



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

**“ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE
POLIHETEROCICLOS UTILIZANDO CARBENOS DE FISCHER”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

QFB. ERIK IVÁN VELAZCO CABRAL

ASESORES:

DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ GUEVARA

DR. MARCO ANTONIO GARCÍA REVILLA

GUANAJUATO, GTO.

Julio 2020



Universidad de Guanajuato

Guanajuato, Gto., 08 de junio 2020.

ASUNTO: APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

Dra. Clarisa Villegas Gómez

Coordinadora del Posgrado en Química.
División de Ciencias Naturales y Exactas.
P R E S E N T E.



Por medio de la presente, los que suscriben, se dirige a usted para informarle que el trabajo de tesis intitulado **“ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE POLIHETEROCICLOS UTILIZANDO CARBENOS DE FISCHER”** fue realizado y concluido satisfactoriamente por el C. **Erik Iván Velazco Cabral** del programa de Maestría en Ciencias Química de la DCNE de la Universidad de Guanajuato.

Asimismo, se declara que el trabajo fue realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica y de Química Teórica del Departamento de Química de la DCNE de la Universidad de Guanajuato, que es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que exige la línea de investigación por lo que nos responsabilizamos de su autenticidad.

Para los fines administrativos que al interesado convengan, se extiende la presente.

A T E N T A M E N T E

“La verdad Os Hará libres”

	
Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara Profesor-Investigador Director de Tesis	Dr. Marco Antonio García Revilla Profesor-Investigador Co-Director de Tesis

Dedicatoria

El presente trabajo se realizó en los Laboratorio de Síntesis Orgánica y en el Laboratorio de Química Teórica y experimental del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y el Dr. Marco Antonio García Revilla, con el apoyo económico de los proyectos de investigación CONACYT-CB #241803, Laboratorio Nacional UG-UAA-CONACYT (LACAPFEM) #299078 (Recursos de super cómputo y equipo analítico especializado) y DAIP-UGto # 72/2020, CONACYT becas nacionales 926323.

Agradecimientos

Se agradece de manera muy especial al Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y al Dr. Marco Antonio García Revilla por fungir como asesores de este proyecto.

Se agradece al laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química y al laboratorio de Química Teórica y Computacional de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, así como a todos mis compañeros de laboratorio.

Se agradece al Laboratorio Nacional UG-UAA-CONACYT (LACAPFEM) #299078 por los recursos de Super computo, así como los instrumentos analíticos especializados utilizados en el presente proyecto.

Se agradece también al Consejo nacional de ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado en el proyecto de investigación CONACYT-CB #241803, además, se agradece a Conacyt por la beca otorgada con el número de becario 926323

Se agradece a la dirección de apoyo a la investigación y al posgrado de la Universidad de Guanajuato, por el apoyo otorgado en el proyecto DAIP-UGto # 72/2020

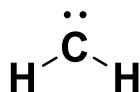
Resumen

El presente trabajo describe el uso de carbenos tipo Fischer y su estudio teórico-experimental sobre su reactividad y selectividad en diferentes reacciones químicas. Se dividió en tres capítulos para una mejor descripción. El primero se enfocó en el estudio teórico y experimental sobre la reactividad, selectividad y efecto de los sustituyentes de los fenilalquil(etoxi)carbenos (dipolarófilos) frente a reacciones de cicloadición (3+2), utilizando 2-triflorometil oxazolonas como 1,3-dipolos, obteniendo pirroles trisustituídos. En el segundo capítulo, se abordó los resultados del análisis teórico de la reactividad y selectividad en la reacción de adición tándem experimentada por carbeno $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado de Fischer y la 2-trifluorometiloxazolonas. Finalmente, se discutió el estudio experimental de la reactividad y selectividad en reacciones de cicloadición [3+3], utilizando alquil carbeno como sistema 1,3-dielectrofílico y amino pirroles como sistemas 1,3-dinucleofílicos.

1) Marco Teórico

1.1 ¿Como se describe a un Carbeno Orgánico?

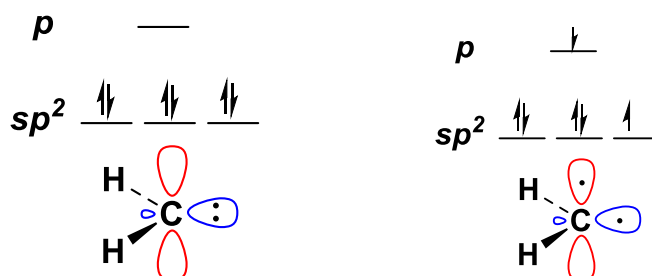
De acuerdo con el libro dorado de la IUPAC¹, los carbenos orgánicos corresponden a la especie neutra de metileno (Esquema 1) y todos sus derivados, este carbono divalente está enlazado covalentemente a dos grupos univalentes de cualquier tipo y tiene dos electrones no-enlazantes, con un total de 6 electrones.



Esquema 1. Carbeno Metileno

Estas especies tienen hibridación sp^2 , de acuerdo con la teoría de unión valencia (TEV) y dependiendo de su configuración electrónica (Esquema 2) se pueden clasificar en:

- 1) Spin-acoplados (estado electrónico singulete) que dispone sus dos electrones no-enlazantes en el orbital sp^2 y el orbital p permanece vacío. Sus ángulos de enlace son de 125-140°.
- 2) Spin-no-acoplados (estado electrónico triplete) donde uno de sus electrones se encuentra en el orbital sp^2 y el otro en el orbital p, sus ángulos de enlace son de 102°.



Esquema 2. Carbeno Metileno en estado singulete (izquierda) y triplete (derecha).

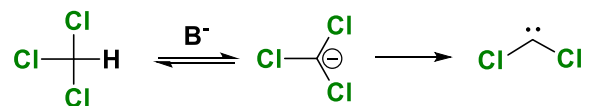
En el caso de los hidrocarburos simples, los carbenos tripletes suelen tener energías 8 kcal/mol más bajas que los carbenos en estado singulete. Por lo tanto, se considera que los carbenos en estado triplete corresponde al estado fundamental del carbeno, mientras que el estado singulete corresponde al estado excitado. Sin embargo, los grupos que poseen electrones no-enlazantes que pueden ser deslocalizados al orbital vacío del estado singulete son capaces de estabilizar al carbeno singulete, si esta energía se reduce lo suficiente este estado se convierte en el estado fundamental.²

¹ IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

² Gronert, S; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10, 3381-3389.

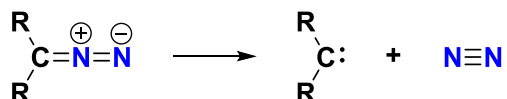
1.2 Formación de Carbenos Orgánicos:

Uno de los carbenos orgánicos libres más comunes es el diclorocarbeno, el cual se sintetiza por medio de una hidrólisis alcalina del cloroformo (Esquema 4).³



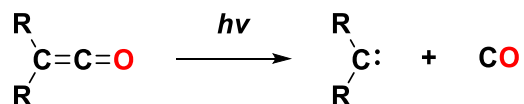
Esquema 4. Hidrólisis alcalina del cloroformo.

Otra estrategia para la formación de estas estructuras es por la descomposición de compuestos diazo (Esquema 5), esta descomposición puede llevarse a cabo por medio de fotólisis, termólisis o mediante catálisis por cobre⁴.



Esquema 5. Formación de carbeneo vía descomposición de diazocompuestos.

Finalmente, La descomposición fotolítica de algunas cetonas da lugar a la formación de monóxido de carbono y un carbeneo orgánico libre (Esquema 6).⁵



Esquema 6. Formación de carbenos vía fotólisis de cetonas.

1.3.1 Reactividad de los carbenos: Ciclopropanaciones y reordenamientos

Los carbenos singulete generalmente participan en reacciones de tipo quelotrópicas, reacción de cicloadición a través de átomos terminales de un sistema completamente conjugado con la formación de dos nuevos enlaces sigma a un solo átomo del reactivo, donde hay una pérdida formal de un enlace pi en el sustrato y un aumento en el número de coordinación del átomo relevante del reactivo ya sea como electrófilos o nucleófilos⁶. Los carbenos de tipo triplete pueden ser considerados como especies bi-radicales y participan en reacciones por etapas, los carbenos tripletes deben pasar por

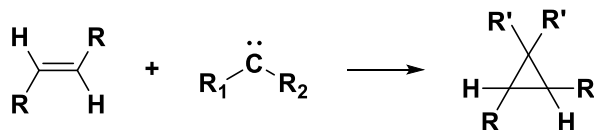
³ A. Geuther; *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 95, 211

⁴ Doyle, M; *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 704-727

⁵ Gill, G; *Comp. Org. Synth.* **1991**, 3, 887

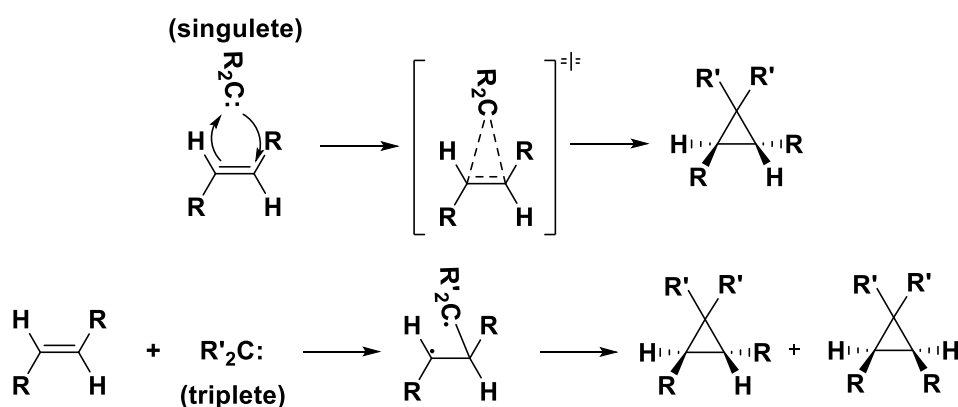
⁶ IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

un intermediario con dos electrones no apareados, mientras que el carbeno singulete puede reaccionar en forma concertada (Esquema 7).



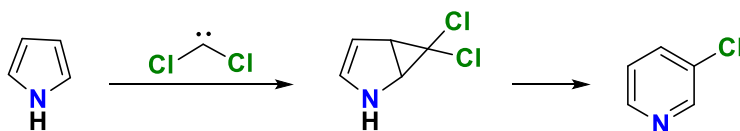
Esquema 7. Reacción quelotrópica de carbenos (ciclopropanación).

Los carbenos pueden adicionarse a doble enlaces para formar ciclopropanos, el mecanismo es concertado para los carbenos singuletes, mientras que los carbenos tripletes no retienen la estereoquímica de los productos, al ser una reacción por etapas (Esquema 8).⁷



Esquema 8. Reactividad de carbenos, ciclopropanaciones.

El reordenamiento que pueden llevar a cabo los ciclopropanos puede ser utilizados en reacciones de expansión de anillos, como es el caso del reordenamiento de Ciamician-Dennsted, en donde el cloroformo bajo condiciones de hidrólisis alcalina forma el diclorocarbeno quien hace una reacción de ciclopropanación con un doble enlace del pirrol, para finalmente llevar a cabo un reordenamiento formando la correspondiente piridina halogenada (Esquema 9).⁸



Esquema 9. Expansión de anillo de la piridina vía reordenamiento de Ciamician-Dennsted.

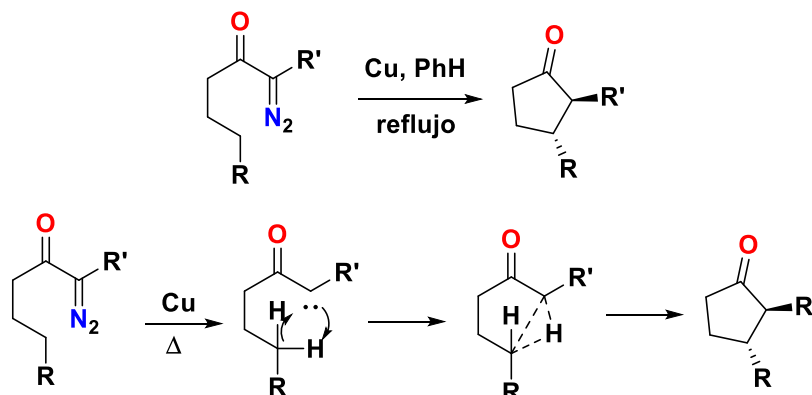
1.3.2 Inserción C-H

Los carbenos pueden adicionarse a los enlaces y por orden de preferencia X-H, C-H y C-C, este tipo de reacciones suelen ser llevados a cabo mediante la descomposición de las alfa-diazocetonas,

⁷ Vollhardt, K; Peter C; Schore, Neil E. *Organic Chemistry: Structure and Function*. New York: Bleyer, Brennan, 2007.

⁸Ciamician G; *Ber.*, 1881, 14, 1153.

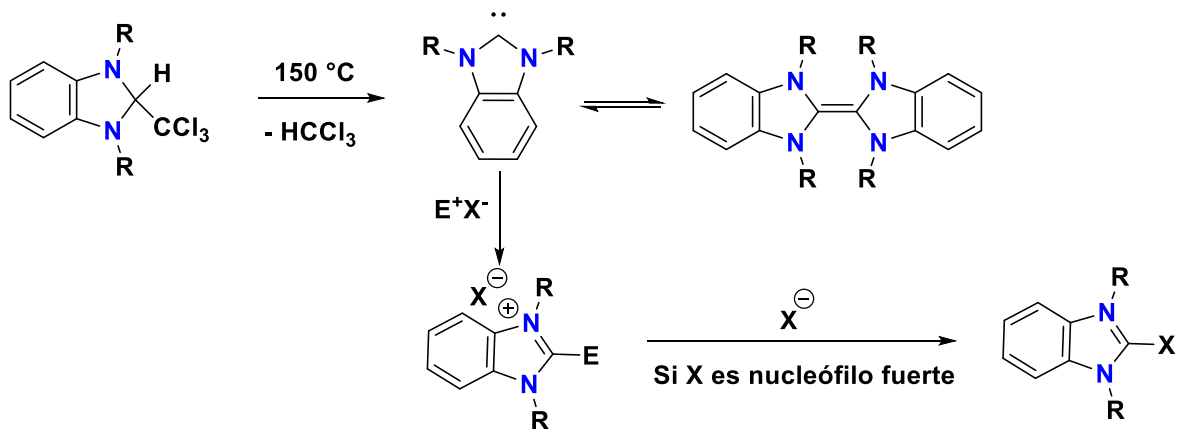
donde el grupo diazo en presencia de calor y catalizada por cobre forma el correspondiente carbeno. (Esquema 10).⁷



Esquema 10. Reactividad de carbenos, inserción C-H.

1.3.3 Dimerización de carbenos.

Los carbenos pueden dimerizarse para formar alquenos. En 1960 Hans-Werner Wanzlick propuso que los carbenos derivados del dihidroimidazol-2-ilideno se generan por pirólisis al vacío de 2-triclorometil dihidroimidazol, con la pérdida de cloroformo (Esquema 11).⁹

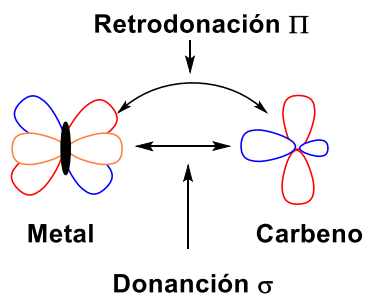


Esquema 11. Equilibrio de Wanzlick, dimerización de carbenos.

1.5 Complejos Metal-Carbeneo

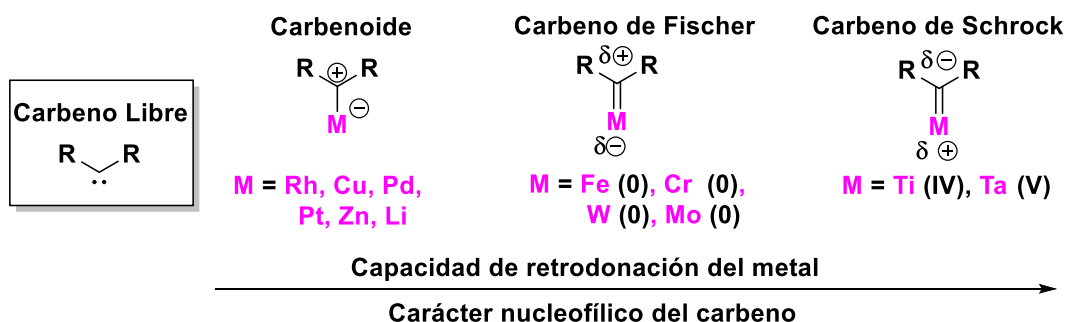
La estabilidad y reactividad de estos complejos metal-carbeneo depende de la capacidad de retrodonación del metal al carbeneo (Esquema 12).

⁹ W. Hans-Werner; *Angew. Chem.* 1960 72 (14), 494.



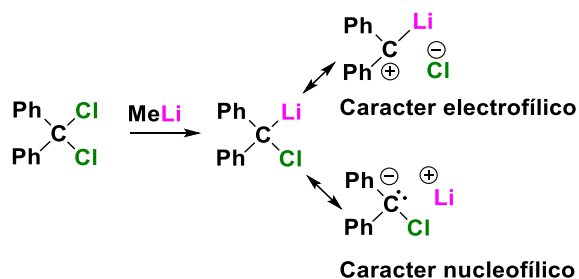
Esquema 12. Donación y retrodonación

Por lo general, si esta retrodonación es eficiente los carbenos son de naturaleza nucleofílica, mientras que, si la retrodonación es pobre o poco eficiente, los carbenos suelen ser de naturaleza electrofílica, con base en lo anterior, los complejos metal-carbena pueden clasificarse en 3 distintos grupos (Esquema 13).



Esquema 13. Reactividad de los complejos organometálicos Carbena-Metal.

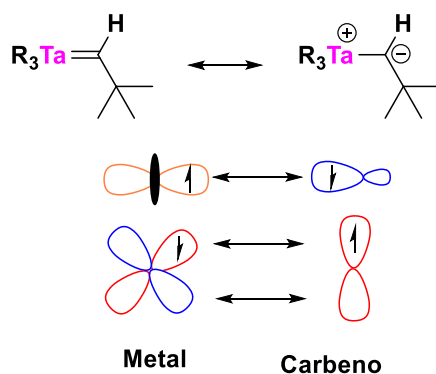
1) Pobre aceptor σ y pobre retrodonador π : complejos metal-carbena que presenten una interacción muy débil entre el metal y el carbena, su reactividad es muy similar a los carbenos orgánicos libres (Esquema 14).¹⁰



Esquema 14. Carbenoides de Cloro/Litio.

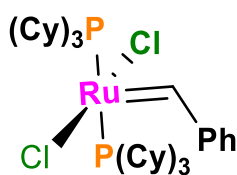
¹⁰ H. E. Simmons; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323

2) Buen aceptor σ y buen retrodonador π : **Carbenos de Schrock**, enlace M-C fuerte, el carbono carbénico resulta nucleofílico, tienen ligantes electrón-dadores como grupos alquilo o ciclopentadienilos (Esquema 15).



Esquema 15. Enlaces Metal-Carbénico en los complejos organometálicos de Schrock.

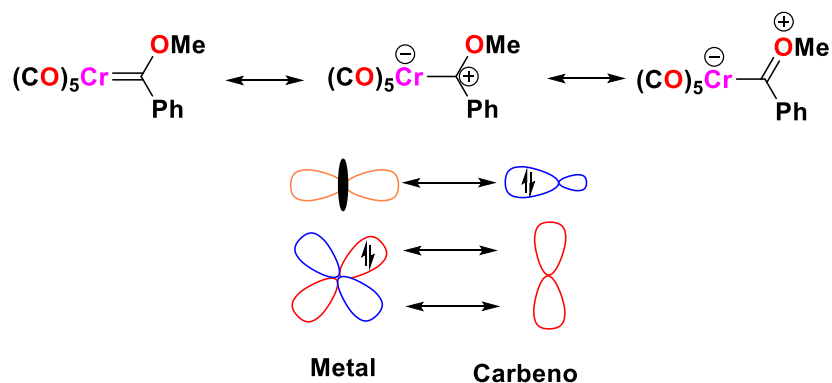
3) Los Catalizadores de Grubbs (Esquema 16), o carbenos de Grubbs han sido considerados otro tipo de carbenos, poseen características electrónicas muy similares a los carbenos de Schrock, por lo tanto y al igual que los carbenos de Schrock, su carbono carbénico posee características nucleofílicas, pero presenta un enlace C-M más débil respecto a los carbenos de tipo Schrock.



Esquema 16. Catalizador de Grubbs (1era generación).

4) Buen aceptor σ y pobre retrodonador π : **Carbenos de Fischer** (Esquema 17) son carbenos electrofílicos, el metal tiene bajo estado de oxidación, están estabilizados por una serie de ligantes con fuertes propiedades aceptoras y poseen heteroátomos con electrones no-enlazantes (O, S, N,). La interacción entre los orbitales d del fragmento metálico y el orbital p vacío del carbénico es poco eficaz al ser muy diferentes en energía (pobre retrodonador p), lo que da como resultado un LUMO de baja energía.¹¹

¹¹ Nefedov, O.M; *Pure & Appl. Chem.*, **1992**, 64 265-314.

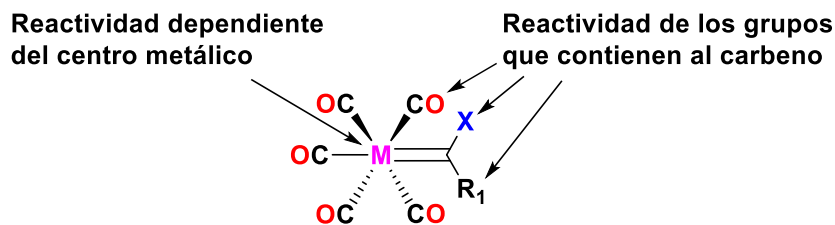


Esquema 17. Enlaces Metal-Carbena en los complejos organometálicos de Fischer.

1.6 Reactividad de los Carbenos de Fischer.

La reactividad de los carbenos de Fischer puede dividirse en 2 grupos (Esquema 18):

- Reactividad dependiente del centro metálico.
- Reactividad de los grupos que contienen al carbena de Fischer.



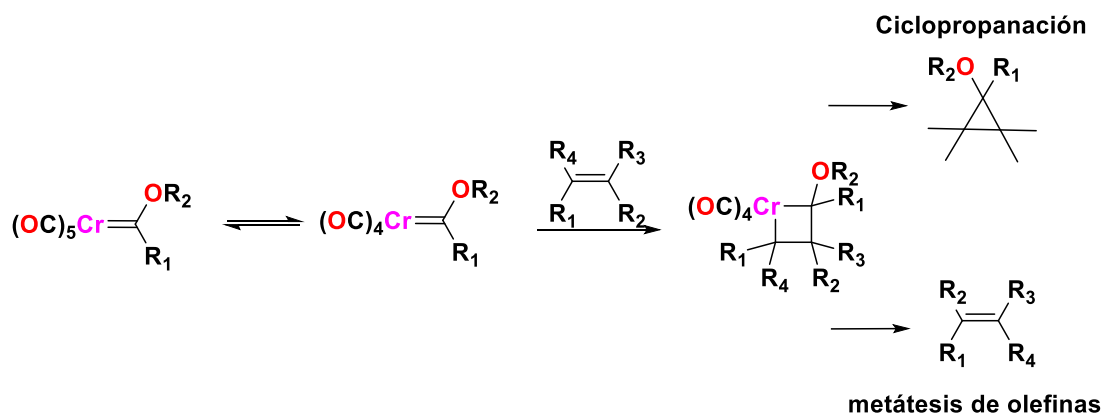
Esquema 18. Reactividad de los carbenos de Fischer.

1.6.1) Reactividad dependiente del centro metálico

1.6.1.1 Reacción con olefinas

Los carbenos de Fischer pueden reaccionar con olefinas para dar reacciones de ciclopropanación o de metátesis de olefinas (Esquema 19). La quimioselectividad y la estereoquímica de estas reacciones está fuertemente influenciada por el metal utilizado, así como los sustituyentes que poseen los respectivos carbenos y las olefinas. Por lo general, son los catalizadores de tipo Grubbs los que prefieren la vía de metátesis, mientras que los carbenos de Fischer tienden más a las ciclopropanaciones.¹²

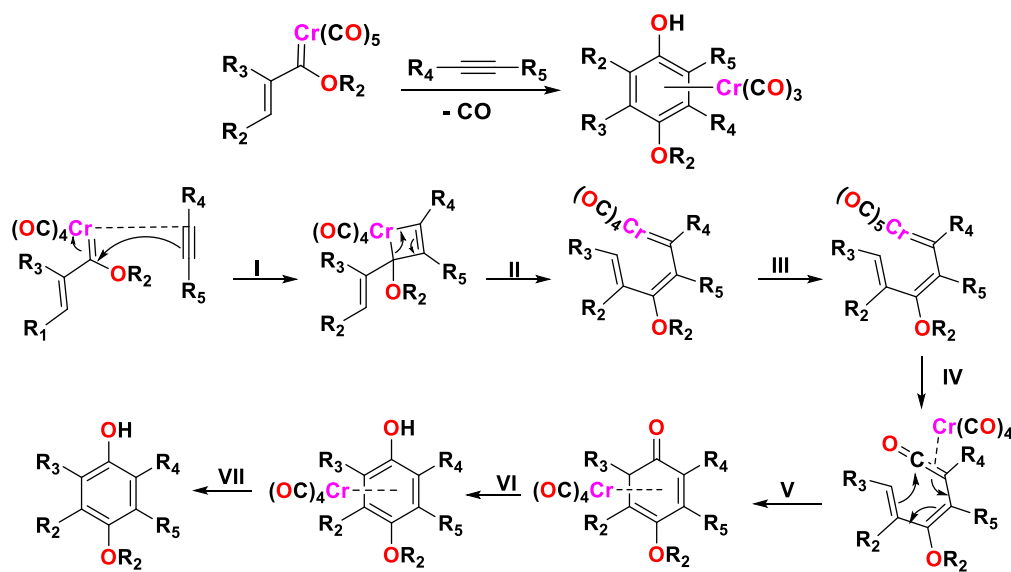
¹² Grubbs, R; *Organometallics*. **2002**, *21*, 2153-2164.



Esquema 19. Reactividad de carbenos de Fischer con olefinas.

1.6.1.2 Benzanulaciones (Reacción de Dotz)

La forma general de esta reacción involucra un alquínil, vinil o aril carbeno de Cr(0) y un alquino, donde el primer paso de reacción consiste en la pérdida de un carbonilo en la esfera de coordinación del fragmento metálico, esto permite que se lleve a cabo una reacción tipo [2+2] entre el triple enlace del alquínil carbeno y el fragmento metálico (I), posteriormente se lleva a cabo una apertura electrocíclica (II) seguido de una adición de un carbonilo a la esfera de coordinación (III), de los cuales, uno de los carbonilos se adiciona al carbono carbénico (IV) lo que permite que se lleve a cabo un cierre de anillo (V), para dar lugar a la formación de un grupo ceto, cuya enolización da lugar al fenol, donde finalmente con una oxidación se obtiene el producto final de reacción (Esquema 20).¹³

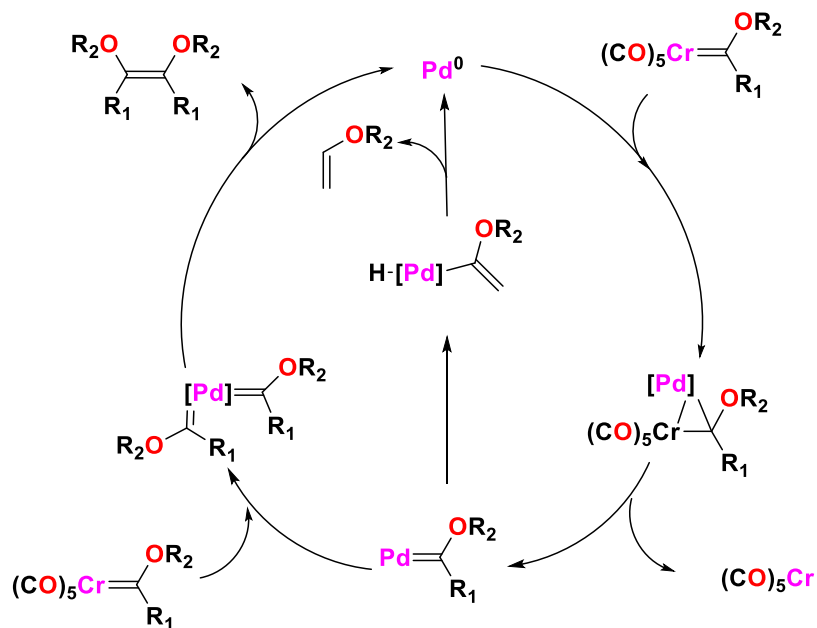


Esquema 20. Reacción de Dotz.

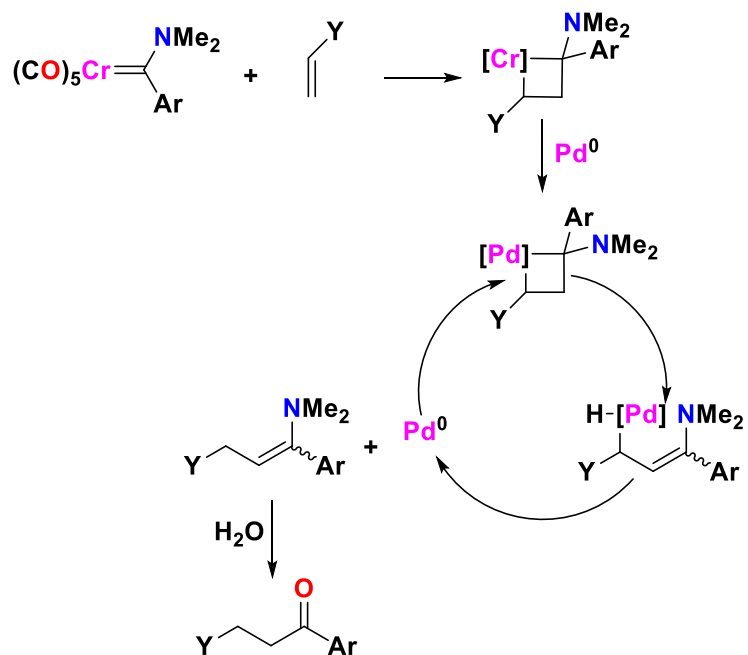
¹³ Dotz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 644.

1.6.1.3 Transmetalación con Paladio.

Los carbenos de Fischer pueden realizar transmetalaciones con paladio, lo que permite llevar a cabo reacciones de dimerización y de acoplamiento (Esquema 21 y Esquema 22).

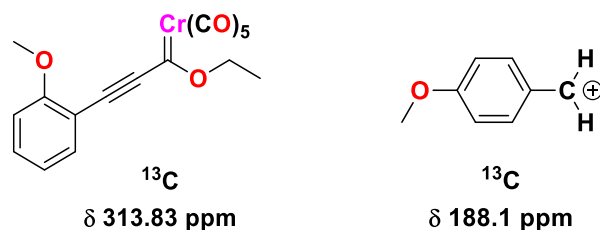


Esquema 21. Reacción de transferencia de carbeno catalizada por Pd.



Esquema 22. Reacción de acoplamiento de carbeno con Pd.

(Esquema 28).^{14,15,16} De forma general, los carbenos de Fischer tienen propiedades fuertemente electrón-atractoras cuando se utilizan como grupos funcionales.

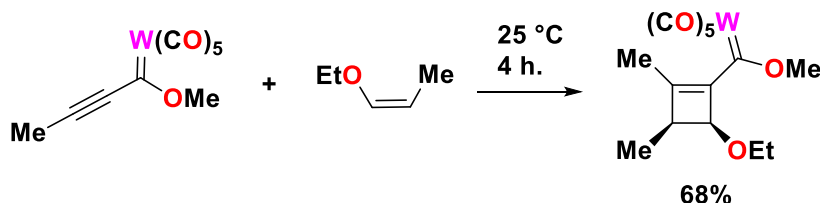


Esquema 28. comparación de desplazamientos en RMN ^{13}C .

La deficiencia electrónica de los carbonos carbénicos es especialmente útil cuando son usados como grupos funcionales de sistemas α - β insaturados, donde el carbeno actúa bajando considerablemente la energía del LUMO del sistema, haciéndolos candidatos ideales para reacciones de cicloadición.

1.7.1 Reacciones de cicloadición de carbenos

El alquinil carbeno de $W(0)$ reacciona con el (Z)-1-metoxiprop-1-eno para dar el aducto [2+2] con 68%, la reacción procede a temperatura ambiente, cabe destacar que el aducto [2+2] conserva la estereoquímica de la reacción de cicloadición [2+2] (Esquema 30).¹⁷



Esquema 30. Reacción de cicloadición [2+2] utilizando alquinil carbenos.

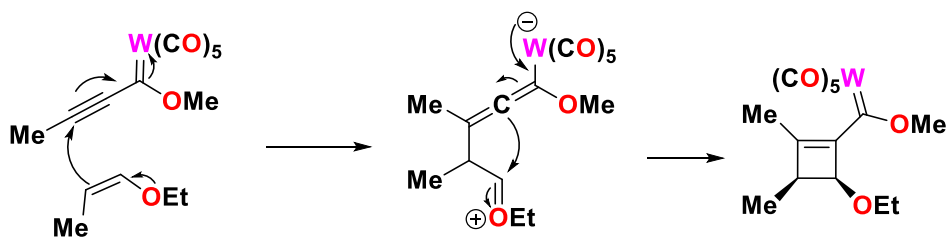
Lo anterior es debido, a que las reacciones de cicloadición [2+2] pueden ocurrir por vía zwitteriónica siempre y cuando uno de los reactivos sea rico en densidad electrónica, mientras que el otro reactivo sea deficiente en densidad electrónica, como se mencionó anteriormente, los carbenos de Fischer son especies especialmente deficientes en densidad electrónica, lo que permite obtener los aductos [2+2] sin necesidad de requerir condiciones de fotocicloadición (Esquema 31).

¹⁴ A. Krapp, G; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1664.

¹⁵ Fernandez, F; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 479.

¹⁶ Prakash, S. "Stable carbocation chemistry", *Wiley-Interscience* **1953**, 187

¹⁷ Faron, K; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(17), 6419-6420.

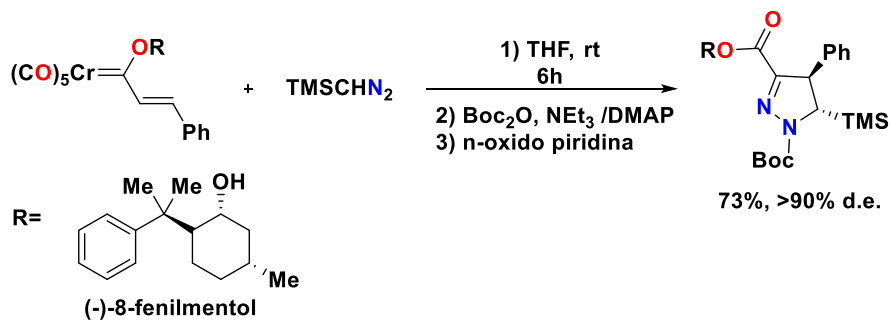


Esquema 31. Reacción de cicloadición [2+2] térmica con carbenos de Fischer.

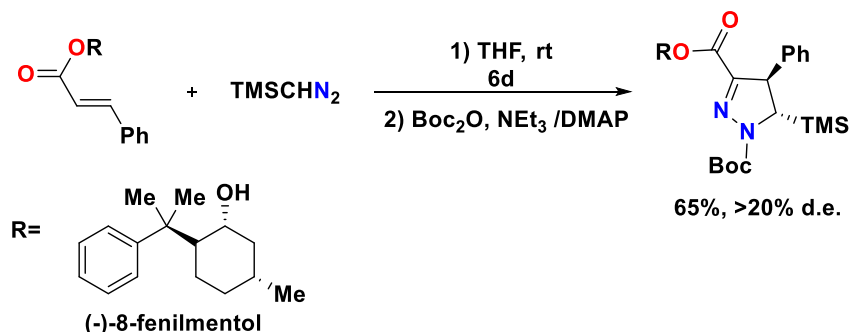
1.7.3 Reacciones de cicloadición [3+2] (1,3-dipolares).

Una reacción de cicloadición 1,3-dipolares o cicloadición [3+2], es una reacción de cicloadición que ocurre entre un 1,3-dipolo y un dipolarófilo para dar lugar a un anillo de 5 miembros, de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman, este tipo de reacciones se catalogan como reacciones térmicamente permitidas y fotoquímicamente prohibidas.

La presencia del fragmento metálico acelera las reacciones de cicloadición (3+2), aumenta los rendimientos, disminuye notablemente los tiempos de reacción, y en caso de reacciones con complejos organometálicos quirales, aumentan los excesos diastereoméricos. La reacción de TMSCHN₂ genera un pirazolón éster, a pesar de tener un paso de reacción adicional al llevar a cabo la oxidación del complejo metálico, la reacción que utilizó el complejo organometálico tuvo un rendimiento del 73% y un exceso enantiomérico mayor al 90% y un tiempo de reacción de 6 horas, mientras que su análogo orgánico tardó 6 días, con un rendimiento del 65% y solo un 20% de exceso diastereomérico.¹⁸ (Esquema 35). Lo anterior puede explicarse por el efecto de los alquino carbenos de tener una energía de LUMO menor a sus correspondientes análogos orgánicos.



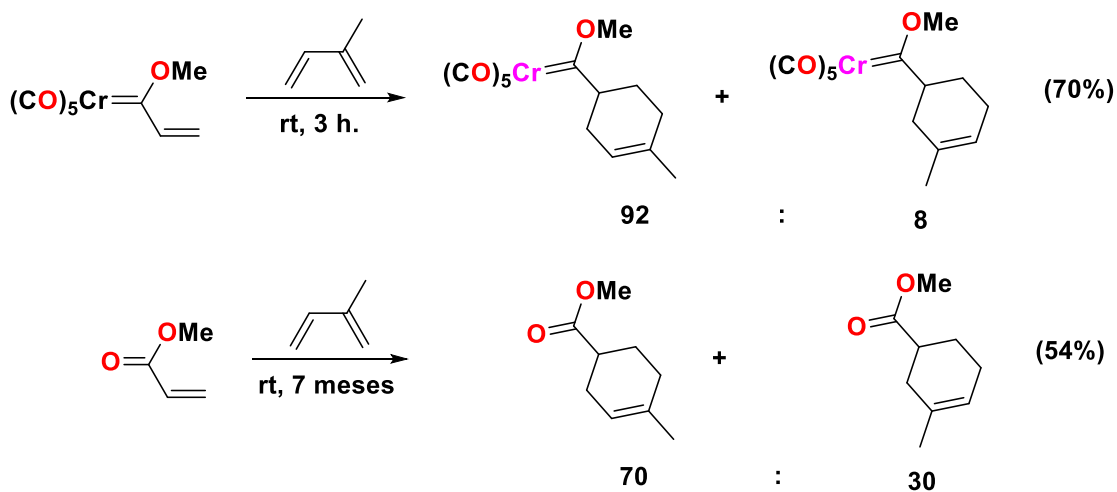
¹⁸ Barluenga, J.; *C. Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 883.



