

SÍNTESIS DE UNA NUEVA SERIE DE PIRROLES VÍA CICLOADICIÓN

Angelina Hormaza.; Oscar Felipe Arbeláez Pérez*¹.

RESUMEN

A través de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar y bajo condiciones básicas y anhidras se sintetizó una nueva serie de derivados pirrólicos a partir de precursores carbonílicos α,β -insaturados (chalconas) y el synthon nitrogenado tosilmetilisocianuro (TOSMIC). Los materiales de partida, cetonas aromáticas α,β -insaturadas, se obtuvieron por medio de la condensación de Claisen-Schmidt entre las respectivas acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en *meta* posición; el TOSMIC es un precursor comercialmente disponible. La caracterización espectroscópica, tanto de los precursores como de las moléculas objetivo, se realizó a través de técnicas convencionales como la resonancia magnética nuclear (¹H- y ¹³C-RMN) y espectroscopía de infrarrojo.

Palabras clave: Pirroles, compuestos carbonílicos α,β -insaturados, TOSMIC,

SYNTHESIS OF A NEW SERIE OF PYRROLE VIA CYCLOADDITION

ABSTRACT

Through the concerted 1,3-dipolar cycloaddition mechanism and in basic and anhydrous conditions a new series of derivatives pyrroles was synthesized of α,β -unsaturated carbonylic compounds (chalcones) and the nitrogenated synthon Tosylmethylisocyanide (TOSMIC). The starting materials, α,β -unsaturated carbonylic compounds, were obtained through Claisen-Schmidt condensation from the respective acetophenones and benzaldehydes substituted in *meta* position; the TOSMIC is a precursor commercially available. The spectroscopic characterization of both the precursor of the target molecules was performed using the conventional techniques as nuclear magnetic resonance (¹H- y ¹³C-RMN) and infrared spectroscopy.

Key words: Pyrrole, α,β -unsaturated carbonylic compounds TOSMIC.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos han alcanzado en los últimos años gran importancia debido a su posible actividad biológica. En particular, se ha encontrado en los derivados del anillo pirrólico una valiosa herramienta para la producción de moléculas con un alto potencial biológico y/o farmacológico. Dentro de la actividad biológica exhibida por compuestos pirrólicos y aprovechada en la medicina, se suman propiedades tan interesantes como las de tipo anticonvulsivo, antiinflamatorio y analgésico. Asimismo, han sido catalogados como potenciales agentes antivirales, vasorelajantes y anticancerígenos. Estas interesantes propiedades han estimulado el desarrollo de efectivas estrategias sintéticas para su obtención, las cuales, partiendo de diferentes precursores permiten obtener el anillo pirrol con una estructura particular, donde los sustituyentes imprimen la posible actividad a las moléculas.

¹ Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín. Calle 59ª No.63-20, Medellín –Colombia, ahormaza@unal.edu.co; oscarfelipe3@yahoo.es

La síntesis de los derivados pirrólicos se puede llevar a cabo mediante diversas metodologías; las más empleadas utilizan como precursores compuestos dicarbonílicos, alquinos, alquenos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados, entre otros materiales.

Una de las metodologías más ampliamente utilizada en la síntesis de derivados pirrólicos incluye el uso del tosilmetilisocianuro, comúnmente denominado TOSMIC, synthon nitrogenado de diversa y poderosa utilidad en síntesis orgánica. Las aplicaciones de esta molécula se basan en la transferencia del fragmento $C_\alpha NC_\alpha$ a sustratos insaturados, entre los cuales se encuentran alquenos, alquinos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados, entre otros (figura 1).

