



**Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín
Facultad de Ciencias – Escuela de Química**

Reactividad del Sistema Enóxico en la Obtención de Compuestos Heterocíclicos

Dr. rer. nat. Angelina Hormaza. A

Profesora Escuela de Química

Este trabajo se presenta como uno de los requisitos para la promoción a la categoría a Profesor Asociado según lo establecido en el Artículo 21 del Acuerdo 035 de Diciembre 17 de 2002.



Medellín, Junio de 2008

547.59
H67

Encomienda al señor tu camino y confía en él,
todo se realizará. **Salmo 37,5**



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
SEDE MEDELLÍN
DEPTO. DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA "EFE" GOMEZ

Agradecimientos

A mis padres que me han apoyado enteramente en cada uno de los proyectos emprendidos, a ellos toda mi admiración, amor y respeto.

Al profesor **Dr. Jairo Quiroga Puello**, director de tesis de Maestría y al profesor **Dr. Herbert Meier**, director de tesis de Doctorado, por todos los conocimientos aportados a mi formación académica y por haber estimulado mi interés investigativo con un criterio real y objetivo, que sin lugar a duda son el fundamento de mi actual orientación académico-investigativo.

A cada uno de los estudiantes que como parte de su trabajo de grado han sido partícipes del desarrollo de las diferentes investigaciones y cuyo arduo trabajo y constante dedicación han permitido obtener parte de los resultados que aquí se describen.

A **Edgar Suárez García**, estudiante de Ingeniería Biológica, por su liderazgo, gran responsabilidad y acertadas decisiones en el desarrollo de las actividades experimentales, así como por toda su colaboración en la redacción de gran parte del presente documento.

A los integrantes del Semillero del **Grupo de Investigación en Síntesis y Reactividad Orgánica**, "SYRCOR", por su interés y apoyo en cada una de las tareas asignadas.

Extiendo agradecimientos al profesor **Dr. Jairo Quiroga Puello**, por sus sensatas y valiosas apreciaciones en la revisión de este documento, así como al director de la Escuela de Química, profesor **Jorge Alberto Correa Quiroz**, tanto por su apoyo permanente y confianza en mi labor a través de estos cuatro años de reintegro a la Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, como por sus oportunas observaciones sobre el presente escrito.

NC525176

Así mismo, expreso agradecimientos a la **Dirección Nacional de Investigación, DINAIN**, por el respaldo económico del proyecto 20101005043, cuyos principales resultados son descritos en este documento, así como a la **Dirección de Investigación de la Sede Medellín – DIME**, por el apoyo financiero al proyecto 20201005431, cuya información alcanzada en el mismo permite complementar los aspectos aquí expuestos.

Sin lugar a duda quedan sin mencionar muchas personas que de forma directa o indirecta han contribuido para la finalización de este trabajo, para ellos toda mi gratitud.

Angelina Hormaza A.

Tabla de contenido

	Pág
1. Presentación	1
2. Importancia y aplicación de compuestos heterocíclicos	4
3. Chalconas como precursores de compuestos heterocíclicos	7
3.1 Reactividad del sistema enónico	8
3.2 Formación de anillos de cinco miembros: Pirrol	9
3.2.1 La enona como un C ₃ - <i>synthon</i> en la formación del anillo pirrólico	9
3.2.2 La enona como un C ₂ - <i>synthon</i> en la formación del anillo pirrólico	10
3.3 Formación de anillos de seis miembros: Piridinas	12
3.4 Formación de anillos de siete miembros: Benzodiazepinas	13
4. Estrategias sintéticas implementadas	15
4.1 Obtención de oligopirroles	15
4.2 Obtención de precursores carbonílicos α,β -insaturados y derivados pirrólicos	16
4.2.1 Cetonas aromáticas α,β -insaturadas y sus respectivos pirroles	16
4.2.2 Cetonas α,β -insaturadas y sus respectivos pirroles	18
5. Estudio teórico de los derivados pirrólicos sintetizados	20
5.1 Planteamiento de un mecanismo de reacción concertado de cicloadición 1,3-dipolar	22
5.2 Análisis de algunos parámetros termodinámicos	24
5.2.1 Evaluación de cargas atómicas	24
5.2.2 Evaluación de las longitudes y secuencia de enlace	26
5.2.3 Evaluación de la etapa determinante de la velocidad	28
5.2.4 Efecto de sustituyentes	29
5.2.5 Análisis de la energía total	31
5.2.6 Análisis de la entropía	32
5.2.7 Análisis del calor de formación	33
5.3 Aspectos complementarios	34
6. Caracterización espectroscópica	36
6.1 Precursores carbonílicos α,β -insaturados	36
6.1.1 Espectro de ¹ H- y ¹³ C-RMN	36
6.1.2 Espectro de masas	39
6.1.3 Señales en el espectro de infrarrojo	40
6.1.4 Identificación espectroscópica de los restantes precursores carbonílicos α,β -insaturados 17b-g	40
6.2 Identificación espectroscópica de los derivados pirrólicos	41
6.2.1 Espectro de ¹ H- y ¹³ C-RMN	41
6.2.2 Espectro de masas	45
6.2.3 Espectro de infrarrojo	45
6.2.4 Identificación espectroscópica de los derivados pirrólicos restantes 18b-g	46

7. Metodología	48
7.1 Síntesis, separación y purificación de cetonas aromáticas α,β -insaturadas 17a-g	48
7.2 Síntesis, separación y purificación de compuestos pirrólicos 18a-g	50
8. Perspectivas	52
9. Bibliografía	56



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
SEDE MEDELLÍN
DEPTO. DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA "EFE" GOMEZ

Lista de Esquemas

	Pág
Esquema 1: Estructuras mesoméricas para la monochalcona más sencilla	7
Esquema 2: Posibles ataques de un nucleófilo sobre las cetonas α,β -insaturadas	8
Esquema 3: Principio de una retrosíntesis y formación de <i>synthones</i>	9
Esquema 4: <i>Synthones</i> generados en una posible síntesis del anillo pirrólico	9
Esquema 5: Ejemplo de la formación del anillo pirrólico a través de una adición tipo Michael	10
Esquema 6: <i>Synthones</i> en la formación del anillo pirrol con participación de TOSMIC	10
Esquema 7: Mecanismo de reacción sugerido para la formación del anillo pirrólico	11
Esquema 8: Posible retrosíntesis del anillo piridínico	12
Esquema 9: Mecanismo planteado en la formación del anillo piridínico	12
Esquema 10: <i>Synthones</i> para una posible síntesis de la dihidrobenzodiazepina	13
Esquema 11: Mecanismo sugerido para la formación de la dihidrobenzodiazepina	13
Esquema 12: Preparación de un monómero pirrólico 12 a partir de chalcona y TOSMIC	15
Esquema 13: Síntesis de los oligopirroles 14a-c , con una secuencia de anillos bencénicos, anillos 1H-pirrólicos y grupos carbonilo	16
Esquema 14: Obtención de precursores carbonílicos α,β insaturados 17a-g	16
Esquema 15: Síntesis de compuestos pirrólicos a través de la cicloadición 1,3-dipolar	17
Esquema 16: Obtención de cetonas α,β -insaturadas 20a-f	18
Esquema 17: Síntesis de derivados pirrólicos a partir de cetonas α,β -insaturadas	19
Esquema 18: Aceptores Michael y TOSMIC en la formación de anillos pirrólicos	20
Esquema 19: Mecanismo general propuesto para cicloadición 1,3-dipolar entre aceptores Michael y TOSMIC	23
Esquema 20: Etapas con los respectivos estados de transición e intermedios propuestos para el mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar	24

Esquema 21: Chalcona precursora de referencia	36
Esquema 22: Principales señales de ^1H -RMN para la chalcona de referencia, medición tomada en CDCl_3	37
Esquema 23: Principales señales de ^{13}C -RMN para la chalcona de referencia, espectro tomado en CDCl_3	38
Esquema 24: Expansión de la región aromática del espectro de ^{13}C -RMN para la chalcona de referencia	38
Esquema 25: Señales en el espectro de Masas para la chalcona de referencia	39
Esquema 26: Derivado pirrólico de referencia	41
Esquema 27: Principales señales de ^1H -RMN para el derivado pirrólico patrón tomadas en DMSO_d	42
Esquema 28: Expansión de la región aromática del espectro de ^1H -RMN para el derivado pirrólico patrón	43
Esquema 29: Principales señales de ^{13}C -RMN para el derivado pirrólico patrón tomadas en DMSO_d	43
Esquema 30: Expansión de la región aromática del espectro de ^{13}C -RMN para el derivado pirrólico patrón	44
Esquema 31: Señales en el espectro de Masas para el derivado pirrólico 18a	45
Esquema 32: Obtención de derivados pirrólicos a partir de chalconas m-sustituidas y TOSMIC	52
Esquema 33: Formación de derivados bipirrólicos con la participación de TOSMIC	53
Esquema 34: Preparación de chalconas indólicas a través de una condensación Claisen-Schmidt	54

Lista de Tablas

	Pág
Tabla 1. Cargas atómicas naturales del fragmento $C_{\alpha} = C_{\beta}$ de las chalconas involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)	25
Tabla 2. Cargas atómicas naturales del fragmento $C_C - N_D = C_E$ del TOSMIC involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)	25
Tabla 3. Longitudes de enlace para las especies participantes en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)	27
Tabla 4. Diferencias energéticas entre las etapas propuestas en el mecanismo	28
Tabla 5. Energías electrónicas evaluadas al nivel HF/6-31G(d) y entropías, S, en calmol ⁻¹ K ⁻¹ . Calores de formación calculados a nivel AM1, en calmol ⁻¹ K ⁻¹ para los precursores de las reacciones estudiadas	32
Tabla 6. Energías electrónicas evaluadas al nivel HF/6-31G(d), entropías, S, en calmol ⁻¹ K ⁻¹ , para los derivados pirrólicos	34
Tabla 7: Desplazamiento químico para las señales de ¹³ C- RMN de la chalcona 17a	37
Tabla 8. Desplazamiento químico de ¹ H-RMN para las chalconas 17a-g	41
Tabla 9: Desplazamiento químico para las señales de ¹³ C- RMN del pirrol 18a	44
Tabla 10. Desplazamiento químico de ¹ H-RMN para los pirroles 18a-g	46
Tabla 11: Condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados 17a-g	49
Tabla 12. Puntos de fusión y rendimiento para las chalconas 17a-g	50
Tabla 13. Puntos de fusión y rendimiento para los derivados pirrólicos 18-g	51

Lista de abreviaturas

Ar	Grupo fenilo
Ar- CO -	Grupo benzoilo
Å	Angstrom
B3LYP	Becke 3 term with Lee, Yang, Parr exchange
CCD	Cromatografía de capa delgada
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Doblete
dd	Doble doblete
HF	Hartree-Fock
INT1	Intermedio 1
INT2	Intermedio 2
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
m	Multiplete
mmol	Milimol
mmL	Mililitros
m/z	Relación masa-carga
ppm	Partes por millón
s	Singlete
RMN	Resonancia magnética nuclear
ST	State transition
TOSMIC	Tosilmetilisocianuro
UV	Luz ultravioleta - visible
α	Posición contigua a un determinado grupo funcional
β	Posición 1,3 respecto a un grupo funcional
δ	Escala de desplazamiento químico en RMN

1. Presentación

El gran avance de la química orgánica se refleja en el creciente número de compuestos aislados o sintetizados, en la búsqueda constante de nuevas estrategias sintéticas para su obtención, así como en la diversidad de aplicaciones encontrada para esta clase de sustancias, cuya finalidad es ofrecer a mediano ó largo plazo un beneficio a la sociedad.

El arduo e incesante esfuerzo de químicos como *Friedrich Wöhler*, quien en 1828 logró sintetizar por primera vez la urea; *Félix Hoffmann* (1897) quien obtuvo aspirina a través de una metodología que desde entonces se ha venido reproduciendo para disponer de un medicamento de uso mundial y *Alexander Fleming* (1928) que consiguió aislar penicilina, son algunos ejemplos que motivaron la expansión y desarrollo de la investigación en el campo de la química orgánica.

Junto con ello, la comprobación del fenómeno de resonancia magnética nuclear, descrito paralelamente por el grupo de *Purcell* y de *Bloch* en (1946), convirtió a la década de los 50 en el preámbulo ideal para el advenimiento de esta técnica espectroscópica de identificación estructural, (fundamentalmente ^1H -, ^{13}C -RMN mono y bidimensional), que estimuló aún más el estudio de moléculas orgánicas y sus propiedades, superando una etapa inicial de separación de productos naturales por la alternativa del diseño sintético para su obtención, de esta forma, la síntesis orgánica emerge con una finalidad específica y un campo de aplicación ilimitado.

En particular, la síntesis dirigida se ha orientado a la obtención de moléculas con potencial aplicación. Dentro de este marco de referencia, la generación de compuestos heterocíclicos se perfila como una las áreas de actual interés investigativo en virtud de las propiedades exhibidas por esta clase de compuestos, cuya aplicación se extiende tanto a la medicina, como a la agricultura, la industria y la ciencia básica.

Dada la amplia diversidad de compuestos heterocíclicos, es necesario precisar que este documento se centrará específicamente en la formación del anillo pirrólico generado a

través de una cicloadición 1,3-dipolar, donde las cetonas aromáticas α,β -insaturadas y el tosilmetilisocianuro (TOSMIC), son los materiales de partida. Además, se referirá brevemente a los sistemas heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros obtenidos mediante una retrosíntesis a partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados y diferentes componentes nitrogenados.

Este trabajo tampoco pretende argumentar la ya gran conocida reactividad de la unidad enónica de las cetonas aromáticas α,β -insaturadas, simplemente se limita a mostrar su potencial de transformación en la generación de diversos sistemas heterocíclicos, evento que ha suscitado nuevas expectativas ampliando continuamente este campo de investigación.

También se incluye una sección relacionada con el estudio teórico de los derivados pirrólicos sintetizados. Así, con apoyo de la Química Teórica y Computacional y mediante la aplicación del software Gaussian03, al nivel de teoría HF/6-31G(d), se calculó una serie de propiedades termodinámicas y energéticas, como entropía, calores de formación y energía total para dichas moléculas, así como las cargas atómicas de las especies reaccionantes, cuyos resultados permiten convalidar un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar, planteado para la formación de los pirroles.

Para efectos de caracterización de los compuestos pirrólicos obtenidos, el documento presenta a manera de ejemplo, la descripción espectroscópica de la chalcona patrón y su respectivo derivado pirrólico. Es decir, espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN, de masas y de infrarrojo. La información espectroscópica específica de cada uno de los compuestos de las series citadas aparece referenciada.

Con respecto a la metodología implementada para la síntesis de los compuestos en mención, se incluye un apartado con las condiciones de reacción optimizadas que permitieron la obtención tanto de precursores como de las moléculas objetivo, con sus respectivos métodos de separación y purificación.

Finalmente, el documento registra algunas de las principales perspectivas enfocadas tanto a la ampliación de los tópicos de investigación, como a la consolidación del

Semillero y del Grupo de Investigación en Síntesis y Reactividad de Compuestos Orgánicos, "SYRCOR", que actualmente lidero.

2. Importancia y aplicación de los compuestos heterocíclicos

A lo largo de la historia, la humanidad se ha visto afectada por la aparición de enfermedades infecciosas que han cobrado un sinnúmero de vidas, esta dramática situación conllevó a la búsqueda de fármacos naturales o sintéticos para contrarrestar su efecto.

Un arreglo cíclico que incluya átomos diferentes al carbono constituye una unidad estructural muy difundida entre los compuestos orgánicos, así, entre aquellos que poseen dicha distribución se puede citar productos de origen natural, fármacos sintéticos y moléculas de interés teórico. Estos sistemas heterocíclicos tienen tamaños que van desde los tres eslabones y pueden extenderse hasta ocho o más unidades ó conformar macroheterocíclicos. Así mismo, los anillos pueden estar fusionados formando sistemas de dos, tres, cuatro o más anillos y finalmente generar los oligopolímeros heterocíclicos. La especificidad del heteroátomo determina la clasificación particular del compuesto heterocíclico, donde los más comunes son N, O, S y P, los cuales a la vez pueden encontrarse solos, repetidos o combinados en el anillo, delineando una clasificación más específica.

En los últimos años, la difusión de esta clase de compuestos se ha incrementado en tal magnitud que se dispone de varias revistas especializadas en el tópico, destinadas a la publicación de nuevas estrategias para su generación, al estudio de sus propiedades químicas y determinación de su actividad biológica y / ó farmacológica, así como a la extensión de sus posibilidades de aplicación. Entre dichas publicaciones cabe destacar el Journal Heterocyclic Chemistry, Heterocycles, Heterocyclic Communications, Advanced Heterocyclic Chemistry, Khim. Geterosikl. Soedin. y el compendio Comprehensive Heterocyclic Chemistry.

Como factores que han influido de forma decisiva en el gran desarrollo de esta área de la Química Orgánica se puede mencionar: El potencial de aplicación de dichos compuestos,

cuyas propiedades pueden aprovecharse tanto en el campo de la medicina, como en la agricultura, la industria y la ciencia básica. Por otro lado, está la gran disponibilidad de estrategias sintéticas que posibilitan obtener esta clase de sustancias a través de metodologías eficientes y versátiles. De igual forma, se ha encontrado que muchos de estos compuestos desempeñan un papel fundamental en procesos vitales, como la transmisión de la información genética, la respiración y su acción en el sistema nervioso central.

Los alcaloides son quizá referidos como los compuestos heterocíclicos más conocidos y utilizados en la medicina, como miembros destacados de esta familia se puede referenciar a la cocaína, nicotina, quinina, emetina, con sus ya conocidos efectos terapéuticos.

Continuando con las aplicaciones y en relación particular a los pirroles, se puede sugerir que el campo de mayor aplicación de esta clase de compuestos se encuentra en la medicina, dada su actividad de tipo anticonvulsivo,¹ antimicrobiano,² antiinflamatorio³ y analgésico.⁴ Así también, han sido catalogados como potenciales agentes antipsicóticos,⁵ agentes vasorelajantes,⁶ agentes anticancerígenos⁷ y como antibióticos antitumor DNA-interactivos.⁸ Además, los compuestos pirrólicos se han utilizado con fines terapéuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia,⁹ epilepsia y obesidad.¹⁰

En el sector agrícola, las propiedades antifúngicas e insecticidas¹¹ de los compuestos pirrólicos han originado la preparación de herbicidas y fungicidas, que permiten el control de plagas y enfermedades en diversos cultivos.

A nivel industrial se les emplea actualmente como catalizadores en procesos de polimerización,¹² como inhibidores de la corrosión, preservativos y disolventes para resinas y terpenos; ellos forman complejos con metales de transición y al producir una polimerización muy uniforme¹³ constituyen un factor clave en la industria metalúrgica.

