



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**UTILIZACIÓN DE LA REACCIÓN AZA-WITTIG PARA LA FORMACIÓN  
DE DERIVADOS DE INDOLIZINAS, ISOINDOLONAS Y DERIVADOS  
PÚBLICOS, Y SU ESTUDIO CONFORMACIONAL POR TÉCNICAS  
BIDIMENSIONALES POR TÉCNICAS BIDIMENSIONALES DE  
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

**CORONA BECERRIL, DAVID**

ASESOR: DÍAZ TORRES, EDUARDO

MÉXICO, D. F.

2004

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Eduardo Díaz Torres, con el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de forma muy especial al **Dr. Eduardo Diaz Torres** por su don de gente, su ayuda incondicional y desmesurado apoyo durante el período de mis estudios de Doctorado.

Agradezco de igual forma a los miembros de mi comité tutelar, **Dr. Ángel Guzmán Sánchez, Dra. Martha Albores Velázco y Dr. Francisco Yuste López** por sus valiosas aportaciones al trabajo de investigación.

Al **II. Jurado**, por sus valiosos comentarios y aportaciones, que sirvieron a enriquecer el presente trabajo.

Agradezco al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo, de forma especial al M. en C. Héctor Ríos, Q. Ángeles Peña, M. en C. Javier Perez, I. Q. Luis Velasco y a la Q. Rocio Patiño.

Un profundo agradecimiento a la Universidad Autónoma del Estado de México, por su apoyo a la terminación del trabajo de investigación.

Especial agradecimiento a mis compañeros del laboratorio 1-5 y a mis compañeros de Maestría y Doctorado porque a través de su amistad hicieron de mis estancia en este Intituto una experiencia agradable.

---

## ÍNDICE

• ÍNDICE	i
• ABREVIATURAS	iv
• RESUMEN	1
• ABSTRACT	3
• INTRODUCCIÓN	4
• ANTECEDENTES	5
Reacción Intermolecular aza-Wittig	6
Reacción Intramolecular aza-Wittig	7
Reacciones Tandem	11
Reacción tandem aza-wittig con cierre electrocíclico (TAWERS)	11
OBJETIVOS	18
• RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
<i>Aldehídos de partida</i>	20
1.- Formación de 2-azido-3-aryl-acrilato de etilo	21
2. Formación de iminofosforanos intermedarios.	22
3.- Obtención de indolizinas	24
Indolizinas <b>78</b> y <b>79</b>	24
3.1.- 5-carboetoxi-bistieno[3,2- $\alpha$ :2,3- $g$ ]indolizina ( <b>78</b> )	29
3.2.- 5-carboetoxi-bistieno[3,2- $\alpha$ :2,3- $g$ ]indolizina ( <b>79</b> )	30
Indolizinas <b>80</b> y <b>81</b>	32

3.3.- 5-carboetoxi-bistieno[3,2- <i>α</i> :3,2- <i>g</i> ]indolizina (80)	34
3.4.- 5-carboetoxi-bistieno[2,3- <i>α</i> :3,2- <i>g</i> ]indolizina (81)	35
Propuesta mecanística para la formación de las indolizinas	36
4.- Las isoindolonas	38
4.1.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tien-2-il-acrilato de etilo (82)	38
4.2.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tien-3-il-acrilato de etilo (83)	42
4.3.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-acrilato de etilo (84)	45
4.4.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-benzo[ <i>f</i> ]isoindol-2-il)-3-tien-2-il -acrilato de etilo (85)	48
4.5.- 2-(1-Oxo-1,3-dihidro-benzo[ <i>f</i> ]isoindol-2-il)-3-fenil-acrilato de etilo (86)	51
4.6.- 2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[2,3- <i>c</i> ]pirrol-5-il)-3-fenil-acrilato de etilo (87) y 2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[3,2- <i>c</i> ]pirrol-5-il)-3- fenil-acrilato de etilo (88)	54
Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de las isoindolonas	58
5. Derivados Biarílicos	62
5.1.- 4-(5-cloro-2-formil-1-metilpirrol-4-il)-6-etoxicarbonil-2-metil- tieno[3,2- <i>c</i> ]piridina (100)	66
5.2.- 4-(2,6-dicloro-5-formil-piridin-3-il)-6-etoxicarbonil-2-metil-	

tieno[3,2- <i>c</i> ]piridina (101)	70
5.3.- 4-(5-cloro-tieno[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il)-6-etoxicarbonil-2-metil- tieno[3,2- <i>c</i> ]piridina (102)	73
5.4.- 5-metil-3-carboetoxi-1-(2-formil-fenil)-carbolina (103)	76
5.5.- 5-metil-3-carboetoxi-1-(3-formil-tiofen-3-il)-carbolina (104) y 5-metil-3-carboetoxi-1-(3-formil-tiofen-2-il)-carbolina (105)	79
5.6.- 8-bencil-8H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(3-formil-tiofen- 2-il)-5-aza-tieno[2,3- <i>b</i> ]pirrol[3,2- <i>c</i> ]piridina (106) y 8-bencil- 8H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(2-formil-tiofen-2-il)-5- aza-tieno[2,3- <i>b</i> ]pirrol[3,2- <i>c</i> ]piridina (107)	82
5.7.- 3-cloro-7-etoxicarbonil-5-(2-metoxicarbonil-tieno[2,3- <i>b</i> ] piridin-5-il)tieno[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]dipiridina (108)	86
5.8.- 5-metil-3-carboetoxi-1-(quinolin-4-il)-carbolina (109)	89
5.9.- 5-metil-3-carboetoxi-1-(quinolin-2-il)-carbolina (110)	92
5.10.- 3-cloro-7-etoxicarbonil-5-(quinolin-2-il)tieno[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c</i> ] dipiridina (111)	97
5.11.- 3-carboetoxi-9-metil-1-(quinolin-2-il)-5-tia-2,6-diaza- benzo[ <i>b</i> ]fluoreno (112)	98
• Parte experimental	102
• Conclusiones	119
• Bibliografía	121

*ABREVIATURAS*

AcOEt	acetato de etilo.
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	benceno deuterado.
cm	centímetro.
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado.
<sup>n</sup> J <sub>x,y</sub>	constante de acoplamiento (n = número de ligaduras; x, y = hidrógenos involucrados en el acoplamiento).
COSY	espectroscopia de correlación homonuclear de hidrógeno (correlated spectroscopy).
δ	desplazamiento químico.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano.
d	señal doble.
dd	señal doble de doble.
ddd	señal doble de doble de doble.
eV	electrón Volts.
EM	espectrometría de masas
°C	grados centígrados.
g	gramos.
HETCOR	correlación heteronuclear (heteronuclear correlation).
HMBC	conectividad heteronuclear de enlaces múltiples. (heteronuclear multiple bond connectivity)
HMQC	coherencia heteronuclear cuantica múltiple. (heteronuclear multiple quantum coherence).
HSQC	coherencia heteronuclear cuantica simple. (heteronuclear simple quantum coherence).
Hz	hertz.
Hex	hexano.
h	hora.
IR	infrarrojo.

---

I.E.	impacto electrónico.
Int. Rel.	intensidad relativa.
M <sup>+</sup>	ión molecular.
Kg	kilogramo.
L	litro.
$\lambda$	longitud de onda.
v <sub>máx</sub>	frecuencia máxima.
MHz	megahertz.
mg	miligramos.
mmol	milimoles.
m	multiplete
nm	nanometros.
NOESY	espectroscopia del efecto nuclear de Overhauser (nuclear overhauser effect spectroscopy).
ppm	partes por millón.
%	por ciento.
p.f.	punto de fusión.
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
m/z	relación masa carga.
RMN	resonancia magnética nuclear.
RMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética de carbono 13.
s	señal simple.
TAWERS	estrategia tandem aza-Wittig con cierre electrocíclico (tandem aza-wittig electrocyclic ring closure strategy).
t	señal triple.
q	señal cuádruple.

---



---

**RESUMEN**

El tema primordial sobre el cual versa el presente trabajo de investigación es la utilización de los iminofosforanos orgánicos para la obtención de estructuras heterocíclicas. La característica principal de los derivados obtenidos es que son sistemas policíclicos conteniendo un núcleo piridínico.

La presente investigación hace uso de la versatilidad de los iminofosforanos para la formación de dobles enlaces C=N, y la aplicación de diversos procesos intramoleculares de ciclización para la obtención de núcleos heterocíclicos.

En nuestro caso la formación de los iminofosforanos se hizo por un proceso de dos etapas que involucra en un primer plano la formación de los derivados *2-azido-3-aril-acrilatos de etilo* (**60-68**), mediante una reacción aldólica tipo Knoevenagel, entre el *azido acetato de etilo* y un aldehído aromático en presencia de una base. Posteriormente, en un segundo paso la funcionalidad *azida* es convertida en el correspondiente *iminofosforano* intermediario (**69-77**), por reacción con trifenilfosfina según la bien conocida reacción de Staudinger.

La reacción de los iminofosforanos intermediarios con aldehídos aromáticos dieron lugar a la formación de tres diferentes familias de derivados. La primera serie de compuestos fueron obtenidos por la reacción de los iminofosforanos **69** y **71** con el *2,3-tiofendicarboxaldehído* y su estructura contiene el esqueleto de indolizina como resultado de una secuencia de reacciones en *tandem*. Se obtuvieron así las parejas isoméricas estructurales de las indolizinas **78** y **79**, y **80** y **81**. En la discusión de resultados se propone un mecanismo para su formación.

La segunda serie de derivados heterocíclicos sintetizados fueron las isoindolonas, obtenidos a través de la reacción de los iminofosforanos **69**, **71** y **73** con los dialdehídos *2,3-tiofendicarboxaldehído*, *ftalaldehído* y *2,3-naftalendicarboxaldehído*. El mecanismo de formación de estos compuestos se estableció por experimentos adecuados con sustratos conteniendo marcaje isotópico de deuterio.

Finalmente la tercera serie de compuestos se obtuvieron por la reacción entre los iminofosforanos **69**, **70** y **74-77** con los aldehídos **91-99** y son derivados biarílicos ya que presentan dos unidades arílicas unidas a través de un enlace simple (**100-112**). Para determinar el comportamiento conformacional de esta serie de derivados utilizamos experimentos bidimensionales de RMN, en particular el llamado NOESY. Se observaron dos comportamientos para los derivados biarílicos sintetizados: el primer comportamiento, y que además es el más común, es un arreglo de la molécula a través del enlace simple donde las porciones aromáticas se presentan perpendiculares u ortogonales. El segundo comportamiento se observó solo para los derivados obtenidos de la reacción de los iminofosforanos con el 2-quinolincarboxaldehído, y muestra que las dos unidades aza-aromáticas se presentan en un plano, con los átomos de nitrógeno adyacentes al enlace simple a lados opuestos a través del enlace pivote.

**ABSTRACT**

The aza-Wittig methodology has become one of the most powerful reactions in the synthetic organic chemistry. The principal goal in this work is to apply the iminophosphoranes and their combination with several intramolecular cyclization processes to obtain heterocyclic cores. Here is reported a novel and fairly efficient method of obtaining indolizine and isoindolone compounds; and new biarylic derivatives through the well established tandem aza-Wittig electrocyclic ring closure strategy (TAWERS).

The iminophosphoranes intermediates (**69-77**) were acquired through the Staudinger reaction from the corresponding azides (**60-68**) and triphenylphosphine. Their reactions with several aldehydes give three different families of compounds (above mentioned).

The indolizine derivatives (**78-81**) were obtained from the iminophosphoranes **69** and **71** and his reaction with 2,3-thiophenedicarboxaldehyde and a logical mechanism for their formation is proposed. For the isoindolone derivatives (**82-88**) obtained from the reaction between the iminophosphoranes **69**, **71** and **73** with 2,3-thiophenedicarboxaldehyde, fitaldehyde and 2,3-naphthalenedicarboxaldehyde we reported a logical mechanism in this work; an isotopic label with deuterium probed this mechanism.

The new biarylic derivatives (**100-112**) obtained using the TAWERS strategy, were studied by NMR spectroscopy using the well-established NOESY technique. Through the NOESY, was possible determinate two different behaviors for the biarylic derivatives, ones refer to the perpendicular conformational behavior through the pivot bond, and the other refer to the planar conformation from the derivatives formed with the 2-quinolincarboxaldehyde and the iminophosphoranes intermediates.

## *INTRODUCCIÓN*

Durante las últimas décadas, el desarrollo de la investigación de la reacción aza-Wittig efectuada por un gran número de investigadores han dado como consecuencia la integración de una metodología ventajosa, llevada a cabo en condiciones suaves y generalmente en buenos rendimientos que enriquece a la química sintética.<sup>1</sup> La importancia de la técnica se deja en claro en numerosos ejemplos descritos en las revistas internacionales,<sup>2</sup> en donde se hace patente su uso y su enfoque para la obtención de productos con un potencial biológico determinado.

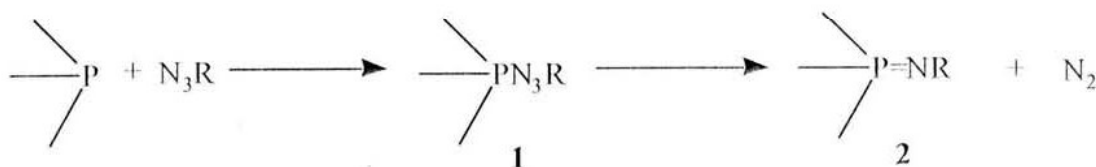
La parte importante de la utilización de la reacción de aza-Wittig se basa en la formación de dobles enlaces y su combinación con diferentes procesos de ciclación inter e intramoleculares para la formación de anillos heterocíclicos conteniendo al anillo de piridina, y que se presentan en un gran porcentaje dentro del campo de los productos naturales y sintéticos con actividad biológica importante.

Por otra parte, la resonancia magnética nuclear (RMN), ha demostrado ser una herramienta poderosa en la elucidación de estructuras químicas, ha tenido un enorme crecimiento en versatilidad en los últimos años (con el advenimiento de campos magnéticos más intensos de hasta 21 teslas) se ha logrado tener una técnica analítica invaluable para la determinación de fragmentos, estructuras, conformaciones y configuraciones de compuestos químicos. De gran relevancia para los químicos en síntesis es la determinación de la conformación espacial molecular, y que directamente se relaciona con la actividad biológica. La RMN en todas sus variantes es un mecanismo poderoso de información molecular. De gran importancia en la elucidación de conformaciones moleculares se ha convertido la RMN 2D y específicamente a través del experimento NOESY. Este correlaciona interacciones dipolares entre hidrógenos, pudiendo de esta manera, mediante los picos diagonales y los picos cruzados en el espectro, determinar conformaciones o, en el mejor de los casos, configuraciones.

## ANTECEDENTES

En los últimos años el uso de los iminofosforanos se ha convertido en una herramienta poderosa dentro de las estrategias sintéticas orgánicas dirigidas hacia la formación de heterociclos conteniendo nitrógeno. Análogamente a sus carbofosforanos isoelectrónicos, los iminofosforanos reaccionan con compuestos carbonílicos, resultando en un excelente método para la formación de dobles enlaces C=N ( ejemplo: iminas, imidatos, amidinas, etc.) y en particular, para construir en condiciones suaves y neutras compuestos heterocíclicos con nitrógeno, vía reacciones intra o intermoleculares aza-Wittig.<sup>3</sup>

A su vez la formación de los iminofosforanos es un proceso fácil y limpio que involucra la reacción clásica de Staudinger<sup>4</sup> sobre azidas orgánicas. La reacción de Staudinger es un proceso en dos pasos que consiste en la adición electrofílica inicial de la azida al fósforo trivalente (P<sup>III</sup>) de una fosfina trisustituida; seguida de la eliminación de nitrógeno del intermediario fosfazida **1** para dar el iminofosforano **2**.<sup>5</sup> (Esquema 1)



Esquema 1.

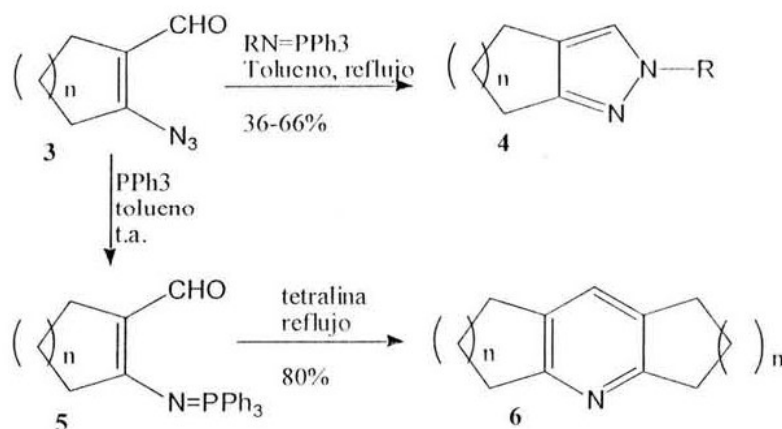
La reacción procede generalmente en condiciones suaves y casi de forma cuantitativa, sin la formación de subproductos. La fosfina trisustituida más comúnmente utilizada es la trifenilfosfina, aunque puede ser reemplazada por otras con un consecuente aumento o disminución de la nucleofilicidad de la porción iminofosforano y / o con otros efectos deseados.<sup>6</sup>

Esta fácil disponibilidad de los iminofosforanos y sus reacciones aza-Wittig con una amplia variedad de compuestos carbonílicos (tales como aldehídos, cetonas, ésteres, cloruros de ácido y anhídridos), proporciona un método valioso para la formación regioespecífica de iminas.<sup>7</sup>

Es indudable la utilidad de los iminofosforanos dentro de la química heterocíclica, ya que es posible obtener derivados cíclicos de moléculas aromáticas que contienen nitrógeno en su estructura. Los procedimientos por los cuales se pueden llegar a obtener este tipo de moléculas utilizando a los iminofosforanos son variados, siendo los procesos inter e intramoleculares, procesos tandem aza-Wittig con cierre electrocíclico y las reacciones tandem aza-Wittig con ciclación de heterocumulenos, los más importantes.<sup>8</sup>

### Reacción Intermolecular de aza-Wittig

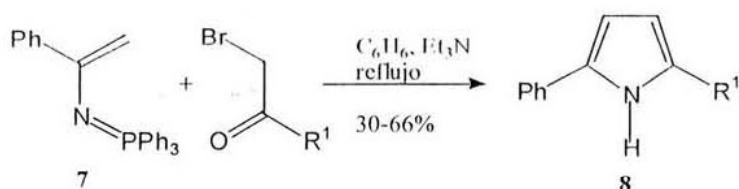
Dentro de los procesos intermoleculares, el grupo de investigación de Auber<sup>9</sup> y colaboradores demostró la utilidad de los iminosfosforanos para la obtención de 2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazoles **4**. La formación de los pirazoles involucra una reacción inicial aza-Wittig produciendo una azidoamina, la cual bajo las condiciones de reacción descompone a un nitreno, que finalmente se transpone para dar los pirazoles **4**. Por otro lado la reacción de la azida **3** con trifenilfosfina produce el iminofosforano **5**, por medio de la reacción de Staudinger, y bajo las condiciones de reacción dos moléculas se condensan para dar el derivado **6** (Esquema 2).



Esquema 2.

Los (vinilimino) fosforanos **7** reaccionan con  $\alpha$ -bromo cetonas para dar pirroles sustituidos **8**. La reacción involucra una alquilación tipo enamina, seguido por una reacción

intramolecular aza-Wittig (**Esquema 3**).<sup>10</sup> Este método fue usado para sintetizar derivados de 1-aza,<sup>11</sup> y 6-aza-azulenos y 6,7-diazaazuleno[1,2-a]azulenos.<sup>12</sup>

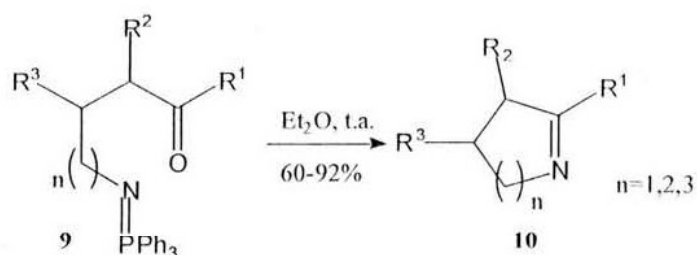


**Esquema 3.**

### Reacción Intramolecular de aza-Wittig

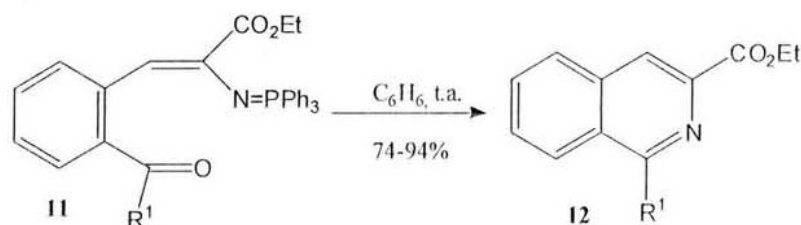
Para poder efectuar la reacción aza Wittig intramolecular, es necesario preparar moléculas que contengan tanto la funcionalidad electrofílica, como la azida intermediaria o en el mejor de los casos al intermediario iminofosforano. Se pueden usar como grupos electrofílicos a las cetonas, aldehídos, o bien derivados de ácidos carboxílicos como ésteres, cloruros de ácido, anhídridos, amidas, o los mismos ácidos carboxílicos.<sup>13</sup>

Ejemplos de la versión aza-Wittig intramolecular han sido reportados por varios grupos de investigación. Así por ejemplo, Lamber y colaboradores utilizaron los iminofosforano **9** disponibles de las correspondientes  $\omega$ -azido cetonas y trifetilfosfina para dar la imina **10** en buenos rendimientos.<sup>14</sup> (**Esquema 4**)



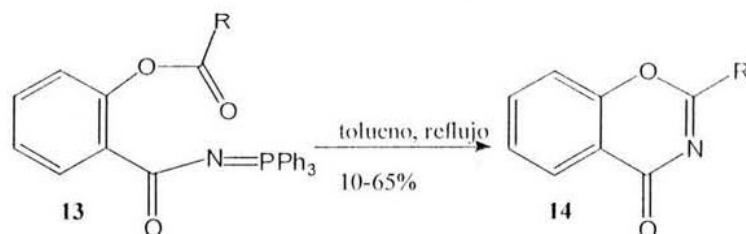
**Esquema 4.**

El grupo de investigación dirigido por Hickey formó la isoquinolina **12** en condiciones suaves por medio de una reacción intramolecular aza-Wittig, partiendo del iminofosforano **11**, el cual es formado del  $\alpha$ -azidocinamato correspondiente que contiene un sustituyente carbonilo en orto<sup>15</sup> (**Esquema 5**).



**Esquema 5.**

A pesar de que los carbonilos de los ésteres no son reactivos en las reacciones aza-Wittig intermoleculares, sí pueden reaccionar en procesos intramoleculares, como lo demostró Babin.<sup>16</sup> Este investigador realizó la formación de anillos de seis miembros utilizando la metodología aza-Wittig, con el iminofosforano **13**, que posee la funcionalidad éster. Los rendimientos de las 4//1,3-benzoxazin-4-onas **14** así obtenidas, variaron de bajo a moderados (**Esquema 6**).



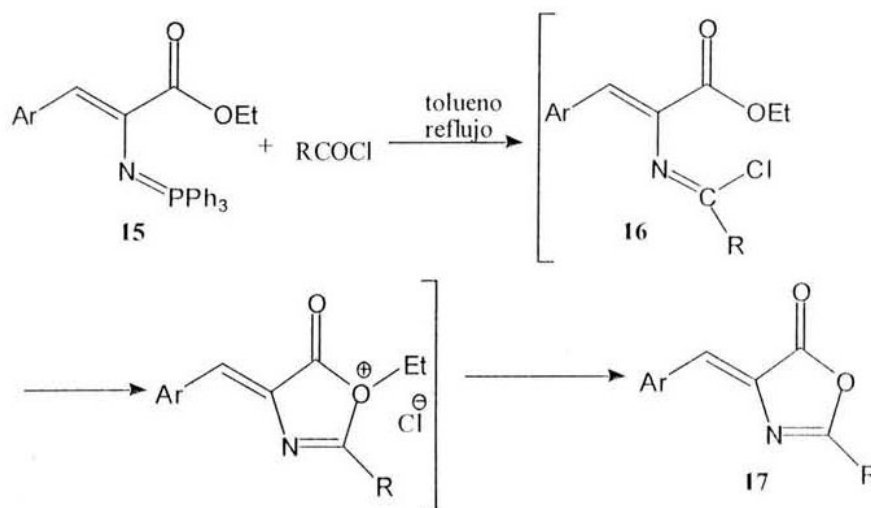
**Esquema 6.**

La reacción de los iminofosforanos con cloruros de ácido para dar cloruros de imidoílo fue estudiada exhaustivamente por Zbiral,<sup>17</sup> Si los cloruro de imidoílo así obtenidos poseen nucleófilos internos como oxígeno, azufre ó nitrógeno, se pueden obtener sistemas heterociclicos con dos heteroátomos. Así la reacción de los iminofosforanos **15** derivados del  $\alpha$ -azido- $\beta$ -aril(heteroaril)acrilatos de etilo con cloruros de aroílo produce las 2-aril-4-aril(heteroaril)idenoxazolin-5-onas **17**. En un primer paso el iminofosforano **15** experimenta una reacción de aza-Wittig con el cloruro de aroílo para producir el cloruro de imidoílo **16** que es



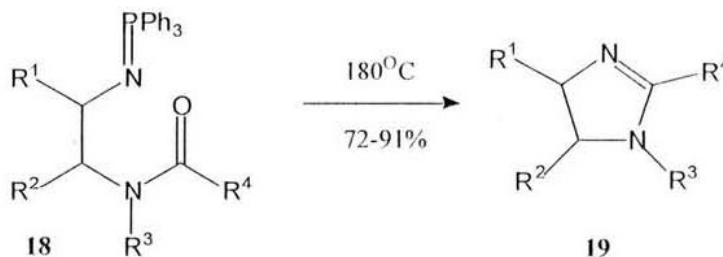
atacado en el nuevo centro electrofílico por el grupo éster para formar el anillo de cinco miembros. La eliminación de cloruro de etilo da el producto final<sup>18</sup> (**Esquema 7**).

Por este método se han preparado esteroides que contienen el anillo de oxazol y se han sintetizado productos naturales como la pimprina,<sup>19</sup> el *o*-metilhalfordinol y la anulinona.<sup>20</sup>



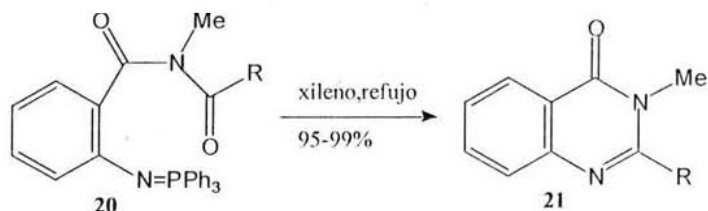
**Esquema 7.**

Una reacción intramolecular de aza-Wittig que utiliza al grupo carbonilo de una amida, es un buen método para la preparación de heterociclos que contengan dos átomos de nitrógeno. Por ejemplo, el iminofosforano **18**, derivado de una  $\beta$ -azido acil amina, experimenta una reacción de aza-Wittig a 180 °C para dar la imidazolina **19**<sup>21</sup> (**Esquema 8**).



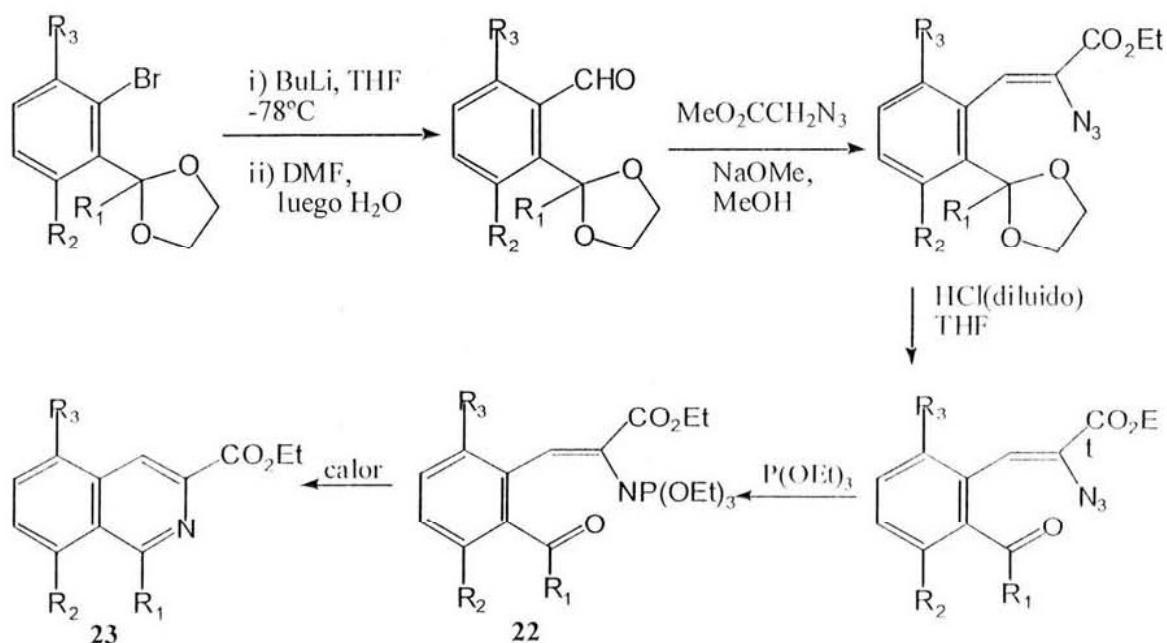
**Esquema 8.**

Este método se extendió para la síntesis de anillos de seis miembros como las quinazolinonas. La reacción de los cloruros de *o*-azidobenzoílo con aminas y una posterior reacción de Staudinger con trifenilfosfina dan los iminofosforanos **20** los cuales son ciclizados por calentamiento a las 4-quinazolinonas **21** en altos rendimientos, a pesar de contener sustituyentes sensibles a ácidos o al calentamiento (**Esquema 9**).<sup>22</sup> Esta ruta se usó para sintetizar productos naturales como la deoxivacisinona, la rutaecarpina y la triptantrina.<sup>23</sup>



Esquema 9.

Otro ejemplo han demostrado la utilidad de la metodología TAWERS para la formación en un solo paso de derivados de isoquinolinas **23**. El paso importante de la síntesis es una reacción intramolecular aza-Wittig del intermediario iminofosforano **22**<sup>24</sup> (**Esquema 10**).



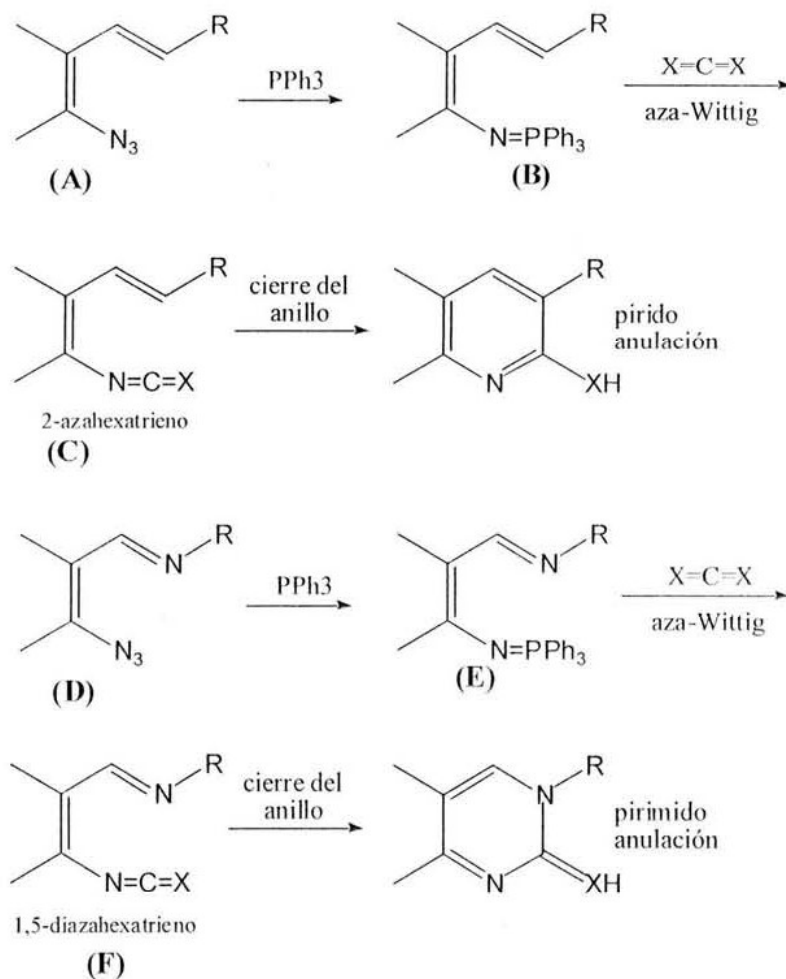
Esquema 10.

### *Reacciones TANDEM*

El desarrollo que en años recientes han tenido las síntesis de sistemas de anillos heterocíclicos mediante iminofosforanos está ligado al rápido progreso en la preparación de iminofosforanos funcionalizados.<sup>25</sup> Estos compuestos pueden entonces ser fácilmente convertidos, vía una reacción tipo aza-Wittig, en heterocumulenos funcionalizados los cuales exhiben una química rica de uso sintético inusual.<sup>26</sup> Para el caso particular de heterocumulenos conjugados a 1,3-dienos el sistema hexatriénico resultante de 6 electrones  $\pi$  permite que ocurran espontáneamente reacciones de electrociclización, proporcionando así una atractiva ruta para una gran variedad de heterociclos policíclicos.

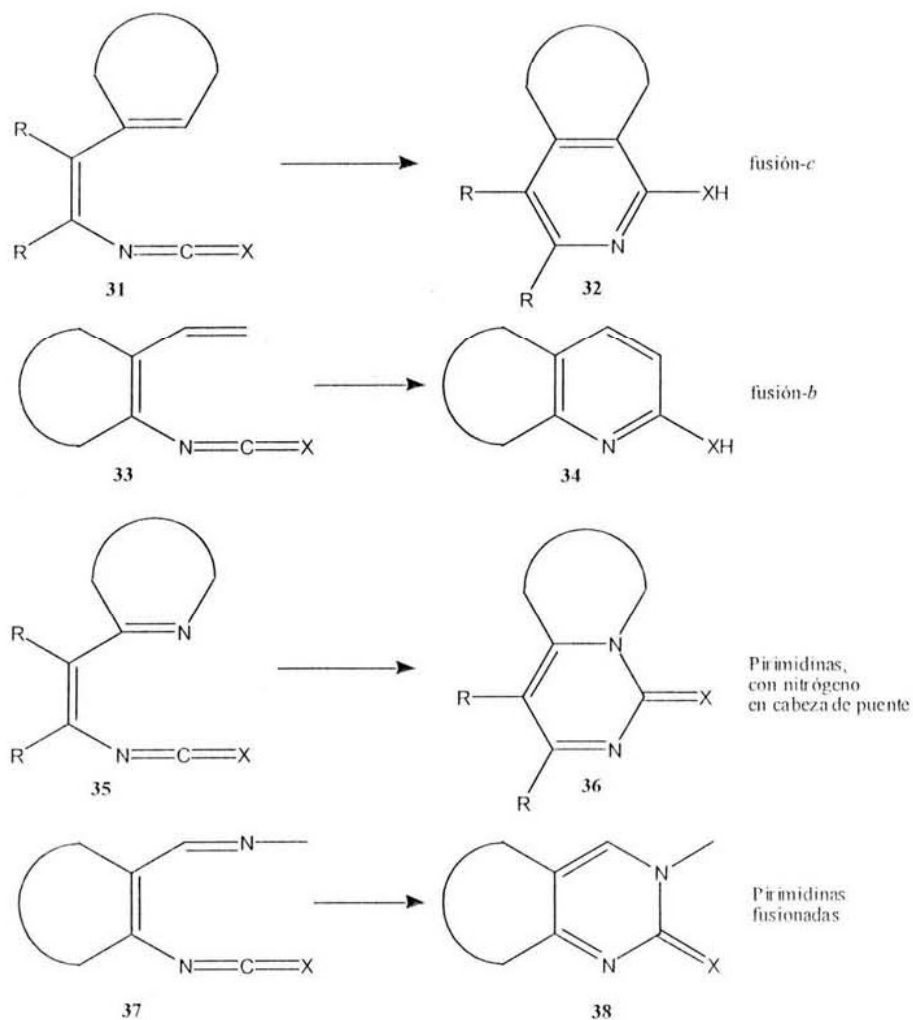
#### *Reacciones Tandem Aza-Wittig con Cierre Electrocíclico.*

Esta metodología está basada en la reacción de Staudinger de azidas 1,3-diénicas **A** con trifenilfosfina y la subsecuente reacción aza-Wittig del iminofosforano **B** resultante con heterocumulenos para dar un 2-aza-1,3,5-hexatrieno **C**, el cual contiene dobles enlaces acumulados en el extremo de la cadena. Las mismas reacciones pero usando como sustratos aldiminas derivadas de  $\beta$ -formil azidas **D** producen el correspondiente 1,5-diaza-1,3,5-hexatrieno **F**. Finalmente, una electrociclización  $6\pi$  inducida térmicamente de los 2-aza-1,3,5-hexatrienos **C** seguida por una migración [1,3] de hidrógeno produce el anillo de piridina, mientras que los 1,5-diaza-1,3,5-hexatrienos **F** dan el tautómero exocíclico del anillo de pirimidina ya que el grupo R no puede migrar(**Esquema 11**).



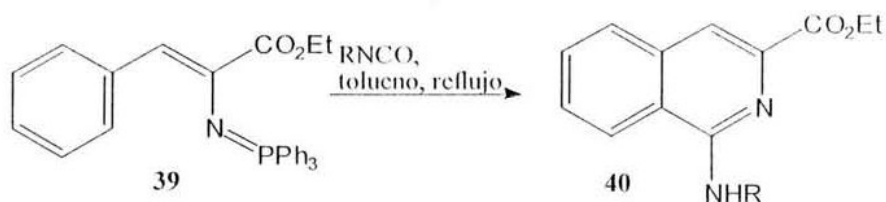
Esquema 11.

Es importante notar que para los 2-aza-1,3,5-hexatrienos o 1,5-díaza-1,3,5-hexatrienos, en los cuales uno o ambos dobles enlaces son parte de un anillo, la reacción se lleva a cabo fácilmente lo que ofrece una síntesis en dos pasos para la formación de anillos de piridinas o pirimidinas fusionadas a otros ciclos. Para el caso de la ciclación de piridinas, los productos pueden estar *b* o *c* fusionados dependiendo de la posición del ciclo original en el sistema triénico y por su parte en la pirimido anelación la pirimidina fusionada resultante puede o no tener uno de los nitrógenos en cabeza de puente (**esquema 12**).



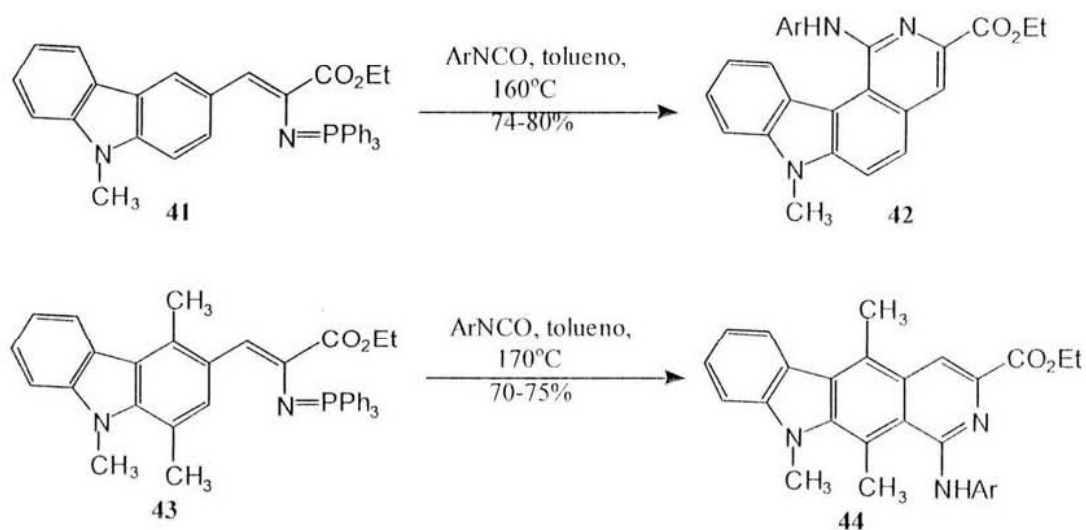
**Esquema 12.**

La pirido ciclación puede llevarse a cabo utilizando anillos aromáticos o heteroaromáticos. En la serie de anillos aromáticos, un número de isoquinolinas **40** se prepararon partiendo del  $\beta$ -arilviniliminofosforano **39**<sup>27</sup> (Esquema 13).



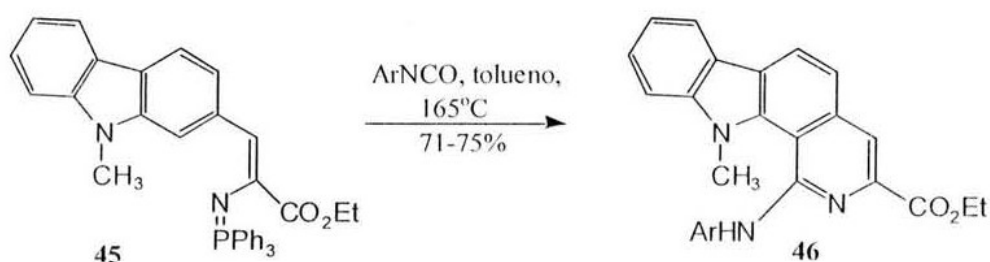
**Esquema 13.**

Esta metodología constituye una ruta eficiente para la preparación de piridocarbazoles. Partiendo del  $\beta$ -(3-carbazolil)viniliminofosforano **41**, se obtiene el correspondiente 7*H*-pirido[4,3-*c*]carbazol **42** en forma regioespecífica.<sup>28</sup> Cuando la posición 4 está sustituida como en **43** la electrociclización se lleva a cabo en la posición 2 para dar **44** (Esquema 14).



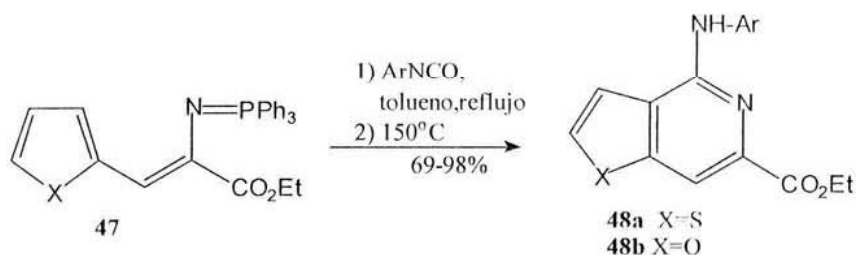
Esquema 14.

Cambiando la posición de la porción del viniliminofosforano del carbazol de 3 a 2 (**45**), la ciclación ocurre hacia la posición 1 obteniéndose el sistema 1*H*-pirido[3,4-*a*]carbazol, el cual constituye el fragmento de anillos ABCD del alcaloide subincaina(**46**)<sup>29</sup> (Esquema 15).