Esquema 32. Reacción de cicloadición [3+2] utilizando carbenos de Fischer vs análogo orgánico.

1.7.3 Reacciones de cicloadición [4+2].

Las reacciones de cicloadición [4+2], también conocido como reacción de Diels-Alder, al igual que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares son térmicamente permitidas y fotoquímicamente prohibida, las reacciones ocurren normalmente entre un 1,3-dieno y un dienófilo. Los complejos organometálicos de Fischer son altamente eficientes en las reacciones de Diels-Alder, ya que muestran mejores rendimientos, mayores estereoselectividades y tiempos de reacción muy reducidos, esto puede verse en la reacción del complejo alquínil(metoxi)carbeno comparado con su análogo orgánico, el metilacrilato cuando ambos se hacen reaccionar con el isopreno, el complejo organometálico completó su reacción en 3 horas, con un rendimiento del 70% y una proporción de los productos 92:8, mientras que el metilacrilato requirió de 7 meses de reacción, y dio un rendimiento del 54% con una proporción del 70:30 (Esquema 33).¹⁹

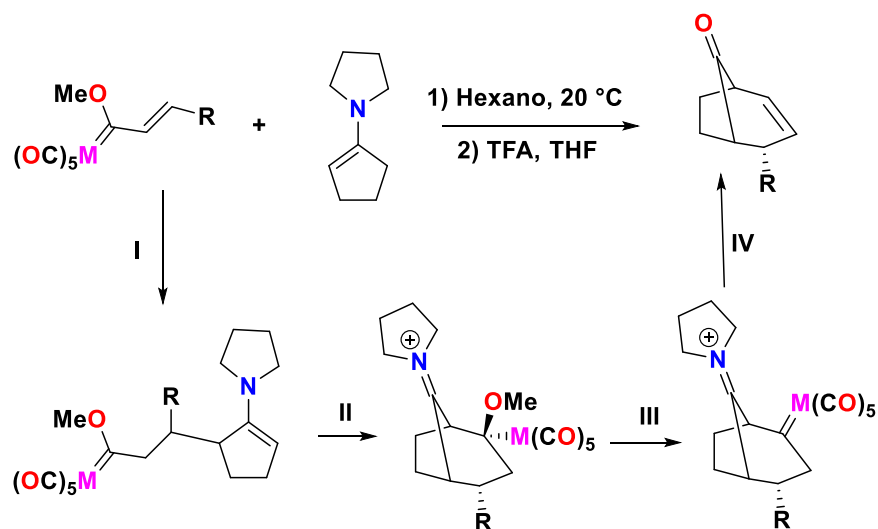


Esquema 33. Comparación del alquínil carbeno de Fischer y el metilacrilato en la reacción de Diels-Alder con el metilisopreno.

¹⁹ Baldoli, C; *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476(2), 27-29.

1.7.4 Reacciones de cicloadición [3+3].

Formalmente, las reacciones de cicloadición [3+3] no son reacciones pericíclicas, por lo tanto, las reglas de Woodward-Hoffman no aplican para este tipo de reacciones. Los reportes actuales de reacciones denominadas como cicloadición [3+3] indican que éstas son en realidad reacciones iónicas y por etapas, donde los reactivos son especies 1,3 dielectrófilicas y 1,3-dinucleofílicas. Los reportes de reacciones de cicloadición [3+3] en complejos organometálicos son escasos, por lo que abre un nicho de investigación que resulta interesante explorar. En este tipo de reacciones, el complejo organometálico imita a un sintón C3 con dos sitios electrofílicos que corresponden al carbono carbénico y al carbono β . Ejemplo de lo anterior, es la reacción entre el alquínil carbeno y la enamina (I), el cual conduce al metalado aislable (II), el cual lleva a cabo una eliminación del metanol promovida por ácido (III) y una hidrólisis que proporciona el biciclo acetona insaturada a través de la eliminación de hidrógeno (IV) (Esquema 34).²⁰



Esquema 34. Reacción de cicloadición [3+3].

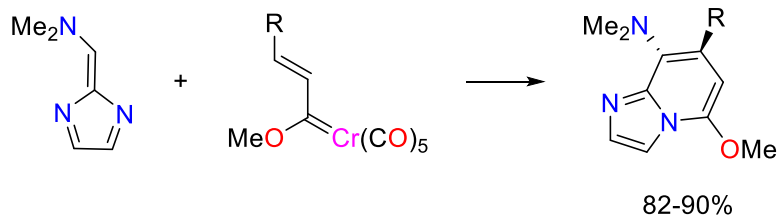
1.7.5 Otras Reacciones de cicloadición con carbenos de Fischer.

Además de las reacciones tradicionales de cicloadición, los alquínil carbenos de Fischer pueden participar en reacciones de cicloadición de multicomponentes de alto orden, como la [3+2+1], y reacciones que permiten la construcción de anillos más grande de 6 miembros, como las [6+3] y [5+2].

Los carbenos de Fischer pueden participar de forma eficiente en reacciones de cicloadición [6+3], ejemplo de ello es la reacción del alquénilcarbeno de Fischer con el diazulveno para formar dihidroimidazo[1,2-a]piridinas (Esquema 35).²¹

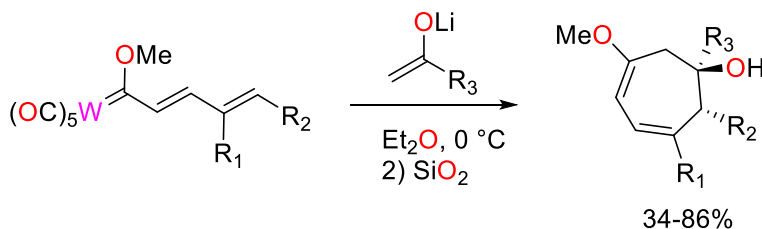
²⁰ Barluenga, J; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(7), 1834-1842.

²¹ Barluenga, J; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3201-3210.



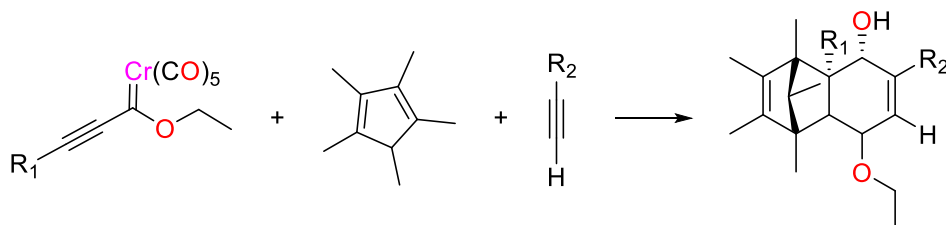
Esquema 35. Reacción de cicloadición [6+3].

Es posible la síntesis de anillos de 7 miembros mediante reacciones de cicloadición [5+2] utilizando enolatos de litio y carbenos de Fischer $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ insaturados (Esquema 36).²²



Esquema 36. Reacción de cicloadición [5+2].

La síntesis de fenoles altamente sustituidos es posible utilizando ciclopentadienilos sustituidos, alquinos y alquínil carbenos de Fischer, mediante una reacción en cascada que involucra una benzanulación de Dotz, este proceso se considera como cicloadición [3+2+1] (Esquema 37).²³



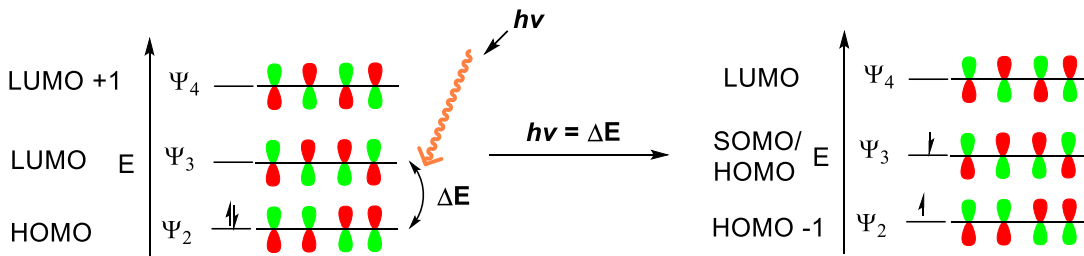
Esquema 37. Reacción de multicomponente / cicloadición [3+2+1].

²² Barluenga, J; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5510.

²³ López, J; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *7*, 1314-1323.

1.8 Química teórica en Carbenos Tipo Fischer

De forma experimental, se pueden determinar las energías de los estados excitados mediante el uso de espectroscopías UV-Visible, donde la longitud de onda de máxima absorción corresponde a la diferencia de energía que hay entre el estado excitado accesible y el estado fundamental. Los orbitales frontera HOMO y LUMO generalmente son los involucrados en dicho proceso de excitación y son importantes para describir de manera computacional el comportamiento espectroscópico de átomos y moléculas (Esquema 38).



Esquema 38. Excitación en donde el orbital frontera HOMO está directamente involucrado. SOMO es el orbital mono-ocupado de más alta energía.

Estos orbitales frontera HOMO, SOMO y LUMO, así como los orbitales moleculares ocupados, formados por orbitales atómicos, forman los estados fundamentales y excitados. Dichos estados pueden considerarse estacionarios, que no varían en el tiempo, y son el resultado de resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (**Ecuación 1**).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{Ecu. 1}$$

Por lo tanto, la energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO pueden ser obtenidas aplicando el operador hamiltoniano a la función de onda Ψ . Ya que la función de onda Ψ está formada por los orbitales moleculares, dentro de ellos se encuentran el HOMO y el LUMO.

El Hamiltoniano cuántico (\hat{H}) es el operador que representa el observable de la energía total del sistema y es la suma de las energías cinéticas (\hat{T}) y potencial (\hat{v}) de un sistema (Esquema 39).

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{v}$$

de interés químico, como los del presente trabajo, no existen recursos computacionales para obtener resultados con dichos métodos *ab-initio*.

La teoría de los funcionales de la densidad de Kohn-Sahn (DFT)²⁵ se ha convertido en una de las herramientas más populares en teoría de estructura electrónica, debido a su excelente desempeño en su relación de costo en comparación con los métodos tradicionales de función de onda multielectrónica. La razón de esto es que DFT permite la resolución de sistemas más complejos al tratar el problema como un sistema de 3 variables en lugar de un sistema de N electrones con $3N$ variables, como es el caso de los métodos *ab initio*. La precisión de los cálculos DFT depende de la calidad del funcional de intercambio-correlación, el cual es fundamental para describir la correlación y la energía cinética electrónicas.

B3LYP es el funcional de la DFT más popular, sin embargo, a la fecha este tiene diversas deficiencias que lo hacen incompatibles para ser utilizados en el estudio computacional de este trabajo, algunos de ellas son:

- a) Es suficientemente preciso para los compuestos que únicamente poseen elementos de los grupos principales, y no lo es tanto para compuestos que poseen elementos del bloque de transición.
- b) Subestima sistemáticamente las alturas de las barreras de activación.
- c) Es inexacto para las interacciones dominadas por el rango medio de intercambio-correlación, como las atracciones de Van Der Waals, apilamientos aromáticos, y energía de isomerización de alcanos.

Respecto a la aplicación de funcionales de la DFT en la descripción de reacciones químicas, de datos experimentales se sabe que la disociación de la fosfina en los catalizadores de Grubbs es más rápida en **1** que en **2** (Esquema 41a), con la diferencia de velocidades puede estimarse la diferencia de energías. En el Esquema 41b se muestra un comparativo de estas energías de disociación calculadas por diversos funcionales de la densidad, entre ellos el B3LYP y miembros de la familia de los funcionales de Minnesota (M05-2X, M06-L, M06-HF, M06, M06-2X), se puede observar que únicamente los funcionales M06-L y M06 predicen de forma correcta la diferencia de energía de disociación entre el catalizador de primera generación y el catalizador de segunda generación.^{23,26,27,28,29}

Por otro lado, en el Esquema 42 se muestra el comparativo de distintos funcionales de la densidad para la energía de activación para una reacción de transferencia de hidrógeno de capa abierta (verde

²⁵ Kohn, W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980.

²⁶ Tsepis, A. C. *Dalton Trans.* **2005**, 2849–2858.

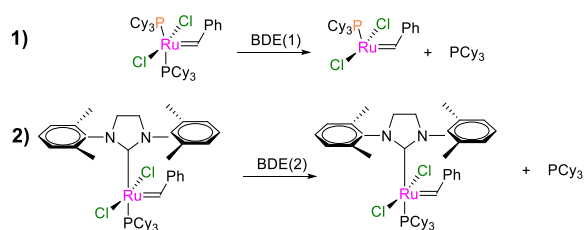
²⁷ Zhao, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1967–1970.

²⁸ Schultz, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4388–4403

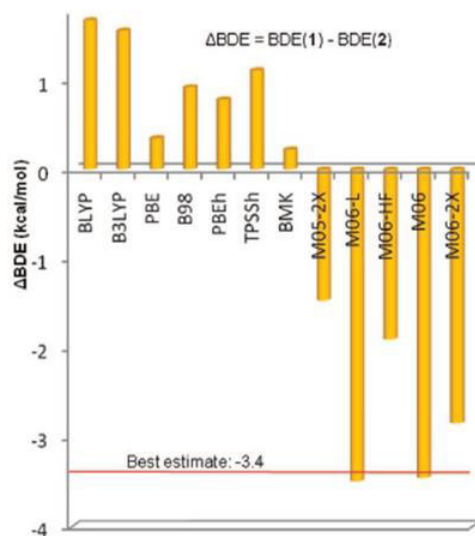
²⁹ Schultz, N.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11127–11143.

claro) y una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular del ión hidroxilo al metanol (amarillo), cuya energía se estimó utilizando el funcional *ab initio* coupled cluster con excitaciones simples y dobles (CCSD). Lo anterior, considerado uno de los funcionales con mayor exactitud, en dicho comparativo se pudo observar que los funcionales de Minnesota M06-2X, M06 y M06-L son los que muestran las energías de los estados de transición más próximas al calculado por CCSD.^{23,30,31}

(a)



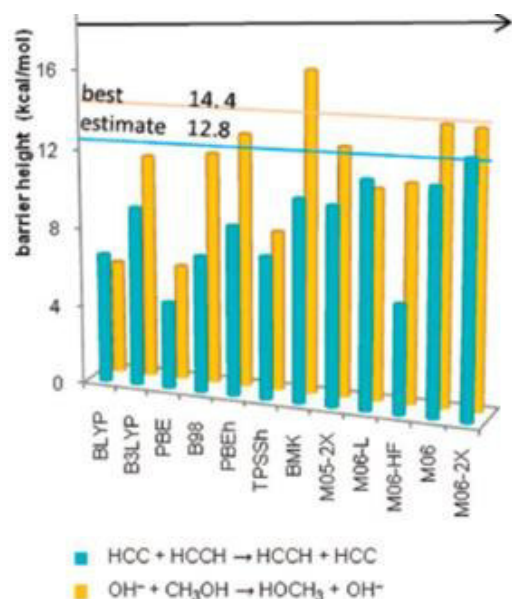
(b)



Esquema 41. Diferencia de las energías de disociación de fosfina en los precatalizadores de Grubbs, las estimaciones se infirieron de los datos experimentales.

³⁰ Truhlar, D. G. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 73–86.

³¹ Gonzales, J. J. *Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10613–10628



Esquema 42. Comparativo de Energías de activación, los valores estimados se realizaron con cálculo W1/BMC-CCSD.

Derivado de lo anterior, se decidió utilizar un funcional de la familia Minnesota, la cual es adecuada para describir la termoquímica, cinética, interacciones no covalentes, energías de disociación, energías de estados de transición y energías de estados fundamentales de los átomos de los grupos principales, elementos de transición y compuestos organometálicos. Dentro de esa familia de funcionales se eligió el M06-L, el cual es el más preciso de la familia Minnesota para el uso de metales del bloque de transición, ideal para el estudio de la termoquímica de compuestos que poseen metales de transición.³² Este funcional ha sido utilizado con gran éxito en estudios de reacciones de ciclopropanación³³, metástasis de olefinas³⁴, así como para el estudio de diversos carbenos prototípicos³⁵.

Así mismo, DFT ha permitido realizar diagramas de superficies de energía potencial para reacciones con complejos organometálicos. Ejemplo de ello es la reacción de cicloadición [3+2+1], donde en un estudio realizado por Miquel Sola (Esquema 43) se demuestra que los sustituyentes en el carbeno juegan un papel importante a la hora de definir la ruta mecanística por la cual se lleva a cabo la reacción³⁶.

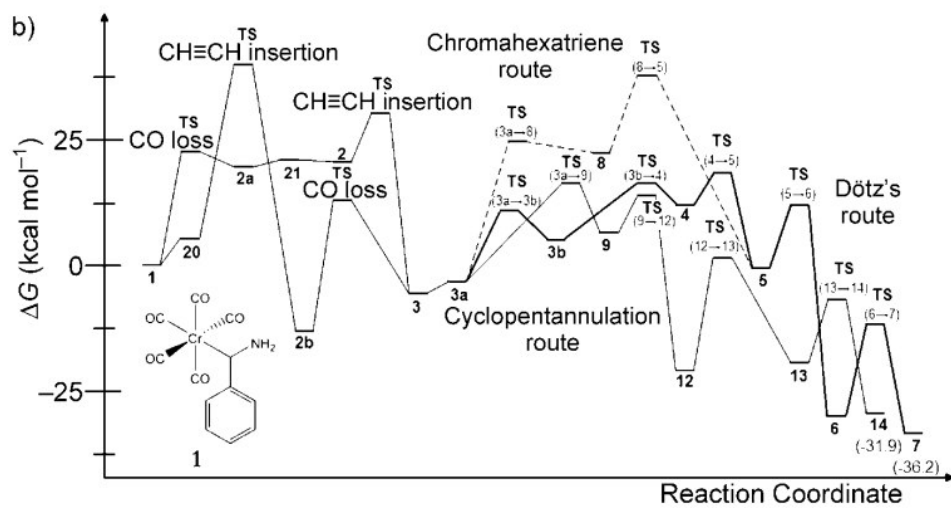
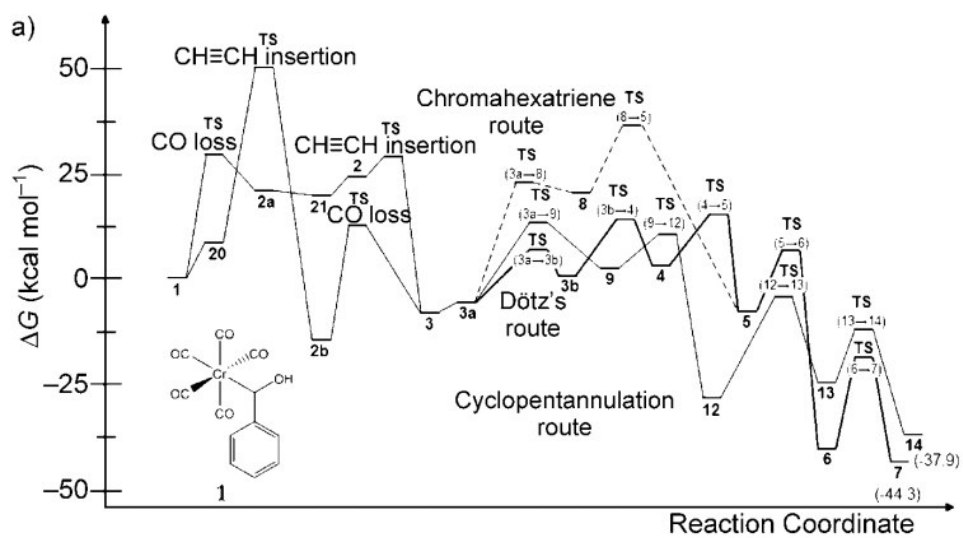
³² Zhao, Y; *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 2, 157-167

³³ Belof, J; *Organometallic.* **2011**, 30(10), 2739-2746

³⁴ Sanford, M; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(27), 6543-6554.

³⁵ Weidman, J; *J. Phys. Chem.* **2018**, 122(32), 6570-6577.

³⁶ Sola, M; *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12503-12520



Esquema 43. Diagrama de energía potencial de la reacción de cicloadición [3+2+1] cuando el carbeno está susituido con a) Hidroxilo b) Amina.

Justificación

Los carbenos de Fischer presentan una reactividad muy versátil, mostrando diversas ventajas frente a sus análogos orgánicos, lo que permite que sean potenciales bloques de construcción. Sin embargo, es necesario ampliar los conocimientos teóricos, tener una mayor comprensión de sus mecanismos de reacción, predecir tanto reactividad como selectividad, y el efecto de la diversificación de sustituyentes para su posterior validación experimental.

Hipótesis

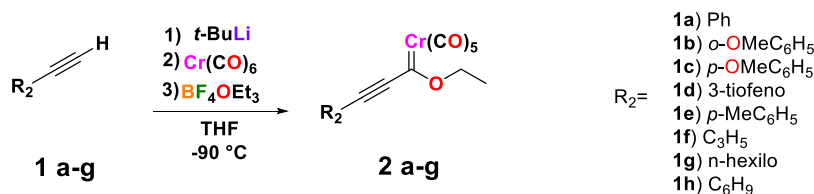
Los carbenos de Fischer muestran una reactividad versátil, por lo que pueden ser eficientes bloques de construcción que permitirán la obtención de poliheterociclos. Por ello, el estudio de descriptores químicos de los carbenos de Fischer obtenido mediante formalismos teóricos, como la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM) y la DFT, permitirán explicar dicha versatilidad en su reactividad.

Objetivo General

Expandir el conocimiento teórico y experimental sobre la reactividad y selectividad de los carbenos de Fischer como potenciales bloques de construcción en la generación de diversos heterociclos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares, cicloadiciones 3+3 y adiciones tándem 1,2-, 1,4- y 1,6-.

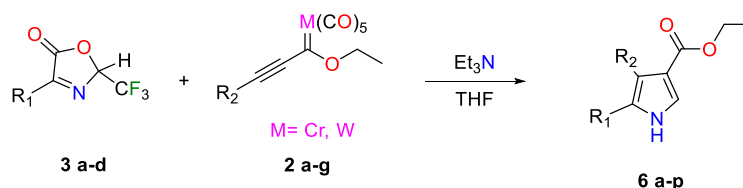
Objetivos Particulares

- 1) Realizar la síntesis de materias primas: alquini(eto)carbenos de Fischer **2a-g** y oxazolonas **3a-d**.



Esquema 44. Síntesis de alquini carbenos de Fischer.

- 2) Realizar la síntesis de los pirroles vía cicloadición 1,3-dipolar.



Esquema 45. Síntesis de pirroles.

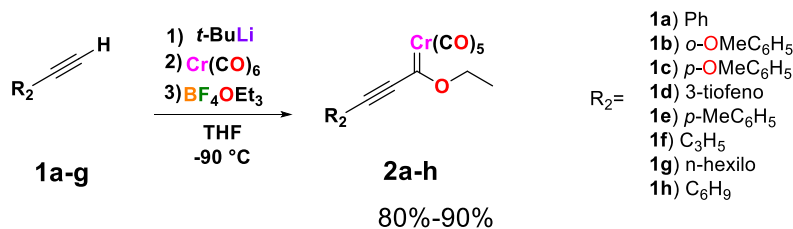
- 3) Estudio teórico-computacional de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar para generar una propuesta de mecanismo de reacción, mediante la obtención de las coordenadas intrínsecas de reacción, el estudio de la selectividad y efectos de sustituyentes utilizando la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) así como los descriptores globales y locales de reactividad.
- 4) Estudio teórico-computacional de la reacción entre el ciclohexenilalquini carbeno de Fischer y la 2-trifluorometil oxazolona, obtención de las coordenadas intrínsecas de reacción y estudio de selectividad utilizando la teoría de los funcionales de la densidad (DFT).

2) Resultados

CAPITULO 1

2.1) Síntesis de materias primas.

Se realizó la síntesis de los alquínil carbenos de Fischer (**2a-g**) siguiendo la metodología reportada³⁷ obteniendo los complejos **2a-g**. La metodología utiliza alquinos terminales, *tert*-butil litio, hexacarbonil cromo y tetrafluoroborato de trietiloxonio (**Esquema 49**).



Esquema 49. Síntesis de alquínil carbenos de Fischer.

La estructura de cada uno de los compuestos sintetizados fue confirmada por diferentes técnicas espectroscópicas comparadas con las reportadas³⁵. En la Figura 1 se muestra el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **2b**. Las señales H-9 (4.7 ppm) y H-10 (1.6 ppm) se utilizaron como referencia y pertenecen al grupo etoxi que permitieron confirmar la presencia del alquínilcarbeno correspondiente.

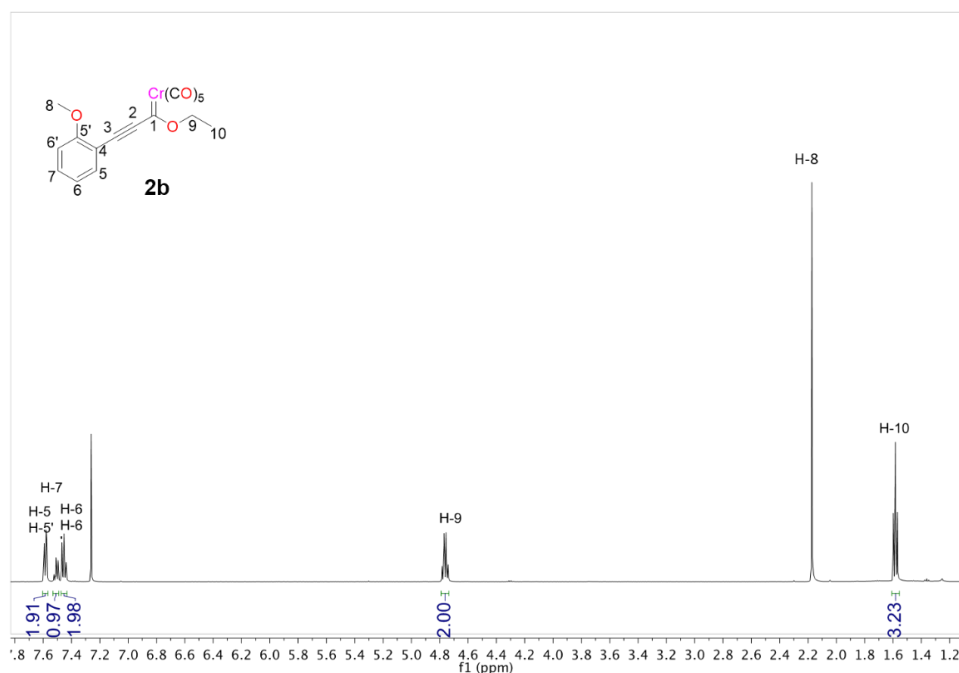


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz) del compuesto **2b**.

³⁷ M. A. Vázquez, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1918–1927.

Por otro lado, también se analizó el espectro de RMN de ^{13}C del carbeno **2b** (Figura 2), el cual permite corroborar la presencia de carbono **C-1**, correspondiente al carbono carbénico (313.8 ppm), así como, los carbonilos *cis* y *trans* (225.7 y 216.3 ppm), como las señales características que confirman la presencia del complejo organometálico.

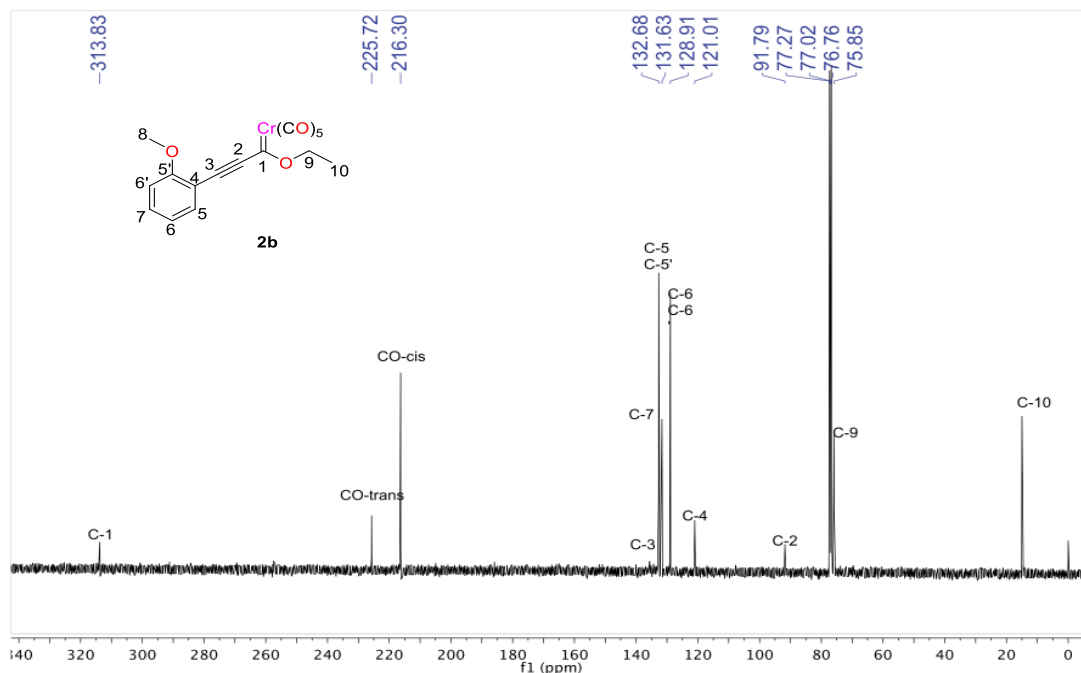
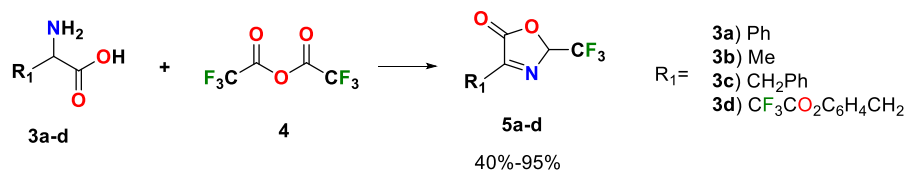


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) del compuesto **2b**.

Posteriormente, se realizó la síntesis de las trifluorometil oxazolona (**5a-d**) partiendo del correspondiente aminoácido (**3a-d**) en presencia de anhídrido tricloroacético (**4**), obteniendo las oxazolonas con rendimientos del 40 al 95%, como se muestra en el siguiente Esquema 51.



Esquema 51. Síntesis de las 2-trifluorometil oxazolonas.

Su caracterización se realizó por RMN de ^1H . Se tomo como referencia al compuesto **5a** (Figura 3), donde la señal de **H-5**, que corresponde al protón base de trifluorometilo fue asignada como la señal característica (6.26 ppm). Mientras que en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 4) se observan las señales de C-5 ($J^\alpha \text{C-F}$ 36 Hz) y C-6 ($J^\beta \text{C-F}$ 280 Hz) que corresponden al carbono de trifluorometilo y al carbono base de trifluorometilo, características por sus constantes de acoplamiento C-F. A su

vez, en el espectro de RMN de ^{19}F (Figura 5), se presenta una señal doble en 78.72 ppm, que corresponden acoplamiento H-F a 3 enlaces de distancia.³⁸

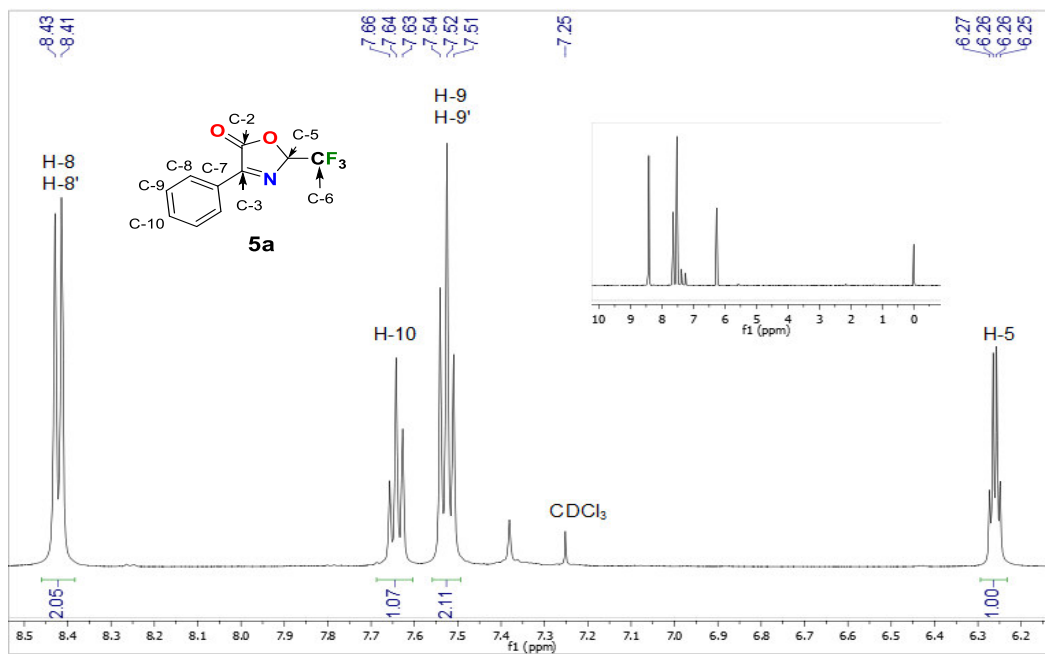


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **5a**.

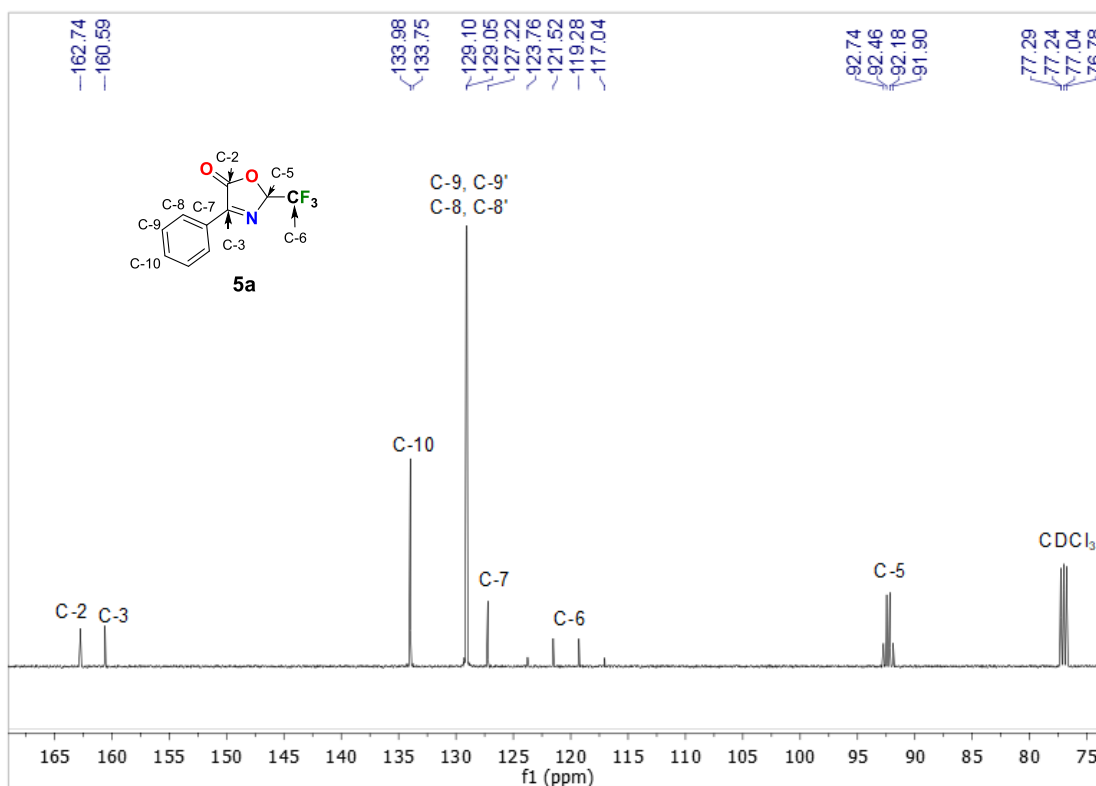


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **5a**.

³⁸ Oliveira, R; *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 873-878.

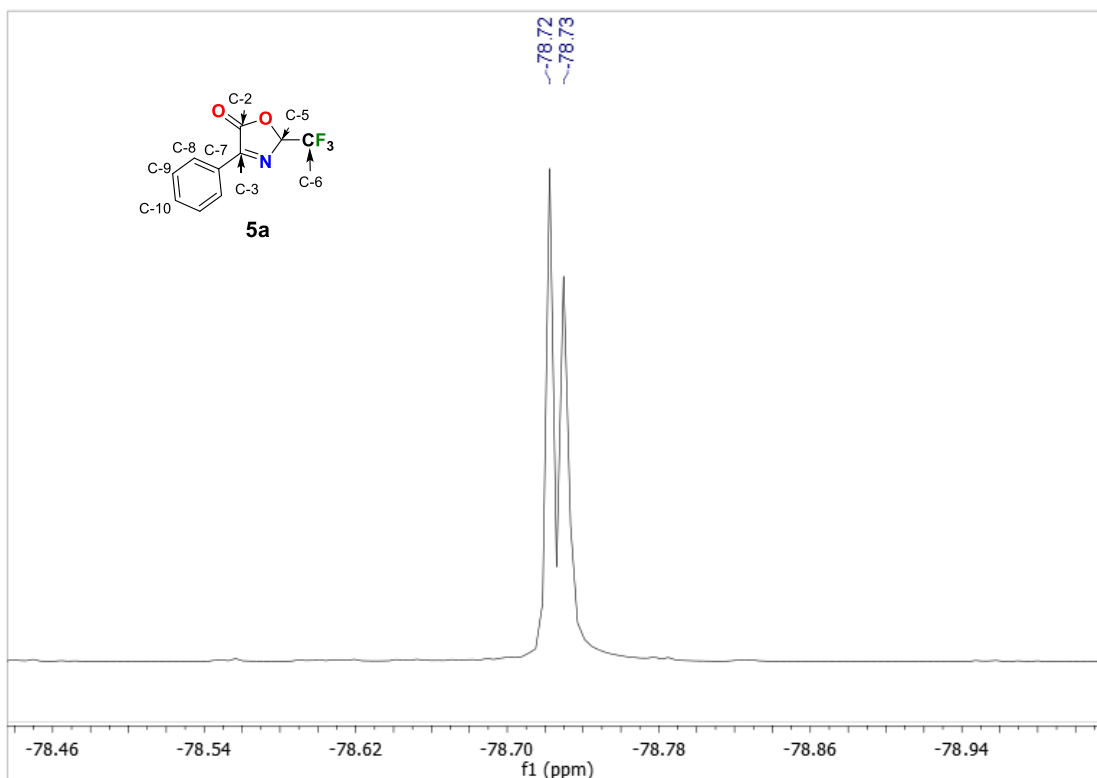


Figura 5. Espectro de RMN de ^{19}F (470 MHz, CDCl_3) del compuesto **5a**.

