

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*“Estudio de la formación de pirrolo[2,1-a]3,4-
dihidroisoquinolinas a través del uso de energía
alternativa de radiación de microondas, partiendo
de la síntesis de chalconas intermediarias”*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO EN ALIMENTOS

PRESENTA:

EMMANUEL LANDA GUTIERREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DAVID CORONA BECERRIL

ASESORES ADJUNTOS:

DRA. AYDEÉ FUENTES BENITES

DR. CARLOS GONZÁLEZ ROMERO



El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Orgánica del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, bajo la dirección del Dr. David Corona Becerril y la asesoría del Dr. Erick Cuevas Yáñez, con apoyo financiero del proyecto de investigación UAEM clave 3179/2012

AGRADECIMIENTOS

A la M. en C. Nieves Zavala Segovia por su amable atención en la determinación de los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear, del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.

A la M. en C. Lizbeth Triana Cruz y a la M. en C. Alejandra Nuñez Pineda por su atención en la determinación de los experimentos de Espectroscopia de Infrarrojo y Espectrometría de masas, ambas del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.

DEDICATORIAS

En la conclusión de esta experiencia universitaria, es de gran importancia para mí resaltar a las personas que sin su valiosa aportación no me hubiera sido posible llegar hasta este punto de mi vida, además de las personas que a lo largo de mi vida universitaria dejaron su huella en mí andar.

A mis padres, Rigoberto Ángeles, quien siempre me brindo consejo y apoyo sin dudarle, Emma Gutiérrez, quien siempre me acompañó en los momentos de estrés y presión, y a mis hermanas, Mayra, América y Paulina, que siempre me tendieron su mano para lo que yo quisiera, Soy muy afortunado por contar con estas personas que están dispuestas a dar todo lo que necesite sin dudarle, y siempre tienen un consejo que te sirve cuando menos te lo esperas, ¡¡Gracias!! Esta Tesis es suya.

A mis amigos, Jenipher Martínez, Arnold David González, Graciela García, Nancy Bernal, por hacer este paso de mi vida muy divertido, por nunca dejarme caer a pesar de lo grande que fueran los problemas, por darme consejos, les agradezco su infinita amistad cariño y comprensión, y sobre todo esos momentos que siempre llevare en mi memoria, los cuales enriquecen mi vida y me llenan de alegría cada vez que los recuerdo, pero sobre todo lo que más les agradezco es que hayan aparecido en mi camino.

INDICE

	Página
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
OBJETIVOS	20
CAPITULO I. ANTECEDENTES	6
1.1 Reacción de condensación aldólica	6
1.2 Pirroles	12
1.3 Sulfonación	14
1.4 Pirroles N-alquilados	16
1.5 Pirroloisoquinolinas	16
CAPITULO II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
2.1 Formación del sistema carbonílico α,β insaturado (Chalconas)	21
2.2 Formación de Pirroles 3,4-diarilsustituidos	26
2.3 formación de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato	32
2.4 Formación de Pirroles N-Alquilados	34
2.5 Formación de Dihidroisoquinolinas	38
CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL	43
3.1 Formación de sistemas carbonílicos α,β -insaturados (Chalconas)	43
3.2 Formación de Pirroles 3,4-diarilsustituidos vía van Leusen	47
3.3 Reacción de sulfonilación del 2-bromofenetil alcohol	50
3.4 Reacción de N-alquilación de pirroles 3,4-diarilsustituidos	51
3.5 Reacción de formación de pirroloisoquinolinas mediadas por energía alternativa de microondas	54
CAPITULO IV CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	61
I ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	63
II ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO	62

INDICE DE ESQUEMAS

		Página
ESQUEMA 1	Metodología general de la reacción de Condensación aldólica.	6
ESQUEMA 2	Esquema de la reacción de Claisen Smith (un tipo de reacción de condensación)	7
ESQUEMA 3	Síntesis de chalconas empleando acetonas aromáticas sustituidas, unidas a un soporte de celulosa.	7
ESQUEMA 4	Obtención de chalconas a partir de aril aldehídos y acetonas sustituidas en medio básico.	8
ESQUEMA 5	Síntesis de β -(aliloxi-3-metoxifenil)-1-(3'-alil-2-hidroxi-fenil) propanona, usando un medio básico (NaOH) de reacción.	8
ESQUEMA 6	Estructura de 4'-etoxi-2'-hidroxi-4,6'-dimetoxichalcona un agente con alta actividad frente a los rinovirus.	8
ESQUEMA 7	Estructura de (2',4',6',4-tetrahidroxi-3'-C-premilchalcona), potente compuesto contra la oxidación de lipoproteínas de baja densidad.	9
ESQUEMA 8	Estructura de dihidrochalcona de neohesperidina.	9
ESQUEMA 9	Estructura de Interluquin (IL-6) molécula proinflamatoria	10
ESQUEMA 10	Estructura básica del pirrol.	11
ESQUEMA 11	Ruta sintética de 2-(trimetilestañil)pirroles	12
ESQUEMA 12	Síntesis de 3-aril y 3,4-diaril-(1H)-pirroles en un solo paso.	12
ESQUEMA 13	Síntesis de pirroles mediante aminas primarias.	13
ESQUEMA 14	Estructura del Grupo hemo y clorofila.	13
ESQUEMA 15	Sulfonilación regioselectiva usando cloruro de p-toluensulfonilo	14
ESQUEMA 16	Reacción de sulfonación usando alcoholes primarios como punto de sustitución.	14
ESQUEMA 17	Ruta general de la reacción de <i>N</i> -Alquilación	15
ESQUEMA 18	Ruta de obtención de pirroles <i>N</i> -Alquilados usando un medio básico en presencia de DMSO.	15
ESQUEMA 19	Metodología de reacción para la obtención de pirroles <i>N</i> -Alquilados usando microondas para acelerar la reacción.	16
ESQUEMA 20	Estructura de Nigalin C y Nigalin D, potentes anticancerígenos extraídos de esponjas y moluscos marinos.	16
ESQUEMA 21	Estructura de QU663 potente inhibidor del virus que provoca la Hepatitis C.	17
ESQUEMA 22	Estructura de molécula 1,2-Bis(hidroximetil)-5,6-dihidro-8-metoxi-3-metilpirrolo[2,1-a]isoquinolina Bis(isopropilcarbamato)	17
ESQUEMA 23	Síntesis de pirroloisoquinolinas usando un complejo metálico (AgOTf) como catalizador.	18
ESQUEMA 24	Síntesis de Pirroloisoquinolinas usando Acetato de paladio Pd(OAc) ₂ y Yoduro de cobre (CuI ₂) en una sinergia catalizadora.	18

ESQUEMA 25	Ruta sintética de pirroloisoquinolinas en atmosfera inerte p-benzoquinona y un acetal.	18
ESQUEMA 26	Obtención de Indoloisoquinolinas, mediante derivados de 1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-2-fenil-1,5,6,7-tetrahidroindolcon clorobenceno y reflujo.	19
ESQUEMA 27	Ruta sintética de pirroloisoquinolinas mediante acoplamiento de esteres de pirrol con moléculas halotrifluoroacetanilidos.	19
ESQUEMA 28	Ruta sintética para la formación de sistemas α,β insaturados.	21
ESQUEMA 29	Ruta sintética para la obtención de la chalcona trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona(8)	23
ESQUEMA 30	Obtención de chalcona trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona(10)	24
ESQUEMA 31	Obtención de chalcona Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (11).	25
ESQUEMA 32	Preparación de pirroles 3,4-diarilsustituidos	26
ESQUEMA 33	Formación de 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)	28
ESQUEMA 34	Formación de 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)	30
ESQUEMA 35	Formación de 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (19)	31
ESQUEMA 36	Preparación de 2-clorofenetil-4-metilbencensulfonato	32
ESQUEMA 37	Preparación de Pirroles <i>N</i> -alquilados	34
ESQUEMA 38	Formación de 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (20)	35
ESQUEMA 39	Formación de 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)	37
ESQUEMA 40	Preparación de Dihidroisoquinolinas	38
ESQUEMA 42	Formación de 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (25)	40
ESQUEMA 42	Esquema 42: Formación de 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)	41

INDICE DE TABLAS

		pagina
TABLA 1	Sistemas carbonílicos α,β -insaturados	21
TABLA 2	Desplazamiento Químico (δ) de hidrógenos de chalconas	23
TABLA 3	Formación de pirroles por el método de van Leusen	26
TABLA 4	Desplazamiento Químico (δ) de hidrógenos de pirroles	28
TABLA 5	Formación de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato mediante una reacción de sulfonación	32
TABLA 6	Pirroles <i>N</i> -alquilados	34
TABLA 7	Dihidroisoquinolinas	39

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de Etilo
Δ	Calentamiento
$^{\circ}\text{C}$	Grados Centígrados
ccf	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EM	Espectrometría de masas
equiv	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IE	Impacto Electrónico
IR	Espectro de Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz
mmol	milimol
mL	mililitros
mg	miligramos
$[\text{M}]^{+}$	IónMolecular
m/z	Relación masa-carga
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de Paladio (II)
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
TosMIC	Tosilmetilisonitrilo
W	Watts
TLC	Cromatografía de Capa Fina

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se describe la síntesis de derivados de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas. La parte medular de este proceso de síntesis involucra reacciones de acoplamiento C-C tipo Heck, a través de procesos de catálisis mediadas con radiación de microondas.

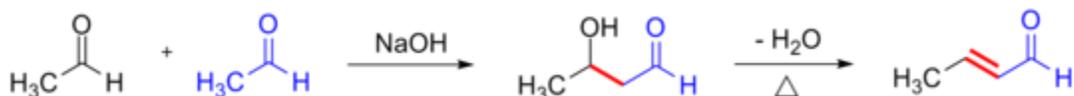
La síntesis inició con la reacción de condensación aldólica entre un aldehído aromático y derivados de acetofenona, produciendo los correspondientes compuestos carbonílicos α,β -insaturados también conocidos como chalconas. En el segundo paso de la ruta de síntesis, las chalconas se transformaron a los correspondientes derivados heterocíclicos de pirrol utilizando la metodología de van Leussen. En el tercer paso se llevó a cabo la *N*-alquilación del pirrol utilizando como agente alquilante al 4-metilbencensulfonato (**22**) producto obtenido a partir de la reacción de sulfonación del 2-bromofenetilo, para de esa manera generar la estructura adecuada en los derivados alquilados. Finalmente, la última etapa de la ruta de síntesis involucró la reacción intermolecular de Heck para llevar a cabo la ciclación de los derivados alquilados de pirrol, en presencia de sales de paladio y radiación de microondas, obteniendo buenos rendimientos del producto final (dihidroisoquinolina).

Todos los compuestos de la ruta de síntesis fueron identificados utilizando la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y de carbono-13 (RMN ^{13}C) como la herramienta principal de elucidación estructural además de Espectroscopia de Infrarrojo (IR).

CAPITULO 1: ANTECEDENTES

1.1 REACCIÓN DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA

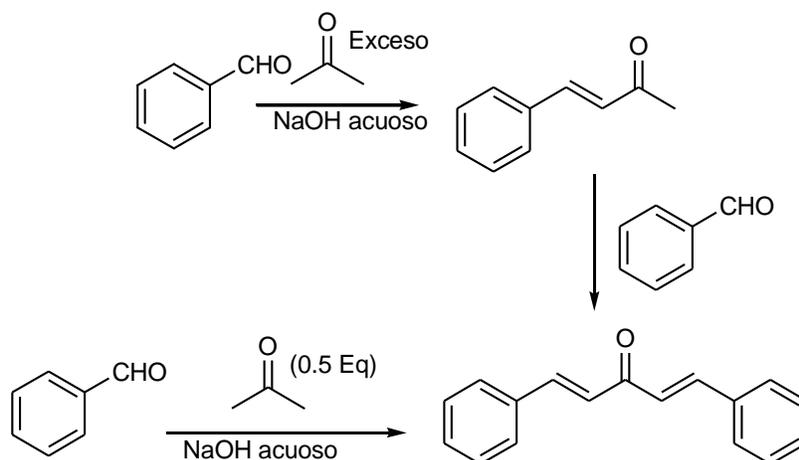
La reacción de condensación aldólica permite la obtención de gran variedad de compuestos orgánicos; para que se lleve a cabo esta reacción es necesaria la presencia de dos compuestos carbonílicos, en donde uno debe actuar como nucleófilo (donador de electrones) y el otro como electrófilo (aceptor de electrones). La condensación aldólica, lleva a cabo la formación de un enlace C=C con la consecuente deshidratación,¹ esta reacción producen β -hidroxi-aldehídos y cetonas (aldoles), aldehídos y cetonas α,β -insaturados. (Esquema 1)



Esquema 1: Metodología general de la reacción de Condensación aldólica.

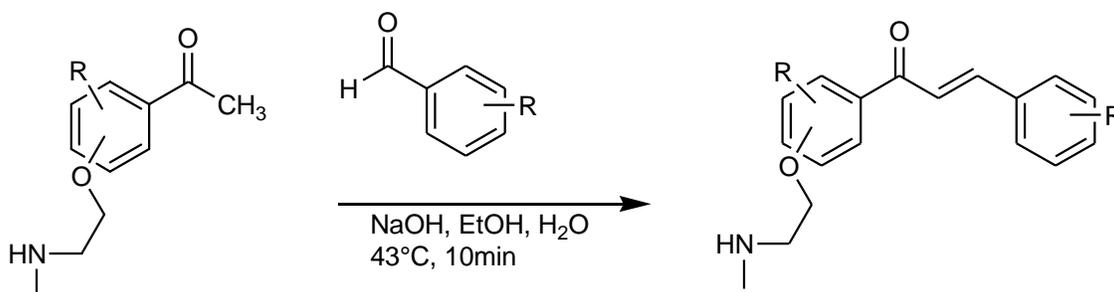
Las Chalconas son compuestos carbonílicos α,β -insaturados que se caracterizan por tener en su estructura dos anillos bencénicos separados por tres átomos de carbono, de los cuales, dos están conectados por un doble enlace y el tercero hace parte de un grupo carbonilo², estas moléculas juegan un papel importante en síntesis orgánicas y tienen una gran presencia en productos naturales como frutas y vegetales,³ algunas de ellas presentan actividades biológicas importantes,⁴ por ejemplo actividad antioxidante,⁵ antifúngicas,⁵ antimicrobianas,⁶ antiinflamatorias,² alelopáticas,² además de ser precursores de una gran variedad de flavonoides.⁷

Dentro de este mismo contexto, la reacción de Claisen-Schmidt (CSC), es un tipo de condensación aldólica y consiste en la síntesis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados por condensación de un aldehído aromático con una cetona. Como el aldehído aromático no posee hidrógenos en posición α respecto al grupo carbonilo, no puede dar auto condensación, pero reacciona fácilmente con la acetona presente. El aducto inicial de aldolización no puede ser aislado ya que deshidrata espontáneamente bajo las condiciones de reacción, pero la cetona α,β -insaturada así obtenida también contiene hidrógenos activos y puede condensar con otra molécula de benzaldehído.⁸ (Esquema 2)



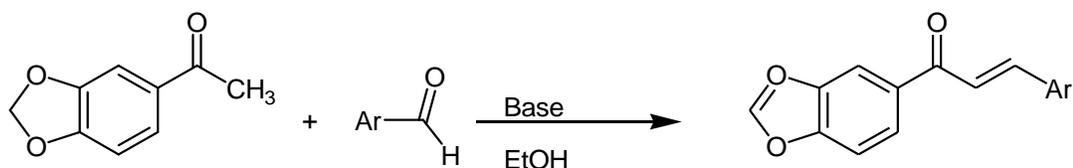
Esquema 2: Reacción de Claisen Smith (un tipo de reacción de condensación)

Helen E. Blackwell,⁶ propone la síntesis de chalconas con una modificación a la reacción de condensación, ya que emplea acetonas aromáticas sustituidas, unidas a un soporte de celulosa, del cual están ancladas aminas primarias, unidas a la acetona aromática con el aldehído aromático correspondiente e hidróxido de sodio, en presencia de una solución agua y etanol, en agitación constante a 43°C por un periodo de 10 minutos, con rendimientos superiores al 70%. (Esquema 3)



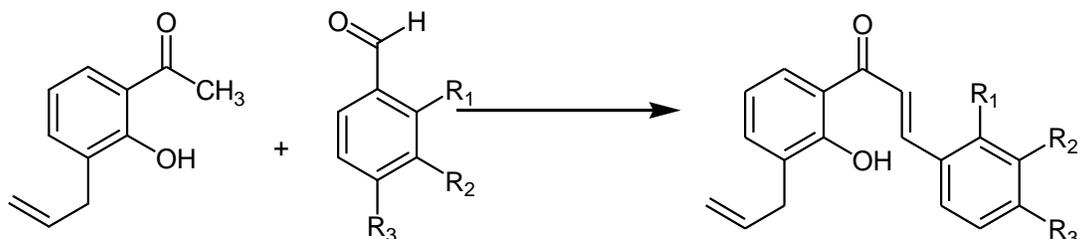
Esquema 3: Síntesis de chalconas empleando acetonas aromáticas sustituidas, unidas a un soporte de celulosa.

Badiadka Narayana,³ muestra la condensación aldólica de forma precisa, el trabajo con 3',4'-Metilenedioxi acetofenona (0.01 mol) y los aldehídos del aril sustituidos, se disolvieron en metanol y una solución al 10% de hidróxido de potasio agregado de forma lenta, a temperatura de entre 15-20°C por un periodo de tiempo de 2h, los rendimientos de este método son de entre 62-89%. (Esquema 4)



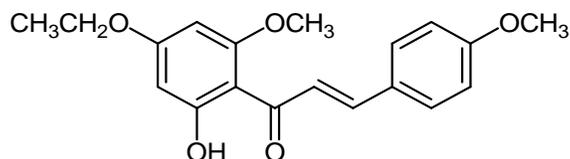
Esquema 4: Obtención de chalconas a partir de aril aldehídos y acetonas sustituidas en medio básico.

A través de una variación en el método de condensación aldólica realizada por Javid Shahbazi Mojarrad,⁵ se sintetizó la β -(aliloxi-3-metoxifenil)-1-(3'-alil-2-hidroxi-fenil)propanona usando una solución de 3-alil-2-hidroxiacetofenona y 2-aliloxi-3-metoxi benzaldehído en proporción equimolar en una solución de hidróxido de potasio-etanol (1-1), a 0°C por un periodo de 24 horas, con rendimientos del 74%. (Esquema5)



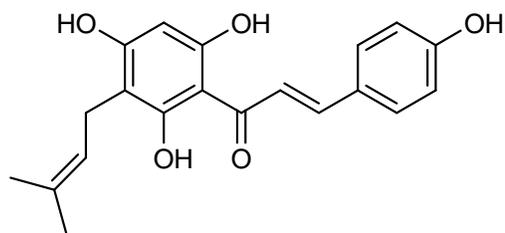
Esquema 5: Síntesis de β -(aliloxi-3-metoxifenil)-1-(3'-alil-2-hidroxi-fenil)propanona.

Hideo Shitsuka,⁹ demostró que la 4'-etoxi-2'-hidroxi-4,6'-dimetoxichalcona, es un nuevo y diferente tipo de agente antiviral que posee una elevada actividad frente a rinovirus, que puede ser obtenido por una condensación aldólica.(Esquema 6)



Esquema 6: Estructura de 4'-etoxi-2'-hidroxi-4, 6'-dimetoxichalcona un agente con alta actividad frente a los rinovirus.

Donald R. Buhler,¹⁰ señala que las fenilchalconas (esquema 7), tienen una actividad moderada en la inhibición de la oxidación in vitro de lipoproteínas de baja densidad de humano (LDL).

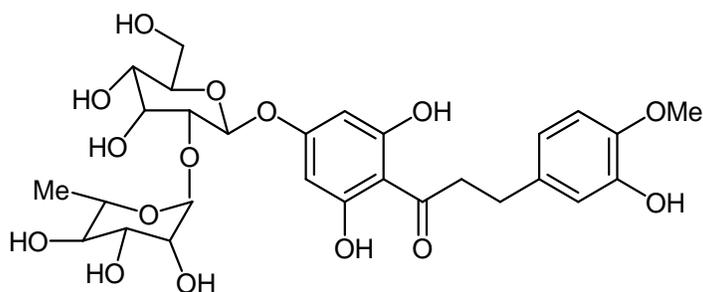


Esquema 7: Estructura de (2',4',6',4-tetrahidroxi-3'-C-premilchalcona), potente compuesto contra la oxidación de lipoproteínas de baja densidad.

Las chalconas son moléculas que se encuentran naturalmente en plantas, flores, y algunos frutos, las cuales pueden ser extraídas, por métodos químicos eficientes, como lo es la extracción con metanol.¹¹

Las chalconas presentan una marcada actividad citotóxica, así lo demuestra Luciana de Carvalho Tavares,¹² indicando que los compuestos α,β -insaturados (chalconas) estudiados por su grupo, presentan gran actividad contra las células cancerígenas melanomitas y renales.

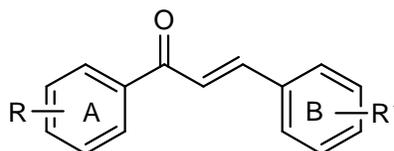
La gran estabilidad de las chalconas queda demostrada por el trabajo de Francisco Borrego,¹⁷ en el cual indica que la dihidrochalcona de neohesperidina un edulcorante muy fuerte, fue evaluado durante el almacenamiento de una formulación de la limonada carbonatada, sin observar cambios por un periodo de 1 año a 25°C en la luz y en la oscuridad.(Esquema 8)



Esquema 8: Estructura de dihidrochalcona de neohesperidina.

Las chalconas son moléculas capaces de actuar como agentes antioxidantes. Rao²³ encontró que el radical de indolil de chalcona y el radical de fenoxil de la misma, son capaces de capturar a los perjudiciales radicales del oxígeno (radicales libres) fácilmente, haciendo de las chalconas antioxidante ideales.

Algunos derivados de chalconas tienen efectos terapéuticos potenciales en las enfermedades inflamatorias, el estudio realizado por Guang Liang,²⁴ revela que la presencia del grupos electroattractores en el anillo B y el grupo de electrodonantes en el anillo A de las chalconas eran importantes para la inhibición de LPS y la posterior expresión de la interleucina(IL-6)citoquinina proinflamatorio. (Esquema 9)

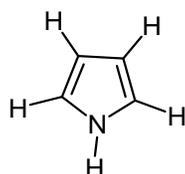


Esquema 9: Estructura de Interleucina(IL-6) molécula proinflamatoria

Por otra parte las chalconas presentan dos características interesantes en la industria de alimentos, la primera de ellas es el uso como alternativa a los edulcorantes de alta intensidad, ya que la chalcona de neohesperidina, tiene una potencia edulcorante 1500 veces superior a la de la sacarosa,¹³ mientras que la otra alternativa del uso de estos compuestos son en la industria de los colorantes, ya que presentan una variedad de tonalidades de colores que van desde el amarillo hasta el rojo, resistentes al cambio de pH y a la oxidación, y que no son perjudiciales para el humano.¹⁸

1.2 PIRROLES

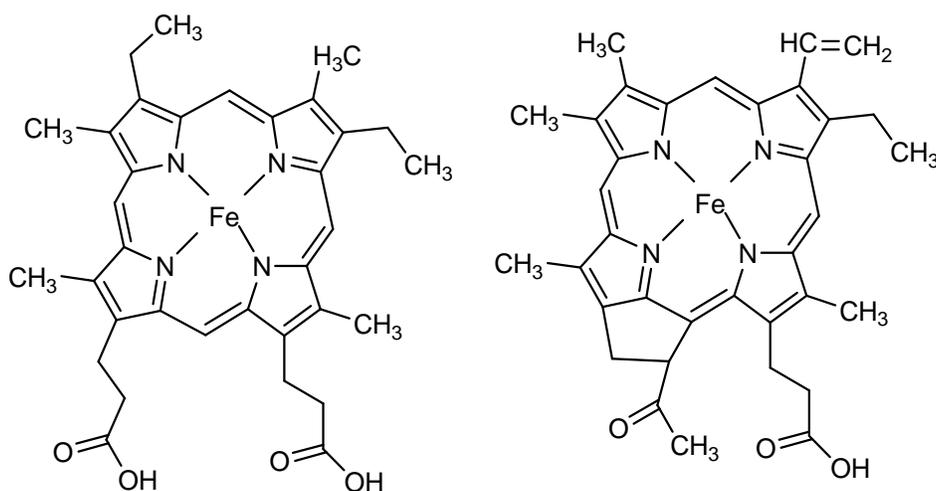
Los pirroles son una clase amplia de compuestos de gran importancia, son moléculas aromáticas y heterocíclicas que se caracterizan por ser un anillo de cinco miembros, abundantes en la naturaleza y de gran interés como subunidades de muchos productos biológicos. (Esquema 10)



Esquema 10: Estructura básica del pirrol.

La importancia de estas moléculas radica, en que poseen gran actividad biológica, y su aislamiento de la naturaleza no permite tenerla en abundancia, por lo cual, se emplean métodos químicos para sintetizarlos y aprovecharlos.

El anillo del pirrol es un heterociclo biológico importante en sistemas que están incorporados en los anillos de porfirina (Esquema 11), presentes en la clorofila indispensable en la fotosíntesis, y en el grupo hemo de la sangre, encargado de transportar oxígeno a todo el cuerpo, Vitamina B12, y los pigmentos de la bilis. Es por esto y las propiedades biológicas que exhiben,²¹ que es de gran importancia encontrar rutas sintéticas sustentables y de mínimo valor económico.



Esquema 11: Estructura del Grupo hemo y clorofila.

Los pirroles muestran una actividad en contra de algunos microorganismos en específico, Ward,²² muestra que dos derivados de pirrol 2-acetilpirrolsemicarbazona y el 5-nitro-2-acetil pirrol, impiden el desarrollo de *S. Exoliticus* y *E. Tipeosa*. En condiciones In Vitro.

Joseph A. Maga.¹⁹ Señala que los pirroles otorgan propiedades organolépticas únicas a los alimentos, ya que son los responsables de dar aromas y sabores reales, en proporciones de ppm, por lo cual son empleados como los aditivos de sabor.

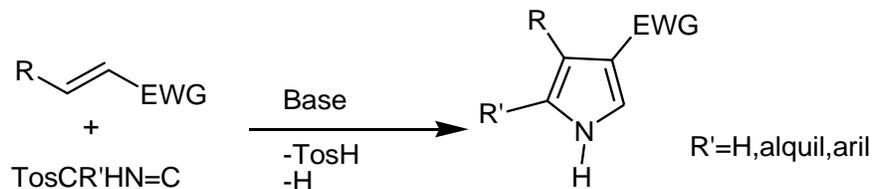
Los pirroles poseen actividades antioxidantes como lo demuestra Zamora,¹⁴ su trabajo muestra la actividad de ocho diferentes pirroles ante una reacción de Maillard, los pirroles alquil-sustituidos son los que presentaron mejores resultados frente a la oxidación lípido/proteínas, sugiriendo que el pirrol interrumpe los mecanismos de polimerización de estas moléculas, que terminan generando obscurecimiento en los alimentos que los contienen.

Estos compuestos tienen gran interés en el área de los alimentos ya que los furfuralpirroles poseen una amplia gama de propiedades organolépticas descritas como el tostado, chocolate, nota verde, rábano, y en su gran importancia en los sabores entre los cuales se destacan varios alimentos como el café, chocolate, palomitas de maíz y pollo asado.¹⁵

Algunos pirroles como *N*-(2-metil-3-oxodecanoil)pirrol y *N*-(2-metil-3-oxodec-8-enoil)pirrol, obtenidos por acilación del anillo de pirrol en C2 con diferentes acilados de Meldrum, han mostrado interesantes actividades insecticidas, y algunos otros exhiben importantes actividades fungicidas de amplio espectro, por lo que son el punto de partida en la búsqueda de nuevos plaguicidas.¹⁶

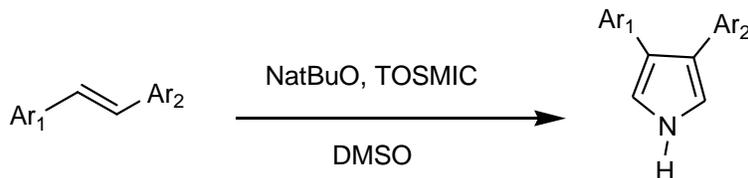
Los pirroles 3-sustituidos son poco accesibles, y son escasos los métodos de obtención, sumando que algunos métodos están limitados para la sustitución electrofílica de un grupo acilo, no obstante, se conoce un método para la obtención de pirroles 3-arilsustituidos con rendimientos aceptables, esta metodología fue desarrollada por van Leusen, para la síntesis de pirroles a partir de Tosimetillsocianuro (TOSMIC) con un aceptor de Michael, teniendo grandes ventajas, principalmente obtener en un solo paso anillos de pirrol funcionalizados en las posiciones 3 y 4.³²

Dijkstra,²⁰ obtuvieron eficazmente una serie de 2-(trimetilestanil)pirroles, con sustituyentes en las posiciones 3 y 4, por una reacción de aceptores de Michael disustituídos en un medio básico en presencia de TosMIC y sus derivados sustituidos de este: TosCLi(SnMe₃)N=C, TosCH₂N=C(Sme)Ph. (Esquema 12).



