



**UNIVERSIDAD
MICHOCANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“BIS-QUINONAS COMO NUEVOS CATALIZADORES
EN LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA
AROMÁTICA POR ESTABILIZACIÓN DEL COMPLEJO
MEISENHEIMER”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACOBIOLOGA

PRESENTA

BRIDLLEY YOALY DELGADO PIEDRA

ASESOR

D.C.Q LUIS CHACÓN GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN. NOVIEMBRE 2020

Dedicatoria

*El presente trabajo está dedicado a mi madre,
a mis hermanos Uriel, Mario y Oscar, a mi Tía Flor y a mis sobrinos.*

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia

A mi Mamá Hermanos; este logro es por y para ustedes, gracias por siempre estar al pie del cañón creyendo en mí en cada paso que doy, por darme su apoyo incondicional toda la vida, ustedes fueron mi motor. Gracias por ser mi Familia.

A mi Equipo

A mi segunda Familia Panteras Morelia, por este lazo de hermandad que se formó en el campo, por enseñarme a amar el deporte y ayudarme a forjar mi carácter y mi persona. Ahora no imagino mi vida sin ustedes. En especial a los Coaches por sus consejos, por creer en mí, por no dejar que me rinda cuando las cosas se tornan difíciles. A Astrid y Koré por motivarme y creer en mí siempre dentro y fuera del campo, por su amistad.

A mi Asesor

Al Dr. Luis Chacón García, por permitirme entrar en el mundo de la investigación y tener fé en mí desde el primer día que llegue al laboratorio, compartiendo sus conocimientos.

A mis compañeros del Instituto

Al Dr. Carlos Jesús Cortés García por la paciencia dentro del laboratorio para poder trabajar adecuadamente y por compartir su conocimiento.

A la M.C Melissa Tapia Juárez por su apoyo incondicional dentro del laboratorio.

A mis compañeros del laboratorio: Mario gracias por compartir tu conocimiento. A Karina, Aidme, Vero, Karen, Gaby, Cesia y Arturo por su paciencia para ayudarme a trabajar correctamente en el laboratorio y por hacer el ambiente del laboratorio más ameno. En especial a Santiago, por ser mi mano derecha durante este proceso y a Jairo por su apoyo a distancia.

.

A mis amigos de la Facultad

A Lu, Liz, Manuel y César. Gracias por su amistad, por los momentos de estrés y desestrés y por su apoyo.

A mis amigos de la Secundaria

A mis hermanos de otra madre; a Liany, Cristina, Lalo, Chema y Luis, gracias por todo lo que hemos vivido, por su apoyo desde la secundaria; pero sobre todo gracias por estar en mi vida.

A mis otros amigos

A Flavio por apoyarme siempre, por darme ánimos cuando sentía que no podía, y por sacarme siempre una sonrisa.

A Alan Jadir, por su apoyo incondicional, por tu paciencia para explicarme y motivarme siempre.

A Lizbeth, por su amistad durante este tiempo y su apoyo.

ÍNDICE GENERAL

Índice General.....	I
Índice de figuras.....	III
Índice de esquemas.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Lista de abreviaturas.....	VII
Lista de moléculas.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
4. HIPÓTESIS.....	15
5. OBJETIVOS.....	15
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
5.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	15
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	16
6.1 INFORMACIÓN GENERAL.....	16
6.2 OBTENCIÓN DEL 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL).....	17
6.3 OBTENCIÓN DEL 2-HIDROXI-6-METIL-3-((R)-6-METILHEPT-5-EN-2-IL)-5-(5-((S)-1-(4-NITROFENIL)-1-(1H PIRROL-2-IL)ETIL-1H-PIRROL-2-IL)CICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA.....	18

6.4 OBTENCIÓN DE 6,6'-((1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL-S-2-DIIL))BIS(3-HIDROXI-5-METIL-2-((R)-6METILHEPTIL-5-EN-2-ILCICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA.....	19
6.5 OBTENCIÓN DEL (2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA.....	20
6.6 OBTENCIÓN DEL (2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA.....	21
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
8. CONCLUSIONES.....	23
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
10. ANEXOS.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de sistemas catalíticos que implican dos catalizadores.....	5
Figura 2. Mecanismo general para sustitución nucleofílica aromática.....	7
Figura 3. Mecanismo Adición-Eliminación.....	8
Figura 4. Estructura de la perezona.....	10
Figura 5. 2-pirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona.....	12
Figura 6. 2- (1,5-dimetil- 4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona.	12
Figura 7. Dipirrolilquinona.....	13
Figura 8. Propuesta de la interacción del compuesto dipirrolilquinona con el ion fluoruro.	13
Figura 9. 2,2-(1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1h-pirrol)	15
Figura 10. 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1H-pirrol-s-2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((R)-6metilheptil-5-en-2-ilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)	16
Figura 11. Síntesis de 2,2-(1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1h-pirrol)	17
Figura 12. Síntesis de del 2-hidroxi-6-metil-3-((R)-6-metilhept-5-en-2-il)-5-(5-((s)-1-(4-nitrofenil)-1-(1h pirrol-2-il)etil-1H-pirrol-2-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.....	18
Figura 13. Síntesis de 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1H-pirrol-s-2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((R)-6metilheptil-5-en-2-ilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona).....	19
Figura 14. Síntesis del (2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)(4-(pirrolidin-1-ilfenil)metanona..	20
Figura 15. Síntesis del (2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)(4-(pirrolidin-1-ilfenil)metanona..	21

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Equilibrio óxido-reducción entre especies Quinona e Hidroquinona.....	9
Esquema 2. Síntesis del compuesto 5.....	21
Esquema 3. Síntesis del compuesto 6.....	22
Esquema 4. Síntesis del compuesto 10.....	24

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la síntesis del organocatalizador 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil) bis (1H-pirrol-5,2-diil)) bis (3-hidroxi-5-metil-2-((R)-6-metilheptil-5-en-2-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona) siendo parte de las pirrolilquinonas que han sido estudiadas por Chacón y colaboradores desde el 2014 por su capacidad de reconocer iones, específicamente al anión fluoruro.

Aprovechando su potencial como reconocedores de aniones, se utilizó como organocatalizador para obtener el producto (2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)(4-(pirrolidin-1-ilfenil)metanona a través de la reacción de sustitución nucleofílica aromática por estabilización del complejo de Meisenheimer.

PALABRAS CLAVE: Pirrolilquinona, Reconocedores aniónicos, S_NAr , Organocatalizador.

ABSTRACT

In the following work, the synthesis of the organocatalytic 6,6'-((1-4-nitrophenyl) ethane-1,1-diyl) bis (1H-pyrrole-5,2-diyl)bis(3-hydroxy-5-methyl-2-((R)-6-methylhept-5-en-2-yl) cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione) was done. This kind of compounds are part of the pyrrolylquinones that have been studied by Chacon and collaborators since 2014 due to their capacity to identify ions, specifically the fluor anion.

Additionally, in order to continue exploring their potential as anion recognizers, the organocatalytic was used to obtain the product (2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)(4-(pyrrolidin-1-yl) cyclohexa-2,4-dien-1-yl)methanone throughout the stabilization of the Meisenheimer complex by nucleophilic aromatic substitution reaction.