En la Figura 6, se muestra la difracción de rayos X de monocristal del compuesto **5a**, donde puede confirmarse la estructura del compuesto.

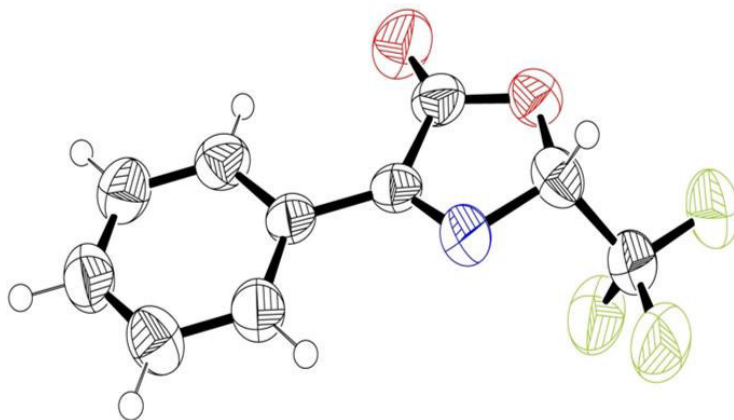
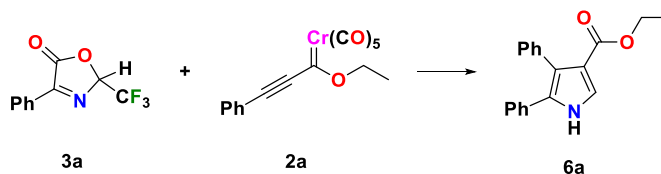


Figura 6. Difracción de Rayos X del compuesto **5a**.

Si bien, este trabajo ya se tenían datos de trabajos preliminares, todavía no se tenía la certeza de optimización de condiciones. Por lo anterior, se realizó la optimización de las condiciones de reacción para la reacción entre la 2-trifluorometiloxazolona y el alquinil carbeno de Fischer. Para ello se consideraron diferentes bases, temperaturas y disolventes como se muestra en la Tabla 1.

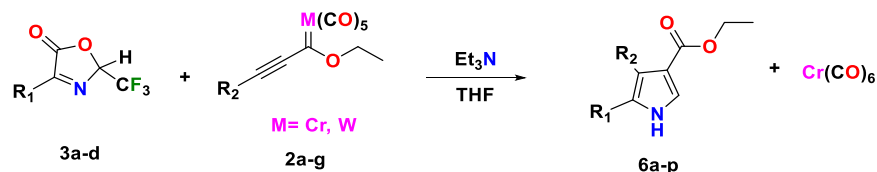
Tabla 1. Optimización de condiciones de reacción



Entrada	Solvente	Base	T (°C)	t (min)	Cat.	R. (%)
1	THF	Et ₃ N	rt	180	N/A	80
2	CH ₃ CN	Et ₃ N	rt	180		68
3	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	rt	180		70
4	Dioxano	Et ₃ N	rt	180		56
5	THF	Et ₃ N	Reflujo	180		75
6		LDA	-70	120		44
7		DIPEA	rt	180		70
8		DBU	rt	180		62
9		DIPEA	rt	180		70

Como puede observarse en la Tabla anterior, se utilizaron diferentes disolventes, bajo las mismas condiciones de reacción (1.5 eq de oxazolona, 180 minutos, temperatura ambiente y TEA como base) el THF fue el solvente en el que se dio el mayor rendimiento (80%), mientras que, la TEA fue la mejor base entre las diferentes opciones (TEA, LDA, DIPEA, DBU).

Una vez realizada la optimización de condiciones de reacción, se llevó a cabo la síntesis de los pirroles **6a-p** utilizando las trifluorometil oxazolona **3a-d**, los alquínil carbeno de Fischer **2a-g** en presencia de cantidades estequiométricas de trietilamina en THF, los productos que se aislaron fueron el pirrol **3a** junto a hexacarbonil cromo con rendimientos moderados (32-80%)

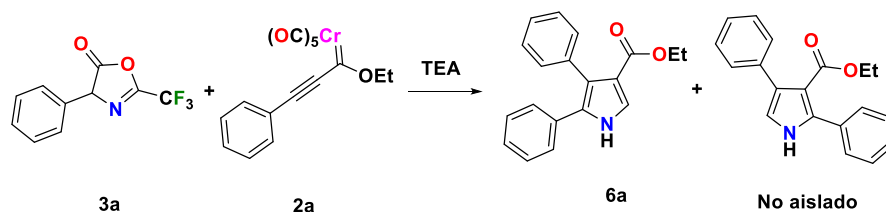


- | | |
|---|---|
| 6a) R ₁ =Ph R ₂ =Ph M= Cr) 80% W=62% | 6i) R ₁ = CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = p-O ₂ C ₆ H ₅ M= Cr) 32% |
| 6b) R ₁ =Ph R ₂ = o-O ₂ C ₆ H ₅ M= Cr) 80% W=55% | 6j) R ₁ = CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = 3-tiéfeno M= Cr) 45% |
| 6c) R ₁ = Ph R ₂ = p-O ₂ C ₆ H ₅ M= Cr) 87% W=59% | 6k) R ₁ = CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = p-MeC ₆ H ₅ M= Cr) 60% |
| 6d) R ₁ =Ph R ₂ = 3-tiéfeno M= Cr) 90% | 6l) R ₁ =CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = t-Butilo M= Cr) 38% |
| 6e) R ₁ =Ph R ₂ = p-MeC ₆ H ₅ M= Cr) 80% | 6m) R ₁ = CF ₃ CO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ R ₂ =Ph M= Cr) 45% |
| 6f) R ₁ =Ph R ₂ = C ₃ H ₅ M= Cr) 72% | 6n) R ₁ = CF ₃ CO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ R ₂ = p-MeC ₆ H ₅ M=Cr) 30% |
| 6g) R ₁ = CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = Ph M= Cr) 50% | 6o) R ₁ = Me R ₂ =Ph M= Cr) 60% |
| 6h) R ₁ = CH ₂ C ₆ H ₅ R ₂ = o-O ₂ C ₆ H ₅ M= Cr) 48% | 6p) R ₁ = Me R ₂ = p-MeC ₆ H ₅ M= Cr) 55% |

Esquema 52. Síntesis de los pirroles.

De acuerdo con el Esquema anterior, en todos los casos, el Cr(0) dio mayores rendimientos de reacción comparado con sus análogos de W(0), mientras que en relación con el efecto de los sustituyentes se observa que cuando R₁ corresponde a un sustituyente alifático, el rendimiento es menor comparado con sus análogos con sustituyentes aromáticos (p.e. **6o** R₁=Me R₂=Ph R=60%, **6a** R₁=Ph R₂=Ph R=80%)

De acuerdo con la difracción de rayos X del compuesto **2a** mostrado en la Figura 8, el producto aislados corresponde a uno de los 2 posibles regioisómeros (Esquema 52).



Esquema 52. Posibles regioisómeros de reacción.

En la Figura 7, se muestra el espectro de RMN de ¹H del compuesto **6b**, donde las señales del éster H-16 (1.11 ppm) y H-17 (4.03 ppm), así como la señal del protón de nitrógeno N-H (11.85 ppm), fueron consideradas las señales características del pirrol **6b**.

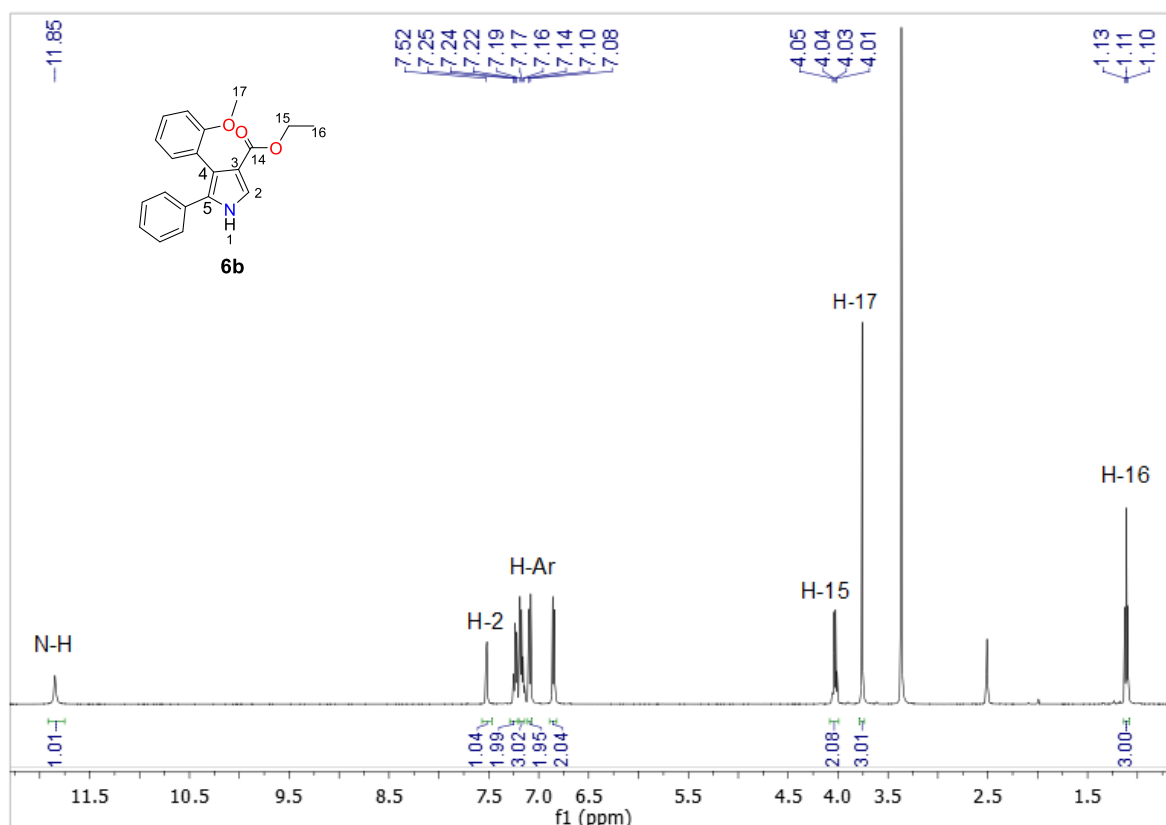


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **6b**.

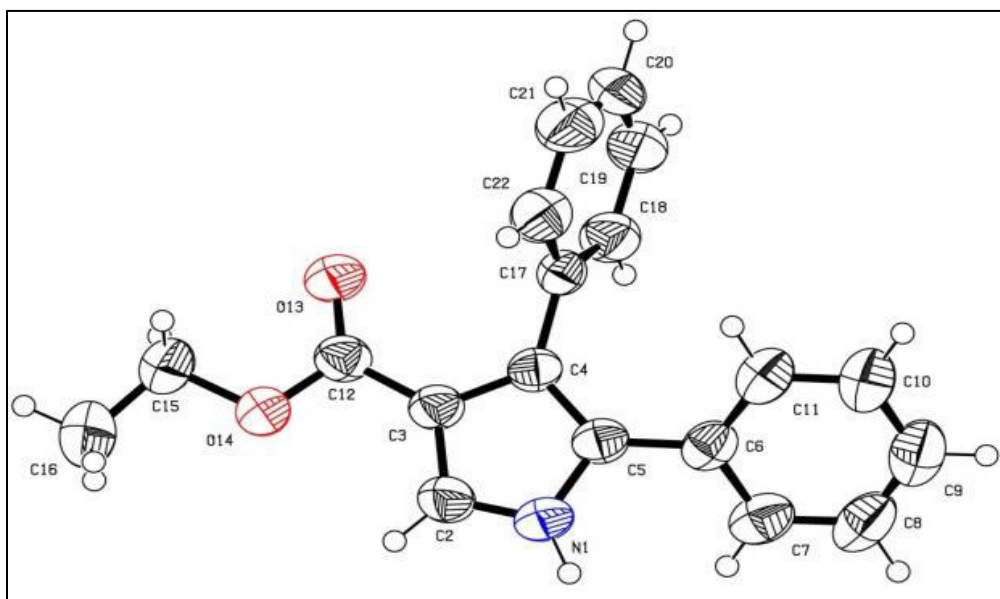
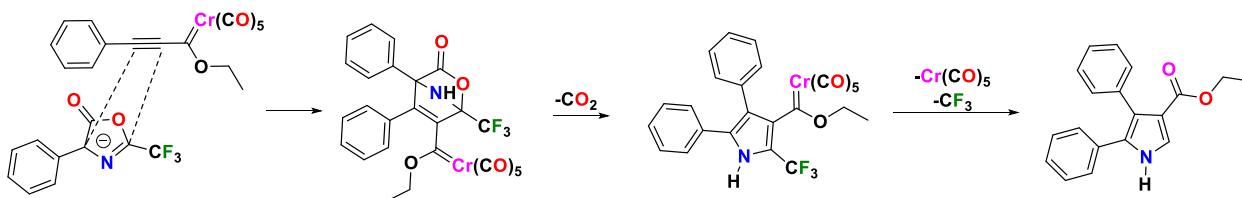


Figura 8. Difracción de rayos X del compuesto **6a**.

2.2) Estudio Teórico-computacional para la formación del pirrol.

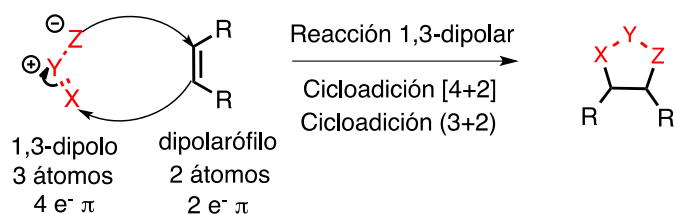
Como se mencionó anteriormente, la reacción entre un alquínil carbeno de Fischer y una trifluorometil oxazolona genera un pirrol trisustituido. Resultados interesantes ya que ni el grupo trifluorometilo ni el fragmento metálico se observan en el producto.

Una propuesta en este trabajo de investigación fue el estudiar el mecanismo de reacción empleando métodos computacionales. En particular, se utilizó el nivel de teoría DFT-M06L / 6-311+g(d), SCRF=THF, Cr=LANL2DZ. Para este objetivo se tomaron en cuenta diversas opciones, la primera de ellas es una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Esta reacción daría como primer producto el correspondiente biciclo, el cual, con una consecutiva descarboxilación, generaría el pirrol organometálico. Posteriormente, el pirrol organometálico sufriría la pérdida del fragmento metálico y del grupo trifluorometilo, obteniéndose el pirrol orgánico tri-sustituido. (Esquema 53).



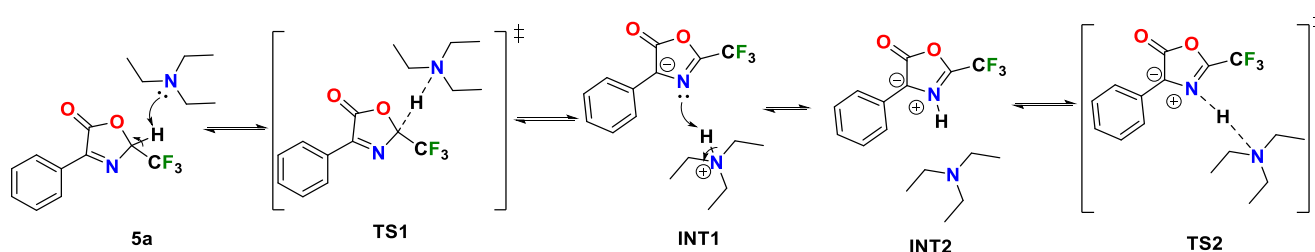
Esquema 53. Formación del pirrol orgánico.

Para que una reacción sea catalogada formalmente como cicloadición 1,3-dipolar, debe participar un dipolarófilo que aportará 2 átomos y 2 electrones π y de un sistema 1,3-dipolar que aportará 3 átomos y 4 electrones π y, además, debe ser un sistema con cargas definidas formando el dipolo, como se muestra en el Esquema 54.



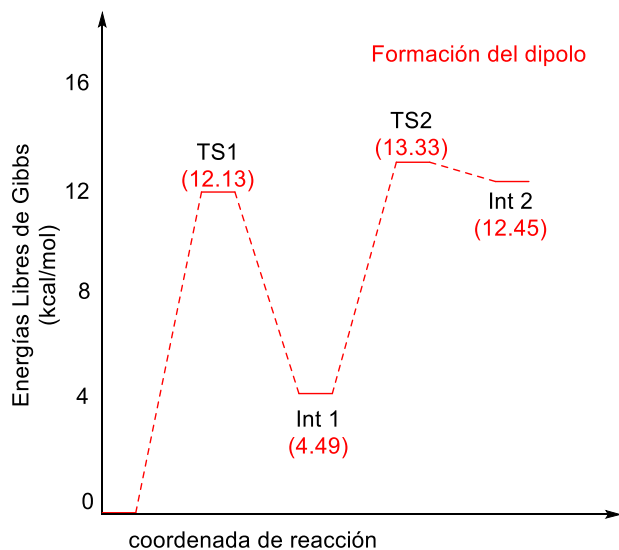
Esquema 54. Cicloadición 1,3-dipolar.

La forma desprotonada de la oxazolona no cumple con la definición de dipolo ya que se trata de una forma aniónica y no de una forma dipolar. Sin embargo, se propone que una desprotonación del trietilamonio por parte de la oxazolona en su forma aniónica permitiría la formación del sistema dipolar, como se muestra en el Esquema 56.



Esquema 56. Propuesta del mecanismo de formación del dipolo

La energía necesaria para alcanzar el primer estado de transición, que corresponde a la desprotonación de la oxazolona es de 12.13 kcal/mol (TS1), mientras que la energía necesaria para alcanzar la segunda desprotonación es de 13.33 kcal/mol (TS2), siendo energéticamente muy similares. Sin embargo, la diferencia de energía entre el dipolo y el estado de transición para volver a la forma aniónica es de solo 0.88 kcal/mol (Int2 a TS2), esta diferencia energética indica que la reacción está fuertemente favorecida a la forma iónica y no a la especie dipolar (Esquema 56).



Esquema 56. Diagrama de energía potencial para la formación de la oxazolona en su forma 1,3-dipolo, DFT-M06L / 6-311+g(d), SCRF=THF, Cr=LANL2DZ. Los estados de transición y los mínimos sobre la superficie de energía potencial fueron confirmados mediante el cálculo de la coordenada intrínseca de reacción.

Otro requerimiento para que una reacción de cicloadición 1,3-dipolar pueda llevarse a cabo es la aplicación de las reglas de Woodward-Hoffman. Una de ellas, está relacionada con la geometría de los orbitales frontera de las especies reaccionantes. En la siguiente Figura se muestra el orbitales frontera HOMO de las oxazolonas en su forma aniónica y en su forma dipolar, así como el orbital frontera LUMO del alquiniil carbeno.

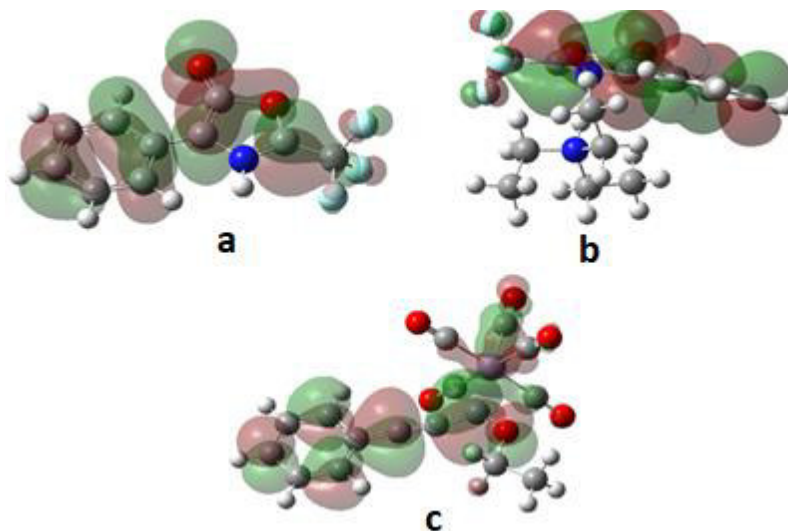
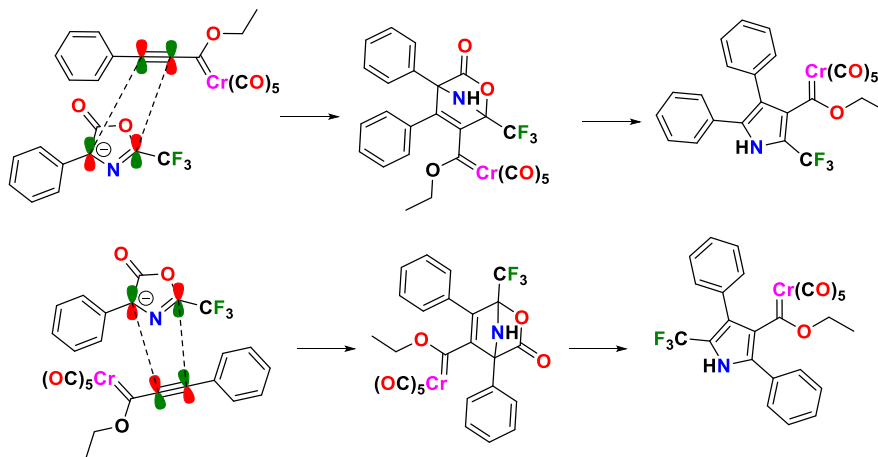


Figura 9. HOMO de **3a**, a) forma dipolar; b) forma aniónica; c) LUMO del alquiniil carbeno de Fischer **2a**, DFT-M06L / 6-311+g*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

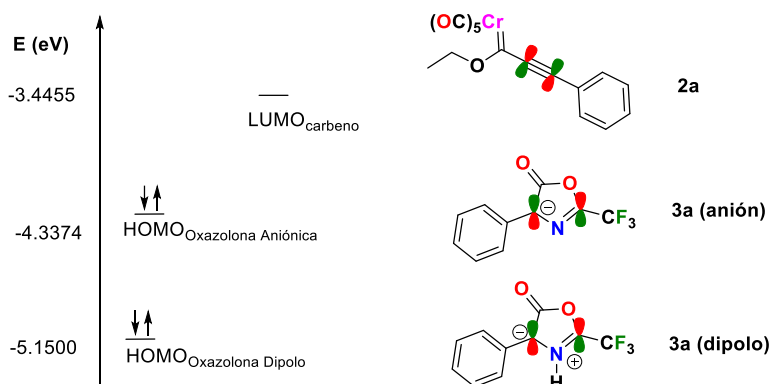
Con base en los orbitales frontera obtenidos anteriormente, y ejemplificado en el esquema siguiente, puede asumirse que dos regioisómeros de reacción son posibles, debido a que ambas opciones tienen los orbitales frontera en fase, y por lo tanto y según las reglas de Woodward-Hoffman, son permitidos térmicamente, como se muestra en el Esquema 58.



Esquema 58. Posibles regioisómeros de la reacción de cicloadición.

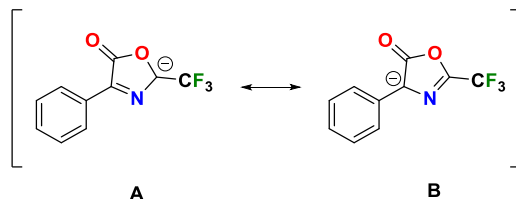
Para el caso del alquínido carbeno **2a** se tiene una energía de HOMO de **-5.3663 eV** y una energía de LUMO de **-3.4455 eV**. En el caso de las oxazolona **3a**, su forma aniónica dispone de una energía de HOMO de **-4.3374 eV** y una energía de LUMO de **-1.3605 eV**. Para la oxazolona en su forma dipolo ésta tiene una energía de LUMO de **-3.01583 eV** y una energía de HOMO de **-5.1500 eV**.

Con lo mencionado anteriormente, se observa que el ataque del HOMO de la oxazolona en su forma aniónica al LUMO del carbeno ocurre con una diferencia de energía HOMO-LUMO de **0.8919 eV**, mientras que el ataque del HOMO de la oxazolona en su forma dipolar al LUMO del carbeno ocurre con una diferencia de **1.7045 eV**, casi el doble que lo requerido por la forma aniónica (**Esquema 59**).



Esquema 59. Ataque del HOMO de las oxazolonas al LUMO del carbeno. DFT-M06L / 6-311+g*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

Debido a la baja estabilidad de la forma dipolar, al ser el equilibrio desplazado fuertemente a la forma aniónica, una diferencia energética (gap) HOMO-LUMO oxazolona-carbeno más alta en la forma dipolar comparado con la forma aniónica, se propone que la reacción no ocurre en la forma de 1,3-dipolar, si no que ocurre mediante un mecanismo por etapas, siendo la forma aniónica la forma reactiva de la oxazolona, por lo que se proponen las estructuras resonantes **A** y **B** como posibles sitios nucleofílicos (Esquema 59), donde la carga se encuentra deslocalizada principalmente entre la posición bencílica y el carbono base de trifluorometilo.



Esquema 59. Estructuras de resonancia propuesta para oxazolona.

Para estudiar la reactividad mediante el análisis de la redistribución de la densidad electrónica consecuente de la desprotonación de la oxazolona, se realizaron los cálculos de cargas (Ecuaciones 1 y 2) índice de deslocalización (Ecuación 3) utilizando la teoría de Átomos en Moléculas (AIM).

$$q(\Omega) = Z_{\Omega} - N(\Omega) \quad \text{Ecu. 1}$$

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} p(r) d\tau \quad \text{Ecu. 2}$$

$q(\Omega)$ = Carga atómica

$N(\Omega)$ = Número de electrones

Z_{Ω} = Número atómico

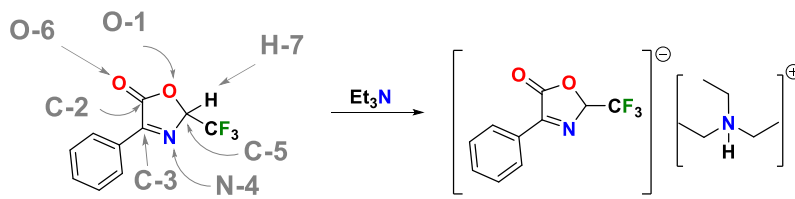
$p(r)$ = Densidad electrónica (QTAIM)

$$DI(A, B) = 2 \int_{\Omega_A} \int_{\Omega_B} P_{xc}(r_1, r_2) dr_1 dr_2 \quad \text{Ecu. 3}$$

$P_{xc}(r_1, r_2)$ = densidad de intercambio – correlación

En la Tabla 2, se muestran los valores obtenidos para el cambio de cargas de la oxazolona desprotonada respecto a la oxazolona neutra.

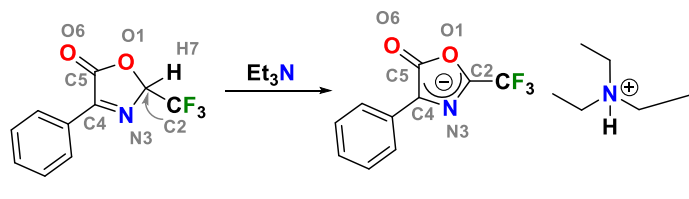
Tabla 2. Delta de cargas de la oxazolona desprotonada respecto a la oxazolona neutra.



Átomo	Δq
Intermediario 0	
O-1	0.212263
C-2	-0.542169
C-3	-0.415438
N-4	0.108548
C-5	0.124265
O-6	0.081115
H-7	0.315884

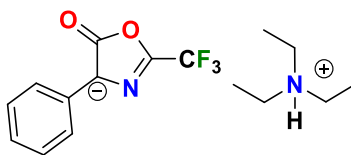
Se observó que los átomos **C-2** y **C-3** son los que más densidad electrónica adquieren, con **-0.54** y **-0.41** de carga respectivamente, sumando casi el total de la carga negativa adquirida. En la siguiente Tabla se muestran los valores de índice de deslocalización de la oxazolona, el índice de deslocalización (que corresponde a un modelo adecuado para calcular el orden de enlace) de la oxazolona desprotonada (**Int 0**) y el cambio de este índice entre las 2 especies.

Tabla 3. Valores obtenidos de DI(A,B) utilizando AIM para la desprotonación de la oxazolona.



Átomos	$DI(A,B)$	$DI(A,B) \text{ Int. 0}$	ΔDI
N-3 C-2	0.93	1.34	0.42
N-3 C-4	1.4	1.11	-0.31
C-5 O-6	1.17	1.23	0.06

De acuerdo con el cálculo anterior, el enlace formado por **N-3** y **C-2** ha ganado **0.42** en deslocalización, acercándose a los valores típicos de deslocalización mostrados por un doble enlace, mientras que el enlace **N-3** y **C-4** ha perdido **0.31** en deslocalización, acercándose a los valores esperados para un enlace sencillo, lo anterior se muestra en el Esquema 60.



Esquema 60. Forma resonante más importante, de acuerdo con los resultados de AIM.

Adicionalmente, se realizaron los cálculos de las funciones Fukui condensadas (Ecuaciones 4-6) como indicadores de reactividad locales de la molécula. Para obtener estas funciones, se evaluaron las cargas Hirshfeld de los átomos de interés, que corresponden al C-2 y al C-4 como posibles sitios reactivos en la oxazolona aniónica, las cargas obtenidas se muestran en la Tabla 4, mientras los resultados de los cálculos de las funciones Fukui se muestran en la Tabla 5.

$$f^-(A) = Q_N(A) - Q_{N-1}(A). \quad \text{Ecu. 4}$$

$$f^+(A) = Q_{N+1}(A) - Q_N(A). \quad \text{Ecu. 5}$$

$$f^0(A) = \frac{1}{2}(Q_{N+1}(A) - Q_{N-1}(A)). \quad \text{Ecu. 6}$$

$Q_N(A)$ = Carga atómica en molécula neutra

Q_{N-1} = Carga atómica en molécula catiónica

Q_{N+1} = Carga atómica en molécula aniónica

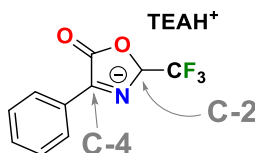


Tabla 4. Cargas Hirshfeld neutra, aniónica y catiónica de la oxazolona desprotonada

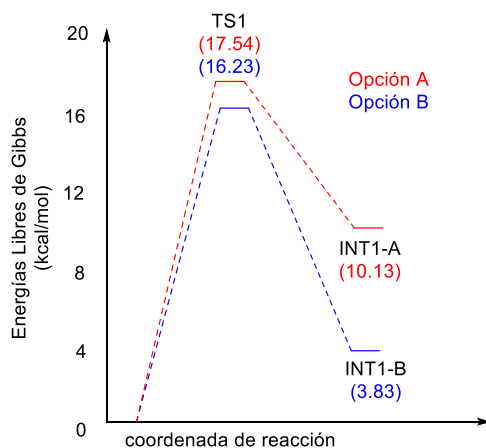
DFT-M06L / 6-311+g*, SCRf=THF, Cr=LANL2DZ.

ÁTOMO	Q_{N+1}	Q_N	Q_{N-1}
C-4	-0.067336	-0.039289	0.070476
C-2	-0.027891	0.055973	0.146484

Tabla 5. Funciones Fukui condensadas calculadas de la oxazolona desprotonada.

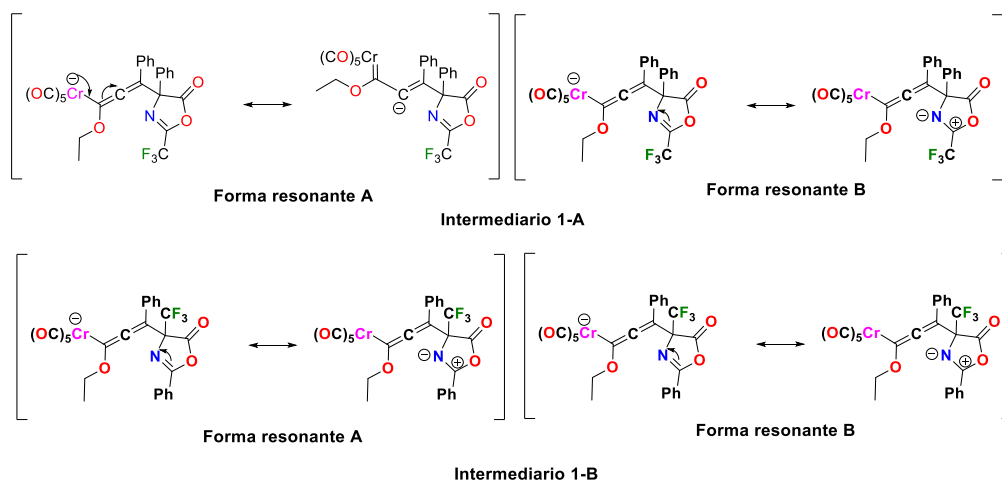
DFT-M06L / 6-311+g*, SCRf=THF, Cr=LANL2DZ.

Átomo	f^-	f^+
C-4	0.109765	0.028047
C-2	0.090511	0.083864



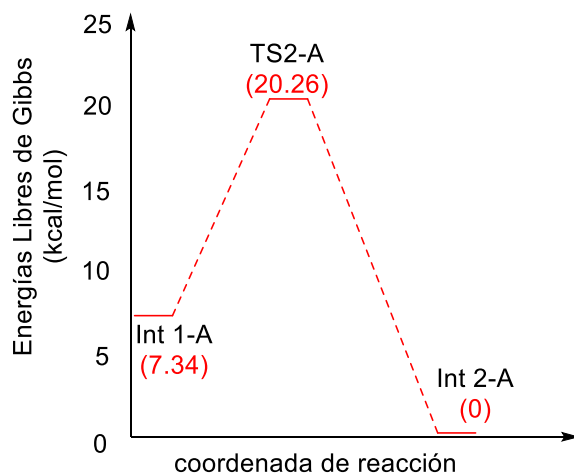
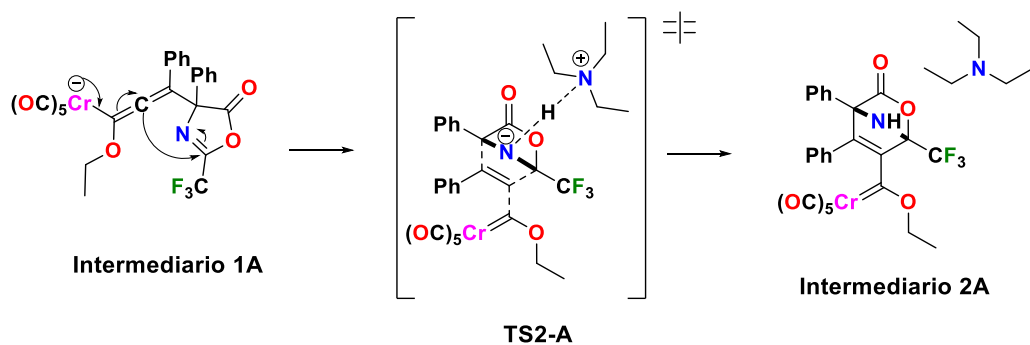
Esquema 62. Superficie de energía potencial para el ataque nucleofílico conjugado al alquínil carbeno DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

Las formas resonantes de ambos intermediarios mostrados en el Esquema 63, donde se muestra que los carbonos alfa al carbono carbénico tienen características nucleofílicas, mientras que el carbono base de trifluorometilo (Int 1-A) y el carbono base de felino (Int-1B) poseen características electrofílicas. Este hecho nos permite proponer que el siguiente paso de reacción sea un cierre de anillo con la consecuente formación de un bicyclo.



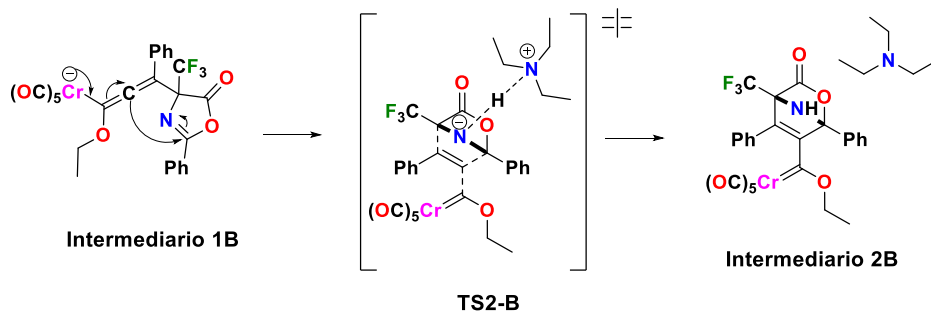
Esquema 63. Formas resonantes del intermediario 1-A. y 1-B.