Esquema 12: Ruta sintética de 2-(trimetilestañil)pirroles

Nicholas D. Smith,²¹ propuso una síntesis de un solo pasó de 3-aril y 3,4-diaril-(1H)-pirroles empleando TOSMIC en presencia de NatBuO, con rendimientos eficaces del 65%, sobre derivados arilo pobres en electrones enlazados a un alqueno. (Esquema 13)

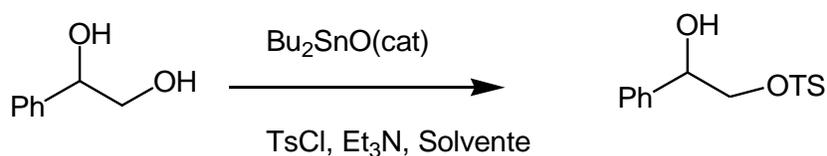


Esquema 13: Síntesis de 3-aril y 3,4-diaril-(1H)-pirroles en un solo paso.

1.3 SULFONACIÓN

La monosulfonación regioselectiva de los grupos hidroxilo en sustratos de polioles ha sido de gran interés para químicos orgánicos

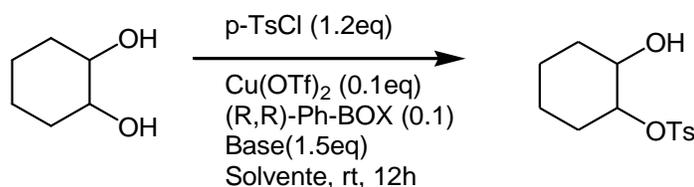
Michael J. Martinelli,²⁹ señala que es posible realizar una sulfonilación regioselectiva (Esquema 14), usando un alcohol primario con 1eq de cloruro de p-toluensulfonilo, 1eq de trietilamina, y 2% de dibutil estaño Bu_2SnO en presencia de diclorometano (CH_2Cl_2), los rendimientos están estrictamente relacionados con el pKa de la amina, pero generalmente son superiores al 90%.



Esquema 14: Sulfonilación regioselectiva usando cloruro de p-toluensulfonilo

Existe una gran cantidad de condiciones para llevar a cabo esta reacción, Michael J. Martinelli,³⁰ encuentra una tendencia a la tasa y rendimiento global de la tosilación $CH_2Cl_2 > CH_3CN > THF > Tolueno$. El uso de dibutil estaño (Bu_2SnO) funge como catalizador, para efectuar la funcionalización y mejora la calidad del producto, y un mínimo de desperdicio, mientras que la base de amina es simplemente actúa como un eliminador de ácidos formados como intermediarios (HCl).

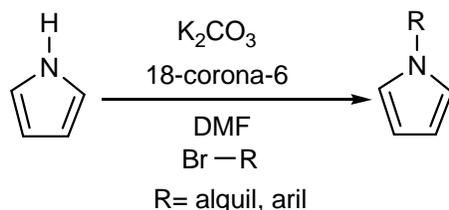
Una modificación al método tradicional fue propuesta por Osamu Onomura,³¹ el realiza una sulfonilación usando el alcohol primario meso-1,2-ciclohexanodiol (1eq), con 1.2 eq de cloruro de p-toluenosulfonilo, además de 0.1eq de triflato de cobre (II), 0.1eq de (R,R)-Ph-BOX como un catalizador, carbonato de potasio en diclorometano (Esquema 15), los rendimientos alcanzaron el 94%, además de una alta enantioselectividad (97% ee). (Esquema 15)



Esquema 15: Reacción de sulfonilación de alcoholes primarios.

1.4 ALQUILACIÓN DE PIRROLES

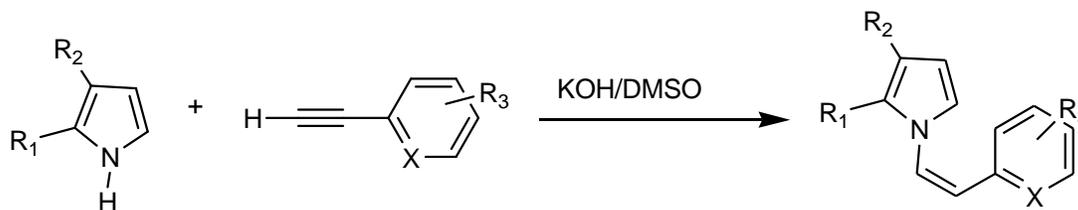
El método descrito por ByungHee Han,²⁵ para la *N*-alquilación de un pirrol mediante una sonicación se realizó utilizando carbonato de potasio, 18-corona-6 como catalizador, el correspondiente pirrol en DMF, y posteriormente se agrega el agente alquilante, para de esta forma alcanzar rendimientos del 75%. (Esquema 16)



Esquema 16: Reacción de *N*-Alquilación

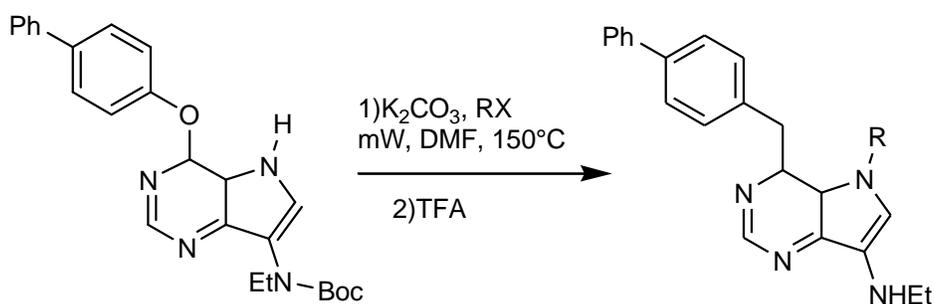
Gregory D. Cuny,²⁶ realizó la *N*-alquilación de algunos derivados del pirrol, utilizando al 1-bromo-2-(2-bromoetil)benceno (proveniente de 2-bromofenetilalcohol), como agente alquilante en presencia de imidazol y trifetilfosfina en tetrahidrofuran a una temperatura de -40°C con rendimientos buenos del 76%.

Una familia de pirroles *N*-alquilados fue sintetizada por Boris A. Trofimov,²⁷ usando derivados sustituidos de un pirrol, y su reacción de alquilación con derivados de acetileno en presencia de hidróxido de potasio a 120°C, en un único paso y con rendimientos excelentes. (Esquema 17)



Esquema 17: Obtención de pirroles *N*-Alquilados.

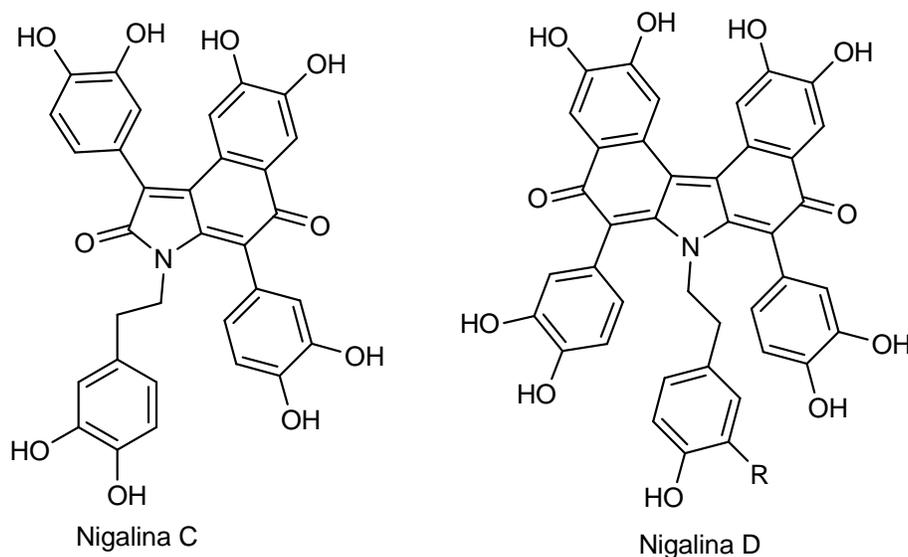
El empleo de Microondas para acelerar los tiempos de reacción queda plasmado en el trabajo de Xiaodong Wang,²⁸ la *N*-alquilación se llevó a cabo haciendo reaccionar el pirrol correspondiente, con un haluro de alquilo, en presencia de carbonato de potasio en dimetilformamida a 150°C y con la acción de las microondas, su posterior tratamiento con ácido trifluoroacético (Esquema 18) dio rendimientos que varían entre 70 y 95% dependiendo de los sustituyentes del pirrol así como de los haluros de alquilo utilizados.



Esquema 18: Obtención de pirroles *N*-Alquilados usando microondas.

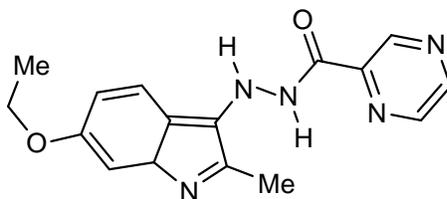
1.5 PIRROLOISOQUINOLINAS

Las isoquinolinas presentan potentes actividades biológicas (Esquema 19), lo que ha llevado a un interés importante entre los científicos, quienes las han extraído de fuentes naturales de organismos marinos por ejemplo moluscos y esponjas,³³ pero debido a la dificultad de su obtención y alto costo, se han buscado alternativas químicas más rentables.



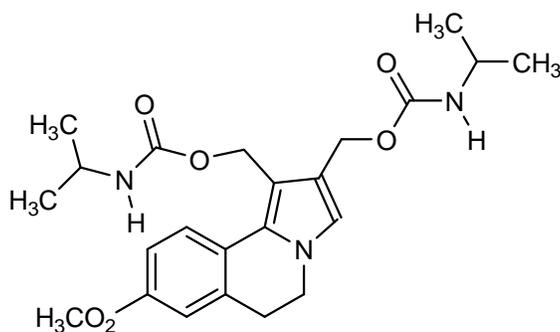
Esquema 19: Estructura de Nigalina C y Nigalina D, potentes anticancerígenos extraídos de esponjas y moluscos marinos.

Una de las principales propiedades de las pirroloisoquinolinas es la capacidad citotóxica que poseen, Emile Bisagni,³⁷ revela que de una gama de pirroloisoquinolinas que sintetizaron, tienen propiedades anticancerígenas entre estas pirrol[2,3-*g*]isoquinolina, y su principal actividad se ve frente a la leucemia, además algunos de sus derivados inhiben la acción de virus de la Hepatitis C.³⁴ (Esquema 20)



Esquema 20: Estructura de de QU663 potente inhibidor del virus de la Hepatitis C.

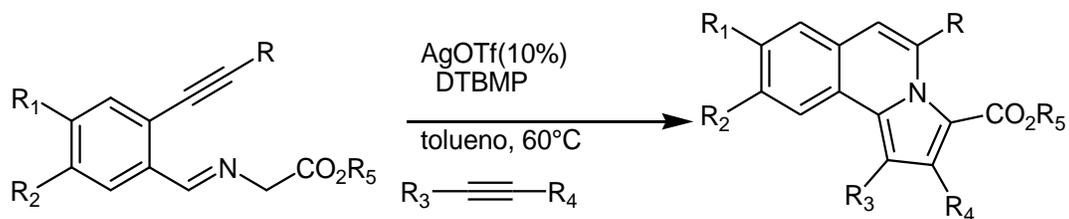
La capacidad citotóxica de estas moléculas es muy alta, el 1,2-Bis(hidroximetil)-5,6-dihidro-8-metoxi-3-metilpirrolo[2,1-a]isoquinolina Bis(isopropilcarbamato) (Esquema 21), probó ser un compuesto antitumoral de amplia actividad ya que mostró ser activo contra el melanocarcinoma de B16, cáncer mamario, leucemia, cáncer de colon, y tumor pecho en sistemas humanos.³⁸



Esquema 21: Estructura de molécula 1,2-Bis(hidroximetil)-5,6-dihidro-8-metoxi-3-metilpirrolo[2,1-a]isoquinolina Bis(isopropil-1-carbamato), eficaz en el tratamiento a tumores malignos.

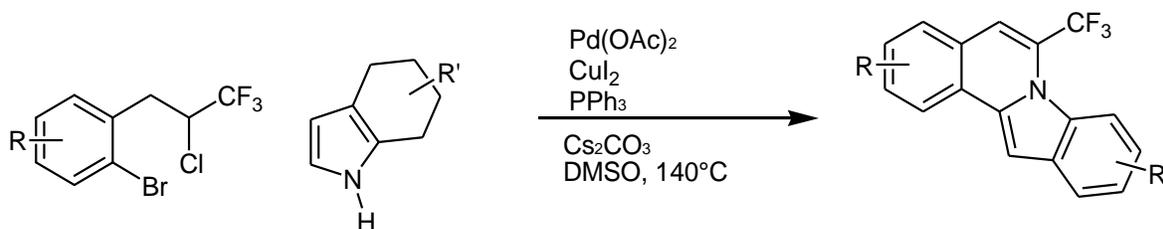
Otras propiedades que se ha demostrado que las pirroloisoquinolinas poseen, se encuentran plasmadas en la investigación de Casaghande,³⁹ que demostró que estas moléculas poseen actividad inhibidora de epinefrina, analgésico, anestésico (ya que relajan al músculo liso), y regulan la presión arterial.

John A. Porco,³⁵ Identificó las condiciones convenientes para la síntesis de pirroloisoquinolinas mediante una cicloisomerización/dipolar-cicloaddición catalizada por un complejo metálico, para efectuar esta reacción, involucro el alquiniil-*N*-bencilidenoglicinato, el dialquildicarboxilato de acetileno (DMAD), (AgOTf) al 10%, DTBMP en presencia de tolueno a 60°C, con rendimientos buenos. (Esquema 22)



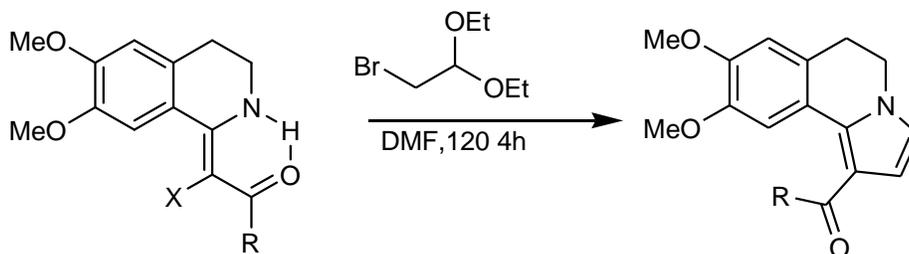
Esquema 22: Síntesis de pirroloisoquinolinas usando un complejo metálico(AgOTf) como catalizador.

Xing-Guo Zhang,³⁶ mostró la síntesis pirrol[2,1-a]isoquinolinas, por una ruta diferente usando acetato de paladio Pd(OAc)₂ y CuI₂ conjuntamente como catalizadores de la reacción de funcionalización del enlace entre el orto(2-clorovinil)bromobenceno con el pirrol correspondiente, trifenil fosfina (PPh₃), carbonato de calcio (Ca₂CO₃) suspendidos en dimetilsulfoxido (DMSO) a 140°C con rendimientos variables desde 5 hasta 72%. (Esquema 23)



Esquema 23: Síntesis de Pirroloisoquinolinas usando Acetato de paladio Pd(OAc)₂ y Yoduro de cobre (CuI₂) en una sinergia catalizadora.

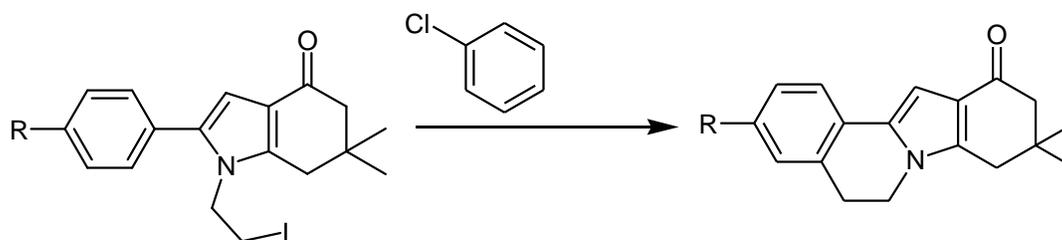
Sriparna Chakrabarti,⁴⁰ llevaron a cabo la síntesis de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas, mediante el uso de p-benzoquinona o toluquinona, con un diacetal (bromoacetaldehído), con rendimientos del 60%. (Esquema 24)



Esquema 24: Síntesis de pirroloisoquinolinas según Sriparna.

Otra alternativa para preparar 5,6,8,9,10,11-Hexahydroindolo[2,1-a]isoquinolinas, es mediante el uso de N-1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-2-fenil-1,5,6,7-tetrahydroindol y sus

derivados, con 1eq de clorobenceno a reflujo y 1.5eq peróxido de dicumil, por un periodo de 7.5 horas en una atmosfera de nitrógeno.⁴¹ (Esquema 25)



Esquema 25: Obtención de Indoloisoquinolinas, mediante derivados de *N*-1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-2-fenil-1,5,6,7-tetrahidroindol con clorobenceno y reflujo.

Dawei Ma,⁴² propone la síntesis de moléculas semejantes a las pirroloisoquinolinas, llamadas Pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas, mediante el acoplamiento de 2-halotrifluoroacetanilidas como materia prima con esteres del pirrol-2-carboxilato, con la presencia de CuI/L-prolina, carbonato de potasio (K_2CO_3), en dimetilsulfóxido (DMF) a 90°C, seguida de una hidrólisis a 60°C in situ (Agregar H_2O a 60°C), con rendimientos superiores al 60%. (Esquema 26)



Esquema 26: Ruta sintética de pirroloisoquinolinas mediante acoplamientos de esteres de pirrol con moléculas halotrifluoroacetanilidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

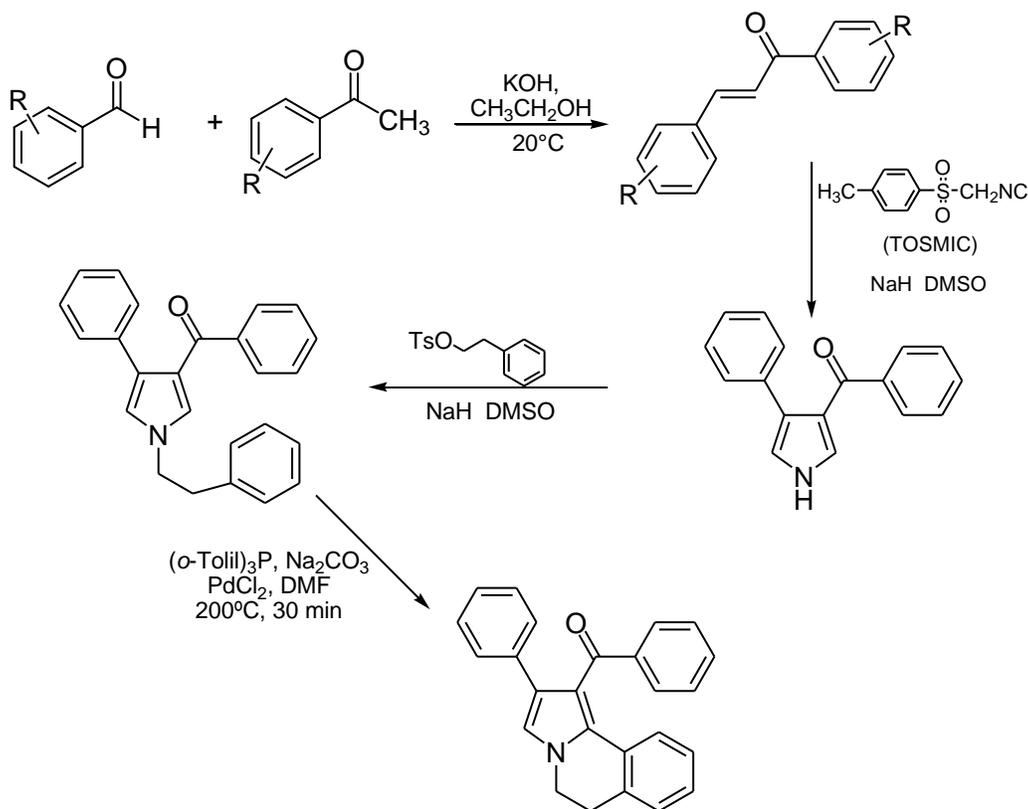
- Llevar a cabo la obtención de derivados de pirrolo[2,1-a]3,4-dihidroisoquinolinas a través de un proceso lineal de síntesis que involucre el uso de radiación de microondas como paso fundamental del proceso de ciclación.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtener los derivados de las chalconas a partir de la reacción de condensación aldólica entre un aldehído y una cetona aromáticos, debidamente funcionalizados.
- Obtener los derivados de pirrol a partir de las chalconas funcionalizadas, a través de la metodología de van Leusen.
- Sintetizar 4-metilbencensulfonato, partiendo de 2-bromofenetil alcohol, mediante una reacción de sulfonación.
- Llevar a cabo la *N*-alquilación del pirrol utilizando el haluro de alquilo adecuadamente sustituido.
- Sintetizar los derivados de pirrolo [2,1-a]3,4-dihidroquinolinas por un proceso de ciclación intramolecular a través de la reacción de acoplamiento de Heck intramolecular mediada por microondas .

CAPITULO 2: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describe el proceso metodológico para la preparación de dos derivados de pirrolo[1,2-a]isoquinolinas a través de una secuencia sintética de cuatro pasos a partir del uso de aldehídos aromáticos como materiales de partida. En el esquema **27** se observa un resumen de la ruta de síntesis planteada por nuestro grupo de investigación.



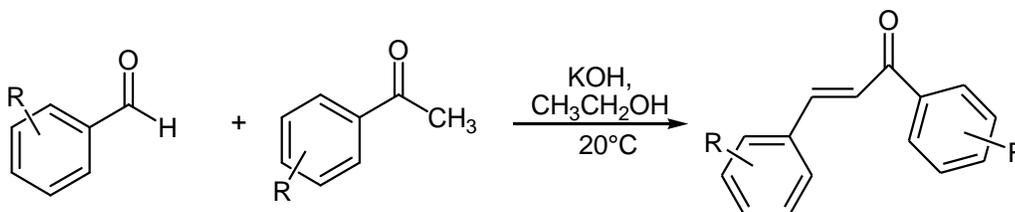
Esquema 27. Ruta general para la obtención de las pirrolo[1,2-a]isoquinolinas.

Es importante mencionar que solo fue posible la obtención de dos derivados heterocíclicos de pirrolo[1,2-a]isoquinolinas, cabe destacar que fue posible la obtención de seis sistemas α,β insaturados empleadas como punto de partida. Posteriormente, se sintetizaron cinco pirroles 3,4 disustituidos, obtenidos en su totalidad únicamente en un solo paso mediante el proceso de van Leusen, en rendimientos moderados que van desde 11% al 76%. (Ver tabla **3**)

Después de obtener la gama de pirroles se procedió a realizar la *N*-alquilación de estos, pero antes de llevar a cabo esta reacción, se obtuvo un intermediario sulfonado derivado de 2-bromofenetil alcohol llamado 2-bromoofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**) con un rendimiento cuantitativo. Una vez sintetizados los pirroles y el intermediario sulfonado, se llevó a cabo la reacción de *N*-alquilación, obteniendo una serie de 4 compuestos, con rendimientos moderados que van desde 12% a 41%. Otro punto importante de resaltar es que nuestro grupo de investigación ya ha utilizado esta estrategia sintética para la formación de derivados heterocíclicos de pirrolo[1,2-*a*]isoquinolinas, como parte de la estructura de productos naturales con propiedades anticancerígenas potentes, así como la obtención de sistemas heterocíclicos de pirroloisindoles, este último trabajo que será presentado posteriormente.

2.1 Formación de sistemas carbonílicos α,β insaturados: Chalconas

La síntesis general de estos compuestos se muestra en el **esquema 28** y en la **tabla 1** se muestran los seis derivados obtenidos así como su rendimiento de reacción para este paso.



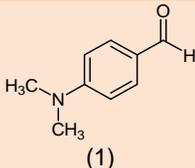
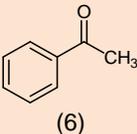
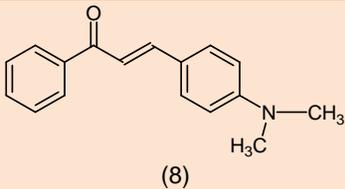
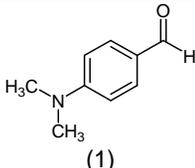
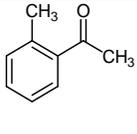
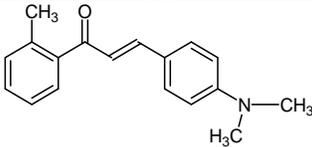
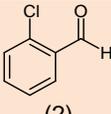
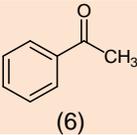
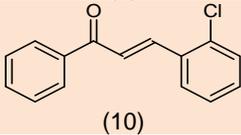
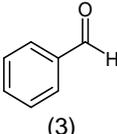
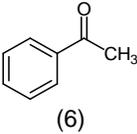
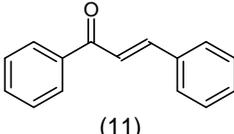
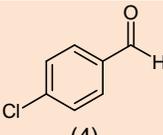
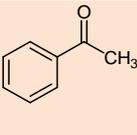
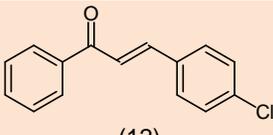
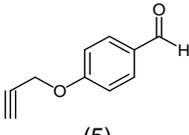
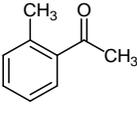
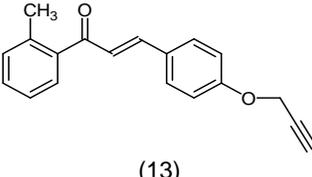
Esquema 28: Síntesis de los derivados carbonílicos α,β -insaturados.

En la **tabla 1** se puede observar que el rendimiento de las chalconas oscilan entre 66% y 85%. La metodología para la obtención de los sistemas carbonílicos α,β -insaturados fue elegida debido a que es un proceso sencillo donde el producto de la reacción de condensación aldólica cruzada precipita en el medio de reacción y su aislamiento es por medio de una filtración al vacío, obteniendo en todos los casos un sólido característico, el cual no es necesario purificar ya que se obtiene en una excelente pureza.

Los aldehídos utilizados fueron elegidos según su disposición en el laboratorio, sin embargo podemos observar que para los derivados de benzaldehídos con grupos electrodonadores como los de los ensayos 1, 2 y 6 así como los derivados de los benzaldehídos con sustituyentes, que por el fenómeno inductivo son electroattractores como los de las entradas 3 y 5, no existe una diferencia significativa que demuestre la influencia directa sobre la reactividad de los diferentes derivados; algo que sí podemos observar es que el benzaldehído, el cual no presenta ningún sustituyente sobre el anillo de benceno, da los mejores rendimientos para la formación de las chalconas,

concluyendo por tanto que la reactividad en esta reacción por parte de los aldehídos aromáticos no está en función de la naturaleza electrónica del anillo de benceno. Por otra parte cabe mencionar que este método presenta mejores rendimientos que otros métodos ácidos que se han reportado en la literatura con rendimientos por debajo del 50%.

Tabla 1. Sistemas carbonílicos α,β -insaturados obtenidos a través de una reacción de condensación aldólica cruzada entre derivados de benzaldehído y derivados de acetofenona.

Ensayo	Aldehído	Cetona	Sistema Carbonílico α,β -insaturado	(%) ^a	p.f. ^b
1				72	56-61
2				66	88-90
3				71	47-49
4				85	44-46
5				79	85-87
6				77	122-123

a. Rendimiento de la reacción en %

b. Punto de fusión en grados Celsius.

De los resultados obtenidos de la condensación aldólica cruzada mostrados en la tabla 1, se observa que las condiciones en las que se lleva a cabo son básicas, concedida por el hidróxido de potasio, y como disolvente una mezcla etanol-agua 1:1 con rendimientos que van desde 44% a 85% a 20°C, son mejores que otros métodos que emplean ácido clorhídrico, como agente donador de protones, los cuales reportan rendimientos por debajo del 50%.

La elucidación estructural de los derivados carbonílicos α,β -insaturados (**8-13**) fue llevada a cabo utilizando las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Carbono-13 (RMN ^{13}C). En los espectros de infrarrojo para los derivados de las chalconas se observan bandas importantes como la correspondiente a la vibración carbono-oxígeno del grupo carbonilo en 1610, 1658, 1655, 1659, 1660 y 1608, cm^{-1} para los derivados **8**, **9**, **10**, **11**, **12** y **13** respectivamente (ver anexo 1, 4, 7, 10, 13 y 16). En la **Figura 1** se muestran los seis derivados (**8-13**) obtenidos y en la tabla 2 se presenta el resumen de los datos de desplazamiento químico de hidrógeno y carbono-13 correspondientes.