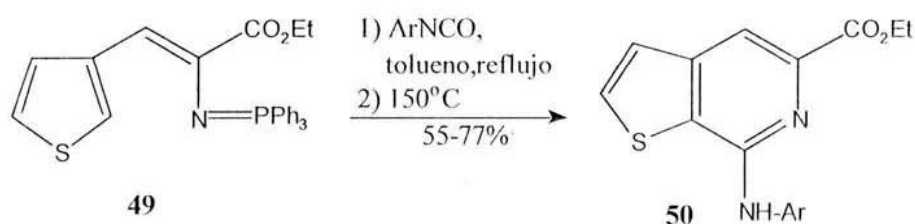
Esquema 15.

La pirido ciclización se lleva a cabo de igual manera con anillos heterocíclicos de cinco miembros. Ejemplos de ellos lo encontramos para la formación de anillos de tieno[2,3-c]piridinas, tieno[3,2-b]piridinas (**48a**) y furo[3,2-c]piridinas (**48b**), preparadas en buenos rendimientos partiendo del iminofosforano apropiado<sup>30-33</sup> (**Esquema 16**).



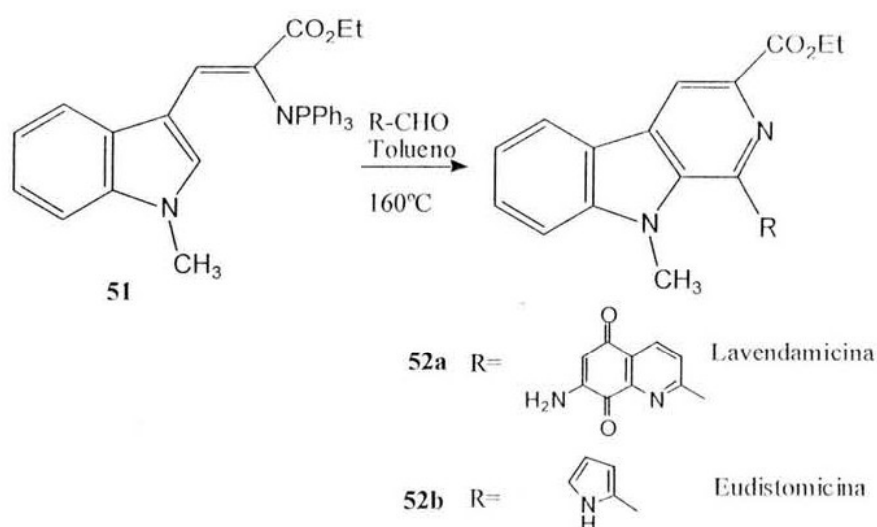
**Esquema 16.**

Similarmente, el iminofosforano **49**, disponible del 3-formiltiofeno, fue convertido en las tieno[2,3-c]piridinas isoméricas **50** en buenos rendimientos<sup>34-35</sup> (**Esquema 17**).



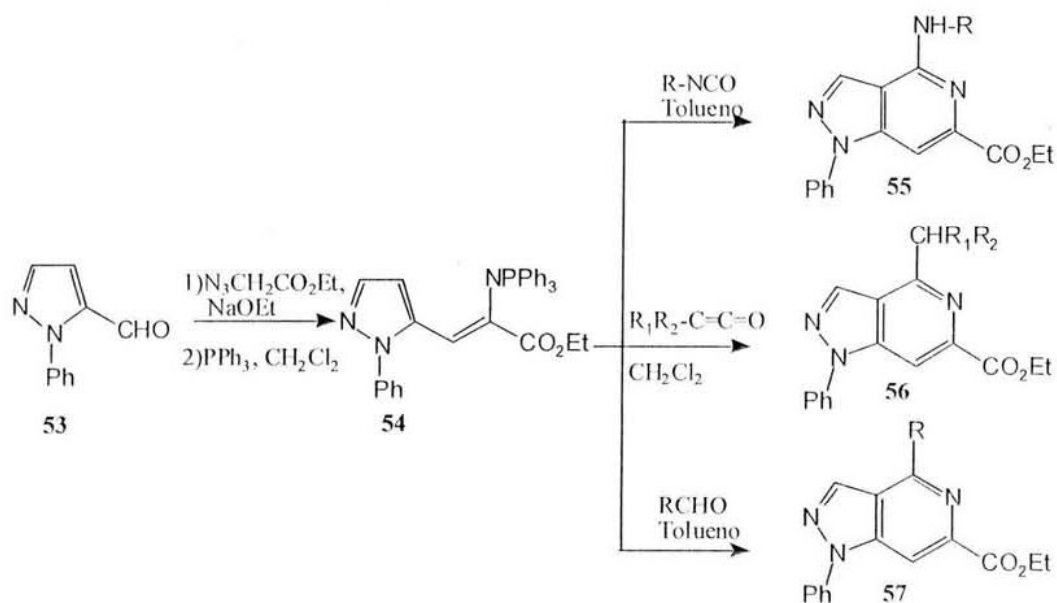
**Esquema 17.**

Alcaloides naturales derivados de  $\beta$ -carbolinas como la Lavendamicina **52a** y la Eudistomicina **52b** han sido preparados mediante esta metodología partiendo del iminofosforano intermediario **51**<sup>36</sup> (**Esquema 18**).



Esquema 18.

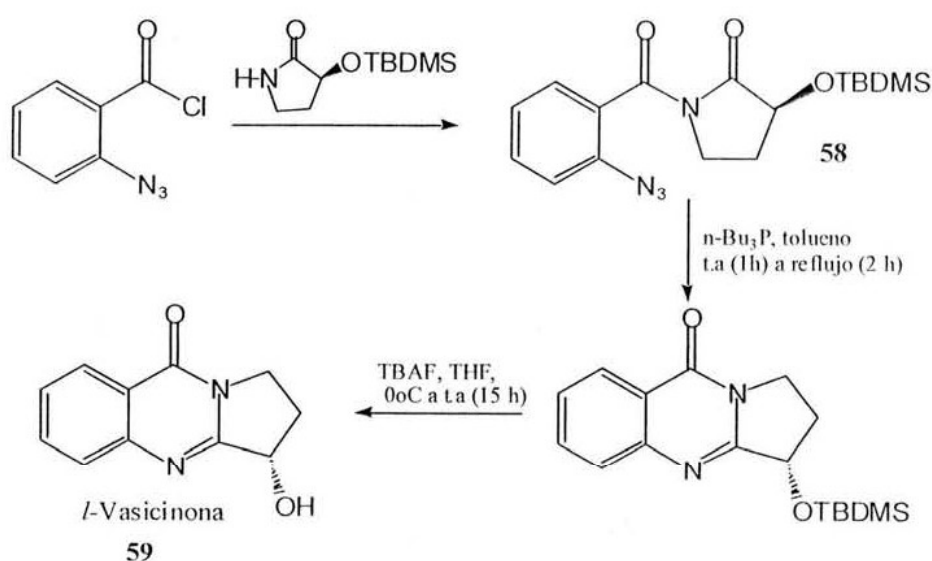
Compuestos biológicamente activos relacionados estructuralmente con el indol y azaindoles (bencimidazol y benzopirazol) fueron preparados mediante una variación de esta metodología. Así por ejemplo, los derivados pirazolo[4,3-c]piridinas **55**, **56** y **57** fueron obtenidos mediante la reacción del iminofosforano intermediario **54**; con diferentes compuestos carbonílicos<sup>37</sup> (Esquema 19).



Esquema 19



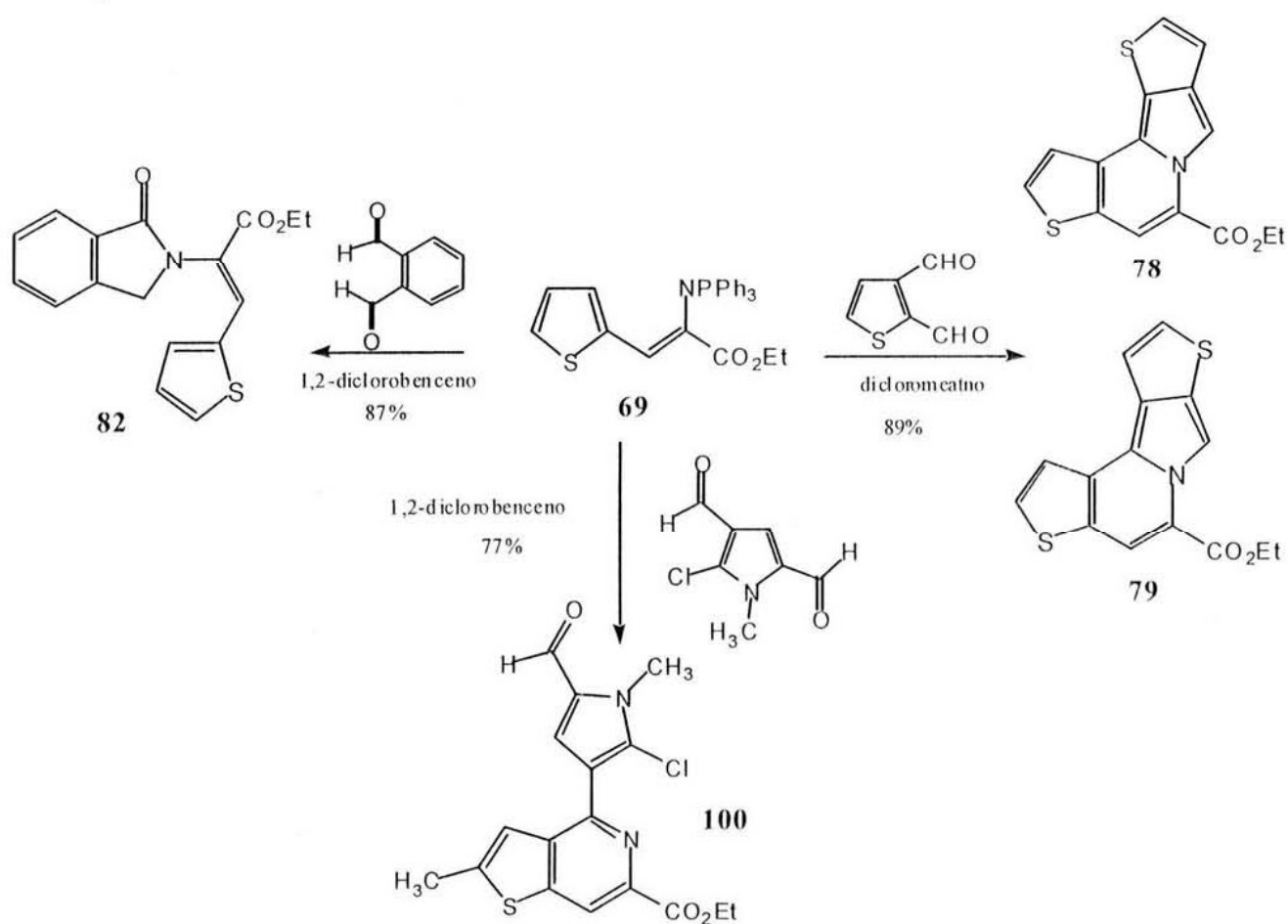
El grupo de investigación dirigido por Eguchi<sup>38</sup> demostró que la reacción intramolecular aza-Wittig es una herramienta poderosa para la formación de heterociclos nitrogenados de cinco y siete miembros incluyendo productos naturales tales como oxazoles,<sup>39</sup> imidazolidinas,<sup>40</sup> iminolactamas,<sup>41</sup> 4(3H)-quinazolininas,<sup>42</sup> 1,4-benzodiazepin-5-onas,<sup>43</sup> 1,3-benzoxazepinas,<sup>44</sup> 1,3-benzodiazepinas,<sup>45</sup> y pirazino[2,3-e][1,4]-diazepinas.<sup>46</sup> Por ejemplo la reacción de la azida intermediaria **58** y su posterior reacción con tri-*n*-butilfosfina seguida de la desprotección del grupo hidroxilo produjo la *L*-vasicinona **59**<sup>47</sup> (Esquema 20).



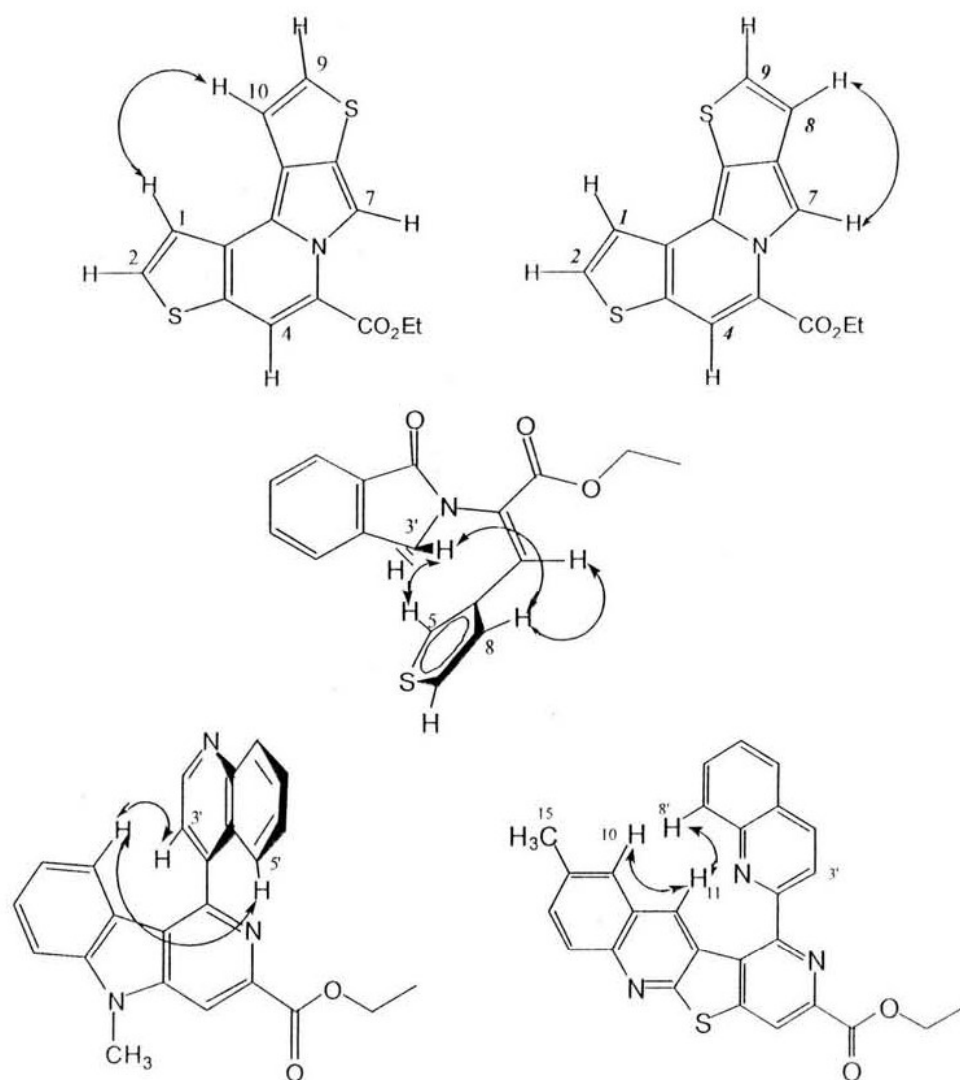
Esquema 20.

## OBJETIVOS

- Desarrollar una metodología para la preparación de anillos de Indolizinas (**78**, **79**), Isoindolonas (**82**) y derivados conteniendo una unidad biarilica (**100**) utilizando la estrategia Aza-Wittig y la aplicación de diversos procesos intramoleculares de ciclización para la obtención de núcleos heterocíclicos.



- Llevar a cabo un estudio por medio del experimento bidimensional NOESY de RMN de los compuestos obtenidos, para determinar su estructura y su conformación espacial.



## *RESULTADOS Y DISCUSIÓN*

En el presente trabajo de investigación se utilizaron iminofosforanos orgánicos para la formación de anillos heteropolicíclicos, que contienen al átomo de nitrógeno en su estructura; en forma de anillos de piridina fusionados como: tienopiridinas, quinolinas, carbolinas, isoindolonas, indolizinas, etc. Los derivados así obtenidos se pueden agrupar en tres familias. La primera familia son cuatro compuestos derivados de indolizinas. La segunda familia son siete compuestos derivados de isoindolonas. Para estos dos primeros grupos se propusieron mecanismos de su formación y en el caso de las isoindolonas se realizó un marcaje isotópico con deuterio para corroborar la propuesta mecanística. Finalmente en la tercera familia se obtuvieron trece compuestos de derivados biarílicos, y se realizó un estudio de su conformación espacial mediante técnicas espectroscópicas de RMN.

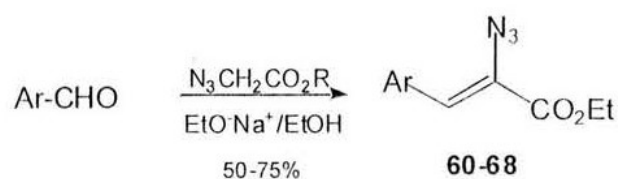
### *Aldehídos de partida*

Para la obtención de los intermediarios clave de esta investigación se tomaron en cuenta varios factores de los sustratos de partida. Se utilizaron aldehídos aromáticos y heteroaromáticos de diferentes tamaños de anillo; esto es, aldehídos derivados de anillos heteroaromáticos de cinco miembros como el tiofeno y el pirrol, anillos aromáticos de seis miembros como el benceno, anillos fusionados como los sistemas de indol, tieno[2,3-*b*]piridina, tieno[2,3-*b*]pirrol, e incluso un anillo tricíclico de tieno[2,3-*b*]quinolina (**Figura 1**).

Más adelante, veremos que el variar el tamaño del anillo de partida fue fundamental para el estudio de los fenómenos de conformación de la molécula en estudio.

1. Formación de los 2-azido-3-aryl-acrilatos de etilo.

La construcción de los intermediarios azida, se llevó a cabo por una reacción de condensación tipo Knoevenagel<sup>48</sup> entre el aldehído aromático correspondiente y el azidoacetato de etilo, utilizando una base como etóxido de sodio, y etanol como disolvente, a una temperatura promedio de  $-15^{\circ}\text{C}$ . Los rendimientos de los productos variaron de moderados a buenos (50-75%). Esquema 21, Tabla 1 y Figura 1.



Esquema 21. Esquema general de formación de Azidas

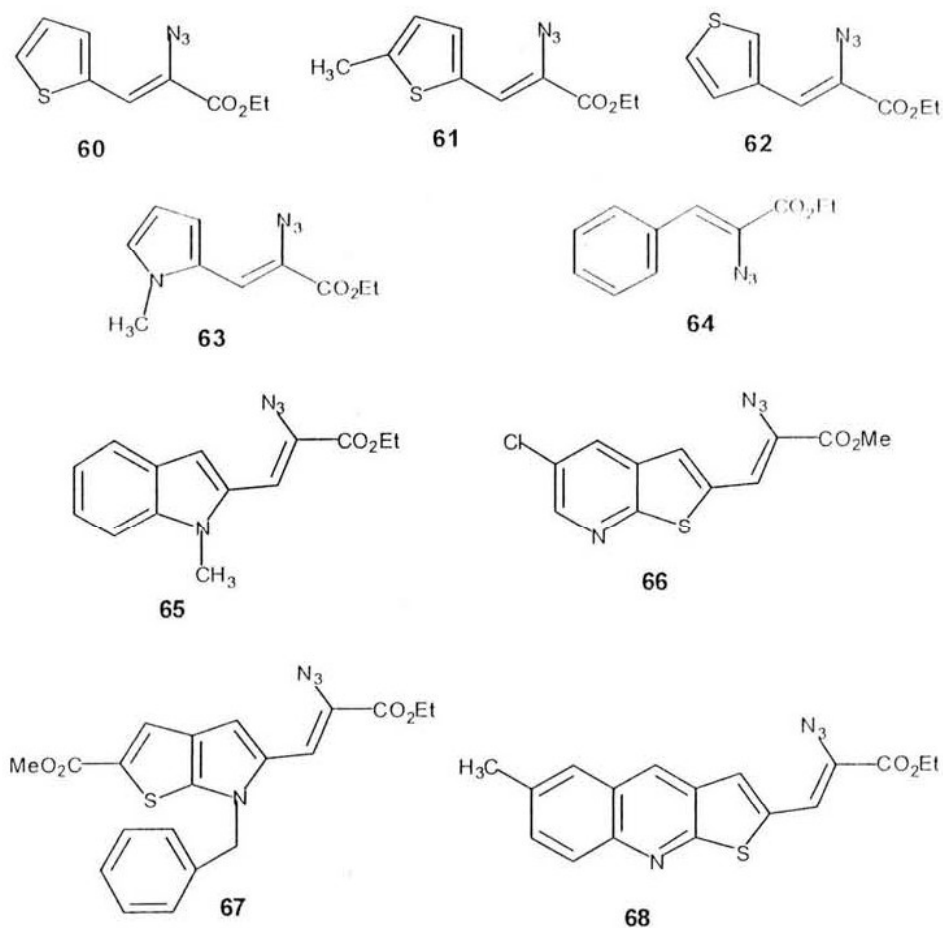


Figura 1. Azidas intermediarias.

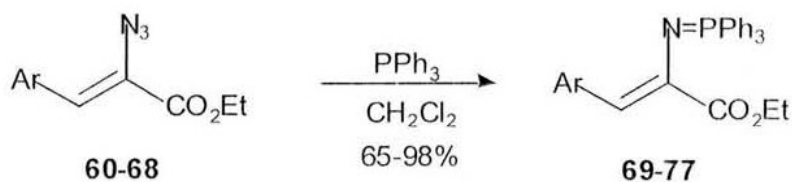
En la **Tabla 1** se hace un resumen de las azidas obtenidas, así como los rendimientos para cada compuesto obtenido. La geometría de la doble ligadura para los derivados de las azidas es *Z* (ver **Figura 1**, página 20); la geometría puede deducirse de acuerdo a los resultados en este trabajo de investigación donde se hace una descripción de la estereoquímica en la parte de las isoindolonas.

**Tabla 1.** Azidas.

compuesto	Ar	R	(%)
60	Tiofen-2-il	Et	66
61	5-metil-tiofen-2-il	Et	75
62	Tiofen-3-il	Et	63
63	1-metil-pirrol-2-il	Et	86
64	3-fenil	Et	63
65	1-metil-indol-2-il	Et	72
66	5-cloro-tieno[2,3-b]piridin-2-il	Me	44
67	6-bencil-6H-2-carbometoxi-tieno[2,3-b]pirrol-5-il	Et	72
68	6-metil-tieno[2,3-b]quinolin-2-il	Et	35

## 2. Formación de los iminofosforanos .

La formación de los iminofosforanos intermediarios se logró en rendimientos de buenos a excelentes (65-98 %) mediante la reacción de Staudinger<sup>2</sup> a partir de la azida correspondiente y trifenilfosfina (**Esquema 2**). En la **Tabla 2** se muestran los rendimientos de la reacción para cada derivado, mostrándose en la **Figura 2** las estructuras de los derivados iminofosforanos 69-77.



**Esquema 2.** Esquema general de formación de iminofosforanos.

Tabla 2. Iminofosforanos.

compuesto	Ar	R	(%)
69	Tiofen-2-il	Et	95
70	5-metil-tiofen-2-il	Et	95
71	Tiofen-3-il	Et	90
72	1-metil-pirrol-2-il	Et	98
73	3-fenil	Et	90
74	1-metil-indol-2-il	Et	95
75	5-cloro-tieno[2,3-b]piridin-2-il	Me	77
76	6-bencil-6H-2-carbometoxi-tieno[2,3-b]pirrol-5-il	Et	95
77	6-metil-tieno[2,3-b]quinolin-2-il	Et	65

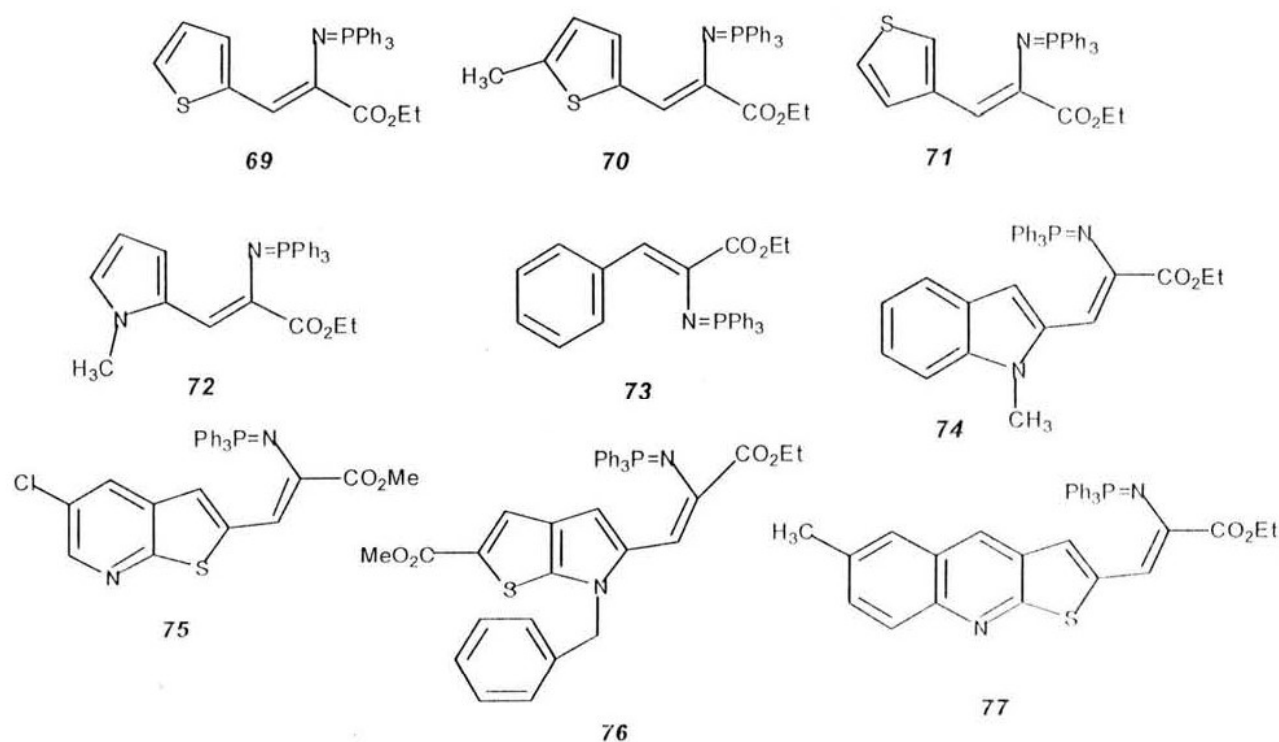


Figura 2. Iminofosforanos intermediarios.

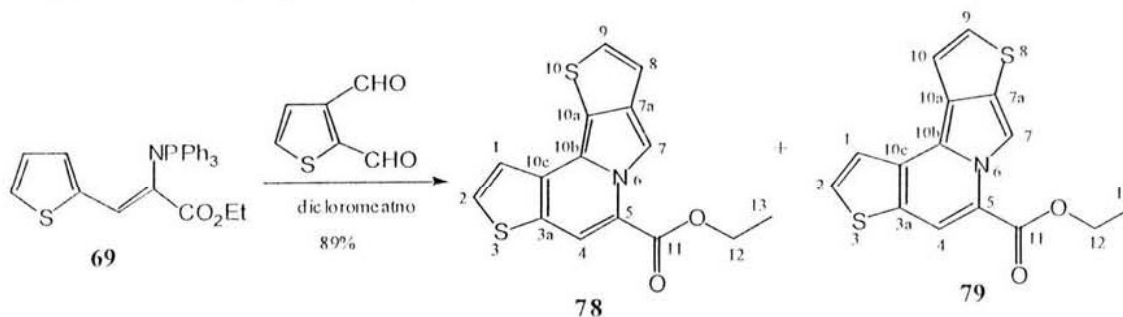
### 3.- Obtención de indolizinas

La importancia en la síntesis de núcleos de indolizinas, considerados alcaloides estructuralmente diversos, se debe a sus propiedades quimioecológicas,<sup>49</sup> psicotrópicas antiinflamatorias,<sup>50</sup> hipoalérgicas,<sup>51</sup> analgésicas,<sup>52</sup> antimicrobianas,<sup>53</sup> antiexudativas,<sup>54</sup> hipoglucémicas.<sup>55</sup> Estas cualidades farmacológicas además de otras,<sup>56</sup> así como su característica de intermediario en la síntesis de productos como las ciclazinas,<sup>57</sup> hacen de las indolizinas un objetivo importante en síntesis orgánica.

En la introducción y antecedentes de este trabajo comentamos la gran versatilidad que tienen los iminofosforanos como intermediarios en la síntesis de dobles enlaces C=N,<sup>1</sup> lo que combinado con reacciones intramoleculares subsecuentes conduce a sistemas heteropolicíclicos conteniendo a la piridina como parte fundamental de su estructura.<sup>14-16</sup> Durante la siguiente discusión se mostrará que los iminofosforanos pueden reaccionar con dialdehídos aromáticos para formar el sistema heterocíclico de la indolizina, mediante una reacción inicial de aza-Wittig seguida de una reacción de adición con formación de un ión iminio y finalmente una electrociclización.

#### Indolizinas 78 y 79

La reacción del iminofosforano **69** con el 2,3-tiofendicarboxaldehído procede a la temperatura de reflujo del diclorometano, para dar una mezcla de dos isómeros que contienen el sistema de bistiofenindolizina (**78** y **79**) par de compuestos que fueron inseparables cromatográficamente (**Esquema 23**).



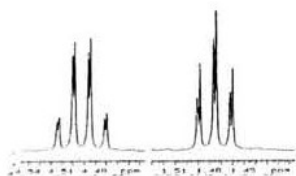
**Esquema 23.** Esquema de formación de bistiofenindolizinas. **78** y **79**.



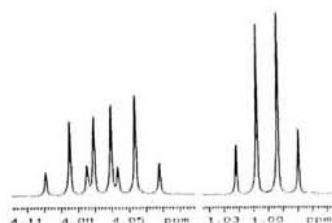
El espectro de IR de esta mezcla presenta una banda intensa en  $1706\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración C=O, característica del carbonilo del éster, y su EM muestra el pico para el ión molecular en  $m/z$  301 lo que concuerda con la fórmula  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}_2$ . Esta fórmula condensada corresponde a la suma de las masas de los reactantes menos óxido de trifenilfosfina y agua:



El que el producto obtenido es una mezcla de dos compuestos en una relación 1:1 que se pudo establecer por sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  tanto en  $\text{CDCl}_3$  como en  $\text{C}_6\text{D}_6$  que muestran la presencia de dos grupos etilo parcialmente sobrepuestos. Así el espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  (**Figura 3**) muestra dos señales triples en la región comprendida entre 1.45 a 1.50 ppm, y las dos señales cuádruples para los metilenos en la región de 4.46 a 4.52 ppm. Cuando este experimento se realizó en  $\text{C}_6\text{D}_6$  (**Figura 4**) la separación de las señales del metileno fue mejor apreciándose sin lugar a dudas dos grupos  $\text{CH}_2$  en la región de 4.03 a 4.01 ppm. El cuarteto aparentemente que se observa en 1.0 ppm para los grupos metilo en realidad corresponde a dos señales triples sobrepuestas parcialmente.



**Figura 3.** RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



**Figura 4.** RMN  $^1\text{H}$   $\text{C}_6\text{D}_6$

Aunque en la región de los hidrógenos aromáticos que están a campos más bajos de 8 ppm del espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  se pueden distinguir claramente cinco señales de hidrógenos separadas (**Figura 5**), las otras tres señales quedaron sobrepuestas. Afortunadamente, el correspondiente espectro determinado en  $\text{C}_6\text{D}_6$  resultó mejor (**Figura 6**) lográndose la separación completa de las ocho señales de hidrógeno. Los cuatro hidrógenos aromáticos

restantes se encuentran a campos más bajos (arriba de 8 ppm), haciendo un total de doce correspondiendo seis a cada isómero. A fin de identificar las señales debidas a cada isómero se realizaron experimentos bidimensionales de COSY y NOESY.

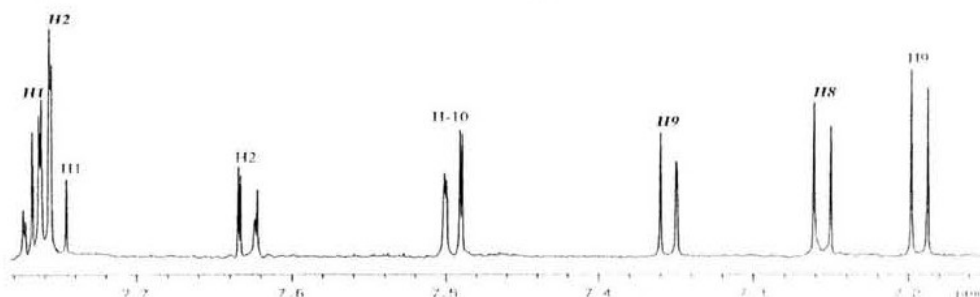


Figura 5. RMN  $^1\text{H}$  500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para los compuestos 78 y 79.

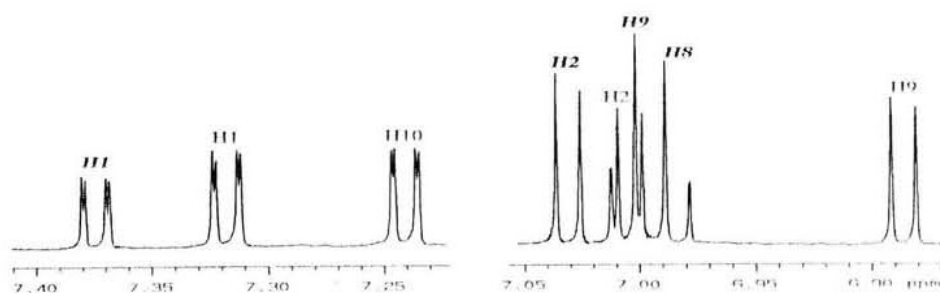
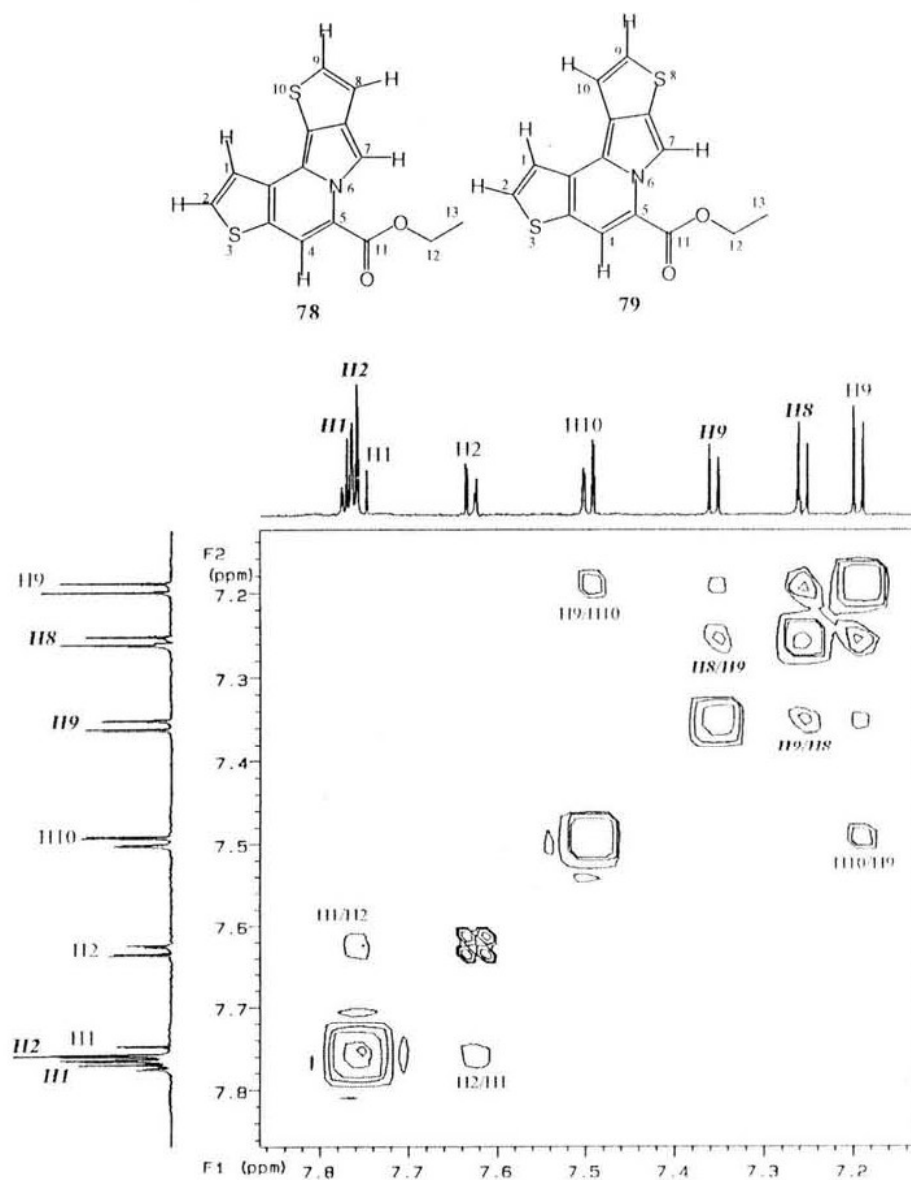


Figura 6. RMN  $^1\text{H}$  500 MHz en  $\text{C}_6\text{D}_6$  para los compuestos 78 y 79.

En la **Figura 7** se muestra el resultado de dicho experimento donde la numeración en itálicas corresponde a un isómero (**78**) y la normal al otro (**79**). La señal doble en 7.19 ppm ( $^3J_{10,9}=5.5$  Hz) pertenece a **H-9** por su acoplamiento escalar con el hidrógeno en 7.49 ppm asignado al hidrógeno **H-10** que a su vez se presenta como una señal doble de doble ( $^3J_{10,9}=5.5$  y  $^5J_{10,7}=0.5$  Hz) debido a su acoplamiento adicional a larga distancia en con el hidrógeno en 9.03 ppm (**H-7**). En 7.62 ppm aparece la señal doble de doble para el hidrógeno **H-1** el cual está acoplado a la señal en 7.76 ppm debida al hidrógeno **H-2** ( $^3J_{1,2}=5.0$  Hz) y a larga distancia en zig-zag ( $^5J_{1,4}=0.5$  Hz) con **H-4** en 8.21 ppm. Las señales restantes deben pertenecer entonces a la indolizina **79**. El primer sistema AB lo forman **H-8** en 7.26 ppm y **H-9** 7.35 ppm ( $^3J_{8,9}=5.5$  Hz). El segundo sistema AB, queda conformado por la señal doble en 7.75 ppm ( $^3J_{1,2}=5.5$  Hz) de **H-2** que se acopla con el doble de doble de **H-1** en 7.77 ppm ( $^3J_{1,2}=5.5$  y  $J_{1,4}=1.0$  Hz). El

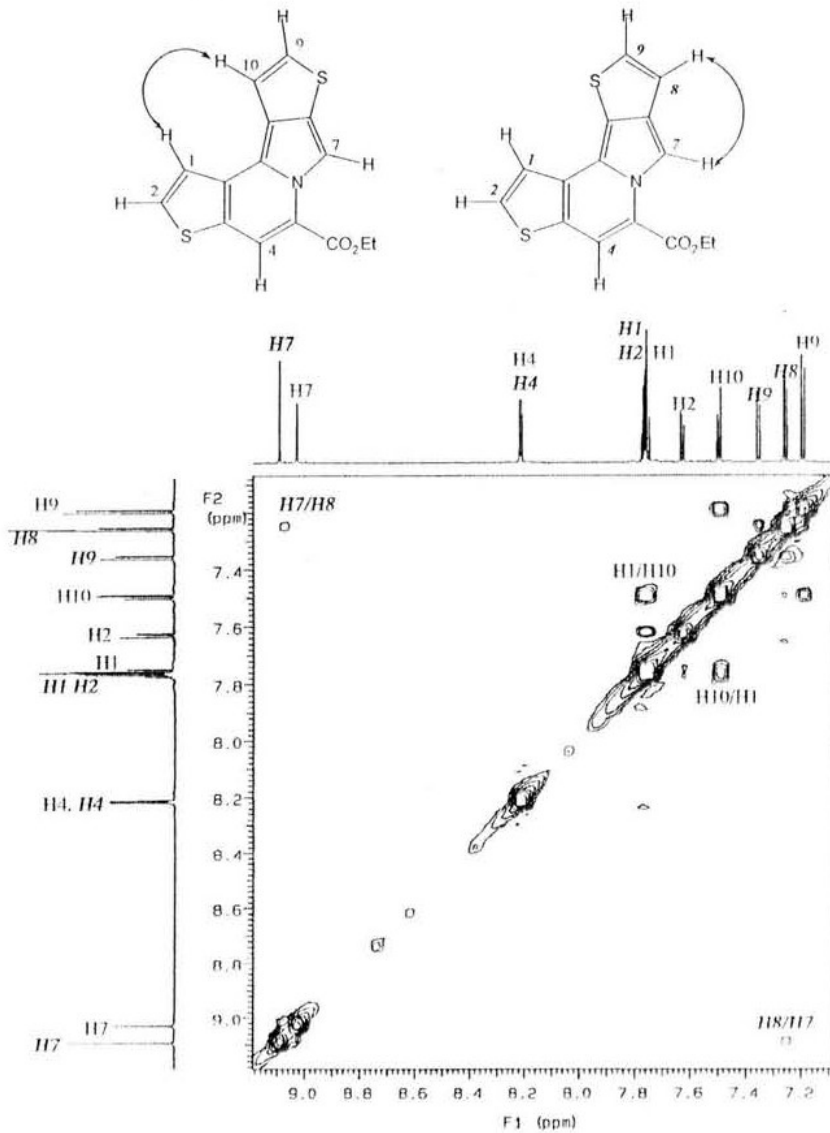
acoplamiento pequeño es a larga distancia con el hidrógeno **H-4** en 8.22 ppm como en el caso del otro isómero. De esta forma se logró la identificación de los diferentes isómeros y se determinó su estructura. **Figura 7.**



**Figura 7.** Experimento COSY de los isómeros de 78 y 79.

Otro experimento importante de la RMN 2D, y que fue muy importante para descifrar las señales debidas a cada isómero fue el experimento NOESY, el cual es un experimento de correlación homonuclear a través del espacio. Así en la **Figura 8** observamos que la señal en 7.49 ppm que asignamos al hidrógeno **H-10** presenta un acoplamiento dipolar con la señal en

7.62 ppm, señal que no se observa en el experimento COSY y que corresponde al hidrógeno **H-1**, esta observación es concluyente para determinar que estas señales corresponden a la indolizina **78**. Otra interacción a través del espacio fue observada para la señal en 7.26 ppm asignada al hidrógeno **H-8** que correlaciona con la señal en 9.09 ppm, la cual corresponde a la señal del hidrógeno **H-7**, su cercanía a través del espacio permite identificar a estas señales como parte del isómero de la indolizina **79**. **Figura 8**.



**Figura 8.** Experimento NOESY de los isómeros de **78** y **79**.

A continuación se presentan los datos de RMN  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **78** y **79**.

3.1. - 5-carboetoxi-bistieno[3,2- $\alpha$ :2,3-g]indolizina (78)

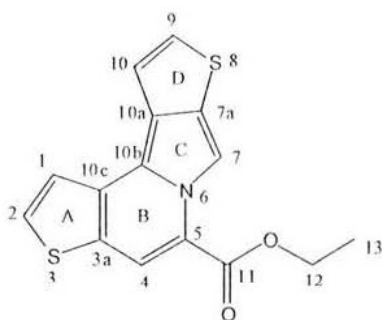


Tabla 3. Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto 78.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
1	7.62	dd $^3J_{1,2}=5.0$ Hz $^5J_{1,4}=0.5^*$ Hz
2	7.76	d $^3J_{2,1}=5.0$ Hz
4	8.21	$^5J_{1,4}=0.5^*$ Hz
7	9.03	d $^5J_{7,10}=0.5^*$ Hz
9	7.19	d $^3J_{9,10}=5.5$ Hz
10	7.49	dd $^3J_{10,9}=5.5$ , $^5J_{10,7}=0.5^*$ Hz
12	4.48	q $^3J_{12,13}=7.0$ Hz
13	1.49	t $^3J_{12,13}=7.0$ Hz

\*acoplamiento en W de hidrógeno.