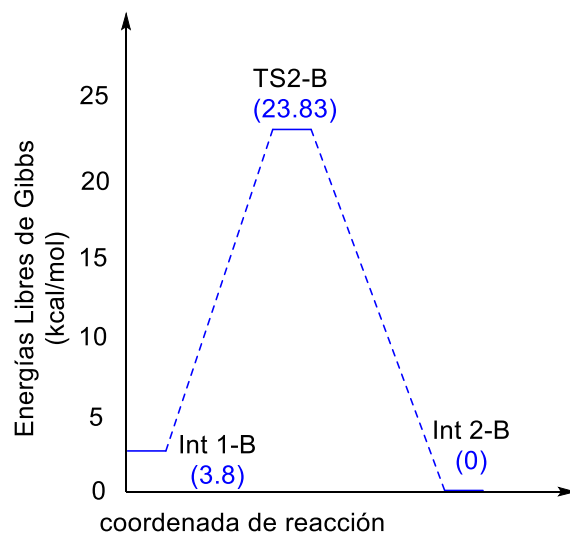
En el esquema 64, se observa que la energía de activación necesaria para el carbono base de trifluorometilo sea atacado por el carbono alfa al carbono carbénico y se dé lugar a la formación del bicyclo **12.92 kcal/mol** (Intermediario 2A).



Esquema 64. Superficie de energía potencial para el ataque nucleofílico intramolecular A DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ

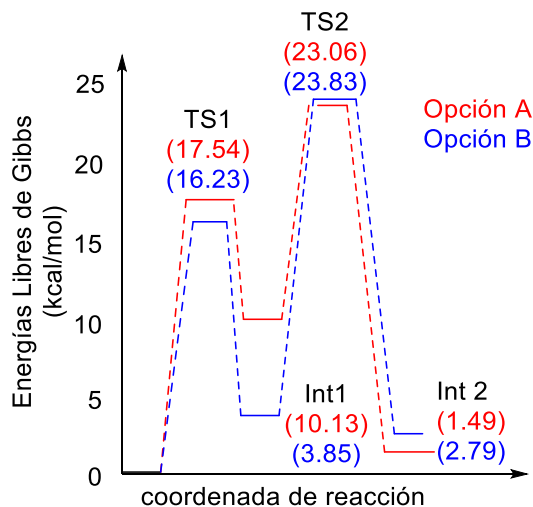
En el Esquema 65, se muestra que la energía de activación necesaria para que el carbono base de fenilo sea atacado por el carbono alfa al carbeno y de lugar a la formación del correspondiente bibiciclo es de **20.03 kcal/mol**, esto es **7.11 kcal/mol** más que la opción anterior.





Esquema 65. Superficie de energía potencial para el ataque nucleofílico intramolecular B DFT-M06L / 6-311g⁺, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ

Tratando de explicar la aparente regioselectividad que presenta la reacción, al aislarse únicamente 1 de los regioisómeros, el cual corresponde al ataque del carbono base de fenilo al alquínico carbono, se hace la comparación de ambos diagramas de energía potencial, desde el ataque de la oxazolona al carbono hasta la formación del biciclo, como se muestra en el Esquema 66.

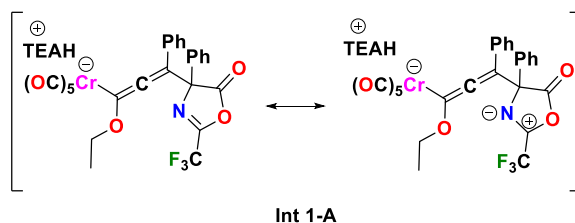


Esquema 66. Superficie de energía potencial comparativo entre opción A y opción B DFT-M06L / 6-311g⁺, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ

Como puede observarse en el diagrama anterior, la diferencia más marcada es respecto a las energías de activación necesarias para formar el biciclo (**Int1- TS2**), siendo el intermediario donde el carbono base de fenilo realiza el ataque nucleofílico la que requiere menor energía para alcanzar

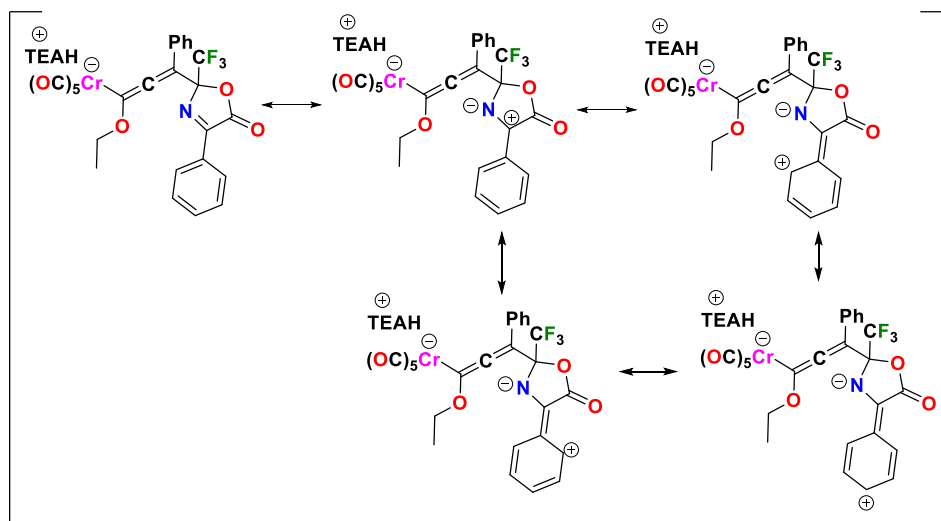
el estado de transición, **7.11 kcal/mol** menos que el análogo donde el carbono base de trifluorometilo realiza el ataque nucleofílico, lo que podría explicar la regioselectividad observada en la reacción.

Lo anterior se puede explicar por las formas resonantes que presentan ambos intermediarios. En el Esquema 67, se muestran las formas resonantes del primer intermediario del ataque nucleofílico del carbono base de fenilo al alquínil carbeno. El doble enlace **N=C** se encuentra fuertemente polarizado, el nitrógeno adquiere la carga parcial negativa y el carbono adquiere la carga parcial positiva, esta carga positiva no está estabilizada por resonancia y se encuentra adyacente a un grupo electroattractor fuerte, lo que incrementa la energía del intermediario, cuya consecuencia final es una menor energía de activación necesaria para alcanzar el siguiente estado de transición.



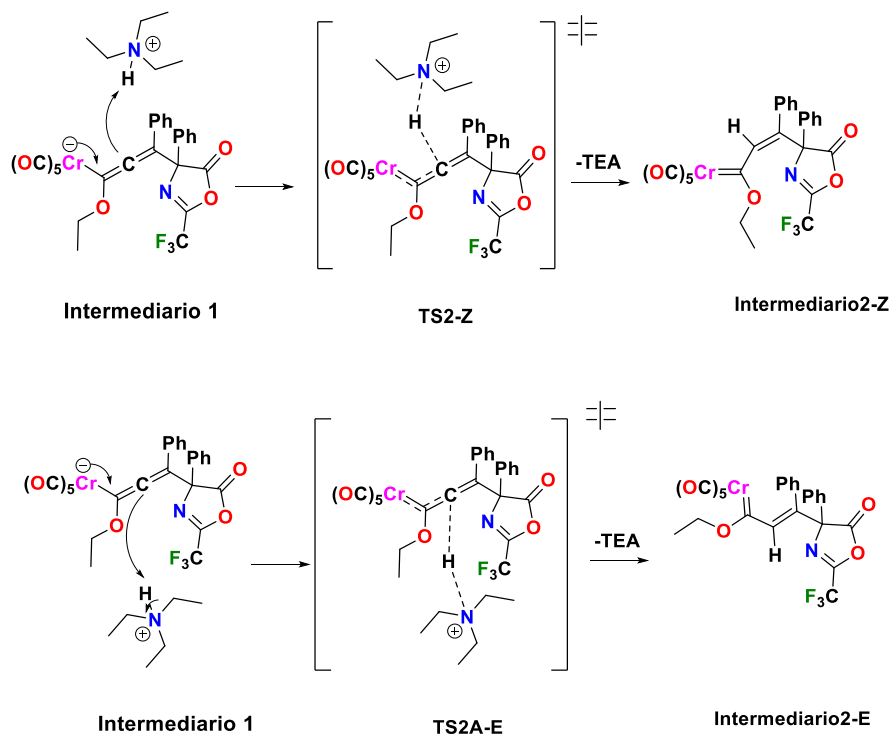
Esquema 67. Formas resonantes A

Respecto al primer intermediario del ataque nucleofílico del carbono base de trifluorometilo al alquínil carbeno (Esquema 68), el doble enlace **C=N** no se encuentra tan fuertemente polarizado al no haber la presencia del grupo fuertemente electroattractor. Además, la carga parcial positiva se encuentra estabilizada por el grupo fenilo, esto hace que la energía del intermediario se estabilice, sin embargo, la consecuencia de esto es el aumento en la energía de activación necesaria para alcanzar el siguiente estado de transición.



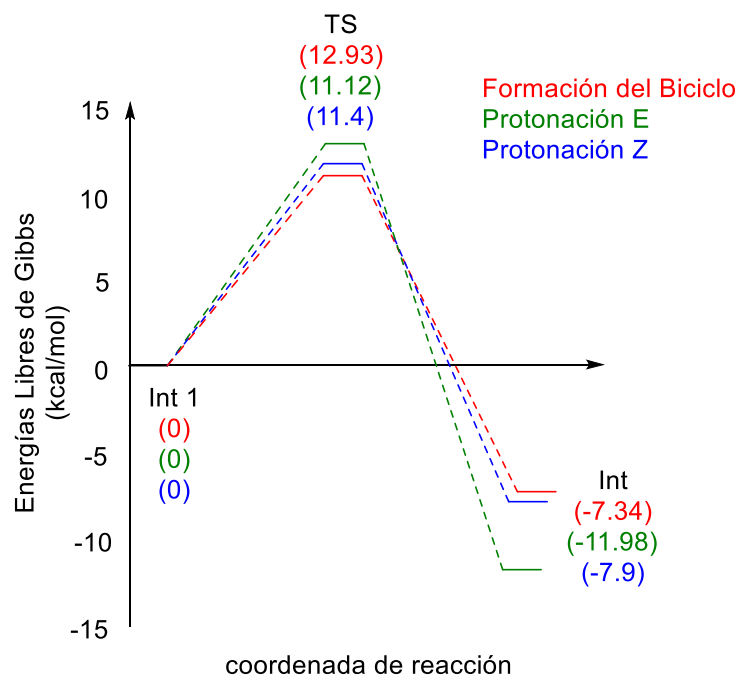
Esquema 68. Formas resonantes B.

Debido a las características nucleofílicas que presenta el sistema, también puede proponerse la protonación del intermediario alénico, este puede ocurrir para dar la forma Z o la forma E, como se muestra en el Esquema 69.



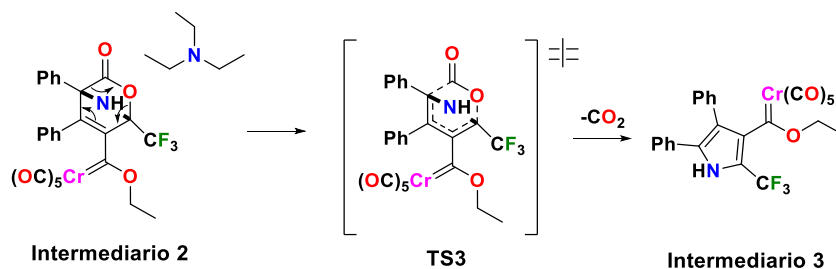
Esquema 69. Protonación del intermediario 1, producto E(superior) o Z (inferior).

En el Esquema 70. se hace la comparación de las energías requeridas para llevar a cabo las correspondientes protonaciones y la energía requerida para la formación del biciclo, como se puede observar, las energías requeridas son muy similares tanto en estado de transición como en intermediarios. Excepto en el producto de adición **E**, el cual es más estable que el producto de adición **Z**, esta tendencia es esperada debido a la bien conocida estabilidad de estos estereoisómeros. Sin embargo, las energías no son muy diferentes, por lo que las 3 reacciones podrían ocurrir en competencia.



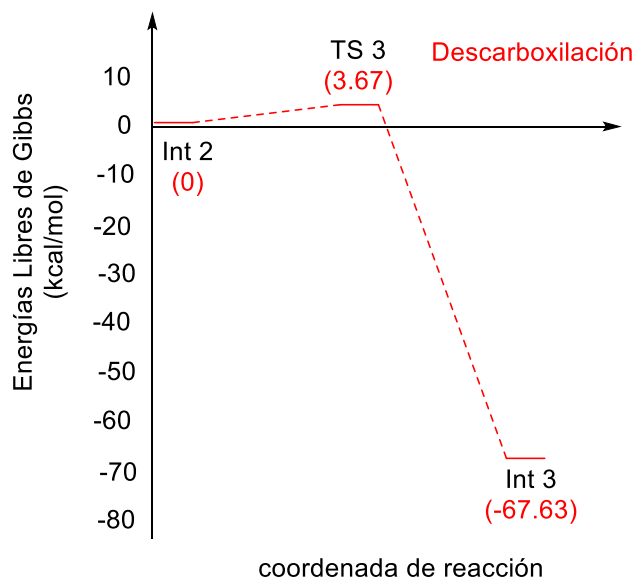
Esquema 70. Diagrama de energía potencial de la formación del biciclo y protonación en E y Z
DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ

En la siguiente etapa el **intermediario 2**, sufre una reacción de descarboxilación del biciclo, formando el tercer intermediario, que corresponde al pirrol organometálico (Esquema 71).



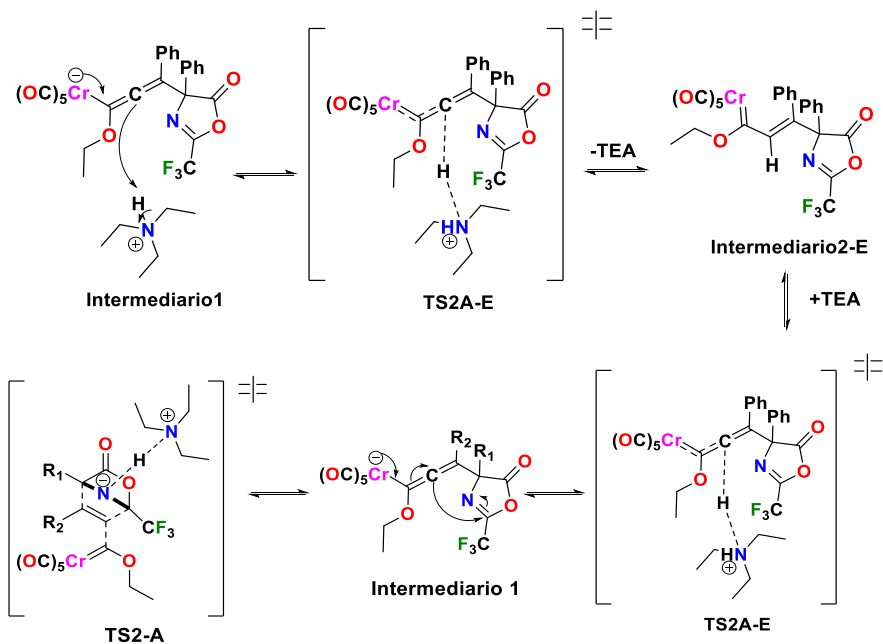
Esquema 71. Formación del pirrol organometálico

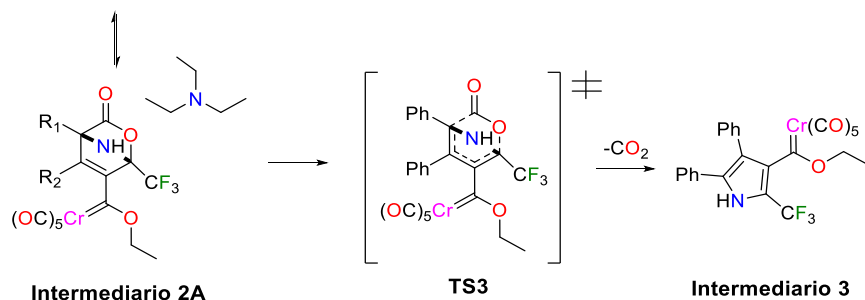
A continuación, se muestra la superficie de energía potencial para descarboxilación del intermediario 2 (Esquema 72).



Esquema 72. superficie de energía potencial para la descarboxilación del aducto de Diels-Alder
DFT-M06L / 6-311g⁺, SCRf=THF, Cr=LANL2DZ.

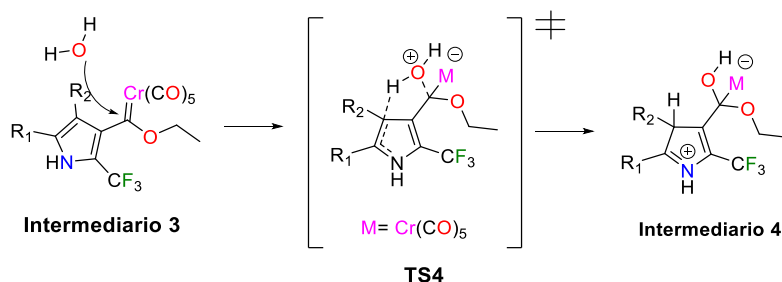
Los resultados indican, que se trata de una reacción favorecida a los productos debido a la liberación de CO₂. Lo anterior permite proponer que el producto protonado puede regresar al intermediario 1, y proseguir hasta la formación del pirrol organometálico, el cual ya es una reacción irreversible debido al desprendimiento de CO₂ en forma de gas, como se muestra en el Esquema 73. Lo anterior sucede aún formado el producto de la protonación ya sea en su forma E o en su forma Z, por el principio de reversibilidad de la reacción.





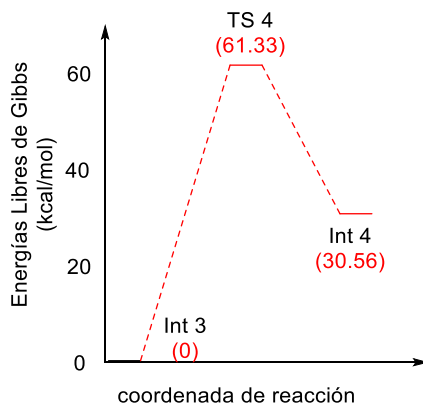
Esquema 73. Principio de reversibilidad y desplazamiento del equilibrio al pirrol.

Una vez formado el pirrol organometálico, se propone como paso siguiente la adición de una molécula de agua sobre el carbono carbénico (Esquema 74).



Esquema 74. Adición del agua al pirrol organometálico

En el Esquema 66. se muestra el diagrama de energía potencial para la adición sobre el carbono carbénico de una molécula de agua, donde se puede observar que la energía necesaria para alcanzar el estado de transición es de **61.33 kcal/mol**, un valor elevado de energía. Sin embargo, la viabilidad de este proceso es debido a la etapa anterior de reacción, la descarboxilación, ya que tiene una liberación de energía de **67.33 kcal/mol**.



Esquema 66. Superficie de energía potencial de la adición de agua. DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

La disposición espacial de dicha adición permitió que, durante el estado de transición, el pirrol realice la desprotonación de la molécula de agua al mismo tiempo que el grupo hidroxilo se adiciona, lo anterior de forma concertada como se muestra en la Figura 10.

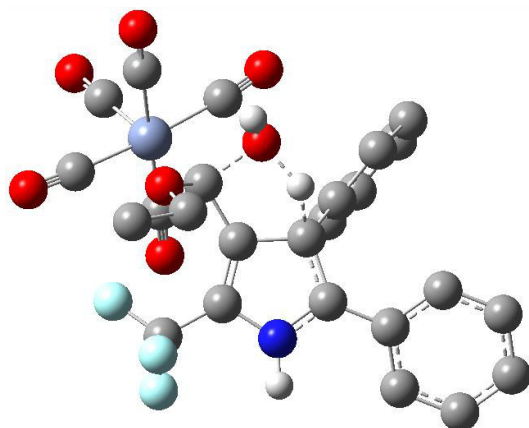
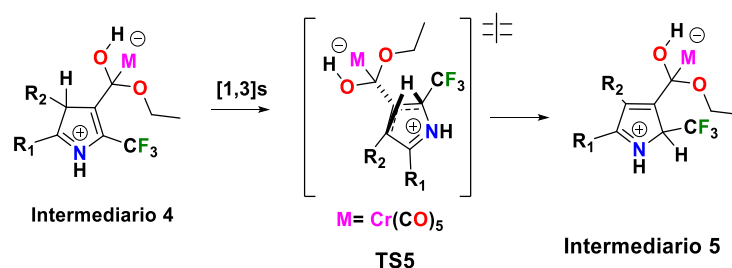


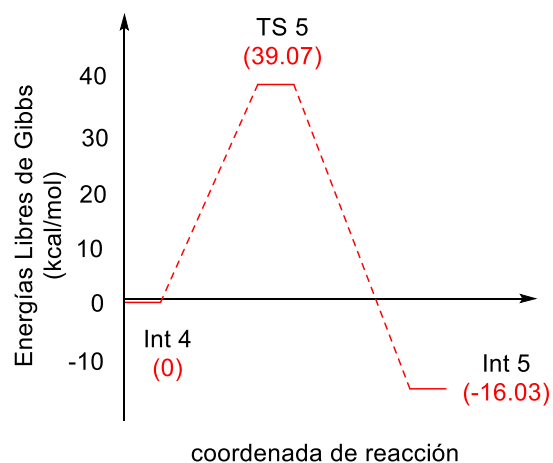
Figura 10. Adición de agua y protonación concertada del pirrol, los protones aromáticos y alquílicos fueron omitidos para mayor claridad.

Para explicar la presencia del protón en el carbono base de trifluorometilo, se propone un reordenamiento sigmatrópico del tipo 1,3 teniendo como consecuencia el intercambio de la posición del protón proveniente del agua hacia el carbono base del trifluorometilo, como se muestra en el Esquema 75.



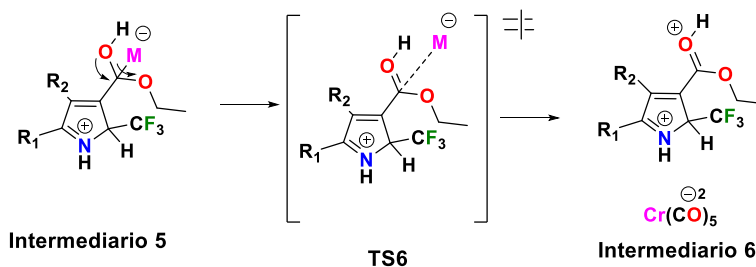
Esquema 75. Reordenamiento sigmatrópico

Como se observa en el Esquema 76, la energía necesaria para alcanzar el estado de transición es de **39.07 kcal/mol**, por lo que el producto de este reordenamiento es favorecido, debido a que la energía del producto respecto a su reactivo es de **-16.03 kcal/mol**, mostrando que el protón proveniente del agua es más estable en el carbono base de trifluorometilo que en el carbono 4.



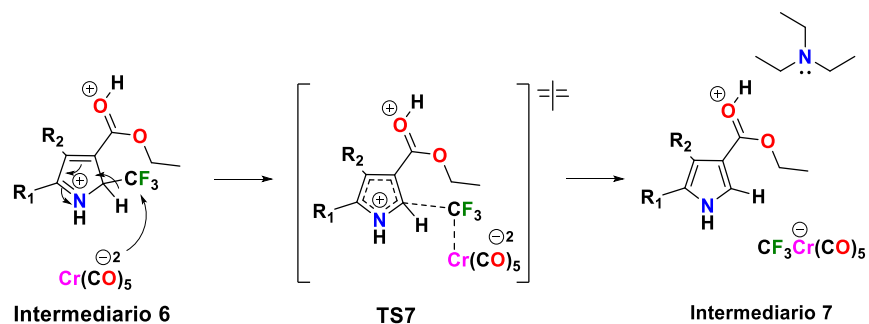
Esquema 77. Superficie de energía potencial para el reordenamiento sigmatrópico. DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

A continuación, el grupo hidroxilo llevaría a cabo la expulsión del fragmento metálico al formar el grupo carbonilo, formando el intermediario 6 junto al fragmento metálico con carga -2 (Esquema 78).



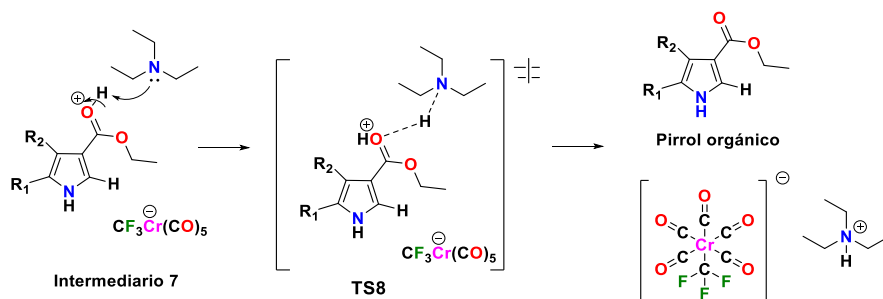
Esquema 78. Pérdida del fragmento metálico.

Para el proceso anterior no se encontró un estado de transición, debido a las largas distancias entre el carbono carbénico y el fragmento metálico, cuyas distancias de enlace están aproximadamente a 3 Å de distancia. Antes de la formación del grupo carbonilo orgánico, el fragmento metálico cargado con dos cargas negativa lleva a cabo la destrifluorometilación del pirrol, para formar el intermediario 7 (Esquema 79).



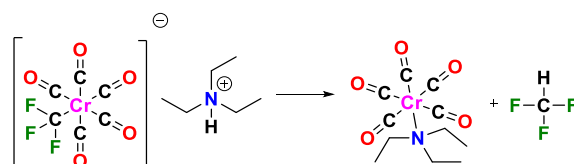
Esquema 79. Pérdida del grupo trifluorometilo.

Finalmente, la trietilamina retira el protón del grupo carbonilo para formar el correspondiente pirrol orgánico neutro (Esquema 80).



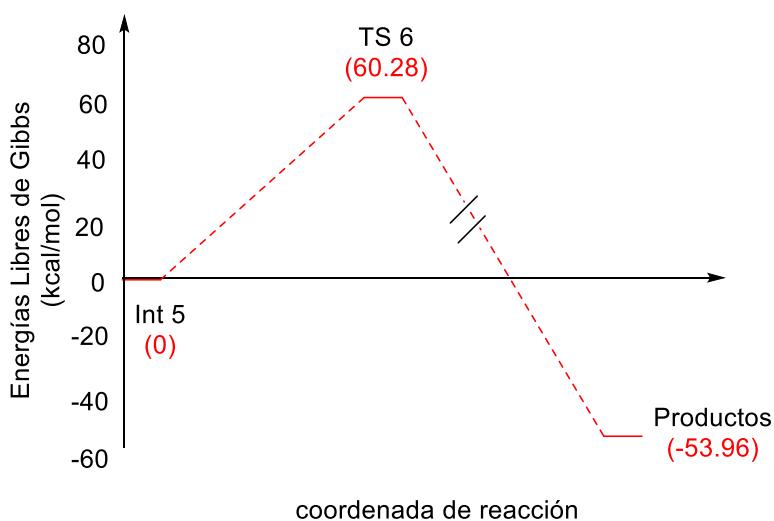
Esquema 80. Formación del pirrol Orgánico.

La sal de cromo, el cual se reacciona para formar el pentacarbonil cromo aducto trietilamina y fluoruro de hidrógeno (Esquema 81).



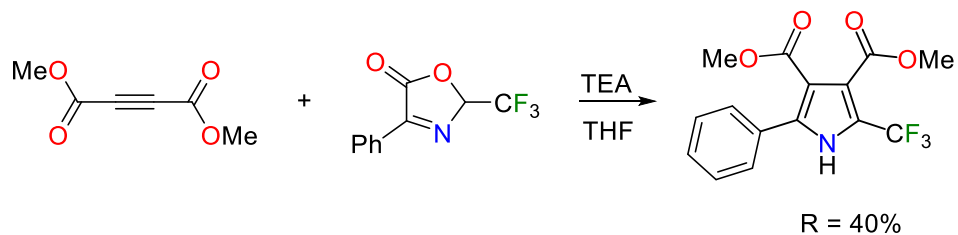
Esquema 81. Formación del pentacarbonilcromo y el fluoruro de hidrógeno

En el Esquema 82 se muestra la superficie de energía potencial para los procesos anteriores, donde la energía necesaria para alcanzar el estado de transición de la pérdida de CF_3 es de **60.28 kcal/mol**, la diferencia de energía entre los productos, que corresponde al pirrol orgánico, al fluoruro de hidrógeno y el pentacarbonilcromo aducto trietilamina es de **-53.98 kcal/mol** respecto al pirrol organometálico.

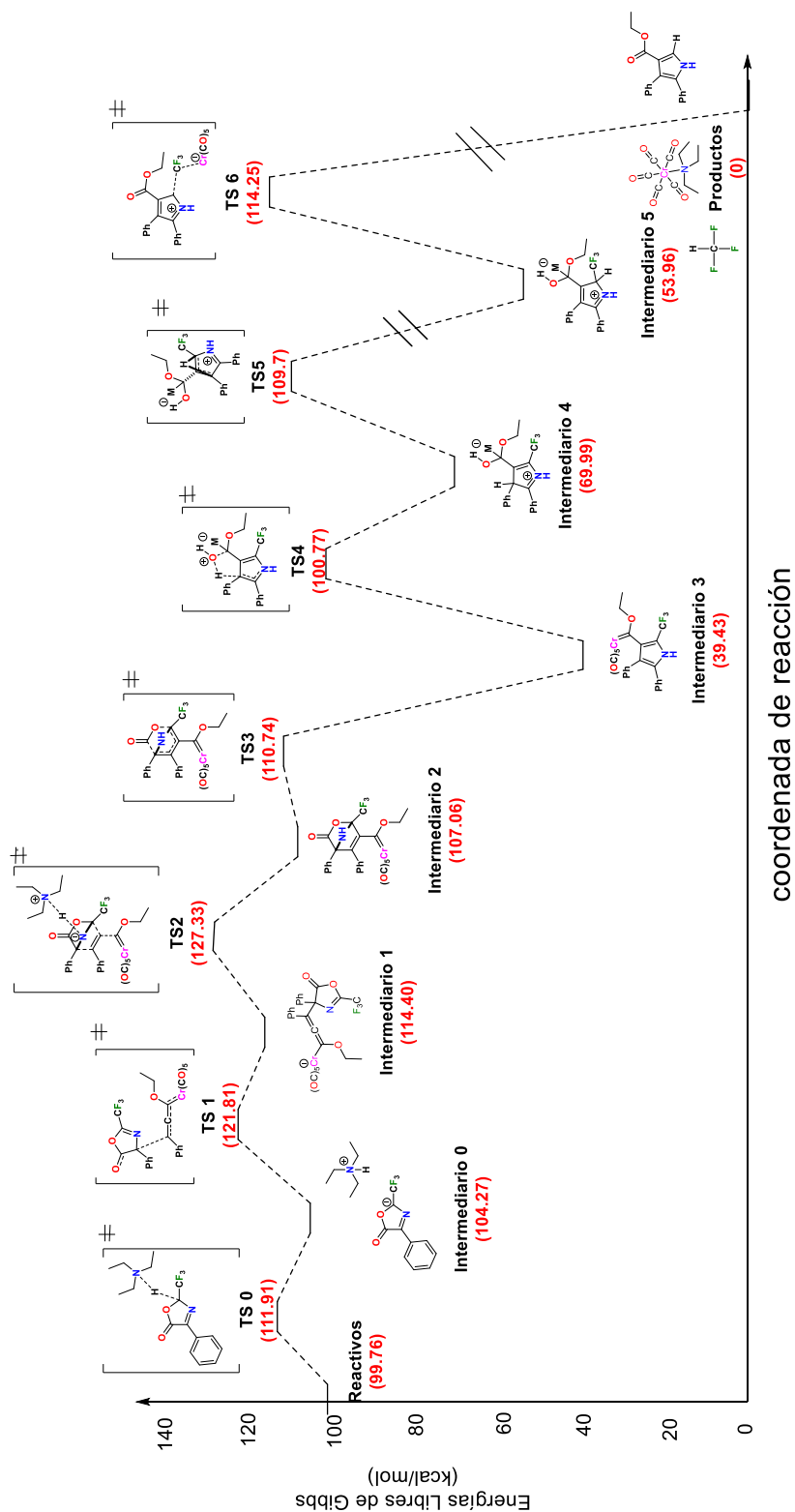


Esquema 82. Superficie de energía potencial para la pérdida del trifluorometilo. DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ.

En el Esquema 84 se muestra la superficie de energía potencial de todo el mecanismo de reacción propuesto, tomando como referencia la energía de los productos. Una explicación del porqué no se ha logrado aislar alguno de los intermediarios es que la etapa limitante de mayor energía de toda la reacción es la desprotonación de la oxazolona. La cual se encuentra a **111.91 kcal/mol** respecto a la energía de los productos, fácilmente alcanzado a temperatura ambiente (ver los Esquemas de desprotonación y formación de dipolo). Una vez alcanzado el intermediario, todos los estados de transición son de menor energía y por tanto es difícil detener la reacción en alguno de los intermediarios, aislando únicamente el producto final. Si bien, no se logró encontrar teóricamente el estado de transición que involucra la pérdida del fragmento metálico con la pérdida del grupo trifluorometilo, se infiere su existencia, debido a la reacción análoga entre la 2-trifluorometil oxazolona y el acetilendicarboxilato, cuyo producto es el correspondiente pirrol, quien mantiene el grupo trifluorometilo (Esquema 83).



Esquema 83. Reacción entre el acetilendicarboxilato y la 2-trifluorometil oxazolona.



Esquema 84. Superficie de energía potencial de reacción completo. DFT-M06L / 6-311g+*, SCRF=THF, Cr=LANL2DZ. Conexión entre mínimos y estados de transición confirmada mediante cálculo de la coordenada intrínseca de reacción.

2.3) Estudio Experimental de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Con el objetivo de estudiar el efecto obtener información que nos permita validar el mecanismo propuesto. Experimentalmente se propuso dar seguimiento a la reacción por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), en las siguientes Figuras se muestran los correspondientes cromatogramas de materias primas, crudo de reacción y producto.

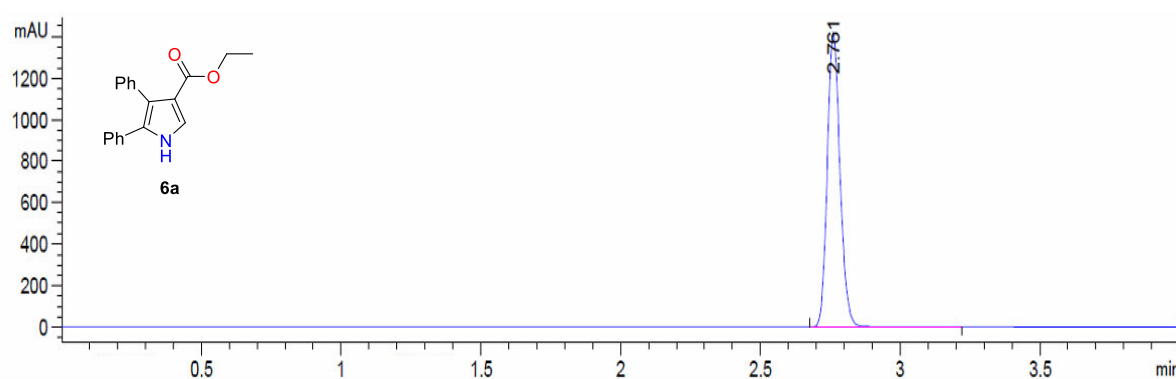


Figura 11. Cromatograma del pirrol 6a.

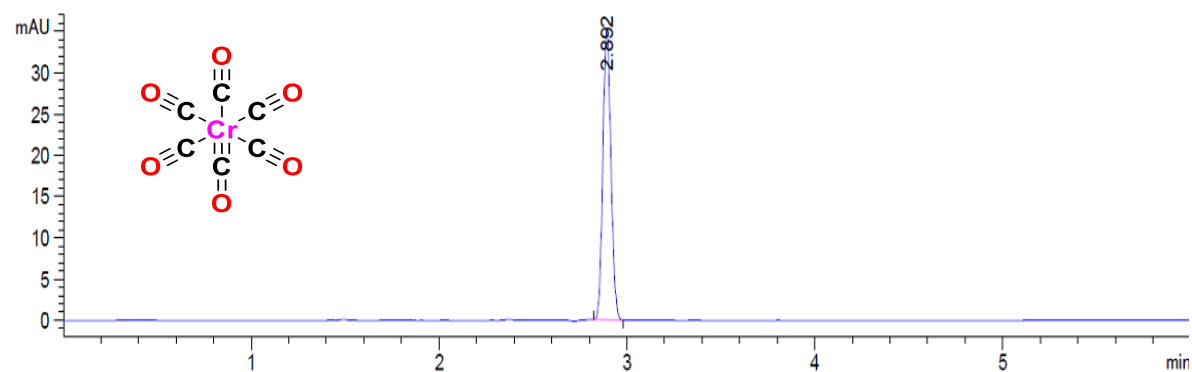


Figura 12. Cromatograma del Hexacarbonil cromo

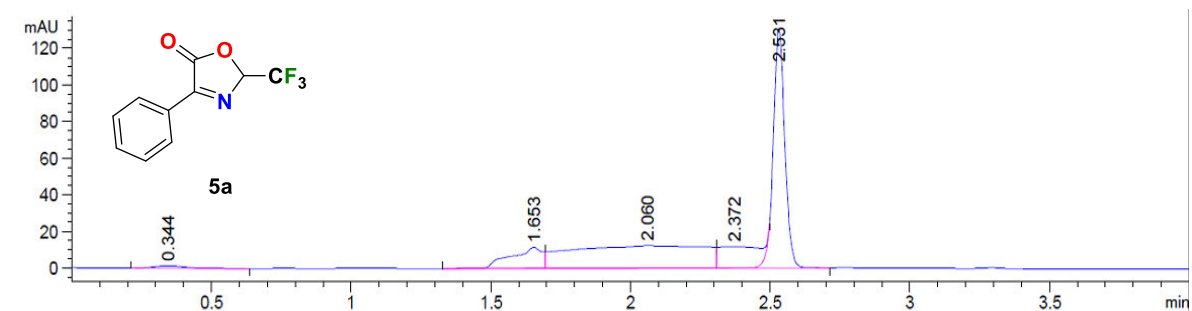


Figura 13. Cromatograma de la 2-trifluorometil oxazolona.

