



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SÍNTESIS DEL SISTEMA 2,3´ - BIPIRRÓLICO A PARTIR DE
PIRROLIL ENONAS MEDIANTE CICLOADICIÓN
CONCERTADA 1,3-DIPOLAR”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
ALEXIS VICTORIANO PÉREZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:
D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA**

MORELIA, MICHOACÁN, DICIEMBRE DE 2021



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 dirección del del D.C. Luis Chacón García y la codirección D.Q. Carlos Jesús Cortés García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH).

DEDICATORIA

A mis padres:

Saúl Bonifacio Victoriano Corral y Leticia Pérez Martínez

A mi hermano:

Abraham David Victoriano Pérez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que siempre estuvieron apoyándome y dándome todo lo necesario para llegar hasta aquí y cumplir con esta meta. Ellos que estuvieron en buenas, malas y peores; que a pesar de las dificultades y problemas me brindaron su amor y palabras de aliento.

A mi hermano, quien siempre me apoyó y brindó su cariño y buen consejo, el mejor hermano que alguien puede tener. Gracias por estar ahí siempre y ser mí motor y fuente de inspiración.

A mi mejor amigo Miguel, que estuvo ahí para darme su buen consejo y apoyo.

A mi actual pareja Sandra, una mujer que me ayudó a crecer profesional y emocionalmente.

A todos aquellos familiares y amigos que me apoyaron y cuidaron en el tiempo que estuve llevando a cabo mi carrera profesional.

A mis profesores, aquellos que me instruyeron y educaron en las materias que me apasionaron e inspiraron a hacer un trabajo de investigación.

Al Dr. Luis Chacón García por brindarme la oportunidad de estar en el laboratorio que lidera y llevar a cabo este proyecto de investigación que me ayudó a crecer profesionalmente; también por su amistad y enseñanza a lo largo de mi carrera profesional.

A la Maestra Meli por haberme guiado en el inicio de este proyecto y ayudarme cuando más lo necesité.

Al Dr. Carlos Jesús Cortés García por su gran apoyo, guía, enseñanza, preocupación, amistad y buenos momentos dentro y fuera del laboratorio.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE ESQUEMAS	II
LISTA DE ABREVIATURAS	III
COMPUESTOS SINTETIZADOS	V
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I.- INTRODUCCIÓN.....	3
II.- ANTECEDENTES	4
II.1 Antecedentes biológicos y farmacológicos del pirrol.	4
II.2.- Antecedentes sintéticos del pirrol.	6
III.- JUSTIFICACIÓN	9
IV.- OBJETIVOS.....	10
IV.1.- Objetivo general	10
IV.2.- Objetivos específicos	10
V.- ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS	11
VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
VII.- CONCLUSIÓN	20
VIII.- PARTE EXPERIMENTAL	21
VIII.1.- Reactivos, disolventes e instrumentación.	21
VIII.2.- Parte experimental de la síntesis de <i>NH</i> -pirrolilenona, síntesis de Enona <i>N</i> -bencilada y síntesis del sistema 2,3'- bispirrólico.....	22
VIII.2.1.- Procedimiento general para la síntesis de <i>NH</i> -pirrolilenona (PG-1).	22
VIII.2.2.- Procedimiento general para la síntesis de enona <i>N</i> -bencilada (PG-2).	23
VIII.2.3.- Procedimiento general para la síntesis del sistema 2,3'-bispirrólico (PG-3). .	23
BIBLIOGRAFÍA.....	25
IX.- ANEXOS.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Ejemplos de heterociclos nitrogenados que son considerados núcleos privilegiados.....	3
Figura 2.	Derivados del pirrol con actividad biológica.....	4
Figura 3.	Fármacos que contienen el núcleo del pirrol.	5
Figura 4.	RMN de ^1H de la NH pirrolil enona 33	13
Figura 5.	RMN de ^1H de la pirrolil enona N-bencilada 35	15
Figura 6.	RMN de ^1H del 2,3'-bis-pirrol 36	17
Figura 7.	RMN de ^{13}C del 2,3'-bis-pirrol 36	17
Figura 8.	Espectro de FT-IR del 2,3-bis-pirrol 36	18
Figura 9.	Espectro de RMN de ^1H de la NH-pirrolil enona 33	26
Figura 10.	Espectro de RMN de ^1H de la pirrolil enona N-bencilada 35	26
Figura 11.	Espectro de RMN de ^1H del 2,3-bispirrol 36	27
Figura 12.	Espectro de RMN de ^{13}C del 2,3'-bispirrol 36	27
Figura 13.	Espectro FT-IR del 2,3'-bispirrol 36	28

ÍNDICE DE ESQUEMAS

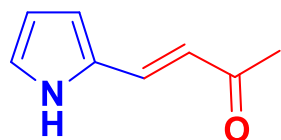
Esquema 1.	Síntesis de Paal Knorr para la obtención del pirrol.	6
Esquema 2.	Síntesis de Hantzsch para la obtención de pirrol.	6
Esquema 3.	Síntesis de Van Leusen para la obtención de pirrol.	7
Esquema 4.	Síntesis del 3-Aroyl-4-arylpirrol 25 y del N-sustituido aryl-aroyl.pirrol 26	7
Esquema 5.	Síntesis del 3,3-bis(methylthio)-1-(4-aryl-1H-pyrrol-3-yl)prop-2-en-1-one.	8
Esquema 6.	Síntesis de derivados 3,3-dipirrol puenteados 30	8
Esquema 7.	Esquema general de síntesis para la obtención del 2,3'-bispirrol 36	11
Esquema 8.	Síntesis de la NH-pirrolil enona 33	12
Esquema 9.	Mecanismo de reacción para la síntesis de la NH-pirrolil enona 33	14
Esquema 10.	Síntesis de la pirrolil enona N-bencilada 35	14
Esquema 11.	Mecanismo de Reacción para la Enona N-bencilada 35	16
Esquema 12.	Síntesis del sistema 2,3'-bipirrólico 36 utilizando la reacción de Van Leusen. ...	16
Esquema 13.	Mecanismo de reacción para la síntesis del 2,3'-Bis-pirrol 36	19

LISTA DE ABREVIATURAS

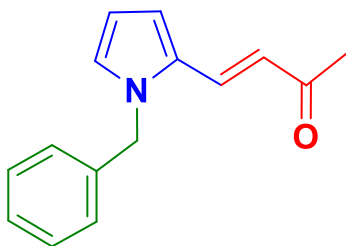
°C	Grado centígrado
μL	Microlitro
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
AcOEt	Acetato de etilo
ATR	Reflectancia total atenuada
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm ⁻¹	Centímetro recíproco
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	Señal doble de tripletes
equiv	Equivalentes
ESI ⁺	Ionización por electrospray (Por sus siglas en ingles)
EtOH	Etanol
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (Por sus siglas en ingles)
FT-IR	Espectroscopía infrarroja por transformada de fourier
h	Horas
Hex	Hexano
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (Por sus siglas en ingles)
Hz	Hertz (s ⁻¹)
IR	Infrarojo
J	Constante de acoplamiento
LiOH-H ₂ O	Hidróxido de Litio monohidratado
M	Molaridad
m	Señal multiple
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
nm	Nanómetros
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R _F	Factor de retardo
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
sa	Señal ancha
SN ₂	Sustitución Nucleofílica 2

t	Señal triple
T	Temperatura
t.a	Temperatura ambiente
t-BuOK	Tert-butóxido de potasio
TMS	Tetrametilsilano
TosMIC	Tosilmetil isocianuro
UV	Ultravioleta
v/v	Relación volumen/volumen
δ	Desplazamiento químico

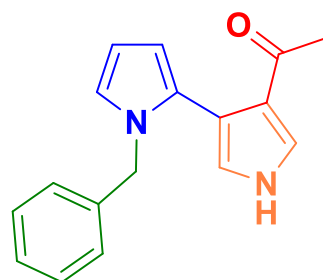
COMPUESTOS SINTETIZADOS



33



35



36

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis del sistema 2,3'-bipirrólico **36** a partir de pirrolil enonas utilizando como reacción clave la reacción de Van Leusen. Este tipo de moléculas ya son consideradas de relevancia biológica debido a los dos núcleos privilegiados dentro de su estructura. La obtención de este sistema se llevó a cabo en 3 etapas. La primera consistió en la síntesis de la NH-pirrolil enona **33**, un derivado pirrólico en un rendimiento del 95%, a la cual, en una siguiente etapa, se le realizó una reacción de *N*-bencilación obteniendo un rendimiento del 58%. Finalmente, la tercera etapa consistió en una reacción de Van Leusen, para obtener el nuevo sistema heterocíclico nitrogenado 2,3'-bipirrólico **36** en rendimiento moderado del 62%. Esta metodología abrió una nueva línea de investigación para el grupo de investigación, el cual se continuará sintetizar una serie de estos *bis*-pirroles y así llevar a cabo pruebas de actividad *in-vitro*, y también, estudiar su reactividad frente a otros grupos funcionales y poder acceder a compuestos derivados del sistema 2,3'-bipirrólico **36**.

Palabras clave: Bis-pirrol, Van Leusen, Núcleos Privilegiados, Enonas, Isonitrilo.

ABSTRACT

In this work, synthesis of a new heterocyclic system *bis*-pyrrole **30** from pyrrolil enones by using Van Leusen reaction as a key step reaction is reported. This type of molecules are already considered of biological relevance due to the two privileged nuclei within their structure. The obtention of this system was carried out in 3 reaction steps. The first one consisted of the synthesis of *NH*-pyrrolyl enone **33**, a pyrrole derivative in a yield of 95%, to which, in a next stage, an *N*-benzylation reaction was performed obtaining a yield of 58%. Finally, the third step consisted of a Van Leusen reaction to obtain the new nitrogenated heterocyclic 2,3'-bipyrrolyl system **36** in a moderate yield of 62%. This methodology opened a new line of research for the research group, which will continue to synthesize a series of these *bis*-pyrroles and thus carry out *in-vitro* activity tests, and, study their reactivity against other functional groups and be able to access compounds derived from the 2,3'-bipyrrole system **36**.

Keywords: Bis-pyrrole, Van Leusen, Privileged nuclei, Enones, Isonitrile.