Keywords: Pyrrolylquinones, Anionic Recognizers, S_NAR, Organocatalyst

LISTA DE ABREVIATURAS

°C Grados Celsius

Eq Equivalentes químicos

h Horas

DMSO Dimetilsulfoxido

AcEOT Acetato de etilo

Hex Hexano

MeOH Metanol

Bi(NO₃)₃ Nitrato de Bismuto

mL Mililitro

mmol Milimol

TLC cromatografía en capa fina

S_NAR Sustitución nucleofílica aromática

Nu Nucleófilo

EWG Grupo atractor de electrones

Z Grupo atractor de electrones

mg Miligramo

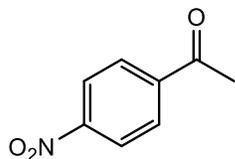
CH₂Cl₂ Diclorometano

Na₂SO₄ Sulfato de sodio

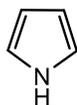
Zn(OAc)₂ Acetato de Zinc

t.a temperatura ambiente

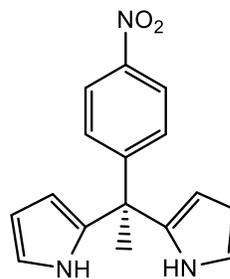
LISTA DE MOLÉCULAS



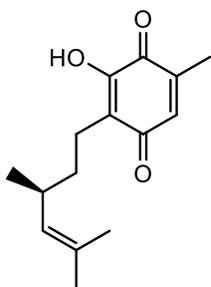
1



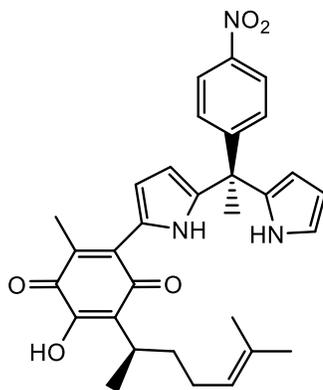
2



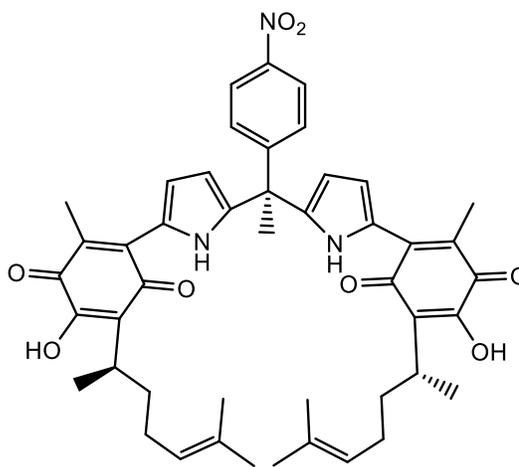
3



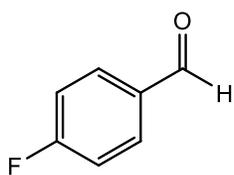
4



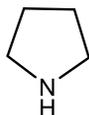
5



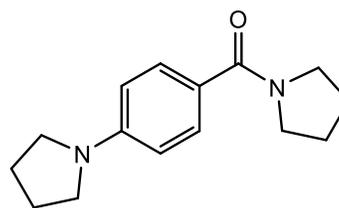
6



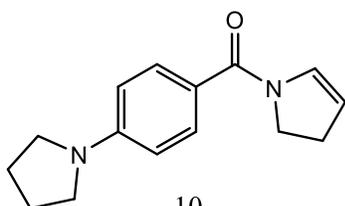
7



8



9



10

Las quinonas son ubicuas en la naturaleza y se producen predominantemente en plantas con flores, hongos; incluidos los líquenes, y en pequeñas cantidades están ampliamente dispersas en la mayoría de las formas de vida, funcionan principalmente como componentes de las cadenas de transporte de electrones involucradas, en la respiración celular y la fotosíntesis.

Las quinonas naturales han captado la atención humana durante miles de años, inicialmente debido a sus colores brillantes con posibles usos como colorantes y drogas. Pigmentos de varios colores aislados de diferentes fuentes han sido identificados como compuestos quinonoides. Las preparaciones crudas de plantas que actualmente se sabe que contienen quinonas como ingredientes activos se prescribieron durante más de 4000 años como purgantes o medicamentos.

Las quinonas son dicetonas cíclicas α,β -no saturadas de estructura tal que se pueden convertir por reducción en hidroquinonas, fenoles con dos grupos hidroxilo en relación 1,2 ó 1,4. Estos compuestos son altamente conjugados debido a eso presentan color y son estables. Muchas de las propiedades de las quinonas resultan de su tendencia a formar el sistema hidroquinónico aromático. Se han aislado quinonas, algunas relacionadas con sistemas aromáticos muy complejos, de fuentes biológicas tan diversas como hongos, vegetales superiores, esponjas y otros. En muchos casos parece que participan en ciclos de oxidación reducción que son esenciales para estos organismos.

Numerosas quinonas desempeñan papeles vitales en la bioquímica de las células y los organismos. Ellas ejercen actividades biológicas relevantes, siendo un ejemplo de ello la Vitamina K1, que es un factor importante en la coagulación sanguínea, y la coenzima Q, una quinona que interviene en la cadena de transporte de electrones en las células.

Las quinonas forman la segunda mayor clase de agentes antitumorales aprobados para uso clínico en Estados Unidos. Muchas más se encuentran en estudios clínicos y preclínicos, y su mecanismo de acción ha sido ampliamente investigado.

Actualmente su síntesis tiene un gran interés debido a su potencial uso como fármacos para el tratamiento de diversas dolencias. Sus actividades citostáticas y antimicrobianas emergen debido a su capacidad de actuar como inhibidores potentes de la cadena de transporte electrónico, como desacopladores de la fosforilación oxidativa, como agentes intercaladores en la hélice doble del ADN, como agentes de alquilación reductiva de biomoléculas, y como productores de radicales libres de oxígeno (por ciclo redox) bajo condiciones aeróbicas.

Muchos de los procesos más importantes en la industria química se llevan a cabo en presencia de catalizadores. Los catalizadores aumentan la velocidad de determinada reacción química, pero no se consumen en ella.

Los catalizadores se definen, como sustancias químicas que transforman reactivos en productos a través de ciclos ininterrumpidos y repetidos de pasos elementales; en los que el catalizador se regenera a su forma original al final de un ciclo. Los catalizadores se unen a los reactivos de una manera específica, y causan una velocidad acelerada de transformación a los productos al disminuir la energía de activación. La catálisis heterogénea, implica estudios de catalizadores que se encuentran en una fase física diferente de la de los reactivos y productos. Típicamente los catalizadores heterogéneos son sólidos, mientras que los reactivos y productos son líquidos o gases o una mezcla de ambos.

La catálisis, es una de las estrategias más potentes y eficientes para diseñar o identificar nuevas reacciones químicas. En la síntesis química, las rutas catalíticas tradicionales generalmente dependen de la interacción de un catalizador único con un solo sustrato, reduciendo así la barrera energética para la formación de enlaces con un segundo sustrato inactivado.

- **Catálisis sinérgica:** sucede cuando el nucleófilo y el electrófilo se activan simultáneamente por dos catalizadores separados para permitir una única transformación química. Creando dos especies reactivas, una con un orbital HOMO (orbital molecular ocupado más alto), y la otra con un orbital LUMO

(orbital molecular desocupado más bajo). Este tipo de catálisis es usada en fotocatalisis, nanocatálisis, electrocatálisis y catálisis enzimática. (Figura 1B).

- **Catálisis bifuncional:** el nucleófilo y el electrófilo, se activan por separado por grupos funcionales discretos en el mismo catalizador. (Figura 1C).
- **Catálisis de doble activación:** se presenta cuando dos catalizadores trabajan en conjunto para activar solo uno de los reactivos que reaccionan. Del mismo modo, la catálisis en cascada se lleva a cabo si ambos catalizadores activan a un solo reactivo de la reacción. (Figura 1A).
- **Catálisis en cascada:** en ésta, los reactivos son activados por el primer catalizador a usar, para producir un producto intermedio, que es catalizado por un segundo catalizador para obtener el producto final. Este tipo de reacciones además de reducir el número de pasos de reacción, también reduce el consumo de energía y los desechos, también minimizan el uso de solventes y reactivos. (Figura 1D).

Se le conoce como organocatálisis; a la catálisis ejecutada con pequeñas moléculas orgánicas. Existen esencialmente cuatro tipos de organocatalizadores: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Estos catalizadores inician sus ciclos catalíticos al proporcionar o eliminar electrones o protones de un sustrato o un estado de transición. La organocatálisis está dominada por catalizadores de base de Lewis, como aminas y carbenos, mientras que los ácidos de Lewis, como los compuestos de carbonilo, rara vez se usan.

Una de las ventajas de la organocatálisis, es que no como se hace uso de metales que pudieran ser intolerables, por ejemplo; en la producción de fármacos, alimentos y derivados agroquímicos, además de que se protege el ambiente.

FIGURA 1. Clasificación de sistemas catalíticos que implican dos catalizadores.