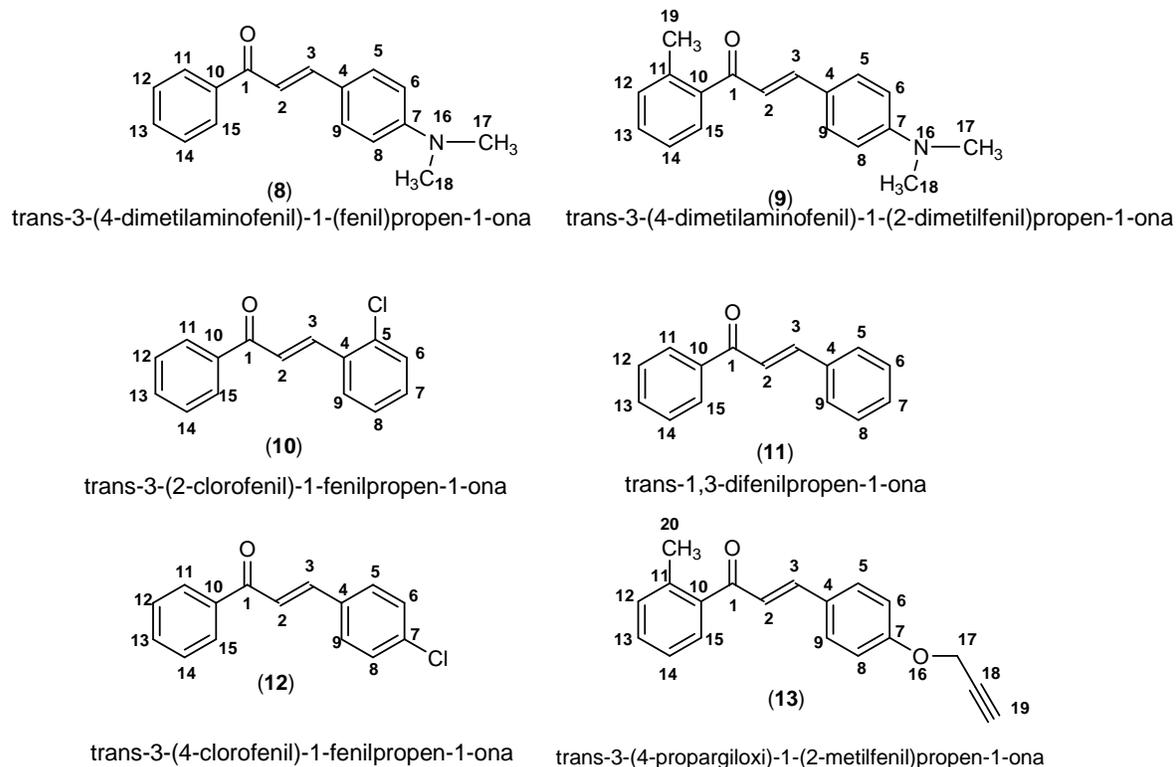
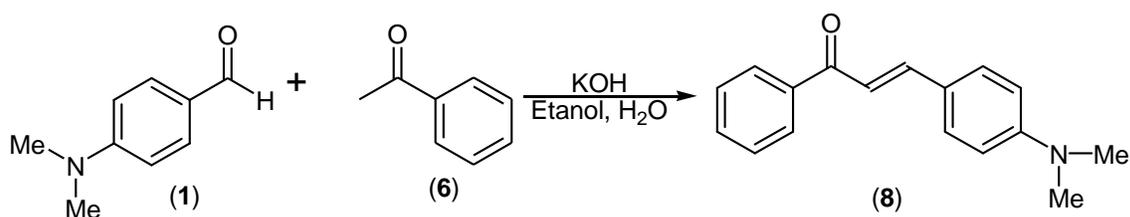


Figura 1. Derivados carbonílicos α,β -insaturados.

Es evidente que para los seis derivados, que la señal característica del hidrógeno de aldehído de las materias de partidas no se encuentra presente en los espectros obtenidos

para los compuestos 8-13, y en su lugar aparece un sistema AB para los dos hidrógenos vinílicos nuevos formados, en la **Tabla 2** se observa que la constante de acoplamiento para todos los alquenos de todos los derivados obtenidos es de 15.6 Hz, lo que nos indica que el doble enlace formado presenta una configuración (*E*). La configuración de este enlace es justificada, ya que termodinámicamente este producto es el de mayor estabilidad, es decir, ambos grupos sustituyentes se encuentran *trans* uno con respecto al otro, evitando interacciones estéricas entre ambos grupos.



Esquema 29: Síntesis de la chalcona *trans*-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8)

El Esquema 29 muestra la ruta de síntesis de la chalcona 8. Un análisis más detallado para el derivado 8 de sus espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, es el siguiente: en 3.01 ppm se encuentra una señal simple que integra para seis hidrógenos y que corresponde a los grupos *N*-metilos, la señal de los hidrógenos vinílicos se presentan a 7.3 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz asignada al hidrógeno α al carbonilo y otra señal doble que integra para un hidrógeno en 7.7 ppm con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz que corresponden al hidrógeno β al grupo carbonilo. En la región de hidrógenos aromáticos, se encuentra una señal doble en 6.6 ppm, que integra para dos hidrógenos con una constante de acoplamiento de 9.0 Hz que corresponde a los hidrógenos H6 y H8 sobre el anillo de la anilina, en el intervalo de 7.4 ppm a 7.6 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 hidrógenos la cual se asigna a los desplazamientos de los hidrógenos H5 y H9 sobre la porción del anillo de la anilina y H-12 y H-14 sobre el anillo de la fenona.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de hidrógeno y carbono para los derivados **8-13**

z	Compuesto 8			Compuesto 9			Compuesto 10		
	δ (ppm)			δ (ppm)			δ (ppm)		
	¹³ C	¹ H	J [#]	¹³ C	¹ H	J [#]	¹³ C	¹ H	
1	190.6	---	---	190.3	---	---	189.7	---	---
2	116.8	d, 7.3	15.6	111.8	d, 6.9	15.6	124.2	d, 7.4	15.6
3	145.8	d, 7.7	15.6	147.2	d, 8.15	15.6	140.0	d, 8.1	15.6
4	124.7	---	---	125.2	---	---	135.0	---	---
5	128.3	m, 7.41- 7.61	---	131.9	d, 7.44	6.9	124.7	---	---
6	148.9	6.6	9.0	111.7	d, 6.66	9.3	132.7	m, 7.4	---
7	151.9	---	---	154.2	---	---	129.9	d, 7.2	7.3
8	148.9	6.6	9.0	111.7	d, 6.66	9.3	130.9	m, 7.3	---
9	128.3	m, 7.41- 7.61	---	131.9	d, 7.44	6.9	126.8	d, 7.2	6
10	132.8	---	---	129.6	---	---	137.5	---	---
11	130.3	m, 7.98-8.02	---	130.9	1.44	---	14.3	1.48	
12	128.2	m, 7.41- 7.61	---	122.1	dd, 7.2	6.9	140.0	d, 7.9	7.2
13	128.5	m, 7.98-8.02	---	129.7	m, 7.4	---	132.6	dd, 7.6	9.3
14	128.2	m, 7.41- 7.61	---	130.3	d, 7.3	15.6	126.1	m, 8.15	---
15	130.3	m, 7.98-8.02	---	127.6	m, 7.4	---	130.8	d, 7.9	7.2
17	40.0	3.01	-	40.0	---	---	129.1	---	----
18	40.0	3.01	---	40.0	s, 3.06	---	---	---	---
19	---	---	---	19.9	s, 2.41	---	---	---	--

Finalmente, la señal que se encuentra en el intervalo de 7.9 ppm a 8.02 ppm se presenta una señal múltiple que integra para 3 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos H11, H13 y H15, del anillo de la fenona. El espectro de RMN¹³C, se resume en la tabla 2, donde unas de las señales importantes son los desplazamientos de los carbonos vinílicos en 116.8 ppm, para el carbono α al carbonilo y en 145 ppm la señal del carbono β al carbonilo; finalmente la señal del carbono del carbonilo de cetona se presenta a 190.6 ppm (véase espectro No 3).

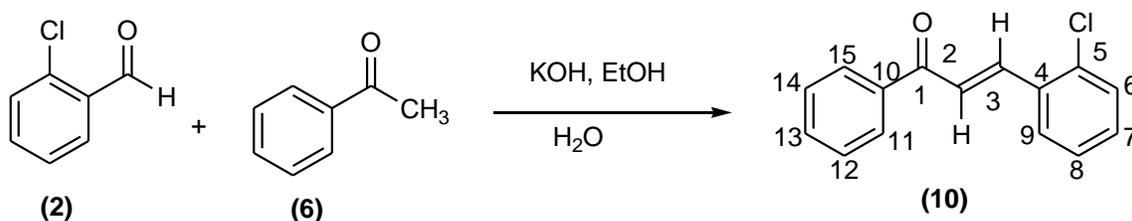
La configuración de este enlace es justificada, ya que termodinámicamente este producto es el de mayor estabilidad, evitando interacciones estéricas entre ambos grupos.

Continuación **Tabla 2:** δ químicos de hidrógeno y carbono para los derivados **8-13**

No. Carbono	Compuesto 11			Compuesto 12			Compuesto 13		
	δ (ppm)			δ (ppm)			δ (ppm)		
	^{13}C	^1H	J [#]	^{13}C	^1H	J [#]	^{13}C	^1H	J [#]
1	190.5	---	---	190.0	---	---	190.5	---	---
2	122.1	d, 7.5	15.9	122.3	m, 7.4	---	122.8	d, 7.4	15.6
3	143.1	d, 7.8	15.9	143.1	d, 7.7	15.6	144.4	d, 7.6	15.7
4	134.9	---	---	136.2	---	---	132.6	---	---
5	128.5	m, 7.5	---	128.3	dd, 7.5	12.3	128.4	dd, 7.4	7.8
6	128.4	m, 7.4	---	128.5	d, 7.3	8.4	115.1	d, 7.0	8.7
7	130.5	m, 7.4	---	133.7	---	---	159.4	---	---
8	128.4	m, 7.4	---	128.5	d, 7.3	8.4	115.1	d, 7.0	8.7
9	128.5	m, 7.5	---	128.3	dd, 7.5	12.3	128.4	dd, 7.4	7.8
10	138.2	---	---	137.9	---	---	138.4	---	---
11	128.5	d, 8.0	6.9	129.4	d, 8.0	7.5	128.5	d, 8.0	7.2
12	128.6	m, 7.6	---	129.1	m, 7.4	---	130.1	d, 7.6	8.4
13	132.7	m, 7.5	---	132.8	m, 7.4	---	120.2	dd, 7.5	7.2
14	128.6	m, 7.6	---	129.1	m, 7.4	---	130.1	d, 7.6	8.4
15	128.5	d, 8.0	6.9	129.4	d, 8.0	7.5	128.5	d, 8.0	7.2
17	---	---	---	---	---	---	78.0	---	---
18	---	---	---	---	---	---	55.8	s, 4.7	---

De igual forma se llevó a cabo el análisis espectroscópico de Infrarrojo, observando que la banda característica de del enlace C=O del trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**8**), se encuentra en 1610cm^{-1} mientras que la señal característica del alqueno trans (C=C) se encuentra en 3178cm^{-1} y la señal de la amina terciaria del aldehído se observa en 1382cm^{-1} . (Véase espectro No **1**)

Otro ejemplo de la reacción de condensación aldólica cruzada ocurre entre los compuestos 2-clorobenzaldehído (**2**) y acetofenona (**6**), en las mismas condiciones de reacción (KOH/EtOH/H₂O), donde el producto resultante fue el trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**10**). (Esquema **30**)



Esquema 30: Obtención del trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**10**)

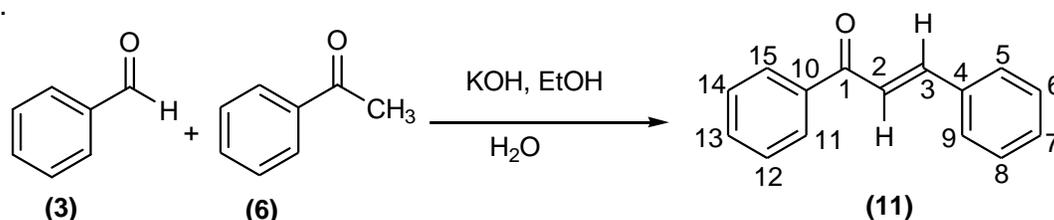
En el **esquema 30** se muestra la ruta de síntesis de la chalcona **10**, la cual fue caracterizada por las técnicas espectroscópicas de IR y RMN. El análisis de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , se resumen en la tabla 2. En el espectro de RMN ^1H se observa una señal doble en 8.1 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al H2 con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz, una señal más se encuentra en 7.45 ppm que aparece como doblete e integra para un solo hidrógeno correspondiente al H3 que se encuentra β al carbonilo con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz ambos hidrógenos pertenecen a los metilenos vinílicos que presenta la chalcona, de acuerdo a la constante de acoplamiento para ambos hidrógenos presentan una configuración de enlace trans (E) que es termodinámicamente el compuesto más estable, el espectro muestra una señal doble en 7.2 ppm que integra para un hidrógeno que pertenece al H9 con una constante de acoplamiento de 6 Hz, en 7.2 ppm se observa una señal que aparece como doble e integra para un solo hidrógeno, correspondiente al H7, con una constante de acoplamiento de 7.3 Hz, otra señal se encuentra ubicada en 7.34 ppm la cual integra para solo un hidrógeno y se presenta multiplicidad perteneciente a H8, estos últimos tres hidrógenos corresponden al anillo del clorofenil. Las cinco señales de los hidrógenos del anillo aromático de la fenona son las siguientes, la primera de ellas está en el intervalo que comprende de 7.4 ppm a 7.5 ppm se encuentra un multiplete, que integra para dos hidrógenos H12 y H14, la segunda señal se ubicada en 7.6 ppm se encuentra como doble de doble e integra para un hidrógeno pertenece a H13 con constantes de acoplamiento de 9.3 Hz y 3.9 Hz y finalmente en 7.2 ppm se encuentra una señal doble y que integra para dos hidrógenos H11y H15 con una constante de acoplamiento de 7.2ppm, (véase espectro No 9).

Los resultados del análisis de RMN ^{13}C , permitieron confirmar la estructura del trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**10**), ya que en la región de los carbonos aromáticos se encuentran las seis señales que demuestran la presencia del anillo de la fenona y son: la primera de ellas se registra en 128.2 ppm que corresponde a dos carbonos que son química y magnéticamente equivalentes C11 y C15, de igual forma en 128.3 ppm está ubicada una señal que corresponde para dos carbonos química y magnéticamente equivalentes C12 y C14 la quinta señal de encuentra en 132.6 ppm correspondiente al C13 y la señal que cierra el anillo de la fenona se ubica en 137.5 ppm que corresponde al C10. Las seis señales que forman al anillo del 2-clorofenil se encuentran en 129.9 ppm donde se ubica la señal que pertenece al carbono C7, la siguiente señal se encuentra a 130.9 ppm que le corresponde al carbono C8, una señal más del anillo se ubica en 126.83 ppm que corresponde a C9, una más en 127.4 ppm que es para el C5, el C6 se encuentra

ubicado a 132.7 ppm, y finalmente la última señal del 2-clorofenil se encuentra a 135.08 ppm la cual pertenece al C4, Las señales de los carbonos vinílicos se encuentran en 124.2 ppm para el C2, el carbono C3 se encuentra a 140 ppm, y finalmente a 189.7 ppm se encuentra una señal característica del carboxilo, correspondiente al carbono C1 (véase espectro No 8).

El análisis espectroscópico de Infrarrojo del trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**10**), observando que la banda característica del enlace C=O, se encuentra en 1652 cm^{-1} , la señal que registra la ubicación del enlace C=C trans se ubica en 3025 cm^{-1} y el cloro unido al anillo aromático del aldehído se observa en 689 cm^{-1} (véase espectro No 7).

Un ejemplo más es el producto de la reacción de condensación aldólica cruzada se observa entre benzaldehído (**3**) y acetofenona (**6**) en condiciones de reacción KOH/EtOH/H₂O dando como producto al Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (**11**). (**Esquema 31**).



Esquema 31: Obtención de la chalcona Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (**11**).

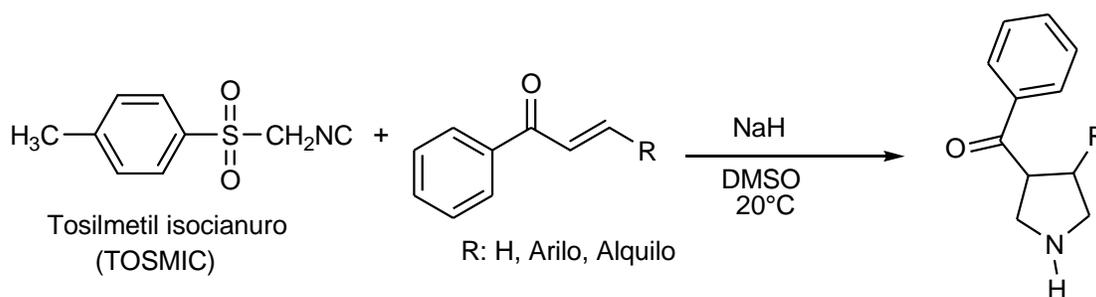
El **Esquema 31** muestra la ruta de síntesis de la chalcona **11**. Un análisis más detallado para el derivado **11** de sus espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, es el siguiente: las primeras dos señales corresponden a los hidrógenos vinílicos, donde la primera de ellas se observa como un doblete en 7.5 ppm que integra para un solo hidrógeno y corresponde a H2 con una constante de acoplamiento de 15.9 Hz, en 7.8 ppm se observa otra señal doble, que integra para un solo hidrógeno la cual pertenece a H3 con una constante de acoplamiento de 15.9 Hz, esto demuestra nuevamente la configuración del doble enlace (*E*) presente en la molécula, la cual es trans. En la región de los hidrógenos aromáticos encontramos las cinco señales del 2-clorofenil, la primera de ellas está ubicada en 7.42 ppm como múltiple que integra para tres hidrógenos, los cuales son H6, H7 y H8, en el intervalo de 7.48 ppm a 7.5 ppm, nuevamente otra señal múltiple que integra para tres hidrógenos en la que se encuentran los dos últimos hidrógenos del 2-clorofenil pertenecen a H5, H9 y H13. Mientras que las cinco señales de hidrógenos de la fenona se encuentran en 7.6 ppm como una señal múltiple e integra para dos hidrógenos, siendo estos, H12 y H14, finalmente una última señal doble se ubica a 8.02 ppm e integra para dos hidrógenos química y magnéticamente equivalentes, los cuales son H11 y H15 con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz. (véase espectro No 12)

Para fortalecer la caracterización del compuesto **11** se realizó un RMN ^{13}C y los resultados obtenidos, muestran una señal a 122.1 ppm que pertenece al carbono vinílico C2, la primera de seis señales que denotan la presencia del anillo aromático δ al carboxilo se encuentra a 128.4 ppm que pertenece a dos carbonos química y magnéticamente equivalentes y son C6 y C8, una señal más se encuentra en 134.9 ppm y registra la presencia del carbono C4, en 132.7 ppm se ubica el carbono C7, la última señal del anillo que registra la presencia de dos carbonos química y magnéticamente equivalentes en 128.9 ppm que corresponden a C5 y C9. En la misma región de los hidrógenos aromáticos se encuentran las señales que forman al anillo de la fenona y se ubica en 128.5 ppm que corresponde a un par de carbonos magnéticamente equivalentes, y son C11 y C15, a 128.6 ppm se encuentra nuevamente una señal que muestra la presencia de dos carbonos equivalentes del anillo del mismo anillo, y son C12 y C14, la quinta señal del anillo se ubica en 132.7 ppm y pertenece al carbono C13, finalmente la sexta señal que conforma el anillo de la fenona se encuentra en 138.2 ppm esta una señal que corresponde al carbono C10 y finalmente a 190.5 ppm se encuentra el carbonilo que se va a campos bajos y pertenece al carbono C1. (Véase espectro No **11**)

Se llevó a cabo el análisis espectroscópico de Infrarrojo del Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (**11**), observando que la banda característica de del enlace C=O del Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona se encuentra (**11**) en 1659 cm^{-1} Y finalmente la banda característica del alqueno trans se encuentra en 3059 cm^{-1} (Véase espectro No **10**).

2.2 Formación de Pirroles 3,4-diarilsustituídos

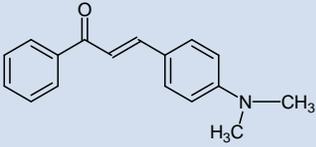
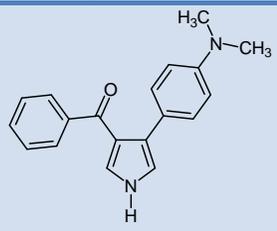
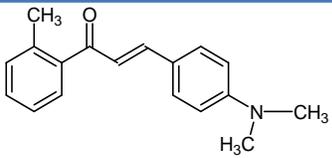
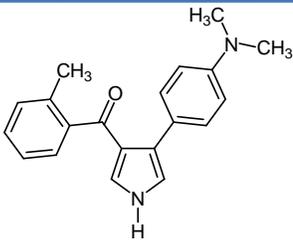
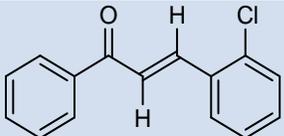
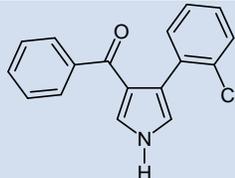
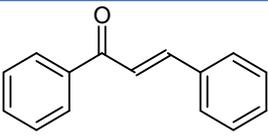
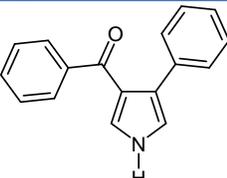
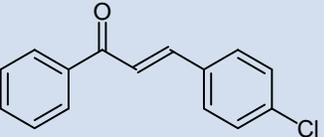
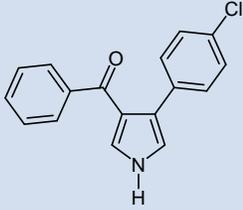
El segundo paso de la ruta de síntesis de pirrolo[1,2-a]isoquinolinas, fue la obtención de pirroles 3,4-diarilsustituídos, mediante la metodología de reacción de van Leusen, este paso involucro el uso de los seis compuestos α,β -insaturados, que fueron el punto de partida del trabajo. El esquema **32** muestra la síntesis general de estos compuestos.

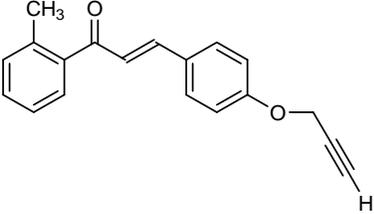
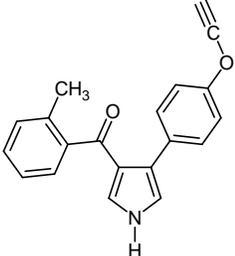


Esquema **32**: Preparación de pirroles 3,4-diarilsustituídos

Usando esta metodología se obtuvieron 6 pirroles 3,4-diarilsustituídos los cuales se muestran en la tabla **3**.

Tabla 3: Formación de pirroles por el método de van Leusen

Ensayo	Sistema Carbonílico α,β -insaturado	pirroles 3,4-diarilsustituídos	(%)
1	 <p>trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8)</p>	 <p>1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)</p>	53
2	 <p>trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (9)</p>	 <p>1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15)</p>	49
3	 <p>trans-3-(2-clorofenil)-1-fenilpropen-1-ona (10)</p>	 <p>1-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)</p>	44
4	 <p>Trans-1,3-difenilpropen-1-ona (11)</p>	 <p>1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-3-il)metanona (17)</p>	63
5	 <p>trans-3-(4-clorofenil)-1-fenilpropen-1-ona (12)</p>	 <p>1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18)</p>	48

6	 <p style="text-align: center;">trans- 3-(4-propargiloxi)-1-(2- metilfenil)propen-1-ona (13)</p>	37
	 <p style="text-align: center;">1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4- propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen- 1-ona (19)</p>	

De manera concreta se puede decir que el método de síntesis de pirroles 3,4-diarildisustituídos vía van Leusen es un proceso ventajoso, ya que los pirroles se forman en un solo paso de reacción con rendimientos moderados, y con un paso de purificación sencillo ya que no requiere en su mayoría de la realización de columnas cromatográficas.

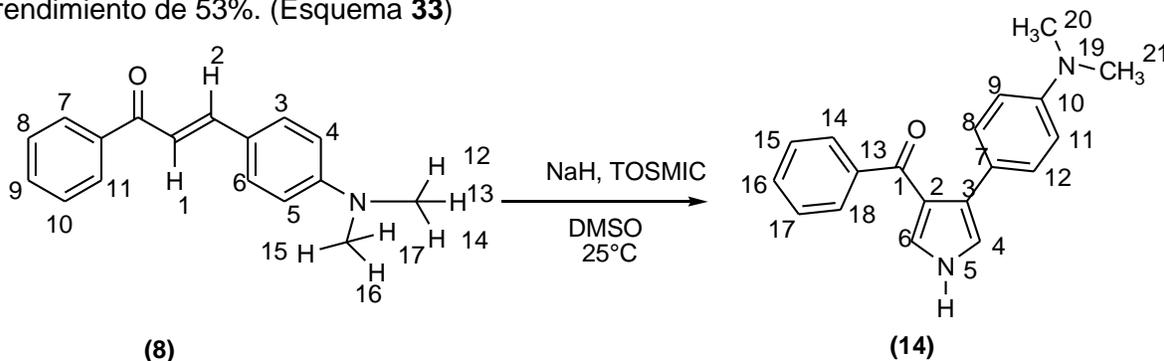
La tabla 4 presenta el desplazamiento químico del hidrógeno unido covalentemente al nitrógeno del pirrol, que da una señal característica de este tipo de compuestos (simple amplia a campo bajo), los cuales se muestran a continuación.

Tabla 4: Desplazamiento Químico (δ) del hidrógeno unido covalentemente al nitrógeno del pirrol.

Sistemas Carbonílicos α,β insaturados	Desplazamiento químico (δ) ppm
	H-2
1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)	10.7
1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15)	11
1-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)	11.1
1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)	10.5
1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18)	11.4
1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (19)	8.28

En la tabla 3 se puede observar que el rendimiento de los pirroles oscilan entre 44% y 63%. La metodología para la obtención van Leusen de los pirroles 3,4-diarildisustituídos fue elegida debido que es un proceso sencillo donde el producto de la reacción precipita en el medio de reacción y su aislamiento es por medio de una filtración al vacío, obteniendo en todos los casos un sólido característico, el cual solo requirió lavados de diclorometano a 0°C.

