



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“SÍNTESIS Y RECONOCIMIENTO IÓNICO DE NUEVOS DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE PEREZONA: (1*H*-PIRROL-2-IL)-4-OXO-PEREZONA Y 6,6’-(5,5’-(PROPAN-2,2-DIIL) BIS (1*H*-PIRROL-5,2-DIIL)) BIS (-4-OXO-PEREZONA)”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

MARIO VALLE SÁNCHEZ

ASESOR:

D. en C.Q. LUIS CHACÓN GARCÍA

Morelia, Mich., Enero 2014



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría del D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH) **Proyecto 2.18** “Calix[5]pirroles como reconocedores de histamina y su aplicación como organocatalizadores”.

Parte de este trabajo fue presentado en:

“ESTUDIO DE LA (1-*H*-PIRROL-2-IL)-4-OXO-PEREZONA COMO RECONOCEDORA DE ANIONES”

Mario Valle Sánchez, Luis Chacón García.

9° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, realizada los días 22 a 26 de abril de 2013. Boca del Río, Veracruz, México.

“SÍNTESIS Y ESTUDIOS DE RECONOCIMIENTO IÓNICO DE LOS COMPUESTOS (1-*H*-PIRROL-2-IL)-4-OXO-PEREZONA Y 6,6'-(5,5'-(PROPAN-2,2-DIIL) BIS (1-*H*-PIRROL-5,2-DIIL)) BIS (-4-OXO-PEREZONA”

Mario Valle Sánchez, Luis Chacón García, Adrián Ochoa Terán

8° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación del Estado de Michoacán, llevado a cabo los días 7 y 8 de noviembre de 2013. Morelia, Michoacán, México.

Así también, parte de este trabajo fue publicado en:

“A NOVEL SEMISYNTHETIC ANION RECEPTOR: SYNTHESIS AND ION RECOGNITION OF (1-*H*-PYRROL-2-YL)-4-OXO-PEREZONE”

Luis Chacón García, Mario Valle Sánchez, Claudia A. Contreras Celedón

Letters in Organic Chemistry (2013), 10, 632-636.

*A mi familia... Por su apoyo
incondicional, son mi motivo de
superación.*

Agradecimientos:

Un agradecimiento especial a la D.C. Esther García Garibay por amablemente proporcionar la perezona, piedra angular del presente proyecto y su útil discusión en torno a la síntesis, así como por ser una pieza fundamental en mi formación universitaria.

A mis sinodales:

D.C. Esther García Garibay

D.C. Claudia A. Contreras Celedón

M.C. Agustín Guzmán Barriga

M.C. Rosa María Trujillo Aguirre

M.C. Roxana Colín Avilés

Por sus valiosos aportes y consejos, brindando una nueva proyección a mi trabajo de tesis.

A mi asesor D.C. Luis Chacón García, por revolucionar mis bases en la química orgánica y catapultar mi interés y perspectivas sobre esta disciplina. Por ser un gran asesor, consejero y ser humano.

A la Q.F.B. Melissa Tapia Juárez, por enseñarme un poco de tu gran destreza en el laboratorio además de ser una gran amiga, consejera y compañera, siempre generando un ambiente ideal de trabajo.

A Fátima, Viridiana, Ana Lilia, Rosy, Juanita, Jonahtan Lira, D.C. Sandra, Salvador, Gaby, Ana Silvia, Melchor y todas las personas que formaron parte de mi estancia en el laboratorio, por compartir sus consejos, experiencias, alegrías y, sobre todo, su amistad.

A mis padres, porque todo lo que soy lo debo a ellos, mi más sincero agradecimiento y admiración.

ÍNDICE GENERAL

Índice de Esquemas.....	iii
Índice de Figuras	iv
Índice de Tablas	vi
Índice de Gráficas.....	vi
Lista de Abreviaturas	vii
Lista de Moléculas.....	viii
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES	8
Benzoquinonas	8
Perezona.....	12
Adición de Nucleófilos a Quinonas.....	13
Reconocimiento Iónico	16
Sensores Químicos	20
Relevancia del Anión Fluoruro	21
OBJETIVOS	25
Objetivo General.....	25
Objetivos específicos	25
METODOLOGÍA.....	26
Parte Experimental.....	27
Métodos Generales.....	27
Epóxido de perezona 3.....	28
Síntesis de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.....	29
Síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 ...	30

Ensayos de Reconocimiento Iónico en RMN ¹ H	31
Ensayos de Reconocimiento Iónico por UV-Vis	32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
Síntesis.....	33
Reconocimiento Cualitativo de Cationes de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 Frente a Distintas Sales en Solución Acuosa.....	44
Ensayos de Reconocimiento Iónico por RMN ¹ H.....	46
Ensayos de reconocimiento iónico por UV-Vis.....	52
CONCLUSIONES.....	58
ANEXOS	59
Colección de espectros.	60
Artículo publicado como producto del proyecto de tesis:.....	67

Índice de Esquemas

Esquema 1. Equilibrio óxido-reducción entre especies quinona e hidroquinona	9
Esquema 2. Oxidación del ácido quínico.	10
Esquema 3. Mecanismo general de sustitución nucleofílica en sistemas quinónicos.....	10
Esquema 4. Formación de α y β pipitroles.	13
Esquema 5. Alquilación de la benzoquinona con diacil-peróxidos.....	14
Esquema 6. Formación de N-alquilos de criptopirrol con benzoquinona	15
Esquema 7. Epoxidación de la perezona	33
Esquema 8. Mecanismo de la reacción de Prilezhaev.	33
Esquema 9. Transposición de Meinwald observada tras la obtención del epóxido 3.....	34
Esquema 10. Alquilación de la oxo-perezona 4.	38
Esquema 11. Estrategias para síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7.....	41
Esquema 12. Síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 a partir de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.	42
Esquema 13. Propuesta de interacción entre (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 y TBAF. .	54

Índice de Figuras

Figura 1. Receptor biológico con su sustrato.	4
Figura 2. Estructuras generales de: a) Grupo amida, b) Urea, c) Imidazol, d) Tiofeno, e) Pirrol.	4
Figura 3. Estructuras de: a) Fullerenos. b) Nanotubo. c) Núcleo de dendrímero.....	5
Figura 4. Estructuras de: a) Ciclodextrina. b) Criptando. c) Éter corona. d) Porphirina. e) Calixpirrol.....	6
Figura 5. Estructuras generales de: a) Flavonoides. b) Quinonas.....	7
Figura 6. Analogía entre quinonas y sistemas aromáticos.	8
Figura 7. Estructura de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).....	11
Figura 8. Estructura de la perezona 1.	12
Figura 9. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz.) (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.	39
Figura 10. RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz.) (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.....	40
Figura 11. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz.) 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7.	43
Figura 12. RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz.) 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7.....	44
Figura 13. Cambios colorimétricos desplegados por (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 en la prueba de reconocimiento en soluciones salinas.	46
Figura 14. Serie de titulación ¹ H RMN (DMF _{d6} , 400 MHz.) de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF.....	48
Figura 15. Serie de titulación ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz.) de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF 0.1M.	50
Figura 16. Serie de titulación ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF 0.1M.....	50
Figura 17. Titulación en UV-Vis de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF en CH ₃ CN.	53
Figura 18. Titulación en UV-Vis de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con Zn (ClO ₄) ₂ en CH ₃ CN.....	55
Figura 19. Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF en CH ₃ CN.	56

Figura 20. Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-
perezona) 7 con $Zn(ClO_4)_2$ en CH_3CN 57

Índice de Tablas

Tabla 1. Determinación de K_a para los complejos formados por los macrociclos y distintos aniones de sales de TBA.	21
Tabla 2. Tabla de condiciones de reacción iniciales, variando catalizador.	36
Tabla 3. Variación de SiO_2 de las condiciones de reacción y su rendimiento utilizando SiO_2 como catalizador a temperatura ambiente.	37
Tabla 4. Variación tiempo de reacción.	38
Tabla 5. Condiciones, modificación del tiempo de reacción.	42
Tabla 6. Reconocimiento de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 a cationes en solución acuosa.	45
Tabla 7. Desplazamientos químicos observados en la serie de titulación ^1H RMN (DMF_{d6} , 400 MHz.) de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF.	47
Tabla 8. Desplazamientos químicos observados de los compuestas en las series de titulación en ^1H RMN con TBAF.	49

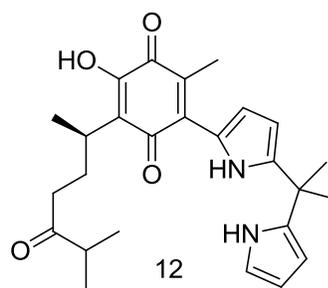
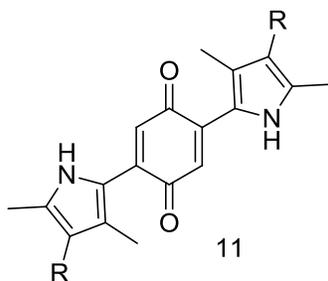
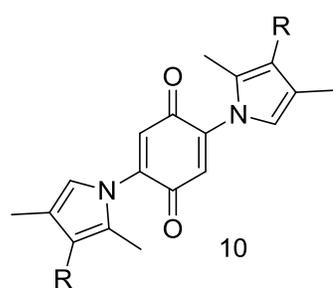
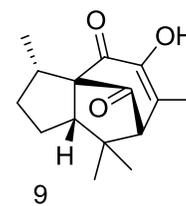
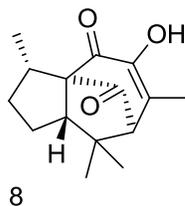
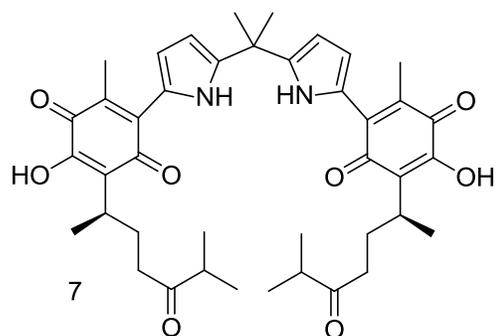
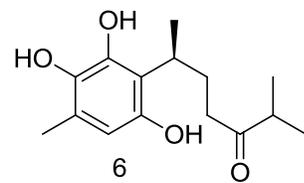
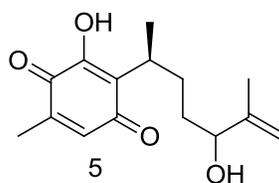
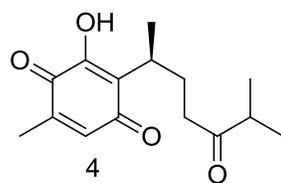
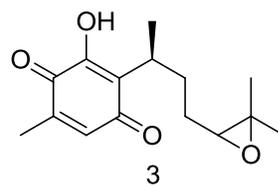
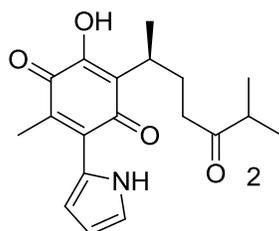
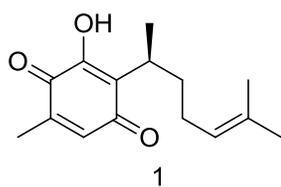
Índice de Gráficas

Gráfica 1. Desplazamientos químicos observados en las titulaciones de (1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 y de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF.	51
--	----

Lista de Abreviaturas

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear para carbono-13
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear para hidrógeno-1
DMF- d_6	N,N-dimetilformamida deuterada
G	Gramos
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hr	Horas
M	Solución molar
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
Mmol	Milimoles
Nm	Nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
Ppm	Partes por millón
SSA	Secretaría de Salud
TBA	Tetrabutilamonio
UV-vis	Ultra violeta- visible
v/v	Proporción en volumen
M	Multiplete
Dd	Doble de dobles
D	Doblete
S	Singulete
FAB ⁺	Bombardeo atómico rápido
MS	Espectroscopía de masas

Lista de Moléculas



RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de los derivados de perezona (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) a partir del compuesto natural perezona. Se evaluaron las propiedades como reconocedores iónicos de dichos compuestos en presencia de las sales fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro de tetrabutilamonio empleando técnicas de titulación en ¹H RMN en los disolventes deuterados diclorometano, acetonitrilo y dimetilformamida. Los compuestos demostraron un comportamiento interesante en presencia de sales inorgánicas, mismo que fue evaluado por espectroscopía UV-Vis.

Palabras clave: perezona, pirrolil-quinona, reconocimiento iónico.

ABSTRACT

The present paper describes the synthesis of the novel compounds 2-hydroxy-6-methyl-3-(6-methyl-5-oxoheptan-2-yl)-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-benzoquinone and 2-hydroxy-5-(5-(2-(5-(4-hydroxy-2-methyl-5-(6-methyl-5-oxoheptan-2-yl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)propan-2-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)-6-methyl-3-(6-methyl-5-oxoheptan-2-yl)-benzoquinone from the natural product perezone. The anion-guest properties of the new compounds were evaluated in the presence of fluoride, chloride, bromide and iodide tetrabutylammonium salts using ¹H NMR titration techniques in deuterated dichloromethane, acetonitrile or dimethylformamide. The title compounds showed interesting colorimetric behavior in the presence of inorganic salts, these properties were evaluated by UV-Vis spectroscopy.

Keywords: perezone, pyrrolyl-quinone, anion recognition.

INTRODUCCIÓN

Los avances de la Química Orgánica en los últimos años han permitido visualizar a la comunidad científica compuestos que poseen una elevada especificidad para reconocer y capturar una molécula de interés práctico, por ejemplo en el área clínica, y que se permita observar dicha interacción sin la necesidad de emplear técnicas instrumentales complicadas, economizando tiempo y esfuerzo en su interpretación. Lo anterior ha sido producto del desarrollo de la Química Supramolecular, que estudia las interacciones moleculares, abarcando las estructuras y funciones de las entidades formadas por la interacción de dos o más especies químicas.¹

La química supramolecular comenzó su desarrollo a partir de 1930, pese a ello, sus definiciones, conceptos básicos y terminología se desarrollaron de manera muy temprana. A mediados de dicha década se acuñó el término “supramolécula” (Übermoleküle) para describir entidades altamente organizadas que resultaban de la asociación de especies coordinativamente saturadas¹. Los partidarios de las supramoléculas llamaron a las especies que formaban estas entidades como: receptor molecular (la molécula de mayor tamaño) y sustrato (la especie más pequeña que se encuentra ligada en la interacción), lo anterior dio pie a la descripción de los receptores biológicos, que posteriormente enriquecería Paul Ehrlich asentando que dichos receptores no ejercen función alguna en ausencia de su sustrato.²

¹ Lehn, J., *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim. (1995).

² Lehn, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1988) 27, 89-112.

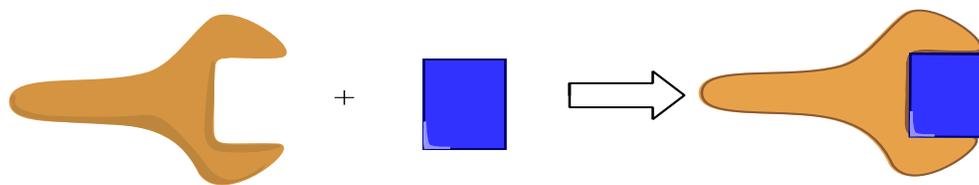


Figura 1. Receptor biológico con su sustrato.

El interés de reconocimiento específico ha ido más allá de moléculas orgánicas neutras, extendiéndose hacia los aniones y cationes. De acuerdo a los conceptos de las interacciones supramoleculares, los iones pueden ser reconocidos al interactuar con ciertos grupos funcionales. Algunos aniones pueden interactuar con grupos funcionales como las amidas, urea, imidazoles, y otros compuestos heterocíclicos como el tiofeno y pirrol, este último juega un rol muy importante en la formación de receptores aniónicos de base heterocíclica³.

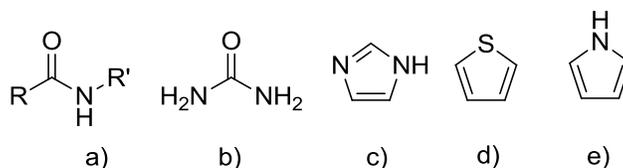


Figura 2. Estructuras generales de: a) Grupo amida, b) Urea, c) Imidazol, d) Tiofeno, e) Pirrol.

Se conocen actualmente una gran variedad de compuestos de interés para la química supramolecular, ya sea en la formación de complejos, en la aplicación como sensores moleculares y en el desarrollo de máquinas moleculares,

³ Yang, Z.; Zhang, K.; Gong, F.; Li, S.; Chen, J.; Shi Ma, J.; Sobenina, N.; Mikhaleva, I.; Yang, G.; Trofimov, B., *Beilstein J. Org. Chem.* (2011) 7, 46–52.

causando efectos catalíticos⁴, que favorecen la formación de determinados productos en reacciones que originalmente aportan productos racémicos.

De igual manera, el surgimiento de la nanotecnología ha impulsado el desarrollo de ésta rama de la química, pues se ven inmersos los fullerenos, dendrímeros, nanotubos y nanopartículas en los sistemas sintéticos, ya sea en la síntesis molecular, o bien, en el desarrollo de materiales en los que se encuentran inmersas las entidades supramoleculares.^{5, 6}

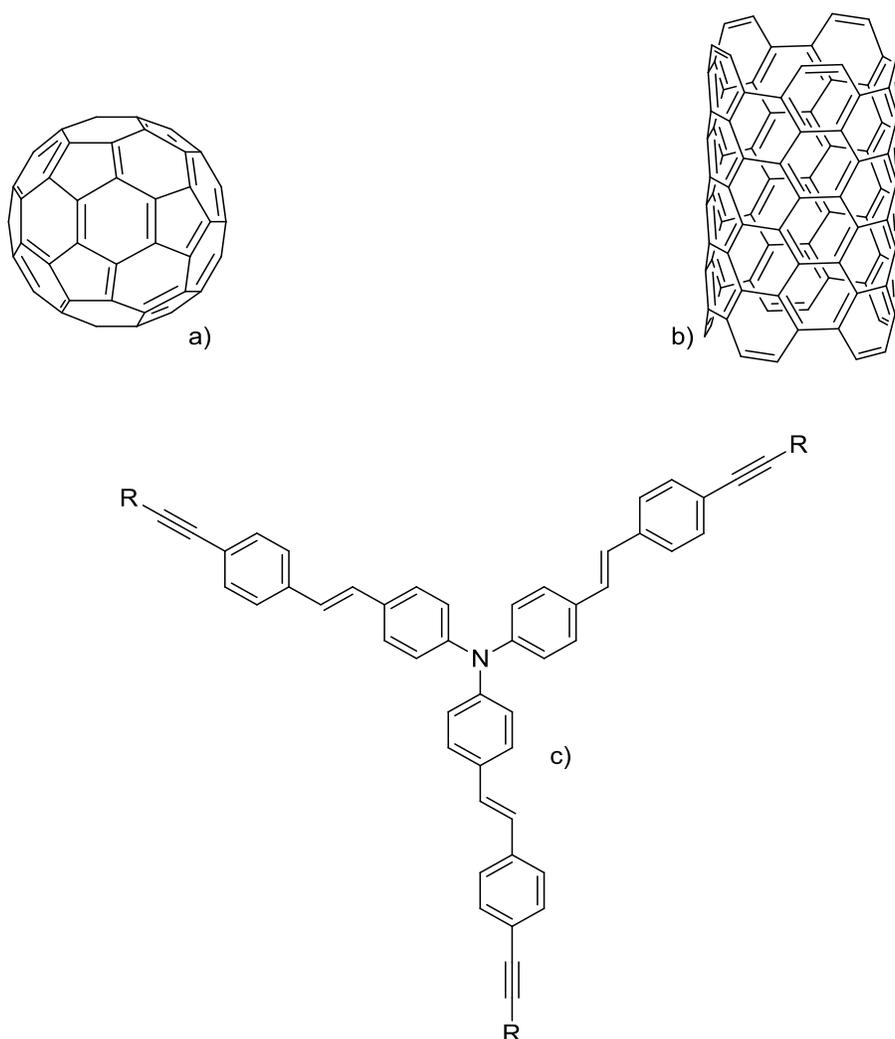


Figura 3. Estructuras de: a) Fullerenos. b) Nanotubo. c) Núcleo de dendrímero

⁴ Stoddart, J.; Tseng, H., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2002) 99, 8, 4797–4800.

⁵ D' Souza, F.; Ito, O., *Chem. Commun.*, (2009), 4913-4928.

⁶ Guldi, D.; Rahman, G.; Zerbetto, F.; Prato, M., *Acc. Chem. Res.* (2005) 38, 871-878

Desde la aparición de las ciclodextrinas, criptandos y éteres corona, pasando por la caracterización de porfirinas y el descubrimiento y síntesis de calix-[n]-pirroles² (Figura 4), la síntesis orgánica ha tenido un interés específico en moléculas que ejercen determinadas funciones como reconocedores y señalizadores de compuestos de interés clínico, los cuales han permitido avances significativos en la industria, medicina y protección al ambiente. Sin embargo, al avanzar en este camino, se vuelve cada vez más imperiosa la necesidad de obtener compuestos más específicos, inocuos y de fácil obtención.

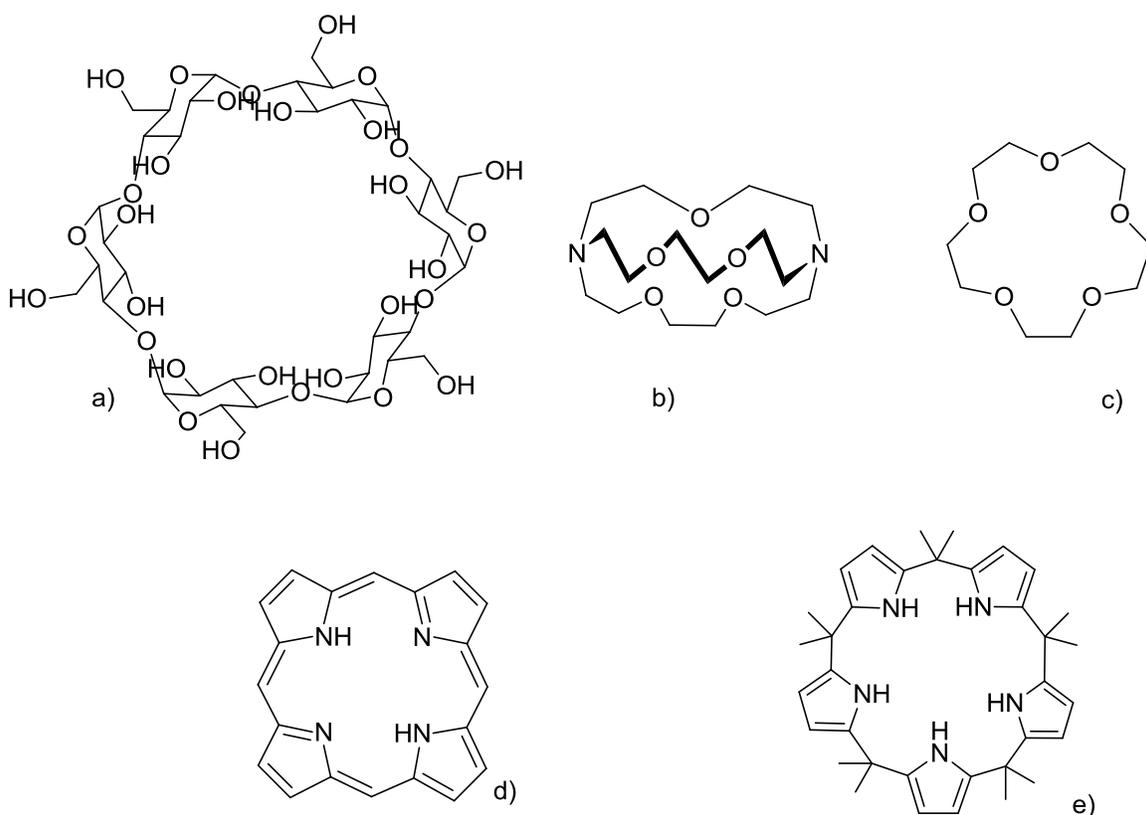


Figura 4. Estructuras de: a) Ciclodextrina. b) Criptando. c) Éter corona. d) Porfirina. e) Calixpirrol.