I.- INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica se ha consolidado como un área dentro de la química farmacéutica, que ha permitido obtener una gran cantidad de moléculas de relevancia biológica.^{1,2,3} Asimismo, su presencia en fármacos aprobados por la FDA los ha convertido en objeto de estudio de interés para los químicos sintéticos, ya que el desarrollar nuevas metodologías que permitan acceder a moléculas que dentro de su estructura posean dos o más heterociclos es uno de sus objetivos principales. Así, de los heterociclos de mayor importancia biológica son aquellos que contienen un átomo de nitrógeno siendo conocidos como compuestos heterocíclicos nitrogenados, y algunos ejemplos se muestran en la Figura 1.¹ A los heterociclos que al variar su funcionalidad química se modifica su bioactividad se les conoce como núcleos o estructuras privilegiadas².

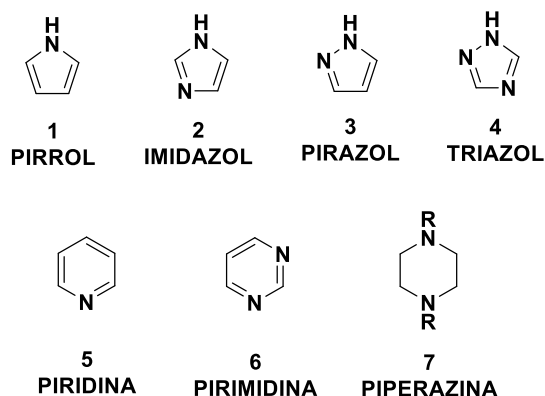


Figura 1. Ejemplos de heterociclos nitrogenados que son considerados núcleos privilegiados.

Por lo tanto, es de gran relevancia explorar nuevas rutas de síntesis para la obtención de moléculas que contengan en su estructura dos o más núcleos privilegiados, en este caso dos anillos del pirrol sobre el cual en el siguiente capítulo se describirá su importancia biológica y farmacológica.

II.- ANTECEDENTES

II.1 Antecedentes biológicos y farmacológicos del pirrol.

El pirrol **1** es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en su estructura, cuya fórmula general es C_4H_5N y que presenta una plétora de actividades biológicas como: antiinflamatorias, antituberculosas, antitumorales, antidepresivas, antipsicóticas, antivirales, antifúngicas, antibacterianas, antihipertensivas, ansiolíticas y anticonvulsivas; algunos ejemplos de estas actividades se muestran en la figura 2.^{4,5}

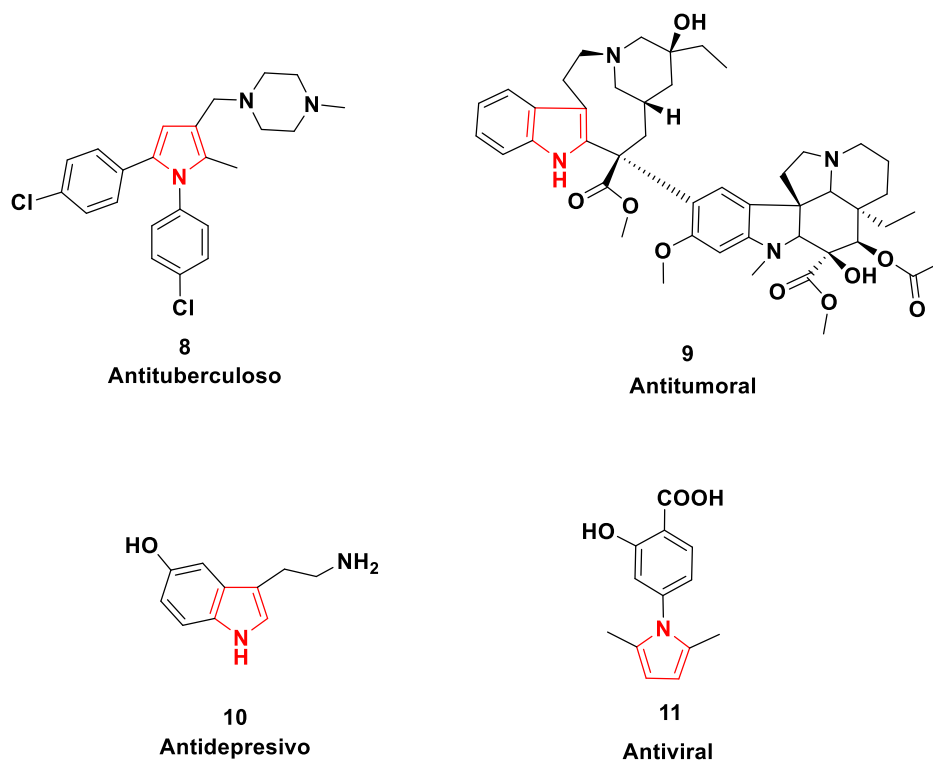
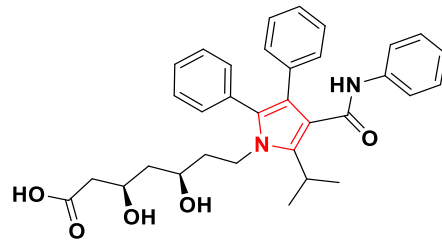
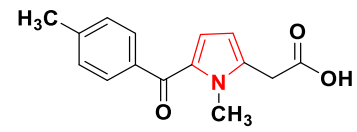


Figura 2. Derivados del pirrol con actividad biológica.

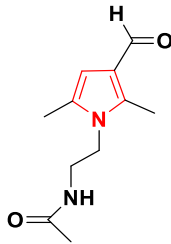
También, el núcleo del pirrol **1** se encuentra presente en diversos fármacos aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés) como: la Atorvastatina **12** que se utiliza para el tratamiento de colesterol alto, Tolmetina **13** que actúa como antiinflamatorio, el Aloracetam **14** el cual es usado en el tratamiento del Alzheimer y el Elopiprazol **15** que es un antipsicótico (Figura 3).^{1,4}



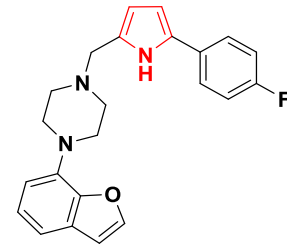
Atorvastatina
12



Tolmetina
13



Aloracetam
14



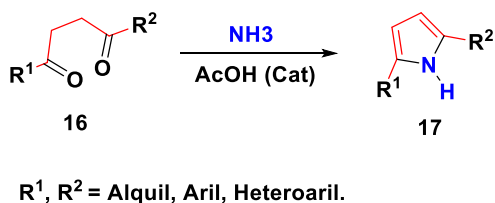
Elopiprazol
15

Figura 3. Fármacos que contienen el núcleo del pirrol.

II.2.- Antecedentes sintéticos del pirrol.

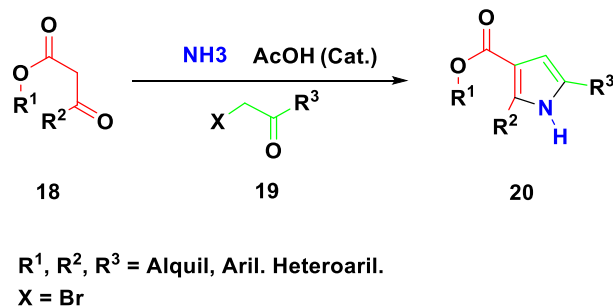
El pirrol al ser considerado un núcleo privilegiado y de interés en química medicinal y ciencia de los materiales, ha sido objeto de estudio por parte de los químicos sintéticos que a lo largo de los años han desarrollado varias rutas de síntesis para su obtención. Entre las reacciones más utilizadas y estudiadas se encuentra la reacción de Paal Knorr, la reacción de Hantzsch y la reacción de Van Leusen.⁶

La reacción de Paal Knorr consiste en hacer reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos **16** con aminas primarias o amoníaco en presencia de un catalizador ácido de Bronsted-Lowry (Esquema 1).⁷



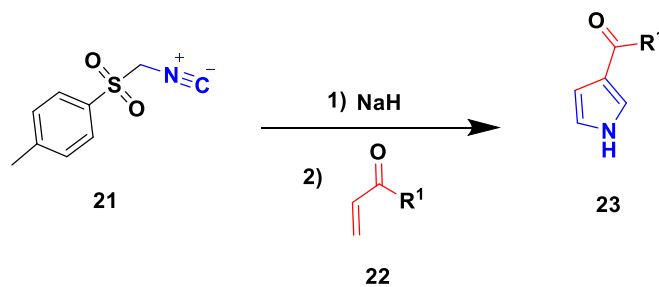
Esquema 1. Síntesis de Paal Knorr para la obtención del pirrol.

La reacción de Hantzsch, consiste en la reacción entre un β-Cetoéster **18** con amoníaco en presencia de un catalizador ácido de Bronsted-Lowry y una α-haloacetona **19** (Esquema 2).^{8,9}



Esquema 2. Síntesis de Hantzsch para la obtención de pirrol.

La reacción de Van Leusen hace uso de un derivado de isonitrilo conocido como Tosilmetilisocianuro (TosMIC) **21**, el cual reacciona en medio básico y un compuesto $\alpha\beta$ -insaturado **22** para obtener el anillo de pirrol con un grupo cetona en la posición 3 (Esquema 3).^{6,9}

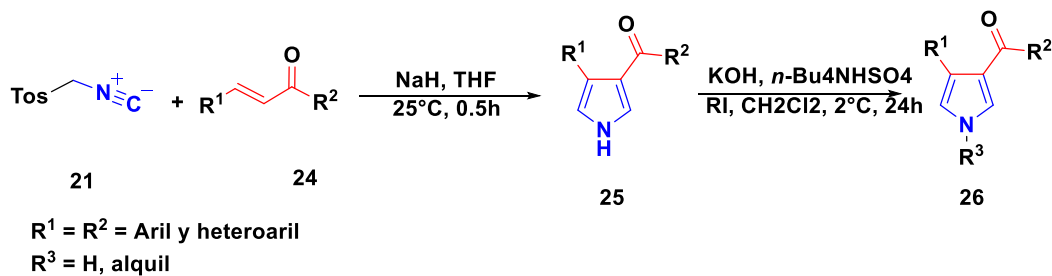


R¹ = Alquil, Aril, Heteroaril.

