

UCH-FC
MAG-Q
L686
C.1



UNIVERSIDAD DE CHILE

Tesis de Magister

"Síntesis diastereoselectiva de
tetrahidropiridinas vía reacciones Imino
Diels-Alder intermolecular"

Nicolás Osvaldo Lezana Tobar

Magister en Química

Profesor tutor: Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera

Santiago de Chile

2017

Facultad de ciencias
Universidad de Chile
Informe de aprobación
Tesis de Magister

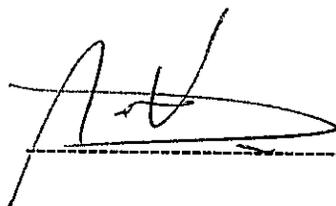
Se informa a la escuela de Pos-grado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magister presentada por el candidato

Nicolás Osvaldo Lezana Tobar

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Magister en Química, en el examen de defensa privada de Tesis rendido el día 4 de diciembre del 2017

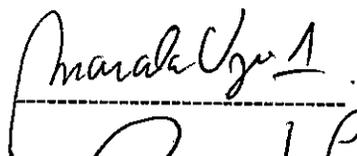
Director de Tesis:

Señor
Prof. Luis Vilches H.



Comisión Evaluación de Tesis

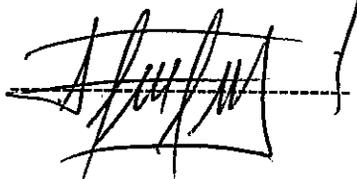
Señora
Prof. Marcela Urzúa (Presidenta)



Señor
Prof. Renato Contreras



Señor
Prof. Vicente Castro



“Los ideales que iluminan mi camino y una y otra vez me han dado coraje para enfrentar la vida con alegría han sido: la amabilidad, la belleza y la verdad” Albert Einstein

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer a:

Profesor Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera debido a gran apoyo brindado tanto en el desarrollo experimental y teórico durante el transcurso de mi Unidad de Investigación para el grado de Licenciado en Ciencias con mención Química y ahora para el grado de Magister en Química.

Dr. Bruce Cassels K. y Dr. Luis Vilches H.(nuevamente) por tener las condiciones optimas de trabajo en el laboratorio de Biodinámica (materiales, solventes, equipos), se han esmerado para que el desarrollo de mi investigación y de muchos compañeros siempre sea el mejor.

Mi madre "Ángela Tobar Vicencio", padre "Osvaldo Lezana Andía" que han sido uno de los pilares fundamentales en mi formación como estudiante y persona.

Mi hermano "Francisco Lezana Tobar" que ha sido un ejemplo seguir dentro de mi circulo afectivo, debido a sus grandes ambiciones de ser siempre el mejor nivel profesional(nunca conformarse con lo que se tiene).

A mi institución de formación de adolescente "Mi querido Liceo de Aplicación" en conjunto con el cuerpo docente.

A mis amigos de colegio, barrio y de la Universidad de Chile que fueron un apoyo incondicional durante este proceso de formación como persona.

Índice

1- INTRODUCCIÓN	2
1.1 Antecedentes Generales	2
1.1.1 Reacciones de Diels-Alder y Síntesis asimétrica	2
1.1.1.1 Teoría de Orbitales Moleculares. Regla de Woodward y Hoffmann.....	3
1.1.1.2. Mecanismo y estereoselectividad.....	5
1.1.1.3 Efecto de los sustituyentes.	6
1.1.2. Reacciones Hetero DA.....	6
1.2 Antecedentes Específicos.....	7
1.2.1 Reacciones DA intra e inter-moleculares.....	7
II. Hipótesis	9
III. Objetivos.	9
3.1 Objetivos generales	9
3.2 Objetivos Específicos.....	10
III -Materiales y métodos.	11
1.Reactivos de síntesis	11
1.2 Instrumentos.....	12
1.3 Metodología	12
1.3.1 Síntesis de precursores	12
VI. SÍNTESIS	13
a) Síntesis del precursor 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo (1).....	13
b) Síntesis de iminas (bases de Schiff).....	15
c) Síntesis general de derivados del (E)-(2-nitrovinil)benceno en posiciones <i>meta</i> y <i>para</i> .(Reacción de Henry).....	16
d) Síntesis general de derivados del ácido cinámico.(Condensación de Knoevenagel)	17
e) Síntesis general de derivados de cinamato de etilo (Esterificación de Fischer).	17
f) Síntesis del cinamonitrilo.	18
g) Síntesis de tetrahidropiridinas anulas por heterociclo de pirrol(Aza-Diels-Alder intermolecular).	19
V. Resultados y Discusión.	20

1.0 Mecanismo de reacción.....	20
a) Síntesis del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.....	20
b) Síntesis de Iminas	22
b) Mecanismo propuesto para la formación de base de Schiff utilizando benzaldehído.	22
c) Mecanismo de reacción para la condensación de Knoevenagel.	23
d) Mecanismo de reacción para la síntesis de esterificación de Fischer.	24
e) Mecanismo de reacción para la síntesis de (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno.	25
f) Mecanismo propuesto para la síntesis del cinamonitrilo.....	26
g) Mecanismo propuesto para la cicloadición aza Diels-Alder.....	27
1.2 Estudio experimental.....	28
a) Dienofilos ricos en electrones:	28
b) Dienofilos Carente de electrones:	30
1.3. Elucidación estructural mediante RMN.	37
1.4 Identificación estructural 1a.	38
1.5. Estructura cristalina para la molécula 1a.	41
1.6 Identificación estructural para la molécula 2a.	45
1.7 Estructura cristalina para la molécula 2a.	49
1.8 Identificación estructural para la molécula 2b	50
1.9 Identificación estructural para la molécula 2c(<i>m</i> -NO ₂ y NO ₂).	51
1.10 Identificación estructural para la molécula 2d(R-CN y COOEt):.....	53
1.11 Identificación estructural para la molécula 2e(R-CHO).	54
1.12 Identificación estructural para la molécula 3a.....	58
VII. Bibliografía	66
VIII. Anexo	68

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Reacción térmica del butadieno con el etileno permitida por simetría, ya que el HOMO del primero y el LUMO del segundo, sus lóbulos poseen la misma simetría.....	4
Figura 2: Diagrama de orbitales fronteras HOMO-LUMO para las reacciones de demanda electrónica normal e inversa.....	5
Figura 3: Imina en estructuras 1-aza- y 2-aza-dieno.....	6
Figura 4: Formación de tetrahidropiridinas via Imino Diels-Alder intra e intermolecular...8	
Figura 5: amino-heterociclo propuesto para la formación de tetrahidropiridinas, como el 2-amino-pirrol.....	12
Figura 6: Dienofilos y sustratos utilizados para la formación de dienofilos	13
Figura 7: Base de Schiff, condensación entre el 2-amino pirrol junto al benzaldehído.....	29
Figura 8: Diversos sustratos ricos en electrones, utilizados en reacciones imino Diels-Alder intermolecular.....	30
Figura 9: Conjugación del 3,4-dimetilendioxi-nitro estireno.....	31
Figura 10: Dienofilos carente de electrones, sustituidos con grupos electroatractor.....	31
Figura 11: Dienofilos carente de electrones, sustituidos con grupos electroatractor.....	32
Figura 12: Estructura base para los diferentes productos obtenidos del grupo 1.....	38
Figura 13 : Estructura base para la asignación de protones para la molécula 1a.....	39
Figura 14: Interacciones de carbonos y protones mediante HMQC(¹ J) y HMBC(³ J) para la molécula 1a.....	41
Figura 15: Estructura rayos X, para la molécula 1a.....	42
Figura 16: Regioisómeros 1a y 1b (isómeros estructurales).....	43
Figura 17: Regioisómeros estructurales 1c y 1d.....	44
Figura 18: Isómeros geométricos Cis/Trans, para el producto 1e.....	45
Figura 19: Productos obtenidos diastereoselectivamente(2a, 2b, 3c, 2d, 2e).....	45
Figura 20: Estructura base para la asignación de protones según su posición.....	46

Figura 21: Análisis estructural de la molécula 2a.....	49
Figura 22: Difractometria de rayos x para la molécula 2a.....	50
Figura 23: Estructura base para la identificación de RMN- ¹ H para el producto 2b.....	51
Figura 24: Estructura base para la identificación de RMN- ¹ H para el producto 2c.....	52
Figura 25: Analogía entre los productos 2d y 2a.....	54
Figura 26: Estructura base para la identificación de RMN- ¹ H para el producto 2e.....	55
Figura 27: Productos completamente aromatizados (3a,3b,3c y 3d).....	58
Figura 28: Estructura base para la identificación de RMN- ¹ H para el producto 3a.....	59
Figura 29: Estado de transición orto-exo(<i>trans</i>), que explica la interacciones atractiva(zona verde) entre el anillo pirrol y anillo del 4-nitro-fenil en la formación del producto.....	65
Figura 30 : RMN H ¹ para la molécula (E)-1 nitro-4-(2-nitrovinil)benceno.....	70
Figura 31 : RMN H ¹ para la molécula ácido (E)-3-(4-nitrofenil)acrílico.....	71
Figura 32 : RMN H ¹ para la molécula (E)-1-(2nitrovinil)-3-trifluorometil)benceno.....	72
Figura 33 : RMN H ¹ para la molécula Cinamonitrilo.....	73
Figura 34 : RMN H ¹ para la molécula E)-4-(2-nitrovinil)benzonitrilo.....	74
Figura 35 : RMN H ¹ para la molécula Etil (E)-3-(4-cianofenil)acrilato.....	75
Figura 36: RMN H ¹ para la molécula Etil (E)-3-(4-nitrofenil)acrilato.....	76
Figura 37 : RMN H ¹ para la molécula (E)-1-(2-nitrovinil)-3-(trifluorometil)benceno.....	77
Figura 38 : RMN H ¹ para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.....	78
Figura 39 : RMN C ¹³ para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.....	79
Figura 40: HMQC para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.....	80
Figura 41: HMBC para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.....	81

Figura 42 : Análisis de RMN H^1 para los dos regioisómeros obtenidos, Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato y Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.....	82
Figura 43 : Análisis de RMN H^1 para los dos regioisómeros obtenidos cis/trans(1e).....	83
Figura 44 : Análisis de RMN H^1 para la molécula (5S,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4-5-6-7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo.....	84
Figura 45 : Análisis de RMN H^1 para la molécula (4R,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,4-dicarbonitrilo.....	85
Figura 46 : Análisis de RMN H^1 para los dos regioisómeros obtenidos 1c y 1d (mezcla)..	86
Figura 47 : Análisis de RMN H^1 para la molécula Metil-1-(tert-butil)-3-ciano-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	87
Figura 48 : Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitril.....	88
Figura 49 : Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	89
Figura 50 : Espectro de dept 135 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	90
Figura 51 : Espectro de RMN C^{13} para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	91
Figura 52 : Espectro de HMQC para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	92
Figura 53 : Espectro de HMBC para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	93
Figura 54 : Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-formil-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.....	94
Figura 55 : Espectro de RMN C^{13} para la molécula 1-(tert-butil)-5-formil-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.....	95
Figura 56 : Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil (E)-1-(tert-butil)-3-ciano-4-fenil-6-estirilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	96

Figura 57: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo.....	97
Figura 58: Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-cianofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.....	98
Figura 59: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.....	99
Figura 60: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-6-fenil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.....	100
Figura 61: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-4-(4-cianofenil)-5-nitro-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.....	101

Índice de Esquemas

Esquema 1: Síntesis del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.....	13
Esquema 2: Síntesis de la base de Schiff utilizando dos metodologías diferentes.....	15
Esquema 3: Síntesis de Henry, para la formación de derivados del (E)-(2-nitrovinil) benceno.....	16
Esquema 4: Síntesis de Knoevenagel, para la formación de derivados del ácido cinámico.....	17
Esquema 5: Síntesis de Fischer, para la formación de derivados de cinamato de etilo.....	18
Esquema 6: Síntesis del cinamonitrilo, a partir del cinamaldehído.....	18
Esquema 7: Síntesis aza-Diels-Alder intermolecular, para la formación de tetrahidropiridinas altamente sustituidas.....	19
Esquema 8: Mecanismo propuesto para la formación del 2-amino-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.....	21

Esquema 9: Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff, utilizando DBU.....	23
Esquema 10: Mecanismo propuesto para la formación de ácidos carboxílicos, mediante condensación de Knoevenagel.....	24
Esquema 11: Mecanismo propuesto para la formación de esteres, a partir de ácidos carboxílicos.....	25
Esquema 12: Mecanismo propuesto para la síntesis de derivados nitro estírenos.....	26
Esquema 13: Mecanismo propuesto para la síntesis del cinamonitrilo a partir del cinamaldehído.....	27
Esquema 14: Mecanismo propuesto de una cicloadición[4+2] aza Diels-Alder intermolecular.....	28
Esquema 15: Reacción general para la formación de tetrahidropiridinas , estructurada en tres grupos según su estereoquímica.....	33
Esquema 16: Diagrama de interacción cabeza-cabeza y cabeza-cola.....	57
Esquema 17: Estados de transición teóricos propuestos, con las diferentes interacciones cabeza-cabeza(orto) y cabeza-cola(meta) para la molécula 1a y 1b.....	62
Esquema 18: Par de regioisómeros teóricos propuestos más estables(meta-exo y orto-exo), con control termodinámico.....	63
Esquema 19: Estados de transición teóricos propuestos con las diferentes interacciones cabeza-cola, cabeza-cabeza para la molécula 2a.....	64

Índice de Tablas

Tabla 1: Serie de moléculas sintetizadas mediante reacciones Imino-Diels-Alder intermolecular.....	34-37
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

ABREVIATURAS

DA	Diels Alder
OM	Orbitales Moleculares
GAE	Grupo aceptor de electrones
GDE	Grupo donador de electrones
HOMO	Orbital Molecular de mayor energía ocupado
LUMO	Orbital Molecular de menor energía desocupado
OMe	Metoxi
CN	Nitrilo
COOEt	Etil ester
OH	Hidroxilo
CHO	Aldehído
DBU	1,8 Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>o</i>	<i>orto</i>
KOH	Hidróxido de sodio
EtOH	Etanol
NaCl	Cloruro de Sodio
t-BuOK	Terbutoxido de potasio
eq	Equivalentes
mmol	Milimol
mL	Mililitros
g	Gramos
RMN	Resonancia magnética nuclear
ppm	Partes por millón
COOEt	Etil ester

RESUMEN

Las reacciones aza-Diels-Alder forman parte de las reacciones hetero-Diels-Alder y se caracterizan por presentar un átomo de nitrógeno en su estructura, ya sea en el dieno o en el dienofilo, comúnmente forman parte de una imina, generada de la condensación entre una amina y un aldehído. Si el dieno y el dienofilo se encuentran en la misma molécula su ciclación será de forma intramolecular y si están en moléculas diferentes se realizara de manera intermolecular.

Últimamente la comunidad científica se ha enfocado en la construcción de diversos heterociclos, utilizando aminoheterociclos ricos en electrones, entre ellos y basados por nuestra experiencia hemos utilizado el 2-amino-pirrol-4-carbonitrilo en reacciones aza Diels-Alder de tipo intermolecular. Nuestros resultados preliminares dan cuenta 14 nuevas estructuras, con una alta estéreo y regioespecificidad, que se ha llevado a cabo mediante la modificación estructural en las posiciones C_1 y C_2 de los dienofilos estudiados. Cuando utilizamos dienofilos mono-sustituídos(C_1) con grupos electro atractores(CN, COOEt) se obtiene una mezcla de dos regioisómeros estructurales controlados termodinámicamente, pero cuando di sustituimos en C_1 y C_2 con un grupo fenilo en C_2 , se obtiene 1 estructura de 8 posibles, generando tres nuevos centros estereogénicos con estereoisomeria *trans* con un rendimiento del 87.7%.

La selectividad de la reacción estudiada fue comprendida mediante un estudio computacional de los sitios de interacción entre el dieno y el dienofilo(cabeza y cola). Para dienofilos mono sustituido se obtuvo las energías de estabilidad de los compuestos(control termodinámico) con un -7.7kcal/mol y -8.9kcal/mol, correspondientes a los regioisómeros meta-exo y orto-exo y para dienofilos di sustituidos se obtuvo las energías de activación libre de Gibbs de los estados de transición(control cinético) obteniendo el producto orto-exo la energía más baja de activación(32.1kcal/mol) y se observo que en el estado de transición existen interacciones atractivas no covalentes entre el anillo aromático y el anillo pirrol que explica la alta diastereoselectividad de la reacción. En algunos casos la estabilidad de la molécula aromatizada es mucho mayor que la formación de la tetrahidropiridina, dado a esto,se obtuvo mediante reacciones en casca o también denominadas "one pot" la formación de estructuras del tipo 7-aza indol, esqueleto presente en las Variolinas B, moléculas que poseen las mayores actividades ante la línea de leucemia P-388 y ante el Virus del Herpes Simplex tipo I.

Abstract

The reaction aza-Diels-Alder is part of the reaction hetero-Diels-Alder and it is characterised for present of a nitrogen atom in his structure, it can be find either in the dienophile, commonly form part the of imine and is generated of the condensation between an amine and an aldehyde. If the diene and dienophile are find in the same molecule his cyclization will be form intramolecular and if they are in different molecules the will be cyclization the form intermolecular.

Lately, the scientific community have focused on the construction of several heterocycles using electron-rich amine-heterocycles, among themselves and we based on our experience have been used the 2-amine-pirrole-4-carbonitrile in reactions aza-diels-Alder intermolecularly. Our preliminary result make known to fourteen new structures with a high regio-diastereoselectivity that has been carried out through the structural modification in positions C_1 and C_2 of the dienophile studied. When we have been used mono substituted dienophile(C_1) with electro groups attractor(CN and COOEt) is obtained a mixture of two thermodynamically controlled structural regioisomers, but when it is replaced C_1 and C_2 , with a phenyl group in C_2 , we obtained one structure of eight possible, geranting tree new stereogenic centers with trans-stereoisomerism with a yield of 87.7%

the selectivity of the reaction was understood through an computational study of the sites of interaction between the diene and the dienophile (head and tail). For dienophile monosubstituted are got the energy of stability of the component (controlled thermodynamically) with an -7.7kcal/mol and -8.9kcal/mol corresponding to the regioisomers meta-exo and ortho-exo and for dienophiles disubstituted are got the enrgy of activation free of Gibbs of the state of transition (controled Kinetics) got the product orto-exo the energy more low of activation(31.1kcal/mol) and are saw that in the state of transition state of transition exist interactions attractive not covalent between the ring aromatic and the ring pyrrol that explain the high diastereoselectivity of the reaction. In some case the stability of the aromatic molecule is much bigger than the formation of the tetrahydropyridine, given this, it is obtained through reactions in waterfall or also named "one pot " the formation of the structures of types 7-azaindole, skeleton presented in the Variolinas B, molecule that own the greater activity in the face of the line of leucemia P-388 and in the face of the Virus of the Herpes Simplex tipos I.

1- INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes Generales

1.1.1 Reacciones de Diels-Alder y Síntesis asimétrica

La reacción de Diels-Alder (DA), también conocida como cicloadición [4+2], es una de las reacciones más importantes de la química orgánica debido a su amplia aplicabilidad y rica diversidad sintética, como por ejemplo en la síntesis de policarbociclos naturales, no-naturales y poliheterociclos.¹

Se utiliza como un método estándar para la formación de anillos de 6 miembros y se caracteriza por su excelente control regio-, diastereo- y enantioselectivo. La reacción consiste en la adición conjugada de un alqueno, llamado dienófilo, a un dieno o vice versa.² Se clasifica como una cicloadición 4+2 cuyo estado de transición de reacción es una reorganización de electrones π .

Las cicloadiciones[4+2] se establecen como una de las metodologías sintéticas para la formación de centros quirales (síntesis asimétrica), ya que desarrolla la obtención de compuestos regio-diaestereo-y enantioméricamente puros. La síntesis asimétrica, se define como una transformación en la cual una unidad aquiral, en un conjunto de moléculas de sustrato, se convierte en una unidad quiral de manera que los posibles estereoisómeros se obtienen en proporciones diferentes, y se han clasificado como reacciones en las que contempla la inducción provocada por un reactivo o un catalizador quiral.

- **Métodos de primera generación o controlados por el sustrato:** La estereoquímica de la reacción, está intermolecularmente controlada por la unidad estereogénica del sustrato quiral. La formación del nuevo centro asimétrico ocurre por la reacción con un reactivo aquiral mediante un proceso diastereoselectivo.
- **Métodos de segunda generación o controlados por un auxiliar quiral:** Son reacciones diastereoselectivas controladas por el sustrato en primera instancia pero luego el grupo director o auxiliar quiral introducido con anterioridad se puede

eliminar en la última etapa de síntesis, pudiendo ser reciclado y utilizado nuevamente.

- **Métodos de tercera generación o controlados por el reactivo:** Estos procesos están controlados de forma intermolecular por la estereoquímica del reactivo.
- **Métodos de cuarta generación o controlados por el catalizador:** Son aquellos procedimientos donde la asimetría es controlada por un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros a partir de un sustrato y un reactivo aquirales.³

1.1.1.1 Teoría de Orbitales Moleculares. Regla de Woodward y Hoffmann

Para obtener una comprensión más profunda de como se lleva a cabo, se aplica la teoría cuantitativa de los orbitales moleculares (OM).⁴ Los orbitales fronteras de una molécula, llamados orbitales moleculares, son denominados HOMO y LUMO, por sus siglas en inglés Highest Occupied Molecular Orbital y Lowest Unoccupied Molecular Orbital respectivamente; siendo el HOMO el orbital molecular de mayor energía ocupado y el LUMO el orbital molecular de menor energía desocupado (en términos electrónicos).⁵

Los químicos R.B Woodward, R. Hoffmann y K. Fukui desarrollaron importantes reglas de especificidad de reacciones de cicloadición, dependiendo de la forma en cómo se recubren las fases de los OM. Estas reglas, conocidas como las **reglas de Woodward-Hoffmann**,⁶ se basan en el principio de conservación de la simetría del orbital. Si dos reactantes reaccionan, existe recubrimiento orbital y por lo tanto su interacción solo será posible cuando posean la misma fase (**mismo signo**).

Si dos orbitales que van a reaccionar están ocupados por electrones, no podrán recubrirse para formar un nuevo orbital, ya que este tendría cuatro electrones. Como ejemplo de la formación de un nuevo orbital, se puede apreciar **la Figura 1**, que muestra la reacción entre el butadieno y el etileno.⁷

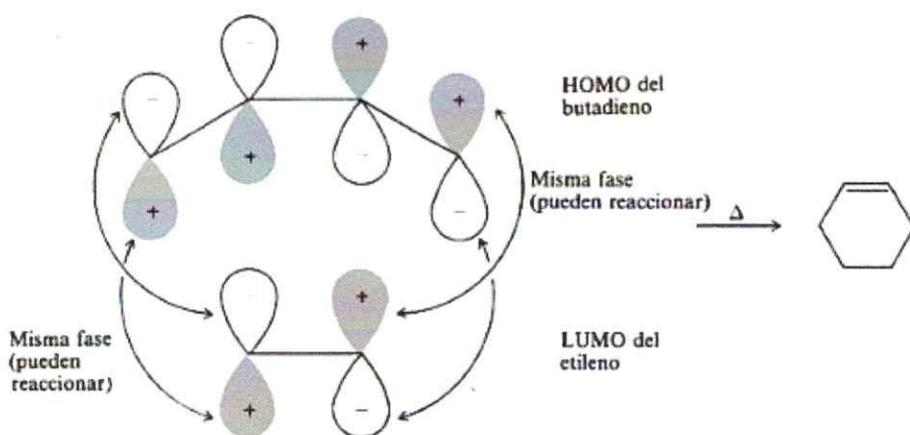
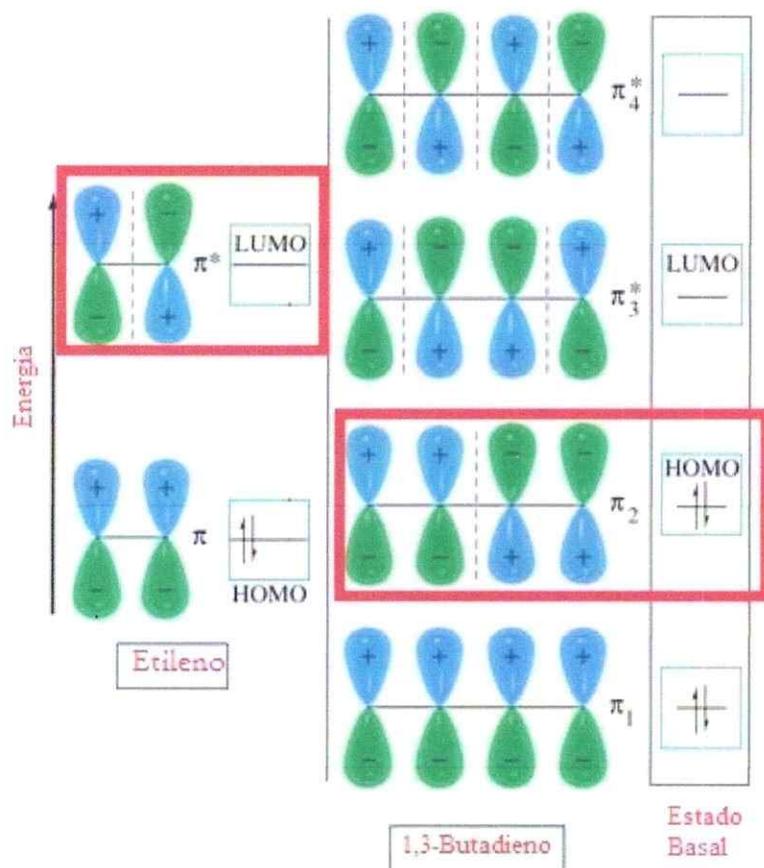


Figura 1: Reacción térmica del butadieno con el etileno permitida por simetría, ya que el HOMO del primero y el LUMO del segundo, sus lóbulos poseen la misma simetría.

1.1.1.2. Mecanismo y estereoselectividad.

Las Diels-Alder son reacciones concertadas, se rompen enlaces al mismo tiempo que se forman otros nuevos y transcurren en una sola etapa, con elevada estereoselectividad, manteniendo la estereoquímica de los sustratos, si es que la hay, y sin formación de intermediarios. En las cicloadiciones, los cuatro electrones π del dieno se combinan con el sistema de dos electrones π del dienofilo dando lugar a un nuevo anillo no saturado.⁸

En termino electrónicos se clasifican como de **demanda electrónica normal**, en la cual el flujo de electrones va de dieno a dienofilo o de **demanda electrónica inversa**, donde el flujo de electrones va de dienofilo a dieno (**Figura 2**).

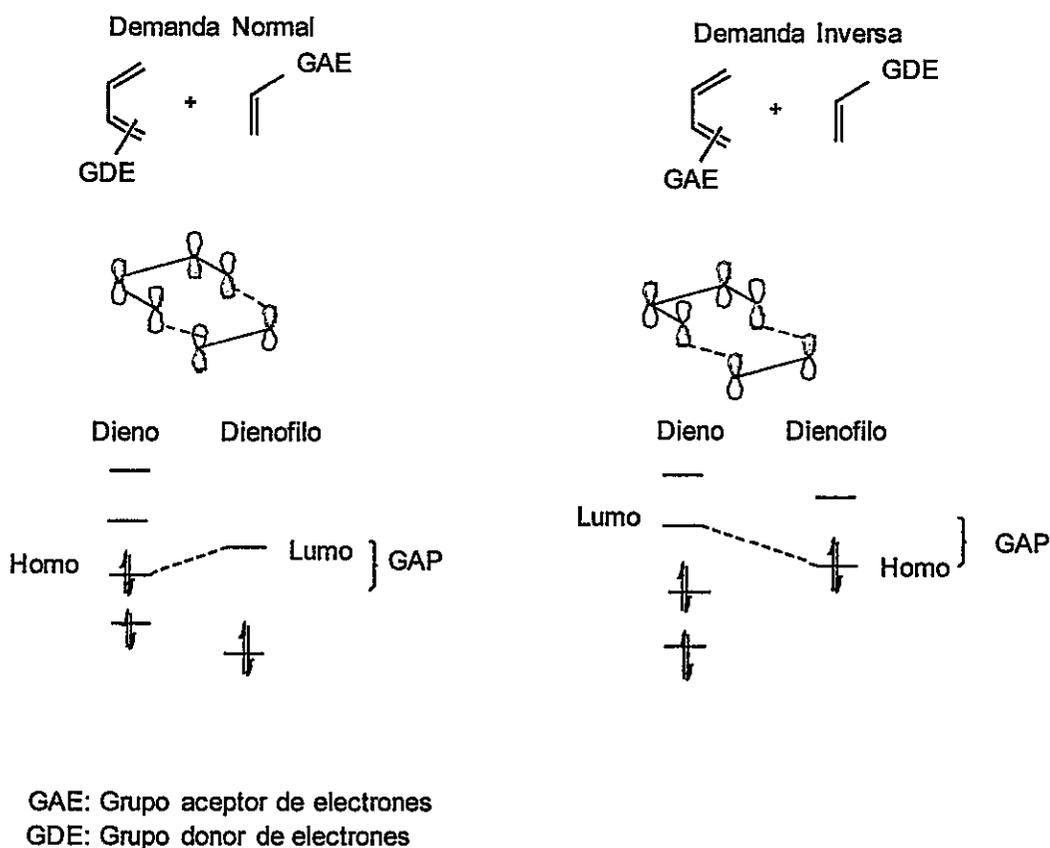


Figura 2: Diagrama de orbitales fronteras HOMO-LUMO para las reacciones de demanda electrónica normal e inversa.

1.1.1.3 Efecto de los sustituyentes.

Dependiendo de los sustituyentes unidos al dieno o dienófilo la energía de los orbitales moleculares se ve modificada. Estos sustituyentes se clasifican en dos tipos;

- **Electrodonor** (-OMe, -NR₂, -OH) Los grupos electrodonor desestabilizan y localizan la densidad electrónica, lo que produce un aumento de la energía del HOMO y LUMO.
- **Electroatractor** (-X, -CHO, -COR, -COOR, -COOH). Los grupos electroatractor, estabilizan y deslocalizán la densidad electrónica, lo que produce una disminución de la energía del HOMO y LUMO de la molécula.⁹

1.1.2. Reacciones Hetero DA

Una importante variante de las reacciones DA, son las hetero DA en las que en el dieno o en el dienófilo está presente un heteroátomo. Los átomos más comunes son nitrógeno u oxígeno.¹⁰

Cuando se utiliza el nitrógeno como heteroátomo, este se puede encontrar formando parte de una imina y puede estar presente tanto en el dienófilo como en el dieno, como por ejemplo en las estructura del tipo 1-aza dieno o 2-azadieno,¹¹ **Figura 3**.

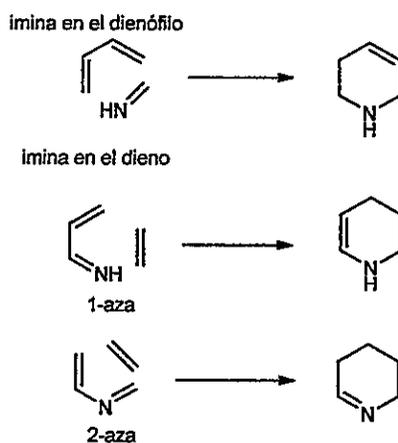


Figura 3: Imina en estructuras 1-aza- y 2-aza-dieno.

En general, la reactividad de sistemas insaturados no activados (dobles y triples enlaces sin grupos electrón-dador o -atractor) es mucho menor en comparación a los sistemas que si los poseen y por ello normalmente se necesita condiciones extremas o métodos especiales para obtener buenos rendimientos de los cicloadductos (el dienofilo y dieno requieren de algún tipo de activación).¹²

- **Catálisis con metales de transición:** El metal polariza temporalmente el enlace insaturado no activado al que se coordina, modificando significativamente su reactividad.¹³

Esta activación metálica permite, por ejemplo, realizar a temperatura ambiente cicloadiciones de sustrato no activados, procesos que de otro modo requerirían temperaturas extremas.¹⁴ Pero además de poder acelerar las cicloadiciones permitidas por las reglas de simetría, el uso de complejos de metales de transición también ha abierto nuevas oportunidades metodológicas y ha llevado al descubrimiento de cicloadiciones viables en condiciones clásicas; es decir a temperatura ambiente y tiempos de reacción de 10 horas.¹⁵

- **Uso de ácidos de Lewis.** Tales como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 ,¹⁶⁻¹⁸ cloruros metálicos de tierras raras, lantánidos o triflatos como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, InCl_3 , LnCl_3 .

Ejemplos de este tipo se pueden encontrar utilizados en la construcción de tetraquinolinas, tetrahidroquinolinas y en la síntesis de alcaloides como la anabasina y cicutina de piridina.¹⁹⁻²³

1.2 Antecedentes Específicos

1.2.1 Reacciones DA intra e inter-moleculares

Las reacciones DA de tipo intramolecular son menos comunes que la versión intermolecular y su uso se ha remitido a la utilización de iminas de tipo N-arilo.²⁴⁻²⁶ En este sentido, los amino-heterociclos son capaces de condensarse con aldehídos para formar derivados de iminas. Sin embargo, han sido escasamente utilizados o explotados como bloques de construcción para ambas reacciones, imino DA inter e intra moleculares. Su uso ha estado delimitado al 2- o 5-aminotiadiazol y al 2- o 5-aminoisoxazol con salicilaldehídos

sustituidos y recientemente a aminopirroles y aminopirazoles en reacciones de tres componentes.²⁷

Recientemente nuestro grupo de trabajo desarrolló una nueva metodología en reacciones imino Diels-Alder intramoleculares **1a**(Figura 4), utilizando amino-heterociclos aromáticos para la formación de tetrahidropiridinas tetracíclicas anuladas por pirrol. Esta metodología emplea el uso exclusivo de salicilaldehídos sustituidos, sustrato que limita la reacción, ya que el grupo hidroxilo(OH), tras alquilación, solo permite la cicloadición de manera intramolecular. En este tipo de reacción el dienofilo y el dieno están presentes en la misma molécula por lo que impide realizar cálculos teóricos respecto a sus orbitales frontera, mecanismo, estado de transición y estimación de productos, restringiendo la información para el estudio y comprensión en términos electrónicos, una de las características más importantes de reacciones Diels-Alder.²⁸

Considerando lo anteriormente descrito y basándonos en los estudios realizados recientemente por nuestro grupo de trabajo, se propuso expandir la metodología sintética a su forma intermolecular **1b**, utilizando amino-heterociclos aromáticos como el 2-amino-1(terbutil)-1H pirrol-4-carbonitrilo, que ha sido ampliamente estudiado como bloque de construcción en conjunto a cumarinas, cromonas, 1,3 dicarbonílicos e índoles. El 2-amino-pirrol es capaz de condensarse con benzaldehídos, para la formación de iminas y en conjunto con alquenos sustituidos forman tetrahidropiridinas, mediante reacciones Imino Diels-Alder intermolecular.