Además, se ha encontrado en los últimos años que compuestos con anillos pirrólicos conjugados exhiben propiedades semiconductoras, ampliando de esta forma su rango de aplicación al área de materiales conductores y dispositivos electroluminiscentes.¹⁴

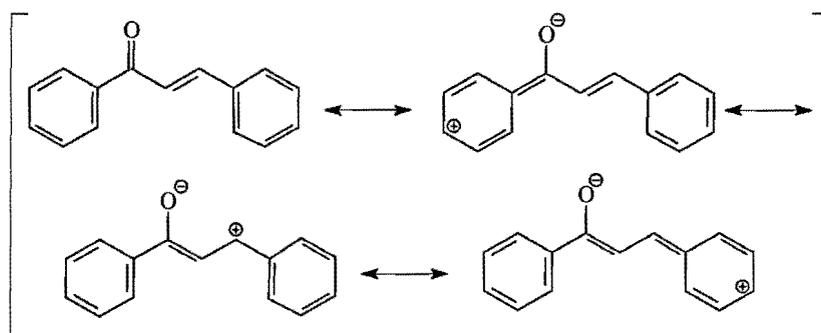
Por otro lado, la aplicación de los pirroles también se plasma en su utilización como materia prima para síntesis orgánica, a similitud de eslabone, para la generación de macromoléculas con grupos funcionales y estereoquímica definida ó para la obtención de medicamentos con propiedades específicas, un ejemplo particular lo constituye la melatonina y las moléculas derivadas de ésta que exhiben propiedades antiinflamatorias y analgésicas.¹⁵



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
SEDE MEDELLIN
DEPTO. DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA "EFE" GOMEZ

3. Chalconas como precursores de compuestos heterocíclicos

Chalcona es el nombre común asignado al compuesto, en el cual dos anillos aromáticos bencénicos se encuentran unidos por medio de una unidad 1,3-propenónica, dando lugar así a la presencia de una conjugación cruzada, de cuyo fragmento estructural se derivan interesantes propiedades químicas y físicas para esta clase de moléculas.



Esquema 1: Estructuras mesoméricas para la monochalcona más sencilla

Estudios fotoquímicos de la monochalcona (Esquema 1) muestran que la isomerización,¹⁶ fotodimerización¹⁷ y fotopolimerización¹⁸ son las principales reacciones competitivas que se presentan en dichos compuestos, esta amplia gama de reactividad ha situado a las chalconas como una interesante clase de sustancias a investigar tanto en las proyecciones de ciencia básica como en campos aplicados. Así por ejemplo, algunas chalconas de simples se utilizan para la elaboración de amplificadores de frecuencia debido a su elevada actividad SHG (Second Harmonic Generation).¹⁹ Las chalconas poliméricas han cobrado gran importancia debido a su aplicación como partes en la construcción de aparatos electrónicos, ejemplo de ello son los diodos emisores de luz (LED),²⁰ los transistores de gran alcance (FET)²¹ y las celdas Fotovoltaicas.²² Además de las propiedades electrofísicas y electroópticas provenientes de la conjugación cruzada, algunas chalconas poseen interesante actividad biológica.²³

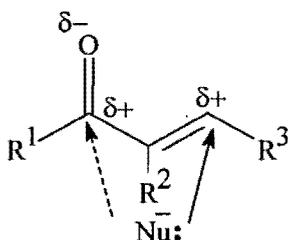
Un amplio campo de utilización tanto de chalconas como oligo- y polichalconas²⁴ es la generación de sistemas heterocíclicos, donde los anillos pueden tener diferentes tamaños.

3.1 Reactividad del sistema enónico

La conjugación cruzada de los grupos carbonílico y olefínico presente en la **enona** confiere una marcada reactividad a las moléculas que poseen esta estructura y posibilita la construcción de anillos heterocíclicos de 5, 6 y 7 miembros,^{25,26,27,28} cuyo potencial de aplicación ha despertado el interés por el desarrollo de nuevas estrategias para su obtención con modelos de sustitución definidos.

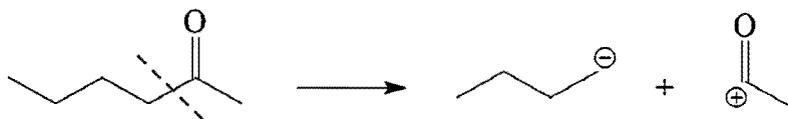
La presencia de la unidad enónica en las chalconas las ha convertido en versátiles precursores para una variedad de reacciones, siendo la condensación y la cicloadición las de mayor importancia. En el caso particular, formación de anillos heterocíclicos de 5 miembros de naturaleza pirrólica, las estrategias sintéticas muestran que las chalconas pueden aportar dos ó tres átomos carbonos, en tanto que el otro componente deberá contribuir con el heteroátomo y el fragmento restante para la generación de anillo deseado.

Así, la gran reactividad de las cetonas aromáticas α,β -insaturadas atribuida al esqueleto 1,3-diaril-2-propenónico, se fundamenta en que estas puedan actuar como electrófilos bifuncionales frente a una gran variedad de nucleófilos, de allí que la regioselectividad esté determinada tanto por las condiciones de reacción como por los efectos estéricos y electrónicos de las moléculas reaccionantes (Esquema 2).



Esquema 2: Posibles ataques de un nucleófilo sobre las cetonas α,β -insaturadas

A continuación se presentan algunas posibles rutas sintéticas para la obtención de compuestos heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros, para lo cual se invocan los conceptos de retrosíntesis y *synthon*, este último entendido según Corey²⁹ como los fragmentos generados del rompimiento heterolítico de la molécula objetivo en una retrosíntesis, el esquema 3 muestra el principio general de una retrosíntesis.

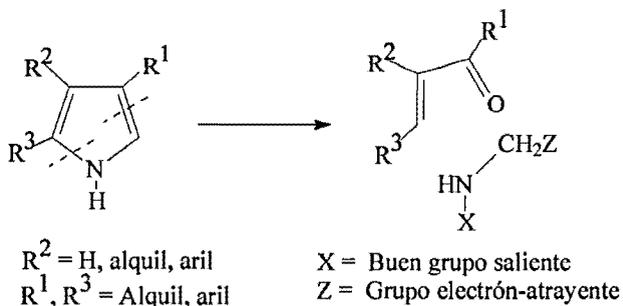


Esquema 3: Principio de una retrosíntesis y formación de synthones

La retrosíntesis, como un marco de referencia, ofrece una visión general de posibles moléculas o fragmentos que pueden actuar, ya sea como el componente carbonado ó el componente que aporta el fragmento restante y que contiene inmerso el heteroátomo. Es importante aclarar, que para este último, se seleccionan en la mayoría de casos moléculas portadoras de nitrógeno, ya que de esta forma se generan anillos heterocíclicos, en donde el nitrógeno permite su protonación y con ello la fácil formación de iones, propiedad valiosa para diferentes aplicaciones. Así por ejemplo, con la protonación inicial del nitrógeno en el anillo heterocíclico se garantiza la transferencia de carga entre los átomos participantes del ciclo y por medio de un efecto de circulación de protones (protonen-Hopping) la conducción de carga entre las cadenas, si se tratase de compuestos con dos ó más anillos heterocíclicos.

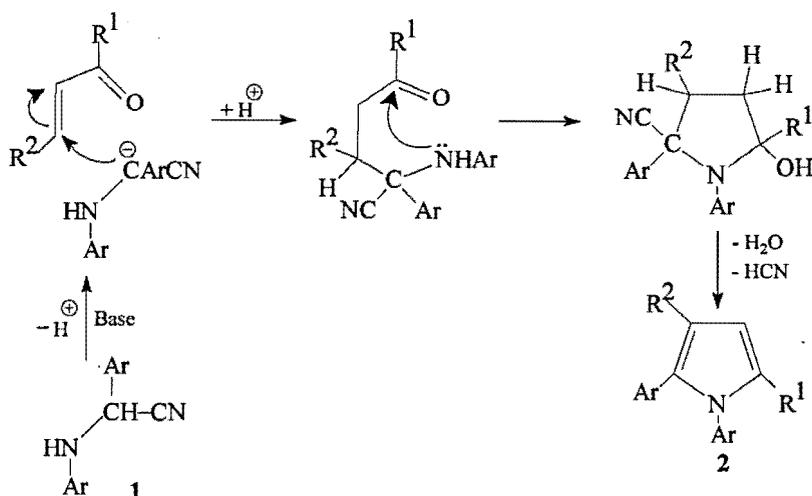
3.2 Formación de anillos heterocíclicos de cinco miembros: Pirrol

3.2.1 La enona como un C3 - synthon en la formación del anillo pirrólico



Esquema 4: Synthones generados en una posible síntesis del anillo pirrólico

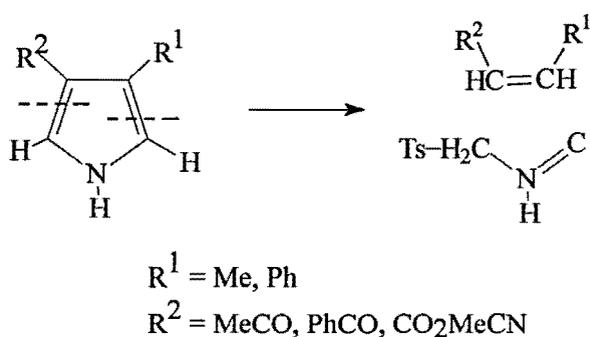
Esta formación del anillo pirrólico representa la participación clásica de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, donde la enona actúa como un componente de tres carbonos (Esquema 4) . El segundo componente debe poseer junto al heteroátomo un grupo electrón-atrayente, así como un buen grupo saliente. La literatura señala al nitrilo **1** como el *synthon* más adecuado³⁰ (Esquema 5).



Esquema 5: Ejemplo de la formación del anillo pirrólico a través de una adición tipo Michael

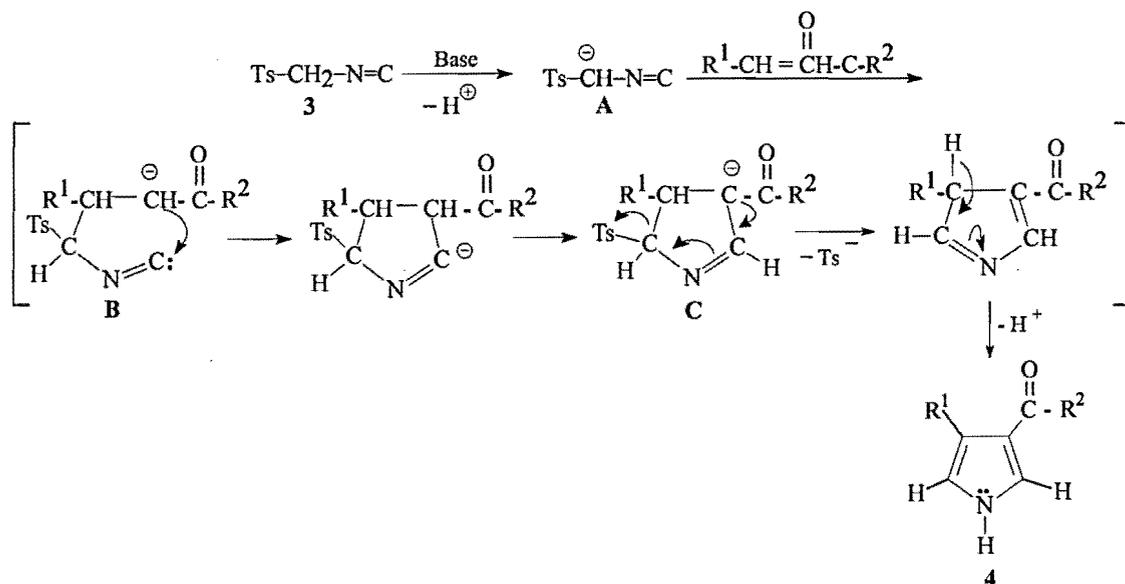
El esquema anterior muestra el mecanismo para la formación del anillo pirrólico a través de una adición tipo Michael, donde el anión del *synthon* **1** ataca al C_{β} de la chalcona, luego se presenta la adición nucleofílica del nitrógeno del grupo amino al grupo carbonilo para formar el anillo de 5 miembros, el derivado pirrolidínico tras la eliminación de agua y ácido cianhídrico da lugar al anillo del pirrol.

3.2.2 La enona como un C2 - synthon en la formación del anillo pirrólico



Esquema 6: Synthones en la formación del anillo pirrólico con participación de TOSMIC

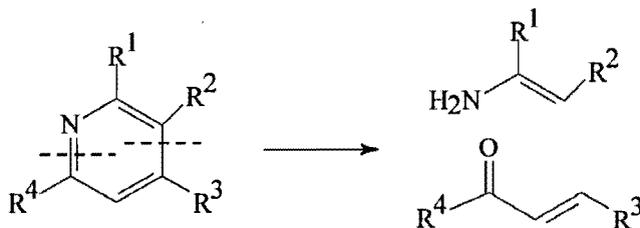
Esta estrategia sintética para la formación del anillo del pirrol se basa en la participación del doble enlace de la unidad enónica quien aporta precisamente dos átomos de carbono, y un fragmento $C_\alpha NC_\alpha$ que contribuye con el fragmento restante. Los compuestos con la estructura $R-N \equiv C$, tal como el tosilmetilisocianuro, comúnmente denominado TOSMIC,³¹ cumplen con este requerimiento. Además, debido a su disponibilidad comercial y gran reactividad ha sido implementado en la preparación de varios tipos de compuestos heterocíclicos.^{32,33,34,35}



Esquema 7: Mecanismo de reacción sugerido para la formación del anillo pirrólico

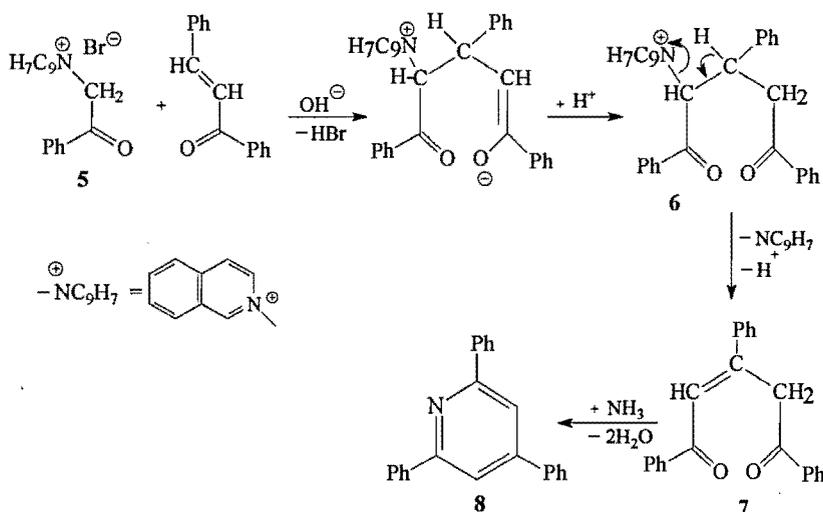
Bajo condiciones básicas, se asume que la reacción ocurre a través de una adición tipo Michael, donde el anión **A** formado a partir del TOSMIC **3** se adiciona al C_β de la enona, con lo cual se genera el anión **B**, cuyo ataque al grupo isociano conduce a la ciclación. Luego con la pérdida de hidrógenos y reacomodo electrónico aparece el intermedio **C**, del cual por eliminación del grupo tosilo y rearreglo de protones se genera el anillo pirrólico sustituido en las posiciones 3 y 4.

3.3 Formación de anillos heterocíclicos de seis miembros: Piridinas



Esquema 8: Posible retrosíntesis del anillo piridínico

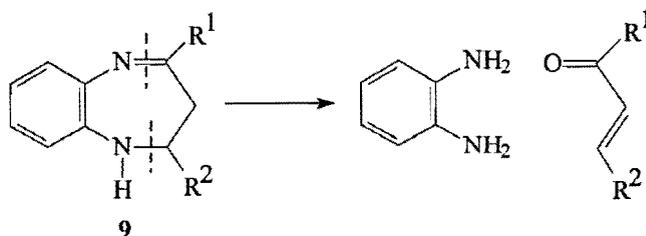
De acuerdo con el rompimiento heterolítico mostrado en el esquema anterior, la formación del anillo piridínico implica la participación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, como el fragmento que aporta tres carbonos, y una molécula que incluya en su estructura el átomo de nitrógeno o que pueda incorporarlo en el transcurso de la reacción de algún derivado nitrogenado, tal como el amoníaco. Dicha transformación fue alcanzada de forma exitosa por Zecher y Kröhnke utilizando sales de fenacilpiridinio.³⁶



Esquema 9: Mecanismo planteado en la formación del anillo piridínico

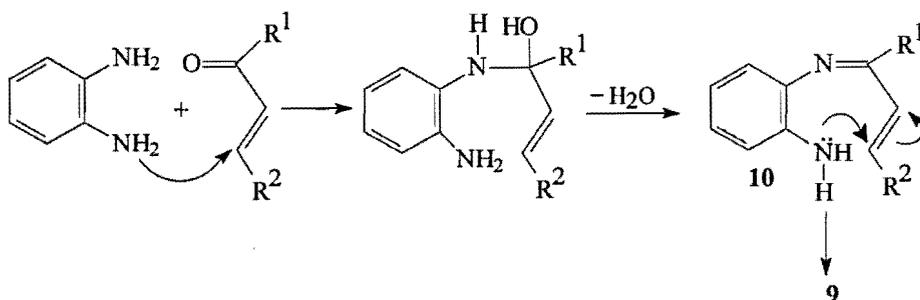
Para el mecanismo de esta reacción se propone como primer paso, la adición tipo Michael del carbanión del grupo metileno del bromuro de fenacilpiridinio a la chalcona, después de la eliminación del bromuro de piridinium desde el aducto 6, se forma la 1,3,5-trifenil-2-en-1,5-diona 7, la cual en presencia de amoníaco da lugar a la ciclación eficiente de anillo sustituido 2,4,6-trifenilpiridínico.

3.4 Formación de anillos heterocíclicos de siete miembros: Benzodiazepinas



Esquema 10: Synthones para una posible síntesis de la dihidrobenzodiazepina

De acuerdo a esta posible retrosíntesis, la formación del anillo diazepínico requiere junto al fragmento carbonílico α,β -insaturado, que participa con tres carbonos, un componente que porte dos átomos de nitrógeno, bajo esta especificación, la *o*-phenilendiamina representa la molécula adecuada para tal propósito.