Esquema 3. Síntesis de Van Leusen para la obtención de pirrol.

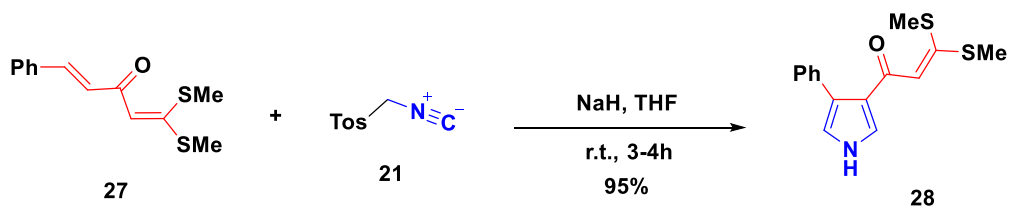
Algunos ejemplos de la aplicación de esta reacción se describen a continuación:

En el año 2000 Dannhardt y colaboradores reportaron la síntesis del 1,3-diarilprop-2-en-1-ona *N*-alquilada **26** en dos etapas de reacción, siendo la primera, la etapa clave que es la reacción de Van Leusen (Esquema 4).⁴



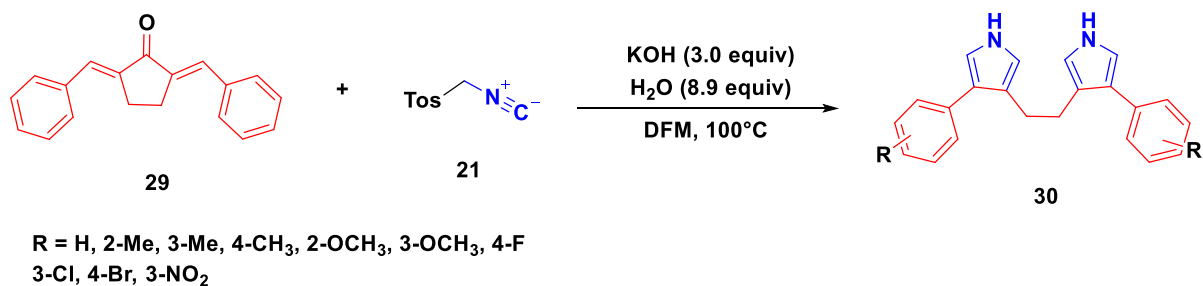
Esquema 4. Síntesis del 3-Aroyl-4-arylpirrol **25** y del *N*-sustituido aryl-arylpirrol **26**.

En el 2007 el grupo de Rao publicó la síntesis de los bis(methylthio)-1-(4-aryl-1*H*-pyrrol-3-yl)prop-2-en-1-one **28** al poner a reaccionar el TosMIC **21** con el cinnamoilceteno dithioacetal **27** mediante una reacción de cicloadición [3+2] (Esquema 5).⁴



Esquema 5. Síntesis del 3,3-bis(methylthio)-1-(4-aryl-1H-pyrrol-3-yl)prop-2-en-1-one.

Por último, en el año 2014 Ji y colaboradores sintetizaron los derivados de 3,3-dipirrol puenteados **30** al hacer reaccionar derivados de dienonas **29** con el TosMIC **21** que, además de llevarse a cabo mediante cicloadición [3+2] genera una ruptura en el enlace C-C a causa de las trazas de agua presentes en el sistema (Esquema 6).^{4,6}



Esquema 6. Síntesis de derivados 3,3-dipirrol puenteados **30**.

Aunque hay sistemas del tipo *bis*-heterociclos derivados del pirrol por la síntesis de Van Leusen, no se han reportado, hasta nuestro conocimiento, los sistemas bis pirrólicos. En este trabajo se describe por primera vez la síntesis de bis pirroles empleando como paso clave de la síntesis la reacción de Van Leusen.^{11,12}

III.- JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas, la Química heterocíclica ha evolucionado de una manera exponencial de tal forma que ha permitido la obtención de una plétora de compuestos heterocíclicos de gran relevancia biológica y farmacológica mejorando la calidad de vida del ser humano. Por lo que uno de los retos actuales de los Químicos sintéticos es diseñar nuevas rutas de síntesis eficientes para la obtención de nuevos sistemas heterocíclicos que contengan dentro de su estructura base al menos dos núcleos privilegiados de interés en Química medicinal y que además tenga como aportación el ampliar el universo de compuestos heterocíclicos.

Con base a lo anterior, en este trabajo se presenta una estrategia sintética novedosa para la síntesis de un nuevo sistema 2,3'-bipirrólico en tres etapas de reacción a partir de pirrolil enonas utilizando como reacción clave la reacción de Van Leusen.

IV.- OBJETIVOS

IV.1.- Objetivo general

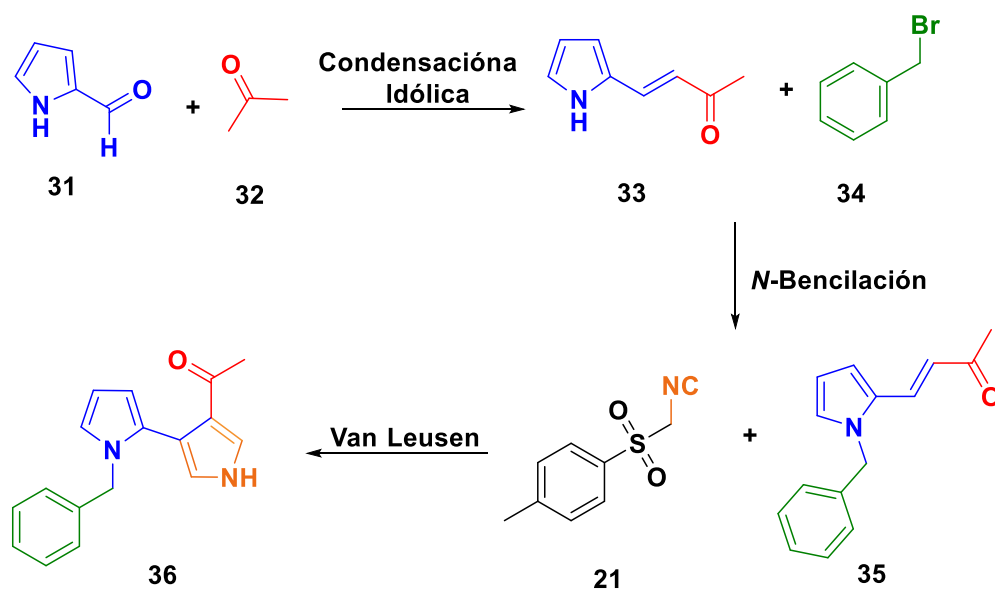
Sintetizar el sistema 2,3'-bipirrólico a partir de pirrolil enonas utilizando la reacción de Van Leusen.

IV.2.- Objetivos específicos

- a) Sintetizar la *NH*-pirrolil enona **33** a partir del 2-pirrolcarboxaldehído mediante una reacción de condensación aldólica.
- b) Sintetizar el derivado *N*-bencilo **35** a partir de la *NH* pirrolil enona **33** mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.
- c) Sintetizar el 2,3'-*bis*-pirrol **36** a partir de la pirrolil enona-*N*-bencilada **35** mediante la reacción de Van Leusen.

V.- ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

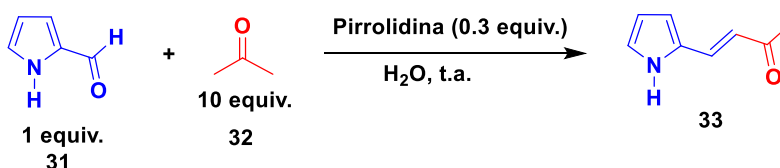
Para cumplir con los objetivos propuestos en la presente tesis, se diseñó una estrategia de síntesis que se describe en el esquema 7, que involucra tres etapas de reacción. La primera etapa consiste en una reacción de condensación aldólica entre el 2-pirrolcarboxialdehído **31** y la acetona **32**, para formar la *NH*-pirrolil enona **33**, que seguido de una *N*-bencilación con bromuro de bencilo **34** se obtenga la pirrolil enona *N*-bencilada **35**. La última etapa es una reacción de Van Leusen entre la pirrolil enona *N*-bencilada **35** y el isonitrilo de *p*-toluensulfonilo (TosMIC) **21** para obtener el nuevo sistema 2,3'-bipirrolico **36**.



Esquema 7. Esquema general de síntesis para la obtención del 2,3'-bipirrol **36**.

VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del compuesto planteado, el 2,3'-bispirrol **36**, consistió en tres etapas de reacción con base al esquema general de síntesis 4. Primero se llevó a cabo la reacción de condensación aldólica como ha sido trabajado experimentalmente en otros proyectos relacionados y desarrollados por nuestro grupo de investigación, haciendo reaccionar el 2-pirrolcarboxaldehído con acetona obteniendo un rendimiento del 95% (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de la NH-pirrolil enona **33**.

El producto se caracterizó por RMN de ¹H cuyo espectro se muestra en la figura 4. Destaca que a 7.44 ppm y 6.45 ppm se observan dos señales dobles que corresponden al alqueno con estereoquímica *trans* ya que presentan una constante de acoplamiento de 16.2 Hz. Asimismo, se observa a 9.68 ppm una señal ancha característica del N-H del pirrol y las señales características del anillo de pirrol a 7.01 ppm, 6.61 ppm y 6.30 ppm que integran a un protón cada uno, así como a 2.34 ppm una señal simple característica del metilo de la cetona y que integra a 3 protones.