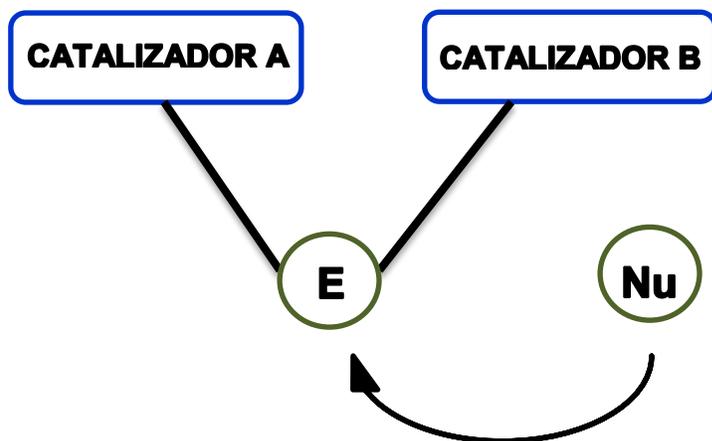


Figura 1A. Catálisis de doble activación

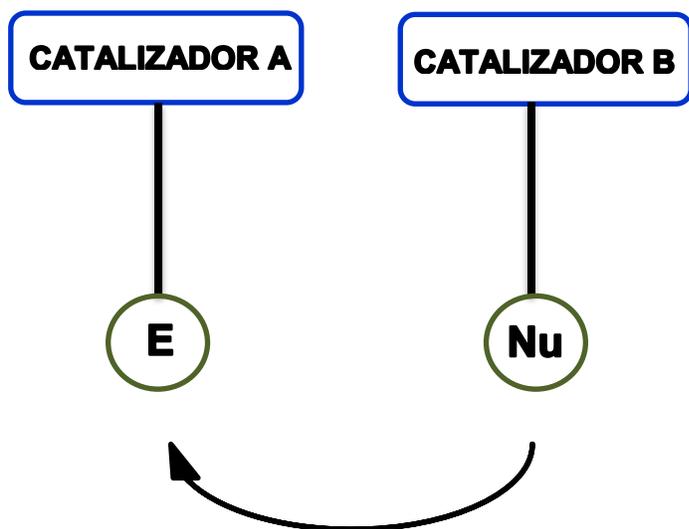


Figura 1B. Catálisis sinérgica

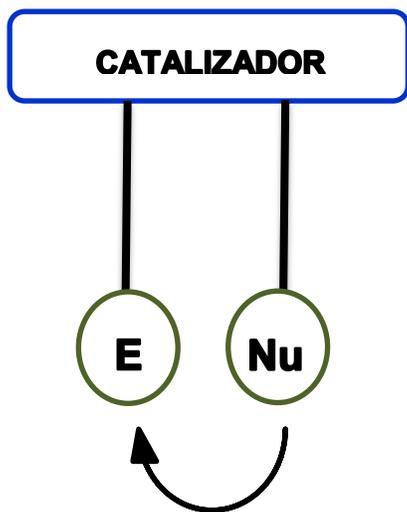


Figura 1C. Catálisis Bifuncional

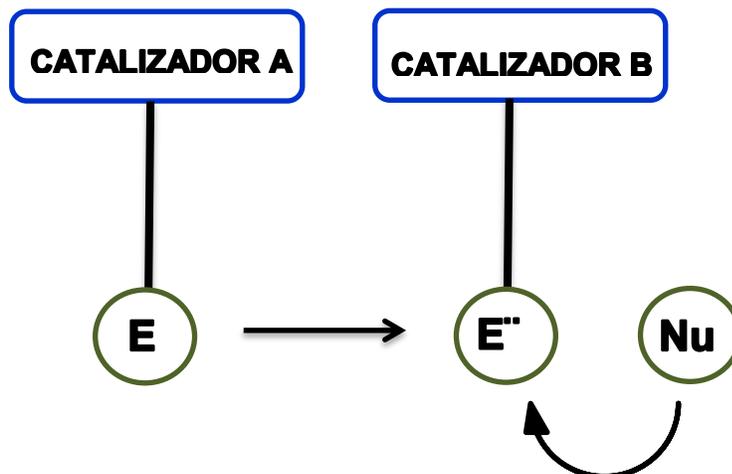
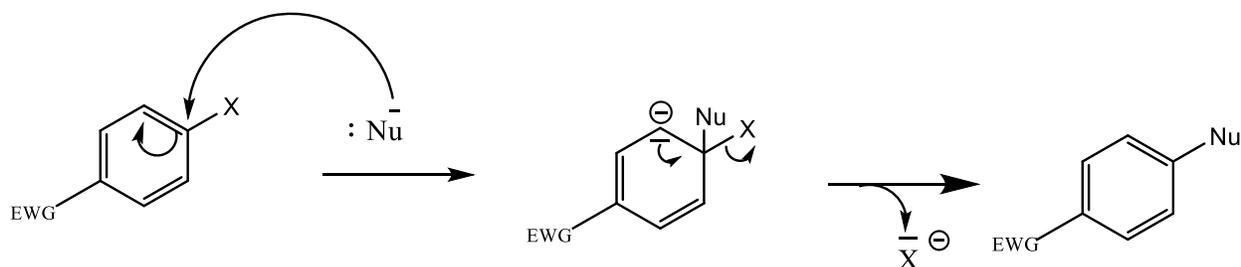


Figura 1D. Catálisis en cascada

A mediados del siglo antepasado, ya aparecían publicaciones de reacciones de sustitución nucleofílica aromática, el estudio de los mecanismos que conocemos hoy en día recién tuvo auge en la segunda mitad del siglo pasado.

La sustitución nucleofílica aromática (SNAR), es una reacción; en la cual, consiste en el desplazamiento de un buen grupo saliente por un nucleófilo entrante. El grupo saliente por lo general se trata de un halógeno, el cual, sale como anión haluro. Esta reacción solo puede tomar lugar si el anillo aromático se encuentra deficiente de electrones, es decir, si posee grupos sustituyentes atractores de electrones.



EWG: El grupo atractor de electrones

ECUACIÓN GENERAL PARA SUSTITUCIÓN NUCLEOFILICA AROMÁTICA

Figura 2. Mecanismo general para sustitución nucleofílica aromática.

Se conocen 5 mecanismos de SNAR: Mecanismo de eliminación-adición, Mecanismo unimolecular, Mecanismo de sustitución fotonucleofílica, Mecanismo de sustitución nucleofílica Radicalaria Unimolecular, Mecanismo de adición-eliminación

- **Mecanismo de eliminación-adición:** Se caracteriza por la formación de un grupo bencino. El carbono que lleva el grupo saliente y el carbono en orto, resultan equivalente en el bencino. Así, el ataque puede producirse en cualquiera de la posiciones con la misma probabilidad.
- **Mecanismo de sustitución fotonucleofílica:** Esta basado en el uso de nitrofenil, éteres, y como estos compuestos son inertes en la oscuridad a temperatura ambiente pero bajo la luz UV, reaccionan con nucleófilos.
- **Mecanismo unimolecular :** Se observa en reacciones de Aril-diazonio, por lo cual, es responsable de la hidrólisis de la sales de diazonio a fenoles.
- **Mecanismo de sustitución nucleofílica Radicalaria Unimolecular:** Un reactivo de sustitución proporciona un electrón al nuevo enlace.

- **Mecanismo de adición-eliminación:** consiste en dos etapas, el nucleófilo primero se adiciona al halogenuro de arilo deficitario electrónicamente, formando un intermediario estabilizado por resonancia cargado negativamente; llamado complejo de Meisenheimer.

El ion halogenuro se elimina en el segundo paso.

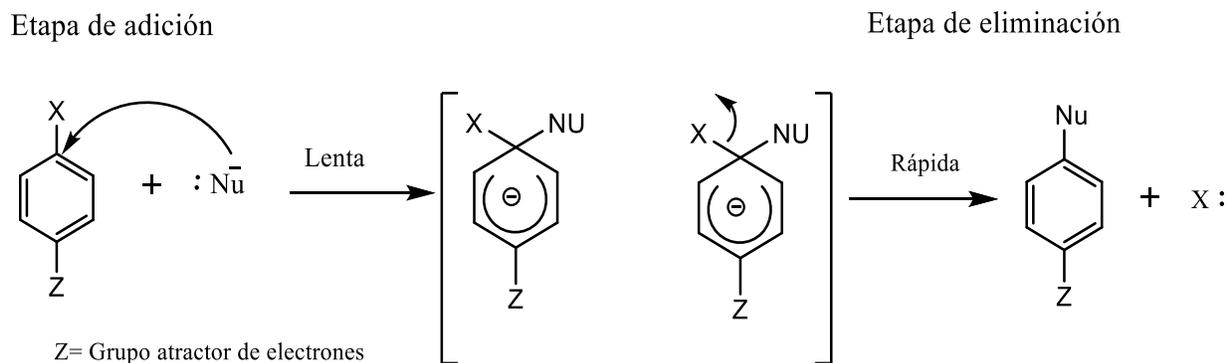


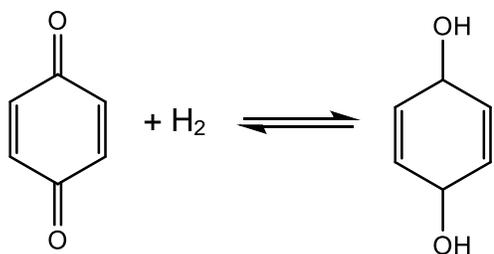
Figura 3. Mecanismo adición-eliminación

Nu: representa una especie neutra o cargada negativamente y X a un buen grupo saliente (F, Br, Cl, I, NO₂, Etc)

2. ANTECEDENTES

Las quinonas son núcleos estructurales importantes para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Debido a su amplio espectro de actividad biológica, siguen generando considerables intereses para los químicos sintéticos y medicinales.

La 1,4-benzoquinona o p-benzoquinona, es la estructura base de los compuestos quinonoides. 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.



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

Están ampliamente distribuidos en el mundo natural, se encuentran en bacterias, plantas y artrópodos, por ello se dice que las quinonas que son ubicuas en los sistemas vivos. Las quinonas juegan un papel fundamental en las funciones biológicas, incluida la fosforilación oxidativa y la transferencia de electrones. Su papel como agentes de transferencia de electrones en procesos metabólicos primarios, como la fotosíntesis y la respiración, es vital para la vida humana. Una gran cantidad de derivados químicos con 1,4-benzoquinona como subunidad básica, exhiben aplicaciones farmacológicas prominentes como antibiótico, antitumoral, antiupalúdico, antineoplásico, anticoagulante, y actividad herbicida.