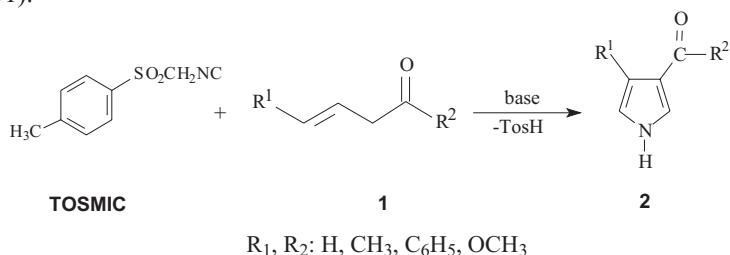


Figura 1. Síntesis de derivados pirrólicos a partir de TOSMIC y precursores Michael

Las variaciones a esta metodología han incluido la adición de sustituyentes sobre el synthon nitrogenado TOSMIC y la utilización de cetonas aromáticas α,β -insaturadas con sustituyentes en posición *para*, así como también diferentes compuestos carbonílicos α,β -insaturados, como materiales de partida para la síntesis de diferentes derivados pirrólicos.

Debido al potencial que presentan este tipo de compuestos, se realizó la síntesis de una nueva serie de compuestos pirrólicos **6a-g**, a partir de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre compuestos carbonílicos **5a-g** y TOSMIC, para los cuales se espera que exhiban una actividad biológica y/o farmacológica similar a la descrita para moléculas estructuralmente análogas o que alternativamente representen un valioso material de partida para la generación de sistemas con mayor potencial.

PARTE EXPERIMENTAL

La obtención de los precursores, **5a-g**, se llevó a cabo mediante la reacción de condensación Claisen-Schmidt entre las acetofenona **3a-g** y benzaldehídos **4a-g** con los respectivos sustituyentes en posición *meta* (figura 2).

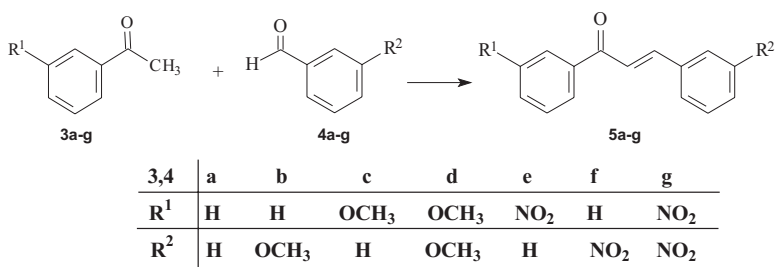


Figura 2. Obtención de precursores carbonílicos α,β -insaturados **5a-g**

La reacción se efectuó en un medio básico (NaOH 1,5 N), se controló con cromatografía de capa fina (TLC). La optimización se alcanzó con modificación de la relación molar y tiempo de reacción.

En la preparación de los compuestos pirrólicos **6a-g** (figura 3) se utilizó como base hidruro de sodio (NaH), la relación molar entre el precursor carbonílico α,β -insaturado y TOSMIC es de 1:1,3; en tanto que la relación TOSMIC:NaH fué de 1:0,8; el solvente utilizado fue éter etílico / dimetilsulfóxido 3:1. Al igual que en la obtención de precursores, el seguimiento de la reacción se realizó mediante CCF.

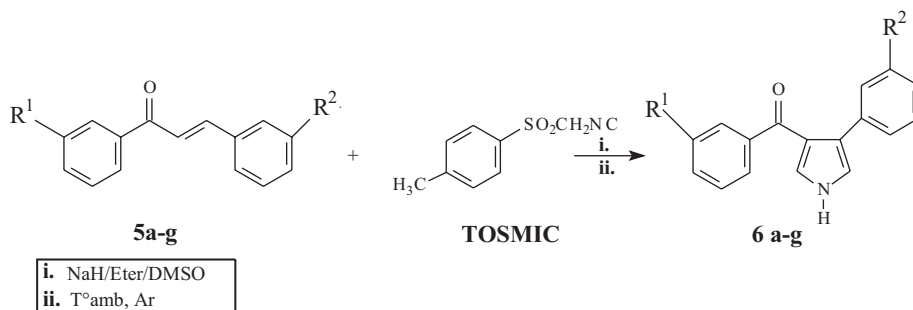


Figura 3. Obtención de derivados pirrólicos a partir de chalconas y TOSMIC

La separación y purificación de los productos se realizó mediante cromatografía de columna para los productos líquidos, mientras que para los compuestos sólidos se implementó la recristalización en metanol:acetato de etilo en proporción 1:1