Un ejemplo de la reacción de van Leusen para la formación de pirroles 3,4-disustituídos es la reacción entre *trans*-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**8**) y Tosimetilisocianuro (TOSMIC) e hidruro de sodio en presencia de Dimetilsulfóxido (DMSO), dio como producto 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**14**), con un rendimiento de 53%. (Esquema 33)



Esquema 33: Formación de 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**14**)

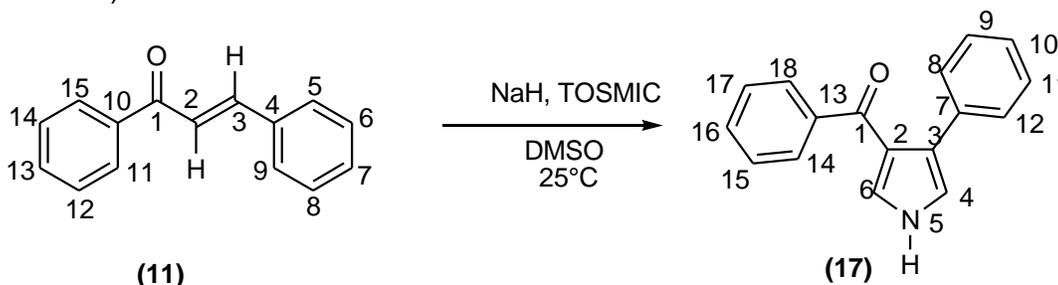
El **Esquema 33** muestra la ruta de síntesis del 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**14**). Un análisis más detallado para el derivado **14** de sus espectros de RMN¹H y RMN¹³C, es el siguiente: la primera señal se registra en 2.5 ppm, como una señal simple que integra para seis hidrógenos asignados a los *N*-metilos 20 y 21. Una señal característica del pirrol se encuentra situada en 6.8 ppm, como una señal simple amplia, la cual integra para un hidrógeno y corresponde a H4; de igual forma una señal simple se encuentra en 7.1 ppm que integra para un solo hidrógeno pertenece a H6, este par de hidrógenos corresponden al anillo aromático del pirrol. En la región de los hidrógenos aromáticos se encuentran las señales de la anilina en 7.37 ppm se ubica una señal doble de doble, que integra para dos hidrógenos del correspondientes a H9 y H11 con $J = 8.1$ Hz, las dos señales que cierran el anillo de la anilina se encuentran en 7.39 ppm, como una señal doble de doble, que integra para un par de hidrógenos los cuales son H8 y H12 con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz. De la misma forma las señales de la fenona, se encuentran registradas en 7.2 ppm, como doble de doble que integra para un solo hidrógeno asignado a H16 con constantes de acoplamiento de 7.8 Hz y 15 Hz, una señal más se encuentra situada en 7.4 ppm como doble de doble, que integra para dos hidrógenos que corresponden a H14 y H18; con constantes de acoplamiento de 7.2 Hz y 14.7 Hz; en 7.79 ppm se encuentra una señal doble, que integra para un par de hidrógenos que cierran el anillo de la fenona y pertenecen a H15 y H17, con $J = 7.5$ Hz. Por último se ubica la señal característica del enlace N-H del pirrol en 10.7 ppm como una señal simple amplia que integra para un solo hidrógeno correspondiente a H5. (Véase espectro No **21**)

Con los resultados obtenidos de la espectroscopia de RMN ¹³C, se corroboró la estructura esperada, ya que se puede observar una señal en 40.3 ppm asignado a los carbonos C20, C21 pertenecientes a los *N*-metilos de la anilina. Los cuatro carbonos que forman la estructura del anillo del pirrol se encuentran en 118.7 ppm señal que corresponde a C4, a 121.11 ppm está el carbono C2, en 125.7 ppm está situado el carbono C6 y en 126.2 ppm se ubica el carbono C3. En la región de los carbonos aromáticos se encuentran las

señales que conforman al anillo de la anilina los primeros carbonos química y magnéticamente equivalentes son C9 y C11 que se encuentran a 127.52 ppm, de igual forma a los carbonos que muestran una señal única son C8 y C12 que se sitúan en 127.56 ppm, finalmente el carbono que se encuentra a campos bajos por la electronegatividad de la amina a la que está enlazado covalentemente corresponde a C10 y se ubica en 139.9 ppm. Los carbonos que pertenecen al anillo de la fenona se encuentran en 128.4 ppm donde se encuentran los carbonos química y magnéticamente equivalentes 15 y 17; mientras que los carbonos C14 y C18 están en 129.09 ppm, que de igual forma al anterior par solo muestran una señal por su naturaleza magnética similar, el carbono 16 se sitúa en 131.1 ppm, y el sexto carbono de la fenona está en 134.8 ppm que corresponde a C13, y por último el carbono 1 que se encuentra a campo más bajo debido a la electronegatividad del oxígeno correspondiente al carbonilo se encuentra en 191.2 ppm. (Véase espectro No **20**)

Se llevó a cabo el análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanóna (**14**), observando que la banda característica del enlace C=O, se encuentra en 1609 cm^{-1} la señal que denota la presencia de la amina secundaria del pirrol, se encuentra en 3167 cm^{-1} y finalmente la señal del de la amina terciaria unida covalentemente al anillo aromático de la anilina se encuentra en 1386 cm^{-1} (véase espectro No **19**).

Un caso más de la formación de pirroles 3,4-disustituídos a partir de aceptores de Michael fueron a partir de Trans-1,3-difenilpropen-1-ona (**11**), vía van Leusen con NaH en presencia de DMSO, obteniendo como producto al 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (**17**). (Esquema **34**)



Esquema 34: Formación de 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (**17**)

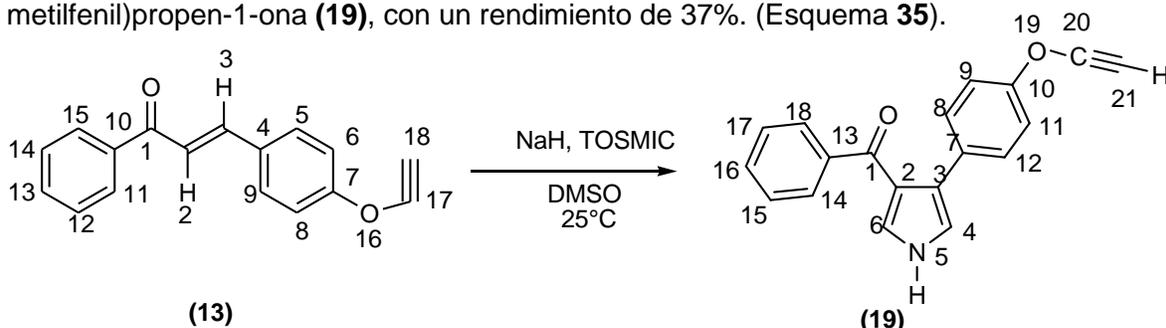
El **Esquema 34** muestra la ruta de síntesis del 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (**17**). Un análisis más detallado para el derivado **17** de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: Las dos señales de los hidrógenos del pirrol se ubican en 6.8 ppm, como una señal doble de doble que integra para un hidrógeno asignados a H4, con constantes de acoplamiento de 3.9 Hz y 2.1 Hz, la segunda señal se encuentra situada en 7.1 ppm, como doble de doble, la cual integra para un hidrógeno y corresponde a H6, con constantes de acoplamiento de 15.6 Hz y 4.2 Hz. En la región de los hidrógenos aromáticos se encuentran las cuatro señales del anillo α al pirrol, la primer señal triple se registra en 7.2 ppm que integra para dos hidrógenos que pertenecen a H9 y H11, con $J=15\text{ Hz}$, en 7.3 ppm se ubica una señal triple, que integra para dos hidrógenos del mismo anillo correspondientes a H8 y H12 con $J=7.2\text{ Hz}$. Mientras que las cinco señales del anillo

de la fenona se encuentran situadas en 7.4 ppm como doblete, que integra para dos hidrógenos que corresponden a H14 y H18 con $J=7.8$ Hz la primera de ellas, la segunda señal doble de doble está centrada en 7.47ppm, que integra para un hidrógeno que pertenece a H16 con constantes de acoplamiento de 14.4 Hz y 7.2 Hz, los hidrógenos H15 y H17 se encuentran en 7.8 ppm como una señal doble con $J=7.2$ Hz. Por último se ubica la señal característica del enlace N-H del pirrol en 10.5ppm como una señal simple amplia que integra para un solo hidrógeno correspondiente a H5. (Véase espectro No **30**)

La espectroscopia de RMN ^{13}C , permitió confirmar la estructura esperada, ya que se puede observar las cuatro señales de los carbonos del pirrol, la primera se encuentra en 118.7 ppm para el carbono C4; en 121.1 ppm una señal que corresponde a C3, a 125.7ppm está ubicado el carbono C6, y cerrando el anillo, el carbono C2 está situado en 126.3 ppm. Las señales que forman el anillo aromático α al pirrol se encuentran en 127.5 ppm donde se ubica el carbono C10, añadido a esto los carbonos el C8 y C12 se encuentran a 127.6 ppm en una sola señal debido a que son química y magnéticamente equivalentes, el carbono C7 se sitúa en 139.9 ppm, en 129.1 ppm se encuentran los carbonos química y magnéticamente equivalentes 9 y 11, con los cuales se completan las seis señales del anillo aromático α al pirrol. Las primeras dos de las seis señales de los carbonos del anillo de la fenona se encuentran en 127.6 ppm correspondientes a C15 y C17 de dos carbonos química y magnéticamente equivalentes, en 128.4 ppm se encuentran el par de carbonos correspondientes a H14 y H18, mientras que el carbono 16 se ubica en 131.1 ppm y la última señal de la fenona se registra en 134.8 ppm y corresponde a C13, finalmente el carbono C1 correspondiente al carboxilo se encuentra en 191.28 ppm. (Véase espectro No **29**)

Los resultados del análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-fenil-1-(4-fenil)pirrolmetanóna (**17**), observando que la banda característica del enlace $\text{C}=\text{O}$, se encuentra en 1594 cm^{-1} finalmente la señal que denota la presencia del de la amina secundaria del pirrol, se encuentra en 2921 cm^{-1} (véase espectro No **28**)

Un último ejemplo de la reacción de van Leusen para la formación de pirroles 3,4-disustituidos es la reacción trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**13**) y Tosimetilisocianuro (TOSMIC) e hidruro de sodio (NaH) en presencia de Dimetilsulfoxido (DMSO), dio como producto 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**19**), con un rendimiento de 37%. (Esquema **35**).



Esquema 35: Formación de 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**19**)

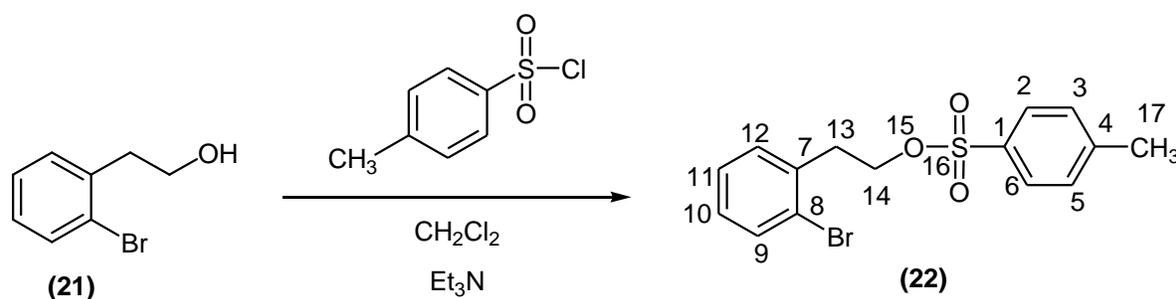
El **Esquema 35** muestra la ruta de síntesis del 1-(2-metil)fenil-1-trans- 3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**19**). Un análisis más detallado para el derivado **19** de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: la primer señal se registra en 2.4 ppm, como un singlete que integra para un hidrógeno asignado a H21, hidrógeno correspondiente al alquino terminal presente en el anillo propargiloxifenil. Las dos señales de hidrógeno del anillo del pirrol se encuentran situadas en 6.8 ppm la primera de ellas, como singlete, la cual integra para un hidrógeno y corresponde a H4, posteriormente se ubica una señal doble de doble en 7.1 ppm e integra para un hidrógeno que corresponde a H6 con constantes de acoplamiento de 9.3 Hz y 3.6 Hz. Las señales del propargiloxifenil están en 7.2 ppm la primera de ellas, en la cual se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno que pertenece a H10, con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz y 5.4 Hz. En 7.2 ppm se ubica una señal doble de doble, que integra para un par de hidrógenos del mismo anillo, correspondientes a H8 y H12 con constantes de acoplamiento de 6.9 Hz y 6.6 Hz. En la región de los hidrógenos aromáticos se encuentran las señales del anillo de la fenona, la primera de ellas está centrada en 7.3 ppm, que integra para un hidrógeno que pertenece a H16 con constantes de acoplamiento de 9.3 Hz y 8.4 Hz, la segunda señal que se encuentra situada en 7.29 ppm asignada a la señal doble de doble, que integra para dos hidrógenos que corresponden a H14 y H18 con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz y 9.3 Hz, para completar las cinco señales del anillo de la fenona están: H15 y H17 que se encuentran en 7.7 ppm como un doblete con $J=8.4$ Hz. Por último se ubica la señal característica del enlace N-H del pirrol en 8.2 ppm como una señal simple amplia que integra para un solo hidrógeno correspondiente a H5. (Véase espectro No **36**)

Mediante espectroscopia de RMN ^{13}C , se permitió confirma la estructura del pirrol esperada, ya que se puede observar una señal en 30.9 ppm correspondiente al carbono C21 terminal del alquino. En 77.4 ppm el carbono C20 del mismo grupo alquino. Las señales de los carbonos que conforman el anillo del pirrol son: la primera de ellas se encuentra al situarse en 123.3 ppm se ubica una señal que corresponde a C4, el segundo es C2 ubicado a 128.3 ppm, los últimos dos carbonos están en 129.4 ppm correspondientes a C6 y C3 está registrado en 129.9 ppm. En la región de los carbonos aromáticos se encuentran las señales del anillo propargiloxifenil, donde la primera corresponde al carbono C8 registrado en 119.5 ppm, en 125.3 ppm está ubicado el carbono C10, el tercer carbono C12 está situado en 125.33 ppm, mientras que el carbono C7 se observa a 141.8 ppm añadido a esto el carbono C9 se encuentran a 152.1 ppm, la sexta señal que completa el anillo es la del carbono C11 ubicada a 133.8 ppm. Las primeras dos de seis señales de la fenona corresponde a C15 y C17 registradas en una sola señal ya que son química y magnéticamente equivalentes en 128.1 ppm, una señal más se ubica a 130.7 ppm y representa a dos carbonos correspondientes a C14 y C18, con características magnéticas semejantes al par anterior, por lo cual solo se registra una sola señal. En 133.8 ppm se ubica el carbono C16, y completando el anillo la señal del carbono C13 se registra en 137.6 ppm, Por último el carbono C1 correspondiente al carboxilo se encuentra en 189.9 ppm. (Véase espectro No **35**)

Se llevó a cabo el análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**19**), observando que la banda característica del enlace C=O, se encuentra en 1616 cm^{-1} , la señal que denota la presencia de la amina secundaria del pirrol, se encuentra en 3209 cm^{-1} y finalmente la señal del alquino unido covalentemente al anillo aromático α al pirrol se encuentra en 2853 cm^{-1} (Véase espectro No **34**)

2.3 Formación de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato

Al finalizar la obtención de los pirroles, se procedió a sintetizar el 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**); intermediario necesario para la alquilación de Pirroles 3,4-diarilsustituidos, mediante una reacción de sulfonación entre el bromofenetil alcohol trietilamina y Cloruro de Tosilo en presencia de diclorometano, a una temperatura de 0°C presento rendimientos cuantitativos como se muestra en el **esquema 36**.



Esquema 36: Preparación de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**)

Usando esta metodología se obtuvo un compuesto sulfonado del 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato(**22**), el cual se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Formación de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**), mediante una reacción de sulfonación

Ensayo	Fenetil alcohol	Producto Sulfonado del fenetil alcohol	%
1	<p>2-bromofenetil alcohol (21)</p>	<p>2-clorofenetil-4-metilbencensulfonato (22)</p>	99

El **Esquema 36** muestra la ruta de síntesis del 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**). Un análisis más detallado para el derivado **22** de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: la primer señal se registra en 2.4 ppm mostrada como singulete, que integra para tres hidrógenos correspondiente al metilo 17, una señal triple se ubica en 3.07 ppm e integra para dos hidrógenos del metileno α al bromofenil correspondientes a

H13, con una constante de acoplamiento de $J=12$ Hz, en 4.2 ppm se registra una señal triple que integra para un par de hidrógenos del metileno β al bromofenil correspondientes a H14, con una constante de acoplamiento de 12 Hz, una señal múltiple se registra en 7.1ppm e integra para cuatro hidrógenos correspondientes a H15, H16, H17 y H18, pertenecientes al anillo del bromofenil, una señal que integra para dos hidrógenos se encuentra en 7.2 ppm con una constante de acoplamiento de 6Hz correspondientes a H9 y H11, finalmente en 7.6 ppm hay una señal doble que integra para dos hidrógenos correspondientes a H8 y H12 hidrógenos del anillo aromático de 4-metilfenilsulfonato. (Véase espectro No **39**)

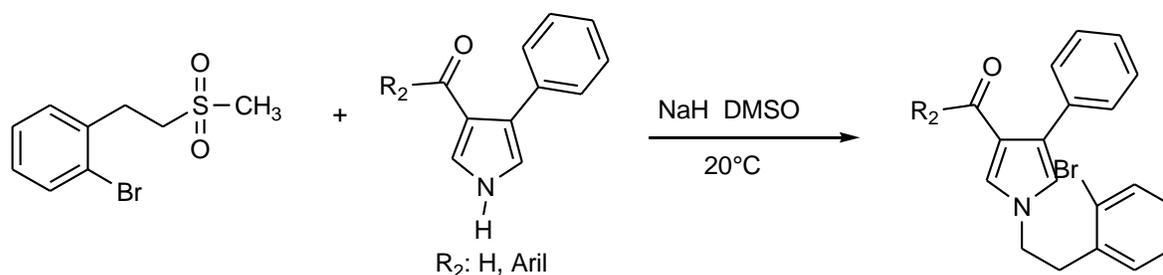
Para complementar la caracterización de 2-clorofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**), se realizó la RMN ^{13}C , en la que se encuentra la primer señal a 21.6 ppm correspondiente al carbono 17, en 33.2 ppm se registra el carbono 13, mientras el carbono 14 se ubica en 68.6ppm, estos últimos dos carbono pertenecen a los metilenos de la molécula, en 126.9ppm se centra el carbono 12, una señal más se registra en 127.8ppm que pertenece a un par de carbonos correspondientes a C3 y C5, de igual forma una señal que integra para dos carbonos se registra en 129.7 ppm correspondientes a C2 y C6, estos últimos cuatro corresponden al anillo aromático del 4-metilfenilsulfonato (**22**), el carbono 10 muestra una señal en 128.4 ppm, en 129.5 ppm se encuentra el carbono 11, en 131.4 ppm se ubica el carbono 9, el carbono 7 se registra en 132.8ppm, una señal que corresponde a C8 se observa en 133.8 ppm, estos últimos cinco carbonos pertenecen al anillo del bromofenil, el carbono 1 se registra en 134.01 ppm y finalmente en 144.6 ppm se encuentra el carbono 4. (Véase espectro No **38**)

Se llevó a cabo el análisis espectroscópico de Infrarrojo del 2-clorofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**), observando las banda características del sulfonato $\text{R-O-SO}_2\text{-R}$, se encuentran en 1174 cm^{-1} y 1351 cm^{-1} y finalmente la señal que denota la presencia del halógeno del fenetil, registrado en 555 cm^{-1} (Véase espectro No **37**)

Se puede observar que la síntesis mediante este método es muy rentable, ya que los rendimientos son cuantitativos y los tiempos de reacción son de 5 horas, hay que remarcar que la reacción se ve favorecida por el descenso de temperatura, ya si esta se eleva por encima de los 0°C se ve favorecido el producto de eliminación, el cual no puede ser empleado en la *N*-alquilación y se tendría que realizar un paso extra de purificación.

2.4 Formación de Pirroles *N*-alquilados

Con una serie de 6 Pirroles 3,4-diarilsustituídos caracterizados se procedió a su alquilación. La reacción se llevó a cabo entre el 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (**22**), el pirrol correspondiente e hidruro de sodio en presencia de DMF (Esquema **37**).



Esquema 37: Preparación de Pirroles *N*-alquilados

Usando esta metodología se obtuvieron 3 Pirroles *N*-alquilados, con rendimientos que van desde 31% hasta 53%; los cuales se muestran en la **tabla (6)**

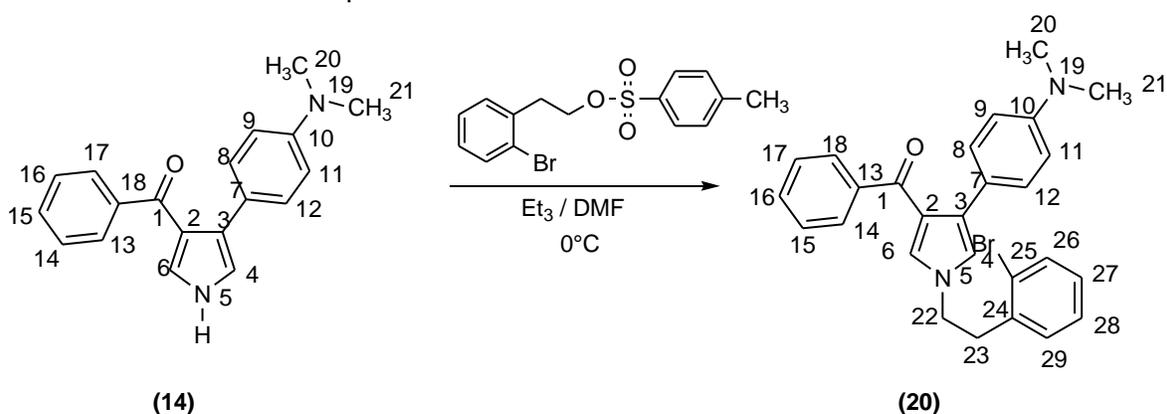
Tabla 6: Pirroles *N*-alquilados

Ensayo	Pirrol del sistema α,β -insaturado	<i>N</i> -alquilado del pirrol α,β -insaturado	%
1	<p>1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)</p>	<p>1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (20)</p>	49
2	<p>1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)</p>	<p>1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)</p>	58
3	<p>1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18)</p>	<p>1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (24)</p>	53

El método de síntesis es muy eficiente, ya que la *N*-alquilación se puede efectuar a temperatura ambiente, y el producto obtenido requiere únicamente de una columna de sílica para poder ser aislado de los compuestos sin reaccionar.

Se puede observar que los rendimientos están directamente relacionados con la complejidad y estabilidad del producto final, ya que si el producto final posee una estructura compleja, su rendimiento se ve afectado.

Un ejemplo de esta reacción es el producto de la reacción de *N*-alquilación entre el 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**14**) con trietilamina en presencia de dimetilsulfoxido a una temperatura de 0°C, dio como producto al 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**20**), con un rendimiento de 49% como se muestra en el esquema **38**.



Esquema 38: Formación de 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (**20**)

El **Esquema 34** muestra la ruta de síntesis del 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (**20**). Un análisis más detallado para el derivado **20** de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: la primera señal que se distingue en el espectro se encuentra a 2.4 ppm como un singulete que integra para seis hidrógenos de los *N*-metilos 20 y 21, cabe aclarar que estas dos moléculas son química y magnéticamente equivalentes por lo que solo registran una señal única, estos hidrógenos forman parte del anillo de la anilina, los hidrógenos de los metilenos 23 y 22 son señales claras que demuestran que la *N*-alquilación de los pirroles se llevó a cabo, el par de hidrógenos del primer metileno registra un triplete en 4.7 ppm con una constante de acoplamiento de 13.8 Hz, los siguientes dos hidrógenos se encuentran a 2.7 ppm como un triplete con una constante de acoplamiento de 13.8 Hz, al ser los cuatro hidrógenos de metilos estos se van a campos altos. Las dos señales de los hidrógenos del pirrolse encuentran en 7.5 ppm como una señal simple que integra para un solo hidrógeno correspondiente a H4 y en 7.6 ppm se ubica una señal doble que integra para un solo hidrógeno que pertenece a H6 con una $J=7.8$ Hz. Las cuatro señales de la anilina son de carbonos química y magnéticamente equivalentes, donde las priimeras dos corresponden a los hidrógenos H9 y H11 que aparecen como una señal doble de doble a 7.7 ppm con constantes de acoplamiento de 4.2 Hz y 3 Hz, el segundo par de hidrógenos H8 y H12

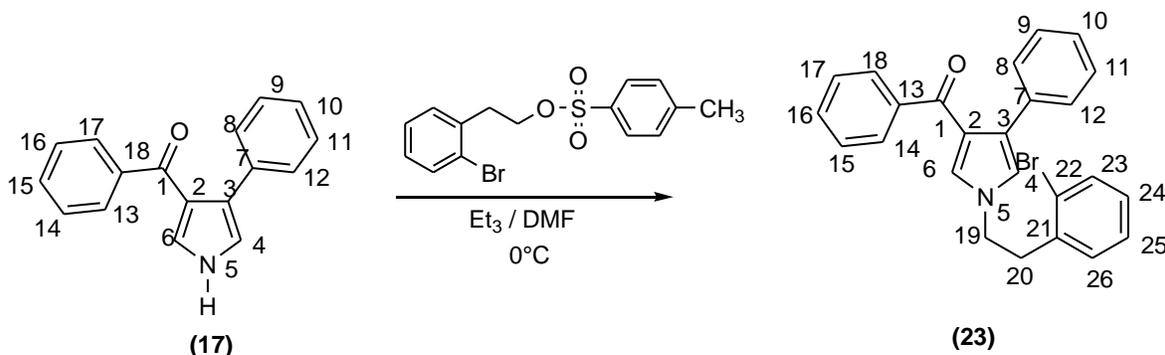
aparecen como una señal doble con una $J = 4.5$ Hz en 7.89 ppm que forman parte del anillo de la anilina. Una de las cinco señales del anillo de la fenona aparece en 7.86 ppm que integra para un par de hidrógenos correspondientes a H15 y H17, la tercer señal se registra a 7.9 ppm como doble de doble perteneciente a H16 con constantes de acoplamiento de 7.2 Hz y 6 Hz, por ultimo los hidrógenos de la fenona H14 y H18 se ubican a 8.2 ppm con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz. En la region de los hidrógenos aromáticos al igual que los anteriores se encuentran las cuatro señales del anillo *N*-2-bromofenetil, la primera de ellas se encuentra en 7.4 ppm como doble de doble que integra para un hidrógeno con constantes de acoplamiento de 10.2 Hz y 8.1 Hz pertenecen a H29. Las constantes de acoplamiento de 8.4 Hz y 7.2 Hz correspondientes a H26 se ubica en 8.07 ppm como una señal doble de doble, en 7.5 ppm se presenta una señal más doble de doble que integra para un solo hidrógeno con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz y 7.2 Hz que corresponden a H28, finalmente en 7.8 ppm se ubica una registra una señal que integra para un solo hidrógeno correspondiente a H27. (Véase espectro No **42**).

Los resultados obtenidos de la espectroscopia de RMN (^{13}C), confirmo la presencia de 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (**20**), ya que una señal que pertenece a los dos *N*-metilos carbonos se ubica en 39.5 ppm que forman parte de la anilina correspondientes a C20 y C21, los carbonos que permiten demostrar que la *N*-alquilación del pirrol se llevó a cabo, son los grupos metilenos que van a campos altos, correspondiente a los carbono C23 que se observa en 45.7 ppm mientras que el carbono C22 se registra en 59.7 ppm, Los carbonos que forman la estructura del anillo aromático del pirrol son: el carbono C4 el primero de ellos que se encuentra en 129.7 ppm, en 132.4 ppm se encuentra C2, en 136.1 ppm se registra C6 y el carbono C3 se encuentra en 136.2 ppm. Las seis señales que registran la presencia del anillo de la anilina son: C7 que aparece en 138.12 ppm, la segunda en 138.1 ppm donde aparecen un par de carbonos química y magnéticamente equivalentes C9 y C11, de igual forma los carbonos química y magnéticamente equivalentes C8 y C12 se ubican a 138.4 ppm, finalmente la señal que pertenece al carbono que soporta a la dimetilamina se registra a 151.16 ppm. Las seis señales que pertenecen al anillo *N*-2-bromofenetil se encuentran en 138.4 ppm la primera de ellas perteneciente al carbono C28, el carbono C26 aparece en 139.72 ppm, mientras que la señal que se registra en 139.1 ppm corresponde a C27, la señal que muestra a C25 se registra en 137.4 ppm, en 141.9 ppm se encuentra el carbono C24, finalmente la señal ubicada a 139.6 ppm pertenece a C29. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes C15 y C17 del anillo de la fenona se muestran en una única señal ubicada 139.1 ppm. De igual forma los carbonos C14 y C18 del mismo anillo aromático se registran es una sola señal centrada en 139.6 ppm, la señal que pertenece al carbono C16 se observa en 141.8 ppm y el carbono C13 α al carbonilo se encuentra a 146.2 ppm, con el cual se completan las seis señales de la fenona. Finalmente el carbono del grupo carbonilo se encuentra en 200.02 ppm. (Véase espectro No **41**)

Los resultados del análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (**20**), permiten observar una banda característica del enlace C=O en 1638 cm^{-1} , las aminas terciarias del pirrol y del

dimetilamino del aldehído se observa en 1380 cm^{-1} el par de metilenos que enlazan al pirrol con el bromofenil se encuentran en 2923 cm^{-1} y finalmente la señal que denota la presencia del bromo del bromofenil unido al pirrol se ubica en 673 cm^{-1} (Véase espectro No **40**)

Un ejemplo de esta reacción es el producto de la reacción de *N*-alquilación entre el 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (**17**), con trietilamina en presencia de dimetilsulfido a una temperatura de 0°C , dio como producto fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (**23**), con un rendimiento del 53%, como se muestra en el esquema **39**.