La perezona, es una quinona de la serie sesquiterpénica que se encuentra en las raíces de las especies del género *Perezia*. La perezona tiene propiedades curativas; desde hace tiempo, se ha usado en la medicina tradicional mexicana para combatir vómito, diarrea o salpullido. 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. En el 2016 Juan Manuel Aceves Hernández, lo ha probado en líneas cancerosas de mama, útero y leucemia, obteniendo excelentes resultados.

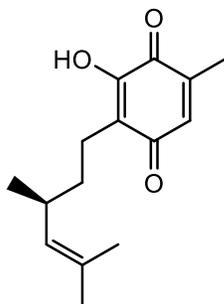


Figura 4. Estructura de la Perezona

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.

RECEPTORES IONICOS

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.

El desarrollo de moléculas reconocedoras de iones es importante, ya que estas especies iónicas están presente en 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 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 paciente. 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.

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.

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 humano. Por otra parte, se puede encontrar en menores concentraciones en alimentos y en múltiples productos utilizados para la higiene bucal.

PIRROLILQUINONAS

Se han explorado las propiedades de las pirrolilquinonas como reconocedores de iones específicamente al anión fluoruro

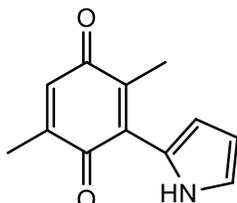


Figura 5. 2-pirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona

Se ha descrito la síntesis de 2- (1,5-dimetil- 4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona (Fig. 6), de igual manera presenta buena afinidad hacía el anión fluoruro. Asimismo funciona como un receptor ditópico que puede llegar a asociarse con pares de iones.

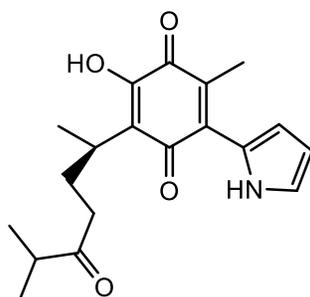


Figura 6. 2- (1,5-dimetil- 4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona

La pirrolilperezona pertenecería al grupo de receptores ditópicos, estos presentan una región reconocedora de aniones (el pirrol como donante de enlace de hidrógeno), y una

región de reconocimiento de cationes que participan en las interacciones de ácido de Lewis a través de la cadena lateral de carbonilo.

Asimismo, el compuesto 2-(1,5-dimetil-4-oxo-hexil)-3-hidroxi-5-metil-6-pirrolil-1,4-benzoquinona (Fig. 6) resultó interesante, ya que puede medir ion fluoruro en solución acuosa, lo cual le otorga un valor agregado a un nuevo quimiosensor.

El receptor sintético dipirrolilquinona mostró una alta especificidad sobre el ion fluoruro, reconociéndolo por interacciones de puente de hidrógeno con el pirrol y e inesperadamente, por interacciones de tipo π -anión con la quinona.

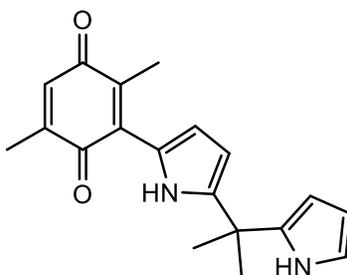


Figura 7. Dipirrolilquinona

Siendo uno de los muy pocos ejemplos que muestran este tipo de interacción en solución.

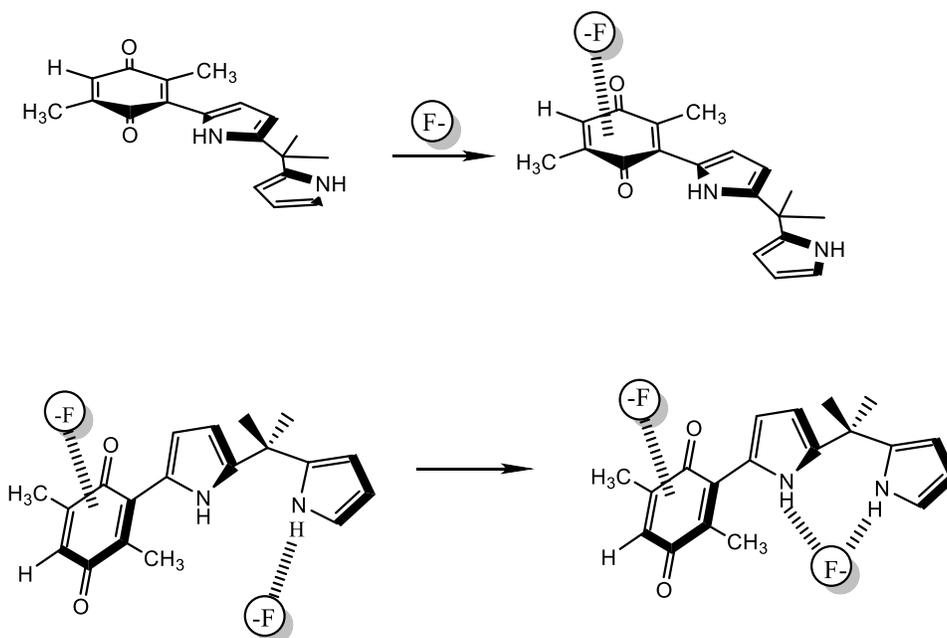


Figura 8. Propuesta de la interacción del compuesto dipirrolilquinona con el ion fluoruro.

La capacidad de reconocimiento de estos compuestos es mediante un tipo de fuerzas no covalentes entre sistemas aromáticos y aniones deficientes de electrones, interacción π -anión. Estas interacciones son potencialmente útiles para el diseño de receptores aniónicos selectivos, sensores colorimétricos, huéspedes, andamios y catalizadores.

Una característica de gran relevancia de las pirrolilquinonas es que al ser reconocedoras del anión fluoruro, las hace útiles en la determinación de este mismo anión, el cual puede ser encontrado en el agua residual de carácter industrial, encontrarlo en una concentración alta puede ser perjudicial para la salud.

3. JUSTIFICACIÓN

Con el estudio reciente de las pirrolilquinonas (Bis-quinonas), pueden actuar como catalizadores. En la reacción de sustitución nucleofílica aromática por estabilización del complejo Meisenheimer, basado en el reconocimiento de flúor por parte de las pirrolilquinonas.

4. HIPÓTESIS

Las pirrolilquinonas (Bis-quinonas), debidamente funcionalizadas pueden actuar como catalizadores en reacciones de S_NAR de manera selectiva para fluorobenzaldehídos.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Explorar la reactividad de las Bis-quinonas como catalizadores en reacciones de S_NAR .

b. Objetivos particulares

1. Sintetizar 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

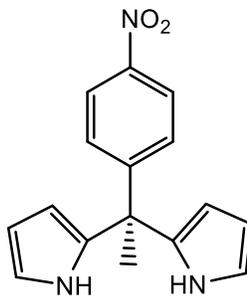


Figura 9. 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

2. Sintetizar 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1h-pirrol-s-2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((r)-6metilheptil-5-en-2-ilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)

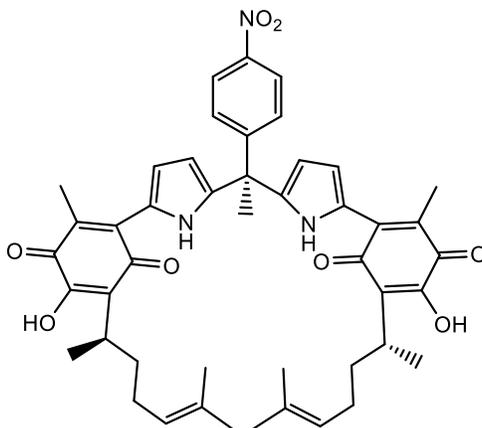


Figura 10. 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1H-pirrol-s-2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((R)-6metilheptil-5-en-2-ilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)

3. Evaluar la capacidad de la Bis-quinona sintetizada, como catalizadores en reacciones de Sustitución nucleofílica aromática con p-fluorobenzaldehído y pirrolidina como nucleófilo.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Información General

Todos los reactivos empleados se compraron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un equipo Mercury Plus 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) están en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento J se informan en hercios (Hz). Referencia interna para RMN fue TMS. Los espectros fueron obtenidos en CDCl_3 , y para las multiplicidades de las señales se utilizaron las siguientes abreviaturas: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doblete de dobles (dd), señal amplia (bs), doblete de tripletes (dt), triplete de dobletes (td), cuarteto de dobletes (cd), multiplete (m), triplete

aparente (ta). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestReNova (versión 10.01-14719). El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando gel de sílice 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 245 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (malla 230-400). Los nombres y figuras se obtuvieron utilizando ChemDraw Profesional (versión 16.0.1.4 (61)).