Partiendo de premisas que han permitido avances significativos para la química supramolecular que incluyen ligandos catiónicos de importancia biológica

como flavonoides y quinonas⁷ (Figura 5), así como reconocedores aniónicos, representados de manera sobresaliente por compuestos de naturaleza heterocíclica como el pirrol⁸, ha sido posible la obtención y caracterización de compuestos reconocedores de entidades iónicas bifuncionales.⁹

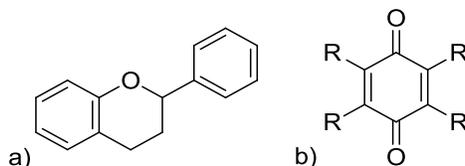


Figura 5. Estructuras generales de: a) Flavonoides. b) Quinonas.

Como un esfuerzo por aportar más herramientas a la química supramolecular se desarrolla la síntesis de compuestos que se comportan como reconocedores iónicos, los cuales podrían tener alguna aplicación a futuro como detectores de compuestos de interés “a simple vista” agilizando el procesamiento e interpretación de muestras, con especial atención a sales de flúor. Este tipo de sales minerales se encuentran disueltas en concentraciones de hasta 20 ppm en agua destinada a consumo humano, sin embargo la ingesta de concentraciones superiores a 1.5 ppm son nocivas, ocasionando desde fluorosis dental hasta trastornos renales y neurológicos. Siendo México uno de los países que presenta concentraciones altas de fluoruros en agua potable, resulta trascendental su detección.

En el presente trabajo se describe la síntesis de receptores de iones ditópicos, reconocedores de fluoruro, obtenidos a partir del producto natural perezona que contiene benzoquinona en su estructura.

⁷ Kaim, W.; Schwederski, B. *Pure Appl. Chem.* (2004) 76, 351–364.

⁸ Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale P. A. *Chem. Soc. Rev.* (2012) 41, 480–520.

⁹ Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* (2010) 39, 3784–3809.

ANTECEDENTES

Benzoquinonas

Las benzoquinonas son una familia de compuestos que se pueden encontrar en prácticamente todo el mundo natural, con mayor proporción en bacterias, plantas y artrópodos, así como en organismos superiores, desempeñando roles vitales en la fosforilación oxidativa y transporte de electrones.¹⁰

Las quinonas son compuestos, que si bien no son completamente aromáticos, sus estructuras están completamente conjugadas con sistemas de cetonas insaturadas, proporcionando un comportamiento similar al de los compuestos aromáticos, de donde radica la clasificación de éstas en benzoquinonas (análogos al benceno), naftoquinonas (análogos al naftaleno) y antraquinonas (análogos al antraceno)¹¹. (Figura 6)

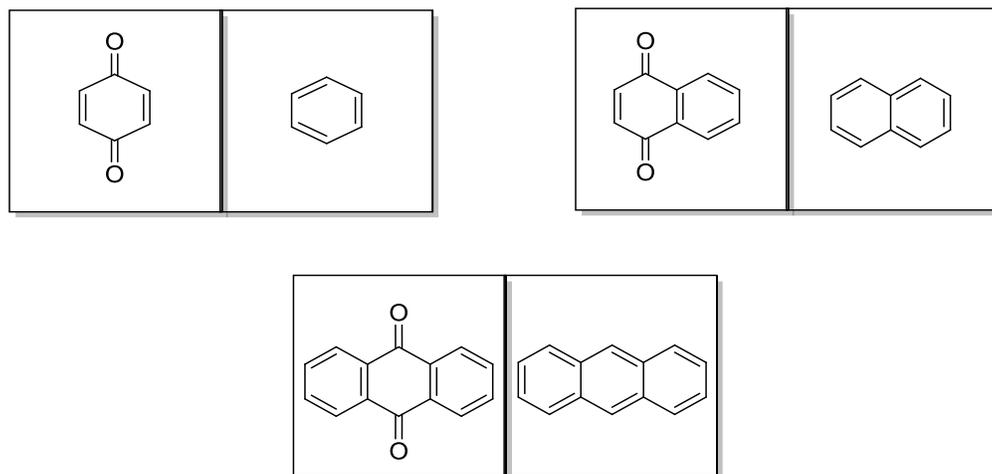


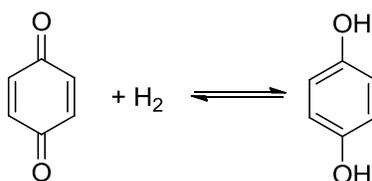
Figura 6. Analogía entre quinonas y sistemas aromáticos.

¹⁰ Abraham, I.; Joshi R.; Pardasani, P.; Pardasani, R., *J. Braz. Chem. Soc.* (2011) 22, 3, 385-421.

¹¹ Mavinga, B., *Synthesis of quinoid natural products and analogues*, Ghent University, Ph.D. Thesis 2011.

Las propiedades físicas de los compuestos que contienen anillos quinonoides se caracterizan por tener olores característicos, así como colores bastante llamativos que van, en el caso de las 1,4-benzoquinonas, de amarillo a naranja y las 1,2-benzoquinonas, de naranja a rojo.¹²

Su principal característica radica en la capacidad de transferir electrones, lo cual se puede observar en la fotosíntesis en plantas y en otros procesos similares, como la respiración en organismos superiores, en caso concreto, del ser humano.¹⁰



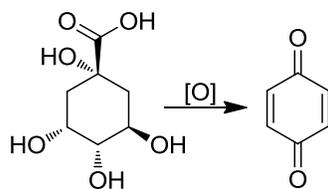
Esquema 1. Equilibrio óxido-reducción entre especies quinona e hidroquinona

Las quinonas de origen natural han capturado la atención del hombre a lo largo de la historia, esencialmente debido a sus atractivos colores brillantes, además, algunos de éstos compuestos han sido empleados con fines farmacéuticos y cosméticos.¹⁰

Las quinonas sobresalieron en la literatura científica a partir de su descubrimiento en 1838 por Alexander Woskressenski a partir de la oxidación del ácido quínico, uno de los metabolitos obtenidos de la corteza de la quina¹¹ (*Cinchona spp.*) (Esquema 2). En este caso obteniendo la 1,4-benzoquinona, siendo ésta, junto con la 1,2-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y 9,10-antraquinona

¹² Patai, S., The Chemistry of Quinonoid Compounds, Wiley, New York 1974.

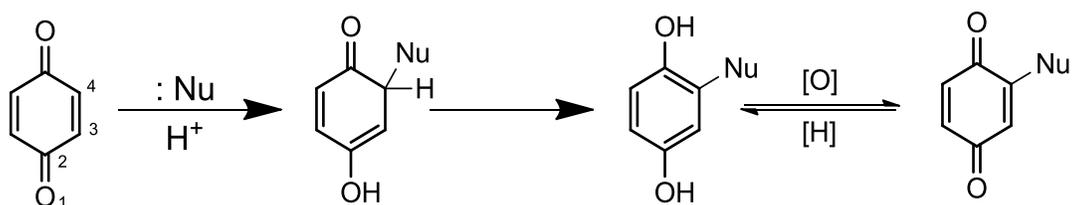
las quinonas "prototipo", pues la gran mayoría de las quinonas de origen natural poseen un núcleo base relacionado con éstos.¹¹



Esquema 2. Oxidación del ácido quínico.

Como ya se mencionó, la química de las quinonas se ve dominada por el constante intercambio de electrones entre las especies hidroquinona y quinona, lo que genera una conversión en el equilibrio y es de fundamental importancia en los sistemas biológicos. Los grupos funcionales anexos a los sistemas quinonoides tienden a ser aceptores electrofílicos en reacciones tipo Michael, cuando dichos grupos son aromáticos, además, presentan disposición a ser dienófilos en las adiciones de tipo Diels-Alder.¹¹

Este tipo de compuestos presentan una química muy similar a las cetonas y aldehídos α , β -insaturados, sin embargo, las quinonas son más reactivas que las anteriores, permitiendo así, ser utilizadas en reacciones de adición nucleofílica de tipo Michael, β -eliminación y sustitución nucleofílica.¹² (Esquema 3)



Esquema 3. Mecanismo general de sustitución nucleofílica en sistemas quinónicos.

Por su capacidad distintiva para realizar transferencia de electrones resultan ser de mucha utilidad en el laboratorio pues además de desempeñarse como reactivos oxidantes/reductores, tal es el caso de la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). También pueden emplearse como sintones biológicos.¹²

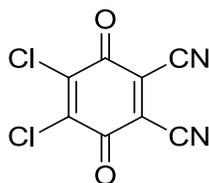


Figura 7. Estructura de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

La presencia de sistemas conjugados, en especial de sistemas de cetona α - β insaturados permiten utilizarlas como reactivos en una muy extensa gama de reacciones. La química característica de las quinonas engloba reacciones de adición y sustitución nucleofílicas, adiciones electrofílicas de radicales y cicloadiciones, además de reacciones típicas e inusuales de carbonilos.

Recientemente a estos compuestos quinónicos se les ha determinado actividades biológicas importantes, tales como antimicrobianos y antitumorales¹⁰, lo cual ha despertado el interés de la comunidad científica por potenciar dichas actividades, aumentando su selectividad y disminuyendo los efectos tóxicos para el organismo del hospedero. Un ejemplo claro de ello es el uso de las antraciclinas en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, que si bien presentan elevada efectividad, también causan grandes estragos en la salud del paciente.¹³

¹³ Guin, P.; Das, S.; Mandal, P.C., *International Journal of Electrochemistry* (2011) 1-22.

Perezona

La perezona es un compuesto quinónico que se obtiene de la raíz de plantas del género *Perezia*. Este compuesto fue el primero en ser aislado de manera cristalina en *El Nuevo Mundo*, fue aislado por Leopoldo Río de la Loza en 1852 (pionero en el estudio de metabolitos secundarios), desde entonces ha sido objeto de múltiples y fascinantes estudios. La estructura molecular no fue elucidada de manera correcta sino hasta mediados de la década de los 30's y su conformación fue asignada como *R* por correlación química establecida con el ácido dimetilheptanóico obtenido al tratar la dihidroperezona.¹⁴

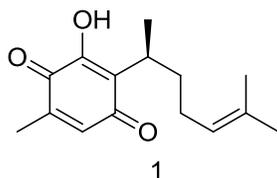
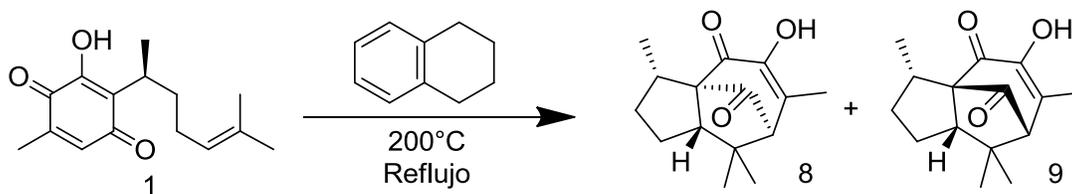


Figura 8. Estructura de la perezona 1.

Desde 1885, se realizaron diversos estudios a este compuesto, teniendo como reportes sobresalientes la descripción de la conversión que sufría al ser sometido a condiciones de reflujo para obtener los isómeros α y β pipitzoles **8**, **9** (Esquema 4). La comprensión total de dicha reacción se dio alrededor de 30 años después, donde se pudieron esclarecer, a través de diversos estudios mecanísticos, las condiciones de reacción de la perezona y, por tanto, se logró controlar tanto la estereoselectividad como la regioselectividad de las reacciones, siendo aportes útiles para la Química sintética, ya que se pudo vislumbrar la oportunidad de obtener una gran variedad de compuestos policíclicos a partir de compuestos con características similares.¹⁴

¹⁴ Burgueño E.; Cerda-García, C.; Joseph-Nathan, P., *Phytochemistry* (2012) 74, 190–195.



Esquema 4. Formación de α y β pipitroles.

La perezona ha demostrado tener ciertos efectos farmacológicos, como hipoglucemiante, aumento en la motilidad intestinal, disminución en las capacidades sensitivas y ejerciendo un papel como protector frente a efectos supresivos de isquemia y reperfusión experimentales, así también, desarrolla funciones reguladoras de ion Ca^{2+} en el equilibrio homeostático de la corteza adrenal de la mitocondria y de aceptor-donador de electrones por su naturaleza química característica.¹⁵

Adición de Nucleófilos a Quinonas

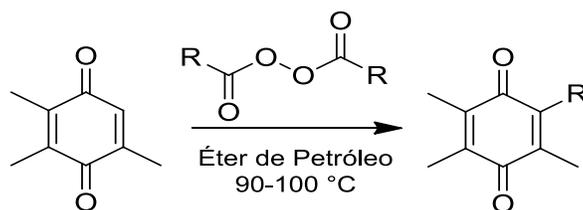
El protagonismo que presentan los derivados de quinonas en los procesos celulares dan a estos compuestos una gran importancia, cuya síntesis ha sido estudiada ampliamente, encontrando como paso crucial la formación del enlace carbono-carbono entre el anillo de quinona y el sustituyente que se pretende adicionar, sin embargo, la mayoría de las reacciones aportan mezclas de productos, o en el mejor de los casos, rendimientos moderados. Entre los primeros intentos reportados, se plantearon metodologías de síntesis de alquil-hidroquinonas. En estas reacciones se involucró el uso de diacil-peróxidos¹⁶,

¹⁵ Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Ramírez, M.; Nieto-Camacho, A.; Enríquez, R. G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A., *Bioorg. Med. Chem.* (2012) 20, 5077-5084.

¹⁶ Fieser L. F.; Oxford A.E. *J. Am. Chem. Soc.* (1942) 64, 2060-2065.

reactivos de organomagnesio¹⁷, así como reacciones de alquilación^{18, 19} y acilación de Friedel-Crafts.²⁰

Entre estos intentos reportados se encuentra la adición de benzoquinona con peróxidos de diacilo en ácido acético a 90-100 °C¹⁶, resultando en una alquilación directa (Esquema 5). Si bien esta reacción es de un solo paso, la formación de producto es bastante baja. Parte de ello se atribuye a la formación de productos secundarios por la generación de radicales libres. Por otro lado, la reacción se desarrolla en condiciones drásticas, lo que limita su utilidad sintética.



Esquema 5. Alquilación de la benzoquinona con diacil-peróxidos.

Si bien se tienen reportes de compuestos quinónicos a los que se ha adicionado un heterociclo o compuesto nitrogenado, la mayoría de estos compuestos sólo han sido empleados como colorantes, siendo aportes importantes a la industria textil alemana, francesa e italiana.

La formación de N-alquilos entre criptopirroles (Esquema 6) y el anillo de benzoquinona más eficientes las proporciona Pratesi²¹, en las cuales se disuelven los reactantes en CHCl_3 a temperaturas bajas y por periodos de agitación

¹⁷ Fischer, A.; Henderson, G., *Tetrahedron Lett.* (1980) 21, 701-704.

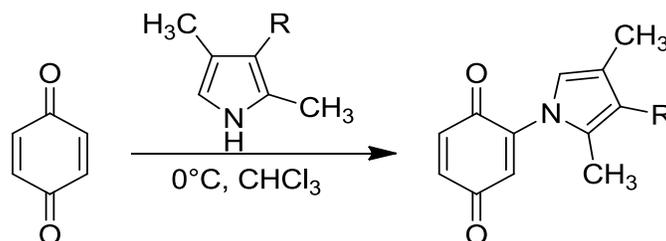
¹⁸ Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.*, (1972) 1, 73-97.

¹⁹ Eyley, S. C. *Comp. Org. Syn.* (1991), 2, 707-731.

²⁰ Heaney, H. *Comp. Org. Syn.* (1991) 2, 733-752

²¹ Pratesi, P., *Gazz. Chim. Ital.* (1936) 66, 215.

prolongados. Siendo este uno de los métodos más empleados propiamente para la síntesis de colorantes con base quinónica.

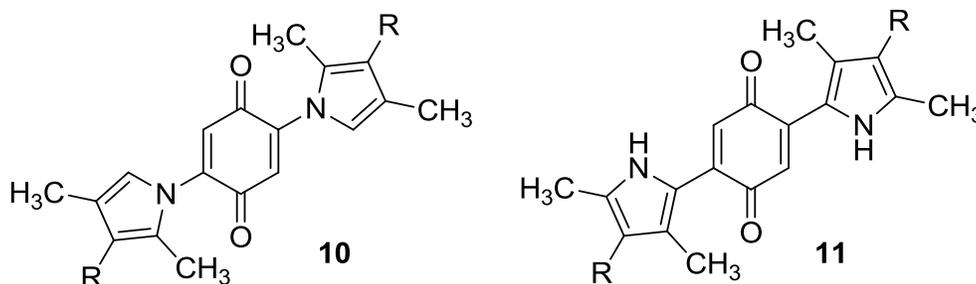


Esquema 6. Formación de N-alkilos de criptopirrol con benzoquinona

Debido a la importancia de los anillos pirrólicos en distintos campos de la Química, se han tratado de incorporar estos heterociclos a una diversidad de compuestos, tal es el caso del criptopirrol 2,5-bis-(2',4'-dimetil-5'-pirril)-1,4-benzoquinona **11**, compuesto del cual se reportan, además cambios de coloración dependientes de la alcalinidad o acidez del medio.²²

En el reporte realizado por Bullock²², se pretendía describir la síntesis de aductos de criptopirrol **10** empleando la benzoquinona, sin embargo, los análisis posteriores a la síntesis dilucidaron la estructura de **11**, un dato que fue determinante para esclarecer la estructura es la expansión de insaturaciones conjugadas al ciclo del criptopirrol, éstas generan un compuesto detectable en la región UV-Vis del espectro.

²² Bullock, E., *Can. J. Chem.* (1958) 36, 1744.



En lo que se refiere a la adición de compuestos nucleófilos a la perezona, como aminas e indoles, se han empleado condiciones bastante agresivas, incluyendo el uso de $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ y calentamiento por 48 hr, así como reflujo por 24 hr en presencia de hidruros.¹⁵

Reconocimiento Iónico

El reconocimiento iónico juega un papel de alta prioridad en la naturaleza, esto se puede observar en la amplia gama de transportadores y receptores involucrados en distintos procesos biológicos. Inspirados en la elevada selectividad que presentan este tipo de entidades, los químicos supramoleculares han desarrollado una serie de compuestos que presentan una determinada afinidad hacia ciertas especies químicas. De esta manera, para poder sintetizar un reconocedor selectivo, se deben conocer en gran medida las características de la entidad que se desea reconocer.^{23, 24}

Se han invertido grandes esfuerzos en desarrollar herramientas que permitan facilitar el reconocimiento de especies iónicas, pues estas presentan una vasta gama de aplicaciones industriales, ambientales y médicas, por ejemplo, en el área clínica, resulta relevante cuantificar los iones de calcio involucrados en los

²³ Sessler, J.; Gale, P.; Cho, W., *Anion Receptor Chemistry*, R.S.C. Publishing (2006), 1-10.

distintos procesos biológicos como la transmisión de los impulsos nerviosos, la contracción muscular y la regulación celular, así mismo, cuantificar la relación existente entre los iones de aluminio y el desarrollo de Alzheimer en un paciente²⁴. A nivel industrial por ejemplo, la detección de los carbonatos disueltos en el agua empleada para los distintos procesos es importante, ya que pueden causar daños a las unidades de operación, elevando gastos de mantenimiento y encareciendo, por consecuencia, dichos servicios.

En temas ambientales, la detección de ciertos aniones presentes en el agua de consumo podría significar la prevención de desastres ecológicos, tal es el caso del ion cianuro, presente en reservas y minas de gas, el cual presenta una toxicidad tal que lo coloca como un potencial riesgo de muerte por cianosis, no solo para el hombre, sino para la flora y fauna de las regiones colindantes.²⁵

En el grupo de los iones biológicamente importantes se encuentra el flúor, que aunque es el anión más pequeño, presenta propiedades únicas, lo que genera gran interés por reconocerlo y detectarlo, pues dichas propiedades lo hacen jugar un papel importante en distintos procesos biológicos, médicos y químicos como son: la osteoporosis, en la fluorización de distintas bebidas o incluso en ataques y accidentes de naturaleza química y nuclear.²⁶

Sin embargo, se cuenta con muy pocos sensores químicos que hagan reconocimiento de este ion y de ahí la importancia de obtener compuestos que tengan buena afinidad y presenten selectividad por el fluoruro, distinguiéndolo de los otros aniones que puedan estar presentes en una disolución.

²⁴ Chacón, L.; Valle, M.; Contreras, C. *Letters in Organic Chemistry* (2013) 10, 632-636.

²⁵ Shiffrin, N.; Becka, B.; Gauthierb, T.; Chapnicka, S.; Goodman, G., *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (1996) 23, 106-116.

²⁶ Valeur, B.; Leray, I., *Coordination Chemistry Reviews* (2000) 205, 3-40.

Así pues, los reconocedores iónicos adquieren un valor específico en la vida cotidiana, esto posiciona a los compuestos que señalizan a las moléculas de interés “a simple vista” (naked-eye sensors) un grado por encima de las herramientas existentes, ya que además de ser selectivas, permiten cuantificar las concentraciones de las distintas especies iónicas sin necesidad de procesar muestras^{3, 24}, ni hacer valoraciones complicadas, evitando usar métodos para determinaciones indirectas, lo que adiciona una enorme gama de aplicaciones.

