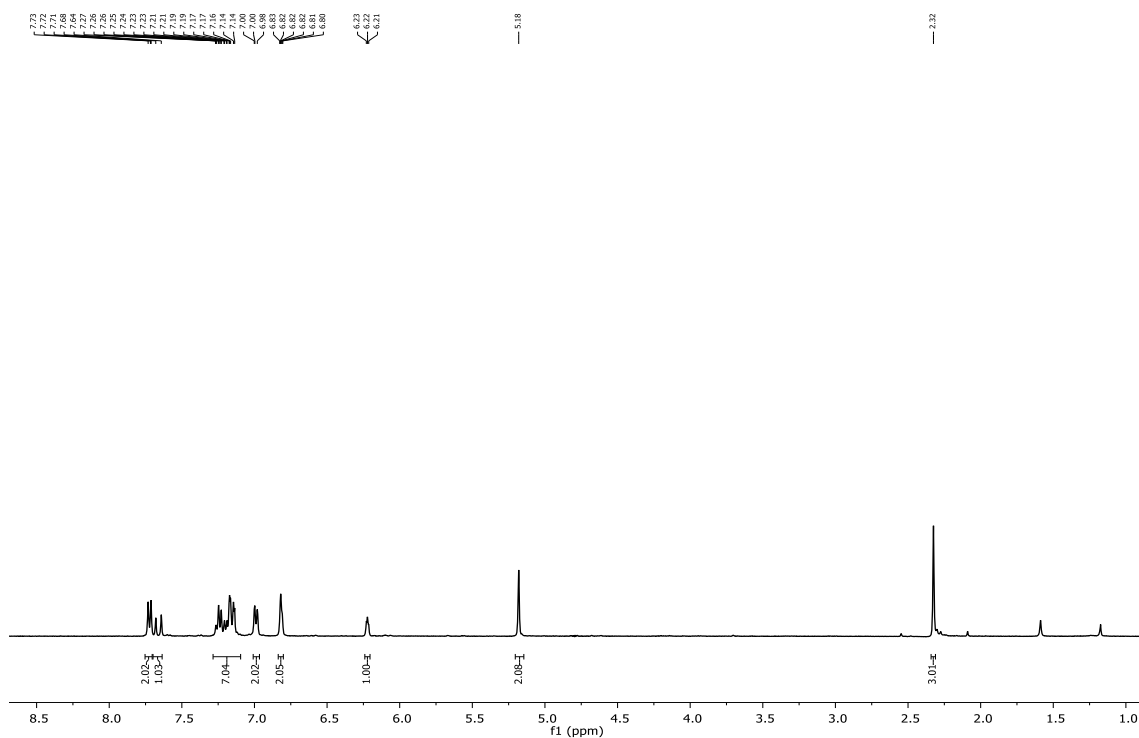


La síntesis de **58d** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1*H*-pirrolileno **40d** (200 mg, 0.88 mmol), *tert*-butóxido de potasio (129 mg, 1.54 mmol), bromuro de bencilo (137  $\mu\text{L}$ , 1.54 mmol) para obtener el compuesto **58d** como un sólido amarillo (Rendimiento 254 mg – 95%),  $R_f = 0.65$  (7:3 hexano/ AcOEt), p.f. = 68–70°C.

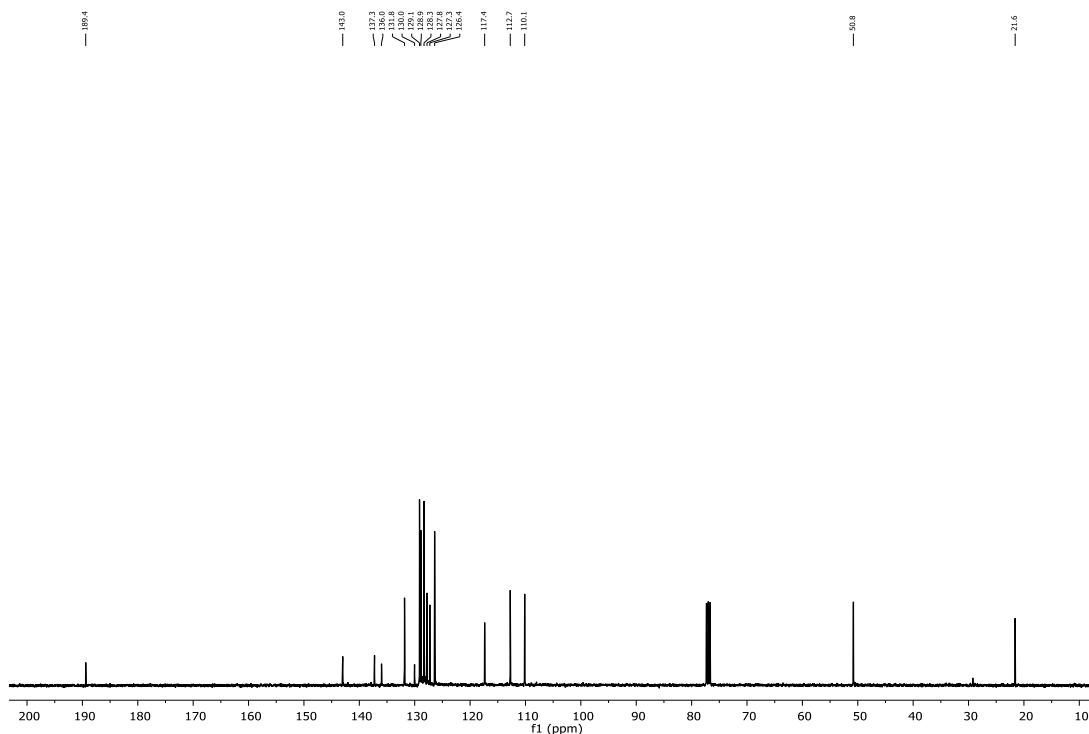
**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 7.27–7.14 (m, 7H), 6.99 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 6.83–6.80 (2H), 6.23–6.21 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 189.4, 143.0, 137.3, 136.0, 131.8, 130.0, 129.1, 128.9, 128.3, 127.8, 127.3, 126.4, 117.4, 112.7, 110.1, 50.8, 21.6.**

**HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  calculada  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.1545$ , encontrada 302.1540.**

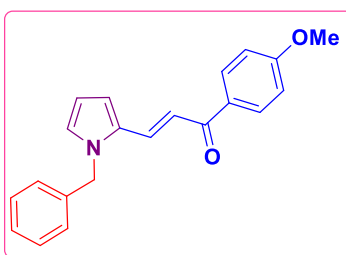


**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58d**.



**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58d**.

**(*E*)-3-(1-bencil-1*H*-pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **58e**.**



La síntesis de **58e** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1*H*-pirrolidenona **40e** (50 mg, 0.37 mmol), *tert*-butóxido de potasio (26 mg, 0.23 mmol), bromuro de bencilo (28.2  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) para obtener el compuesto **58e** como un semisólido oscuro (Rendimiento 66 mg – 47%),  $R_f = 0.30$  (7:3 hexano/ AcOEt).