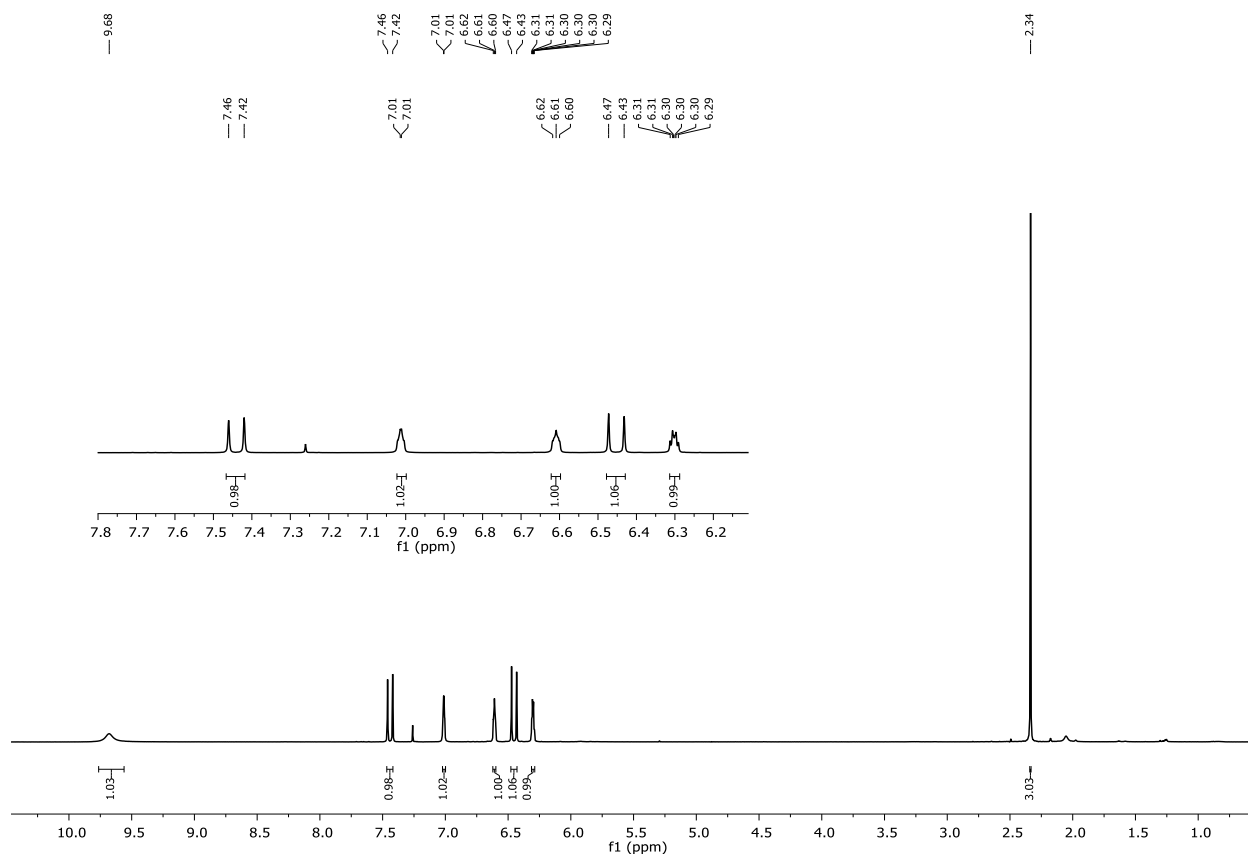
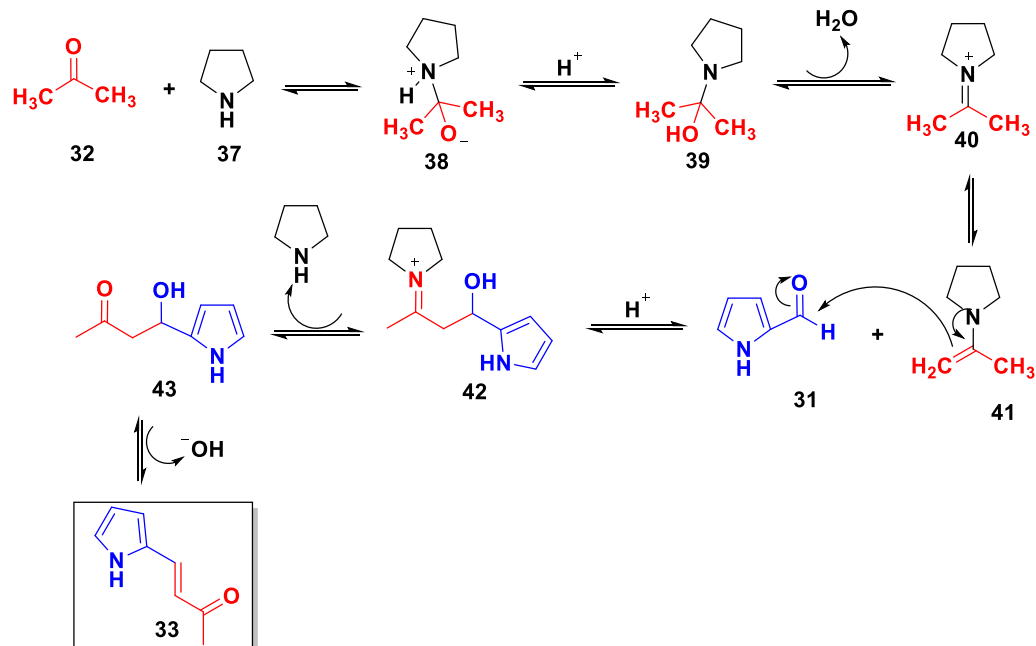


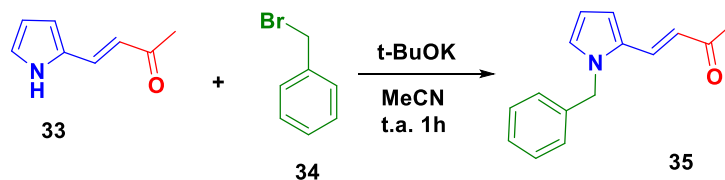
Figura 4. RMN de ^1H de la *NH* pirrolil enona **33**.

El mecanismo de reacción para la formación de la pirrolil enona **33** se muestra en el esquema 9, y es una reacción catalizada con pirrolidina vía ion iminio, donde primero ocurre una reacción de adición nucleofílica entre la acetona **32** y la pirrolidina **37** para formar el intermediario **38** y después de una transferencia de protón se forme la carbinol amina **39**, que se deshidrata para formar la ion iminio **40**, el cual se tautomeriza para formar la enamina **41**, que lleva a cabo una reacción de adición nucleofílica al 2-pirrolcarboxialdehído **31**, y se forme el ion iminio **42**, que seguida de su hidrólisis se forme el alcohol **43**, para después de la eliminación del ion hidróxido se forma la *NH*-pirrolil enona **33**.



Esquema 9. Mecanismo de reacción para la síntesis de la NH-pirrolil enona **33**.

La segunda etapa consistió en la *N*-bencilación de la pirrolil enona **33** bajo las condiciones típicas de una reacción SN2 descritas para este tipo de sistemas, utilizando bromuro de bencilo **34** como electrófilo y como base el *tert*-butoxido de potasio (t-BuOK) obteniendo la enona *N*-bencilada **35** en un 58% de rendimiento (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la pirrolil enona *N*-bencilada **35**.

La pirrolil enona *N*-bencilada **35** se caracterizó por por RMN de ^1H y se muestra en la figura 5, en la cual se observa la señal clave que permitió elucidar la estructura siendo la de 5.21 ppm la señal singulete del metileno del bencilo que integra a dos protones así como la desaparición

de la señal ancha del *NH* de la pirrolil enona **33** que salía a 9.68 ppm y la aparición de las nuevas señales del benceno que integran a 5H.

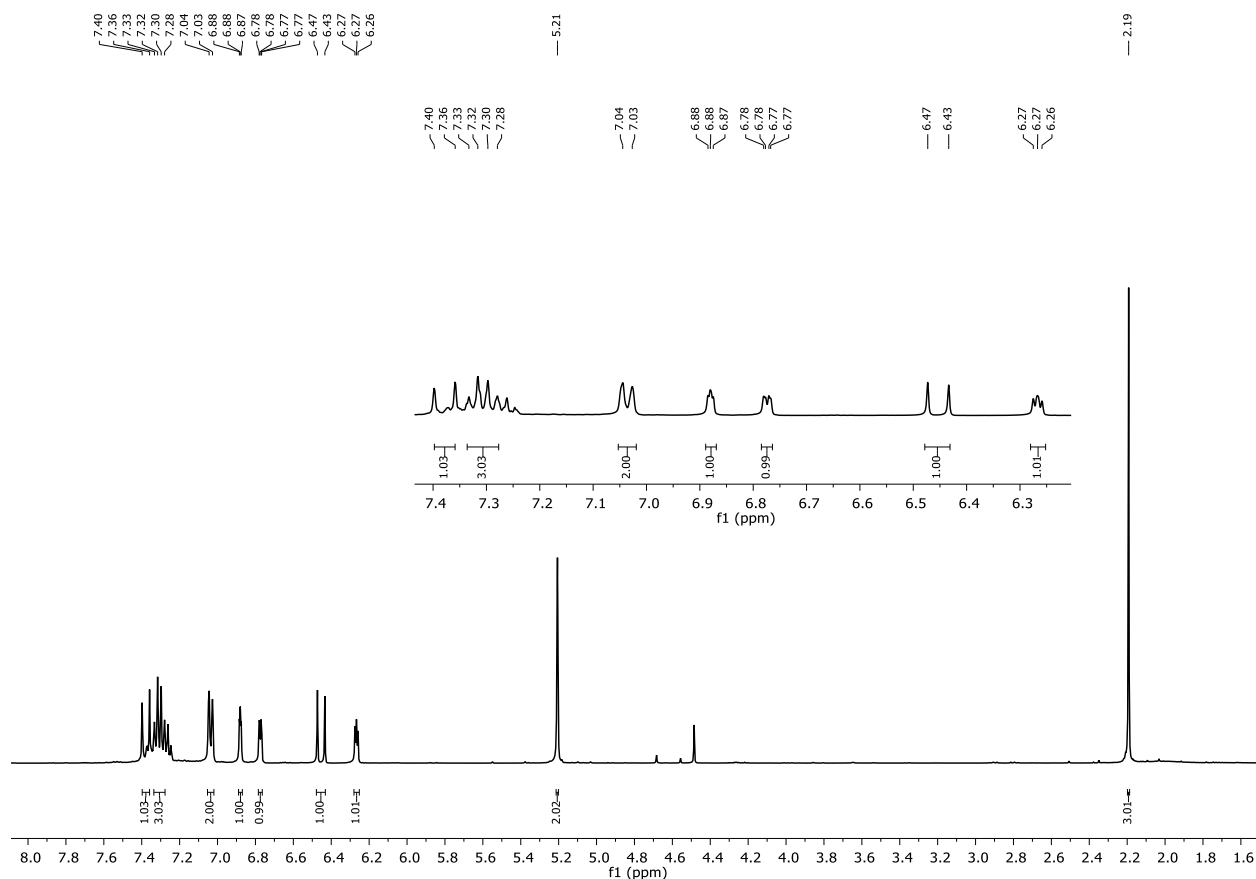
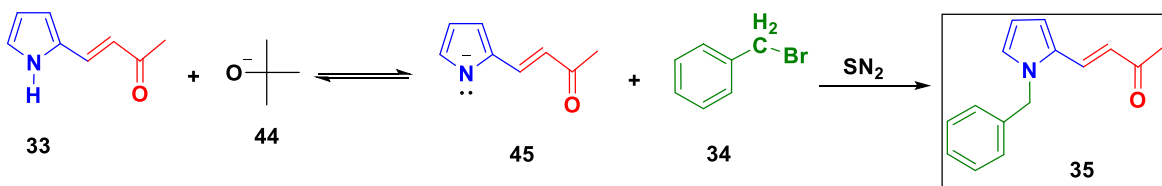