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo **6a-g** (tabla 1) fue alcanzada a través de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3 dipolar, en el cual el synthon nitrogenado TOSMIC, generado *in situ* actúa como la especie 1,3 dipolar y la parte olefínica del compuesto carbonílico como el dipolarófilo, obteniendo seis nuevos pirroles **6b-g**. Las condiciones óptimas de reacción se alcanzaron con modificación de tiempo de reacción; en la tabla 1 se detallan los datos experimentales básicos de dichos compuestos.

Tabla 1. Datos experimentales de los compuestos **6a-g**

Compuesto	Punto fusión (°C)	% Rendimiento	Tiempo Rxn (min)
a	230	88	90
b	228	80	90
c	226	75	100
d	240	80	120
e	242	65	200
f	226	63	200
g	235	65	180

La tabla 1 muestra mayores tiempos de reacción y menores porcentajes de eficiencia para aquellos compuestos que presentan dentro de su estructura el grupo electrón atractor (NO_2).

Con respecto a la caracterización espectroscópica de la nueva serie de pirroles **6a-g**, la elucidación estructural se realizó mediante espectroscopía de IR, y espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^1H -y ^{13}C RMN.

Los espectros de infrarrojo para estos compuestos mostraron, en general, las siguientes señales características: a 1685 cm^{-1} y 1715 cm^{-1} (flexión $\text{C}=\text{O}$), 3321 cm^{-1} – 3200 cm^{-1} (flexión N-H) que confirma la presencia del grupo amino y con ello la presencia del anillo pirrol; también señales entre 2822 – 3090 cm^{-1} características de la tensión C-H y las bandas entre 733 y 880 cm^{-1} corresponden a las señales aromáticas.

En el espectro ^1H -RMN (figura 4), tomado en DMSO_{d_6} , el cual corresponde al compuesto **6d** de la serie, aparecen dos siguletes ($\delta = 3,77\text{ ppm}$ y $\delta = 3,71\text{ ppm}$) que integran cada uno para tres protones correspondientes a los grupos metoxi de cada anillo. Una señal en $\delta = 11,65\text{ ppm}$ que por su desplazamiento químico corresponde al protón del grupo N-H perteneciente al anillo pirrólico y señales entre $\delta = 7,36\text{ ppm}$ y $\delta = 6,73\text{ ppm}$, las cuales son características de un sistema aromático.

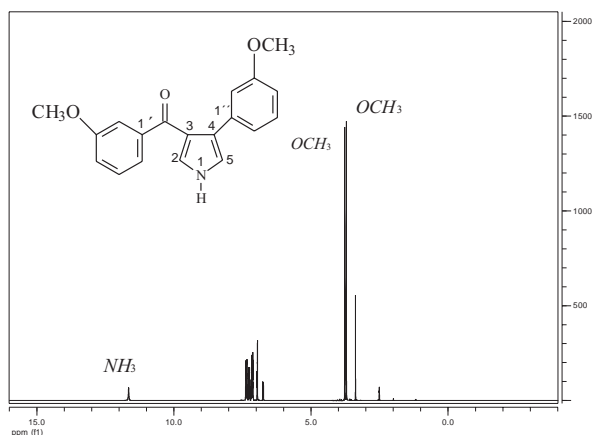


Figura 4. Espectro ^1H RMN compuesto **6d** tomado en DMSO_d

La característica particular del espectro de ^1H -RMN para toda la serie es la desaparición de los protones vinílicos (H_a y H_b) que se registraban claramente en el espectro de sus respectivos precursores carbonílicos como un doble doblete.