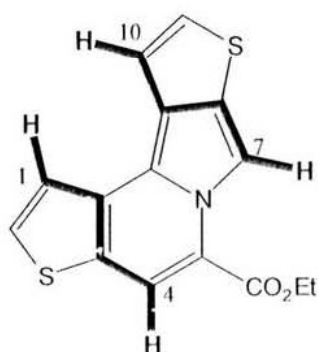


Figura 9. Acoplamiento en zig-zag (W) de 78.

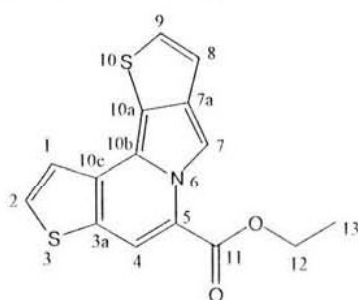
**Tabla 4.** Desplazamientos químicos de carbono para el compuesto 78.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
1	121.7	3a	137.2
2	131.4	5	137.0
4	114.8	7a	128.2
7	106.1	10a	122.3
9	125.6	10b	125.3
10	116.2	10c	133.3
12	61.5	11	162.8
13	14.3		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados por medio del experimento HMBC

3.2.- 5-carboetoxi-bistieno[3,2-a:2,3-g]indolizina (79).



**Tabla 5.** Desplazamientos químicos de hidrógeno (CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 79.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
1	7.77	dd <sup>3</sup> J <sub>1,2</sub> =5.0 Hz <sup>5</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0* Hz
2	7.75	d <sup>3</sup> J <sub>2,1</sub> =5.0 Hz
4	8.22	<sup>5</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0* Hz
7	9.09	d <sup>4</sup> J <sub>7,10</sub> =0.5 Hz
8	7.26	d <sup>3</sup> J <sub>8,9</sub> =5.5 Hz
9	7.35	dd <sup>3</sup> J <sub>9,8</sub> =5.5 Hz
12	4.49	q <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz
13	1.48	t <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz

\*acoplamiento en W de hidrógeno.

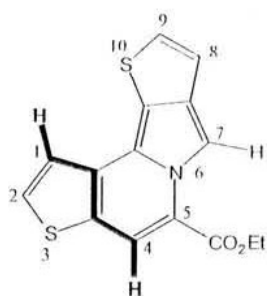


Figura 10. Acoplamiento en zig-zag (W) de 79.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de carbonos para compuesto 79.

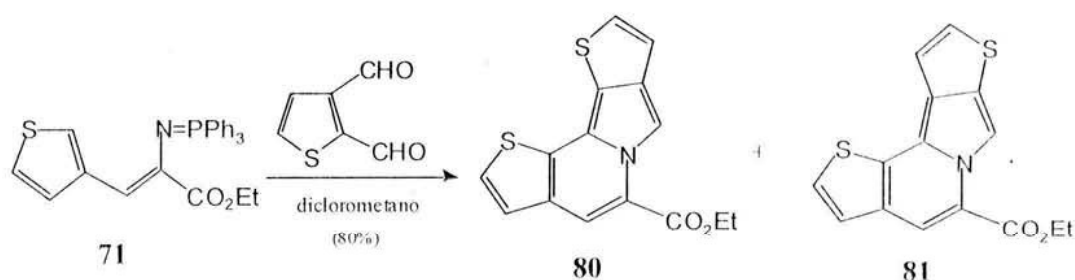
No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
1	121.4	3a	137.2
2	131.4	5	137.0
4	115.1	7a	128.2
7	106.5	10a	122.3
8	125.6	10b	125.3
9	116.5	10c	133.3
12	61.6	11	162.8
13	14.3		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados por medio del experimento HMBC

**Indolizinas 80 y 81**

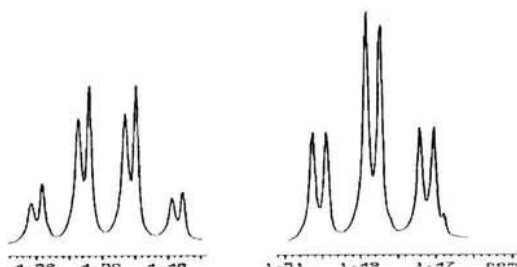
La reacción del iminofosforano **71** con el *2,3-tiofendicarboxaldehído* también produjo una mezcla de bistienoindolizinas isoméricas (**80** y **81**) inseparables por cromatografía. Por analogía con la reacción de formación de las indolizinas **78** y **79**, las estructuras de estos isómeros deben corresponder a las fórmulas indicadas en el **Esquema 24**.



**Esquema 24.** Formación de bistiofenindolizinas **80** y **81**.

En el espectro de IR se observa en  $1702\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa correspondiente a la vibración del doble enlace C=O para el carbonilo del éster. El EM muestra en  $m/z$  301 un pico que corresponde al ión molecular, congruente con la fórmula  $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ . Nuevamente la fórmula condensada corresponde a la suma de las masas de los reactantes menos óxido de trifenilfosfina y agua como en el caso anterior.

Al igual que en el caso de **78** y **79**, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan todas las señales duplicadas como por ejemplo las debidas al grupo carboctoxi que se muestran en la **Figura 11**.



**Figura 11.** RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , señales de dos metilos diferentes.



La identificación de los cuatro sistemas AB para cada isómero se logró utilizando el experimento COSY (**Figura 12**). En la región de 6.6 a 6.78 ppm se observan los sistemas AB para los hidrógenos **H-2** y **H-3** del anillo **A** de tiofeno para ambos isómeros. La señal de 6.67 ppm que integra para dos hidrógenos, son dos señales dobles independientes ( $^3J_{2,3}=5.0$  Hz), corresponden a los hidrógenos **H-2** sobre cada uno de los anillos **A** del tiofeno, los cuales presentan un acoplamiento escalar con los hidrógenos en 6.78 ppm que también integra para los dos hidrógenos **H-3** de ambos anillos **A** de tiofeno. El segundo sistema AB para la indolizina **80**, presenta una señal doble para **H-9** en 6.86 ppm y otra en 7.37 ppm que pertenece al hidrógeno **H-10** ( $^3J_{9,10}=5.5$  Hz).

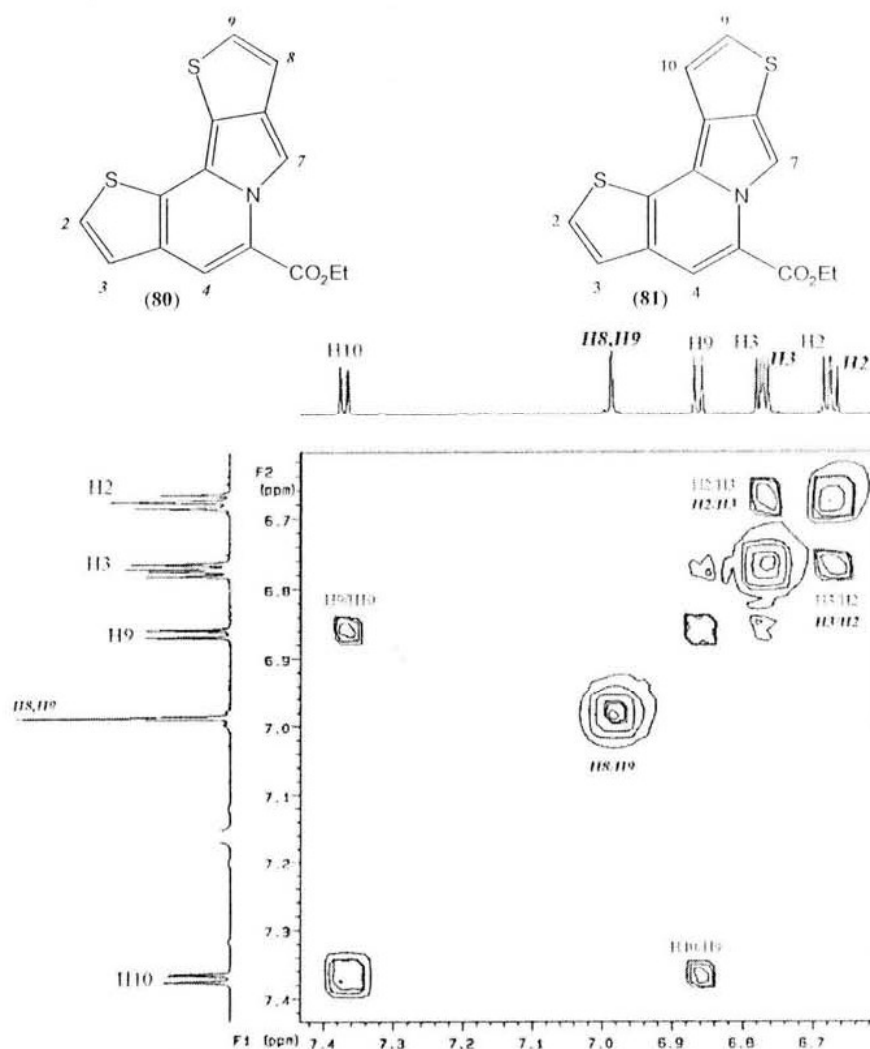


Figura 12. COSY de 80 y 81.

3.3.- 5-carboetoxi-bistieno[3,2-a:3,2-g]indolizina (80)

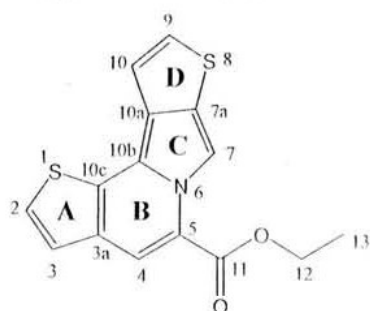


Tabla 7. Desplazamientos químicos de hidrógeno (CDCl<sub>3</sub>) para compuesto 80.

No. C <sup>a</sup>	δ <sub>H</sub> ppm	
2	7.77	dd <sup>3</sup> J <sub>1,2</sub> =5.0 Hz <sup>4</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0 Hz
3	7.75	d <sup>3</sup> J <sub>2,1</sub> =5.0 Hz
4	8.22	<sup>4</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0 Hz
6	9.09	d <sup>4</sup> J <sub>7,10</sub> =0.5 Hz
7	7.26	d <sup>3</sup> J <sub>8,9</sub> =5.5 Hz
8	7.35	dd <sup>3</sup> J <sub>9,8</sub> =5.5 Hz
12	4.49	q <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz
13	1.48	t <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz

Tabla 8. Desplazamientos químicos de carbonos para compuesto 80.

No. C <sup>a</sup>	δ ppm	No. C <sup>b</sup>	δ ppm
2	122.8	3a	119.1
3	124.7	5	124.2
4	115.4	7a	130.7
7	107.1	10a	119.5
9	126.4	10b	121.8
10	115.4	10c	135.1
12	61.2	11	162.8
13	14.1		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados por medio del experimento HMBC

3.4.- 5-carboetoxi-bistieno[2,3-a:3,2-g]indolizina (81).

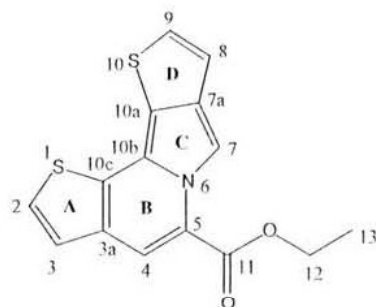


Tabla 9. Desplazamientos químicos de hidrógeno (CDCl<sub>3</sub>) compuesto 81.

No. C <sup>a</sup>	δ <sub>H</sub> ppm	
1	7.77	dd <sup>3</sup> J <sub>1,2</sub> =5.0 Hz <sup>4</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0 Hz
2	7.75	d <sup>3</sup> J <sub>2,1</sub> =5.0 Hz
4	8.22	d <sup>4</sup> J <sub>1,4</sub> =1.0 Hz
7	9.09	d <sup>4</sup> J <sub>7,10</sub> =0.5 Hz
8	7.26	d <sup>3</sup> J <sub>8,9</sub> =5.5 Hz
9	7.35	dd <sup>3</sup> J <sub>9,8</sub> =5.5 Hz
12	4.49	q <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz
13	1.48	t <sup>3</sup> J <sub>12,13</sub> =7.0 Hz

Tabla 10. Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto 81.

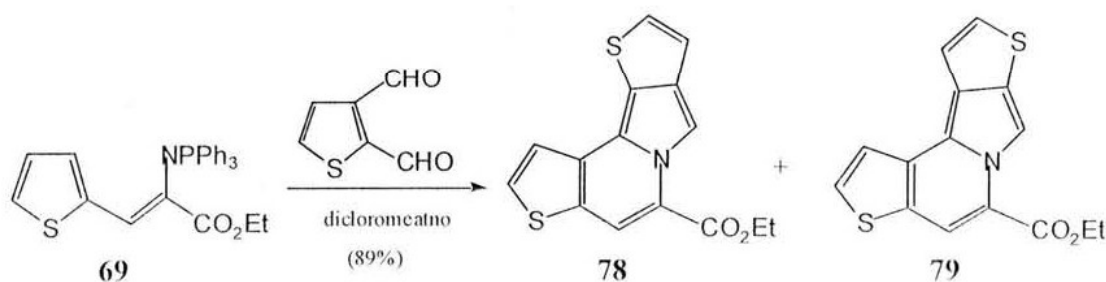
No. C <sup>a</sup>	δ ppm	No. C <sup>b</sup>	δ ppm
2	123.3	3a	119.1
3	124.6	5	122.7
4	115.8	7a	119.9
7	107.5	10a	136.2
8	116.8	10b	121.8
9	129.8		
12	62.2		
13	14.1		

a) carbonos protonados asignados por experimento HMOC;

b) carbonos cuaternarios asignados por experimento HMBC.

### Propuesta mecanística para la formación de las indolizinas

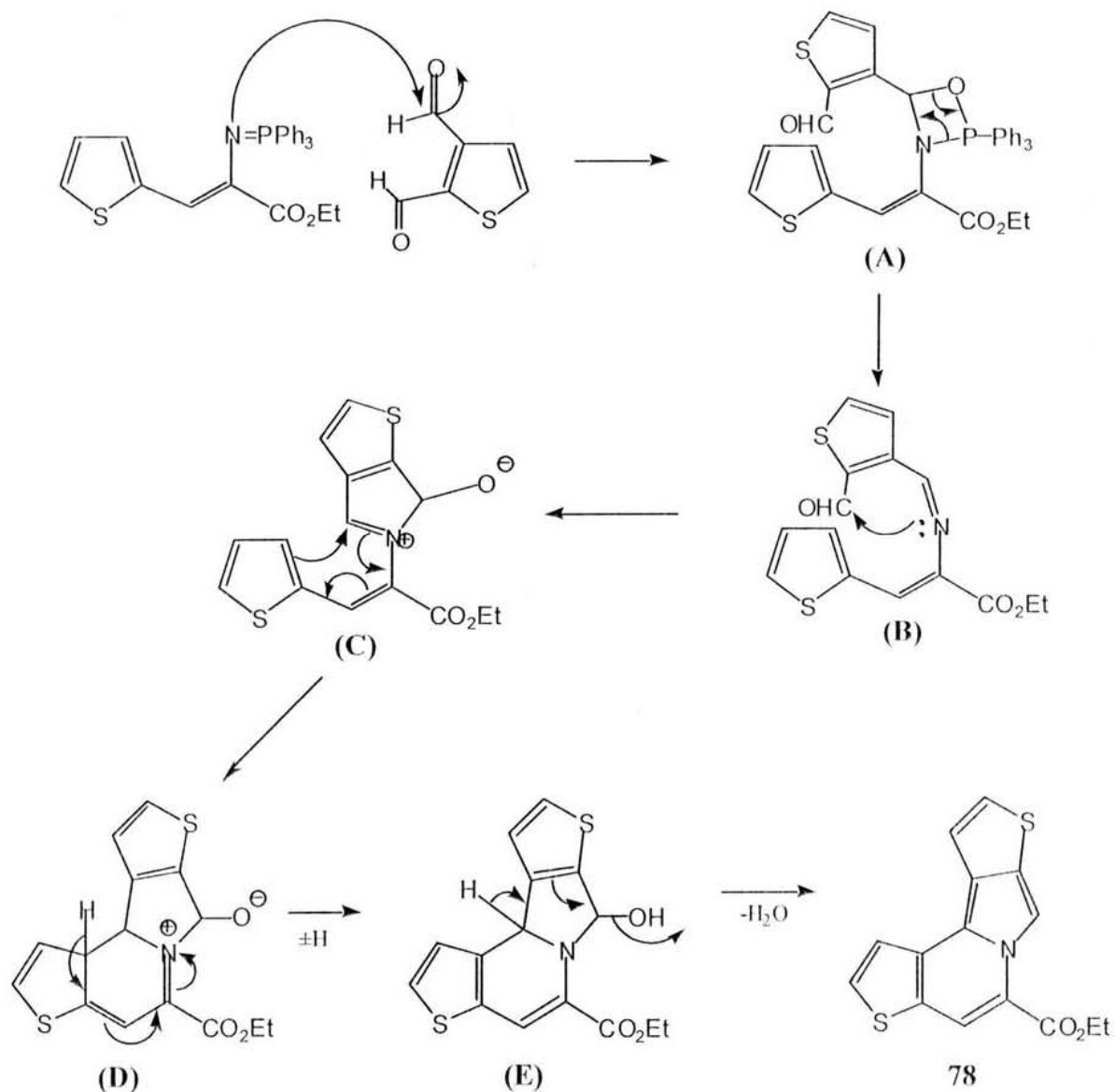
Como se discutió en la sección anterior entre el iminofosforano **69** y el 2,3-tiofendicarboxaldehído producen una mezcla de los isómeros llamados indolizinas (**78** y **79**).



**Esquema 23.** Formación de bistiofenindolizinas. **78** y **79**.

El proceso de formación de estas bistienoindolizinas se muestra en el **Esquema 23** (ver página 22) para el caso de la indolizina **78**. El mecanismo propuesto implica en un primer paso la formación de la imina intermediaria **B** mediante una reacción de aza-Wittig convencional entre el iminofosforano **69** y el grupo aldehído en el carbono C-3 del 2,3-tiofendicarboxaldehído. Posteriormente el par de electrones libres del nitrógeno de la imina ataca al aldehído vecinal para formar de esta manera un nuevo anillo heterocíclico de cinco miembros **C**, con un ión iminio como parte del anillo. A continuación este intermediario **C** sufre una reacción electrocíclica 6 electrones  $\pi$  para dar el intermediario **D** cuya reorganización electrónica (posiblemente a través del intermediario **E**) con eliminación de agua, conduce a **78** (**Esquema 25**).

La reacción de formación de indolizinas fusionadas únicamente se logró al reaccionar los iminofosforanos derivados de anillos de tiofeno (**69** y **71**) con el 2,3-tiofendicarboxaldehído, y los diversos esfuerzos realizados con los iminofosforanos derivados de otros sistemas aromáticos no dieron los resultados esperados.



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la formación de indolizinas.

Un mecanismo de reacción similar se puede proponer para explicar la formación de la indolizina 79, con la única diferencia que la reacción aza-Wittig inicial ocurre hacia el aldehído en C-2 del 2,3-tiofendicarboxaldehído.

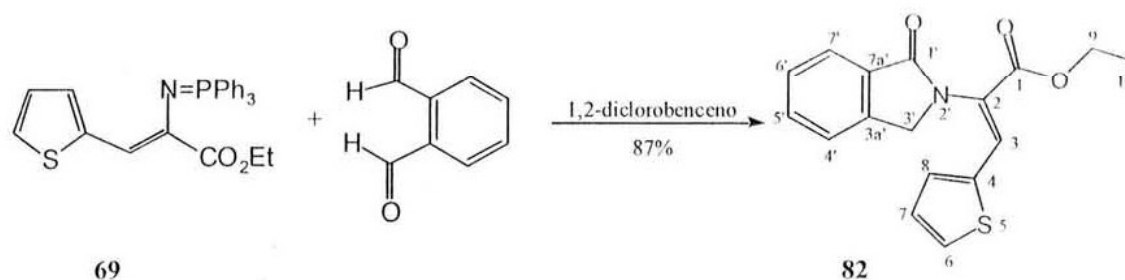
#### 4.- Las isoindolonas

El sistema de anillos de isoindolonas se ha caracterizado en los últimos años por ser un objetivo sintético importante debido a su presencia en productos naturales y en sistemas farmacéuticos con actividad biológica.<sup>58</sup> Algunos derivados de isoindolobenzazepinas naturales aislados de la *Chilean berberidaceae* y *Barberis darwinii*, como la Chilenamina, Lennoxamina, Magallanesina y neuvamina, presentan efectos clínicos antidepresivos.<sup>59</sup> Otras aplicaciones de este tipo de derivados son como antagonistas de receptores dopamina D<sub>2</sub>, útil en el tratamiento de la esquizofrenia,<sup>60</sup> potentes agentes ansiolíticos,<sup>61</sup> actividad anoréctica,<sup>62</sup> antiarrítmico,<sup>63</sup> antitumor, <sup>64</sup> antiinflamatorio,<sup>65</sup> y algunos otros actúan como inhibidores de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>66</sup>

Continuando con el estudio de la reacción de los iminofosforanos con dialdehídos aromáticos, los iminofosforanos **69**, **71** y **73** se hicieron reaccionar con los dialdehídos: ftalaldehído, 2,3-tiofendicarboxaldehído y 2,3-naftalendicarboxaldehído. Aunque por los resultados presentados en la primera parte de resultados uno podría esperar la obtención de indolizinas, eso no fue así y en su lugar se obtuvieron isoindolonas. Las isoindolonas son una familia de compuestos heterobíclicos que contienen la fusión de los anillos de benceno y 2-oxo-pirrolina.

##### 4.1.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tien-2-il-acrilato de etilo (**82**).

Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el iminofosforano **69** con el ftalaldehído bajo condiciones de reflujo de 1,2-diclorobenceno, se obtuvo el compuesto **82** (**Esquema 26**).



Esquema 26. Formación de isoindolonas (82).

Por EM se observó el pico para el ión molecular en  $m/z$  313 correspondiente a la fórmula  $C_{16}H_{15}NO_3S$ . Esta fórmula molecular es por tanto resultado de la pérdida de  $Ph_3P=O$  al sumar las masas moleculares de los reactantes:



Los datos de RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$  para este derivado se muestran en las **Tablas 11 y 12**.

**Tabla 11.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto 82.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_H$ ppm	
3	8.16	s
6	7.39	d $^3J_{6,7}=5.0$ Hz
7	7.04	dd $^3J_{7,6}=5.0$ ; $^3J_{7,8}=3.8$ Hz
8	7.37	d $^3J_{8,7}=3.8$ Hz
9	4.28	q $^3J_{9,10}=7.0$ Hz
10	1.30	t $^3J_{10,9}=7.0$ Hz
3'	4.65	s
4'	7.51	d $^3J_{4',5'}=7.7$ Hz
5'	7.64	dd $^3J_{5',4'}=7.7$ ; $^3J_{5',6'}=7.5$ Hz
6'	7.53	dd $^3J_{6',5'}=5.0$ ; $^3J_{6',7'}=5.0$ Hz
7'	7.04	d $^3J_{7',6'}=5.0$ Hz

**Tabla 12.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **82**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
3	133.9	1	163.7
6	131.5	2	131.6
7	126.8	4	135.1
8	133.9	1'	168.7
9	61.1	3a'	142.2
10	13.9	7a'	122.3
3'	49.5		
4'	122.9		
5'	131.8		
6'	127.7		
7'	123.9		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HETCOR;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento FLOCK

El experimento bidimensional de correlación dipolar homonuclear de hidrógeno NOESY,<sup>67</sup> fue una herramienta importante para la determinación de la conformación espacial preferida de la molécula. El experimento NOESY para el derivado **82**, muestra la interacción a través del espacio del hidrógeno **H-8** y los hidrógenos **H-3'** y **H-4'**.

Este tipo de interacción está de acuerdo con una conformación donde el anillo de tiofeno y la porción de la isoindolona se encuentran ortogonales (cerca de los 90°), ya que la cercanía de los hidrógenos **H-8** y **H-4'** solo es posible en este arreglo perpendicular. Otra información que nos proporciona el NOESY es la de la geometría del doble enlace, que es *Z*, ya que tanto el anillo de tiofeno como la porción de la isoindolona se encuentran *cis* respecto al doble enlace, esta observación se obtuvo de la interacción **H8/H3'** y **H8/H4'** (Figura 13).



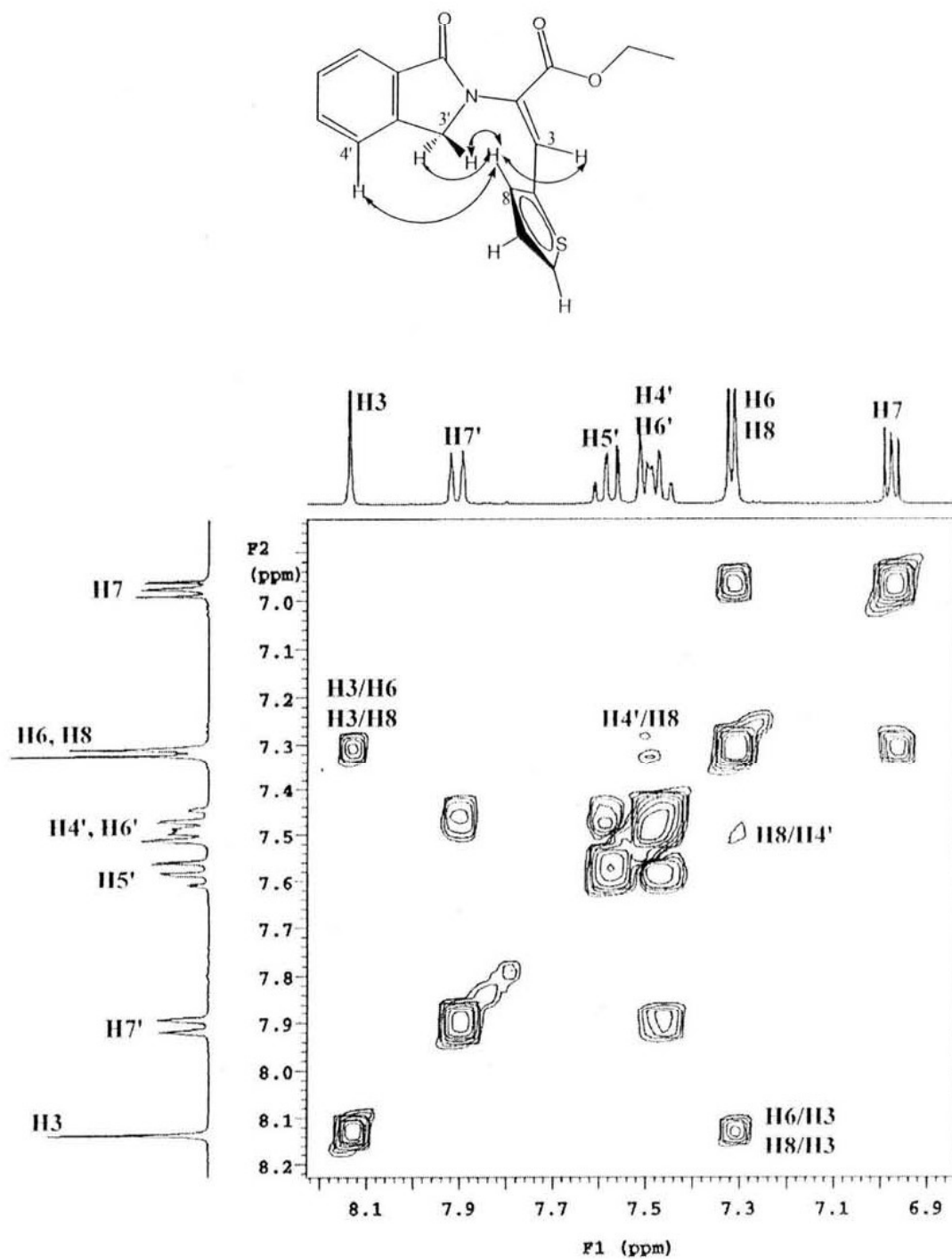
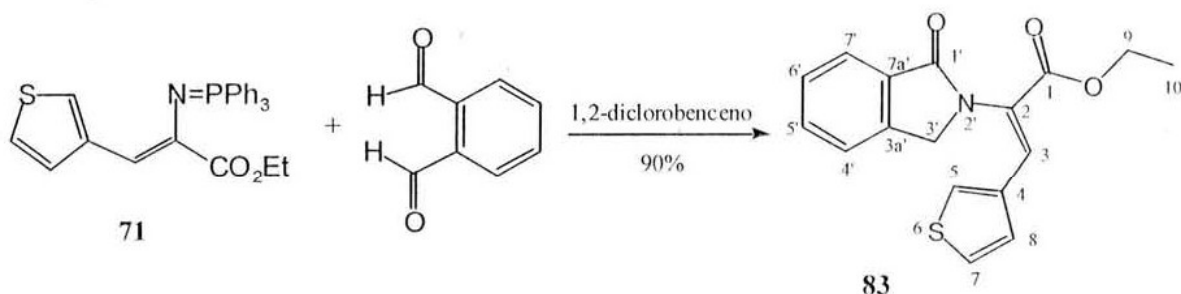


Figura 13. Experimento NOESY de 82.

4.2.- 2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tien-3-il-acrilato de etilo (**83**).



Esquema 27.

El compuesto **83** isomérico de la isoindolona **82** se obtuvo de la reacción del iminofosforano **71** y el *ftalaldehído*. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  correspondientes de este compuesto se observan en las **Tablas 13** y **14**.

**Tabla 13.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **83**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
3	8.16	s
5	7.39	d $^3J_{5,8}=1.0$ Hz
7	7.05	d $^3J_{7,8}=5.5$ Hz
8	7.23	d $^3J_{8,7}=5.5$ $^4J_{8,5}=1.0$ Hz
9	4.28	q $^3J_{9,10}=7.0$ Hz
10	1.30	t $^3J_{10,9}=7.0$ Hz
3'	4.59	s
4'	7.53	d $^3J_{4',5'}=7.5$ Hz
5'	7.53	dd $^3J_{5',4'}=7.5$ ; $^3J_{5',6'}=7.5$ Hz
6'	7.62	dd $^3J_{6',5'}=7.5$ ; $^3J_{6',7'}=7.5$ Hz
7'	7.96	d $^3J_{7',6'}=5.0$ Hz

**Tabla 14.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **83**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
3	133.7	1	164.5
5	123.1	2	124.3
7	127.2	4	134.4
8	126.8	1'	168.8
9	61.5	3a'	142.2
10	14.2	7a'	131.8
3'	50.2		
4'	123.0		
5'	128.2		
6'	132.1		
7'	124.6		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

Una observación importante del experimento de NOESY sobre la conformación del compuesto **83**, es que el anillo de tiofeno presenta un libre giro en el enlace simple que lo une al doble enlace y que la porción de la isoindolona presenta una restricción de giro debido a factores estéricos; el acoplamiento a través del espacio entre los hidrógenos del metileno **H-3'** (4.59 ppm) con los hidrógenos **H-8** (7.23 ppm) y **H-5** (7.50 ppm) así lo demuestran, ya que esta interacción únicamente puede suceder si se adopta la conformación mencionada. El acoplamiento del metileno **H-3'** con **H-5** y **H-8** muestran que la conformación más poblada en solución debe ser la observada en la **Figura 14** en la que los anillos de tiofeno e isoindolona se encuentran ortogonales (ángulo cercano a 90°). Finalmente una observación adicional es la geometría de la doble ligadura que es *Z* como consecuencia de la observación de este acoplamiento dipolar.

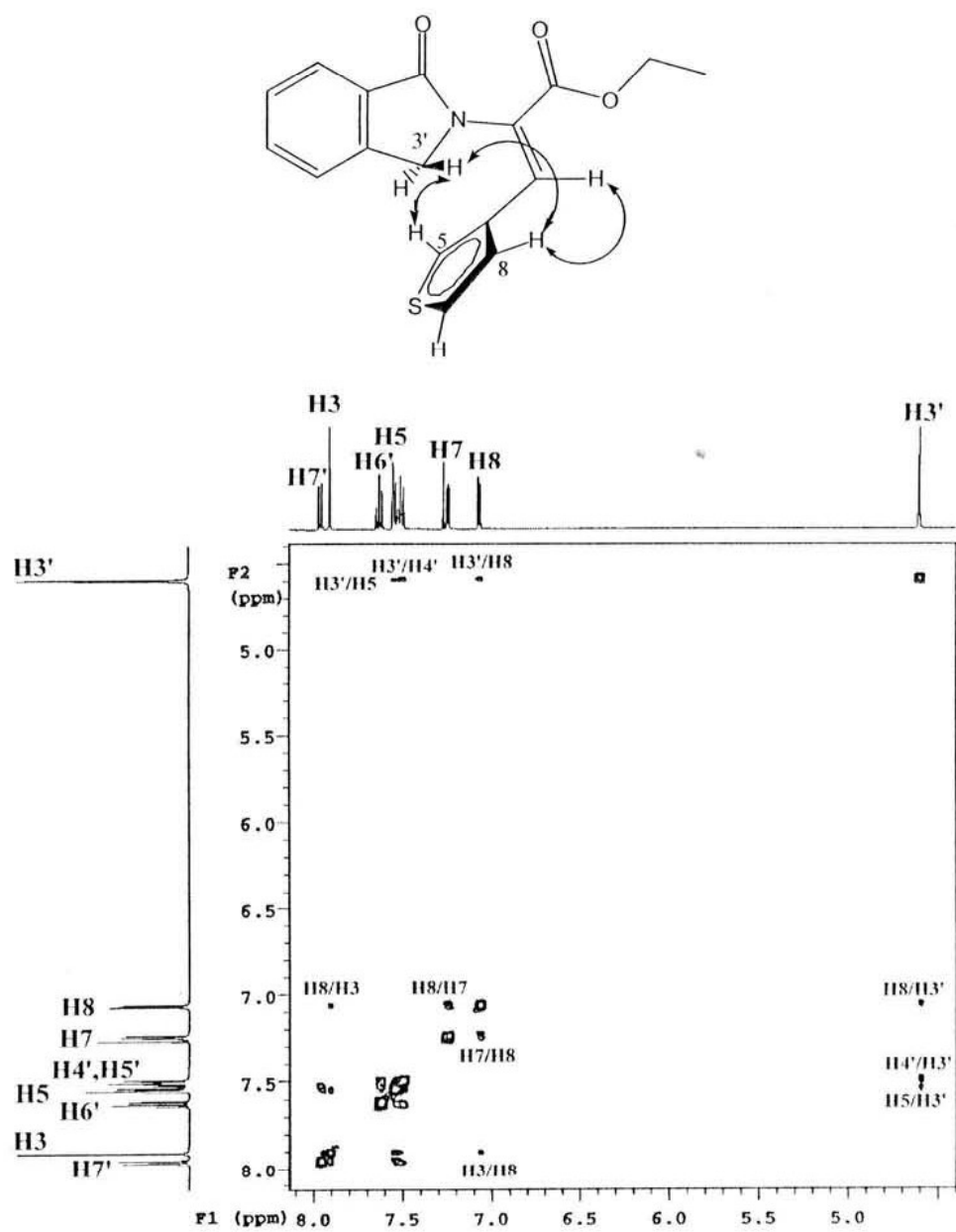
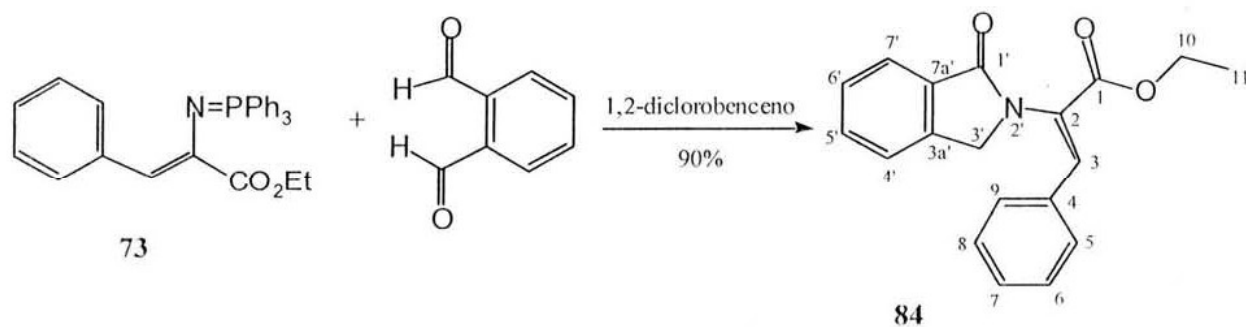


Figura 14. experimento NOESY de 83.

4.3.-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**84**).



Esquema 28.

La reacción entre el iminofosforano **73** y *ftalaldehído* dio como producto el compuesto **84**. Las señales para los desplazamientos químicos de hidrógeno y carbono-13 se presentan en las **Tablas 15** y **16**.

**Tabla 15.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para compuesto **84**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{H}$ ppm	
3	7.83	s
5 y 9	7.42-7.46	m
6 y 8	7.26-7.33	m
7	7.42-7.46	m
10	4.30	q $^3J_{10,11}=7.0$ Hz
11	1.30	t $^3J_{11,12}=7.0$ Hz
3'	4.59	s
4'	7.26-7.33	d $^3J_{4',5'}=7.5$ Hz
5'	7.51	dd $^3J_{5',4'}=7.4$ ; $^3J_{5',6'}=7.4$ Hz
6'	7.60	dd $^3J_{6',5'}=7.4$ ; $^3J_{6',7'}=7.4$ Hz
7'	7.90	d $^3J_{7',6'}=7.5$ Hz

**Tabla 16.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **84**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
3	139.1	1	164.4
5	129.6	2	132.8
6	128.9	4	131.7
7	130.0	1'	169.1
8	128.9	3a'	126.4
9	129.7	7a'	142.2
10	61.7		
11	14.2		
3'	50.1		
4'	123.0		
5'	128.1		
6'	130.1		
7'	124.4		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HSQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento FLOCK

Una interacción dipolar sumamente importante que se observó en el experimento del NOESY para el compuesto **84** se observó entre los hidrógenos del metileno **H-3'** con los hidrógenos **H-5** y **H-9**; esta interacción da información de la conformación de la molécula, observando que existe una restricción de giro en la porción de la isoquinolina debido a factores estéricos, que existe libre giro del anillo bencénico y que ambos anillos están ortogonales y finalmente permite asignar una geometría *Z* de la doble ligadura. Un acoplamiento a través del espacio que corrobora el libre giro del grupo fenilo es la que se presentó entre los hidrógenos **H-5** y **H-9** con el hidrógeno vinílico **H-3** (**Figura 15**).

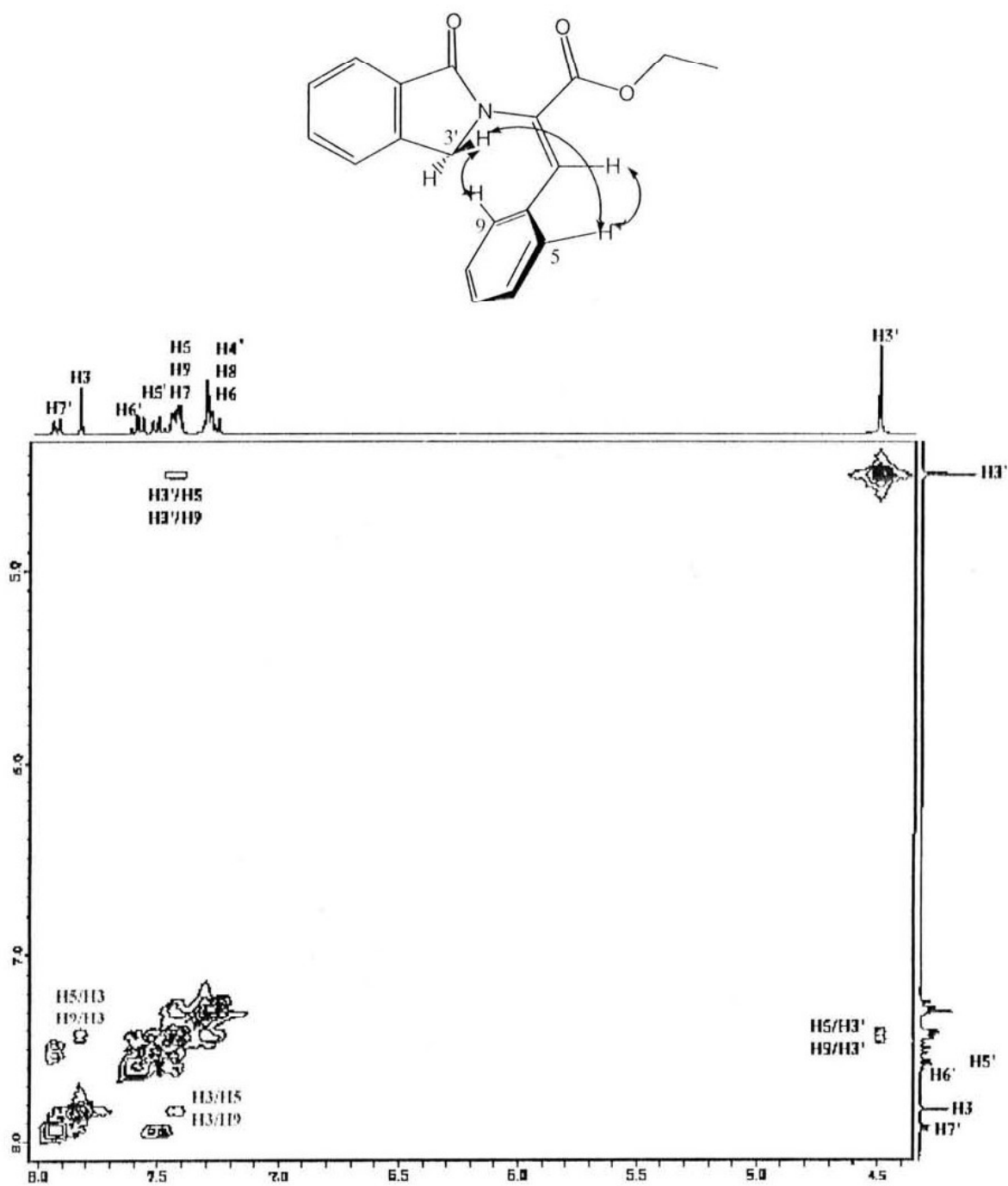
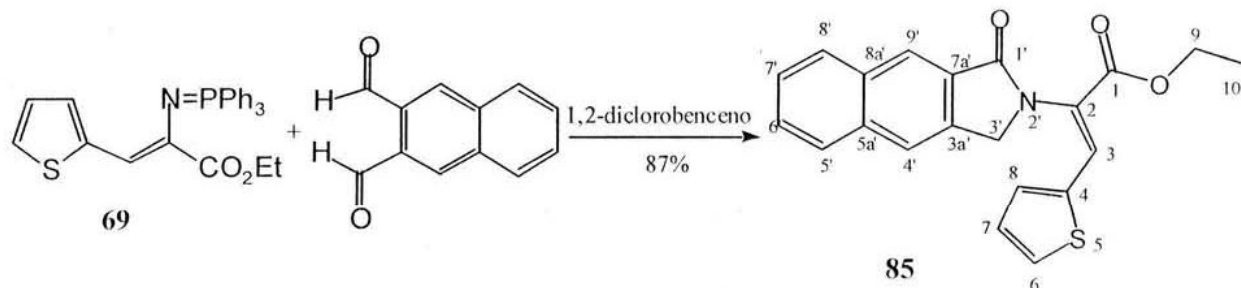


Figura 15. NOESY de 84.