En términos generales, para que una entidad química pueda reconocer otras especies, en este caso, aniónicas, esta debe tener la capacidad de unirse al objetivo mediante coordinaciones por puentes de hidrógeno, interacciones vía ácidos de Lewis, o algún otro tipo de interacciones débiles como las fuerzas de van der Waals.^{23, 24}

En este mismo contexto, el reconocimiento de especies catiónicas es de interés para los químicos, biólogos, bioquímicos clínicos y ambientalistas, diversos cationes como sodio, zinc, calcio, potasio y magnesio desempeñan funciones bioquímicas importantes, como equilibrio osmótico celular, transporte de oxígeno en sangre y como cofactores enzimáticos. Por mencionar un ejemplo, en medicina es muy importante mantener el control de litio sérico de los pacientes con trastorno maniaco-depresivo²⁷, así también del potasio en casos de hipertensión arterial.

Dentro de los compuestos más conocidos como reconocedores de cationes son los éteres corona, así como los calixarenos, podandos, calixcorona y criptandos.

²⁷ Husseini, K.; Moore, G.; Chen, G., *Biol. Psychiatry* (2000) 48, 740 –75.

Los conceptos desarrollados por la Química Supramolecular nos indican, a partir de distintos estudios, que los grupos funcionales que permiten formación de puentes de hidrógeno, donde ellos aportan el propio hidrógeno, generan interacciones altamente selectivas con aniones²³. Prueba de ello son los pirroles, que destacan en la química de los receptores aniónicos con base heterocíclica, como los dipirrometanos y los calix[n]pirroles que presentan una elevada afinidad por los iones fluoruro, con potencial aplicación clínica pues el fluoruro es uno de los factores causantes de osteoporosis, además de presentar riesgos de generar fluorosis y urolitiasis.³

Lo anterior ha causado que se exploren nuevas rutas de síntesis de receptores de aniones y en este sentido resultan atractivos los compuestos cromóforos de origen natural como las quinonas, flavonoides y porfirinas aportan una afinidad muy selectiva por especies catiónicas presentando, adicionalmente, cambios de coloración al establecerse el acomplejamiento.

Recientemente y en este contexto, la química supramolecular se ha enfocado a nuevos receptores iónicos que no solo reconozcan aniones o cationes de manera selectiva por separado, sino a ambos en un mismo receptor de manera más eficiente mediante diversos mecanismos como el de pares iónicos asociados⁹. Este tipo de reconocimiento se caracteriza por brindar constantes de afinidad muy elevadas,²⁴ lo que permite su uso en la extracción de sales no deseadas que se encuentren disueltas en una solución con aplicaciones industriales o en el tratamiento de aguas residuales extrayendo contaminantes salinos que resultan nocivos y a la vez complicados de retirar del sistema.

La aplicación puede extenderse, inclusive, en la realización de diagnósticos clínicos, en los cuales se puede realizar una aproximación más efectiva del

trastorno y etapa de dicho trastorno cursados por el paciente en función de las sales implicadas y la concentración de éstas.

Sensores Químicos

Los sensores químicos, ya sea colorimétricos (abarcen el espectro electromagnético visible) o radiométricos (abarcen el espectro electromagnético de las ondas de radio) son atractivos si presentan especificidad y elevada selectividad²⁶. La ventaja de los sensores colorimétricos es que emiten una señal cualitativa a simple vista frente a la presencia de un determinado ion, al causar un cambio de coloración debido al acomplejamiento con la entidad de interés.²⁴

En relación a los sensores radiométricos, que requieren de equipo costoso para determinar acomplejamiento, se han determinado las propiedades de acomplejamiento de algunos compuestos que contienen pirrol como las safirinas, macrociclos pentapirrólicos obtenidos de la expansión de las porfirinas, así también de compuestos similares como el *meso*-octametilcalix[4]pirrol y el tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol, reportando reconocimientos estequiométricos (proporción compuesto-ligando 1:1), así como la selectividad por el ion fluoruro sobre otros aniones.²⁸ (Tabla 1)

²⁸ Gale, P.; Sessler, J.; Král, V., *Chem. Comm.* (1998) 1-8.

Tabla 1. Determinación de Ka para los complejos formados por los macrociclos y distintos aniones de sales de TBA.

Anión	Ka (M ⁻¹)	
	meso-octametilcalix[4]pirrol	meso-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol
Fluoruro	17170 (± 900)	3600 (± 395)
Cloruro	350 (± 5.5)	117 (± 4.0)
Bromuro	10 (± 0.5)	No definida
Yoduro	<10	No definida
Fosfato diácido	97 (± 3.9)	< 10
Bisulfato	< 10	No definida

Las constantes mostradas en la Tabla 1 fueron determinadas a través de titulaciones en RMN ¹H en las que se usó como disolvente CD₂Cl₂, observando desplazamientos en señales específicas, en este caso de los grupos NH presentes en los anillos pirrólicos, que migran en el espectro a campos bajos al establecer puentes de hidrógeno con los aniones adicionados.

Relevancia del Anión Fluoruro

Si bien, la mayoría de los electrolitos presentes en el agua pueden aportar beneficios a la salud de los seres vivos, un aumento en la concentración de alguna de estas especies disueltas puede resultar perjudicial.

Por otro lado la escasez del agua en el país ha propiciado el desarrollo de grandes obras subterráneas para la explotación de los mantos acuíferos. La contaminación por fluoruros en agua destinada al consumo humano es un problema relevante a nivel mundial.²⁹ El límite máximo de concentración de fluoruro que establece la OMS es de 1 ppm, aunque dicho valor depende de las características de cada lugar. En el caso de México, el límite máximo de fluoruro en agua es de 0.7 ppm; cuando las concentraciones sobrepasan este valor, no se debe consumir sal yodada-fluorada, de acuerdo con la norma NOM-013-SSA2-2006 (SSA 2007).³⁰

Cuando el agua atraviesa los suelos por percolación disuelve diversos compuestos, entre ellos los de flúor, lo que resulta en concentraciones de fluoruro en los acuíferos, mismas que incrementan en presencia de cesio, litio, cloro, bromo y en aguas termales y subterráneas.³⁰ La composición del agua subterránea está determinada principalmente por su tiempo de residencia en el acuífero y por las características de los materiales por donde circula, así como por la presencia de iones. La calidad del agua subterránea para consumo humano está en función de la salinidad, dureza, concentración de hierro o anhídrido sulfhídrico y la presencia de compuestos potencialmente dañinos para la salud, como fluoruro, arsénico, plomo, cromo y manganeso, entre otros.³¹

El flúor es un ion de alta electronegatividad, abundante en la corteza terrestre; comúnmente se encuentra asociado y forma fluoruros. El mineral de fluoruro más común en la corteza terrestre es el espato flúor, que contiene fluorita o fluoruro de calcio, criolita y apatita; generalmente es un compuesto de calcio, fluoruro, carbonatos y sulfatos³⁰. Se ha reportado que el flúor es un elemento

²⁹ Salehi, R.; Aramia, M.; Mahmoodib, N.; Bahramia, H.; Khorramfara, S., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2010) 80, 86-93.

³⁰ Galicia, L.; Molina, N.; Oropeza, A.; Gaona, E.; Juárez, L., *Rev. Int. Contam. Ambie.* (2011) 27, 4, 283-289.

³¹ Ortega, M., *Rev. Mex. Cienc. Geol.*(2009) 26, 1, 143-161.

altamente reactivo en combinación iónica o covalente con algunos elementos; se presenta principalmente en rocas ígneas y suelos alcalinos. La fluorita es el compuesto de mayor disponibilidad, el cual está en granito, gneis y pegmatita³¹. La concentración de fluoruro en el agua de un acuífero depende de varios factores, entre los que destacan concentración de flúor en el mineral, descomposición, disociación, disolución, tiempo de residencia y cinética de la reacción química. Algunos estudios indican que la solubilidad del fluoruro en el agua difiere según el tipo de roca.^{30, 31}

La importancia de encontrar métodos para la detección de iones se puede ejemplificar con el ion fluoruro. El fluoruro se encuentra principalmente en el agua potable, la sal y en bebidas embotelladas, que constituyen las fuentes principales para el consumo humano³. Por otra parte, se puede encontrar en menores concentraciones en alimentos y en múltiples productos utilizados para la higiene bucal. Cabe mencionar que a partir de la década de los ochenta, los dentríficos presentan altas concentraciones de fluoruro para su empleo en la población infantil.²⁵ Además, se ha reportado que más de cinco millones de habitantes en México están crónicamente expuestos a elevadas concentraciones de fluoruros a través del agua para uso y consumo humano.³⁰

La exposición crónica a concentraciones de fluoruro en agua mayores a 1 ppm provoca diversos padecimientos en el organismo, como fluorosis dental y esquelética, mayor susceptibilidad a enfermedades renales y cáncer, así como afectación en el desarrollo del cerebro y la reducción del coeficiente intelectual de niños en edad escolar.^{29, 30} Se ha encontrado fluorosis dental en varias zonas del norte y centro de la República Mexicana, en los estados de Aguascalientes, Jalisco, Chihuahua, Durango, Tamaulipas y Baja California donde la concentración de fluoruro en agua es superior a 0.7 ppm. Por otra parte, se ha documentado fluorosis dental en zonas donde la concentración de fluoruro en agua es baja

debido a la disponibilidad de otros productos como dentífricos, medicamentos, bebidas embotelladas y comestibles. Así mismo, una ingesta excesiva de fluoruros puede causar daños en las estructuras tisulares dependientes de calcio, así como inervaciones y en particular tejido conectivo y óseo.³

OBJETIVOS

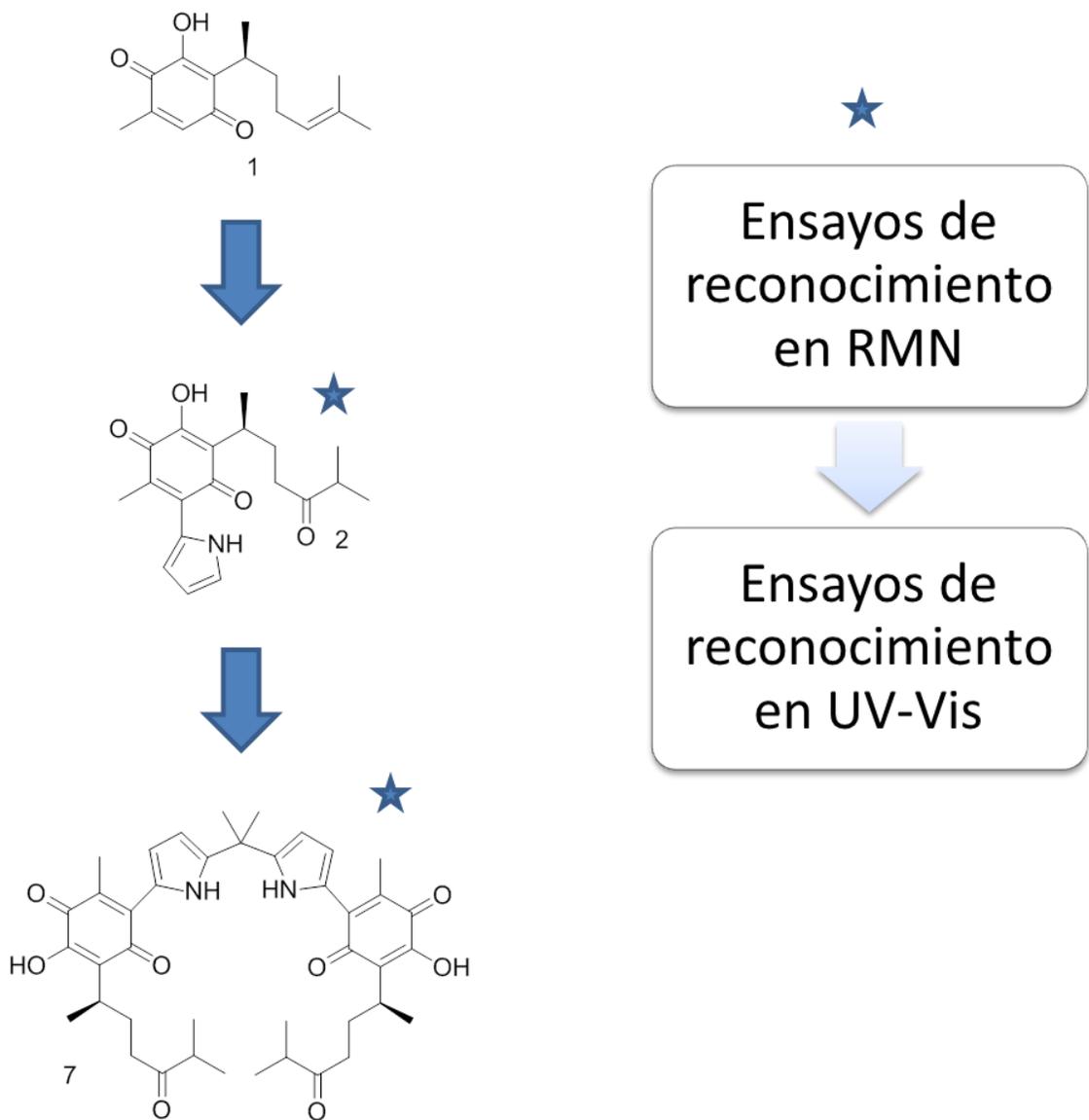
Objetivo General

Sintetizar los nuevos compuestos (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** a partir de la perezona y evaluar su capacidad como reconocedores iónicos.

Objetivos específicos

- Sintetizar los compuestos (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7**.
- Realizar estudios de reconocimiento iónico de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** obtenidos frente a TBAF, TBACl, TBABr, y TBAI por medio de RMN H^1 , empleando los disolventes deuterados CD_2Cl_2 y DMF_{d7} .
- Realizar titulaciones medidas en UV-Vis para observar el comportamiento de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** frente a distintas especies iónicas.

METODOLOGÍA



Parte Experimental

Métodos Generales

El material de laboratorio que se empleó para la parte experimental fue lavado, limpiado con acetona y secado en estufa antes de ser usado.

Los reactivos utilizados son de la marca Sigma-Aldrich. La perezona, fue amablemente donada por la Dra. Ester García Garibay. El pirrol utilizado fue destilado previamente a su uso. Los disolventes empleados fueron de la mayor calidad disponible, y usados sin purificación adicional.

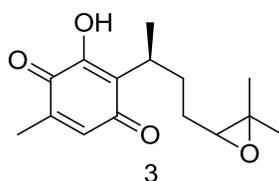
Para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna se empleó gel de sílice 70-230 Mesh de la marca Sigma-Aldrich. Así también los monitoreos de las reacciones y fracciones de las columnas de cromatografía se realizaron en cromatografía de capa fina empleando cromatofolios con fase fija de gel F₂₅₄ y como reveladores se emplearon vapores de yodo y lámpara de luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$).

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron con los equipos Varian Gemini 200 y Mercury Plus 400. Los espectros de ^1H fueron obtenidos a 200 y 400 MHz. Los espectros de ^{13}C fueron obtenidos a 100 MHz.

Los disolventes deuterados empleados para la obtención de espectros por RMN fueron: CDCl_3 , CD_3CN y $\text{DMF-}d_7$, con tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna.

Los espectros de UV-Vis se obtuvieron en el equipo Jenway 6505 UV/Vis, usando una celda de cuarzo para evaluar las soluciones de los compuestos sintetizados. El CH₃CN empleado en esta sección presenta una pureza de grado HPLC.

Epóxido de perezona 3



En un matraz balón, se disolvió perezona **1** (0.5 g, 2.0 mmol) en CH₂Cl₂ (4mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo y una vez lograda la temperatura de 0°C en la solución, se comenzó a adicionar, lentamente y con agitación suave, *m*-CPBA (0.35 g, 2.0 mmol), teniendo la precaución de no rebasar los 5°C durante la adición, la reacción se dejó en agitación suave por un lapso de 16 hr después de lo cual se lavó el crudo de la reacción. Con una solución de NaHCO₃ al 5% (10mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a evaporación el solvente. La purificación del epóxido se llevó a cabo en una columna de cromatografía, empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano-Acetato de Etilo en proporción 4:1 (v/v), Se obtuvo un sólido amarillo, con un punto de fusión entre 84-87°C con rendimiento del 60% (0.32g).

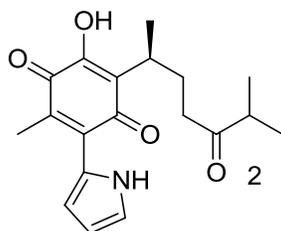
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (s, 1H), 6.50 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dd, J = 6.9, 2.7, 6H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 214.5, 187.2, 184.1, 151.2, 140.6, 135.7, 123.5, 40.6, 38.9, 29.0, 27.9, 18.2, 18.1, 18.0, 14.7.

El epóxido **3** sufre una transposición a oxo-perezona **4** prácticamente de manera cuantitativa, obteniéndose a nivel de trazas el correspondiente alcohol alílico **6**, éste último no pudo ser caracterizado por RMN.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 – 1.79 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H).

Síntesis de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2**



En un vial se disolvió el derivado carbonílico de perezona **4** (0.2 g, 0.66 mmol) en CH_2Cl_2 (2.5mL), se añadió pirrol (0.1 ml, 1.45 mmol), se homogeneizó la solución formada y se agregó gel de sílice (1.0 gr), se homogeneizó la mezcla formada y se evaporó el disolvente con ayuda de una bomba de vacío, la reacción se dejó en reposo por 16 hr, observándose que la coloración de la mezcla pasa del amarillo característico de los derivados de perezona a un índigo-negro.

El crudo obtenido de dicha reacción se purificó por columna de cromatografía, empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluente

Hexano-Acetato de Etilo en proporción 4:1 (v/v), obteniendo un sólido de color azul con punto de fusión 68 - 71°C con un rendimiento del 63% (0.16g).

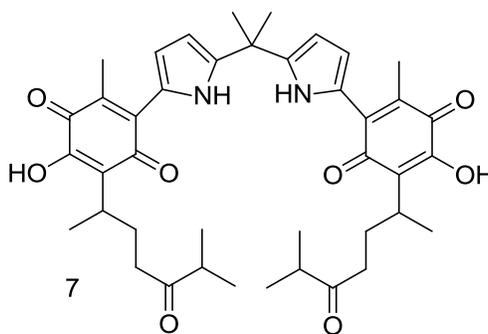
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dd, J = 6.9, 2.6, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 215.61, 191.73, 184.21, 152.20, 134.45, 129.78, 126.86, 124.83, 122.78, 120.10, 111.17, 41.03, 38.98, 29.40, 28.17, 18.66, 18.33, 18.06, 14.53.

LR-MS (EI): m/z (rel. int.): 331([M+1], 12), 330([M+], 35), 329([M-1], 100), 311(15), 244(58), 230(47).

HR-MS (FAB⁺): [M+1] 330.1708 (estimado: 330.1705).

Síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7



En un matraz balón se disolvió (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** (0.09g) en acetona (3mL) y se le agregó CH₃SO₄H (0.6 μL) como catalizador. La mezcla se sometió a agitación por 18hrs a temperatura ambiente, monitoreando la reacción por CCF hasta observar desaparición de materia prima. Al crudo de reacción se le

evaporó el disolvente con ayuda de bomba de vacío y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 , extrayendo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró con ayuda de bomba de vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna empleando gel de sílice Aldrich (70-230 mesh) y un sistema eluyente Hexano-Acetato de Etilo en proporción 4:1 (v/v). Se obtuvo un sólido de color índigo, con un punto de fusión 150-152°C con un rendimiento del 27%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10.94 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.80 – 1.63 (m, 10H), 1.24 (s, 6H), 1.02 (d, $J = 12.9$ Hz, 12H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 215.95, 192.13, 183.71, 152.38, 146.10, 133.89, 128.80, 126.82, 122.60, 121.30, 108.30, 77.79, 77.47, 77.15, 40.93, 39.17, 36.20, 29.84, 29.42, 28.58, 28.06, 18.36, 18.35, 14.54.

HR-MS (FAB⁺): $[\text{M}+1]$ 699.3577 (estimado: 699.3567).

Ensayos de Reconocimiento Iónico en RMN ^1H

Se realizaron disoluciones 0.1M de los compuestos (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** en los disolventes deuterados CD_2Cl_2 , CD_3CN y $\text{DMF-}d_7$, así también se realizaron soluciones 0.1M y 0.2M, en los mismos disolventes deuterados, de las distintas sales halogenadas de tetrabutilamonio: TBAF, TBACl, TBABr y TBAI.

Las pruebas de reconocimiento iónico fueron monitoreadas por RMN ^1H , mediante adiciones de la solución de la sal.

Ensayos de Reconocimiento Iónico por UV-Vis

Titulaciones con FTBA

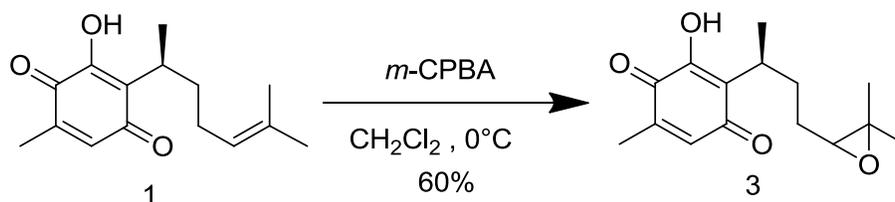
Se realizaron soluciones 5×10^{-4} M de los compuestos (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** en CH₃CN. Así también soluciones 0.1M de las sales de TBA, se empleó el espectrofotómetro de UV-vis, ajustando la línea base de cada disolvente, así también se estableció un barrido de la solución de cada uno de los compuestos a analizar, asignándolo como blanco y realizando titulaciones con las distintas sales para observar el efecto de éstas sobre la absorbancia de los compuestos analizados. Los datos aportados por el espectrofotómetro fueron graficados en hoja de cálculo Excel.

Titulaciones con Zn (ClO₄)₂

Se realizaron soluciones 5×10^{-4} M de los compuestos (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** en CH₃CN. Así también soluciones 0.1M de las sales de TBA, se empleó el espectrofotómetro de luz UV-vis, ajustando la línea base de cada disolvente, así también se estableció un barrido de la solución de cada uno de los compuestos a analizar, asignándolo como blanco y realizando titulaciones con las distintas sales para observar el efecto de éstas sobre la absorbancia de los compuestos analizados. Los datos aportados por el espectrofotómetro fueron graficados en hoja de cálculo Excel y empleando el software Origin Pro 8 para facilitar el manejo de éstos.