Las señales más importantes en el espectro de ^{13}C -RMN de la serie muestran la presencia del el grupo carbonilo entre $\delta = 190,54\text{ ppm}$ y $\delta = 195,20\text{ ppm}$. La asignación de las señales se facilitó por comparación con información disponible con moléculas estructuralmente similares. Los desplazamientos químicos para los carbonos más representativos concuerdan con los resultados predichos para esta molécula.

CONCLUSIONES

-La condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenonas y benzaldehídos *meta* sustituidos permitió obtener de forma eficiente una serie de seis nuevas chalconas **5b-g**; dichos compuestos carbonílicos α,β -insaturados fueron implementados como material de partida

para la síntesis de los correspondientes derivados pirrólicos **6b-g** a través de la versátil metodología de cicloadición 1,3-dipolar, con la participación del auxiliar sintético nitrogenado TOSMIC.

-La elucidación estructural de los precursores **5a-g** y de las moléculas objetivo **6b-g** fue alcanzada mediante diversas técnicas como la espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear, (^1H - y ^{13}C), obteniendo señales para los principales grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas; los valores encontrados concuerdan con los reportados para compuestos similares reportados en la literatura de investigaciones anteriores.

Debido a la analogía estructural que presentan los compuestos sintetizados con moléculas para las cuales se ha registrado una importante actividad biológica, se recomienda realizar dicha evaluación con los derivados pirrólicos **6a-g** sintetizados con el propósito de determinar el efecto ejercido por los diferentes sustituyentes sobre esta actividad, especialmente sobre su capacidad antifúngica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, al Sistema Nacional de Laboratorios de la Sede Medellín, así como a la División de Investigación de la Sede – Medellín, DIME, por el apoyo económico a través del Proyecto con código 20101007131.

REFERENCIAS

1. (a) Garcia, M.; Torroba, T. *Molecules* 2005, 10, 318-320; (b) Rollas, S.; Küçükgülzel, G. *Molecules* 2007, 12, 1910-1939; (c) Huang, J.; Chen, H.; Chen, R. *Chinese Chemical Letters* 2002, 13, 125 – 128; (d) Costa, S.; Batista, R.; Sousa, A.; Raposo, M. *Materials Science Forum* 2006, 514, 147-15.
2. Mohamed, M.; Rashad, A.; Zaki, M.; Fatahala, S. *Acta Pharm.*, 2005, 55, 237–249.
3. Xiao, S.; Wang, Y. *Chinese Chemical Letters* 2003, 14, 893-896.
4. Cyr, D.; Martin, N.; Arndtsen, B. *Organic letters* 2007, 9, 449-452.
5. (a) Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. *Biorganic and Medicinal Chemistry*. 2007, 15, 4876-4890; (b) Mamardashvilli, Z.; Kluyeva, M.; Golubchicov, O. *Substituted pyrroles Molecules*. 2000, 5, 89-92.
6. (a) Binder, J.; Kirsch, S.; *Organic Letters* 2006, 8, 2151-2153; (b) Hrnčarikova, K.; Vegh, D. *Molecules*. 2003, 8, 536-540.
7. Jiang, S.; Lu, H.; Liu, S.; Zhao, Q.; He, Y.; Debnath, A.; *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004, 48, 4349-4359.
8. Ferlin, M.; Chiarelto, G.; Antonucci, L.; Caparrotta, L.; Frolidi, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 37, 427-434.
9. (a) Rochais, C.; Lisowski, V.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2006, 14, 8162-8175; (b) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Farmaco*. 2004, 59, 457-462.
10. Jursic, B. *Journal of Molecular Structure* 1996, 365, 55-61.
11. Dijkstra, H.; Have, R.; Van Leussen, A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5332-5338.
12. Tandon, V.; S. Rai, S. *Journal of Sulfur Chemistry* 2003, 24, 307 – 385.
13. Howing, H.; Van Leusen, A. *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 1127-1132.
14. A, Hormaza.; Sanchez, C.; Suarez, E. *European Journal of Chemistry* In press
15. A, Hormaza.; Sanchez, C.; Suarez, E.; Vanegas, N. *Revista colombiana de Química* In press.