4.4.-2-(1-oxo-1,3-dihidro-benzo[*ff*]-isoindol-2-il)-3-tien-2-il -acrilato de etilo (**85**).



Esquema 29.

La reacción del iminofosforano **69** y el 2,3-naftalendicarboxaldehído produjo el compuesto **85**. Los desplazamientos químicos de hidrógeno y carbono-13 se muestran en las Tablas 17 y 18.

Tabla 17. Desplazamientos químicos de hidrógeno para compuesto **85**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_H$ ppm	
3	7.95	s
6	7.42-7.46	dd $^3J_{6,7}=5.0$ ; $^3J_{6,8}=1.0$ Hz
7	7.02	dd $^3J_{7,6}=5.0$ ; $^3J_{7,8}=3.6$ Hz
8	7.38	dd $^3J_{8,7}=3.6$ ; $^3J_{8,6}=1.0$ Hz
9	4.30	q $^3J_{9,10}=7.0$ Hz
10	1.30	t $^3J_{10,9}=7.0$ Hz
3'	4.80	s
4'	8.01	s
5'	7.93	dd $^3J_{5',6'}=7.0$ ; $^3J_{5',7'}=2.0$ Hz
6' y 7'	7.52-7.66	m
8'	8.10	dd $^3J_{8',6'}=2.0$ ; $^3J_{8',7'}=7.0$ Hz
9'	8.51	s



**Tabla 18.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **85**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
3	121.9	1	168.8
6	133.0	2	122.9
7	127.2	4	.
8	129.8	1'	164.2
9	61.5	3a'	129.9
10	14.3	4a'	135.5
3'	49.8	8a'	135.6
4'	134.3	9a'	137.1
5'	128.0		
6'	127.9		
7'	126.4		
8'	129.8		
9'	125.0		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HSQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento FLOCK

En el experimento NOESY la información importante es la debida a la interacción de los hidrógenos **H-8** y **H-4'**, que dio información sobre la conformación de la molécula y en especial de la dos porciones aromáticas a través del doble enlace; esta interacción a tan lejana distancia indica que la porción de la isoquinolina presenta una restricción de giro debido a factores estéricos. La interacción **H8/H4'** como en los casos anteriores demuestra que la geometría de la doble ligadura es *Z* (**Figura 16**).

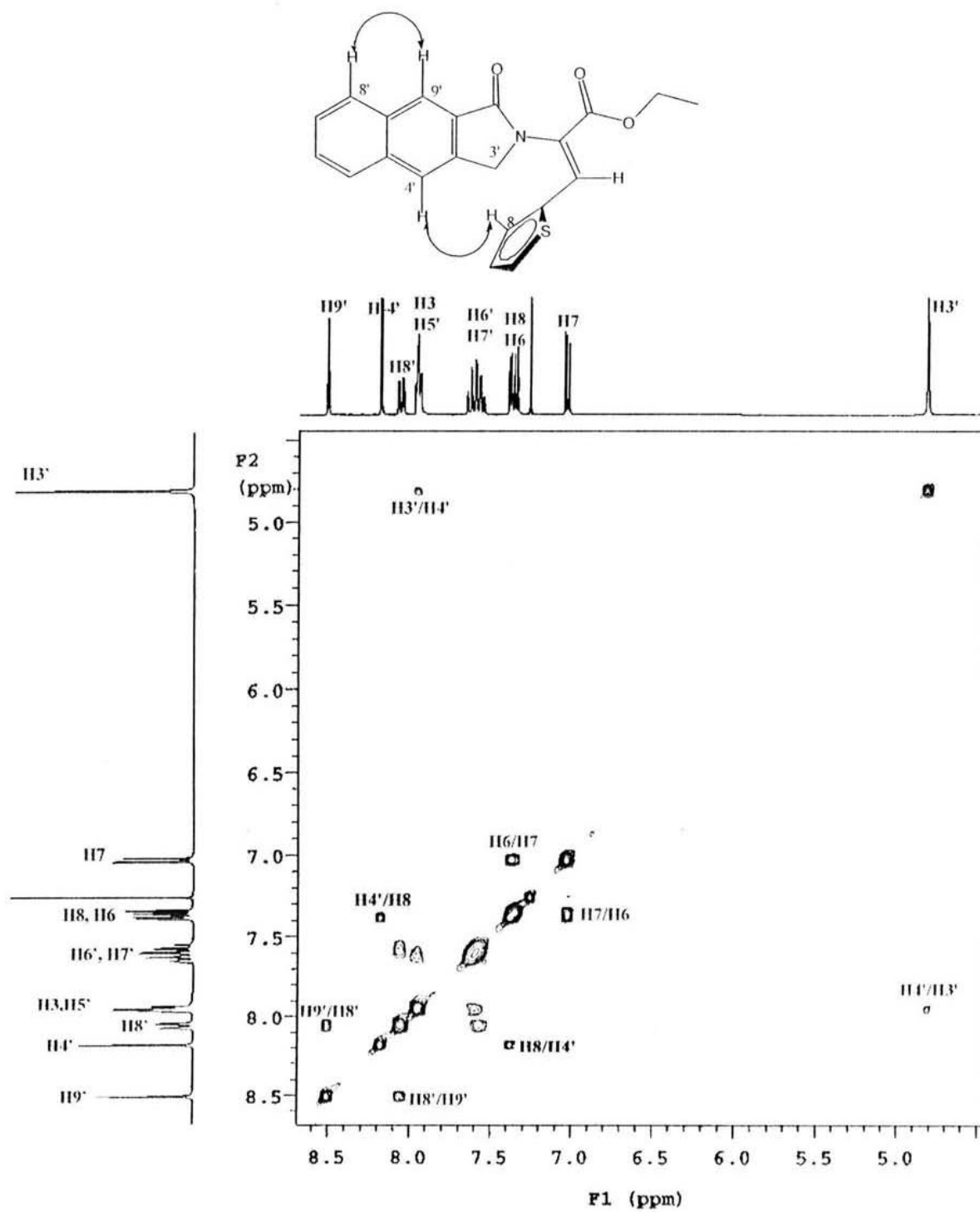
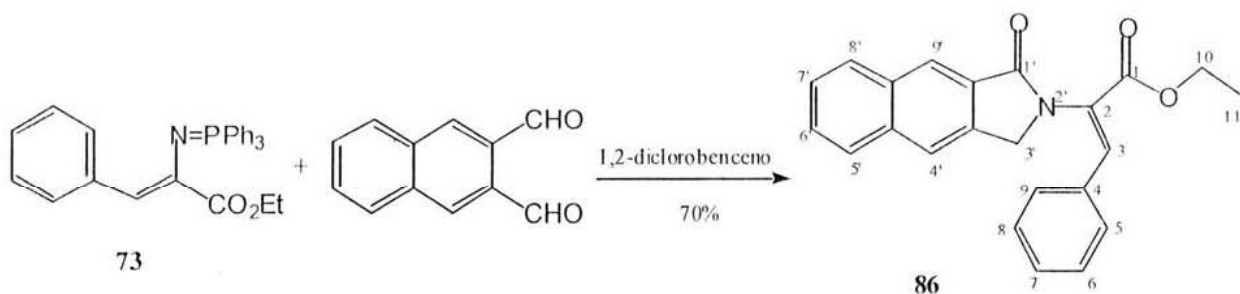


Figura 16. Experimento NOESY del compuesto 85.

4.5.- 2-(1-Oxo-1,3-dihidro-benzo[*f*]isoindol-2-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**86**).



Esquema 30.

El compuesto **86** fue el producto de la reacción entre el iminofosforano **73** y el 2,3-naftalendicarboxaldehído. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se muestran en las **Tablas 19** y **20**.

**Tabla 19.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **86**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
3	8.88	s
5 y 9	7.46-7.47	m
6, 7 y 8	7.26-7.31	m
10	4.31	q $^3J_{10,11}=7.0$ Hz
11	1.31	t $^3J_{11,10}=7.0$ Hz
3'	4.66	s
4'	7.87	s
5'	7.91	d $^3J_{5',6'}=7.0$ Hz
6'	7.61	ddd $^3J_{6',5' (6',7')}=7.0$ ; $^3J_{6',8'}=1.0$ Hz
7'	7.56	ddd $^3J_{7',6' (7',8')}=7.0$ ; $^4J_{7',5'}=1.0$ Hz
8'	8.05	d $^3J_{8',7'}=7.0$ Hz
9'	8.48	s

**Tabla 20.** Desplazamientos de carbonos para el compuesto **86**.

No. C (protonados)	$\delta$ ppm	No. C (cuaternarios)	$\delta$ ppm
3	121.8	1	164.4
5	129.7	2	127.1
6	128.9	4	133.1
7	130.1	1'	168.7
8	128.9	3a'	133.9
9	129.7	4a'	135.6
10	61.6	8a'	133.1
11	14.2	9a'	136.9
3'	50.1		
4'	139.1		
5'	127.9		
6'	126.4		
7'	128.0		
8'	129.7		
9'	124.9		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

El análisis del espectro NOESY para el derivado **86** mostró la interacción dipolar a través del espacio que existe entre el hidrógeno **H-3'** con los hidrógenos **H-5** y **H-9**. Esta proximidad espacial solo es posible en una conformación donde la porción de la isoquinolina presente una restricción de giro (debido a factores estéricos) y el grupo fenilo tenga un libre giro. La interacción dipolar del hidrógeno vinílico **H-3** con los hidrógenos **H-5** y **H-9**, demuestran nuevamente como en casos anteriores, que el grupo fenilo gira libremente a través del enlace simple que lo une al doble enlace. La geometría de la doble ligadura como en los anteriores casos es *Z* (**Figura 17**).

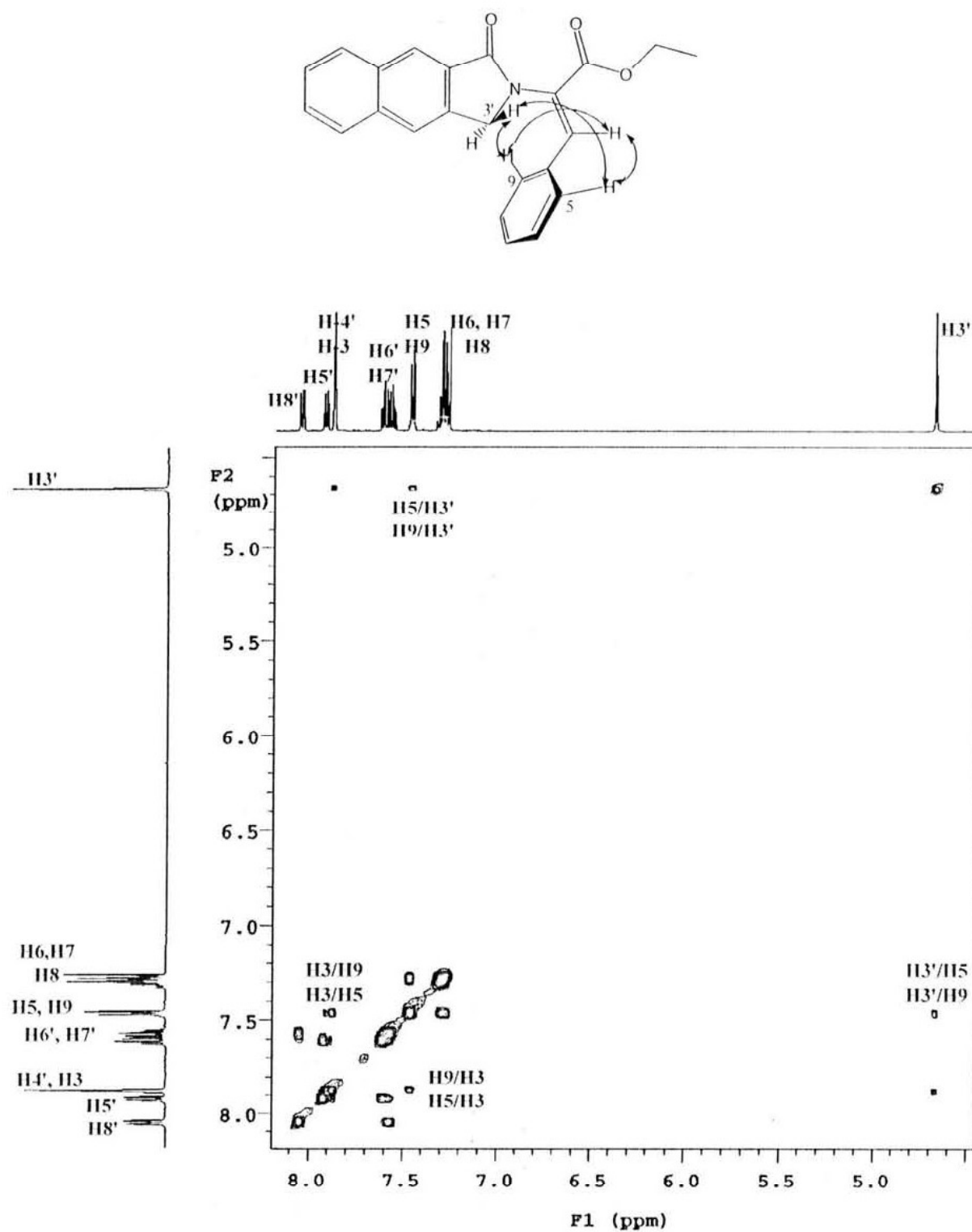
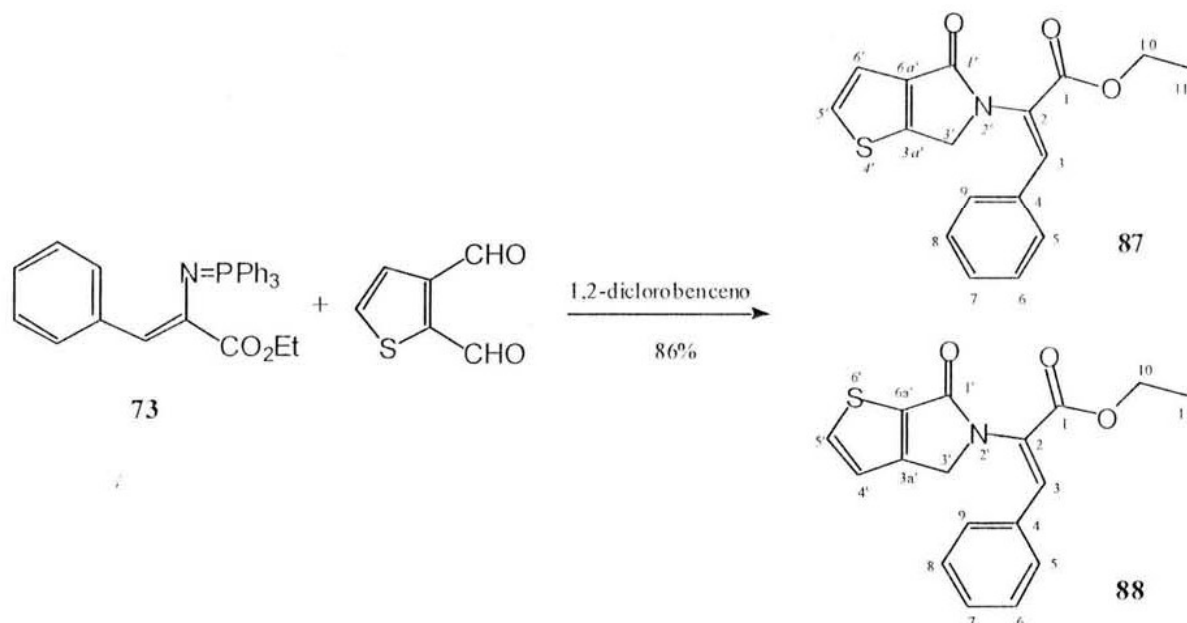


Figura 17. Experimento NOESY de 86.

4.6 2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**87**) y 2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[3,2-c]pirrol-5-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**88**).



**Esquema 31.** Formación de los derivados isoméricos **87** y **88**.

La reacción del iminofosforano **73** con el 2,3-tiofendicarboxaldehído dio como resultado la formación de dos compuestos isoméricos (**87** y **88**) los cuales difieren en la posición de la fusión de anillo de tiofeno hacia la pirrolidona (ver **Esquema 31**). No fue posible separar los dos isómeros por técnicas tradicionales de cromatografía; incluida la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC).

Los productos obtenidos se identificaron como dos isómeros por RMN  $^1\text{H}$ , los cuales guardan una relación 1 a 1, los hidrógenos **H-3'** en 4.42 (**87**) y 4.53 (**88**) ppm, hacen patente la presencia de dos compuestos isoméricos. La asignación de los desplazamientos químicos para los hidrógenos de los anillos de tiofeno para los dos isómeros, se llevó a cabo utilizando el experimento de correlación homonuclear COSY (**Tabla 21**). Los desplazamientos de los carbonos se muestran en la **Tabla 22. Figura 18**.

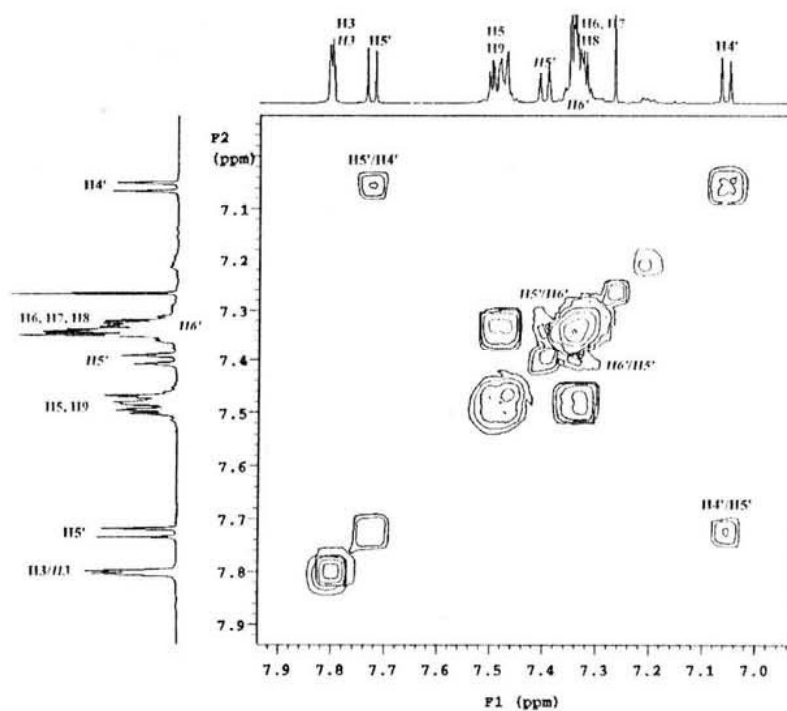


Figura 18. Experimento COSY para los compuestos 87 y 88.

Tabla 21. Desplazamientos químicos de hidrógeno para los compuestos 87 y 88.

87			88	
No. C	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J$ (Hz)	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J$ (Hz)
3	7.79	s	7.80	s
5, 7 y 9	7.46-7.49	m	7.46-7.49	m
6 y 8	7.30-7.34	m	7.30-7.34	m
10	4.30	$q^3 J_{12,11}=7.0$	4.30	$q^3 J_{12,11}=7.0$
11	1.32	$t^3 J_{12,11}=7.0$	1.32	$t^3 J_{12,11}=7.0$
3'	4.42	s	4.53	s
4'	7.05	$d^3 J_{4',5'}=4.8$	-	-
5'	7.38	$d^3 J_{5',4'}=4.8$	7.72	$d^3 J_{5',6'}=4.8$
6'	-	-	7.34	$d^3 J_{6',5'}=4.8$

**Tabla 22.** Desplazamientos químicos de carbonos para los compuestos **87** y **88**.

<b>87</b>				<b>88</b>			
No. C <sup>a</sup> (II)	δ ppm	No. C <sup>b</sup> (4 <sup>rio</sup> )	δ ppm	No. C <sup>a</sup> (II)	δ ppm	No. C <sup>b</sup> (4 <sup>rio</sup> )	δ ppm
3	139.0	1	164.6	3	139.2	1	164.6
5	129.8	2	126.7	5	129.8	2	126.8
6	128.9	4	132.9	6	128.9	4	132.9
7	130.8	1'	165.4	7	130.1	1'	165.8
8	128.2	3a'	151.3	8	128.2	3a'	152.5
9	129.8	6a'	139.6	9	129.7	6a'	135.0
3'	49.2			3'	49.1		
4'	121.1			5'	129.9		
5'	135.7			6'	120.7		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC; b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

A través del experimento NOESY se asignaron los desplazamientos químicos para los isómeros **87** y **88**. De las consideraciones más importantes extraídas del espectro de NOESY destaca la interacción dipolar de la señal del metileno **II-3'** (4.43 ppm), con la señal doble en 7.05 ppm sirvió como base para determinar el desplazamiento químico correspondiente al hidrógeno **II-4'**, del isómero de **88**, y a partir de ahí asignar todas las señales para cada isómero. Además se observó una interacción dipolar entre los hidrógenos del metileno **II-3'** con los hidrógenos **II-5** y **II-9**, y una interacción adicional del hidrógeno vinílico **II-3** con **II-9** y **II-5**, por lo que en la conformación más favorable el grupo fenilo debe presentar un libre giro a través del enlace simple y la porción de la isoindolona por factores estéricos presentará restricciones de giro. Información adicional sobre la geometría de la doble ligadura se obtiene a través de las interacciones dipolares del metileno **II-3'** con los hidrógenos **II-5** y **II-9**, sugiriendo una



configuración *Z*, ya que tanto el fenilo como la pirrolona se encuentran del mismo lado de la doble ligadura, es decir, *cis* (Figura 19).

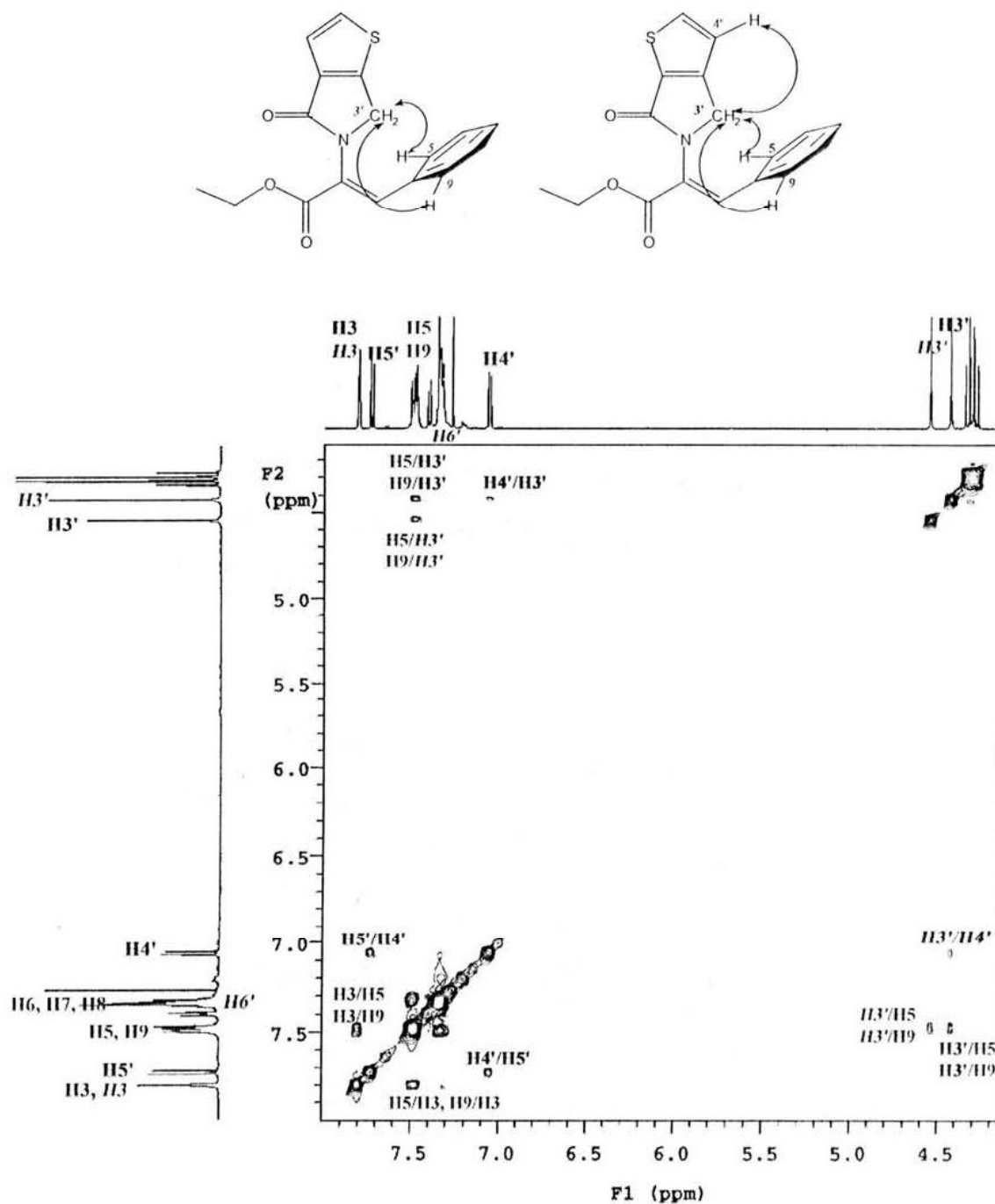
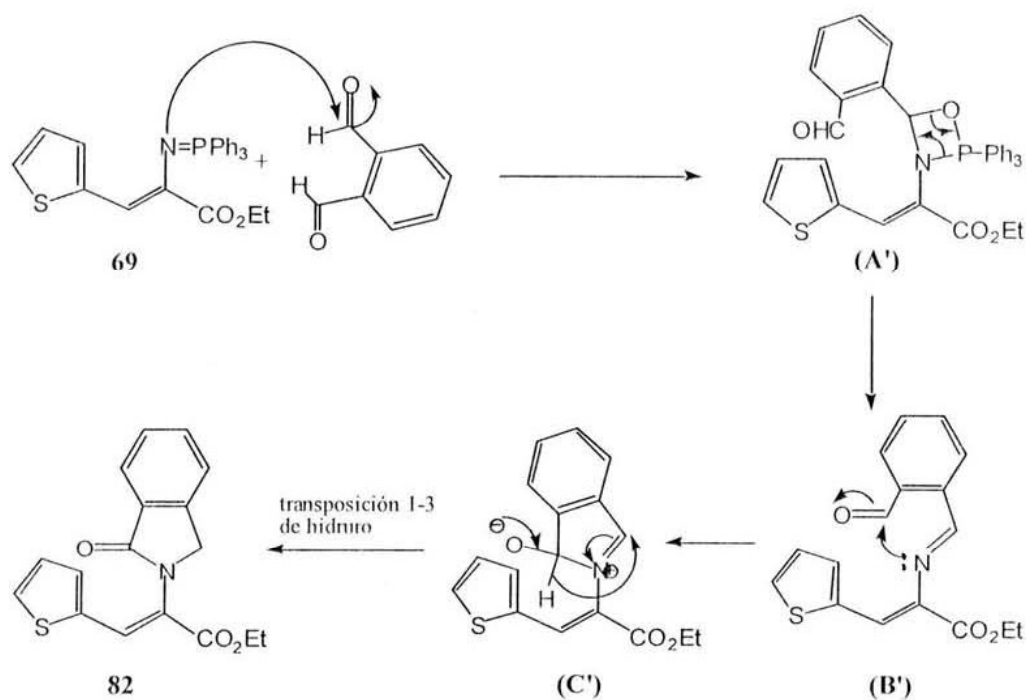


Figura 19. experimento NOESY para los compuestos 87 y 88.

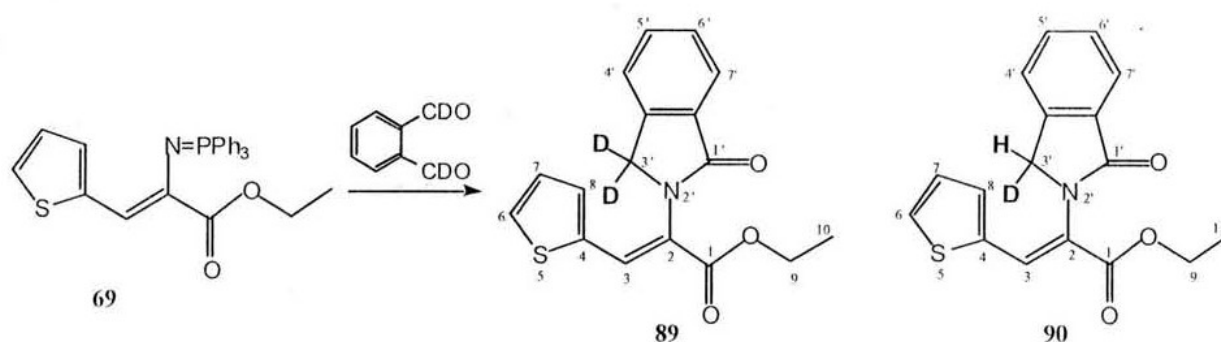
**Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de isoindolonas.**

Un probable mecanismo de formación de las isoindolonas, ejemplificado para el caso del compuesto **82**, se muestra en el **Esquema 32** y en sus primeros pasos es similar al propuesto para la formación de las indolizinas discutido en la primera parte de esta tesis (**Esquema 25**, página 35). Así la reacción de aza-Wittig convencional entre el iminofosforano **69** y el *ftalaldehído* produce la imina intermediaria **B'** que reacciona intermolecularmente con el aldehído vecinal para dar la sal de iminio cíclica **C'**, que es un análogo estructural del intermediario **C** propuesto también en el mecanismo de formación de las indolizinas (compárense los **Esquemas 25** y **32**). Finalmente, la sal de iminio **C'** sufre una transposición 1,3 de hidruro para dar el compuesto **82**.



**Esquema 32.** Propuesta para la formación del compuesto **82**.

Evidencia de esta migración de hidruro se obtuvo cuando se hizo esta reacción usando como sustrato el ftalaldehído dideuterado en los grupos aldehídos ya que se obtuvo la isoindolona **89** deuterada en el metileno vecino al nitrógeno (**Esquema 33**).



Esquema 33. Obtención del compuesto **82** deuterado.

La EM del producto obtenido presenta un ión molecular en  $m/z$  315 la cual corresponde a la fórmula molecular esperada  $C_{17}H_{13}D_2O_3NS$ . En las **figuras 20** y **21** se hace una comparación de los espectros de RMN  $^1H$  de la isoindolona deuterada y sin deuterar respectivamente, donde se observa la disminución en la intensidad de la señal en 4.65 ppm asignada al metileno vecino al nitrógeno en el compuesto deuterado. Desafortunadamente, de la integración de esta señal en ambos espectros se pudo determinar que el porcentaje de migración de deuterio (producto dideuterado **89**) fue de solo 40% y no sabemos de donde proviene la fuente de hidrógeno para el restante 60 % de producto monodeuterado **90**.

El espectro de RMN  $^{13}C$  muestra una disminución de efecto nOe en la señal del carbono del metileno **C-3'** adyacente al átomo de nitrógeno en 49.5 ppm, indicativo de la deuteración en esa posición. Además se observa una multiplicidad en esta señal debido a la presencia de los átomos de deuterio en el compuesto monodeuterado (compárense las **Figuras 22** y **23**).

A pesar de cómo ya se indicó, el porcentaje de incorporación de deuterio en el compuesto **89** obtenido en el experimento con *ftalaldehído deuterado* no fue muy alto, creemos que el resultado de este experimento indica que al menos parcialmente ocurre la migración 1,3 de hidruro. Por otro lado, de momento nos resulta más difícil racionalizar el porqué de las diferencias de productos (indolizinas ó isoindolonas) en las reacciones de los iminofosforanos con los dialdehídos aromáticos empleados.

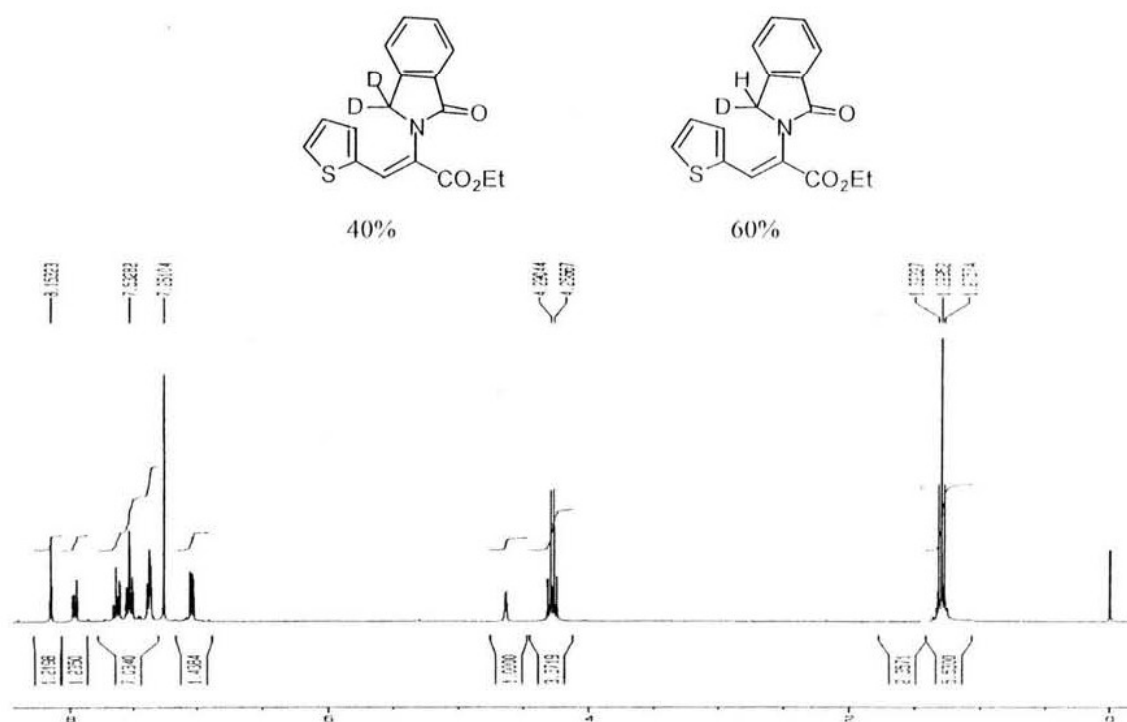


Figura 20. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de isoindolona deuterada

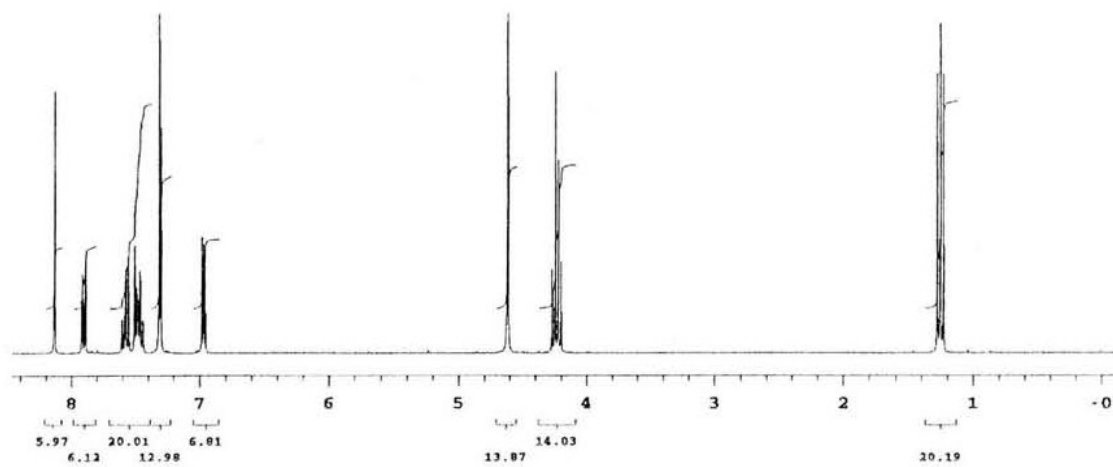


Figura 21. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de isoindolona

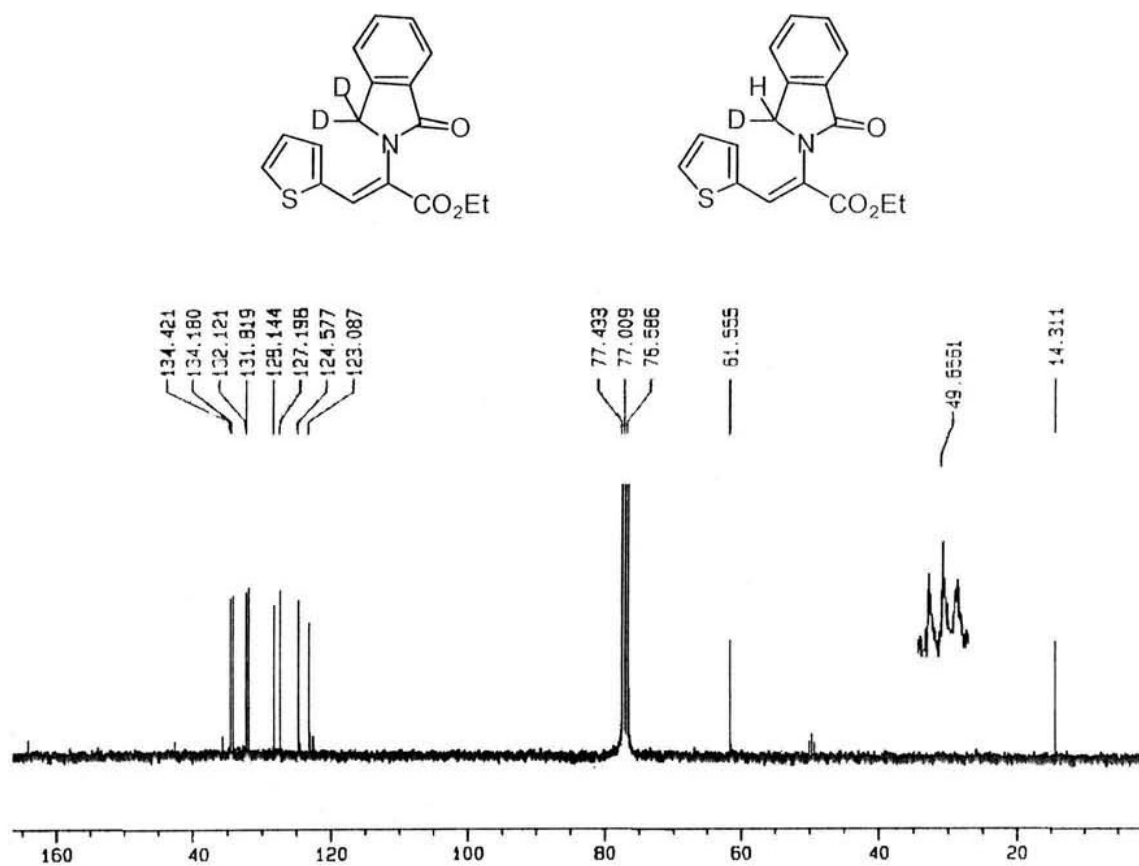


Figura 22. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de isoindolona deuterada

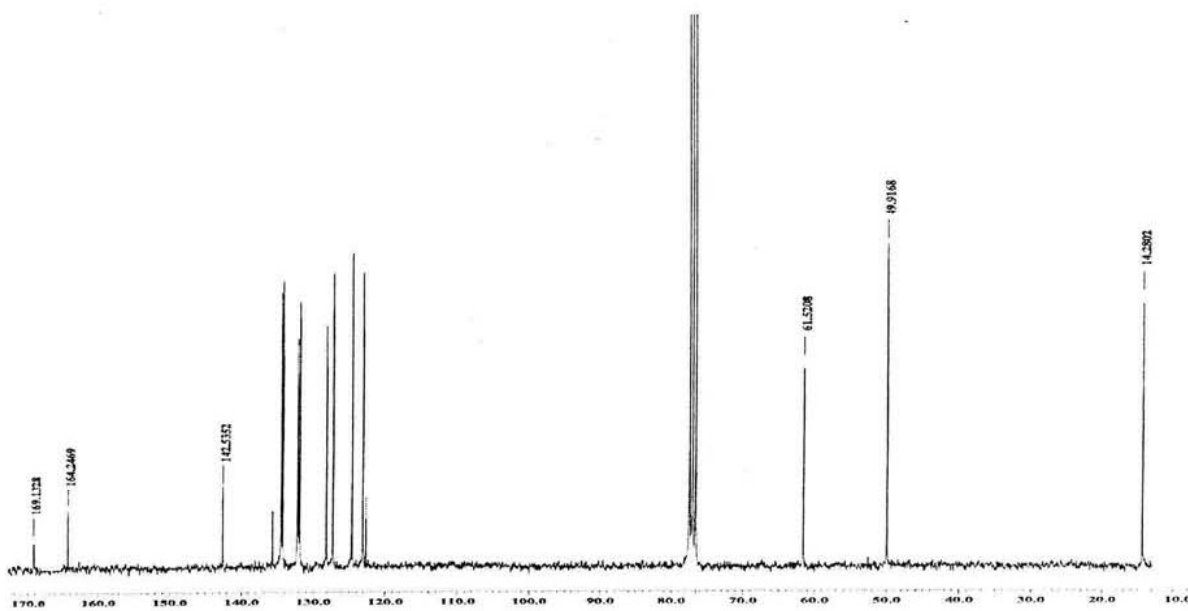
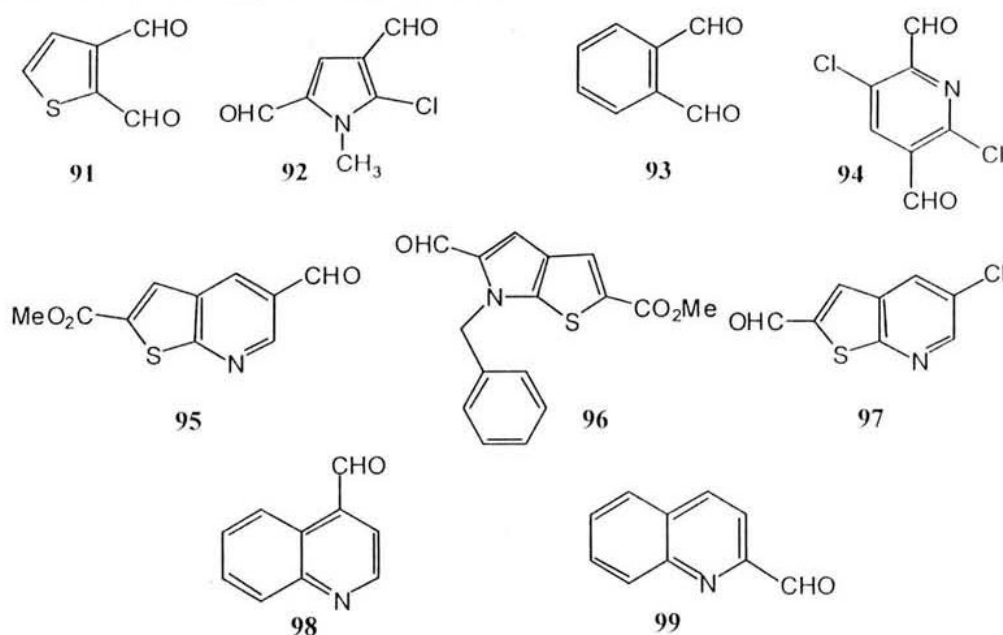


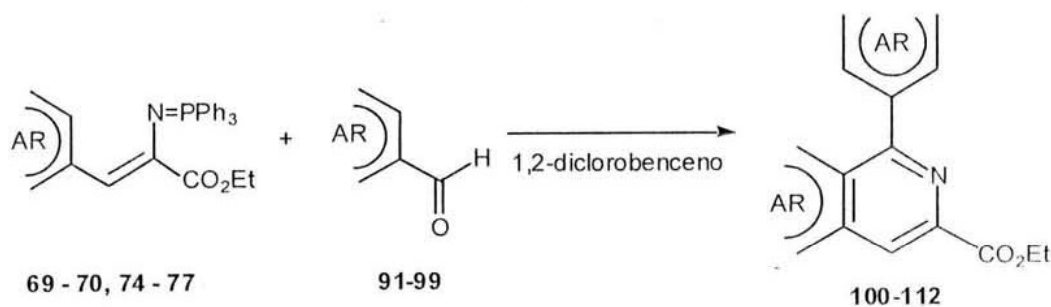
Figura 23. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de isoindolona

5. Derivados Biarílicos

Otro tipo de compuestos que se prepararon en esta tesis utilizando a los iminofosforanos como intermediarios, tienen estructuras biarílicas. Esto se logro haciendo reaccionar los derivados iminofosforanos **69-70** y **74-77** (**Figura 2**, ver página 21) con los aldehídos aromáticos (**91-99**; **Figura 24**) mediante reacciones en tandem aza-Wittig y de cierre electrocíclico (proceso TAWERS). La reacción general para esta transformación se muestra en el **Esquema 34** y los productos obtenidos en la **Figura 25** (página 62).