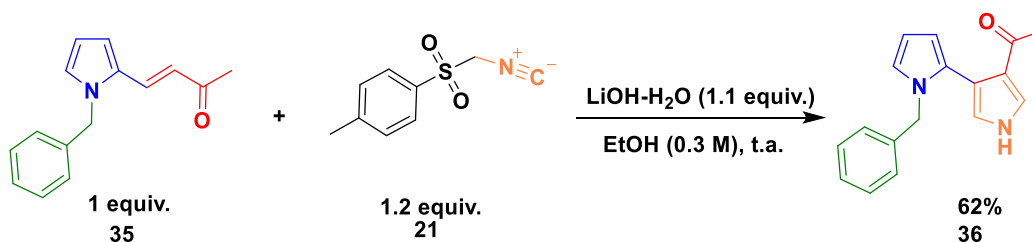
Figura 5. RMN de ^1H de la pirrolil enona *N*-bencilada **35**.

El mecanismo de reacción para la *N*-bencilación se muestra en el esquema 11, el cual inicia con una reacción ácido-base de Bronsted entre el *tert*-butoxido de potasio **44** y el NH del pirrol **33** para formar el amiduro **45** que ataca al bromuro de bencilo **34** para dar la pirrolil enona *N*-bencilada **35** mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de Reacción para la Enona N-bencilada **35**.

Una vez sintetizada la pirrolil enona N-bencilada **35** se procedió a la síntesis del sistema 2,3'-bipirrólico **36** utilizando la reacción de Van Leusen y tomando las condiciones reportadas por el grupo de Nair que consisten en utilizar como base LiOH y TosMIC, obteniendo un rendimiento del 62%. La reacción y las condiciones se muestran en el esquema 12. Es importante mencionar que se modificó la temperatura, pero no se mejoró el rendimiento.



Esquema 12. Síntesis del sistema 2,3'-bipirrólico **36** utilizando la reacción de Van Leusen.

El compuesto 2,3'-bis-pirrol **36** se caracterizó por RMN de ¹H y ¹³C, así como FT-IR. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 6) se observa la desaparición del sistema α-β insaturado y la formación de nuevas señales características al nuevo anillo de pirrol como el multiplete de 6.14 a 6.13 ppm y el multiplete de 6.61–6.60 ppm que integran a 1H cada uno. También, la señal que permitió corroborar que se formó el pirrol fue la aparición de la señal ancha a 8.85 ppm. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 7) se observan señales importantes, como, por ejemplo: a 194.4 ppm que es la señal del carbono del carbonilo de la cetona, entre 125 y 107 ppm las señales de los carbonos característicos del anillo de los dos pirroles, así como los carbonos del anillo de benceno. Asimismo, a 50.7 ppm se observa la señal del metileno bencilico y a 27.9 ppm el metilo de la cetona.

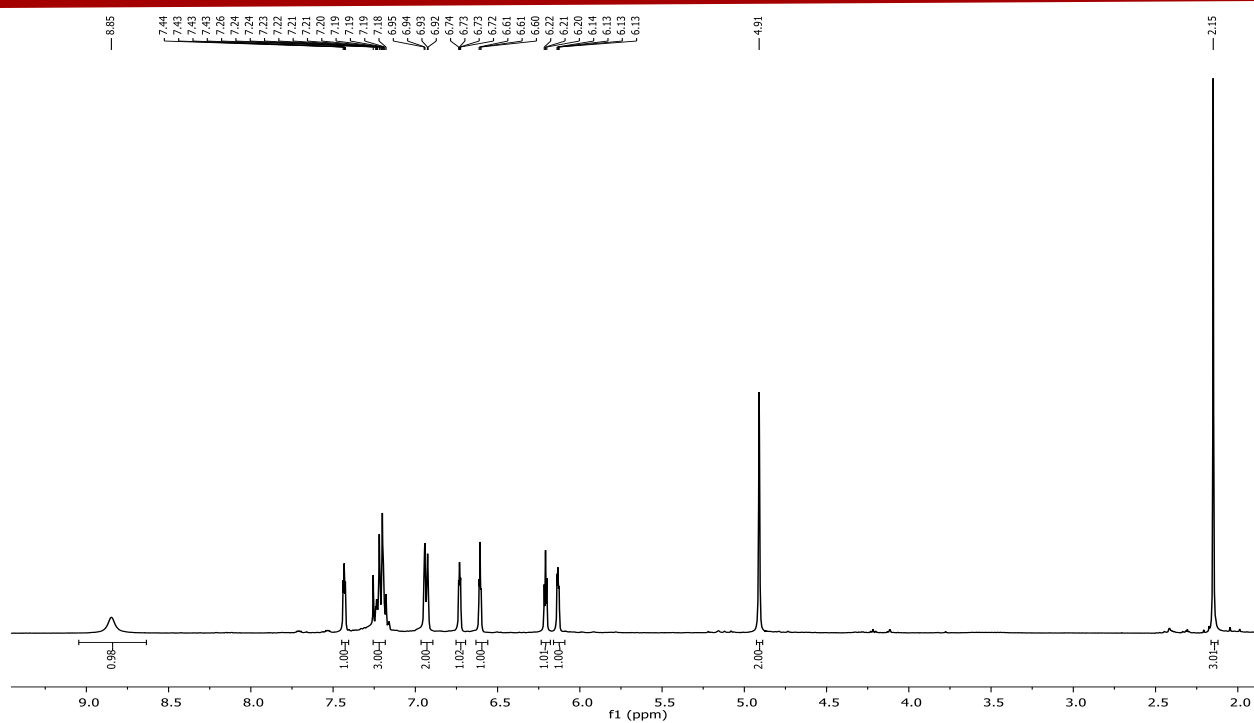


Figura 6. RMN de ^1H del 2,3'-bis-pirrol 36.

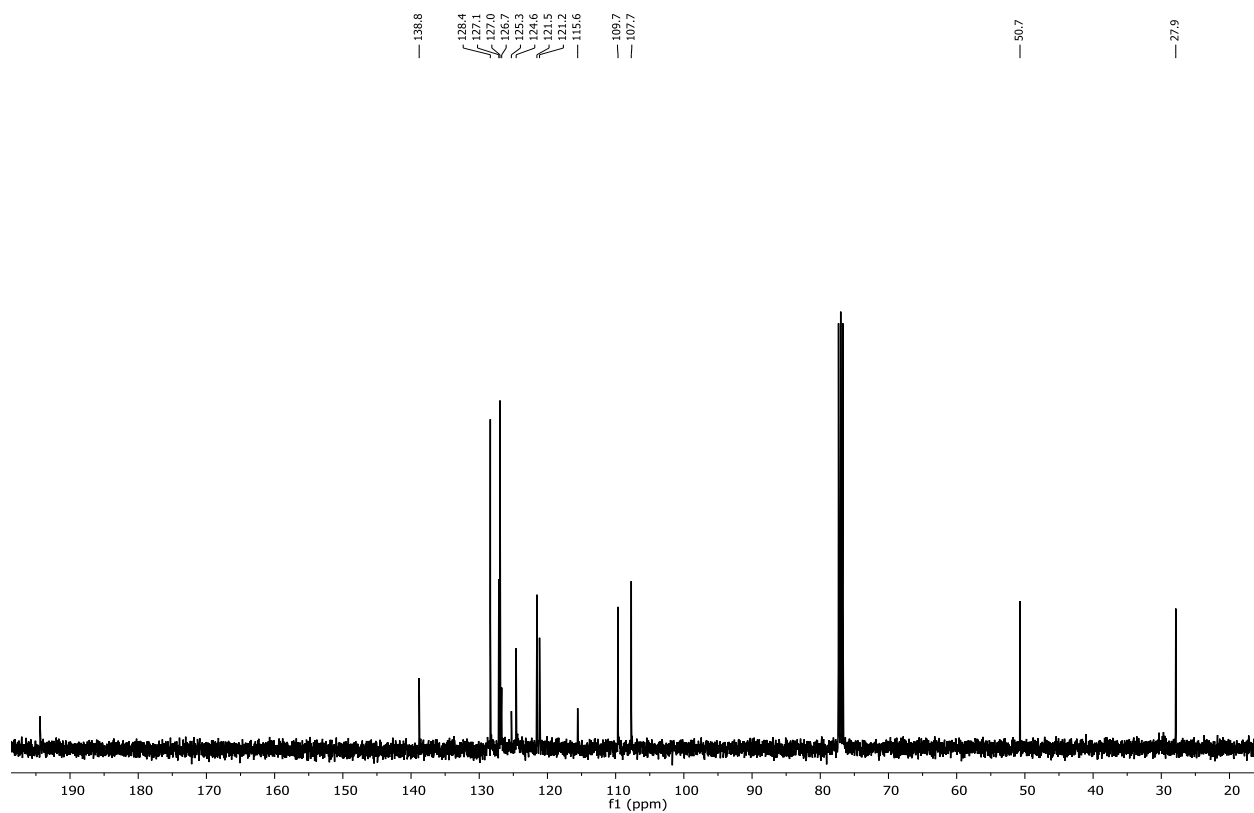


Figura 7. RMN de ^{13}C del 2,3'-bis-pirrol 36.