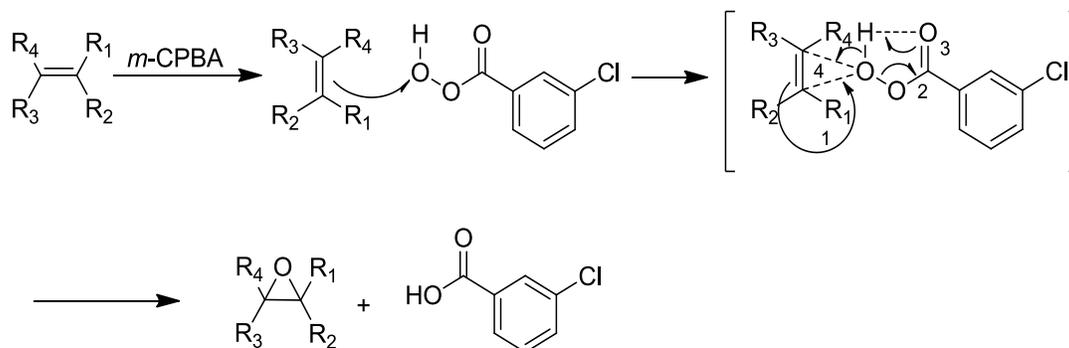
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis



Esquema 7. Epoxidación de la perezona

El ácido 3-cloro perbenzoico ($m\text{-CPBA}$) es un agente oxidante de manejo relativamente sencillo en el laboratorio y por ello ampliamente utilizado en síntesis orgánica. Una de las aplicaciones más importantes de este perácido es la reacción de Prilezhaev que consiste en la epoxidación de alquenos (Esquema 8). El mecanismo de la reacción, en donde el peróxido es un electrófilo y el alqueno un nucleófilo, implica una serie de transposiciones sigmatrópicas concertadas cuya estructura tiene semejanza a una mariposa, por lo que se le ha dado el nombre de mecanismo mariposa (Butterfly Mechanism).

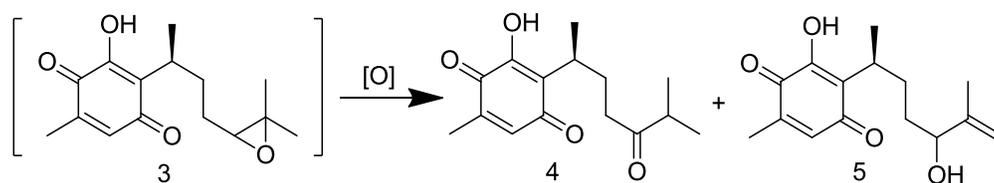


Esquema 8. Mecanismo de la reacción de Prilezhaev.

La reacción de la perezona **1** con *m*-CPBA dio lugar al oxirano **3**, con un rendimiento del 60 %.

Durante los intentos de purificación del compuesto **3** se observó que este reaccionaba de manera espontánea sufriendo una transposición 1,2 de hidrógenos en dicho éter cíclico, lo que dio como resultado la formación de un compuesto carbonílico **4** como producto mayoritario y el alcohol alílico **5** en menor cantidad.

A este tipo de reacción, transformación de oxiranos a cetonas en medio ácido, se le conoce como transposición de Meinwald y se genera principalmente bajo condiciones de reflujo y en presencia de catalizadores metálicos o ácidos de Lewis³², sin embargo, al parecer el entorno de óxido-reducción que aporta el anillo quinónico de la perezona permite que este ordenamiento molecular sea factible de una manera espontánea. (Esquema 9)



Esquema 9. Transposición de Meinwald observada tras la obtención del epóxido 3.

El siguiente paso en la ruta sintética del compuesto consistió en la adición de pirrol al anillo quinónico. Considerando la estructura de la oxo-perezona **4**, se aprecian dos retos importantes que son la adición del pirrol a la quinona **4**, lo cual

³² Smith, K.; El-Hiti G.A.; Al-Shamali, M., *Catalysis Letters* (2006) 109, 7782.

ha sido descrito en condiciones de reacción que implican tiempo prolongado de reacción y exceso de disolvente²¹ y la quimioselectividad de la reacción pues éste heterociclo, al comportarse como nucleófilo, tiene la posibilidad de reaccionar con el grupo carbonilo y con la quinona **4**.

La adición de nucleófilos a quinonas implica el uso de metales o condiciones ácidas o básicas con bajos rendimientos. De hecho, la adición de aminas primarias a la perezona fue recientemente descrita utilizando $Zn (AcO)_2$ como catalizador a 40° C, metanol como disolvente y 46 hr de reacción con rendimientos de 17% al 52 %.¹⁵

Considerando que las aminas primarias son más reactivas que el pirrol, que en ese momento no se contaba con el catalizador de zinc y que en nuestro grupo de trabajo se utilizan preferentemente condiciones ecológicamente amigables, este método no fue tomado como primera elección y se decidió probar condiciones de reacción diseñadas para este propósito, tomando en cuenta factores como el ahorro de átomos, condiciones de reacción amigables con el ambiente y la capacidad de reciclaje del catalizador empleado, así como el trabajo a micro escala y el empleo mínimo de disolventes. Por lo anterior resulta ideal una reacción en fase sólida y que se lleve a temperatura ambiente en ausencia de agitación. De esta manera se pensó en experimentar la reacción en SiO_2 .

Cabe mencionar que el SiO_2 , encontró auge en la década de 1980 como un buen catalizador en fase sólida, proporcionando condiciones suaves de reacción. Desde entonces ha sido explorado como catalizador en diversas reacciones como las de alquilación a compuestos aromáticos y heterocíclicos, además en aldehídos

y cetonas α , β -insaturados alicíclicos con muy buenos resultados.^{33, 34} Es además un soporte inorgánico que ha sido empleado como adsorbente de humedad.

Adicionalmente se decidió probar la reacción con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, catalizador poco tóxico y amigable con el medio ambiente y con $\text{CH}_3\text{SO}_4\text{H}$ para comparar reactividad. Los resultados de la reacción sin optimización se resumen en la Tabla 2.

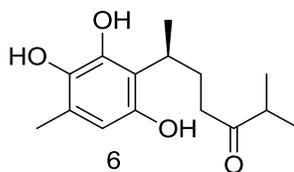
Tabla 2. Tabla de condiciones de reacción iniciales, variando catalizador.

Ensayo	Disolvente	Catalizador	Tiempo	Rendimiento
1	CH_2Cl_2	-	114 hr.	16%
2	CH_2Cl_2	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	0.5 hr.	-
3	CH_2Cl_2	$\text{CH}_3\text{SO}_4\text{H}$	12 hr.	19%
4	CH_2Cl_2	SiO_2	16 hr.	40%

En todas las pruebas realizadas se observa la formación de polímeros de pirrol y presencia de hidroquinona como productos mayoritarios, salvo en las condiciones del ensayo 4, en el cual se observó sólo la formación de la hidroquinona **6** y del compuesto deseado prácticamente en partes iguales.

³³ Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Izumi, T.; Tsukamoto, *J. Org. Chem.* (1984) 49, 4161-4165.

³⁴ Brindaban, R.; Alakananda, H., *Tetrahedron* (2001) 57, 4767-4773.



En vista de los resultados obtenidos en los ensayos anteriores, se procedió a modificar las condiciones de reacción con SiO_2 para optimizar el proceso, estandarizando tiempo de reacción y cantidad de catalizador adicionado. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Variación de SiO_2 de las condiciones de reacción y su rendimiento utilizando SiO_2 como catalizador a temperatura ambiente.

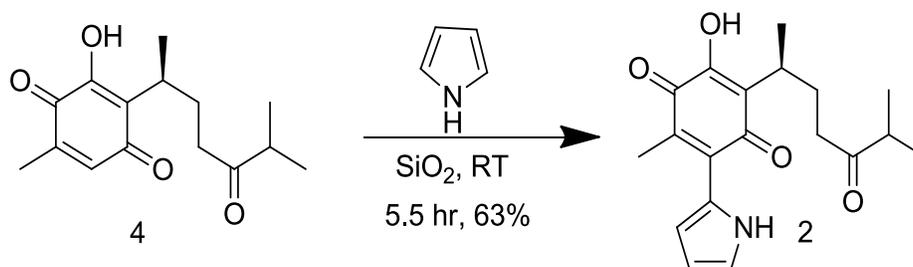
Ensayo	SiO_2	Tiempo de reacción	Rendimiento
1	0.23 eq.	114 hr	15-18%
2	11.48 eq	6-7 hr	33-44%
3	17.22 eq.	6-7 hr	33-44%

Aunque, como se aprecia en la Tabla 3, la cantidad de sílica empleada influye en el rendimiento, es evidente que el medio se satura con 1.5 g (17.22 eq) y al ser en fase sólida, no tendría caso continuar incrementando la proporción por lo que se hicieron variaciones en el tiempo de reacción. (Tabla 4)

Tabla 4. Variación tiempo de reacción.

Ensayo	Tiempo de reacción	Rendimiento
1	1 hr	37%
2	2 hr	39%
3	4 hr	53%
4	5.5 hr	63%
5	6 hr	44%
6	16 hr	15%

El rendimiento máximo de la reacción (63 %) se observó a las 5.5 hr transcurridas desde la evaporación del disolvente (Esquema 10). La disminución del rendimiento después de 5.5 h se debe a la descomposición del producto de reacción.


Esquema 10. Alquilación de la oxo-perezona 4.

La reacción cumple con los requisitos para ser considerada como reacción de química verde pues adicionalmente a que esta se lleva a cabo sin agitación, libre de disolvente, a temperatura ambiente, con excelente economía atómica y el catalizador puede ser reutilizado.

Los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C se muestran en las figuras 9 y 10 respectivamente destacando las señales correspondientes al pirrol y la ausencia de la señal del protón de la quinona.

Como subproducto de la reacción se obtuvo la correspondiente hidroquinona **6**, producto de la reducción de la quinona.

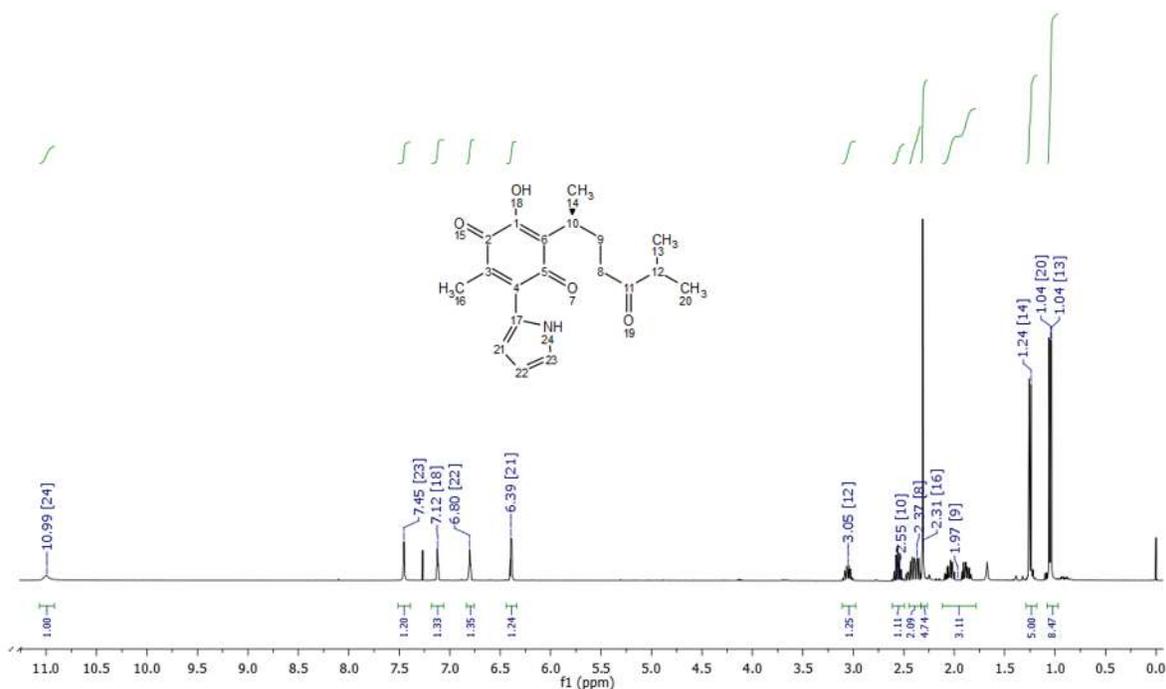


Figura 9. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz.) (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.

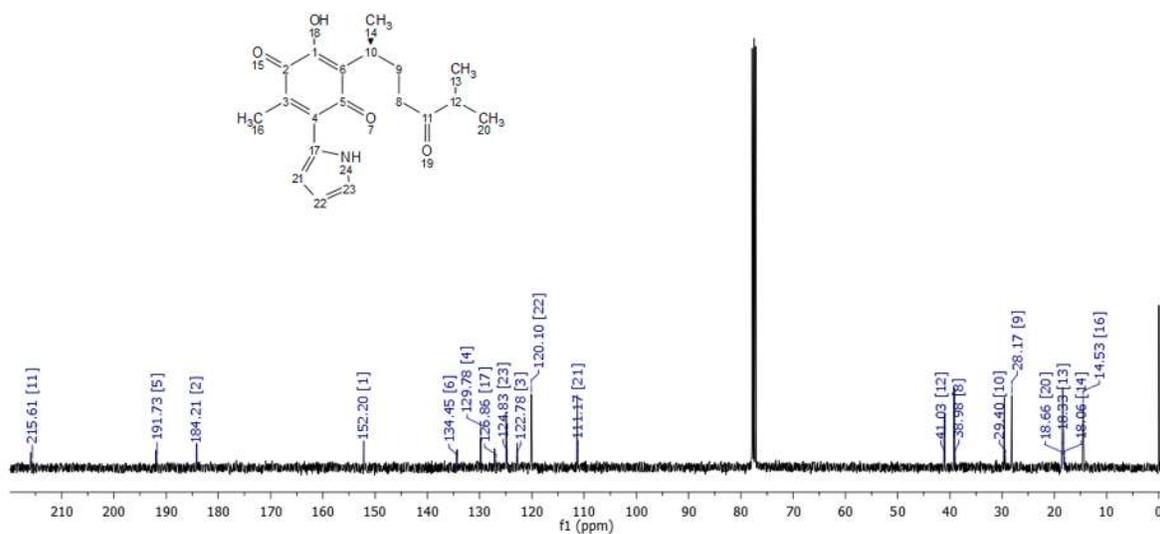
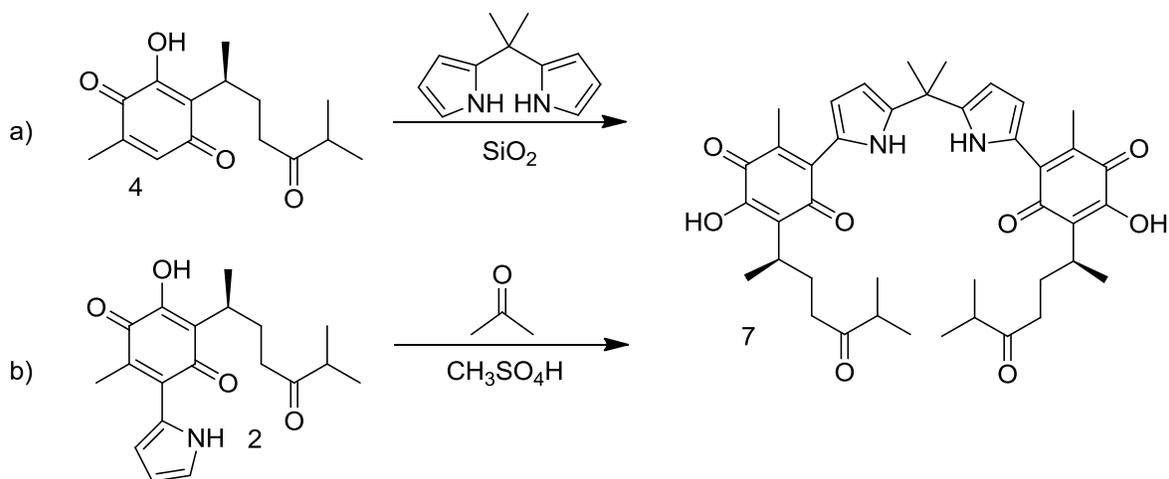


Figura 10. RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz.) (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.

Para la obtención del compuesto **7** se consideraron dos estrategias sintéticas: una a partir de la reacción de la oxo-perezona **4** con el *meso*-dimetil dipirrometano catalizada por SiO₂ y por la condensación del compuesto **2** con acetona. (Esquema 11)



Esquema 11. Estrategias para síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7.

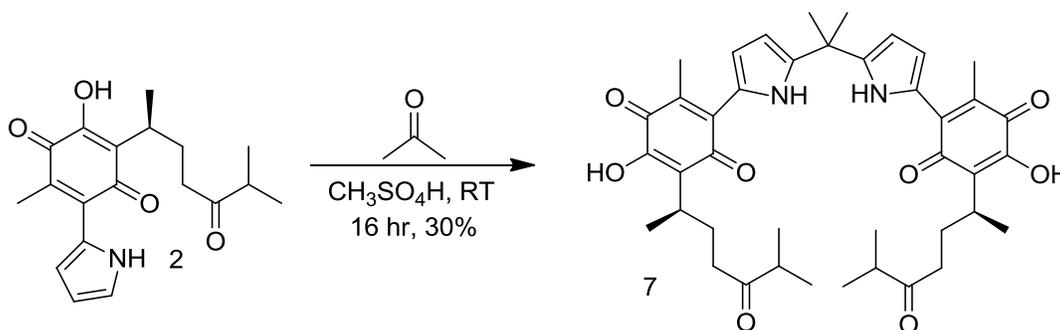
Aunque ambas estrategias resultan atractivas, la primera, es decir la incorporación del dipirrometano a la quinona, no daría necesariamente lugar al producto deseado en un solo paso de reacción, ya que al ser llevada a cabo en fase sólida se dificultan las condiciones de geometría necesarias para generar doble adición al dipirrometano. Lo que requeriría un paso adicional de reacción, sometiendo de nuevo la monopirrolilquinona a reaccionar, lo que traería como consecuencia bajos rendimientos y gasto innecesario de disolventes. La segunda estrategia, es decir la formación de dipirrometanos a partir del compuesto **2** se consideró más viable (Esquema 12), ya que la condensación de pirrol con cetonas está descrita con rendimientos de buenos a excelentes.

Los dipirrometanos pueden ser sintetizados en condiciones ácidas mediante la condensación de pirrol con aldehídos o cetonas catalizada por ácidos próticos, como CF_3COOH y $\text{CH}_3\text{SO}_4\text{H}$ o ácidos de Lewis como $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. De acuerdo a la literatura, las condiciones más eficientes son generadas con $\text{CH}_3\text{SO}_4\text{H}$ por lo que

se decidió explorar la reacción bajo éstas condiciones, las cuales se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Condiciones, modificación del tiempo de reacción.

Ensayo	Catalizador	Tiempo de Reacción	Rendimiento
1	CH ₃ SO ₄ H	12 hr	-
2	CH ₃ SO ₄ H	16 hr	30%
3	CH ₃ SO ₄ H	18 hr	27%



Esquema 12. Síntesis de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 a partir de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2.

El espectro de RMN ¹H (Figura 11) mostró las señales correspondientes al compuesto esperado 7. De la misma manera que el compuesto 2, la señal del grupo NH del pirrol se encuentra desplazada a campo bajo fuera de lo esperado para pirroles y dipirroles, por la formación de un puente de hidrógeno con el carbonilo de la quinona lo cual es importante dado que la conjugación del

heterociclo y la quinona es la responsable de la coloración del compuesto obtenido y esta a su vez está relacionada con el reconocimiento aniónico.

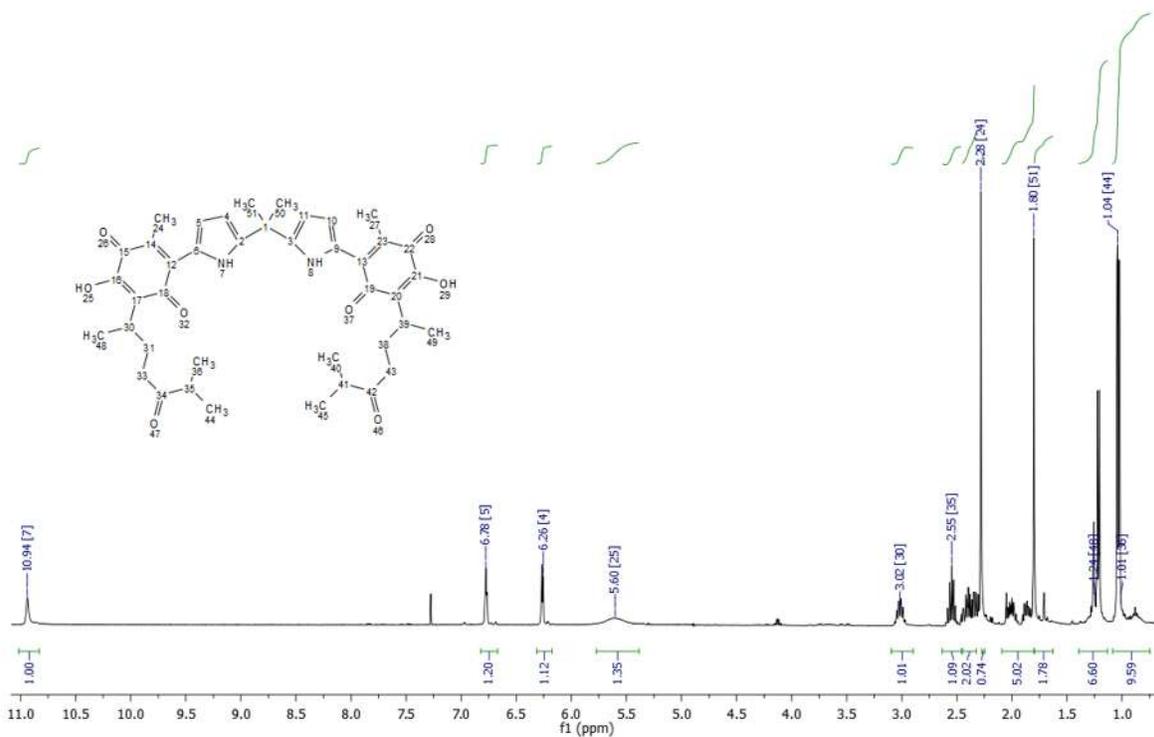


Figura 11. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz.) 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7.

observar las interacciones generadas vía ácido-base de Lewis arrojando distintas coloraciones específicas como el cambio de morado (color inicial del compuesto, control, NaCl) a verde ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$), a gris (NaNO_2), a gris-verde (KMnO_4), a café oscuro (CuSO_4) o amarillo (NaHCO_3) por citar algunos de los casos (Figura 13). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Reconocimiento de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 a cationes en solución acuosa.