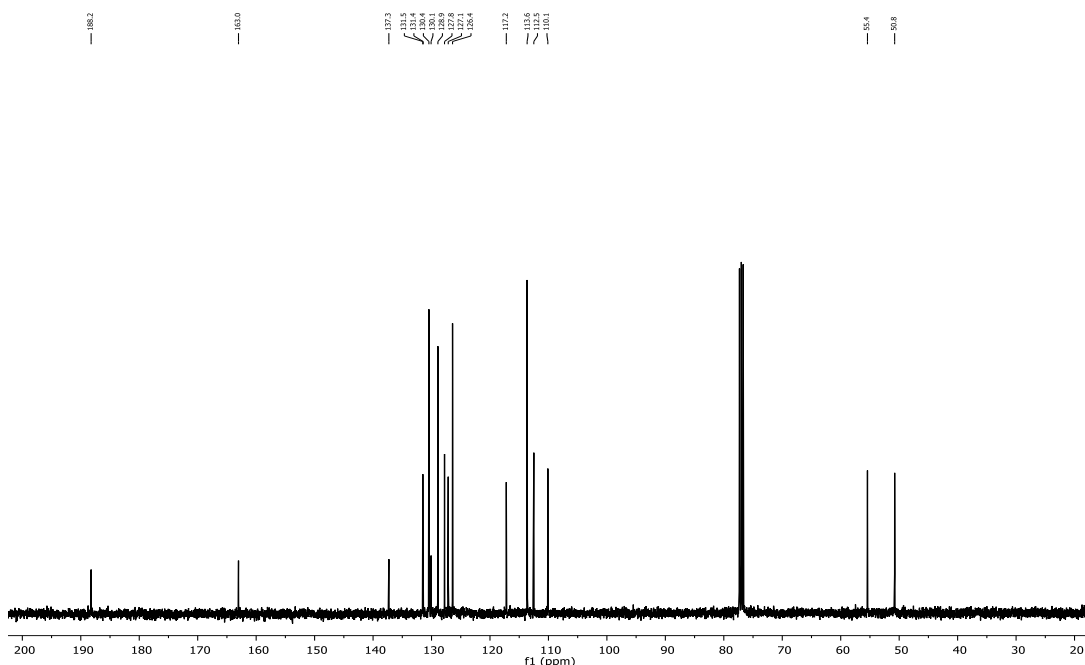
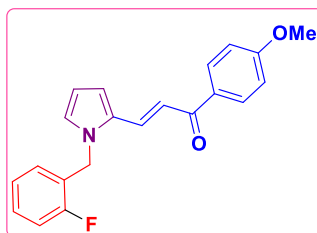


Figura 53. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58e**.

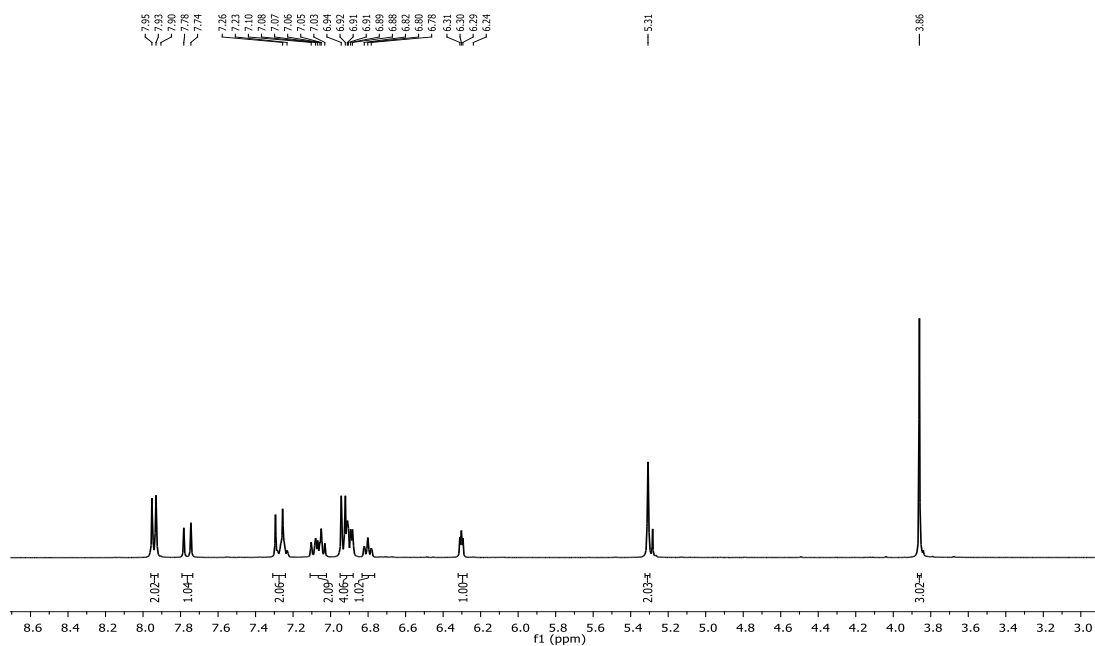
**(*E*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **58f**.**



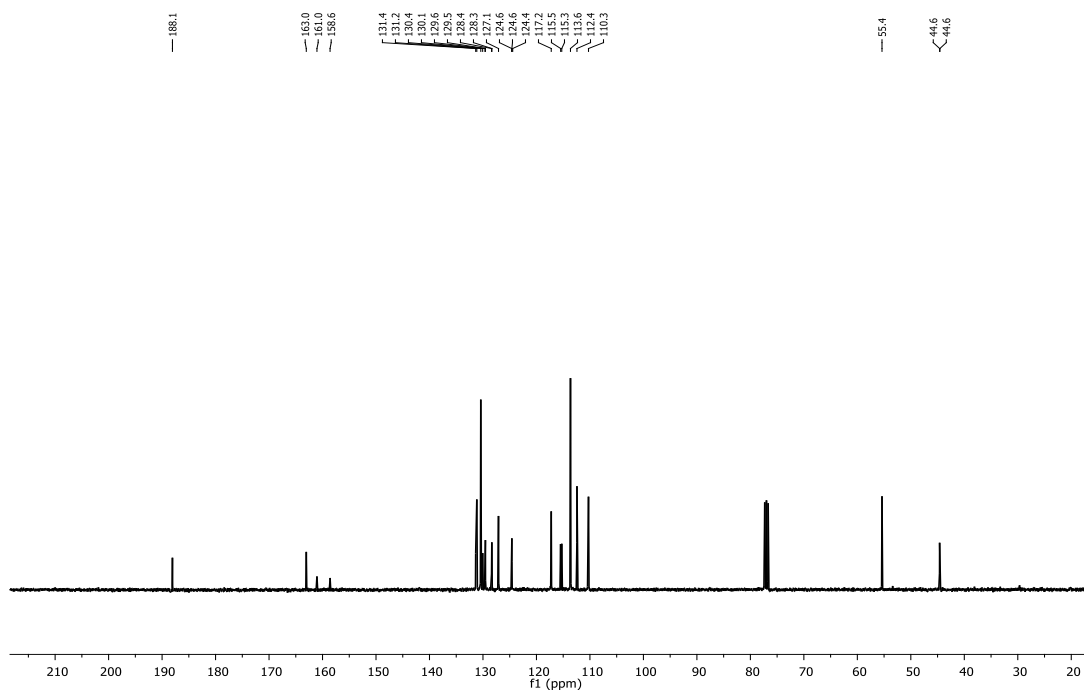
La síntesis de **58f** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1*H*-pirrolidenona **40e** (70 mg, 0.30 mmol), *tert*-butóxido de potasio (45 mg, 0.40 mmol), bromuro de 2-fluorobencilo (57  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol) para obtener el compuesto **58f** como una miel oscura (Rendimiento 68 mg – 86%),  $R_f = 0.5$  (8:2 hexano/ AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.94$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.07 (dt,  $J = 10.3, 8.5$  Hz, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 4H), 6.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.32 – 6.27 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 188.0, 163.0, 161.0, 159.8 (d,  $J$  = 246.8 Hz), 131.3, 131.1, 130.4, 130.0, 129.6, 129.5 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 128.3, 128.3 (d,  $J$  = 3.7 Hz), 127.0, 124.6, 124.6 (d,  $J$  = 3.6 Hz), 124.4, 117.2, 115.3 (d,  $J$  = 20.9 Hz), 115.2, 113.6, 112.4, 110.2, 55.3, 44.6, 44.5.