En el espectro de FT-IR del 2,3'-bis-pirrol **36** se observa a 3331.60 cm^{-1} la señal correspondiente a la tensión N-H del pirrol, entre 3032.57 y 3133.52 cm^{-1} se observa las señales típicas de la tensión C-H sp^2 , entre 2920.20 y 2965.91 cm^{-1} las tensiones C-H sp^3 y finalmente a 1642 cm^{-1} la tensión C=O del carbonilo de la cetona aromática y así como entre 1524.11 y 1472.69 cm^{-1} las tensiones C=C sp^2 correspondientes a los sistemas aromáticos (Figura 8).

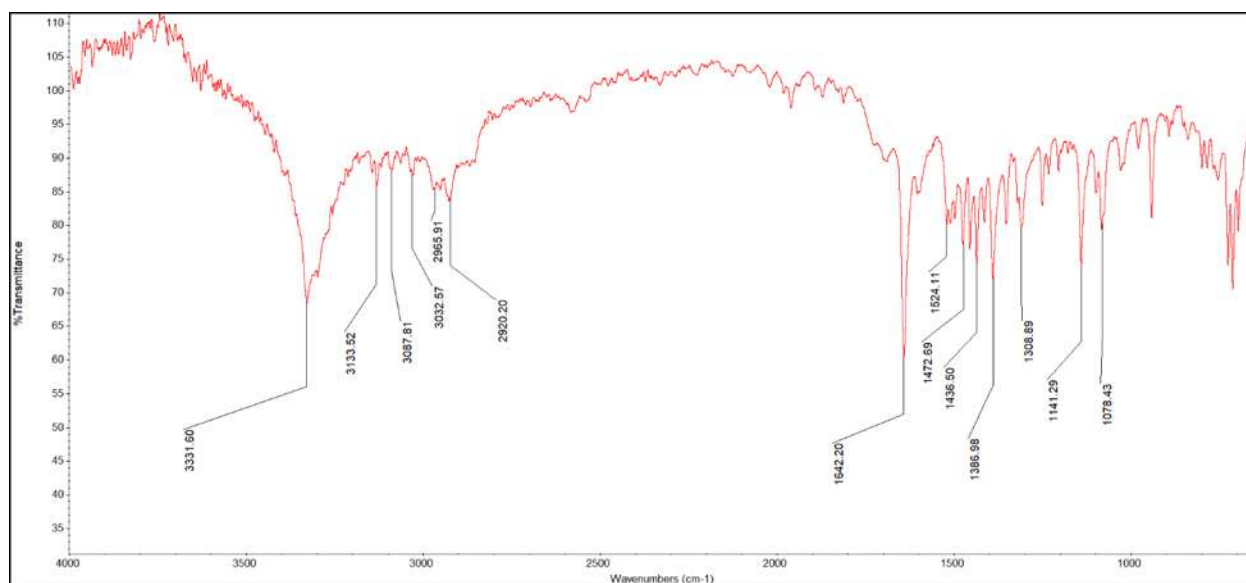
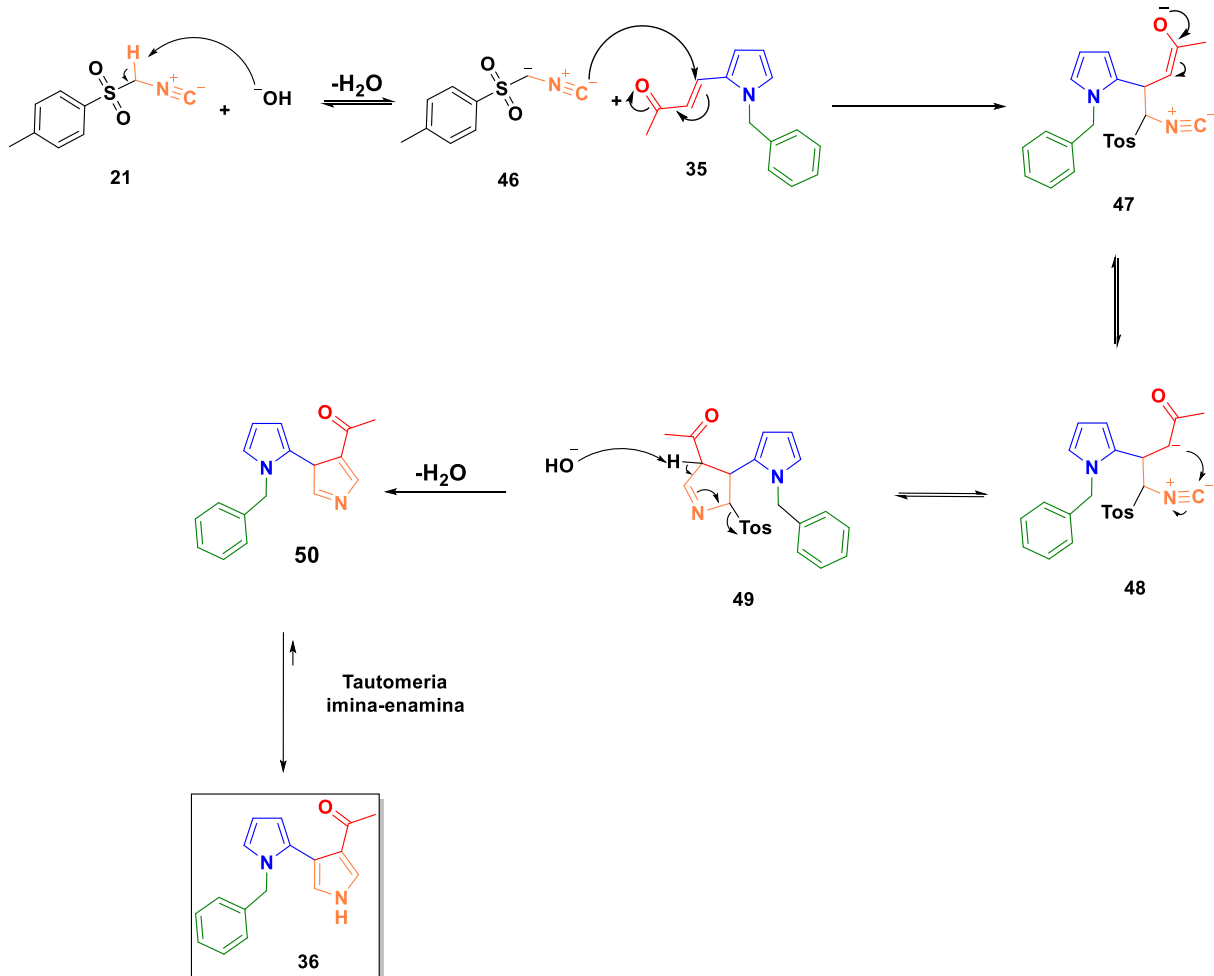


Figura 8. Espectro de FT-IR del 2,3'-bis-pirrol **36**.

El mecanismo de reacción para la formación del 2,3'-bis-pirrol **36** se describe en el esquema 13. Primero ocurre una reacción ácido-base de Bronsted entre el TosMIC **21** y el hidróxido de litio para generar la base conjugada **46** que lleva a cabo una reacción de adición 1,4 de Michael, se forma el intermediario **48** el cual sufre una ciclación intramolecular entre el carbono del isonitrilo el cual actúa como electrófilo y el carbono alfa de la cetona para generar el intermediario **49** después de protonarse en el medio de reacción y que seguida de una reacción de eliminación tipo E2 teniendo como grupo saliente el tosilo y formar la imina **50** que sufre una tautomería imina-enamina que permite al sistema aromatizarse y formar el 2,3'-bis-pirrol **36**.



Esquema 13. Mecanismo de reacción para la síntesis del 2,3'-Bis-pirrol 36.

VII.- CONCLUSIÓN

Se demostró el potencial sintético de la reacción de Van Leusen para la síntesis de un nuevo sistema *bis*-pirrolíco, el cual se obtuvo en tres etapas de reacción. La estrategia sintética que se desarrolló permitió abrir una nueva línea de investigación, la cual trabajará en preparar quimiotecas de las moléculas objetivo para evaluar su potencial biológico llevando a cabo pruebas de actividades *in-vitro*.

VIII.- PARTE EXPERIMENTAL

VIII.1.- Reactivos, disolventes e instrumentación.

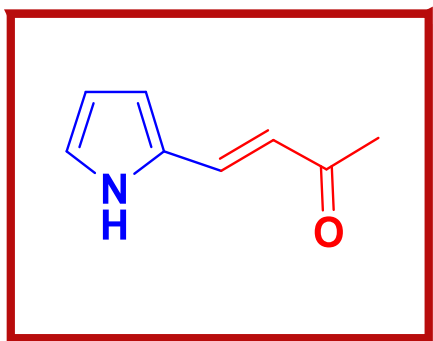
Los reactivos y disolventes procedentes de Sigma-Aldrich se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) sin previa purificación. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230- 400). Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Varian Mercury (400 MHz). El disolvente que se usó fue cloroformo deuterado (CDCl₃) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) a 0.0ppm. Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento se reportan en megahertz (MHz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt) y señal multiplete (m). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNovaTM (versión 6.0.2- 5475). Los espectros de IR se registraron en un Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR utilizando compuestos puros. Las longitudes de onda se reportaron en centímetros recíprocos (ν / cm^{-1}). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección. Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

VIII.2.- Parte experimental de la síntesis de *NH*-pirrolilenona, síntesis de Enona *N*-bencilada y síntesis del sistema 2,3'- bispirrólico.

VIII.2.1.- Procedimiento general para la síntesis de *NH*-pirrolilenona (PG-1).