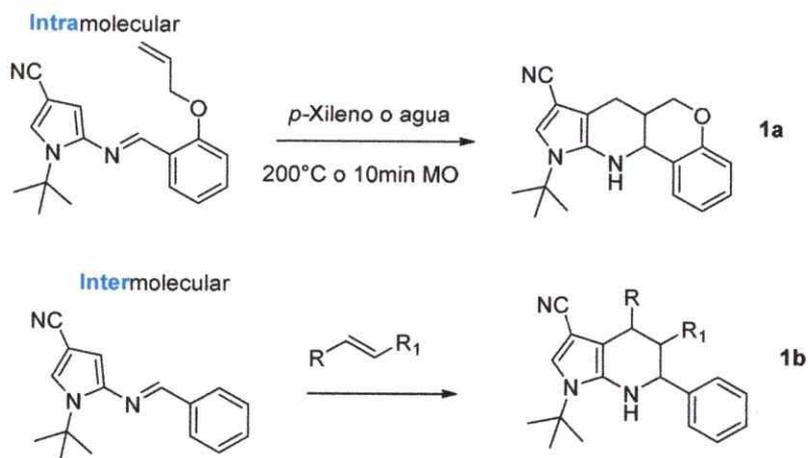


Figura 4: Formación de tetrahidropiridinas via Imino Diels-Alder intra e intermolecular

Una de las ventajas de la ciclación intermolecular, es que permite conocer de manera teórica las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO, estimando el estado de transición, su mecanismo y los productos que se obtendrán, respaldados por los resultados experimentales.

Además se propuso diseñar una síntesis regio-diastereo-selectiva mediante el uso de de sustratos(específicamente dienofilos) sustituidos con grupos electro atractor (que permiten disminuir las energías de interacciones de los orbitales frontera), con estereoisomeria conocida y interacciones atractivas no covalentes, que contribuyen a la distribución espacial de los diferentes grupos, empleado en métodos de síntesis clásicas (síntesis en 2 pasos). A continuación se mostrarán y discutirán los resultados obtenidos en este trabajo.

II. Hipótesis

El empleo de diversos amino-heterociclos conducirán a la obtención de derivados de tetrahidropiridinas altamente sustituidos mediante reacciones imino-Diels-Alder intermoleculares.

III. Objetivos

3.1 Objetivos generales

- Síntesis de tetrahidropiridinas anuladas por pirrol altamente sustituidas, mediante reacciones imino-Diels-Alder intermoleculares.

3.2 Objetivos Específicos.

1. Estudiar la reactividad de diversos alquenos sustituidos en conjunto a iminas sintetizadas, utilizando el 2-aminopirrol en reacciones del tipo imino-Diels-Alder intermoleculares.
2. Una vez encontradas las óptimas condiciones de reacción, sintetizar una serie de derivados de tetrahidropiridinas anuladas por pirrol, utilizando diversos derivados de etenos sustituidos en posición 1 y 2.
3. Estudiar la estereo isomería estructural de los compuestos obtenidos en el punto 2
4. Caracterizar los compuestos sintetizados en el punto 2, mediante análisis de resonancia magnética nuclear de protones(^1H), carbono 13(^{13}C) y bidimensionales.
5. Clasificar la reacción estudiada en términos electrónicos como demanda normal o inversa, basados en datos experimentales y cálculos computacionales(colaboración) respecto a las energías HOMO-LUMO del dieno y dienófilo.
6. Estudiar la selectividad de los compuestos obtenidos en el punto 2

III -Materiales y métodos.

1.Reactivos de síntesis

- Cinamaldehído
- Etanol
- *p*-xileno
- hidróxido de sodio
- Succinonitrilo
- Formiato de etilo
- Tolueno
- Tert-butoxido de potasio
- Tert-butil amina
- Hexano
- Acetato de etilo
- Sulfato de sodio
- Hidróxido de sodio
- Silica gel
- Ácido hidroxilamina-*o*-sulfónico
- Cloruro de Indio
- Cloridrato de Lantano
- Benzaldehído
- Dimetil acetilencarboxilato
- Ácido fumarico
- Etil acrilato
- Acrilonitrilo
- Acrilamida
- Etilendioxo-nitroestireno
- Ácido malónico
- Piridina
- Ciclohexamina
- Hidroquinona
- 4-nitro-Benzaldehído
- 3-nitro-benzaldehído
- Ácido acético
- 4-ciano-benzaldehído
- Nitrometano

- Acetato de amonio
- 3-metiltrifluoro-benzaldehído
- Ácido sulfurico (98%)
- Metanol
- DBU

1.2 Instrumentos

- Placas calefactoras (Equilab)
- Rotavapor (CIENTEC, instrumentos científicos S.A)
- Sonicador 2510 BRANSON
- Estufa memmert (CIENTEC)
- Resonancia magnética nuclear BRUKER AVANCE III HD-400
- Difractómetro de monocristal con detector de área y criostato.

1.3 Metodología

1.3.1 Síntesis de precursores

El heterociclo propuesto para esta síntesis como precursor de reacción es el 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo(Figura 5).

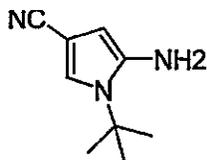


Figura 5: amino-heterociclo propuesto para la formación de tetrahidropiridinas, como el 2-amino-pirrol.

Otros precursores que se han empleado en esta síntesis y que han sido adquirido de manera comercial son: *m*-nitro benzaldehído(3), *p*-nitro benzaldehído(1), acrilonitrilo(6), acrilato de etilo(5), cinamaldehído(8), dimetil-dicarboxilato(4), ácido malónico(2), ácido

cinámico(7). Compuestos que se utilizaron como sustratos para la formación de dienofilos y dienofilos para la síntesis de tetrahidropiridinas mediante reacciones aza-Diels-Alder.

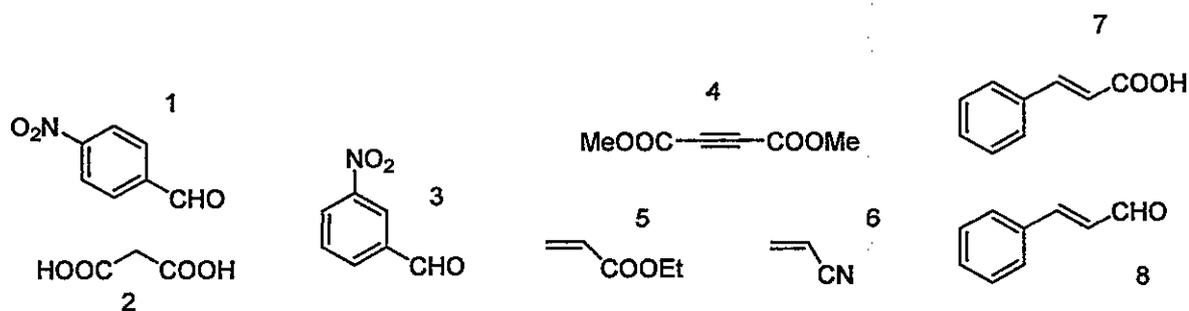
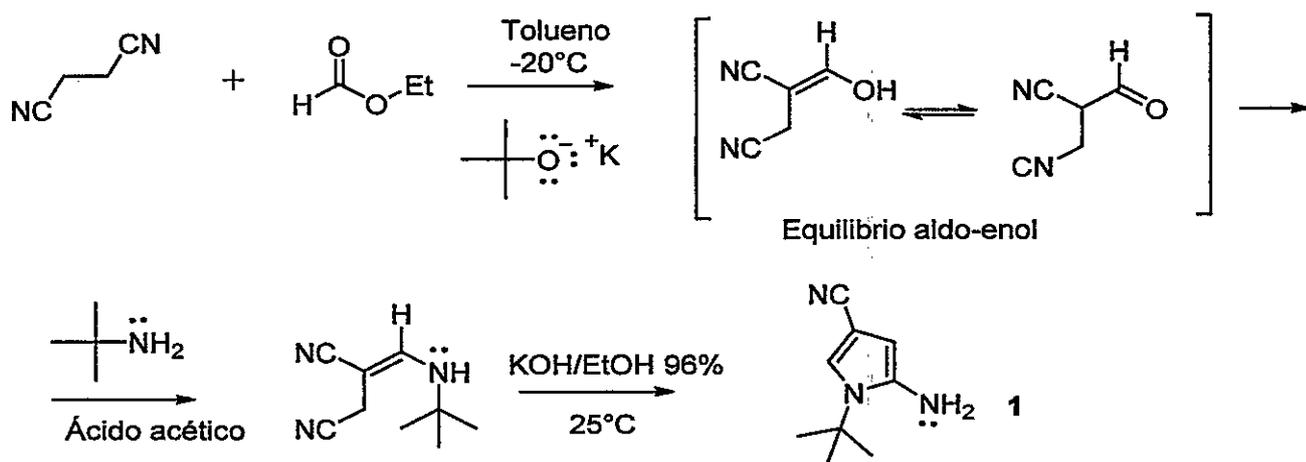


Figura 6 : Dienofilos y sustratos utilizados para la formación de dienofilos

VI. SÍNTESIS

a) Síntesis del precursor 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo (1)



Esquema 1: Síntesis del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.

La síntesis del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo se realizó como lo establece la literatura²⁸, pero con modificaciones en algunos pasos sintéticos reportados para

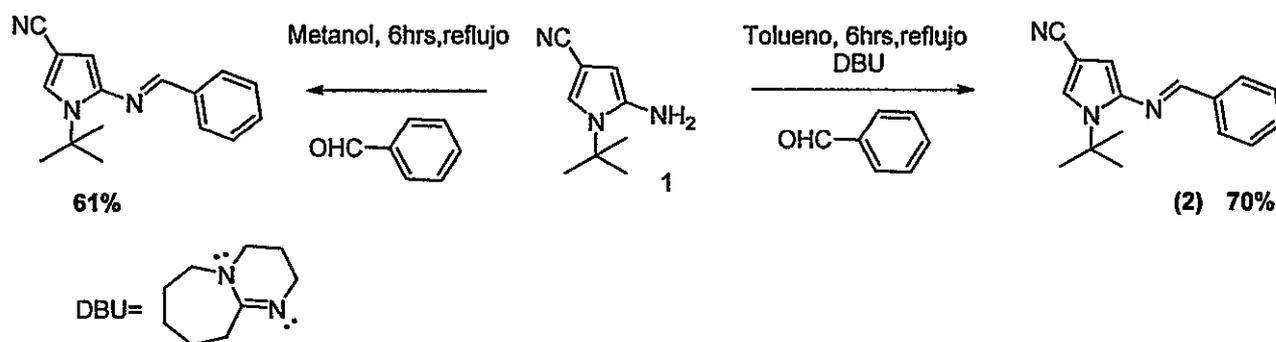
disminuir costos y a la vez no son determinantes en el rendimiento global de la síntesis, las modificaciones fueron las siguientes:

- ✓ No se utilizó atmósfera de nitrógeno.
- ✓ Se realizó un baño refrigerante utilizando hielo/agua/NaCl alcanzando una temperatura de -20°C para evitar la descomposición del intermediario aldo-enol.
- ✓ Se modificaron las cantidades estequiométricas en moles y equivalentes a reaccionar.
- ✓ Del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo se obtuvo un rendimiento global del 80%.

Procedimientos: Se prepararon dos soluciones, la primera (1), en un balón de 500 mL se adicionó 10.0g de succinonitrilo (1.00 mmol, 1eq), 16mL de formiato de etilo(1.00 mmol, 1.0eq) y se disolvió en 20mL de tolueno. La segunda solución se realizó en un matraz 250mL, en el cual se adicionaron 20.0g de t-BuOK (2.0mmol, 1.0eq), los cuales fueron disueltos en 200mL de tolueno frío. La solución(1) se agregó mediante un embudo de adición gota a gota controlando la temperatura(manteniendo la temperatura entre -10°C y -15°C) sobre la solución (2), luego de la adición la mezcla se agitó durante 2hrs a temperatura ambiente. Después, se adicionó 15mL de tert-butilamina(1.0 mmol, 1.0eq) disuelta en 5mL de tolueno mediante un embudo de adición gota a gota, luego de la misma manera, se agregó 10mL de ácido acético glacial(1.0mmol, 1.0eq) disuelto en 5mL de tolueno. posteriormente a la adición, la solución se puso a reflujo durante 2:30 hrs. Se evaporó el tolueno y se agregó 200mL de una solución de EtOH/KOH al 96%, se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente durante 4hrs. Para finalizar, se concentró 3/4 del volumen de la solución y se agregó agua hasta ocupar todo el volumen del balón, se observó la formación de un precipitado café oscuro(2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo) y se filtró a presión reducida.

b) Síntesis de iminas (bases de Schiff)

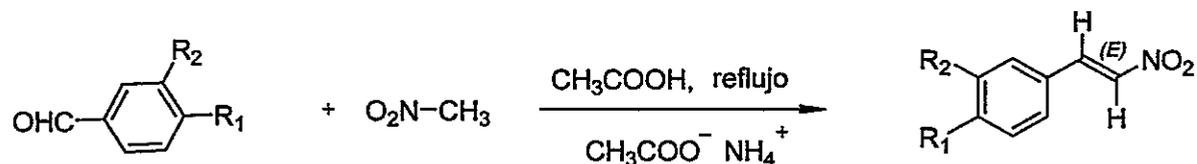
La formación de iminas (bases de Schiff) ha sido estudiada durante muchos años con diversas condiciones de reacción. Nuestro grupo de trabajo se ha dedicado específicamente a la optimización de obtención de iminas entre aminas-hetero-aromáticas y benzaldehídos-aromáticos, se han probado diversas metodologías y entre ellas se ha encontrado el procedimiento que presentaremos a continuación con rendimientos moderados.



Esquema 2: Síntesis de la base de Schiff utilizando dos metodologías diferentes.

Procedimiento de la síntesis del compuesto (2): Se agregó 1.0g de 5-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (1.0eq), 0.65g del benzaldehído(1.0eq) y 2.5mL de DBU(3.0eq) a un balón de 100mL, fueron disueltos en 20mL de tolueno. La mezcla fue puesta a refluxo durante 6hrs con agitación magnética, luego se evaporó el solvente y se realizó tres extracciones sucesivas con acetato de etilo/agua, recolectando las fases orgánicas en cada extracción en un matraz Erlenmeyer de 125mL, posteriormente se evaporó el acetato de etilo y a la mezcla se le realizó una purificación mediante columna cromatográfica, utilizando como fase estacionaria sílica y como fase móvil hexano/acetato con una proporción inicial de 10:1 respectivamente(aumentando la polaridad gradualmente). Las fracciones del compuesto de interés fueron recolectadas en matraces de 50mL, se evaporó el solvente, obteniendo cristales de color amarillo.

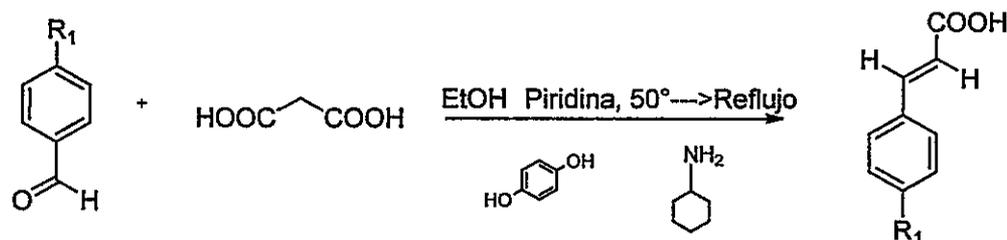
c) Síntesis general de derivados del (E)-(2-nitrovinil)benceno en posiciones *meta* y *para*.(Reacción de Henry)



Esquema 3: Síntesis de Henry, para la formación de derivados del (E)-(2-nitrovinil) benceno.

Procedimiento general ejemplificado con el (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil) benceno: 1.0g de *p*-nitro-benzaldehído(1.0eq), 1.61g de nitro metano(4.0eq) y 1.02g de acetato de amonio(2.0eq) se disolvieron en 6mL de ácido acético glacial. La mezcla fue puesta a reflujo(100°C aproximadamente) con agitación magnética durante 6 hrs, luego se realizó dos extracciones (2x10ml) con acetato de etilo, recolectando la fase orgánica y desechando la fase acuosa(eliminando trazas de acetato de amonio y ácido acético en la mezcla), posteriormente se agregó sulfato de sodio anhidro(Na_2SO_4). Se filtro la solución con algodón mediante un embudo analítico, se evaporó el solvente y a la mezcla se le agregó metanol, la solución fue puesta en el refrigerador a 0°C hasta la aparición de un precipitado. Finalmente se filtro a presión reducida y se obtuvo un sólido anaranjado.

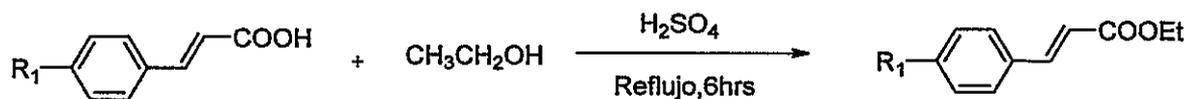
d) Síntesis general de derivados del ácido cinámico. (Condensación de Knoevenagel y descarboxilación)



Esquema 4 Síntesis de Knoevenagel y carboxilación, para la formación de derivados del ácido cinámico.

Procedimiento general para la formación del *p*-nitro ácido cinámico: Se agregó 1.0g de *p*-nitro-benzaldehído(1.0eq), 1.4g de ácido malónico(2.0eq), 2.1mL de piridina(4.0eq), gotas de ciclohexilamina y trazas de cristales de hidroquinona a un balón de 100mL y fueron disueltos en 20mL de etanol. La mezcla se puso a una temperatura de 50°C con agitación magnética durante una hora, luego se aumento la temperatura a 80°C durante 5hrs. Finalizada la reacción se enfrió a temperatura ambiente, para posteriormente llevar a un baño de agua-hielo para la total precipitación del compuesto de interés. Se filtro a presión reducida, obteniendo un sólido blanco.

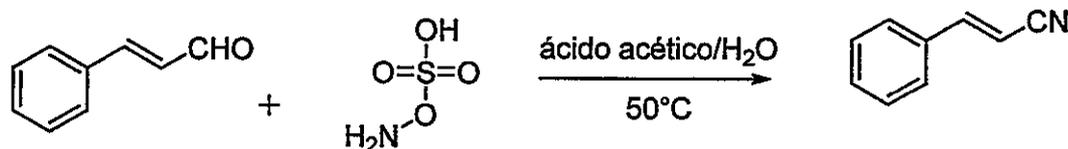
e) Síntesis general de derivados de cinamato de etilo (Esterificación de Fischer).



Esquema 5: Esterificación de Fischer, para la formación de derivados de cinamato de etilo.

Procedimiento general en la formación del ácido 3-(4-nitrofenil) acrílico: Se agregó 1.0g de ácido 3-(4-nitrofenil) acrílico(1.0eq) en un balón de 100mL, se disolvió en 20mL de etanol y se agregó 1.5mL de ácido sulfúrico concentrado a la disolución, la cual fue llevada a reflujo(aproximadamente 80°C) con agitación magnética durante 6hrs. Luego se evaporó el solvente, se agregó 20mL de acetato de etilo y realizó dos lavados de 20mL de bicarbonato de sodio al 5% y un lavado de 20mL con agua destilada, se recolecto la fase orgánica en cada lavado. A la disolución se agregó una punta de espátula de sulfato de sodio anhidro(Na_2SO_4) y posteriormente se filtro con algodón en un embudo analítico, para finalmente evaporar el solvente y obtener cristales de color crema.

f) Síntesis del cinamonitrilo.

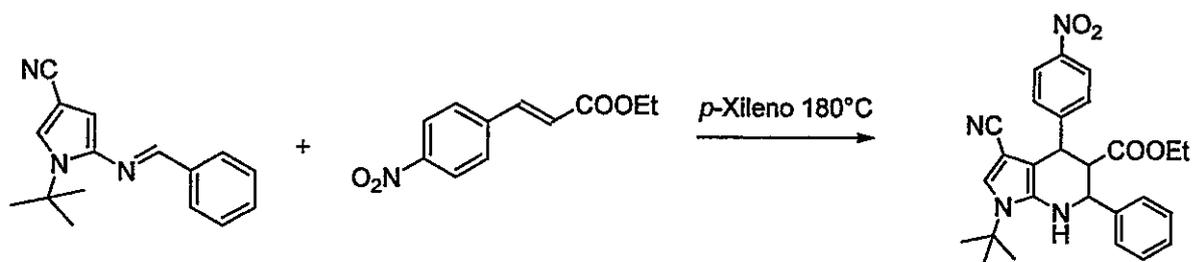


Esquema 6 : Síntesis del cinamonitrilo, a partir del cinamaldehído.

Procedimiento: Se agregó 1.0g de cinamaldehído(1.0eq) y 0.86g de ácido hidroxilamina-o-sulfónico(1.0eq) a un balón de 100mL, disueltos en 10mL de una disolución de ácido acético/agua(1:1). La mezcla fue puesta a una temperatura de 50°C con agitación magnética durante 7hrs, posteriormente se realizó tres extracciones con acetato de etilo(10x3mL) desechando la fase acuosa en cada lavado. Luego, a la fase orgánica se le realizó dos lavados de 10mL con bicarbonato de sodio al 1% y uno con agua destilada, después se agregó sulfato de sodio anhidro, finalmente, se evaporó el solvente. Debido a impurezas observadas en placa cromatográfica, se realizó una purificación al compuesto, mediante columna cromatográfica, utilizando como fase estacionaria silica gel y como fase móvil hexano/acetato de etilo con una polaridad inicial de 15:1 respectivamente. Se recolectó las

alícuotas del compuesto de interés en matraces de 50mL, se evaporó el solvente y finalmente se obtuvo un líquido amarillo pálido.

g) Síntesis de tetrahidropiridinas anulas por heterociclo de pirrol(Aza-Diels-Alder intermolecular).



Esquema 7: Síntesis aza-Diels-Alder intermolecular, para la formación de tetrahidropiridinas altamente sustituidas.

Procedimiento: Se agregó 0.2g de la base de Schiff(1.0eq) y 0.14g del ácido 3-(4-nitrofenil) acrílico(1.0eq) a un tubo de presión de 50mL, se adicionó 10mL de *p*-xileno y la reacción se puso a 180°C con agitación magnética durante 24hrs. Luego se evaporó el solvente y se agregó metanol frío, obteniendo un precipitado, el cual fue filtrado a presión reducida.

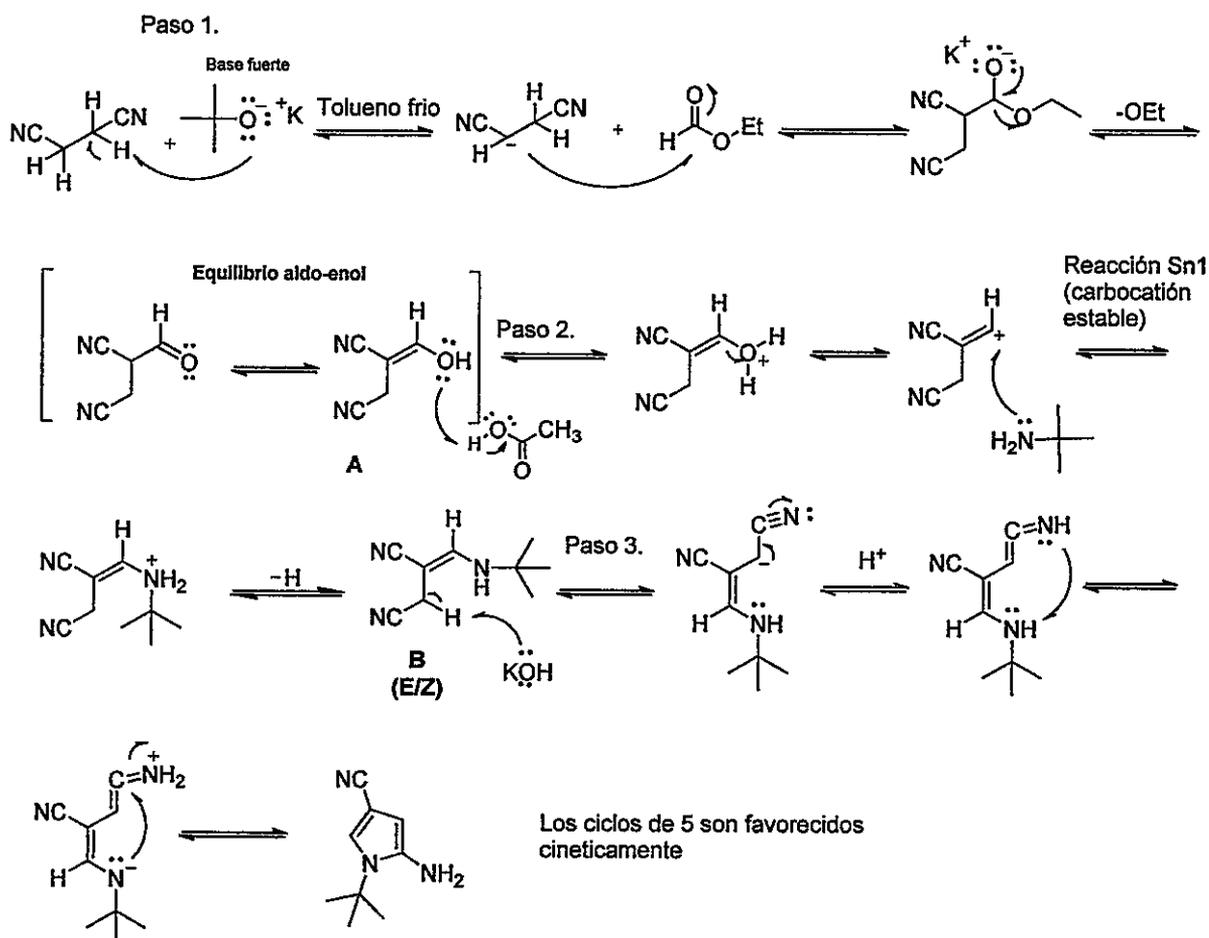
En algunos casos se realizó columna cromatografica para quitar impurezas y obtener espectros de RMN ¹H con una mejor resolución, se utilizó silica gel como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo como fase móvil. Se eluyo inicialmente con una proporción 9:1 respectivamente, modificando la polaridad hasta 1:1. Se obtuvieron alícuotas de 2mL en tubos de ensayo(monitoreando la separación mediante placas cromatograficas), al identificar el compuesto de interés, se evaporó el solvente, obteniendo así un compuesto cristalino de diversos colores dependiendo de sus sustituyentes.

V. Resultados y Discusión.

1.0 Mecanismo de reacción

a) Síntesis del 2-amino-1-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.

La formación del 2-amino-1-(tert-butil)1H-pirrol-4-carbonitrilo se obtuvo mediante metodologías reportadas en literatura, pero con diversas modificaciones, ya mencionadas en la metodología experimental, obteniendo un aumento en el **rendimiento global de un 80.0%**. Considerando lo reportado en literatura en investigaciones pasadas, se obtuvo un aumento en el rendimiento global de un 13%. El compuesto obtenido es de color café claro y posee un punto de fusión de 112-113 °C.



Esquema 8: Mecanismo propuesto para la formación del 2-amino-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo.

Paso 1 : El t-BuOK actúa como base fuerte extrayendo el protón ácido del carbono alfa del succinonitrilo, generando un carbanión(estable por resonancia). El carbanión formado ataca nucleófilicamente al carbono carbonílico del formiato de etilo, generando la apertura de los electrones del doble enlace del carbonilo hacia el oxígeno, originando una carga parcial negativa estabilizada por el catión potasio en solución. Se restablece el doble enlace del carbonilo liberando un grupo etoxi al medio(buen grupo saliente), estabilizando la molécula y generando el producto A(equilibrio aldo-enol).

Paso 2: El oxígeno de la estructura enólica del compuesto A, en medio ácido, se protona generando una carga parcial positiva, se deshidrata la molécula, generando un carbocatión primario(estable por el doble enlace en común con el carbono adyacente), quedando susceptible a un ataque nucleofílico del par electrónico del átomo de nitrógeno de la tert-butil amina, originando una carga parcial positiva en el átomo de nitrógeno. El ion carboxilato extrae un protón de la amina, estabilizando la carga positiva, originando el compuesto B en sus dos formas isoméricas(E/Z).

Paso 3: El ion hidroxilo de la base hidróxido de sodio extrae un protón del carbono alfa junto al nitrilo libre, formando un carbanión, este ion genera un movimiento electrónico resonante hacia el átomo de nitrógeno del nitrilo vecino, generando un carga negativa (C=N)en el nitrógeno de la imina generada, base conjugada que capta protones del medio estabilizando la carga parcial negativa de la molécula. La imina al poseer mayor densidad electrónica extrae un protón de la amina, generando una carga parcial positiva, por ende para estabilizar la molécula, los electrones se mueven hacia el átomo de nitrógeno para originando un carbono susceptible a un ataque nucleofílico del nitrógeno unido al tert-butil generando la ciclación de la molécula y su estabilidad energética(los ciclos de cinco miembros son favorables cinéticamente).

b) Síntesis de Iminas

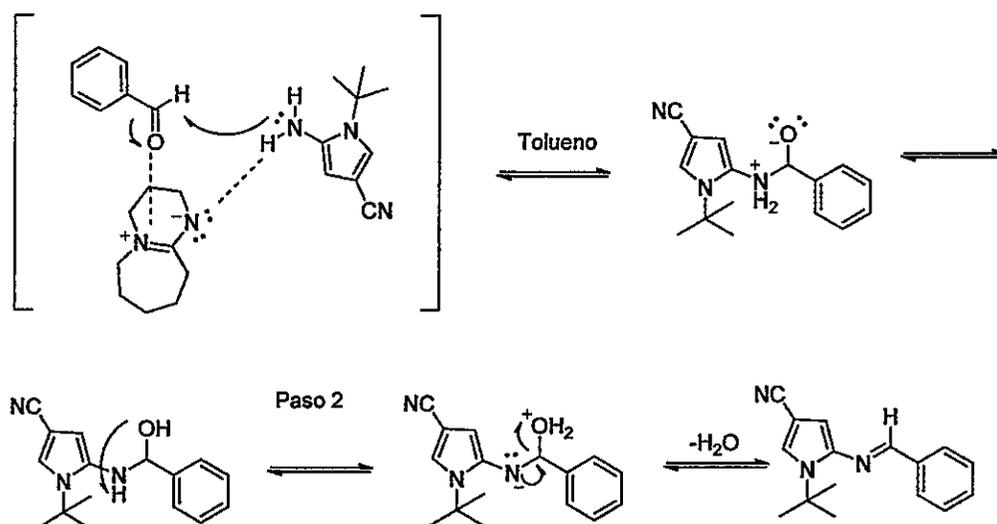
Dado a estudios de optimización en la formación de bases de Schiff realizados en el laboratorio de Biodinámica, libres de catalizadores (ácidos de Lewis), desecantes higroscópicos y a temperaturas moderadas, se propuso el siguiente mecanismo de reacción, para aldehídos aromáticos no activados.

b) Mecanismo propuesto para la formación de base de Schiff utilizando benzaldehído.

El mecanismo de la formación de iminas, es un proceso que posee dos etapas:

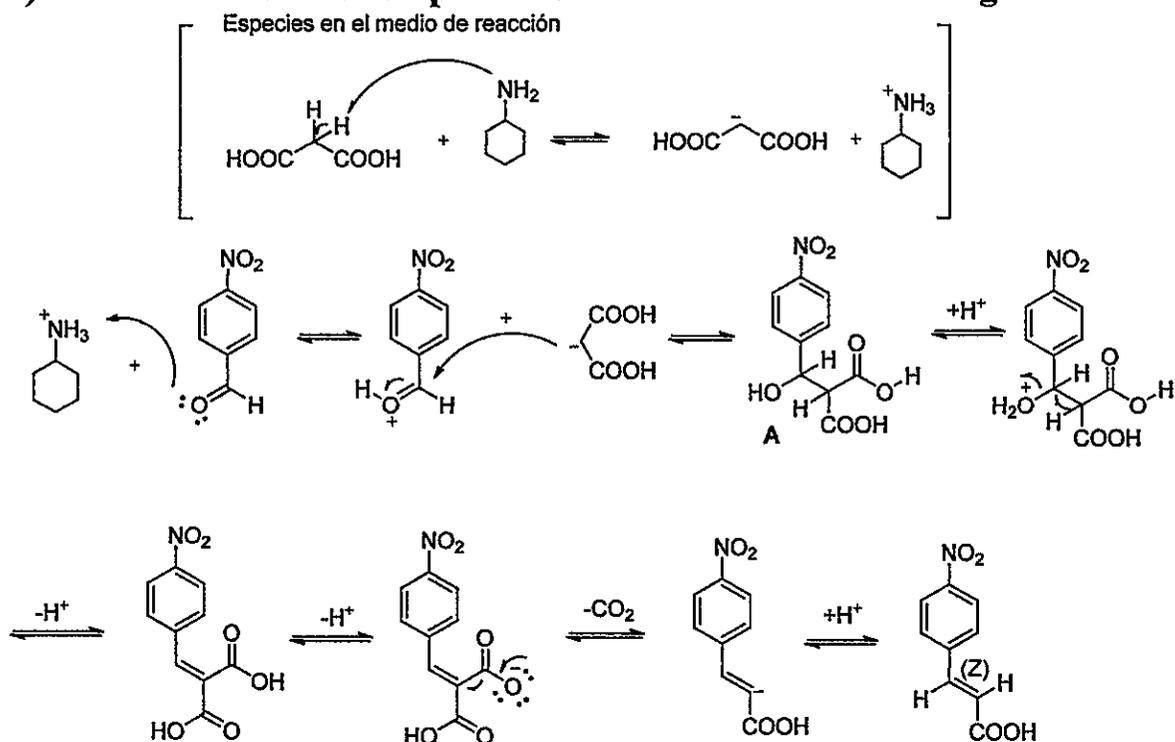
paso 1: Ataque nucleofílico de la amina del 2-amino-(tert-butil)-1H-pirrol-4-carbonitrilo, al carbono carbonílico activado por coordinación de la imina del 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) con el oxígeno del carbonilo, formando un enlace C-N, la molécula formada se protona y desprotona generando la carbinolamina.

Paso 2 : Deshidratación de la carbinolamina para obtener finalmente la imina $-N=CH-$.



Esquema 9: Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff, utilizando DBU.

c) Mecanismo de reacción para la condensación de Knoevenagel.



Esquema 10: Mecanismo propuesto para la formación de ácidos carboxílicos, mediante condensación de Knoevenagel y posterior descarboxilación.

Formación de especies de reacción: La ciclohexilamina extrae un protón ácido del carbono alfa del ácido malónico generando un carbanión estable por resonancia. El oxígeno del carbonilo del 4-nitro-benzaldehído extrae un protón de la ciclohexilamina protonada aumentando el carácter electrófilo del carbono carbonílico.

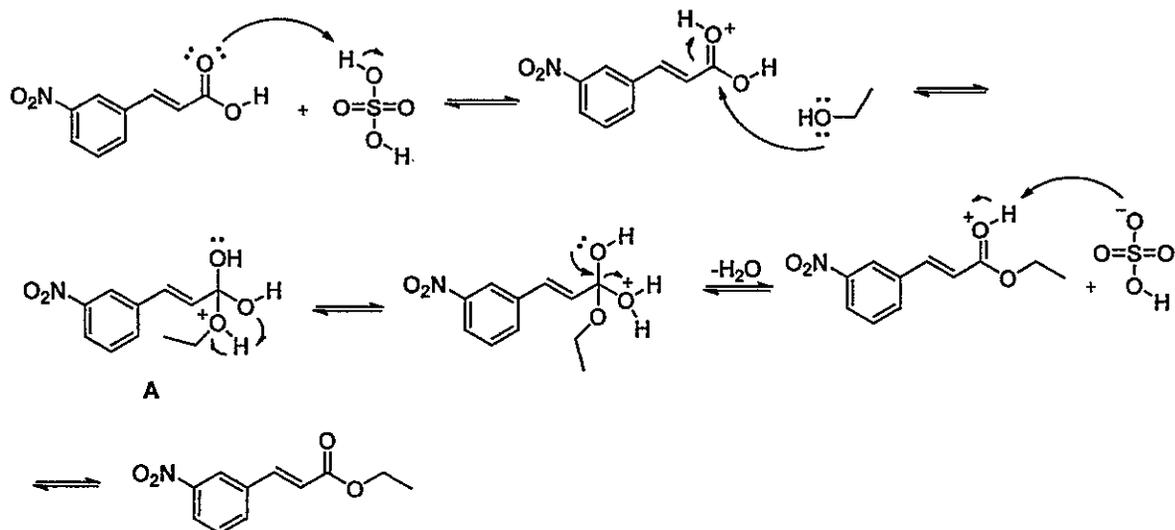
Paso 1: El carbanión generado a partir del ácido malónico ataca nucleófilicamente al carbono carbonílico del 4-nitro-benzaldehído originando la apertura del doble enlace formando un carbono tetraédrico.