Esquema 11: Mecanismo sugerido para la formación de la dihidrobenzodiazepina

El mecanismo de reacción sugerido para este caso particular comienza con la adición de un grupo amino al grupo carbonilo de la enona. Después de la eliminación de una molécula de agua se forma un intermedio olefínico **10** y similar a una adición Michael, el grupo amino restante se adiciona al doble enlace para cerrar el anillo diazepínico.^{37,38}

Cabe mencionar que estudios han mostrado que la presencia de sustituyentes, como el grupo propoxi en la posición 2 y 5 del anillo aromático de las chalconas,³⁹ dificultan la formación del anillo diazepínico debido a las tensiones generadas sobre los anillos que los obliga a rotar fuera del plano. Así, el impedimento estérico se convierte en un factor determinante en la formación de este tipo de compuestos y sugiere a la vez, que el proceso de ciclación solo se vería favorecido si los sustituyentes sobre los anillos

aromáticos de las chalconas son relativamente pequeños y se localizan preferiblemente en posición *meta* y *para*.

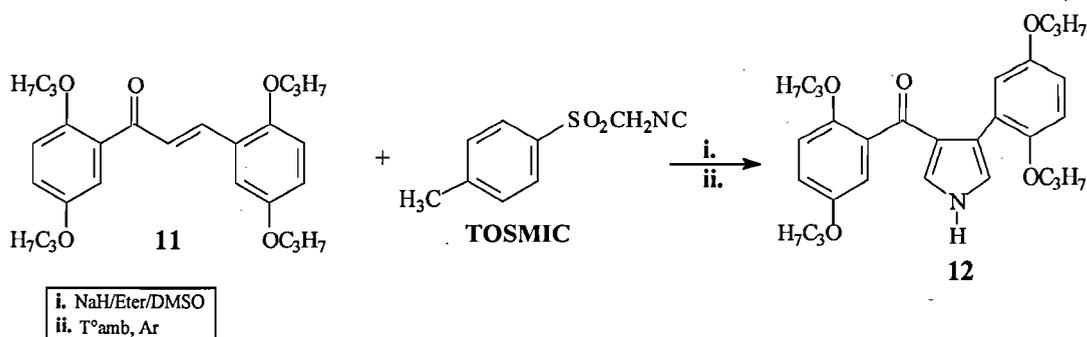
4. Estrategias sintéticas implementadas

Como se ha mencionado anteriormente, el eje principal de este documento es la descripción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados como precursores de compuestos heterocíclicos y específicamente en la generación de pirroles.

La estrategia sintética seleccionada para la obtención de los derivados pirrólicos está basada en la participación de la enona como un C_2 – *synthon* y el TOSMIC,³¹ como previamente se expuso en el apartado 3.2.2.

4.1 Obtención de oligopirroles

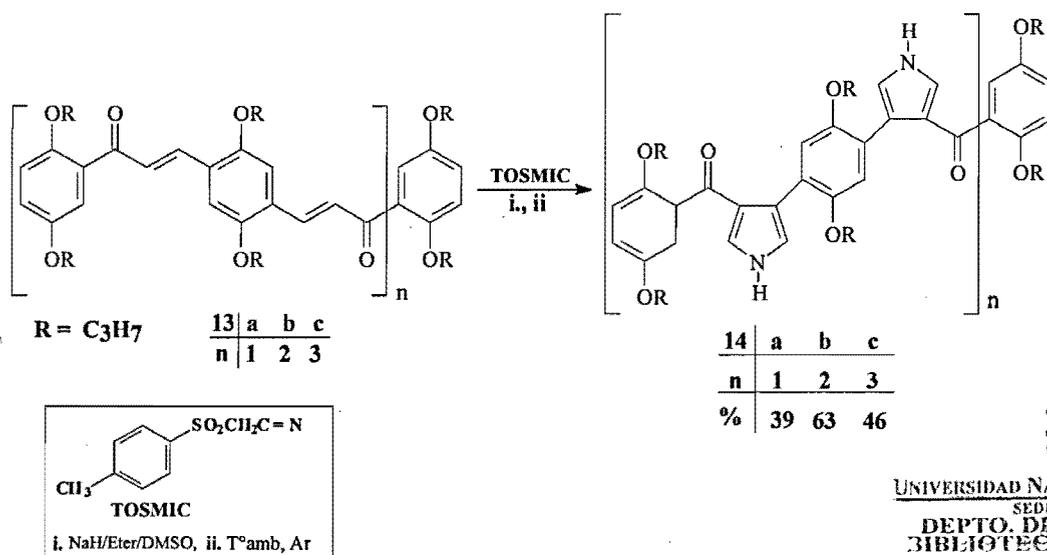
Las condiciones generales para la reacción de cicloadición entre la chalcona **11** (E-1,3-bis(2,5-dipropoxifenil)-2-propen-1-ona) y el TOSMIC fueron optimizadas para obtener de forma eficiente el monómero pirrólico **12** (Esquema 12).



Esquema 12: Preparación de un monómero pirrólico **12** a partir de chalcona y TOSMIC

Una vez definidas las mejores condiciones de reacción para la metodología referida, se implementó dicha estrategia sintética para la generación de una serie de oligopirroles,⁴⁰ permitiendo obtener una cadena con tres unidades de repetición, constituida por 7 anillos bencénicos, 6 grupos carbonilo y 6 anillos de 1H-pirrol (Esquema 13). Dicho trabajo hace parte de mi de tesis doctoral.⁴¹

Aprovechando la efectividad de esta metodología y teniendo en cuenta la gran aplicación de los compuestos pirrólicos, se ha venido desarrollando en el Grupo de Investigación en Síntesis y Reactividad de Compuestos Orgánicos, (SYRCOR), trabajos relacionados con la obtención de derivados pirrólicos monoméricos.⁴²

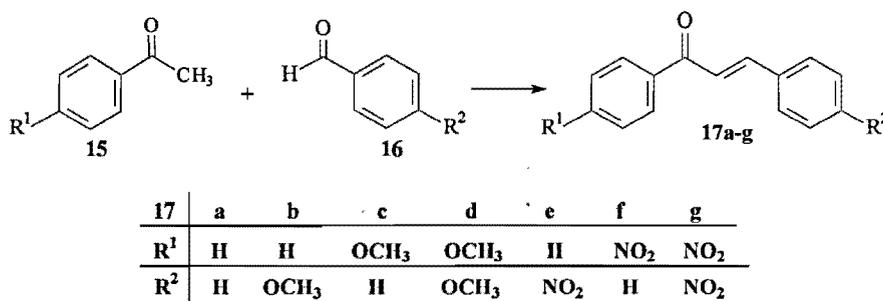


Esquema 13: Síntesis de los oligopirroles 14a-c, con una secuencia de anillos benzénicos, anillos 1H-pirrólicos y grupos carbonilo

4.2 Obtención de precursores carbonílicos α,β -insaturados y derivados pirrólicos

A continuación se esquematiza la síntesis de las series de compuestos carbonílicos α,β -insaturados empleados como materia prima en la obtención de los derivados pirrólicos.

4.2.1 Cetonas aromáticas α,β -insaturadas y sus respectivos pirroles

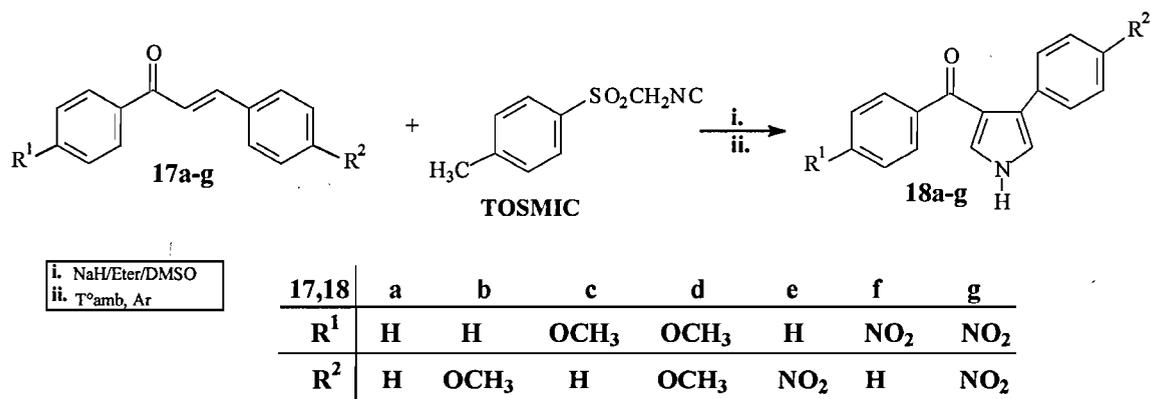


Esquema 14: Obtención de precursores carbonílicos α,β insaturados 17a-g

Las chalconas **17a-g** fueron obtenidas a través de una condensación Claisen-Schmidt a partir de acetofenona y benzaldehídos sustituidos respectivamente en posición *para* (Esquema 14), se utilizaron las condiciones generales de la condensación aldólica⁴³ y su optimización se alcanzó con la modificación de temperatura, relación molar y tiempo de reacción, entre otras variables. Las especificidades de la reacción se registran en la parte metodológica.

Síntesis de los compuestos pirrólicos a partir de chalconas

Las chalconas obtenidas se utilizaron como precursores para generar junto con el TOSMIC, los respectivos derivados pirrólicos a través de una cicloadición 1,3-dipolar (Esquema 15). Las condiciones generales de reacción se tomaron de trabajos anteriormente citados.^{31,41,42.}



Esquema 15: Síntesis de compuestos pirrólicos a través de la cicloadición 1,3-dipolar

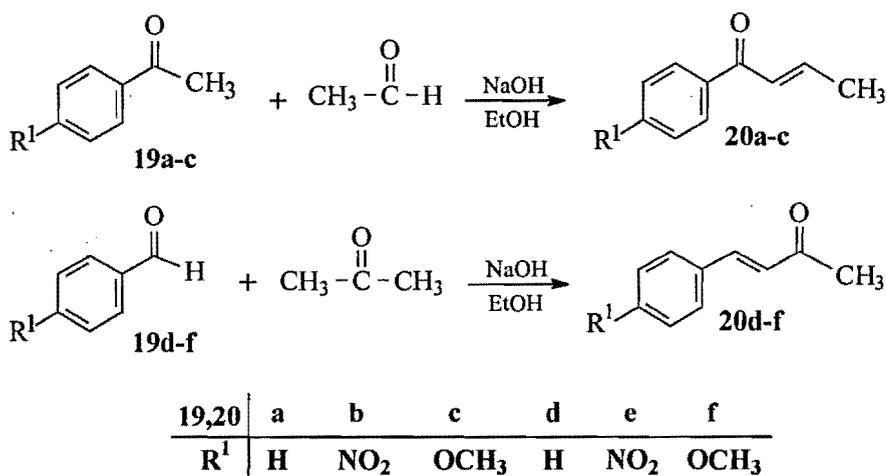
El desarrollo de las reacciones, para obtener tanto los precursores como los productos, se controló con cromatografía de capa delgada, CCD. La separación y purificación de los precursores **17a-g** y compuestos pirrólicos **18a-g** se realizó con la ayuda de métodos tradicionales. Así mismo, la elucidación estructural del material de partida **17a-g** como de los pirroles, **18a-g**, se llevó a cabo mediante técnicas espectroscópicas, tales como resonancia magnética nuclear (¹H- y ¹³C-RMN), espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo, cuyas particularidades se registran en el capítulo 6. Esta investigación fue financiada por la Dirección de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá, DINAIN, a través del proyecto 20101005043.

4.2.2 Cetonas α,β -insaturadas y sus respectivos pirroles

El interés continuo por el diseño de nuevos compuestos pirrólicos nos llevó a implementar para el siguiente trabajo una serie de cetonas α,β -insaturadas con sustituyentes alifáticos y aromáticos en torno a la unidad enónica. Dado que el enlace olefínico de la enona representa el centro directo de reacción, dicha sustitución permitiría abordar el análisis de forma más directa, de la influencia de los mismos. Con respecto a los sustituyentes sobre el anillo fenilo, ellos son similares a los utilizados en la investigación precedente, esto con el fin de poder comparar su efecto sobre el mecanismo y velocidad de reacción, según su naturaleza electrón-atrayente ó electrón-donante.

Así mismo, este trabajo permitió confirmar el mecanismo de reacción propuesto en la investigación anterior, una cicloadición 1,3-dipolar, para la formación de esta clase de compuestos pirrólicos. Estos resultados se derivan del proyecto con código 2020100543, financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, DIME.

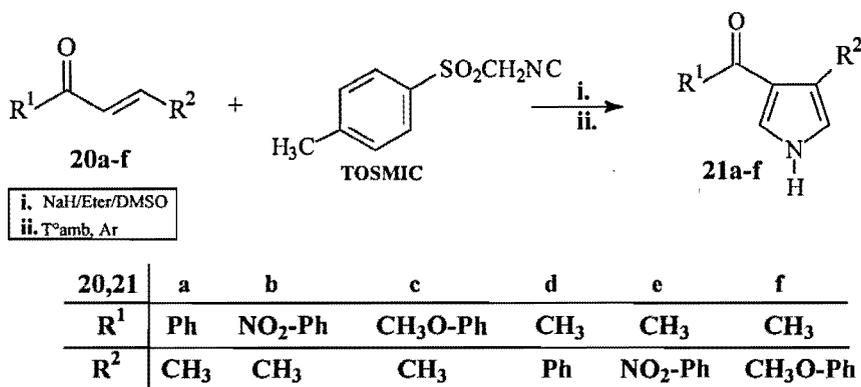
Los materiales de partida para esta investigación se obtuvieron de forma similar mediante la optimización de las condiciones de reacción de la condensación aldólica. Las particularidades se describen en el respectivo trabajo de grado⁴⁴ y publicación,⁴⁵ esquema 16.



Esquema 16: Obtención de cetonas α,β -insaturadas 20a-f

Síntesis de los compuestos pirrólicos a partir de cetonas α,β -insaturadas

Los derivados pirrólicos fueron sintetizados bajo la estrategia sintética descrita previamente, una cicloadición 1,3-dipolar, utilizando TOSMIC como el componente sintético nitrogenado. Las variaciones particulares a dicha metodología se deben a la naturaleza específica y distinta reactividad de los precursores.



Esquema 17: Síntesis de derivados pirrólicos a partir de cetonas α,β -insaturadas

Es importante resaltar que este proyecto constituyó la parte complementaria en la determinación de la influencia general de sustituyentes, permitió confirmar la versatilidad de la metodología sintética, así como la validez del mecanismo de reacción planteado para la misma.

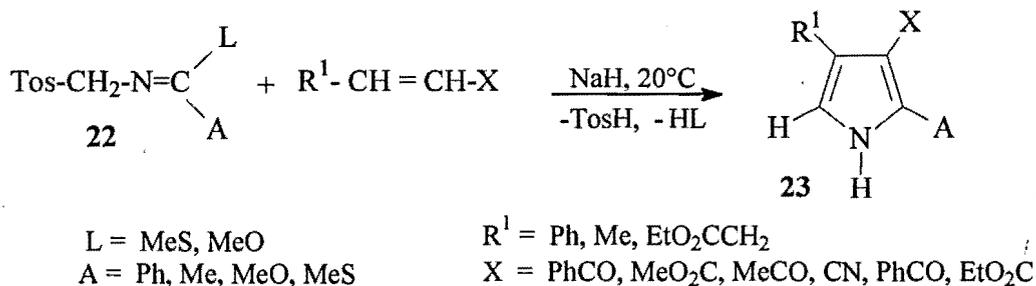
Al igual que en el caso anterior, el desarrollo de las reacciones para la obtención del material de partida y productos, se controló con cromatografía de capa delgada. La separación y purificación de los compuestos **20a-f** y **21a-f** y su elucidación estructural se detallan en los documentos referenciados.^{44,45}

5. Estudio teórico de los derivados pirrólicos sintetizados

Como se ha comentado anteriormente, el TOSMIC es un precursor orgánico de gran utilidad sintética debido a su alta reactividad, también se ha encontrado que su comportamiento químico depende de las condiciones del medio de reacción.

La información disponible de este *synthon* describe inicialmente su papel como un carbanión clásico en un medio básico fuerte, donde uno de los hidrógenos del grupo metileno es removido para generar el carbanión, el cual a través de una adición tipo Michael sobre un compuesto carbonílico α,β -insaturado permite la formación del anillo pirrólico,³¹ (Esquema 7).

Por otro lado, en un disolvente anhidro y en presencia de una base fuerte como el hidruro de sodio (NaH), se plantea la formación *in situ* de una especie 1,3-dipolar a partir del TOSMIC y su consecuente adición a una olefina a través de un mecanismo concertado correspondiente a una cicloación 1,3- dipolar. Van Leusen y colaboradores⁴⁶ fueron los primeros en sugerir dicha participación del TOSMIC en presencia de aceptores Michael **22** para la formación de derivados pirrólicos **23** (Esquema 18)



Esquema 18: Aceptores Michael y TOSMIC en la formación de anillos pirrólicos

Sus evidencias se sustentan en observaciones experimentales de intercambio protónico para la especie 1,3-dipolar, así como en la simulación de la reacción con otros precursores. Además, para secuenciar la adición inicial y posterior pérdida del grupo

tosilato se apoyaron en la preparación de ciertos compuestos sustituidos. Es importante señalar que este estudio constituye el punto de partida de la posible alternativa de participación del TOSMIC como una especie 1,3-dipolar en un mecanismo concertado y por ello se convierte en el fundamento preliminar que apoya la propuesta mecanística a presentar.

Tradicionalmente el estudio de mecanismos de reacción ha sido abordado por técnicas tales como el marcamiento isotópico, mediciones espectroscópicas y atrapamiento de intermedios, entre otros. Sin embargo, en la mayor parte de las reacciones químicas orgánicas, la caracterización experimental de intermedios, mínimos locales de superficie de energía potencial y propiedades inherentes a su estructura, es generalmente difícil de obtener debido a la naturaleza del estado de transición. Para solucionar estos interrogantes se cuenta con la química computacional, cuyo fundamento principal es la teoría física conocida como "Mecánica Cuántica".

La Química Computacional es un área que permite realizar la modelación cuantitativa de fenómenos de interés químico. Así, ha posibilitado mediante la aplicación de un software químico especializado el estudio teórico de parámetros termodinámicos de una reacción, tales como energía de activación, entropías y entalpías de formación, constantes de velocidad y equilibrio, determinación de sitios reactivos e influencia de sustituyentes, entre otros factores, los cuales han contribuido a la elucidación mecanística de reacciones orgánicas y en la interpretación espectroscópica de compuestos; estos factores han hecho que la Química Computacional constituya actualmente una herramienta fundamental para la modificación ó diseño de una estrategia sintética.

Por ello y buscando la sinergia de la actividad experimental y el análisis teórico-computacional, que permite propender por la optimización del conocimiento en el estudio de las propiedades geométricas, energéticas y termodinámicas de compuestos, así como en la reactividad y los mecanismos de reacción, entre otros aspectos, se ha incluido en los trabajos realizados por el Grupo de Investigación SYRCOR, adicional a la síntesis de los derivados pirrólicos el respaldo del estudio teórico de su mecanismo de formación, apoyados en la Química Teórica y Computacional.