**Figura 24.** Aldehídos utilizados para la síntesis de derivados biarílicos

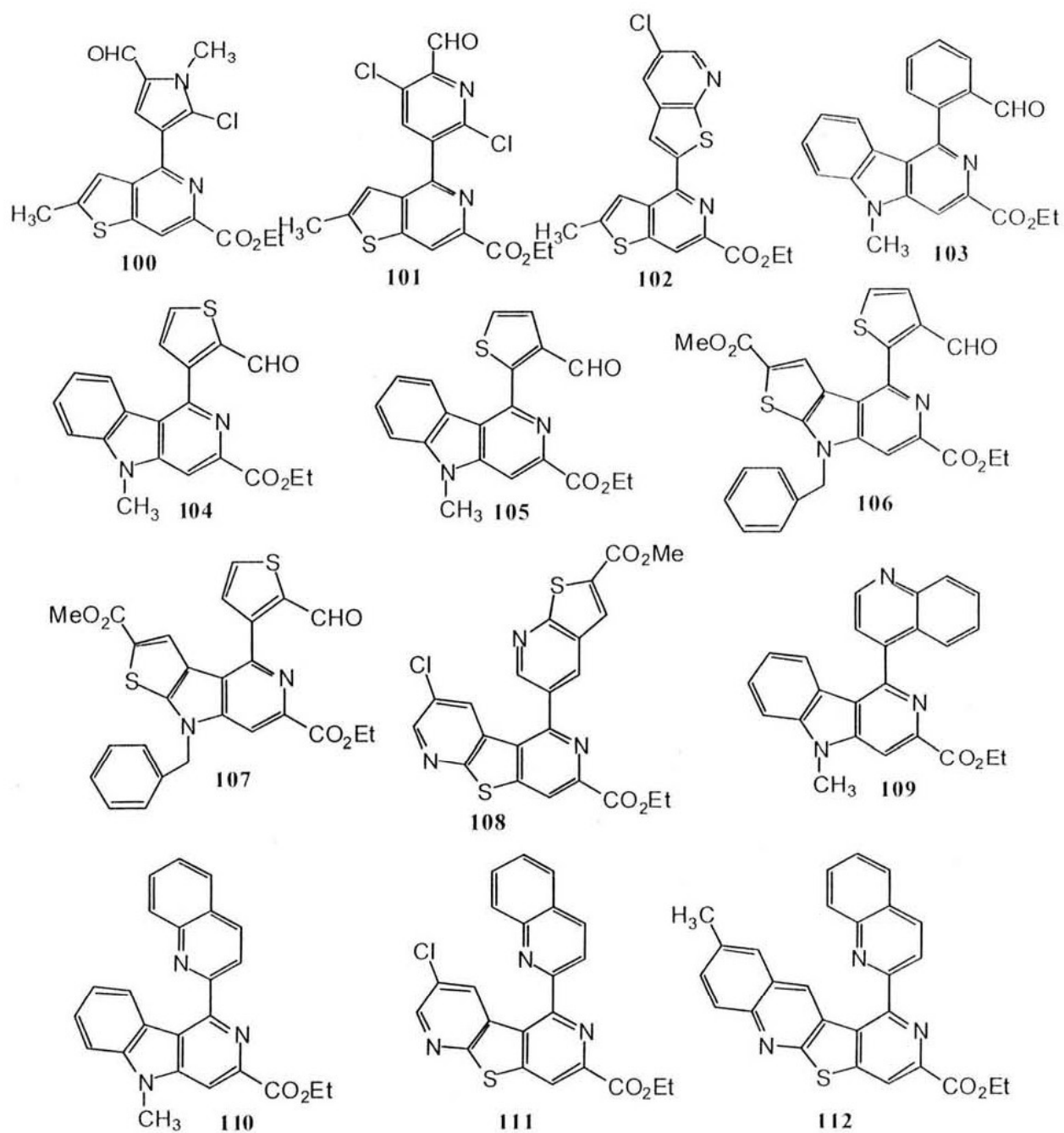


**Esquema 34.** Esquema general para la formación de derivados biarílicos

Hay que destacar que la metodología TAWERS es una ruta sintética importante para la formación de heterociclos fusionados, conteniendo al átomo de nitrógeno en su estructura,<sup>26-36</sup> siendo un proceso sencillo, que ocurre en una operación sintética con rendimientos usualmente buenos (60 - 80%).

Los compuestos biarílicos (ver **Figura 25**) poseen dos unidades arílicas unidas a través de un enlace simple denominado *enlace pivote*, los cuales pueden o no presentar un libre giro a través de este enlace.<sup>68</sup> Cuando los sustituyentes en *orto* al enlace pivote son hidrógenos, existe libre giro debido a que la distancia mínima del enlace entre ambas porciones aromáticas es aproximadamente el doble (0.29 nm) del radio de van der Waals para el hidrógeno (2x0.12 nm).<sup>69</sup> Por otra parte cuando los sustituyentes en *orto* poseen un volumen mayor al del hidrógeno, los grupos arilo ya no pueden girar libremente y existe la posibilidad de que el compuesto presente un tipo de isomería, denominado atropisomerismo y los isómeros resultantes se conocen como atropisómeros siendo realmente isómeros torcionales alrededor de un enlace simple. En resumen la ausencia de giro libre de los grupos arilo alrededor del enlace pivote priva a estos compuestos biarílicos de un plano vertical de simetría lo que los hace bidimensionalmente quirales con la consecuente formación de diastereoisómero (atropisómeros).<sup>70</sup>

La energía de las interacciones entre dos unidades biarílicas es debida a términos Coulómbicos y de van der Waals. El término de van der Waals depende fuertemente del contacto de superficie de área, mientras que el término Coulómbico depende solo de la distribución relativa de la carga. En el caso de dos unidades aromáticas el término de van der Waals o la superficie de área es muy pequeño, por lo tanto el término Coulómbico domina la interacción.<sup>71</sup>



**Figura 25.** Derivados biarílicos.

El estudio de la conformación espacial de los derivados biarílicos obtenidos en esta tesis se llevó a cabo utilizando el experimento bidimensional del NOESY como la herramienta

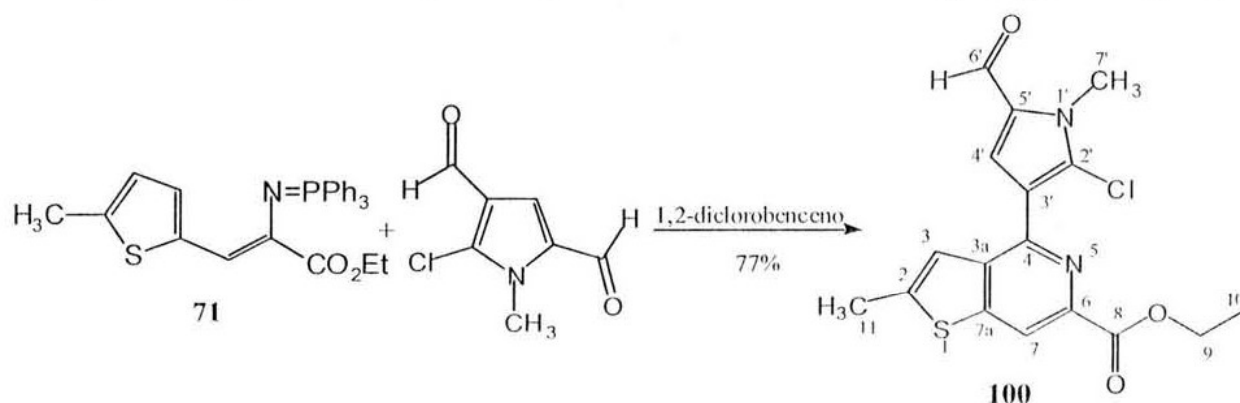


principal. El efecto denominado NOE (Nuclear Overhauser Effect) en que se basa esta técnica, funciona con hidrógenos no enlazantes que se encuentran cercanos en el espacio y con un efecto pequeño, el cual es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia entre los núcleos involucrados ( $1/r^6$ ). El efecto nuclear de Overhauser es observado cuando una señal de resonancia cercana es irradiada, ocurriendo por un mecanismo de relajación nuclear a través del espacio por una interacción dipolar.<sup>72</sup>

Para el estudio de estos efectos frecuentes y pequeños, es muy ventajoso obtener un espectro del NOE diferencial, mediante la obtención de un espectro de  $^1\text{H}$  para un hidrógeno específico irradiado, y comparando con el espectro convencional del  $^1\text{H}$ . El espectro NOE diferencial conduce únicamente a la observación de las señales de los hidrógenos involucrados; este procedimiento es muy valioso para distinguir entre estereoisómeros. En general se puede esperar un efecto medible entre átomos de hidrógeno a distancias máximas de  $4\text{\AA}$  (0.4 nm), por ejemplo entre hidrógenos 1,3-diaxiales en un anillo fusionado de ciclohexanos.<sup>73</sup>

Es posible juntar todos los efectos del NOE  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de una sola molécula a un simple espectro llamado NOESY, el cual manifiesta una gran semejanza hacia el espectro del COSY. De esta forma el espectro  $^1\text{H}$  es representado por señales a lo largo de una diagonal, pero las señales fuera de la diagonal (cross peaks) representan las interacciones  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  no enlazantes con hidrógenos que están cercanos en el espacio. Esta es una poderosa herramienta para resolver preguntas acerca de la configuración y conformación en moléculas grandes con regiones de geometría definida.<sup>74</sup>

A continuación se presentan los datos espectroscópicos de los diferentes derivados biarílicos que se prepararon, así como una discusión de la conformación preferida que mostraron según los datos adquiridos de los espectros NOESY. Por otro lado para facilitar el seguimiento del proceso TAWERS empleado en cada caso se indican los componentes iminofosforanos y aldehído aromático utilizados.

5.1. - 4-(5-cloro-2-formil-1-metilpirrol-4-il)-6-etoxicarbonil-2-metil-tieno[3,2-c]piridina (**100**).

Esquema 35.

La reacción del iminofosforano **71** con el aldehído **92** produjo el derivado **100**. Es importante resaltar que el aldehído **92** presenta dos grupos aldehído en posiciones 3 y 5 y por tanto, en principio se podrían obtener dos productos de reacción. El único producto de la reacción es el que se muestra en el **Esquema 35** y proviene de la reacción aza-Wittig entre el aldehído de la posición 3 y el iminofosforano **71**, lo que está de acuerdo con los datos teóricos de densidad electrónica que muestran que el aldehído de la posición tres presenta una mayor deficiencia electrónica (más electrofílico).

Las señales más importantes para la identificación del derivado **100** en el espectro de IR son: una banda intensa en  $1700\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del grupo carbonilo. El espectro de masas muestra un pico en  $m/z$  362 correspondiente al ión molecular y que es congruente con la fórmula  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{SCl}$ ; en el EM se observó un pico en  $m/z$  364 ( $M^+ + 2$ ) que es aproximadamente la tercera parte del ión molecular ( $M^+$ ), y que demuestra la presencia del átomo de cloro en la molécula debida a la contribución isotópica del  $^{37}\text{Cl}$ . Los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se resumen en las **Tablas 23** y **24**.

**Tabla 23.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para compuesto **100**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
<b>3</b>	7.40	dd $^4J_{3,11}=1.0$ $^5J_{3,7}=0.5^*$ Hz
<b>7</b>	7.39	d <sup>5</sup> $J_{3,7}=0.5^*$ Hz
<b>9</b>	4.47	q $^3J_{9,10}=7.0$ Hz
<b>10</b>	1.45	t $^3J_{10,9}=7.0$ Hz
<b>11</b>	2.68	d $^4J_{11,5}=1.0$ Hz
<b>4'</b>	7.08	s
<b>6'</b>	9.94	s
<b>7'</b>	3.97	s

\*acoplamiento en W entre los hidrógenos **H-3** y **H-7**.

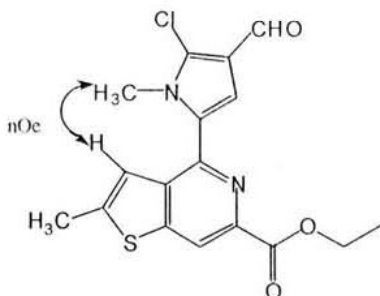
**Tabla 24.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **100**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
<b>3</b>	121.1	<b>2</b>	148.7
<b>7</b>	118.1	<b>3a</b>	136.8
<b>9</b>	61.7	<b>4</b>	144.4
<b>10</b>	14.3	<b>6</b>	146.3
<b>11</b>	16.4	<b>7a</b>	151.9
<b>4'</b>	110.7	<b>8</b>	165.3
<b>6'</b>	165.4	<b>2'</b>	120.6
		<b>3'</b>	140.4
		<b>5'</b>	146.0
		<b>6'</b>	184.1

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

La parte importante del análisis conformacional de la molécula se obtuvo por el experimento NOESY (**Figura 26**) donde se pueden observar interacciones dipolares entre el hidrógenos **H-3** en 7.413 ppm, situado sobre el anillo de tiofeno y el hidrógeno **H-4'** en 7.084 ppm colocado sobre el anillo de pirrol. Esta interacción nos indica la cercanía entre esos dos hidrógenos, lo que nos lleva a sugerir que la conformación preferida por la molécula es la mostrada en la **figura 33**. Por otro lado, es importante notar que no se observa interacción del hidrógeno **H-3** con los hidrógenos del metilo sobre el anillo de pirrol, lo que demuestra que es correcta nuestra asignación estructural para el compuesto **100**. En efecto, si el iminofosforano **71** hubiera reaccionado con el aldehído en C-2, el producto del proceso TAWERS hubiera sido el isómero abajo indicado y cuyas estructura estaría apoyada por las interacciones dipolares presentadas en la estructura.



que en teoría debería de mostrar este tipo de interacciones a través del espacio.

Otra interacción dipolar no concluyente a través del espacio es la que se observa en el compuesto **100**, es entre el hidrógeno **H-4'** y el hidrógeno **H-6'** del aldehído sobre el carbono 5'. Sin embargo este tipo de interacción es intrascendente ya que lo deben presentar ambos isómeros.

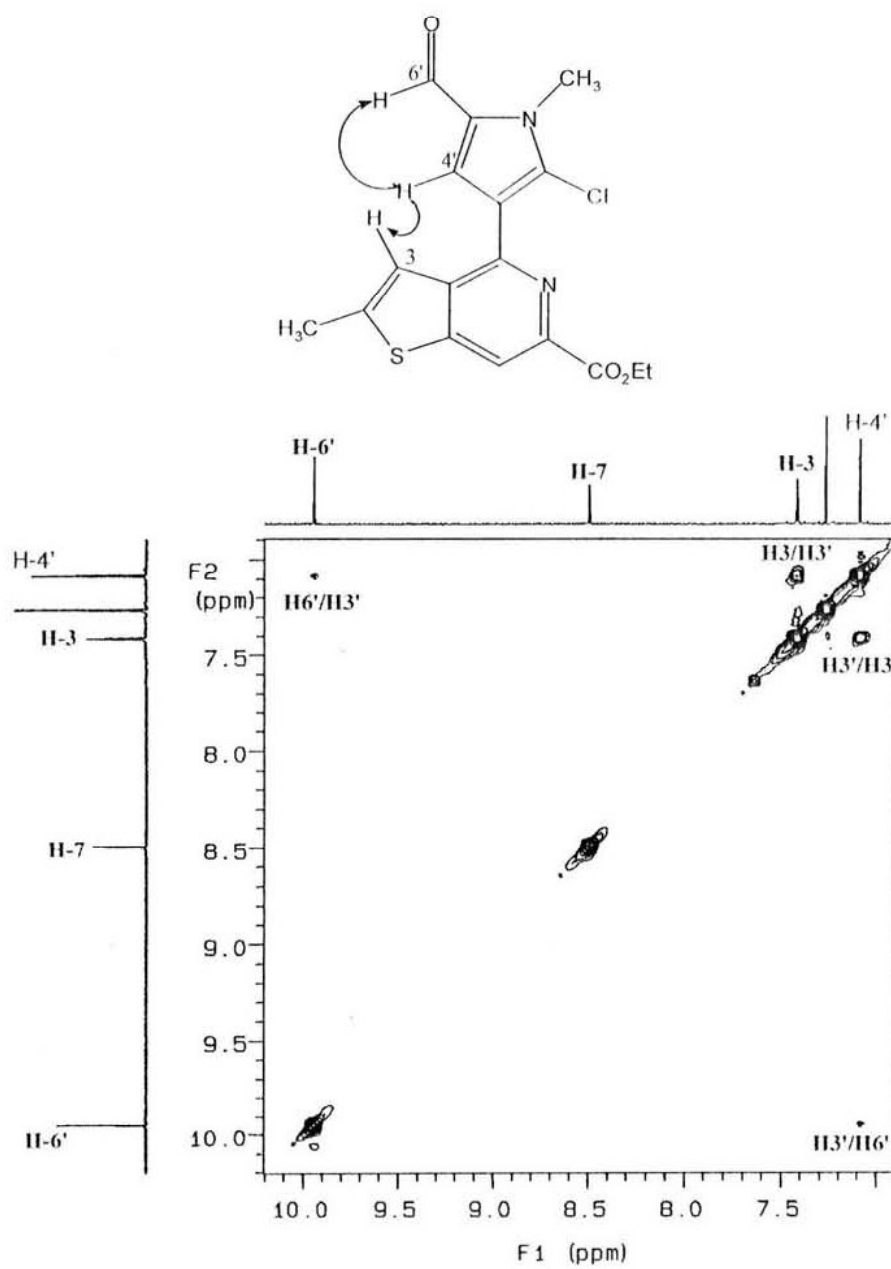
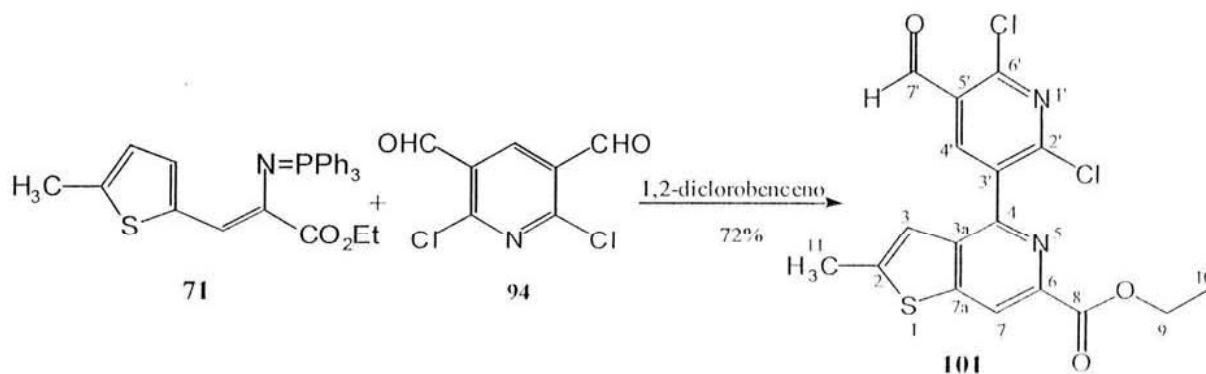


Figura 26. Experimento NOESY del compuesto 100.

5.2.- 4-(2,6-dicloro-5-formil-piridin-3-il)-6-etoxycarbonil-2-metil-tieno[3,2-c]piridina (**101**).



Esquema 36.

El compuesto **101** fue obtenido por la reacción del iminofosforano **70** con el aldehído **94**. Como en el caso anterior el sustrato aldehído posee dos grupos aldehído pero siendo simétrica la molécula solo se puede obtener un solo producto. El análisis de los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se resumen en las **Tablas 25** y **26**.

**Tabla 25.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **101**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}\text{ppm}$	
3	6.83	m
7	8.67	d $^5J_{3,7}=0.5^* \text{ Hz}$
9	4.50	q $^3J_{9,10}=7.0 \text{ Hz}$
10	1.46	t $^3J_{10,9}=7.0 \text{ Hz}$
11	2.65	d $^4J_{11,3}=1.0 \text{ Hz}$
4'	8.38	s
7'	10.40	s

<sup>a</sup>acoplamiento en W entre los hidrógenos **H-3** y **H-7**.

**Tabla 26.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **101**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
3	119.9	<b>2</b>	148.3
7	119.8	<b>3a</b>	137.2
9	62.0	<b>4</b>	147.9
10	14.3	<b>6</b>	141.1
11	16.4	<b>7a</b>	147.6
4'	141.8	<b>8</b>	165.1
7'	187.6	<b>2'</b>	152.1
		<b>3'</b>	127.8
		<b>5'</b>	134.8
		<b>6'</b>	153.5
		<b>7'</b>	187.6

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

En el espectro del NOESY para el compuesto **101** se observó la interacción dipolar que existe entre los hidrógenos **H-3** (6.83 ppm) de la porción de la tienopiridina y **H-4'** (8.38 ppm) sobre el anillo de piridina, (**Figura 27**), esta interacción presupone una cercanía de ambos hidrógenos, lo cual llevó a sugerir una conformación de la molécula donde ambas porciones aromáticas presentan una conformación fuera de la planaridad.

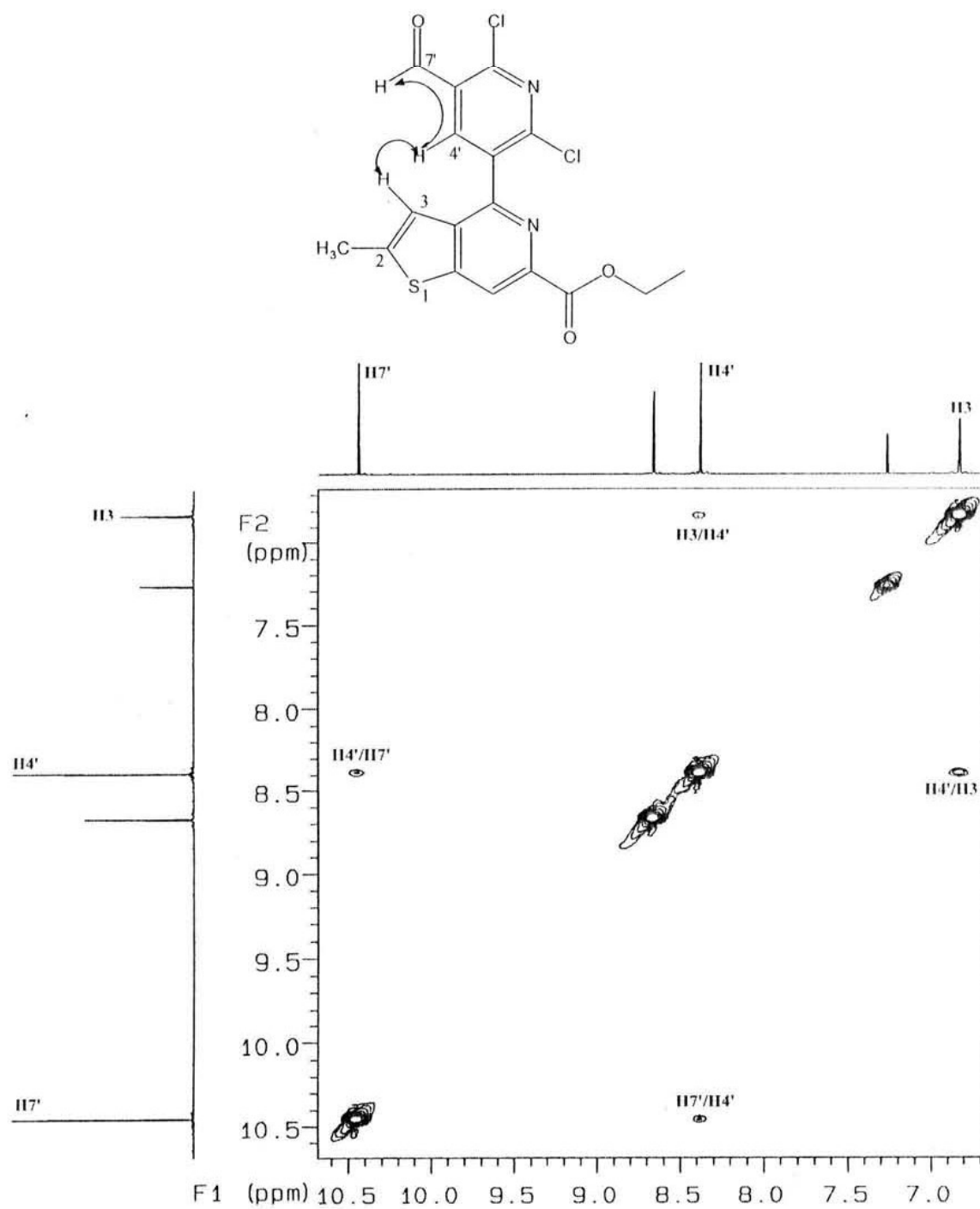
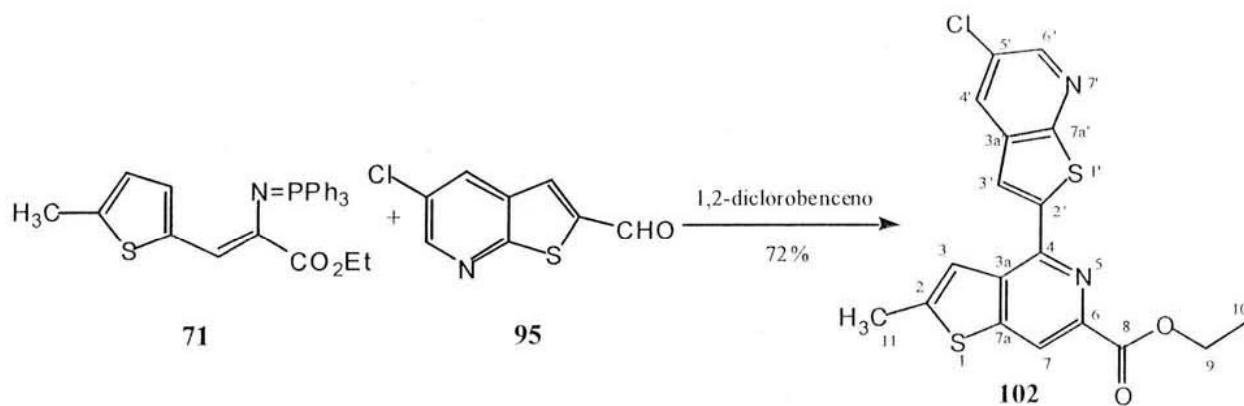


Figura 27. Experimento NOESY del compuesto 101.



5.3.- 4-(5-cloro-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-etoxicarbonil-2-metil-tieno[3,2-c]piridina (102).



Esquema 37.

El compuesto **102**, se obtuvo de la reacción del iminofosforano **70** con el aldehído **97**. Los datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$  se muestran en las **Tablas 27 y 28**.

**Tabla 27.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **102**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
3	7.66	m
7	8.67	d $^4J_{3,7}=1.0^*$ Hz
9	4.50	q $^3J_{9,10}=7.0$ Hz
10	1.50	t $^3J_{10,9}=7.0$ Hz
11	2.65	d $^4J_{11,5'}=1.0$ Hz
3'	7.87	s
4'	8.08	d $^4J_{4',6'}=2.0$ Hz
6'	8.55	d $^4J_{6',4'}=2.0$ Hz

<sup>a</sup>acoplamiento en W entre los hidrógenos H-3 y H-7.

Tabla 28. Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **102**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
<b>3</b>	120.6	<b>2</b>	147.8
<b>7</b>	118.8	<b>3a</b>	135.2
<b>9</b>	61.9	<b>4</b>	134.2
<b>10</b>	14.31	<b>6</b>	146.3
<b>11</b>	16.6	<b>7a</b>	149.2
<b>3'</b>	120.6	<b>8</b>	165.2
<b>4'</b>	130.5	<b>2'</b>	140.7
<b>6'</b>	146.2	<b>3a'</b>	145.7
		<b>5'</b>	128.5
		<b>7a'</b>	160.1

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

En el espectro NOESY para el compuesto **102**, se observa que el hidrógeno **H-3** en 7.66 ppm presenta una interacción dipolar con el hidrógeno **H-3'** en 7.87 ppm y siguiendo el modelo de los derivados anteriores es posible decir que existe un libre giro a través del enlace pivote. Por tanto, la conformación para el derivado **102** es aquella donde ambas porciones aromáticas se encuentran ortogonales a través del enlace simple que las une (ángulo cercano a los 90°). **Figura 28**.

Desafortunadamente la ausencia de otro hidrógeno *orto* al enlace pivote, en los compuestos **100-102**, que se acople con el hidrógeno **H-3** de la porción de la tieno[2,3-*b*]piridina deja muchas preguntas sobre la conformación favorecida en solución.

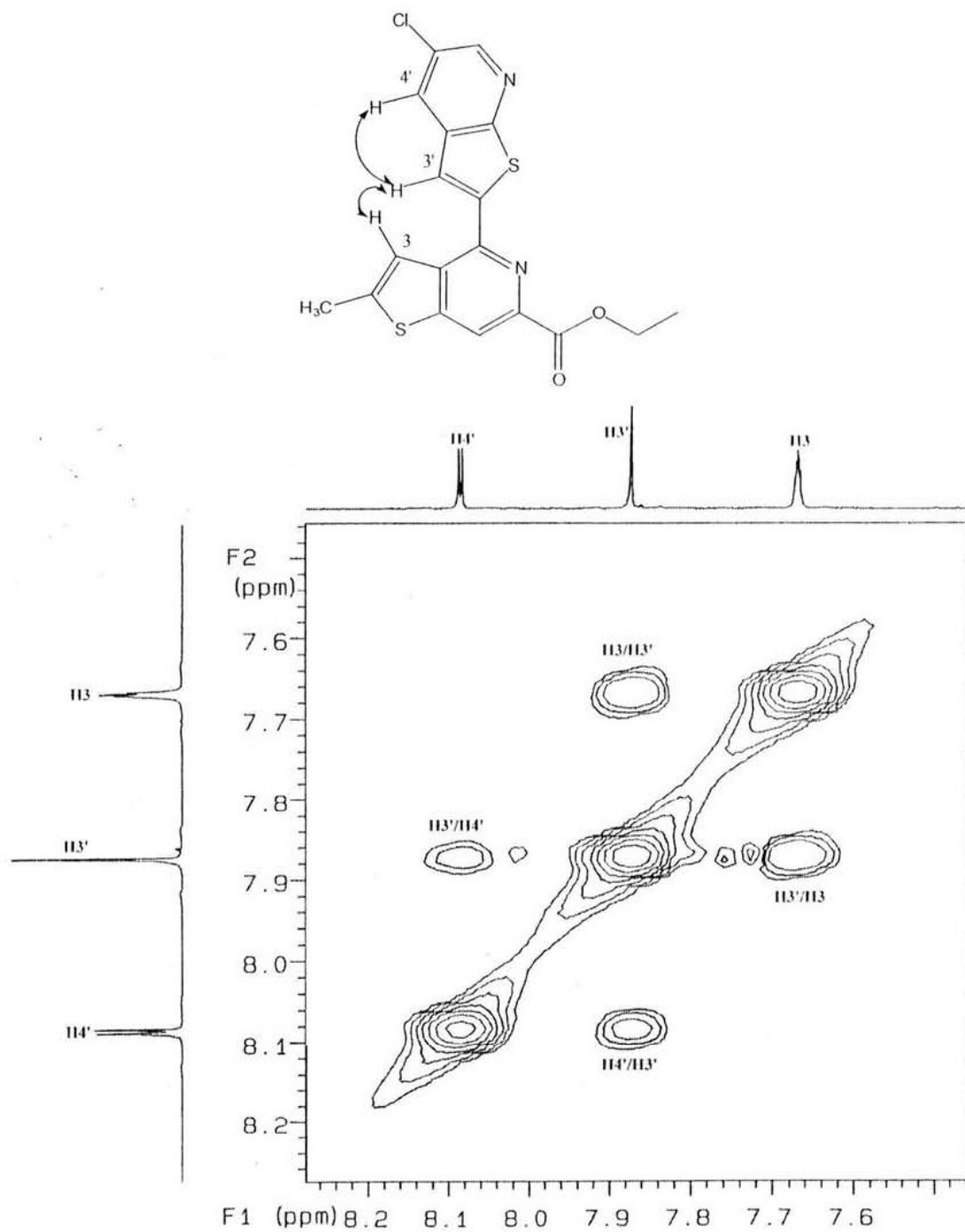
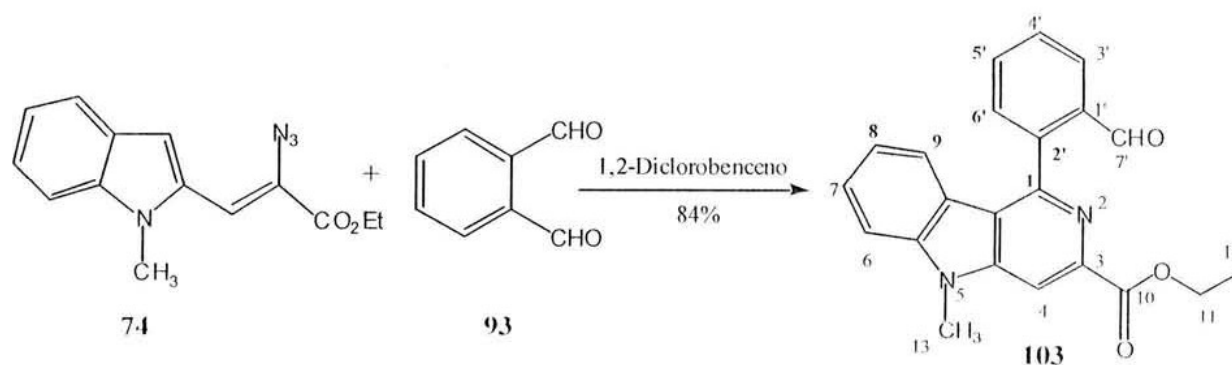


Figura 28. Experimento NOESY del compuesto 102.

5.4. - 5-metil-3-carboetoxi-1-(2-formil-fenil)-carbolina (103).



Esquema 38.

El derivado de carbolina **103** se obtuvo por la reacción del iminofosforano **74** con el aldehído **93**. La RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se observan en las **Tablas 29** y **30**.

**Tabla 29.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **103**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{Hppm}}$	
4	7.66	m
6 y 7	7.49- 7.57	m
8 y 9	7.07- 7.17	m
11	4.54	q $^3J_{11,12}=7.0$ Hz
12	1.47	t $^3J_{12,11}=7.0$ Hz
13	4.01	s
3'	8.18	d $^4J_{3',4'}=8.0$ Hz
4', 5' y 6'	7.67-7.81	m

**Tabla 30.** Desplazamientos químicos de carbonos para compuesto **103**.

No. C (H)	$\delta$ ppm	No. C	$\delta$ ppm
4	105.9	1	150.9
6	109.3	3	143.2
7	128.0	4a	142.2
8	121.1	5a	145.3
9	122.3	9a	134.5
11	62.0	9b	120.6
12	14.4	10	166.0
13	29.5	1'	142.9
3'	128.0	2'	142.9
4'	129.4		
5'	133.9		
6'	130.6		
7'	191.3		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC; b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

En el espectro NOESY se observó la interacción entre los hidrógenos **H-9** y **H-6'**, la información que proporcionó acerca del conformación de la molécula se puede deducir de la intensidad de la señal del pico cruzado, recordando que la intensidad de la señal del pico cruzado esta directamente relacionada con la cercanía de los hidrógenos; podemos de esta manera entender al observar el espectro que la molécula no es plana en el enlace simple que una ambas porciones aromáticas, es decir, la conformación preferida por esta molécula debe ser aquella donde ambas porciones aromáticas se encuentran ortogonales a través del enlace pivote. La interacción a través del espacio entre los hidrógenos H-3' y H-7' fue importante ya que se determinó la orientación de H-7' en la molécula, esta orientación muestra a H-7' lejano de H-9 por lo que no se observa en el NOESY interacción dipolar alguna entre ellos. Además observamos dos picos cruzados de la señal del N-metilo-15 (4.01 ppm) con los hidrógenos **H-4**

(8.33 ppm) y **H-6** (7.49- 7.57 ppm) lo que permitió determinar inequívocamente los desplazamientos químicos de hidrógeno (**Figura 29**)

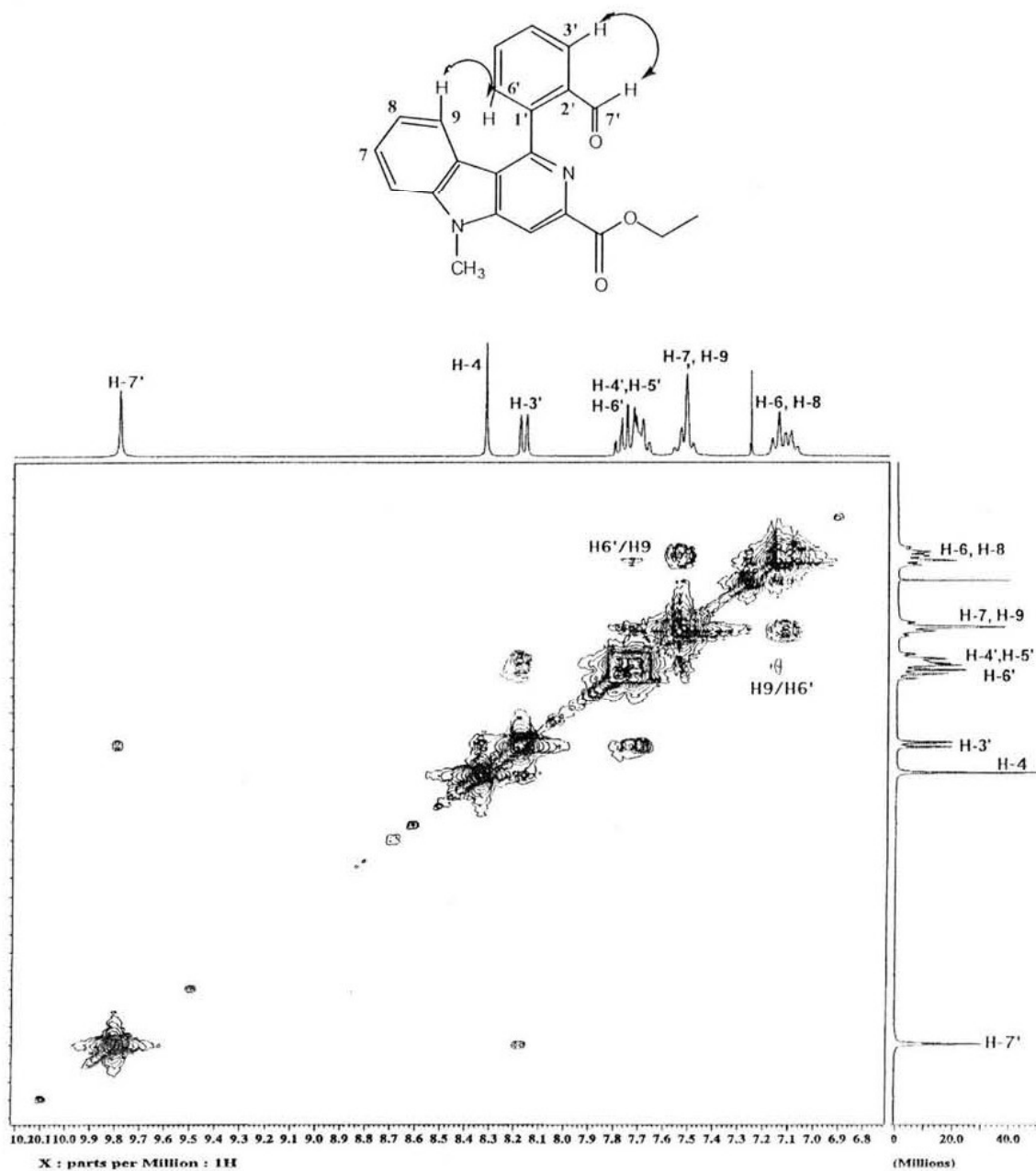
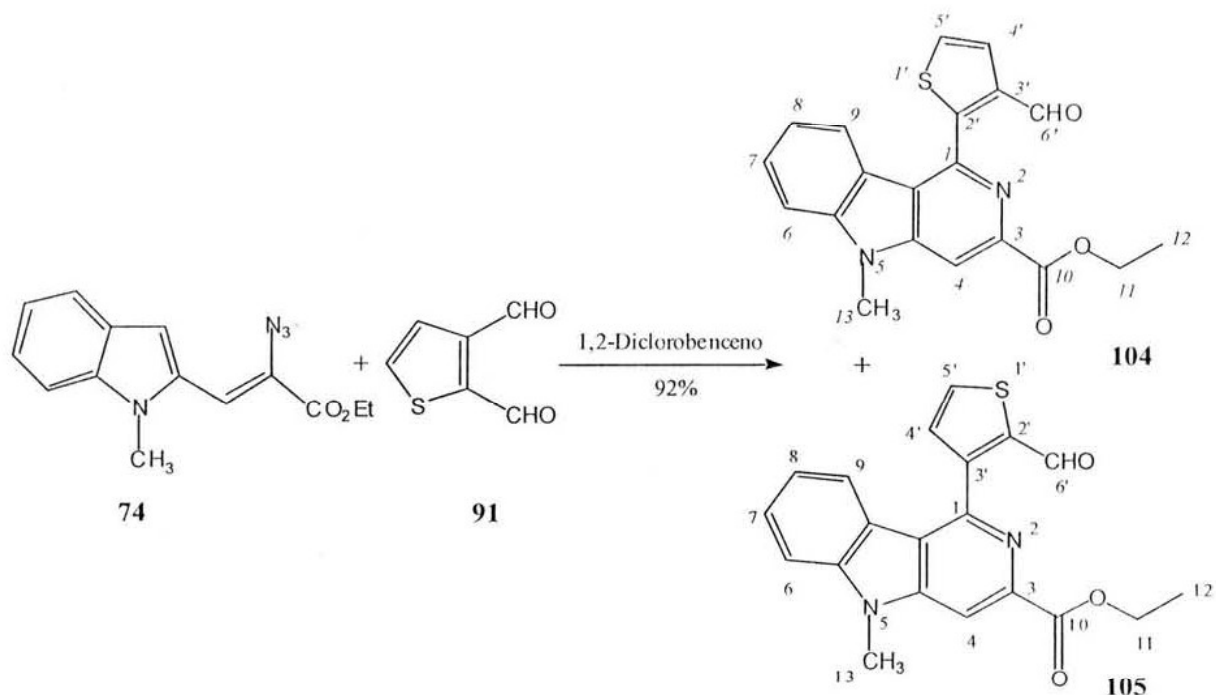


Figura 29. Experimento NOESY de compuesto 103.