Paso 2: El oxígeno del grupo hidroxilo del compuesto A captura un protón del medio generando la formación del ion oxonio, la molécula se deshidrata y se desprende un protón

ácido al medio para estabilizar la carga parcial positiva formando un doble enlace carbono-carbono.

Paso 3: El aumento de la temperatura en la reacción generó la liberación de $\text{CO}_2(\text{gas})$ generando un carbanión, el cual capta un protón del medio para estabilizar la molécula.

d) Mecanismo de reacción para la síntesis de esterificación de Fischer.



Esquema 11: Mecanismo propuesto para la formación de ésteres, a partir de ácidos carboxílicos.

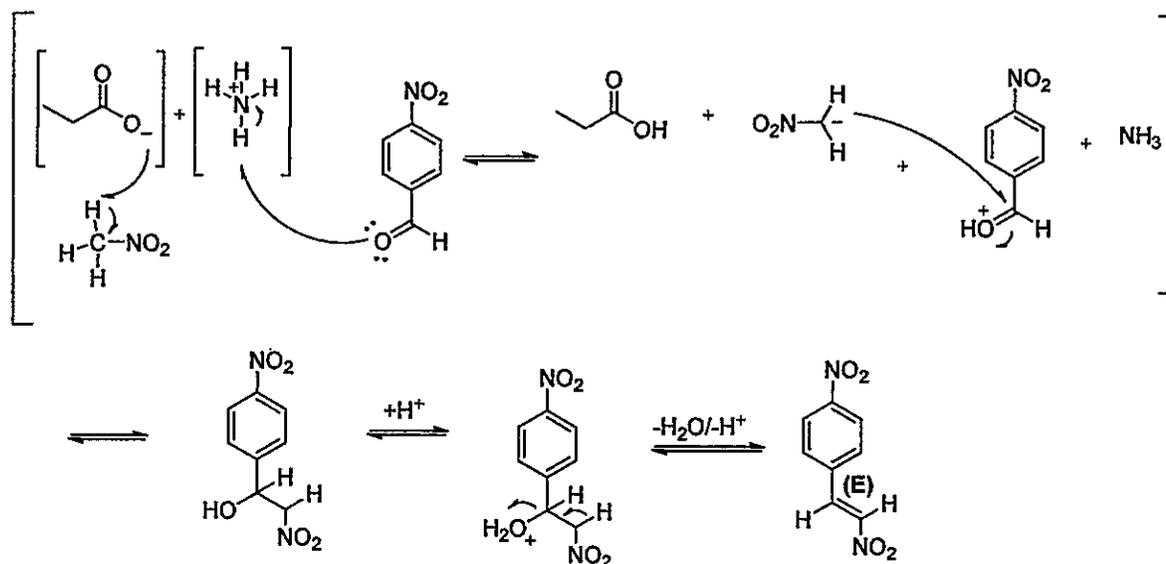
Paso 1: Se transfiere un protón del ácido sulfúrico (utilizado como catalizador) al oxígeno del grupo carbonilo carboxílico, incrementando el carácter electrófilo del carbono.

Paso 2: El átomo de oxígeno del solvente (etanol) ataca nucleófilicamente al carbono del grupo carbonilo.

Paso 3: Se transfiere un protón del oxígeno con carga positiva a uno de los grupos hidroxilo del compuesto A que conduce a la formación de ion oxonio.

paso 4: deshidratación de la molécula y posterior generación del doble enlace carbono-oxígeno generando etil éster (3-nitro-cinamato de etilo).

e) Mecanismo de reacción para la síntesis de (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benzeno.



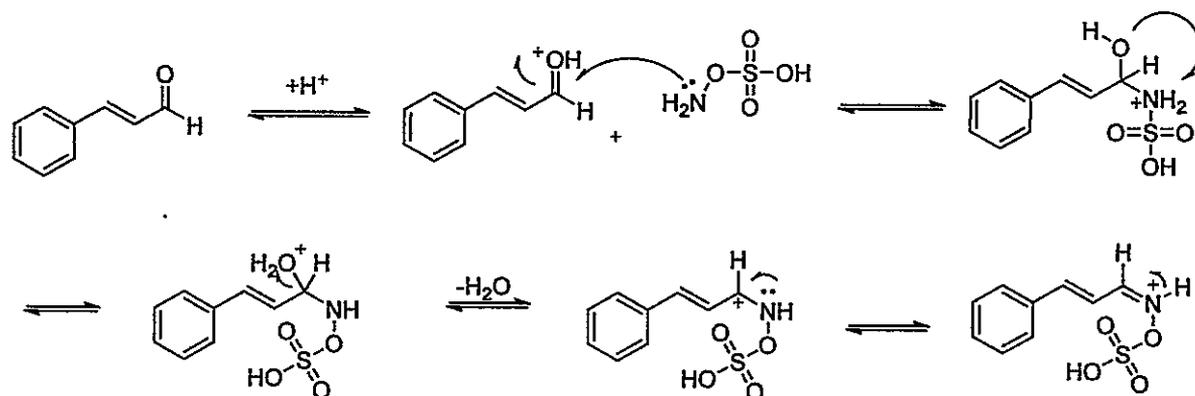
Esquema 12: Mecanismo propuesto para la síntesis de derivados nitro estirenos.

Formación de especies: El acetato de amonio se utiliza como catalizador e inicia la reacción, el ion acetato extrae un protón ácido del carbono alfa del nitro-metano generando un carbanión estable y a su vez el oxígeno del carbonilo del 4-nitro benzaldehído extrae un protón del catión amonio generando una carga parcial positiva en él.

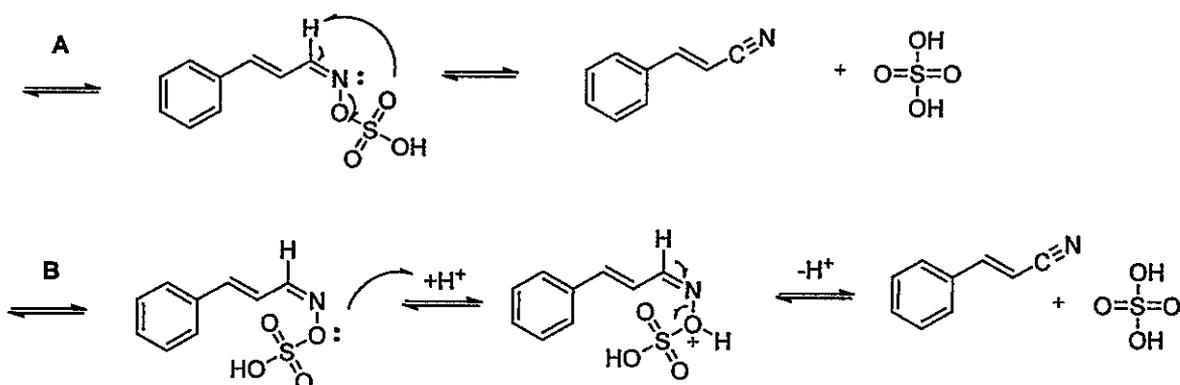
Paso 1: El carbanión generado realiza un ataque nucleofílico al carbonilo del 4-nitro benzaldehído generando la apertura del doble hacia el oxígeno para estabilizar la carga parcial de la molécula.

Paso 2: En medio ácido, el hidroxilo se protona, deshidratando la molécula y generando un carbanión que es estabilizado por los electrones de un segundo protón ácido del carbono alfa adyacente al grupo nitro.

f) Mecanismo propuesto para la síntesis del cinamonitrilo.



Existen dos mecanismos posibles para este paso



Esquema 13: Mecanismo propuesto para la síntesis del cinamonitrilo a partir del cinamaldehído.

Paso 1: En medio ácido, el oxígeno del carbonilo del cinamaldehído se protona, por lo que el carbono carbonílico incrementa su carácter electrofílico, generando un ataque nucleofílico de la amina del ácido hidroxilamina-o-sulfónico.

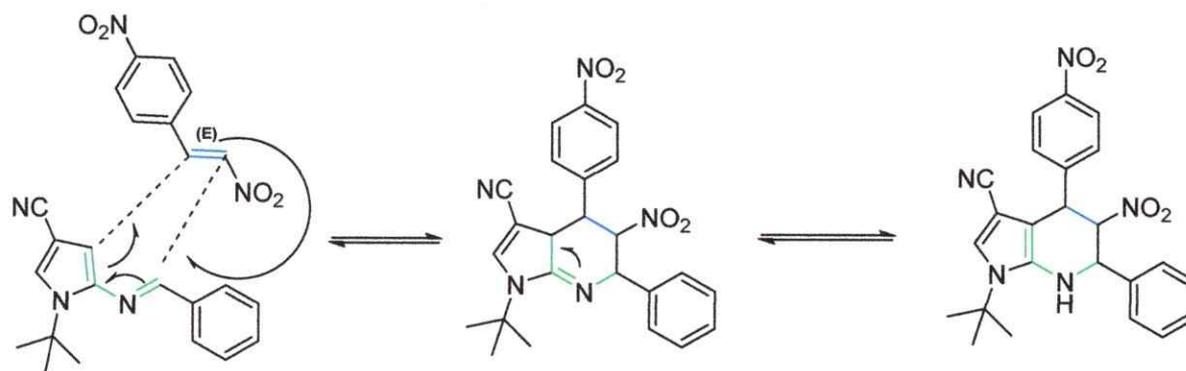
Paso 2: El oxígeno del grupo hidroxilo desprotona a la amina y genera un ion oxonio, la molécula se deshidrata, generando un carbocatión que es estabilizado por los electrones disponibles del nitrógeno y existe el desprendimiento de un protón al medio restableciendo el par electrónico del nitrógeno que estabiliza la carga parcial positiva de la molécula.

El paso 3 posee dos mecanismos posibles:

Paso 3a: Los electrones disponibles del átomo de oxígeno extraen un protón ácido adyacente a la imina, por lo que se genera un triple enlace carbono-nitrógeno y posteriormente la formación del ácido sulfónico.

Paso 3b : En un medio ácido el oxígeno unido a la imina es protonado por lo que para estabilizar la carga del ion oxonio, el átomo de oxígeno se lleva los electrones para generar el ácido sulfónico y el triple enlace carbono-nitrógeno.

g) Mecanismo propuesto para la cicloadición aza Diels-Alder intermolecular.



Esquema 14: Mecanismo propuesto de una cicloadición[4+2] aza Diels-Alder intermolecular.

El mecanismo de una cicloadición [4+2] opera en el movimiento electrónico, en un paso, seis átomos(dieno y dienófilo) experimentan cambios de enlace en el mismo estado de transición por medio de la reorganización cíclica de sus electrones π , mediante la interacción de los orbitales frontera (HOMO y LUMO respectivamente).

1.2 Estudio experimental

a) Dienofilos ricos en electrones:

En términos electrónicos, las reacciones aza Diels Alder se clasifican como demanda normal o demanda inversa, para ellos debemos conocer las energías de los orbitales frontera(HOMO y LUMO) y así deducir si la transferencia electrónica va de dieno a dienofilo o viceversa. Basándonos en un estudio anteriormente realizado respecto a las cicloadiciones aza-Diels-Alder intramolecular utilizando iminas(formadas mediante la condensación entre el heterociclo aromático 2-amino-pirrol y benzaldehídos sustituidos), se propuso que la imina ligada al heterociclo pirrólico en las posiciones C₂,C₁,N₁₁,C₁₂ se comporta como 2-aza-dieno(Figura 7) debido a su alta densidad electrónica, característica que le permite reaccionar con dienófilos carente de electrones de forma intramolecular²⁸.

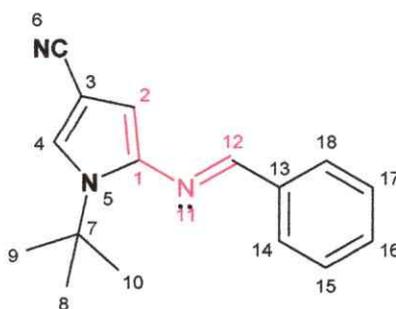


Figura 7: Base de Schiff, condensación entre el 2-amino pirrol junto al benzaldehído.

Tomando en consideración lo mencionado anteriormente, el compuesto (E)-1-(tert-butil)-5-estiril-1H-pirrol-3-carbonitrilo se hizo reaccionar con diversos dienofilos, algunos sustituidos en las posiciones C₁ y C₂ por grupos atractores y fenilos sustituidos por grupos donores, como por ejemplo: los compuestos 1, 5 y 6 (Figura 8), otros solo sustituidos en la posiciones C₁ como son el sustrato 2 y 8, o di sustituido como el compuesto 4 (por ácidos carboxílicos). Otros sustratos utilizados fueron: 3,6-dihidro-2H-pirano(10), 1,4-naftoquinona(9) y el furanacrilonitrilo(7). Estos sistemas carecen de localidad electrofílica necesaria para llevar a cabo la formación de productos o sus interacciones son no atractivas en la formación del intermediario de reacción, ya que luego de 48 hrs de reacción no se observo la formación de un producto (monitoreado por placas cromatográficas),

manteniendo los sustratos de reacción durante todo el transcurso del tiempo mencionado. Podemos deducir que las diferencias de energía entre ambos orbitales frontera tanto para dieno y dienofilo, se encontraban muy distanciados en términos energéticos (GAP), por ende es necesario una activación mediante algún catalizador, ácido de Lewis o grupo electrodonor sustituidos en el fenilo y la posición C₁ del dienofilo que disminuya la barrera de energía entre ambos orbitales.

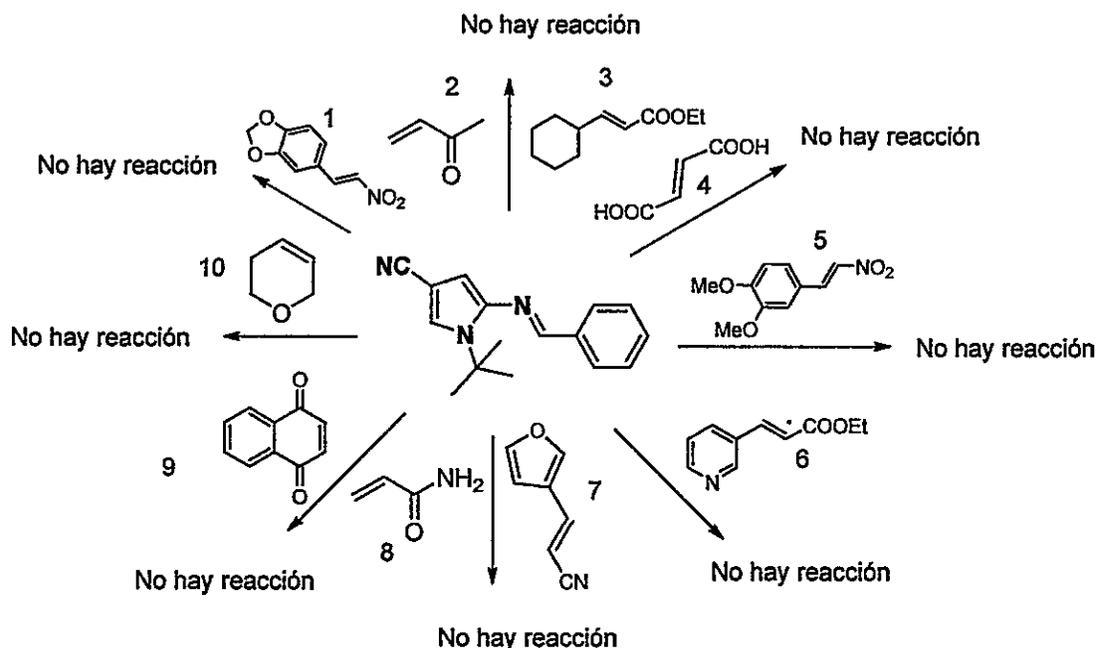


Figura 8: Diversos sustratos utilizados como dienofilos en reacciones imino Diels-Alder intermolecular que no hubo formación de producto.

Teniendo en cuenta que existen diversas formas de activación en sistemas insaturados tales como el uso de catalizadores y ácidos de Lewis, se propone una síntesis libre de estos, en que se busco una modificación de la energía de los orbitales frontera o un aumento en la reactividad de estos sistemas mediante el uso de diversos grupos electroattractor(COOEt, NO₂, CHO, CN) sustituidos en la posición 1 de la estructura del eteno, lo que modifica el potencial electrostático, aumentado la localidad del centro electrofílico del dienofilo en la posición 2(centro de reacción)

b) Dienofilos Carente de electrones:

Algunos sustratos utilizados en la **Figura 8**, fueron derivados de estirenos, tales como el 3,4-Dimetoxi-nitro estireno y 3,4-metilendioxi-nitro estireno y también derivados del etileno, como la acrilamida y metil-vinil-cetona, en estricto rigor, los sustituyentes enlazados a las posiciones 3-4 del estireno y en la posición 2 del etileno son grupos electrodonor(-OMe, -CONH₂), generando una conjugación hacia el carbono C₂(como se observa en el **Figura 9**), modificando el potencial electrostático y aumentando la energía HOMO Y LUMO, explicación por la cual no hubo formación de productos en la serie de compuestos mencionados anteriormente.

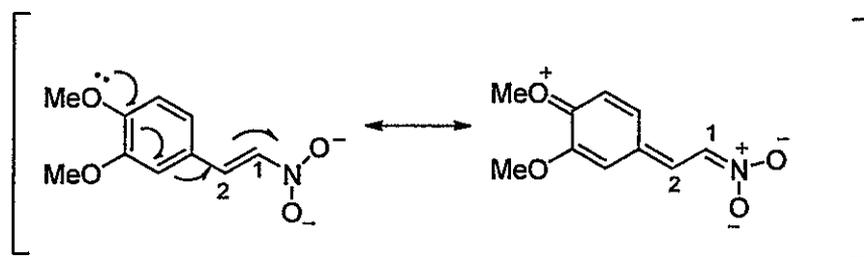


Figura 9 :Conjugación del 3,4-dimetilendioxi-nitro estireno.

Dado esto, se propuso sustratos sustituidos en la posición 1- al vinil, tal como el acrilonitrilo y acrilato de etilo, también en posición 2, utilizando fenilos sustituidos en posiciones *meta* y *para* tales como el Etil-(E)-3-(*p*-nitro-fenil) acrilato y Etil-(E)-3-(*m*-nitro-fenil) acrilato(ver **Figura 10**)

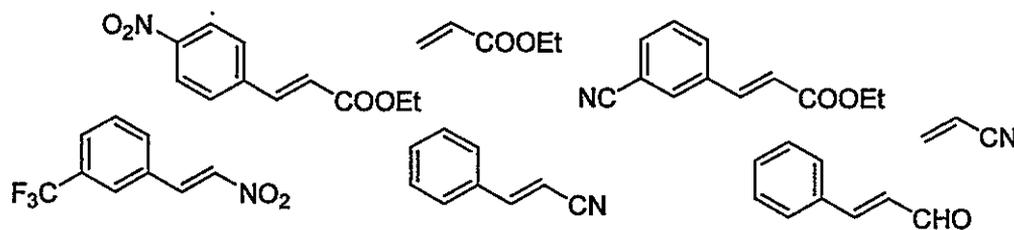


Figura 10 : Dienofilos carente de electrones, sustituidos con grupos electroattractor.

Los grupos electroattractor tales como NO₂, CN, COOEt, CHO y CF₃ estabilizan y deslocalizán los electrones del doble enlace del carbono adyacente, modificando el

potencial electrostático, generando una zona más deficiente de electrones en la cola del dienofilo.

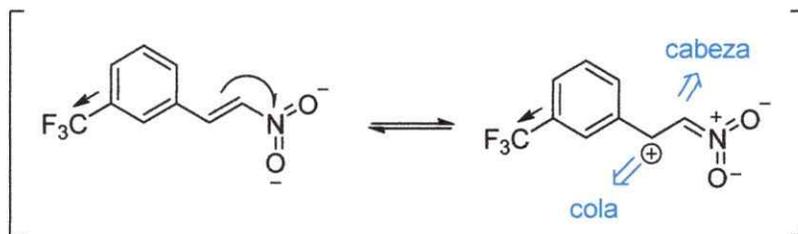
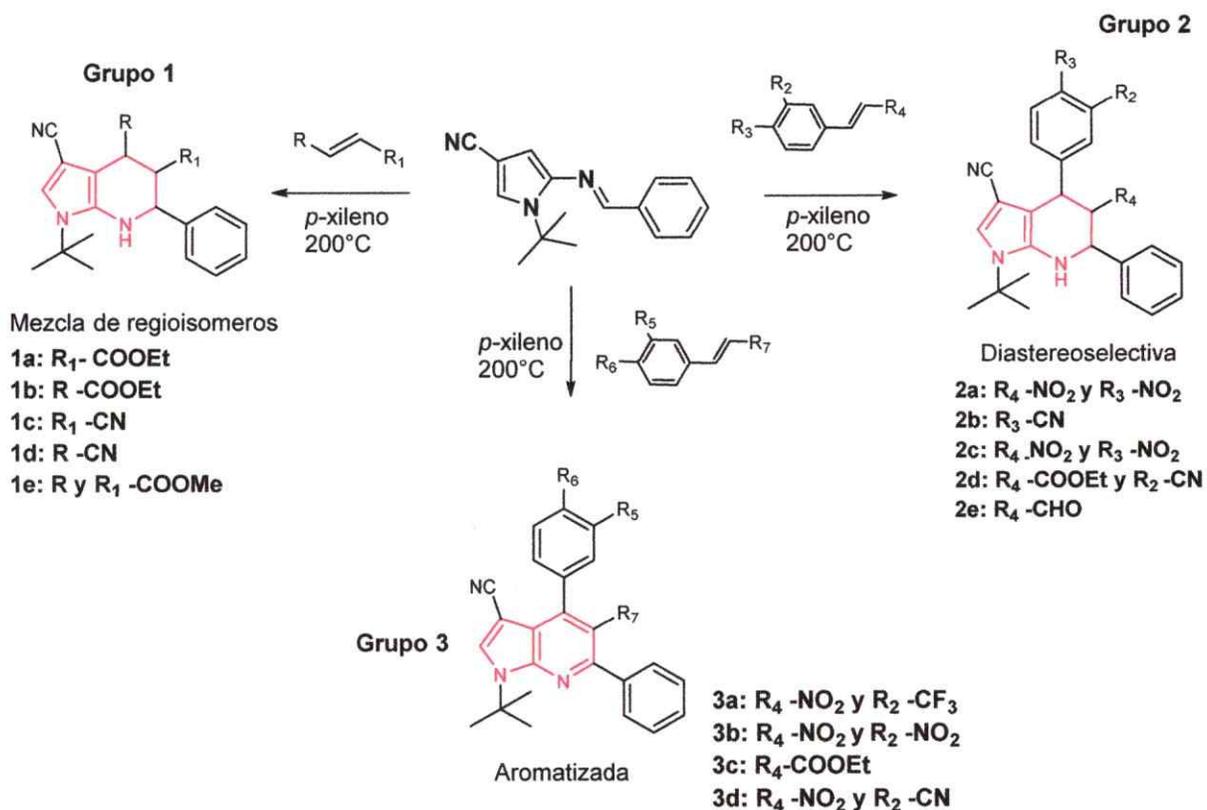


Figura 11: Ejemplificación de la modificación electrónica cabeza-cola, del grupo nitro en la molécula Nitro-3-(3-metiltrifluoro-fenil) acrilato.

La disminución de energía del LUMO del dienofilo, aumenta la similitud energética de ambos orbitales frontera (HOMO-LUMO), modificando las condiciones de reacción a un sistema mucho más accesible.

La reacción se llevo a cabo con una serie de dienofilos sustituidos, ya mencionados anteriormente, se utilizó como solvente *p*-xileno, a 200°C en tubos de presión, por 24 hrs. Para los dienofilos mono-sustituidos se obtuvo una mezcla de dos compuestos y para los dienofilos di-sustituidos se obtuvo un producto, algunos con isomería estructural en sus tres centros estereogénicos y otros completamente aromatizados. Los compuestos son sólidos coloreados.

Dados a los productos obtenidos, estos fueron clasificados en tres grupos, estableciendo cada producto con las condiciones utilizadas en el proceso, que es posible observar en el **Esquema 15**.



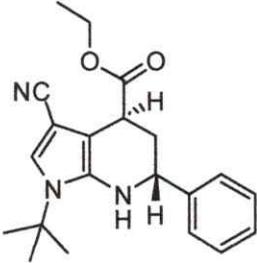
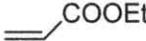
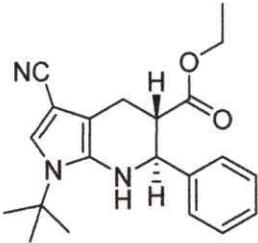
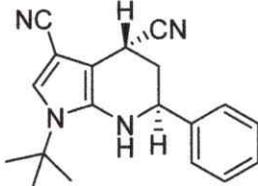
Esquema 15: Reacción general para la formación de tetrahidropiridinas, estructurada en tres grupos según su estereoquímica.

Al realizar la síntesis aza-DA-intermolecular dio origen a 14 nuevas estructuras, clasificadas en tres grupos:

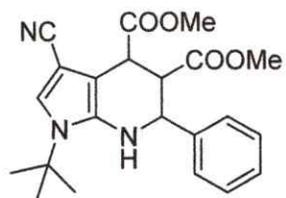
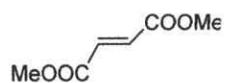
- Grupo 1, mezcla de regio isómeros(a, b, c, d,) a excepción de e que se obtuvo de la esterificación del ácido fumárico, obteniendo la mezcla *cis/trans*.
- Grupo 2, compuestos identificados con tres centros estereogénicos en su estructura (isomería estructural *trans*, para a, b, c, d y e), diastereoselectivo.
- Grupo 3, compuestos identificados como aromatzados, por presentar un sistema completamente conjugado.

La explicación de la clasificación de estos tres grupos, será explicado después de cada análisis de RMN.

Las moléculas obtenidas son las siguientes, con rendimientos moderados:

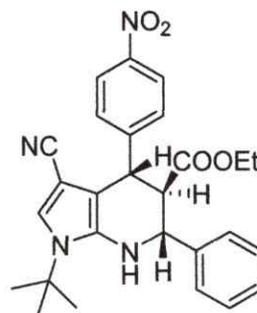
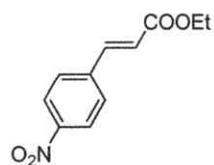
Nombre	Dienofilo	Productos	Rendimiento (%)
1a			66.6
1b			33.3
1c			33.3
1d			66.6

1e



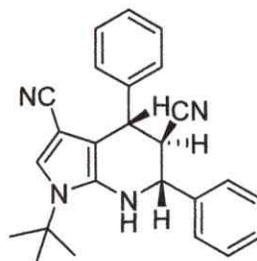
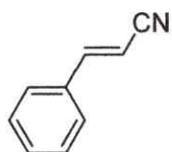
98.2

2a



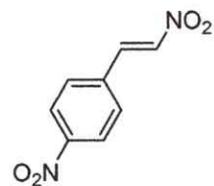
96.9

2b



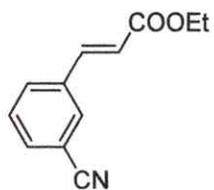
81.2

2c



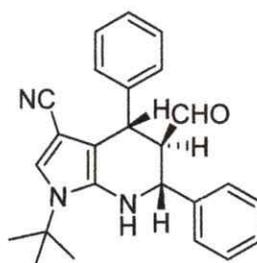
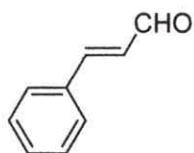
97.8

2d



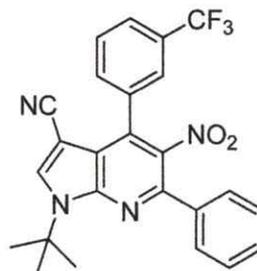
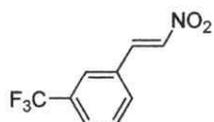
96.5

2e



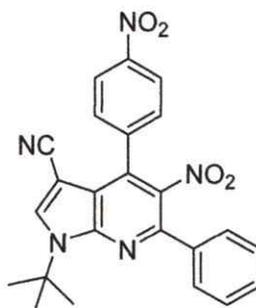
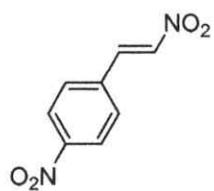
95.4

3a



98.3

3b



96.8

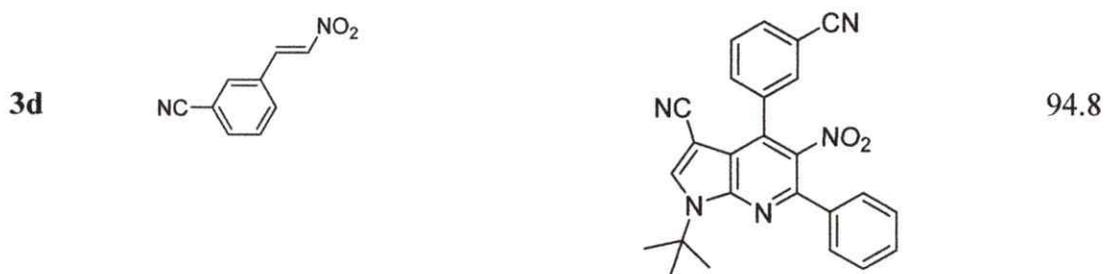
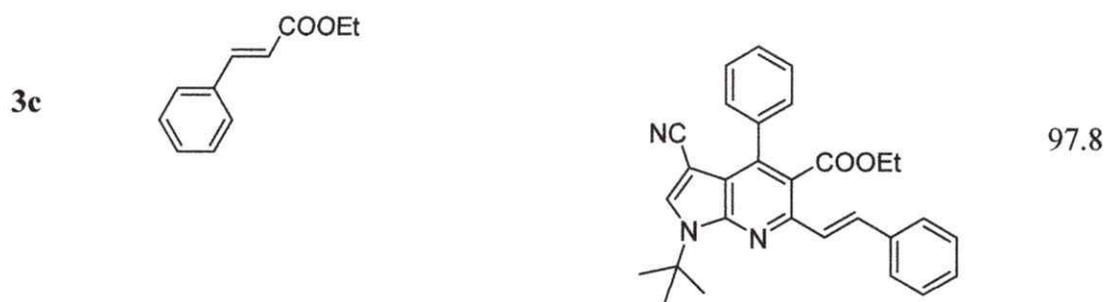


Tabla 1: Serie de moléculas sintetizadas mediante reacciones Imino-Diels-Alder intermolecular.

1.3. Elucidación estructural mediante RMN.

Productos del grupo 1:



Figura 12: Estructura base para los diferentes productos obtenidos del grupo 1.

Los productos 1a y 1b fueron obtenidos utilizando acrilato de etilo como dienofilo, mezcla de dos diastereomeros en la razón 2:1 respectivamente. 1a fue aislada mediante precipitación en metanol frío y analizada por RMN ^1H , C^{13} , DEPT 135, HMQC, HMBC.

1.4 Identificación estructural 1a.



Figura 13: Estructura base para la asignación de protones para la molécula 1a.

El compuesto 1a fue analizado por RMN-¹H, las señales más características de las estructuras son las siguientes:

Zona alifática:

- **$\delta=1.59\text{ppm}$** , singlete que integra para nueve protones(9H), su multiplicidad se debe a que los tres metilos(-CH₃) enlazados al carbono central del terbutil son equivalentes (H₁₂A, H₁₂B, H₁₂C, H₁₃A, H₁₃B, H₁₃C, H₁₄A, H₁₄B, H₁₄C.).
- **$\delta=4.23\text{ppm}$** , multiplete que integra para dos hidrógenos(2H) que corresponden CH₂(H₂₃A y H₂₃B) enlazado al carboxilato(COO-), este grupo vecino ejerce un desplazamiento a campo bajo de estos protones, debido a que los átomos de oxígenos son electronegativos(alta densidad electrónica cerca de su núcleo).
- **$\delta=4.50\text{ppm}$** , doblete de cuadruplete que integra para 1 protón(1H) que corresponde a H₆, su multiplicidad se debe a los protones de los enlaces vecinos como el NH y CH₂ del anillo tetrahidropiridinico. Su desplazamiento químico a campo bajo es a causa de que el carbono está enlazado a un fenilo y a grupo amino(grupos con alta densidad electrónica).

- $\delta=3.72\text{ppm}$, doblete de doblete que integra para un protón(1H), correspondiente a H₄, su desplazamiento químico se debe a que el carbono está enlazado a un carbonilo(C=O), grupo de una alta densidad electrónica.
- $\delta=3.48\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón correspondiente al -NH(H₇), su desplazamiento químico se debe a que al estar unido a un átomo de nitrógeno(amina), átomo electronegativo que desplaza a campo bajo.
- $\delta=2.46\text{ppm}$ y 1.87ppm , triplete y multiplete que juntos integran para dos protones (2H), correspondientes al -CH₂ de la tetrahidropiridinas(H_{5A} y H_{5B}), no son equivalentes ya que no poseen libre rotación en comparación a un CH₃ del ter-butil.
- $\delta=1.37\text{ppm}$, triplete que integra para tres protones(3H) correspondientes al -CH₃ del etil carboxilato(H₂₄, H_{24B}, H_{24C}).

Zona aromática:

- $\delta=7.47-7.32\text{ppm}$, multiplete que integra para cinco protones(5H), protones aromáticos pertenecientes al fenilo(H₁₅,H₁₆,H₁₇,H₁₈,H₁₉).
- $\delta=6.98\text{ppm}$, singulete que integra para 1H, protón aromático enlazado al anillo pirrol(H₂).

Para complementar el RMN ¹H, se utilizaron otras técnicas de elucidación de resonancia magnética nuclear tales como: carbono 13, DEPT 135(clasifica los metilos y metinos como señales positivas y metilenos como negativos), HMBC(interacción carbono-protón hasta tres enlaces ³J) y HMQC(interacción carbono-protón a un enlace ¹J).

Para tales análisis se encontraron las siguientes interacciones entre protones y carbonos, asignando en rojo y azul respectivamente(Figura 14).