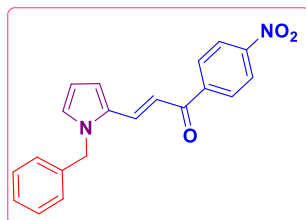


**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58f**.



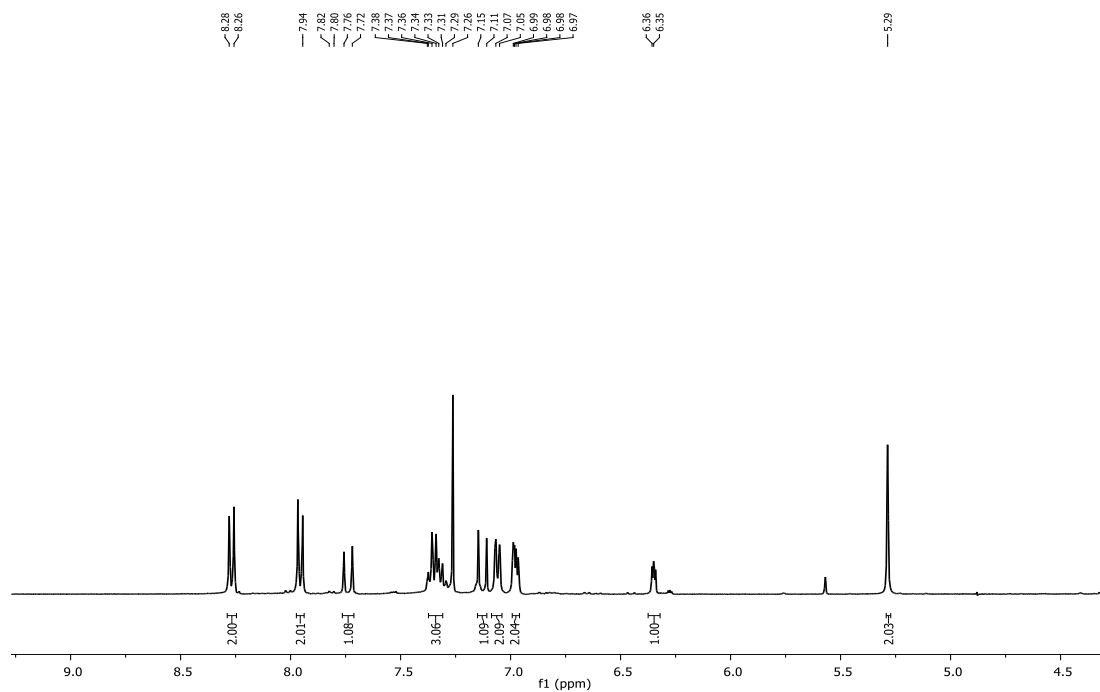
**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la pirrolileno *N*-bencilada **58f**.

**(E)-3- (1-bencil-1*H*-pirrol-2-il) -1- (4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona **58g**.**



La síntesis de **58g** se hizo con base al PG-3; Se utilizó 1*H*-pirrolileno **40g** (90 mg, 0.37 mmol), *tert*-butóxido de potasio (54 mg, 0.48 mmol), bromuro de bencilo (66  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol) para obtener el compuesto **58g** como una miel oscura (Rendimiento 25 mg – 20%),  $R_f = 0.62$  (8:2 hexano/ AcOEt).

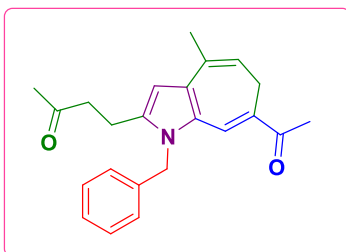
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 12.1, 7.1$  Hz, 3H), 7.13 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 5.8, 3.1$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).



**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la pirrolidenona *N*-bencilada **58g**.

## 8.6 Procedimiento general para la síntesis de 1,6-dihidroazaazulenos **59a-e**, **62a-b** (PG-4).

Se añadió pirrolilenonas **59a-e**, **62a-55b** (1.0 equiv.) a una solución de tetrafluoroborato de 1-butyl-4-metilpiridio/DCM (8.5: 1.5 v/v), la temperatura se ajustó a  $0^\circ\text{C}$ . Después, se añadió gota a gota la 2-butenona (2.5 equiv.) y el ácido metanosulfónico (1.5 equiv.). Se hicieron reaccionar a temperatura ambiente hasta el consumo de la reacción vía CCF. Luego, se agregó una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) y DCM (10 mL), la fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. Finalmente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con Hexano: EtOAc 9: 1 (v/v) para obtener 1,6-dihidroazaazulenos **59a-59e**, **62a-b** con rendimientos del 10-40%.

**4-(7-acetil-1-bencil-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) butan-2-ona 59a.**

La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **59a** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolileno **58a** (30 mg, 0.13 mmol), 3-buten-2-ona (27  $\mu$ L, 0.33 mmol), ácido metanosulfónico (13  $\mu$ L, 0.13 mmol), para obtener el compuesto **59a** como una miel amarilla. (Rendimiento 18 mg, 40%),  $R_f$  0.62 (8:2 hexano/ AcOEt).