5.1 *Planteamiento de un mecanismo de reacción concertado de Cicloadición 1,3-dipolar*

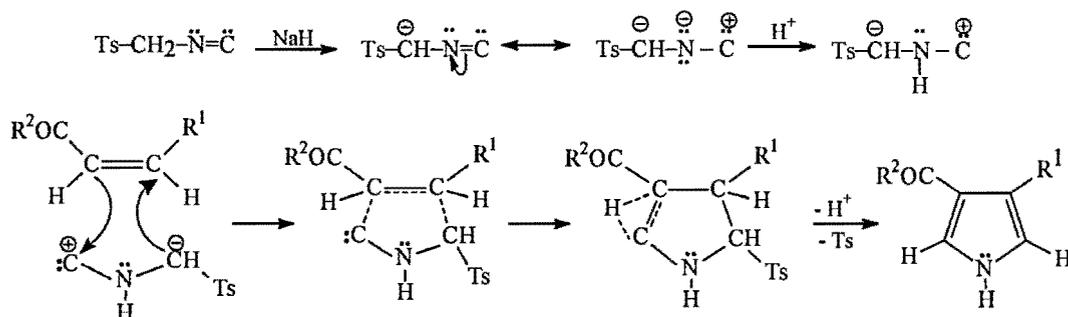
Con base en delineamientos previos,⁴⁶ se asume la formación de los compuestos pirrólicos a través de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar, con participación del TOSMIC como el 1,3-dipolo y de la olefina como el dipolarófilo. La elucidación de esta propuesta pudo ser lograda con ayuda de la Química Computacional, haciendo uso de un software especializado que permitió la simulación de la reacción de estudio y con ello poder comparar por ejemplo, las cargas sobre los átomos implicados directamente en la formación de los nuevos enlaces, la longitud de enlace entre determinados átomos, la entropía del sistema y demás parámetros que sustentan las características esperadas para un mecanismo concertado.

Dentro de las herramientas computacionales se dispone de diversos paquetes de cómputo, cuya naturaleza está relacionada con la especificidad del cálculo requerido. Gaussian03⁴⁷ es el programa de mayor utilidad para nuestro caso y el nivel de teoría más usado para efectuar dichos cálculos es el HF/6-31G(d),^{48,49} cuyos resultados pueden ser optimizados posteriormente al nivel B3LYP/6-31 G(d).⁵⁰

B. S Jursic⁵¹ ha sido uno de los primeros en valerse de las herramientas computacionales para argumentar el mecanismo de las reacciones concertadas de cicloadición 1,3-dipolar. Utilizando dos métodos, DFT y una combinación de AM1 para las estructuras y DFT para la evaluación de la energía, presenta valores para la barrera de energía (LUMO y HOMO de los orbitales participantes), lo mismo que energías de activación que concuerdan con los valores esperados para una cicloadición 1,3-dipolar entre el acetileno (dipolarófilo) y el óxido de N-metiloxazolio (1,3-dipolo). Además, resalta que la combinación DFT-AM1 ofrece resultados tan satisfactorios como los derivados de un estudio total bajo DFT con la ventaja de un gran ahorro de tiempo computacional y la posibilidad de estudiar moléculas de gran tamaño.

Retomando el objetivo del presente escrito, es decir la formación del anillo pirrólico a través de un mecanismo concertado, se describe a continuación los resultados del estudio teórico, el cual se llevó a cabo utilizando el paquete computacional Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d). Es importante señalar que actualmente se realiza dicho estudio al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

El esquema 19 muestra la representación general para el mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar entre el TOSMIC y aceptores de tipo Michael (compuestos carbonílicos α,β -insaturados).



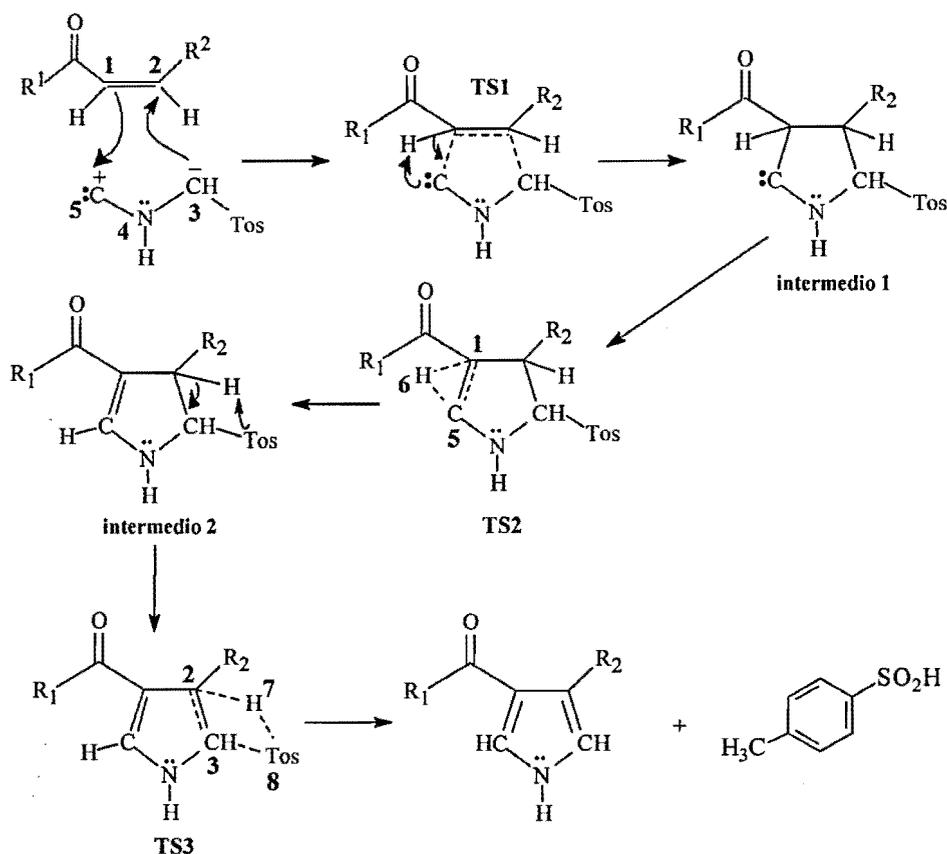
Esquema 19: Mecanismo general propuesto para cicloadición 1,3-dipolar entre aceptores Michael y TOSMIC

La especie 1,3-dipolar se genera a partir del TOSMIC por la remoción del hidrógeno ácido del grupo metileno debido a la acción de la base, con el posterior reordenamiento del carbanión y protonación sobre el nitrógeno.

Los resultados del estudio teórico a nivel HF/6-31G(d) conducen a la postulación de un mecanismo concertado, en el cual se considera su realización en tres etapas, cuya secuencia se representa en el Esquema 20.

La sustentación de este mecanismo se apoya en la evaluación de propiedades electrónicas, geométricas y termodinámicas, tales como la determinación de cargas atómicas, longitudes de enlace, efecto de los sustituyentes, valores de energía total y entropía entre otros, que se describen seguidamente.

Dada la magnitud de información generada para todas las estructuras estudiadas, reactivos, estados de transición, intermedios y productos, y teniendo en cuenta que este documento solo pretende reseñar el tipo de estudio teórico implementado para la sustentación de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar, se presentarán tablas con información selecta para la argumentación del mecanismo en mención.



Esquema 20: Etapas con los respectivos estados de transición e intermedios propuestos para el mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar

5.2 Análisis de algunos parámetros termodinámicos

5.2.1 Evaluación de las cargas atómicas

La densidad de carga está relacionada con la reactividad química de una molécula, pero como se trata de una función tridimensional, resulta más sencillo definir densidades de carga atómicas, también conocidas como cargas parciales ó cargas por átomo, aproximando la distribución compleja de cargas por una más sencilla en la cual cada átomo tiene una carga parcial. Con el nivel de teoría HF/6-31G(d) se calcula la carga atómica en un átomo como la suma de las contribuciones de los orbitales atómicos del átomo en los orbitales moleculares ocupados y de su carga nuclear y mediante su análisis es posible obtener información acerca de la reactividad molecular en forma muy sencilla.⁵² Es preciso anotar que estas cargas deben ser utilizadas en forma comparativa.

Con el propósito de validar el mecanismo de reacción propuesto para la formación de los compuestos pirrólicos, el cual se ha planteado a través de la cicloadición 1,3-dipolar, se efectuó el cálculo teórico de las cargas atómicas de los centros de reacción en los materiales de partida, 17a-g y en el TOSMIC.

Los valores teóricos encontrados para las cargas de los átomos participantes en la reacción permiten corroborar la validez de una cicloadición 1,3-dipolar. Así, en el fragmento olefínico del precursor se registran cargas opuestas, sobre el carbono α se aprecia el polo negativo y sobre el carbono β , el polo positivo, configurando el dipolarófilo. Por su parte, las cargas observadas en el TOSMIC concuerdan con el 1,3- dipolo esperado y generado *in situ* (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Cargas atómicas naturales del fragmento $C_\alpha = C_\beta$ de las chalconas involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)

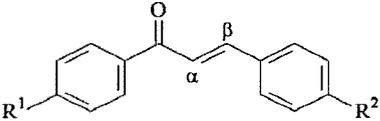
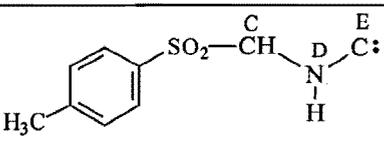
Especies	C_α	C_β	Molécula de Referencia
17a	-0.36868	0.08438	
17b	-0.38392	0.07412	
17c	-0.36421	0.08992	
17d	-0.36990	0.08246	
17e	-0.32489	0.11946	
17f	-0.37486	0.07175	
17g	-0.34185	0.10062	

Tabla 2. Cargas atómicas naturales del fragmento $C_C - N_D = C_E$ del TOSMIC involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)

Especie	C_C	N_D	C_E	Estructura
TOSMIC	-0.230907	-0.050877	0.296479	

En el TOSMIC se muestra de forma muy marcada la especie 1,3-dipolar, sobre el átomo de carbono vecino al grupo SO_2 (C_C carga negativa) y sobre el carbono final (C_E carga

positiva). La presencia de estas cargas debe conducir una orientación específica del 1,3-dipolo del TOSMIC ante la olefina, de tal forma que su carbono más negativo, (C_C), se oriente al carbono β y el carbono terminal del fragmento isociano, (C_E), al carbono α del dipolarófilo, tal como se presenta en los esquemas 19 y 20.

Las cargas sobre los precursores y con ella la definición de una orientación específica de adición, permiten sugerir como primera etapa un estado de transición de cinco miembros (TS1) que conduce a la formación del anillo y de su correspondiente primer intermedio.

Posteriormente se presenta una migración de hidrógeno desde el carbono de la olefina adyacente al carbonilo hasta un extremo del 1,3-dipolo, dando lugar a un segundo estado de transición de tres miembros (TS2) y su respectivo intermedio, esta etapa conlleva a la formación de un doble enlace del anillo pirrólico.

Finalmente, la última etapa involucra un estado de transición de cuatro miembros (TS3), correspondiente a la eliminación del grupo saliente tosilato, como ácido *p*-toluensulfónico, y la remoción de un hidrógeno para completar la aromatización del anillo pirrólico.

5.2.2 Evaluación de las longitudes y secuencia de enlace

La secuencia del rompimiento y formación de enlaces propuesta en el mecanismo de cicloadición se confirma para todos los enlaces comprometidos en la reacción. El análisis de las longitudes de enlaces asociados con los cambios de hibridación que se presentan en la formación del anillo pirrólico, se evaluó con los valores teóricos obtenidos. Así el doble enlace $C_1 - C_2$ de un valor inicial en el reactivo de 1.33 Å esperado por su naturaleza, adquiere a lo largo de la trayectoria de reacción un carácter de enlace simple hasta alcanzar un valor de 1.55 Å, que finalmente experimenta una pequeña reducción sugerida por la aromaticidad en el anillo pirrólico.

En la formación de los enlaces $C_1 - C_5$ y $C_2 - C_3$, inicialmente no se registra enlace, pero a partir del TS1 se observa un valor que indica la aproximación de los átomos de carbono, posteriormente se muestra la distancia correspondiente a un enlace sencillo en las

diferentes especies involucradas en el mecanismo y se confirma la presencia de un doble enlace esperado con el valor dentro del rango establecido para un anillo pirrónico.

En tabla 3 se presenta las longitudes de enlace para el compuesto pirrónico **18a**, para los restantes compuestos de la serie pirrónica se encontró un comportamiento similar en las longitudes de enlace, cuyos valores específicos se describen en la respectiva publicación.⁵³

Tabla 3. Longitudes de enlace para las especies participantes en la reacción, calculadas en Gaussian03 al nivel de teoría HF/6-31G(d)

Especie	C ₁ – C ₂	C ₂ – C ₃	C ₃ – N ₄	N ₄ – C ₅	C ₁ – C ₅
17a	1.328673		1.447756 ^a	1.215973 ^a	
TS1	1.360609	2.839815	1.471040	1.246509	2.179976
INT1	1.550305	1.544222	1.450449	1.307640	1.520137
TS2	1.528800	1.559249	1.431316	1.380724	1.374060
INT2	1.519498	1.565754	1.445740	1.383550	1.328704
TS3	1.412878	1.521574	1.454480	1.294810	1.405024
18a	1.444426	1.357372	1.367564	1.348010	1.367387

Especie	C ₁ – H ₆	C ₅ – H ₆	C ₂ – H ₇	C ₃ – S ₈	S ₈ – H ₇
17a	1.072268				
TS1	1.073632				
INT1	1.089070				
TS2	1.406989	1.229629			
INT2		1.071937	1.082056		
TS3			1.812841	1.845681	1.760921
18a					1.330230 ^b

a. Valores tomados del TOSMIC

b. Valor tomado del Ácido p-toluensulfónico

Adicionalmente, la formación sugerida para el segundo estado de transición de tres miembros, que implica la transferencia del protón del C₁ al C₅, se valida por las longitudes de enlace entre el C₁ – H₆ y C₅ – H₆, alejándose del C₁ y aproximándose al C₅ registrando un valor de 1.40 Å para el TS2 y que finalmente adquiere el valor esperado de 1.07 Å en el INT2.

Así mismo, el estado de transición de cuatro miembros (TS3), se verifica con el valor de las longitudes de enlace entre C₂ – H₇ y C₃ – S₈, las cuales experimentan un alargamiento para su posterior pérdida del protón unido al grupo saliente y la formación de un enlace doble entre el C₂ – C₃.

Establecimiento de la secuencia de etapas

La secuencia propuesta para las etapas del mecanismo se valida con los valores encontrados para las longitudes de enlace y al mismo tiempo descarta la posibilidad de una alternancia para los estados de transición 2 y 3, como la probabilidad de que dichas etapas ocurran simultáneamente, sugiriendo que el orden propuesto representa un camino razonable para esta reacción.

En particular, las distancias de enlace registradas para el TS2 muestran una formación más avanzada para el enlace C₁ – C₅ comparada con el C₂ – C₃. Así el primero, después de adquirir una naturaleza de sencillo en el INT1, se aproxima ya a un enlace doble en el TS2 que se mantiene a través de las otras especies participantes hasta llegar al producto pirrólico. Por el contrario, el enlace C₂ – C₃ muestra un carácter de sencillo desde el INT1 que se mantiene y solo hasta el TS3 disminuye para adquirir el carácter de doble.

5.2.3 Evaluación de la etapa determinante de la velocidad

La etapa determinante de la reacción fue establecida a partir de las diferencias energéticas de los estados de transición, intermedios y reactivos. Así, el valor registrado para el TS1 corresponde a la resta del valor de energía del TS1 y los reactivos (chalcona y TOSMIC), el TS2 a la diferencia energética entre el TS2 y el intermedio 1, y el TS3 a la resta del TS3 y el intermedio 2.

Las dos primeras etapas tienen una barrera de energía similar, en tanto que la tercera por corresponder al mayor valor se constituye en la determinante de la velocidad; esta tendencia se reproduce para todos los compuestos de la serie. En la Tabla 4 se registran las diferencias de energía correspondientes.

Tabla 4. Diferencias energéticas entre las etapas propuestas en el mecanismo

Reactivos	ΔE HF/6-31g(d)		
	TS1	TS2	TS3
17a	36.4185469	43.9021684	129.827677
17b	36.4404470	43.5266036	129.332698
17c	35.4755248	44.0294902	125.928079
17d	35.4400078	43.6664756	125.500996
17e	36.1529219	44.7178059	131.457823
17f	37.0650077	44.5971985	132.301761
17g	36.4622843	45.4275824	134.048686

Esta secuencia es razonable, dado que la polarización de la primera etapa debe favorecer la reacción entre los componentes y con ello la formación del ciclo de cinco miembros, a partir del cual deben ocurrir las posteriores transformaciones y por tanto constituye la etapa rápida.

La dificultad de formación de un estado de transición de cuatro miembros incrementada por el efecto estérico del grupo saliente tosionato concuerda con el valor energético más alto encontrado para la tercera etapa del mecanismo propuesto (Figura 1).

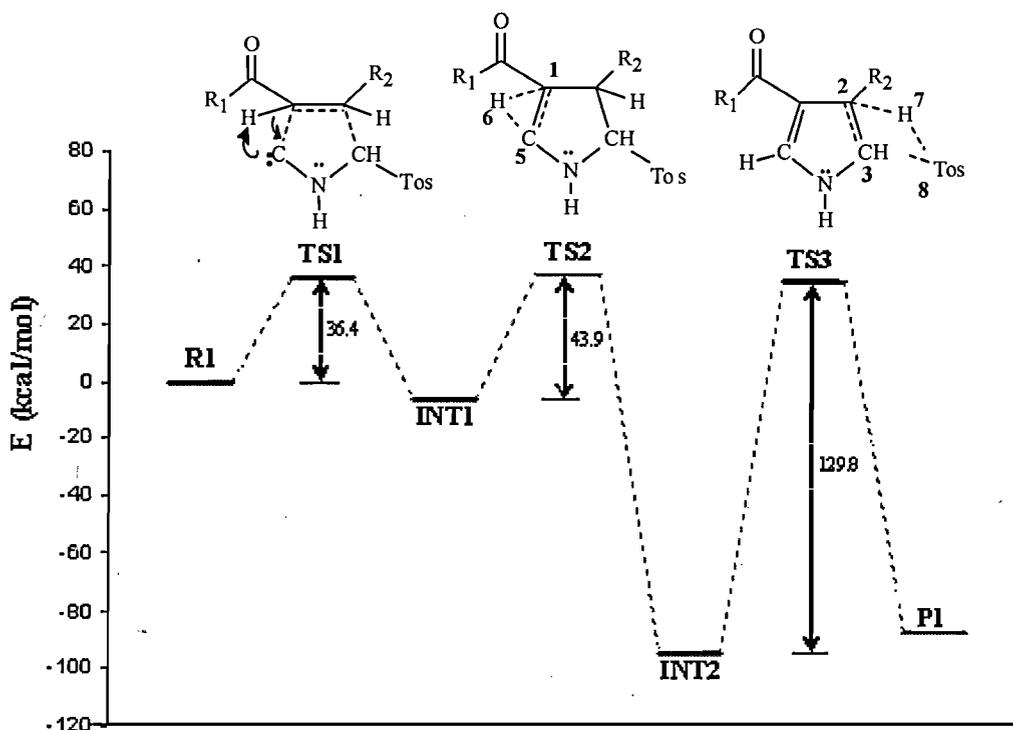


Figura 1. Perfil de energía del mecanismo de reacción, calculado al nivel de teoría HF/6-31G(d)

5.2.4 Efecto de los sustituyentes

Con la realización del estudio teórico se buscó principalmente sustentar un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar para la formación de los compuestos pirrólicos, pero de forma adicional y complementaria se utilizaron ciertos sustituyentes con el propósito de establecer su influencia sobre dicho mecanismo de reacción.