6.2 OBTENCIÓN DEL 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

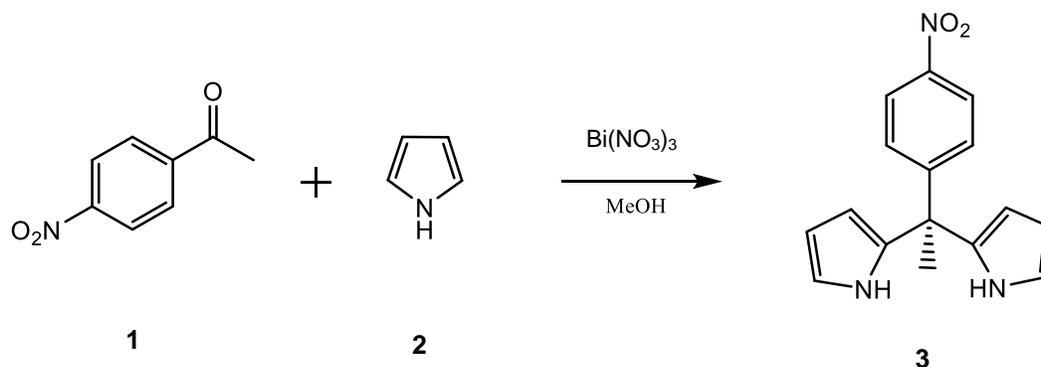


Figura 11. Síntesis de 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

Se pesó 0.5g de Nitroacetofenona en un vial, se disolvió con 1mL de MeOH y se dejó en agitación por 20min, después se agregó 20mg de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y un 1mL de pirrol, Se dejó en Agitación 48Hrs.

Después se realizó una columna de purificación y posteriormente una recrystalización con 100mL de hexano para retirar los polímeros del pirrol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32, 8.30, 8.12, 8.10, 8.08, 8.06, 7.87, 7.52, 7.31, 7.29, 7.27, 7.25, 7.25, 7.23, 7.23, 6.79, 6.72, 6.72, 6.71, 6.71, 6.40, 6.20, 6.19, 6.18, 6.17, 6.14, 6.14, 6.13, 6.01, 5.95, 5.94, 5.93, 5.86, 5.84, 5.83, 5.82, 5.81, 5.29, 2.68, 2.23, 2.07, 2.04, 2.01, 1.98, 1.90, 1.56, 1.25, -0.00. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 155.00,

146.53, 135.68, 128.39, 123.18, 117.74, 117.67, 108.51, 108.46, 106.86, 77.31, 76.99, 76.68, 44.99, 28.45. (Anexos, espectros 2 y 3)

6.3 REACCIÓN DE ADICIÓN

OBTENCIÓN DEL 2-HIDROXI-6-METIL-3-((R)-6-METILHEPT-5-EN-2-IL)-5-(5-((S)-1-(4-NITROFENIL)-1-(1H PIRROL-2-IL)ETIL-1H-PIRROL-2-IL)CICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA

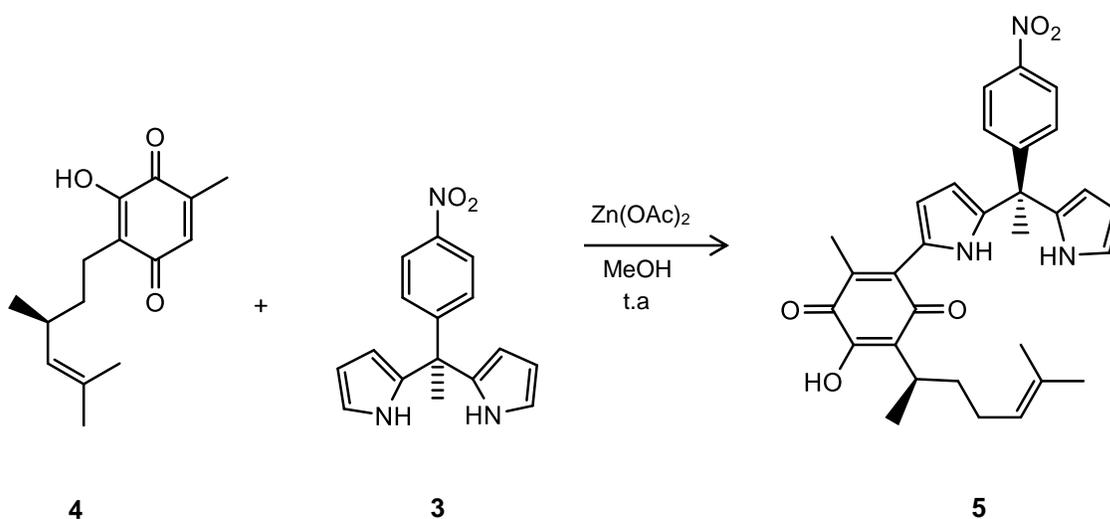


Figura 12. Síntesis de DEL 2-HIDROXI-6-METIL-3-((R)-6-METILHEPT-5-EN-2-IL)-5-(5-((S)-1-(4-NITROFENIL)-1-(1H PIRROL-2-IL)ETIL-1H-PIRROL-2-IL)CICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA

En un matraz balón se pesaron (100mg, 1Eq) de Perezona y se disolvieron en 2mL de Metanol, se agregaron (132.5mg, 1.5Eq) de Zn(OAc)₂ y se dejó en agitación 10min.

En otro vial se pesaron (169.9mg, 1.5Eq) de Nitrodipirrol y se disolvió con 1mL de MeOH. Pasados los 10min se agregó el compuesto 3 al Matraz balón.

Al disolver la Perezona con el MeOH se observó un color café oscuro, Y al agregarle el Acetato de Zinc se observó un viraje de color a morado fuerte. Con el compuesto 3 se observó un color guinda.

Se dejó en agitación por 24hrs donde se observó una coloración verde.

6.4 OBTENCIÓN DE 6,6'-((1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL-S-2-DIIL))BIS(3-HIDROXI-5-METIL-2-((R)-6METILHEPTIL-5-EN-2-ILCICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA)

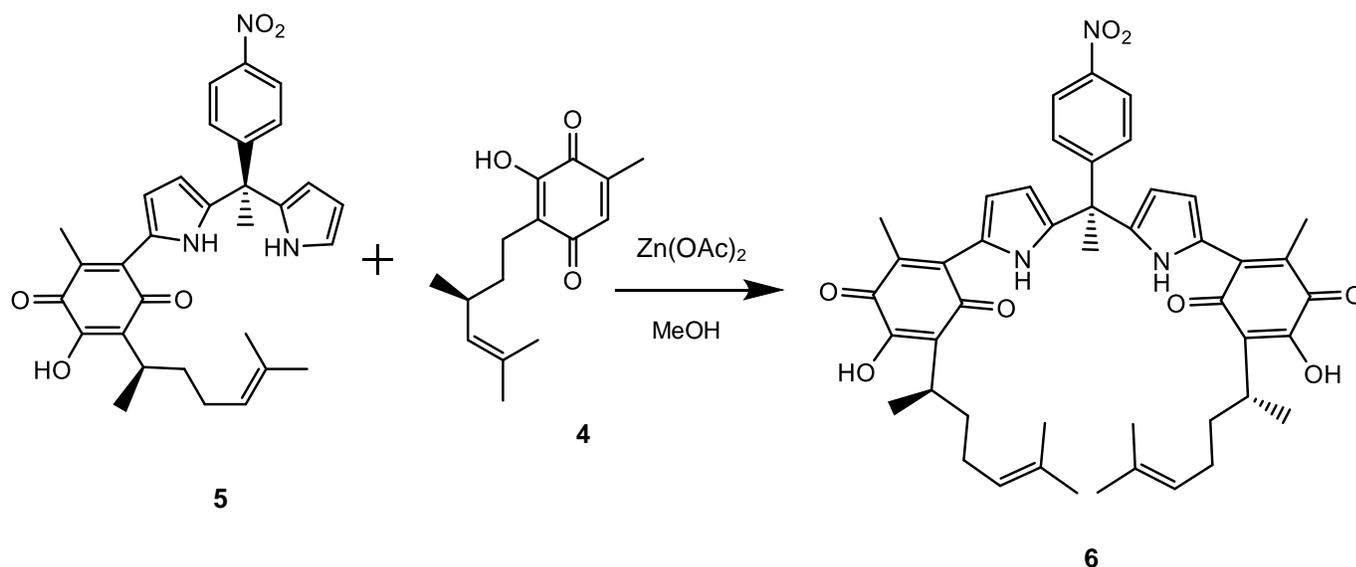


Figura 13. Síntesis de 6,6'-((1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL-S-2-DIIL))BIS(3-HIDROXI-5-METIL-2-((R)-6METILHEPTIL-5-EN-2-ILCICLOHEXA-2,5-DIENO-1,4-DIONA)

Se agregó 25mg más de perezona y 50mg de Acetato de Zinc. Y continuó en agitación, monitoreandola todos los días y 168 hrs después (7días) se agregó 30mg más de acetato de Zinc. Siguió en agitación 72hrs más.