En un matraz de 10ml se disolvió en baño de hielo el pirrol-2-carboxaldehído **31** (1.0 equiv.), acetona **32** (10 equiv.), pirrolidina **37** (0.3 equiv.) y H₂O como disolvente. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente por 24h. Posteriormente en agitación se añadió gota a gota HCl (1M). El precipitado se filtró, se lavó con 20mL de H₂O Dest. fría y se secó al vacío para obtener las 1*H*-pirrolilenonas.

- **(*E*)-4-(1*H*-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona (**33**)**



Con base al PG-1. Se utilizó el 2-pirrolcarboxaldehído **31** (50.00 mg, 0.52 mmol), acetona **32** (385 μ L, 5.25 mmol), pirrolidina **37** (14 μ L) y H₂O (3 mL) para obtener la *NH*-pirrolilenona **33** como un sólido color amarillo claro. **Rendimiento** = 57 mg – 80%.

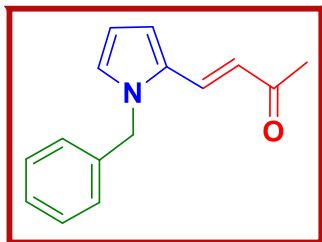
R_f = 0.25 (Hexano/Acetato de etilo 8:2 v/v).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.68 (s, 1H), 7.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.61 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

VIII.2.2.- Procedimiento general para la síntesis de enona *N*-bencilada (PG-2).

En un matraz equipado se añadió *tert*-butóxido de potasio (1.2 equiv.) a una solución de 1*H*-pirrolilenona **33** (1.0 equiv.), se dejó en agitación por 5 minutos. Luego se añadió gota a gota bromuro de bencilo **34** (1.2 equiv.). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente, y monitoreo por CCF hasta que se consumió la materia prima. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se juntó y se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. Finalmente, la purificación se realizó por columna cromatográfica en un sistema Hexano: Acetato de etilo 8:2 (v/v) para obtener la pirrolilenona *N*-bencilada **35**.

- **(*E*)-4-(1-bencil-1*H*-pirrol-2-il)but-3-en-2-ona. (35)**



Con base al PG-2. Se utilizó la *NH*-pirrolilenona **33** (50.00 mg, 0.37 mmol), el *t*BuOK **44** (54.00 mg, 0.48 mmol), en acetonitrilo (2ml) y Bromuro de bencilo **34** (57 μ L, 0.48 mmol) para obtener la enona *N*-bencilada **35** como un sólido de color amarillo oscuro.

Rendimiento = 82.00 mg – 98%.

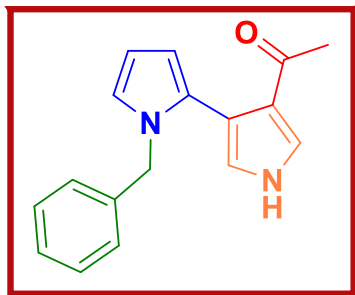
R_f = 0.39 (Hexano/Acetato de etilo 7:3 v/v)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 7,33-7,28 (m, 3 H), 7,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.9, 1.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.27-6.26 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

VIII.2.3.- Procedimiento general para la síntesis del sistema 2,3'-bispirrólico (PG-3).

En un matraz equipado se añadió la enona *N*-bencilada **35** (1 equiv.), LiOH-H₂O (1.1 equiv.) y EtOH como disolvente, se dejó en agitación por 5 minutos. Luego se añadió TosMIC **21** (1.2 equiv.). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente por 1h 30 min. Finalmente, la purificación se realizó por columna cromatográfica en un sistema Hexano: Acetato de etilo 7:3 (v/v) para obtener el 2,3-bispirrol **36**.

- 1-(1-bencil-1*H*,1'*H*-[2,3'-bipirrol]-4'-il)etan-1-ona (30)



Con base al PG-3. Se utilizó la Enona *N*-bencilada **35** (100.00 mg, 0.44 mmol), el LiOH-H₂O (23.00 mg, 0.96 mmol), el EtOH (2 mL) y el TosMIC **21** (217.00 mg, 1.11 mmol) para obtener el 2,3'-bispirrol **36** como un sólido cristalino de color verde. **Rendimiento** = 112 mg, 62%. **P.f.** = 144 °C.

R_f = 1.0 (Hexano/Acetato de etilo 7:3 v/v)

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3331.60, 3133.52, 3032.57, 2920.20, 1642.20, 1308.89, 1141.29, 1078.43

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (sa, 1H), 7.44–7.43 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (ta, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (ta, *J* = 3.1 Hz, 1H), (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 194.4, 138.8, 128.4, 127.1, 127.0, 126.7, 125.3, 124.6, 121.5, 121.2, 115.6, 109.7, 107.7, 50.7, 27.9.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ (a) Tzankova, D.; Vladimirova, S.; Peikova, L.; Georgieva, M. *J. Chem. Tech. Metall.* **2018**, *53*, 451-464. (b) Bharwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233-15266.
- ² (a) Kaur, R.; Rani, V.; Abbot, Y.; Konar, D.; Kumar, K. *J. Pharm. Chem Chem, Sci.* **2017**, *1*, 17-32. (b) Divakar, M. A.; Shanmugam, S. *Chem. Biol. Drugs. Des.* **2017**, *90*, 554-560.
- ³ Petri, G. L.; Spano, V.; Spatola, R.; Holl, R.; Raimondi, M. V.; Barraja, P.; Montalbano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112783.
- ⁴ (a) Zhengning, M.; Zicheng, M.; Zhang, D. *Molecules*, **2018**, *23*, 2666. (b) Rao, H.; Sivakumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 31.
- ⁵ Dannhardt, G.; Kiefer, W.; Kramer, G.; Maehrlin, S.; Nowe, U.; Fiebich, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 499-510.
- ⁶ Wang, R.; Yi Wang, S.; Jun Ji, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1735.
- ⁷ (a) Chen, X.; Liu, M.; Yang, X.; Ding, J.; Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 877-883. (b) Zúñiga, O.; Sathicq, A.; Zambrano, J.; Romanelli, G. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1-18.
- ⁸ (a) Chen, J.; Wu, H.; Zheng, Z.; Jin, C.; Zhang, X.; Su, W. *Tetrahedron Letters.* **2006**, *47*, 5383-5387. (b) Kucukdisli, M.; Ferenc, D.; Heinz, M.; Wiebe, C.; Opatz, T. *Beil. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 466-470.
- ⁹ Leonardi, M.; Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. *New York Synthesis*, **2019**, *51*, 816-828.
- ¹⁰ (a) Mathiyazhagan, A.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *10*, 1039. (b) Mou Lu, X.; Cai, Z.; Wang, R.; Wang, S.; Jun Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9471.
- ¹¹ Rao, H. S. P.; Sivakumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 1-5.
- ¹² Arbeláez, O.; Hormaza, A. *Rev. Soc. Quim. Perú.* **2009**, *75*, 2-16.
- ¹³ Sharma, R.; Kumar, K.; Chouhan, M.; Grover, V.; Nair, V. A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14521-14527.

IX.- ANEXOS

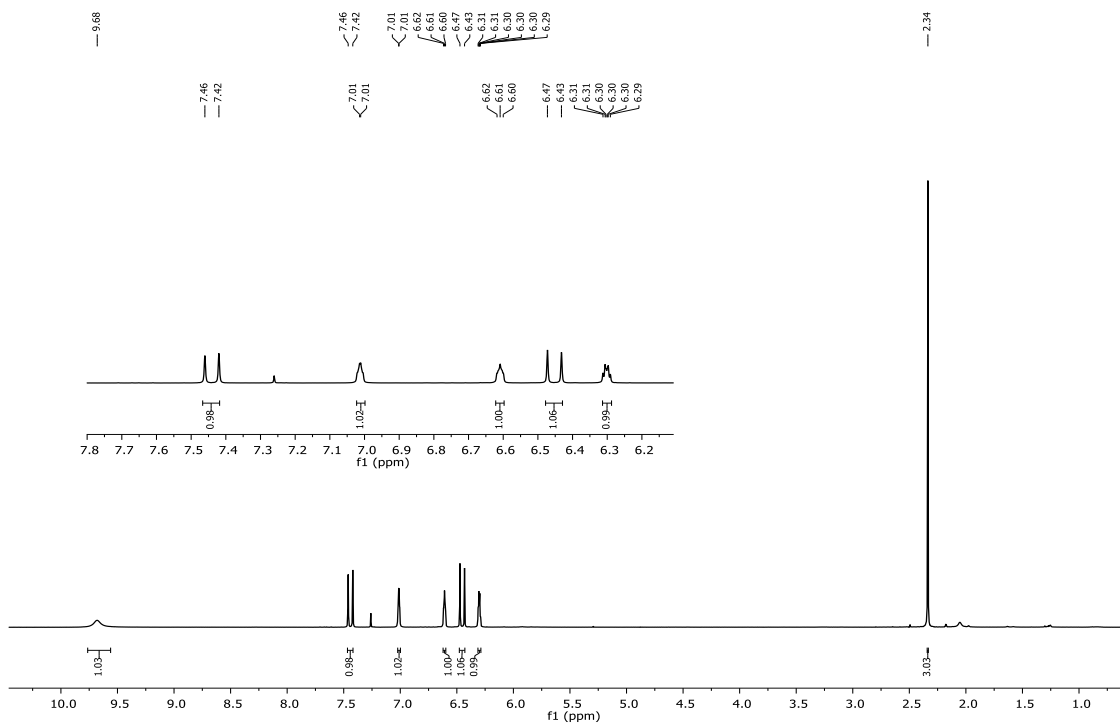


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de la NH-pirrolil enona **33**.