Esquema 39: Formación defenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (**23**)

El **Esquema 39** muestra la ruta de síntesis delfenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (**23**). Un análisis más detallado para el derivado **23** de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: la primera señal en el espectro se observa a 3.7 ppm como un triplete que integra para un par de hidrógenos del metileno 20 con una constante de acoplamiento de $J=14.1\text{ Hz}$, mientras que los hidrógenos del metileno 19 registran una señal triple en 4.7 ppm con una constante de acoplamiento de 14.1 Hz estos cuatro hidrógenos permiten demostrar que la *N*-alquilación del pirrol se llevó a cabo, debido a que estos hidrógenos corresponden a un par de metilenos que se van a acampos altos y son los responsables del enlace entre el pirrol y el 2-bromofenil. Las señales correspondientes al anillo aromático del 2-bromofenil se encuentran como doble de doble la primera de ellas, que integra para un hidrógeno con una $J=10.2\text{ Hz}$ corresponde a H26, en 8.2 ppm se centra una señal doble que integra para un solo hidrógeno que corresponde a H23 con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, H24 se registra en 7.8 ppm como una señal doble de doble con una $J=7.5\text{ Hz}$. El par de hidrógenos con los que cuenta el pirrol se encuentran en 7.6 ppm y 7.5 ppm, el primero se muestra como un singulete que integra para un hidrógeno perteneciente a H6, mientras que el segundo, de la misma forma se registra como un singulete que integra para un solo hidrógeno el cual pertenece a H4. Un doblete se ubica a 7.6 ppm e integra para un hidrógeno que pertenece a H16 con una constante de acoplamiento de $J=7.5\text{ Hz}$. El primer par de hidrógenos de los cuatro que corresponden al 4-clorofenil se corresponden a los hidrógenos H9 y H11, la segunda señal aparece como doble de doble y se registra en 7.87 ppm la cual integra para un par de hidrógenos correspondientes a H8 y H12 con $J=7.2\text{ Hz}$ con los cuales se completa el el 4-clorofenil. Los cincohidrógenos del anillo

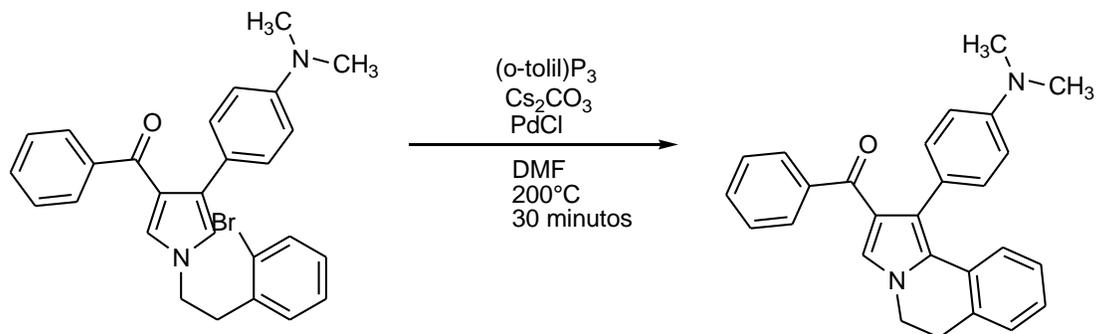
aromático de la fenona, están representados primeramente por H15 y H17 que se registran en 7.86 ppm como una señal doble de doble con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz, mientras que el par de hidrógenos H14 y H18 se ubican a 8.1 ppm como doble de doble con una $J = 10.8$ Hz, la señal que denota la presencia del hidrógeno H16 se muestra en 7.93 ppm como doble de doble con $J = 10.8$ Hz. (Véase espectro No **45**)

Para confirmar la estructura del fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (**23**), se realizó un estudio de espectroscopia de RMN ^{13}C , los resultados obtenidos demuestran la presencia de dos señales características de la alquilación del pirrol, ya que pertenecen al par de metilenos que unen al 2-bromofenilo con el resto de la cadena del pirrol, la primera de ellas se registra 45.7 ppm correspondiente al carbono C20 y la segunda se ubica en 59.7 ppm que corresponde a C19, mientras que los carbonos que forman la estructura aromática del pirrol se encuentran en 139.4 ppm, para el carbono C4, el carbono C2 se ubica en 132.4 ppm, mientras que C3 se centra en 136.1 ppm y finalmente el carbono C6 se registra en 136.2 ppm. Los carbonos del 4-clorofenil presentan dos señales de carbonos química y magnéticamente equivalentes, la primera de ellas se encuentra en 138.1 ppm perteneciente a los carbonos C8 y C12, la segunda corresponde a los carbonos C9 y C11 que muestran una señal única en 139.61 ppm, en 145.9 ppm la señal que corresponde a C7. La primera de las señales que conforman al anillo de la fenona se encuentran en 138.2 ppm se observa una señal que corresponde a C15 y C17, los cuales muestran una señal ya que son química y magnéticamente equivalentes, igualmente a las señales anteriores la señal que se encuentra en 139.1 ppm pertenece a dos carbonos química y magnéticamente equivalentes que corresponden a C14 y C18, en 144.9 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono C16. Los carbonos correspondientes al anillo del 2-bromofenilo corresponden al carbono C24 que se registra en 139.1 ppm, en 139.97 ppm se encuentra la señal de C26, una señal más se registra en 141.95 ppm que son del carbono C23, el carbono C21 se registra en 146.4 ppm, en 138.2 ppm se observa C25, y finalmente el carbono C1 correspondiente al grupo carbonilo se encuentra en 200.4 ppm. (Véase espectro No **44**)

Los resultados del análisis espectroscópico de Infrarrojo del fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (**23**), permiten observar una banda característica del enlace C=O en 1637 cm^{-1} , la amina terciaria del pirrol se observa en 1383 cm^{-1} , el par de metilenos que enlazan al pirrol con el bromofenil se encuentran en 2922 cm^{-1} y finalmente la señal que denota la presencia del bromo del bromofenil unido al pirrol se ubica en 695 cm^{-1} . (Véase espectro No **43**)

2.5 Formación de Dihidroisoquinolinas

Con una serie de tres Pirroles N-alquilados y caracterizados, se procedió a la ciclación mediante la reacción intermolecular de Heck, acelerada mediante la energía alternativa de radiación de microondas. La reacción se llevó a cabo entre el pirrol N-alquilado en turno, Orto-tolilfosfina(o-Tolil)₃P, carbonato de cesio(Cs₂CO₃) y cloruro de paladio (PdCl₂) en presencia de dimetilformamida (DMF), previamente programado los parámetros del equipo de microondas, para efectuar la reacción, como se describe en el esquema 40.



Esquema 40: Preparación de Dihidroisoquinolinas

Usando esta metodología se obtuvieron dos pirrolpisoquinolinas, con rendimientos que van desde 63% hasta 71%; los cuales se muestran en la tabla (7)

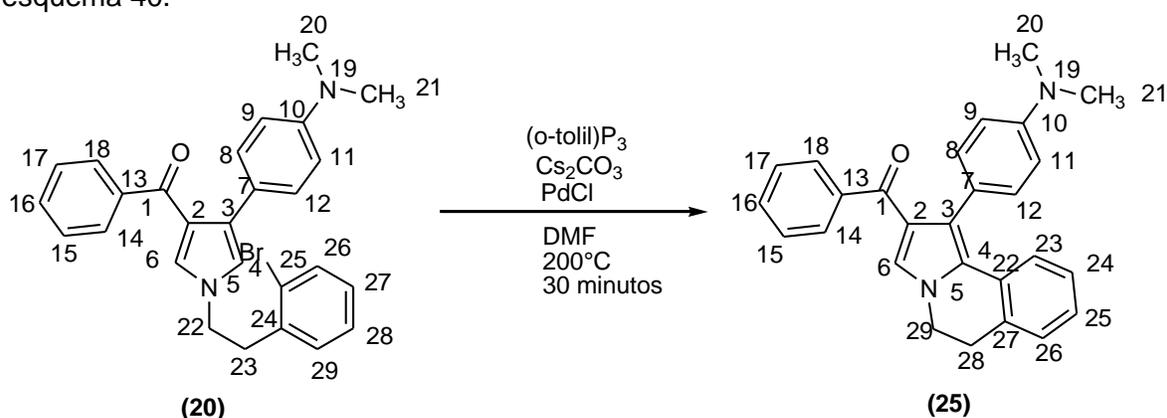
Tabla 7: Dihidroisoquinolinas

ENSAYO	N-alquilado del pirrol α.β-insaturado	Dihidroisoquinolina	%
1	<p>1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (20)</p>	<p>1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (25)</p>	63
2	<p>1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)</p>	<p>1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)</p>	71

Los productos finales de esta investigación se obtuvieron mediante un acoplamiento carbono-carbono, la metodología seguida fue bajo las condiciones de la reacción intermolecular de Heck, solo que la energía de radiación de las microondas permitió que los tiempos de la reacción disminuyeran considerablemente, con rendimientos superiores al 60%, ya que si se compara este tipo de reacciones con las que se efectúan en condiciones normales, estas deben de efectuarse por un lapso de tiempo de 12 a 24 horas, y al emplear la energía de radiación de microondas los tiempos disminuyeron a tan solo 30 minutos, con rendimientos iguales y en algunos casos mejores que el método clásico.

En la tabla 7 se puede observar que el rendimiento de las dihidropirrolisoquinolinas oscilan entre 63% y 71%. La metodología para la obtención de estos interesantes productos, fue elegida debido que es un proceso novedoso donde se involucra la acción de las microondas, además que el producto de la reacción de Heck se separa del medio de reacción y su aislamiento es por medio de una columna de silica, obteniendo en todos los casos un sólido característico.

La 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (**25**), obtenida mediante la reacción intramolecular de Heck, es un ejemplo de esta reacción, obtenido mediante la reacción entre 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (**20**), con Orto-tolilfosfina (*o*-Tolil)₃P, carbonato de cesio (Cs₂CO₃) y cloruro de paladio (PdCl₂) en presencia de dimetilformamida (DMF), previamente programado los parámetros del equipo de microondas, para efectuar la reacción, como se describe en el esquema 40.



Esquema 41: Formación de 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (**25**)

El **Esquema 41** muestra la ruta de síntesis del 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (**25**). Un análisis más detallado para el producto final **25** de sus espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, es el siguiente: la primer señal se ubica en 2.4 ppm

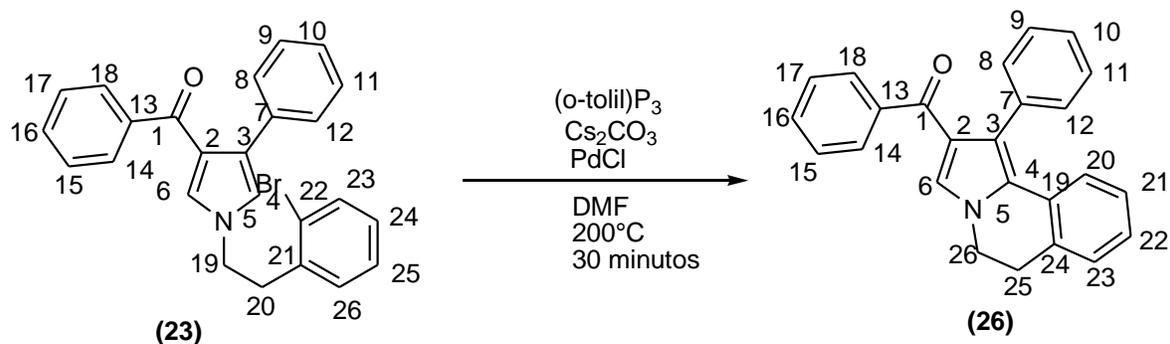
como una señal simple que integra para seis hidrógenos del par de *N*-metilos 20 y 21 química y magnéticamente equivalentes, a continuación se registra un triplete en 3.2 ppm que integra para dos hidrógenos perteneciente al metileno 29 con una constante de acoplamiento de 14.1 Hz, el par de hidrógenos del metileno 28 muestran una señal triple en 4.1 ppm con una $J=14.1$ Hz, estos dos últimos metilenos se encuentran enlazados al nitrógeno del pirrol y al anillo aromático del grupo isoquinolina correspondientemente. En la región de los hidrógenos aromáticos se encuentran las señales de los hidrógenos que forman parte del anillo de la anilina, la primera de ellas se encuentran en 6.71 ppm como doble de doble e integra para dos hidrógenos química y magnéticamente equivalentes correspondientes a H9 y H11 con constantes de acoplamiento de 7.6 Hz y 7.2 Hz, complementada con la señal doble de doble que integra para dos hidrógenos de igual forma al anterior muestran una sola señal, ya que son química y magnéticamente equivalentes se ubicados en 6.72 ppm y pertenecen a H8 y H12 con constantes de acoplamiento de 7.2 Hz y 3.6 Hz. El hidrógeno 6 se encuentra como una señal simple a 7.02 ppm, perteneciente al único hidrógeno que pertenece al anillo aromático del pirrol. En 7.08 ppm se encuentra una señal doble de doble con constantes de acoplamiento de 7.8 Hz y 6 Hz que pertenecen a H25, en 7.24 ppm se registra una señal múltiple que integra para tres hidrógenos correspondientes a H23, H24 y H26, estos últimos cuatro hidrógenos pertenecen al anillo de la quinolina, de igual forma las cinco señales que forman el anillo de la fenona son: la señal doble de doble que integra para dos hidrógenos con constantes de acoplamiento de 7.8 Hz y 8.1 Hz pertenecientes a H15 y H17, la señal que pertenece a H16 se observa en 7.4 ppm como una señal simple y finalmente en 7.7 ppm se observa una señal doble que integra para un par de hidrógenos correspondientes a H14 y H18 con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz. (Véase espectro No **52**)

Mediante RMN ^{13}C , se confirmó la estructura de 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-*a*]isoquinolina (**25**), ya que en 29.5 ppm y en 36.4 ppm se registran el par de carbonos 28 y 29 que enlazan al pirrol con el anillo aromático que en conjunto forman la estructura de la isoquinolina, en 31.3 ppm se ubica una señal que pertenece a dos carbonos correspondientes al dimetilamino, los seis carbonos que forman el anillo aromático de la anilina son los carbonos 11 y 9 al ser química y magnéticamente equivalentes muestran una señal única en 118.6 ppm, los carbonos 8 y 12 están en 128.6 ppm ya que de igual forma son química y magnéticamente equivalentes, el carbono que se encuentra a campos bajos debido a la electronegatividad del dimetilamino que se encuentra unido covalentemente a él, es el carbono 10, finalmente el carbono que completa el anillo de la anilina es el carbono 7 que se encuentra en 131 ppm. En 121.5 ppm y en 122 ppm se observan el carbono 2 y 4 respectivamente, un carbono más se encuentra en 127.8 ppm perteneciente a C3, mientras que el carbono C6 se encuentra en 132 ppm, estos últimos cuatro carbonos pertenecen al anillo del pirrol. Los seis carbonos que forman la fenona son: 14 y 18 al ser químicamente y magnéticamente equivalentes solo muestran una señal registrada en 126 ppm, los carbonos 15 y 17 presentan la misma propiedad magnética que el anterior par, por lo que solo registran una única señal en 132.7 ppm, mientras que en 132.9 ppm se encuentra el último carbono de la fenona C16, y completando el anillo de la fenona el

carbono 13 se encuentra en 132.7 ppm. Los carbonos 27, 26 y 23 del anillo de la quinolina se encuentran en 129.4 ppm, 129.9 ppm y 130 ppm respectivamente, en 125.3 ppm se encuentra el carbono 25 mientras que el C24 está en 125.5 ppm, el carbono con el que se completan los 6 carbonos del fenil de la isoquinolina se encuentra en 134.4 ppm correspondiente a C22 y finalmente el carbono a campos más bajos es el carbono 1 correspondiente al grupo carboxilo de la molécula. (Véase espectro No 51)

Los resultados del análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina(25), se observa una banda característica del enlace C=O en 1610 cm^{-1} la aminas terciarias del pirrol se observa en 1447 cm^{-1} esta señal se diferencia de la amina terciaria unida al anillo aromático del aldehído, ya que el par de electrones de del nitrógeno del pirrol se encuentran en resonancia, mientras que el par de electrones del aldehído no, el par de metilenos que enlazan al pirrol con el anillo aromático del grupo isoquinolina se encuentran en 2995 cm^{-1} y finalmente en 1377 cm^{-1} se ubica la señal que denota la presencia de una amina terciaria enlazada covalentemente al anillo aromático del aldehído. (Véase espectro No 50)

El ejemplo final de esta reacción es el producto de la reacción de Heck entre el 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23), con Orto-tolilfosfina $P(o\text{-tolyl})_3$, carbonato de cesio(Cs_2CO_3) y cloruro de paladio (PdCl_2) en presencia de dimetilformamida (DMF), previamente programado los parámetros del equipo de microondas, que dio como producto final a Formación de 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26), como se describe en el esquema 42.



Esquema 42: Formación de 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)

El **Esquema 42** muestra la ruta de síntesis del 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26). Un análisis más detallado para el derivado 26 de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , es el siguiente: la primer señal se ubica en 3.7ppm como una señal triple que integra para dos hidrógenos del metileno 25, con una constante de acoplamiento de 14.1Hz, el par de hidrógenos del metileno 26 muestra un triplete en 4.7 ppm con una $J=14.1\text{ Hz}$ estos dos metilenos se encuentran enlazados al nitrógeno del pirrol y al anillo aromático del grupo isoquinolina respectivamente. El único hidrógeno con el que cuenta el pirrol muestra una señal simple correspondiente al hidrógeno 6 se ubica en 7.5 ppm. Las cinco señales que forman el fenilo α al pirrol se encuentran registradas en

7.66ppm como doble de doble que integra para un hidrógeno correspondiente a H10 con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz y 4.5 Hz, de igual forma otra señal registrada en 7.69 ppm aparece como doble de doble que integra para dos hidrógenos con constantes de acoplamiento de 7.2 Hz y 4.5 Hz pertenece a H9 y H11, finalmente las señales que completa el anillo corresponden a los hidrógenos H8 y H12, ubicados en 7.8 ppm como doble de doble con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz y 6.9 Hz. La fenona registra cinco señales de hidrógeno, la primera de ellas se registra en 7.8ppm como doble de doble con constantes de acoplamiento de 7.2 Hz y 5.4 Hz la cual pertenece a dos hidrógenos correspondientes a H15 y H17, una señal más se registra en 7.9ppm con constantes de acoplamiento de 9 Hz y 5.7 Hz pertenecen a H16 la cual se muestra como doble de doble, los últimos dos hidrógenos del anillo aromático de la fenona se encuentran en 8.08ppm como un doblete con $J=6.9\text{Hz}$ correspondiente a H14 y H18. El primero de cuatro hidrógenos que registra el anillo aromático de la isoquinolina se encuentra en 7.6 ppm se encuentra una señal doble de doble con $J=7.5\text{ Hz}$ y 4.5 Hz perteneciente a H22, la segunda señal que corresponde a H21 se observa en 7.8 ppm como una señal doble de doble con una $J=7.8\text{ Hz}$, una señal más se encuentra en 7.4 ppm como doblete e integra para un hidrógeno correspondiente a H23 con una constante de acoplamiento de 10.2Hz y finalmente el último hidrógeno del anillo aromático del grupo de la isoquinolina está ubicado en 8.2ppm registrando una señal doble que integra para un hidrógeno correspondientes a H20 con una constante de acoplamiento de 6.9Hz. (Véase espectro No 54)

La RMN ^{13}C , permitió confirmar la estructura de 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (**26**), ya que en 45.7 ppm y en 59.7ppm se registran el par de carbonos 25 y 26 que enlazan al pirrol con el anillo aromático que en conjunto forman la estructura de la isoquinolina, los cuatro carbonos que forman la estructura del anillo del pirrol muestran una señal ubicada en 129.7ppm perteneciente al C4 el primero de ellos, mientras que el C2 se observa en 131.4ppm, la tercer señal que muestra la presencia del carbono 3 se registra en 136.2 ppm finalmente completando el anillo en 132.4 ppm se encuentra el carbono 6. Los carbonos que forman el fenilo α al pirrol son C11 y C9 al ser química y magnéticamente equivalentes muestran una señal en 138.1 ppm, el carbono 10 está registrado en 137.7 ppm, el carbono 7 que se encuentra en 145.9 ppm, los carbono 8 y 12 al ser químicamente y magnéticamente equivalentes solo muestran una señal registrada en 138.4 ppm con estos dos carbonos se cierra el anillo aromático del fenilo α al pirrol, los primeros dos de seis carbonos del anillo aromático de la fenona son C15 y C17 que muestran una única señal en 139.1 ppm ya que son química y magnéticamente equivalentes, los carbono 14 y 18 del mismo anillo se encuentran en 139.6 ppm que al igual que el par anterior son de la misma naturaleza magnética, mientras que el carbono 13 α al carbonilo se encuentra en 146.4 ppm, el carbono 16 que completa el anillo de la fenona se encuentra en 141.7 ppm. En 139.9 ppm y en 140 ppm se encuentran un par de carbonos que corresponden a C23 y C19 respectivamente, en 151.07 ppm se encuentra el carbono 24 del anillo aromático del grupo isoquinolina, mientras que el C21 está en 136.1 ppm, la señal del carbono 22 se ubica en 138.4 ppm con este último carbono se cierra completa el anillo aromático de la quinolina, finalmente a campos más bajos se

encuentra el carbono 1 el cual mantiene en sus enlaces al oxígeno del grupo carbonilo de la molécula, ubicado en 200.4ppm. (Véase espectro No **53**)

Los resultados del análisis espectroscópico de Infrarrojo del 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (**26**), se observa una banda característica del enlace C=O en 1595.1 cm^{-1} la aminos terciarias del pirrol se observa en 1447 cm^{-1} esta señal se registra en este desplazamiento ya que el par de electrones de del nitrógeno del pirrol se encuentran en resonancia, finalmente el par de metilenos que enlazan al pirrol con el anillo aromático del grupo isoquinolina se encuentran en 2956 cm^{-1} (Véase espectro No **52**)

CAPITULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental desarrollado en el presente trabajo de tesis se realizó en el laboratorio de Química Orgánica del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.

Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo de Fisher Jonhs, están dados en grados Celcius (°C).

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , se realizaron en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM y se determinaron en un espectrómetro Bruker 300 Ultrashield™ a 300 MHz, utilizando (TMS) como referencia interna, asimismo, se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) y Dimetilsulfoxido (DMSO) como disolventes. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm).

Los espectros de Espectrofotometría de Infrarrojo, se realizaron en el laboratorio de Espectrofotometría de Infrarrojo del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM y se determinaron en un Espectrofotómetro de Infrarrojo Bruker™ modelo tensor 27 con accesorio ATR marca Bruker™, utilizando dimetilsulfoxido (DMSO) como disolvente. El número de onda está dado en centímetros a la -1 (cm^{-1}), mientras que la transmitancia está dada en porcentaje (%). Los espectros obtenidos en el equipo de Espectroscopia de Infrarrojo están incluidos en los anexos.

La reacción de microondas, se realizó en el laboratorio de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, y se llevó a cabo en un equipo Biotage Sweden AB.

Las reacciones, al igual que las purificaciones, se monitorearon por TLC, usando como fase estacionaria sílice, y como revelador luz ultravioleta.

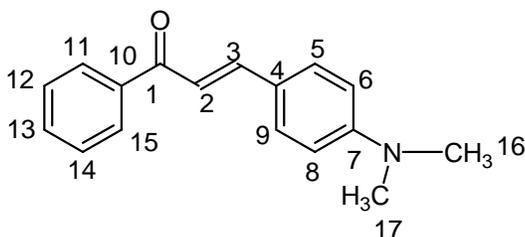
Todas las reacciones llevadas a cabo en este trabajo, fueron realizadas en material de vidrio, limpio y secado a 120°C . Los reactivos para la formación de las chalconas (primer paso) así como el fenetil alcohol, fueron adquiridas en Aldrich, así como cada uno de los disolventes empleados en las reacciones posteriores.

El disolvente hexano fue previamente destilado ya que se adquirió de grado industrial. Los disolventes como THF, DMF, DMSO, CH_2Cl_2 se secaron de acuerdo a la metodología reportada en la literatura.³³

3.1 Formación de sistemas carbonílicos α,β -insaturados (Chalconas).

Metodología General

En un matraz de fondo redondo con capacidad para 50 mL provisto de agitación magnética, se agregaron 12.5mL de agua destilada, enseguida se agregaron 10 mL de etanol, seguido de 1.2 eq de hidróxido de potasio (KOH) por cada equivalente de acetona, manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C, a continuación se agregaron 15 mmol de aldehído y 15mmol de acetona disueltos en 4mL de etanol. La reacción se mantuvo en agitación el tiempo necesario hasta agotar materia prima (de 1 a 5 horas). La reacción se monitoreó por TLC hasta la total convección de las materias primas a productos. Al término de la reacción, el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con abundante agua fría, se secó a temperatura ambiente. El sólido se recrystalizó en cloruro de metileno/hexano.

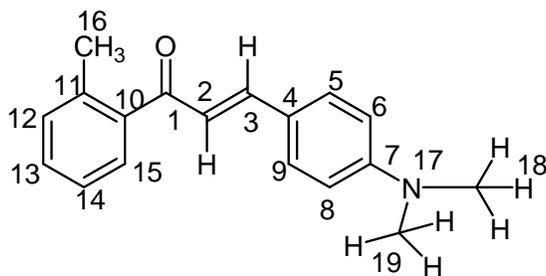


Trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8): Siguiendo la metodología general, se emplearon 4g (0.015mol), de 4-dimetilaminobenzaldehído (**1**), 1eq (3.22g, 3.41mL) de acetofenona (**6**), (1.45g/1.2 eq de KOH), 12.5mL de agua y 10mL de etanol. El producto obtenido se presentó como un sólido amarillo en un 72% de rendimiento. p.f.59-61°C

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 3.01(S; H16, H17); 6.6 (d, $J=9$; H6, H8) 7.3 (d, $J=15.6$; H2) 7.7 (d, $J=15.6$; H3) 7.41-7.61 (m; H5, H9, H12, H14) 7.98-8.02 (m; H11, H13, H15).

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 40(C16,C17); 111.7(C6, C8); 116.8(C2); 124.7(C4); 128.2(C12,C14); 128.3(C5, C9); 128.5(C13); 130.3(C11,15); 145.8(C3); 151.9(C7); 190.6(C1).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3178, 3066, 2968, 2912, 2797, 1610, 1584, 1505, 1454, 1308, 1282, 1351, 1313, 1167, 1089, 935, 890, 830, 806, 785, 752, 702, 601, 545, 514, 499, 443.

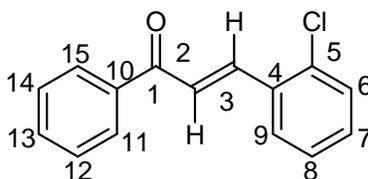


Trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (9): Tomando como base el procedimiento indicado, se emplearon 4g (0.015mol) de 4-dimetilaminobenzaldehído (1), 1eq (3.59g, 3.65mL) de 2-metilacetofenona(7), 1.2 eq de (1.62g) KOH, 12.5mL de agua y 10mL de etanol. Se obtuvo trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (9), El producto obtenido fue un sólido amarillo en un 66% de rendimiento. p.f.105-107

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 19.9(C16); 39.9(C18 y C19); 111.7(C6,C8); 122.07(C12); 125.2(C4); 127.6(C15); 129.6(C10); 130.3(C14); 130.9 (C11); 131.8 (C5 y C9); 147.2(C3); 154.2(C7); 190.2(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 2.4(s; H16); 3.01(s; H18, H19); 6.6(d, $J=7.3$;H6, H8); 6.9(d, $J=15.6$; H2); 7.2(dd, $J=6.9, 13.8$; H12); 7.39-7.34(d, $J=15.6$; H14); 7.4-7.44(m; H5, H9, H13, H15); 8.1(d, $J=15.6$; H3).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 2902, 2815, 2795, 2712, 2694, 1658, 1589, 1547, 1527, 1482, 1431, 1367, 1334, 1307, 1230, 1160, 1122, 1066, 985, 938, 809, 778, 724, 629, 593, 510, 487, 472.

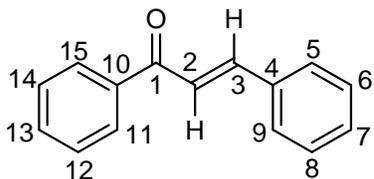


Trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (10): Siguiendo el procedimiento indicado, para la realización de una reacción de condensación aldólica, se emplearon 4g (0.019mol) de 2-clorobenzaldehído(2), 1eq (3.39g, 3.59mL) de Acetofenona (6), 1.2 eq de (1.61g) KOH, 12.5mL de agua y 10mL de etanol. El producto obtenido se presentó como un sólido amarillo claro en un 71% de rendimiento. p.f.49-51

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 124.2(C2); 126.8(C9);127.4(C5); 128.2(C11 y C15); 128.3(C12 y C14); 129.9(C7); 130.91(C8); 132.6(C13); 132.7(C6); 135.08(C4); 137.5(C10); 140.01(C3); 189.7(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 7.21(d, $J=6$; H9); 7.23(d, $J=7.3$; H7);7.3(m; H8); 7.4(m;H6); 7.41-7.54(m; H12 y H14); 7.4(d, $J=15.6$; H2); 7.6(dd, $J=3.9, 9.3$; H13); 7.9(d, $J=7.2$; H11, H15); 8.1(d, $J=15.6$; H3).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3025, 1655, 1602, 1591, 1563, 1489, 1444, 1404, 1330, 1313, 1301, 1277, 1216, 1179, 1089, 1033, 1013, 983, 929, 823, 795, 774, 717, 671, 631, 533, 493, 464.