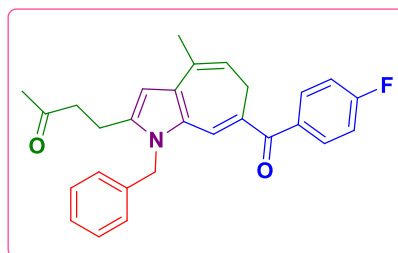
**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,33–7,28 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 6,95 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 5,27–5,25 (m, 3 H), 2,86–2,79 (m, 4 H), 2,68 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 207,0, 196,7, 137,1, 136,9, 131,6, 130,5, 129,8, 129,0, 129,0, 127,6, 126,7, 125,8, 125,7, 124,8, 115,5, 105,6, 47,3, 41,9, 30,0, 25,6, 24,4, 21,4, 20,4.**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculada  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348.1964$ , encontrada 348.1959.**



**4-(1-bencil-7-(4-fluorobenzoil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) butan-2-ona 59b.**



La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **59b** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **58c** (174.2 mg, 0.57 mmol), 3-buten-2-ona (115.5  $\mu$ L, 1.42 mmol), ácido metanosulfónico (55.5  $\mu$ L, 0.84 mmol), para obtener el compuesto **59b** como una miel amarilla. (Rendimiento 30 mg, 12%),  $R_f$  0.56 (7:3 hexano/ AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  = 7.46–7.42 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 3H), 6.97–6.92 (m, 3H), 6.86–6.84 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.90–2.86 (m, 2H), 2.82–2.78 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  = 206.8, 194.5, 164.3 (d,  $J$  = 251.6 Hz), 137.2, 136.9, 135.2 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 131.8, 131.4 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 130.6, 129.5, 128.8, 128.6, 127.6, 125.7, 125.6, 115.3, 114.9 (d,  $J$  = 21.7 Hz), 105.7, 47.2, 41.9, 29.9, 26.0, 21.5, 20.4.

**HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**   $m/z$  calculada  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2026$ , encontrada 428.2008.

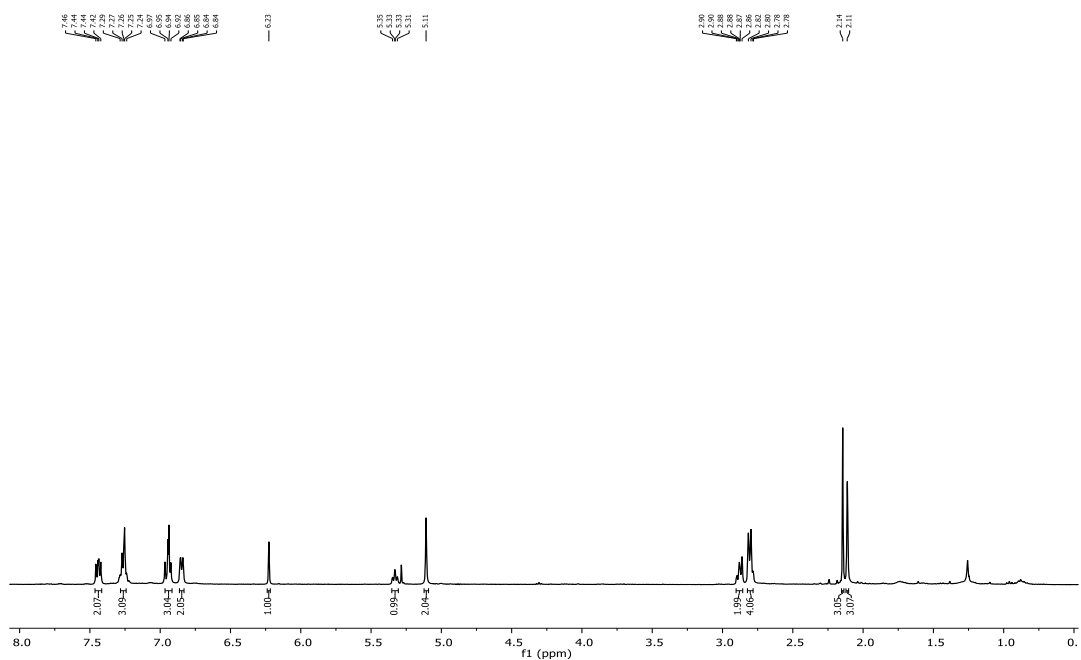


Figura 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59b**.

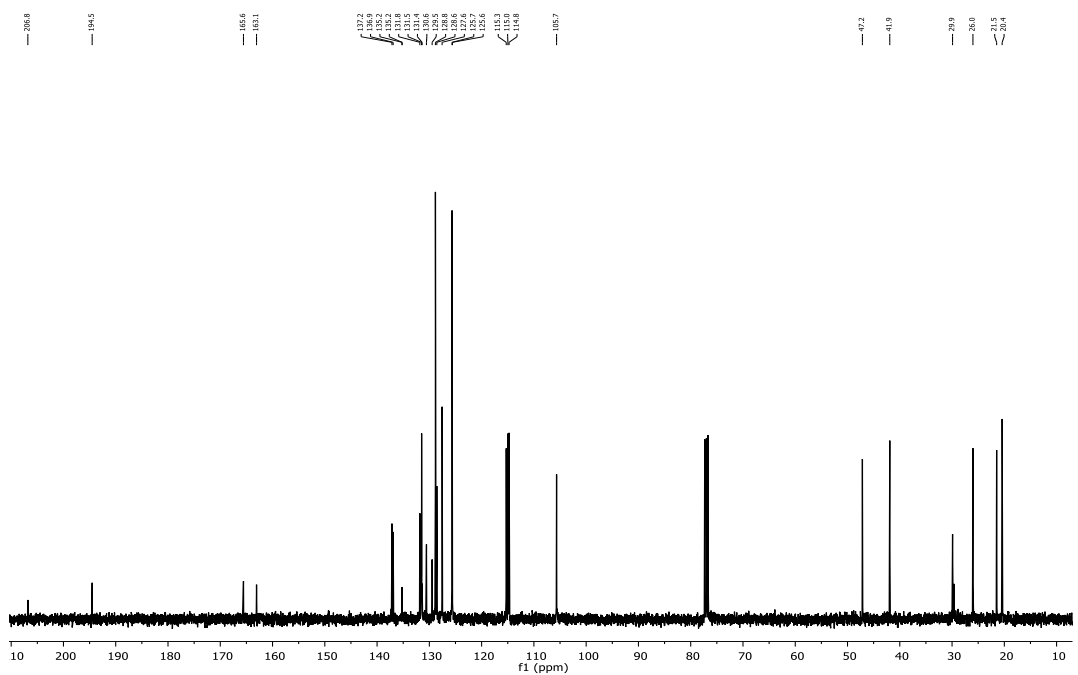
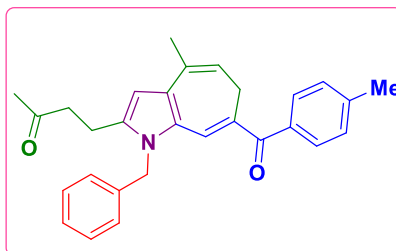


Figura 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59b**.