5.5.- 5-metil-3-carboetoxi-1-tiofen-2-il-carbolina (**104**) y 5-metil-3-carboetoxi-1-tiofen-3-il-carbolina (**105**)



Esquema 39.

La reacción del iminofosforano **74** con el aldehído **91** dio como resultado la formación de dos productos isoméricos (**104** y **105**). La relación de los isómeros obtenidos fue de 3:1 obteniéndose en mayor proporción el derivado obtenido de la reacción de aza-Wittig con el aldehído de la posición tres (**105**) y que esta de acuerdo con los datos de densidad electrónica que indica que ese aldehído es el más electrofílico. Estas diferencias en proporción de producto obtenido contrasta con los resultados obtenidos de la reacción del iminofosforano **69** con el 2,3-tiofendicarboxaldehído que muestran dos productos isoméricos en una relación 1:1 (ver página 22, **Esquema 23**). Podemos analizar los resultados como una diferencia en la reactividad de los iminofosforanos de partida, siendo **69** más reactivo pero menos selectivo y por el contrario **74** es más selectivo y por consecuencia menos reactivo. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para **104** y **105** se observan en las **Tablas 31** y **32**.

**Tabla 31.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para los compuestos **104** y **105**.

104			105	
No. C	$\delta_{\text{H}} \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta_{\text{H}} \text{ppm}$	$J$ (Hz)
4	8.35	s	8.34	s
6 y 9	7.52- 7.63	m	7.52- 7.63	m
7	7.45	dd $^3J_{7,8(7,6)}=6.8$	7.52- 7.63	m
8	7.20	dd $^3J_{8,7}=6.8$ ; $^4J_{8,6}=1.2$	7.22	dd $^3J_{8,7}=6.8$ ; $^4J_{8,6}=1.0$
11	4.57	q $^3J_{12,11}=7.0$	4.57	q $^3J_{12,11}=7.0$
12	1.49	t $^3J_{12,11}=7.0$	1.49	t $^3J_{12,11}=7.0$
13	4.02	s	4.02	s
4'	7.52-7.63	m	7.52- 7.63	m
5'	7.79	d $^4J_{3',4'}=5.5$	7.89	d $^4J_{3',4'}=5.0$
6'	9.62	s	9.82	s

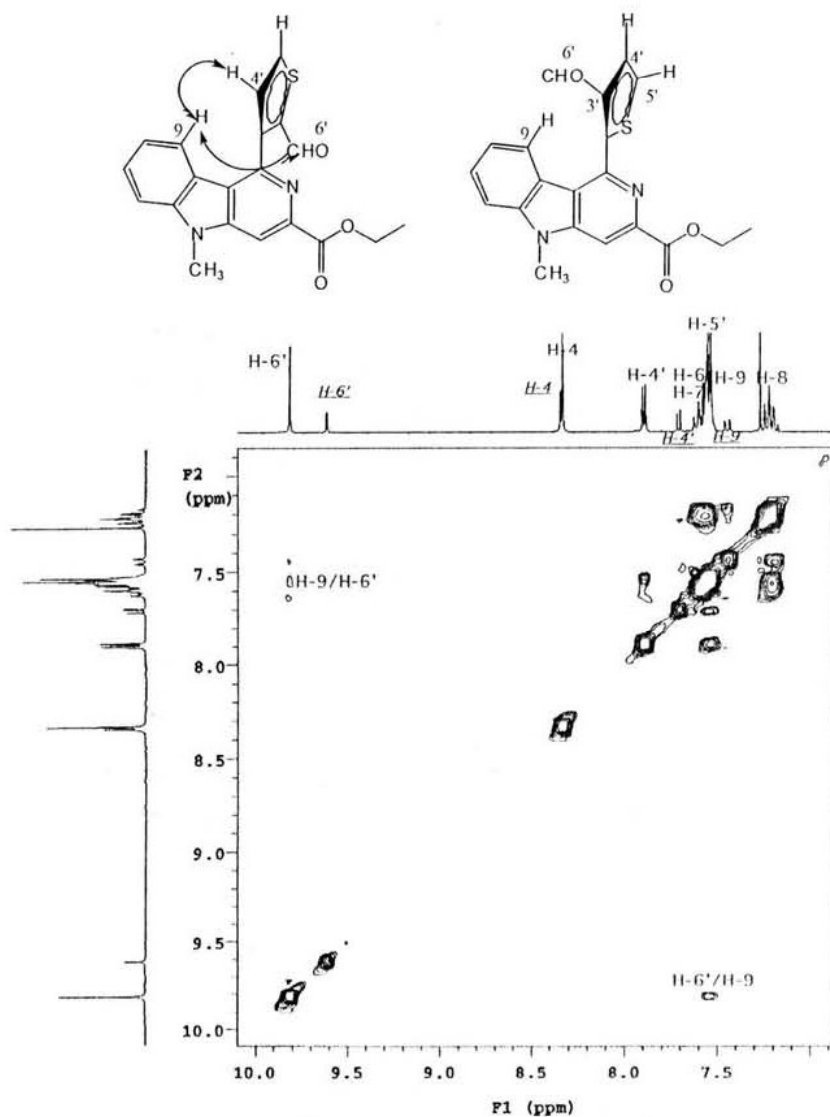
**Tabla 32.** Desplazamientos químicos de carbonos para los compuestos **104** y **105**.

No. C <sup>a</sup>	104	105	No. C <sup>b</sup>	104	105
	$\delta_{\text{C}} \text{ ppm}$	$\delta \text{ ppm}$		$\delta_{\text{C}} \text{ ppm}$	$\delta_{\text{C}} \text{ ppm}$
4	106.5	106.1	1	147.9	146.8
6	109.5	109.5	3	141.6	141.6
7	128.5	128.3	4a	143.2	142.2
8	121.5	121.4	5a	145.5	145.7
9	122.3	122.5	9a	134.0	134.0
11	62.1	62.1	9b	122.3	120.5
12	14.4	14.4	10	165.8	165.9
13	29.6	29.6	2'	139.4	143.5
4'	127.3	130.7	3'	144.2	144.2
5'	125.9	133.9			
6'	185.2	184.1			

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC; b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

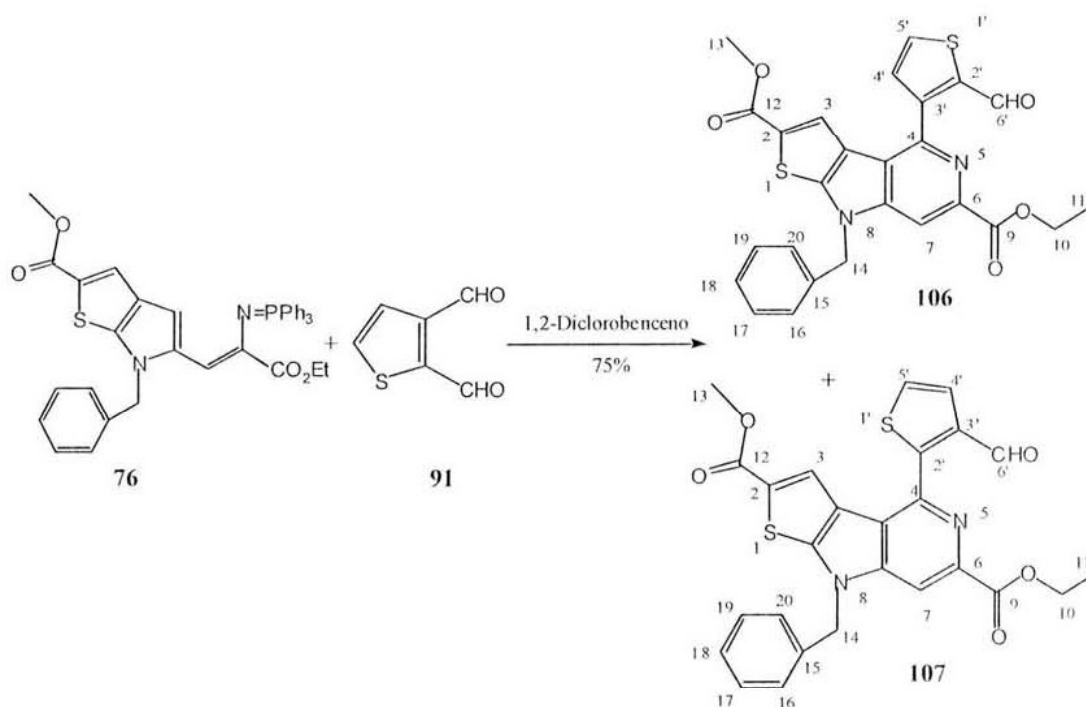


Fue necesario antes de realizar el análisis conformacional el asignar inequívocamente los desplazamientos para cada isómero y así hacer un estudio preciso. En la **figura 30** del NOESY, se observan las interacciones entre los hidrógenos **H-9** con los hidrógenos **H-6'** y **H-4'**. La información del experimento deja en claro una conformación perpendicular entre ambas porciones aromáticas a través del enlace simple.



**Figura 30.** Experimento NOESY para los isómeros **104** y **105**.

5.6.- 8-bencil-8-H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(2-formil-tiofen-3-il)-5-aza-tieno[2,3-b]pirrol[3,2-c]piridina (**106**) y 8-bencil-8-H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(2-formil-tiofen-2-il)-5-aza-tieno[2,3-b]pirrol[3,2-c]piridina (**107**)



Esquema 40.

La reacción entre el iminofosforano **76** con el aldehído **91** produjo dos compuestos isoméricos (**106** y **107**), como en el caso de la reacción del iminofosforano **74** con **91** la relación de productos fue de 3:1 siendo el mayoritario **106** como era de esperarse. Este nuevo ejemplo da evidencia de la reactividad de los iminofosforanos donde al aumentar el número de ciclos del iminofosforano la reactividad de este se ve disminuida, apreciando mayor regioselectividad en la reacción.

La espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **106** y **107** se observan en las Tablas 33 y 34.

Tabla 33. Desplazamientos químicos de hidrógeno para los compuestos 106 y 107.

106			107	
No. C	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J$ (Hz)	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J$ (Hz)
3	7.80	s	7.83	s
7	8.41	s	8.40	s
10	4.54	q $^3J_{12,11}=7.0$	4.54	q $^3J_{12,11}=7.0$
11	1.51	t $^3J_{12,11}=7.0$	1.47	t $^3J_{12,11}=7.1$
13	3.87	s	3.86	s
14	5.52	s	5.53	s
16-20	7.30-7.43	m	7.30-7.43	m
4'	7.91	d $^3J_{4',5'}=5.0$	7.74	d $^3J_{4',5'}=5.0$
5'	7.64	d $^3J_{5',4'}=5.0$	7.53	d $^4J_{5',4'}=5.0$
6'	10.14	s	9.94	brs

Tabla 34. Desplazamientos químicos de carbonos para los compuestos **106** y **107**.

No. C <sup>a</sup>	106 $\delta_c$ ppm	107 $\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	106 $\delta_c$ ppm	107 $\delta_c$ ppm
<b>3</b>	122.3	122.3	<b>2</b>	132.8	141.5
<b>7</b>	107.0	107.0	<b>3a</b>	127.3	127.3
<b>10</b>	62.3	62.3	<b>3b</b>	119.2	119.2
<b>11</b>	14.3	14.3	<b>4</b>	152.7	152.7
<b>13</b>	52.4	52.3	<b>6</b>	147.3	147.3
<b>14</b>	50.6	50.6	<b>7a</b>	140.5	140.5
<b>15</b>	137.3	137.3	<b>8a</b>	142.6	142.6
<b>16,20</b>	129.9	129.9	<b>9</b>	165.0	165.1
<b>17,19</b>	126.9	126.9	<b>12</b>	162.8	162.8
<b>18</b>	128.1	128.1	<b>15</b>	146.9	146.9
<b>4'</b>	130.1	130.1	<b>2'</b>	162.7	162.7
<b>5'</b>	134.1	134.1	<b>3'</b>	150.6	150.6
<b>6'</b>	182.5	182.5			

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC; b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

El estudio de la conformación espacial de los compuesto **104** y **105** se llevó a cabo utilizando el experimento NOESY (**figura 39**). La interacción dipolar más importante se observó entre los hidrógenos **H-3** y **H-4'** que son hidrógenos que se encuentran separados por conectividad pero muy cercanos en el espacio, por analogía con los derivados anteriores se espera que la molécula presente una conformación ortogonal (población mayoritaria en solución) de ambas porciones aromáticas a través del enlace simple, como se muestra en la **figura 31**.

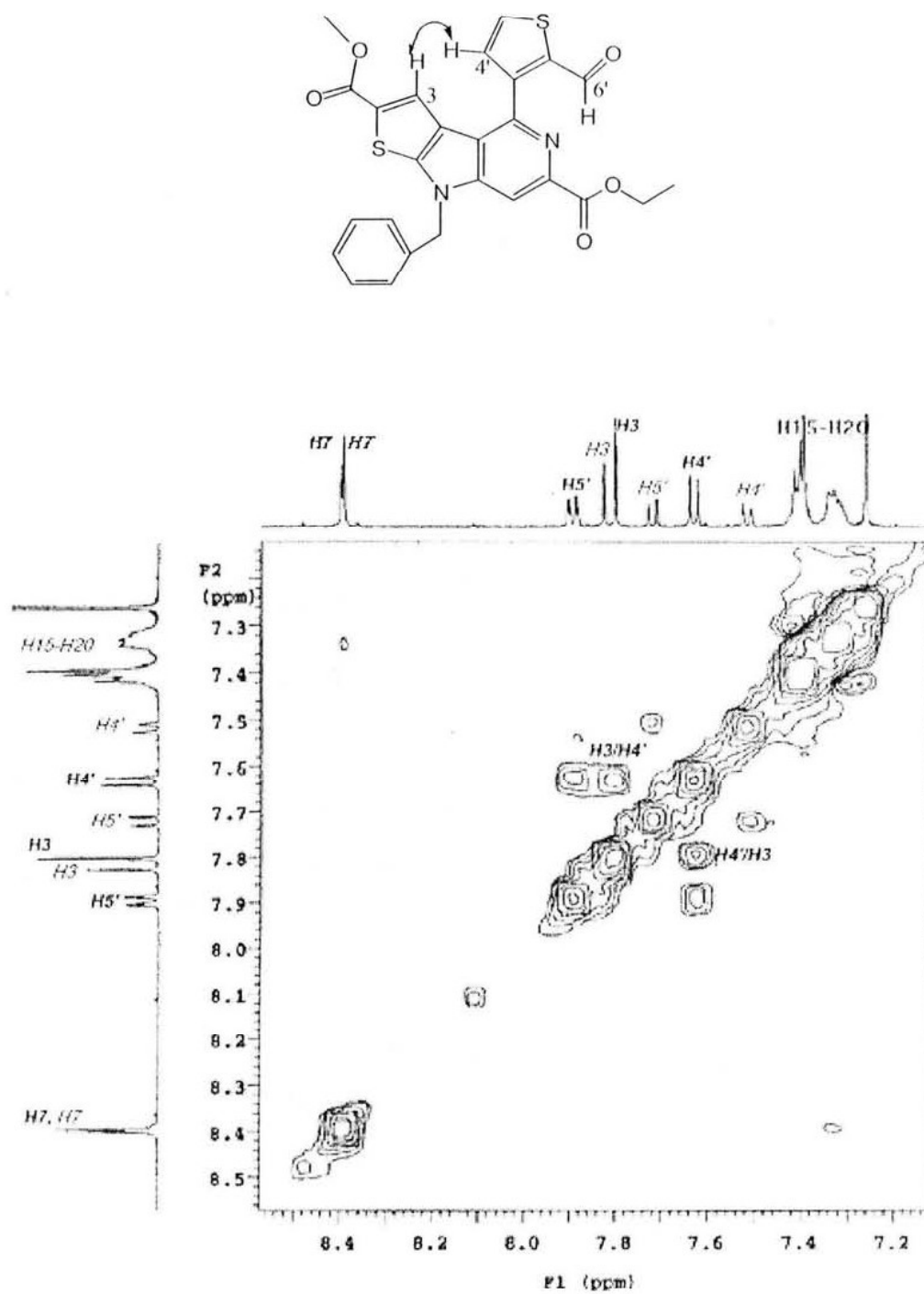
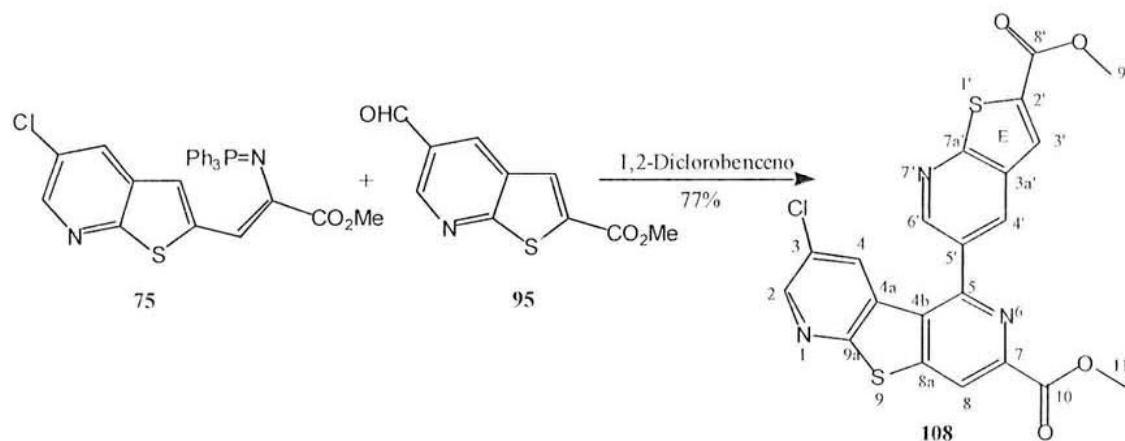


Figura 31. Experimento NOESY de los compuestos 104 y 105.

5.7.- 3-cloro-7-etoxicarbonil-5-(2-metoxicarbonil-tieno[2,3-b]piridin-5-il)tieno[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**108**).



Esquema 41.

La reacción del aldehído **95** con el iminofosforano **75** dio como resultado la formación del compuesto **108**. Los desplazamientos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en las **Tablas 35** y **36**.

**Tabla 35.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **108**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
2	8.64	d <sup>4</sup> $J_{2,4}=2.5$ Hz
4	7.58	d <sup>4</sup> $J_{4,2}=2.5$ Hz
8	8.76	s
11	4.07	s
3'	8.12	s
4'	8.50	d <sup>4</sup> $J_{4',6'}=2.5$ Hz
6'	8.94	d <sup>4</sup> $J_{6',4'}=2.5$ Hz
9'	4.02	s

**Tabla 36.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **108**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
2	149.0	3	131.9
4	131.3	4a	128.6
8	119.3	4b	150.2
11	53.3	5	153.3
9'	52.9	7	144.2
3'	127.9	8a	149.8
4'	133.4	9a	159.8
6'	148.8	10	165.1
		2'	132.2
		3a'	135.4
		5'	127.6
		7a'	165.5
		8'	163.9

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

En la **figura 32** del NOESY el hidrógeno **H-4** (7.58 ppm), presenta una interacción dipolar a través del espacio con los hidrógenos **H-4'** (8.5 ppm) y **H-6'** (8.94 ppm). Las interacciones dipolares de los hidrógenos de ambas porciones aromáticas (**H4/H4'** y **H4/H6'**) indican la ortogonalidad entre ambos anillos, es decir, se encuentra perpendiculares. Es necesario comentar que la conformación espacial observada es solo la conformación de mayor población en solución para el compuesto biarílico a través del enlace pivote.

Una observación adicional del espectro de NOESY es la interacción dipolar entre los hidrógenos **H-4'** el hidrógeno **H-3'**. Dicha observación sirve para corroborar los desplazamientos químicos de los hidrógenos que se presentan en el espectro de hidrógeno como señales simples.

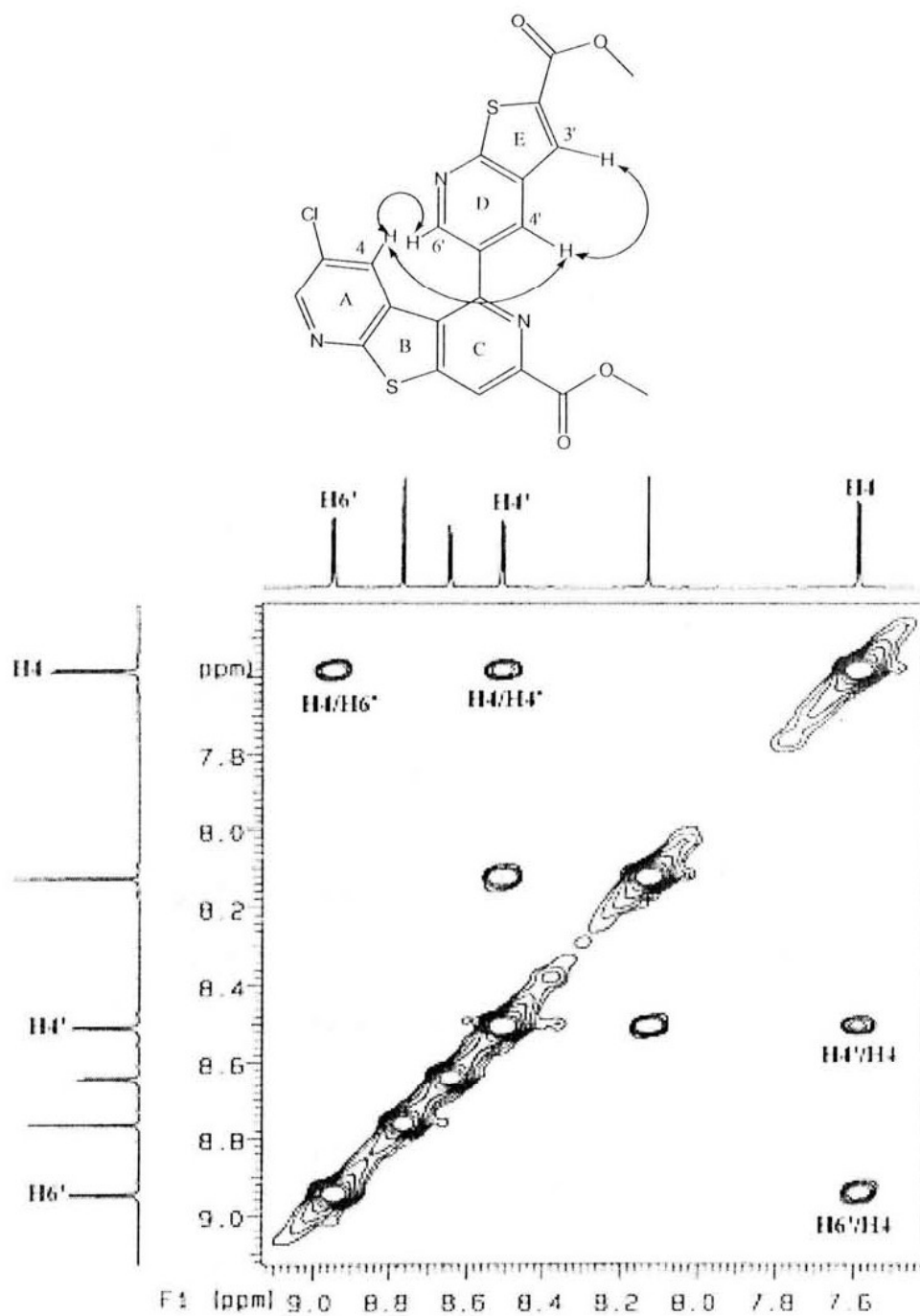
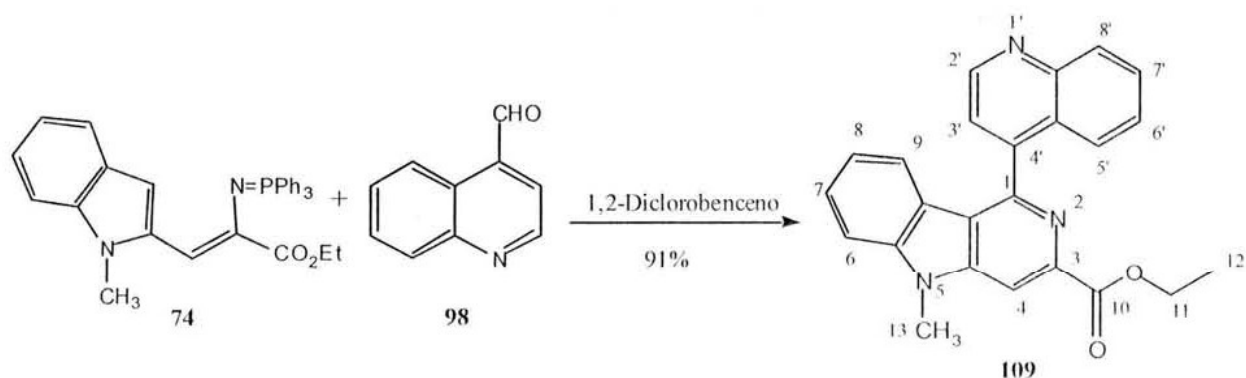


Figura 32. Experimento NOESY del compuesto 108.



## 5. 8.- 5-metil-3-carboetoxi-1-quinol-4-il-carbolina (109)



Esquema 42.

El compuesto **109** se obtuvo de la reacción del iminofosforano con el aldehído **98**. Los desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en las **Tablas 37** y **38**.

**Tabla 37.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto **109**.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
4	8.38	s
6 y 7	7.47	m
8	8.26	m
9	6.73	dd $^3J_{9,8}=8.1$ ; $^4J_{9,7}=1.2$ Hz
11	4.52	q $^3J_{11,12}=7.2$ Hz
12	1.44	t $^3J_{12,11}=7.2$ Hz
13	4.00	s
2'	9.10	d $^3J_{2',3'}=4.5$ Hz
3'	7.66	d $^3J_{3',2'}=4.5$ Hz
5'	7.53	dd $^3J_{5',6'}=8.4$ ; $^4J_{5',7'}=1.5$ Hz
6'	7.34	ddd $^3J_{6',5'}$ ( $6',7'$ )=8.4; $^4J_{6',8'}=1.5$ Hz
7'	7.71	ddd $^3J_{7',6'}$ ( $7',8'$ )=8.4; $^4J_{7',5'}=1.5$ Hz
8'	8.26	d $^3J_{8',7'}=8.4$ Hz

Tabla 38. Desplazamientos químicos de carbonos para compuesto **109**.

No. C (H) <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
<b>4</b>	106.1	<b>1</b>	150.2
<b>6</b>	109.2	<b>3</b>	143.6
<b>7</b>	127.9	<b>4a</b>	142.1
<b>8</b>	121.0	<b>5a</b>	145.4
<b>9</b>	122.6	<b>9a</b>	120.0
<b>2'</b>	149.7	<b>9b</b>	120.2
<b>3'</b>	121.5	<b>10</b>	166.0
<b>5'</b>	125.8	<b>4'</b>	146.4
<b>6'</b>	127.1	<b>4a'</b>	126.5
<b>7'</b>	129.9	<b>5a'</b>	126.5
<b>8'</b>	129.2	<b>8a'</b>	148.0

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC; b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

La evaluación de la conformación espacial del compuesto **109** se realizó utilizando al experimento de correlación homonuclear de hidrógeno NOESY como la principal herramienta. La información que obtenemos de este experimento muestra la cercanía en el espacio entre los hidrógenos **H-9** situado sobre el anillo de benceno de la porción de la carbolina, con dos hidrógenos diferentes de la porción de la quinolina, los hidrógenos **H-3'** y **H-5'**. Su cercanía en el espacio muestra que la conformación de la molécula es aquella donde ambas porciones aromáticas se encuentran perpendiculares a través del enlace pivote (**Figura 33**).

Dada la intensidad de la correlación H-9/H-3' que se muestra más intensa que la obtenida para H-9/H-5' se puede deducir el ángulo interplanar de ambos anillos. El hidrógeno 9 está altamente protegido por el efecto anisotrópico del anillo de la quinolina; y por el contrario el hidrógeno H-5' se presenta desprotegido por el efecto del par de electrones del átomo de nitrógeno.

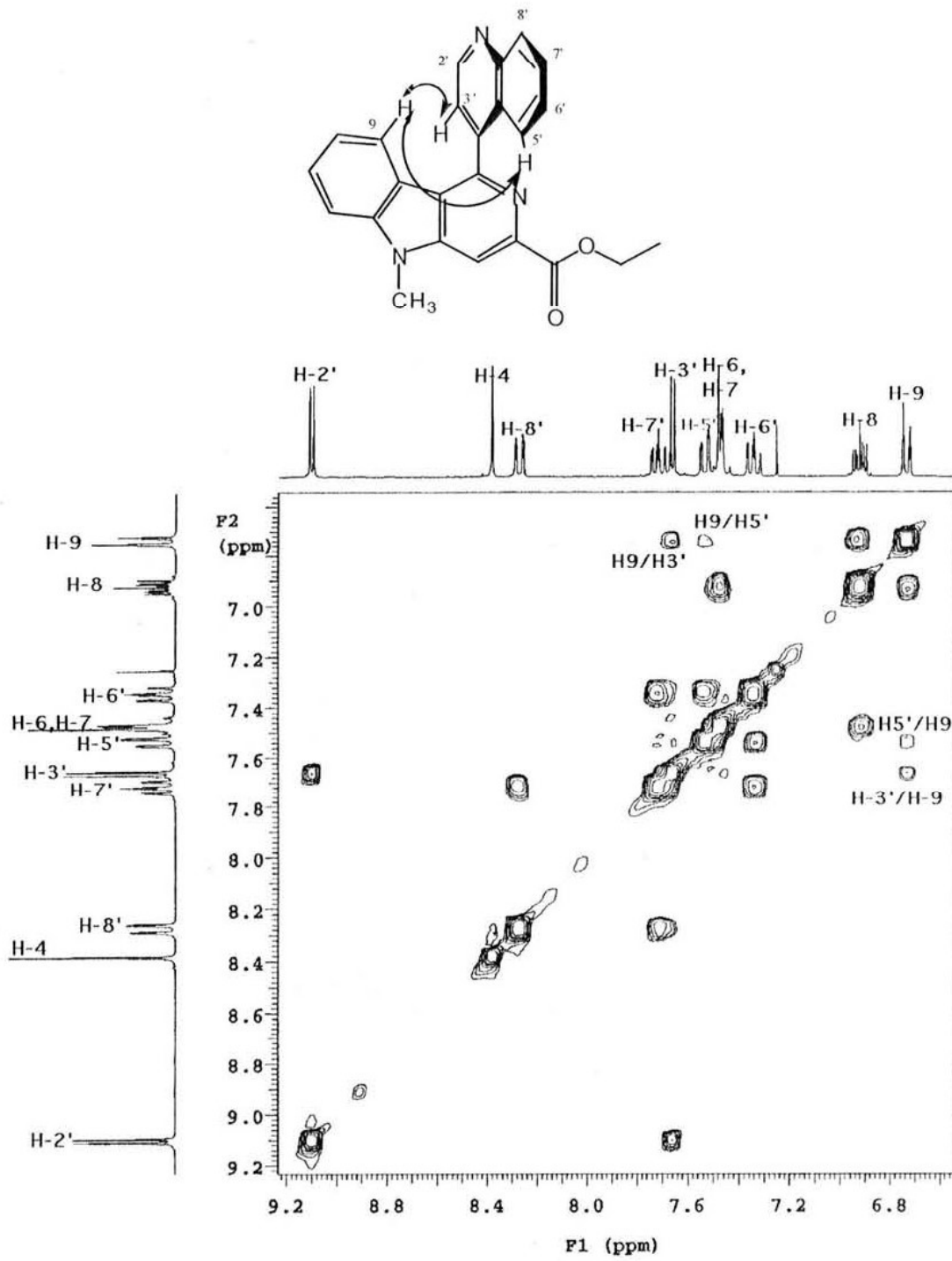
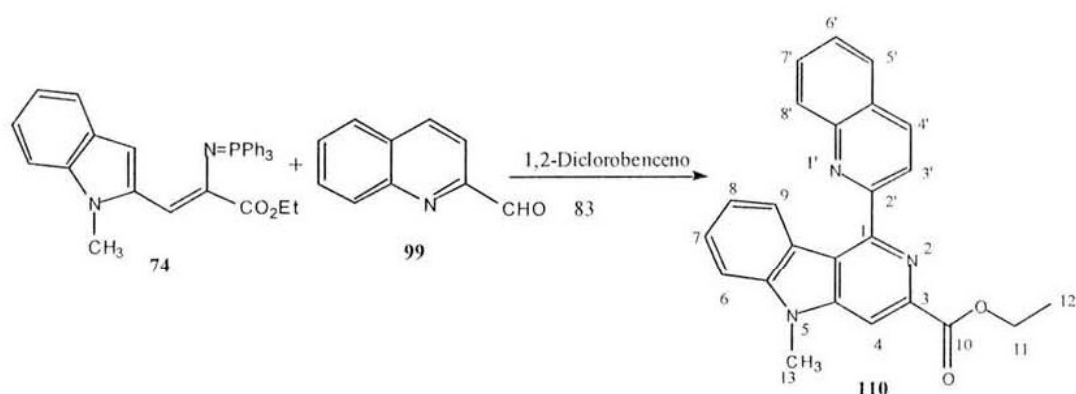


Figura 33. Experimento NOESY del derivado 109.

5.9.- 5-metil-3-carboetoxi-1-quinol-2-il-carbolina (110).



Esquema 43.

El compuesto 110 se obtuvo de la reacción del iminofosforano 74 con el aldehído 99. Los datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se presentan en las Tablas 39 y 40.

Tabla 39. Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto 110.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
4	8.32	s
6	7.50	d $^3J_{6,7}=7.2$ Hz
7	7.65	ddd $^3J_{7,6(7,8)}=6.9$ ; $^4J_{7,9}=1.2$ Hz
8	7.25	ddd $^3J_{8,7(8,9)}=7.2$ ; $^4J_{8,6}=1.2$ Hz
9	8.39	dd $^3J_{9,8}=8.1$ ; $^4J_{9,7}=1.2$ Hz
11	4.52	q $^3J_{11,12}=7.5$ Hz
12	1.44	t $^3J_{12,11}=7.5$ Hz
13	3.99	s
3'	8.40	d $^3J_{2',3'}=4.5$ Hz
4'	8.47	d $^3J_{3',2'}=4.5$ Hz
5'	8.00	dd $^3J_{5',6'}=8.4$ ; $^4J_{5',7'}=1.5$ Hz
6'	7.70	ddd $^3J_{6',5'(6',7')}=6.9$ ; $^4J_{6',8'}=1.5$ Hz
7'	7.80	ddd $^3J_{7',6'(7',8')}=6.9$ ; $^4J_{7',5'}=1.5$ Hz
8'	8.36	d $^3J_{8',7'}=8.4$ Hz

**Tabla 40.** Desplazamientos químicos de carbonos para el compuesto **110**.

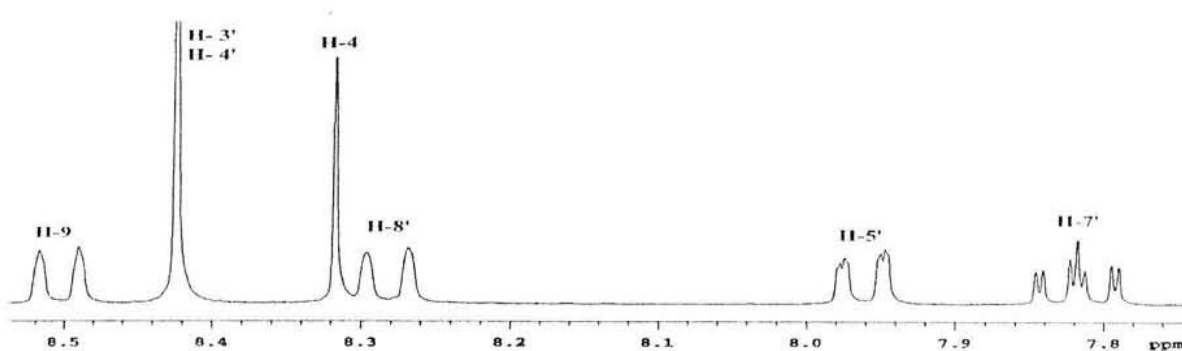
No. C <sup>a</sup>	$\delta$ ppm	No. C <sup>b</sup>	$\delta$ ppm
<b>4</b>	106.2	<b>1</b>	152.0
<b>6</b>	108.8	<b>3</b>	146.9
<b>7</b>	127.2	<b>4a</b>	142.7
<b>8</b>	120.7	<b>5a</b>	146.6
<b>9</b>	122.5	<b>9a</b>	128.2
<b>11</b>	61.9	<b>9b</b>	119.9
<b>12</b>	14.4	<b>10</b>	166.1
<b>13</b>	29.5	<b>2'</b>	157.7
<b>3'</b>	125.7	<b>4a'</b>	121.0
<b>4'</b>	137.3	<b>8a'</b>	137.3
<b>5'</b>	128.1		
<b>6'</b>	127.8		
<b>7'</b>	130.0		
<b>8'</b>	129.2		

a) carbonos protonados asignados por medio del experimento HMQC;

b) carbonos cuaternarios asignados a través del experimento HMBC

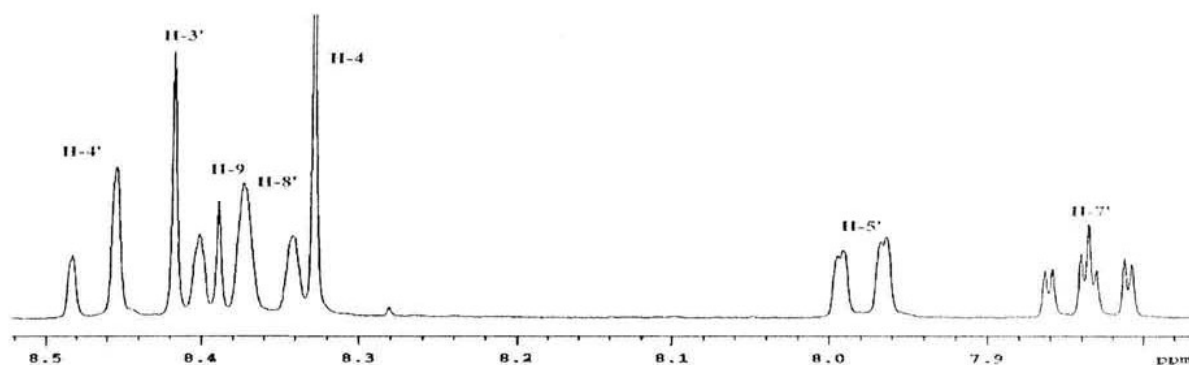
Un comportamiento diferente se observó para los derivados obtenidos a partir del iminofosforano intermediario correspondiente y el 2-quinolincarboxaldehído, los derivados así obtenidos presentan un comportamiento conformacional muy cercano a la planaridad. Por ejemplo el compuesto **110** presenta una conformación en la que ambas porciones aromáticas se presentan en un solo plano a través del enlace simple y donde ambos átomos de nitrógeno están a lados opuestos del enlace pivote. La información de este hecho se puede observar a través de los mismos desplazamientos de los hidrógenos más cercanos al enlace simple. El hidrógeno **H-9** en 8.39 ppm y el hidrógeno **H-3'** en 8.46 ppm, presentan desplazamientos químicos a campos bajos debidos a la cercanía con el par electrónico del átomo de nitrógeno, que causa una protección sobre los hidrógenos en estudio y por consecuencia sus desplazamientos se presentan a campos más bajos que los calculados teóricamente. La utilización del experimento de NOESY

ayuda a corroborar la información, ya que es posible observar interacciones dipolares entre hidrógenos. Varias observaciones importantes son hechas en el espectro monodimensional de hidrógeno para este compuesto. Se asume que la conformación inicial de **110** es completamente planar (**Figura 34**).



**Figura 34.** Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **110**, a cinco minutos de disuelto.

A medida que transcurre el tiempo en solución de le compuesto **110**, existen cambios conformacionales que pueden estar relacionados con la pérdida de planaridad de la porción biarílica, lo cual se ve detectado por los cambios en el desplazamiento químicos de los hidrógenos **H3**, **H4**, **H8** y **H9**.



**Figura 35.** Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **110**, a cinco una hora de disuelto.

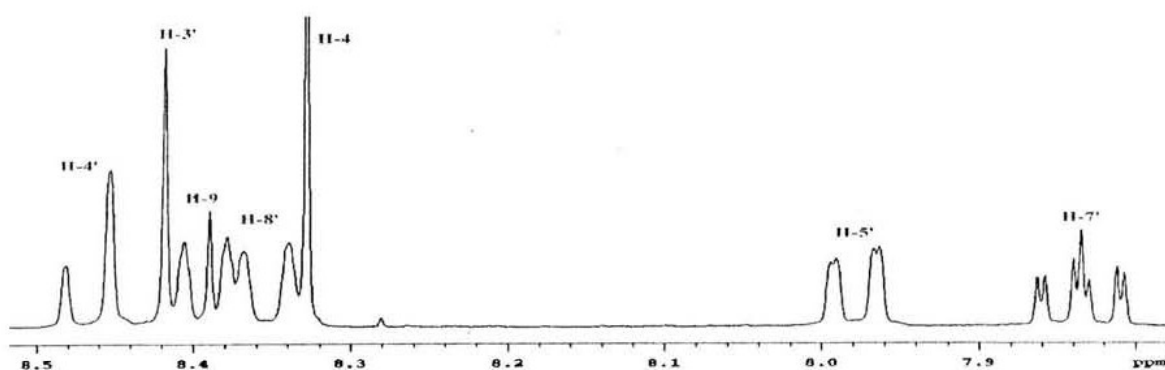


Figura 36. Experimento RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> del derivado **110**, a un día de disuelto.

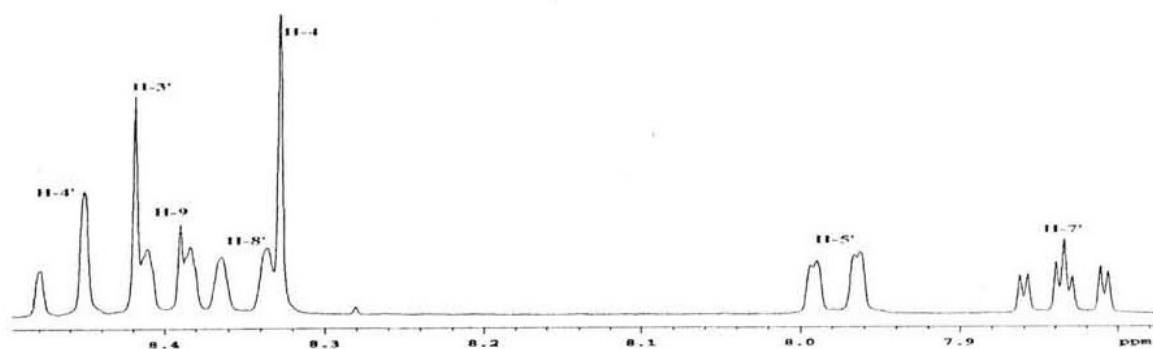


Figura 37. Experimento RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> del derivado **110**, a una semana de disuelto.

Otra explicación razonable sobre este comportamiento de hidrógeno, es la posible influencia del disolvente (CDCl<sub>3</sub>) y en específico su acidez, lo que ocasione que los átomos de nitrógeno se protonen y causen cambios de densidad electrónica en la molécula y por tanto influya en los desplazamientos de hidrógeno del compuesto **110**.

A través de los correspondientes cross peaks observados en el espectro NOESY para el hidrógeno H-8' (7.97 ppm) y el hidrógeno H-9 (8.39 ppm) permiten predecir una conformación no planar con un ángulo de desviación de aproximadamente 20° tal y como se muestra en la **Figura 38**.