Para ello, se seleccionó al grupo metoxi (OCH_3) como representante de los grupos electrón-donantes, en tanto que el grupo nitro (NO_2) ejemplifica a los grupos electrón-atrayentes. Las estructuras de los pirroles obtenidos corresponden a todos los posibles isómeros generados por la introducción de dichos grupos en la posición 4 de los anillos fenilo; esta disposición permitiría evaluar la influencia de dichos grupos de forma secuencial.

Experimentalmente y de forma general no se observaron diferencias marcadas en la velocidad de formación de los pirroles. En términos más estrictos puede decirse que los precursores nitrados requirieron un tiempo ligeramente mayor para la generación del anillo pirrólico.

A nivel teórico se esperaba que la presencia de los grupos sustituyentes reflejara su influencia sobre los carbonos olefínicos de la chalcona como resultado del efecto de deslocalización. Se había pronosticado que el grupo sustituyente (electrón-donador) podría ejercer mayor influencia en la posición 4 del anillo fenilo en comparación con la 4-benzoilo, dado que en esta última, la deslocalización se ve interrumpida por el grupo carbonilo, terminando sobre el oxígeno del mismo. Los valores de la tabla 1 muestran efectivamente que el grupo metoxi en 4-fenilo favorece la formación de una carga negativa sobre el $\text{C}\alpha$, la introducción de este grupo en la posición 4-benzoilo no genera un cambio notable con respecto al registrado para la chalcona patrón, comportamiento que se replica con la presencia de los dos grupos metoxi en dicha posición, indicando que el efecto favorable de la posición 4-fenilo se ve anulado por aquel del metoxy en 4-benzoilo.

Por otro lado, la participación del grupo nitro en 4-fenilo disminuye la carga negativa sobre el $\text{C}\alpha$, lo cual es razonable debido a su carácter electrón-atrayente, sin embargo esta tendencia no se mantiene, pues sobre la posición 4-benzoilo conduce a un aumento de carga. Nuevamente, cuando los dos grupos están presentes, el valor registrado muestra que el efecto de dicho grupo en 4-benzoilo prima sobre 4-fenilo.

Otro indicio de la influencia general de los sustituyentes puede ser inferido de los valores de energía total de los precursores (tabla 5). Los valores similares por la introducción del grupo metoxi (**17b** y **17c**), confirman que la molécula adquiere el mismo grado de estabilización y por tanto igual grado de reactividad.

La presencia del grupo nitro (**17e** y **17f**) replica el comportamiento anterior, generando igual estabilización en los precursores, pero en un mayor grado a diferencia del metoxi, lo cual permite justificar la reactividad ligeramente inferior en comparación a la observada para el grupo electrón-donador.

Así, la correlación entre las observaciones experimentales y el estudio teórico permiten sugerir en una primera aproximación, que los sustituyentes en la posición 4 del material de partida no ejercen mayor efecto sobre el mecanismo de reacción.

5.2.5 Análisis de la energía total

La energía total de una molécula está representada por la suma de la energía rotacional, vibracional, traslacional y electrónica, cuya magnitud aumenta en el orden descrito. El componente traslacional está asociado con los movimientos de la molécula completa a través del espacio; el rotacional con el giro de las moléculas en torno de su eje, el vibracional con la elongación y flexión de los enlaces que conectan a los átomos y el electrónico con la densidad de carga, resultado de la estructura electrónica de la molécula de estudio.

En las reacciones químicas, el valor de la energía total es un parámetro de gran importancia como índice de estabilidad-reactividad de las moléculas. Por ello, para la determinación de la estabilidad del material de partida, **17a-g**, se realizó el estudio teórico de las propiedades energéticas y termodinámicas al nivel de teoría HF/6-31G(d) utilizando el paquete computacional Gaussian03, (Véase tabla 5). En el análisis se encontró que las parejas de precursores **17b** y **17c**, así como **17e** y **17f**, poseen energías totales similares, hecho que se justifica dado que la estructura de estas moléculas difiere solamente en la ubicación de los respectivos sustituyentes R¹ y R². La introducción de un grupo electrón-donador (OCH₃) conduce a la estabilización de la molécula, este efecto es aditivo, pues un segundo grupo e-donador estabiliza mucho más la molécula. Una tendencia similar se observa con el grupo electrón-atractor, (NO₂), cuyos valores señalan su mayor influencia en la estabilización de la molécula con respecto al grupo OCH₃.

Tabla 5. Energías electrónicas evaluadas al nivel HF/6-31G(d) y entropías, S, en calmol⁻¹K⁻¹. Calores de formación calculados a nivel AM1, en calmol⁻¹K⁻¹ para los precursores de las reacciones estudiadas.

Reactivos	HF/6-31G(d)	S	ΔH_f (Kcal/mol)
17a	-649,8743713	115,951	32.736
17b	-763,7565967	128,544	-5.520
17c	-763,7559105	127,635	-5.727
17d	-877,6380501	140,301	-43.965
17e	-853,3446164	129,173	37.067
17f	-853,3437356	129,732	37.377
17g	-1056.812465	143.132	42.580
TOSMIC	-947.4777573	112.134	

5.2.6 Análisis de entropía

La entropía como una propiedad de estado de los sistemas moleculares determina la espontaneidad de los procesos físico-químicos y por tanto se encuentra estrechamente relacionada con la probabilidad de realización de un suceso; una entropía positiva será un parámetro característico e indicativo favorable de toda transformación espontánea. Por el contrario, un valor negativo para la entropía señala un proceso no factible.

En las reacciones químicas, la entropía esta asociada con el aumento de los grados de libertad, es decir, el movimiento en los átomos participantes, así como también con la disminución de fuerzas y tensiones en la molécula.

Dado que en cada uno de los precursores carbonílicos α,β -insaturados **17a-g**, se verifica una entropía positiva, se infiere el carácter espontáneo y favorable para su formación a partir de las respectivas moléculas reaccionantes (Véase tabla 5). Los valores de entropía reproducen una vez más la similitud estructural de las parejas **17b-17c** y **17e-17f**, cuyo grupos electrón-donante ó electrón-atrayente no ejercen mayor diferencia. Como una consecuencia lógica del mayor número de átomos en su estructura, las chalconas **17d** y **17g** presentan los valores más altos de entropía en comparación con la molécula de referencia y las restantes.

5.2.7 Análisis del calor de formación

Así mismo se calcularon los calores de formación teóricos al nivel AM1 para los precursores carbonílicos α,β -insaturados **17a-g**, (Véase tabla 5), los cuales, como es de esperarse, reproducen la dualidad de los pares de moléculas **17b** y **17c** y **17e** y **17f**, debido a su similitud estructural. Cabe resaltar la gran estabilidad registrada para las moléculas con el grupo OCH_3 (**17b-c**) con respecto a la chalcona patrón, así como el pequeño incremento de energía observado por la participación del grupo NO_2 , (**17e-f**). Es también resaltante la mayor influencia ejercida por el grupo electrón-donador con respecto al electrón-atrayente sobre el sistema chalcona, denotada en la considerable disminución de energía con la presencia de un segundo grupo electrón-donador, en tanto que un pequeño incremento de energía con un primer ó segundo grupo electrón-atractor es observado para **17e-g** con respecto a la chalcona de referencia. En la Figura 2 se representa los valores del calor de formación para los precursores **17a-g**.

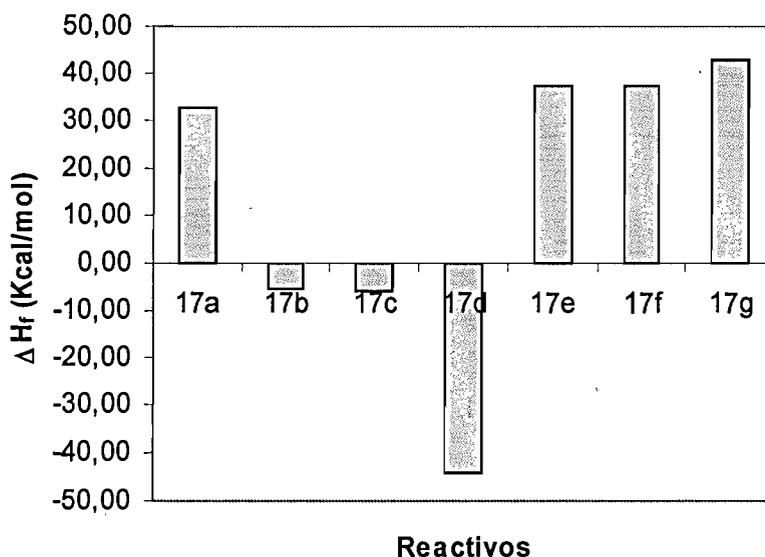


Figura 2: Calor de formación para reactivos, calculada al nivel de teoría AM1

Con relación a las propiedades termodinámicas de los derivados pirrólicos **18a-g**, se aprecia una reproducibilidad de las tendencias observadas en los reactivos, así, los valores de energía total muestran una estabilización de igual magnitud por la presencia del grupo electrón-donador (OCH_3), **18b-c**, la cual se acentúa con la presencia del grupo

electrón-atractor (NO_2), **18e-f**, y adquiere valores máximos por la presencia de los sustituyentes mencionados en las posiciones *para* de los anillos aromáticos, **18d** y **18g**.

De igual forma, los valores positivos de entropía encontrados para cada uno de los respectivos derivados pirrólicos, **18a-g**, confirman la tendencia favorable de su proceso de formación. Las observaciones descritas para los reactivos se reiteran en los productos; las parejas **18b-18c** y **18e-18f** muestran un valor similar de entropía y superior al del pirrol de referencia **18a**, en tanto que **18d** y **18g** los valores más altos (Tabla 6).

Tabla 6. Energías electrónicas evaluadas al nivel HF/6-31G(d), entropías, S, en $\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$, para los derivados pirrólicos

Productos	HF/6-31G(d)	S
18a	-780.6443332	121.893
18b	-894.5242887	134.227
18c	-894.5260093	134.444
18d	-1008.4065023	146.311
18e	-984.1187984	135.247
18f	-984.1144579	135.955
18g	-1187.5876701	149.312
Acido p-t.	-816.8867893	96.454

5.3 Aspectos complementarios

Con el propósito de confirmar la validez del mecanismo planteado, una reacción concertada de cicloadición 1,3-dipolar, y poder generalizar el efecto de los sustituyentes, se implementó una serie de cetonas α,β -insaturadas, como el material de partida, para la formación de pirroles a través de la metodología previamente descrita (Esquema 17, descrito en el capítulo 4).

En este caso, un sustituyente alifático (grupo metilo) y un aromático (grupo fenilo) están unidos al centro directo de reacción, es decir, al enlace olefínico ($\text{C}=\text{C}$). Sobre el anillo fenilo se incluye el sustituyente electrón-donador (OCH_3) ó electrón-atractor (NO_2) para facilitar la respectiva comparación. Las moléculas precursoras corresponden a todas las estructuras posibles generadas con estos sustituyentes (Esquema 16), descrito en el capítulo 4).

El análisis de los valores teóricos encontrados para las cargas de los átomos de carbono del enlace olefínico muestra efectivamente la presencia de cargas opuestas, carga negativa sobre el C α y positiva sobre el C β , configurando el dipolarófilo.⁴⁵ Esta polarización debe favorecer una orientación específica por parte del dipolo 1,3 generado del TOSMIC y con ello la correspondiente reacción de cicloadición.

En cuanto a la energía electrónica de reactivos y productos y demás propiedades termodinámicas, se observa un patrón similar de comportamiento al descrito para las chalconas y derivados pirrólicos **17a-g** y **18a-g**. La información específica de la energía total de reactivos y productos, entropía y calor de formación se registran en documentos previos.^{45,54}

Continuando con este estudio teórico y con el ánimo de poder complementar la influencia general de los sustituyentes en el mecanismo de reacción expuesto, se lleva a cabo una investigación que involucra como material de partida chalconas sustituidas en posición *meta*, para que junto con TOSMIC den lugar a una nueva serie de derivados pirrólicos. También se proyecta la implementación de chalconas con patrón de sustitución *orto* para la formación de pirroles a través de la metodología descrita.

Además, como parte de una colaboración con el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos (QICH), adscrito al Departamento de Química de la Universidad del Valle, se lleva a cabo en el momento y bajo la metodología referida, la reacción de chalconas heterocíclicas con el *synthon* TOSMIC; los sistemas pirrólicos generados que incluyen en su estructura seis anillos aromáticos han sido confirmados mediante información espectroscópica de ¹H- y ¹³C- RMN. Los precursores carbonílicos α,β -insaturados, análogos heterocíclicos de las chalconas, han sido preparadas por el QICH.

Quiero resaltar que el software químico Gaussian03, representó un apoyo fundamental en la elucidación del mecanismo de reacción planteado para la formación de los derivados pirrólicos, ya que sus bondades permitieron evaluar una serie de propiedades termodinámicas que constituyen el soporte de dicha propuesta mecanística.



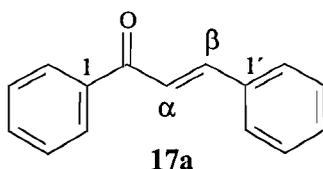
6. Caracterización espectroscópica

La caracterización estructural tanto de las moléculas precursoras, compuestos carbonílicos α,β -insaturados, como de los respectivos productos pirrólicos se llevó a cabo con ayuda de técnicas espectroscópicas, tales como resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN), espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo (IR).

A manera de ejemplo se describirá la información espectroscópica relacionada con la primera serie de pirroles obtenidos, donde las monochalconas *p*-sustituidas constituyeron el material de partida.

6.1 Precursores carbonílicos α,β -insaturados

Dado que la chalcona 1,3-difenil-2-propen-1-ona (**17a**) es tomada como patrón de referencia de las moléculas precursoras, se describe a continuación la identificación espectroscópica para este compuesto.

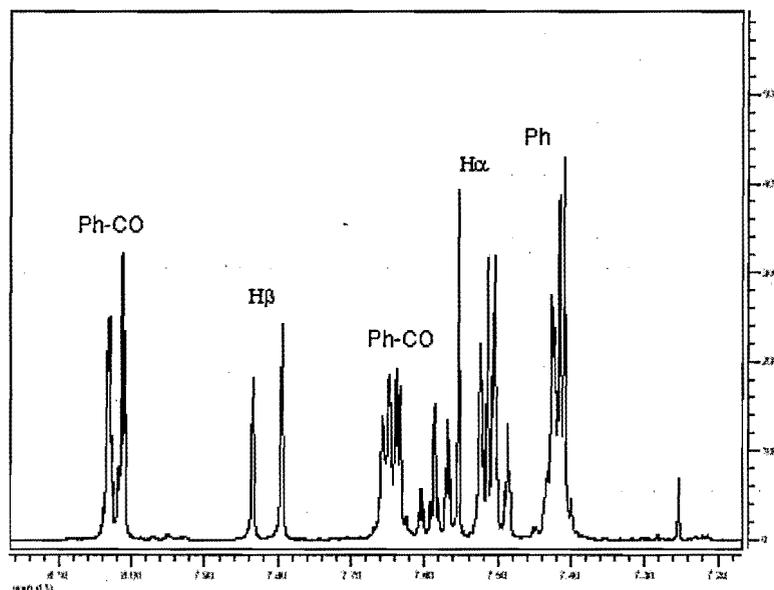


Esquema 21: Chalcona precursora de referencia

6.1.1 Espectro de ^1H - y ^{13}C -RMN

El doble doblete de los protones H_α y H_β registrados a $\delta = 7.53$ y $\delta = 7.81$ ppm muestra claramente el acoplamiento para un enlace doble con geometría *trans*, cuya constante de acoplamiento es igual a $^3J = 16$ Hz. Por efectos de anisotropía, el grupo carbonilo ejerce menor apantallamiento sobre el protón H_β y por ello es desplazado a campo más bajo que el protón H_α .

Los protones del anillo aromático del fragmento benzoilo se registran como multipletes en $\delta = 8.01$, $\delta = 7.63$ y $\delta = 7.58$ ppm, en tanto que los protones del anillo fenilo adyacente al enlace olefínico a campo más alto, también como multipletes a $\delta = 7.51$ y $\delta = 7.41$ ppm respectivamente. En el esquema 22 se pueden visualizar las señales anteriormente descritas.