**4-(1-bencil-4-metil-7-(4-metilbenzoil)-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) butan-2-ona 59c.**

La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **59c** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **58d** (174.2 mg, 0.57 mmol), 3-buten-2-ona (115.5  $\mu$ L, 1.42 mmol), ácido metanosulfónico (55.5  $\mu$ L, 0.84 mmol), para obtener el compuesto **59c** como una miel amarilla. (Rendimiento 30 mg, 12%),  $R_f$  0.56 (7:3 hexano/ AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  = 7.46–7.42 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 3H), 6.97–6.92 (m, 3H), 6.86–6.84 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.90–2.86 (m, 2H), 2.82–2.78 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  = 206.8, 194.5, 164.3 (d,  $J$  = 251.6 Hz), 137.2, 136.9, 135.2 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 131.8, 131.4 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 130.6, 129.5, 128.8, 128.6, 127.6, 125.7, 125.6, 115.3, 114.9 (d,  $J$  = 21.7 Hz), 105.7, 47.2, 41.9, 29.9, 26.0, 21.5, 20.4.

**HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.2277$ , encontrada 424.2231.

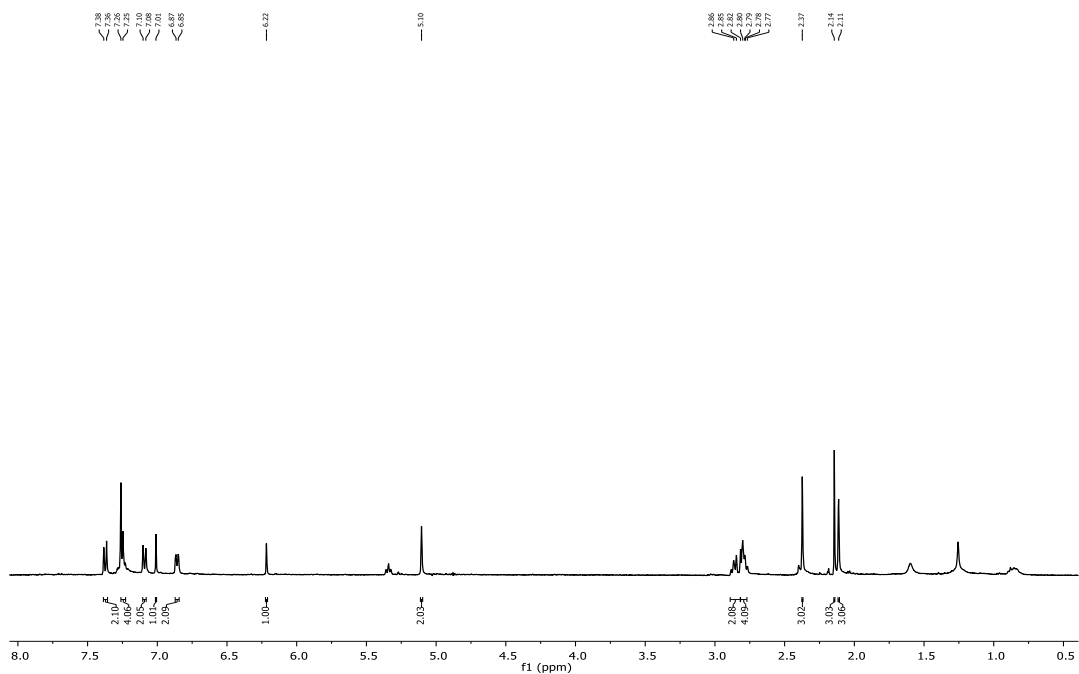


Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59c**.

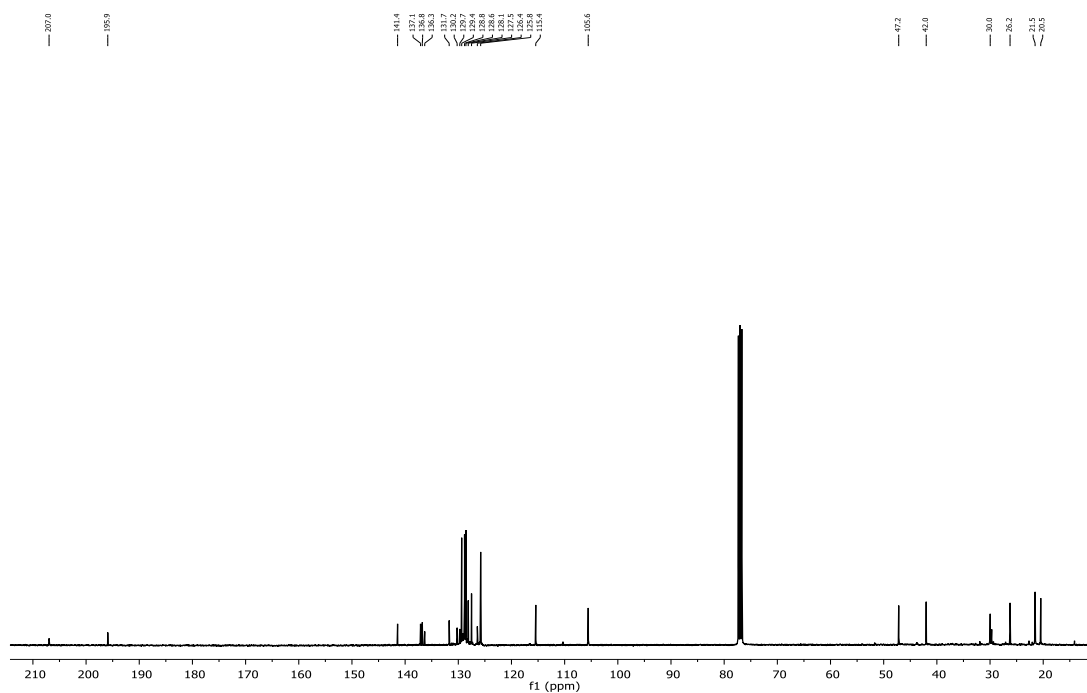
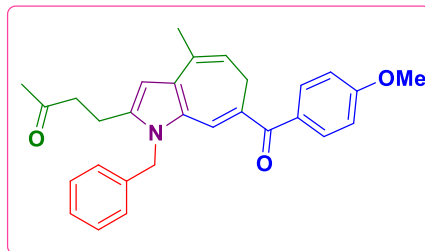


Figura 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59c**.

**4-(1-bencil-7-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il)butan-2-ona 59d.**



La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **59d** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **58e** (65 mg, 0.20 mmol), 3-buten-2-ona (42  $\mu$ L, 0.51 mmol), ácido metanosulfónico (20  $\mu$ L, 0.30 mmol), para obtener el compuesto **59d** como una miel amarilla. (Rendimiento 25 mg, 33%),  $R_f$  = 0.45 (7:3 hexano/ AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =** 7.48 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.27–7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.88–6.86 (m, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.35–5.32 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.88–2.85 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =** 207.0, 195.0, 162.0, 137.1, 136.6, 131.7, 131.5, 130.9, 130.0, 129.7, 128.8, 127.5, 127.4, 126.5, 125.7, 115.2, 113.1, 105.5, 55.3, 47.1, 42.0, 30.0, 26.6, 21.5, 20.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  439.2147 encontrada 439.2158.