Posteriormente se neutralizo con 5mL de Agua destilada y 3 gotas de HCl, inmediatamente se oscureció la reacción, continuando en agitación por 15min. Para realizar extracción con DCM, secando la fase orgánica con Sulfato de sodio (Na₂SO₄). Se montó columna de purificación con puro hexano, se observaron dos productos formados en la reacción aparentemente juntos. Se aumentó la polaridad 50:4 (Hex-AcOET) y no se pudieron separar.

Se montó otra columna de purificación con eluyente 50:1 (Hex-AcOET) y de igual manera salían juntos los productos, y se procedió a hacer una columna más alta y delgada y usando el mismo sistema. Estaba bajando muy lento, así que se necesitaron dos días de trabajo para poder separar los productos.

. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 14H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 14H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 25H), 7.26 (s, 34H), 6.78 (s, 15H), 6.15 (s, 13H), 5.06 (d, *J* = 27.5 Hz, 21H), 4.11 (s, 5H), 2.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 47H), 2.22 (s, 21H), 1.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 83H), 1.65 (s, 35H), 1.63 – 1.46 (m, 227H), 1.46 – 1.43 (m, 10H), 1.41 (s, 5H), 1.40 – 1.10 (m, 145H). (Anexos, espectros 4)

6.5 REACCIÓN SNAR

OBTENCION DEL (2,3-DIHIIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA

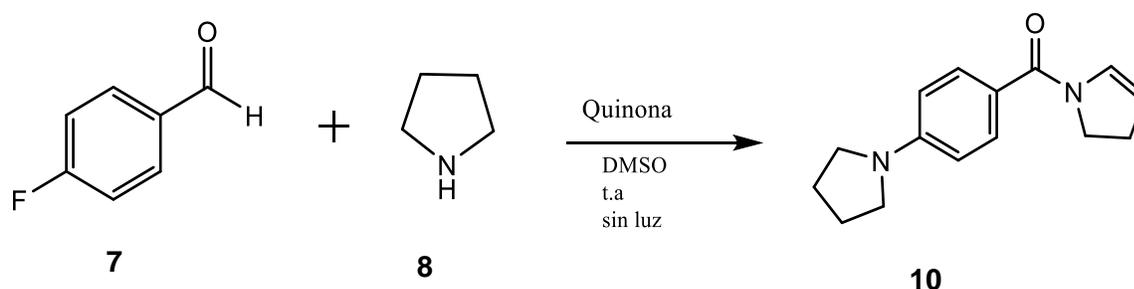


Figura 14. Síntesis del (2,3-DIHIIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA

En un matraz balón se pesaron 50mg de 4-fluorobenzaldehído, se disolvió en 1ml de DMSO, se agregó 3.75mg de Quinona y se agregó 34mg de Pirrolidina, Se colocó en baño de arena a 80°C 2hrs, dejándose en agitación.. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃):δ 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 3.39 – 3.22 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H). (Anexos, espectros 1)

6.6 OBTENCION DEL (2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA

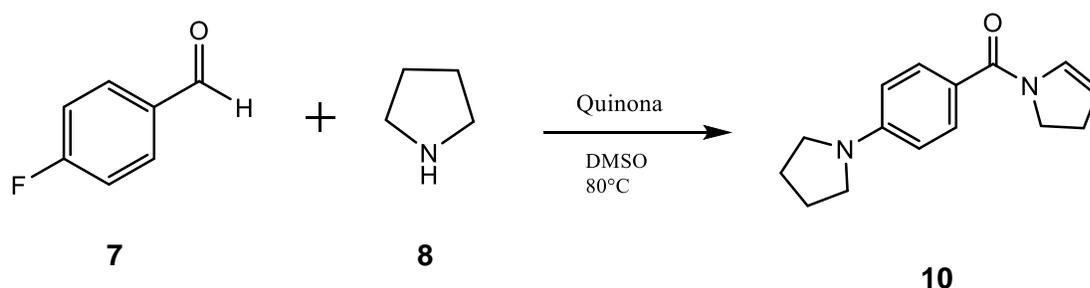
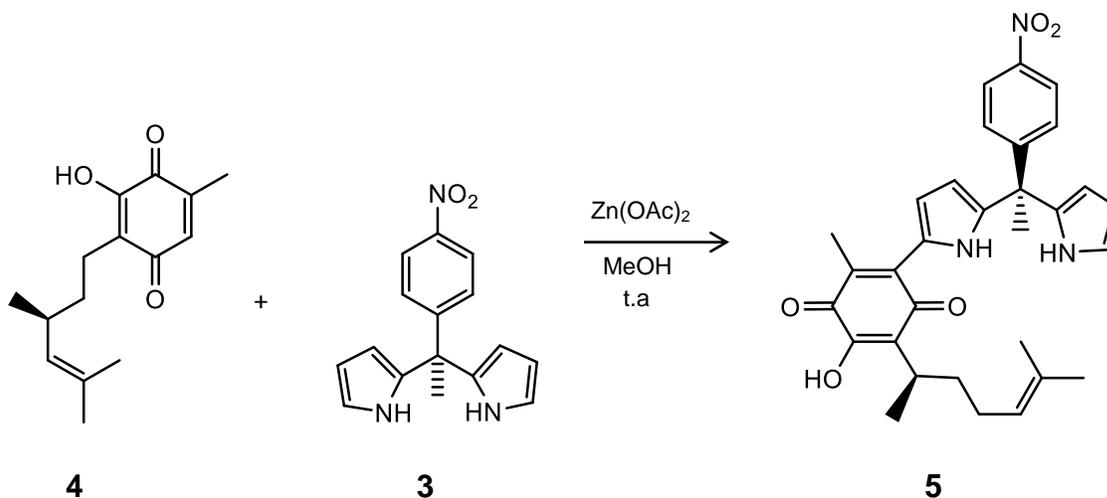


Figura 15. Síntesis del (2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA

En un matraz balón se pesaron (50mg, 0.40 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, de disolvió en 1mL de DMSO, se agregó (3.75mg,0.01mmol) de Quinona y se agregó (34mg, 0.4824mmol) de Pirrolidina, se dejó en agitación por 24hrs protegiéndola de la luz. Se realizó extracción con CH_2Cl_2 , el crudo de reacción se secó con Na_2SO_4 . El producto se purificó mediante cromatografía en columna, usando eluyente 8:2 Hex/AcOET, después 7:3 Hex/AcOET, y 1:1 Hex/AcOET. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 3.39 – 3.22 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H). (Anexos, espectros 1)

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

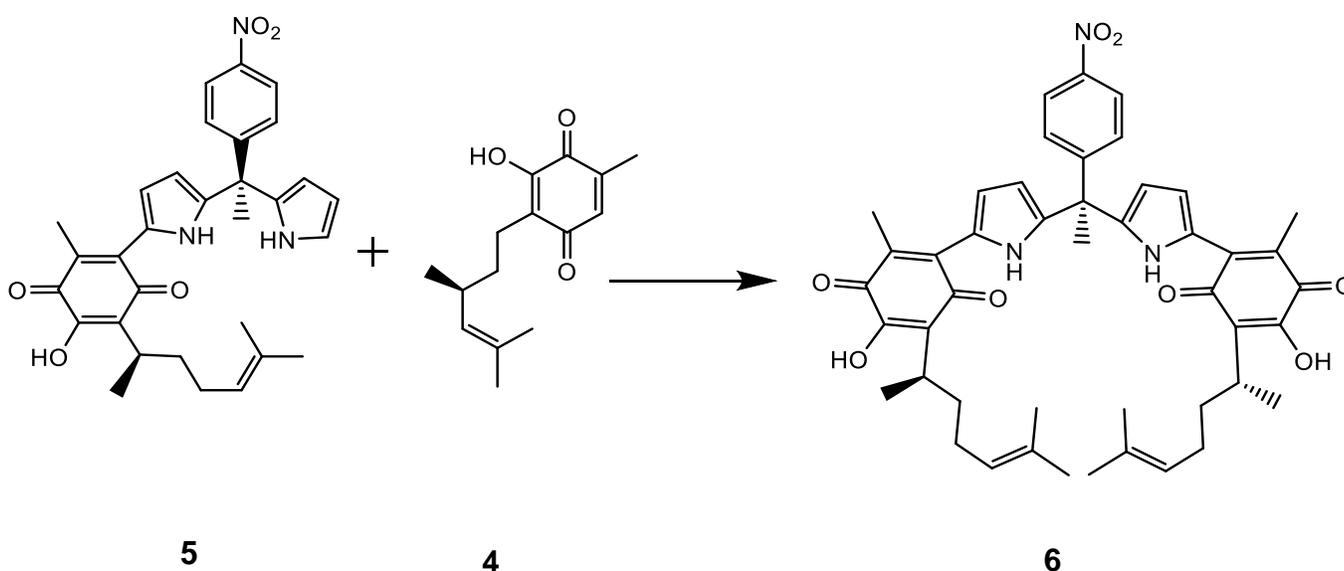
7.1 OBTENCIÓN DEL COMPUESTO 5



Esquema 2. Síntesis del compuesto 5

Debido a que la reacción se había repetido varias veces pero el objetivo era tener el compuesto 3 disustituido con perezona, se cambió la estrategia para obtener el producto deseado, agregando una perezona a la vez .