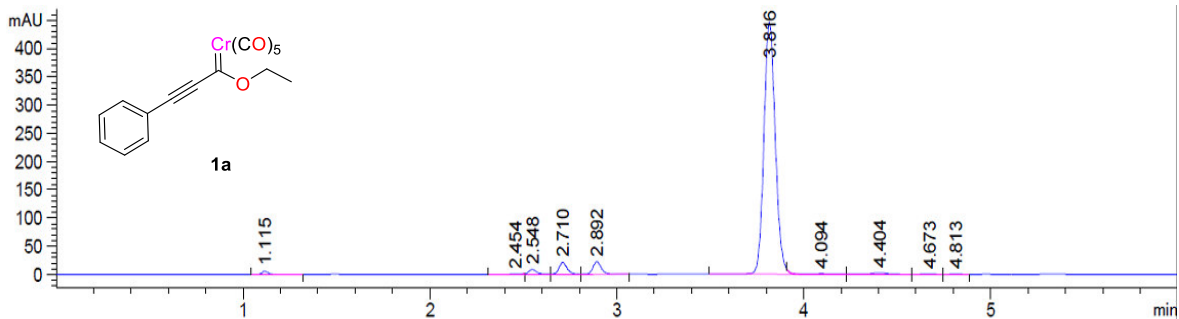


Figura 14. Cromatograma del alquínil carbeno de Fischer **1a**.

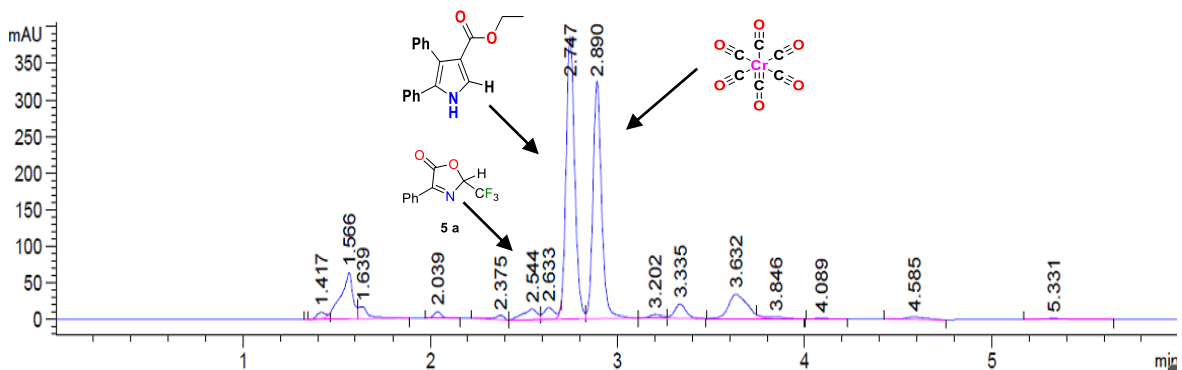


Figura 15. Cromatograma del crudo de reacción.

Se observó que los productos identificables del crudo corresponden al pirrol orgánico, $\text{Cr}(\text{CO})_6$, y la 2-trifluorometiloxazolona, las demás señales no han sido caracterizadas. Adicionalmente se construyó una curva de calibración para cuantificar la cantidad presente de pirrol en los crudos de reacción. En la Figura 16 se muestra la curva con su ecuación en el gráfico y su correspondiente R^2 .

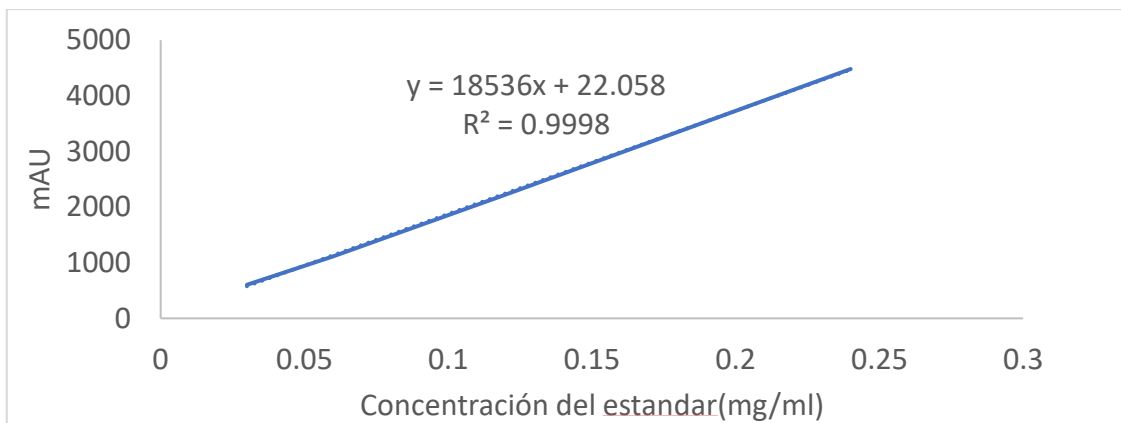


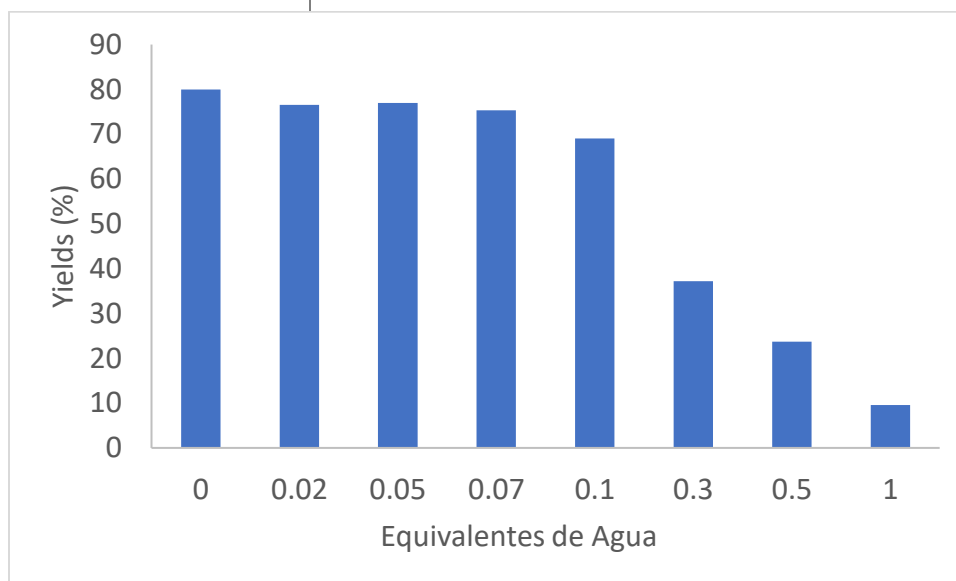
Figura 16. Curva de calibración del pirrol **5a**.

Con los datos anteriores, se realizaron los experimentos 1-7 donde se adicionaron los correspondientes equivalentes de agua y el rendimiento se determinó por HPLC (Tabla 6). Para

estas reacciones se utilizó THF secado con sodio y usado al momento, así como grado HPLC con 0.002 ppm de agua, los resultados fueron similares con THF secado con sodio y THF grado HPLC.

Tabla 6. Adición de agua a la reacción.

EXP	EQ H ₂ O	ABC*	RENDIMIENTO
1	0	1209.50457	80
2	0.02	1156.58875	76.5
3	0.05	1163.18994	77.0
4	0.07	1138.79236	75.3
5	0.1	1046.18591	69.1
6	0.3	573.33301	37.2
7	0.5	373.68301	23.7
8	1	163.49109	9.54



*ABC= Área bajo la curva.

Como puede apreciarse la adición de agua es perjudicial para la reacción, siendo el máximo rendimiento cuando no se adiciona agua y va disminuyendo proporcionalmente a la adición de agua, lo anterior indica que el agua no participa en la reacción, pero actúa descomponiendo el carbeno, razón por la cual el rendimiento es bajo, además, se demuestra que el agua no actúa ni como catalizador ni como reactivo. A continuación, se presentan los cromatogramas de los crudos de reacción cuando se les ha adicionado 0.02 equivalentes de agua y 0.5 equivalentes de agua.

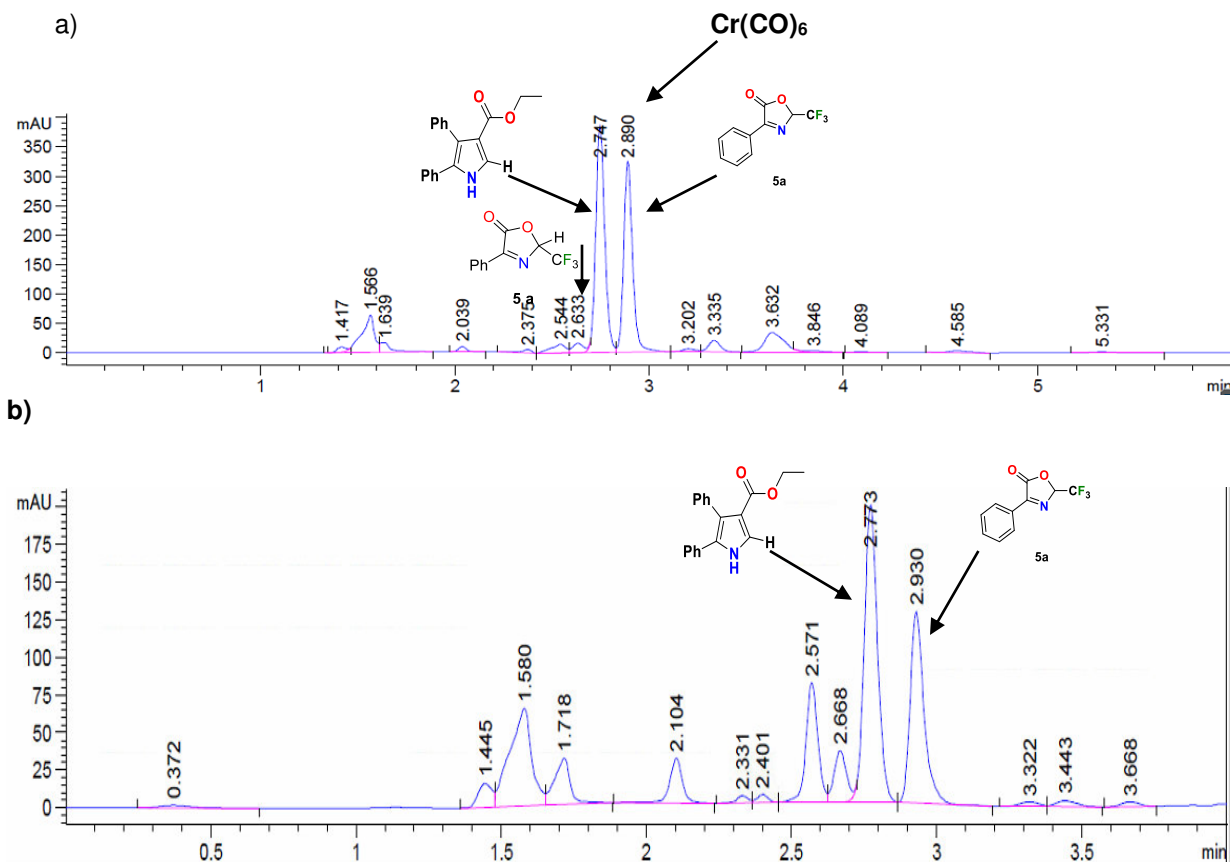


Figura 17. Cromatograma del crudo de reacción, con a) 0.02 y b) 0.5 equivalentes de agua.

Como se observa, la adición de cantidades mínimas de agua (0.02 equivalentes) no altera de forma apreciable el perfil cromatográfico del crudo de reacción. Sin embargo, al adicionarse 0.5 equivalentes de agua, las intensidades de las señales bajan, así como la intensificación de posibles subproductos.

En la siguiente Figura se muestran los espectros de RMN de ^{19}F para la 2-trifluorometiloxazolona (-79 ppm) y del crudo de reacción. Datos bibliográficos³⁹ indican que el fluorofórmico se localiza en **0 ppm**, mientras que la señal observada está en **-75.5 ppm**, si bien no se puede descartar la presencia del fluorofórmico debido a que es altamente volátil. Sin embargo, de acuerdo con el mecanismo existe la posibilidad de que otra especie de Flúor diferente al correspondiente haloformo esté presente y no se descarta un complejo Metal- CF_3 , o inclusive el pirrol organometálico.

³⁹ Filippo, J, *J. Org. Chem.* **1976**, 41(2), 392-394

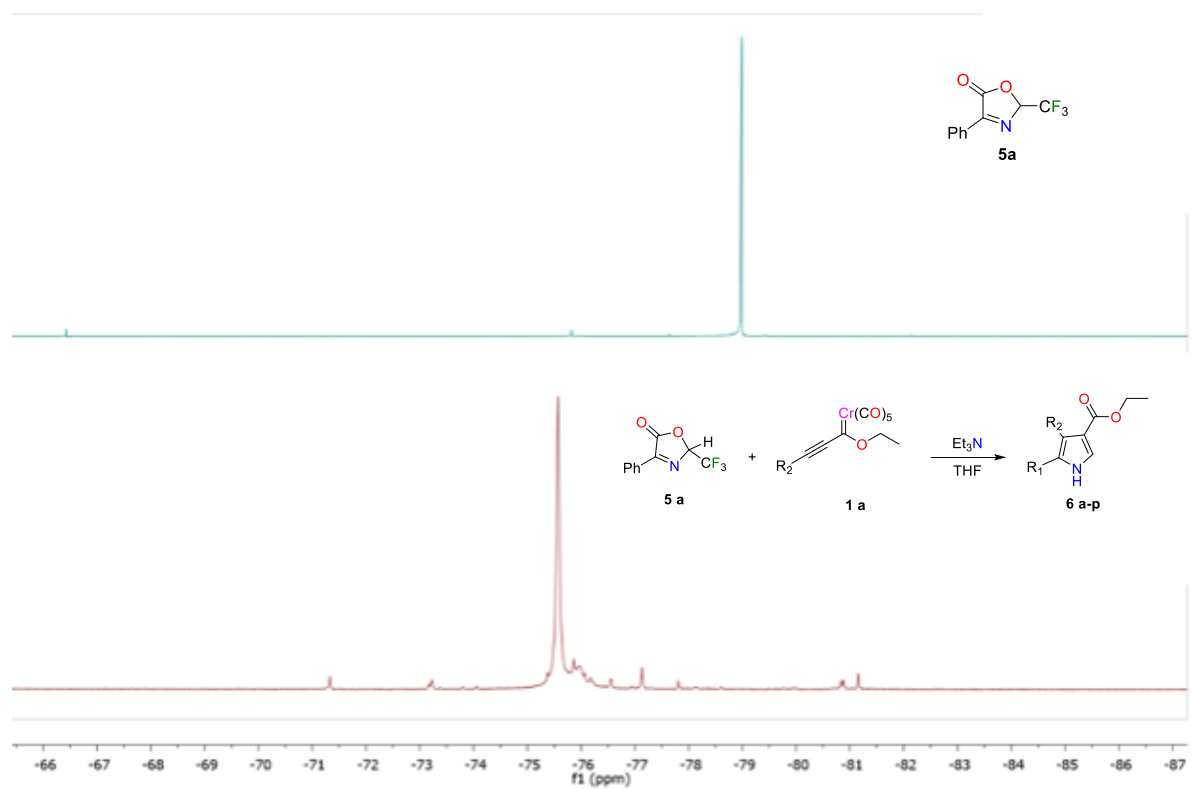
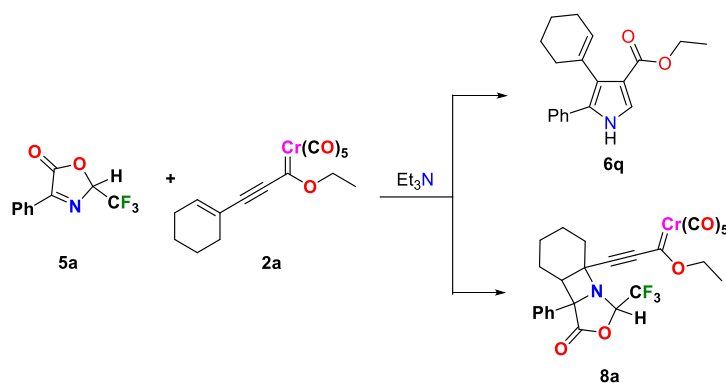


Figura 18. Espectro de RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 470 MHz) del compuesto **5a** en comparación con el crudo de reacción.

CAPITULO 2

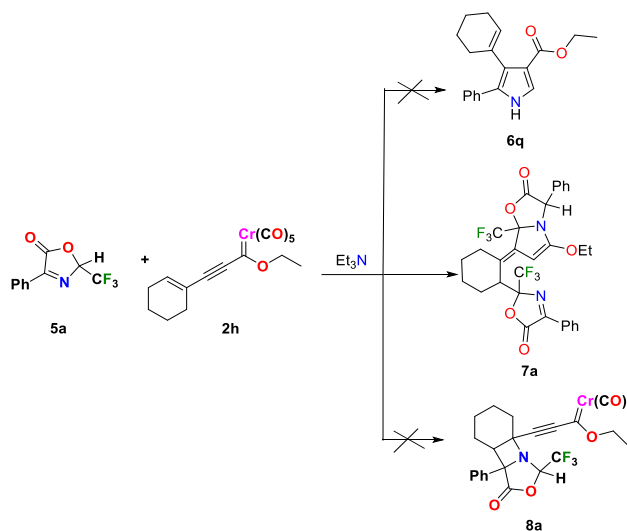
2.4) Estudio de reactividad de carbenos de Fischer $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ insaturados.

En este apartado, se realizó el estudio de la reactividad de los alquínilcarbenos cuando estos presentan sistemas insaturados extendidos, como es el caso del ciclohexenilalquínilcarbeno de Fischer. De acuerdo con lo discutido anteriormente, se esperaba una reacción de cicloadición 1,3-dipolar para formar el correspondiente pirrol, o una reacción de cicloadición (2+2) para obtener el derivado de azetidina, como se muestra en el Esquema 85.



Esquema 85. Reacción esperada entre la 2-trifluorometil oxazolona y el ciclohexenilalquínil carbeno de Fischer

Como se puede observar en el Esquema 86, la 2-trifluorometiloxazolona reacciona con el ciclohexil alquínil carbeno de Fischer **2h** para dar el producto **7a**, no se observó la formación del pirrol **6q** ni el derivado **8a**. Este resultado fue verificado por RMN de ¹H (Figura 19) y difracción de rayos X (Figura 20).



Esquema 86. Adición de la 2-trifluorometiloxazolona al ciclohexenil alquínil carbeno de Fischer

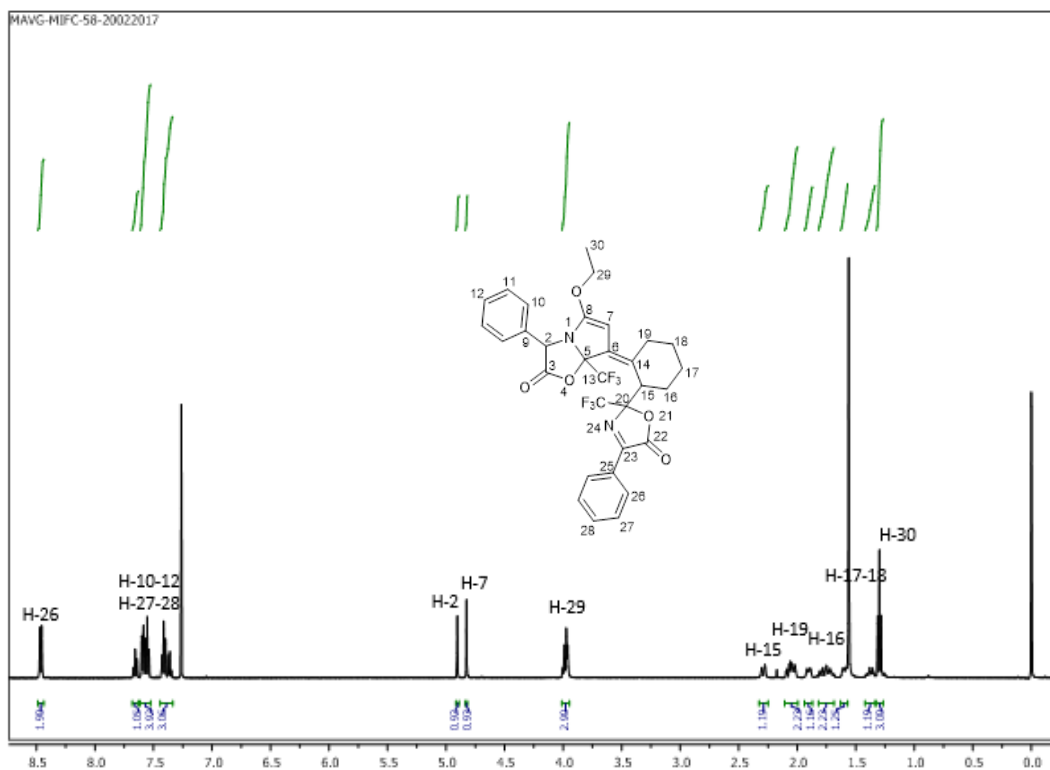


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **7a**.

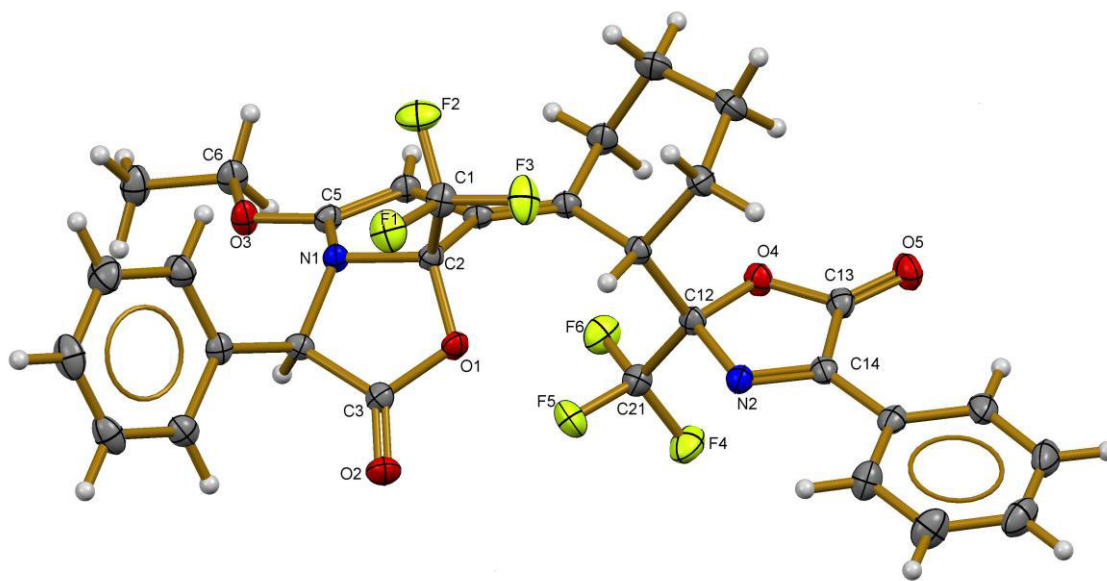
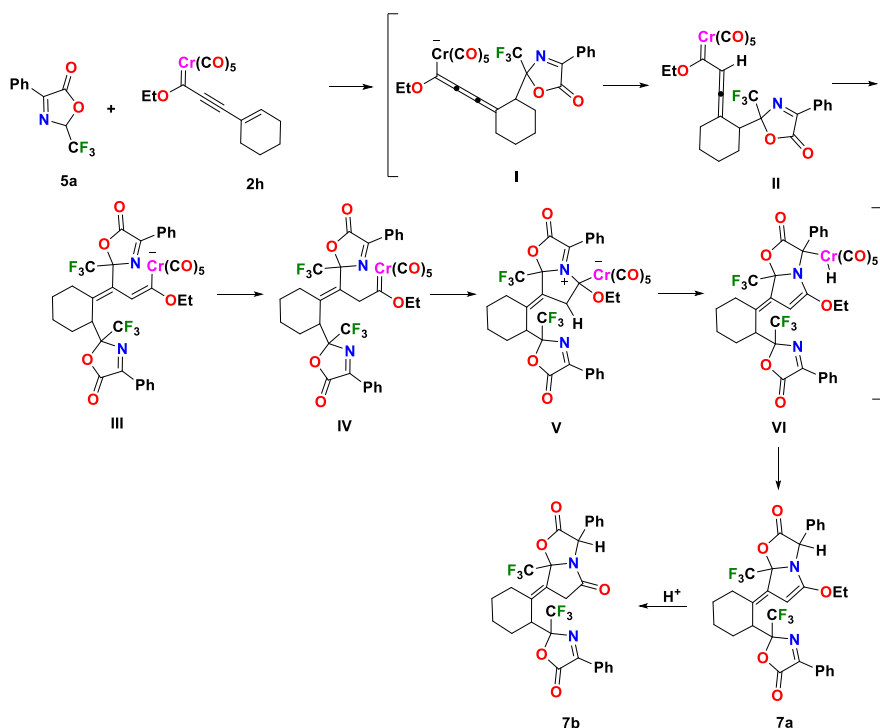


Figura 20. Difracción de Rayos X del compuesto **7a** (ORDEP 50% de probabilidad)
CCDC 1911540

El mecanismo que se propone es el siguiente (Esquema 87):

- I) El primer paso de reacción consiste en la adición 1,6 de la 2-trifluorometiloxazolona desde el carbono base de trifluorometilo al carbono delta del alquínil carbeno.
- II) La densidad electrónica presente en el fragmento metálico regresa al fragmento orgánico, causando la protonación de la posición alfa, el cual es posición nucleofílica.
- III) Una segunda molécula de 2-trifluorometil oxazolona se lleva a cabo de forma 1,4.
- IV) De igual forma a II, la densidad electrónica regresa desde el fragmento metálico al carbono alfa, causando una segunda protonación del intermediario.
- V) El nitrógeno de la oxazolona recién adicionada dona densidad electrónica al carbono carbénico, formando el nuevo anillo de 5 miembros.
- VI) Ocurre una migración de fragmento metálico, junto a una eliminación de Hidruro, quien ahora está coordinado al fragmento metálico, este proceso forma de nuevo el doble enlace donde el hidrógeno fue removido.
- VII) Se lleva a cabo una eliminación reductiva, para formar el producto de reacción **7a**
- VIII) En medio ácido, el éter de enol se transforma en grupo carbonilo, para dar lugar al producto **7b**

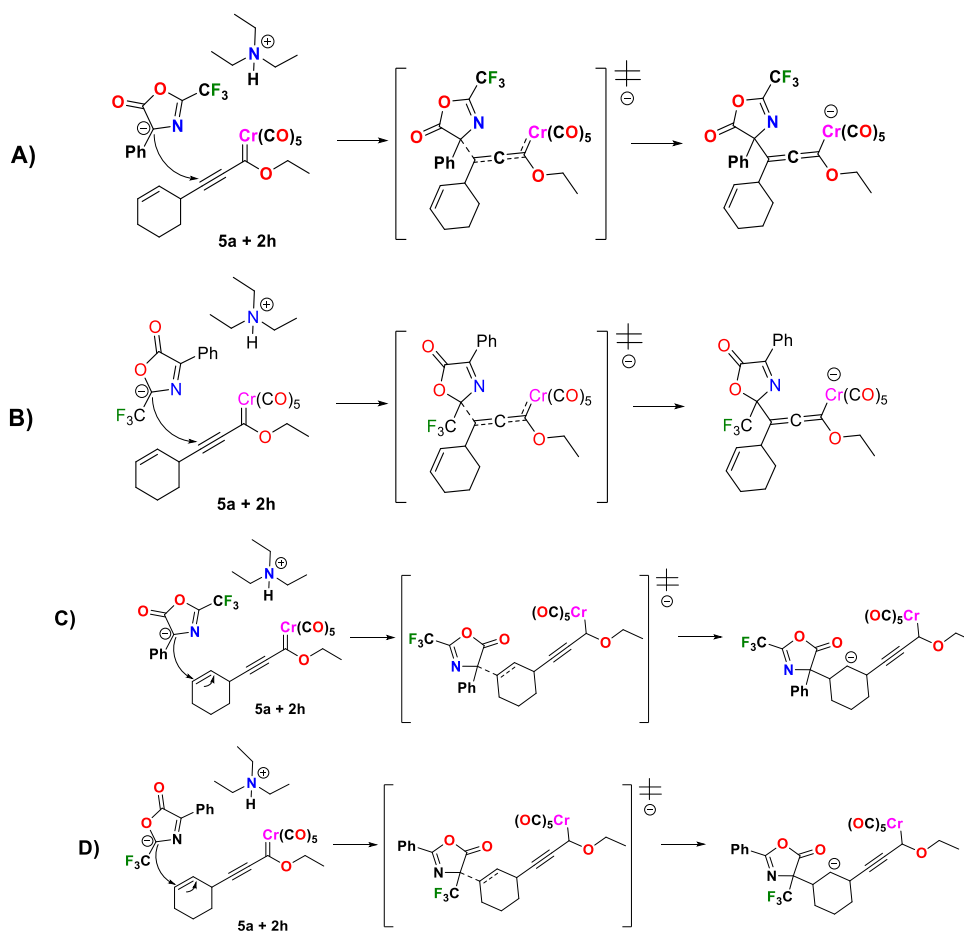


Esquema 87. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de 7b.

Considerando los anteriores resultados sobre la cicloadición 1,3-dipolar y lo encontrado en la bibliografía para las cicloadiciones térmicas 2+2 con carbenos de Fischer, el estudio se enfocó en

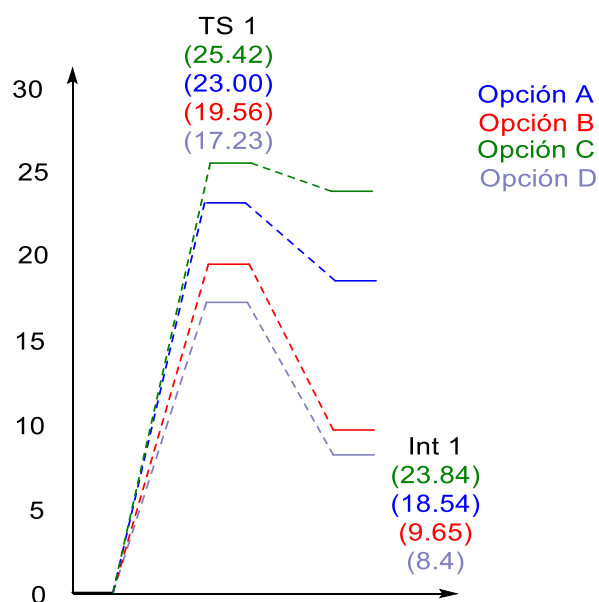
analizar teóricamente la selectividad que ocurre en la primera etapa de reacción. Lo anterior, debido a varias posibilidades de adición, donde las posibilidades A y B corresponderían al primer paso de reacción para la obtención del producto de cicloadición 1,3-dipolar, mientras que las posibilidad C y D corresponden al primer paso de reacción tanto a la reacción de cicloadición 2+2 por etapas como el primer paso del mecanismo propuesto (Esquema 88):

- A) Una primera adición 1,4- desde el carbono base de fenilo a la posición beta del alquínil carbeno, este paso sería el primero esperado para dar lugar al correspondiente pirrol.
- B) La adición se llevaría de igual forma 1,4, pero desde el carbono base de trifluorometilo al carbono beta del alquínilcarbeno, este paso daría el regioisómeros del pirrol anterior (discutido en el capítulo anterior).
- C) La adición se lleva a cabo de forma 1,6, desde el carbono base del fenilo al carbono delta del alquínil carbeno.
- D) La adición se lleva de forma 1,6 desde el carbono base de trifluorometilo al carbono δ del alquínil carbeno, este paso de reacción es propuesto como el primero para obtener el producto observado, el producto **7a**.



Esquema 88. Posibles reacciones entre la 2-trifluorometiloxazolona y el ciclohexenil alquínil carbeno de Fischer

Se realizó el cálculo de las energías de estados de transición y del primer intermediario de cada una de las opciones (Esquema 89). Como puede observarse, la opción D, que corresponde al ataque nucleofílico por parte del carbono base de trifluorometilo al carbono δ del alquínil carbeno, tiene la energía de transición más baja, así como el intermediario más estable. Este proceso llevaría a la obtención del producto observado experimentalmente, cabe destacar que la opción C, que corresponde al ataque nucleofílico del carbono base de fenilo al carbono δ , es de alta energía y de intermediario inestable.



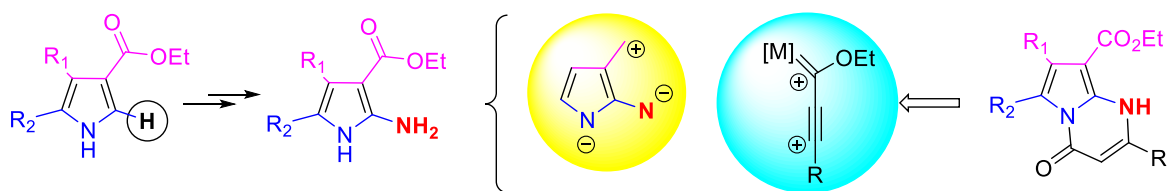
Esquema 89. Diagrama de energía potencial de las posibles reacciones entre la 2-trifluorometiloxazolona y el ciclohexenil alquínil carbeno de Fischer DFT M06L/6-311++g**, SCRF=THF, Cr=LANL2TZ.

Si bien, el análisis energético concuerda con lo mostrado experimentalmente, este cálculo de energía no explica la adición preferente del carbono base de trifluorometilo al carbono δ del carbeno, una posible explicación podría recaer en la teoría de ácidos y bases duros y blandos, quedando como perspectiva el estudio de este descriptor de reactividad para la descripción de esta reacción.

CAPITULO 3

2.5) Estudio de reactividad de los alquilcarbenos en reacciones de cicloadición [3+3].

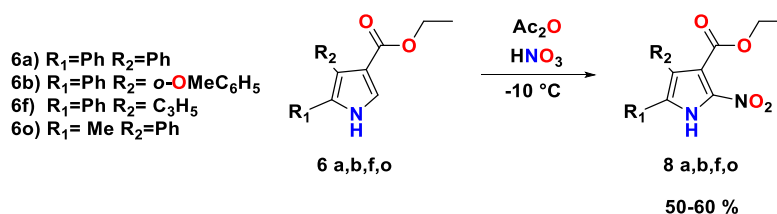
La propuesta para el estudio de la reactividad de los alquilcarbenos frente a reacciones de cicloadición [3+3] fue llevar a cabo la funcionalización del producto obtenido en el Capítulo 1 para obtener derivados de pirrolo[1,2-a]pirimidin-4(1H)onas. Por lo que, se diseñó obtener 2-amino pirroles a través de procesos como la nitración y reducción. El objetivo fue obtener un derivado de pirrol cuyo sintón pudiera ser un sistema 1,3-dinucleofílico (Esquema 80), el cual pudiera reaccionar nuevamente con el carbeno insaturado (sintón 1,3-dielectrofilico).



Esquema 90. Sintones propuestos

2.5.1) Síntesis de 2-aminopirroles

La investigación inicio por la nitración de los correspondientes pirroles (Esquema 91). Las condiciones se emplearon de acuerdo con lo reportado a la bibliografía⁴⁰, se utilizaron 10 eq. de anhídrido acético y 1.5 eq. de ácido nítrico a -10 °C durante 30 min, se obtuvieron rendimientos moderados (50-60 %). En la Figura 21, se muestra el espectro de RMN de protón para el compuesto **6a**, donde la desaparición de la señal correspondiente al C-2 se utilizó como señal característica que indica la presencia del pirrol nitrado.

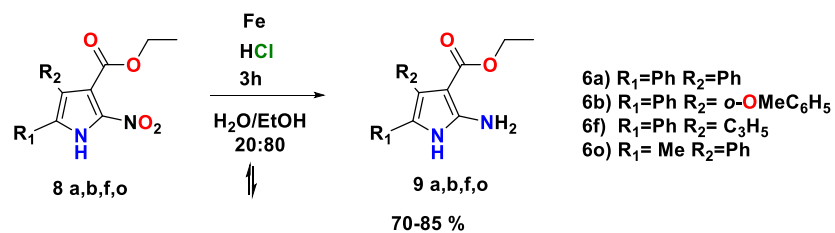


Esquema 91. Nitración de los pirroles.

Posteriormente, se realizó la reducción del correspondiente grupo nitro para obtener los 2-aminopirroles, para ello se utilizaron las condiciones reportadas en la bibliografía⁴¹, hierro como agente reductor y el ácido clorhídrico como donador de protones, la reacción se llevó a reflujo de una mezcla 80:20 de etanol/agua durante 3 h. (Esquema 92).

⁴⁰ Cooksey, A.R., *Tetrahedron*, **1970**, 26(21), 5101-5111.

⁴¹ Agrawal, A., *Environ. Sci. Technol.* **1995**, 30(1), 153-160.



Esquema 92. Reducción del grupo nitro.

En la Figura 22, se muestra el espectro de RMN del compuesto **9a**, donde la aparición de una señal simple que integra para 2 protones fue la señal característica que indica la presencia de los compuestos aminados.

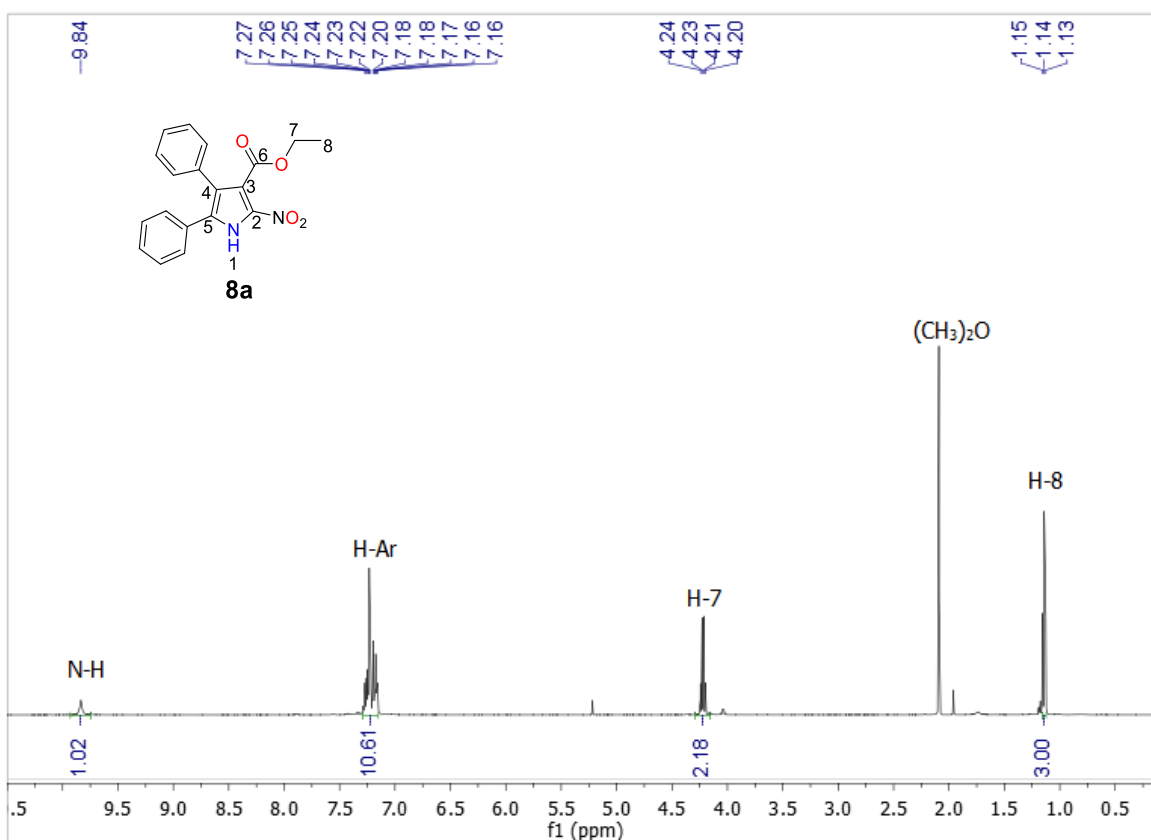


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **8a**.