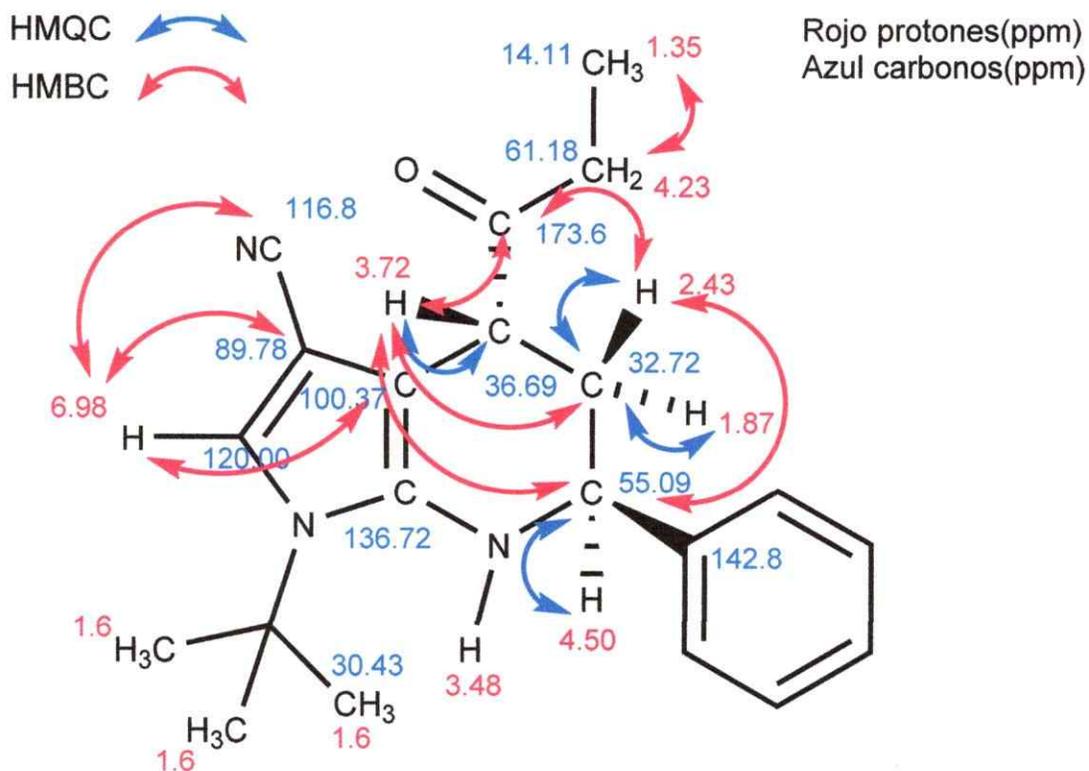


Figura 14: Interacciones de carbonos y protones mediante HMQC(1J) y HMBC(3J) para la molécula 1a.

Dado estos resultados obtenidos, se deduce de forma completa la elucidación de la molécula 1a mediante las técnicas de RMN, pero para corroborar la información extraída de estos análisis (RMN- 1H , ^{13}C , DEPT 135, HMBC, HMQC), se cristalizó el compuesto en metanol y se realizó un análisis de rayos x, obteniendo la misma conformación estructural elucidada por RMN.

1.5. Estructura cristalina para la molécula 1a.

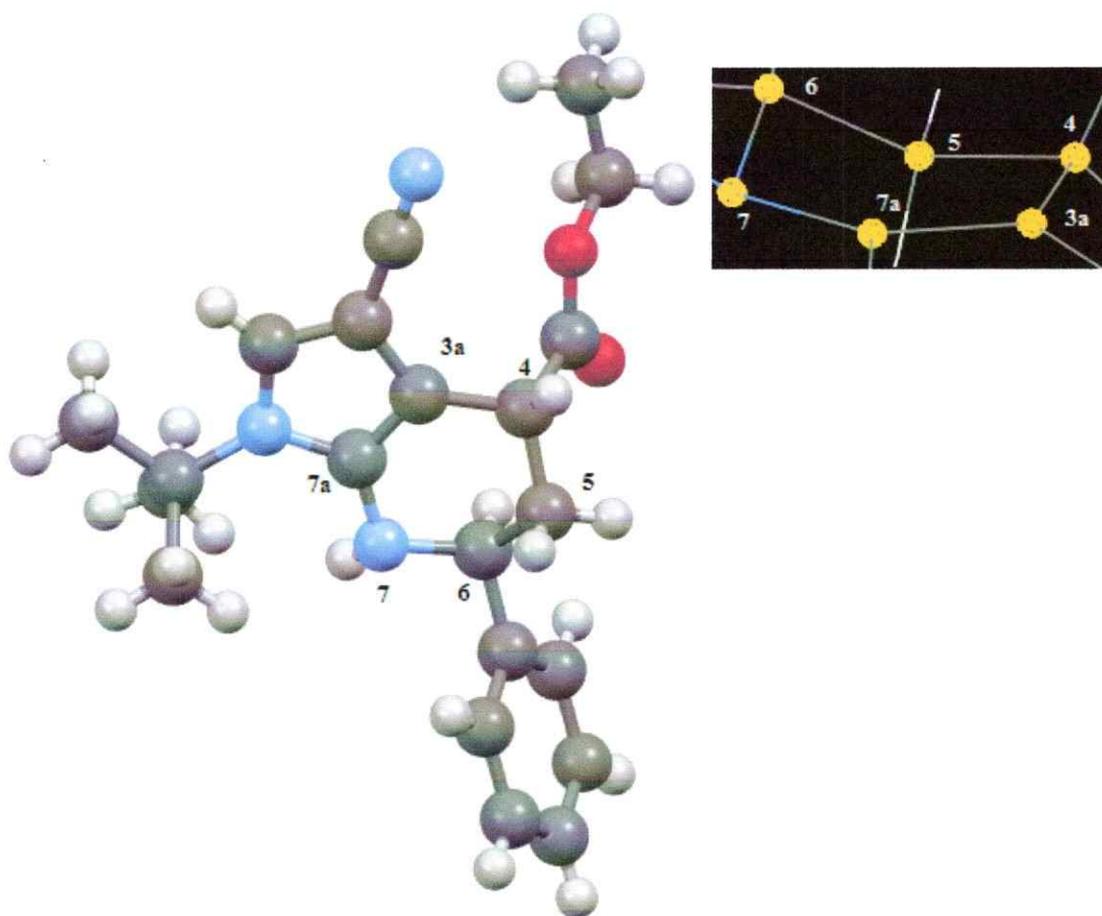


Figura 15 : Estructura rayos x, para la molécula 1a.

Al obtener la estructura cristalina, logramos la información completa de la distribución espacial de la molécula, técnica que comprueba la elucidación estructural del análisis de RMN.

Podemos observar de la figura 30 que los protones H_4 y H_6 se encuentran en *trans* (distancia más larga). El anillo de la tetrahidropiridinas es semiplano, conformado por C_6 , C_5 , N_7 , C_4 , C_{3a} y C_{7a} , en el cual el Carbono 6 y el nitrógeno 7 se encuentran afuera del plano, adquiriendo una conformación semi bote rígida.

Elucidada la estructura 1a, se deduce por analogía que la estructura 1b es su isómero estructural, no fue posible separarlo mediante precipitación, aunque en el espectro de RMN ^1H se observa la similitud de los picos que estos poseen, con una constante de acoplamiento entre los protones H_5 y H_6 de $J=8.53\text{Hz}(\text{trans})$.

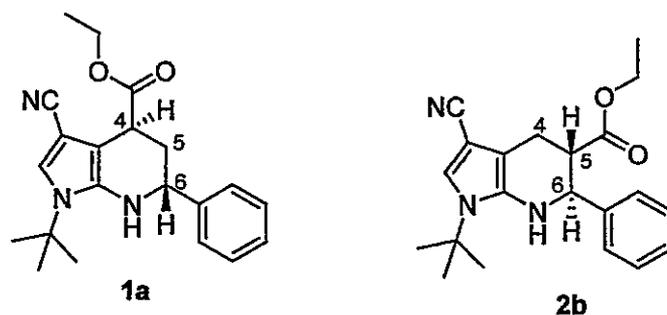


Figura 16: Regioisómeros 1a y 1b(isómeros estructurales)

La diferencia entre estos dos isómeros estructurales está en que el grupo etil ester(COOEt) en la molécula 1a está en la posición C_4 y en 1b en C_5 . Esta mezcla de isómeros estructurales, se denominan regioisómeros, este término se refiere a la preferencia que tiene una reacción para romper o crear un enlace en una dirección en particular por encima de todas las demás posibles. Debido a la energía involucrada en este proceso, los productos obtenidos se establecen mediante control termodinámico y no cinético, es por eso que no obtenemos una distribución endo/exo(*cis/trans*). Esta reacción se puede clasificar como regioselectiva debido a que el producto a es dos veces mayor(en proporción) que b.

b) Productos 1c y 1d:

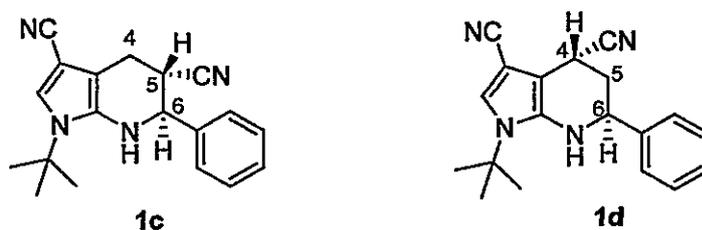


Figura 17: Regioisómeros estructurales 1c y 1d.

Los productos 1c y 1d fueron obtenidos utilizando el dienofilo acrilonitrilo, en una proporción 1:2 respectivamente. La mezcla fue aislada mediante precipitación en metanol, obteniendo ambos compuestos de manera separada. Se analizaron los espectro (RMN ^1H) de manera exhaustiva y detallada.

Al observar los espectros de los productos 1c y 1d, presentan similitud con los productos 1a y 1b (observar anexo, **Figura 38**) tanto en la multiplicidad, desplazamientos químicos y acoplamiento (teniendo en cuenta que ambos son grupos electroattractor CN y COOEt), se deduce de manera análoga que los compuestos 1c y 1d son regioisómeros estructurales que difieren en la distribución espacial del grupo nitrilo en la posición C₅ y C₄ de la tetrahidropiridina. Esta reacción es regioselectiva, debido a que el producto 1d es dos veces mayor que el producto 1c y posee un control termodinámico, ya que de forma similar a los productos 1a y 1b, se obtienen los productos meta-exo y orto-exo. Ambos productos presentan una constante de acoplamiento *trans* ($J=10.5\text{Hz}$) en sus centros estereogénicos presentes entre los hidrógenos H₅ y H₆ para 1c y H₄ y H₆ para 1d.

c) Mezcla de productos 1e:

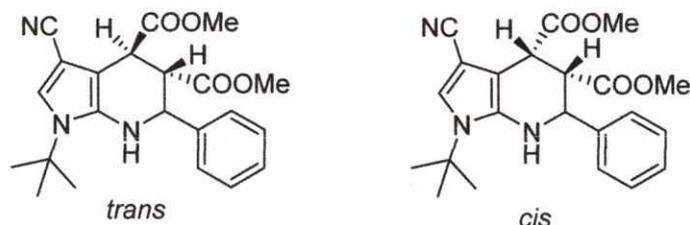
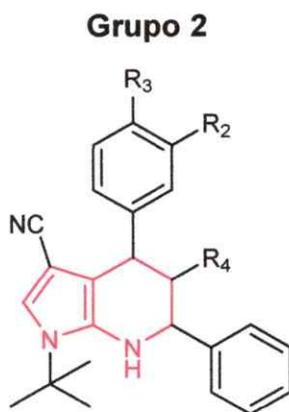


Figura 18: Isómeros geométricos *cis/trans*, para el producto 1e.

Del producto 1e, se obtuvo una mezcla *cis/trans*, con acomplamiento protón-protón de $J=2.45\text{Hz}$ para la isomería *cis* y $J=7.83\text{Hz}$ (*trans*). La mezcla está en una proporción 1:3 respectivamente, con una mayor proporción diastereoselectivo a la forma *trans*, esto se debe a que en reacciones del tipo cicloadición [4+2] mantienen preferentemente la estereoquímica del dienofilo empleado. En esta reacción se utilizó el ácido *trans*-fumárico, compuestos insoluble en *p*-xileno, se esterifico y posteriormente se ciclo, obteniendo un compuesto coloreado anaranjado.



Diastereoselectiva

- 2a, R₄ -NO₂ y R₃ -NO₂
- 2b, R₃ -CN
- 2c, R₄ -NO₂ y R₃ -NO₂
- 2d, R₄ -COOEt y R₂ -CN
- 2e, R₄ -CHO

Figura 19: Productos obtenidos diastereoselectivamente(2a, 2b, 3c, 2d, 2e).

Al modificar el dienofilo desde un mono-sustituido a un di sustituido en posiciones 1 y 2, se obtuvo un resultado diferente. La di sustitución origino tres centros estereogénicos, obteniendo uno o dos diasteromero de los ocho posibles el cual no es posible identificar mediante RMN(RRR o SSS), en el cual la reacción se clasifica como diastereoselectiva y proponemos que el fenilo sustituido en posición *para* con grupos electroattractor, orienta la distribución espacial mediante interacción atractivas no covalentes de tal manera que permite la formación de un solo producto. Tales compuestos son 2a, 2b, 2c, 2d y 2e, que analizaremos a continuación.

1.6 Identificación estructural para la molécula 2a.

Para el compuesto 2a, se realizó un análisis detallado de RMN H^1 , C^{13} , Dept 135, HMQC, HMBC, para poder elucidar la estructura obtenida. Primero se analizo el RMN H^1 , asignando cada señal dependiendo del entorno químico, multiplicidad, obteniendo los diferentes acomplamiento químicos(J) entre protones.

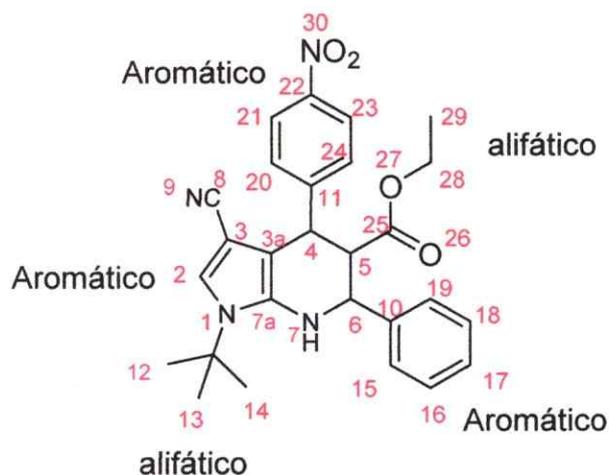


Figura 20: Estructura base para la asignación de protones según su posición.

Zona alifática:

- $\delta = 1.60\text{ppm}$, singlete que integra para 9H, su multiplicidad se debe a que los tres metilos(-CH₃) enlazados al carbono central son equivalentes(H₁₂A, H₁₂B, H₁₂C, H₁₃A, H₁₃B, H₁₃C, H₁₅A, H₁₅B, H₁₅C).
- $\delta = 3.67\text{ppm}$, multiplete que integra para 2H, su desplazamiento químico se debe que al estar unido a un grupo carboxilato, el oxígeno adyacente no ejerce el total desapantallamiento de los protones de CH₂ y esto se debe a que el carbonilo posee orbitales Pi que interactúa de forma no covalente con el anillo bencénico en la posición C₆ y C₄.
- $\delta = 0.68\text{ppm}$, triplete que integra para 3H en la posición H₂₉A, H₂₉B, H₂₉, su leve desplazamiento a campo bajo se debe por la interacción π del anillo bencénico con el carbonilo del carboxilato (apantallando los protones del CH₃).
- $\delta = 4.58\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₄, con una constante de $J = 10.3\text{Hz}$, acoplamiento trans con el protón adyacente H₅, es el protón más desplazado a campo bajo debido al entorno químico que posee (enlaces adyacentes: fenilo y amina)
- $\delta = 4.48\text{ppm}$, doblete de doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₆, posee dos interacciones protón-protón, con una constante de $J = 9.9\text{Hz}$ (*trans*) para H₅ y $J = 6.2\text{Hz}$ para H₇ (*cis*) pero el movimiento electrónico del protón NH tiene libre conjugación por el cual en un análisis de RMN-¹H puede dar *cis* o *trans*.
- $\delta = 3.44\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón correspondiente al NH(H₇), posee una constante $J = 6.6\text{Hz}$ interacción protón-protón con el H₆, su desplazamiento químico hacia campo bajo se debe al estar enlazado a un átomo de nitrógeno (elemento electronegativo).
- $\delta = 2.87\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, que corresponde al H₅, posee una constante $J = 10.2\text{Hz}$, interacción protón-protón con H₄ y H₆, su leve desplazamiento a campo bajo en comparación a los demás centros estereogénicos se debe a que su enlace adyacente es un carbonilo.

Zona Aromática:

- $\delta = 7.37\text{ppm}$, multiplete que integra para 7H, protones aromáticos pertenecientes a los fenilos aromáticos en el compuesto. (H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀ y H₂₄)
- $\delta = 8.16\text{ppm}$, Doblete que integra para 2H, protones aromáticos pertenecientes al fenilo sustituido con un grupo electrodonor (NO₂), situados en H₂₁ y H₂₃
- $\delta = 6.98\text{ppm}$, singlete que integra para 1H, protón aromático enlazado al anillo pirrol (H₂).

Se deduce del espectro de RMN ¹H que los tres centros estereogénicos poseen un acomplamiento de largo alcance $J = 10.3\text{Hz}$ (interacción *trans*), es decir las interacciones protón-protón de las posiciones H₄, H₅, H₆ se encuentran en planos opuestos.

En complemento con el análisis de RMN ¹H se utilizaron RMN ¹³C, Dept-135 y bidimensionales de interacción carbono-protón a un enlace y hasta tres enlaces, tales como HMQC y HMBC, herramientas necesarias para la elucidación completa de la molécula.

A continuación se presenta una imagen que resume las interacciones protón-carbono, complementando todos los análisis de RMN utilizados.

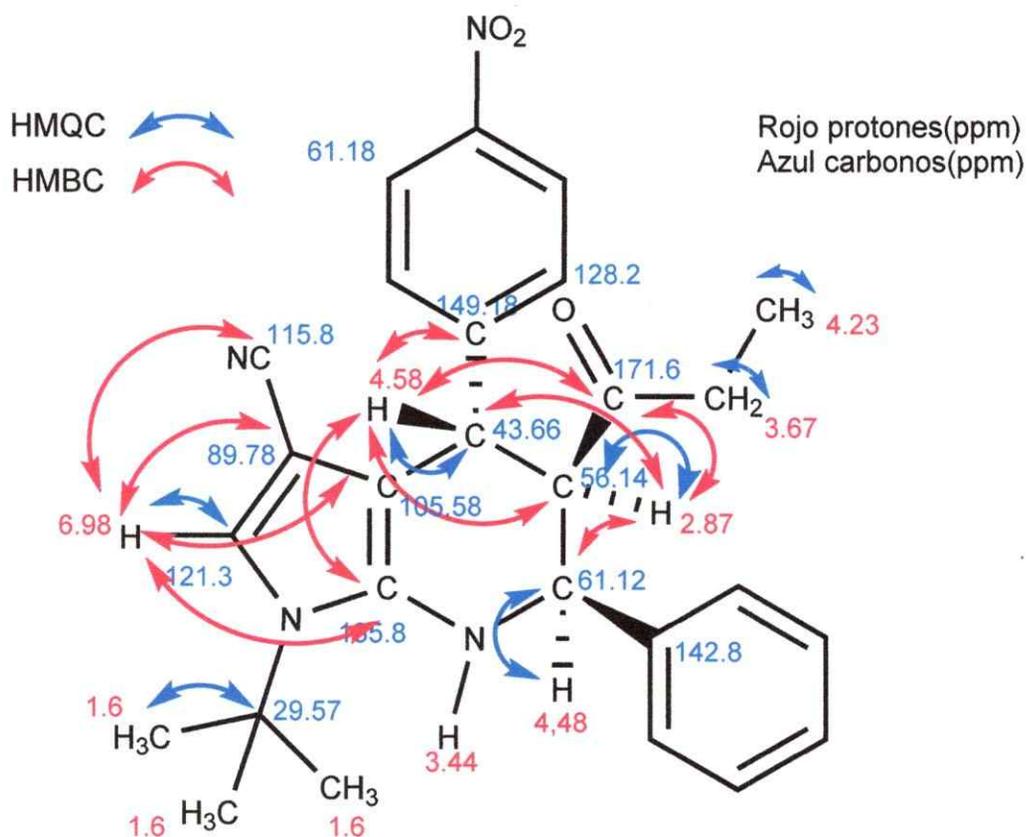


Figura 21: Análisis estructural de la molécula **2a**.

Con los datos obtenidos de los diferentes análisis, se realizó una asignación de los protones(color rojo) y carbonos(color azul) con sus respectivas interacciones a un enlace HMQC(flechas azules) y a tres enlaces HMBC(flechas rojas) elucidando la molécula **2a** completamente. Para corroborar el análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear, se cristalizó el compuesto **2a** en metanol y al cristal se le realizó la técnica difracción de rayos x, tal resultado se observa a continuación en la **Figura 22**.

1.7 Estructura cristalina para la molécula 2a.

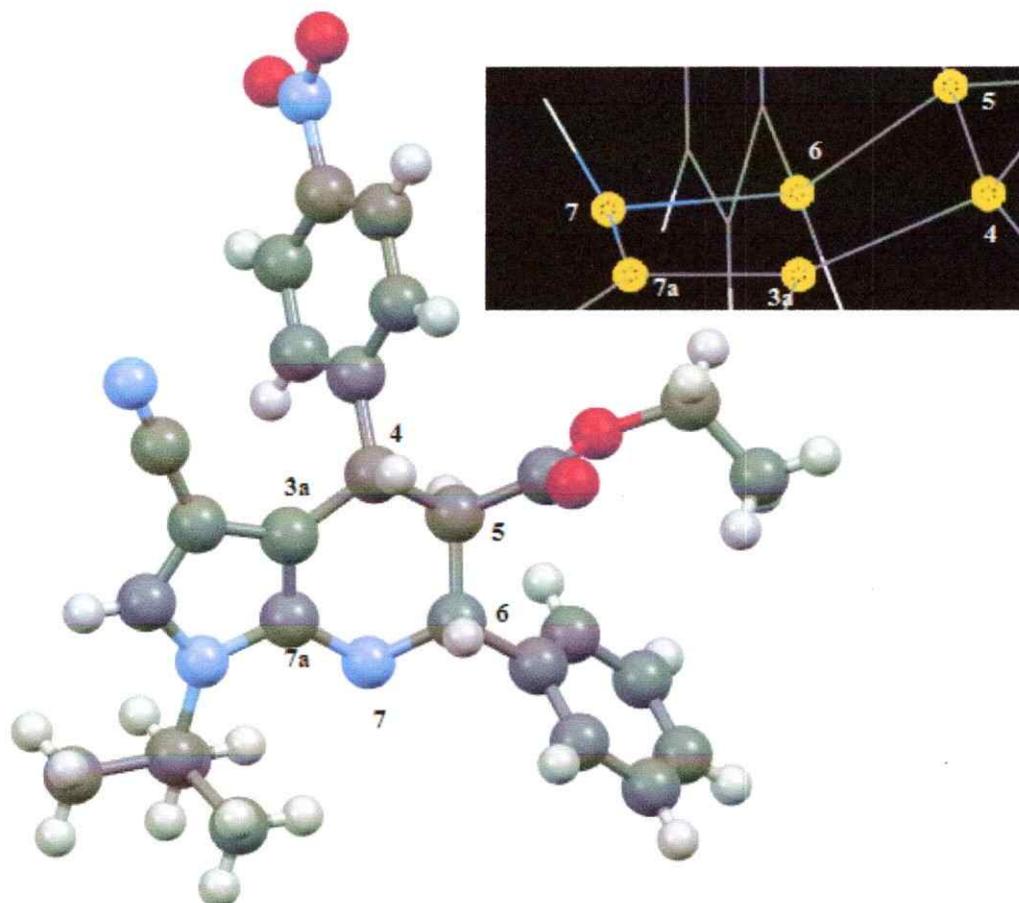


Figura 22 : Difractometría de rayos x para la molécula 2a.

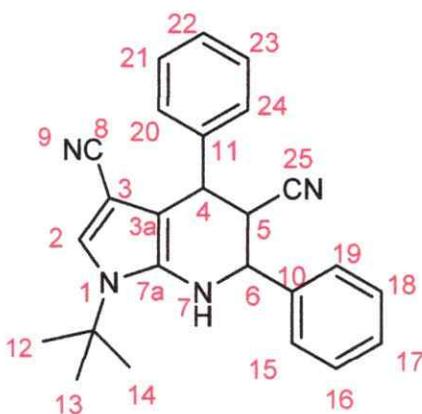
Con esta técnica comprobamos que la estructura elucidada para la molécula **2a** mediante análisis espectroscópicos de RMN es verídica, manteniendo la isomería estructural *trans* ($J=10,3\text{Hz}$) en las interacciones protón-protón en los tres centros estereogénicos C_4 , C_5 y C_6 .

De la estructura cristalina(**Figura 22**), podemos observar que en el ciclohexilo de la tetrahidropiridinas(C_{3a} , C_{7a} , C_4 , N_7 , C_5 y C_6) posee una conformación estructural semibote(no plana) ya que los carbono C_5 y C_4 se encuentra hacia arriba del plano.

De esta reacción se obtuvo dos productos, los cuales no podemos identificar utilizando la técnica de RMN ^1H , ya que las formas RRR o SSS poseen el mismo desplazamiento

químico, por ende la reacción es regio-diastereoselectivo con un exceso diastomérico de un 98%.

1.8 Identificación estructural para la molécula 2b



2b

Figura 23: Estructura base para la identificación de RMN-¹H para el producto 2b.

Zona Alifática:

- $\delta=1.58\text{ppm}$, singlete que integra para 9H, su multiplicidad se debe a los protones de los tres metilos(-CH₃) enlazados al carbono central son equivalentes.(H₁₄A, H₁₄B, H₁₄C, H₁₂A, H₁₂B, H₁₂C, H₁₃A, H₁₃B, H₁₃C).
- $\delta=4.37\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₄, con una constante de $J_1=10.7\text{Hz}$, acoplamiento *trans* con el protón adyacente H₅, su desplazamiento químico a campo bajo se debe a el entorno químico adyacente(fenilo).
- $\delta=4.49\text{ppm}$, doblete de doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₆, posee dos interacciones protón-protón, con una constante de $J_1=10.5\text{Hz}(\textit{trans})$ con H₅ y $J_2=6.5\text{Hz}$ para H₇(*cis*). La isomería *cis* entre los protones H₆ y H₇ de grupo amino, en un espectro de RMN-¹H también puede ser

trans, esto se debe al libre movimiento de conjugación que posee el par electrónico libre del nitrógeno con su protón enlazado.

- $\delta=3.37\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón correspondiente al NH(H₇), posee una constante $J_2=6.2\text{Hz}$ interacción protón-protón con el H₆, su desplazamiento químico hacia campo bajo se debe al estar enlazado a un átomo de nitrógeno (elemento electronegativo).
- $\delta=3.02\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, que corresponde al H₅, posee una constante $J_1=10.2\text{Hz}$, interacción protón-protón con H₆ y H₄, su leve desplazamiento a campo bajo en comparación a los demás centros estereogénicos se debe a que su enlace adyacente es un nitrilo.

Zona Aromática:

- $\delta=7.45\text{-}7.30\text{ppm}$, multiplete que integra para 10H, protones aromáticos pertenecientes a los fenilos aromáticos(H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃ y H₂₄).
- $\delta= 6.97\text{ppm}$, singulete que integra para 1H, protón aromático enlazado al anillo pirrol (H₈).

1.9 Identificación estructural para la molécula 2c(m-NO₂ y NO₂).

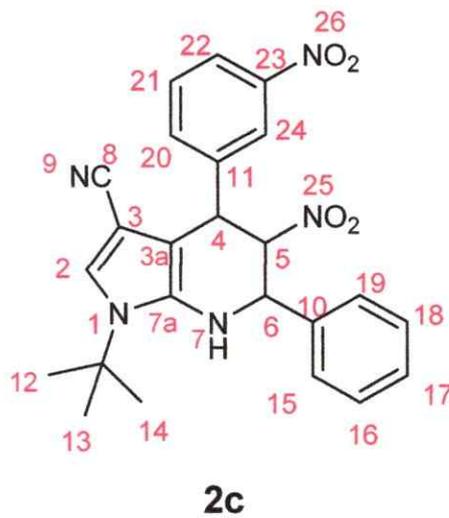


Figura 24 : Estructura base para la identificación de RMN-¹H para el producto 2c.

Zona alifática:

- $\delta=1.61\text{ppm}$, singlete que integra para 9H, su multiplicidad se debe a que los tres metilos(-CH₃) enlazados al carbono central son equivalentes(H_{14A}, H_{14B}, H_{14C}, H_{12A}, H_{12B}, H_{12C}, H_{13A}, H_{13B}, H_{13C}).
- $\delta=4.89\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₆, con una constante de $J=9.54\text{Hz}$, acoplamiento trans con el protón adyacente H₅, su desplazamiento a campo bajo se debe al entorno químico que posee (enlace adyacente: fenilo).
- $\delta=4.80\text{ppm}$, doblete de doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₆, posee dos interacciones protón-protón, con una constante de $J_1=8.8\text{Hz}(trans)$ para H₅ y $J_2=6.8\text{Hz}$ para H_{7(cis)}.
- $\delta=3.58\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón correspondiente al NH (H₇), posee una constante $J=6.7\text{Hz}$ interacción protón-protón con H₆, su desplazamiento químico hacia campo bajo se debe por estar enlazado a un átomo de nitrógeno (elemento electronegativo).
- $\delta=4.94\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, corresponde al centro estereogénico en la posición H₅, posee dos constantes de acoplamiento, las cuales son $J_1=9.54\text{Hz}$ y $J_2=9.24\text{Hz}$, interacción protón-protón con H₆ y H₄ respectivamente, su desplazamiento químico se debe al estar enlazado con un grupo electroattractor (NO₂).

Zona Aromática:

- $\delta=7.40\text{ppm}$, singlete que integra para 5H, protones aromáticos perteneciente al anillo aromático.(H₁₅, H₁₆, H₁₈, H₁₉ y H₁₇)
- $\delta=8.19\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón aromático perteneciente al fenilo sustituido con un grupo electrodonor(NO₂) en posición -*p*, situado en H₂₂, con una constante de acoplamiento de $J=8.80\text{Hz}$, interacción -*o* con H₂₁
- $\delta=8.10\text{ppm}$, singlete que integra para 1H, protón aromático perteneciente al fenilo sustituido con un grupo electrodonor (NO₂) en posición -*p*, situado en H₂₄.

- $\delta=7.58\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón aromático perteneciente al fenilo sustituido con un grupo electrodonor NO_2 en posición *para*, situado en H_{20} , con una constante de acoplamiento $J_1=7.82\text{Hz}$, interacción *-o* con H_{21} .
- $\delta=7.52\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, protón aromático que pertenece al fenilo sustituido con un grupo electrodonor(NO_2) en *para*, posee la posición H_{21} , con dos constantes $J_1=7.82\text{Hz}$ y $J_2=7.82\text{Hz}$, acoplamiento *-o* con H_{20} y H_{22} .
- $\delta= 7.02\text{ppm}$, singulete que integra para 1H, protón aromático enlazado al anillo pirrol (H_2).

1.10 Identificación estructural para la molécula 2d(R-CN y COOEt):

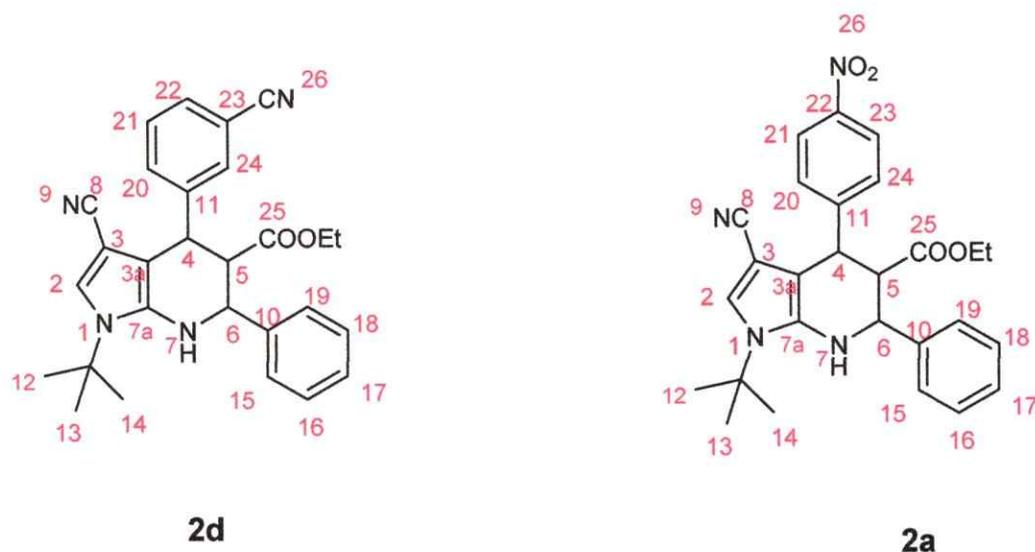


Figura 25 : Analogía entre los productos 2d y 2a.

Al realizar la identificación estructural de 2d, esta molécula es similar en desplazamientos químicos, multiplicidad y acoplamiento protón-protón(J) con el producto 2a, esto se debe a que ambas moléculas están sustituido en el carbono C_5 con un grupo etil ester(COOEt), sólo difieren en la sustitución del grupo fenilo en posiciones *meta* y *para*, sustitución que solo modifica los protones de la zona

aromática(H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃, H₂₄). Los desplazamientos químicos de ambas moléculas varían entre 1 y 2 ppm, manteniendo la multiplicidad y las constantes de acoplamiento protón-protón. La explicación de esto se debe a que ambos grupos son fuertemente atractores, produciendo un efecto electrónico similar al entorno químico(observar anexo).

1.11 Identificación estructural para la molécula 2e(R-CHO).

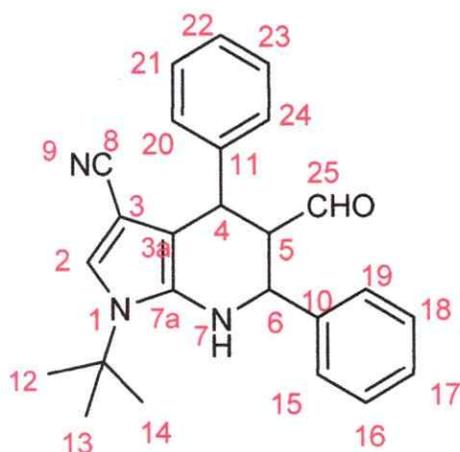


Figura 26: Estructura base para la identificación de RMN-¹H para el producto 2e.

Zona Alifática:

- **$\delta=1.59\text{ppm}$** , singlete que integra para 9H, su multiplicidad se debe a los protones de los tres metilos(-CH₃) enlazados al carbono central son equivalentes.(H₁₄A, H₁₄B, H₁₄C, H₁₂A, H₁₂B, H₁₂C, H₁₃A, H₁₃B, H₁₃C).
- **$\delta=4.51\text{ppm}$** , doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₄, con una constante de **$J_1=9.6\text{Hz}$** , acoplamiento *trans* con el protón adyacente H₅, su desplazamiento químico a campo bajo se debe a el entorno químico adyacente(fenilo).