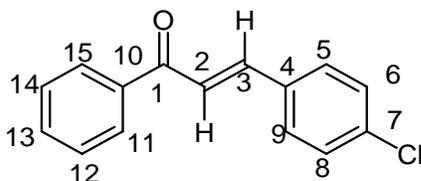


Trans-1,3-di(phenyl)propen-1-one (11): Partiendo del procedimiento indicado, para la realización de una reacción de condensación aldólica, se emplearon 4g (0.019mol) de Benzaldehído(3), 1eq (4.52g, 4.75mL) de Acetofenona (6), 1.2 eq de (2.89g) KOH, 12.5mL de agua y 10mL de etanol. El producto obtenido se presentó como un sólido blanco en un 85% de rendimiento. p.f.44-46

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 122.1 (C2); 128.4 (C6, C8); 128.5 (C11, C15); 128.6 (C12,C14); 128.9 (C5,C9); 130.5(C7); 132.7(C13); 134.9 (C4); 138.2(C10); 143.1(C3); 190.5 (C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 7.42 (m; H6,H7,H8); 7.48-7.5(m; H5, H9, H13); 7.53(d, $J=15.9$; H2); 7.65(m; H12, H14); 7.81 (d, $J=15.9$; H3); 8.02 (d, $J=6.9$; H11, H15).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3309, 3059, 3028, 1659, 1600, 1573, 1494, 1445, 1391, 1337, 1309, 1285, 1215, 1179, 1071, 1033, 1013, 994, 975, 860, 787, 743, 686, 667, 616, 565, 487, 436.

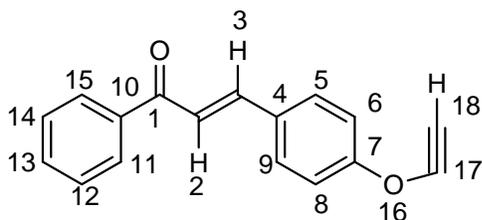


Trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (12): Siguiendo el procedimiento indicado, para la realización de una reacción de condensación aldólica, se emplearon 4g (0.019mol) de 4-clorobenzaldehído (4), 1eq (2.44g, 2.58mL) de Acetofenona (6), 1.2 eq de (0.84g) KOH, 12.5mL de agua y 10mL de etanol. El producto obtenido se presentó como un sólido amarillo claro en un 79% de rendimiento. p.f.46-48

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 122.3 (C2); 128.3 (C5, C9); 128.5 (C6, C8); 129.1 (C12, C14); 129.4 (C11, C15); 132.8 (C13); 133.2 (C7); 136.2 (C4); 137.9 (C10); 143.1 (C3); 190 (C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 7.3 (d, $J=8.4$; H6,H8); 7.4 (m; H2, H12, H13, H14); 7.5 (dd, $J=12.6, 5.4$; H5, H9); 7.7 (d, $J=15.6$; H3); 8.0 (d, $J=7.5$ H11, H15).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3414, 3060, 1660, 1604, 1575, 1561, 1467, 1441, 1396, 1333, 1311, 1269, 1211, 1179, 1158, 1100, 1048, 1034, 1012, 971, 840, 782, 748, 716, 687, 655, 578, 530, 448, 414.



Trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (13): Siguiendo el procedimiento indicado, para la realización de una reacción de condensación aldólica, se emplearon 4g (0.016mol) de 4-propargiloxibenzaldehído(**5**), 1eq (3.41g, 3.61mL) de acetofenona (**6**), 1.2 eq de (1.63g) KOH, 12.5mL de agua y 10mL de etanol. El producto obtenido se presentó como un sólido blanco en un 77% de rendimiento. p.f.65-67

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 55.8(C18); 78.02(C17); 115.1 (C6, C8); 120.2 (C13); 128.4 (C5, C9); 128.5 (C11, C15); 130.15 (C12, C14); 132.6 (C4); 138.4 (C10); 144.4 (C3); 159.4 (C7); 190.5 (C1).

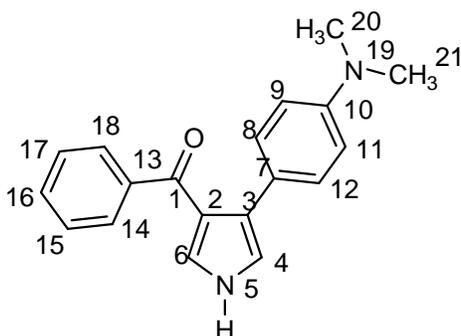
RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 4.7(s; H18); 7.01 (d, $J=8.7$; H6, H8); 7.4 (d, $J=15.6$; H2); 7.4 (dd, $J=7.8, 9.6$; H5, H9); 7.5 (dd, $J=7.2, 7.8$; H13); 7.6(d, $J=8.4$; H12, H14); 7.7(d, $J=15.6$; H3); 8.0(d, $J=7.2$; H11, H12).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3166, 3091, 3058, 3002, 2968, 2908, 1608, 1595, 1571, 1550, 1521, 1490, 1455, 1386, 1329, 1298, 1223, 1185, 1174, 1092, 1037, 943, 888, 790, 754, 728, 700, 6743, 608, 587, 528, 477.

3.2 Formación de pirroles vía van Leusen.

Metodología General

En un matraz con capacidad para 50 mL se colocaron 0.8 gramos del compuesto α,β insaturados (chalcona) con 1.1 equivalentes de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC) (matraz 1), posteriormente en otro matraz con capacidad de 50 mL se colocaron 1.8 equivalentes de hidruro de sodio (NaH) y 5 mL de dimetilsulfoxido (DMSO), y se agitó por 5 minutos, después de ese tiempo se vertió gota a gota la solución del matraz 2 el matraz 1, a una temperatura de 25°C, la reacción se agitó por 24 horas. La reacción se monitoreó por TLC hasta la total convección de las materias primas a productos. Al término de la reacción, el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con diclorometano.

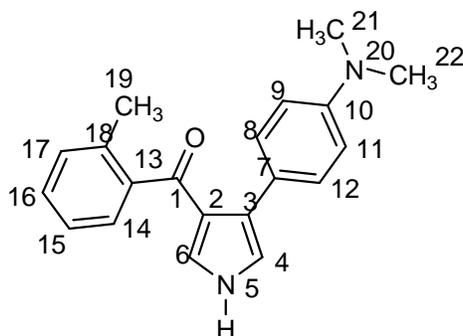


1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona(14): Tomando como base el método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.012mol) de trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**8**), 1.1 eq (2.57g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de sodio (NaH) (0.517g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 53%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 40.3(C20,C21); 118.7(C4); 121.1(C2); 125.7(C6); 126.2(C3); 127.52(C9,C11); 127.5(C8,C12); 128.4(C15, C17); 120 (C14, C18); 131.1(C16); 134.8(C13); 139.9(C10); 191.2(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 2.5(s; H20, H21); 6.8(s; H4); 7.1(s; H6); 7.2(dd, $J=7.8$, 15; H16); 7.37(s; H9, H11); 7.39(s; H8, H12); 7.4(dd, $J=7.2$, 14.7; H15, H17); 7.7(d, $J=7.5$; H14, H18); 10.7(s; H5).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3167, 3058, 2966, 2854, 1609,1549, 1490, 1455, 1386, 1328, 1222.8, 1181, 1092, 888, 790, 754, 728, 700, 673, 608, 587, 528, 477.

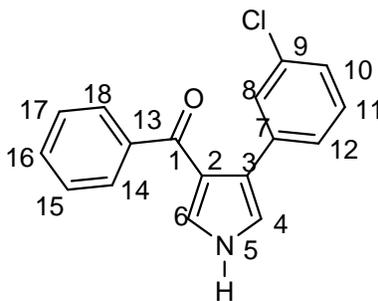


1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15): Siguiendo el método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.011mol) de trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (**9**), 1.1 eq (2.42g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de Sodio (NaH) (0.678g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 49%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 19.9 (C19); 39.9 (C21, C22); 110.9 (C9, C11); 111.7 (C7); 121.8 (C4); 125.07 (C2); 127.6 (C6); 129.6 (C3); 130.2 (C8, C12); 130.9 (C15); 131.8 (C19); 136.2 (C16); 140.02 (C14); 147.2 (C13); 152.04 (C10); 197.1 (C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 2.03 (s; H19); 2.1 (s; H21, H22); 6.83 (s; H4); 7.1 (m; H6, H9, H11); 7.3 (m; H14, H15, H16, H17); 7.7 (d, H8, H12; $J=8.1$); 11 (s; H3).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 2951, 2926, 1628, 1506, 1460, 1439, 1407, 1375, 1323, 1263, 1208, 1159, 1129, 1034, 888, 793, 773, 733, 705, 678, 611, 591.

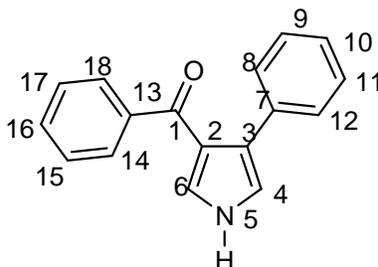


1-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16): siguiendo el método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.014mol) de trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**10**), 1.1 eq (2.07g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de sodio (NaH) (0.579g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 44%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 97.1 (C4); 114.3 (C6); 115.8 (C2); 118.3 (C12); 120.8 (C8); 122.2 (C3); 125.01 (C10); 127.09 (C15, C17); 128.67 (C14, C18); 130.68 (C11); 139.2 (C11); 139.26 (C16); 142.1 (C9); 147.7 (C16); 150.03 (C7); 191.2 (C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 6.3 (s; H4); 6.8 (s; H10); 7.3 (m; H6, H11, H12); 7.3 (m; H5, H17); 7.4 (m; H8, H15); 7.7 (d, $J=6.3$; H14, H18); 11.1 (s; H5)

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3157, 3059, 3028, 2952, 2911, 1610, 1594, 1546, 1489, 1448, 1405, 1378, 1302, 1185, 1092, 999, 888, 831, 788, 730, 706, 676, 658, 612, 593, 530, 500, 469, 413.

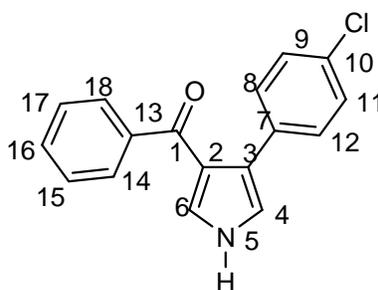


1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17):Partiendo del método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.014mol) de Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (**11**), 1.1 eq (2.57g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de Sodio (NaH) (0.72g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 63%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 118.71(C4); 121.1(C3); 125.7(C6); 126.3(C2); 127.5(C10); 127.6(C8, C12); 127.65(C15, C17); 128.4(C14, C18); 129.1(C9, C11); 131.1(C16); 134.8(C13); 139.9(C7); 191.2(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 6.8 (dd, $J=3.9, 2.1$; H4, H10); 7.1 (dd, $J=15.6, 4.2$; H6); 7.2 (t, $J=15$; H9, H11); 7.3 (t, $J=7.2$; H8, H12); 7.4 (d, $J=7.8$; H15, H17); 7.47 (dd, $J=14.4, 7.2$; H16); 7.8 (d, $J=7.2$; H14, H18); 10.54 (s; H5).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3157, 3090, 3057, 3024, 3001, 2952, 2921, 285, 1607, 1594, 1570, 1548, 1520, 1489, 1453, 1381, 1328, 1296, 1221, 1183, 1147, 1091, 1001, 943, 887, 787, 752, 726, 696, 672, 606, 585, 526, 475.

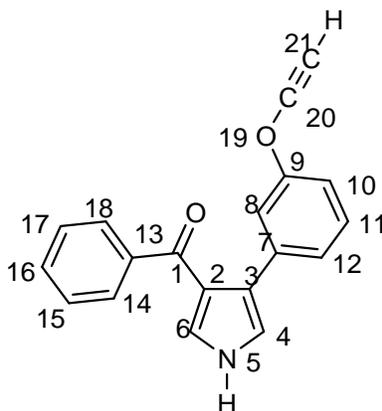


1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18):Siguiendo el método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.011mol) de trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (**12**), 1.1 eq (1.79g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de sodio (NaH) (0.50g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 48%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 119.06 (C4); 120.3(C2); 124.2(C6); 127.1(C8, C12); 127.2(C9, C11); 127.9(C10); 128.5(C15, C17); 129.5(C14, C18); 130.5(C3); 130.9(C16); 133.6(C13); 139.6(C7); 190.2(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 6.9(s; H4); 7.1(dd, $J=4.5, 2.1$; H6); 7.2(dd, $J=4.5, 2.4$; H9, H11) 7.3(d, $J=H8, H12$); 7.4(dd, $J=7.5, 4.8$; H15, H17); 7.5(dd, $J=7.5, 3.6$; H16); 7.7(dd, $J= 6.9, 3.3$; H14, H18); 11.4(s; H5).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3208, 2950, 2929, 2833, 1627, 1506, 1461, 1439, 1406, 1322, 1282, 1263, 1207, 1179, 1159, 1129, 1049, 1033, 888, 793, 773, 732, 705, 671, 610, 590, 536, 473, 441.



1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona(19): Siguiendo el método de reacción de van Leusen, se usaron 3g (0.012mol) de trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona(13), 1.1 eq (3.1g) de p-toluensulfonilmetilisocianato (TOSMIC), 1.8 eq de hidruro de sodio (NaH) (0.86g), además de 5mL de DMSO. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 37%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 30.9(C21); 77.4(C20); 119.5(C8); 123.3(C4); 125.3(C10); 125.3(C12); 128.1(C15, C17); 128.3(C2); 129.4(C6); 129.9(C3); 130.7(C14, C18); 131.7(C11); 133.8(C16); 137.6(C13); 141.8(C7); 152.1(C9); 189.9(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 2.48(s; H21); 6.89(s; H4); 7.17(dd, $J=9.3, 3.6$; H6); 7.2(dd, $J=7.5, 5.4$; H10); 7.27(dd, $J=6.9, 6.6$; H8, H12); 7.29(dd, $J=8.4, 9.3$; H15, H17); 7.3 (dd, $J=9.3, 8.4$; H16); 7.7 (d; $J=8.4$; H14, H18); 8.2 (s; H5).

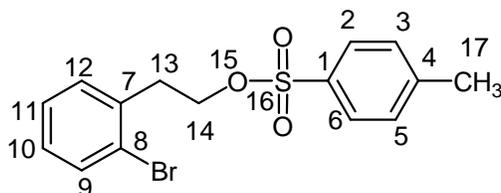
IR (ATR) U (cm^{-1}): 3209, 2920, 1616, 1583, 1519, 1472, 1445, 1401, 1386, 1322, 1280, 1220, 1183, 1140, 1087, 1032, 1010, 890, 847, 790, 754, 701, 650, 609, 594, 511, 490, 462.

3.3 Reacción de sulfonilación del 2-bromofenetil alcohol.

Metodología General

En un matraz de fondo redondo con capacidad de 50 mL se colocaron 1.1 equivalentes de trietilamina, a continuación se colocaron 5mL de diclorometano y la mezcla se agitó por 5 minutos (matraz 1). Posteriormente en otro matraz de fondo redondo de 25mL se colocaron 2mL de diclorometano (DCM), 2-bromofenetil alcohol y 1 equivalente de cloruro de tósilo(Ts-Cl), de igual forma se agitó por un periodo de 5 minutos (matraz 2), en un baño de hielo-acetona. Se adiciono gota a gota la mezcla del matraz 1 a él matraz 2 por un periodo de 30 minutos, una vez finalizado el goteo se dejó agitando por un lapso de 8 horas.

Al término de la reacción se llevó cabo la extracción del sistema a través de un embudo de separación utilizando como fase orgánica AcOEt (3x20mL) y como fase inorgánica agua. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de algodón y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido fue de alta pureza, por lo que no fue necesaria la cromatografía de columna.



2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (22): Tomando como base el método descrito para la realización de la reacción de sulfonación, se emplearon 2.5g (0.015mol) de 2-bromofenetil alcohol (**21**), 1.1 eq de cloruro de tosilo (3.34g), 1.1 eq (1.77g) de trietilamina (Et₃N) y 10 mL de diclorometano, se obtuvo como un sólido cristalino transparente con rendimientos cuantitativos.

RMN ¹³C 70 MHz (CDCl₃) δ(ppm): 21.6(C17); 33.2(C13); 68.6(C14); 126.9(C12); 127.8(C3, C5); 128.4(C10); 129.5(C11); 129.7(C2, C6); 131.4(C9); 132.8(C7); 133.84(C8); 134.01(C1); 144.6(C4).

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2.4(s; H17); 3.07(t, J=12; H13); 4.2(t, J=12; H14); 7.1(m; H9,H10, H11, H12); 7.2(d, J=6; H3, H5); 7.6(d, J=9; H2, H6).

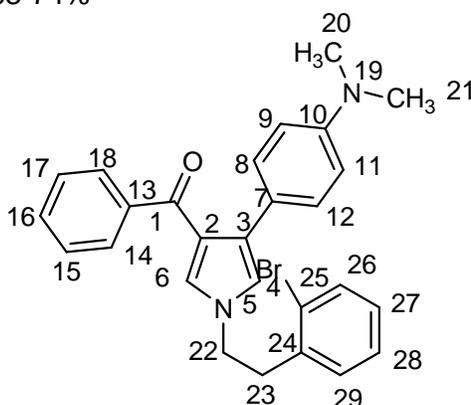
IR (ATR) U (cm⁻¹): 1647, 1473, 1443, 13351, 1279, 1255, 1174, 1094, 1063, 1029, 977, 963, 894, 813, 767, 752, 661, 588, 555, 524, 494, 461.

3.4 Reacción de *N*-alquilación de pirroles

Metodología General

En un matraz de fondo redondo con una capacidad de 50 mL se colocaron 7mL de dimetilformamida (DMF), 1.2 equivalentes de 2-bromofenil-4-metilbencensulfonato y finalmente 0.5g del pirrol correspondiente, esta mezcla se agitó durante 5 minutos (matraz 1), posteriormente en otro matraz redondo de 50 mL se colocaron 2.25 equivalentes de hidruro de sodio (NaH) con 5 mL de dimetilformamida (DMF), de igual forma se agitó hasta formar una solución homogénea (matraz 2), al finalizar se goteó el contenido del matraz 1 en el matraz 2 (una gota por 45 segundos), al terminar el goteo se dejó la reacción a una temperatura de 25°C en agitación por un lapso de 10 horas.

Al término de la reacción se llevó a cabo la extracción del sistema a través de un embudo de separación utilizando como fase orgánica AcOEt (7:3mL) y como fase inorgánica agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de algodón y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2). Se obtiene un sólido de color café-negro con un rendimiento de entre 63-74%

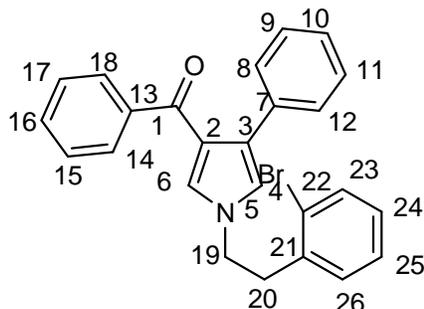


1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona(20): Siguiendo la metodología de *N*-alquilación de pirroles se usaron 0.32g (0.001mol) de 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona(14), 2.25eq (0.0578g) de hidruro de sodio, 1.2eq (0.24g) de 2-bromofenil-4-metilbencensulfonato (22), además de 12mL de diclorometano. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 54%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 39.5(C20, C21); 45.7(C23); 59.7(C22); 129.7(C4); 132.4(C2); 136.1(C6); 136.2(C3); 137.4(C25); 138.1(C7); 138.1(C9, C11); 138.4(C28); 138.4(C8, C12); 139.13(C27); 139.17(C15, C17); 139.62(C14, C18); 139.65(29); 139.7(C26); 141.8(C16); 141.9(C24); 146.2(C13); 151.1(C10); 200.02(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 2.4(s; H20, H21); 2.7(t, $J=13.8$; H23); 4.7(t, $J=13.8$; H22); 7.4(dd, $J=10.2, 8.1$; H29); 7.51(s; H4); 7.57(dd, $J=7.5, 7.2$ H28); 7.6(d, $J=7.8$; H6); 7.7(dd, $J=4.2, 3$; H9, H11); 7.83(t, $J=2.7$; H27); 7.86(m, H15, H17); 7.89(d, $J=1.5$; H8, H12); 7.9(dd, $J=7.2, 6$; H16); 8.07(dd, $J=8.4, 7.2$; H26); 8.2(d, $J=8.7$; H4, H18).

IR (ATR) U (cm⁻¹): 2953, 2923, 2853, 1727, 1638, 1604, 1575, 1547, 1515, 1459, 1308, 1280, 1172, 1140, 1125, 1075, 1050, 889, 752, 7123, 697, 673, 652, 584, 584, 525, 476, 431.

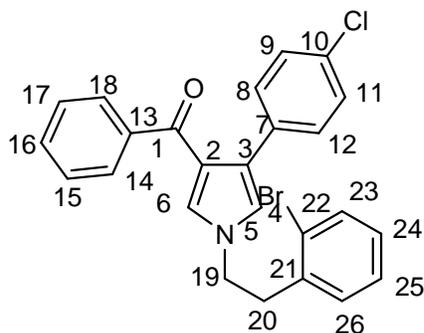


Fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona(23): Siguiendo la metodología de *N*-alquilación de pirroles se usaron 0.35g (0.001mol) de 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona(17), 2.25eq (0.0612g) de hidruro de sodio, 1.2eq (0.25g) de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (22), además de 12mL de diclorometano. Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 62%.

RMN ¹³C 75MHz (CDCl₃) δ(ppm): 45.7(C20); 59.7(C19);131.49(C4); 132.4(C2); 136.1(C3); 136.2(C6); 137.7(C22); 138.1(C8, C12); 138.2(C15, C17); 138.27(C25); 139.1(C9, C11); 139.16(C24); 139.6(C9, C11); 139.9(C26); 141.9(C23); 144.9(C16); 145.9(C7); 146.4(C21); 200.4(C1).

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) δ (ppm): 3.7(t, *J*=14.1; H20); 4.7(t, *J*=14.1; H19); 7.4(dd, *J*=10.2, ; H27); 7.5(s; H4); 7.6(d, *J*=7.5; H15, H17); 7.65(s; H6); 7.66(dd, *J*=7.5; H10); 7.69(dd, *J*=7.2; H9, H11); 7.83(dd, *J*=7.8; H24); 7.85(dd, *J*=7.2; H15, H17); 7.87(dd, *J*=7.2; H8, H12); 7.9(dd=10.8; H16); 8.1(dd, *J*=7.2; H14, H18); 8.2(d, *J*=8.4; H23).

IR (ATR) U (cm⁻¹): 3152, 3122, 3056, 3023, 3000, 2922, 2853, 1673, 1637, 1597, 1547, 1475, 1444, 1383, 1282, 1187, 1172, 1140, 1091, 1074, 1039, 888, 782, 751, 722, 6959, 6738, 655, 586, 526, 475, 446.



1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona(24): Siguiendo la metodología de *N*-alquilación de pirroles se usaron 0.35g (0.001mol) de 1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona(18), 2.25eq (0.0884g) de hidruro de sodio, 1.2eq (0.021g) de 2-bromofenetil-4-metilbencensulfonato (22), además de 12mL de diclorometano. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 53%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 45.6(C20); 59.7(C19); 130.1(C4); 131.9(C2); 132.8(C3); 135.5(C6); 137.8(C22); 138.07(C25); 138.1(C8, C12); 138.5(C24); 138.56(C15, C17); 139.1(C23); 139.6(C26); 139.62(C9, C11); 140.7(C16); 140.76(C14, C18); 141.5(C7); 141.8(C13); 141.9(C21); 145.1(C10); 200.8(C1).

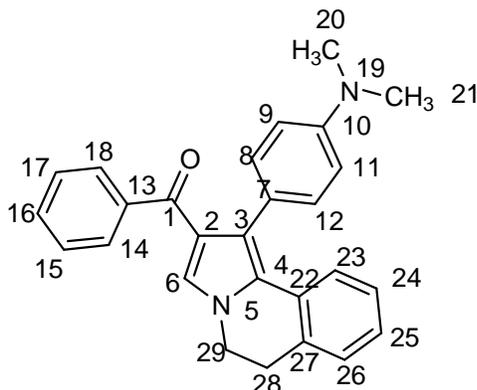
RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 3.7(t, $J=14.1$ H20); 4.7(t, $J=14.1$ H19); 6.9(s; H4); 7.3(s, H6); 7.5(s, H24); 7.6(m; H25); 7.7(dd, $J=8.7, 7.2$; H9, H11); 7.8(m; H26); 7.86(dd, $J=7.5, 8.1$; H15, H17); 7.89 (d, $J=8.1$; H8, H12); 7.9(dd, $J=7.2, 6$; H16); 8.06(d, $J=6.9$; H123); 8.2(d, $J=6.9$; H14, H18).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 3152, 3122, 3056, 3023, 3000, 2922, 2853, 1673, 1637, 1597, 1547, 1475, 1444, 1383, 1282, 1187, 1172, 1140, 1091, 1074, 1039, 888, 782, 751, 722, 6959, 6738, 655, 586, 526, 475, 446.

3.5 Reacción de formación de dihidroisoquinolinas mediadas por energía alternativa de microondas

En un vial que cumple con las especificaciones para el uso de radiación de microondas, provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente del pirrol alquilado en la posición "N" en turno, 0.02 equivalentes de para-ortotolilfosfina ($\text{P}(\text{o-tolil})_3$), un equivalente de carbonato de cesio (Cs_2CO_3), 0.01 equivalentes de acetato de paladio $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, en 2mL de dimetilformamida (DMF) anhidro, este vial se colocó dentro del equipo de radiación de microondas BiotageSweden AB. Para llevar a cabo la reacción se colocaron los siguientes parámetros en el equipo: Un lapso de tiempo de 30 minutos y una temperatura de 200°C , el curso de la reacción se sigue por ccf en un sistema 7:3 Hex/AcOEt.

Al término de la reacción se llevó a cabo la extracción del sistema a través de un embudo de separación utilizando como fase orgánica AcOEt (3x10 mL) y como fase inorgánica agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra a través de algodón y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2). Se obtiene un sólido cristalino de color amarillo-café con un rendimiento de entre 63-74%



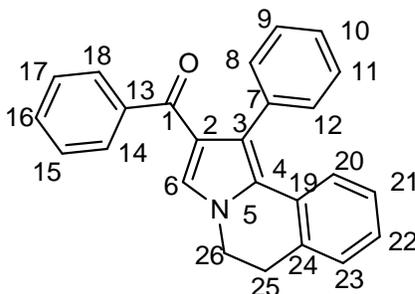
1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (25):

Tomando como base la metodología para la formación de dihidroisoquinolinas, se usaron 0.108g (0.0002mol) de 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona(**20**), 0.02eq (0.0015g) de para-ortotolilfosfina (P(o-tolil)₃), 1 eq (0.082g) de carbonato de cesio (Cs₂CO₃), 0.01eq (0.0004g) de cloruro de paladio, y 2 mL de dimetilformamida (DMF), en un equipo de microondas a 200°C por un lapso de tiempo de 30min, se obtuvo, como un sólido cristalino transparente con rendimientos del 63%.

RMN ¹³C 75MHz (CDCl₃) δ(ppm): 29.5(C29); 31.3(C20, C21); 36.4(C28); 118.6(C9, C11); 121.5(C2); 122.02(C4);125.3(C25); 125.5(C24); 126.08(C14, C18); 127.8(C3); 128.6 (C8, C12); 129.4(C27); 129.9(C26); 130.03(C23); 131.08(C7); 132.04(C6); 132.7(C13); 132.9(C16); 132.9(C15, C17); 134.4(C22); 143.1 (C10); 206.9(C1).

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2.4(s; H20, H21); 3.2(t, J=8.7;H22); 4.1(t, J= 8.7 ; H21);6.7(dd, J=7.6, 7.2; H9, H11); 6.72(dd, J= 7.2, 3.6; H8, H12); 7.02(s; H4); 7.08(dd, J=7.8, 6; H25); 7.2(m; H23, H24, H26); 7.3(dd, J=8.1, 7.8, ; H15, H17); 7.4(m; H16); 7.7(d, J= 7.2; H14, H18).

IR (ATR) U (cm⁻¹): 295, 1610, 1568, 1544, 1405, 1377, 1321, 1302, 1183, 1092, 1013, 887, 832, 788, 730, 707, 675, 612, 593, 530, 469.



1-(fenil)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26): Siguiendo la metodología para la formación de dihidroisoquinolinas, se usaron 0.066g (0.0001mol) de1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona(**23**), 0.02eq (0.0015g) de para-ortotolilfosfina(o-tolil)P₃, 1 eq (0.11g) de carbonato de cesio (Cs₂CO₃), 0.01eq (0.0003g) de cloruro de paladio, y 2 mL de dimetilformamida (DMF, en un equipo de microondas a 200°C por un lapso de tiempo de 30min, se obtuvo como un sólido cristalino transparente con rendimientos del 71%.

RMN ^{13}C 75MHz (CDCl_3) δ (ppm): 45.7(C25); 59.7(C26); 129.7(C4); 131.4(C2); 132.4(C6); 136.1(C21); 136.2(C3); 137.7(C10); 138.1(C9, C11); 138.4(C8, C12); 138.4 (C22); 139.1(C15, C17); 139.6(C14, C18); 139.9(C23); 140.7(C19); 141.7(C16); 141.77(C20); 145.9(C7); 146.4(C13); 151.07(C24); 200.4(C1).