Solución analizada	Coloración obtenida
H_2O (control negativo)	Morado
NaCl	Morado
LiCl	Lila
NaNO_2	Gris
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	Verde
CuSO_4	Café oscuro
KMnO_4	Gris-verde
NaHCO_3	Amarillo
CsF	Verde olivo
NaF	Amarillo tenue
HF	Negro

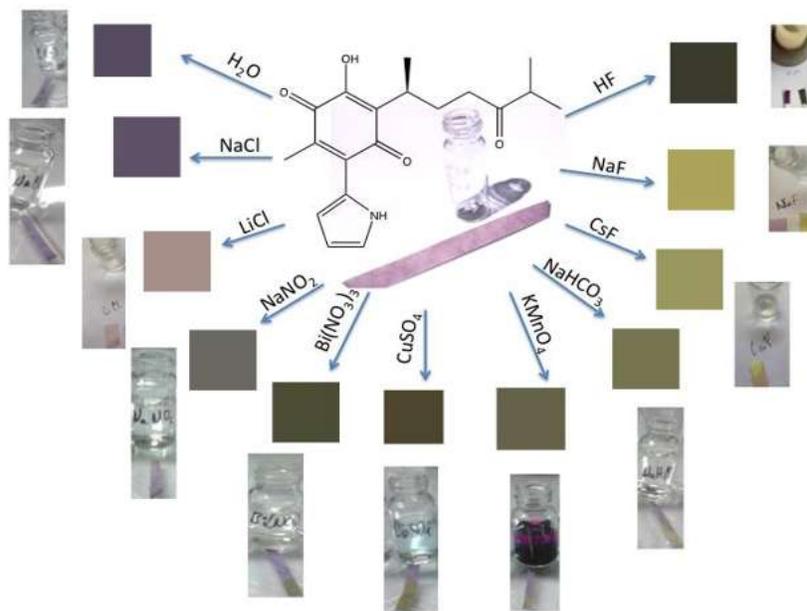


Figura 13. Cambios colorimétricos desplegados por (1H-pirrol-2-il)-4-oxoperezona 2 en la prueba de reconocimiento en soluciones salinas.

Ensayos de Reconocimiento Iónico por RMN ^1H

Se ha reportado la afinidad de calixpirroles y dipirrometanos por distintos aniones, mediante técnicas de RMN o UV-Vis encontrando afinidad por algunos de ellos como el fluoruro o cloruro. En este sentido, ya que las quinonas presentan una afinidad preferencial hacia los metales y el pirrol es base de estos reconocedores aniónicos, se efectuaron una serie de ensayos para observar la posible capacidad de reconocimiento de **2** y **7** frente a las sales fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro en sus formas de TBA.

Cuando se realiza la titulación en RMN ^1H frente a TBAF en CDCl_3 , se aprecia un desplazamiento de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo NH pirrólico, así como la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno del hidroxilo del anillo de la perezona.

Al utilizar como disolvente para las titulaciones DMF- d_6 se observa el mismo comportamiento (Figura 14) y aunque se ve disminuida la interacción del compuesto frente al fluoruro, este sigue presentando afinidad hacia el anión. En esta ocasión, no se observa modificación alguna sobre la señal del hidrógeno del grupo -OH, lo que nos permite plantear que la interacción observada anteriormente se vea alterada por efectos de solvatación ya que se ha documentado que el fluoruro puede actuar como base frente a hidroxilos presentes.

Tabla 7. Desplazamientos químicos observados en la serie de titulación ^1H RMN (DMF $_{d_6}$, 400 MHz.) de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF.

TBAF (eq)	δ	$\Delta\delta$
0	11.33	0
0.055	11.35	0.02
0.11	11.51	0.18
0.165	11.72	0.39
0.22	11.92	0.59
0.275	12.07	0.74
0.375	12.22	0.89
0.475	12.33	1
0.575	12.47	1.14
0.675	12.68	1.35
0.775	12.74	1.41
0.875	12.78	1.45
0.975	12.8	1.47

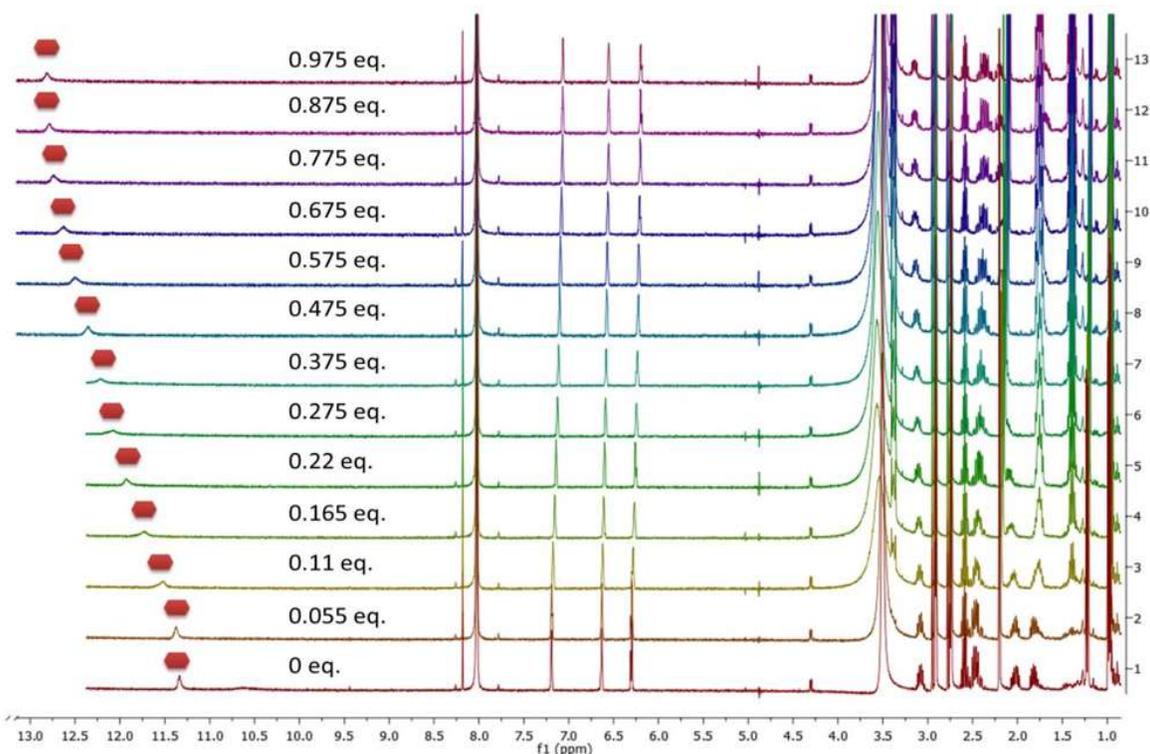


Figura 14. Serie de titulación ^1H RMN (DMF_{d_6} , 400 MHz.) de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF.

Dado que el costo de la DMF deuterada es considerablemente alto y que no ofrece un resultado particularmente diferente que amerite su uso, los compuestos **2** y **7** fueron titulados con solución de TBAF en CD_3CN .

El resultado de las respectivas titulaciones se puede apreciar en las figuras 15 y 16. Aunque a primera vista se esperaba que el compuesto **7** presentara mayor afinidad por contener dos pirroles en su estructura, en este caso fue el mismo en términos del desplazamiento de la señal de referencia (la del NH del pirrol) aunque si se vio modificada la saturación del compuesto **7** al doble de equivalentes de sal con respecto a la del compuesto **2**. (Tabla 8)

Tabla 8. Desplazamientos químicos observados de los compuestas en las series de titulación en ^1H RMN con TBAF

TBAF (eq)	6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) [7] (ppm)	(1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona [2] (ppm)
0	10.4	10.6
0.05	10.5	10.7
0.1	10.6	10.8
0.2	10.8	10.95
0.3	11	11.18
0.4	11.18	11.3
0.5	11.35	11.55
0.6	11.5	11.75
0.7	11.65	11.9
0.9	11.95	12.2
1.1	12.2	12.4
1.3	12.5	12.4
1.5	12.65	12.4
1.9	12.8	12.4

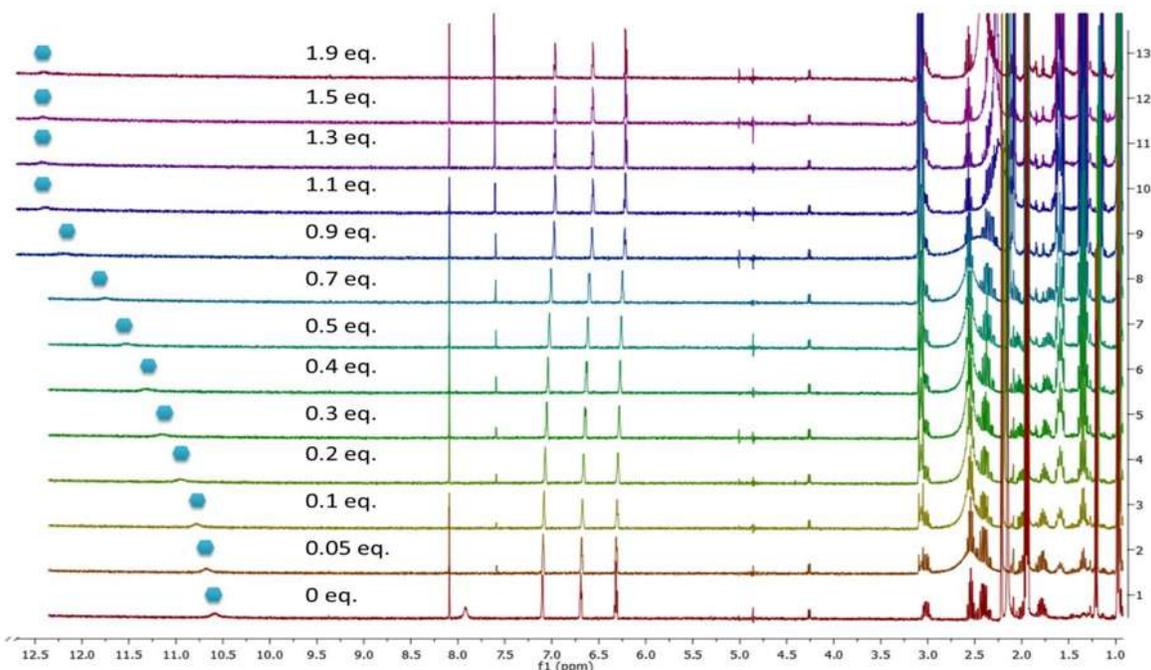


Figura 15. Serie de titulación ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz.) de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF 0.1M.

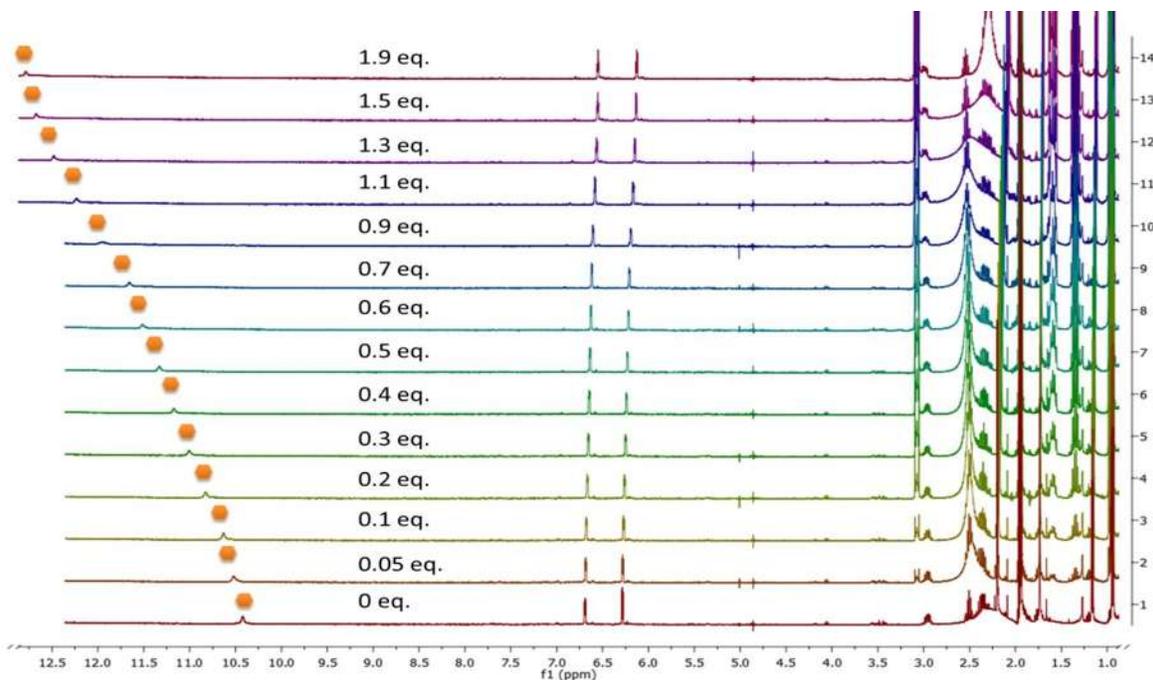
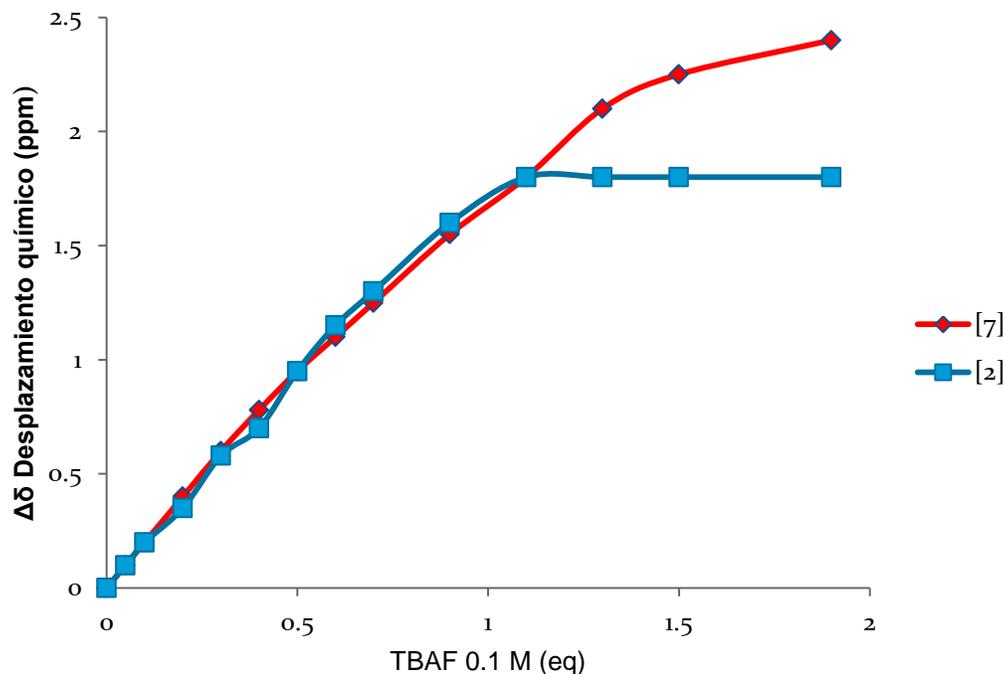


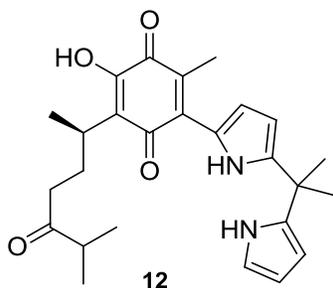
Figura 16. Serie de titulación ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF 0.1M.

Este resultado es comprensible (Gráfica 1), considerando en ambos casos, que el grupo funcional que realiza el reconocimiento del fluoruro, es decir, el NH pirrólico, se encuentra formando puente de hidrógeno con uno de los carbonilos de la quinona.



Gráfica 1. Desplazamientos químicos observados en las titulaciones de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 y de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF.

Aunque la estructura dimérica sí reconoce al fluoruro resulta entonces conveniente sintetizar el correspondiente monómero dipirrólico **12** en donde ciertamente habrá un pirrol disponible para reconocer al anión y no se encontrará comprometido con la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares. La síntesis de este compuesto se llevará a cabo como perspectiva inmediata.



Cuando se llevó a cabo la titulación con TBACl se apreció que la afinidad del compuesto **2** hacia dicho anión se veía disminuida considerablemente, lo que indica una preferencia sobre el anión fluoruro.

Una observación interesante fue el cambio de coloración del compuesto **2** cuando se adicionaba fluoruro lo cual puede deberse a un cambio en la conformación del compuesto al perder conjugación cuando el NH reconoce al anión en lugar del carbonilo.

Ensayos de reconocimiento iónico por UV-Vis

Aunque la RMN es una herramienta sumamente útil para evaluar interacción de aniones a receptores de los mismos, presenta aun ciertas limitantes como puede ser la explicación de interacciones en las que no está involucrado directamente el núcleo en estudio, como sería en este caso el protón. Cabe recordar que estos compuestos están diseñados para un reconocimiento tanto del anión como del catión por lo que fue necesario evaluar la interacción por espectroscopía de UV-Vis.

Las sales empleadas fueron TBAF y $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, en una concentración 0.1M y para los compuestos se realizaron las soluciones con una concentración $5 \times 10^{-4}\text{M}$, en CH_3CN .

Titulación de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF en CH_3CN .

El espectro de la titulación del compuesto **2**, frente a TBAF, presentó un desplazamiento hipsocrómico de 515 nm a 425 nm lo cual explica el cambio de coloración de rosa intenso a un amarillo tenue. (Figura 17)

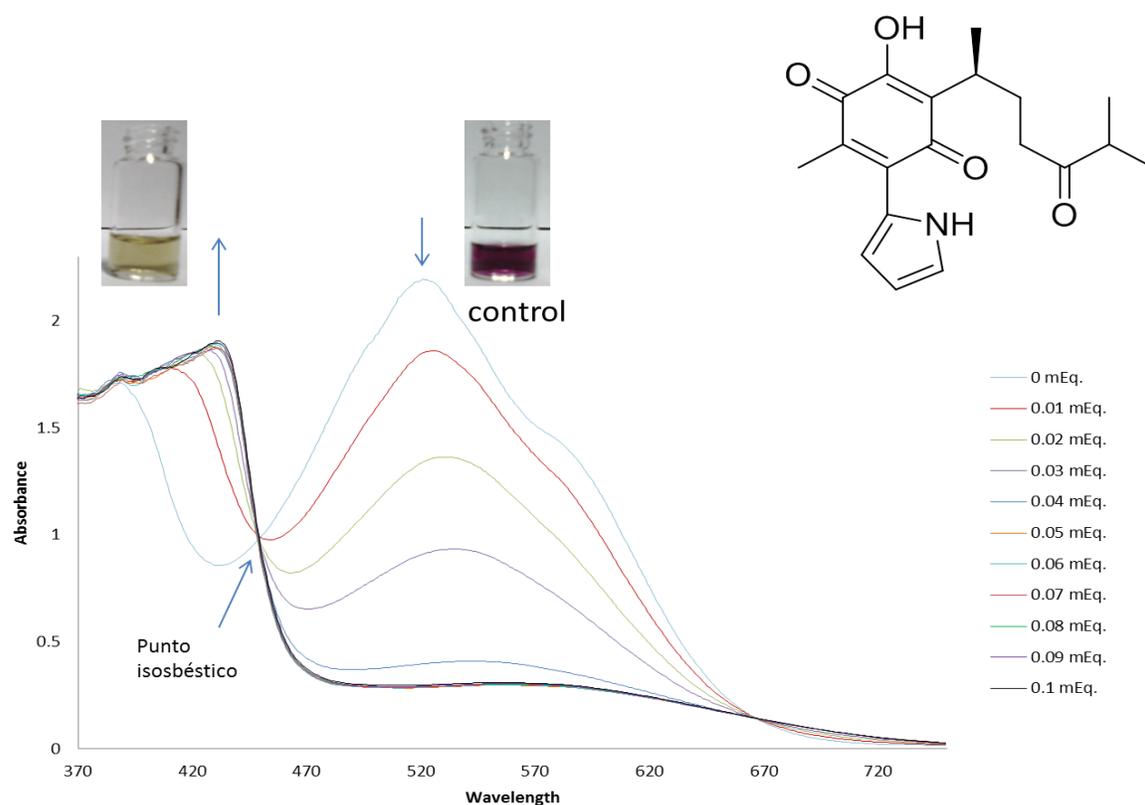
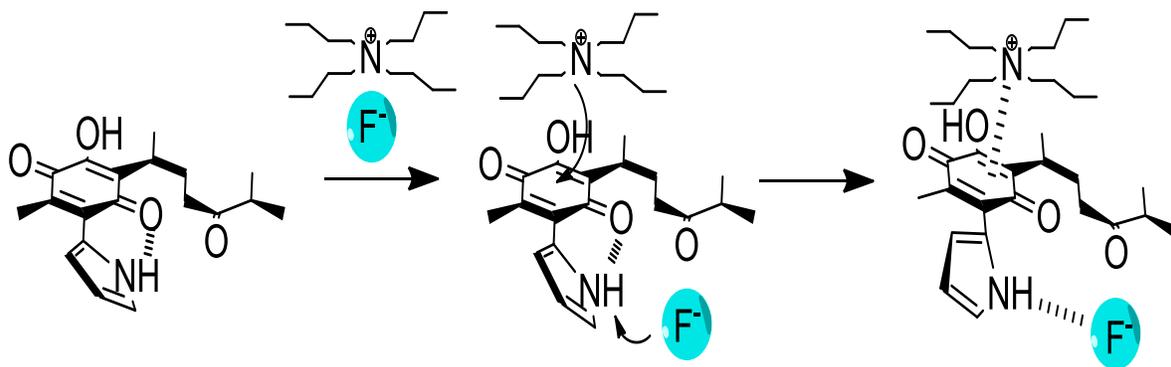


Figura 17. Titulación en UV-Vis de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con TBAF en CH_3CN .

En aproximadamente 450 nm se observa un punto isobéptico que explica la interacción del NH con el anión fluoruro, cambiando la conformación plana y alterando la conjugación del sistema. Aunque el número de puntos isobéuticos indica el número de interacciones, un solo punto isobéptico no implica necesariamente una sola interacción pero como en este caso coincide con los resultados de RMN se deduce que en principio el reconocimiento por el NH es la interacción importante.

Titulación de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con $Zn(ClO_4)_2$ en CH_3CN .

Si bien el resultado observado es por la interacción entre el compuesto **2** y el anión fluoruro, existen reportes de interacciones entre cationes y quinonas conocidas como π -catión y que pueden estabilizar al tetrabutilamonio³⁵. (Esquema 13)



Esquema 13. Propuesta de interacción entre (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 y TBAF.

³⁵ Ma, J.; Dougherty, D., *Chem. Rev.* (1997) 97, 1303-1324.

La titulación con $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ bajo el mismo método de la titulación anterior, se ilustra en la figura 18. El comportamiento espectroscópico es diferente debido probablemente a la interacción entre el perclorato y el carbonilo alifático o la quinona.