- $\delta=4.45\text{ppm}$, doblete de doblete que integra para 1H, centro estereogénicos que corresponde a la posición H₆, posee dos interacciones protón-protón, con una constante de $J_1=10.5\text{Hz}(trans)$ para H₅ y $J_2=6.5\text{Hz}$ para H₇(*cis*).
- $\delta=3.30\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón correspondiente al NH(H₇), posee una constante $J_2=6.6\text{Hz}(cis)$ interacción protón-protón con el H₆, su desplazamiento químico hacia campo bajo se debe al estar enlazado a un átomo de nitrógeno (elemento electronegativo).
- $\delta=3.25\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, que corresponde al H₅, posee una constante $J_1=9.8\text{Hz}$, interacción protón-protón con H₆ y H₄, su leve desplazamiento a campo bajo en comparación a los demás centros estereogénicos se debe a que su enlace adyacente es un carbonilo del aldehído.

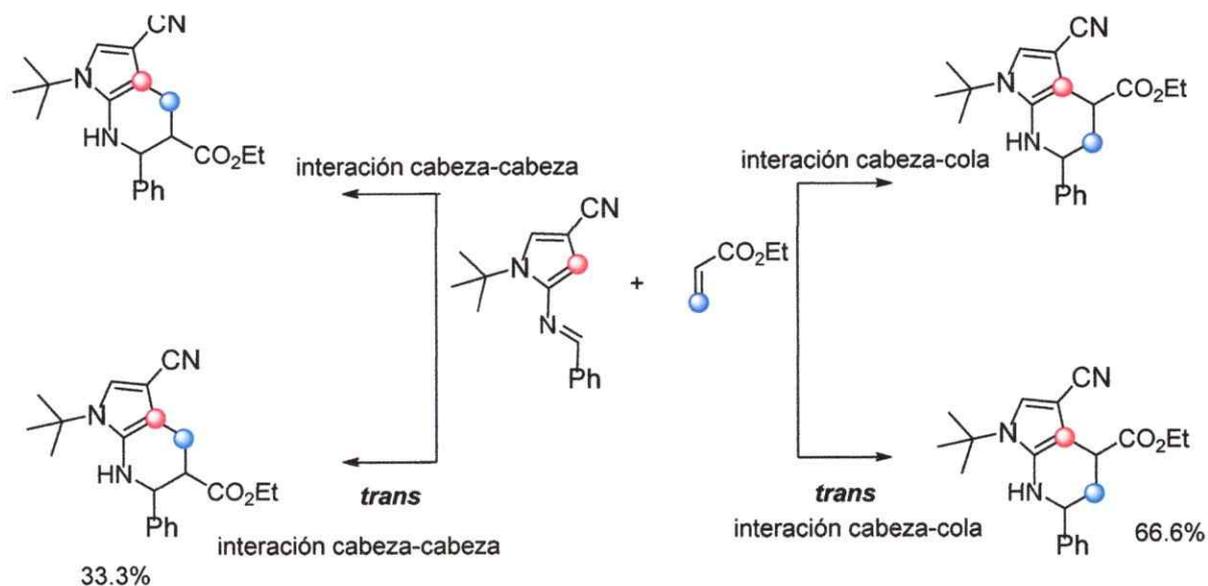
Zona Aromática:

- $\delta=7.37-6.95\text{ppm}$, multiplete que integra para 9H, protones aromáticos pertenecientes a los fenilos aromáticos(H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂ y H₂₄).
- $\delta=6.95\text{ppm}$, singulete que integra para 1H, protón aromático enlazado al anillo pirrol (H₂).
- $\delta=9.40\text{ppm}$, singulete que integra para 1H, protón correspondiente al aldehído(H₂₅).

Tras obtener y analizar los diferentes espectros de RMN ¹H de las moléculas 2b, 2c, 2d y 2e, se estableció una comparación con la molécula 2a analizada anteriormente de manera detallada, en que se determina la similitud que estas poseen, tanto en su multiplicidad y acoplamiento protón-protón en sus tres centros estereogénicos ($J_1=10.3\text{ Hz}$, isomería *trans*), por lo que se determino por analogía, que todas las moléculas obtenidas en el grupo 2 están distribuidas espacialmente como el compuesto 2a.

Tras obtener un producto en esta serie de reacciones con diversos sustituyentes electroattractor, la reacción se clasifica como regio-diastereoselectivo, ya que se favorece la formación preferente de un diastereomeros sobre todos los posibles(1 de 8).

Cabe destacar que cuando la reacción se lleva a cabo con un dienofilo mono-sustituido, dejando libre la posición 2-del carbono adyacente, los resultados que se obtuvieron fueron una mezcla de 2 regioisómeros estructurales, tanto para el acrilato de etilo como para acrilonitrilo. De esto deducimos, que al estar libre el carbono 2 se origina la dualidad de interacción cabeza-cola y cabeza-cabeza, favoreciendo la formación del producto cabeza-cola(*trans*)(ver **Esquema 16**) en una proporción de un 66.6% de rendimiento contra un 33.3% que corresponde a la forma cabeza-cabeza(*trans*). El elevado rendimiento de la formación orto-exo se puede deber a las interacciones atractivas que poseen el grupo nitrilo(CN) unido al anillo pirrol, con carbonilo del grupo ester (COOEt). Cuando modificamos la posición 2 del dienofilo con un grupo fenilo o fenilo sustituido en posiciones *meta* o *para*, se obtuvo un producto final, por lo que el grupo fenilo orienta la



Esquema 16: Diagrama de interacción cabeza-cabeza y cabeza-cola

molécula de tal forma que **induce** la diastereoselectividad mediante interacciones atractivas que veremos más adelante.

C) Grupo 3, los productos obtenidos son 3a, 3b, 3c y 3d.



Figura 27: Productos completamente aromatizados(3a, 3b, 3c y 3d).

Los productos obtenidos tales como 3(a, b c y d) no poseen geométrica estructural, debido a que no presenta centros estereogénicos, al llevarse a cabo la reacción, al momento de formarse la tetrahidropiridina altamente sustituida, da paso instantáneamente a su forma aromatizada(este tipo de proceso es denominado reacciones en cascada o one pot), transformándose en un derivado 7-aza-indol, estructura presente en las Variolinas, que son una serie de alcaloides denominados A, B, D y N-(3)-metiltetrahidro variolina B. La variolina B presenta una de las mayores actividades ante la línea de leucemia P-388 y ante el Virus del Herpes Simplex tipo I.

1.12 Identificación estructural para la molécula 3a

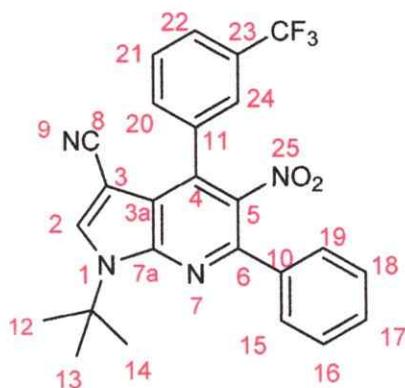


Figura 28: Estructura base para la identificación de RMN ^1H para el producto 3a.

Zona alifática:

- $\delta = 1.94\text{ppm}$, singlete que integra para 9H, su multiplicidad se debe a los protones de los tres metilos ($-\text{CH}_3$) enlazados al carbono central son equivalentes ($\text{H}_{14\text{A}}$, $\text{H}_{14\text{B}}$, $\text{H}_{14\text{C}}$, $\text{H}_{12\text{A}}$, $\text{H}_{12\text{B}}$, $\text{H}_{12\text{C}}$, $\text{H}_{13\text{A}}$, $\text{H}_{13\text{B}}$, $\text{H}_{13\text{C}}$).

Zona aromática:

- $\delta = 7.49\text{ppm}$, singlete que integra para 1H, protón posicionado en H_2 , forma parte del anillo pirrol, posee un desplazamiento químico más desplazado hacia campo bajo debido a la extensa nube electrónica que presentan la estructura (completa conjugación).
- $\delta = 7.86\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón que ocupa la posición H_{22} en el anillo bencénico unido al 7-aza-indol en posición C_6 , posee una constante de acoplamiento $J_1 = 7.82\text{Hz}$, interacción *-o* con el protón H_{21} .
- $\delta = 7.65\text{ppm}$, triplete que integra para 1H, protón que ocupa la posición H_{21} en el anillo bencénico unido al 7-aza-indol en posición C_4 , posee dos constante de

acomplamiento $J_1=7.82\text{Hz}$ y $J_2=7.82\text{Hz}$, interacciones $-o$ con los protones H_{20} y H_{22} respectivamente.

- $\delta=7.78\text{ppm}$, doblete que integra para 1H, protón que ocupa la posición H_{20} en el anillo bencénico unido al 7-aza-indol en posición C_4 , posee una constante de acoplamiento $J_1=7.83\text{Hz}$, interacción $-o$ con el protón H_{20} .
- $\delta=7.90\text{ppm}$, singlete que integra para un 1H, protón que ocupa la posición H_{24} en el anillo bencénico unido al 7-aza-indol en posición C_4 , no presente interacción con protones adyacentes, debido a el potencial electrostático del grupo metiltrifluoro(CF_3) que posee, lo que inhibe la interacción $-m$ con el protón H_{22} .
- $\delta=8.12\text{ppm}$ y 7.55ppm , cuarteto y triplete que integra para 2H y 3H respectivamente, protones que ocupan la posición H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18} y H_{19} , anillo bencénico unido a la piridina en posición C_6 , presentan interacciones $-o$ $J_1=7.06\text{Hz}$ y $-m$ $J_2=2.93\text{Hz}$ entre protones adyacentes en el anillo.

Solo detallaremos los desplazamientos químicos de la molécula **3a**, ya que los compuestos **b**, **c** y **d** son análogos al compuesto **a**, solo difieren parcialmente en algunos protones aromáticos debido a su orientación en la posición (*para* o *meta*) respecto a la posición C_4 del anillo piridinico sustituido con diversos grupos desactivantes (NO_2 , CF_3 , CN). Los espectros de los compuestos **b**, **c** y **d** mantienen los 10 protones aromáticos y los 9 protones alifáticos de los metilos del *terbutil* (Figura 58, 59, 60, 61 en el anexo).

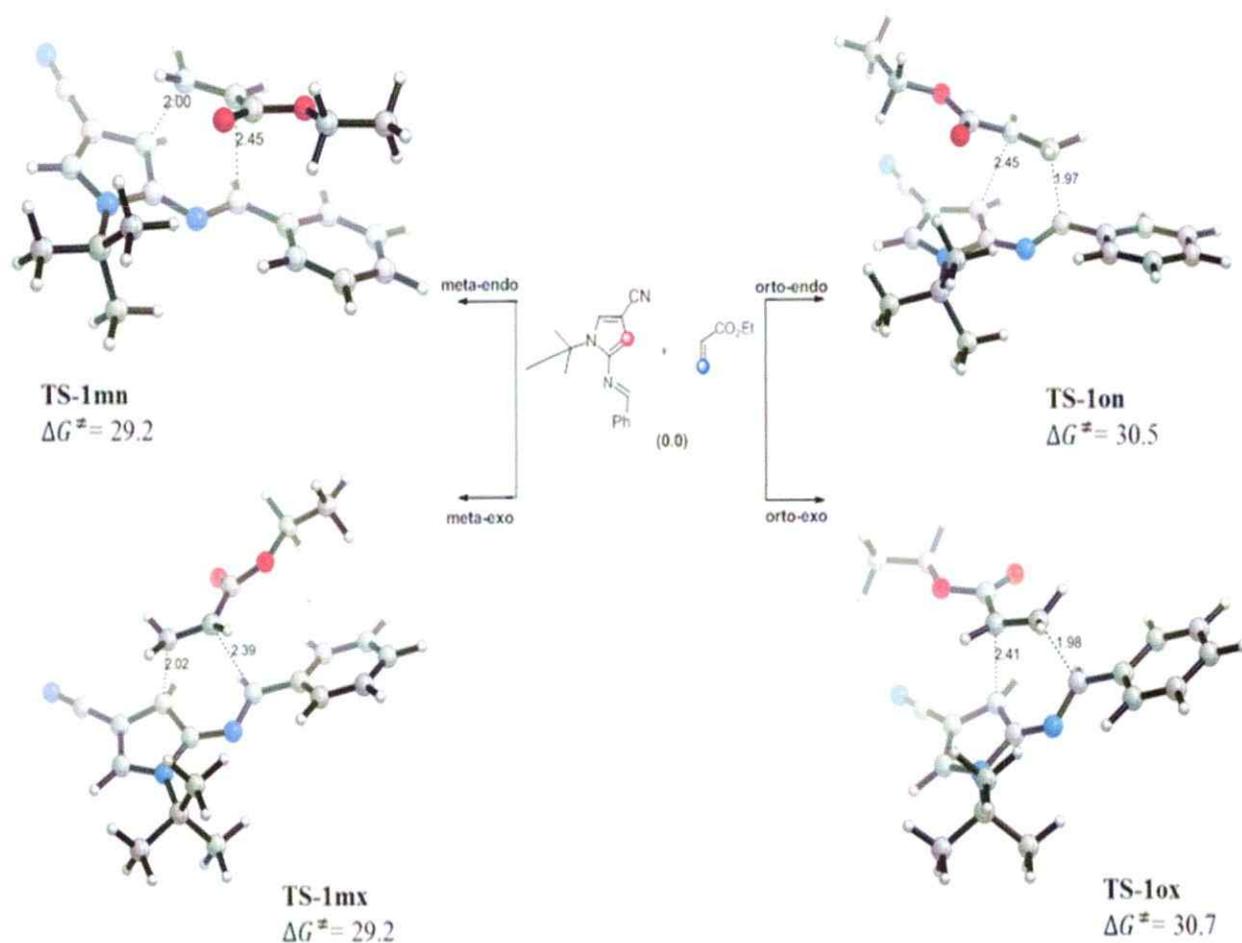
La completa conjugación de los productos obtenidos en esta investigación, no es simple la deducción de su mecanismo, aunque se propone que los grupos electroatractor sustituidos en las posiciones C_5 y C_{23} o C_{22} genera una carga parcial positiva dentro de la molécula, por lo que en presencia de oxígeno de la atmósfera, el compuesto se oxida generando la completa aromatización de estas (formación de enlaces π entre carbono-carbono). Cabe destacar que los ciclos de 6 miembros conjugados son mucho más estables energéticamente, debido al movimiento electrónico que esta posee, por ende como la naturaleza tiende a la estabilidad, la reacción prosigue como cascada a la formación de su forma conjugada y no a la tetrahidropiridina. Las moléculas **a**, **b**, **c**, **d** poseen características fluorescentes pero no serán detalladas en esta tesis de magister.

Estudio computacional

Tras conocer los resultados experimentales, con la obtención de 14 nuevas estructuras, necesitamos saber y comprender que rige la regio selectividad y diastereoselectividad en las reacciones Imino Diels-Alder intermoleculares que se han estudiado.

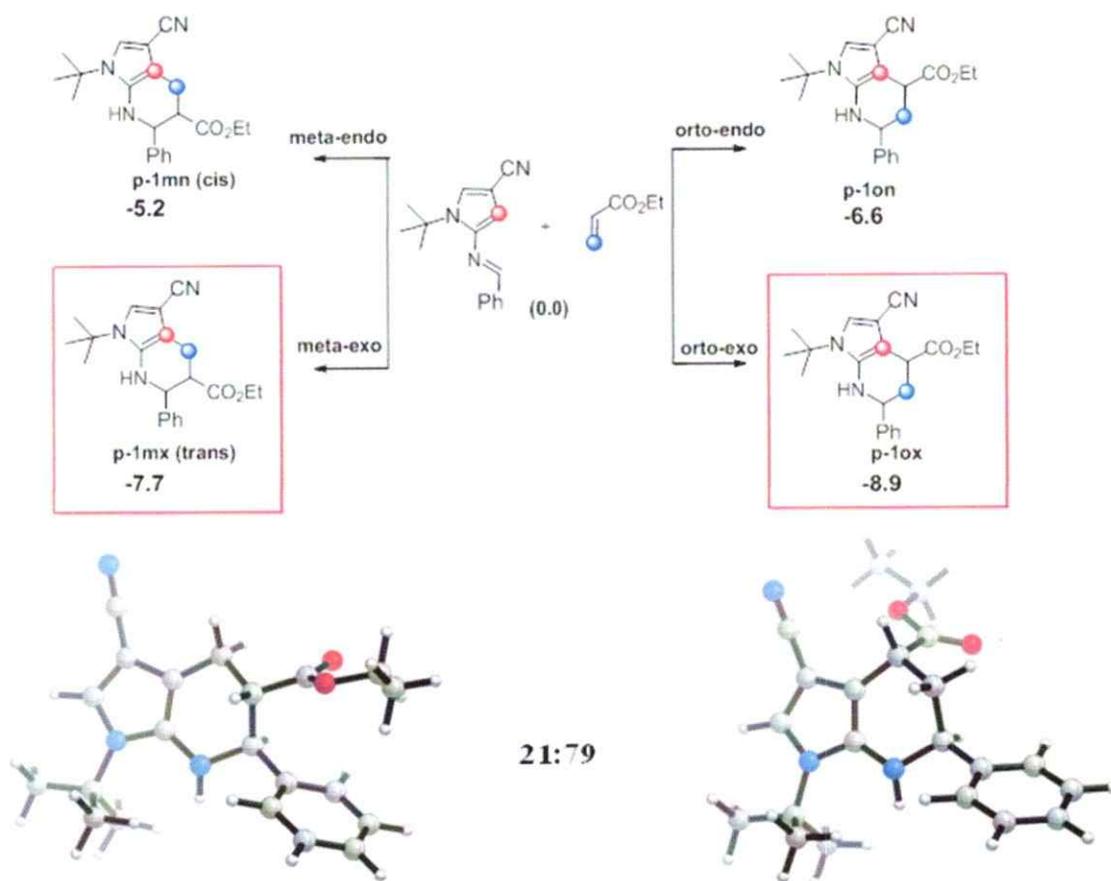
Como apoyo al desarrollo experimental, en colaboración al grupo científico de Química teórica del Departamento de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Chile, se realizó un estudio computacional para dos productos obtenidos, utilizados como moléculas bases en el grupo 1(1a) y en él 2(2a), de ellas se calculo las energía de activación libre de Gibbs(cinética) para cada unos de los posibles estados de transición y la estabilidad energética de cada uno de los producto obtenido(termodinámica).

A) Estudio computacional(cinético) para la molécula 1a utilizando a el dienofilo etil acrilato(-COOEt) junto a la imina(dieno).



Esquema 17: Estados de transición teóricos propuestos, con las diferentes interacciones cabeza-cabeza(*orto*) y cabeza-cola(*meta*) para la molécula 1a y 1b.

Las energías de los diferentes estados de transición son muy similares entre ellas (29.2kcal/mol, 29.2kcal/mol, 30.5kcal/mol y 30.7kcal/mol), las más bajas energías de activación corresponden a la formación meta-endo y exo(isómeros *cis/trans*). Si el sistema estuviera controlado de modo cinético, estos serían los productos esperados en la reacción, pero como sabemos que la energía involucrada en esta reacción es muy alta(200°C), se establece que la cicloadición [4+2] posee un control termodinámico, modificando los centros de interacción(centro electrofílico y nucleofílico) originando la formación de dos regio-isómeros, orto-exo(regioisómero **1a**) y meta-exo(regioisómero **1b**).

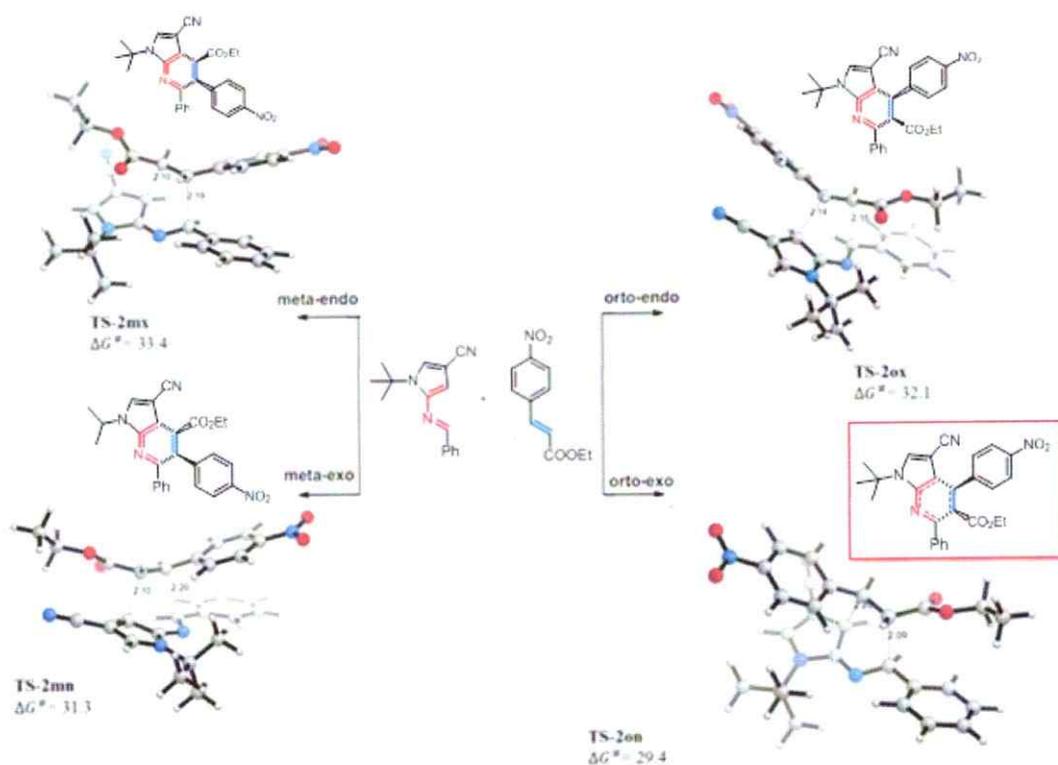


Esquema 18: Par de regioisómeros teóricos propuestos más estables (meta-exo y orto-exo), con control termodinámico.

La estabilidad energética que posee el compuesto orto-exo puede deberse a la interacción electrostática atractiva entre carbono del nitrilo (carga parcial positiva) y el oxígeno, específicamente del carbonilo del grupo funcional ester (carga parcial negativa). A la vez la formación del compuesto meta-exo se obtuvo en una menor proporción, motivo que se le atribuye al impedimento estérico que presentan el grupo ester con el fenilo del carbono adyacente, que se ve reflejado en el rendimiento teórico en una proporción 1 : 4 (21 : 79), resultado similar al obtenido experimentalmente 1 : 2 (33,3 : 66,6).

B) Estudio teórico de la molécula 2a

Para la molécula **2a** se realizó cálculos teóricos de las energía de activación libre de Gibbs para cada uno de los posibles estados de transición, en las interacción cabeza-cabeza o cabeza-cola entre dieno(imina) y dienofilo(Etil-(E)-3-(4-nitrofenil)acrilato). De las diferentes energías de activación de los estados de transición propuestos teóricamente, orto-exo es la más baja con 29.4kcal/mol(observar **Esquema 19**).



Esquema 19: Estados de transición teóricos propuestos con las diferentes interacciones cabeza-cola, cabeza-cabeza para la molécula 2a.

La formación de los intermediarios meta-endo y meta-exo no son productos esperados experimentalmente, la teoría por su parte correlaciona con esta información, ya que para este tipo de reacciones prevalece la estereoquímica de los sustratos (si es que las hay), en este caso la estereoisomería del dienófilo (*trans*) es la que orienta la formación de los productos meta exo- y orto-exo. El cálculo teórico complementa esta información al

observar la elevada energía de activación libre de Gibbs que estas poseen, ya que necesita realizar la interconversión de *trans* a *Cis*(33.4kcal/mol y 32.1kcal/mol). De los productos mencionados anteriormente con estereoquímica *trans*, el compuesto meta-*exo* no es un producto experimental, una posible explicación se debe a que la orientación de ambos fenilos en las posiciones C₅ y C₆ de la tetrahidropiridina se repelen(efecto estérico), sus nubes electrónicas Pi al estar tan cercanas generan un aumento en la energía de activación libre de Gibbs a 31.3kcal/mol. El producto orto-*exo* es el único producto que se obtiene de forma experimental y teórica, es el compuesto que posee la menor energía de activación(29.4kcal/mol) y una de las explicaciones propuestas para esta reacción se debe a que existen interacciones atractivas(zonas verde) en el estado de transición entre grupo 4-nitro-

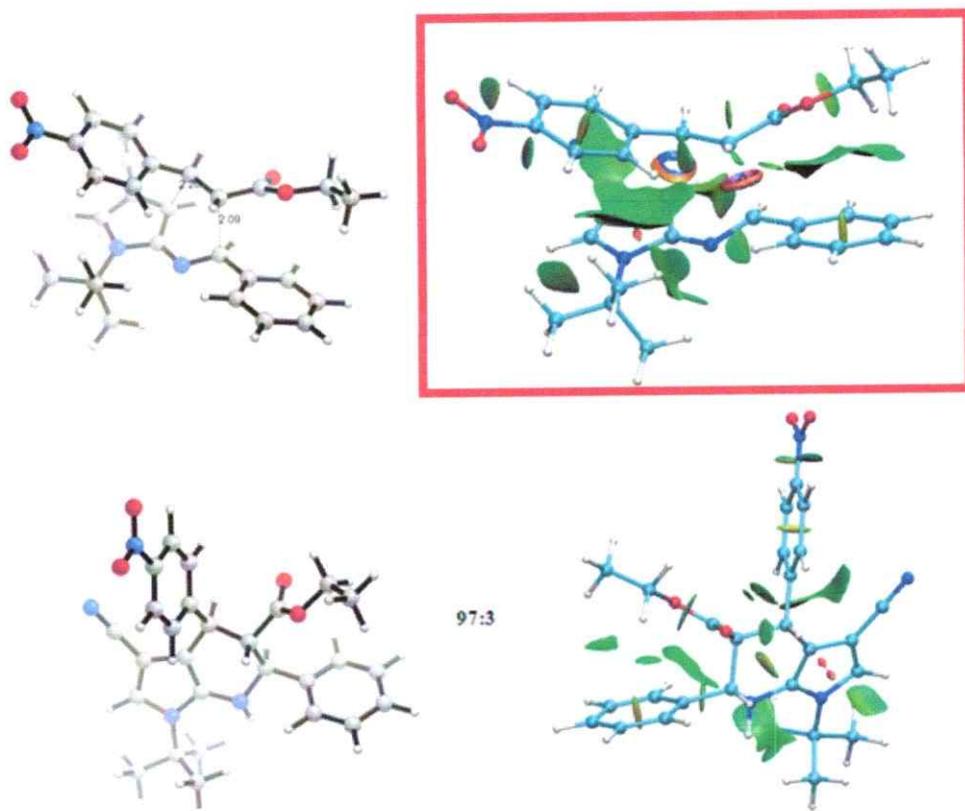


Figura 20: Estado de transición orto-*exo*(*trans*), que explica la interacciones atractiva(zona verde) entre el anillo pirrol y anillo del 4-nitro-fenil en la formación del producto.

fenil(fenilo deficiente electrónicamente) posee con el anillo pirrol(Figura 20), que mediante interacciones no covalentes, tales como las fuerzas electrostática y las fuerzas de Van der Waals, se atraen electrostáticamente favoreciendo la formación del producto. La razón teórica de la obtención del producto coincide con lo experimental, con una razón de 97% de rendimiento(rendimiento experimental 96.92%).

VI. Conclusiones

- La base de Schiff formada por la condensación entre el 2-amino-pirrol y benzaldehído se utilizó como **2-aza-dieno** en reacciones de cicloadición 4+2(aza Diels-Alder intermolecular).
- Mediante estudios experimentales se comprobó que el 2-aza-dieno de la imina, no establece la formación de productos con dienofilos carente de centro electrofílico, ya que existe una mayor diferencia de energía entre orbitales frontera(GAP) HOMO y LUMO.
- La reacción aza Diels-Alder intermolecular estudiada en esta investigación, se clasifica como un mecanismo de demanda normal, ya que la reacción va de Homo(dieno, rico en electrones) a Lumo(dienofilo, carece de electrones).
- Se obtuvieron tetrahidropiridinas altamente sustituidas en dos pasos sintéticos, utilizando dienofilos carente de electrones (mono-sustituidos y di-sustituidos).
- La reacción mono-sustituida posee un control termodinámico(no cinético), obteniendo la formación de estructuras orto-exo y meta-exo (*trans*).
- La cristalización y obtención de análisis de difracción de rayos x, compro la elucidación estructural realizada por RMN mono y bidimensional para los compuestos 1a y 1b.
- La síntesis de tetrahidropiridinas altamente sustituidas mediante reacciones aza-Diels-Alder intermoleculares se clasifica como una reacción regio-diastereoselectiva, debido a que se obtiene un solo producto en mayor proporción.

- Mediante una colaboración computacional se comprendió a que se debe la selectividad que poseen estos sistemas.
- Al sustituir el dienofilo con un anillo fenil en la posición 2, indujo la diastereoselectividad y formación de tres centros estereogénicos con isomería estructural *trans* (mediante interacciones atractivas no covalentes entre el fenilo y el anillo pirrol favoreciendo la formación de un producto(RRR y/o SSS).
- La formación de 7-aza indol se realizó mediante reacciones en cascada o “one pot”, en la cual se propone que el oxígeno (O₂) de la atmósfera, es el agente oxidante que genera la aromatización completa de la molécula, aumentando su estabilidad.
- Se realizó una síntesis aza Diels-Alder intermolecular libre de catalizadores y ácidos de Lewis.

VII. Bibliografía

1. S. M. B. *Organic Synthesis*, 2nd ed., Mc Graw-Hill: New York, 2002; pp 844–849.
2. V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, 65 (2009), 2721–50
3. pagina web "<https://www.ch.ic.ac.uk/GIC/este/este4.html>"
4. W.L. G. “*Organic Chemistry*”, Editorial Pearson Prentice Hall, 6° edición, pg 568 – 583, 2006.
5. R. S., *Tetrahedron Letters*, 12 (1971), pag. 2721–24
6. R. de Woodward-Hoffmann, Nguyen Trong Anh, edit. Reverté, 1974, pag. 153-154.
7. H. T. and Robert B., *Organic Letters*, 6 (2004), 4913–16
8. S. J. W. y Frank R. S *Química Orgánica*, ed. Reverté pag.533-534,1988.
9. J. Alberto G. S. y col. ,*Chem. Soc.* 51(4) 222-227, (2007).
10. K. Ishihara and A. Sakakura, *Comprehensive Organic Synthesis II*, 2014
11. G. Masson, C. Lalli y col., *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 902.

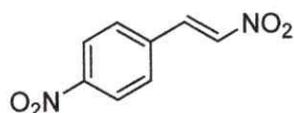
12. K. A. Ahrendt, Christopher J. Borths, y col.. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244
13. J. Soto-Delgado, Luis R. Domingo y col., *Organic & Biomolecular Chemistry*, **8** (2010), pag 3678
14. F. L., Beatriz T. y col., *An. Quím.*, **2010**, pg. 106(3)
15. F. Linkert and S. Laschat, *Synlett*, pp. 125-126, **1994**.
16. F. Palacios, C. Alonso, A. Arrieta y col., *Eur. J. Org. Chem.*, p. 2091-2099, **2010**.
17. Huang, P. Sonnet y col., *Arkivoc*, pp. 70-76, **2001**
18. G. Masson, C. Lalli y col., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 902.
19. W. X-Sh.; Zhou, J.; Yang, K.; Yao, Ch-Sh., *Tet. Lett.*, pp. 5721-5723, **2010**, 51.
20. Y. Ma, C. Qian, M. Xie and J. Sun, *J. Org. Chem.*, pp. 6462-6467, **1999**, 64
21. R. R. S. Manian, J. Jayashankaran, R. Ramesh and R. Raghunathan, *Tetrahedron Letters* , p. 7571-7574, **2006**, 47
22. H. I. and ShU K.* *Tetrahedron Letters*, **1996**, Vol. 37. No. 41, pp. 7357-7360
23. K. H. and Hisashi Y. *Tetrahedron*, **1993**, Vol 49. No 9. pp 1749-1760
24. W. Jones and A. Kiselyov, *Tetrahedron Letters*, p. 2309-2312, **2000**, 41
25. Y.-J. Tan, .. Zhang, F.-J. Wang, H.-H. Wu and Q.-H. Li, *RSC Adv.* **5**, p. 3563, 2014, 4.
26. S. Laschat and J. Lauterwein, *J. Org. Chem.* , pp. 2856-2861, **1993**, 58.
27. M. Vilches-Herrera y col., *ACS Combinatorial Science*, **14** (2012), 434-441.
28. Nicolás L. Marcelo Vilches y col., *Green Chemistry*, **2016**, *18*, 3712-3717.
29. R. Tannert y col, , *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts Reactions, and applications*, pag 1285-1286, **2013**
30. Manas M. y col., *RSC Adv.*, **4**, 22955, **2014**.
31. D. Huang y col., *RSC Adv.*, **3**, 573. **2013**
32. G. Masson y col., *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 902, **2013**.

33. Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. (b) Balme, G.; Bossharth, E.

34. (a) Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2415. (c) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.)

VIII. Anexo

(E)-1 nitro-4-(2-nitrovinyl)benzeno



Rendimiento 73%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, -CH-), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH- NO_2).

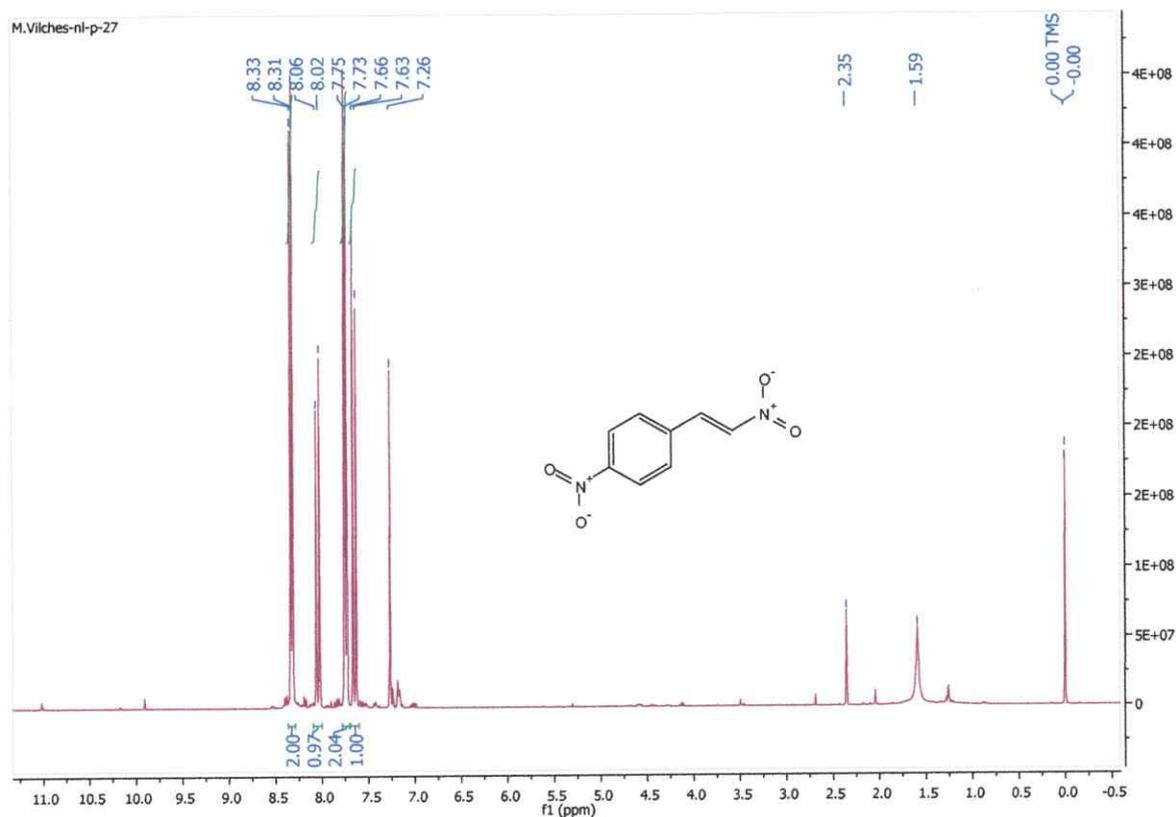
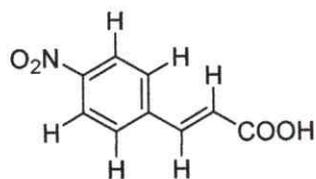


Figura 30 : RMN ^1H para la molécula (E)-1 nitro-4-(2-nitrovinyl)benzeno

Ácido (E)-3-(4-nitrofenil)acrílico.