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) δ (ppm): 3.7(t, $J=14.1$; H25); 4.7 (t, $J=14.1$; H26); 7.43(d; $J=10.2$; H23); 7.5(s; H4); 7.6(dd, $J=7.5, 4.5$; H22); 7.66(dd, $J=7.5, 4.5$; H10); 7.69(dd, $J=7.2, 4.5$; H9, H11); 7.82(dd, $J=7.8, 5.7$; H21); 7.85(dd, $J=7.2, 5.4$; H15, H17); 7.87(dd, $J=7.5, 6.9$; H8, H12); 7.94(dd, $J=9, 5.7$; H16); 8.08(d, $J=6.9$; H14, H18); 8.2(d, $J=6.9$; H20).

IR (ATR) U (cm^{-1}): 2921, 2852, 1595, 1491, 1447, 1399, 1357, 1234, 1092, 1013, 832, 752, 690, 522, 446.

CAPITULO 5: CONCLUSIONES

- Se obtuvieron dos derivados de las correspondientes pirrolo[1,2-a]isoquinolinas a través de una metodología que involucró como el paso clave una reacción de acoplamiento carbono-carbono tipo Heck, en buenos rendimientos.
- Se obtuvieron cinco derivados de los correspondientes derivados de las chalconas a través de un proceso de condensación aldólica tipo Knoevenagel en excelentes rendimientos.
- Se obtuvieron cinco derivados de los intermediarios pirroles a través de la reacción de van Leusen, utilizando como materiales de partida a las correspondientes chalconas y su reacción con tosimetilisocianuro.
- El proceso de alquilación de los intermediarios pirrol fue uno de los puntos clave del proceso de síntesis, encontrando que bajo las condiciones adecuadas de reacción, como temperatura de 0°C, y una relación equimolar de los sustratos, se obtienen los productos deseados en rendimientos moderados evitando los productos de eliminación en competencia.
- El uso de la radiación de microondas favoreció la reacción de acoplamiento carbono-carbono del último paso de la secuencia de síntesis, observando ventajas en cuanto a los tiempos de reacción y el rendimiento de este último paso, con respecto a las condiciones anteriormente reportadas en la literatura con el uso del calentamiento tradicional.

BIBLIOGRAFÍA

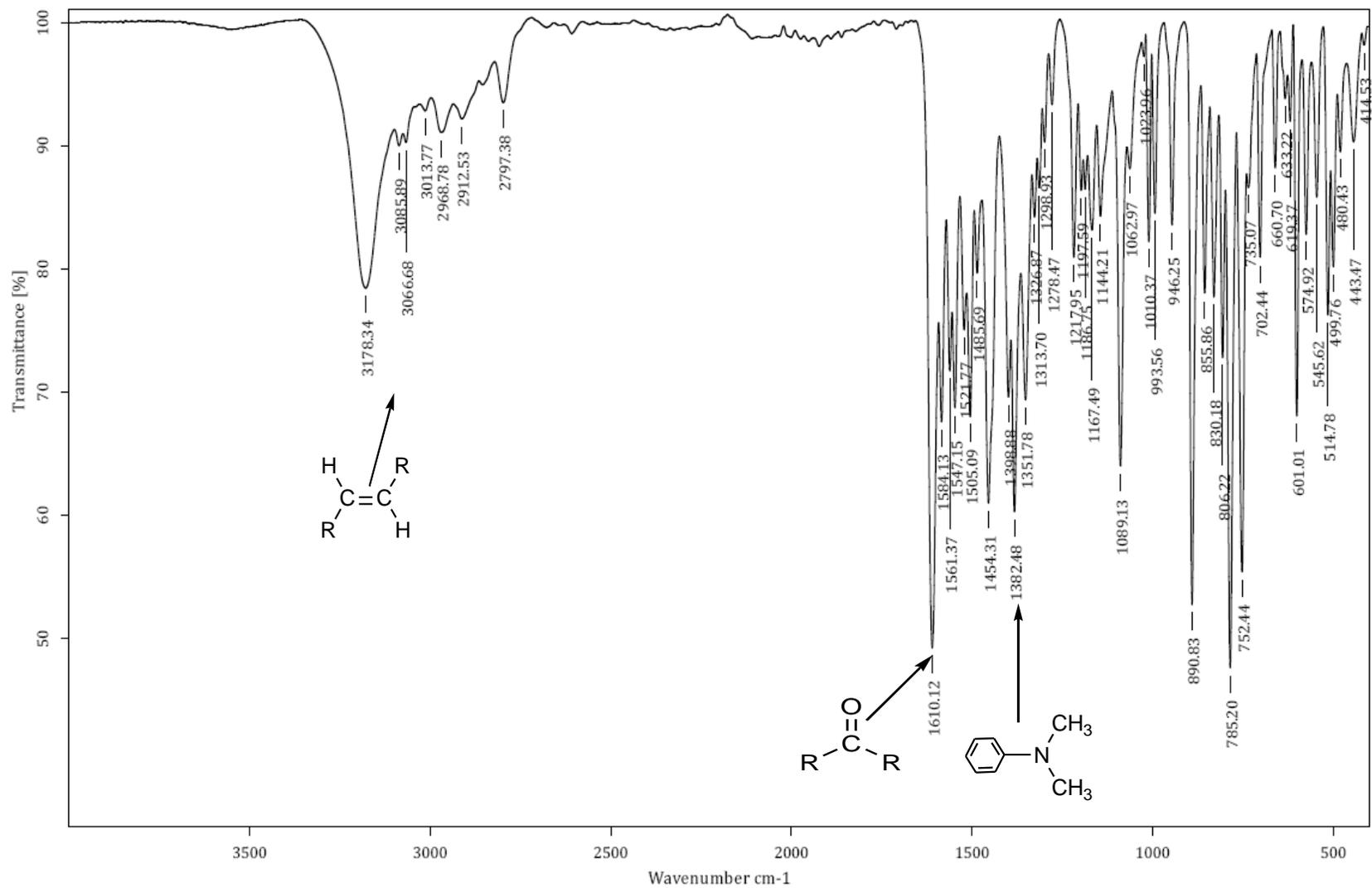
1. Wade, J. L. (2004). Química Orgánica. Madrid: Pearson.
2. Hormaza. A, Angelina; Arbelaez, Oscar Felipe; Montes Valencia, Nancu. (2009). Síntesis y Caracterización Espectroscópica de una Serie de Chalconas. *Redalyc* , 316-317.
3. Thekke V. Sreevidya, Badiadka Narayana; Hemmige S. Yathirajan. (2009). Synthesis and characterization of some chalcones and their cyclohexenone derivatives. *Central European Journal of Chemistry* , 174-175.
4. Ramírez Escobedo Miriam Elizabeth; Barajas Bermúdez Leticia; Berumen Catalina Pérez; Sáenz Galindo Aidé; Silva Belmares Sonia Yesenia. (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. *Revista Mexicana de Ciencias*, 7-11.
5. Hadi, Adibi; Javid Shahbazi Mojarrad; Hadi, Asgharloo; Zarrini Gholamreza. (2010). Synthesis, in vitro antimicrobial and antioxidant activities of chalcone and flavone derivatives holding allylic substitutions. *Medical Chemistry Research* , 1-2.
6. R. StringerJoseph; D. Bowman Matthew; Weisblum Bernard; Blackwell Helen E. (2011). Improved Small-Molecule Macroarray Platform for the Rapid Synthesis and Discovery of Antibacterial Chalcones. *ACS Combinatorial Science*, 175-180.
7. Ramírez M., María Esther; Mendoza A. Juan Antonio; Arreola G. Ramón; Ordaz Hugo. (2010). Flavonoides con actividad antiprotozoaria. *Redalyc* , 6-8.
8. H., Vogel's.(1988). Textbook of Practical Organic Chemistry. Madrid: Longman.
9. Ishitsuka, Hideo; T. Ninomiya Yasuyuki; Chieko, Ohsawa; Morio Fujiu; Yasuji Suhara. (1982). Direct and Specific Inactivation of Rhinovirus by Chalcone Ro 09-0410. *American Society for Microbiology* , 617-621.
10. L., Miranda Cristobal; F, Stevens Jan; Vadim Ivanov; Mark McCall; Balz Frej; L. Deinzer Max; R. Buhler Donald. (2000). Antioxidant and Prooxidant Actions of Prenylated and Nonprenylated Chalcones and Flavonones in Vitro. *Journal Agricultural and Food Chemistry* , 3876-3884.
11. Ghouila, H.; Meksi N. Haddar; W. Mhenni, M. F.; Jannet. H. B. (2012). Extraction, Identification and Dyeing studies of Isosalipurposide, a natural chalcone dye from *Acacia cyanophylla* flowers on wool. *Industrial Crops and Products*, 31-36.

12. Tavaresa Luciana de Carvalho; Johannb Susana; Correia Guerrac Juliana. (2008). Quinlinyl and quinolinyl N-oxide chalcones: Synthesis, antifungal and cytotoxic activities. *Central European Journal of Chemistry* , 136-142.
13. Montijano Helena; Borrego Francisco; Francisco A.; Lindley Michael G. (1997). Stability of neohesperidine dihydrochalcone in a lemonade system. *ElsevierScience Ltd*, 13.15.
14. Zamora Rosario; Olmo Carmen; Navarro Joseä L.; Hidalgo Francisco J.(2004). Contribution of phospholipid pyrrolization to the color reversion produced during deodorization of poorly degummed vegetable oils. *Journal Agricultural and food chemistry* , 4166-4177.
15. Y. Nikolov Plamen; A. Yaylayan Varoujan. (2012). Role of the ribose-specific marker furfuryl-amine in the formation of aroma active 1-(furaN-2-ylmethyl)-1H-pyrrole (or furfuryl-pyrrole) derivates. *Journal Agricultural and food chemistry*, 10155-10161.
16. Angel, Cantin; Pilar Moya; A, Miranda Miguel; Jaime Primo; Eduardo Primo-Yüfera. (1998). Isolation of N-(2-methyl-3-oxodecanoyl)pyrrole and N-(2-methyl-oxodec-8enoyl)pyrrole, two new natural products from penicillium brevicompactum, and synthesis of analogues with insecticidal and fungicidal activity. *Journal of agricultural and chemistry food*, 4748-4753.
17. Marcel, Winnig; Bufe, Bernd; A. Kratochwil Nicole; P. Slack Jay; Wolfgang Meyerhof. (2007). The binding site for neohesperidin dihydrochalcone at the human sweet taste receptor. *BMC Structural Biology* , 1-12.
18. Tair Lapidot; Stela Harel; Bezalel Akiri; Rina Granit; Joseph Kanner. (1999). pH-dependent forms of red wine anthocyanins as antioxidants. *Journal of agricultural and chemistry food* , 67-70.
19. A., Maga Joseph. (1981). Pyrroles in foods. *Journal of agricultural and chemistry food* , 691-694.
20. Dijkstra Harm P.; Ronald ten Have; van Leusen Albert M. (1998). A direct synthesis of 2-(Trimethylstannyl)pyrroles from michael acceptors and stannylated tosylmethyl isocyanide. *Journal Organic Chemistry* , 5332-5338.
21. Smith, Nicholas D.; Huang, Dehua P.; Cosford Nicholas D.(2002). One-step synthesis of 3-aryl- and 3,4-diaryl-(1H)-pyrroles using tosylmethyl isocyanide (TOSMIC). *Organic Letters* , 3537-3539.
22. William C. Ward, Dodd Matt C. (1948). A comparative study of the in vitro bacteriostatic action of some simple derivates of furan thiophene an pyrrole. *Research Department of Eaton Laboratories* , 649-652.

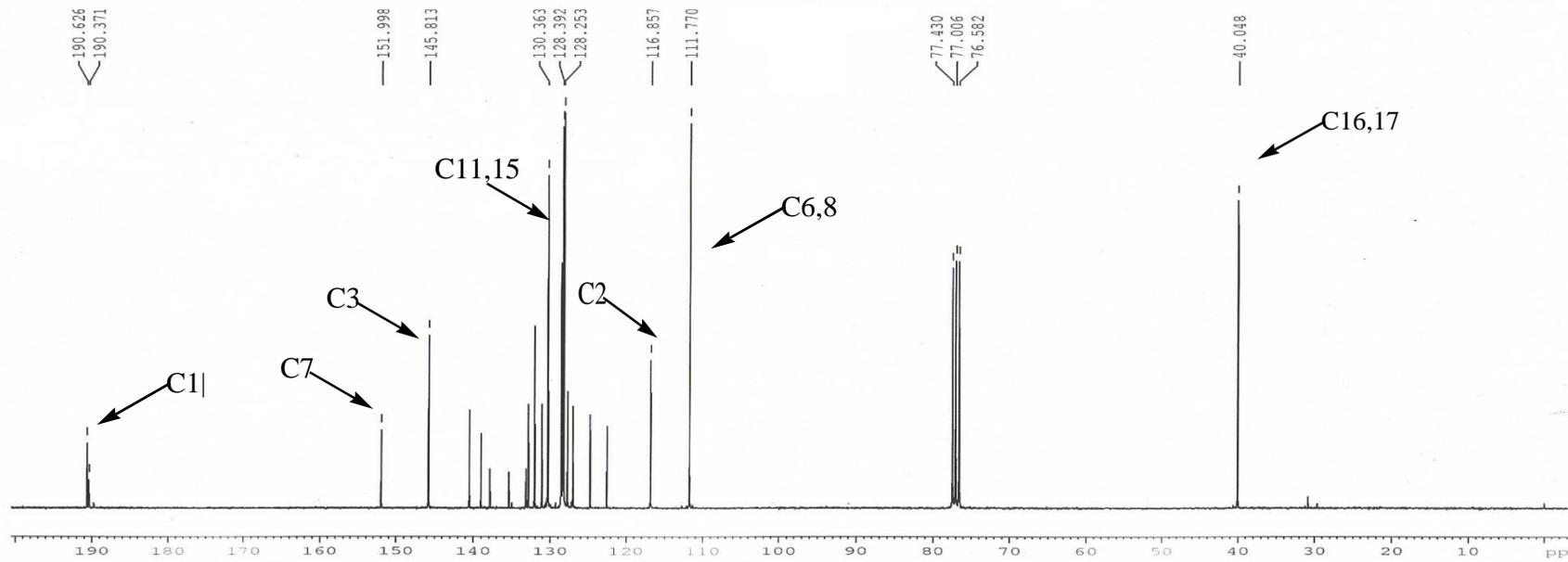
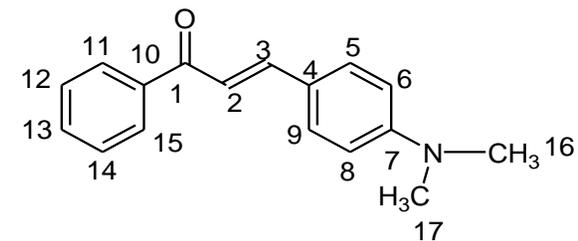
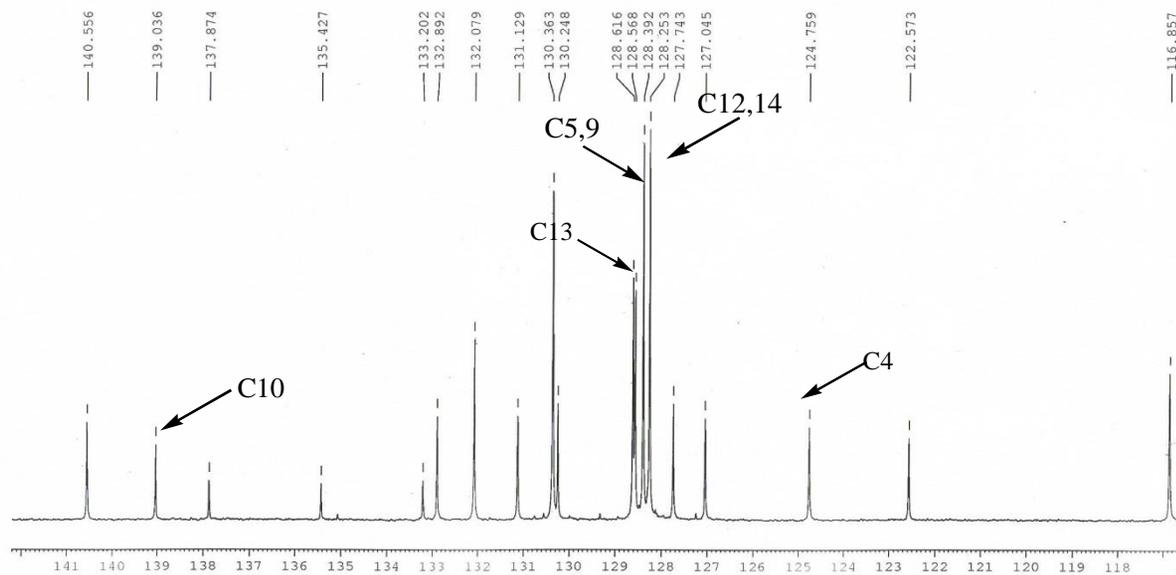
23. Gaikwad P.; Priyadarsini K. I.; Naumov S.; Rao., B. S. (2010). Radiation and quantum chemical studies of chalcone derivatives. *Journal Physical Chemistry. A*, 7877-7885.
24. Jianzhang Wu; Jianling Li; Yuepiao Cai; Yong Pan; Faqing Ye; Yali Zhang; Yunjie Zhao; Shulin Yang; Xiaokun, Li Guang., Liang. (2011). Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *Journal of medicinal chemistry* , 8110-8123.
25. Weihe Zhang; Jing Liu; Xiaodong Stashko Michael A.Wang. (2013). Efficient solution-phase synthesis of 4,5,7-trisubstituted pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. *Organic Letters*, 10-13.
26. K. Laha Joydev; D. Cuny Gregory. (2011). Synthesis of fused imidazoles, pyrroles, and indoles with a defined stereocenter α to nitrogen utilizing Mitsunobu alkylation followed by palladium-catalyzed cyclization. *ACS Combinatorial Science*, 8477-8482.
27. Yu. Dvorko Marina; YU Schmidt Elena; E. Glotova Tatyana; A. Shabalin Dmitrii; A. Ushakov Igor; B. Kobychhev Vladimir; B. Petrushenko Konstantin; I., Mikhaleva Albina; A. Trofimov Boris. (2012). Expedient one-step synthesis of nitrogen stilbene analogs by transition metal-free hydroamination of arylacetylenes with pyrroles. *The Journal of organic chemistry* , 1963-1971.
28. Ulf, Tilstam. (2012). A continuous methylation of phenols and N,H-heteroaromatic compounds with dimethyl carbonate. *Organic research & development* , 1974-1978.
29. J. Martinelli Michael; Rajappa Vaidyanathan; M. Pawlak Joseph; K. Nayyar Naresh; P. Dhokte Ulhas; W. Doecke Christopher; H. Zollars Lisa M.; Van, Moher Eric; D. Khau Vien; Berta Kosmrlj. (2012). Catalytic regioselective sulfonylation of *r*-chelatable alcohols: scope and mechanistic insight. *Journal american chemical society*, 3578-3585.
30. J. Martinelli Michael; K. Nayyar Naresh; D. Moher Eric; M. Dhokte Ulhas P. Pawlak Joseph; Rajappa, Vaidyanathan. (1999). Dibutyltin oxide catalyzed selective sulfonylation of *r*-chelatable primary alcohols. *Organic Letters* , 447-450.
31. Yosuke, Demizu; Kazuya, Matsumoto; Osamu Onomura; Yoshihiro Matsumura. (2007). Copper complex catalyzed asymmetric monosulfonylation of meso-vic-diols. *Tetrahedron letters*, 7605-7609.
32. Smith Neither. D.; Huang Douglas.; Nicholas Doken P. (2002). Synthesis of pyrrolidine from method van Leusen. *Organic Letters*, 3537- 3539.
33. Giovanni, Maga; Sandra Gemma; Caterina Fattorusso; A. Locatelli Giada; Stefania Butini. (2005). Specific targeting of hepatitis C virus NS3 RNA helicase. *discovery*

- of the potent and selective competitive nucleotide-mimicking inhibitor QU663. *Organic Letters* , 9637-9644.
34. Fan Hui; Peng Jiangnan; Hamann Mark T.; Hu JiN-Feng. (2007). Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms. *Journal of bichemistry* , 264-287.
 35. Shun Su Porco; Jr John A. (2007). Synthesis of pyrrolo-isoquinolines related to the lamellarins using silver-catalyzed cycloisomerization/dipolar cycloaddition. *Journal American Chemical Society* , 744-745.
 36. Sun Lei-Lei; Liao Zhi-Yong; Tang Ri-Yuan; Deng CheN-Liang; Zhang Xing-Guo. (2012). Palladium and copper cocatalyzed tandem N-H/C-H bond functionalization: synthesis of CF₃-containing indolo- and pyrrolo[2,1-a]isoquinolines. *The journal of organic chemistry* , 1-7.
 37. Rivalle Christian; Wendling Franqoise; Tambourin Pierre; Lhoste Jean-Marc; Bisagni Emile; Chermannt Jean-Claude. (1983). Antitumor amino-substituted pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolines and pyrido[4,3,4]carbazole derivatives: synthesis and evaluation of compounds resulting from new side chain and heterocycle modifications. *Journal of medicinal chemistry*, 181-185.
 38. Anderson Wayne K.; Mc Pherson Howard L.; Jr. New James S.; Rick Arvela C. (1984). Synthesis and murine antineoplastic activity of bis[(carbamoyloxy)methyl] derivatives of pyrrolo[2,1-a]isoquinoline'. *Journal of medicinal chemistry* , 1321-1325.
 39. Barun Okram; Chakrabarti H.Ila; Sriparna H. Junjappa. (2001). Ring annulation with tetrahydroisoquinoline-derived enamines: highly convergent routes to functionalized pyrrolo[2,1-a]- and Indolo[2,1-a]isoquinolines. *The journal of organic chemistry* , 4457-4461.
 40. Menes-Arzate Martha; Martínez Roberto; Cruz-Almanza Raymundo; Muchowski Joseph M.; Osornio Yazmin M.; Miranda Luis D. (2007). Efficient, "TiN-Free" Radical Cyclization to Aromatic Systems. Synthesis of 5,6,8,9,10,11-Hexahydroindolo[2,1-a]isoquinolines. *Organic Letters* , 264-287.
 41. Yuan Qiliang; Dawei Ma. (2008). A One-Pot Coupling/Hydrolysis/Condensation Process to Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline. *The journal of organic chemistry*, 5159–5162.
 42. Stuart David R.; Alsabeh Pamela; Kuhn Michelle; Fagnou Keith. (2010). Rhodium(III)-Catalyzed Arene and Alkene C-H Bond Functionalization Leading to Indoles and Pyrroles. *Journal american chemical society*, 18326–18339.

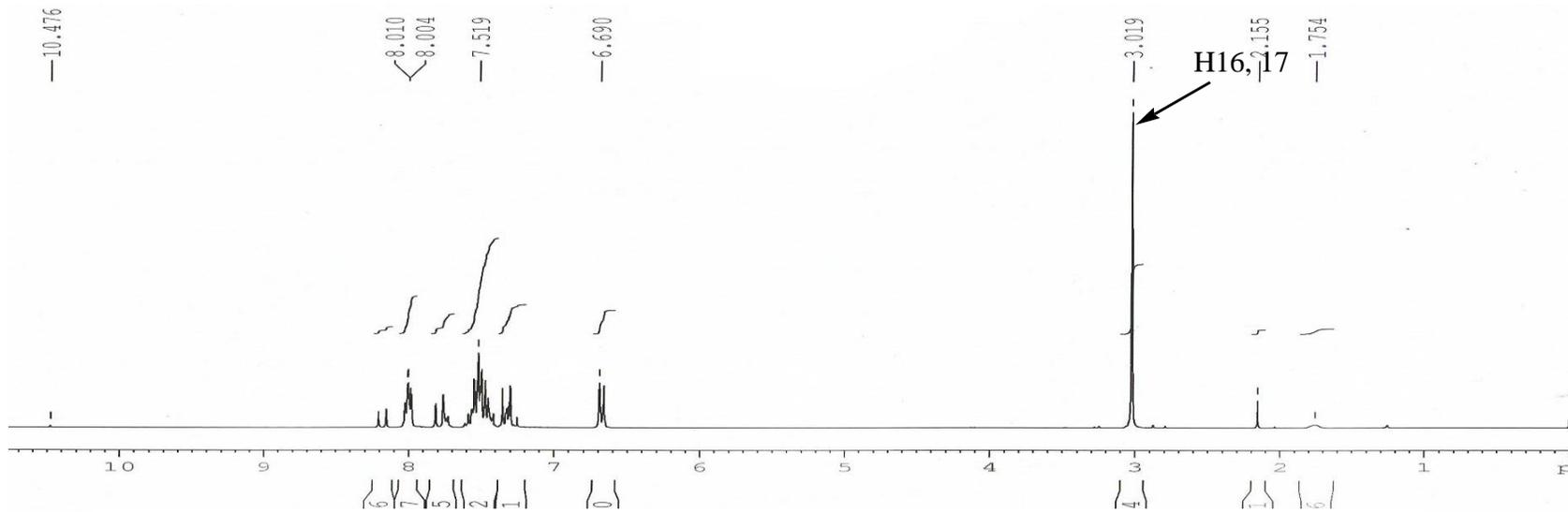
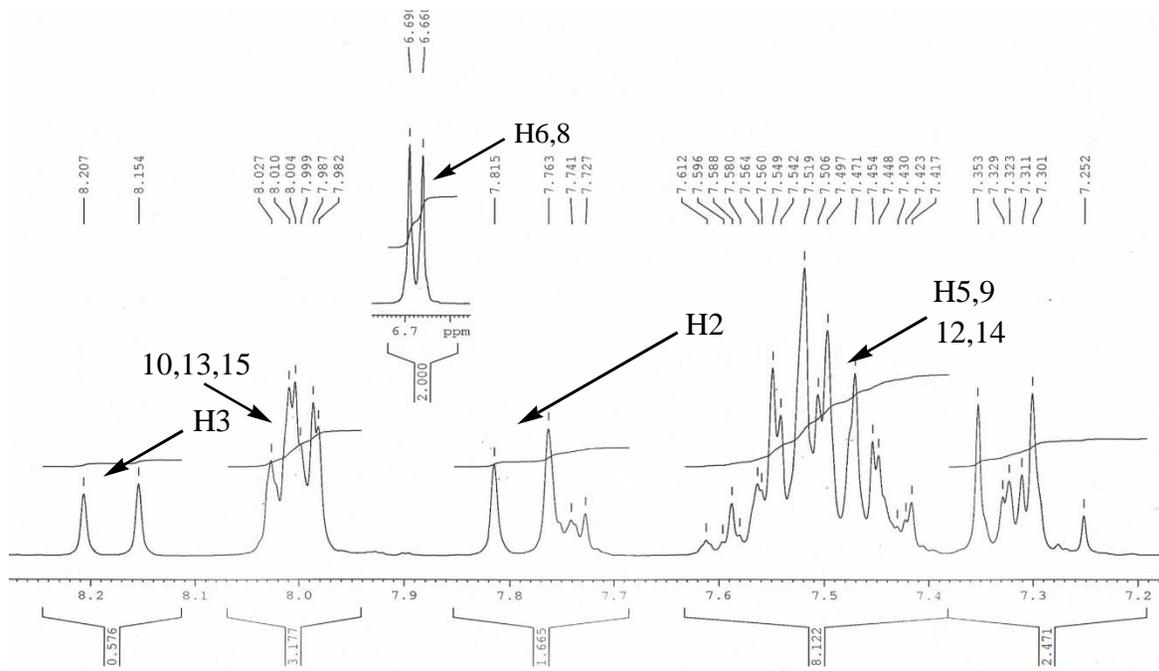
ANEXOS