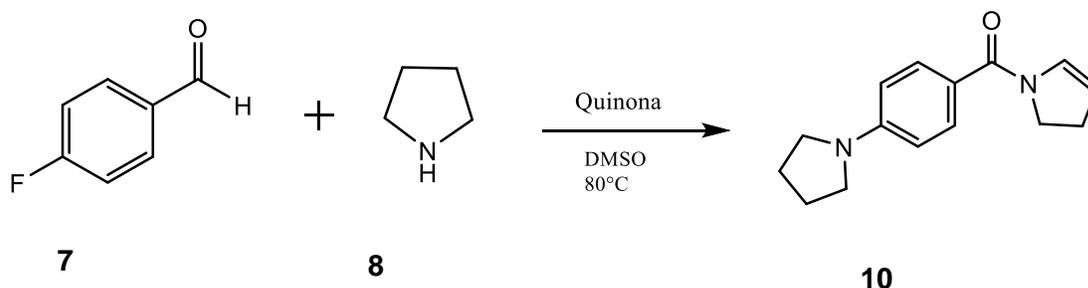
7.2 OBTENCIÓN DEL COMPUESTO 6



Esquema 3. Síntesis del compuesto 6

La reacción de adición para lo formación del catalizador, resulto ser lenta ya que se necesitaron de 7 días para la obtención del producto, conforme avanzaban los días se le iba agregando más reactivo, debido a que la reacción ya se había puesto varias veces pero la idea era tener el compuesto 2, 2'-(1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1H-pirrol) disustituido con perezona, entonces se creía que para obtener el producto deseado se tenía que realizar lo antes mencionado en el punto 7.1.

7.3 OBTENCION DEL COMPUESTO 10



Esquema 4. Síntesis del compuesto 10

La reacción de sustitución nucleofílica aromática es selectiva para fluorobenzaldehídos debido a los estudios realizados en las pirrolilquinonas en reconocedores de iones, reconocen mejor al anión flúor, esta selectividad para la S_NAR se atribuye dicho reconocimiento.

Con base a la capacidad reconocedora hacia el anión flúor de las pirrolilquinonas se sintetizó el compuesto 6 para dicha actividad en las Reacciones de S_NAR donde en estudios anteriores se sintetizaron varias pirrolilquinonas para verificar su eficacia en este tipo de reacciones y sus resultados eran de buenos rendimientos pero la sustitución solo alcanzaba a realizarse del lado del anión flúor es decir donde realizaban su trabajo como reconocedores de iones. En este trabajo el catalizador (compuesto 6) al llevar a cabo la reacción de S_NAR se obtuvo el producto doblemente sustituido pero de bajo rendimiento, al ser el compuesto 6 el catalizador una molécula grande se cree que su capacidad fue suficiente para llevar a cabo la doble sustitución en una sola reacción.

8. CONCLUSIÓN

Se logró la síntesis del nuevo organocatalizador 6,6'-((1-(4-nitrofenil)etano-1,1-diil)bis(1H-pirrol-s-2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((R)-6metilheptil-5-en-2ilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona) perteneciente a las pirrolilquinonas, probando

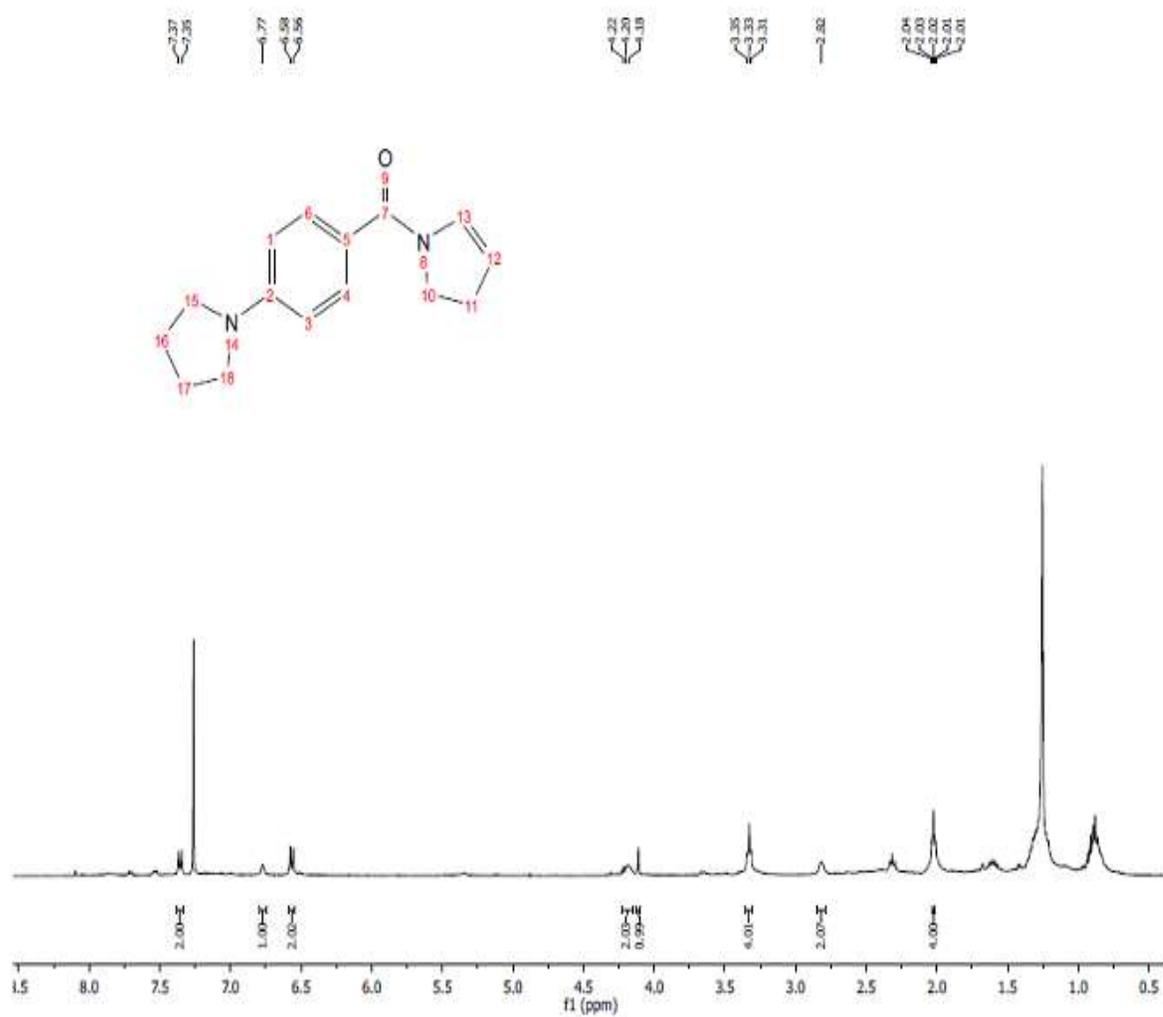
su funcionalidad como catalizador en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática, debido a la capacidad de las pirrolilquinonas como reconocedores de iones específicamente hacia el anión fluoruro, se facilitó la adición de la pirrolidina como nucleófilo en p-fluorobenzaldehído, obteniendo un producto doblemente sustituido por el nucleófilo con la formación de una enamina de la parte del aldehído.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mbala-Mavinga, B. **2011**. Synthesis of quinoid natural products and analogues. Ghent University. Faculty of Bioscience Engineering, Ghent, Belgium.
2. Ignatious A.; Rahul J.; Pushpa P.; R. T Pardasani. **2011**. Recent Advances in 1,4-benzoquinone chemistry.
3. Abraham, I.; Joshi R.; Pardasani, P.; Pardasani, R., *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 3, 385-421.
4. Patai, S., The Chemistry of Quinonoid Compounds, Wiley, New York **1974**.
5. Burgueño E.; Cerda-García, C.; Joseph-Nathan, P., *Phytochemistry* **2012** 74, 190–195.
6. Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Van der Plas, H. C. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. First Edition. Editorial Academic Press, London, **1994**.
7. Huang, Y.; Liang J.; Wang X.; Cao, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 13, 27-57.
8. Chacón-García L, Valle-Sánchez M, Contreras-Celedón C. *Lett Org Chem.*, **2013**; 10, 632-636.
9. Chéron, N.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Paul, L. F. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14929 – 14934.
10. Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules.*, **2010**, 43, 2093–2107.
11. Luis, C. G.; Mario, V. S.; Claudia, A. C. C.; *Lett. Org. Chem.*, **2013**, 10, 632-636.