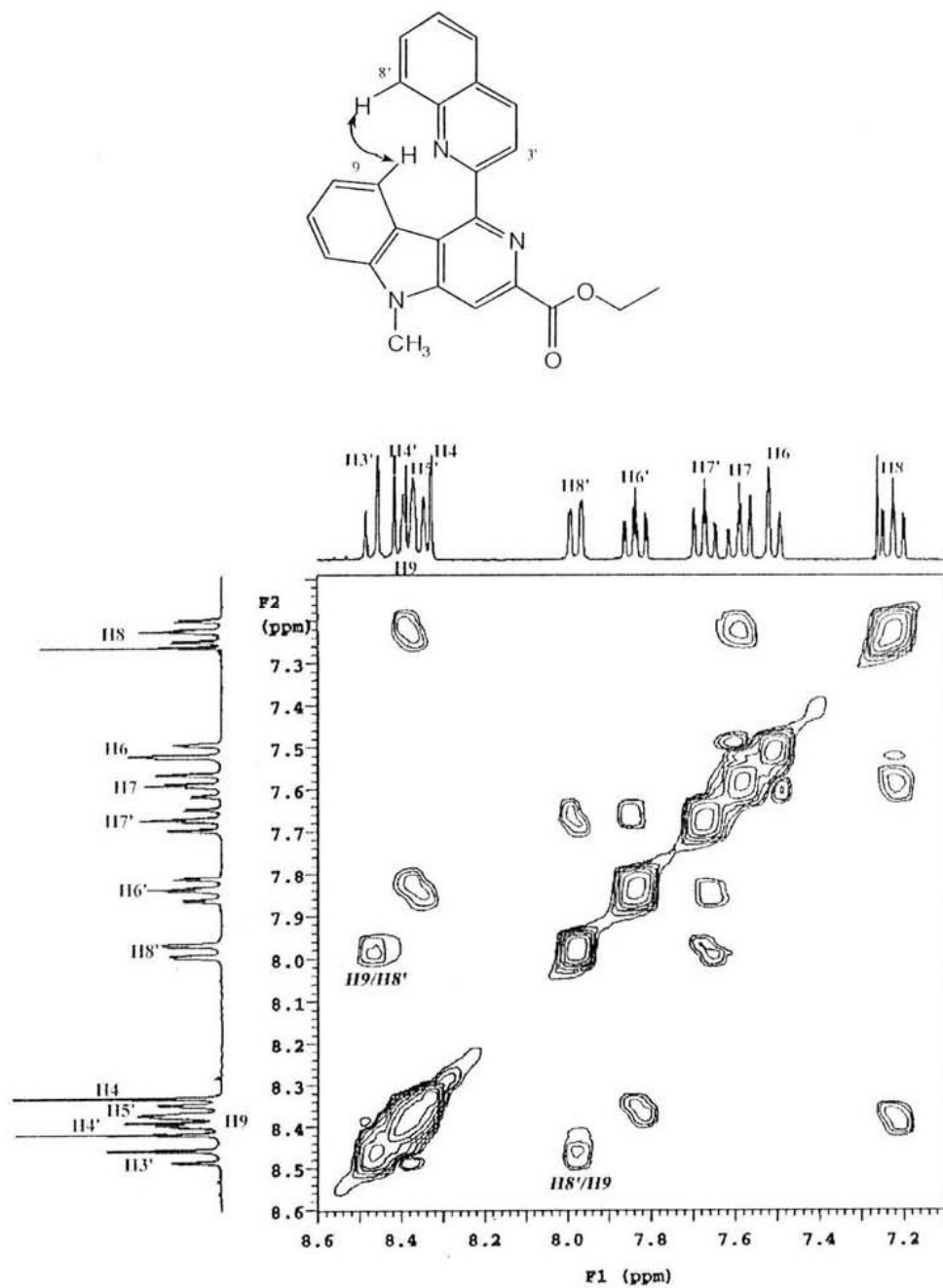
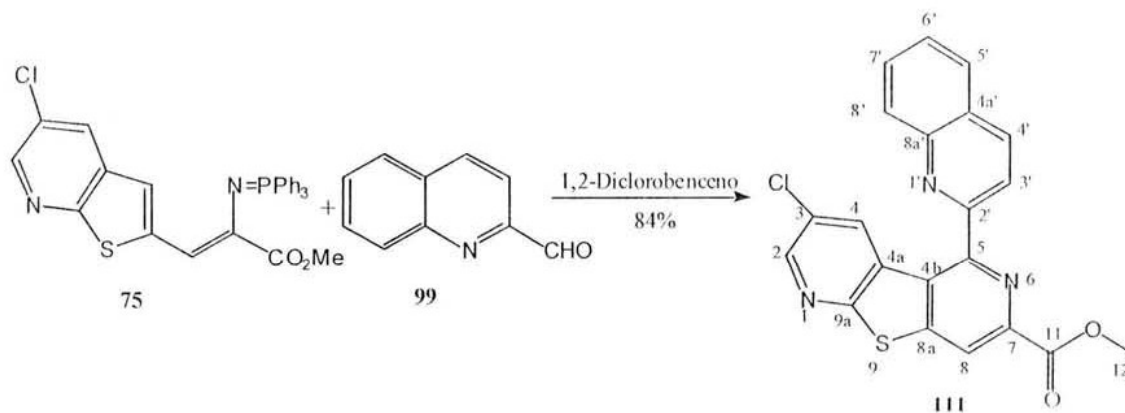


Figura 38. NOESY para el compuesto 110.



5.10.- 3-cloro-7-metoxicarbonil-5-(quinolin-2-il)tieno[2,3-b:4,5-c']dipiridina (111).



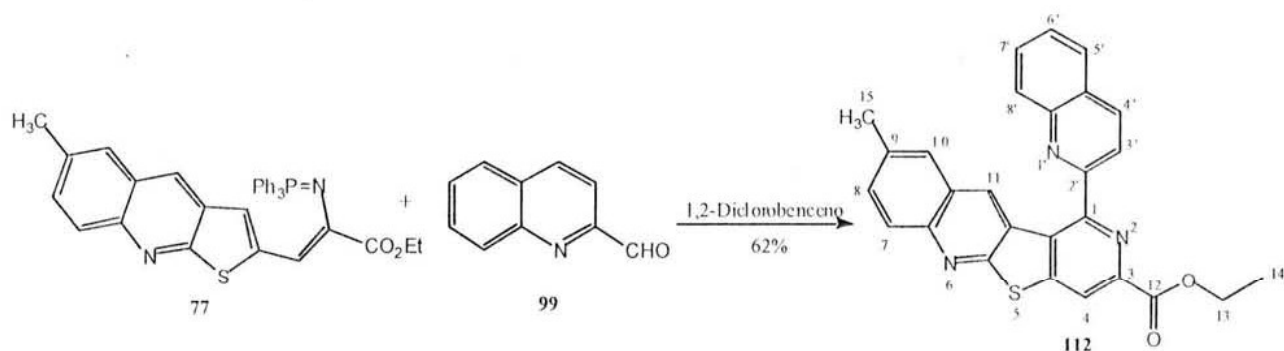
Esquema 44.

La reacción del iminofosforano 75 con el aldehído 99 dio como resultado el producto 111. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  se muestran en la **Tabla 41**.

**Tabla 41.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto 111.

No. C <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm	
2	8.64	d $^4J_{2,4}=2.3$ Hz
4	8.48	d $^4J_{4,2}=2.3$ Hz
8	8.76	s
12	4.08	s
3'	8.28	d $^3J_{3',4'}=8.6$ Hz
4'	8.51	d $^3J_{4',3'}=8.6$ Hz
5'	8.00	dd $^3J_{5',6'}=7.5$ $^4J_{5',7'}=1.4$ Hz
6'	7.71	ddd $^3J_{6',7' (6',5')}=7.6$ ; $^4J_{6',8'}=1.2$ Hz
7'	7.86	ddd $^3J_{7',6' (7',8')}=7.6$ ; $^4J_{7',5'}=1.4$ Hz
8'	8.13	$^3J_{8',7'}=7.6$

5.11.- 3-carboetoxi-9-metil-1-quinol-2-il-5-tia-2,6-diaza-benzo[b]fluoreno (112)



Esquema 45.

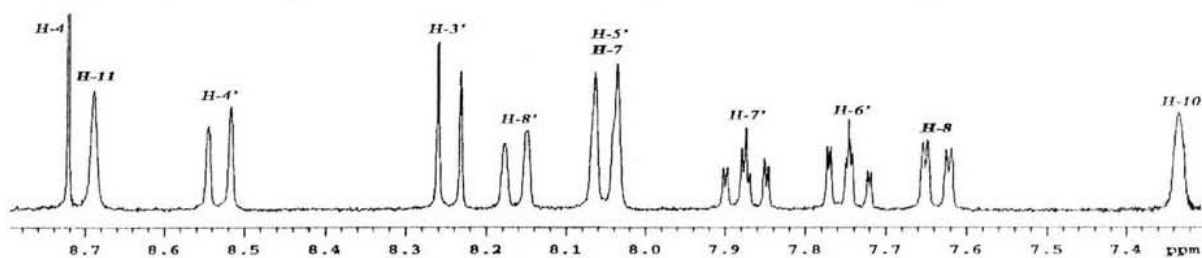
El producto de la reacción del iminofosforano 77 con el aldehído 99 fue el compuesto 112. Los datos de RMN <sup>1</sup>H para 112 se muestran en la **Tabla 42**.

**Tabla 42.** Desplazamientos químicos de hidrógeno para el compuesto 112.

No. C <sup>a</sup>	δ <sub>H</sub> ppm	
4	8.47	d <sup>4</sup> J <sub>2,4</sub> =2.3 Hz
7	8.49	d <sup>3</sup> J <sub>7,8</sub> =8.5 Hz
8	8.86	d <sup>3</sup> J <sub>8,7</sub> =8.5 Hz
10	7.55	s
13	4.58	q <sup>3</sup> J <sub>13,14</sub> =7.2 Hz
14	1.50	t <sup>3</sup> J <sub>14,13</sub> =7.2 Hz
15	2.56	s
3'	8.41	d <sup>3</sup> J <sub>3',4'</sub> =8.5 Hz
4'	8.63	d <sup>3</sup> J <sub>4',3'</sub> =8.5 Hz
5'	8.10	dd <sup>3</sup> J <sub>5',6'</sub> =8.0; <sup>4</sup> J <sub>5',7'</sub> =1.8 Hz
6'	7.81	ddd <sup>3</sup> J <sub>6',7' (6',5')</sub> =8.0; <sup>4</sup> J <sub>6',8'</sub> =1.8 Hz
7'	7.95	ddd <sup>3</sup> J <sub>7',6' (7',8')</sub> =8.0 <sup>4</sup> J <sub>7',5'</sub> =1.8 Hz
8'	8.28	dd <sup>3</sup> J <sub>8',7'</sub> =8.0 <sup>4</sup> J <sub>8',6'</sub> =1.8 Hz

Para la serie de compuestos biarílicos obtenidos de la reacción de los iminofosforanos **74**, **75** y **77** con el aldehído **99** (2-quinolincarboxaldehído), se observó un comportamiento diferente al de los demás derivados; tal comportamiento se refiere a la capacidad de estas moléculas a presentarse en un plano a diferencia de sus análogos biarílicos, esto es, mientras que para la demás serie de derivados biarílicos en los cuales se observa un libre giro de la molécula a través del enlace simple o pivóte, la serie de derivados obtenidos con el 2-quinolincarboxaldehído se presentan en un plano, donde ambos átomos de nitrógeno adyacentes al enlace pivote se encuentran a lados opuestos del enlace.

Para el compuesto **112**, la evidencia de tal comportamiento coplanar de anillos se observa a través del experimento de NOESY; en este experimento se observan dos interacciones dipolares para el hidrógeno **H-11**, la primera y la más obvia es debida a su cercanía con el hidrógeno **H-10**, que esta sobre el anillo bencénico **A** y que es el más cercano espacialmente; por otra parte la otra interacción dipolar de **H-11** es con el hidrógeno **H-8'** de la porción de la quinolina. Esta observación indica la cercanía espacial entre ambos hidrógenos, sugiriendo que la molécula se encuentra en un plano ya que este tipo de interacción dipolar sólo es posible en una conformación plana de la molécula. Otra observación de este fenómeno propone que existe una alta barrera rotacional a través del enlace simple que une a ambas porciones aromáticas, donde ambos átomos de nitrógeno se encuentra a lados opuestos del enlace. **Figura 43**.



**Figura 39.** Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **112**, a cinco minutos de disuelto.

Como en el caso del compuesto **110**, el compuesto **112** presenta cambios en los desplazamientos químicos de hidrógeno con respecto al tiempo, la principal explicación podría ser que el cambio en los desplazamientos de hidrógeno obedecen a cambios conformacionales de

la molécula. En la figura 39 se muestra el experimento de hidrógeno monodimensional para este compuesto a cinco minutos de haberse disuelto en cloroformo deuterado. Las figuras 40, 41 y 42 muestran los diferentes experimento de hidrógeno para este compuesto diferentes tiempos de disolución del compuesto. Se observa cambios significativos en los desplazamientos para los hidrógenos **H-7**, **H-8** y **H-11**, posiblemente debidos a los cambios conformacionales. Otra explicación que no debe descartarse es la participación de la acidez de cloroformo, protonando los átomos de nitrógeno en la molécula, lo cual ocasionaría de igual forma cambios en los desplazamientos químicos debido a cambios en la densidad electrónica de la molécula en estudio.

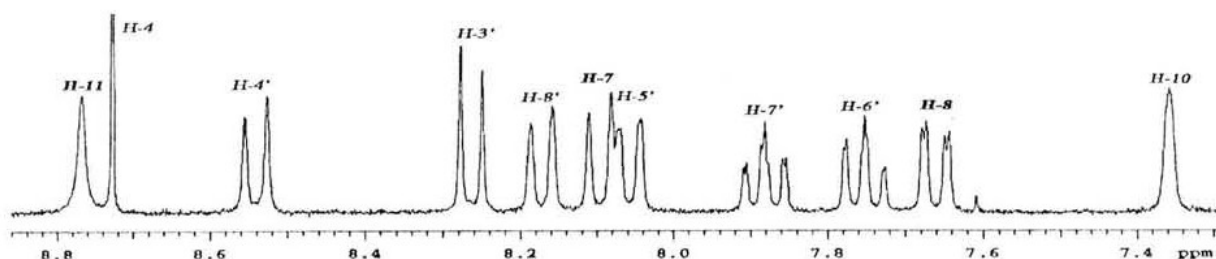


Figura 40. Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **112**, a una hora de disuelto.

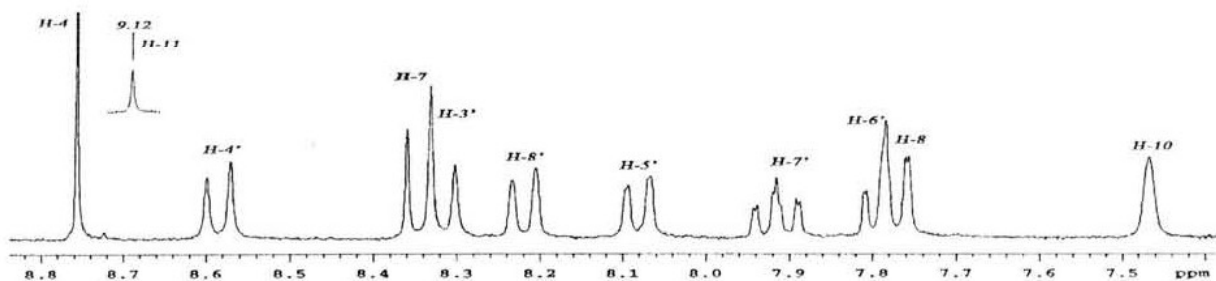


Figura 41. Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **112**, a un día de disuelto.

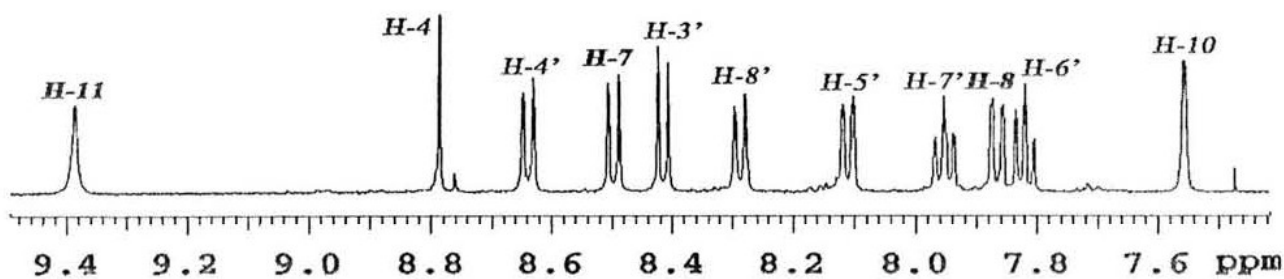


Figura 42. Experimento RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **112**, a una semana de disuelto.

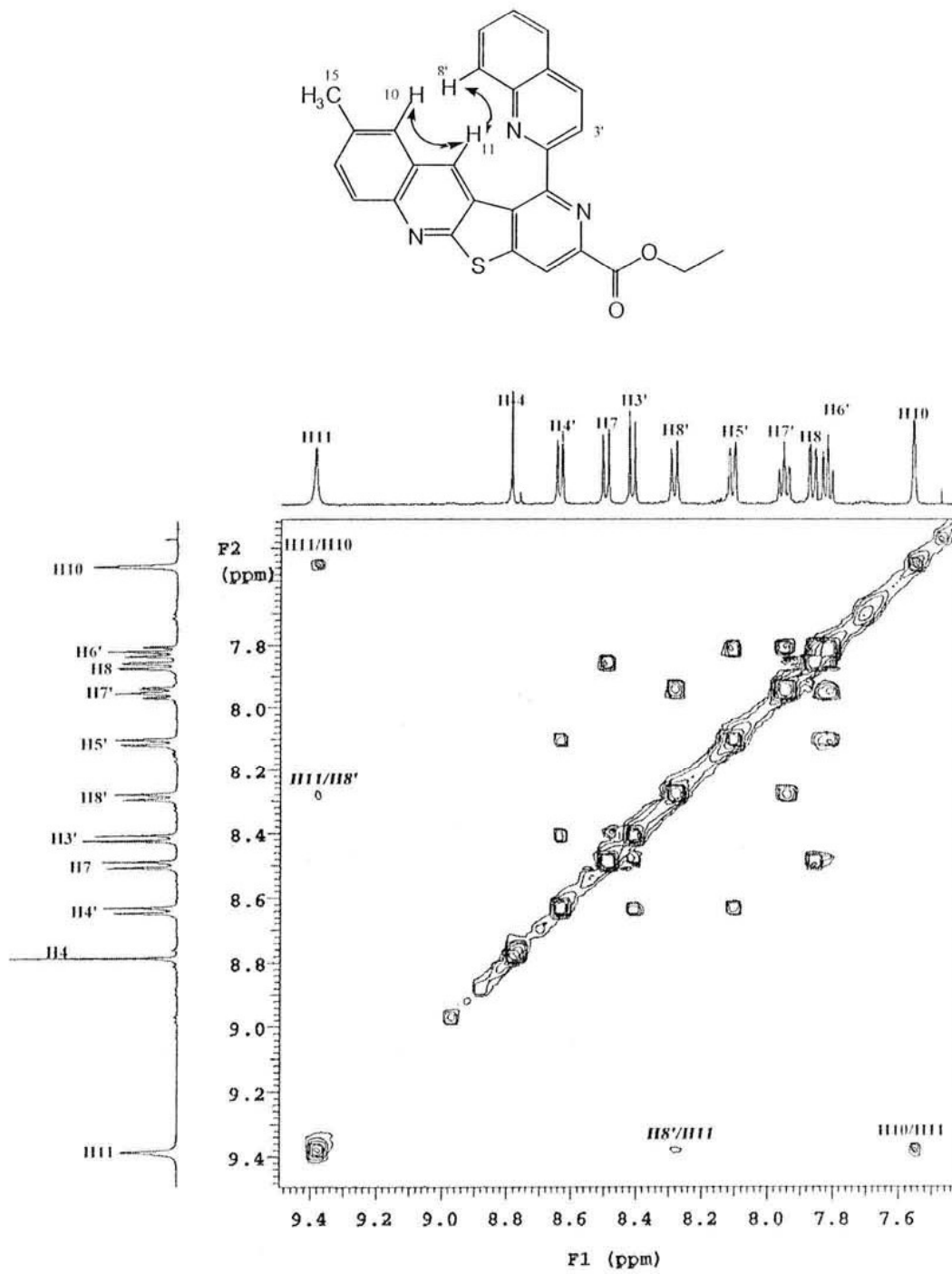


Figura 43. Espectro de NOESY para el compuesto 112.

**PARTE EXPERIMENTAL**

***Materias primas.***

Las materias de partida de esta investigación fueron los aldehidos **91-96** que son comercialmente disponibles y se obtuvieron a través de la empresa Aldrich. En cuanto a los aldehidos **7-9** fueron obtenidos a través de donaciones hechas a nuestro laboratorio. Los materiales como hidruro de sodio, sodio metálico, etanol, 1,2-diclorobenceno, tolueno, dimetilformamida, fueron grado reactivo y también se obtuvieron en la empresa Aldrich. Los disolventes utilizados en la purificación de los productos fueron de grado técnico y se purificaron según las metodologías ya establecidas en la literatura.

***Métodos de purificación e identificación.***

Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en placa fina, utilizando placas de aluminio recubiertas de gel de Sílice de 0.25 mm de espesor (Sílica gel 60 GF<sub>254</sub> Merck) usando varios sistemas de elución, y luz ultravioleta de una lámpara Spectroline modelo ENF-240C como revelador, o en algunos casos sulfato cérico como agente cromógeno. Para la técnica de cromatografía en columna abierta se utilizó Gel de Sílice (Sílica Gel G-60 Merck, malla 70-230).

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de IR fueron determinados en la región entre 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 282-B y Nicolet FT-IR magna 55X, utilizando la técnica de disolución, empleando CHCl<sub>3</sub> como disolvente. Los EM generados por la técnica de impacto electrónico se determinaron en un aparato JEOL JMS-5X 10217 mediante introducción directa a 70 eV. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron obtenidos utilizando un equipo Varian Unity 300, y los experimentos 2D (NOESY, HMQC y HMBC) se obtuvieron de un equipo Varian Unity 500. Los desplazamientos químicos (δ) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C están dados en ppm y se utilizó como estandar interno TMS (0.00 ppm).

---

**1. Formación de 2-azido-3-aril-acrilato de etilo.**

En un matraz bola de 100 mL de tres bocas, provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ , se colocaron 2 equivalentes de etóxido de sodio (sodio en etanol) utilizando 30 mL de etanol como disolvente. En un embudo de adición se mezclaron 1 equivalente del aldehído y dos equivalentes de azidoacetato de etilo y se goteó lentamente al etóxido de sodio recientemente formado. La mezcla de reacción se agitó por una hora a  $-30^{\circ}\text{C}$ , se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por cuatro horas más. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 50 mL de cloruro de amonio al 15%. El sólido formado se filtró y el líquido filtrado se extrajo con acetato de etilo (3X20 mL), se lavó con agua (1X20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido se reunió con el residuo de la extracción y se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano acetato de etilo 8:2, obteniéndose en todos los casos compuestos sólidos.

2-azido-3-(tiofen-2-il)-acrilato de etilo (**60**). Sólido beige p.f.  $56^{\circ}\text{C}$ , rendimiento 66%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3685, 2987, 2127, 1707, 1374, 1267, 1088,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.;  $m/z$  (%): 223 ( $\text{M}^+$ ;10); 122 (100). RMN  $^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.35 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 7.06 (dd, 1H;  $^3J_{7,6}=5.1, 3.7$  Hz; H-7); 7.16 (d, 1H;  $J=0.8$  Hz; H-3); 7.32 (ddd, 1H;  $J=3.7, 1.2, 0.8$  Hz; H-8); 7.50 (dd, 1H;  $J=5.1, 1.2$  Hz; H-6); ppm.

2-azido-3-(5-metil-tiofen-2-il)-acrilato de etilo (**61**). Sólido beige p.f.  $54^{\circ}\text{C}$ , rendimiento 75%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3685, 3047, 2984, 2863, 2125, 1704, 1608, 1456, 1373, 1217, 1164, 1049,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.;  $m/z$  (%): 237 ( $\text{M}^+$ ;20); 136 (100). RMN  $^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 2.53 (s, 3H; H-11); 4.34 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 6.73 (dd, 1H;  $J=3.7, 1.0$  Hz; H-8); 7.04 (d, 1H;  $J=1.0$  Hz; H-3); 7.12 (d, 1H;  $J=3.7$  Hz; H-7); ppm.

2-azido-3-(tiofen-3-il)-acrilato de etilo (**62**). Sólido beige p.f. , rendimiento 63%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3685, 2987, 2127, 1707, 1374, 1267, 1088,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.;  $m/z$  (%): 223 ( $\text{M}^+$ ;10); 122 (100). RMN  $^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (t, 3H;  $^3J_{10,9}=7.0$  Hz; H-10); 4.35 (q, 2H;  $^3J_{9,10}=7.0$  Hz;

H-9); 7.06 (dd, 1H;  $^3J_{7,6}=5.1, 3.7$  Hz; H-7); 7.16 (d, 1H;  $^4J_{3,8}=0.8$  Hz; H-3); 7.32 (ddd, 1H;  $J=3.7, 1.2, 0.8$  Hz; H-8); 7.50 (dd, 1H;  $J=5.1, 1.2$  Hz; H-6); ppm.

2-azido-3-(1-metil-pirrol-2-il)-acrilato de etilo (**63**). Sólido blanco p.f. 75-77 °C, rendimiento 86%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3471, 2939, 2118, 1697, 1613, 1527, 1481, 1436, 1416, 1373, 1269, 1115, 1080, 1060, 1019, 843, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%): 220 (M<sup>+</sup>;20); (100). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38 (t, 3H;  $J=7.1$  Hz; H-10); 3.38 (s, 3H; H-11); 4.35 (q, 2H;  $J=7.1$  Hz; H-9); 6.24 (dd, 1H;  $J= 4.0, 2.5$  Hz, 1.0 ; H-7); 6.74 (dd, 1H;  $J=2.5, 1.6$  Hz; H-8); 6.88 (s, 1H, H-3); 7.15 (dd, 1H;  $J=4.0, 1.6$  Hz; H-6); ppm.

2-azido-3-fenil-acrilato de etilo (**64**). Sólido beige p.f. 103-104 °C, rendimiento 63%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3370, 2985, 2898, 2118, 1705, 1618, 1598, 1504, 1488, 1447, 1381, 1348, 1288, 1263, 1232, 1098, 1079, 1041, 1021, 933, 893, 856, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%): 217 (M<sup>+</sup>;20); (100). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (t, 3H;  $J=7.1$  Hz; H-11); 4.33 (q, 2H;  $J=7.1$  Hz; H-10); 7.32 (ddd, 1H;  $J= 7.1, 1.2$  Hz, 1.0 ; H-7); 7.48 (s, 1H; H-3); 7.48-7.57 (m, 2H, H-6, H-8); 7.88 (dd, 2H;  $J=7.1, 1.2$  Hz; H-5, H-9); ppm.

2-azido-3-(1-metil-indol-2-il)-acrilato de etilo (**65**). Sólido amarilláceo claro p.f. 88-89 °C, rendimiento 72%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3390, 3283, 2925, 2854, 2097, 1703, 1615, 1513, 1465, 1398, 1367, 1329, 1264, 1151, 1081, 1023, 846, 796, 747, 682, 639, 569, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%): 270 (M<sup>+</sup>;8); 242 (40); 196 (40); 169 (100); 140 (9); 115 (10); 91 (10). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-12); 3.79 (s, 3H; H-13); 4.41 (q, 2H;  $J=7.1$  Hz; H-11); 7.05 (s, 1H; H-10); 7.11 (ddd, 1H;  $J= 7.8, 1.7$  Hz, 1.0 ; H-8); 7.23-7.33 (m, 2H, H-7, H-9); 7.52 (s, 1H; H-3); 7.65 (d, 1H;  $J=7.8$  Hz; H-6); ppm.

2-azido-3-(5-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-acrilato de etilo (**66**). Sólido blanco p.f. 213-215 °C, rendimiento 44%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3620, 3407, 2976, 2121, 1677, 1603, 1506, 1369, 1116, 1047, 894, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%): 294 (M<sup>+</sup>;10); 266 (70); 336(95); 234 (100); 206 (25). RMN



$^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.39 (s, 3H; H-11); 7.12 (s, 1H; H-10); 7.74 (s, 1H; H-3); 8.08 (d, 1H;  $J=1.2$  Hz; H-9); 8.56 (d, 1H;  $J=1.2$  Hz; H-7); ppm.

2-azido-3-(6-Bencil -6H-2-carbometoxi-tieno[2,3-*b*]piridin-5-il)-acrilato de etilo (**67**). Sólido blanco p.f. 109-11 °C. rendimiento 77%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3693, 3461, 2954, 2161, 1691, 1601, 1530, 1497, 1458, 1430, 1393, 1375, 1334, 1288, 1245, 1186, 1073, 1022,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.;  $m/z$  (%): 407 ( $\text{M}^+$ ;5); 382 (100); 336(95); 245 (30); 91 (88); 53 (20). RMN  $^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-18); 3.86 (s, 3H; H-20); 4.3 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-17); 5.24 (s, 2H; H-10); 6.9 (s, 1H; H-8); 7.25-7.34 (m, 5H; H12-H16); 7.46 (s, 1H; H-3); 7.76 (s, 1H; H-9); ppm.

2-azido-3-(6-metil-tieno[2,3-*b*]quinolin-2-il)-acrilato de etilo (**68**). Sólido amarilláceo p.f. 145-147 °C. rendimiento 35%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3693, 3461, 2954, 2161, 1691, 1601, 1530, 1497, 1458, 1430, 1393, 1375, 1334, 1288, 1245, 1186, 1073, 1022,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.;  $m/z$  (%): 338 ( $\text{M}^+$ ;5); 308 (60); 292(100). RMN  $^1\text{H}$  200MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (t, 3H;  $J=7.4$  Hz; H-14); 2.57 (s, 3H; H-15); 4.45 (q, 2H;  $J=7.4$  Hz; H-13); 7.2 (s, 1H; H-12); 7.64 (dd, 1H;  $J=8.8, 2.0$  Hz; H-8); 7.72 (s, 1H; H-10); 8.05 (d, 1H;  $J=8.8$  Hz H-7); 8.07 (s, 1H; H-11); 8.55 (s, 1H; H-3); ppm.

## 2. Formación de los iminofosforanos intermedarios.

En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se disolvieron 1 equivalente del derivado 2-azido-3-aryl-acrilato de etilo en 30 mL de diclorometano. Se adicionó 1 equivalente de trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por un tiempo aproximado de una hora monitoreando el progreso de la reacción por cromatografía en placa fina. Una vez terminada la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 70/230) utilizando como sistema de eluyentes hexano/ acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron sólidos amarillo canario en todos los casos.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(tien-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**69**). Sólido amarillo p.f. 125-130 °C, rendimiento 95%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3061, 2923, 2865, 1691, 1577, 1527, 1462, 1408, 1326, 1039, 996, 839, cm<sup>-1</sup>. EM FAB<sup>+</sup>;  $m/z$  (%): 458 (M<sup>+</sup>+1;100); 457 (99); 384 (10); 364 (18); 262 (90); 201 (45); 183 (36). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (t, 3H;  $J$ =7.1 Hz; H-10); 3.85 (q, 2H;  $J$ =7.1 Hz; H-9); 6.99 (dd, 1H;  $J$ =5.1, 3.7 Hz; H-7); 7.13 (ddd, 1H;  $J$ =3.7, 1.2, 0.8 Hz; H-8); 7.17 (dd, 1H;  $J$ =5.1, 0.8 Hz; H-6); 7.35-7.50 (m, 10H); 7.68-7.79 (m; 6H)ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(5-metil-tien-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**70**). Sólido amarillo p.f. 198 °C, rendimiento 95%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3027, 2984, 2863, 1704, 1608, 1456, 1373, 1217, 1164, 1049, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):471 (M<sup>+</sup>;100); 384 (10); 364 (18); 262 (90). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (t, 3H;  $J$ =7.0 Hz; H-10); 2.38 (s, 3H; H-11); 3.85 (q, 2H;  $J$ =7.0 Hz; H-9); 6.63 (dd, 1H;  $J$ = 3.5, 1.0 Hz; H-8); 6.96 (d, 1H;  $J$ =3.5 Hz; H-7); 7.07 (d, 1H;  $J$ =1.0; Hz; H-3); 7.36-7.52 (m. 9H); 7.68-7.79 (m, 6H); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(tien-3-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**71**). Sólido amarillo claro p.f. , rendimiento 90%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1693, 1585, 1479, 1424, 1350, 1110, 1038, 922, 846 cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):457 (M<sup>+</sup>;100); 400 (5); 384 (7); 277 (99); 262 (35); 201 (60); 183 (30). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (t, 3H;  $J$ =7.0 Hz; H-10); 3.85 (q, 2H;  $J$ =7.0 Hz; H-9); 6.84 (d, 1H;  $J$ =5.0 Hz; H-8); 7.2 (dd, 1H;  $J$ = 5.0, 3.0 Hz; H-7); 7.36-7.52 (m. 9H); 7.65-7.76 (m, 6H); 8.15 (d, 1H;  $J$ =3.0; Hz; H-3); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(1-metil-pirrol-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**72**). Sólido verde p.f. 119-120 °C, rendimiento 98%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1688, 1587, 1520, 1465, 1430, 1398, 1156, 1109, 1041, 999, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):454 (M<sup>+</sup>;100); 381 (5); 262 (22); 227 (4); 183 (27); 170 (50); 119 (60). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (t, 3H;  $J$ =7.0 Hz; H-10); 3.65 (s, 3H; H-11); 3.82 (q, 2H;  $J$ =7.0 Hz; H-9); 6.11 (dd, 1H;  $J$ =3.8, 3.2 Hz; H-7); 6.6 (dd, 1H;  $J$ = 3.2, 2.0 Hz; H-8); 6.8 (s, 1H; H-3); 7.22 (dd, 1H;  $J$ =3.8, 2.0; Hz; H-6); 7.35-7.50 (m. 9H); 7.65-7.8 (m, 6H); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-fenil-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**73**). Sólido amarillo p.f. 142-143 °C, rendimiento 90%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3060, 3024, 3002, 1695, 1588, 1562, 1484, 1444, 1418, 1316, 1298, 1238, 1190, 1109, 1036, 1000, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):451 (M<sup>+</sup>;90); 423 (2); 394 (10); 262 (70); 201 (100); 183 (35); 108 (10). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (t, 3H;  $J$ = 7.0 Hz; H-11); 3.84 (q, 2H;  $J$ = 7.0 Hz; H-10); 6.72 (s, 1H; H-3); 7.11 (td, 1H;  $J$ = 7.2, 1.3 Hz; H-7); 7.26 (td, 2H,  $J$ = 7.2, Hz; H-6, H-8); 7.35-7.52 (m. 9H); 7.68-7.8 (m, 6H); 8.15 (d, 2H;  $J$ = 7.2, 1.3 Hz; H-5, H-9); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(1-metil-indol-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**74**). Sólido naranja p.f. 149-150 °C, rendimiento 95 %. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2939, 2903, 2833, 1692, 1576, 1517, 1464, 1430, 1361, 1325, 1161, 1109, 1038, 1001, 918, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):504 (M<sup>+</sup>;100); 447 (8); 262 (30); 220 (22); 201 (13); 183 (18); 169 (47); 108 (8). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (t, 3H;  $J$ = 7.1 Hz; H-12); 3.75 (s, 3H; H-13); 3.89 (q, 2H;  $J$ = 7.1 Hz; H-11); 7.01 (td, 1H;  $J$ = 7.7, 1.3 Hz; H-8); 7.16 (td, 1H,  $J$ =7.7, 1.3 Hz; H-7); 7.23 (dd, 1H;  $J$ = 7.7, 1.3 Hz; H-9); 7.41 (dd, 1H,  $J$ = 7.7, 1.3 Hz; H-6); 7.45-7.56 (m. 10H); 7.59 (s, 1H; H-3); 7.79-7.86 (m, 6H); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(5-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**75**). Sólido amarillo p.f. 282-283 °C, rendimiento 77%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1705, 1586, 1552, 1435, 1393, 1369, 1293, 1238, 1111, 1030, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):528 (M<sup>+</sup>;100); 469 (6); 262 (95); 201 (82); 183 (55); 108 (26). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.39 (s, 3H; H-11); 7.04 (d, 1H;  $J$ = 1.0 Hz; H-10); 7.13 (d, 1H;  $J$ = 1.0 Hz; H-3); 7.4-7.56 (m, 9H); 7.48 (d, 1H;  $J$ = 2.3 Hz; H-9); 7.69-7.81 (m, 6H); 8.33 (d, 1H;  $J$ = 2.3 Hz; H-7); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(6-Bencil -6*H*-2-carbometoxi-tieno[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (**76**). Sólido amarillo p.f. 256-257 °C, rendimiento 95%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3062, 3009, 2954, 1689, 1576, 1502, 1478, 1456, 1435, 1416, 1390, 1325, 1247, 1135, 1109, 1087, 1039, 998, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%):644 (M<sup>+</sup>;100); 553 (12); 382 (10); 360 (8); 294 (9); 278 (25); 262 (60); 219 (15); 183 (40); 108 (22); 91 (75). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (t, 3H;

$J=7.1$  Hz; H-11); 3.81 (q, 2H;  $J=7.1$  Hz; H-10); 3.83 (s, 3H; H-19); 5.22 (s, 1H; H-12); 6.87 (s, 1H, H-8); 7.23-7.48 (m, 14H); 7.59 (s, 1H; H-9); 7.67 (s, 1H; H-3); 7.68-7.78 (m, 6H); ppm.

1,1,1-trifenil-3-carboetóxi-4-(6-metil-tieno[2,3-*b*]quinolin-2-il)-2-aza-1 $\lambda^5$ -fosfabuta-1,3-dieno (77). Sólido amarillo p.f. 178-179 °C, rendimiento 65%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2939, 2903, 2833, 1692, 1576, 1517, 1464, 1430, 1361, 1325, 1161, 1109, 1038, 1001, 918, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.;  $m/z$  (%): 572 (M<sup>+</sup>; 90); 447 (100); 262 (30); 220 (22); 201 (13); 183 (18); 169 (47); 108 (8). RMN <sup>1</sup>H 200MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (t, 3H;  $J=7.3$  Hz; H-14); 2.2 (s, 3H; H-15); 3.95 (q, 2H;  $J=7.3$  Hz; H-13); 6.78 (s, 1H; H-12); 7.22 (sa, 1H, H-10); 7.35 (s, 1H; H-11); 7.45-7.56 (m, 9H); 7.58 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz; H-8); 7.82 (s, 1H, H-3); 7.85-7.94 (m, 6H); 8.28 (d, 1H;  $J=7.7$  Hz; H-7); ppm.

### 3.- Formación de las indolizinas.

En un matraz bola de 5 mL se disolvieron 1 equivalente del iminofosforano correspondiente, y 1 equivalente del 2,3-tiofendicarboxaldehído en 2 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo por un tiempo aproximado de dos horas mientras se seguía el curso de la reacción por cromatografía en placa fina. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 70/230) usando como eluyente hexano/ acetato de etilo (90:10). Se obtuvieron sólidos rojos en los dos casos.

5-carboetoxi-bistieno[3,2-*a*:2,3-*g*]indolizina (78). Sólido rojo, rendimiento 89%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3182, 3109, 1706, 1467, 1294, 1193, 1153, 1095, 1060, cm<sup>-1</sup>. MS I.E.  $m/z$  (%): 301 (M<sup>+</sup>; 100); 273 (42); 229 (46); 217 (5). RMN <sup>1</sup>H 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-13); 4.48 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-12); 7.19 (d, 1H;  $J=5.5$  Hz; H-9); 7.49 (dd, 1H,  $J=5.0, 0.5$  Hz; H-10); 7.62 (dd, 1H;  $J=5.0, 1.0$  Hz; H-1); 7.76 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-2); 8.21 (d, 1H;  $J=0.5$ ; H-4); 9.029 (d, 1H;  $J=0.5$  Hz; H-7) ppm. RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.349 (C-13); 61.599 (C-12); 106.155 (C-7), 114.868 (C-4); 116.266 (C-10); 121.701 (C-1); 122.3 (C-10a); 125.348 (C-10b); 125.679 (C-

9); 128.197 (C-7a); 129.5 (C-); 131.449 (C-2); 133.284 (C-10c); 135.237 (C-3a); 137.0 (C-5) 162.789 (C-11); ppm.

5-carboetoxi-bistieno[2,3-*a*:2,3-*g*]indolizina (**79**). Sólido rojo, rendimiento 89%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3182,3109, 1706, 1467, 1294, 1193, 1153, 1095, 1060,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ : 100); 273 (42); 229 (46); 217 (5). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-13); 4.49 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H12); 7.26 (d, 1H;  $J=5.5$  Hz; H-8); 7.35 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-2); 7.75 (d, 1H;  $J=5.0$  Hz; H-2); 7.77 (dd, 1H,  $J=5.0, 1.0$  Hz; H-1); 8.22(d, 1H;  $J=0.5$ ; H-4); 9.092 (s, 1H; H-7) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 349 (C-13); 61.629 (C-12); 106.504 (C-7); 115.145 (C-4), 116.529 (C-9); 120.81 (C-7a); 121.453 (C-1); 125.679 (C-8); 125.358 (C-10b); 123.3 (C-10a); 131.449 (C-2); 133.284 (C-10c); 135.237 (C-3a); 137.0 (C-5) 162.7 (C-11); ppm.

5-carboetoxi-bistieno[3,2-*a*:3,2-*g*]indolizina (**80**). Sólido rojo, rendimiento 50%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3007,2929, 2863, 1702, 1627, 1469, 1447, 1370, 1194, 1159, 1095, 1047,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ : 100); 273 (50); 273 (50); 229 (47); 217 (5); 183 (5). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{C}_6\text{C}_6$ )  $\delta$ : 1.025 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-13); 4.087 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H12); 6.675 (d, 1H;  $J=5.5$  Hz; H-3); 6.768 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-2); 6.862 (d, 1H;  $J=5.5$  Hz; H-9); 7.370 (dd, 1H,  $J=5.0, 1.0$  Hz; H-10); 7.89(s, 1H; H-4); 9.092 (d, 1H;  $J=1.0$  Hz; H-7) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 148 (C-13); 61.192 (C-12); 107.133 (C-7); 115.489 (C-4), 116.359 (C-10); 119.115 (C-3a); 119.527 (C-10a); 121.841 (C-10b); 122.850 (C-2); 124.205 (C-5); 124.780 (C-3); 126.496 (C-9); 130.739 (C-7a); 135.122 (C-10c) 162.82 (C-11); ppm.

5-carboetoxi-bistieno[2,3-*a*:3,2-*g*]indolizina (**81**). Sólido rojo, rendimiento 50%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3007,2929, 2863, 1702, 1627, 1469, 1447, 1370, 1194, 1159, 1095, 1047,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ : 100); 273 (50); 273 (50); 229 (47); 217 (5); 183 (5). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-13); 4.113 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H12); 6.684 (d, 1H;  $J=5.0$  Hz; H-3); 6.781 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-2); 6.987 (s, 2H; H-8, H-9); 7.905(s, 1H; H-4); 9.453 (s, 1H; H-7) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 148 (C-13); 61.915 (C-12); 107.570 (C-7); 115.882 (C-4), 116.869

(C-8); 119.998 (C-7a); 121.841 (C-10b); 122.737 (C-5); 123.323 (C-2); 124.660 (C-3); 129.818 (C-9); 134.829 (C-10c); 136.246 (C-10a); 162.915 (C-11); ppm.