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 06.75 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).

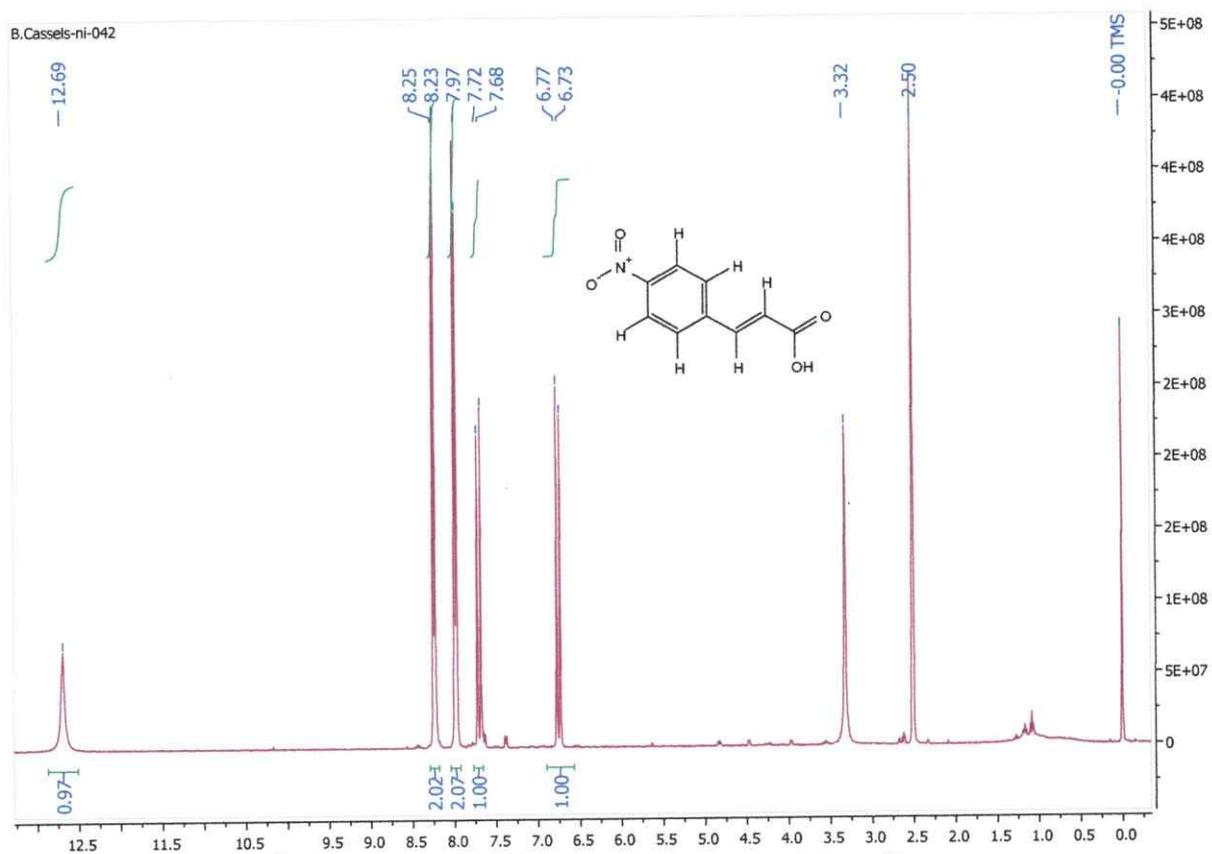
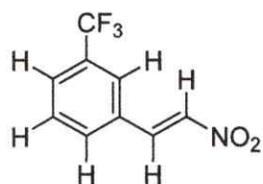


Figura 31 : RMN H^1 para la molécula ácido (E)-3-(4-nitrofenil)acrílico

(E)-1-(2nitrovinil)-3-trifluorometil)benceno.



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

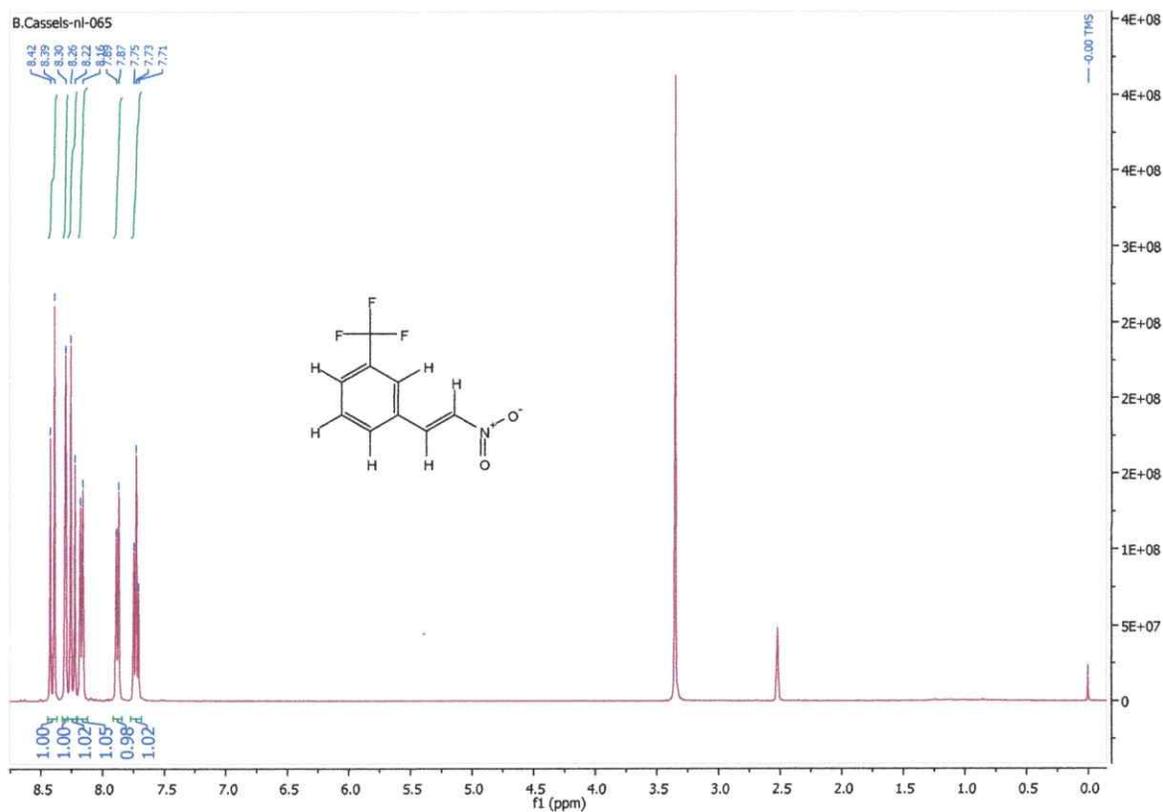
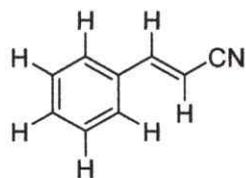


Figura 32 : RMN H^1 para la molécula (E)-1-(2nitrovinil)-3-trifluorometil)benceno.

Cinamonitrilo



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.25 (m, 6H), 5.87 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H).

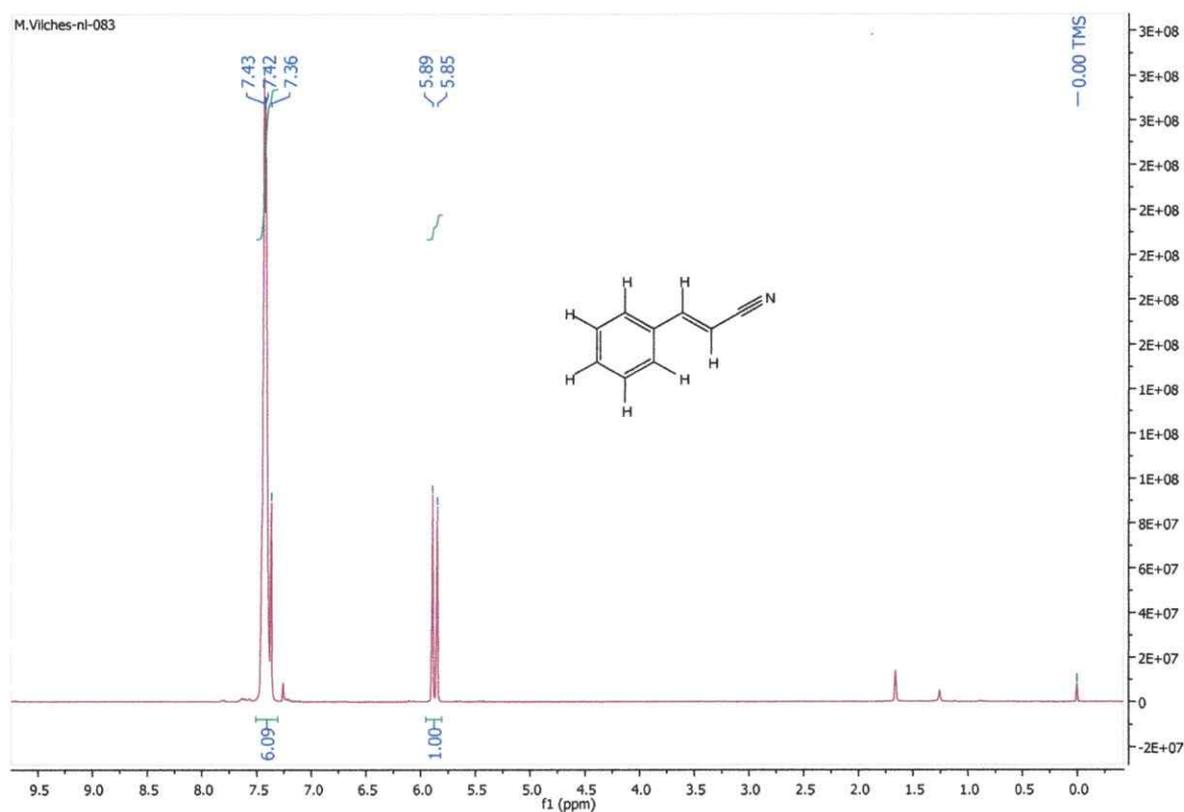
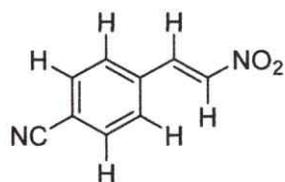


Figura 33 : RMN H^1 para la molécula Cinamonitrilo

(E)-4-(2-nitrovinil)benzonitrilo



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H).

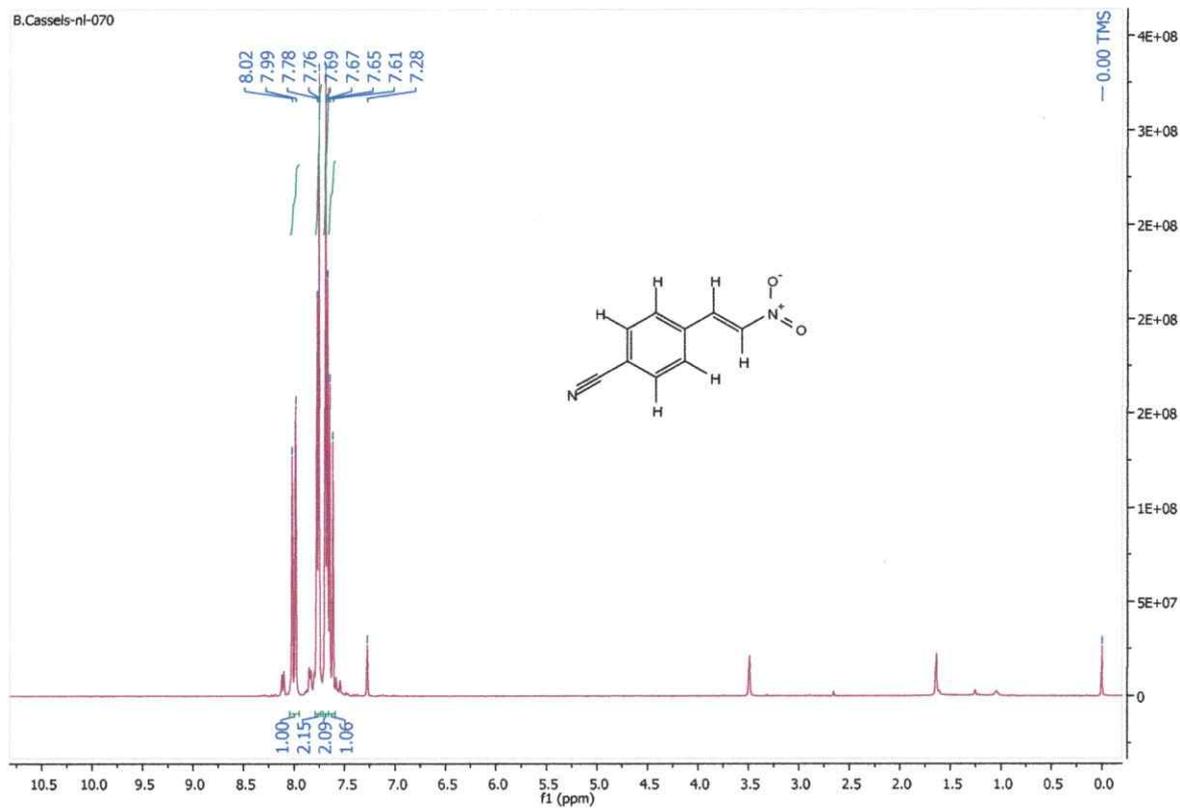
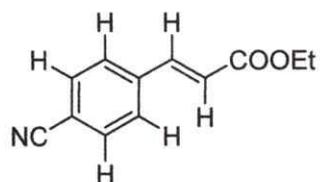


Figura 34 : RMN H^1 para la molécula E)-4-(2-nitrovinil)benzonitrilo

Etil (E)-3-(4-cianofenil)acrilato



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.57 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).

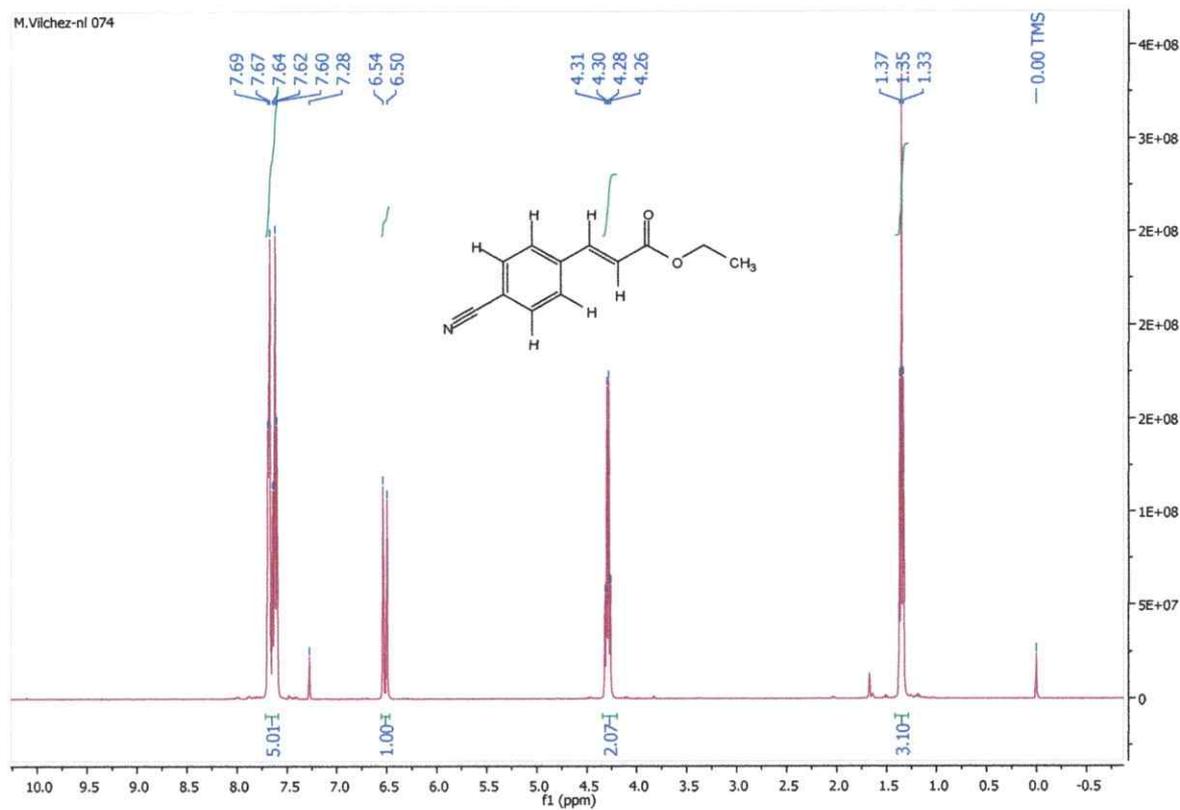
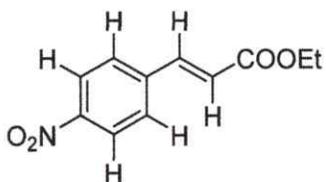


Figura 35 : RMN ^1H para la molécula Etil (E)-3-(4-cianofenil)acrilato.

Etil (E)-3-(4-nitrofenil)acrilato



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H).

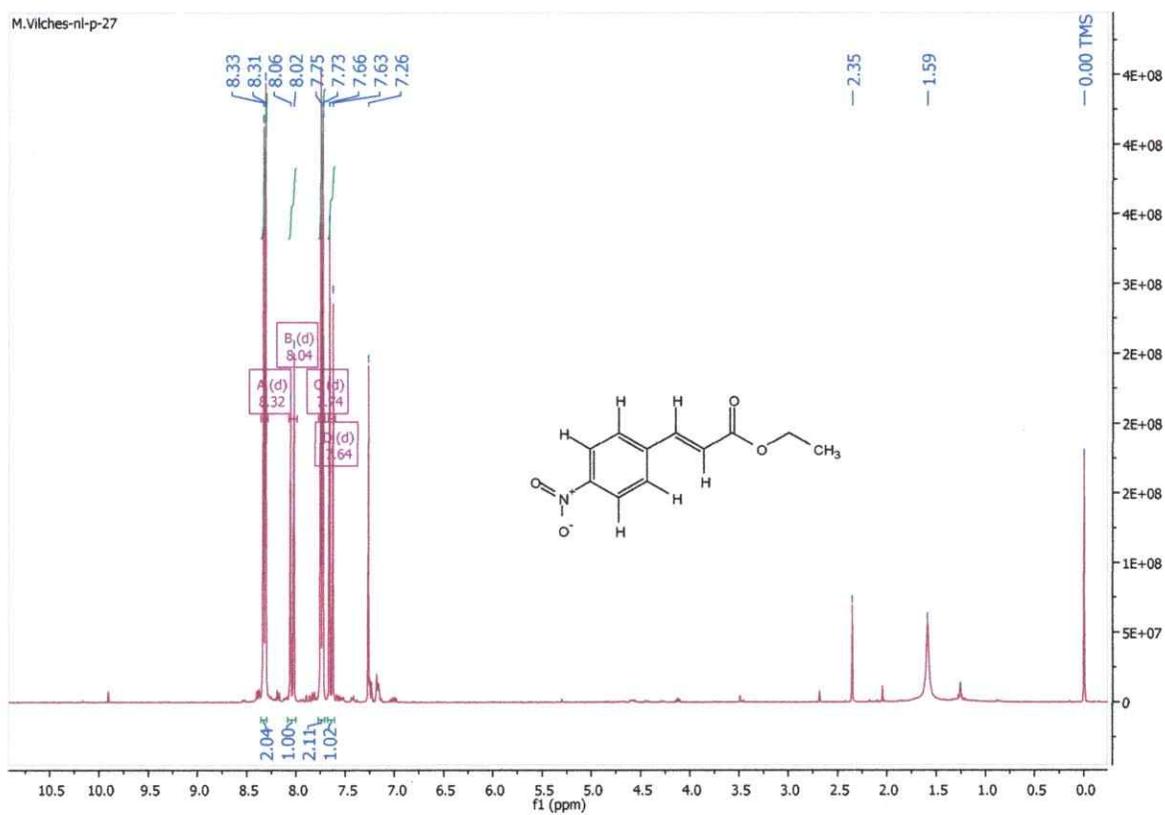
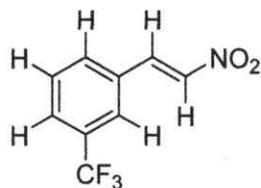


Figura 36: RMN H^1 para la molécula Etil (E)-3-(4-nitrofenil)acrilato

(E)-1-(2-nitrovinil)-3-(trifluorometil)benceno



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.32 – 8.20 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

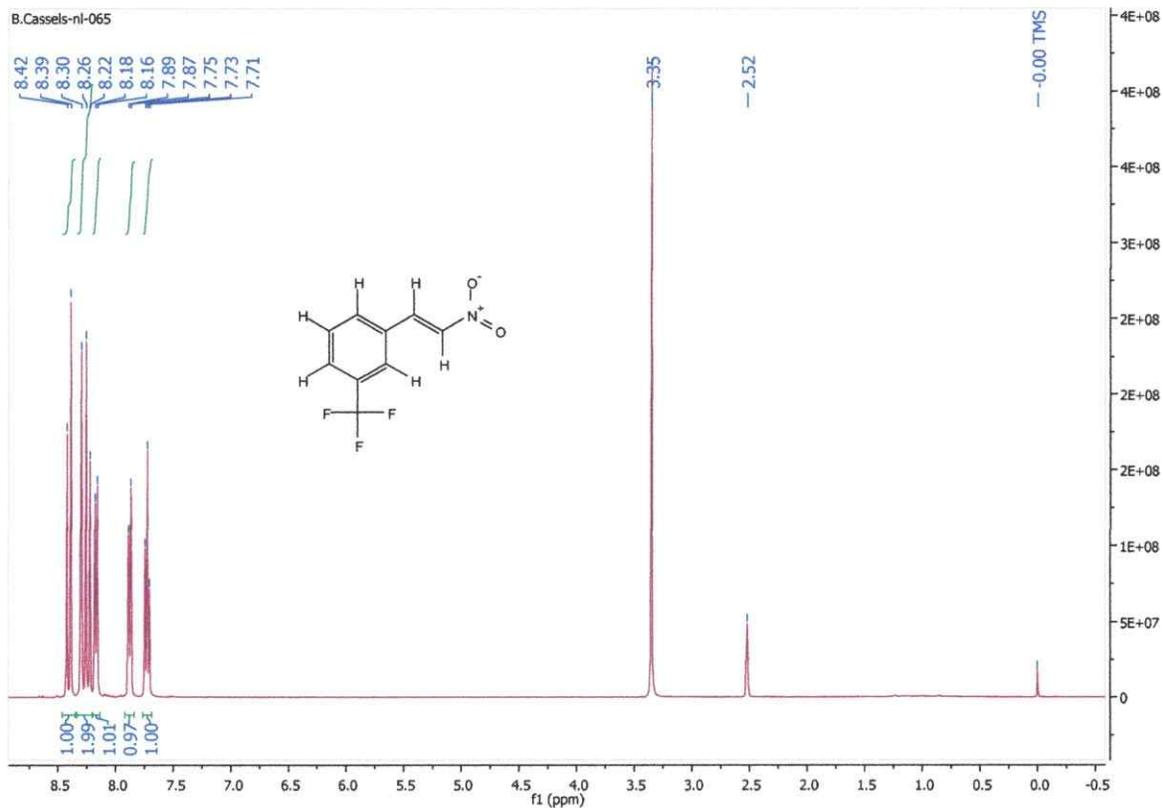
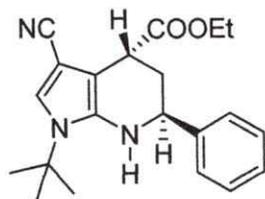


Figura 37 : RMN H^1 para la molécula (E)-1-(2-nitrovinil)-3-(trifluorometil)benceno.

Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.30 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR 21 Carbonos, (101 MHz, CDCl_3) δ =173.60, 142.81, 137.06, 128.76, 127.82, 126.73, 120.49, 117.01, 100.19, 89.79, 61.18, 56.72, 55.09, 36.59, 32.71, 29.54, 14.20.

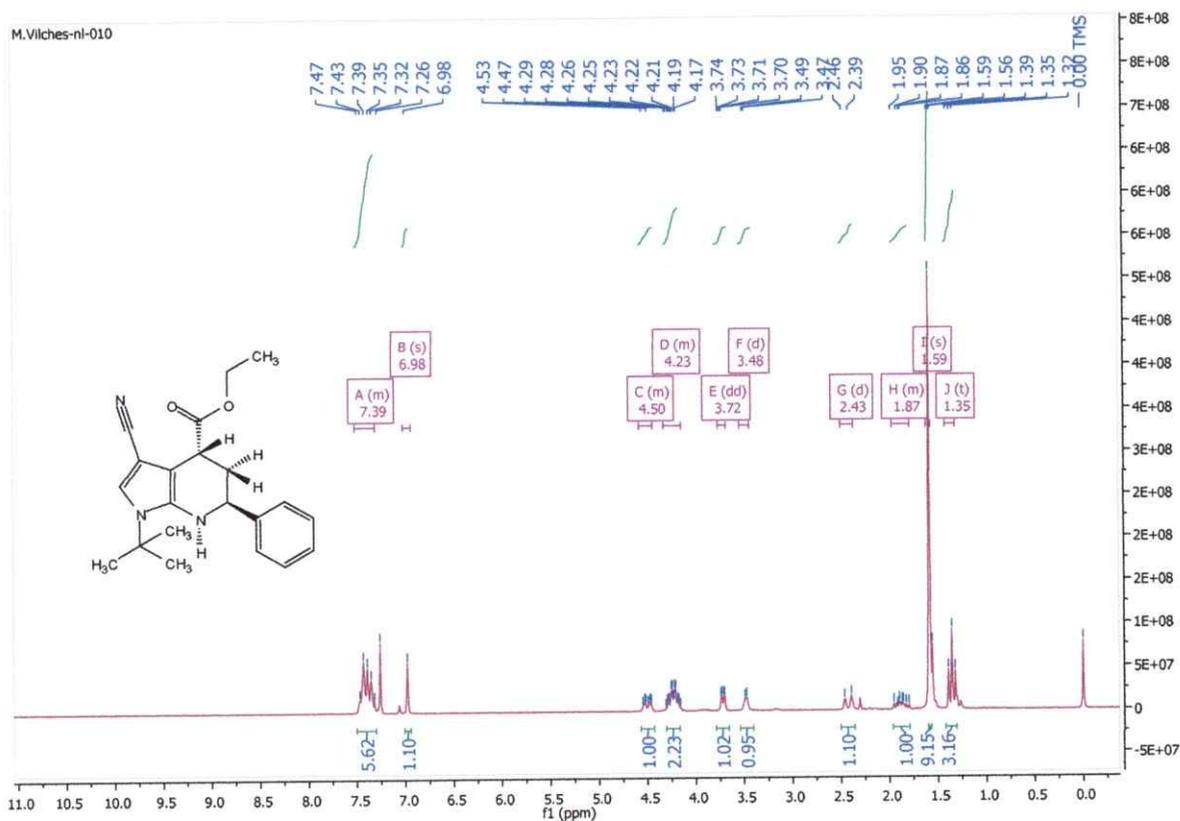


Figura 38 : RMN H^1 para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato

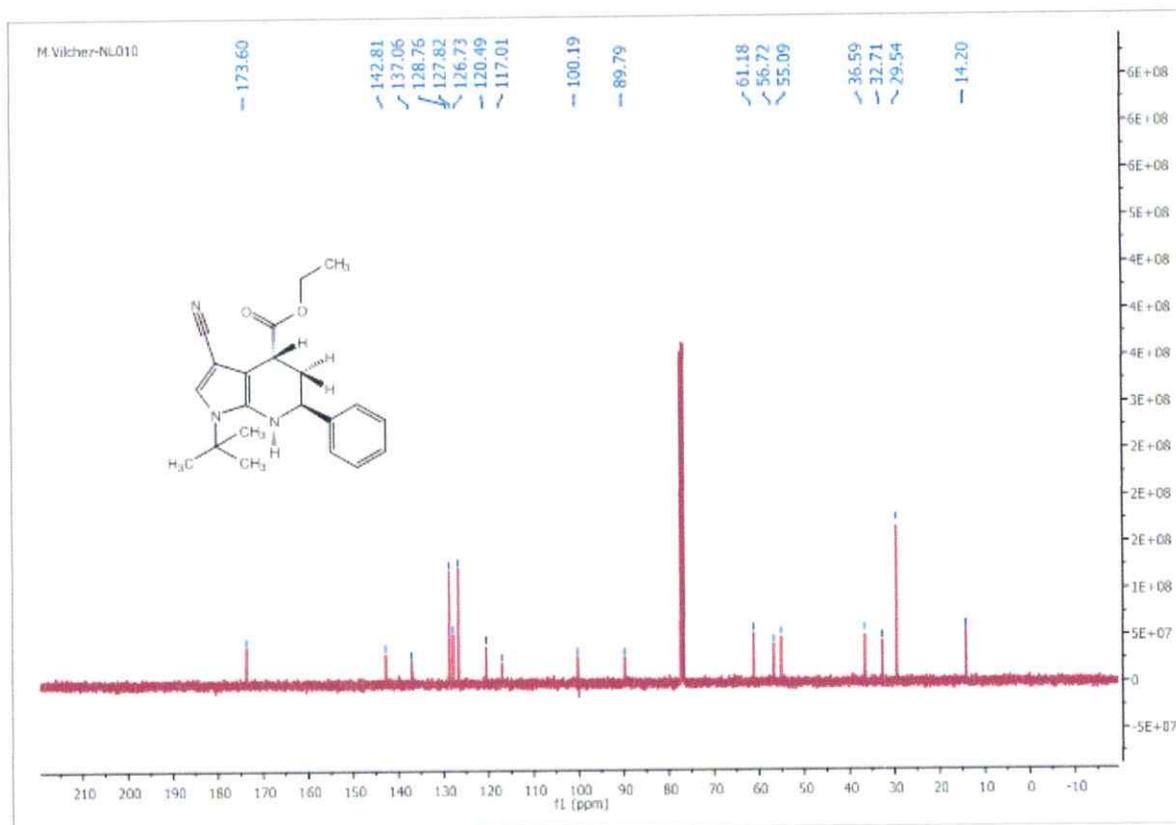


Figura 39 : RMN C^{13} para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato.