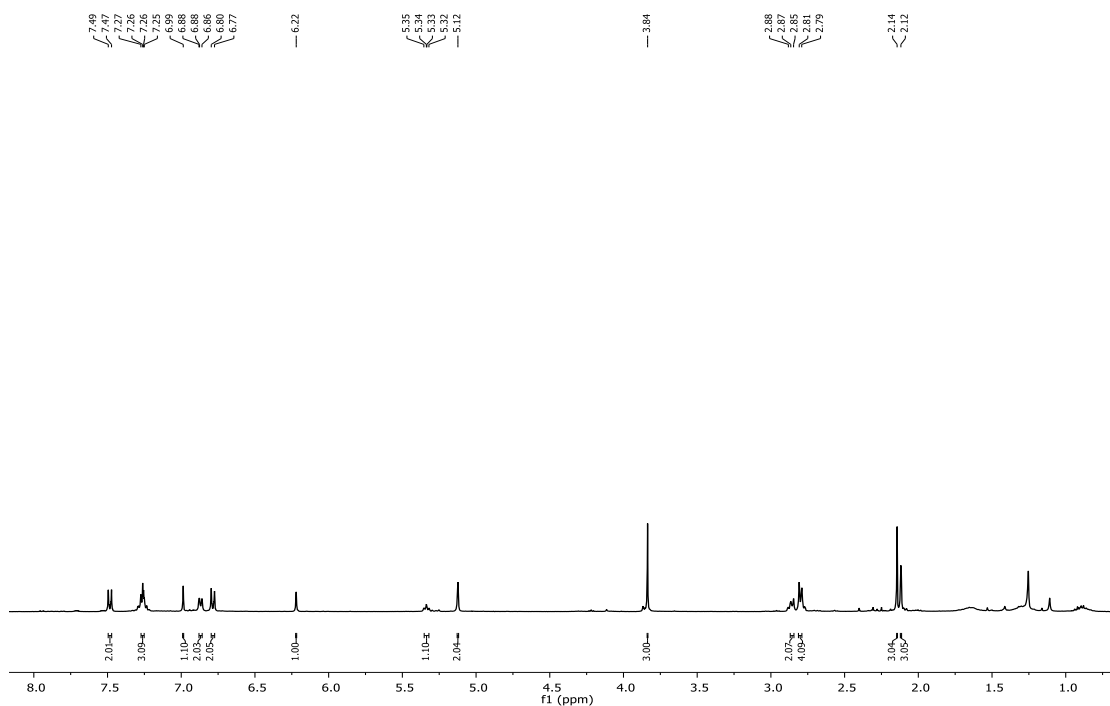


Figura 63. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59d**.

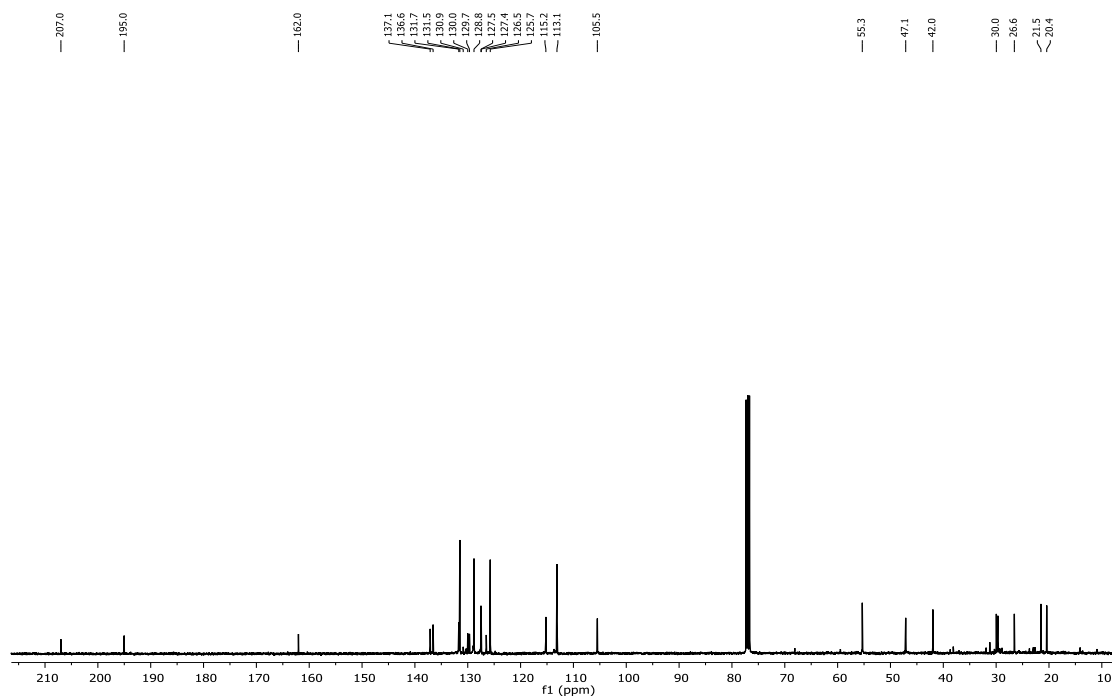
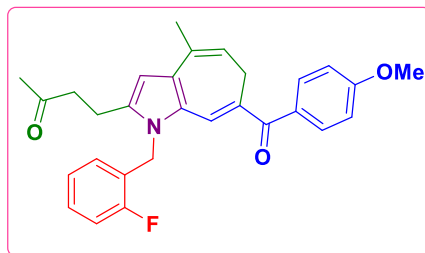


Figura 64. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59d**.

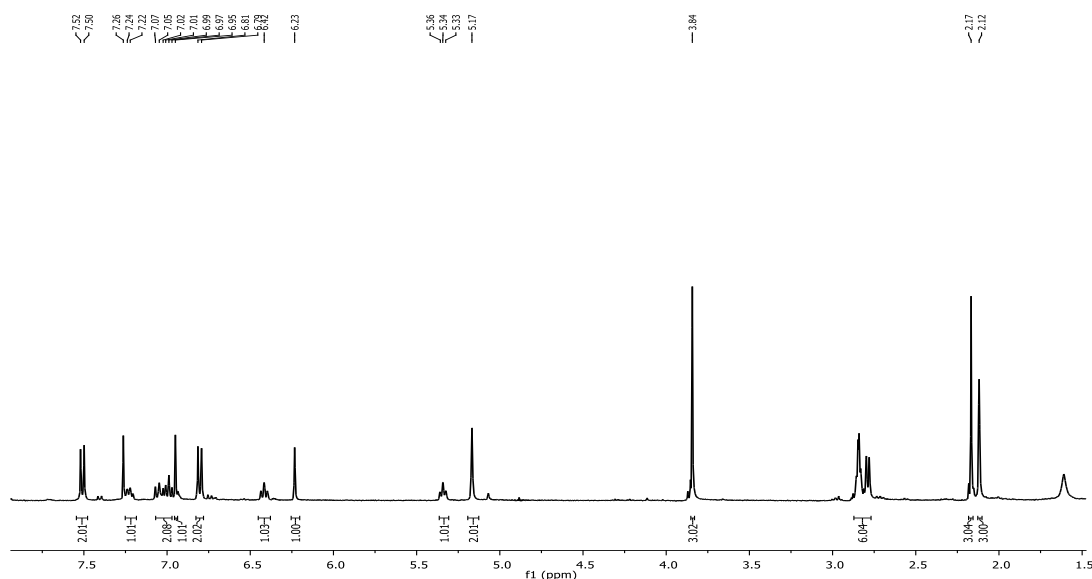
**4-(1-(2-fluorobencil)-7-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il) butan-2-ona 59e.**