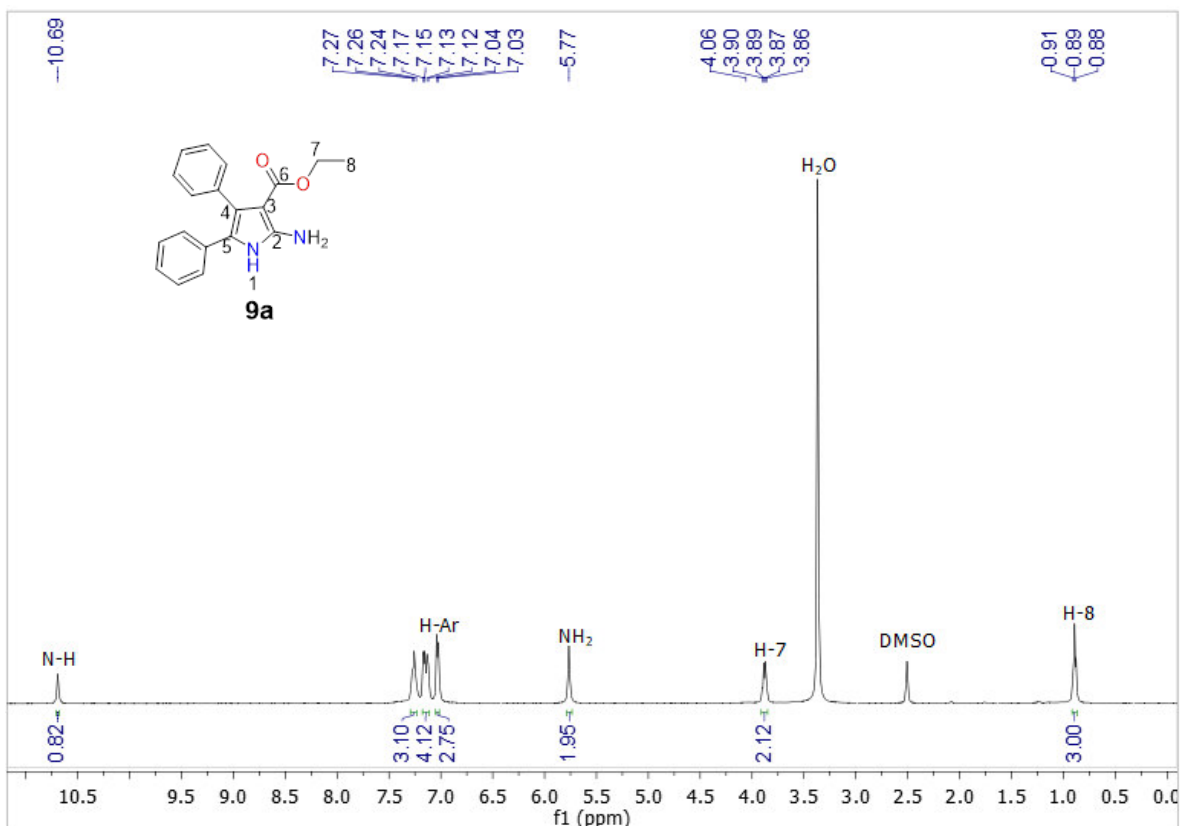


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) del compuesto **9a**.

2.6) Reacción de cicloadición [3+3].

Una vez realizada la síntesis de los 2-aminopirroles se realizó a realizar diferentes pruebas sobre la reacción de cicloadición [3+3] para ello se empleó el alquini-carbena de Fischer **9a** y el 2-aminopirrol **2a**. Con base en la experiencia, se planteó el uso de THF como solvente, TEA como base a temperatura ambiente, bajo estas condiciones la reacción procedió, la reacción se monitoreo por TLC, a las 168 h de reacción se continuó observando material de partida, por lo que se procedió a purificar los compuestos para su identificación y posterior optimización de condiciones por HPLC. Después de la purificación la fracción 1 fue analizada por RMN (Figura 23). En el espectro de protón se observaron las señales correspondientes a H-24, H-25, H-22 y H-23 las cuales fueron asignadas para un posible grupo éter aromático y un éster respectivamente, estas señales características indicaron la presencia de un nuevo producto.

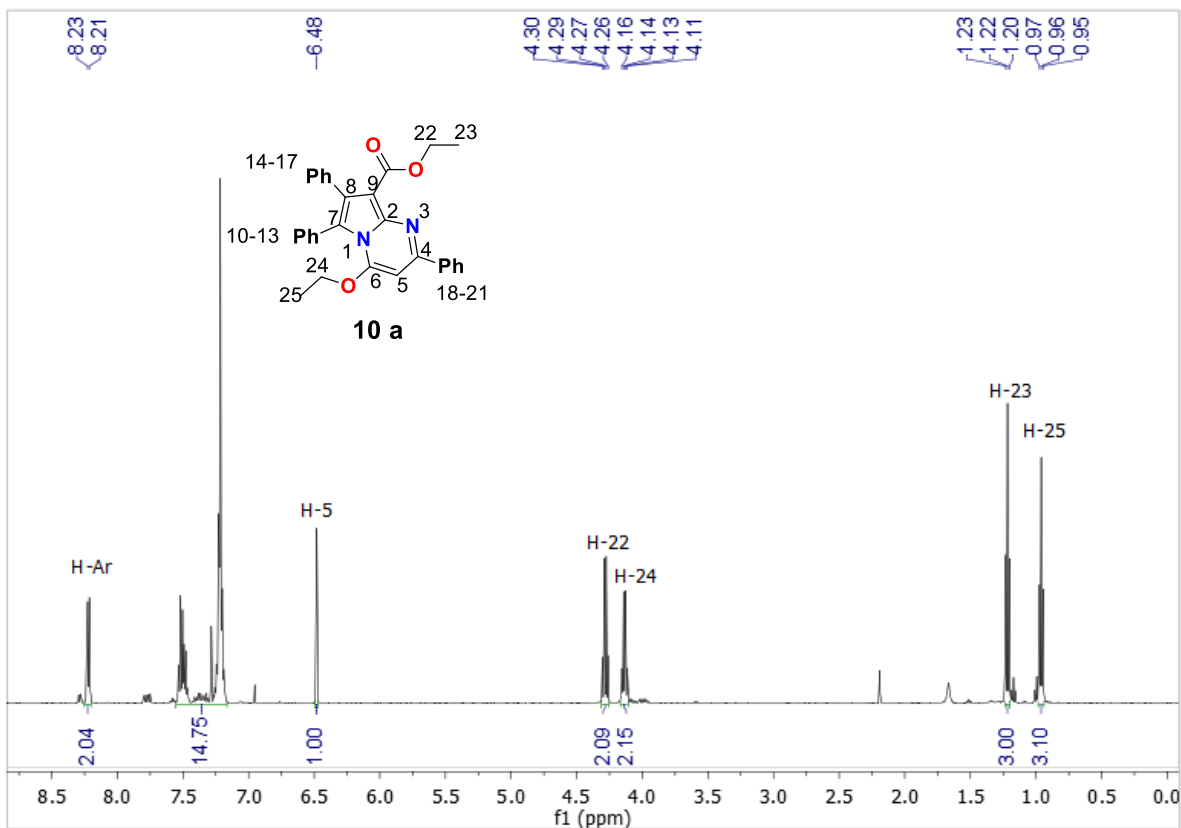


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **10a**.

Después de un proceso de cristalización se obtuvo un mono cristal, el cual fue analizado por difracción de rayos X (Figura 24), esto permitió asignar a la fracción 1 como el compuesto **10a**.

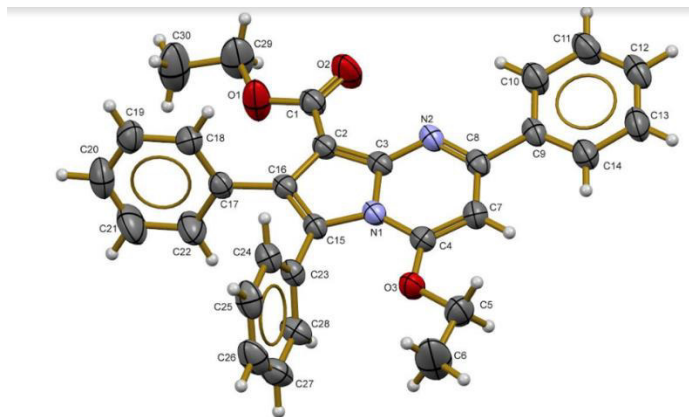


Figura 24. Diagrama ORTEP (50% de probabilidad) del compuesto **10a**.

Para la caracterización de la fracción 2 los datos de la RMN ^1H (Figura 25) se observó que, si bien aparecen las señales correspondientes al éster, las señales del éter no. Por sí solo, el espectro de protón no fue suficiente para caracterizar el compuesto. Para ello, se utilizó el espectro de dos dimensiones ^1H - ^1H Correlation Spectroscopy (COSY), esperando una correlación entre los protones 6 y 5 así como 22 y 23, además de los aromáticos (Figura 26).

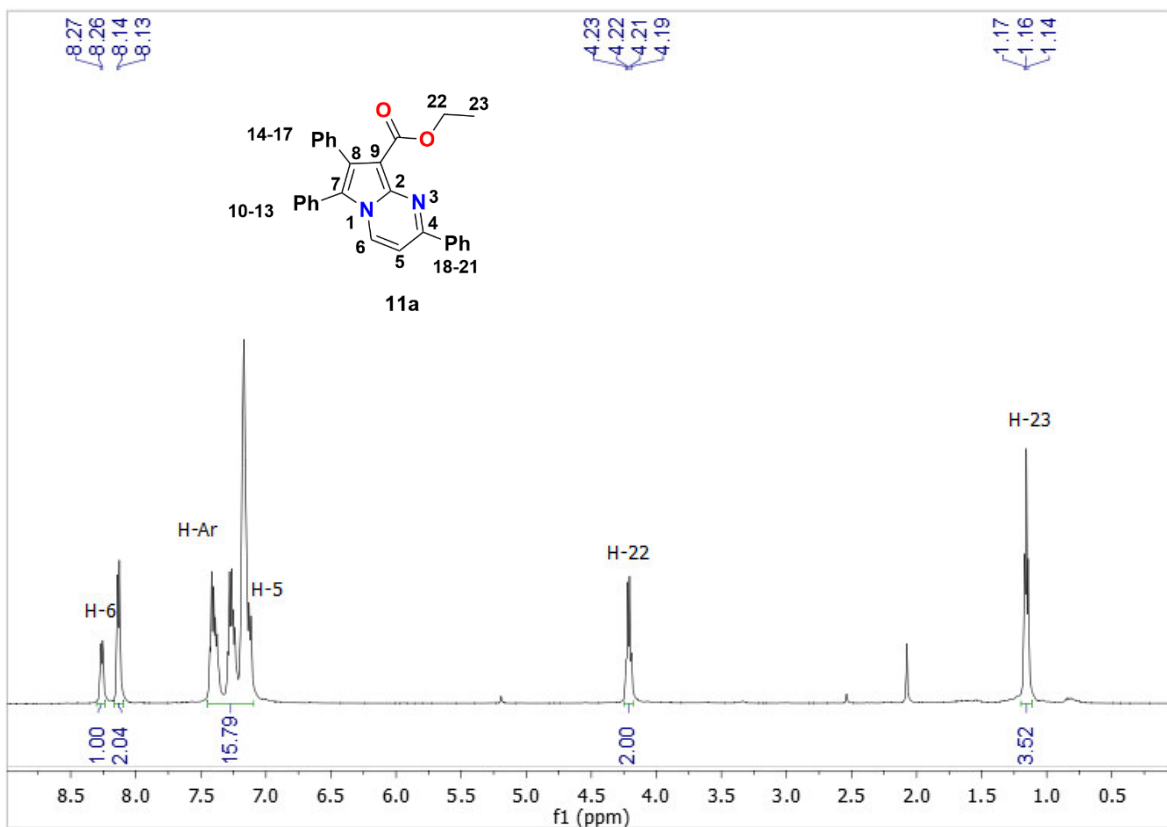


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **11a**.

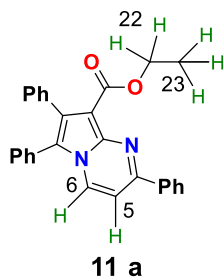


Figura 26. Correlaciones escalar ^1H - ^1H esperadas.

En la Figura 27, se muestra un acercamiento de la región aromática del espectro de COSY, donde se puede apreciar un doblete en **7.1 ppm** y un doblete en **8.2 ppm**, señales la correlación ^1H - ^1H , el cual confirmaría la presencia en tal disposición a 3 enlaces de distancia de **H-5 y H-6**, confirmando la presencia del compuesto **11a**.

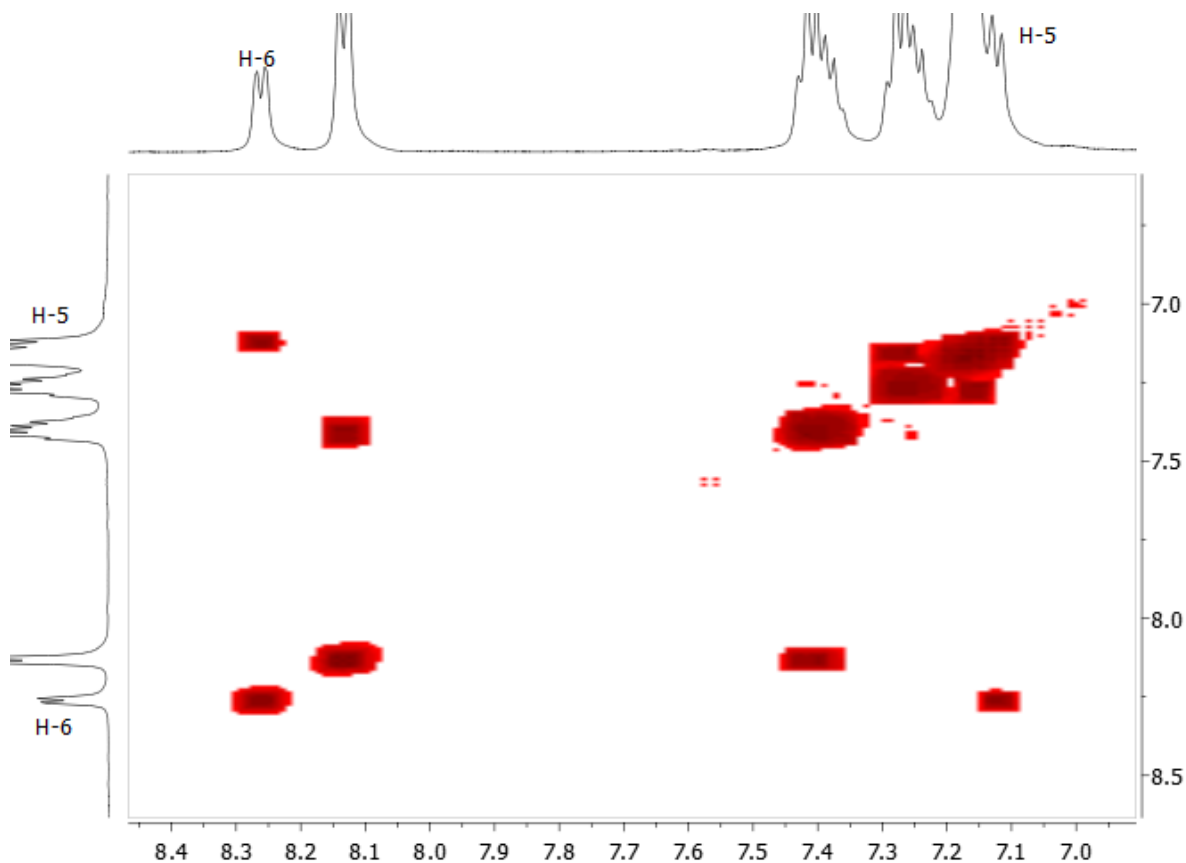
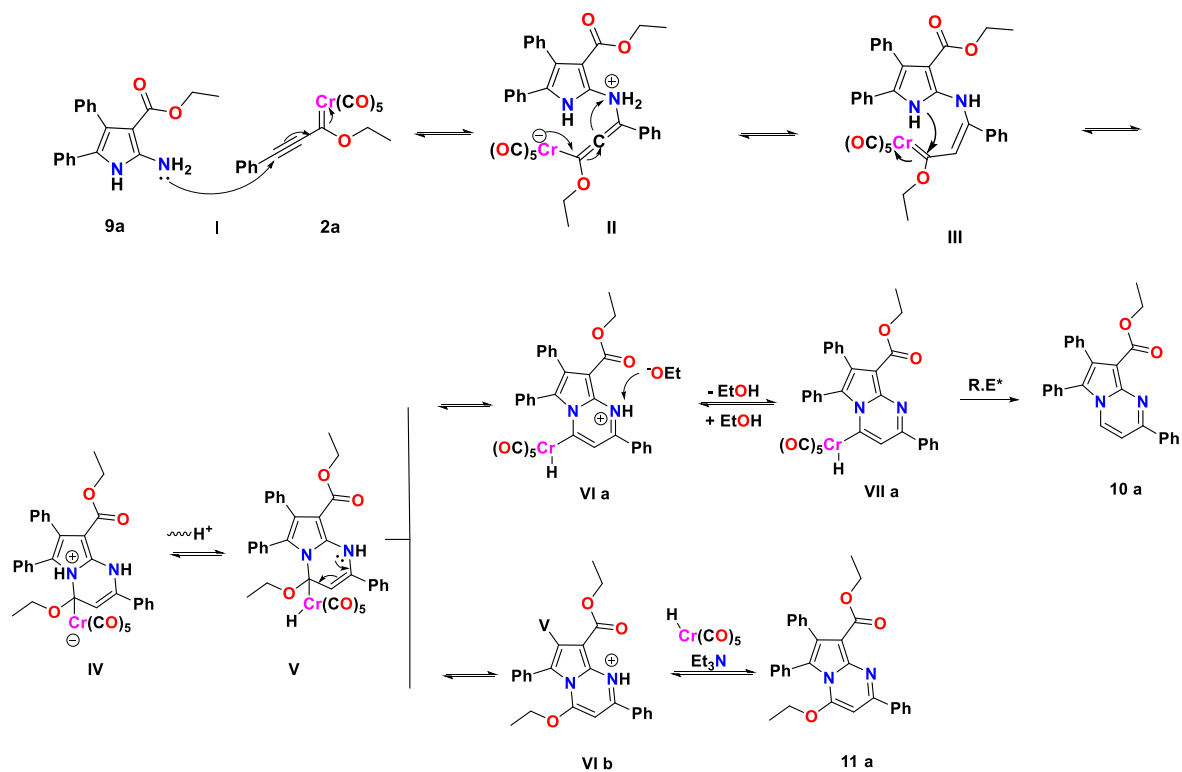


Figura 27. Espectro de COSY de la región aromática (^1H - ^1H , CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **11a**.

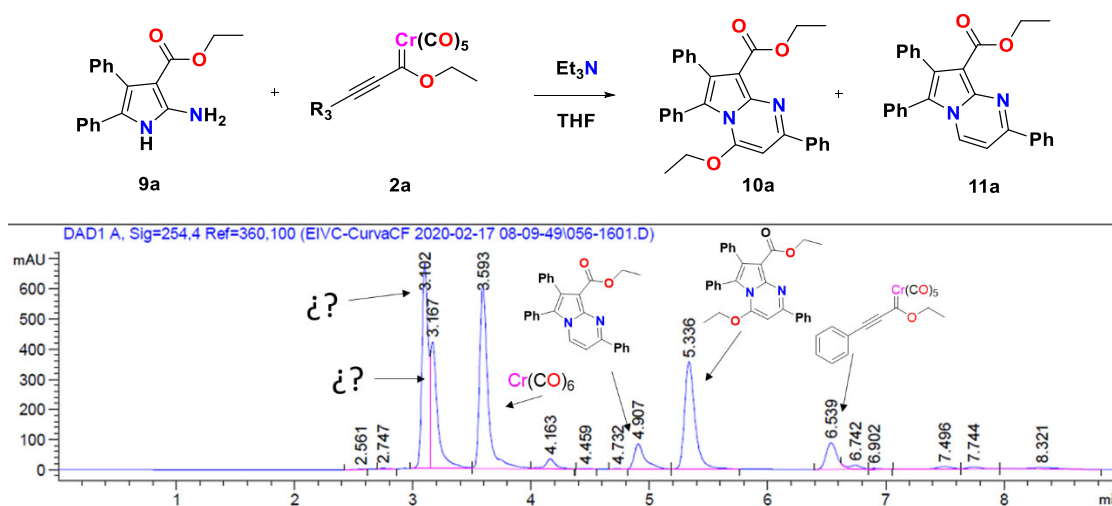
Con los productos mayoritarios identificados, se propuso el siguiente mecanismo de reacción, mostrado en el Esquema 92. Como una primera etapa se lleva a cabo una adición conjugada desde el grupo amino del pirrol, hacia el carbono beta del alquinil carbeno (**I**).⁴² La densidad electrónica regresa desde el fragmento metálico, hacia el carbono alfa del alquinil carbeno, quien posee características nucleofílicas y realiza la desprotonación del grupo amonio (**II**). Acto seguido se lleva una adición directa desde el nitrógeno pirrólico hacia el carbono carbénico, formando el nuevo ciclo de 6 miembros (**III**). La transferencia de protón del nitrógeno pirrólico al fragmento metálico genera la estructura **5**, donde el nitrógeno de amina dona densidad electrónica al sistema para generar el anillo aromático. El siguiente paso es determinante para la formación de los productos el cual depende de quien actúa como grupo saliente (grupo etoxi (**11a**) o el fragmento metálico (**10a**)).

⁴² Benitez-Puebla, L; *Eur. J. Org. Chem* **2019**, 38, 6571-6578.

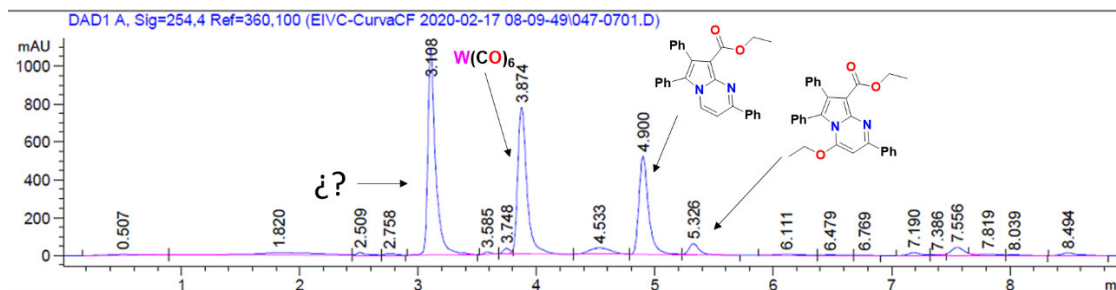
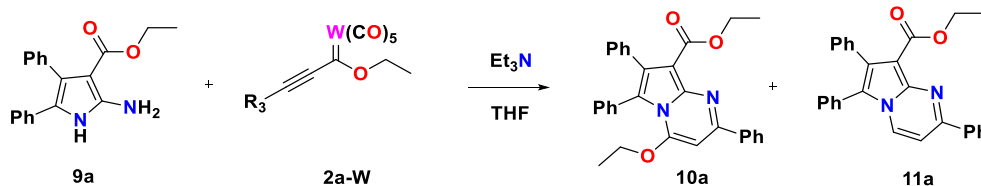


Esquema 92. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de **10a** y **11a**.

Como un posterior objetivo, se hizo el estudio de optimización de condiciones de reacción empleando la técnica de HPLC. (Esquema 93 y Esquema 94) Para este análisis y su curva de calibración se planteó el uso de materias primas, productos puros y crudos de reacción.



Esquema 93. Cromatograma del crudo de reacción (Cr).



Esquema 94. Cromatograma del crudo de reacción (W).

En los cromatogramas (36 h de reacción) se aprecia la inversión en las proporciones de los productos **10a** y **11a** al variar el metal, En el caso de Cr(0), se observan dos posibles intermediarios (tiempo de retención 3.102 y 3.167), mientras que en W(0) se observa solo 1 señal sospechosa de ser intermediario (tiempo de retención (TR) 3.108). Sin embargo, por la similitud de los tiempos de retención hacen sospechar que se trata de un producto o intermediario orgánico (tiempo de retención 3.102 para Cr y 3.108 para W), debido a que el Cr y el W tienen diferentes tiempos de retención entre sus análogos, como se puede observar en sus respectivos hexacarbonilos (Cr(CO)₆ TR:3.593, W(CO)₆ TR:3.874).

Una vez obtenida la curva de calibración (Figura 28), se tomaron las mismas condiciones iniciales y se hizo un seguimiento de ambos productos de la reacción en los tiempos indicados (Tabla 7).

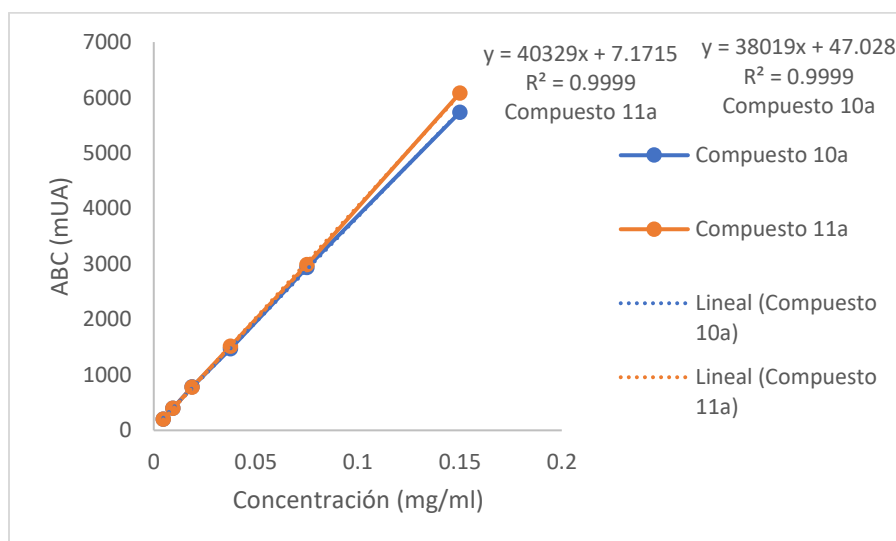


Figura 28. Curva de calibración para los compuestos **10a** y **11a**.

Tabla 7. Cinética de Reacción para el compuesto **10a** (W) y **11a** (Cr).

Tiempo (h)	Compuesto 10a(%R)	Compuesto 10b (%R)	Tiempo (h)	Compuesto 10a(%R)	Compuesto 11a (%R)
0.5	1.44	0.00	16.2	23.88	5.57
1.0	3.85	0.38	18.2	25.24	6.92
2.0	6.13	0.08	21.7	33.89	7.69
3.6	9.95	0.96	24.9	36.83	8.26
4.8	13.42	3.00	26.4	41.50	9.66
6.3	11.92	2.63	29.7	31.98	9.20
8.3	20.32	4.48	34.7	43.59	11.47
10.3	24.04	6.05	46.7	43.18	11.28
12.3	24.08	5.90	55.2	47.54	12.13
14.3	24.34	6.34	61.2	40.18	10.37

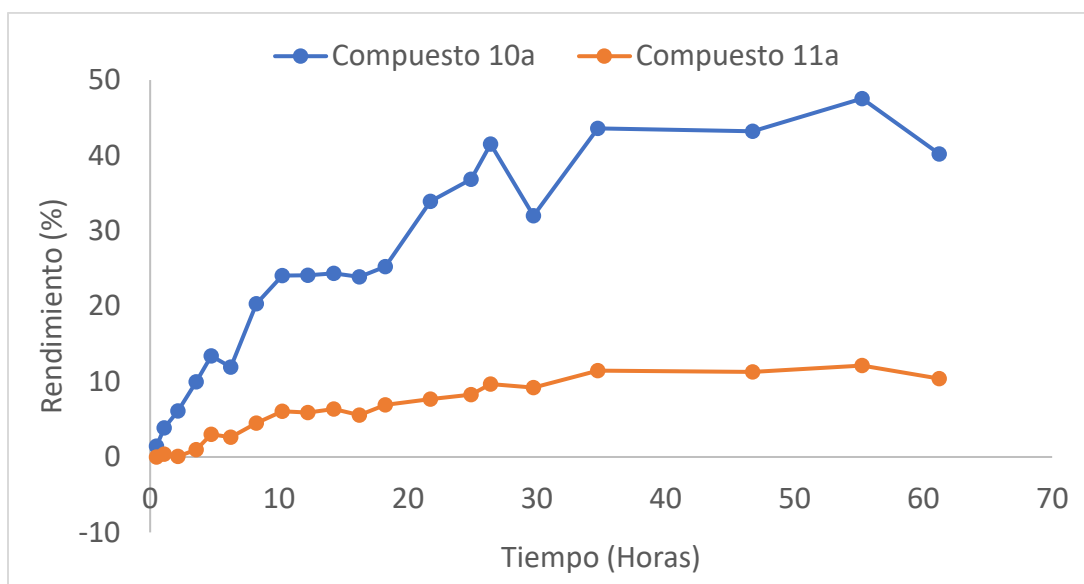


Figura 29. Grafica de conversión

En Figura 29 se muestra el gráfico que muestra el rendimiento máximo para el compuesto **10a** (47.5%), mientras que para el compuesto **11a** (11.5%), el tiempo estimado de reacción fue de 26 h. Debido a problemas de solubilidad, no se pudo realizar la curva de calibración para el Cr(0). Sin embargo, se presenta la gráfica de los crudos de reacción, donde se muestra la absorbancia en función del tiempo.

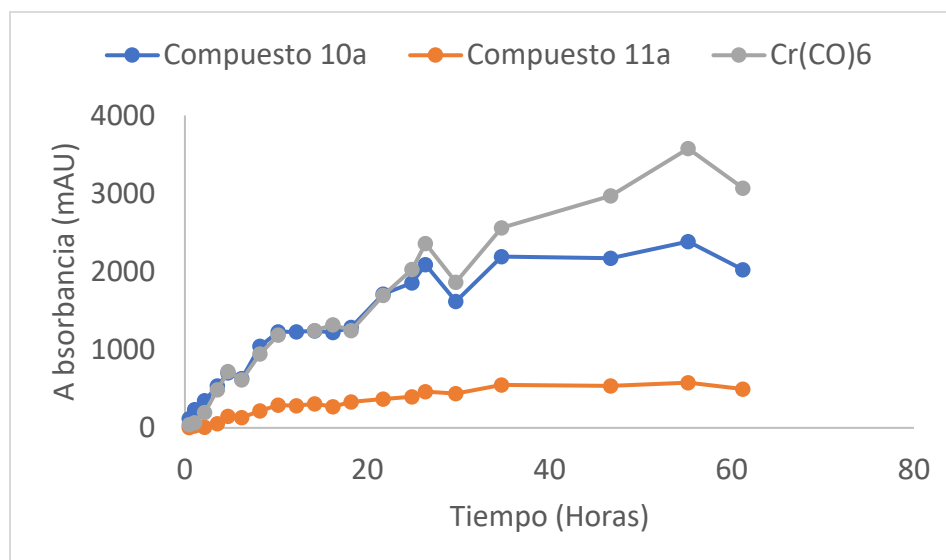


Figura 29. Absorbancia en función del tiempo (Cr).

En la Figura 29, se observa que al inicio de la reacción y antes del equilibrio, el Cr(0) y el producto mayoritario tienen las mismas absorbancias, no obstante, cuando el producto llega a la concentración de equilibrio, el Cr(0) sigue aumentando su absorbancia, además de observar la señal del alquilcarbano en el cromatograma. Todo lo anterior indica que la reacción llega a un equilibrio, donde el 2-aminopirrol se ha consumido por completo, pero la reacción no procede más y el exceso de hexacarbonilo corresponde a descomposición del alquilcarbano de Cr, todo esto ocurre hasta llegar a un rendimiento máximo de 47.5%

Posteriormente se procedió a realizar un experimento bajo las mismas condiciones, pero utilizando el correspondiente carbano de W(0), los datos obtenidos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Cinética de reacción para los compuestos 10a y 11a (W).

t (h)	Compuesto 10a (%R)	Compuesto 10b (%R)	t (h)	Compuesto 10a (%R)	Compuesto 10b (%R)
0.5	3.02	0.30	16.2	5.84	50.81
1.0	7.36	0.89	18.2	6.38	55.91
2.1	7.25	5.00	21.7	5.73	47.59
3.5	10.72	17.78	24.9	7.14	59.68
4.7	7.53	21.79	26.4	6.54	60.61
6.2	7.79	27.85	29.7	6.51	62.22
8.2	-0.96	34.52	34.7	6.39	61.78
10.2	5.92	46.72	46.7	8.09	60.39
12.2	5.68	47.15	55.2	7.17	60.89
14.2	6.08	51.60	61.2	6.62	61.66

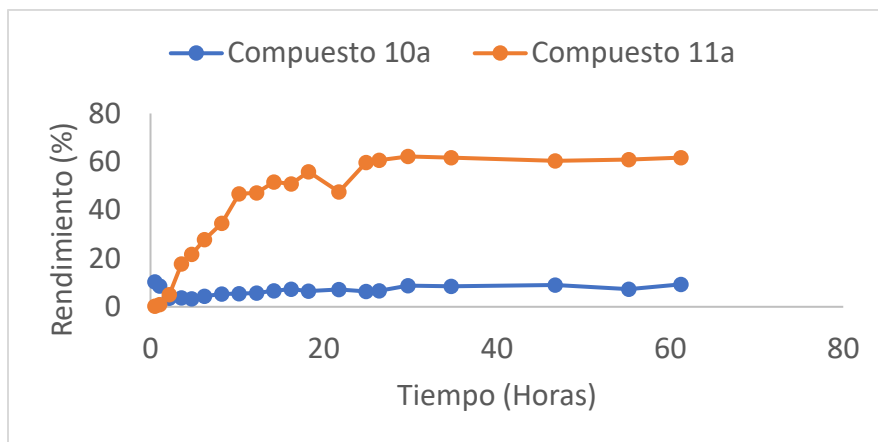


Figura 30. Absorbancia en función del tiempo para el complejo de W(0)

El rendimiento para el compuesto **10a** fue de 10.72%, mientras que el rendimiento máximo para el compuesto **11a** fue de 61.78%, el tiempo estimado de reacción fue de 26.4 h. De igual forma para el caso del Cr(0), no se pudo realizar la curva de calibración para el W(0), pese a, en la Figura 30 se muestra la gráfica de la absorbancia en función del tiempo.