#### 4. Formación de las isoindolonas

En un matraz bola de 5 mL provisto de agitación magnética, se colocaron cantidades equivalentes del iminofosforano y el dialdehído correspondientes en 2 mL de 1,2-diclorobenceno. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo por un tiempo promedio de seis horas, mientras se seguía el progreso de la reacción por cromatografía en placa fina. Una vez terminada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 70/230) usando como eluyente hexano/ acetato de etilo (80:20). El color de los sólidos obtenidos va del blanco al beige.

2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tiofen-2-il-acrilato de etilo (**82**). Sólido blanco p.f. 153-155 °C, rendimiento 87 %. IR  $\nu_{\max}$ : 3686, 3606, 3005, 2869, 1699, 1637, 1603, 1470, 1450, 1413, 1372, 1261, 1158, 1091, 1051, 908, 871  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 313 ( $M^+$ : 50); 267 (70); 239 (100); 210 (10); 118 (15); 90 (28). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.28 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H9); 4.65 (s, 2H; H-3'); 7.04 (dd, 1H;  $J=3.8, 5.0$  Hz; H-7); 7.37 (d, 1H,  $J=3.8$  Hz; H-8); 7.39 (d, 1H;  $J=5.0$  Hz; H-6); 7.51 (d, 1H;  $J=7.7$  Hz; H-4'); 7.53 (t, 1H;  $J=7.5$  Hz; H-6'); 7.64 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz; H-6'); 7.98 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz; H-7'); 8.16 (s, 1H; H-3) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2802 (C-10); 49.9168 (C-3'); 61.5208 (C-9); 122.6251 (C-2); 123.0526 (C-4'), 124.5489 (C-7'); 127.1751 (C-7); 128.1217 (C-6'); 131.8167 (C-6); 131.9694 (C-7a'); 132.1221 (C-5'); 134.1680 (C-8); 134.4123 (C-3); 135.6338 (C-4); 142.5352 (C-3a'); 164.2469 (C-1); 169.1328 (C-1'); ppm.

2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tiofen-3-il-acrilato de etilo (**83**). Sólido blanco p.f. 134-135 °C. rendimiento 90 %. IR  $\nu_{\max}$ : 3693, 2938, 2867, 1700, 1627, 1148, 1403, 1405, 1370, 1344, 1301, 1264, 1175, 1157, 1095, 1047, 908, 860,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 313 ( $M^+$ : 60); 267 (55); 239 (100); 210 (10); 118 (17); 90 (30). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-

10); 4.28 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 4.593 (s, 2H; H-3'); 7.05 (dd, 1H;  $J= 5.5, 1.5$  Hz; H-7); 7.23 (dd, 1H,  $J=3., 5.0$  Hz; H-8); 7.5 (d, 1H;  $J=7.5$  Hz; H-4'); 7.53(t, 1H;  $J=7.5$  Hz; H-5'); 7.54 (d, 1H;  $J=1.0$  Hz; H-5); 7.62 (td, 1H,  $J=7.5, 1.0$  Hz; H-6'); 7.904 (s, 1H,  $J=8.0$  Hz; H-3); 7.96 (d, 1H;  $J= 7.5$  Hz H-7') ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 245 (C-10); 50.249 (C-3'); 61.584 (C-9); 123.086 (C-4'); 124.383 (C-2), 124.602 (C-7'); 126.860 (C-8); 127.254 (C-7); 128.230 (C-5'); 130.415 (C-5); 131.800 (C-7a'); 132.106 (C-6'); 133.752 (C-3); 134.495 (C-4); 142.261 (C-3a'); 164.583 (C-1);169.852 (C-1'); ppm.

2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**84**). Sólido blanco p.f. 95-96 °C, rendimiento 87%. IR  $\nu_{\text{max}}$ : 2933, 2869, 1699, 1640, 1469, 1449, 1405, 1371, 1303, 1280, 1194,1180, 1097, 1049,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 307 ( $\text{M}^+$ : 60); 261 (30); 233 (76); 204 (25); 118 (40); 90 (100). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.30 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-11); 4.3 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.508 (s, 2H; H-3'); 7.26-7.33 (m, 3H); 7.42-7.46 (m, 3H); 7.51 (ddd, 1H;  $J=7.5, 1.0$  Hz; H-5'); 7.6(ddd, 1H;  $J=7.5, 1.0$  Hz; H-6'); 7.83 (s, 1H, H-3); 7.9 (d, 1H;  $J= 7.5$  Hz H-7') ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 2413 (C-11); 50.1199 (C-3'); 61.7080 (C-10); 123.007 (C-4'); 124.4727 (C-7'), 126.4575 (C-3a'); 128.1369 (C-5'); 128.9003 (C-8, C-6); 129.6789 (C-5, C-9); 130.1522 (C-7); 131.6942 (C-4); 132.0301 (C-6'); 132.8393 (C-2); 139.1142 (C-3); 142.2441 (C-7a'); 164.4430 (C-1);169.0844 (C-1'); ppm.

2-(1-oxo-1,3-dihidro-benzo[*f*]isoindol-2-il)-3-tiofen-3-il-acrilato de etilo (**85**). Sólido blanco p.f. 164-166 °C. rendimiento 87 %. IR  $\nu_{\text{max}}$ : 3695, 3003, 2869, 1702, 1628, 1508, 1459, 1405, 1369, 1338, 1265, 1243,1097, 1040, 881, 856,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 363 ( $\text{M}^+$ : 95); 317 (70); 289 (100); 260 (15); 182 (25); 140 (38). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.30 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.3 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 4.8 (s, 2H; H-3'); 7.02 (dd, 1H;  $J= 5.0, 3.6$  Hz; H-7); 7.35 (ddd, 1H,  $J= 5.0, 1.0$  Hz; H-6); 7.385 (dd, 1H;  $J= 3.6, 1.0, \text{Hz}$ ; H-8); 7.52-7.66 (m, 2H; H-6'-H-7'); 7.93-7.97 (m, 2H; H-3, H-5'); 8.04 (dd, 1H,  $J=7.0, 2.0$  Hz; H-8'); 8.18 (s, 1H; H-4'); 8.51 (s, 1H; H-9') ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 318 (C-10); 49.811 (C-3'); 61.560 (C-9); 121.905 (C-3); 122.920 (C-2), 125.011 (C-9'); 126.426 (C-7'); 127.195 (C-7); 127.933 (C-6'); 128.026 (C-5'); 129.779 (C-8'); 129.871 (C-3a'); 131.778 (C-6); 133.008 (C-4); 134.177 (C-8); 134.331 (C-4'); 135.561 (C-4a'); 135.684 (C-8a'); 137.130 (C-9a'); 164.226 (C-1);168.840 (C-1'); ppm.

2-(1-oxo-1,3-dihidro-benzo[*f*]isoindol-2-il)-fenil-acrilato de etilo (**86**). Sólido beige p.f. 106-108 °C, rendimiento 70%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3060, 2935, 2871, 1699, 1643, 1461, 1450, 1406, 1369, 1260, 1196, 1184, 1097, 1040, 881,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 357 ( $M^+$ : 96); 311 (35); 295 (10); 283 (100); 254 (27); 228 (7), 140 (38, 105(50)). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.31 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 4.66 (s, 2H; H-3'); 7.26-7.31 (m, 3H; H-6, H-7, H-8); 7.46-7.47 (m, 2H, H-5, H-9); 7.56 (ddd, 1H;  $J= 1.0, 7.0$  Hz; H-7'); 7.61 (ddd, 1H;  $J= 1.0, 7.0$  Hz; H-6'); 7.782 (s, 1H; H-4'); 7.91 (d, 1H,  $J=7.0$ , H-5'); 8.05(d, 1H;  $J=7.0$ , H-8'); 8.48 (s, 1H; H-9'), 8.878 (s, 1H; H-3), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 225 (C-11); 50.072 (C-3'); 61.671 (C-10); 121.851 (C-3); 124.941 (C-9'), 126.441 (C-6'); 127.097 (C-2); 127.913 (C-5'); 128.015 (C-7'); 128.948 (C-6- C-8); 129.720 (C-5- C-9); 129.764 (C-8'); 130.114 (C-7); 133.159 (C-8a'); 133.159 (C-4); 133.992 (C-3a'); 136.991 (C-4a'); 136.090 (C-4'); 164.459 (C-1); 168.787 (C-1'); ppm.

2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[2,3-*c*]pirrol-5-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**87**). Sólido blanco, rendimiento 86%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 2933, 2869, 1699, 1639, 1448, 1401, 1318, 1257, 1318, 1182, 1152, 1050, 1014  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 313 ( $M^+$ : 55); 267 (20); 240 (100); 239 (55); 210 (15); 124 (20); 96(25). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-11); 4.3 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.419 (s, 2H; H-3'); 7.05 (d, 1H;  $J=4.8$  Hz; H-4); 7.30-7.34 (m, 3H); 7.46-7.49 (m, 3H); 7.72 (d, 1H;  $J=4.8$ , Hz; H-6); 7.791 (s, 1H, H-3); ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 256 (C-11); 49.196 (C-3'); 61.714 (C-10); 121.075 (C-4'); 126.672 (C-2); 128.917 (C-6; C-8)); 129.779 (C-5; C-9); 130.179 (C-7); 132.916 (C-4); 135.684 (C-5'); 139.067 (C-3); 139.652 (C-6a'); 151.278 (C-3a'); 164.626 (C-1); 165.426 (C-1'); ppm.

2-(4-oxo-4,6-dihidro-tieno[3,2-*c*]pirrol-5-il)-3-fenil-acrilato de etilo (**88**). Sólido blanco, rendimiento 86%. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 2933, 2869, 1699, 1639, 1448, 1401, 1318, 1257, 1318, 1182, 1152, 1050, 1014  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 313 ( $M^+$ : 55); 267 (20); 240 (100); 239 (55); 210 (15); 124 (20); 96(25). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-11); 4.3 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 4.537 (s, 2H; H-3'); 7.30-7.34 (m, 3H); 7.385 (d, 1H;  $J=4.8$  Hz; H-5); 7.46-7.49 (m, 3H); 7.795 (s, 1H; H-3) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14. 256 (C-11); 49.073 (C-3'); 61.714 (C-



10); 120.767 (C-6'); 126.795 (C-2); 128.917 (C-6; C-8)); 129.779 (C-5; C-9); 129.902 (C-5'); 130.179 (C-7); 132.916 (C-4); 135.007 (C-6a'); 139.252 (C-3); 152.539 (C-3a'); 164.626 (C-1); 165.426 (C-1'); ppm.

### 5. Formación de derivados Biarílicos.

En un matraz bola de 5 mL se disolvieron cantidades equivalentes del iminofosforano y aldehído correspondientes en 2 mL de 1,2-diclorobenceno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por un tiempo promedio de seis horas, mientras el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina. Una vez terminada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 70/230) usando como eluyente hexano/ acetato de etilo (70:30). Se obtuvieron sólidos en todos los casos.

4-(2-cloro-5-formil-1-metil-pirrol-2-il)-6-etoxicarbonil-2-metil-tieno[3,2-*c*]piridina (**100**). Sólido amarillo claro p.f. 214-216 °C, rendimiento 77 %. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 3518, 2927, 1729, 1615, 1490, 1459, 1317; 1303; 1282  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 315 ( $M^+$ ; 20); 243 (100); 77 (98). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz; H-10); 2.68 (d, 2H;  $J=1.5$  Hz; H-11); 3.978 (s, 3H; H-7'); 4.47 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz; H-9); 7.084 (s, 1H; H-3'); 7.413 (t, 1H;  $J=1.0$  Hz; H-3); 8.49 (d, 1H;  $J=0.5$  Hz; H-7); 9.942 (s, 1H; H-6'), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.349 (C-10); 16.461 (C-11); 30.013 (C-7'); 61.70 (C-7a); 110.701 (C-4'); 118.073 (C-7), 120.681 (C-2'); 121.060 (C-3); 129.525 (C-6); 136.869 (C-3a); 140.001 (C-3'); 144.401 (C-4); 146.033 (C-2'); 148.685 (C-2); 165.382 (C-8); 184.061 (C-6'), ppm.

4-(2,6-dicloro-5-formil-piridin-3-il)-7-etoxicarbonil-2-metil-tieno[3,2-*c*]piridina (**101**). Sólido blanco p.f. 203-204 °C, rendimiento 72 %. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 2928, 2856, 1725, 1699, 1538, 1533, 1421, 1367, 1310, 1278, 1141, 986  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 382 ( $M^+$ ; 40); 316 (100); 315 (20); 344 (80); 301 (10); 279 (8); 247 (5). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 2.65 (d, 3H;  $J=1.0$  Hz; H-11); 4.5 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 6.83 (ddd, 1H,  $J=1.0$  Hz; H-3); 8.38 (s, 1H;

H-4'); 8.67 (d, 1H,  $J=1.0$  Hz; H-7); 10.45 (s, 1H; H-7'); ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.363 (C-10); 16.49 (C-11); 62.051 (C-9), 119.822 (C-7); 119.924 (C-3); 127.791 (C-5'); 134.872 (C-3'); 141.808 (C-3a); 147.592 (C-7a); 147.884 (C-4); 148.335 (C-2); 152.167 (C-2'); 153.551 (C-6'); 165.076 (C-8); 187.660 (C-7'); ppm.

4-(5-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-7-etoxicarbonil-2-metil-tieno[3,2-*c*]piridina (**102**). Sólido blanco p.f. 251-253 °C, rendimiento 83 %. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 1713, 1515, 1368, 1307, 1357, 11140, 1115, 892,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 388 ( $\text{M}^+$ ; 40); 316 (100); 315 (20); 344 (80); 301 (10); 279 (8); 247 (5). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5 (t, 3H;  $J=7.0$  Hz; H-10); 2.74 (d, 3H;  $J=1.0$  Hz; H-11); 4.5 (q, 2H;  $J=7.0$  Hz; H-9); 7.66 (m, 1H, H-3); 7.87 (s, 1H; H-3'); 8.08 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz; H-4'); 8.54 (d, 1H,  $J=1.0$  Hz; H-7); 8.54 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz; H-6'); ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.319 (C-10); 16.68 (C-11); 61.935 (C-9), 118.505 (C-7); 120.18 (C-3); 120.62 (C-3'); 128.505 (C-5'); 130.516 (C-4'); 134.275 (C-4); 135.266 (C-3a); 140.788 (C-2'); 145.771 (C-3a'); 146.266 (C-6'); 146.339 (C-6); 147.825 (C-2); 149.253 (C-7a); 160.123 (C-7a'); 165.222 (C-8); ppm.

5-metil-3-carboetoxi-1-(2-formil-fenil)-carbolina (**103**). Sólido blanco p.f. 199-201 °C, rendimiento 84 %. IR ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3682, 2941, 2858, 2756, 1697, 1621, 1587, 1472, 1451, 1412, 1377, 1325, 1270, 1110, 1065, 1023, 928,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.  $m/z$  (%): 358 ( $\text{M}^+$ ; 3); 329 (100); 285 (6); 255 (83); 242 (10). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz, H-12); 4.012 (s, 3H, H-13); 4.53 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz; H-10); 7.07-7.178 (m, 2H; H-8, H-9); 7.49 (m, 2H; H-6, H-7); 7.67 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 8.18 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz; H-3'); 8.33 (s, 1H, H-4); 9.79 (s, 1H, H-7'), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.397 (C-12); 29.543 (C-13); 62.021 (C-11); 105.904 (C-4); 109.355 (C-6); 120.471 (C-9a); 120.654 (C-9b); 121.188 (C-8); 122.349 (C-9); 128.014 (C-7); 129.449 (C-6'); 130.655 (C-4'); 133.923 (C-5'); 134.549 (C-1'); 142.198 (C-4a); 142.916 (C-2'); 143.267 (C-3); 145.344 (C-5a); 150.902 (C-1); 166.033 (C-10); 191.349 (C-7'); ppm.

5-metil-3-carboetoxi-1-(3-formil-tiofen-2-il)-carbolina (**104**). Sólido blanco, rendimiento 92 %. IR ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 2954, 1710, 1665, 1558, 1513, 1420, 1392, 1326, 1267, 1255, 1234, 1108,

1069, 1019, 870, 755, 705,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.  $m/z$  (%): 364 ( $\text{M}^+$ ; 12); 335 (100); 289 (8); 261 (70); 247 (10). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz, H-12); 3.3875 (s, 3H, H-13); 4.57 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz; H-10); 7.22 (ddd, 1H;  $J=6.8, 1.0$  Hz; H-8); 7.52-7.63 (m, 4H, H-6, H-7, H-9); 7.89 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-5'); 8.348 (s, 1H, H-4); 9.82 (s, 1H, H-6'), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.413 (C-12); 29.629 (C-13); 62.148 (C-11); 106.155 (C-4); 119.504 (C-6); 120.269 (C-9b); 120.510 (C-9a); 121.417 (C-8); 122.529 (C-9); 123.977 (C-5'); 128.300 (C-7); 130.734 (C-4'); 41.603 (C-3); 142.261 (C-4a); 143.481 (C-2'); 144.192 (C-3'); 145.710 (C-5a); 146.804 (C-1); 165.850 (C-10); 184.122 (C-6'); ppm.

5-metil-3-carboetoxi-1-(2-formil-tiofen-3-il)-carbolina (**105**). Sólido blanco, rendimiento 92 %. IR ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 2954, 1710, 1665, 1558, 1513, 1420, 1392, 1326, 1267, 1255, 1234, 1108, 1069, 1019, 870, 755, 705,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.  $m/z$  (%): 364 ( $\text{M}^+$ ; 12); 335 (100); 289 (8); 261 (70); 247 (10). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz, H-12); 4.025 (s, 3H, H-13); 4.57 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz; H-10); 7.2 (ddd, 1H;  $J=6.8, 1.0$  Hz; H-8); 7.45 (dd, 1H,  $J=6.8, 1.0$  Hz; H-7); 7.52-7.63 (m, 3H; H-6, H-9, H-4'); 7.79 (d, 1H,  $J=5.5$  Hz; H-5'); 8.353 (s, 1H, H-4); 9.62 (s, 1H, H-6'), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.413 (C-12); 29.629 (C-13); 62.148 (C-11); 106.583 (C-4); 119.504 (C-6); 120.088 (C-9b); 120.510 (C-9a); 121.582 (C-8); 122.292 (C-9); 125.891 (C-5'); 127.299 (C-4'); 132.887 (C-2); 128.518 (C-7); 139.466 (C-2'); 143.292 (C-4a'); 144.192 (C-3'); 145.517 (C-5a); 147.987 (C-1); 165.850 (C-10); 185.211 (C-6'); ppm.

8-bencil-8H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(2-formil-tiofen-3-il)-5-aza-tieno[2,3-*b*]pirrol[3,2-*c*]piridina (**106**). Sólido blanco, rendimiento 75 %. IR ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 3451, 2954, 1710, 1665, 1558, 1513, 1420, 1392, 1326, 1297, 1255, 1234, 1108, 1069, 1019, 870, 755, 705,  $\text{cm}^{-1}$ . EM I.E.  $m/z$  (%): 504 ( $\text{M}^+$ ; 20); 476 (45); 418 (40); 404 (35); 343 (10), 253 (10), 91 (100). RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz, H-11); 3.87 (s, 2H, H-13); 4.57 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz; H-10); 5.53 (s, 1H; H-3); 7.22 (ddd, 1H;  $J=6.8, 1.0$  Hz; H-8); 7.52-7.63 (m, 4H; H-6, H-9, H-7, H-4'); 7.89 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz; H-5'); 8.348 (s, 1H, H-4); 9.82 (s, 1H, H-6'), ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.413 (C-12); 29.6296 (C-13); 62.148 (C-11); 106.155 (C-4); 119.504 (C-6); 120.269 (C-9b); 120.510 (C-9a); 121.417 (C-8); 122.529 (C-9); 133.977 (C-5'); 128.300 (C-7); 130.734

(C-4'); 141.603 (C-3); 142.261 (C-4a); 143.481 (C-2'); 144.192 (C-3'); 145.710 (C-5a); 146.804 (C-1); 165.850 (C-10); 184.122 (C-6'); ppm.

8-bencil-8H-6-carboetoxi-2-carbometoxi-4-(2-formil-tiofen-3-il)-5-aza-tieno[2,3-*b*]pirrol[3,2-*c*]piridina (**107**). Sólido blanco, rendimiento 75 %. IR (CH<sub>3</sub>Cl)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2954, 1710, 1665, 1558, 1513, 1420, 1392, 1326, 126,7 1255, 1234, 1108, 1069, 1019, 870, 755, 705, cm<sup>-1</sup>. EM I.E. *m/z* (%): 504 (M<sup>+</sup>; 22); 476(50); 418(44); 404(44); 343(10); 313(8); 91(100). RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz, H-11); 3.87 (s, 3H, H-13); 4.54(q, 2H, *J*=7.1 Hz; H-10); 5.53 (s, 1H; H-3); 7.3-7.43 (m, 5H; H16- H20); 7.64(d, 1H, *J*=5.01 Hz; H-4'); 7.8 (s, 1H; H-3); 7.9 (dd, 1H, *J*=5.01, 1.2 Hz; H-5'); 8.4 (s, 1H, H-7); 10.1 (d, 1H, *J*= 1.2 Hz; H-6'), ppm. RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.368 (C-11); 50.608 (C-14); 52.383 (C-13); 62.368 (C-10); 107.039 (C-7); 119.212 (C-3b); 122.313 (C-3); 126.910 (2C, C-17; C-19); 127.321 (C-3a); 128.108 (C-13); 129.934 (2C, C-16; C-20); 130.155 (C-4'); 132.887 (C-2); 134.088 (C-5'); 140.542 (C-7a); 141.550 (C-2'); 142.609 (C-8a); 147.320 (C-6); 150.680 (C-3'); 152.727 (C-4); 162.776 (C-2'); 165.011 (C-9); 182.5 (C-6'); ppm.

3-cloro-7-etoxicarbonil-5-(2-metoxicarbonil-tieno[2,3-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*:4,5-*c'*]dipiridina (**108**). Sólido blanco p.f. 282-283 °C, rendimiento 77 %. IR (CH<sub>3</sub>Cl)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2954, 1710, 1665, 1558, 1513, 1420, 1392, 1326, 126,7 1255, 1234, 1108, 1069, 1019, 870, 755, 705, cm<sup>-1</sup>. EM I.E. *m/z* (%): 504 (M<sup>+</sup>; 22); 476(50); 418(44); 404(44); 343(10); 313(8); 91(100). RMN <sup>1</sup>H 300 MHz(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz, H-11); 3.87 (s, 3H, H-13); 4.54(q, 2H, *J*=7.1 Hz; H-10); 5.53 (s, 1H; H-3); 7.3-7.43 (m, 5H; H16- H20); 7.64(d, 1H, *J*=5.01 Hz; H-3'); 7.8 (s, 1H; H-3); 7.9 (dd, 1H, *J*=5.01, 1.2 Hz; H-4'); 8.4 (s, 1H, H-7'); 10.1 (d, 1H, *J*= 1.2 Hz; H-6'), ppm. RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.368 (C-11); 50.608 (C-14); 52.383 (C-13); 62.368 (C-10); 107.039(C-7); 119.212 (C-3b); 122.313 (C-3); 126.910 (2C, C-17; C-19); 127.321 (C-3a); 128.108 (C-13); 129.934 (2C, C-16; C-20); 130.155 (C-4'); 132.887 (C-2); 134.088 (C-5'); 140.542 (C-7a); 141.550 (C-2'); 142.609 (C-8a); 147.320 (C-6); 150.680 (C-3'); 152.727 (C-4); 162.776 (C-2'); 165.011 (C-9); 182.5 (C-6'); ppm.

5-metil 3-carboetoxi-1-quinol-4-il-carbolina (**109**). Sólido blanco p.f. 274-276 °C, rendimiento 91 %. IR (CH<sub>3</sub>Cl)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2983, 1728, 1709, 1621, 1588, 1557, 1508, 1465, 1412, 1371, 1326, 1279, , 1111, 1095, 1063, 1024, 994, 947, 871, 851, cm<sup>-1</sup>. EM I.E.  $m/z$  (%): 381 (M<sup>+</sup>; 75); 352(22); 309(100); 308(50); 293(25); 265(7); 153(10). RMN <sup>1</sup>H 300 MHz(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz, H-12); 4.0 (s, 3H, H-13); 4.52 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz; H-11); 6.73 (dd, 1H,  $J=1.2, 8.1$ , Hz; H-9); 6.93 (m, 1H, H-8); 7.34 (ddd, 1H,  $J=1.2, 8.1$  Hz; H-6'); 7.47 (m, 2H, H-6, H-7); 7.53 (dd, 1H,  $J=8.1, 0.9$  Hz; H-5'); 7.66 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz; H-3'); 7.71 (ddd, 1H,  $J=8.4, 1.5$  Hz; H-7'); 8.26 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz; H-8'); 8.38 (s, 1H, H-4); 9.1 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz; H-2'), ppm. RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.379 (C-12); 29.511 (C-13); 61.929 (C-11); 106.127 (C-4); 109.202 (C-6); 120.060 (C-9b); 120.213 (C--); 121.013 (C-8); 121.536 (C-3'); 122.643 (C-9); 125.811 (C-5'); 126.518 (C-6'); 127.164 (C-7); 127.933 (C-4a'); 129.317 (C-5'); 129.932 (C-6'); 142.174 (C-4'); 143.650 (C-2; C-3, C-4a); 145.465 (C-5a); 146.418 (C-1); 148.048 (C-2'); 149.709 (C-12), 150.232 (C-10); 166.010 (C-10); ppm.

5-metil 3-carboetoxi-1-quinol-2-il-carbolina (**110**). Sólido blanco p.f. 179-180 °C, rendimiento 83 %. IR (CH<sub>3</sub>Cl)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2983, 2942, 2875, 1710, 1619, 1590, 1503, 1468, 1411, 1380, 1323, 1269, 1254, 1115, 1068, 1024, 993, 950, 917, 838 cm<sup>-1</sup>. EM I.E.  $m/z$  (%): 381 (M<sup>+</sup>; 85); 352(7); 309(100); 308(50); 293(21); 268(7); 153(16). RMN <sup>1</sup>H 300 MHz(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.51 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz, H-12); 3.99 (s, 3H, H-13); 4.57 (q, 2H,  $J=7.5$  Hz; H-11); 7.22 (ddd,  $J=1.2, 7.2, 7.2$  Hz; H-8); 7.5(d, 1H,  $J=7.8$  Hz; H-6); 7.58 (ddd, 1H,  $J=1.2, 6.9, 6.9$  Hz; H-7); 7.67 (ddd, 1H,  $J=8.1$  Hz; H-8'); 7.83(ddd, 1H,  $J=1.5, 6.9, 6.9$  Hz; H-6'); 7.97 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz; H-8'); 8.35 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz; H-5'); 8.39 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz; H-9); 8.40 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz; H-3'); 8.46 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz; H-4'), ppm. RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.41 (C-12); 29.481 (C-13); 61.868 (C-11); 106.25 (C-4); 108.864 (C-6); 119.875 (C-9b); 120.736 (C-8); 120.982 (C-9a); 122.489 (C-9); 125.719 (C-3'); 127.195 (C-7'); 127.779 (C-8'); 128.118 (C-7); 128.21 (C-4a'); 129.194 (C-5'); 129.994 (C-6'); 137.314 (C-4'); 142.697 (C-2; C-3, C-4a); 146.633 (C-5a); 152.477 (C-1); 157.706 (C-2'); 166.072 (C-10); ppm.

3-cloro-7-ctoxicarbonil-5-(quinolin-2-il)tieno[2,3-*b*:4,5-*c'*]dipiridina (**111**). Sólido blanco p.f. 295-297 °C, rendimiento 84 %. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 1722, 1662, 1640, 1435, 1357, 1323, 1302, 1126,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 405 ( $M^+$ , 13); 404 (100); 346 (50); 344 (80); 310 (10); 309 (9); 283 (5); 172 (15). RMN  $^1\text{H}$  200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.08 (s, 3H; H-15); 7.71 (ddd, 1H,  $J=1.2, 7.5$  Hz; H-7'); 7.86 (ddd, 1H,  $J=1.2, 7.6$  Hz; H-8'); 8.0 (s, 1H, H-3'); 8.5 (dd, 1H,  $J=1.2, 8.0$  Hz; H-6'); 8.1 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz; H-9'); 8.27 (d 1H,  $J=8.6$ ; H-3'); 8.47 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz; H-4); 8.51 (d, 1H,  $J=8.8$ ; H-4'); 8.63 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz; H-2); 8.76 (s, 1H; H-10); ppm.

2- carboetoxi- 7- metil- 4-quinol- 2-il-11- tia-3, 10 – diaza - benzo[b] fluoreno (**112**). Sólido blanco p.f. 220-222 °C, rendimiento 62 %. IR  $\nu_{\text{máx}}$ : 1713, 1515, 1368, 1307, 1357, 11140, 1115, 892,  $\text{cm}^{-1}$ . MS I.E.  $m/z$  (%): 449 ( $M^+$ ; 90); 448 (100); 420 (15); 374 (800); 360 (10); 264 (8); 28 (50). RMN  $^1\text{H}$  500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.496 (t, 3H;  $J=7.2$  Hz; H-14); 2.48 (s, 3H;  $J=1.0$  Hz; H-15); 4.55 (q, 2H;  $J=7.2$  Hz; H-13); 7.33 (s, 1H, H-6); 7.63 (dd, 1H;  $J=1.8, 8.7$  Hz; H-8); 7.75 (ddd, 1H,  $J=1.2, 7.2$  Hz; H-6'); 7.86 (ddd, 1H,  $J=1.8, 8.7$  Hz; H-7'); 8.04 (d, 2H, H-9, H-5'); 8.16 (d, 1H;  $J=8.7$  Hz; H-8'); 8.24 (d, 1H;  $J=8.7$  Hz; H-3'). 8,53 (d, 1H;  $J=7.8$  Hz; H-4'); 8.69 (s 1H; H-1); 8.72 (s, 1H; H-5) ppm.

## CONCLUSIONES

La combinación de la reacción aza-Wittig con diversos procesos de ciclización es una herramienta importante para la formación de anillos heterocíclicos que contienen al átomo de nitrógeno en su estructura. Utilizando esta tecnología, en esta tesis se logró la formación de tres familias de derivados heterocíclicos; las indolizinas, las isoindolonas y compuestos heterobiarílicos.

Las indolizinas **78** y **79**, **80** y **81** son derivados nuevos y se obtuvieron como parejas isoméricas inseparables cromatográficamente. Su síntesis aunque muy interesante no es general ya que solo se observó para el caso de los intermediarios iminofosforanos **69** y **71** y su reacción con el 2,3-tiofendicarboxaldehído. Para esta familia de derivados se propuso un mecanismo lógico de formación, el cual se presenta en el **Esquema 25**.

Se obtuvieron siete derivados nuevos de la familia de las isoindolonas (**82-88**), por medio de la reacción de los iminofosforanos **69,71** y **73**, con los dialdehídos el ftalaldehído, el 2,3-tiofendicarboxaldehído y el 2,3-naftalendicarboxaldehído. Se propuso un mecanismo lógico para su formación, y se realizó un experimento con ftalaldehído marcado con deuterio en los grupos aldehído con lo cual se comprobó el mecanismo de reacción. El análisis de los resultados por resonancia de hidrógeno y de carbono 13 prueban que existe una transposición [1-3] de hidruro, como se ejemplificó en el **Esquema 32**. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observó la desaparición de la señal en 4.6 ppm, indicativo de una dideuteración sobre el metileno  $\alpha$  al átomo de nitrógeno, además se observó la disminución de la señal de carbono para este mismo metileno en <sup>13</sup>C RMN, y una multiplicidad adicional debida al efecto de los deuterios sobre este carbono. Una conclusión importante de la conformación de este grupo de isoindolonas obtenido a través del experimento NOESY, es que para todos los derivados (**82-88**) la porción de la isoindolona presentó restricciones de giro debido a factores estéricos y la porción aromática (tiofeno o benceno) presentaron un libre giro en el enlace simple que los une a la doble ligadura.

Se obtuvieron trece nuevos derivados biarílicos (**100-112**) por medio de la metodología Tandem aza-Wittig con cierre electrocíclico (TAWERS) combinando los iminofosforanos **69-70**, **74-77**, y su reacción con los aldehidos **91-99** **Esquema 33**. Se llevó a cabo un estudio conformacional de los derivados biarílicos por medio de técnicas bidimensionales de RMN, utilizando el experimento NOESY como la herramienta principal del estudio.

El estudio conformacional de los biarílicos obtenidos nos muestran que existen dos comportamientos importantes para esta clase de compuestos. En los derivados **100-109**, las porciones aromáticas se encuentran perpendiculares entre si, es decir existe casi un ángulo de casi  $90^\circ$  entre ellos a través del enlace pivote. En los derivados **110-112** provenientes del 2-quinolincarboxaldehido las dos unidades aromáticas son coplanares, estando ambos átomos de nitrógeno en una relación *anti* con respecto al enlace simple hecho que se refleja en los desplazamientos a campos bajos de los hidrógenos más cercanos a los átomos de hidrógeno, debido a una protección paramagnética.



## BIBLIOGRAFIA

1. Jonhson, A. William. "Ylides and Imines of Phosphorous", Ed. Wiley-Interscience, **1993**, Chapter 13.
2. Gusar, N. I., *Rus. Chem. Rev.*, **1991**, *60*, 146.
3. (a) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197. (b) Gololov, Y.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437. (c) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209. (d) Wamhoff, H.; Rechartd, G.; Stölben, S. *Advances in heterocyclic Chemistry* **1996**, *Vol 64*, 159. (e) Barluenga, F.; Pañacios, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 1.
4. (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635. (b) Staudinger, H.; Hauser, E., *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 897.
5. Gololov, Y. G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353. (b) Gololov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasikhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437.
6. Wang, F.; Hauske, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8651. (b) Zhang, W.; Mayer, J. P.; Hall, S. E.; Weigel, J. A. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*(3), 255. (c) López-Cremades, P.; Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Synlett* **2000**, *10*, 1411.
7. (a) Palacios, F.; Herrán, E.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 62239. (b) Bosch, I.; Gonzáles, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638. (c) Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1146. (d) Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4857.
8. (a) Molina, P.; Vilaplana, M. J.; Pérez, J. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7855. (b) Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6737.
9. (a) Aubert, T.; Tabyaoui, B.; Farnier, M.; Guillard, R. *Synthesis* **1988**, 742. (b) Tabyaoui, B.; Aubert, T.; Farnier, M.; Guillard, R. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1475.
10. (a) Iino, Y.; Kobayashi, T.; Nitta, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2437. (b) Iino, Y.; Hara, E.; Nitta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1913.
11. (a) Nitta, M.; Kobayashi, t. *Chem Lett.* **1986**, 463. (b) Nitta, M.; Iino, Y.; Kamata, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1655.
12. Nitta, M.; Iino, Y.; Sigiyama, T.; Akaogi, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 831.

- 
13. (a) Wang, F.; Hauste, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8651. (b) Zhang, W.; Mayer, J. P.; Halls, S. E.; Weigel, J. A., *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 255. (c) López-Cremades, P.; Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A., *Syn. Lett.* **2000**, *10*, 1411.
14. Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrié, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5532.
15. (a) Hickel, D. M. B.; Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1984**, 776. (b) Hickel, D. M. B.; Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 921.
16. (a) Babin, P.; Clin, B.; Dunogues, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 997. (b) Stegman, H. B. Klotz, D. Weiss, J. E. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4632.
17. Zibral, E.; Bauere, E. *Phosphorus* **1972**, *2*, 35.
18. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Synthesis* **1993**, 54.
19. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2255.
20. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Hurtado, F. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 485.
21. Gololov, Y. G.; Gusar, N. I.; Chaus, M. P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 793.
22. Takeuchi, H.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3313.
23. Takeuchi, H.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6375.
24. Hickey, D. M. B.; Mackenzie, A.; Moody, C.; Rees, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 921.
25. (a) Bieger, K.; Bouhadir, G.; réau, R.; Dahan, F.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1038. (b) McIntosh, M. B.; Hartle, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 884. (c) Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Janes, M. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777. (d) Sakai, T.; Kodama, T.; Fujimoto, T.; Ohta, K.; Yamamoto, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7144. (e) Allcock, H. R.; Kellman, E. C. *Macromolecules* **2002**, *35*, 40.
26. (a) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1063. (b) Molina, P.; Arques, A.; Vinader, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4654. (c) Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Roche, D.; Madesclaire, M.; Blanche, Y.; Gueiffier, A.; Chabard, J. L.; Dauphin, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6413.
27. (a) Saito, T.; Nakane, M.; Endo, M.; Yamashita, H.; Oyamada, Y.; Motoki, S. *Chem Lett.* **1986**, 135. (b) Molina, P.; Tárraga, A.; Lidón, M. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1727. (c) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6140.
-

- 
28. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4175.
29. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1223.
30. Molina, P.; Fresnada, P.M. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1988**, 1819.
31. Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Osaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431.
32. Takeuchi, H.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6375.
33. a) Takeuchi, H.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3313. b) Takeuchi, H.; Matsushita, Y.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1535. c) Eguchi, S.; Takeuchi, H.; Matsushita, Y. *Heterocycles* **1992**, *33*, 153. d) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Takeuchi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6576. e) Eguchi, S.; Goto, S. *Heterocycl. Commun.* **1994**, *1*, 51.
34. a) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y. *Synlett* **1992**, 295. b) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4006. c) Molina, P.; Díaz, I.; Tárraga, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617.
35. Kurita, J.; Iwata, T.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 81.
36. Okawa, T.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 81.
37. Grieder A. T.; Anderw W. *Synthesis* **2003**, 1707.
38. Williams D.; Shamim, K.; Reddy, J.; Amato, G. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3361.
39. Kuhn, C.; Skaltosonunis, L.; Monneret, C.; Florenil, J. C. *European J. Org. Chem.* **2003**, *14*, 2585.
40. Bonn, C. Funicello, M.; Scalpi, R.; Spagnolo, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7515.
41. a) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Hurtado, F. *Synthesis* **1987**, 45. b) Molina, P.; Alajarin, A.; Vidal, A. *Tetrahedron*, 1987,
42. Hunter, C.A.; Sanders, J. K. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
43. Jorgensen, W. L.; Severance, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768.
44. Cozzi, F.; Cinquinni, M.; Annunziata, R.; Dwyer, T.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5729.
45. Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* **1985**, *229*, 23.
46. Cozzi, F.; Cinquinni, M.; Annunziata, R.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *114*, 5330.
-

- 
47. (a) Euguchi, S.; Susuki, T.; Okawa, T.; Matsushita, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7316. (b) Euguchi, S.; Takeuchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 602.
48. Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204, (b) Wilk, B. K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7097.
49. Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmunssen, M. O.; G; Green A.E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966.
50. Burges, K.; Henderson, I. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4045. (b) Takana, H.; Momose, T. In "The Alkaloids", Brossi, A.; Academic Press, New York **1993**, Vol 44, Chapter 3.
51. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 535. (b) Gubin, J.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Nisato, D.; Rossels, G.; Chinet, M.; Polster, P.; Chatelain, P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981.
52. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 21. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571.
53. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619. (b) *Arch. Pharm* **2003**, *33*, 191.
54. Nugent, R. A.; Murphy, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2206. (b) Gubin, J.; Vogelaar, H.; Inion, H.; Houber, C.; Luccheti, J.; Mahaux, J.; Nisato, D.; Rossels, G.; Chient, M.; Polster, P.; Chatelain, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 142.
55. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675.
56. (a) Brogini, G.; Zucchi, G.; *Synthesis* **1999**, 905. (b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2553. (c) Wu, K. Chen, Q. Y. *Synthesis* **2003**, 35.
57. *Heterocycles* **1998**, *27*, 2551.
58. (a) Allin, S.M.; Nothfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 143. (b) Allin, S.M.; Nothfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4905.
59. (a) Pigen, P.; Othman, M.; Decroix, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 35. (b) Bernhard, H.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *51*, 4867. (c) Valencia, E.; Weiss, I.; Fidous, S.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3957. (d) Valencia, E.; Fajardo, V.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 993. (e) mazzocchi, P.H.; King, C. R.; Ammon, H. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2473. (f) Lamas, C.; Castedo, L.; Saá, C.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5653. (g) Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 817. (h) Napolitano, E.; Spinelli, G.; Fiaschi, R.,
-

- Marsili, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 785. (i) Moody, C. J.; Warreilow, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2929. (j) Yasuda, S.; Sugimoto, Y.; Mukai, C.; Hanaota, M.; *Heterocycles* **1990**, 30, 335.
60. (a) Mewshaw, R. E.; Webb, M. B.; Marquis, K. L.; McGaughey G. B.; Shi, X.; Wasik, T.; Scerni, R.; Brennan, J. A.; Andree, T. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2007. (b) Huffman, W.; Hall, R. F.; Grant, J. A.; Wilson, J. M. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 935. (c) DeMarinis, R. M.; Gllager, G.; Hall, R. F.; Franz, R. G.; Webster, C.; Huffman, W. F.; Schuartz, C. K.; Ross, S. T.; Wilson, J. M.; Hieble P. *J. Med Chem.* **1986**, 29, 939.
61. (a) Marchalin, S.; Decroix, B. *Heterocycles* **1996**, 43, 2595. (b) Marchalin, S.; Decroix, B. *Heterocycles* **1995**, 41, 689.
62. Curran, V.; Ross, A. *J. Med Chem.* **1974**, 17, 273.
63. Hanna, C.; *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1970**, 185, 47.
64. Okazaki, K.; Oshima, E.; Obase, H.; Oiji, J.; Nito, M.; Kubo, K., EP 273, 401 (1988) (*Chem. Abstr.*, **1988**, 109, 170232p).
65. Mitsubishi Chemical Industries Co. Ltd., Jpn, Kokai Tokkyo Koho 81 18, 920 (1981) (*Chem. Abstr.*, **1965**, 62, 6438b).
66. (a) Mertens, A.; Zilch, H.; Köning, B.; Schäfer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, H.; Leinert, H. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2526. (b) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2491. (c) Zhuang, Z.P.; Kung, M. P.; Mu, M.; Kung, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 157. (d) Stajer, G.; Szabo, A. E.; Csende, F.; Argay, G.; Sohár, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **2002**, 657.
67. (a) Bax, A.; Summers, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2093. b) Norwood, T. J.; Boyd, J.; Heritage, J. E.; Soffe, N.; Campbell, L. D. *J. Magn. Reson.* **1990**, 87, 488.
68. (a) Nasipuri, D. *Stereochemistry of Organic Compounds: Principles and Applications*, Wiley, New York, **1991**, p. p. 80-90. (b) Oki, M. *Top. Stereochem.* **1983**, 14, 1.
69. (a) Bringmann, G.; Heubes, m.; Breuning, M.; Göbel, L.; Ochse, M.; Schöner, B.; Schupp, O. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 722. (b) Bringmann, G.; Reusser, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1672.
70. Kawano, N.; Okigawa, M.; Hasata, N.; Kouno, I.; Kawahara, Y.; Fujita, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 389.

71. (a) Burley, S. K.; Petsko, G. A.; *Science* **1985**, *229*, 23. (b) Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annunziata, R.; Dwyer, T.; Siegel, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5729. (c) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. m. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 5525. (d) Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annunziata, R.; Dwyer, T.; Siegel, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5330.
72. Claridge T. D. W. "*High-Resolution NMR-Techniques in Organic Chemistry*", Pergamon Oxford, UK. Vol. 19, **1999**.
73. Bonner, W. A. in N. L. Allinger, E. I: Eliel (eds), *Topics in Stereochemistry*, vol. 18, Interscience, Wiley, **1998**, p.p. 9.
74. A. E. Derome in: *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*; Pergamon, Oxford, **1987**, pp. 163-190.