La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **59e** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **58f** (83 mg, 0.24 mmol), 3-buten-2-ona (50  $\mu$ L, 0.61 mmol), ácido metanosulfónico (24  $\mu$ L, 0.37 mmol), para obtener el compuesto **59e** como una miel amarilla. (Rendimiento 11 mg, 10%),  $R_f = 0.50$  (6:4 hexano/ AcOEt).

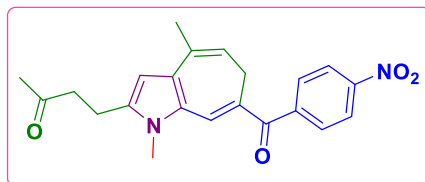
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.51$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.34 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

**HRMS (FAB $^+$ )**  $m/z$  calculada  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457.2053$ , encontrada 4570.2049



**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **59e**.

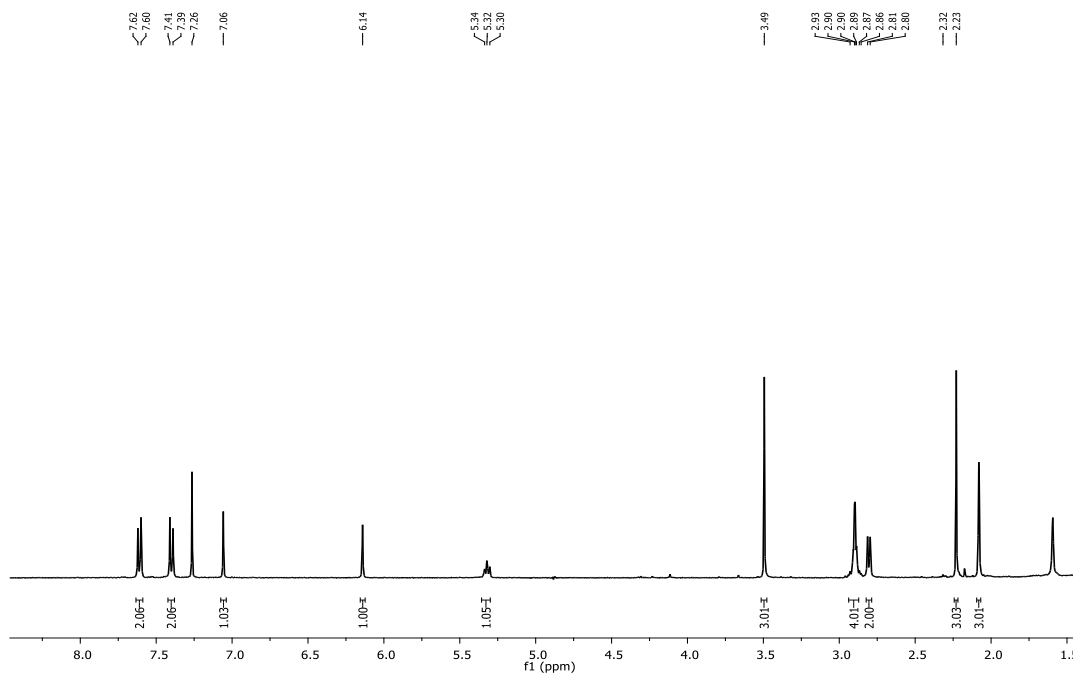
**4- (1,4-dimetil-7- (4-nitrobenzoil) -1,6-dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) butan-2-ona 62a.**



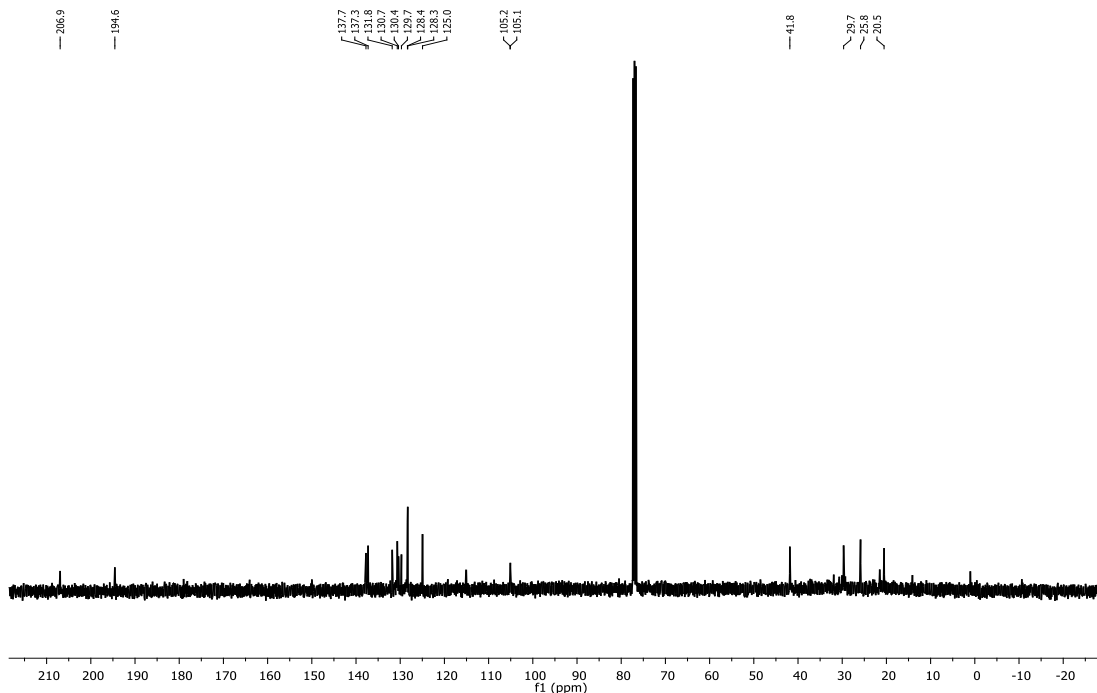
La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **62a** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **61a** (100 mg, 0.39 mmol), 3-buten-2-ona (79  $\mu$ L, 0.97 mmol), ácido metanosulfónico (38  $\mu$ L, 0.58 mmol), para obtener el compuesto **62a** como una miel amarilla. (Rendimiento 7.5 mg, 5%),  $R_f = 0.42$  (8:2 hexano/ AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.94 – 2.87 (m, 4H), 2.80 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).**