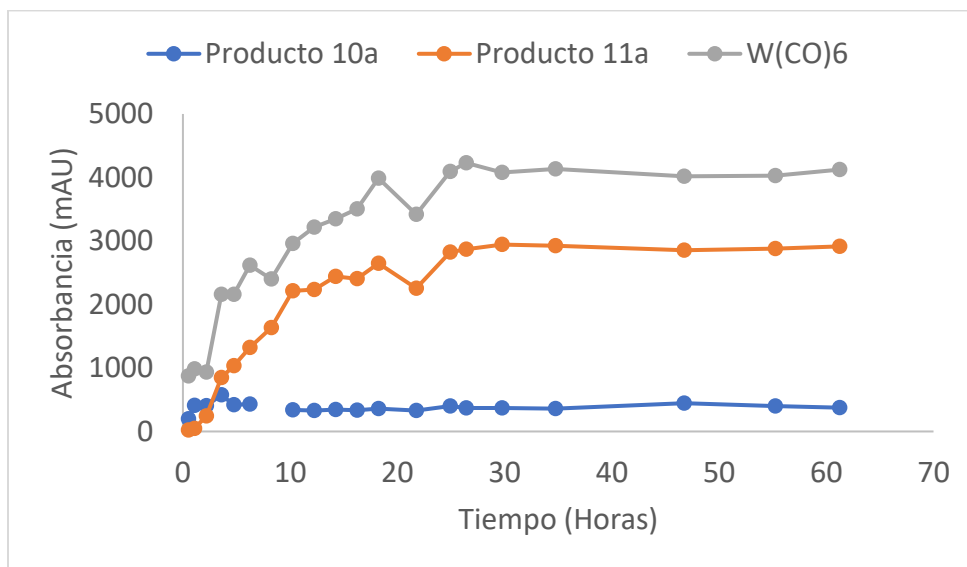
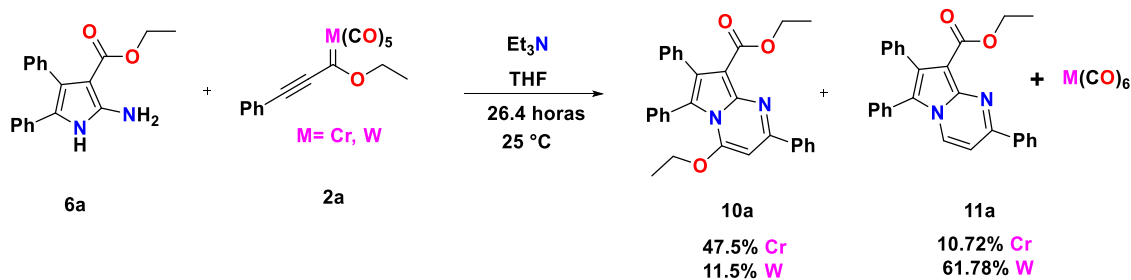


Figura 30. Absorbancia en función del tiempo para el complejo de W(0)

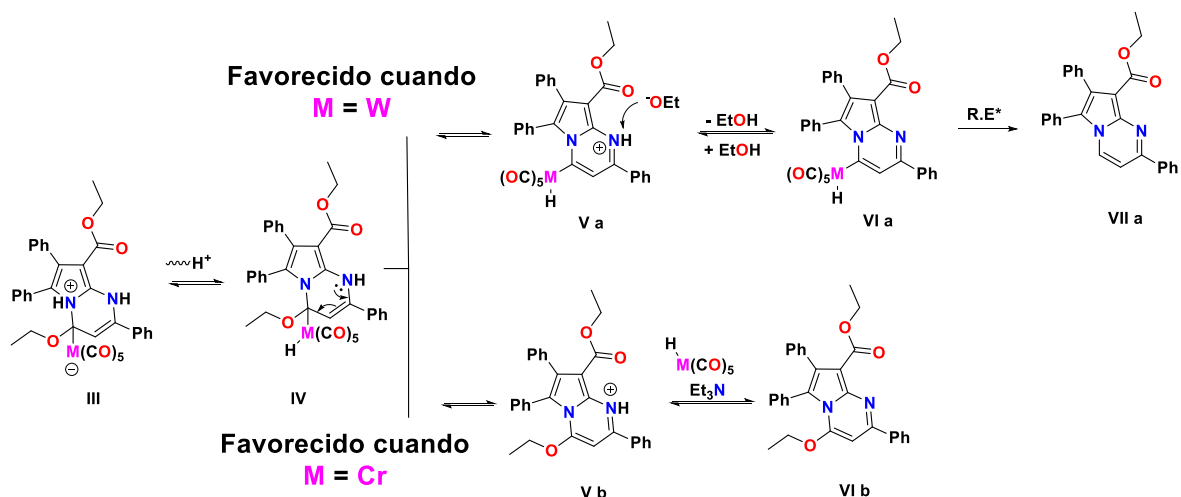
Como se puede observar en el gráfico anterior, a diferencia del caso de Cr, el producto mayoritario (**11a**) y el W(CO)₆ llegan al equilibrio en el mismo tiempo, esto podría indicar que, a diferencia del Cr donde el producto mayoritario es **10a**, la reacción no llega a un punto de equilibrio y se consume todo el material de partida, explicando el aumento de rendimiento cuando se usa W.

Los experimentos anteriores pueden resumirse en el Esquema 85.



Esquema 85. Reacción entre 2-aminopirrol y alquinil carbeno de Fischer.

Hay una clara influencia en el metal en la reactividad, de acuerdo con el mecanismo mostrado anteriormente, el Cr parece tener una preferencia a actuar como grupo saliente en lugar del grupo etoxilo, al contrario del W, donde el grupo etoxilo es el grupo saliente preferente, además de realizar la eliminación reductiva, como se muestra en el Esquema 86, no se observa efecto de los metales sobre el tiempo de reacción, ambas reacciones llegan al equilibrio a las 26.4 h.



Esquema 86. Selectividad de la reacción entre el 2-aminopirrol y el alquinil carbeno de Fischer.

2.6.2) Efecto de la Base en la reacción entre 2-aminopirrol y alquinil carbeno

Posteriormente, se hizo el estudio del efecto de la base en la reacción, para ello se realizó la comparación entre la trietilamina e hidruro de sodio. En la Figura 31, se muestran el rendimiento en función del tiempo para el caso de Cr y el 2-amino pirrol **6a**, utilizando TEA e NaH.

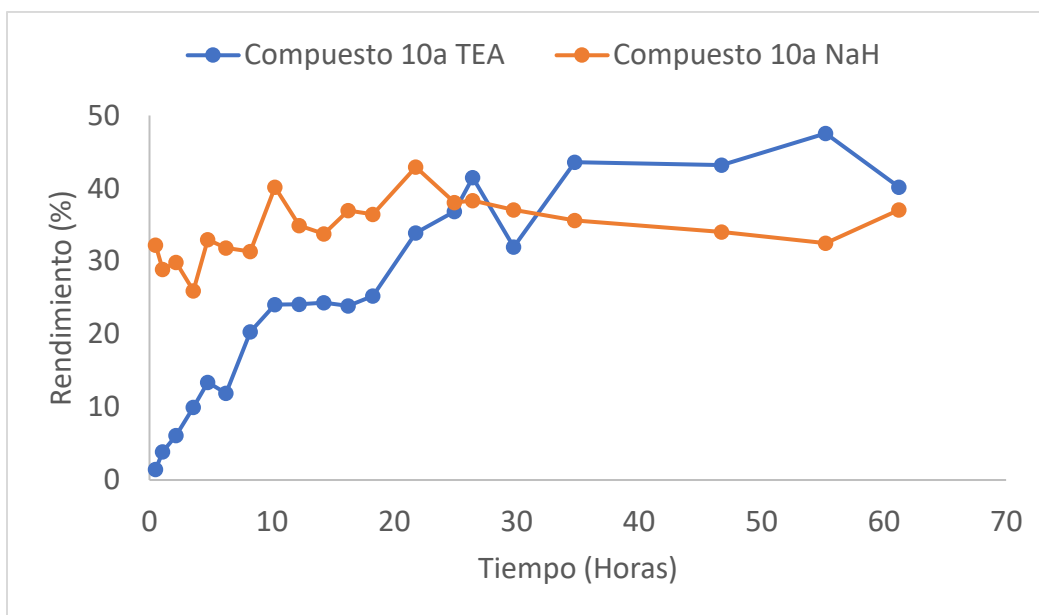
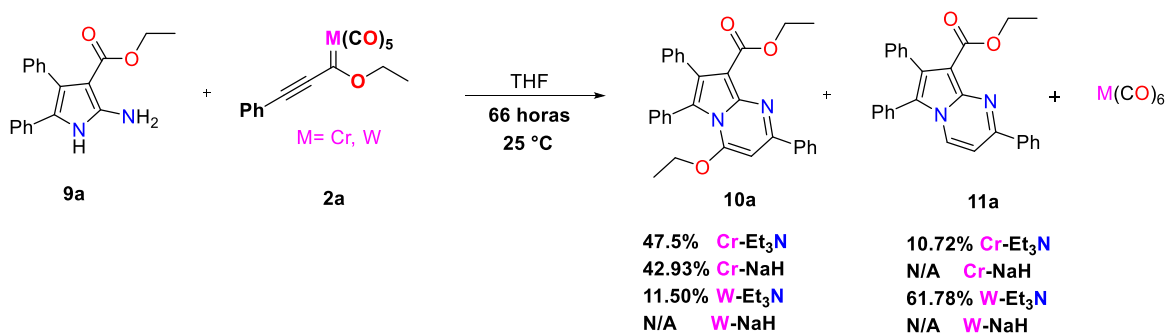


Figura 31. Rendimiento en función del tiempo utilizando TEA y NaH (Cr).

Se observó que la reacción es prácticamente inmediata, llegando al equilibrio en los primeros minutos de reacción con NaH generando el producto en un rendimiento de 42.93%, mientras que un 47.5% se obtuvo cuando se utiliza TEA, No obstante, la formación del producto **11a** no fue observada utilizando NaH. Para el caso de W, la reacción con NaH no procedió y no formó ninguno de los productos, observándose únicamente la presencia del $W(CO)_6$ en los crudos de reacción.

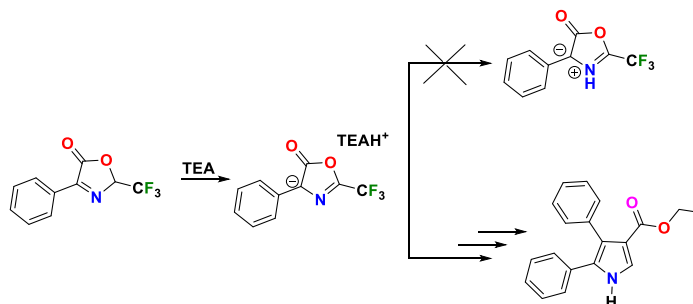
Lo anterior puede resumirse en el siguiente esquema:



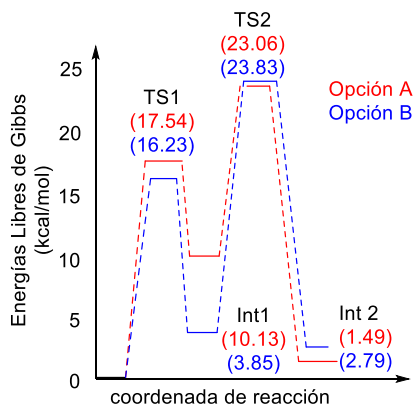
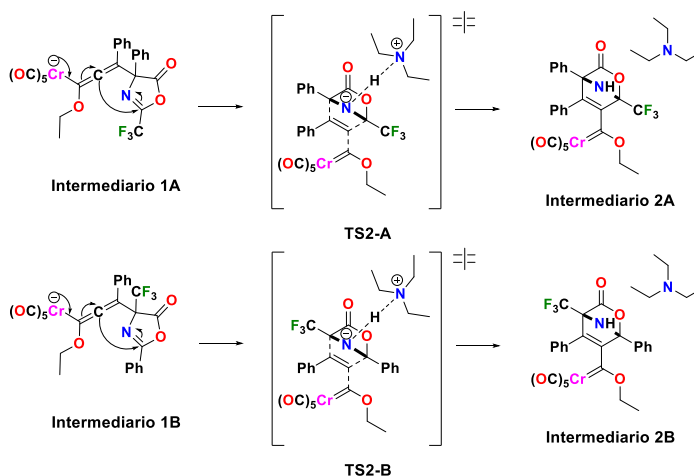
Esquema 96. Efecto de la base en la reacción entre el 2-aminipirrol y el alquini-carbena Cr-W.

Conclusiones:

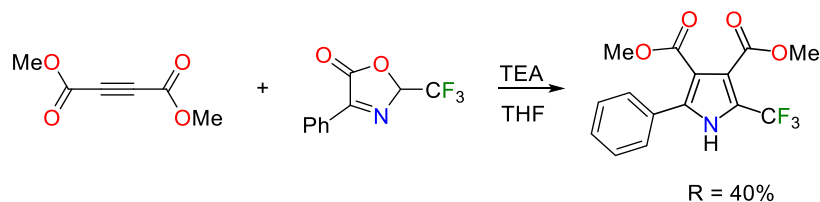
- 1) La reacción entre el alquilcarbeno de Fischer y la 2-trifluorometil oxazolona no ocurre vía cicloadición 1,3-dipolar, si no por un mecanismo iónico por etapas, debido a la inestabilidad de la forma 1,3-dipolar de la oxazolona.



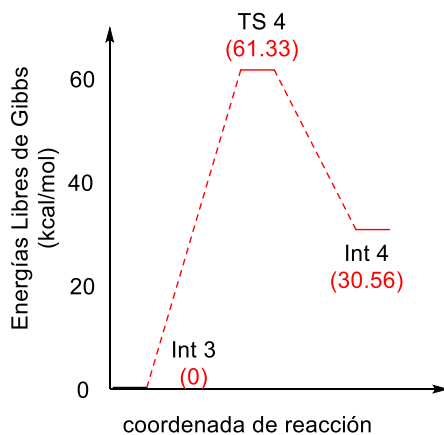
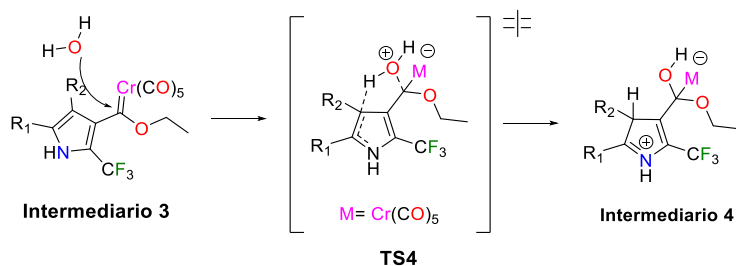
- 2) La regioselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar está dada por la diferencia de energías entre los 2 intermediarios posibles, siendo la opción A la favorecida al ser de más alta energía del intermediario, la menor barrera energética y la más estable en el intermediario.



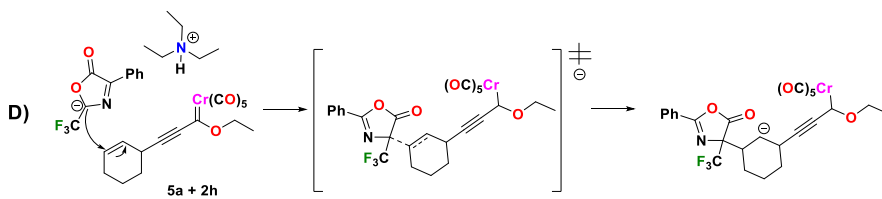
- 3) No se pudo explicar de forma teórica la pérdida del fragmento organometálico, se infiere que es el responsable de la pérdida del grupo trifluorometilo debido a reacciones análogas con sistemas alfa-beta insaturados donde se conserva el trifluorometilo.



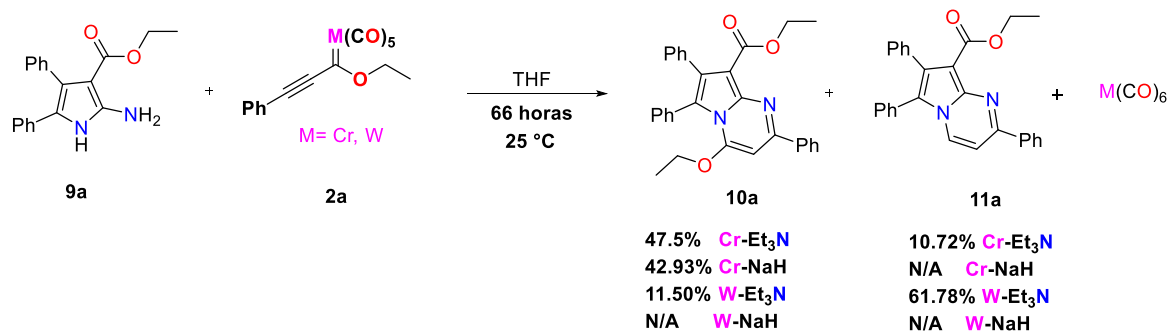
- 4) La adición de agua en exceso no es necesaria para que la reacción se lleve a cabo, los datos experimentales muestran descomposición de los reactivos y los cálculos indican que es necesario grandes cantidades de energía (60 kcal/mol) para que este proceso se lleve a cabo.



- 5) La adición 1,6 es preferida sobre la adición 1,4 en las adiciones a carbenos α,β,χ,δ -insaturados.



6) La reacción entre un alquini-carbonylo y un 2-aminopirrol da como producto un pirrolo[1,2-a]pirimidina y el metal juega un importante papel en la proporción de los productos obtenidos.



Parte experimental

Detalles computacionales

Todos los puntos estacionarios a lo largo del mecanismo de reacción, fueron obtenidos mediante la teoría de los funcionales de la densidad, con el nivel de teoría M06-L, el conjunto base utilizado para los átomos no pesados fue 6-311++g**⁴³, y el potencial de core efectivo (pseudopotencial) fue LANL2DZ y LANL2TZ⁴⁴, se utilizó el conjunto de programas Gaussian 09⁴⁵, todos los puntos estacionarios y puntos de estado de transición fueron re-optimizados con el modelo no explícito de solvente por el método del medio continuo polarizable (PCM)^{46,47h}, el solvente utilizado en todos los cálculos fue THF, la confirmación de los estados fundamentales y estados de transición a lo largo de la superficie de energía potencial se optimizó realizando un cálculo de frecuencias para cada uno, el cálculo de coordenada intrínseca de reacción se realizó para confirmar la conexión, a lo largo de la ruta de energía de mínima energía de reactivos, estados de transición y productos, las energías libres se calcularon a 365.15 K, se incluyeron las correcciones térmicas correspondientes al punto cero a las energías libres de Gibbs.

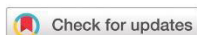
⁴³ T. Clark, J. Chandrasekhar., *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294-301

⁴⁴ P. Jeffrey, W. Wads, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 299-310

⁴⁵ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman

⁴⁶ Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al., *Gaussian 09, Revis. B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT **2009**.

⁴⁷ R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5631–5637



Cite this: DOI: 10.1039/c9ob02411e

Selective synthesis of trisubstituted pyrroles through the reactions of alkynyl Fischer carbene complexes with oxazolones†

Julio López,^a Iván Velasco-Cabral,^a Eloy Rodríguez-deLeón,^a Clarisa Villegas Gómez,^a Francisco Delgado,^b Joaquín Tamariz,^b Ana Arrieta,^{c,d} Fernando P. Cossío^{c,d} and Miguel A. Vázquez^{a*}

An efficient and simple synthesis of novel trisubstituted 1*H*-pyrroles **4a–q** via 1,3-dipolar cycloaddition of Δ^3 -trifluoromethyloxazolones **2a–d** with both chromium and tungsten alkynyl Fischer carbene complexes (**1a–h**) is described. An unexpected and unreported $-\text{CF}_3$ group elimination process was observed in the pyrrole structure. Our experimental and theoretical data suggested that the metal fragment may be responsible for this phenomenon. The dipolar cycloaddition proceeded efficiently to produce a single regioisomer, which was unambiguously established through NMR and single-crystal X-ray diffraction studies. Nevertheless, the reaction of alkynyl carbenes bearing an $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated moiety with excess oxazolone **2a** produced a polycyclic compound **6** speculatively formed through a cascade reaction involving 1,6-, 1,4- and 1,2-nucleophilic addition steps.

Received 7th November 2019,
Accepted 11th December 2019

DOI: 10.1039/c9ob02411e

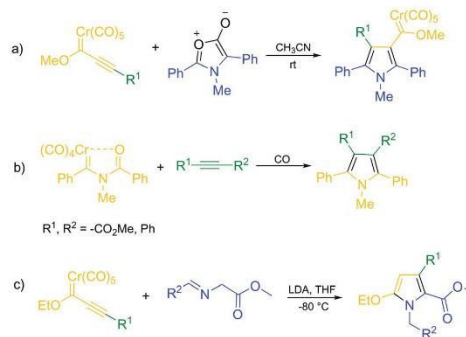
rsc.li/obc

Introduction

Since the introduction of Fischer carbene complexes in the early 1960s, they have been used as reagents for organic chemistry in a number of different ways.¹ This enormous versatility has been attributed to the metallic fragment, as it induces a strong electrophilicity at the carbon atom (carbene) and as a consequence the reactivity of its substituents increases (alkyl, alkenyl, etc.). Typical cycloaddition reactions, such as [4 + 2],^{2,3} [3 + 2],⁴ and [3 + 2 + 1]⁵ types have been studied extensively with Fischer carbene complexes comprising α,β -unsaturated systems. The use of this methodology as a synthetic strategy has allowed access to a range of important molecules in biological and medicinal chemistry research.^{6–9} Moreover, these organometallic compounds have been employed in multicomponent reactions (MCRs)⁷ and domino reactions,⁹ allowing for

the formation of a variety of different bonds (C–Y; Y = C, O, N) at the same time with good selectivities and yields.

The reactivity of Fischer alkynyl carbenes with masked azomethine imines has been described in the literature. Choi *et al.* reported a [3 + 2] dipolar cycloaddition between carbenes and münchnones. The reaction was carried out in satisfactory yields and high selectivity to produce pentacarbonyl[(methoxy)(pyrrolyl)]metal compounds (Scheme 1a).¹⁰ Another interesting study was reported by Merlic,¹¹ where the pyrrole core was produced in good yields from the non-photochemical inser-



Scheme 1 Comparison of the reactivity of organometallic substrates in the synthesis of pyrroles.

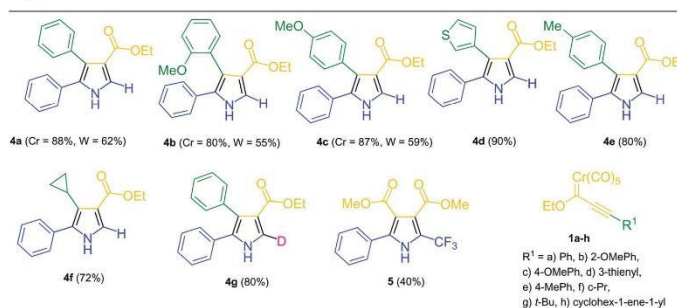
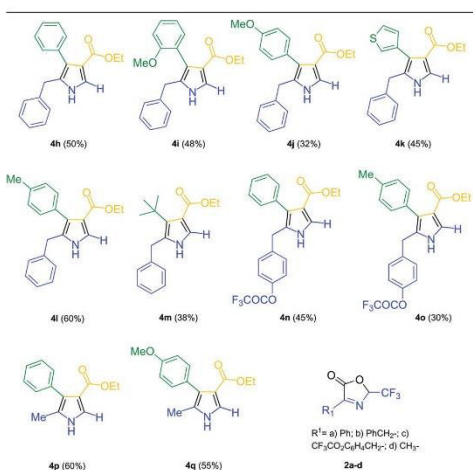
^aDepartament of Chemistry, University of Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto, Mexico. E-mail: mvazquez@ugto.mx

^bDepartament of Organic Chemistry, National School of Biological Sciences-Instituto Politécnico Nacional, ProL. Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 Ciudad de Mexico, Mexico

^cDepartament of Organic Chemistry I and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Manuel Lardizabal Ibilbidea 3, 20018 San Sebastian/Donostia, Spain

^dDonostia International Physics Center (DIPC), Manuel Lardizabal Ibilbidea 4, 20018 San Sebastian/Donostia, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1912568, 1912115, 1912414, 1912422, 1912423, 1912569 and 1911540. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ob02411e

Table 2 Scope of the methodology for the synthesis of pyrroles **4a–g** and **5** using different alkynyl Fischer carbenes^a^a 1.0 mmol of **1a–g**, 1.1 mmol of **2b–d**, Et₃N, AgOAc (10 mol%), THF (10 mL), rt, 20 min.**Table 3** Results of the synthesis of pyrroles **4h–r** using various oxazolones^a^a 1.0 mmol of **1a–g**, 1.1 mmol of **2a**, 1.1 mmol of Et₃N, AgOAc (10 mol%), THF (10 mL), rt, 20 min.

by NOE NMR experiments, GC-MS and HRMS, while the structures of **4c**, **4d** and **4h** were confirmed unambiguously by single-crystal X-ray diffraction analysis (Fig. 2). Signals at δ 8.5–9.0 (NH) and 7.4–7.8 (H-2) ppm in the ¹H NMR spectrum clearly revealed the formation of the pyrrole ring and the disappearance of the –CF₃ group. The electronic effect on the reactivity and regioselectivity can be explained by stabilization of the oxazole enolate structure (C and F, Scheme 3). The solid-state structure of oxazolone **2a** was determined (Fig. 3) and a proton was definitively located at the C-2 position. As discussed in the literature,¹⁴ the pK_a value of this proton likely permits the formation of a carbanion, which can be stabilized

by resonance structures A–F (Scheme 3); furthermore, when a Lewis acid catalyst is used, a highly stabilized 1,3-dipole is formed (D–F, Scheme 3).

DFT calculations were performed in order to gain more information about the structure and reactivity of species A–C and D–F. First, we optimized the structure of intermediate ABC bound to protonated trimethylamine, a computational model of the salt produced after the addition of triethylamine in THF.

These calculations were performed at the B3LYP-D3 (SCRF=THF)/6-31(d) level of theory. In addition, we computed the structures and energies of the complex DEF, in which the silver cation stemming from silver acetate is bound to the nitrogen atom of the deprotonated **2a** (Scheme 4) or, alternatively, to the carbon atom contiguous to the trifluoromethyl group. These latter intermediates are denoted as complexes DEF and DEF' in Scheme 4, respectively, and were computed using the LANL2DZ effective core potential and basis set for the Ag(I) center (see the Computational methods section and the ESI† for additional details). In these complexes three discrete molecules of THF were added in order to saturate the coordination sphere of the metallic center. According to the data compiled in Scheme 4, formation of complexes ABC, DEF and DEF' is energetically favored in terms of total energies, but endergonic when Gibbs free energies are considered. The thermodynamically preferred process is the transformation of **2a** into the N···Ag DEF complex, which is very close to the C···Ag analogue DEF'. In addition, the N···Ag DEF complex is the closest one to free-energy thermoneutrality. The chief geometric and electronic features of ABC and DEF are compiled in Fig. 4. Our calculations show the presence of loose dipoles in which the 1,3-oxazole unit has a collective charge close to –0.9 a.u. In ABC there is a strong hydrogen bond between the 1,3-oxazole moiety and the protonated trimethylamine unit. This situation is similar to that shown by complex DEF. Calculation of the bond orders of both complexes revealed a 1,3-oxazole unit that contributes 40% to the ABC and DEF units as the C and F mesomeric forms shown in Scheme 3. The combined

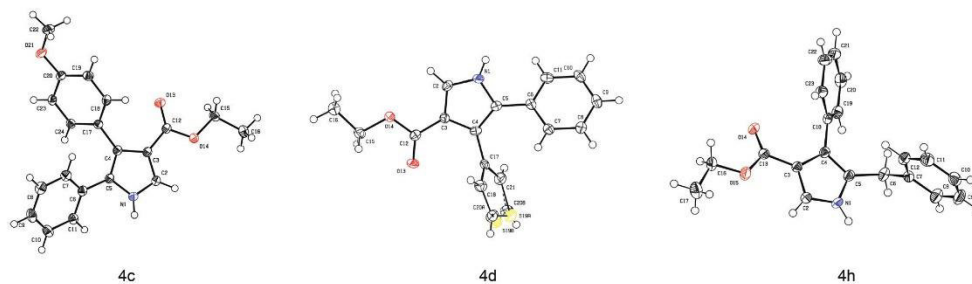


Fig. 2 ORTEP representations of pyrrole derivatives **4c**, **4d** and **4h** with ellipsoids drawn at the 50% probability level.



Scheme 3 Mesomeric structures of likely products of the reaction of **2a** under two different sets of conditions.

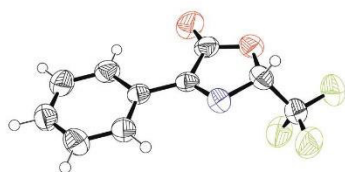
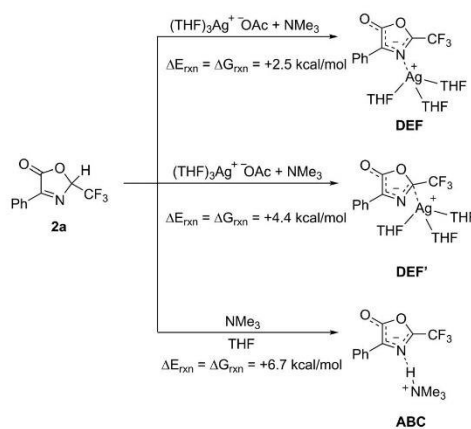


Fig. 3 ORTEP representation of oxazolone derivative **2a** with ellipsoids drawn at the 50% probability level.

contributions of the 1,3-dipole forms **A**, **D** and **B**, **E** represent 60% of the resonance contributions, thus revealing a significant azomethine ylide character that, in turn, determines the reactivity of these intermediates. Next, we studied the interaction of dipolar molecules **ABC** and **DEF** with alkynyl Fischer carbene **1i**, a methoxy analogue of **1a** (Scheme 2). In the case of intermediate **ABC**, our calculations identified a concerted (3 + 2) cycloaddition after its interaction with **1i** (Scheme 5). The saddle point **TS1-H** (Fig. 5) corresponds to a $[\pi 4s + \pi 2s]$ topology, with an activation energy of *ca.* 20 kcal mol⁻¹. This 1,3-dipolar reaction also involves a proton transfer from the protonated trimethylamine group to the cycloadduct **INT1-H**. Neutral intermediate **INT2-H** decarboxylates *via* a concerted retro-(4 + 2) cyclereversion process. The corresponding transition structure **TS3** (Fig. 5) also shows a $[\pi 4s + \pi 2s]$ topology and leads to *1H*-pyrrole **4r**, thus completing a strongly exothermic process with respect to reactants **ABC** and **1i**. It is interesting to note that a similar (3 + 2) cycloaddition process followed by decarboxylation has been reported in the chemical synthesis of atorvastatin.^{15,16}



Scheme 4 DFT results (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)6LanL2DZ level of theory, see text) concerning the formation of zwitterionic species **ABC**, **DEF** and **DEF'**.

In contrast with the results shown above, reaction between the *N*...Ag dipolar complex **DEF** and electrophilic reactant **1i** is not concerted, but stepwise. According to our calculations, the first step consists of a Michael addition between the nucleophilic species **E** and the β-sp-hybridized carbon atom of **1i** (Schemes 3 and 5). The structure of transition structure **TS1-Ag** shows two different C...C distances, the largest being 3.21 Å (Fig. 5). The activation energy associated with this step was calculated to be *ca.* 10 kcal mol⁻¹ lower than that found

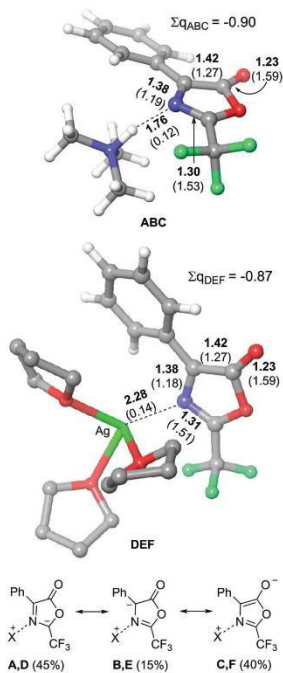
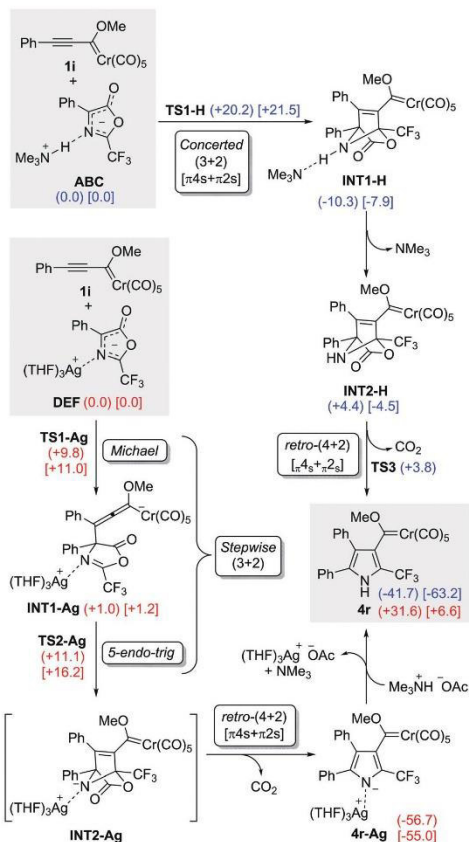


Fig. 4 Optimized structures (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)@LanL2DZ level of theory, see text) of zwitterionic species **ABC** and **DEF**. Bond distances (bold numbers) are given in Å. Wiberg bond orders (in parentheses) are given in atomic units (a. u.). Σq stands for the sum of NBO charges of the anionic part of **ABC** and **DEF** species, in a. u. The approximate ratios of the different resonance forms, computed from the NBO analysis of the bond orders, are given in %. Hydrogen atoms of THF ligands around the Ag(I) center have been omitted for clarity.

for the concerted (3 + 2) cycloaddition *via* **TS1-H** (Scheme 5), which suggests that reaction *via* metallated **TS1-Ag** is kinetically favored. The aforementioned Michael addition leads to an allene-oxazol-5(4*H*)-one intermediate **INT1-Ag**, which is almost isoenergetic with respect to the reactants. This intermediate performs an intramolecular cyclization in which the nucleophilic allenyl moiety reacts *via* a Mannich-like addition to the C=N bond to form bicyclic compound **INT2-Ag**, which can be considered the *N*-metallated analogue of the **INT2-H** cycloadduct. However, **INT2-Ag** was shown to be unstable and, upon optimization, decarboxylated to yield pyrrole **4r-Ag** by a highly exothermic barrierless process. The activation energy associated with the second step of the formal (3 + 2)/decarboxylation process is *ca.* 11 kcal mol⁻¹, saddle point **TS2-Ag** (see its structure in Fig. 5) being the only transition structure associated with the second part of this stepwise process. Therefore, our calculations show that in the reaction between **2a** and **1i** in THF and in the presence of



Scheme 5 Formation of 5-trifluoromethyl-1*H*-pyrrole **4r** according to DFT results (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)@LanL2DZ level of theory). Numbers in parenthesis and square brackets are the relative total and Gibbs (298 K) energies, respectively, in kcal mol⁻¹.

triethylamine and silver acetate, pyrrole **4r** is the first cycloadduct.

Aiming to gain further insight into this reactivity, the reaction between dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) and oxazolone **2a** was carried out employing previously reported reaction conditions.^{17,18} The synthesis proceeded efficiently and the expected product was obtained (Table 2, compound 5). The ¹³C NMR spectrum showed that the -CF₃ group was still present [(120.4 ppm (*J* = 40 Hz) and 119.9 ppm (*J* = 267 Hz)]. These results allowed us to confirm the effect that the metal exerts on this reaction. Literature results reveal only rare examples where the -CF₃ group undergoes an S_N2 reaction, leading to elimination of fluoride,^{19–21} or displacement of the trifluoromethyl carbanion.²² In addition, the hydrolysis

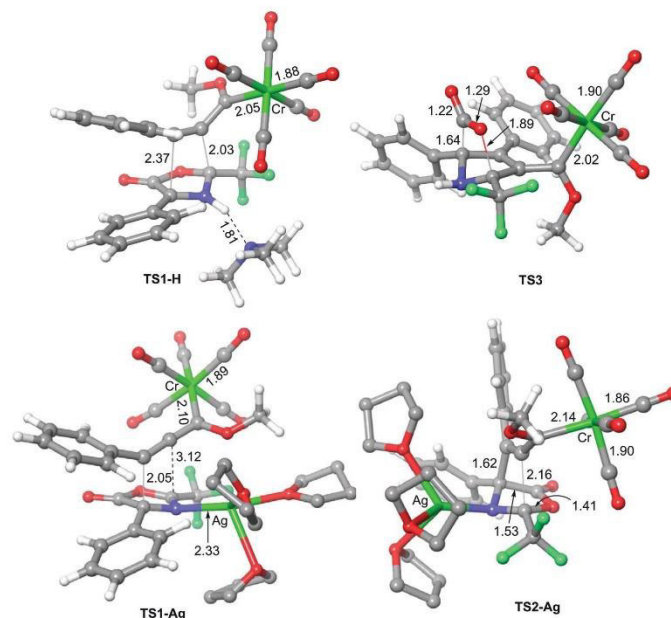
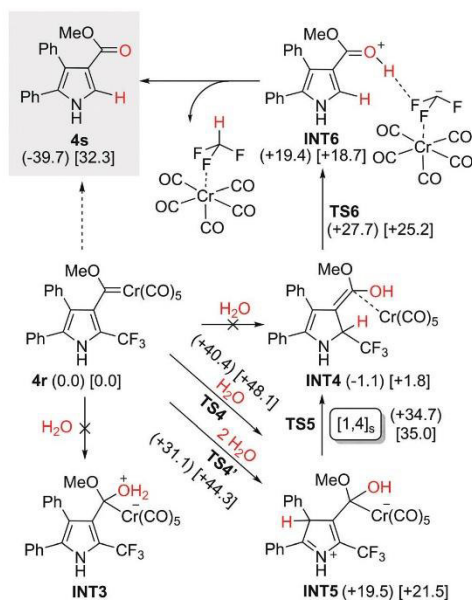


Fig. 5 Optimized structures (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)@LanL2DZ level of theory) of transition structures **TS1-H** (see Scheme 5). Bond distances are given in Å. The hydrogen atoms of the three THF ligands of saddle point **TS1-Ag** have been omitted for clarity.

of 2-difluoromethylpyrroles has also been studied, whereby the electronic effects of the substituents on the pyrrole ring were found to be important in order to obtain the desired formyl derivatives.²³ Considering the outcome of $-\text{CF}_3$ loss, further analysis and experiments were carried out in the search for a plausible explanation of this behavior. The model reaction of **1a** with **2a** was thus performed in D_2O (1 equiv.), leading deuteration of C2 position in **4g** and loss of the $-\text{CF}_3$ group (Table 2). Moreover, the analysis of the crude reaction mixture by ^{13}C NMR spectroscopy after 4 h at room temperature showed a single signal around 211.0 ppm accompanied by the disappearance of the signals corresponding to the carbonyl [(~214.0 ppm) *cis* and (~220.0 ppm) *trans*] and $\text{M}=\text{C}$ (~350.0 ppm) carbon nuclei. Likewise, when the $-\text{CF}_3$ group in **2a** was monitored by ^{19}F NMR spectroscopy, the chemical shift of the signal changed from -78.69 ppm to -75.89 ppm (crude reaction) (see ESI[†]). These results indicated the possibility of the formation of a complex between the metal fragment and the $-\text{CF}_3$ group. Considering the evidence presented above, a mechanistic proposal is depicted in Scheme 6, in which 2-unsubstituted 1*H*-pyrrole **4s**, the methoxy analogue of **4a**, is formed from cycloadduct **4r**.