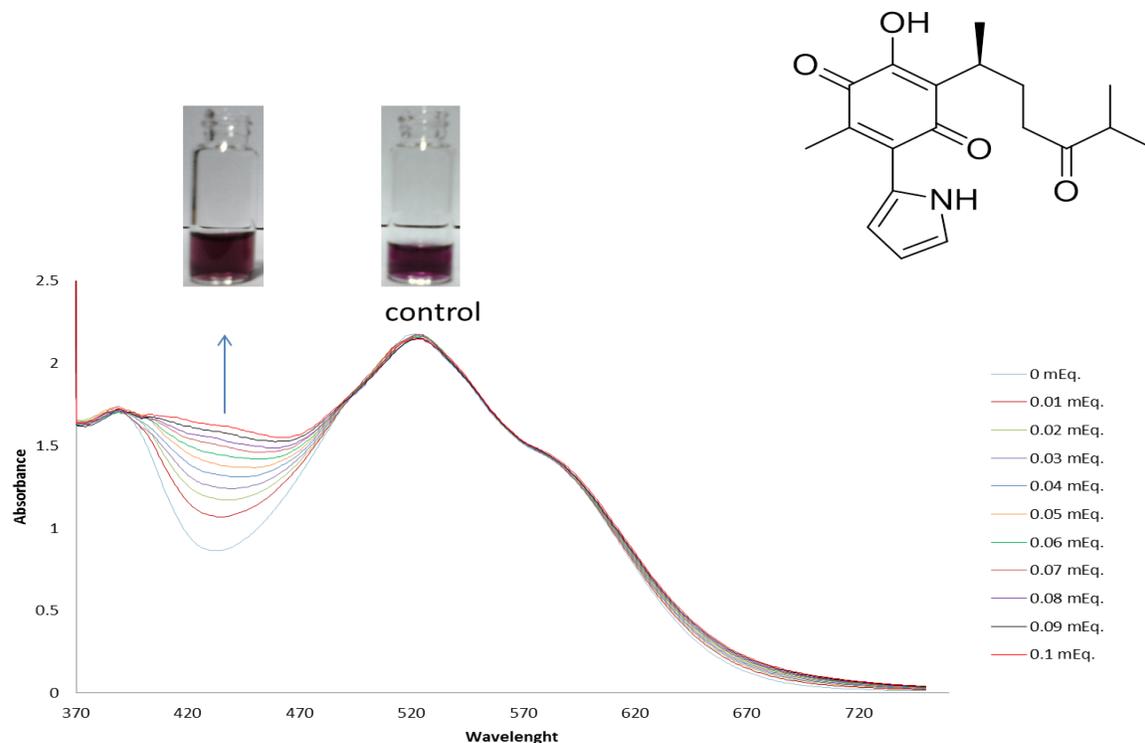


Figura 18. Titulación en UV-Vis de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona 2 con $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ en CH_3CN .

Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con TBAF en CH_3CN .

El comportamiento del compuesto **7** de la titulación bajo las mismas condiciones de concentración que para el compuesto **2** se ilustra en la Figura 19.

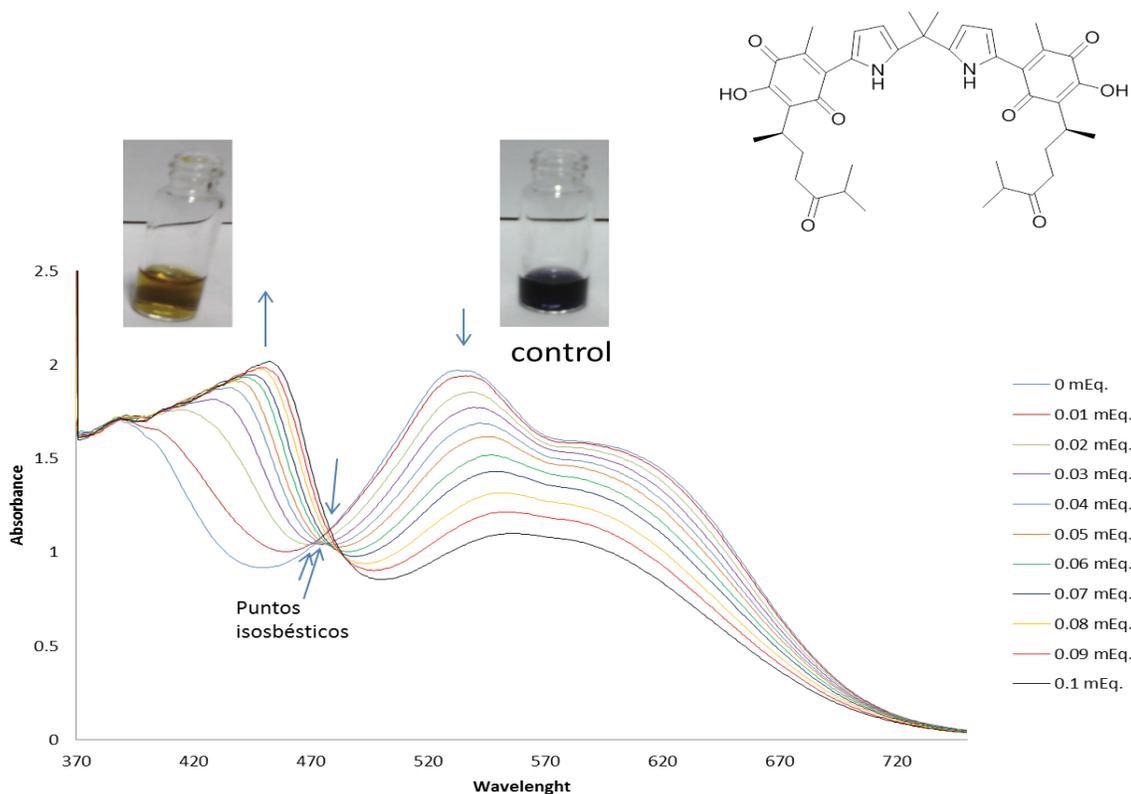


Figura 19. Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-5,2-diil))bis(-4-oxoperezona) 7 con TBAF en CH_3CN .

Resulta interesante que a diferencia del compuesto 2, la estructura dimérica genera dos puntos isobécticos, lo cual puede ser explicado por la interacción de los NH pirrólicos en diferentes pasos, es decir formándose un primer complejo con un pirrol generándose diferentes condiciones para la segunda interacción.

Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con Zn (ClO₄)₂ en CH₃CN.

La titulación del compuesto **7** bajo las mismas condiciones que en las titulaciones anteriores, ahora con Zn (ClO₄)₂, se ilustra en la Figura 20. El comportamiento espectroscópico es coherente con el poco cambio de coloración, al igual que el compuesto **2**, observado al adicionar la sal. En ambos casos se observa únicamente cambio en la absorbancia debida probablemente a la interacción catión- π pero sin cambios en la conjugación por consecuencia de cambio de conformación como ocurre cuando se utiliza fluoruro.

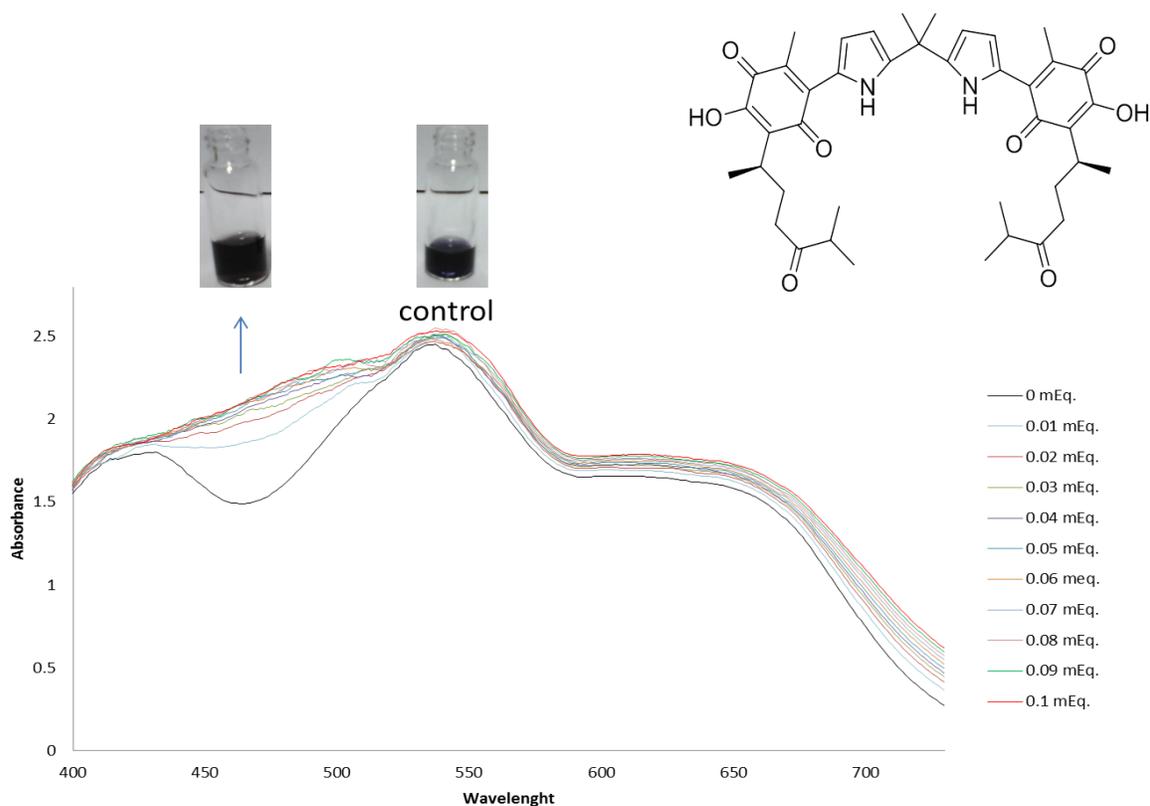


Figura 20. Titulación de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) 7 con Zn (ClO₄)₂ en CH₃CN.

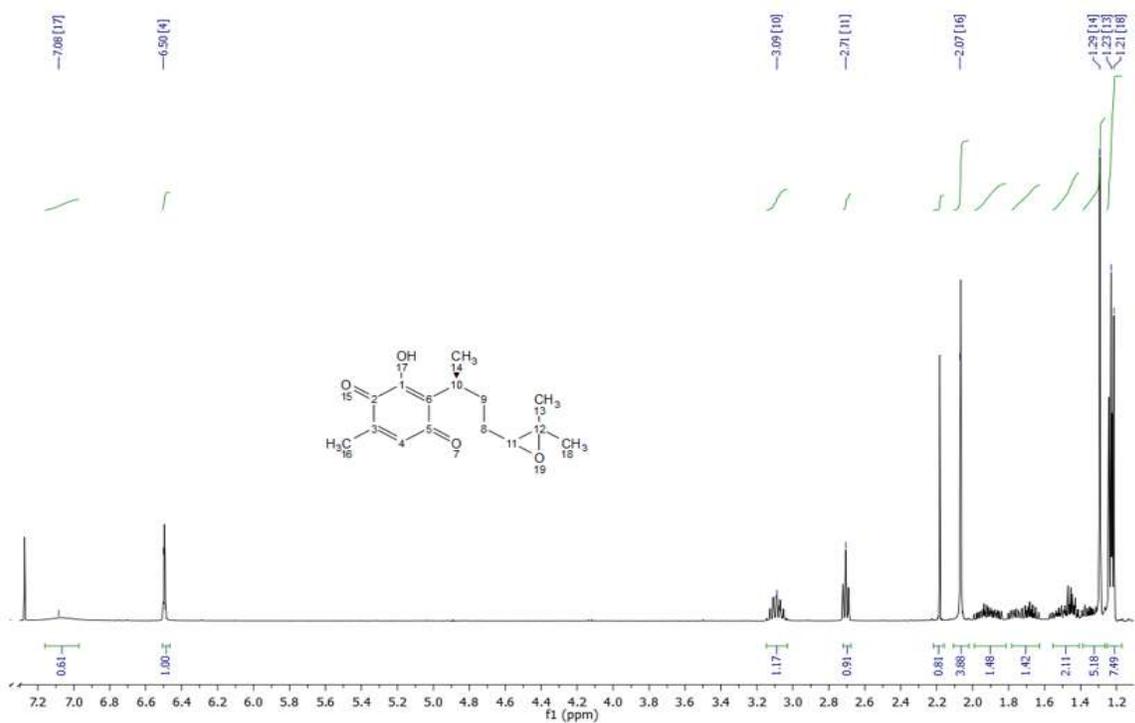
CONCLUSIONES

Se logró realizar la síntesis de los derivados de perezona (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **2** y 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) **7** teniendo como base de síntesis estrategias que colaboran a la preservación del ambiente, así también se observó su comportamiento como reconocedores iónicos presentando un comportamiento ditópico, que vislumbra una ilimitada fuente de aplicaciones de diagnóstico por la relevancia clínica, industrial y ambiental de este anión.

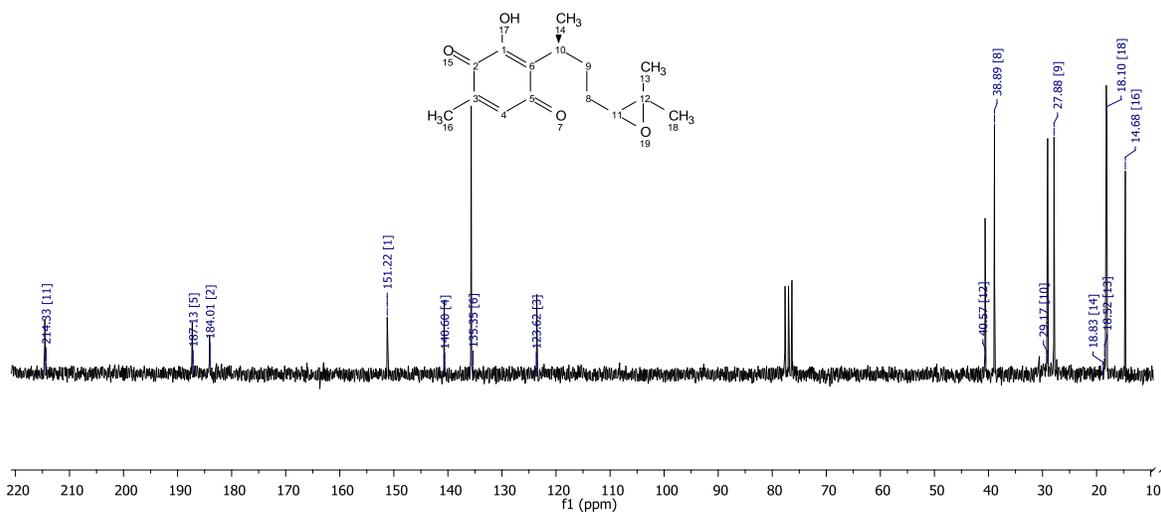
Este trabajo se enfoca de manera prioritaria al comportamiento de los compuestos frente a distintas especies iónicas, sin embargo, la síntesis de éstos, en especial la del compuesto **2** aporta una alternativa de síntesis, que si bien aún falta conocer más precisiones acerca de la catálisis realizada por el SiO₂, se puede esperar la síntesis de múltiples derivados de quinona a partir de ésta reacción, ya que ésta aporta buenos rendimientos, es relativamente inocua y permite utilizarse como base de purificación en columna de cromatografía.

ANEXOS

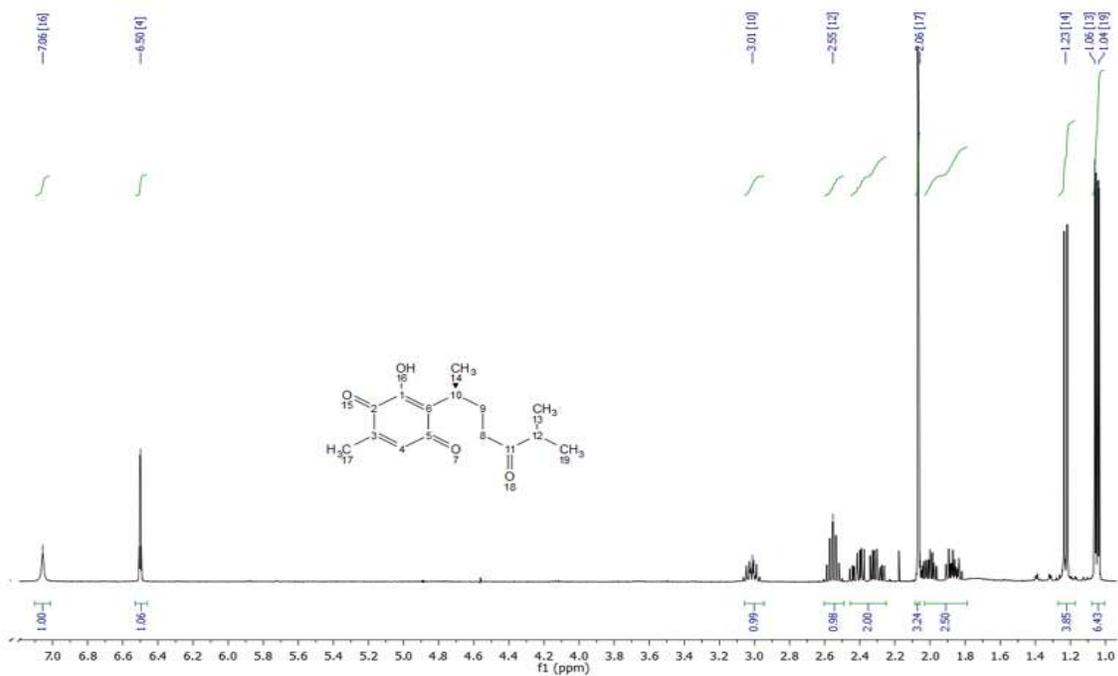
Colección de espectros.



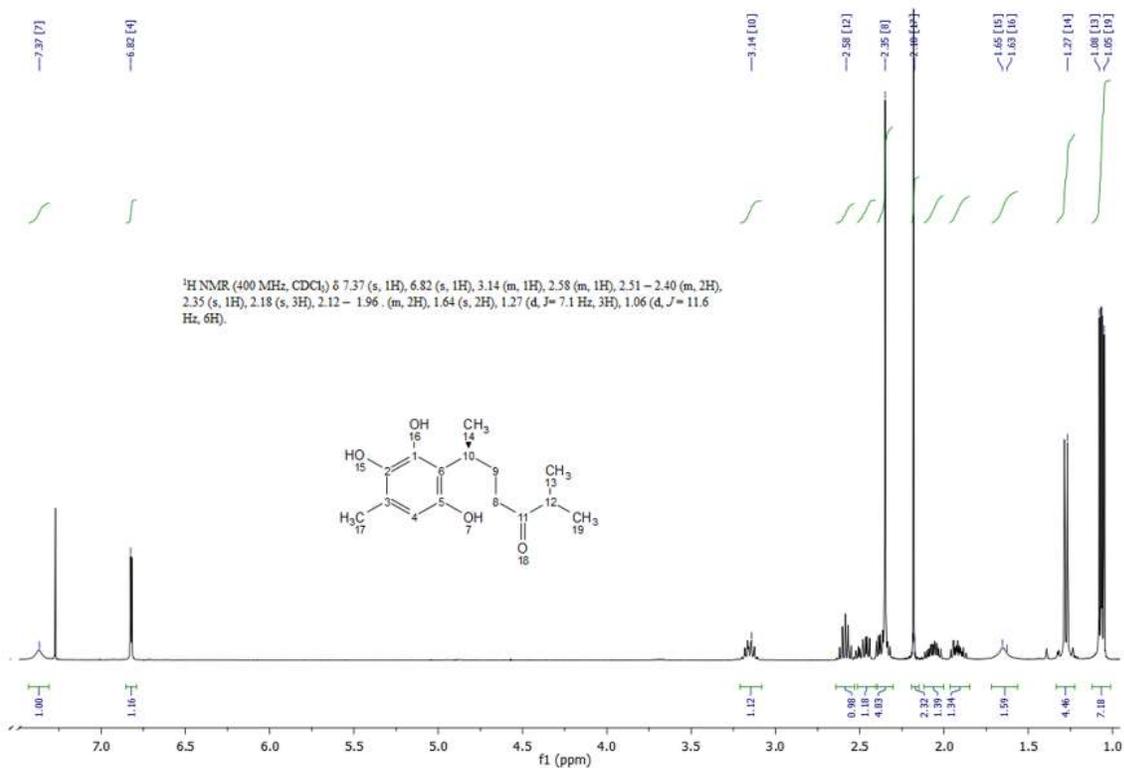
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz.) del epóxido de perezona (3).



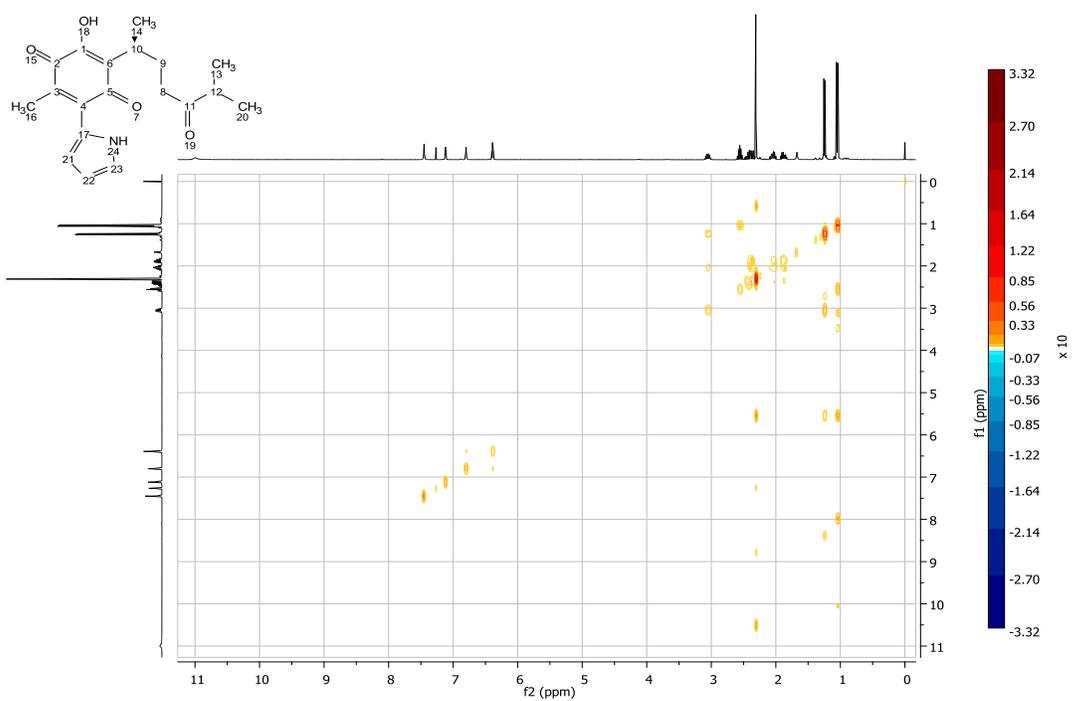
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz.) del epóxido de perezona (3).