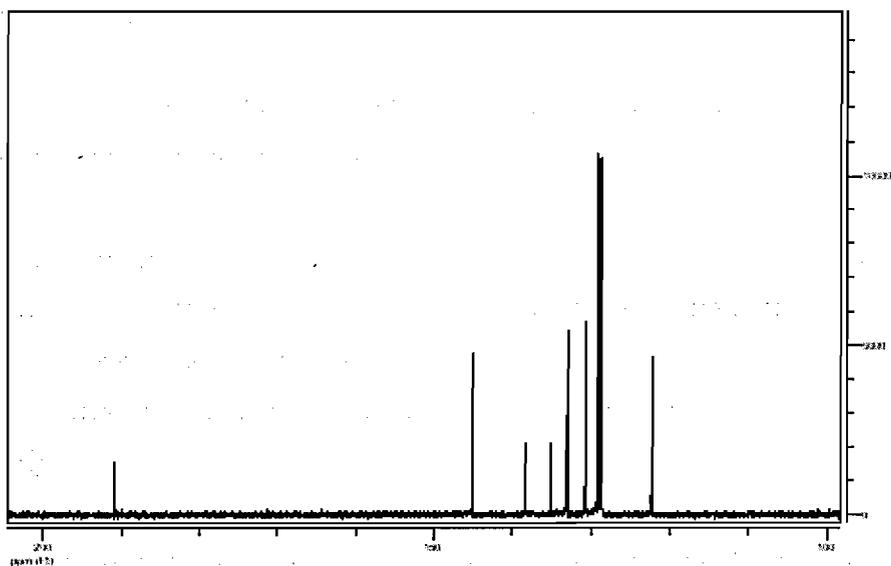


Esquema 22: Principales señales de ^1H -RMN para la chalcona de referencia, medición tomada en CDCl_3

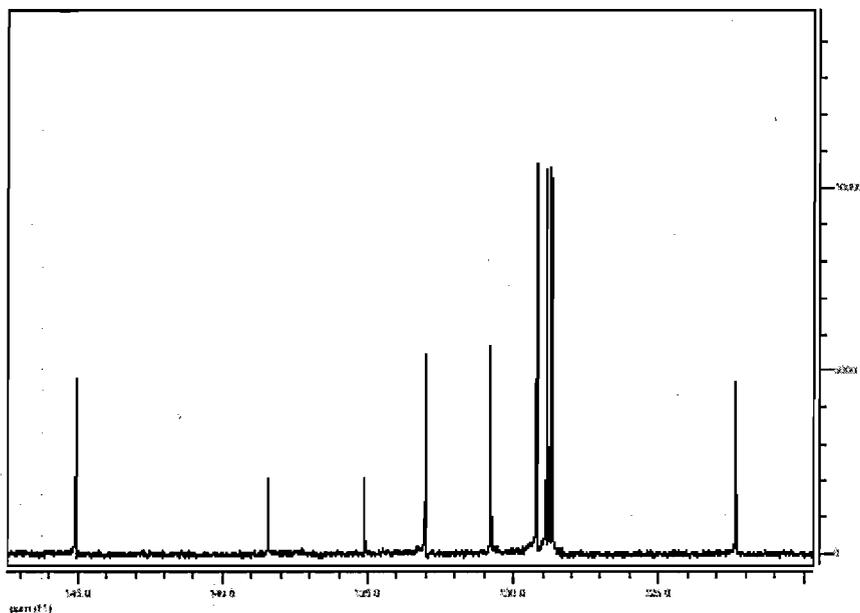
La asignación de las principales señales en el espectro de ^{13}C -RMN de la monochalcona **17a** se registra en la tabla 5, dichos valores concuerdan con los registrados en la literatura,^{45,50} apareciendo en el rango esperado según la naturaleza del carbono. El esquema 23 muestra el espectro general de ^{13}C -RMN para **17a** y el esquema 24 una expansión de la región aromática que permite apreciar claramente las señales para los carbonos del fragmento benzoilo a campo ligeramente más bajo en comparación con los del anillo fenilo.

Tabla 7: Desplazamiento químico para las señales de ^{13}C -RMN de la chalcona **17a**

Átomo de carbono	Chalcona 17a (δ) CDCl_3
C=O	190.7
C $_{\alpha}$	122.3
C $_{\beta}$	130.7
C $_1$, C $_1$	140.5, 138.4
CH aromático	135.1, 133.0, 129.1(2C), 128.8(2C), 128.7(2C), 128.6(2C)



Esquema 23: Principales señales de ^{13}C -RMN para la chalcona de referencia, espectro tomado en CDCl_3



Esquema 24: Expansión de la región aromática del espectro de ^{13}C -RMN para la chalcona de referencia

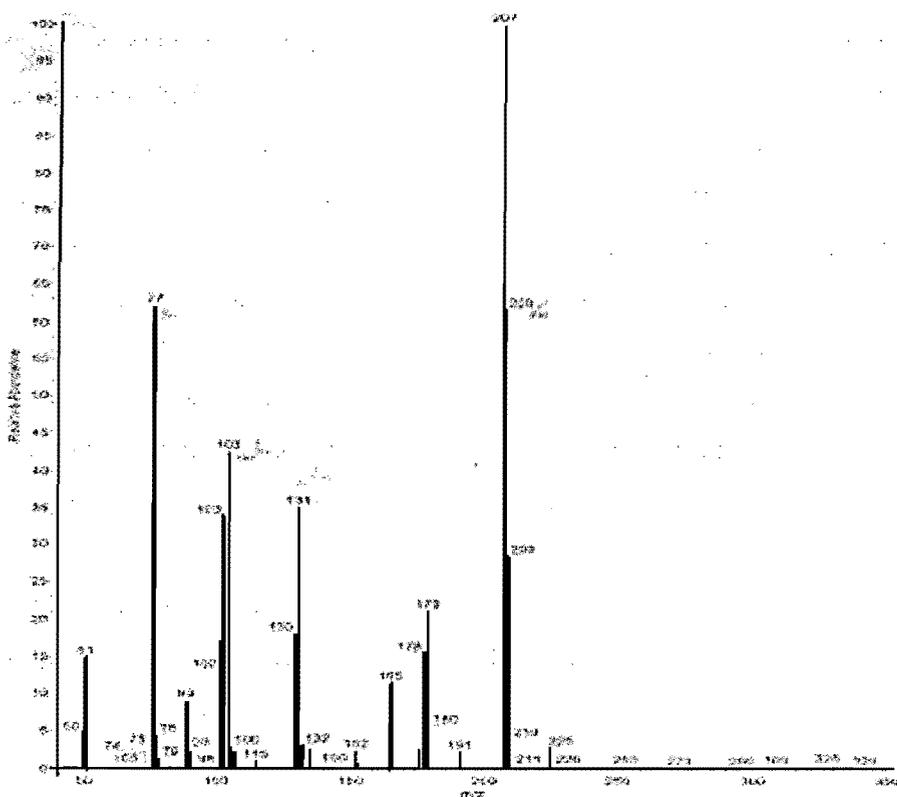
Las mediciones espectroscópicas de resonancia magnética nuclear, RMN, se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz, del Laboratorio de RMN del Instituto de Recerca del Parc Científic de Barcelona. El disolvente utilizado fue CDCl_3 y TMS como estándar interno.

6.1.2 Espectro de Masas

En cuanto al espectro de masas, los fragmentos observados corresponden al patrón de fraccionamiento esperado para la molécula.

El ión molecular aparece a 208 m/z con una intensidad de 28 % y a 207 unidades se registra el pico base. Los picos a 77 y 105 m/z confirman la presencia del anillo fenilo y del fragmento benzoilo respectivamente. De igual forma, la señal a 131 m/z es bastante apreciable y corresponde a la pérdida del anillo fenilo adyacente al doble enlace (Esquema 25).

Para el registro del espectro de masas se utilizó las técnicas de ionización química e impacto electrónico en un espectrómetro de masas ThermoFinnigan TRACE DSQ y ZQ Micromass UK. La colaboración fue brindada por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Facultad de Química de la Universidad de Barcelona a través de la doctora Marta Villesca.



Esquema 25: Señales en el espectro de Masas para la chalcona de referencia

6.1.3 Espectro de infrarrojo (IR)

En el espectro de infrarrojo de la chalcona **17a** se puede resaltar las siguientes bandas características; a 1663 cm^{-1} la debida a la absorción del grupo carbonilo, la vibración del enlace olefínico aparece como una banda intensa a 1606 cm^{-1} . Por su parte, los anillos aromáticos del fragmento benzoilo y fenilo presentan tres bandas de absorción entre 1574 y 1447 cm^{-1} .

Un espectrofotómetro FT-IR (infrarrojo acoplado con transformada de Fourier) Termo Nicolet Nexus permitió la toma de los espectros de infrarrojo en pastillas preparadas con KBr. Este equipo hace parte del Instituto de Recerca del Parc Científic de Barcelona.

6.1.4 Identificación de los restantes precursores carbonílicos α,β -insaturados **17b-g**

La caracterización espectroscópica de las moléculas precursoras restantes (Esquema 14) se llevó a cabo de forma similar y tomando como referencia la chalcona **17a**.

La introducción de sustituyentes, grupo electrón-donante (OCH_3) ó electrón-aceptor (NO_2), en la posición *para* de los anillos aromáticos de la chalcona facilitó en el espectro de resonancia magnética nuclear la confirmación del fragmento benzoilo y del anillo fenilo debido al acoplamiento AA'BB' observado con los dobles dobles en la región aromática. Sin embargo, solo pequeñas variaciones en los desplazamientos de las señales de ^{13}C -RMN son percibidas para las moléculas precursoras que incluyen sustituyentes en su estructura. Cabe anotar que la presencia de dichos sustituyentes se verifica con la aparición de carbonos cuaternarios y la correspondiente señal a campo alto si se tratase del grupo metoxi y la paralela desaparición de carbonos aromáticos CH. La Tabla 8 resume las señales de ^1H -RMN para la serie de precursores **17a-g**.

Así mismo, el espectro de masas para el restante material de partida **17b-g** permitió confirmar su peso molecular y la presencia de los grupos sustituyentes nitro ó metoxi por sus respectivas pérdidas a partir del ión molecular.



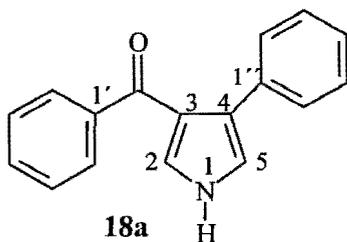
En cuanto al espectro de infrarrojo de las chalconas citadas, las principales bandas de absorción para estos compuestos permanecen prácticamente constantes con relación a la molécula de referencia pese la inclusión de sustituyentes en su estructura.

Tabla 8. Desplazamiento químico de ^1H -RMN para las chalconas 17a-g

Compuesto	$\text{H}_\alpha(\text{d})$	$\text{H}_\beta(\text{d})$	Bezoilo	Fenilo	$\text{OCH}_3(\text{s})$
17a	7.53	7.81	8.02-7.61(m)	7.51-7.41(m)	
17b	7.41	7.78	8.01-7.51(m)	7.58-6.93(dd)	3.86
17c	7.54	7.80	8.04-6.98(dd)	7.64-7.41(m)	3.88
17d	7.42	7.70	8.03-7.59(dd)	6.97-6.93(dd)	3.88 3.85
17e	7.64	7.82	7.80-7.53(m)	8.28-8.04(dd)	
17f	7.48	7.85	8.35-8.14(dd)	7.66-7.45(m)	
17g	7.58	8.11	8.36-8.23 (dd)	8.27-8.16(dd)	

6.2 Identificación espectroscópica de los derivados pirrólicos

El derivado pirrólico **18a** obtenido a partir de la monochalcona **17a** será utilizado como la molécula de referencia para la caracterización espectroscópica de los compuestos heterocíclicos sintetizados.

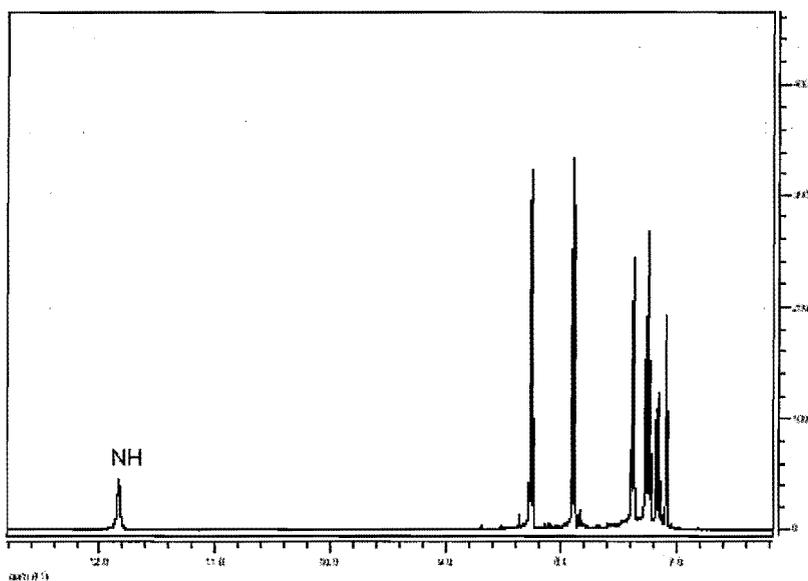


Esquema 26: Derivado pirrólico de referencia

6.2.1 Espectro de ^1H - y ^{13}C -RMN

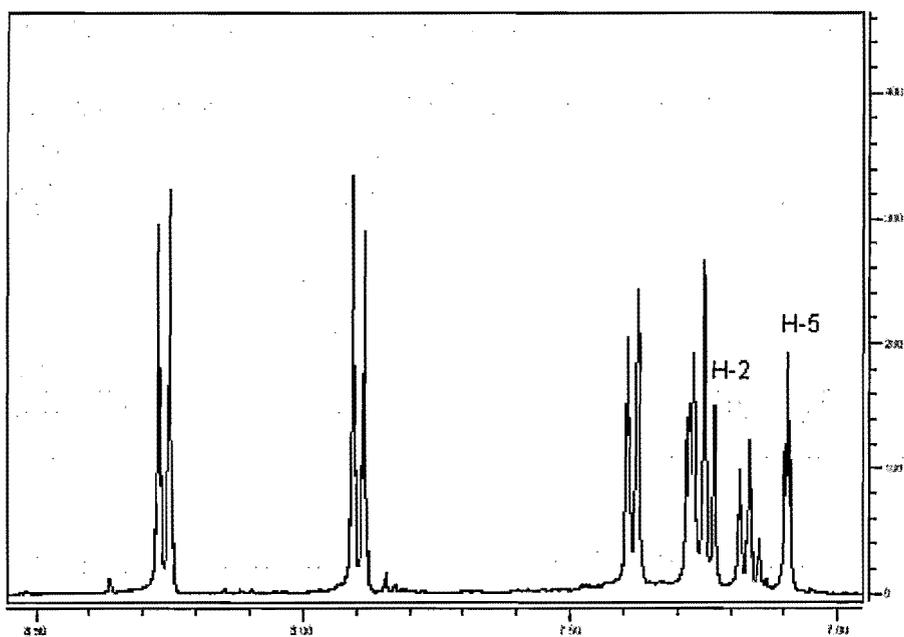
El disolvente elegido para las mediciones espectroscópicas fue el DMSO_d debido a la mayor solubilidad presentada por los derivados pirrólicos en dicho solvente, así como por la disponibilidad de elucidación estructural de compuestos pirrólicos análogos efectuada en este solvente.

La identificación de **18a** comienza con un singlete a $\delta = 11.6$ ppm correspondiente al protón NH; el cual muestra a la vez un acoplamiento con los protones aromáticos del anillo pirrol verificada con un doblete a $\delta = 7.21$ para el protón H-2, el solapamiento del doblete para el H-5 se registra como un ancho singlete a $\delta = 7.06$ ppm. Los protones del anillo fenilo adyacente al grupo carbonilo (fragmento benzoilo) se registran como multipletes a $\delta = 7.72$ (2 protones *Ho*), $\delta=7.53$ (1 protón *Hp*) y $\delta = 7.44$ ppm (2 protones *Hm*). Por su parte, el otro anillo fenilo presenta multipletes para sus protones aromáticos a campo ligeramente más alto, entre $\delta = 7.23$ y $\delta = 7.14$ ppm. El esquema 27 muestra las señales anteriormente descritas. Una expansión de la región aromática se presenta en el esquema 28.

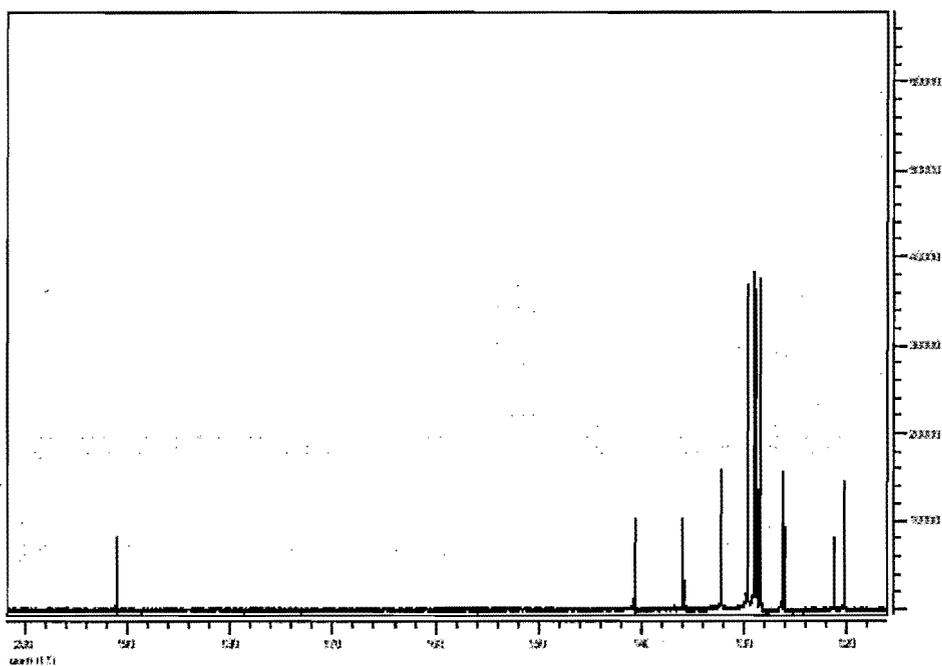


Esquema 27: Principales señales del espectro de ^1H -RMN para el derivado pirrólico patrón tomadas en DMSO_d

La asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN del derivado pirrólico **18a** se facilitó por comparación con información disponible sobre compuestos pirrólicos estructuralmente similares.^{41,46} En la tabla 9 se resumen los valores para los carbonos más representativos, todos ellos concuerdan con los resultados predichos para la molécula, (Esquema 29).



Esquema 28: Expansión de la región aromática del espectro de $^1\text{H-RMN}$ para el derivado pirrólico patrón

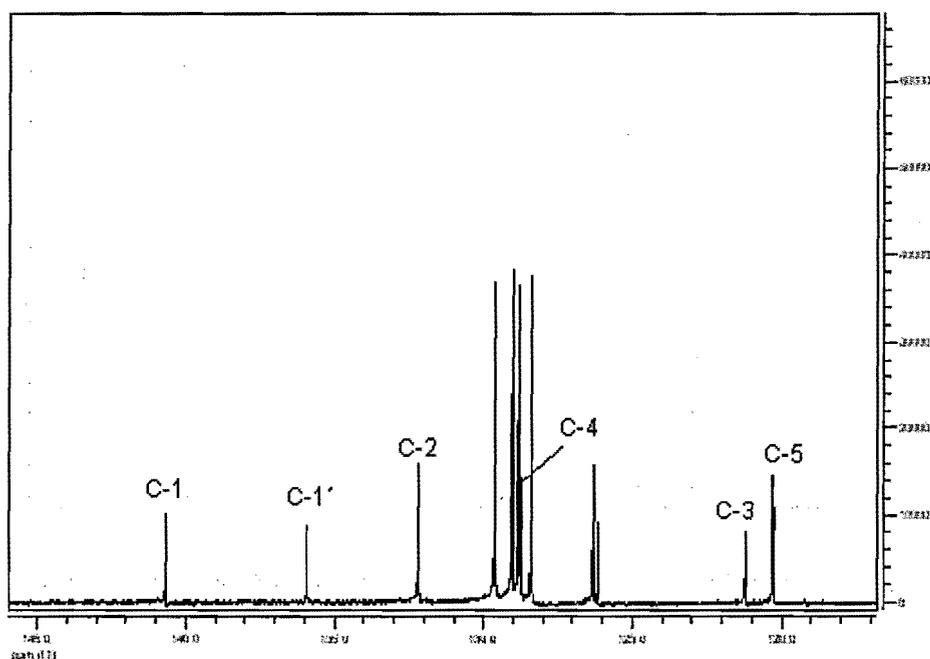


Esquema 29: Principales señales del espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ para el derivado pirrólico patrón tomadas en DMSO-d_6

Tabla 9: Desplazamiento químico para las señales de ^{13}C -RMN del pirrol 18a

Átomo de carbono	Derivado pirrólico 18a (δ) DMSO_d
C=O	192.0
C-2	1332.18
C-5	120.3
C-3	121.2
C-4	128.7
C-1'	140.6
C-1''	135.9
CH-anillo fenil	126.1, 126.3, 129.6(2C), 128.8(2C), 129.0(2C), 128.3(2C)

Una expansión de la región aromática del espectro de ^{13}C -RMN del derivado pirrólico 18a es mostrada en el esquema 30.