In principle, a water molecule could add to the carbene moiety of **4r** to form adduct **INT3**, from which the process

would start. However, all our attempts to computationally locate this intermediate met with no success. We then considered two possible 1,2-additions of one molecule of water to **4r**. Attempts to locate the transition structure leading to adduct **INT4** were also unsuccessful. However, we were able to optimize saddle point **TS4** that connects **4r** with **INT5**. The geometric features of this latter transition structure showed a relatively synchronous formation of C–H and O–H bonds and a weaker C–Cr bond (Fig. 6). The five-membered cyclic structure of **TS4** could be relaxed by incorporating an additional water molecule, thus yielding transition structure **TS4'**, which was readily located and characterized. This latter saddle point is associated with an activation energy *ca.* 10 kcal mol⁻¹ lower than that calculated for **TS4**, thus showing that the presence of water microclusters accelerates this addition step. From **INT5** we located the transition structure **TS5** leading to intermediate **INT4**, which is almost isoenergetic with **4r** (Scheme 6). The geometry of **TS5**, shown in Fig. 6, corresponds to a suprafacial [1,4] sigmatropic shift and shows a weak C...Cr interaction that is even weaker in **INT4** in which the $\text{Cr}(\text{CO})_5$ complex is not covalently bound to the 1*H*-pyrrole unit. From **INT4**, the 2-unsubstituted intermediate **INT6** is formed *via* transition structure **TS6** (Scheme 6). The geometric features of this latter stationary point show the cleavage of the $\text{HC}\cdots\text{CF}_3$ bond (Fig. 6) and a weak inter-



Scheme 6 Mechanism of the formation of 1*H*-pyrrole **4s** according to DFT results (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)@LanL2DZ level of theory). Numbers in parentheses and square brackets are the relative total and Gibbs free (298 K) energies, respectively, in kcal mol⁻¹.

action between the trifluoromethyl moiety and the hydroxy group of the enol group attached to the 1*H*-pyrrole and Cr(CO)₅ moieties. Intermediate **INT6** consists of a very polar trifluoromethyl carbanion, the Cr(CO)₅ complex and a protonated ester group. Therefore, this latter intermediate evolves downhill towards 1*H*-pyrrole **4s** and a loosely bound fluoroform-Cr(CO)₅ complex. The overall **4r** + H₂O → **4s** + CHF₃ + Cr(CO)₅ process is predicted to be exothermic (Scheme 6), in good agreement with the experimental results. In addition, this mechanistic proposal, emerging from DFT calculations, is compatible with the deuteration pattern obtained in a closely related system (*vide supra*), as well as with the participation of the Cr(CO)₅ moiety in the detrifluoromethylation process.

Finally, a highly interesting reaction outcome was observed when the set of conditions described above was applied to the carbene **1h** and Δ³-trifluoromethyloxazolone **2a**. The new polycyclic compound **6** was isolated, its connectivity and structure confirmed by a combination of techniques (NMR, HRMS and X-ray) (Fig. 7).

The well-known reactivity of nucleophiles towards 1,4-unsaturated systems is one of the most important strategies for constructing carbon-carbon bonds. Indeed, this type of reactivity has recently been applied to α,β,γ,δ-unsaturated carbonyl systems.²⁴ A number of experimental and theoretical studies have been carried out with organic compounds, wherein the selectivity (1,2-, 1,4-, and 1,6-addition), reactivity (catalyzed or uncatalyzed addition) and yields were discussed.²⁵ In the same way, a number of reports of

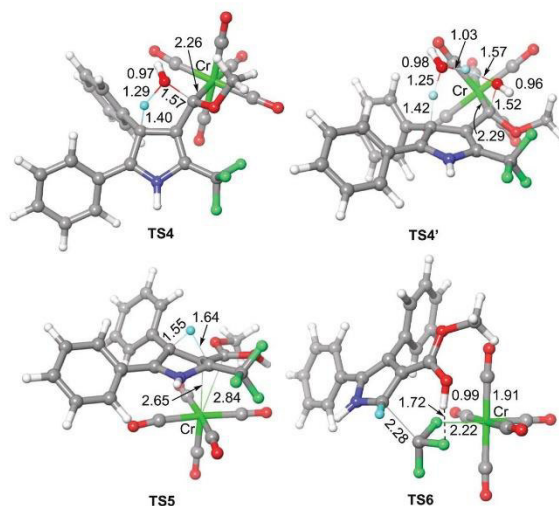


Fig. 6 Optimized structures (B3LYP-D3(SCRF=THF)/6-31G(d)@LanL2DZ level of theory) of transition structures **TS3** (see Fig. 5). Bond distances are given in Å.

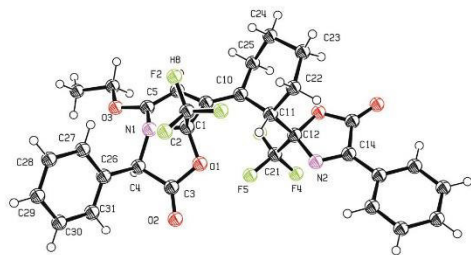


Fig. 7 ORTEP representation of **6** with ellipsoids drawn at the 50% probability level.

Table 4 Analysis of the effect of reaction conditions in the synthesis of **6**

Entry ^a	Base	T (°C)	t (min)	Catalyst ^c	Yield (%)
1	Et ₃ N	rt	180	—	40
2 ^b	Et ₃ N	rt	180	—	42
3	Et ₃ N	Reflux	180	—	20
4	LDA	-70	120	—	15
5 ^c	Et ₃ N	rt	20	AgOAc	35
6 ^c	Et ₃ N	-70	90	AgOAc	32
7 ^c	Et ₃ N	rt	90	CuOAc	37
8 ^c	Et ₃ N	-70	90	CuOAc	36
9 ^c	Et ₃ N	-70	90	CuBr	32

^a 1.0 mmol of **1h**, 2.1 mmol of **2a**, 2.1 mmol of Et₃N, THF (10 mL).

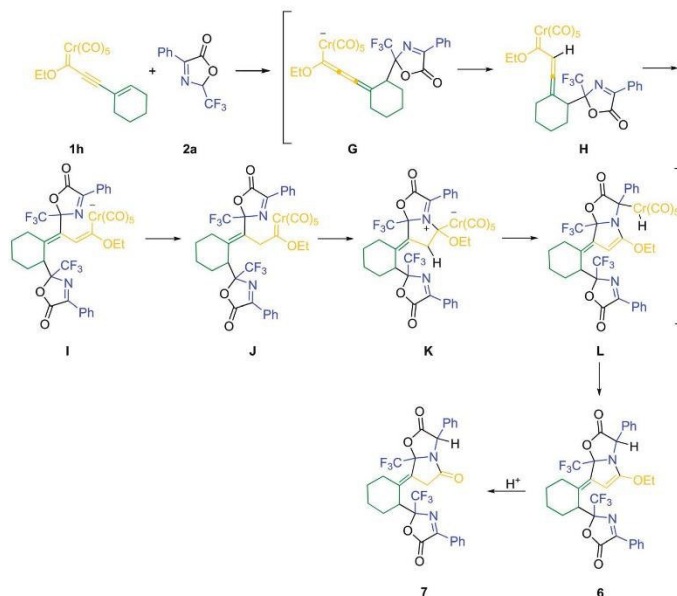
^b 1.0 mmol of **1h**, 4.0 mmol of **2a**, 2.1 mmol of base, THF (10 mL).

^c Catalyst (20 mol%).

nucleophilic addition towards Fischer carbene complexes have been published;^{7,26} for instance, Aumann *et al.*²⁷ reported a regioselective cyclohexadiene annulation using enamines and a pyran-2-ylidene carbene Fischer complex, whereby the 1,6-addition of the enamine was the initial step.

Another interesting report was published by Barluenga *et al.*,²⁸ where sterically demanding groups attached to the carbene carbon of the complex were used to regioselectively produce the 1,6-addition product. However, to the best of our knowledge, the reactivity of Fischer carbene complex observed here has not been previously reported. A preliminary investigation of the effects of changing the reaction conditions was conducted in order to understand the reactivity of this system (Table 4). Thereby, we noted the need for 2.1 equiv. of oxazolone **2a** to complete the reaction (Table 4, entry 1), and the yield did not markedly improve when the amount of **2a** was increased (Table 4, entry 2). The yield decreased when the reaction was carried out at -70 °C (Table 1, entry 4), leading to the recovery of oxidized carbene complex along with oxazolone **2a**. Based on these reactions, the best yield was found to be 40–42% (Table 4, entries 1 and 2) despite the use of a catalyst (Table 4, entries 5–9).

A plausible mechanism is depicted in Scheme 7, wherein the initial step is a nucleophilic 1,6-addition. At this stage, as discussed above (Scheme 3), deprotonated structure **A** leads to the intermediate **H**, which is congruent with reported organic analogues.²⁹ Then, **H** suffers a 1,4-nucleophilic attack to gene-



Scheme 7 Proposed mechanism of formation of **6** from Fischer carbene complexes.

rate **J**, and after N-addition to the carbenic carbon, the (CO)₂Cr group experiences a [1,3] shift as previously described³⁰ to produce **6** by reductive elimination of **L**. Finally, compound **6** is transformed efficiently into **7** when exposed to acid medium (silica gel/CHCl₃).

Conclusions

In this study, the unusual reactivity of fluorinated oxazolidinones **2a–d** towards alkynyl Fischer carbenes **1a–g** is presented and discussed with relation to the regioselective synthesis of pyrrole derivatives **4a–q**. This methodology demonstrated good efficiency and wide applicability to a variety of molecular scaffolds. According to isotopic labeling experiments (**4g**) and cycloadditions performed with an organic analogue of carbenes (**5**), the presence of the metal fragment is crucial for the loss of the –CF₃ moiety. At the same time, an interesting cascade process involving 1,4-, 1,6- and 1,2-nucleophilic addition steps, observed for carbene **1h**, is a rare example of the preparation of a bicyclic pyrroloxazolone framework (**6**), which enhances the value of the Fischer-carbene-mediated protocol.

Experimental section

Chemistry

The organometallic reactions were carried out under nitrogen. The THF was purchased in TEDIA (<http://www.T2-P2.com>, #TS2123-001, with 0.02% of water). On the other hand, the Et₂O was acquired in Merck (#296082) and was distilled over Na. Likewise, dichloromethane (Sigma-Aldrich, #34859) was distilled over CaCl₂. The products were purified by column chromatography on silica gel (MN Kieselgel 60, 230–400 mesh). Mixtures of ethyl acetate and hexane were used as eluents. Analytical TLC was employed on aluminum sheets (silica gel 60 F/UV254) with visualization carried out with UV light and iodine. Melting points were determined on a digital Electrothermal 90100 melting point apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra (CDCl₃, DMSO-*d*₆) were recorded with a Varian Gemini 300 MHz, a Varian VNMR System 500 MHz, a Bruker Ascend 400 MHz, or a Bruker Ultrashield 500 MHz spectrometer. All chemical shifts are reported in ppm relative to Me₄Si and CHCl₃ used as the internal standard. IR spectra were recorded on potassium bromide plates with a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrophotometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were determined with electrospray ionization on a Bruker micrOTOF-Q II or electrospray ionization on a Bruker QTOF mass spectrometer. X-ray data were collected on Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with a CCD area detector.

General method for the synthesis of oxazolones **2a–d**

In a 25 mL round-bottom flask containing a stirring bar, 1.3 mmol (1.0 equiv.) of the appropriate amino acid was

added. Then 3.9 mmol (3.0 equiv., $\rho = 1.511 \text{ g mL}^{-1}$) of trifluoroacetic anhydride was incorporated dropwise and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. After this time, the reaction crude was poured into a separation funnel, washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 × 15 mL) and then extracted with CH₂Cl₂. The organic fractions were evaporated under reduced pressure and the pure compounds **2a–d** were recuperated as viscous liquids.

4-Phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one (2a).³¹ Yield: 95%; yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.42 (d, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-6,6'), 7.64 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.53 (t, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 2H, H-7,7'), 6.25 (q, ³J_{H-F} = 5.0 Hz, 1H, H-1). ¹³C NMR (125 MHz (CDCl₃) δ : 162.7 (C=O), 160.6 (C-3), 133.9 (C-8), 129.1 (C-6), 129.0 (C-7), 127.2 (C-5), 120.4 (q, ¹J_{C-F} = 280.0 Hz, C-2), 92.4 (q, ¹J_{C-C} = 91.5 Hz, C-1). CCDC 1912568.†

4-Benzyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one (2b).³¹ Yield: 60%; yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.25–7.20 (m, 5H, H-7–9, 7',8'), 5.99–5.96 (m, 1H, H-1), 3.96–3.89 (dd, ²J_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 162.7 (C=O), 160.6 (C-3), 133.5 (C-6), 129.8 (C-7, 7'), 129.6 (C-8, 8'), 127.2 (C-9), 120.4 (q, ²J_{C-F} = 280.0 Hz, C-2), 92.4 (q, ¹J_{C-C} = 91.5 Hz, C-1), 34.8 (C-5).

4-((5-Oxo-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)phenyl 2,2,2-trifluoroacetate (2c).³¹ Yield: 89%; orange liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (d, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-8,8'), 7.15 (d, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-7,7'), 6.06–6.03 (m, 1H, H-1), 4.03–3.96 (m, 1H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz (CDCl₃) δ : 166.9 (C=O), 163.0 (C-3), 148.9 (C-9), 131.7 (C-6), 130.9 (C-8, 8'), 121.1 (C-7, 7'), 117.5 (q, ²J_{C-F} = 283.7 Hz, C-2), 93.2 (q, ¹J_{C-C} = 70.0 Hz, C-1), 33.8 (C-5).

4-Methyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one (2d).³¹ Yield: 95%; orange liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.02–6.00 (m, 1H, H-1), 2.33 (s, 1H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz (CDCl₃) δ : 166.0 (C=O), 163.7 (C-3), 120.0 (q, ²J_{C-F} = 280.0 Hz, C-2), 93.2 (q, ¹J_{C-C} = 70.0 Hz, C-1), 14.2 (C-5).

General method for the synthesis of pyrroles **4a–g** and **4h–q**

In a 100 mL dried round-bottom flask provided with a stirring bar, 0.9 mmol (1.1 equiv.) of the corresponding oxazolone **2a–d** and 0.095 mmol of AgOAc (10 mol%) were added and this mixture was purged for 5 min under a nitrogen flow. Later, 40 mL of THF (TEDIA, <http://www.T2-P2.com>, #TS2123-001, with 0.02% of water) were added into the container and 0.9 mmol of Et₃N (0.5% water, Sigma-Aldrich #T0886) was finally incorporated into the mixture, which was then stirred for a further 30 min at room temperature. Meanwhile, in a separate flask, 0.86 mmol (1.0 equiv.) of the corresponding alkynyl Fischer carbene **1a–h** was dissolved in 10 mL of THF and maintained under an inert atmosphere. Once the required reaction time, the solution of the carbene was slowly transferred *via* cannula into the flask with the oxazolone and then allowed to react for 20–180 min, as judged by TLC monitoring. For **4g**, the D₂O was added to the mixture of reaction using 5 mL anhydrous THF. The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, 9:1 Hex:AcOEt) and isolated products were recovered under reduced pressure.

Ethyl 4,5-diphenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4a).³² Yield: 88%; white crystals; mp: 203–205 °C. IR (ν cm⁻¹) 3327 (N-H), 1685 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.67 (s, 1H, H-1), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.29–7.13 (m, 10H, Ph-H), 4.13 (q, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H-15), 1.14 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (C-14), 134.9 (C-10), 132.0 (C-6), 130.8 (C-8), 130.1 (C-12), 128.5 (C-9), 127.6 (C-7), 127.0 (C-13), 126.9 (C-11), 126.5 (C-2), 124.2 (C-4), 122.8 (C-5), 116.4 (C-3), 59.5 (C-15), 14.1 (C-16). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₁₇NO₂ [M + Na]⁺ 314.1157, found 314.1159. CCDC 1912115.†

Ethyl 4-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4b). Yield: 80%; colorless crystals; mp: 171–172 °C. IR (ν cm⁻¹) 3281 (N-H), 1692 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.68 (s, 1H, H-1), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 3.0 Hz, 1H, H-2), 7.27–7.09 (m, 7H, CH Ar), 6.91–6.86 (m, 2H, CH Ar) 4.10 (q, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 2H, H-18), 3.61 (s, 3H, H-16), 1.09 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, H-19). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (C-17), 157.9 (C-11), 132.4 (C-6), 132.0 (C-15), 130.1 (C-13), 128.4 (C-8), 128.3 (C-9), 126.7 (C-10), 126.3 (C-7), 124.3 (C-3), 123.9 (C-14), 120.2 (C-12), 118.6 (C-4), 117.3 (C-5), 110.7 (C-2), 59.3 (C-18), 55.4 (C-16), 14.1 (C-19). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉NO₃ [M + Na]⁺ 344.1263, found 344.1269. CCDC 1912414.†

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4c). Yield: 87%; brown solid; mp: 188–190 °C. IR (ν cm⁻¹) 3304 (N-H), 1683 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.68 (s, 1H, H-1), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.11–7.09 (m, 7H, CH Ar), 6.91–6.86 (m, 2H, CH Ar), 4.10 (q, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H-16), 3.64 (s, 3H, H-14), 1.09 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 3H, H-17). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (C-15), 157.9 (C-13), 132.4 (C-6), 132.0 (C-9), 130.1 (C-10), 128.4 (C-14), 126.7 (C-8), 126.3 (C-7), 124.0 (C-3), 120.2 (C-12), 118.5 (C-4), 117.2 (C-5), 110.7 (C-2), 59.3 (C-16), 55.4 (C-14), 14.1 (C-17). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉NO₃ [M + Na]⁺ 344.1263, found 344.1270. CCDC 1912422.†

Ethyl 5-phenyl-4-(thiophen-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4d). Yield: 90%; brown crystals; mp: 178–179 °C. IR (ν cm⁻¹) 3327 (N-H), 1681 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.72 (s, 1H, H-1), 7.50 (d, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.27–7.17 (m, 6H, H-7, H-8, H-9 and H-14), 7.10 (dd, ²J_{H-H} = 1.0 Hz, 1H, H-12), 7.05 (dd, ²J_{H-H} = 1.0 Hz, H-13), 4.17 (q, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H-15), 1.20 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (C-14), 134.2 (C-10), 132.1 (C-6), 130.8 (C-9), 130.5 (C-8), 128.5 (C-12), 127.1 (C-13), 124.3 (C-7), 123.9 (C-11), 123.8 (C-2), 117.2 (C-3), 116.4 (C-4), 59.5 (C-15), 14.2 (C-16). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₁₅NO₂S [M + Na]⁺ 320.0721, found 320.0724. CCDC 1912423.†

Ethyl 5-phenyl-4-(4-tolyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4e). Yield: 80%; colorless crystals; mp: 206–208 °C. IR (ν cm⁻¹) 3335 (N-H), 1693 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.66 (s, 1H, H-1), 7.49 (d, ³J_{H-H} = 4.0 Hz, 1H, H-2), 7.25–7.14 (m, 7H, CH Ar), 7.09 (d, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-11,11'), 4.13 (q, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H-16), 2.34 (s, 3H, H-14), 1.14 (t, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 3H, H-17). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.6 (C-15), 136.0 (C-10), 132.2 (C-13), 131.7 (C-6), 130.6 (C-12), 130.0 (C-3), 128.4 (C-8), 127.0 (C-7), 126.8 (C-9), 124.1 (C-2), 122.8 (C-4), 116.3 (C-5),

59.4 (C-16), 21.2 (C-14), 14.2 (C-17). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉NO₂ [M + Na]⁺ 328.1313, found 328.1319.

Ethyl 4-cyclopropyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4f). Yield: 72%; white solid; mp: 114–115 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (s, 1H, H-1), 7.50 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H, H-7,7'), 7.42 (d, ³J_{H-H} = 3.0 Hz, 1H, H-2), 7.40 (t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H, H-8,8'), 7.30 (t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 1H, H-9), 4.31 (q, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 2H, H-11), 1.96 (q, ³J_{H-H} = 5.6 Hz, 1H, H-10), 1.37 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, H-15), 0.82 (q, ³J_{H-H} = 5.6 Hz, 2H, H-11), 0.24 (q, ³J_{H-H} = 5.6 Hz, H-12). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.0 (C-13), 132.5 (C-6), 131.5 (C-5), 128.2 (C-7), 127.3 (C-8), 126.5 (C-9), 123.8 (C-2), 122.9 (C-4), 117.8 (C-3), 59.5 (C-14), 14.5 (C-15), 8.45 (C-11,12), 7.21 (C-10).

Ethyl 4,5-diphenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate-2-d (4g). Yield: 80%; colorless crystals; mp: 202–204 °C. IR (ν cm⁻¹) 3327 (N-H), 1685 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (s, 1H, H-1), 7.25–7.14 (m, 10H, H-1, Ph-H), 4.15 (q, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-15), 1.15 (t, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 (C-14), 134.9 (C-10), 132.0 (C-6), 130.8 (C-8), 130.1 (C-12), 128.5 (C-9), 127.6 (C-7), 127.0 (C-13) (C-11), 126.9 (C-2), 126.5 (C-4), 124.2 (C-5), 122.8 (C-3), 116.4, 59.5 (C-15), 14.1 (C-16). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₁₆DNO₂ 292.1322, found 292.1338.

Ethyl 5-benzyl-4-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4h). Yield: 50%; white solid; mp: 126–127 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.16 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H-13), 3.9 (s, 2H, H-6), 4.14 (c, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 2H, H-12), 8.18 (s, 1H, H-1), 7.20–7.37 (m, 5H, H-2, H-9,9' and H-16,16'), 7.17–7.30 (m, 4H, H-10, H-15,15', H-17), 7.12 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H, H-8,8') ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.8 (C-11), 139.0 (C-7), 134.9 (C-14), 130.5 (C-16,16') 129.1 (C-5), 128.8 (C-15,15'), 128.5 (C-8,8'), 127.6 (C-9,9'), 126.6 (C-17), 126.4 (C-10), 123.5 (C-2), 123.2 (C-4), 114.8 (C-3), 59.3 (C-12), 14.2 (C-13). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉NO₂ [M + Na]⁺ 328.1313, found 328.1319. CCDC 1912569.†

Ethyl 5-benzyl-4-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4i). Yield: 48%; brown solid; mp: 190–192 °C. IR (ν cm⁻¹) 3304 (N-H), 1683 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.29 (s, 1H, H-1), 7.38–6.93 (m, 9H, H-8,8',9,9',10, H-13 to H-16), 4.06 (q, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 2H, H-19), 3.80 (d, ³J_{H-H} = 5.2 Hz, 2H, H-6), 3.71 (s, 3H, H-17), 1.07 (t, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, H-20). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.1 (C-18), 157.7 (C-12), 139.1 (C-7), 129.4 (C-5), 128.7 (C-8), 128.6 (C-6), 126.4 (C-10), 124.1 (C-4), 123.2 (C-2), 118.6 (C-14), 115.6 (C-3), 59.3 (C-19), 55.3 (C-17), 32.0 (C-6), 14.0 (C-20). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₂H₂₁NO₃ [M + Na]⁺ 358.1419, found 358.1441.

Ethyl 5-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4j). Yield: 32%; white solid; mp: 192–193 °C. IR (ν cm⁻¹) 3304 (N-H), 1683 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (s, 1H, H-1), 7.26 (s, 1H, H-2), 7.21–7.13 (m, 5H, H-8–10), 7.03 (d, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-12), 6.83 (d, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-13), 4.05 (q, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-17), 3.79 (s, 2H, H-6), 3.73 (s, 3H, H-15), 1.09 (t, ³J_{H-H} = 10.0 Hz, 3H, H-18). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.9 (C-16), 158.2 (C-14), 139.0 (C-7), 131.4 (C-12), 128.9 (C-5), 128.6 (C-8), 128.4 (C-9), 127.1 (C-11), 126.5 (C-10), 123.4 (C-2), 122.7 (C-4), 114.6 (C-3), 113.0 (C-13),

59.3 (C-17), 55.1 (C-15), 31.7 (C-6), 14.2 (C-18). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₁H₂₁NO₃ [M + Na]⁺ 358.1419, found 358.1440.

Ethyl 5-benzyl-4-(thiophen-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4k). Yield: 45%; white solid; mp: 178–179 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H, H-1), 7.29 (s, 1H, H-2), 7.27–7.17 (m, 6H, H-7, H-8, H-9 and H-14), 7.10 (dd, ²*J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H, H-12), 7.05 (dd, ²*J*_{H-H} = 1.0 Hz, H-13), 4.10 (q, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-16), 3.88 (s, 2H, H-6), 3.79 (s, 2H, H-6), 1.14 (t, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 3H, H-17). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (C-15), 158.2 (C-14), 139.0 (C-7), 131.4 (C-12), 128.9 (C-5), 128.6 (C-8), 128.4 (C-9), 127.1 (C-11), 126.5 (C-10), 123.4 (C-2), 122.7 (C-4), 114.6 (C-3), 113.0 (C-13), 59.3 (C-17), 55.1 (C-15), 31.7 (C-6), 14.2 (C-17). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NO₂S [M + Na]⁺ 334.0878, found 334.0901.

Ethyl 5-benzyl-4-(*p*-tolyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4l). Yield: 60%; white solid; mp: 206–208 °C; IR (*ν* cm⁻¹) 3335 (N-H), 1693 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (s, 1H, H-1), 7.27 (s, 1H, H-2), 7.23–7.14 (m, 5H, H-8–10), 7.10 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-12), 7.05 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-13), 4.07 (c, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-17), 3.82 (s, 2H, H-6), 2.29 (s, 3H, H-15), 1.10 (t, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 3H, H-18). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.8 (C-16), 139.1 (C-7), 135.8 (C-14), 131.7 (C-11), 130.3 (C-13), 128.9 (C-10), 128.6 (C-8), 128.4 (C-9), 128.3 (C-12), 126.5 (C-2), 123.4 (C-5), 123.1 (C-4), 114.6 (C-3), 59.2 (C-17), 31.7 (C-6), 21.1 (C-15), 14.2 (C-18). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₁H₂₁NO₂ [M + Na]⁺ 342.1470, found 342.1491.

5-Benzyl-4-(*tert*-butyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (4m). Yield: 38%; white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.95 (s, 1H, H-13), 8.53 (s, 1H, H-1), 7.20–7.04 (m, 5H, H-2, 8, 9, 10), 4.17 (s, 2H, H-6), 0.17 (s, 9H, H-12). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 187.0 (C-13), 141.2 (C-7), 136.1 (C-5), 129.2 (C-8), 128.9 (C-9), 127.4 (C-10), 127.2 (C-2), 126.0 (C-4), 128.3 (C-12), 126.5 (C-2), 123.4 (C-5), 123.1 (C-4), 125.0 (C-3), 32.9 (C-6), 0.90 (C-11), 0.89 (C-12). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₂₃NO₂ [M + Na]⁺ 308.1626, found 308.1621.

Ethyl 4-phenyl-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetoxy)benzyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4n). Yield: 45%; white solid; mp: 205–206 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H, H-1), 7.22–7.14 (m, 6H, H-2, 13–15), 6.77 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-9), 6.57 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-8), 4.01 (m, 2H, H-17), 3.64 (s, 2H, H-6), 1.01 (t, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 3H, H-18). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 171.7 (C-11), 165.9 (C-16), 154.7 (C-10), 134.9 (C-7), 130.5 (C-12), 130.4 (C-8), 129.8 (C-15), 129.4 (C-13), 127.5 (C-5), 126.3 (C-2), 123.9 (C-4), 122.7 (CF₃), 115.5 (C-9), 60.6 (C-17), 22.6 (C-6), 14.0 (C-18). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₂₂NNaO₄ [M + Na]⁺ 420.1399, found 420.1402.

Ethyl 4-(*p*-tolyl)-5-(4-(2,2,2-trifluoroacetoxy)benzyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (4o). Yield: 30%; white solid; mp: 196–197 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H, H-1), 7.45 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.28 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-13), 7.09 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-9), 6.90 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-14), 6.68 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-9), 4.07 (q, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2H, H-18), 3.74 (s, 2H, H-6), 2.29 (s, 3H, H-16), 1.10 (t, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3H, H-19). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.0 (C-11), 154.4 (C-17), 135.9 (C-10), 131.7 (C-7), 130.8 (C-15), 130.3 (C-8),

129.7 (C-12), 129.4 (C-13), 128.3 (C-5), 127.4 (C-9), 123.3 (C-4), 122.8 (CF₃), 115.6 (C-3), 59.4 (C-18), 29.6 (C-18), 21.2 (C-16), 14.0 (C-19). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉NO₂ [M + Na]⁺ 328.1313, found 328.1319.

Ethyl 5-methyl-4-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4p).³³ Yield: 60%; white solid; mp: 134–138 °C. IR (*ν* cm⁻¹) 3304 (N-H), 1683 (C=O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H, H-1), 7.29–7.19 (m, 6H, H-2, 8–10), 4.08 (q, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-12), 2.11 (s, 3H, H-6), 1.09 (t, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3H, H-13). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (C-11), 135.2 (C-7), 130.4 (C-9), 127.4 (C-8), 126.1 (C-2), 122.7 (C-4), 122.3 (C-5), 123.3 (C-4), 114.8 (C-3), 59.7 (C-12), 14.0 (C-13), 11.4 (C-6).

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4q).³⁴ Yield: 55%; white solid; mp: 116–119 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (s, 1H, H-1), 7.15 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-8), 7.07 (d, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-2), 6.82 (s, 1H, H-2), 4.05 (q, ³*J*_{H-H} = 10.0 Hz, 2H, H-12), 3.74 (s, 3H, H-10'), 1.18 (t, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3H, H-13). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (C-12), 158.0 (C-10), 135.2 (C-7), 130.4 (C-9), 127.4 (C-8), 126.1 (C-2), 122.7 (C-7), 122.3 (C-5), 123.3 (C-5), 114.8 (C-3), 59.7 (C-12), 14.0 (C-13), 11.4 (C-6). HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₅H₁₇NO₃ [M + Na]⁺ 282.1106, found 282.1103.

Dimethyl-2-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrole-3,4-dicarboxylate (5).³⁵ Yield: 40%; white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.75 (s, 1H, H-1), 7.46–7.35 (m, 5H, H-7, 7', H-8, 8' and H-9), 3.85 (s, 3H, H-11), 3.70 (s, 3H, H-13). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.5 (C-13), 163.5 (C-11), 136.1 (C-6), 129.4 (C-9), 129.3 (C-8), 128.5 (C-7), 120.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 40.0 Hz, C-2), 119.9 (q, ²*J*_{C-F} = 267.0 Hz, C-14), 114.0 (C-3), 52.5 (C-11), 52.0 (C-13).

Synthesis of bicyclic compounds 6 and 7

Following the general procedure for the synthesis of pyrroles 4, compound 6 was obtained in the absence of a catalyst after 180 min of reaction when 1.0 mmol of 1h and 2.1 mmol of oxazolone 2a were combined. Compound 7 was isolated from the chloroform-based mixture of 6 stirred for 2 h at room temperature in presence of SiO₂.

(*Z*)-5-Ethoxy-7-(2-(5-oxo-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)cyclohexylidene)-3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)-7,7a-dihydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-2(3*H*)-one (6). Yield: 40%; yellow crystals; mp: 203–205 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-26), 7.67–7.35 (m, 8H, H-27, 28, 10–12), 4.90 (s, 1H, H-2), 4.83 (s, 1H, H-7), 4.00–3.96 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-29), 2.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-15), 2.09–2.02 (m, 2H, H-19), 1.92–1.68 (m, 4H, H-16, 17), 1.41–1.33 (m, 2H, H-18), 1.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H, H-30). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.9 (C-3), 162.3 (C-22), 133.6 (C-8), 132.0 (C-23), 131.5 (C-14), 131.2 (C-6), 131.0 (C-9), [129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 126.8 (C-Ph)], 126.8 (C-20), 82.5 (C-5), 66.7 (C-29), 61.7 (C-7), 30.8 (C-18), 30.1 (C-19), 27.7 (C-15), 26.2 (C-17), 22.0 (C-16), 14.2 (C-30). CCDC 1911540.†

(*Z*)-7-(2-(5-Oxo-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)cyclohexylidene)-3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-2,5(3*H*,6*H*)-dione (7). Yield: 40%; white solid; mp: 181–182 °C. IR (*ν* cm⁻¹) 3327 (N-H), 1685 (C=O).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H-26), 7.69–7.35 (m, 8H, H-27,28,10–12), 5.64 (s, 1H, H-2), 3.40 (dd, $^2J_{\text{H-H}}$ = 20.0, 2H, H-7), 2.28–2.17 (m, 2H, H-15), 2.06–2.01 (m, 2H, H-19), 1.75–1.71 (m, 2H, H-16), 1.58–1.56 (m, 2H, H-17), 1.39–1.36 (m, 2H, H-18). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.3 (C-3), 167.9 (C-8), 162.5 (C-22), 160.1 (C-23), 143.2 (C-9), 134.1 (C-14), 131.7 (C-6), [129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 125.8 (C-Ph)], 127.2 (CF₃-21), 121.8 (CF₃-13), 57.1 (C-2), 40.5 (C-9), 37.1 (C-7), 30.3 (C-18), 28.1 (C-15), 26.7 (C-17), 21.7 (C-16). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₉H₂₂F₆N₂O₅ [M + Na]⁺ 615.1331, found 615.1332.

Computational methods

All the stationary points discussed in this work were fully optimized and characterized by means of the Gaussian 09 suite of programs³⁶ and using the hybrid DFT functional usually referred to as B3LYP^{37,38} with the D3 dispersion empirical correction.³⁹ In the case of H, C, N, O and F atoms, the 6-31G(d) basis set⁴⁰ was used. Metallic centres Ag and Cr were described by the Hay–Wadt (LANL2DZ) effective core potentials and basis sets.⁴¹ All of the stationary points were characterized by harmonic analysis. Reactants and products showed positive definite Hessians (NIMAG = 0). Transition structures showed one, and only one, imaginary frequency (NIMAG = 1) associated with the reaction coordinate under study. Free energies at 363.15 K were calculated by including the corresponding thermal corrections to Gibbs free energies (TCGE). Non-specific solvent effects were considered by means of the PCM method.^{42,43} The solvent used in the calculations was THF. Natural bonding analysis^{44–47} calculations were performed using the NBO program as implemented in Gaussian 09.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

We thank the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for the financial support given to J. L. and I. V. C. (scholarships 241803 and 926323). As well, M. A. V. is also grateful for the research grants 27694 and 260373, received from CONACyT and from National Laboratory UG-CONACyT respectively. F. D., gratefully acknowledges CONACyT (grant 282033) and SIP-IPN (grants 20181332 and 20195287). J. T. is also thankful to the SIP-IPN (grants 20180198 and 20195228) and CONACyT (grants 178319, and A1-S-17131) for financial support. Financial support to A. A. and F. P. C. was provided by the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades of Spain and FEDER (projects CTQ2016-80375-P and CTQ2014-51912-RED-C), as well as by the Basque Government (GV/EJ, grant IT-324-07). The authors thank the SGI/IZO-SGIker UPV/EHU and the DIPIC for generous allocation of computational resources.

Notes and references

- K. H. Dötz and J. Stendel, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 3227–3274.
- M. A. Vázquez, L. Cessa, J. L. Vega, R. Miranda, R. Herrera, H. A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz and F. Delgado, *Organometallics*, 2004, **23**, 1918–1927.
- M. A. Vázquez, L. Reyes, R. Miranda, J. J. García, H. A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz and F. Delgado, *Organometallics*, 2005, **24**, 3413–3421.
- L. Reyes, H. Mendoza, M. A. Vázquez, F. Ortega-Jiménez, A. Fuentes-Benites, M. I. Flores-Conde, H. Jiménez-Vázquez, R. Miranda, J. Tamariz and F. Delgado, *Organometallics*, 2008, **27**, 4334–4345.
- W. D. Wulff and P. C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 434–436.
- J. Barluenga, *Pure Appl. Chem.*, 2002, **74**, 1317–1325.
- J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez and E. Aguilar, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 539–587.
- J. Barluenga, J. Santamaría and M. Tomás, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2259–2283.
- A. de Meijere, H. Schirmer and M. Duetsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3964–4002.
- Y. H. Choi, B. S. Kang, Y.-J. Yoon, J. Kim and S. C. Shin, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 2043–2050.
- C. A. Merlic, A. Baur and C. C. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7398–7399.
- F. N. de la Cruz, J. López, J. Ó. C. Jiménez-Halla, M. Flores-Álamo, J. Tamariz, F. Delgado and M. A. Vázquez, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 11753–11760.
- G. Martínez-Ariza, J. Dietrich, F. De Moliner and C. Hulme, *Synlett*, 2013, **24**, 1801–1804.
- J. S. Fisk, R. A. Mosey and J. J. Tepe, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1432–1440.
- I. Arrastia, A. Arrieta and F. P. Cossio, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 5889–5904.
- B. Roth, Trans-6-[2-(3- or 4-Carboxamido-Substituted Pyrrol-1-yl)Alkyl]-4-Hydroxypyran-2-One Inhibitors of Cholesterol Synthesis, *US Patent* 4 681893, 1987.
- H. Gotthardt, R. Huisgen and H. O. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 4340–4344.
- V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haupe and V. G. Nenajdenko, *Synthesis*, 2009, **2009**, 3905–3929.
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hirose and Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1836–1838.
- S. Olivella, A. Solé, O. Jiménez, M. P. Bosch and A. Guerrero, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 2620–2627.
- T. Gerfaud, H.-L. Wei, L. Neuville and J. Zhu, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 6172–6175.
- Y. Kobayashi and I. Kumadaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **11**, 197–204.
- J. A. Melanson, C. Figliola, D. A. Smithen, A. K. Kajetanowicz and A. Thompson, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 144–152.
- Y. Hayashi, D. Okamura, S. Umemiya and T. Uchamaru, *ChemCatChem*, 2012, **4**, 959–962.

- 25 A. G. Csaky, G. de la Herran and M. C. Murcia, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 4080–4102.
- 26 J. Barluenga, J. Flórez and F. J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **624**, 5–17.
- 27 R. Aumann, A. G. Meyer and R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 10853–10861.
- 28 J. Barluenga, A. A. Trabanco, J. Flórez, S. García-Granda and E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 13099–13100.
- 29 W.-S. Tian, Y.-R. Luo, Y.-Q. Chen and A.-J. Yu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 101–102.
- 30 J. Barluenga, M. Tomás, E. Rubio, J. A. López-Pelegri, S. García-Granda and P. Pertierra, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 695–696.
- 31 M. Hugener and H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 172–179.
- 32 S. Ngwerume and J. E. Camp, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 1857–1859.
- 33 P. E. Reyes-Gutiérrez, J. R. Camacho, M. T. Ramírez-Apan, Y. M. Osornio and R. Martínez, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4374–4382.
- 34 R. Di Santo, R. Costi, C. Galeffi and M. Forte, *ChemInform*, 2005, **36**, 178–183.
- 35 D.-D. Tang, Y. Wang, J.-R. Wang and P.-F. Xu, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 4133–4135.
- 36 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, *et al.*, *Gaussian 09, Revis. B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 37 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785–789.
- 38 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652.
- 39 S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- 40 W. J. Hehre, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, New York, 1986.
- 41 P. J. Hay and W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 270–283.
- 42 J. Tomasi, B. Mennucci and R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999–3094.
- 43 R. Cammi, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 5631–5637.
- 44 A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899–926.
- 45 A. E. Reed and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 1736–1740.
- 46 A. E. Reed, R. B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 735–746.
- 47 J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7211–7218.