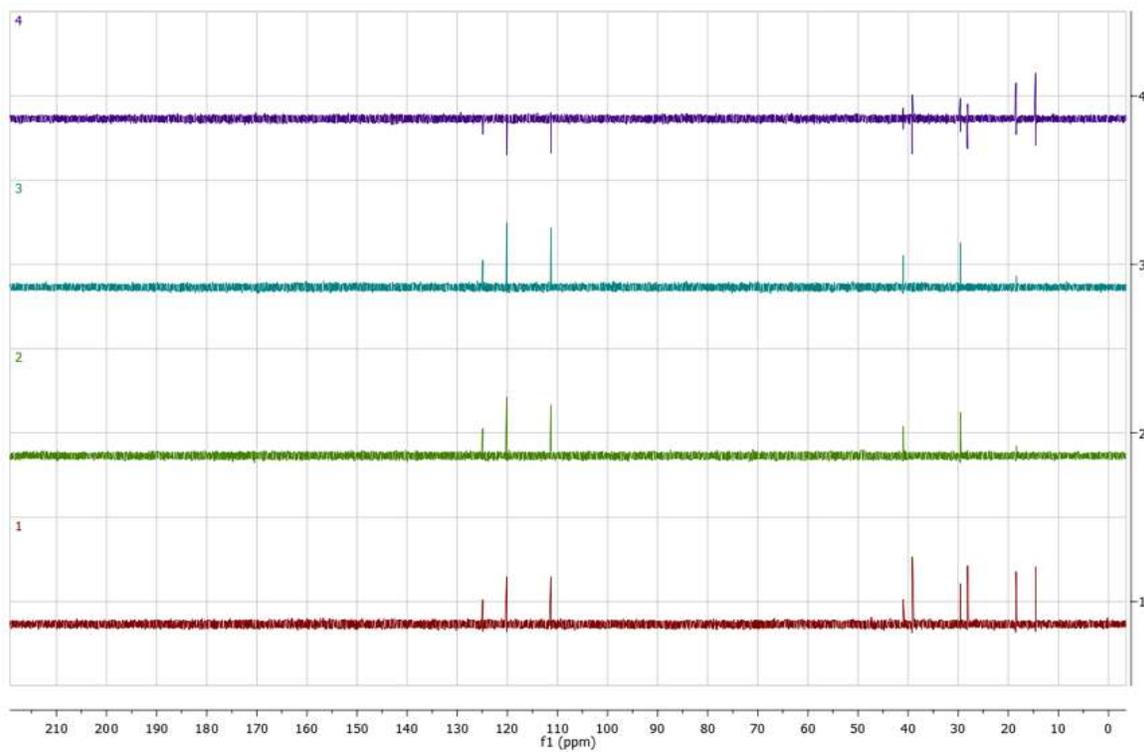
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz.) de 4-oxo-perezona (4).



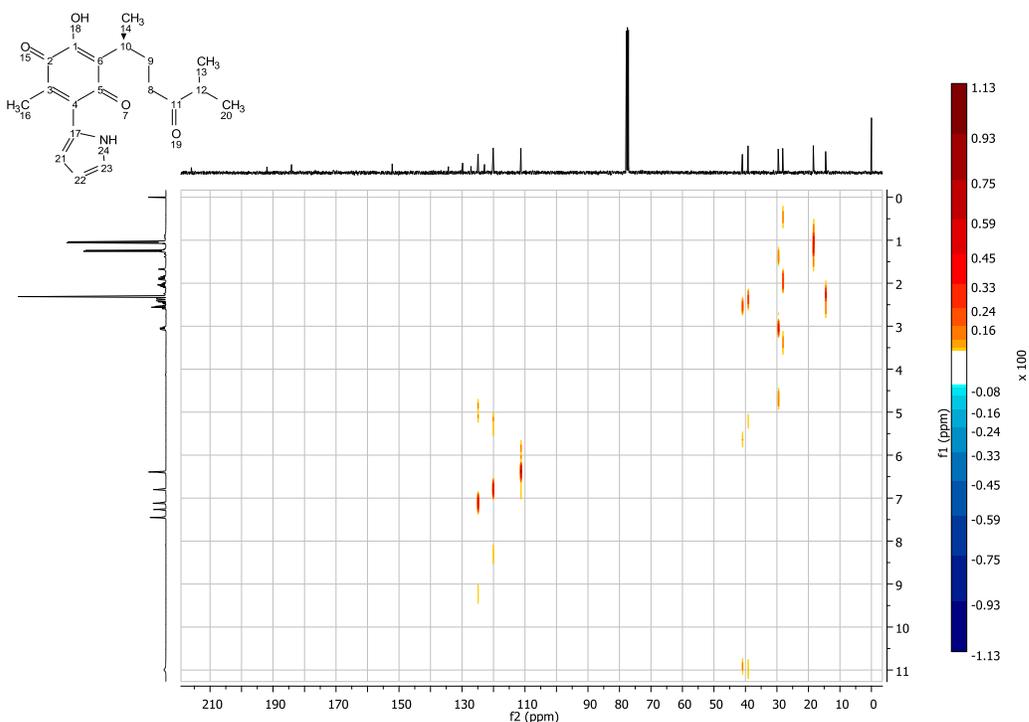
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz.) hidroquinona de 4-oxo-perezona (6)



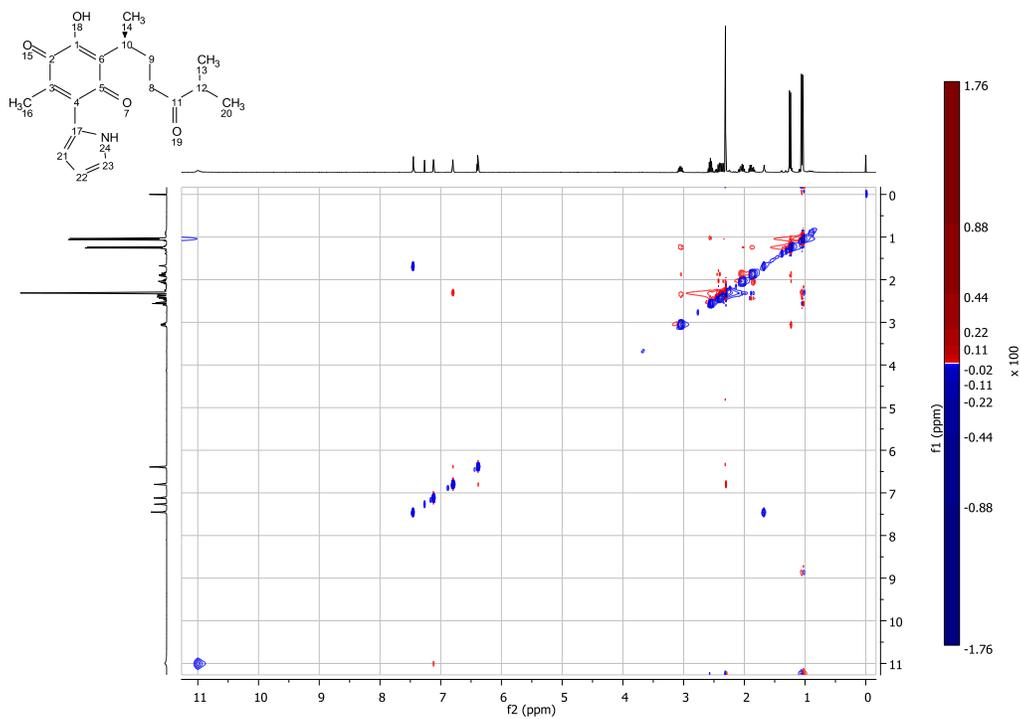
2D ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 400 MHz.) de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona (2)



^{13}C DEPT (CDCl_3 , 100 MHz.) de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona (2)



2D ¹³C -¹H HETCOR (CDCl₃, 100- 400 MHz.) de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona (2)

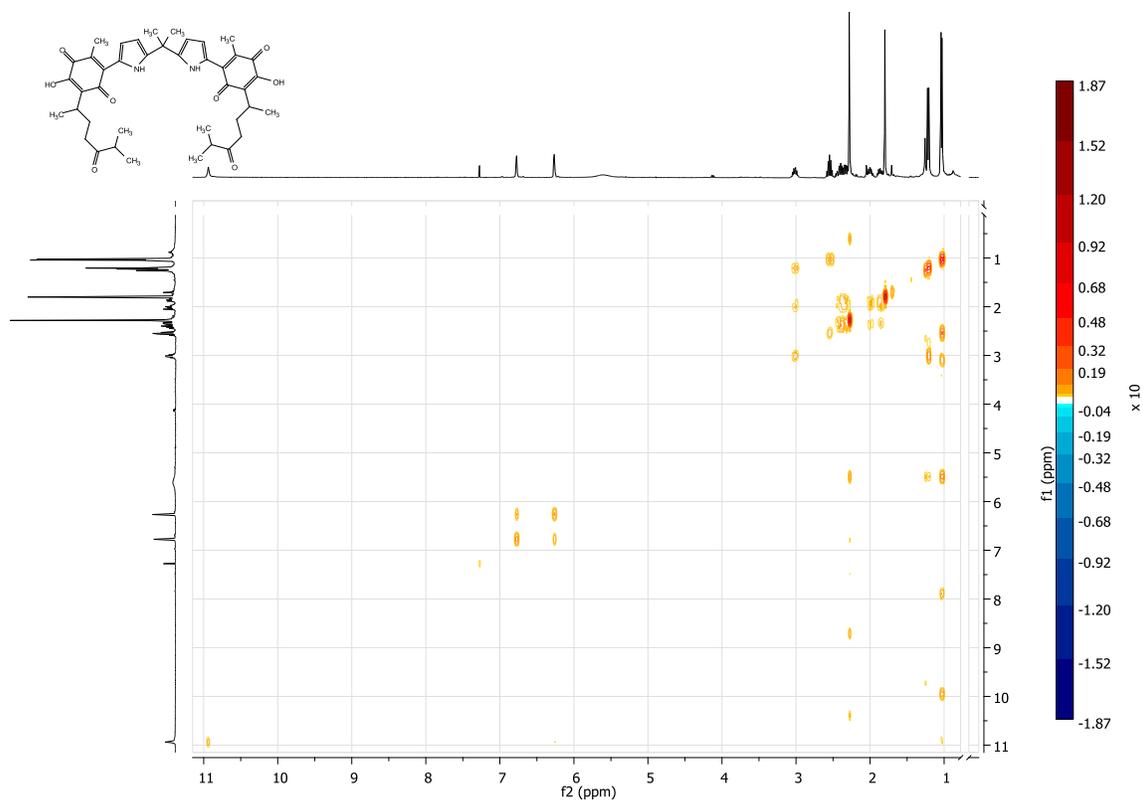


2D ¹H -¹H NOESY (CDCl₃, 400 MHz.) de (1H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona (2)

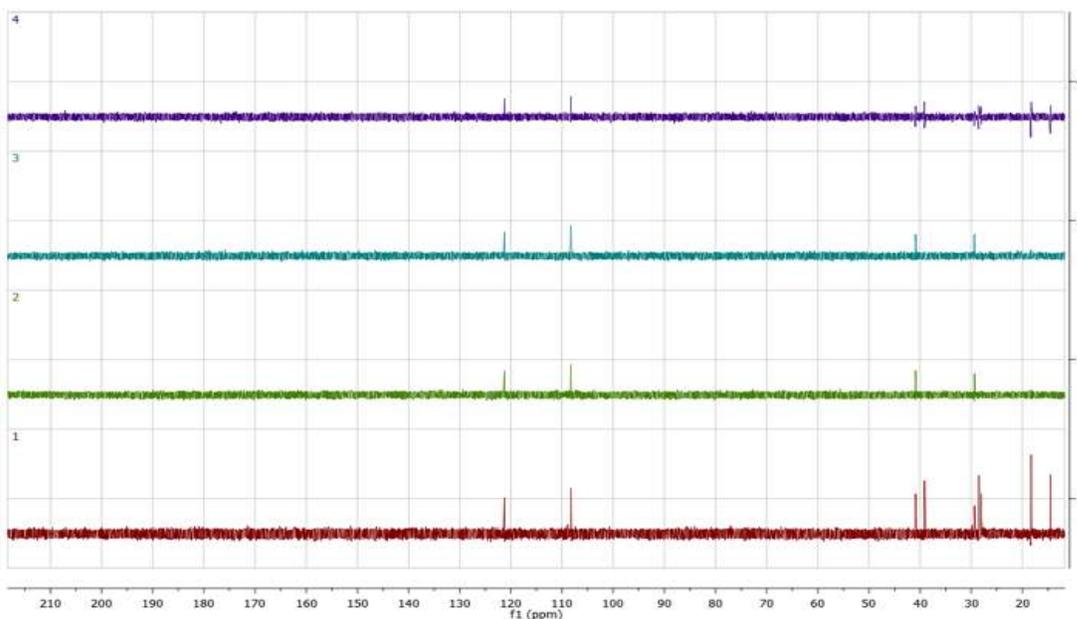
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 2.04 min Scan#: (5,10)
 Elements : C 40/0, H 49/0, O 7/0, N 3/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1
 Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 10.0

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
330.1708	79.0	330.1705	+0.7	8.5	19	24	4	1

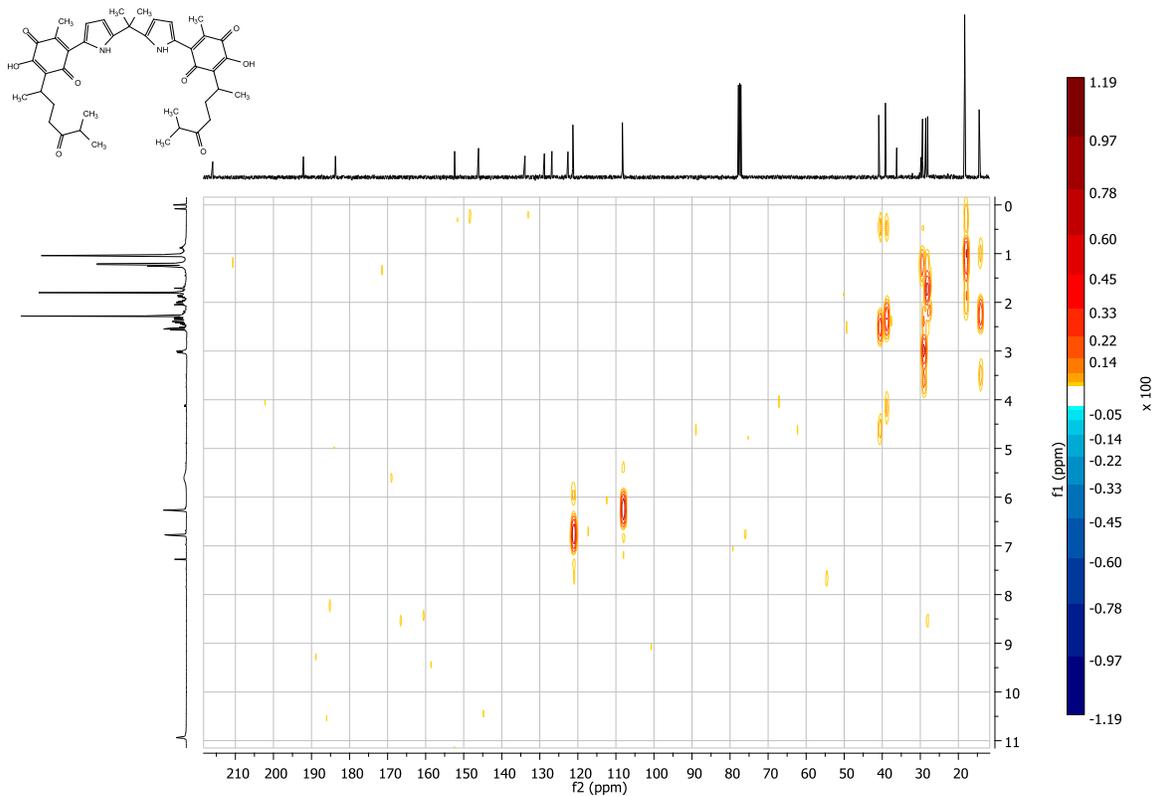
HR-MS (FAB⁺) de (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona (2)



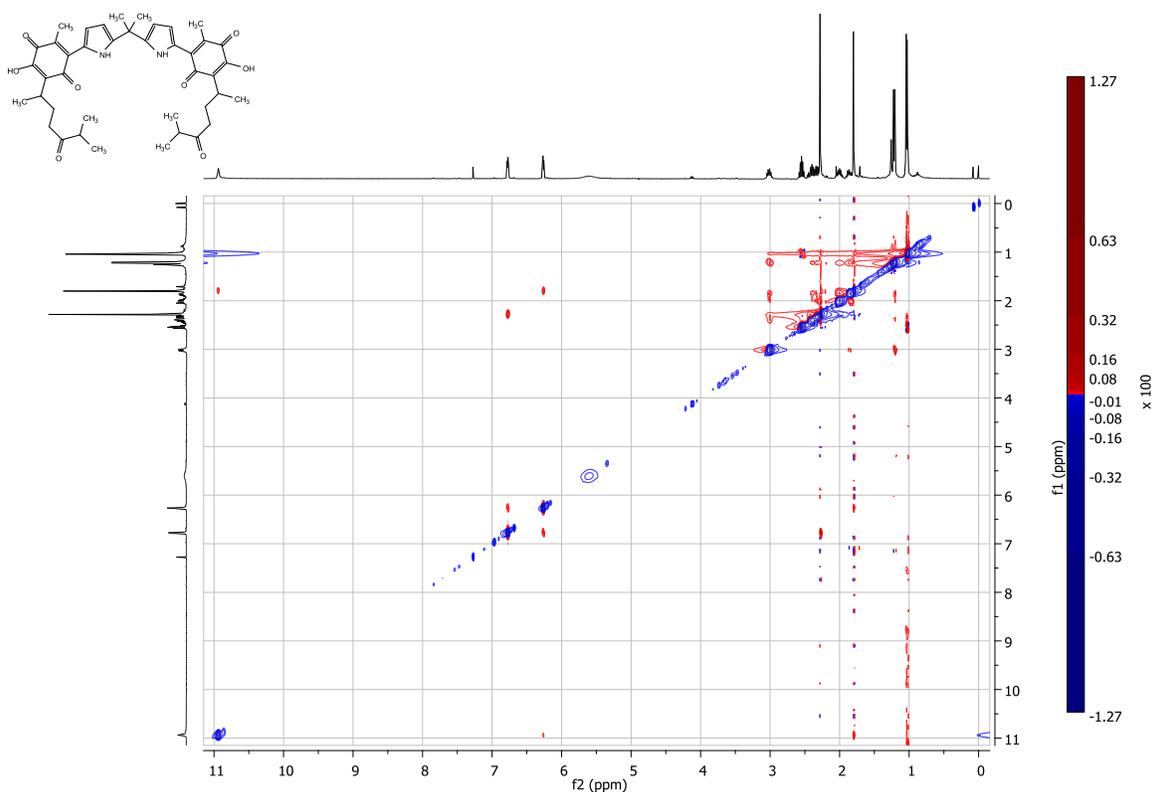
2D ¹H-¹H COSY (CDCl₃, 400 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil)bis(-4-oxo-perezona) (7).



^{13}C DEPT (CDCl_3 , 100 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) (7).



2D ^{13}C - ^1H HETCOR (CDCl_3 , 100- 400 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) (7).



2D ^1H - ^1H NOESY (CDCl_3 , 400 MHz.) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) (7).

[Elemental Composition]

Page: 1

Data : MOP258

Date : 04-Oct-2013 00:25

Sample: OJ-MV

Operator name Ing. Victoria Labastida G.

Note : Dr. Mario Ordonez Centro de Investigaciones Quimicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

RT : 0.36 min

Scan#: 7+(6,9)+47

Elements : C 50/0, H 59/0, O 8/0, N 2/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 17.5

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
699.3577	46.2	-9.7 / -6.8	17.5 C 41 H 51 O 8 N 2

HR-MS (FAB^+) de 6,6'-(5,5'-(propan-2,2-diil)bis(1H-pirrol-5,2-diil))bis(-4-oxo-perezona) (7).

Artículo publicado como producto del proyecto de tesis:

“A NOVEL SEMISYNTHETIC ANION RECEPTOR: SYNTHESIS AND ION RECOGNITION OF (1-H-PYRROL-2-YL)-4-OXO-PEREZONE”

Luis Chacón García, Mario Valle Sánchez, Claudia A. Contreras Celedón

Letters in Organic Chemistry (2013), 10, 632-636.

A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone

Luis Chacón-García*, Mario Valle-Sánchez and Claudia A. Contreras-Celedón

Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, México. CP 58033

Received May 30, 2013; Revised July 03, 2013; Accepted July 10, 2013

Abstract: We describe the synthesis of the novel 2-(1,5-dimethyl-4-oxo-hexyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-pyrrolyl-1,4-benzoquinone **2** from the natural product perezone **1**. The anion-guest properties of the new compound were evaluated in the presence of fluoride, chloride, bromide and iodide tetrabutylammonium salts using ¹H NMR titration techniques in deuterated dichloromethane or dimethylformamide. The title compound showed interesting colorimetric behavior in the presence of inorganic salts.

Keywords: Perezone, anion-guest, benzoquinone, pyrrolyl-quinone, ion-pair, quinone sensors.

1. INTRODUCTION

Much effort has been applied toward the synthesis of compounds that selectively recognize anions or cations for use in environmental, industrial, and biological chemical sensors. In medicine, for example, the quantitative and qualitative detection of anions is relevant to processes such as muscle contraction and anion gap function. For example, calcium is involved in biological processes, such as nerve impulse transmission, muscle contraction, and cell activity regulation. Aluminum is implicated in the development of Alzheimer's disease. These examples highlight the importance of monitoring electrolytes in diagnostic and therapeutic medicine [1]. The development of naked-eye colorimetric anion sensors that do not require sophisticated instrumentation would have widespread utility.

Based on supramolecular concepts, anions can be selectively recognized by functional groups such as amides, ureas, thioureas, and some heterocycles such as imidazole, indole, or pyrrole [2]. Pyrroles, in particular, play an important role in the chemistry of heterocycle-based anion receptors. Dipyrroles or the macrocyclic calixpyrroles are effective and selective receptors for a variety of anionic species, such as fluoride, which is relevant to, for example, osteoporosis [3]. In general, the capacity of the host to recognize an anion lies in the host's ability to coordinate with the anion via Lewis acid, electrostatic, or hydrogen bonding interactions. Such interactions may be monitored by spectroscopic techniques, such as NMR, UV-vis spectroscopy, or X-ray diffraction.