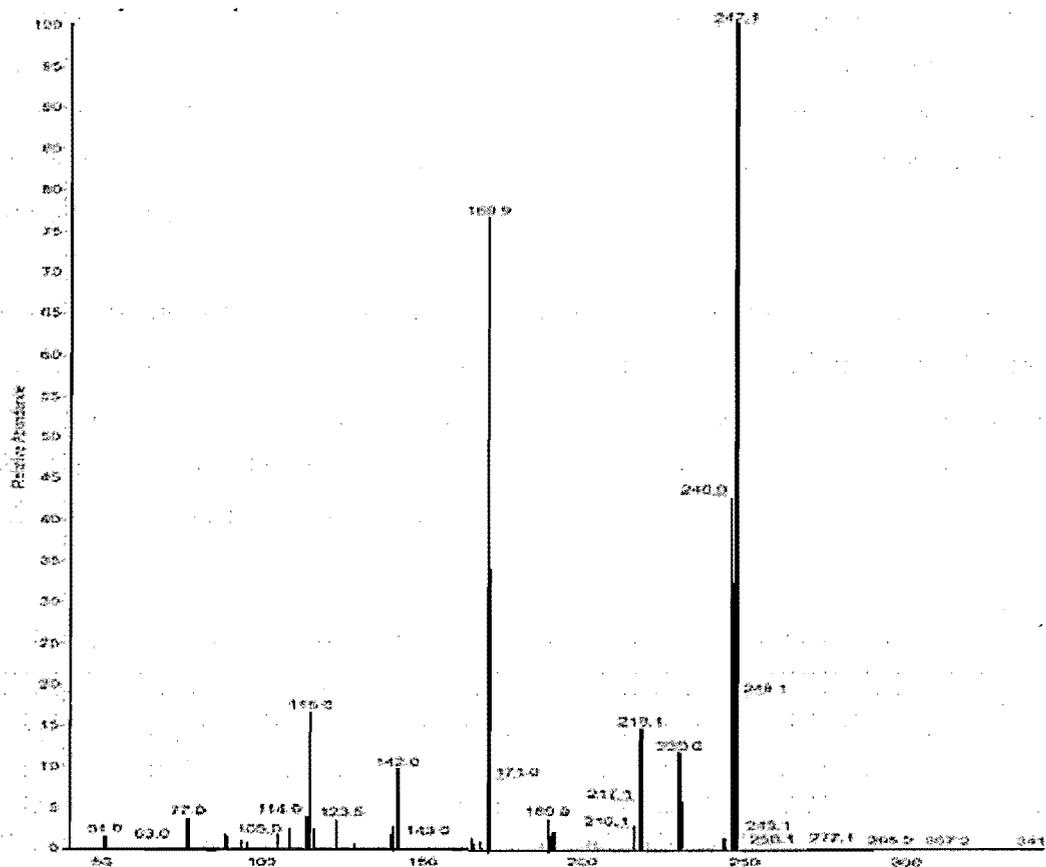


Esquema 30: Expansión de la región aromática del espectro de ^{13}C -RMN para el derivado pirrólico patrón

Las señales para los C-2 y C-5, así como las registradas para el cambio de los C-3 y C-4 que de CH-olefínicos pasan a cuaternarios, son quizá las más importantes ya que confirman la presencia del anillo aromático pirrol.

6.2.2 Espectro de Masas

Con relación al espectro de masas, el pico del ión molecular corresponde al pico base y se registra a 247 m/z. Además se observa como señales importantes, la registrada a 170 m/z, correspondiente al fraccionamiento del anillo fenilo, a 105 m/z la del fragmento benzoilo y a 77 m/z la del anillo fenilo de dicho segmento, (Esquema 31).



Esquema 31: Señales en el espectro de Masas para el derivado pirrólico 18a

6.2.3 Espectro de Infrarrojo (IR)

Las bandas observadas en el espectro de infrarrojo son de gran ayuda en la caracterización del derivado pirrólico 18a. Así, la banda a 3173 cm^{-1} confirma la presencia del enlace N-H y con ello del anillo pirrólico. La señal para el grupo carbonilo es más intensa en comparación con la observada en el precursor y aparece a 1607 cm^{-1} . También es resaltable la desaparición de la banda del enlace olefínico registrada como una señal

muy intensa en el material de partida. Las vibraciones características para el anillo aromático aparecen entre 1531 y 1457 cm^{-1} .

6.2.4 Identificación espectroscópica de los derivados pirrólicos restantes 18b-g

La identificación estructural de los restantes derivados pirrólicos se efectuó por comparación con el compuesto anteriormente descrito. Los equipos y condiciones mencionados en la elucidación estructural del material precursor fueron los implementados para la caracterización de los pirroles de estudio, en el caso de modificación de condiciones, ellas son registradas, un ejemplo lo constituye el disolvente empleado para las mediciones de RMN.

En el espectro de RMN, la presencia del grupo electrón-donante (OCH_3) ó electrón-aceptor (NO_2) en uno ó ambos anillos fenilo se aprecia claramente en el patrón de desdoblamiento del espectro de protones, a través del respectivo acoplamiento de tipo AA'BB' que genera un doble doblete en la región aromática. En la Tabla 10 se compilan las señales de ^1H -RMN para la serie de pirroles 18a-g.

Tabla 10. Desplazamiento químico de ^1H -RMN para los pirroles 18a-g

Compuesto	NH (s)	H-2	H-5	Benzoilo	Fenilo	OCH_3 (s)
18a	11.62	7.20 (d)	7.06 (s)	7.72-7.43 (m)	7.35-7.14 (m)	
18b	11.54	7.16 (t)	6.98 (t)	7.68-7.43 (m)	7.20-6.80 (dd)	3.72
18c	11.55	7.18 (d)	7.05 (d)	7.74-7.32 (dd)	7.20-6.97 (m)	3.80
18d	11.47	7.15 (t)	6.97 (s)	7.25-7.72 (dd)	6.97-6.80 (dd)	3.80 3.71
18e	11.87	7.33 (s)	7.30 (s)	7.76-7.47 (m)	8.11-7.64 (dd)	18f
18f	11.83	7.27 (m)	7.09 (t)	8.25-7.89 (dd)	7.38-7.16 (m)	18e
18g	12.02	7.36 (s)	7.35 (s)	8.30-8.13 (dd)	7.95-7.64 (dd)	

En el espectro de ^{13}C -RMN, la diferencia más notable para los restantes compuestos pirrólicos que incluyen sustituyentes, es la aparición de señales para carbonos cuaternarios a un campo mayor a 150 ppm, así como la respectiva señal a campo alto, en la región para carbonos con hibridación sp^3 , cuando el grupo metoxi es el sustituyente

incluido en la estructura. Lógicamente se aprecia para estos compuestos sustituidos la disminución de una o dos señales de los carbonos aromáticos CH.

Por su parte, el espectro de masas confirma el peso molecular de los restantes compuestos pirrólicos, en tanto que la fragmentación observada corrobora la participación de los sustituyentes por las respectivas pérdidas del grupo metoxi ó del grupo nitro a partir del ión molecular. Cabe resaltar que para todos los espectros de esta serie de compuestos pirrólicos, el ión molecular corresponde al pico base.

En el espectro de IR de los derivados pirrólicos restantes se observan las bandas descritas para el compuesto de referencia, es decir, una señal para la vibración del enlace N-H, del grupo C=O y las bandas para el anillo aromático. Como diferencias notables puede anotarse, el registro de la banda del carbonilo a un valor ligeramente mayor del reportado para el pirrol patrón, del orden aproximado de 10 cm^{-1} , así como la aparición en la zona de las huellas dactilares de bandas que ofrecen información sobre el tipo de sustitución sobre los anillos aromáticos.

La identificación estructural de la serie de pirroles mostrada en el esquema 17 y sus respectivos precursores carbonílicos α,β -insaturados, esquema 16, ha sido lograda de manera análoga a la anteriormente descrita. Las señales específicas de los mismos se registran en el trabajo de Tesis de Leidi Natalia Vanegas⁴⁴ y el correspondiente manuscrito.⁴⁵

7. Metodología

En concordancia con las secciones anteriores, en este apartado se describe los detalles experimentales para la obtención de la serie de derivados pirrólicos generados a partir de chalconas *p*-sustituidas y TOSMIC, cuyos resultados corresponden al proyecto DINAIN, código 20101005043.

Los precursores carbonílicos α,β -insaturados fueron obtenidos por medio de la condensación Claisen-Schmidt entre acetofonas y benzaldehídos sustituidos en posición *para* respectivamente, (Esquema 14).

Las chalconas sintetizadas se utilizaron como precursores para generar junto con el TOSMIC, los respectivos derivados pirrólicos a través de una cicloadición 1,3-dipolar (Esquema 15).

En los dos casos, las condiciones de reacción se optimizaron con modificación de temperatura, relación molar y tiempo de reacción, entre otras variables.

7.1 Síntesis, separación y purificación de las cetonas aromáticas α,β -insaturadas 17a-g

Síntesis: Se utilizaron las condiciones generales de la condensación aldólica⁴³. Las reacciones se llevaron a cabo en etanol. En un balón de dos bocas previamente seco se adiciona suficiente cantidad de solvente para disolver el (los) reactivo(s) sólido(s), alrededor de 3 mL, una vez disueltos se adiciona el otro reactante, se somete la mezcla a agitación durante 2-3 minutos y se establece la temperatura adecuada.

Luego se adiciona lentamente varias gotas de una solución de NaOH, de concentración 1.5 N preparada en etanol. Se continúa la agitación durante un tiempo de reacción aproximado de 50 minutos, manteniendo la temperatura adecuada. En todos los casos se

obtuvo precipitados. El seguimiento de la reacción se realizó mediante la comparación en cromatografía de capa fina, utilizando silica gel, bajo luz UV (ultravioleta), proporcionada por una lámpara Entela UVGL-58.

Las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los precursores carbonílicos α,β -insaturados **17a-g**, resultado de múltiples ensayos, con diferentes condiciones de reacción y relación molar de reactivos se registran a continuación (Véase tabla 11).

Tabla 11: Condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados 17a-g

Producto	Reactivos	Relación molar (A:B)	NaOH (gotas)	$^{\circ}\text{T}$ ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (h)
17a	(A) Acetofenona (B) Benzaldehído	1:1.1	10	Ambiente ($\cong 25^{\circ}\text{C}$)	1
17b	(A) Acetofenona (B) <i>p</i> -metoxibenzaldehído	1:1	10	50	1
17c	(A) <i>p</i> -mteoxiacetofenona (B) Benzaldehído	1:1	8	50	1
17d	(A) <i>p</i> -mteoxiacetofenona (B) <i>p</i> -mteoxibenzaldehído	1:1	8	50	1
17e	(A) Acetofenona (B) <i>p</i> -nitrobenzaldehído	1:1	8	50	1
17f	(A) <i>p</i> -nitroacetofenona (B) Benzaldehído	1:1.1	6	50	1
17g	(A) <i>p</i> -nitroacetofenona (B) <i>p</i> -nitrobenzaldehído	1:1	6	50	1

Separación y purificación: Dado que todos los compuestos fueron sólidos, su purificación se llevó a cabo a través de recristalización utilizando como solventes etanol ó etanol/acetato de etilo (1:1).

El rendimiento alcanzado para esta serie de chalconas **17a-g** es satisfactorio en todos los casos, la tabla 12 presenta los puntos de fusión y porcentajes obtenidos para dichos compuestos.

Tabla 12. Puntos de fusión y rendimiento para las chalconas 17a-g.

Compuesto	Punto fusión (°C)	% Rendimiento
17a	60	93
17b	109	88
17c	77	85
17d	98	97
17e	151	84
17f	164	80
17g	221	83

7.2 Síntesis, separación y purificación de los compuestos pirrólicos 18a-g

Síntesis: Las condiciones generales de reacción se tomaron de investigaciones previas.^{31,41,46} Para la preparación de los compuestos pirrólicos se utilizó como base hidruro de sodio, (NaH), y un medio aprótico, (Éter/DMSO); la relación molar entre el precursor carbonílico α,β -insaturado y TOSMIC fue 1:1.3, en tanto que 1.0 mol de NaH fue adicionada por cada 1.2 moles de TOSMIC; el éter etílico fue seleccionado como solvente y su cantidad dependió del grado de solubilidad de la mezcla. En el caso de no alcanzar la solubilización completa del precursor y/o TOSMIC, se agregó gotas de dimetilsulfóxido (DMSO) y mezcló de tal forma que la cantidad adicionada de este solvente fuera mínima.

En un balón de dos ó tres bocas previamente seco se adiciona el NaH y un pequeño volumen de éter seco, (5-10 mL) y se somete a agitación constante. Luego se adiciona gota a gota la mezcla de precursor 17a-g y TOSMIC, previamente disueltos en éter seco (2-3 mL y gotas de DMSO). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se torna inicialmente de un color que va desde el amarillo pálido hasta el rojo y que luego pasa a café oscuro; aproximadamente a los 10 minutos se observa la formación de precipitado en las paredes. Al cabo de 45-60 minutos la reacción termina. Al igual que para los compuestos α,β -insaturados, el progreso de la reacción se evaluó con cromatografía de capa fina.

Es importante recordar que el balón donde se efectuará la reacción debe permanecer completamente sellado, debido a la elevada presión generada por el éter.

Separación y purificación: Todos los compuestos pirrólicos precipitaron facilitando su separación del solvente. En la mayoría de casos, se evaporó el exceso de éter a temperatura ambiente, aproximadamente 24 horas, para facilitar las tareas de separación y purificación. Luego, los productos se lavaron repetidas veces con una solución saturada de NaCl, ó alternativamente con una solución débilmente ácida ó simplemente con agua, y se filtraron. Por último, se recristalizaron con metanol y/ó acetato de etilo. Para lograr un producto de mayor pureza debe efectuarse una columna cromatográfica usando como fase móvil tolueno – acetato de etilo en relación de volumen 3:1. El color de los precipitados varía desde cristales incoloros hasta amarillos. Todos ellos se obtuvieron con porcentajes de rendimiento satisfactorio, de un valor promedio del 82%. La tabla 13 registra los puntos de fusión y el rendimiento obtenido para los derivados pirrólicos **18a-g**.

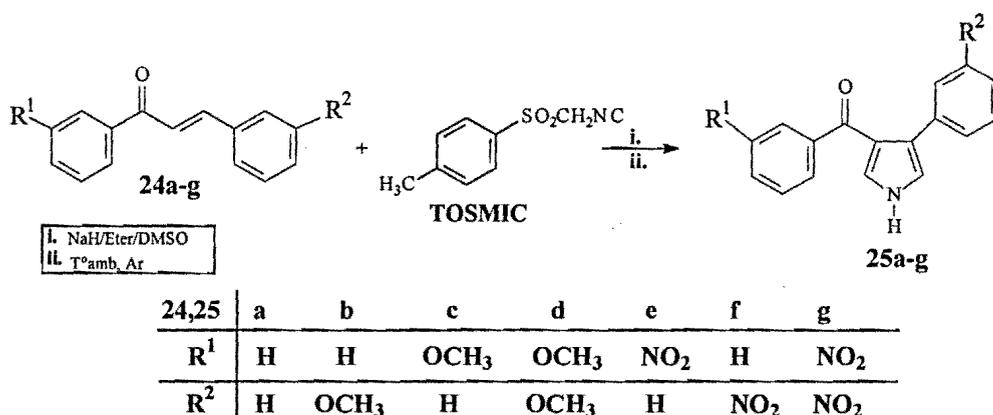
Tabla 13. Puntos de fusión y rendimiento para los derivados pirrólicos 18a-g

Compuesto	Punto fusión (°C)	% Rendimiento
18a	237d	88
18b	223d	75
18c	233d	72
18d	226d	92
18e	220d	85.
18f	227	74
18g	265d	86

8. Perspectivas

Los logros alcanzados por el Grupo de Investigación en "Síntesis y Reactividad de Compuestos Orgánicos, SYRCOR", tanto en el campo de síntesis orgánica como en el estudio teórico de mecanismos de formación, permiten formular para su desarrollo y consolidación las siguientes e inmediatas expectativas.

Considerando que los proyectos anteriores han incluido la evaluación teórica del efecto de los sustituyentes sobre los anillos de los precursores y los centros directos de reacción, se precisa generalizar dicha influencia sobre otras posiciones del anillo aromático de chalconas, por ello el estudiante de Maestría **Oscar Felipe Arbeláez Pérez**, llevará a cabo la síntesis de derivados pirrólicos partiendo de chalconas *m*-sustituidas y TOSMIC. Además del estudio teórico del mecanismo de reacción, se evaluará del efecto de los sustituyentes sobre el equilibrio de la reacción utilizando relaciones como la de Hammett, dada la similitud de los sustituyentes electrón-donantes y electrón-donadores, implementados en investigaciones precedentes. En el esquema 32 se presenta la reacción general para la síntesis de los derivados pirrólicos mencionados.