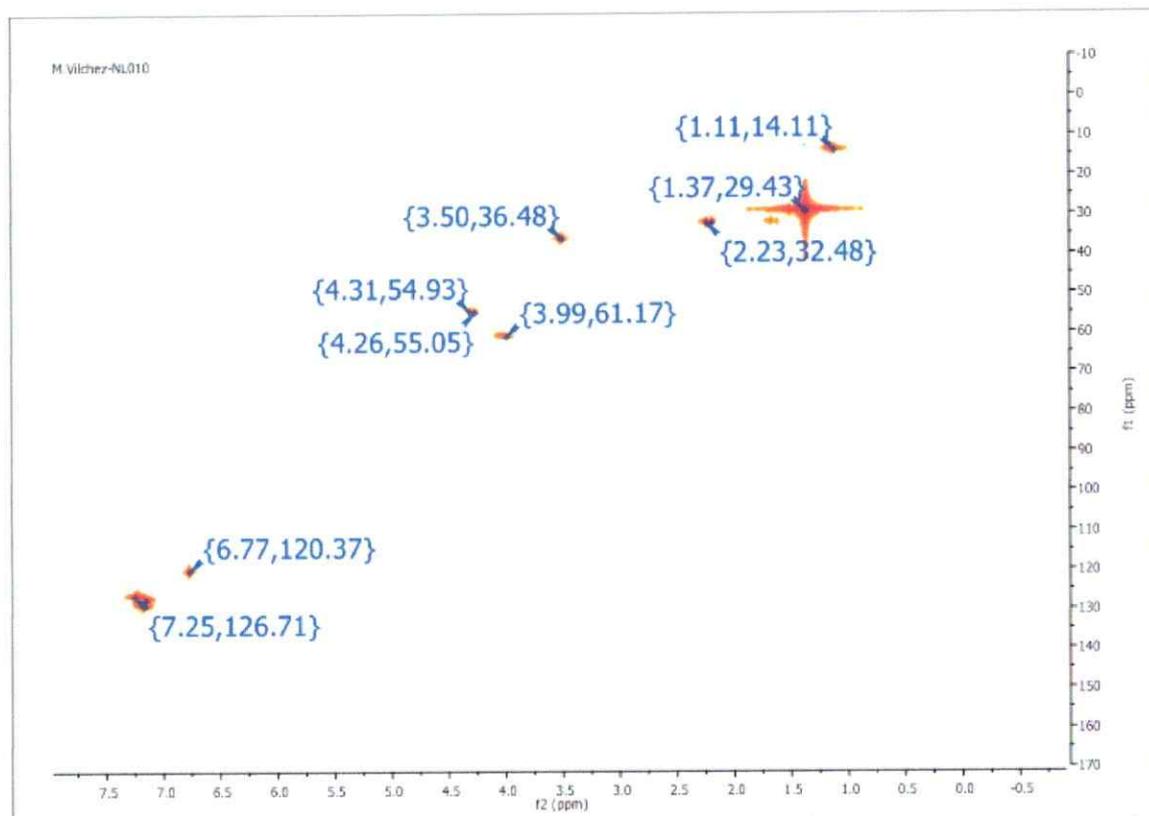


Figura 40: HMQC para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato

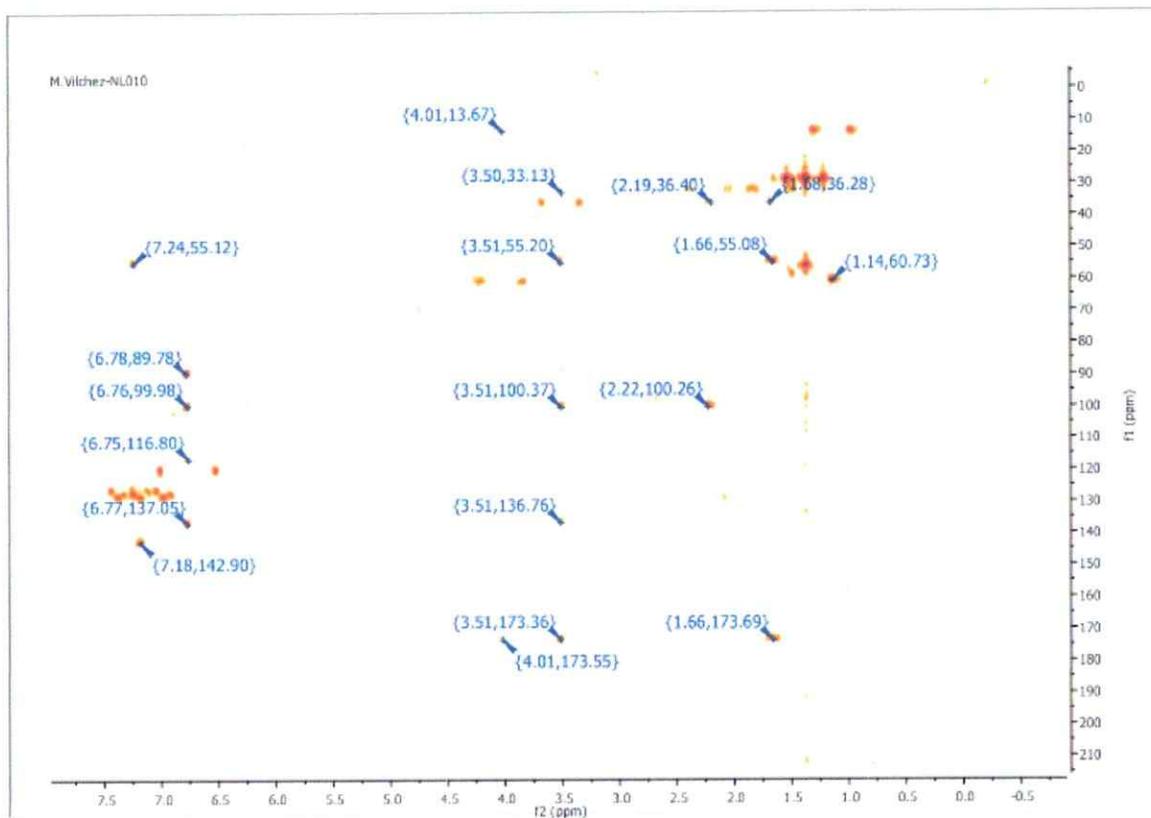


Figura 41: HMBC para la molécula Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato

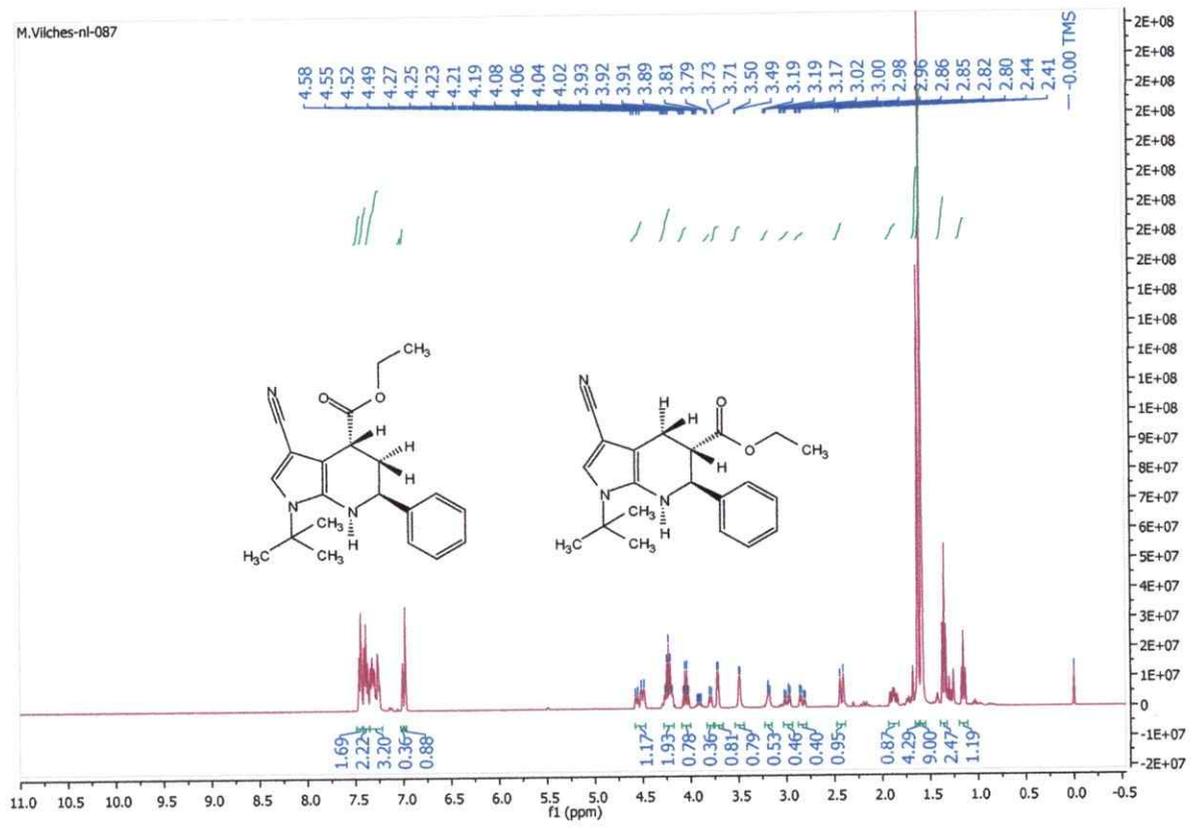
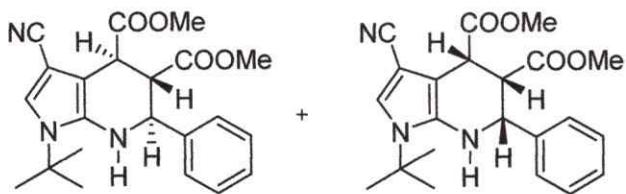


Figura 42 : Análisis de RMN H¹ para los dos regioisómeros obtenidos, Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato y Etil (4R,6S)-1-(tert-butil)-3-ciano-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carboxilato



M.Vilchez-nl033

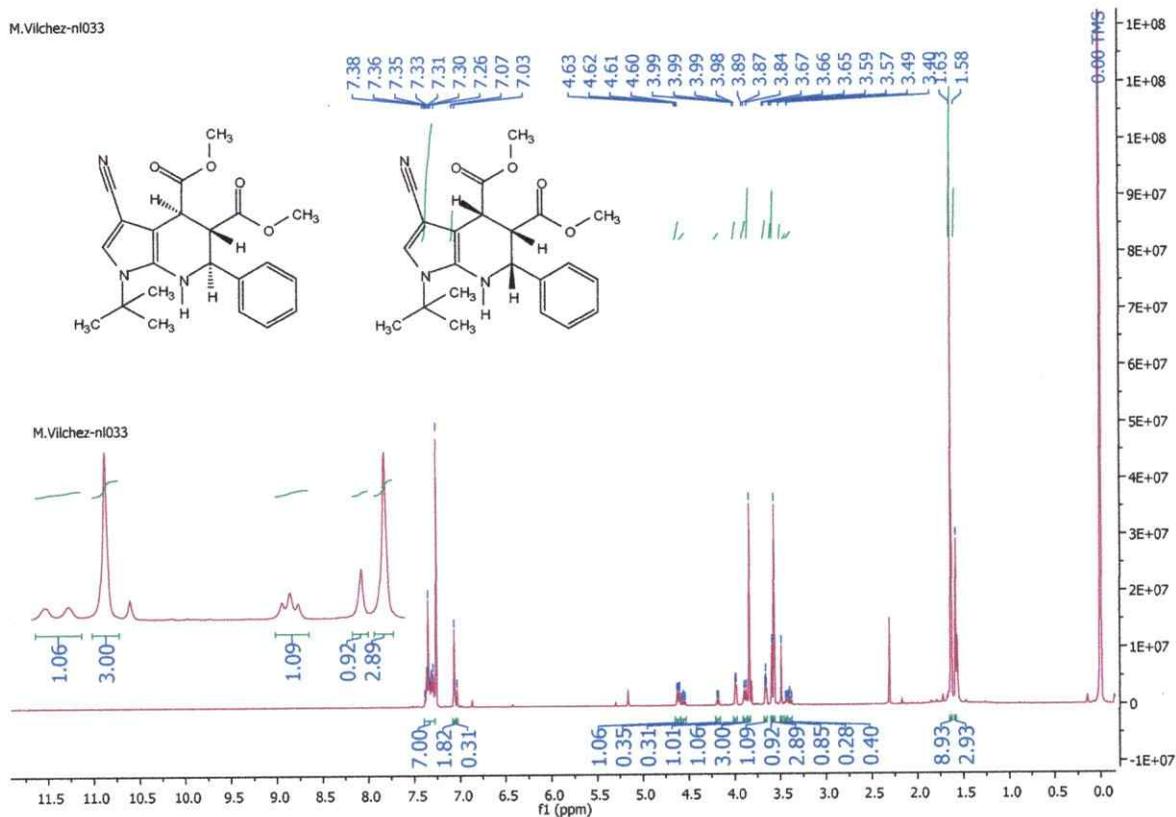
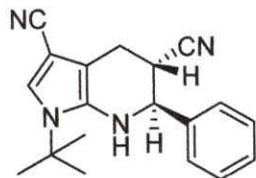


Figura 43 : Análisis de RMN H¹ para los dos regioisómeros obtenidos cis/trans(1e).

(5S,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4-5-6-7-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.37 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 23.8, 11.2$ Hz, 1H), 1.59 (s, 9H).

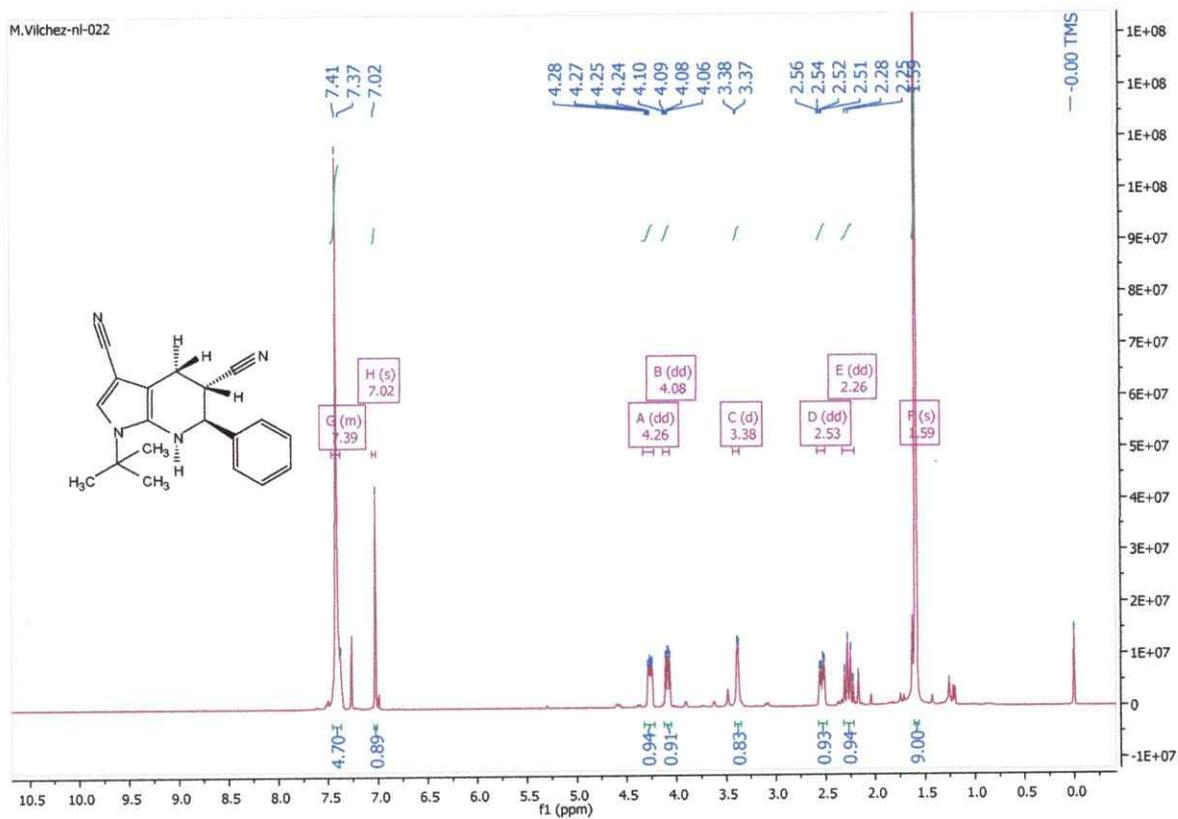
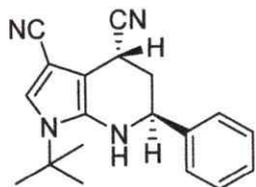


Figura 44 : Análisis de RMN H^1 para la molécula (5S,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4-5-6-7-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo.

(4R,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,4-dicarbonitrilo.



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.76 – 4.46 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.05 (m, 1H), 1.59 (s, 9H).

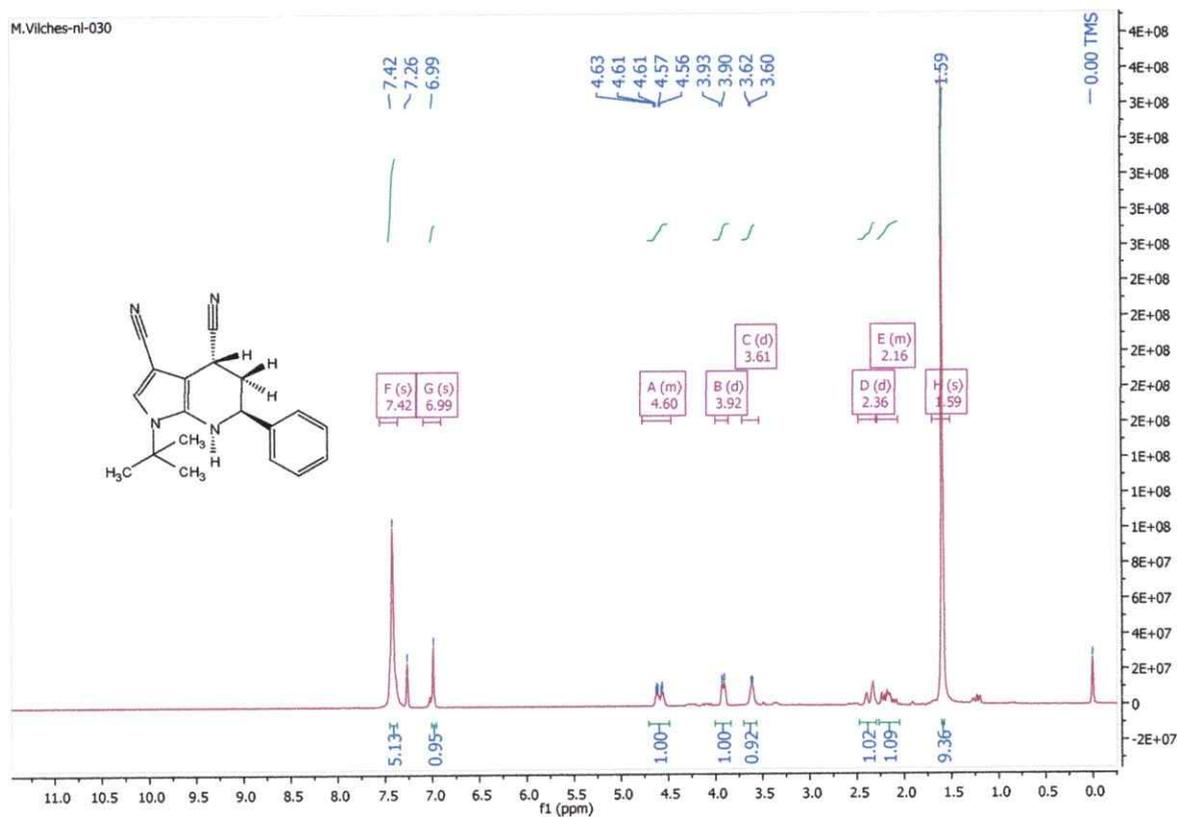


Figura 45: Análisis de RMN H^1 para la molécula (4R,6S)-1-(tert-butil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,4-dicarbonitrilo.

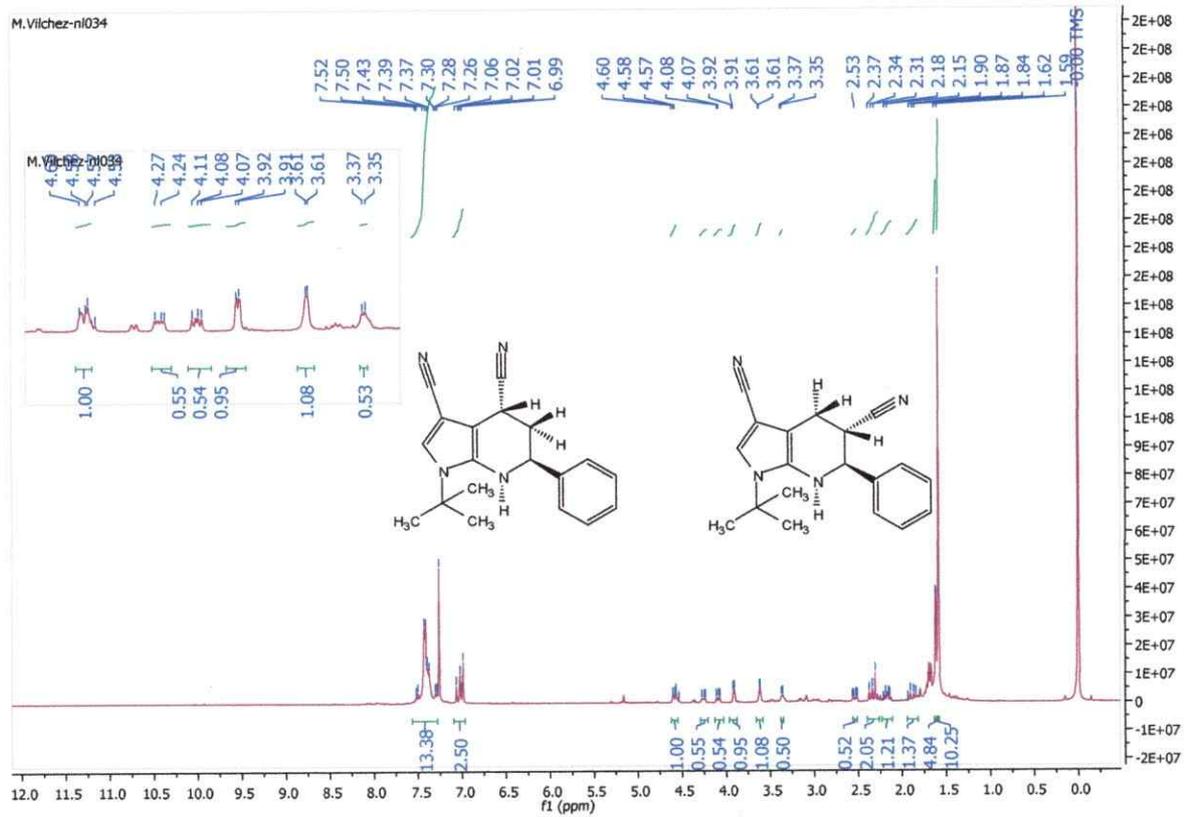
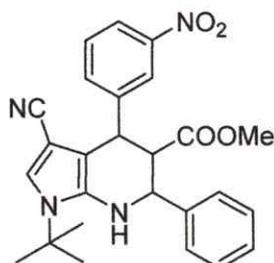


Figura 46 : Análisis de RMN H^1 para los dos regioisómeros obtenidos 1c y 1d (mezcla).

Metil-1-(tert-butil)-3-ciano-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H).

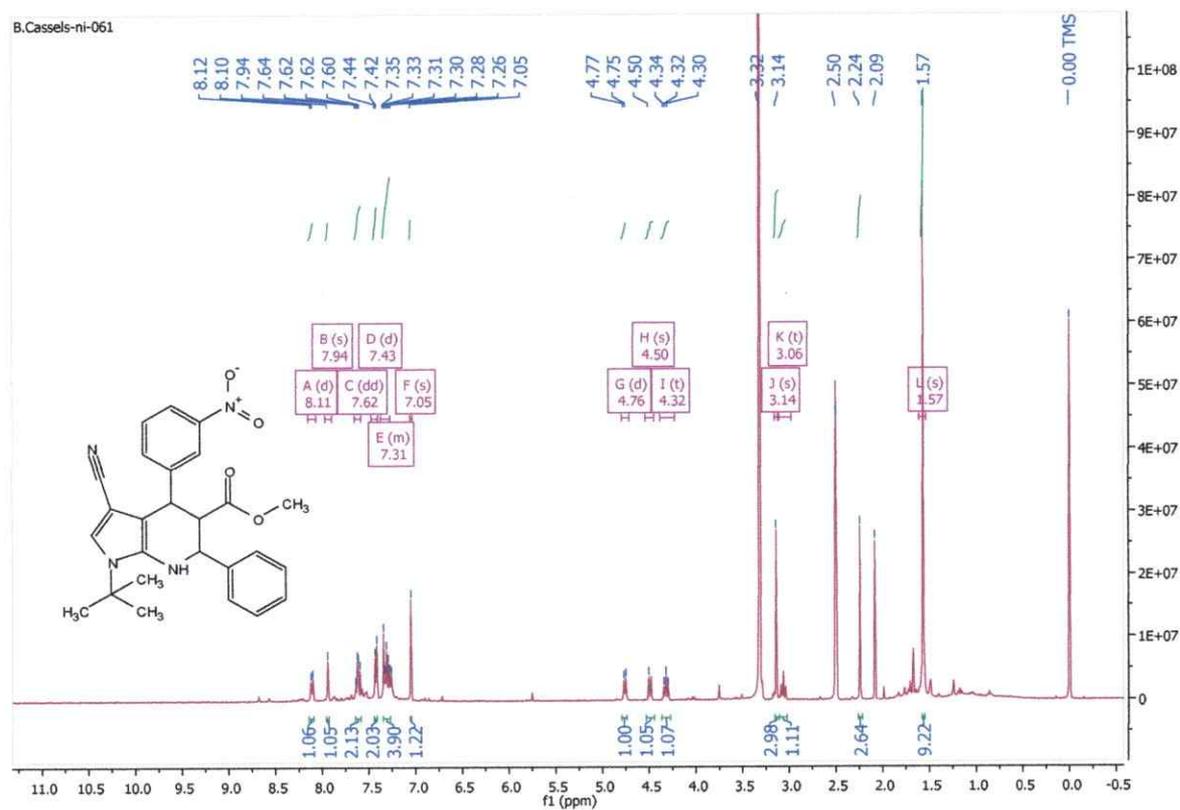
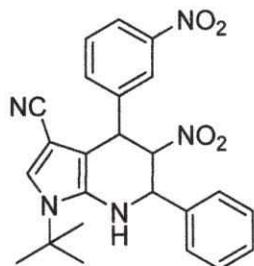


Figura 47: Análisis de RMN H^1 para la molécula Metil-1-(tert-butil)-3-ciano-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

1-(tert-butil)-5-nitro-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.61 (s, 10H).

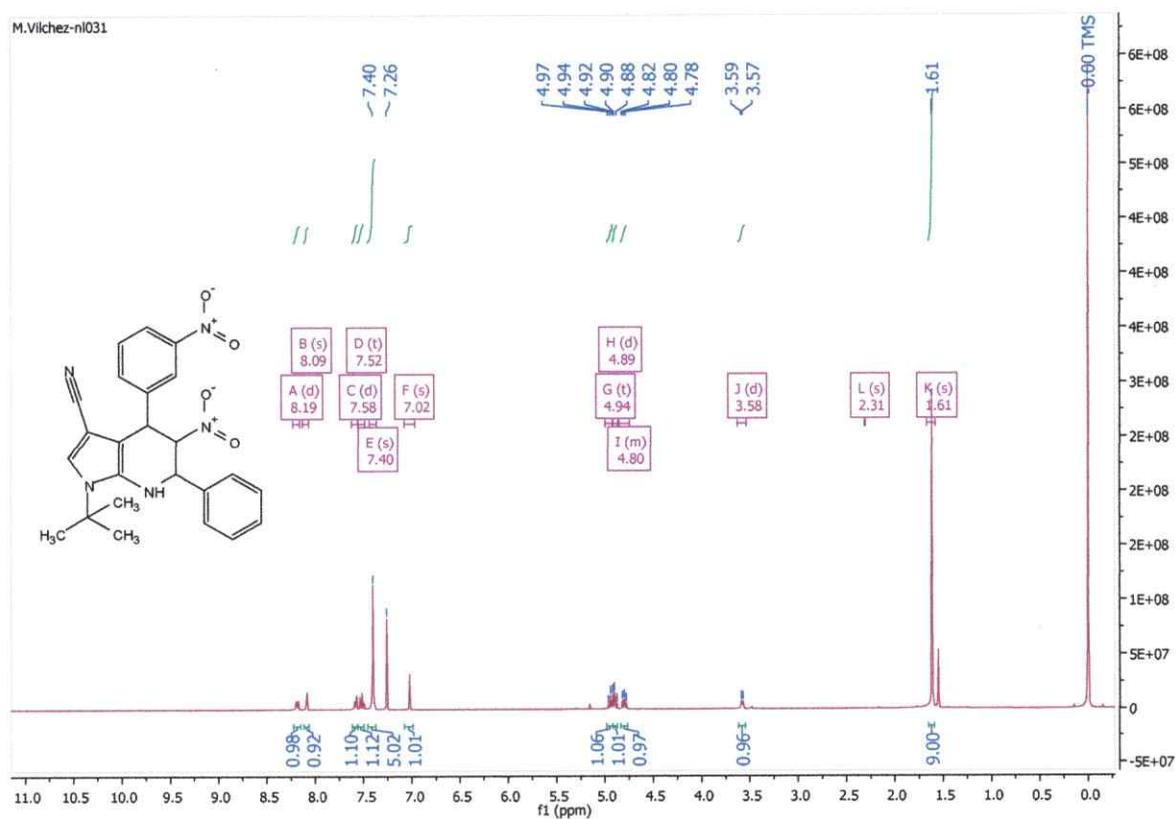
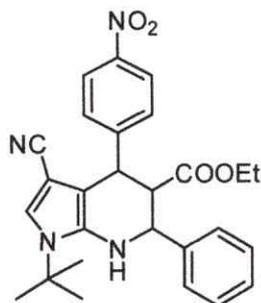


Figura 48: Espectro de RMN ^1H para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-4-(3-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 4.58 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.76 – 3.56 (m, 1H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 8H), 0.68 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ =171.95, 149.04, 147.27, 138.97, 135.95, 129.19(2C-Ar), 128.85(2C-Ar), 128.79, 127.52(2C-Ar), 123.86(C-Ar), 121.39, 115.90, 105.68, 88.63, 61.21, 60.51, 57.10, 56.23, 43.78, 29.57 3C- CH_3 (terbutil, carbonos simétricos),13.64.

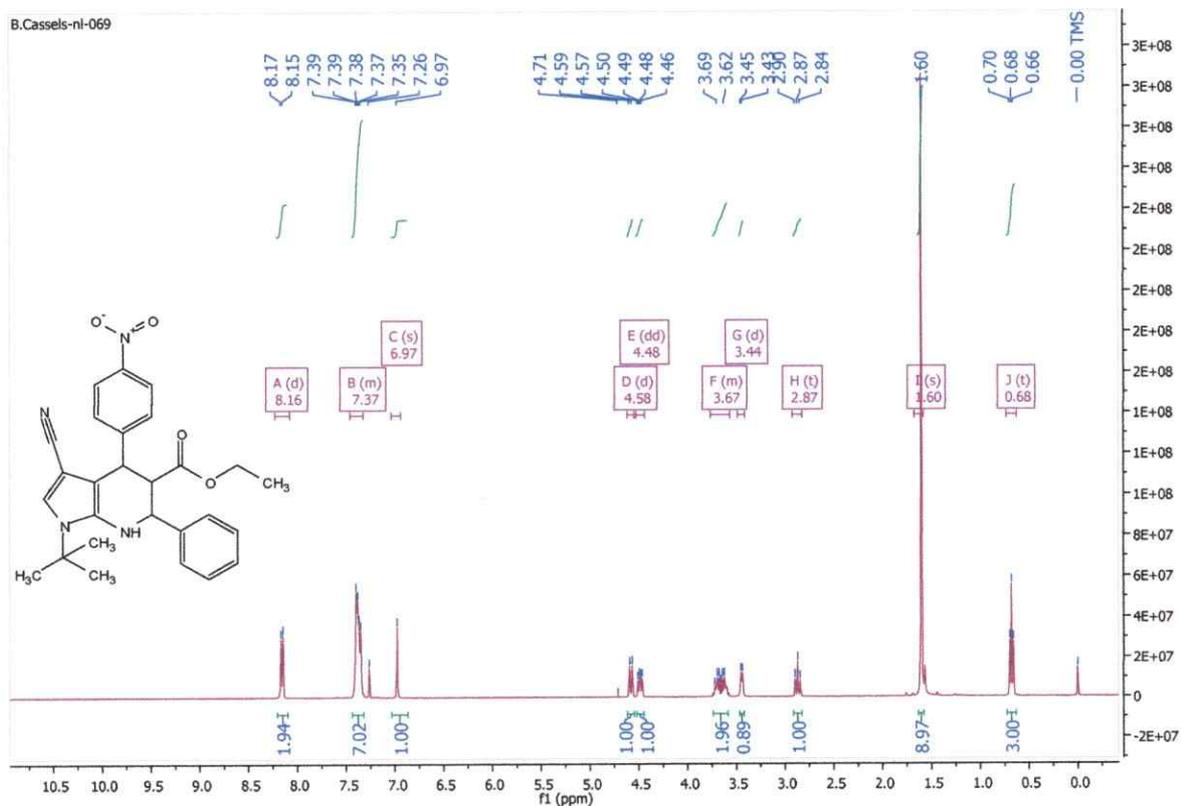


Figura 49: Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato

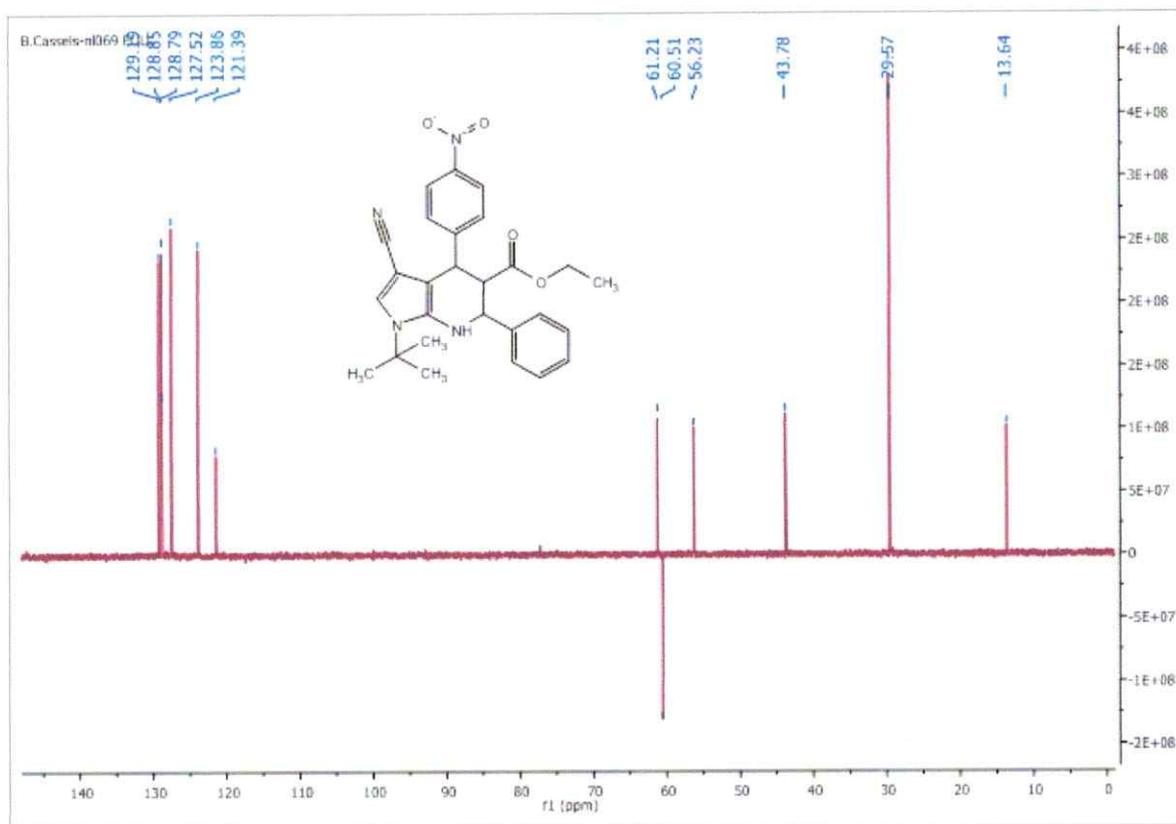


Figura 50: Espectro de Dept-135 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

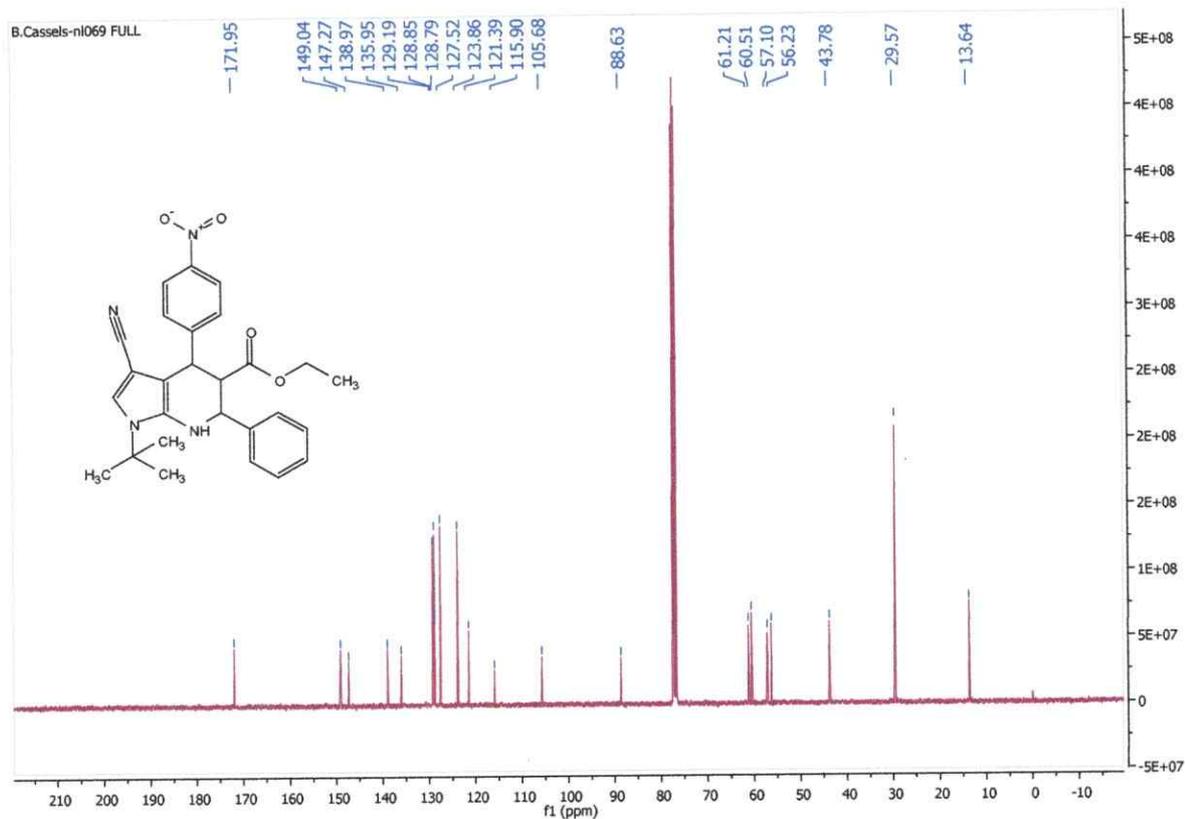


Figura 51: Espectro de RMN C^{13} para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