Certain organic compounds can selectively recognize cations. In nature, a variety of cation-binding organic ligands

are biologically important, including porphyrin, flavin, and quinones, to name a few [4]. A variety of synthetic cation receptors have been described as well. The most well-known class of such receptors includes the crown ethers, such as cryptands, podands, calixarenes, calixcrowns, which chelate metals [5-7]. Cation receptors containing non-ether groups, such as amides or carbonyl fragments, can also act as excellent cation guest recognizers [8].

Recently, a new class of ion receptors has attracted a great deal of interest by simultaneously coordinating both anionic and cationic guest species [8,9,10]. Such receptors bind to a salt as an associated ion pair. Such ditopic receptors for associated ion-pairs generally display strong binding constants [9-11]. The simultaneous binding of an ion pair species is potentially applicable to the removal of unwanted ions in industrial applications or in polluted water, in addition to clinical diagnosis or treatment approaches.

Electron-withdrawing groups bound to pyrrolyl compounds tend to increase the compound's binding affinity toward anions, such as fluoride [12]. Some quinones have been examined as possible cation or anion receptors [13-15], for example, benzoquinone has been reported to recognize an ion pair [16, 17]; however, pyrrole compounds as a group are the most widely studied class of anion receptors. To our knowledge, no pyrrolyl-quinone compounds have been described as selectively recognizing ions. As part of a general research program toward developing anion-recognizing compounds [18-20], we recently attempted to modify the natural product perezone **1** in an effort to obtain novel compounds capable of recognizing ions. Perezone **1**, a sesquiterpene quinone (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-benzoquinone) is an abundant natural product obtained from the roots of plants of the genus *Perezia*. This compound has been explored in a variety of chemical transformations and biological studies. Its antifeedant and phytotoxic activity [21], inhibition of ADP-induced platelet aggregation [22], promotion of the release of intra-mitochondrial

*Address correspondence to this author at the Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, México. CP 58033; Tel: +52 443 326 5790; Fax: +52 443 326 5788; E-mail: lchacon@umich.mx

Ca²⁺ [23], and induction of cytotoxicity through caspase-dependent or caspase-independent mechanisms have been reported [24]. To our knowledge, no reports have described perezone as an ion-recognizing compound.

From perezone **1**, we synthesized 2-(1,5-dimethyl-4-oxo-hexyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-pyrrolyl-1,4-benzoquinone **2**, a candidate chemical sensor that we thought might be able to recognize ions. The compound included an anion-recognizing region (pyrrole as a hydrogen bond donor) and a cation-recognizing region that engaged in Lewis acid interactions via the carbonyl side chain. A redox-active quinone-based chromophore capable of undergoing an intensive change in color was introduced to include a signal-transducing portion of the molecule [25, 26]. (Fig. 1) It is important to mention that *p*-quinone is widely used as a transducing unit in sensors.

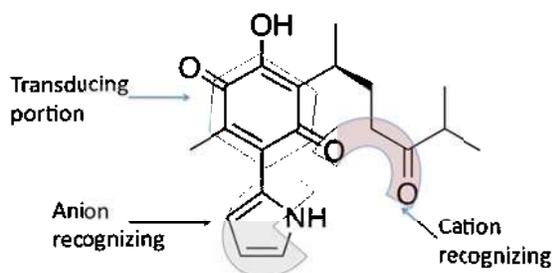


Fig. (1). Schematic representation of compound **2**, along with its anion recognition region (pyrrole hydrogen bond donor), cation recognition region (carbonyl side chain), and a *p*-quinone transducing region.

2. MATERIALS AND METHODS

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a Varian Gemini 200 and Mercury 400. ¹H NMR spectra were recorded at 200 and 400 MHz and are reported as follows: chemical shift in ppm relative to TMS as an internal standard (for spectra obtained in CDCl₃), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of nonequivalent resonances). ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz, chemical shift in ppm relative to TMS from the solvent signal (CDCl₃ δ 77.0 ppm). The NMR experiments were measured in CD₂Cl₂ and DMF-d₆. All employed reagents were purchased from commercial sources. Reagents and solvents were of the highest quality available and used as received. TLC was performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp at 254 nm. Flash chromatography was performed on Aldrich silica gel (70-230 Mesh).

2-(1,5-Dimethyl-4-oxo-hexyl)-3-hydroxy-5-methyl-[1,4]benzoquinone **4**

To a solution of 2-(1,5-Dimethyl-4-hex-4-enyl)-3,5-dimethyl-1[1,4]benzoquinone **1** (0.5 g, 2.0 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (4 ml) at 0°C was added 3-Chloroperbenzoic acid (0.35 g, 2.0 mmol). The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 hrs. The result solution was quenched by adding saturated aq NaHCO₃ (10 ml) and extracted with EtOAc (3 X 5 ml). The organic layers were then combined and dried (Na₂SO₄ anh). After concentration

under reduced pressure, the crude product was purified by flash chromatography (Hex:EtOAc 8:2) to afford the title compound as a yellow solid; yield 0.32 g, 60%, mp 84 – 87°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (s, 1H), 6.50 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.9, 2.7, 6H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 214.5, 187.2, 184.1, 151.2, 140.6, 135.7, 123.5, 40.6, 38.9, 29.0, 27.9, 18.2, 18.1, 18.0, 14.7.

2-(1,5-Dimethyl-4-oxo-hexyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-(1H-pyrrol-2-yl)-[1,4]benzoquinone **2**

To a solution of **4** (0.2 g, 0.66 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 ml) was added pyrrol (0.1 ml, 1.45 mmol). The mixture was stirred for 2 min, then SiO₂ (1.0 g) was added and the solvent was removed under vacuum. The reaction was kept at room temperature for 16 h. The residue was purified by flash column chromatography (Hex:EtOAc 8:2) to give compound **2** as a blue solid; yield 0.11 g, 44%, mp 68 – 71°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (td, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.39 (dt, *J* = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.9, 2.6, 6H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 214.5, 190.7, 183.0, 151.2, 133.4, 129.0, 126.3, 124.1, 122.1, 119.3, 110.6, 40.7, 39.0, 29.4, 28.2, 18.34, 18.3, 18.2, 14.4

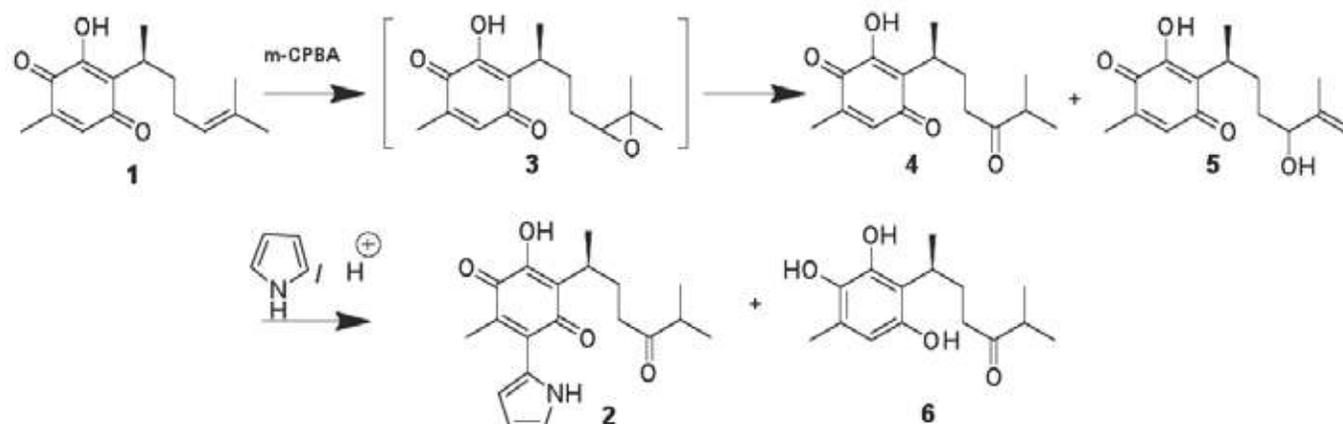
LR-MS(EI):*m/z* (rel int): 331([M+2], 12), 330([M+1], 35), 329([M+], 100), 311(15), 244(58), 230(47). HR-MS (FAB+) 330.1708 (estimated, 330.1705).

NMR Studied on Host and Guest

The NMR experiments were measured in CD₂Cl₂ and DMF-d₆. The solution 0.01 M of **2** in deuterated solvent was added with different equiv of solid tetrabutylammonium salts (F⁻, Cl⁻, Br⁻ and I⁻) was recorded.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The synthesis of compound **2** is shown in Scheme 1. Perezone **1** was reacted with *m*-CPBA to give the oxirane **3**, a precursor to the carbonyl which is at a strategic position on the molecule. It should be noted that oxiranes often undergo a rearrangement involving a 1,2-hydrogen migration to form aldehydes or ketones (Meinwald rearrangement) under Lewis acid or metal catalyzed conditions. Such reactions generally require high temperatures and long reaction times [27]. To our surprise, the epoxide **3** rearranged spontaneously to give the corresponding ketone **4** in the absence of solvent or catalyst. The corresponding allylic alcohol **5** was isolated from the reaction mixture as a byproduct, suggesting that the mechanism proceeded through a carbocation intermediate, possibly catalyzed by the quinone moiety.



Scheme 1. Synthesis of compound 2.

To obtain the corresponding pyrrolyl-quinone **2**, compound **4** was reacted with pyrrole in the presence of a protic acid; however, the reaction was unsuccessful. Nucleophiles, such as amines or indoles, were incorporated into the perezone quinone ring by heating with $Zn(AcO)_2$ at $40^\circ C$ for 48 h, or with NaH under reflux for 24 h [28, 29]. In an attempt to explore alternative green synthetic methods, the reaction was tested in the presence of non-toxic inexpensive silica gel. (Silanol groups are weakly acidic.) The silica gel proved to be an efficient catalyst, providing a recyclable surface for the alkylation of heterocyclic aromatic compounds [30-32]. The reaction was carried out efficiently at room temperature under solvent-free conditions over 12 h. The reaction mixture was eluted with CH_2Cl_2 , and compound **2** was purified by column chromatography to obtain an amorphous purple solid with a 44% yield. Although no starting material was recovered, oxyhydroquinone **6** (reduced oxo-perezone) was isolated from the reaction mixture. When the reaction was carried out without silica gel, traces of the product did not appear until at 7 days after initiation. The new pyrrolyl-quinone compound was characterized by 1H and ^{13}C NMR spectroscopy and by low-resolution and high-resolution mass spectrometry (LRMS and HRMS, respectively).

The anion-guest properties of **2** were evaluated in the presence of fluoride, chloride, bromide, and iodide tetrabutylammonium salts using 1H NMR titration techniques in deuterated dichloromethane at $298^\circ K$ by following the induced shifts in the NH resonances upon complexation. The addition of fluoride first resulted in the disappearance of the quinone alcohol signal by adding 0.1 molar equivalents. Subsequently, the NH proton shift shifted at 10.5 ppm, indicating competition between the OH and NH groups for the formation of a hydrogen bond. The use of dimethyl formamide as a solvent yielded a maximum NH proton shift of 12.8 ppm. We assumed that DMF solvated the alcohol and prevented the formation of a complex with the anion, thereby paving the way to the NH pyrrole. The NH chemical shifts for the NMR spectra in DMF as a function of fluoride concentration are shown in (Fig. 2). Interestingly, no proton shifts were observed in the presence of the other anions, indicating that compound **2** was selective for fluoride. This is interesting because fluorine has been accused of numerous human pathologies [33].

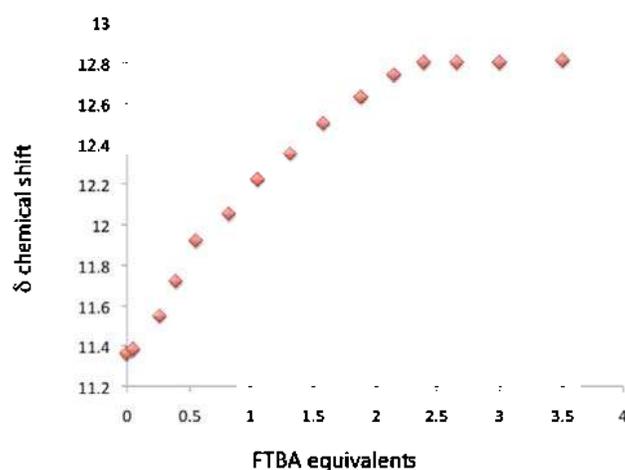


Fig. (2). 1H NMR titration plot of compound **2** NH resonance upon addition of tetrabutylammonium fluoride dimethylformamide- d_7 at $298^\circ K$.

Compound **2** is expected to recognize anions via hydrogen-bonding and cations via Lewis acid interactions with the ketone and quinone carbonyl groups. With this in mind, we conducted preliminary complexation tests using inorganic salts. Filter paper was impregnated with compound **5** and immersed in a solution containing a test salt (0.1 M). This system permitted observation of the Lewis acid interactions via a change in color from purple to green ($Bi(NO_3)_3$), gray-green ($KMnO_4$), gray ($NaNO_2$), brown ($CuSO_4$), or yellow ($NaHCO_3$) (Fig. 3).

4. CONCLUSION

In summary, a new fluoride-selective anion recognition system based on a pyrrolyl-quinone was easily obtained from the natural product perezone in two steps. The double bond was oxidized via oxirane rearrangement, followed by the chemoselective addition of pyrrole to the benzoquinone in good yields via an environmentally friendly, simple, and solvent-free approach. This last reaction remains under study, and we anticipate reporting the method as a generalized approach. The ion recognition properties are both interesting and useful for a variety of applications. The range of colors provided by compound **2** in the presence of aqueous

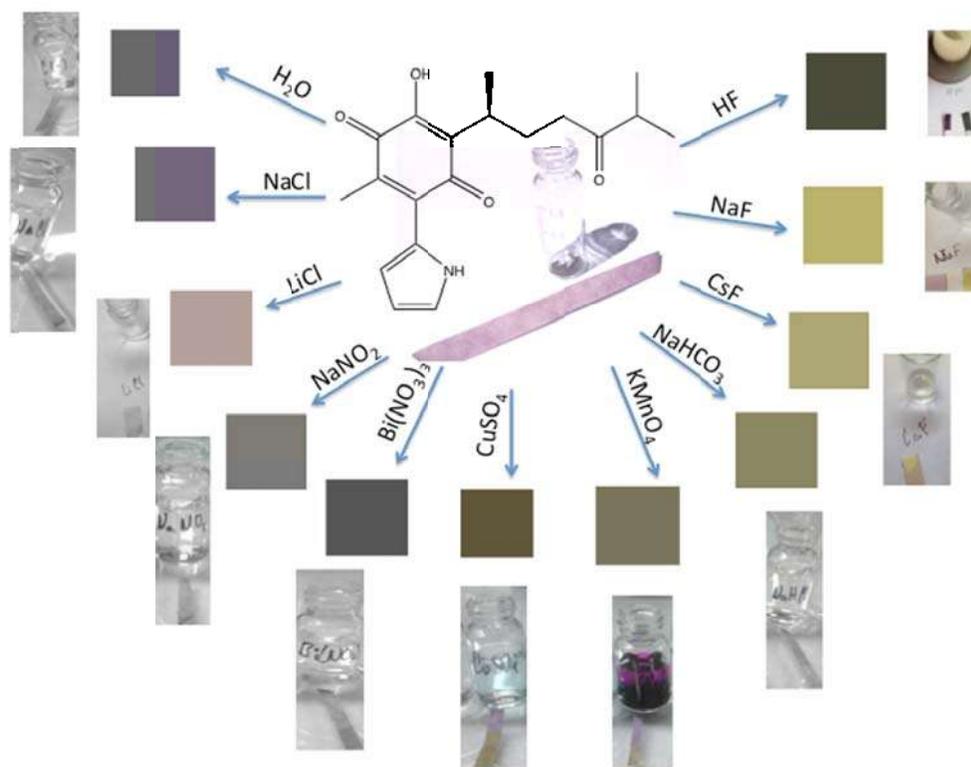


Fig. (3). Naked-eye colorimetric changes displayed by compound **2**, which had been impregnated into filter paper and exposed to different inorganic salts.

inorganic salts is large, and the colors correspond uniquely to each of the salts tested in this experiment. The chiral center in compound **2** may be useful for the detection of chiral ions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to Professor Ester García who kindly supplied us Perezone **1** and for the useful discussion on the synthesis. With support from CIC-UMSNH (2.19).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available on the publishers Web site along with the published article.

REFERENCES

- [1] Valeur, B.; Leray, I. Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *205*, 3-40.
- [2] Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale P. A. Anion receptor chemistry: highlights from 2010. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480-520.
- [3] Jin, R.; Sun, W.; Tang, S. A DFT Study of Pyrrole-Isoxazole Derivatives as Chemosensors for Fluoride Anion. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 10986-10999;
- [4] Kaim, W.; Schwederski, B. Cooperation of metals with electroactive ligands of biochemical relevance: Beyond metalloporphyrins. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 351-364.
- [5] Steed, J. W. First- and second-sphere coordination chemistry of alkali metal crown ether complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *215*, 171-221.
- [6] Tsukanov, A. V.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. Organic chemosensors with crown-ether groups. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 899-923.
- [7] Sliwa, W.; Girek, T. Calixarene complexes with metal ions. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *66*, 15-41.
- [8] McConnell, A. J.; Beer, P. D. Heteroditopic Receptors for Ion-Pair Recognition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052-5061.
- [9] Kim, S. K.; Sessler, J. L. Ion Pair Receptors. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784-3809.
- [10] Itsikson, N. A.; Geide, I. V.; Morzherin, Y. Y.; Matern, A. I.; Chupakhin, O. N. Heteroditopic Receptors. *Heterocycles* **2007**, *72*, 53-77.
- [11] Smith B.D. Ion-pair Recognition by Ditopic Macrocyclic Receptors. In *Macrocyclic Chemistry: Current Trends and Future Perspectives*. Gloe, K. Ed.; Springer: Netherlands, **2005**; pp. 137-151.
- [12] Ghosh, T.; Maiya, B. G.; Wong, M. W. Fluoride Ion Receptors Based on Dipyrrolyl Derivatives Bearing Electron-Withdrawing Groups: Synthesis, Optical and Electrochemical Sensing, and Computational Studies. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 11249-11259.
- [13] Kerdpaiboon, N.; Tomapatanaget, B.; Chailapakul, O.; Tuntulani, T. Calix[4]quinones Derived from Double Calix[4]arenes: Synthesis, Complexation, and Electrochemical Properties toward Alkali Metal Ions. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4797-4804.
- [14] Kim, H. Voltammetric Recognition of Ca²⁺ by Calix[4]arene Diquinone Diacid. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 3115-3117
- [15] Wannalarse, B.; Tuntulani, T.; Tomapatanaget, B. Synthesis, optical and electrochemical properties of new receptors and sensors containing anthraquinone and benzimidazole units. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10619-10624.
- [16] Lankshear, M. D.; Cowley, A. R.; Beer, P.D. Cooperative AND receptor for ion-pairs. *Chem. Commun.* **2006**, 612-614.
- [17] McConnell, A. J.; Serpell, C. J.; Beer, P. D. Extending the family of heteroditopic calix[4]diquinone receptors for cooperative AND ionpair recognition *New J. Chem.* **2012**, *36*, 102-112.

- [18] Mejía, I.; Contreras-Celedon, C.; Aviña-Verduzco, J.; Chacón-García L. An Efficient Synthesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Acid Conditions. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 237-239.
- [19] Chacón-García, L.; Chavez, L.; Cacho, D. R.; Altamirano-Hernández, J. The first direct synthesis of b-decamethylcalyx[5]pyrrole. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 2.
- [20] Bedolla-Medrano, M.; Contreras-Celedón, C.; Chacón García L.; Campos García J. Synthesis of a new calix[n]pyrrole: meso-pentaspirociclohexyl calyx[5]pyrrole. *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 136-138.
- [21] Burgueño-Tapia, E.; Castillo, L.; González-Coloma, A.; Joseph-Nathan, P. Antifeedant and Phytotoxic Activity of the Sesquiterpene p-Benzoquinone Perezone and Some of its Derivatives. *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 766-771.
- [22] Baños, G.; Pérez-Torres, I.; El Hafidi, M. Medicinal Agents in the Metabolic Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, **2008**, *6*, 237-252
- [23] Téllez, J. F.; Carvajal, K.; Cruz, D.; Cárabez, A.; Chávez, E. Effect of perezone on arrhythmias and markers of cell injury during reperfusion in the anesthetized rat. *Life Sciences* **1999**, *65*, 1615-1623.
- [24] Sánchez-Torres, L.E.; Torres-Martínez J. A.; Godínez-Victoria M; Omar, J-M.; Velasco-Bejarano, B. Perezone and its isomer isoperezone induce caspase-dependent and caspase-independent cell death *Phytomedicine* **2010**, *17*, 614-620.
- [25] Tantrakarn, K.; Ratanatawanate, C.; Pinsuk, T.; Chailapakul, O.; Tuntulani, T. Synthesis of redox-active biscalix[4]quinones and their electrochemical properties. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 33-36.
- [26] Anzenbacher, P. Jr.; Palacios, M.A.; Jursikova, K.; Marquez, M. Simple Electrooptical Sensors for Inorganic Anions. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5027-5030.
- [27] Smith, K.; El-Hiti G.A.; Al-Shamali, M. Rearrangement of Epoxides to Carbonyl Compounds in the Presence of Reusable Acidic Zeolite Catalyst under Mild Conditions. *Catalysis Letters*, **2006**, *109*, 77-82.
- [28] Enríquez, R. G.; Ortiz, B.; Alducin, E.; Walls, F.; Gnecco, D.; Yu, M.; Reynolds, W. F. The Reaction of Perezone and Isoperezone with Hydroxylamine: A Surprisingly Facile Method for Introducing an NH₂ Group into the Quinone Functionality *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 103-109.
- [29] Lozada, M. C.; Soria-Arteche, O.; Ramírez, M. T.; Nieto-Camacho, A.; Enríquez, R. G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A. Synthesis, cytotoxic and antioxidant evaluations of amino derivatives from perezone. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5077-5084.
- [30] Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Izumi, T.; Tsukamoto, S. Silica Gel as an Efficient Catalyst for the Alkylation of Phenols and some Heterocyclic Aromatic Compounds. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4161-4165.
- [31] Ranu, B.; Hajra, A. Synthesis of Alkyl Substituted Pyrroles by Three-Component coupling of Carbonyl Compounds, Amine and Nitro-alkane/alkene on a Solid Surface of Silica Gel *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4767-4773.
- [32] Mendes, S. R.; Thurow, S.; Fortes, M. P.; Penteadó, F.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Synthesis of bis(indolyl)methanes using silica gel as an efficient and recyclable surface. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* 5402-5406.
- [33] Cametti, M.; Rissanen, K. Recognition and sensing of fluoride anion. *Chem. Commun.* **2009**, 2809-2829.