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 206.9, 194.5, 137.7, 137.2, 131.8, 130.6, 130.4, 129.7, 128.3, 128.3, 124.9, 105.1, 105.0, 41.8, 29.6, 25.8, 20.5.**

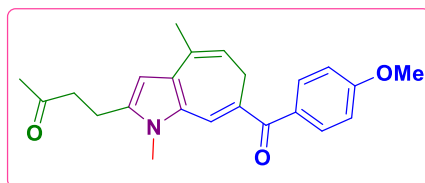


**Figura 66. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **62a**.**



**Figura 67.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **62a**.

**4-(7-(4-metoxibenzoil) -1,4-dimetil-1,6-dihidrociclohepta [b] pirrol-2-il) butan-2-ona **62b**.**

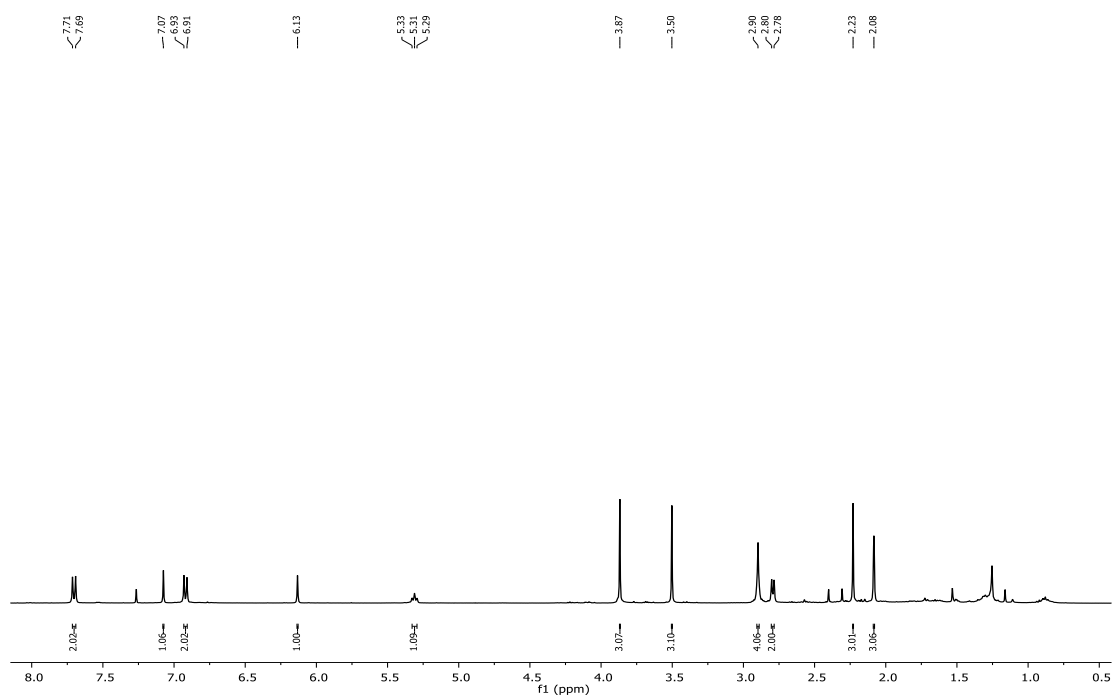


La síntesis del 1,6-dihidroazaazuleno **62b** se hizo con base al PG-3, se utilizó la pirrolilenona **61b** (49 mg, 0.20 mmol), 3-buten-2-ona (42  $\mu\text{L}$ , 0.51 mmol), ácido metanosulfónico (20  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol), para obtener el compuesto **62b** como una miel amarilla. (Rendimiento 29 mg, 40%),  $R_f = 0.50$  (8:2 hexano/ AcOEt).

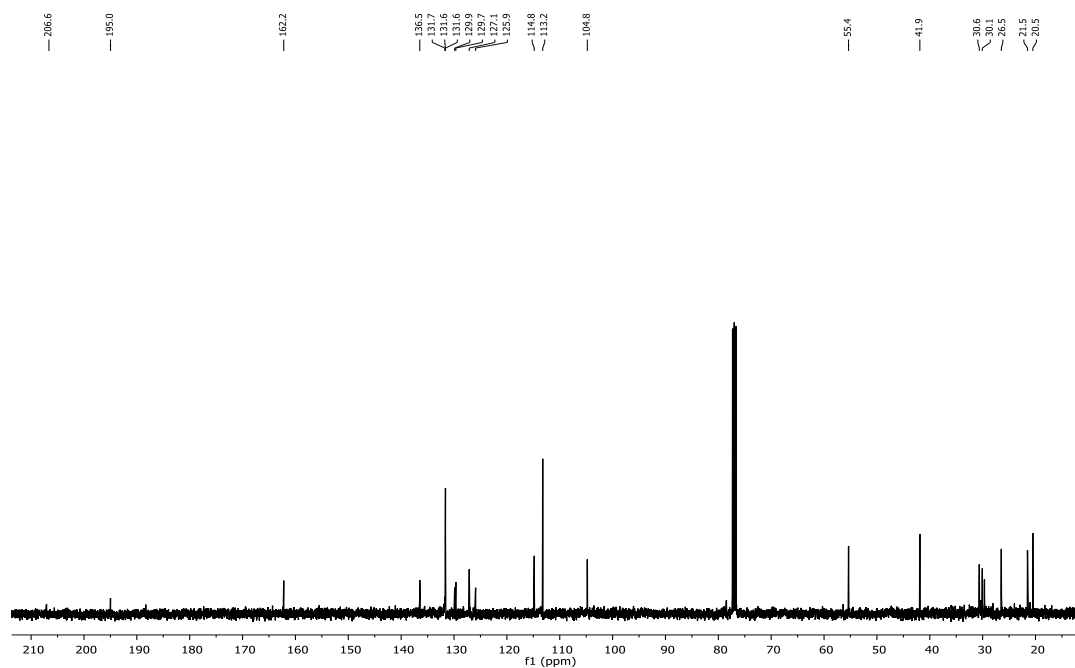
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.70$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.31 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 2.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 206.6, 195.0, 162.2, 136.5, 131.7, 131.6, 131.6, 129.9, 129.7, 127.1, 125.9, 114.8, 113.2, 104.8, 55.4, 41.9, 30.6, 30.1, 26.5, 21.5, 20.5.

HRMS (FAB $^+$ )  $m/z$  calculada  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.1834$ , encontrada 363.1851.



**Figura 68.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **62b**.



**Figura 69.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 1,6-dihidroazaazuleno **62b**.