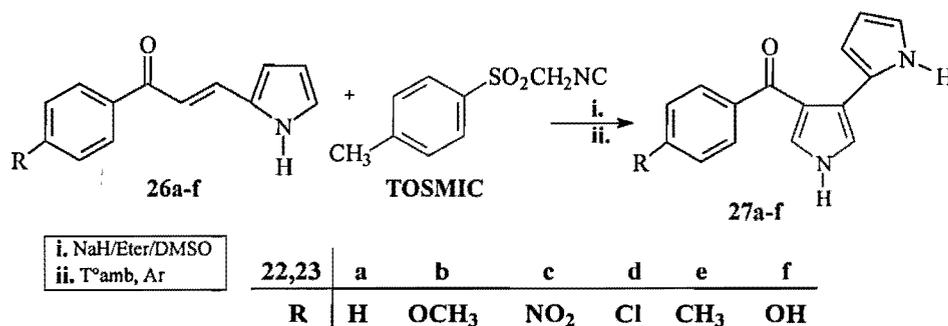


Esquema 32: Obtención de derivados pirrólicos a partir de chalconas *m*-sustituidas y TOSMIC

Como se señala en un apartado previo, la utilización de chalconas *o*-sustituidas como material precursor para la generación de pirroles ha sido postergada, dado los presumidos efectos de impedimento estérico para la reacción de estudio. Sin embargo, **Juan Carlos**

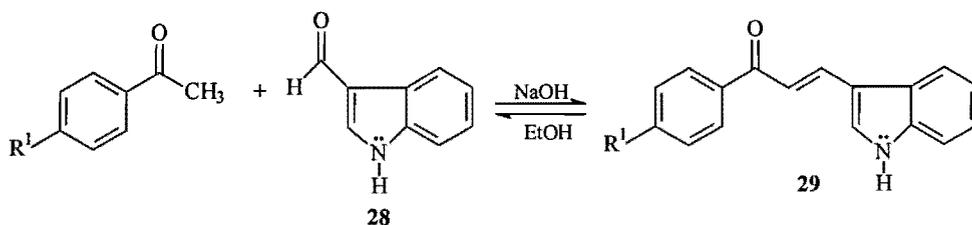
Zapata, profesor del Politécnico Jaime Isaza Cadavid y futuro estudiante de la Maestría en Ciencias-Química, abordará dicha reacción como parte central del trabajo experimental de su proyecto de investigación.

Por otro lado, conocida la versatilidad y eficiencia de la reacción entre compuestos carbonílicos α,β -insaturados y TOSMIC en la generación de derivados pirrólicos, se pretende expandir esta metodología sintética para la formación de bipirroles y polipirroles. Para la primera alternativa, se partirá de compuestos carbonílicos α,β -insaturados que ya incluyen en su estructura un anillo pirrólico; Esta propuesta será realizada por la estudiante de Maestría **Nancy Montes Valencia**; con ella ese se busca potenciar la actividad de este tipo de compuestos heterocíclicos a través de la secuencia de dos anillos pirrólicos adyacentes en la cadena. Se espera que este factor estructural contribuya a esta hipótesis. El esquema 33 muestra la reacción general entre los precursores carbonílicos α,β -insaturados y el TOSMIC en la formación de derivados bipirrólicos.



Esquema 33: Formación de derivados bipirrólicos con la participación de TOSMIC

Además, conocido el amplio rango de actividad biológica asociado con compuestos que contienen en su estructura el anillo del indol,⁵⁵ se está preparando una serie de chalconas indólicas **29** a partir del indol-3-carbaldehído **28** y acetofenonas *p*-sustituidas con el fin se someterlas a la metodología descrita con TOSMIC y generar de esta forma interesantes sistemas heterocíclicos, cuyo núcleo estaría formado por la fusión de los anillos bencénico, indólico y pirrólico, se espera por analogía estructural que ellos exhiban una actividad biológica similar a la reportada para sus precursores (esquema 34).



Esquema 34: Preparación de chalconas indólicas a través de una condensación Claisen-Schmidt

Una vez delineada la condición particular del precursor tipo Michael,³¹ poseer dos átomos de hidrógeno en el enlace olefínico, se podría implementar como material de partida otras olefinas con la característica citada y con la presencia de átomos electrón-atrayentes en su molécula, tal como los éteres vinílicos. Se espera que este material reaccione junto con TOSMIC a través de un mecanismo similar, una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, previamente descrita, para la formación del respectivo anillo pirrólico.

Continuando con las aplicaciones de la Química Teórica y Computacional, estamos interesados en evaluar los índices locales de reactividad, *índices de Fukui*, sobre los sitios reactivos de las moléculas reaccionantes. Esta evaluación será un parámetro adicional que permitirá validar el mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar propuesto para la formación de derivados pirrólicos.

Se proyecta incluir en todos los proyectos futuros, un componente computacional como respaldo a las actividades experimentales ó como el soporte a la explicación de aquellos resultados inesperados.

En este punto quiero mencionar que **Arturo Sánchez Toro**, estudiante de la carrera de Química de la Universidad de Antioquia, está culminando su trabajo de grado en el tópicó relacionado con el estudio teórico de la influencia de sustituyentes sobre el mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar.

Con relación al campo de síntesis orgánica, se seguirán implementando modificaciones estructurales en los precursores a fin de potenciar la posible actividad biológica y/o farmacológica de los productos heterocíclicos obtenidos. Así mismo, se pretende incursionar en el campo particular de colorantes de uso comercial; al respecto se ha comenzado con una documentación exhaustiva por parte de los estudiantes **Donaldo**

Fabio Mercado y Andrés Mauricio Baena, integrantes del Semillero de Investigación y quienes proyectan su trabajo de grado en esta temática de estudio.

Con un enfoque investigativo en Productos Naturales, **Fredy Alberto Amaringo Villa**, estudiante de la carrera de Química de la Universidad de Antioquia, ha terminado su trabajo de grado titulado "Extracción, purificación, caracterización y cuantificación de glicósidos cardiotónicos", dando apertura a un amplio campo de investigación en la química de compuestos con potencial actividad cardiotónica, de gran demanda por su implementación para el tratamiento de enfermedades cardíacas.

Otra de las grandes expectativas de desarrollo para el Grupo de Investigación es abordada en el momento por el estudiante de Ingeniería Biológica **Edgar Suárez García**, quien lleva a cabo ensayos preliminares relacionados con la utilización de materiales biodegradables como potenciales adsorbentes de colorantes en aguas, siendo estos, uno de los principales causantes de la contaminación de aguas. La estudiante de la Maestría en Ciencias-Química, **Gloria María Doria Herrera**, estará apoyando la realización de este proyecto de investigación como parte de su tesis.

Así mismo, y dado que la formación académico-investigativa de los estudiantes constituye una de las principales misiones y motivaciones del Grupo al convertirse en el apoyo fundamental para nuestra consolidación, se espera el fortalecimiento del Semillero de Investigación en los tópicos que ofrece nuestro Grupo de Investigación SYRCOR. En el caso particular de Síntesis Orgánica, los estudiantes desarrollan, implementan y optimizan miniproyectos relacionados con prácticas de laboratorio de su interés, cabe mencionar a **Andrés Camilo Echeverri y Anderson Moreno Sanchez**, quienes lograron establecer una metodología eficiente para la preparación de gel fijador para el pelo; **Laura Marcela Bustamente y Sebastián Antonio Cisneros**, quienes han determinado las condiciones óptimas para la extracción de cafeína, así como **Diana Patricia Henao y María Fernanda Pineda**, quienes adelantan un protocolo estándar de análisis cualitativo para implementarse con muestras provenientes de residuos de laboratorio, entre otros ejemplos.

9. Bibliografía

1. Carson, J.; Carmosin, R.; Pitis, J.; Vaught, H.; Almond, H.; Stables, J.; Wolf, H.; Swinyard, E.; White, H. Aroyl(aminoacyl)pyrroles, a new class of anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 11, 1578-1584.
2. Biava, M.; Fiovaranti, R.; Porreta, G.; Sleiter, G.; Lampis, G.; Pomper, P. Antimycobacterial activity of new *ortho*-, *meta*- and *para*-toluidine derivatives. *Bioorganic Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4, 515-520.
3. Harrak, Y.; Rossel, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. Synthesis and biological activity of new anti-inflammatory compounds containing the 1,4-benzodioxine and/or Pyrrole system. *Bioorganic Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4876-4890.
4. Senga, K.; Novinson, T.; Robins, R. Synthesis and antischistosomal activity of certain pyrazolo[1,5-a]pyrimidines., *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 5, 610-613.
5. Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; Wasley, W.; Meade, R.; Harris, K.; Wooddruff, K.; Huston, K.; Ross, P. 1-Phenyl-3-(aminomethyl) pyrroles as potential antipsychotic agents. Synthesis and dopamine receptor binding. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4950-4952.
6. Ferlin, M.; Chiarelto, G.; Antonucci, F.; Caparotta, L.; Antonucci, F.; Froidi, G. Mannich bases of 3H-pyrrolo[3,2-f]quinoline having vasorelaxing activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 5, 427-434.
7. Kamal, A.; Rames, G.; Srinivas, O.; Ramulu, P. Synthesis and antitumour activity of pyrene-linked pyrrolo [2,1-c][1 and 4]benzodiazepine hybrids. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 20, 3451-3454.
8. Kamal, A.; Rao, M.; Laxman, N.; Ramesh, G.; Reddy, G. Developments in the design, synthesis and structure-activity relationship studies of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines as DNA-Interactive antitumour antibiotics. *Current Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, **2002**, *2*, 215-254.
9. Pfefferkorn, J.; Bowles, D.; Kissel, W.; Boyles, D.; Choi, C.; Larsen, S.; Song, Y.; Sun, K.; Miller, S.; Trivedi, B. Development of a practical synthesis of novel pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8124-8234.
10. Isaac, M.; Slassi, A.; O'brien, L.; Edwards, N.; Maclean, D.; Bueschkens, D.; Lee, K.; Demchyshyn, L.; Kamboj, R. Pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline derivatives, a 5-HT_{2c} receptor agonist with selectivity over the 5-HT_{2a} receptor: potential therapeutic applications for epilepsy and obesity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 9, 919-92.
11. Guessan, R.; Boko, P.; Odjo, A.; Akogbeto, M.; Yates, A.; Rowland, M. Chlorfenapyr: A pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles Gambiae* (Diptera: Culicidae) Mosquitoes. *Acta Tropica*, **2007**, *102*, 69-78.
12. Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacan, C.; Demir, A. New and clean synthesis of N-substituted pyrroles under microwave irradiation. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9746-9750.

-
13. Deidda, D.; Lampis, G.; Fioravanti, R.; Biava, M.; Porretta, G.; Zanetti, S.; Pompei, R. Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic mycobacterium tuberculosis Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1998**, *42*, 11, 3035-3037.
14. Kathriarachchi, K.; Siriwardana, A.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. Synthesis of 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives via the palladium-catalyzed reaction of 1,3-diketones with methyleneaziridines. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 13, 2267-2270.
15. Elmegeed, G. A.; Baiuomy, A. R.; Abdel-Salam, O. M. E. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of novel synthesized melatonin analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, in press.
16. (a) Lutz, E. R.; Jordan, R. H. Ring-chain tautomerism of α -(ethylethanolamino)-acetophenone. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4090-4091; (b) Lutz, E. R.; Black, W. B. The nature of the bands in the electronic absorption spectrum of trans-chalcone. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5134-5140.
17. Caccamese, S.; McMillan, J. A.; Montaudo, G. Revision of the stereochemical assignment of a cyclobutane derivative from chalcone photodimerization via X-ray Diffraction Analysis. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2703-2704.
18. Toda, F.; Tanaka, K.; Kato, M. Stereoselective photodimerisation of chalcones in the molten state. *J. Chem. Perkins Trans.1.*, **1998**, 1315-1318.
19. Goto, Y.; Hayashi, A.; Nakayama, M.; Kitaoka, Y.; Sasaki, T.; Watanabe, T.; Miyata, S.; Honda, K.; Goto, M. "Second harmonic generation and crystal growth of chalcone derivatives", CA 114: 111324a.
20. (a) Kraft, A.; Grimsdale, A. C.; Holmes, A. B. Electroluminescent conjugated polymers-seeing polymers in a new light. *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 416-443; (b) Burroughes, J. H.; Bradley, D. D. C.; Browns, A. R.; Marks, N. R.; Mackay, K.; Friend, R. H.; Burns, P. L.; Holmes, A. B. Light-Emitting diodes based on conjugated polymers. *Nature*, **1990**, *347*, 539-541.
21. (a) Tersoff, J.; Hamann, D. R. Theory and application for the scanning tunneling microscope. *Phys. Rev. Lett.*, **1983**, *50*, 1998-2001; (b) Garcia, N.; Ocal, C.; Flores, F. Model theory for scanning tunneling microscopy. *Phys. Rev. Lett.*, **1983**, *50*, 2002.
22. (a) Braun, D.; Heeger, A. J. Visible light emission from semiconducting polymer diodes. *Appl. Phys. Lett.*, **1991**, *58*, 1982-1984; (b) Bradley, D. D. C. Characterisation of polymers for semiconductor application. *Polym. Int.*, **1991**, *26*, 3-16.
23. (a) DHAR, D. N. The Chemistry of Chalcones and related Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1981; (b) BOHM, B. A. Methods in Plant Biochemistry, Vol 1, Academic Press, London, 1989, p.237-282; (c) BOHM, B. A. The Flavonoids -Advances in Research Since 1986, ed. J.B. Harbone, Chapman and Hall, London, 1994, p.387-440.

-
24. (a) Meier, H.; Hormaza, A. Synthese von oligo(*p*-phenylen-*m*-pyridinyl)en. *J. Prakt. Chem.*, **2000**, *7*, 637-641; (b) SALANECK, W. R.; LUNDSTRÖM, I.; RÅNBY, B. Conjugated polymers and related materials, University Press, Oxford, 1993.
25. KATRITZKY, A. R.; Rees, C. W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. 2 und Vol. 4 Pergamon Press, Oxford 1984.
26. Terry, W. G.; Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Kornis, G. A. Synthesis of pyrroles from esters of toluene-*p*-sulphonylglycine. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4389-4393.
27. Elnagdi, M. H.; Elfahhan, H. A.; Hamza, G. E. Utility of α,β -unsaturated nitriles in heterocyclic synthesis. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 519-550.
28. Insuasty, B.; Pérez, A.; González, D.; Quiroga, J.; Meier, H. The Reaction of 2,4,5,6-tetraaminopyrimidine with chalcones. *J. Heterocycle. Chem.*, **2000**, *37*, 193 y literatura aquí citada.
29. Corey, E. General methods for the construction of complex molecules. *Pure Appl. Chem.*, **1967**, *14*, 19.
30. Bodforß, S. α -Aminonitriles and α -(alkylideneamino)nitriles to α,β -unsaturated compounds. *Ber. dtsh. chem. Ges.*, **1931**, *64*, 1111
31. van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. A new and simple synthesis of the pyrrole ring system from Michael acceptors and Tosylmethylisocyanides. *Tetrahedron Lett*, **1972**, *13*, 5337-5340 y la literatura aquí citada.
32. van Nispass, S. P. J. M.; Mensink, C.; van Leusen, A. M. Use of dilithio-tosylmethylisocyanide in the synthesis of oxazoles and imidazole. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3723-3726.
33. van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius H. A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compound, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *23*, 2369-2372.
34. van Leusen, A. M.; Oldenziel, O. H. Synthesis of tosyl-substituted imidazoles from tosylmethylisocyanide and imidoyl chlorides, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *23*, 2373-2374.
35. van Leusen A. M.; Boerma G. J. M.; Helmholdt, R. B.; Siderius, H.; Strating, J. Chemistry of sulfonylmethylisocyanides. Simple synthetic approaches to a new versatile chemical building block. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *53*, 2367.
36. Zecher, W.; Kröhnke, F. Eine neue synthese substituierte pyridine. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 690.
37. Insuasty, B.; Quiroga, J.; Meier, H. Synthesis of fused heterocycles from chalcones and bifunctional amines. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **1997**, *5*, 83-89 y la literatura aquí citada.

38. Insuasty, B.; Rodríguez R.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Sainz, C.; Jullian, C. Synthesis of new 1-benzyl-4,6-diaryl-2,3-dihydropyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines, *Heterocyclic Comm.*, **2000**, 6, 3, 231-238.
39. Hormaza, A.; Schollmeyer, D.; Meier, H. Synthese und Kristallstrukturanalyse eines 2,4-Diaryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepins. *Z. Naturforsch.*, **2004**, 59b, 73-76.
40. Hormaza, A.; Hineschiedt, S.; Meier, H. Gekreuzt konjugierte oligomere aus pyrrol-, benzol- und carbonyl-Bausteinen. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 229-233.
41. HORMAZA, A. Gekreuzt konjugierte Oligomere aus Benzolringen und Heterocyclen. Tesis de Doctorado Laureada, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Julio de **2003**.
42. Hormaza, A.; Sánchez, C.; Suárez, E. Synthesis of a new serie of pyrrole using an efficient metodolgy between ketons and tosilmethylisocyanide, TOSMIC. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008** in press.
43. Powers, D.; Casebier, D.; Fokas, D.; Ryan W. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4085-4096.
44. VANEGAS, L. N. Diseño de una propuesta sintética para la obtención de compuestos pirrólicos y estudio cinético de su termólisis. Tesis de Pregrado, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, Febrero de **2007**.
45. Vanegas, L. N.; Hormaza, A.; Sánchez, C.; Suárez, E.; Sánchez, A. Síntesis de compuestos pirrólicos a través de la cicloadición 1,3-dipolar entre cetonas α,β -insaturadas y TOSMIC. *Rev. Colombiana de Química*, **2007** en publicación.
46. Houwing, H. A.; van Leusen, A. M. Base-Induced cycloaddition of N-(Tosylmethyl)imino compounds to Michael acceptors. *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, 18, 1127-1132.
47. Gaussian 03, Revision A.9; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. A. Pople *et al.* Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
48. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.*, **1988**, 37, 785-789.
49. Hay, J. Gaussian basis sets for molecular calculations. The representation of 3d orbitals in transition metal atoms. *J. Chem. Phys.*, **1977**, 66, 4377-4384.
50. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
51. Jursic, B. S. Cycloaddition extrusion reactions in the preparation of pyrroles: A DFT-AM1 theoretycal study. *J. Molecular. Structure: THEOCHEM.*, **1996**, 365, 55-61.

-
52. Chamorro, E.; Hormaza, A.; Escobar, C.; Donoso, O. Global and local electrophilicity of α,β -unsaturated carbonyl compounds as building block towards cross-conjugated systems. *J. Phys. Chem.*, **2007** in press.
53. Hormaza, A.; Sánchez, C.; Notario, R. Propuesta teórica del mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar para la formación de pirroles. *Revista Colombiana de Química*, sometido a publicación, Abril de **2008**.
54. Hormaza, A.; Sánchez, C.; Notario, R. Estudio Teórico del Efecto de los Sustituyentes en los aceptores tipo Michael en la formación de pirroles a través de la cicloadición 1,3-dipolar con Tosilmetilsocianuro (TOSMIC). *Noticias Químicas*, **2006**, 27, 80, 61.
55. (a) Weng, J.; Tsai, C.; Kulp, S. K.; Chen, C. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anticancer agent. *Cancer Letters*, **2008**, 262, 153-163.; (b) Radwan, M.; Ragab, Eman.; Sabry, N.; El-Shenawy, S. Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & Med. Chem.*, **2007**, 15, 3832-3841.; (c) Singh, N.; Kumar-Bhati, S.; Kumar, A. Thiazolyl/oxazolyl formazanyl indoles as potent anti-inflammatory agents. *Eur.J. Med. Chem.*, **2008**, 1-13, in press.