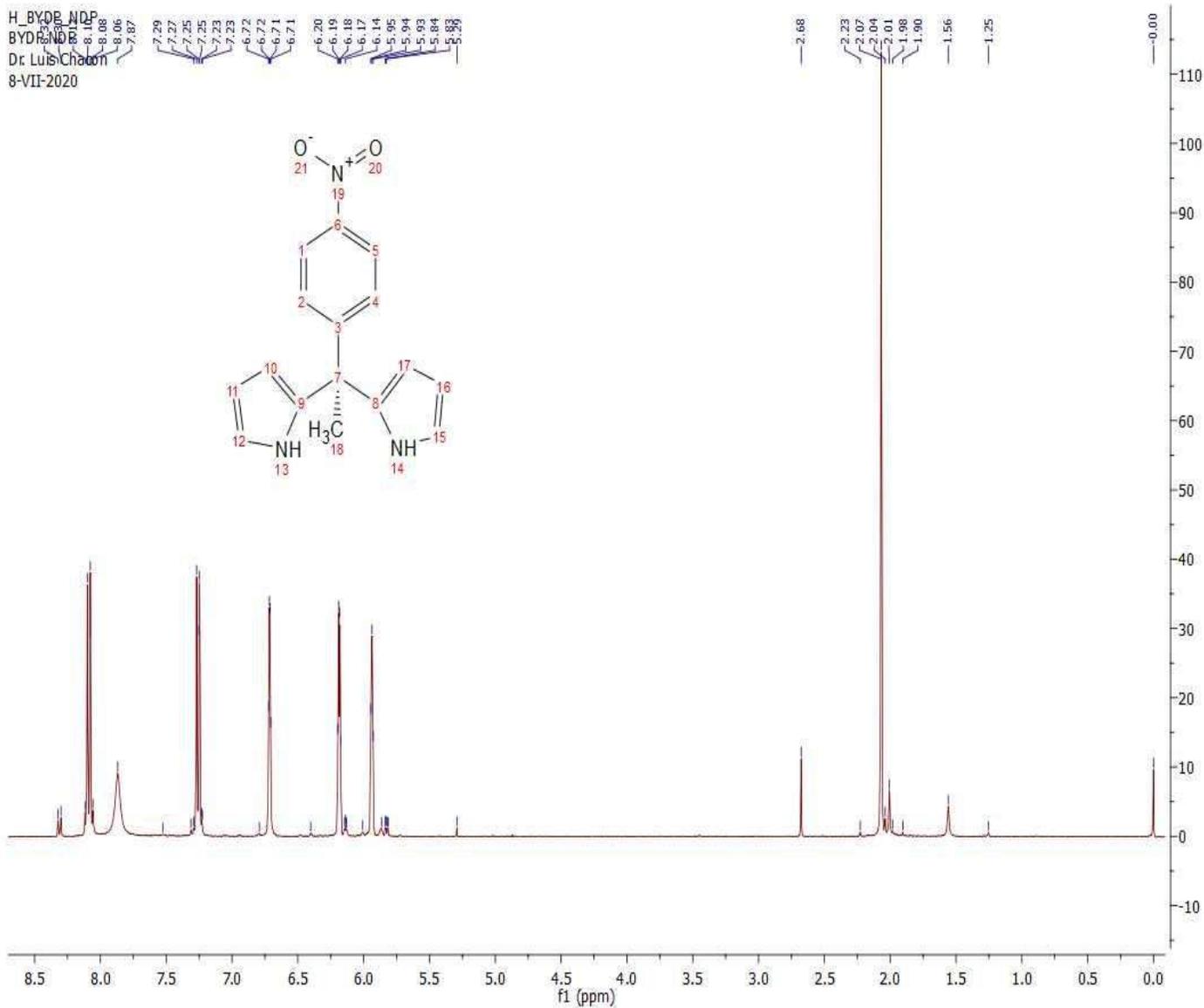
12. Melissa. T. J.; Betzabe. J. G. C.; Claudia. C. C.; David. C.; Erick. C. Y.; Luis. C. G. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 5660-5665.
13. Terrier. F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*. Editorial Wiley-VCH, France, **2013**.
14. Luis, C. G.; Mario, V. S.; Claudia, A. C. C.; *Lett. Org. Chem.*, **2013**, *10*, 632-636.
15. Huisgen, R.; Sauer, J. *Angew. Chem.*, **1960**, *3*, 91-126.

10. ANEXOS



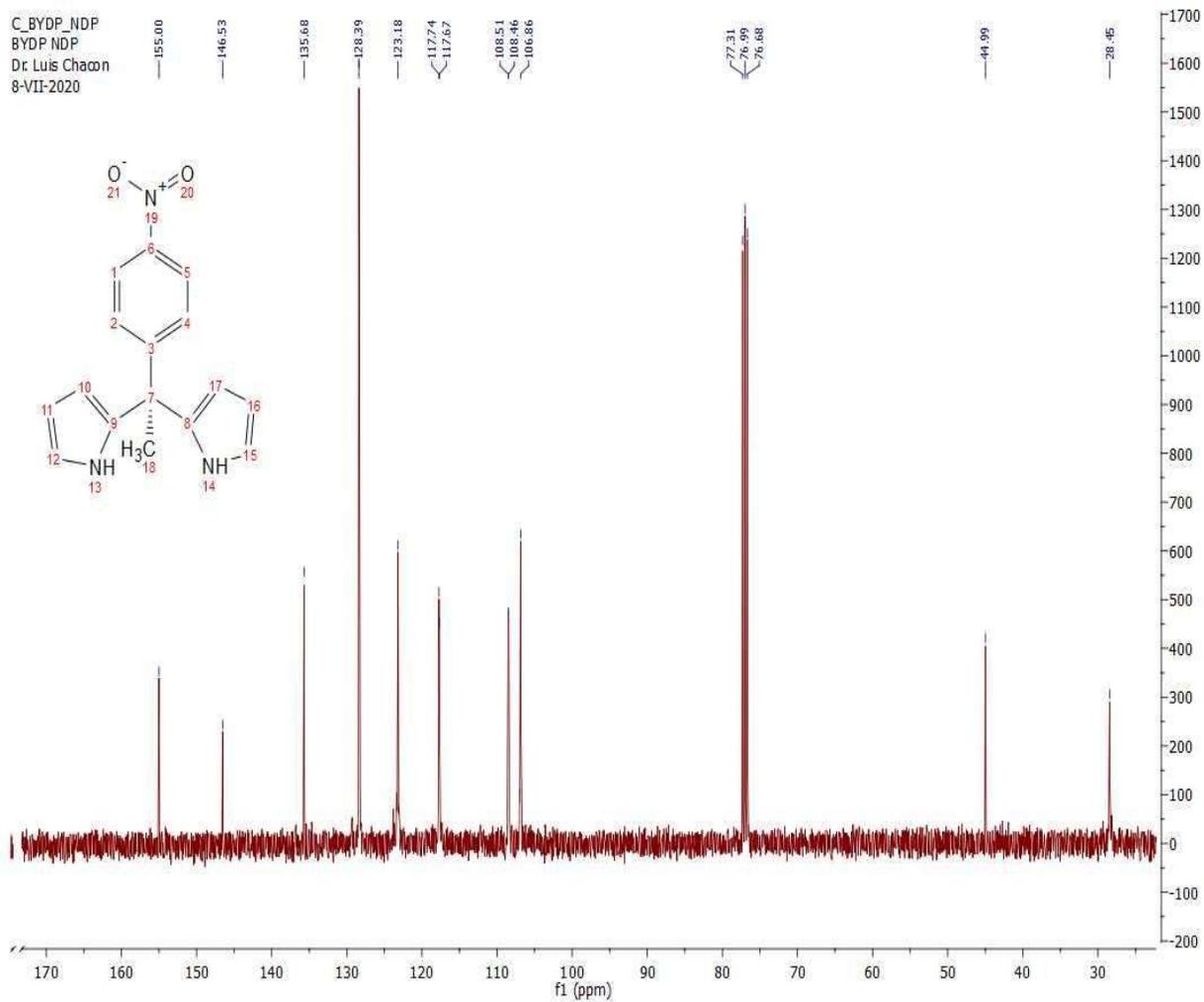
Espectro 1. RMN de ^1H de (2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-1-IL)(4-(PIRROLIDIN-1-ILFENIL)METANONA en CDCl_3

H_BYDR_NDP
BYDR_NDP
Dr. Luis Chacon
8-VII-2020



Espectro 2. RMN de ¹H de 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

C_BYDP_NDP
BYDP_NDP
Dr. Luis Chacón
8-VII-2020



Espectro 3. RMN de ^{13}C de 2,2-(1-(4-NITROFENIL)ETANO-1,1-DIIL)BIS(1H-PIRROL)