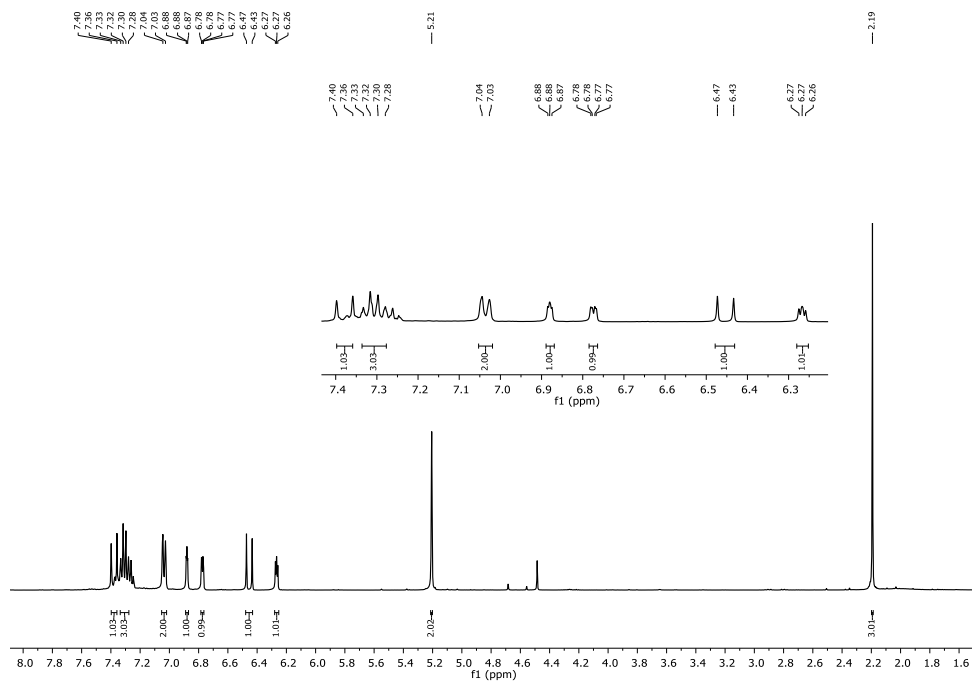


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de la pirrolil enona N-bencilada **35**.

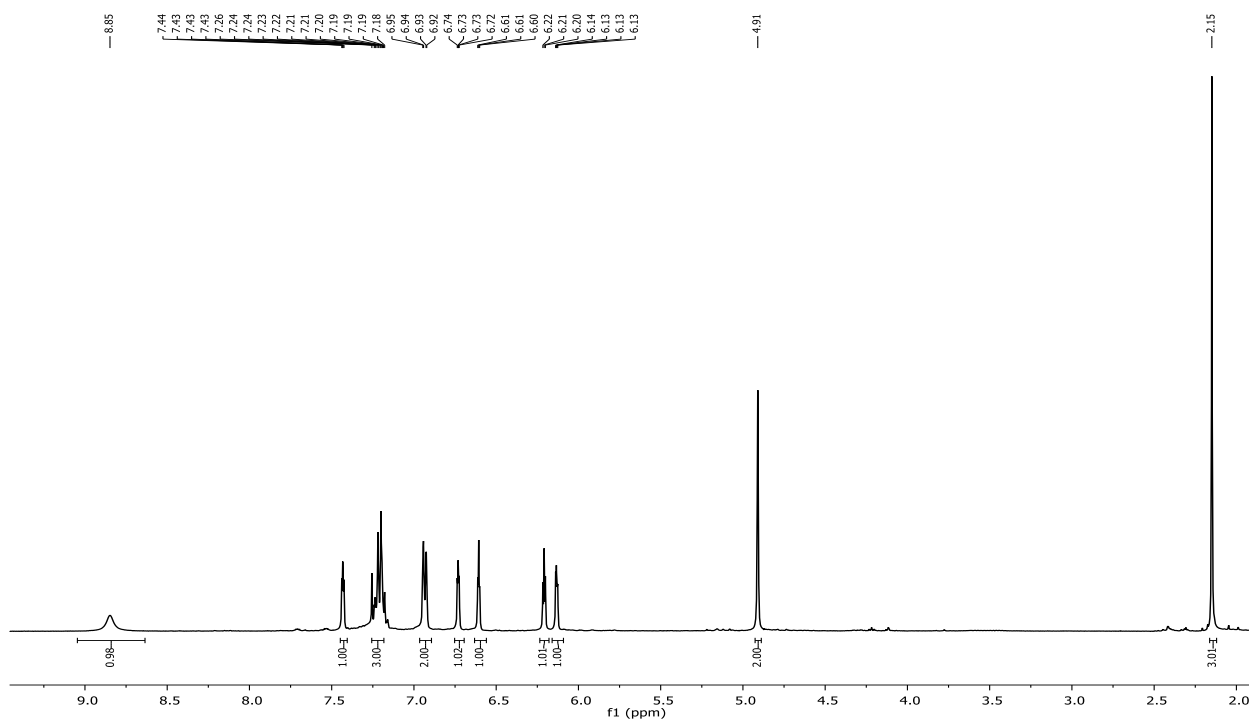


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H del 2,3-bispirrol 36.

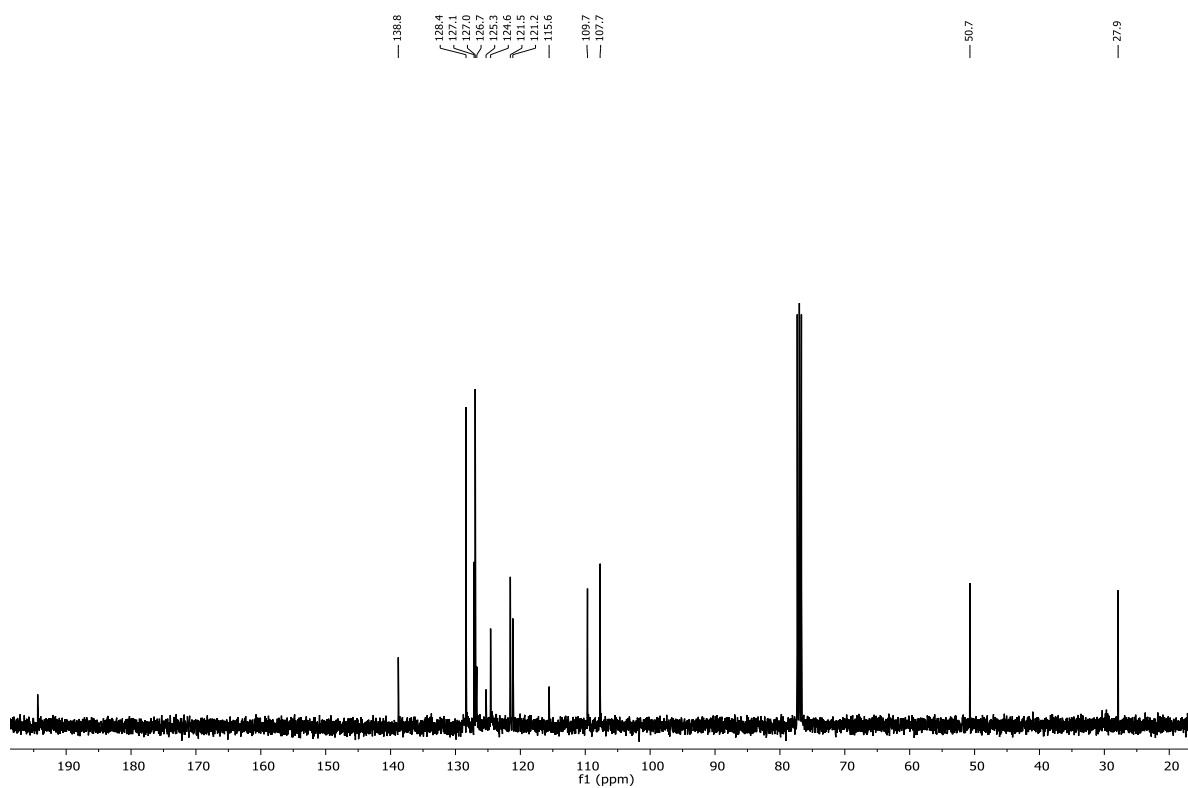


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C del 2,3'-bispirrol 36.

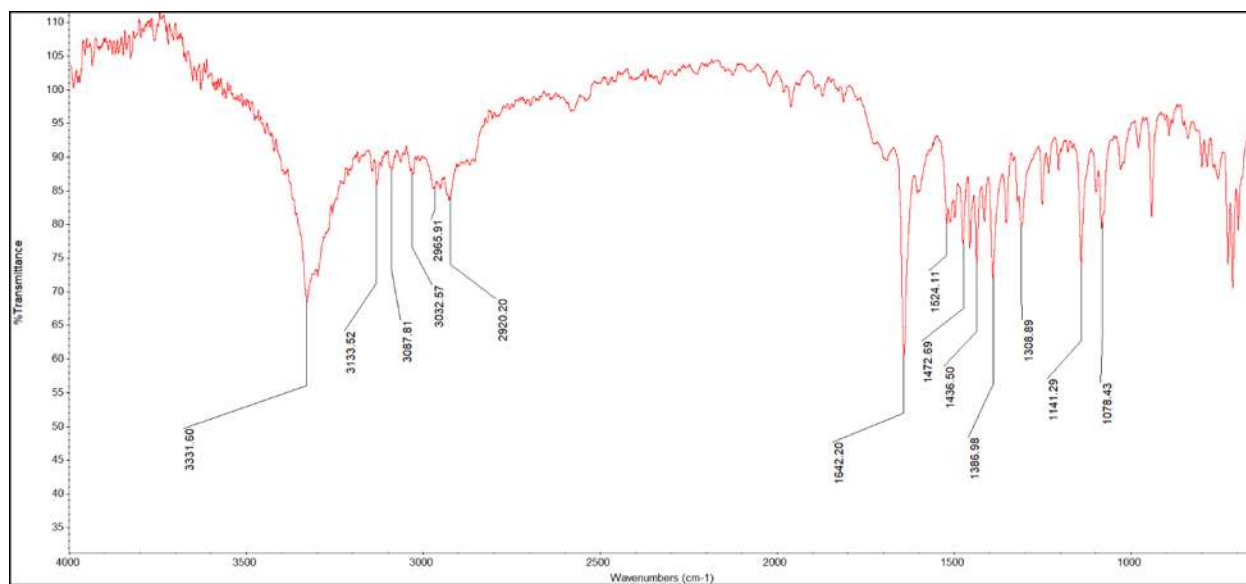


Figura 13. Espectro FT-IR del 2,3'-bispirrol 36.