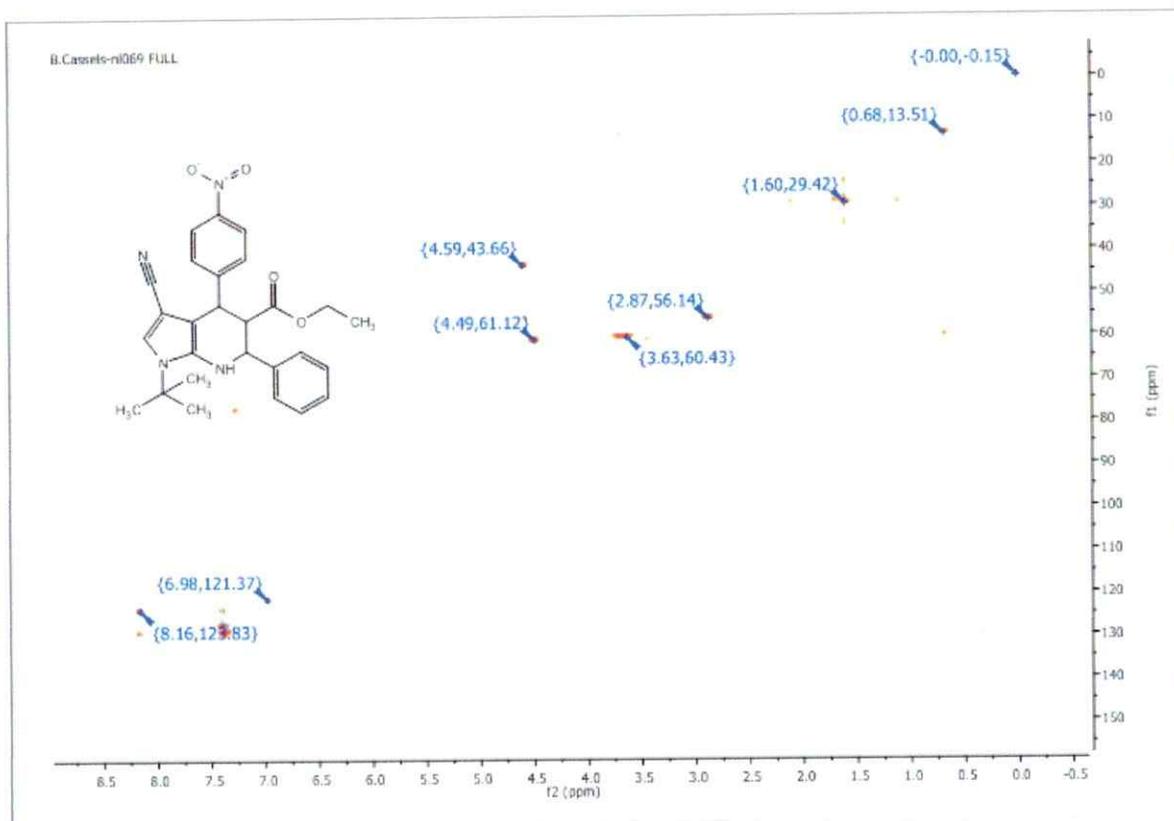


Figura 52: Espectro de HMQC para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

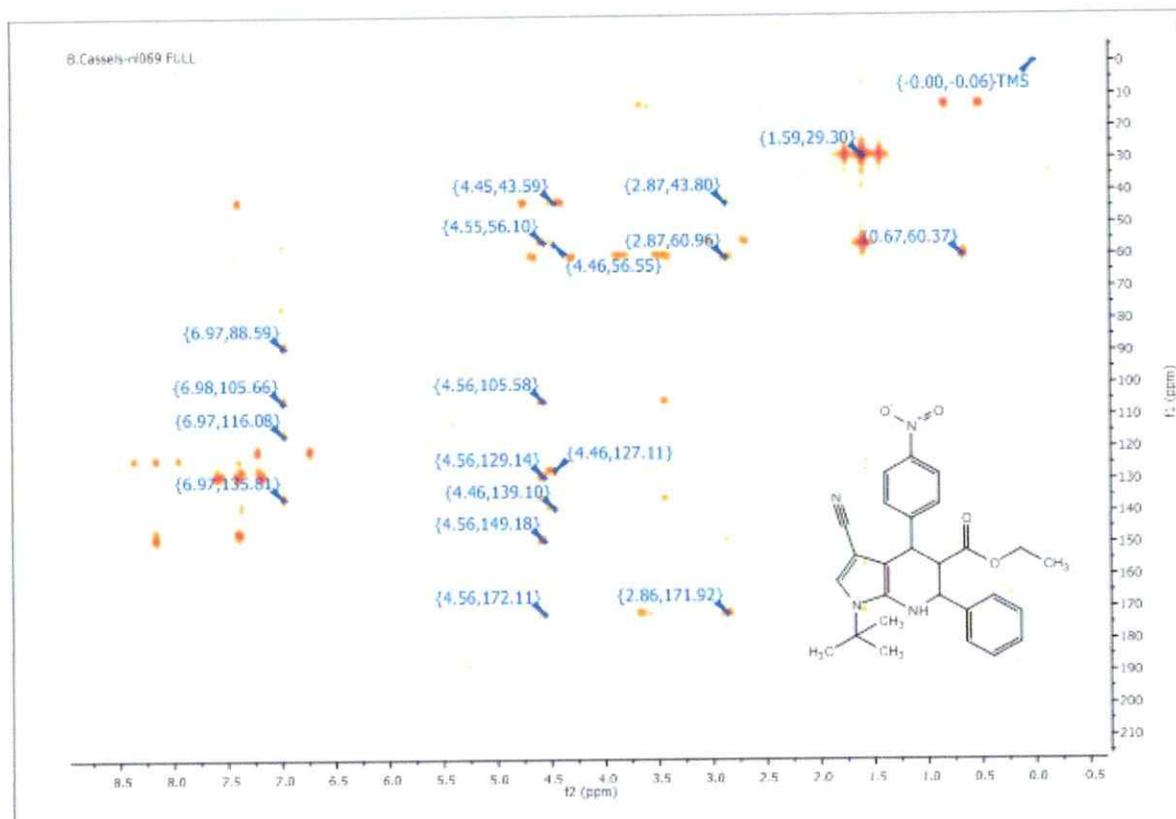
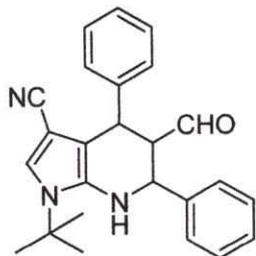


Figura 53: Espectro de HMBC para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

1-(tert-butil)-5-formil-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 7.42 – 7.13 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.59 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.66, 141.09, 138.99, 135.39, 129.15, 128.92, 128.66, 128.52, 127.45, 127.29, 121.37, 116.01, 107.92, 89.03, 60.19, 59.88, 56.92, 40.99, 29.60$.

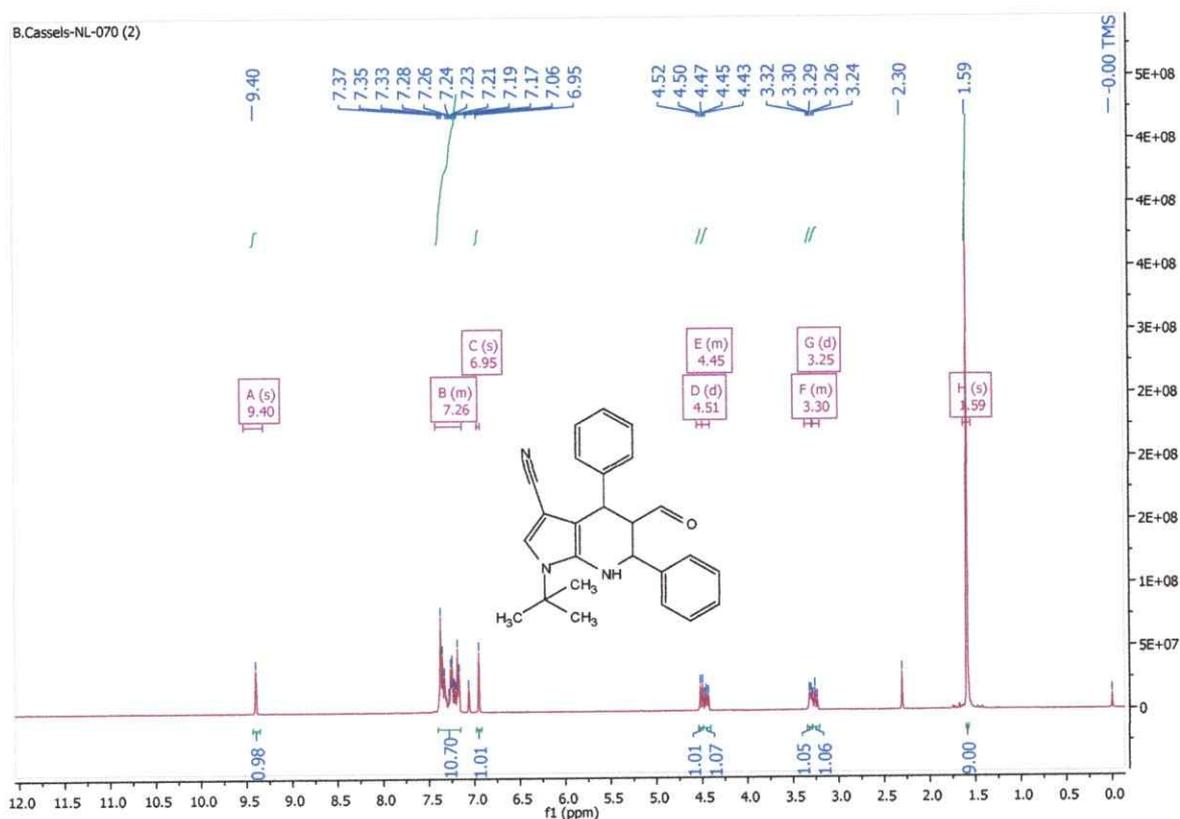


Figura 54: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-formil-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

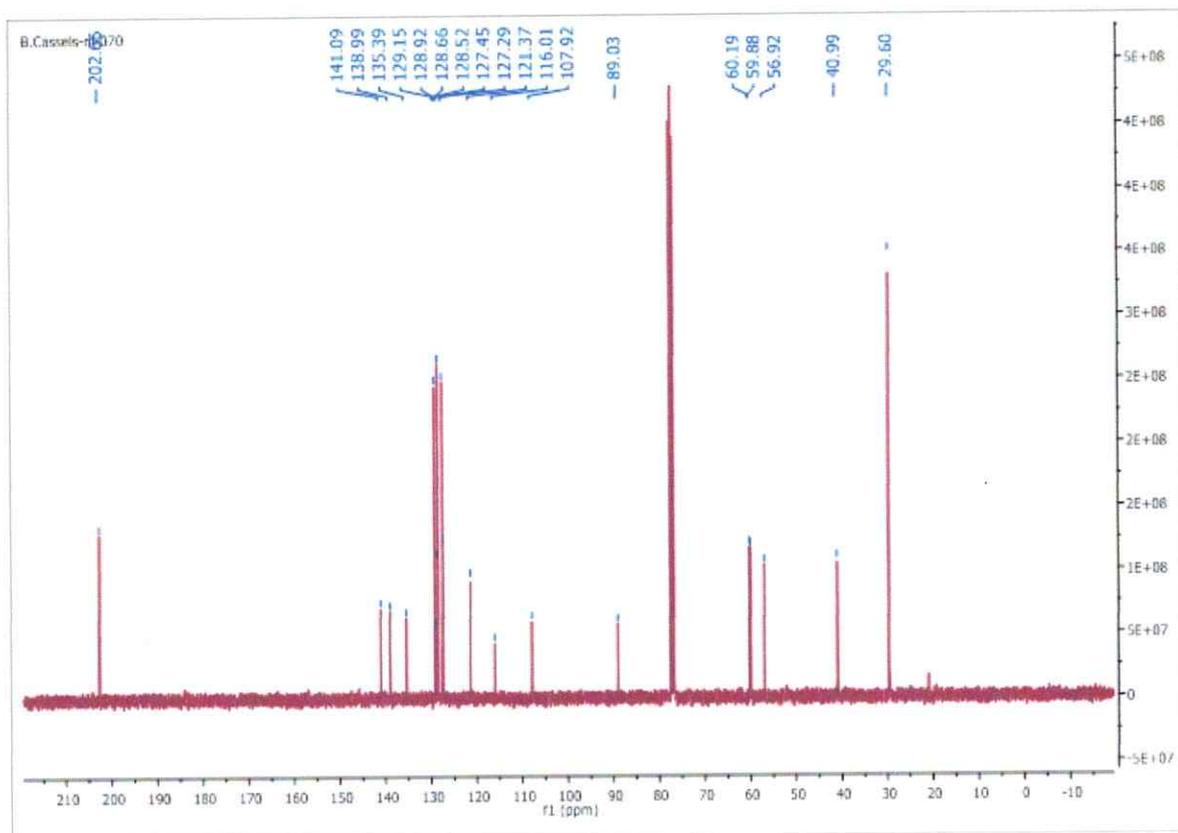
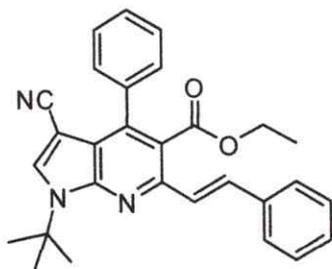


Figura 55: Espectro de RMN C^{13} para la molécula 1-(tert-butil)-5-formil-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

Etil (E)-1-(tert-butil)-3-ciano-4-fenil-6-estirilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.63 – 7.48 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 1.86 (s, 10H), 1.35 (s, 4H).

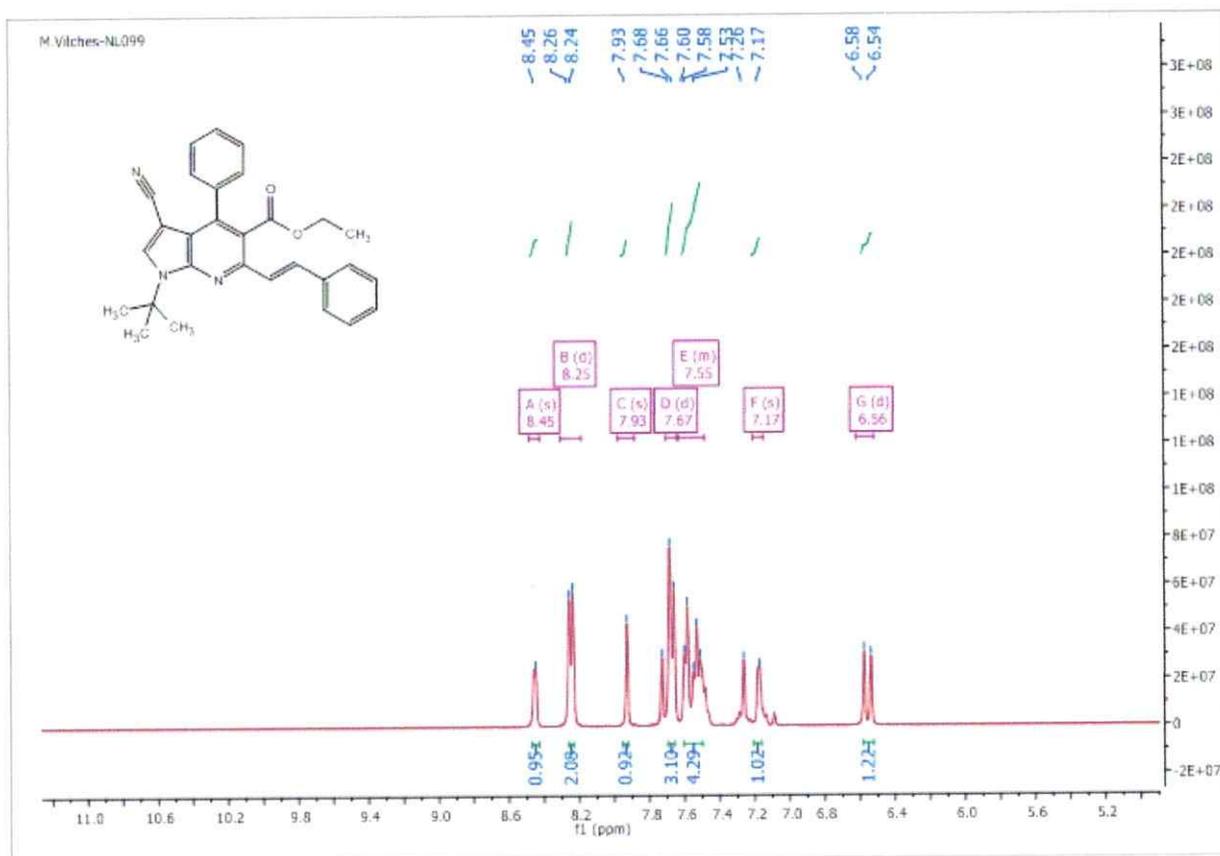
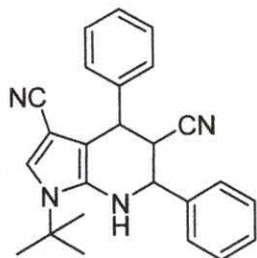


Figura 56: Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil (E)-1-(tert-butil)-3-ciano-4-fenil-6-estirilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

1-(tert-butil)-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.29 (m, 10H), 6.97 (s, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

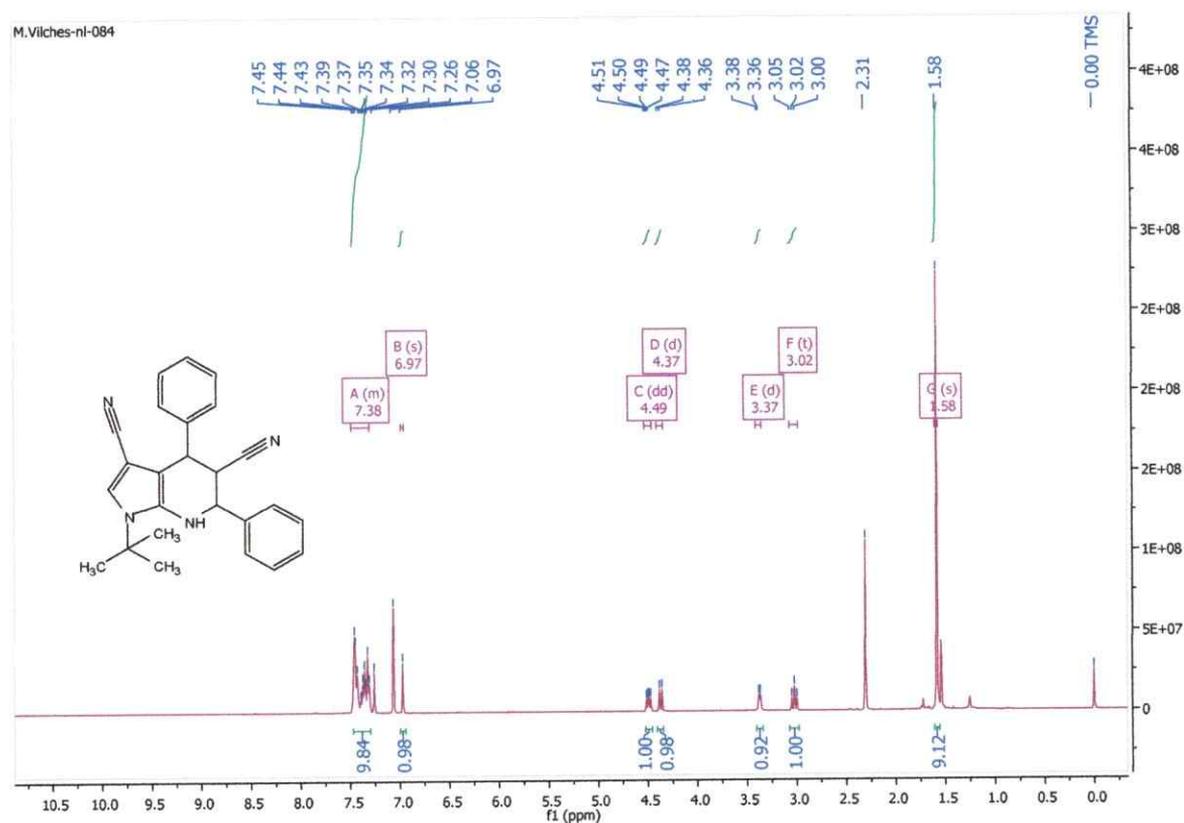
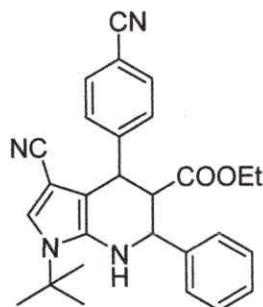


Figura 57: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-4,6-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3,5-dicarbonitrilo.

Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(-4cianofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 16.4, 8.2$ Hz, 7H), 6.96 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

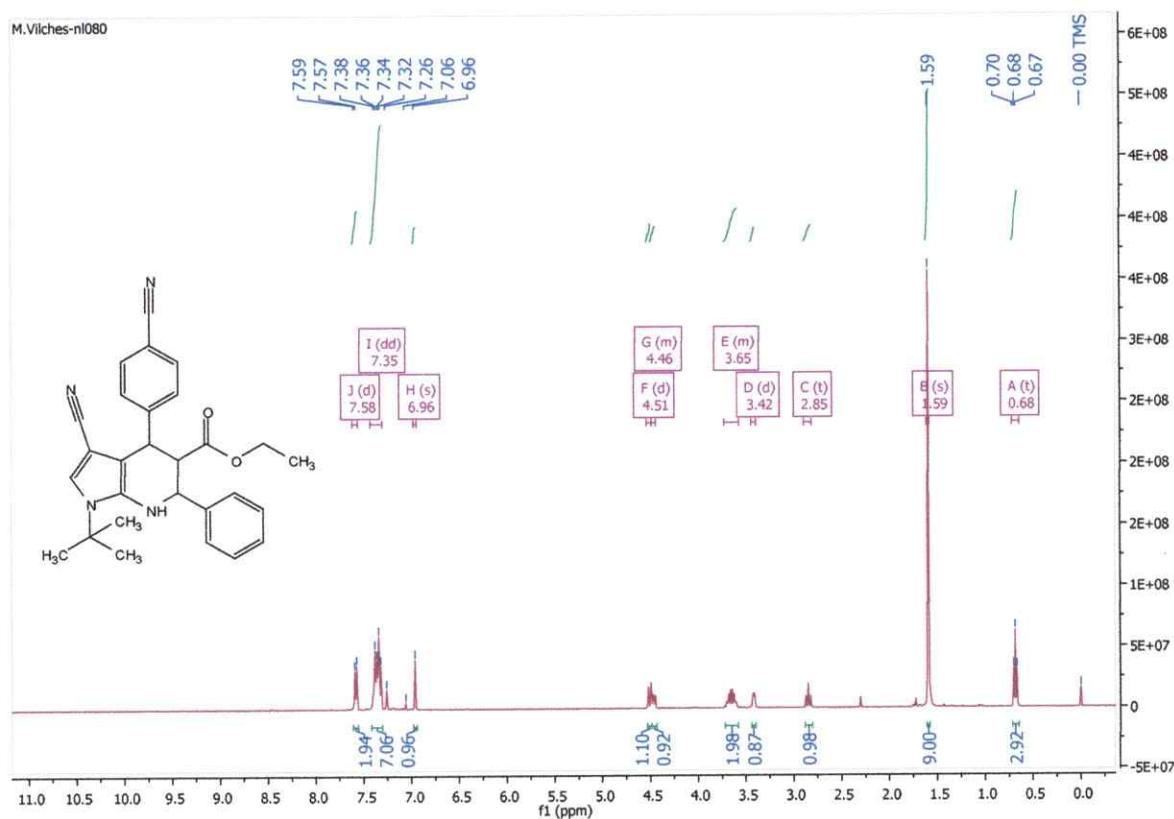
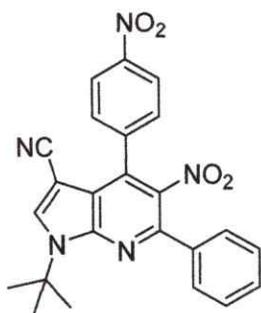


Figura 58: Espectro de RMN H^1 para la molécula Etil 1-(tert-butil)-3-ciano-4-(-4cianofenil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxilato.

1-(tert-butil)-5-nitro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 12.6, 7.3 Hz, 2H), 1.94 (s, 4H).

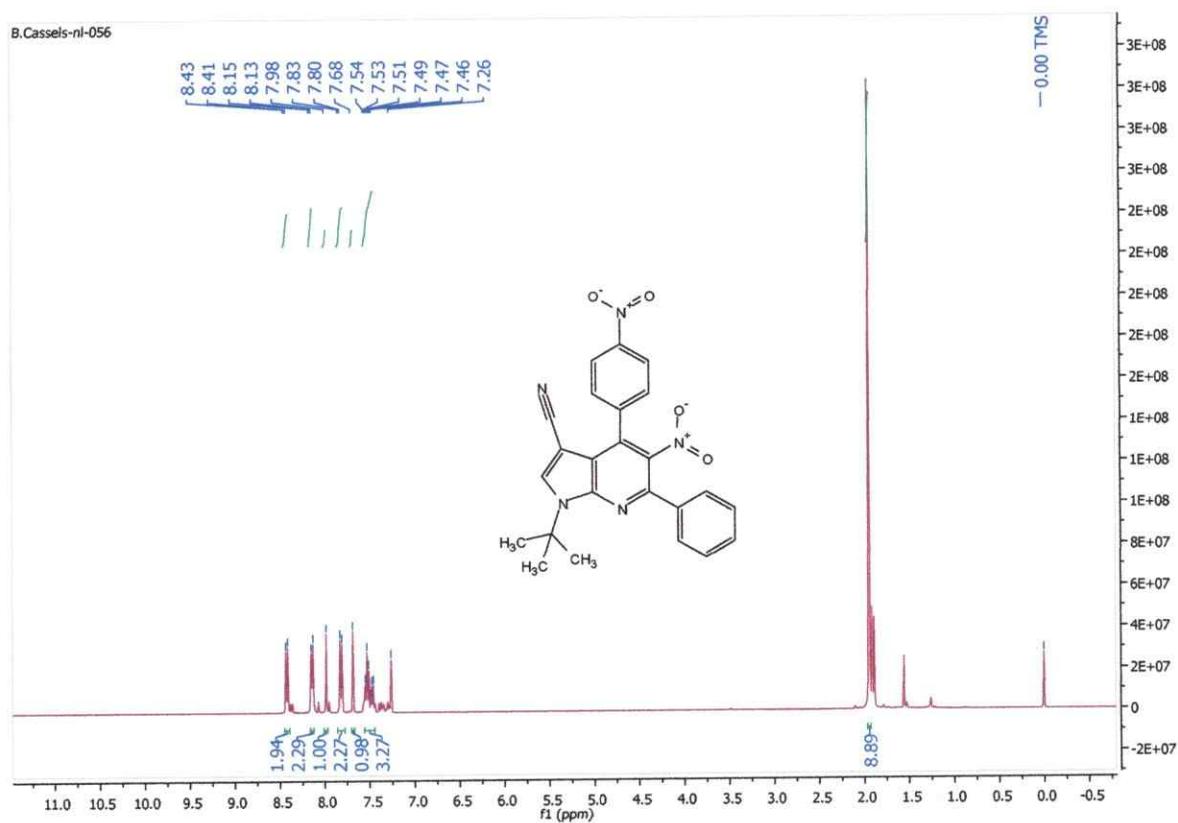
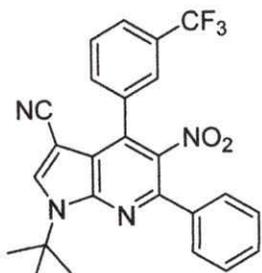


Figura 59: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

1-(tert-butil)-5-nitro-6-fenil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 1.91 (s, 10H).

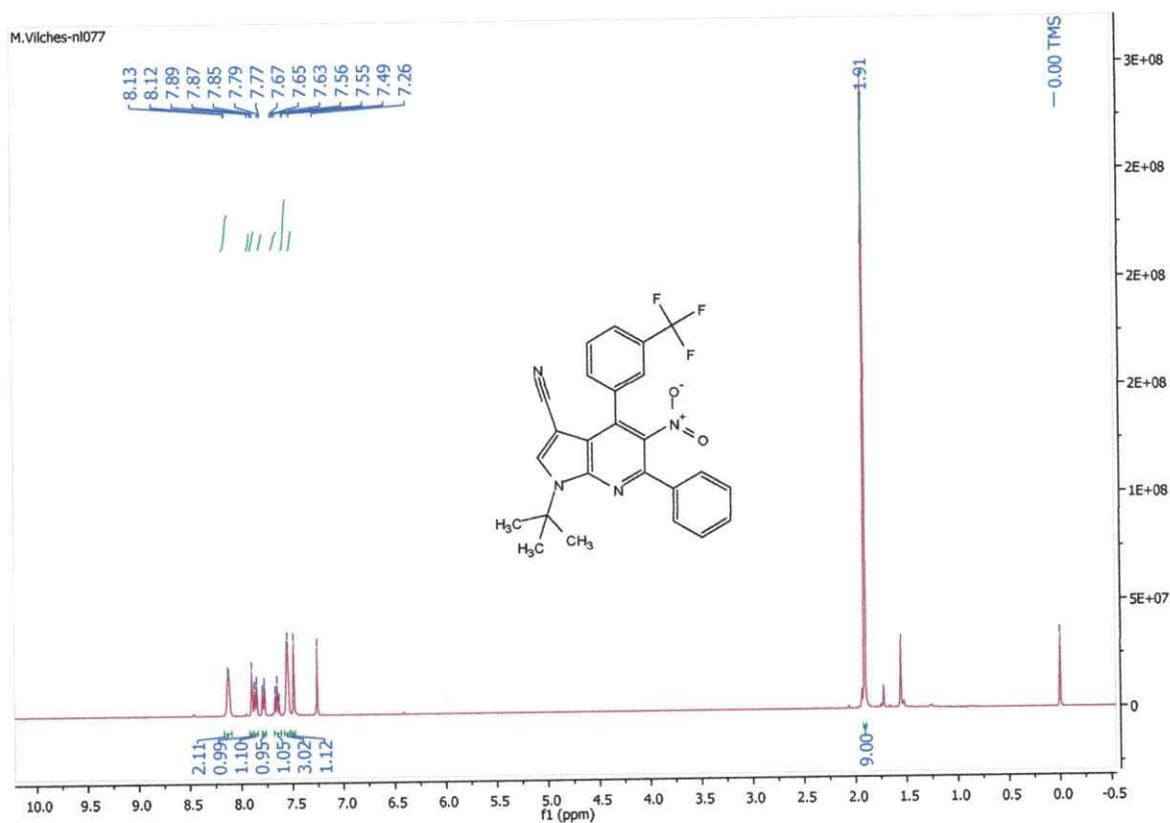
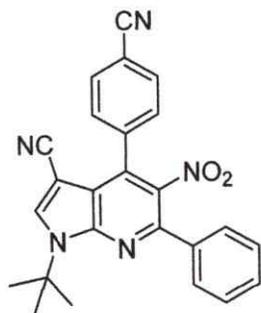


Figura 60: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-5-nitro-6-fenil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

1-(tert-butil)-4-(4-cianofenil)-5-nitro-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-cabonitrilo.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.94 (s, 9H).

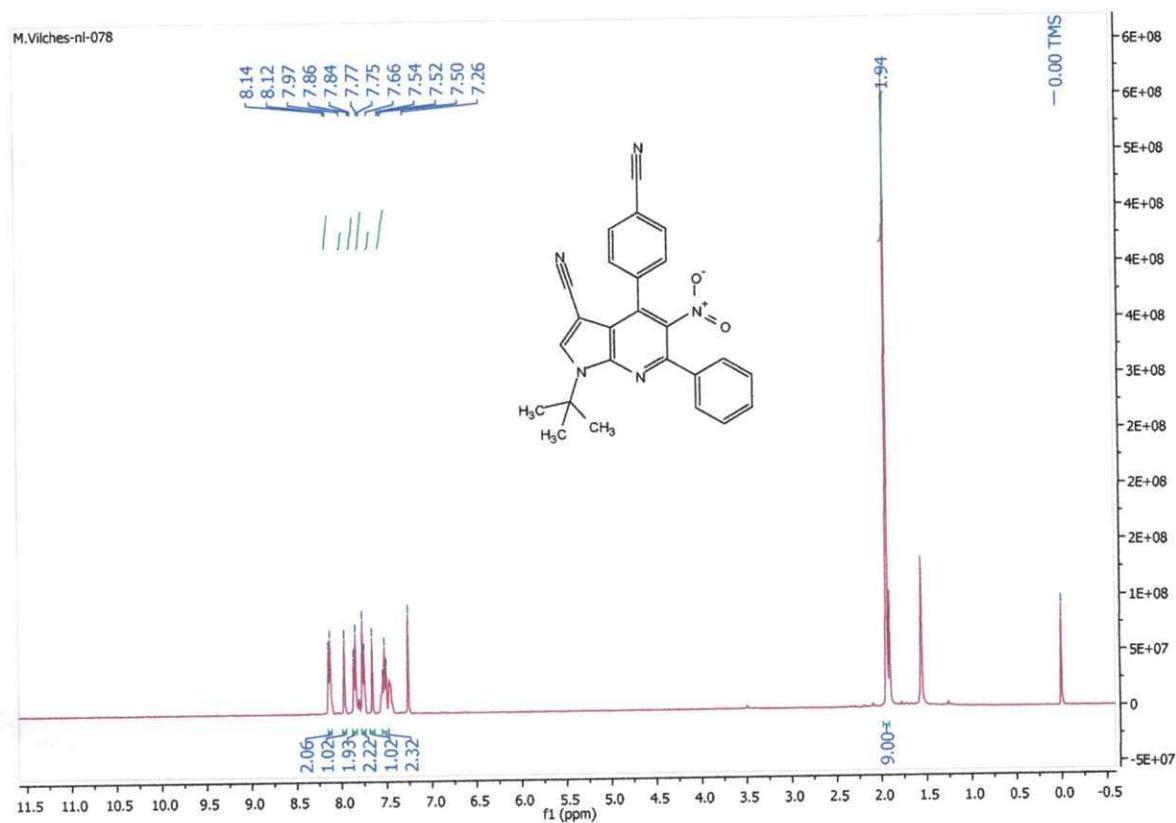


Figura 61: Espectro de RMN H^1 para la molécula 1-(tert-butil)-4-(4-cianofenil)-5-nitro-6-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-cabonitrilo.