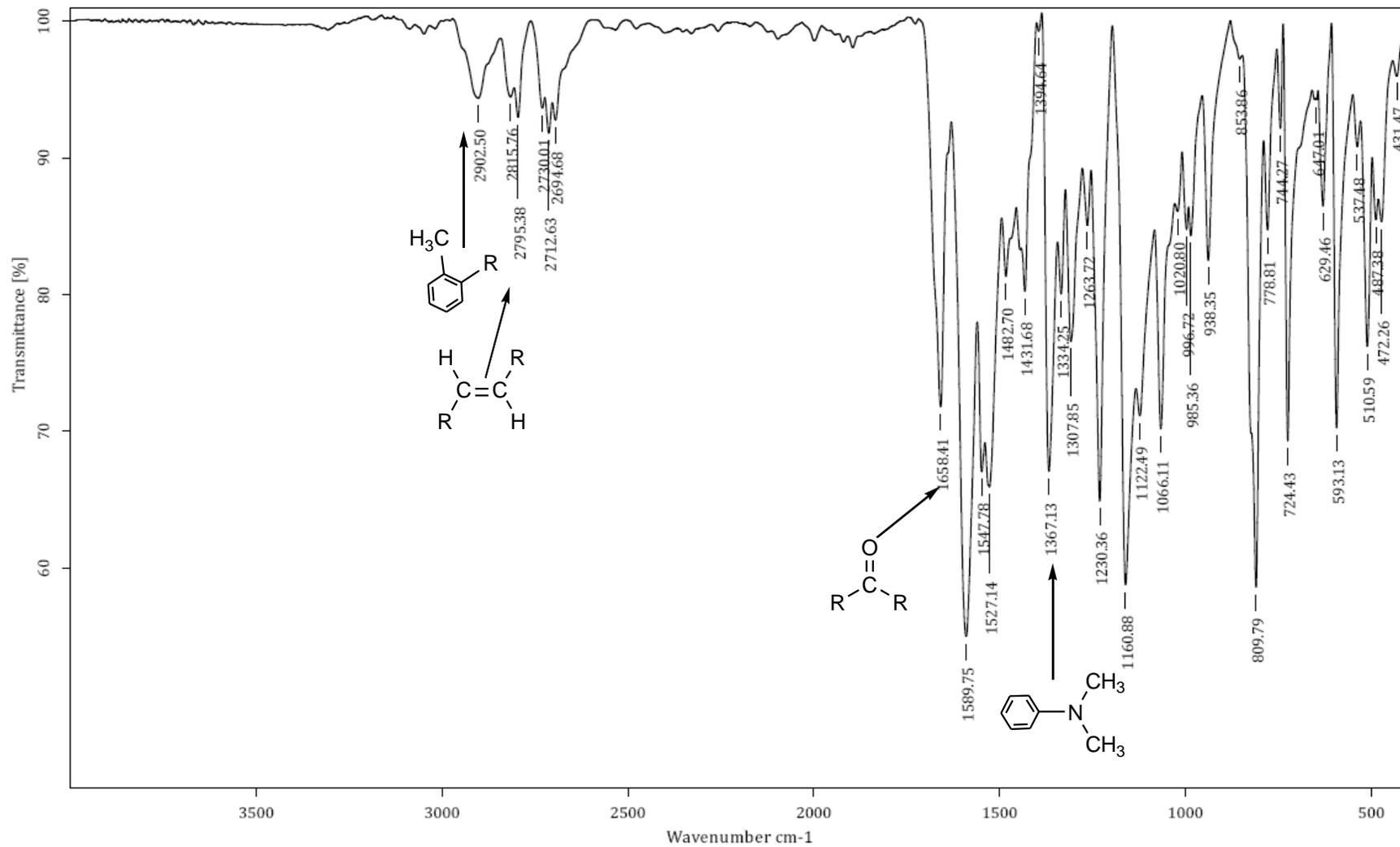
Espectro No. 1 IR (ATR), trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8)



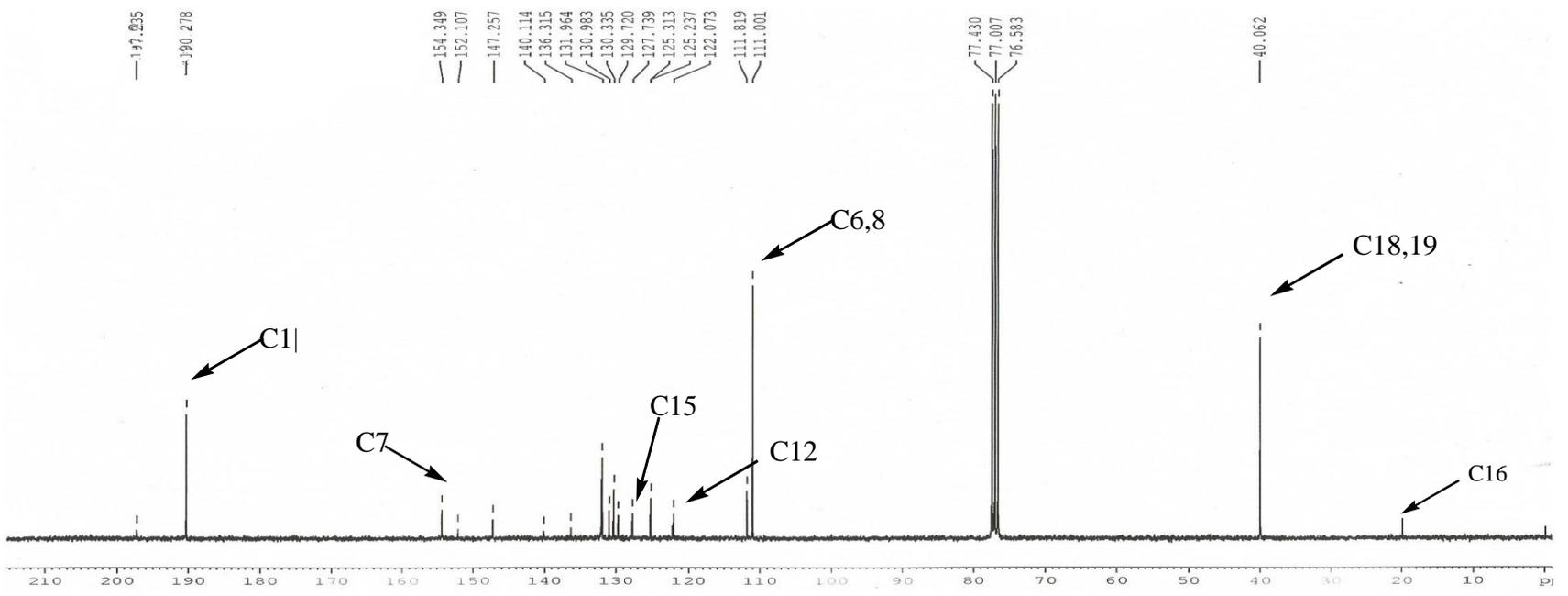
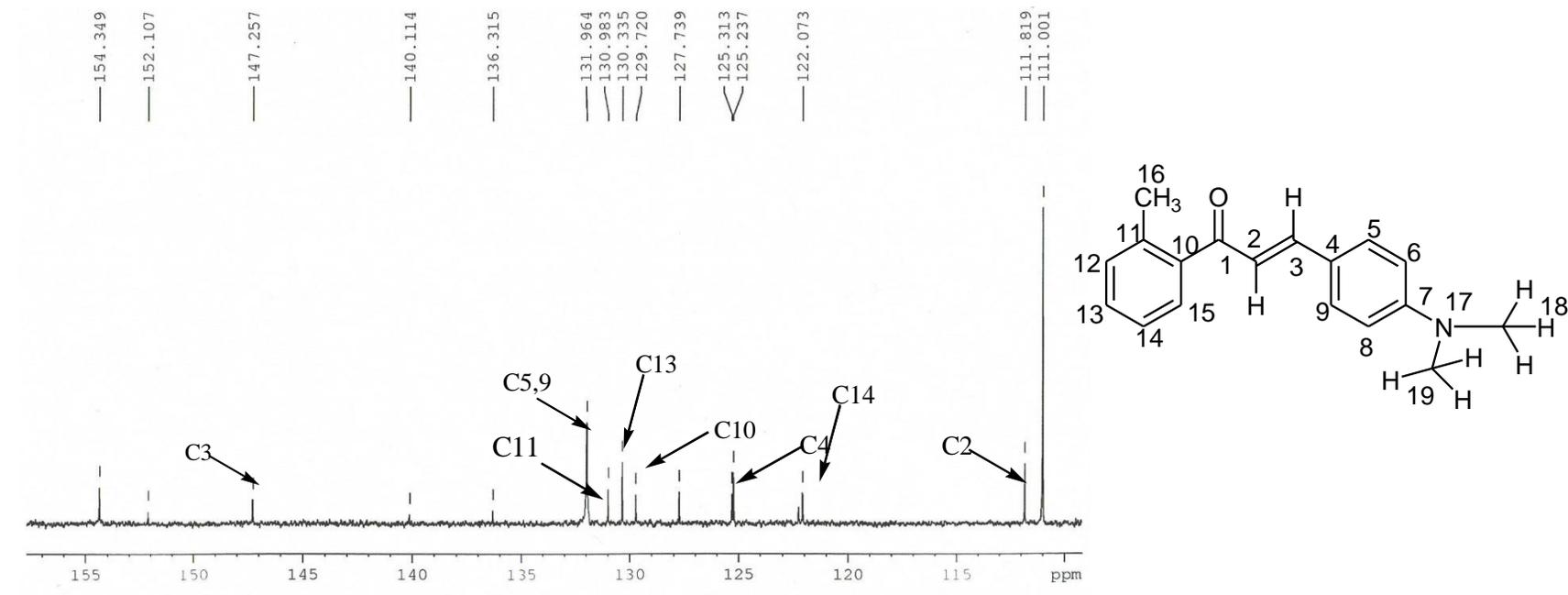
Espectro No. 2 RMN ¹³C, CDCl₃, 75 MHz trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8)



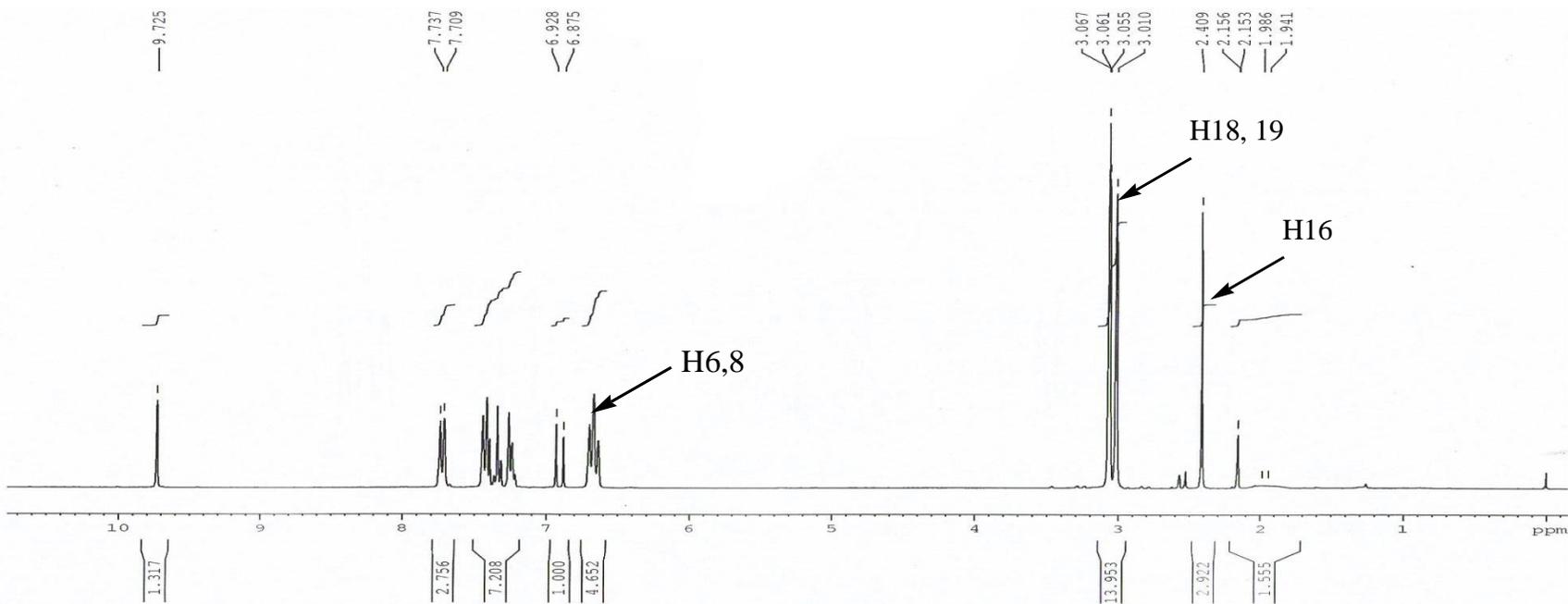
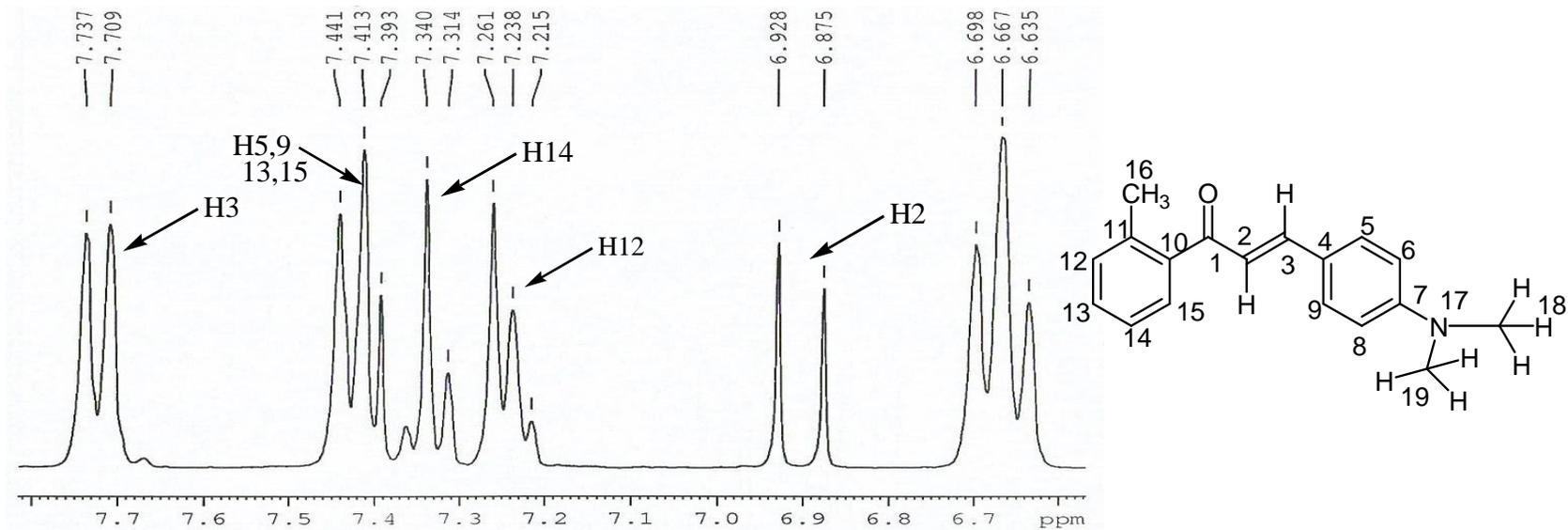
Espectro No. 3 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (8)



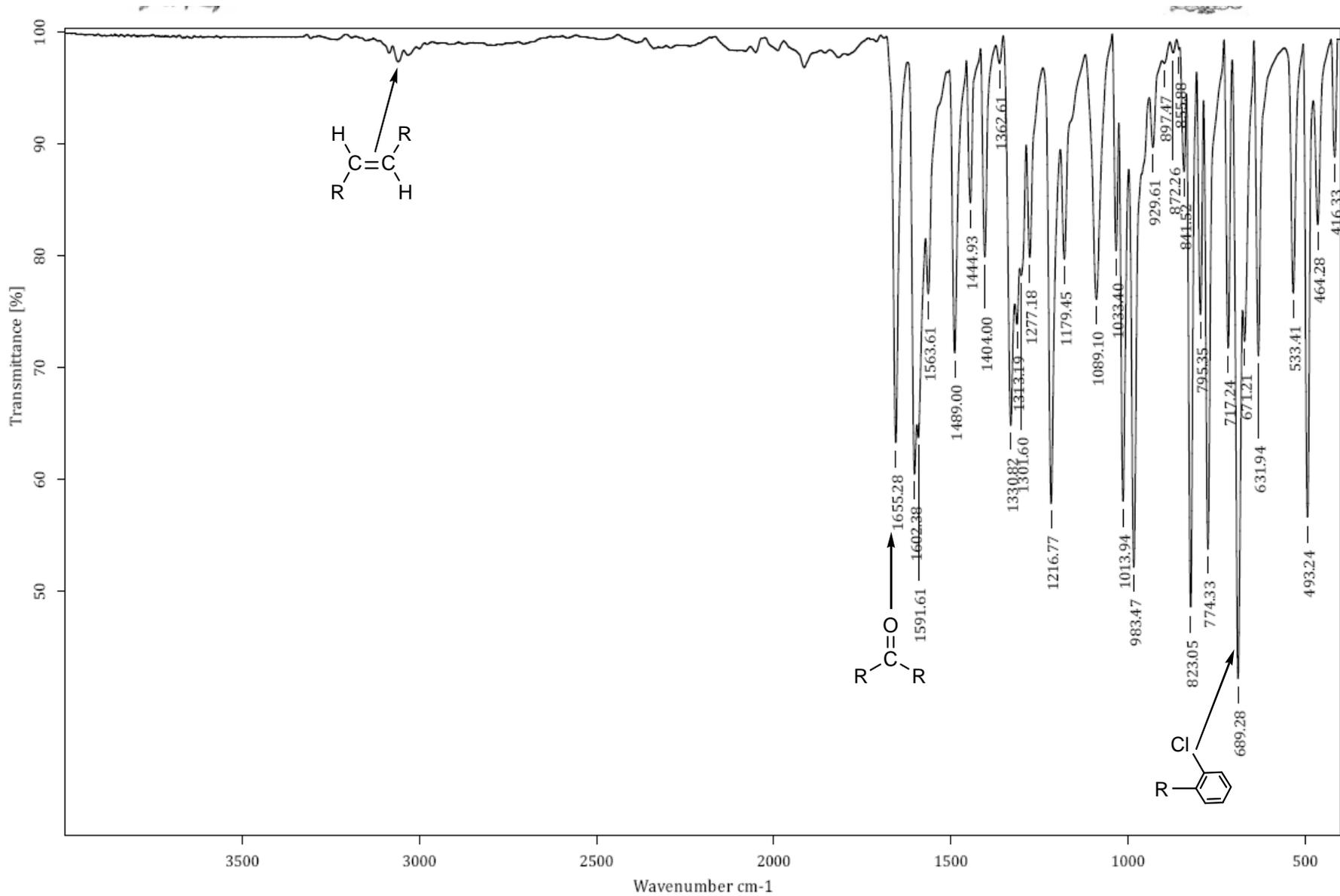
Espectro No. 4 IR (ATR), trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (9)



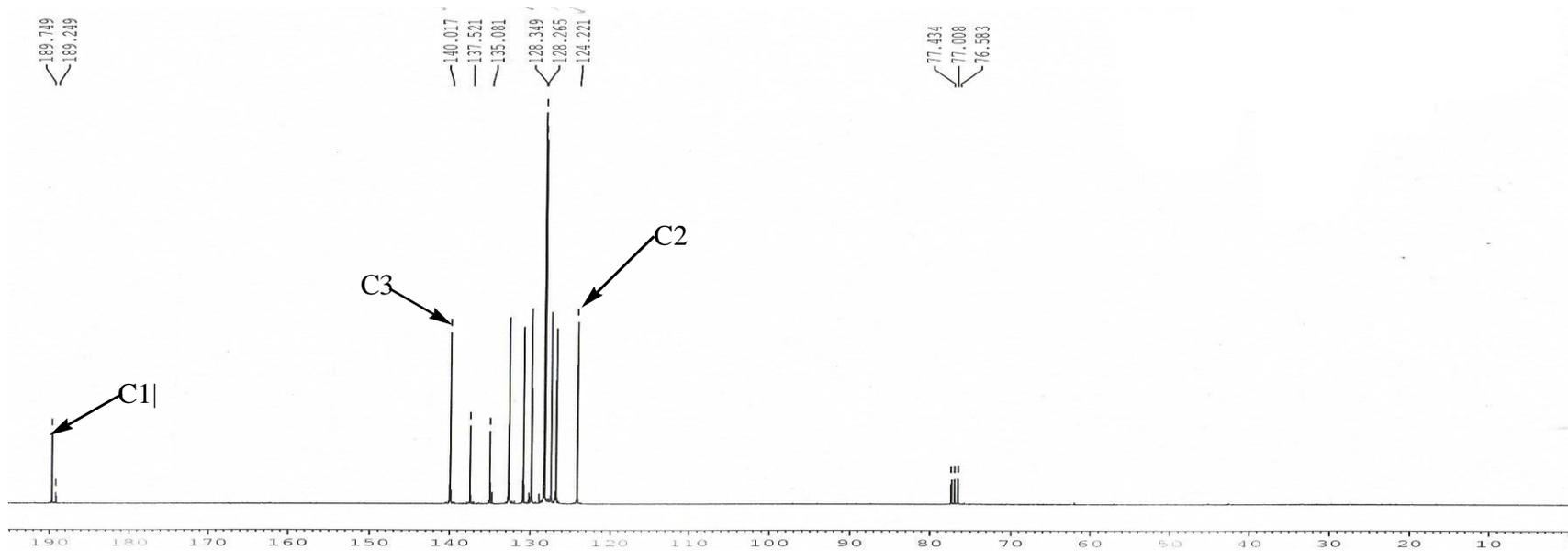
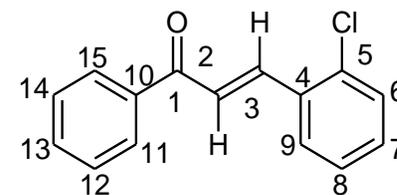
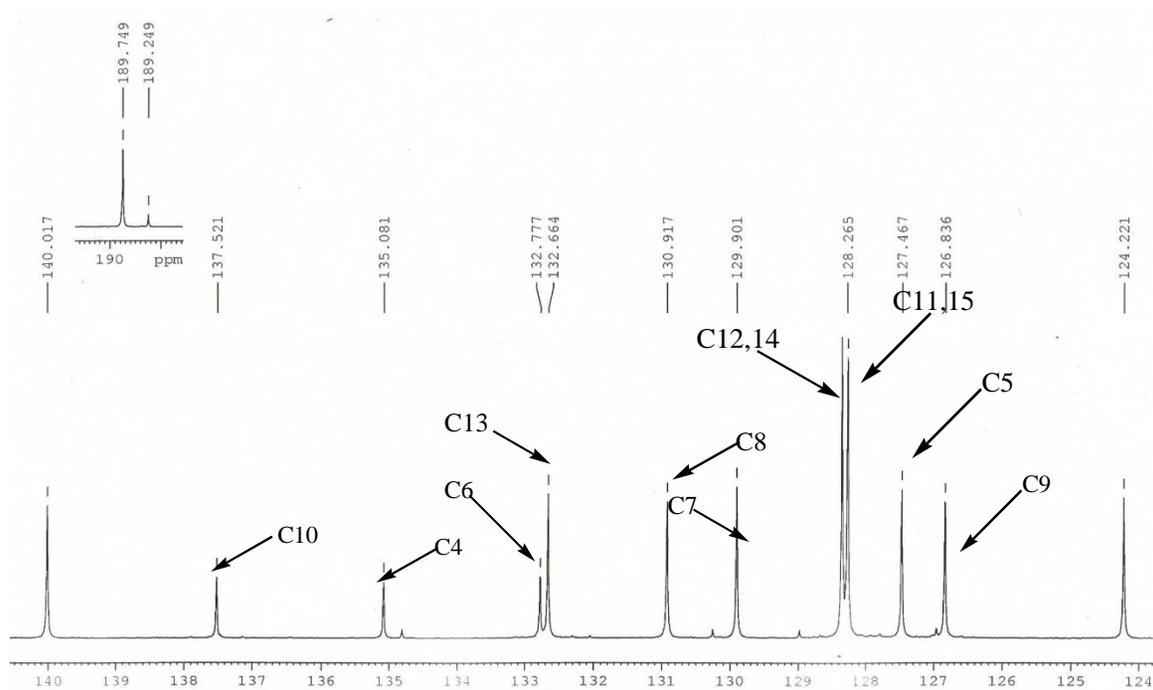
Espectro No. 5 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (9)



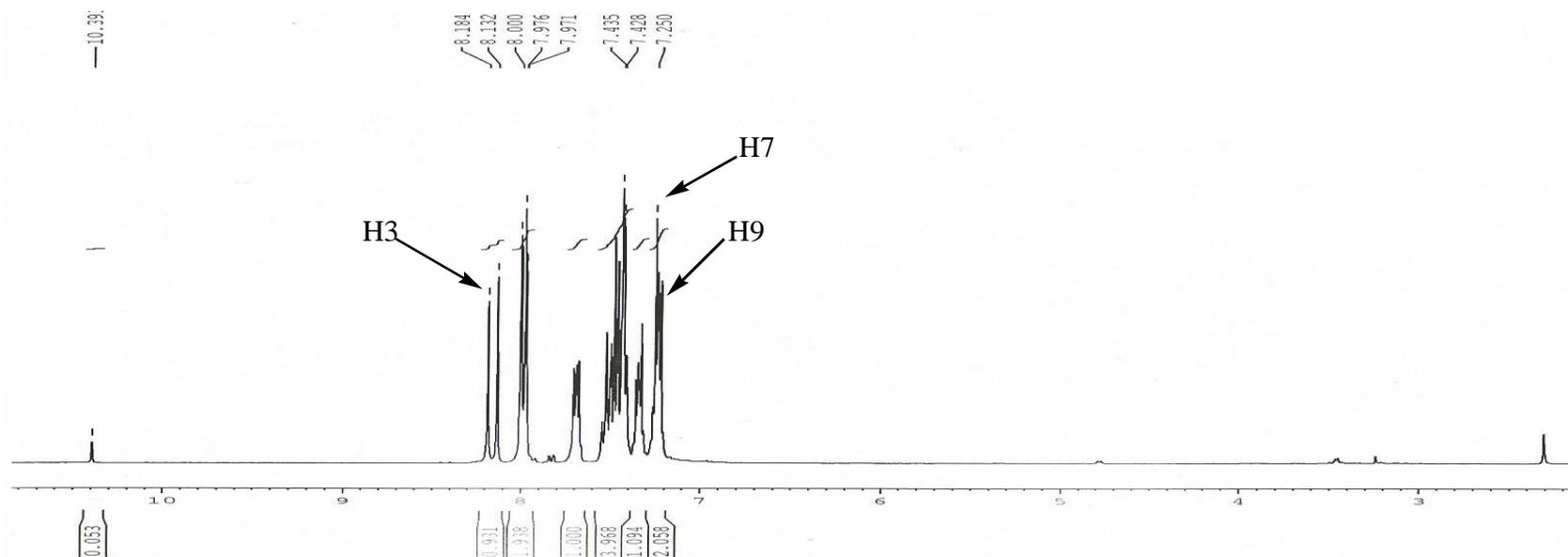
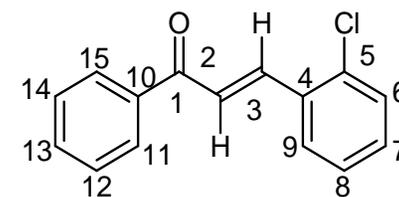
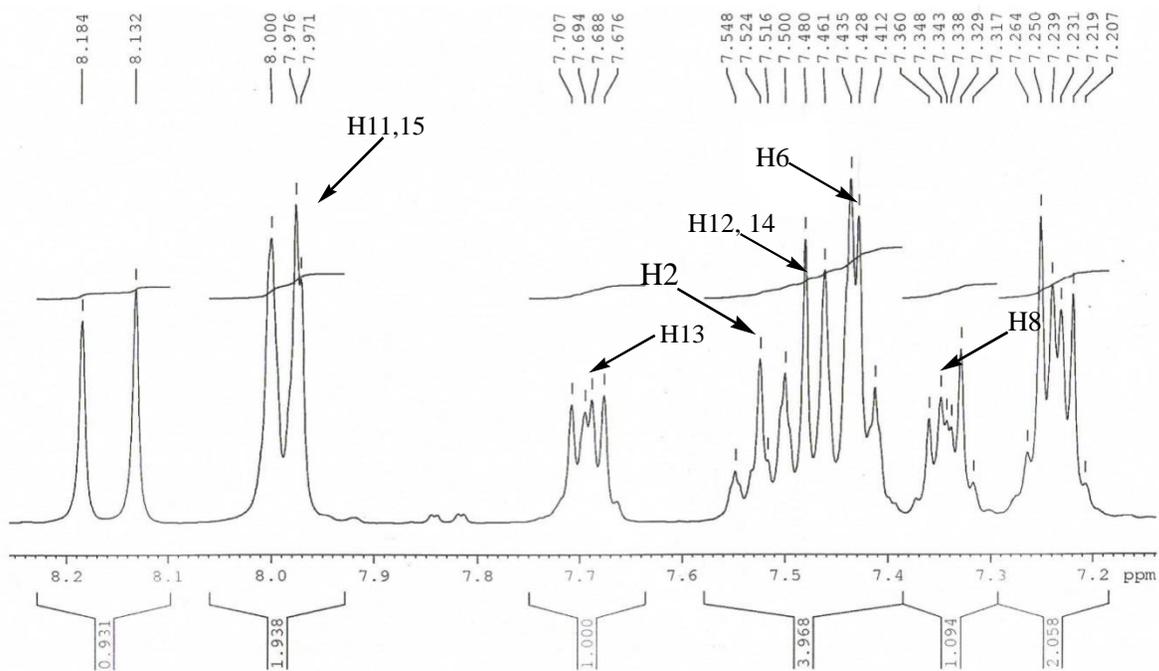
Espectro No. 6 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz trans-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (9)



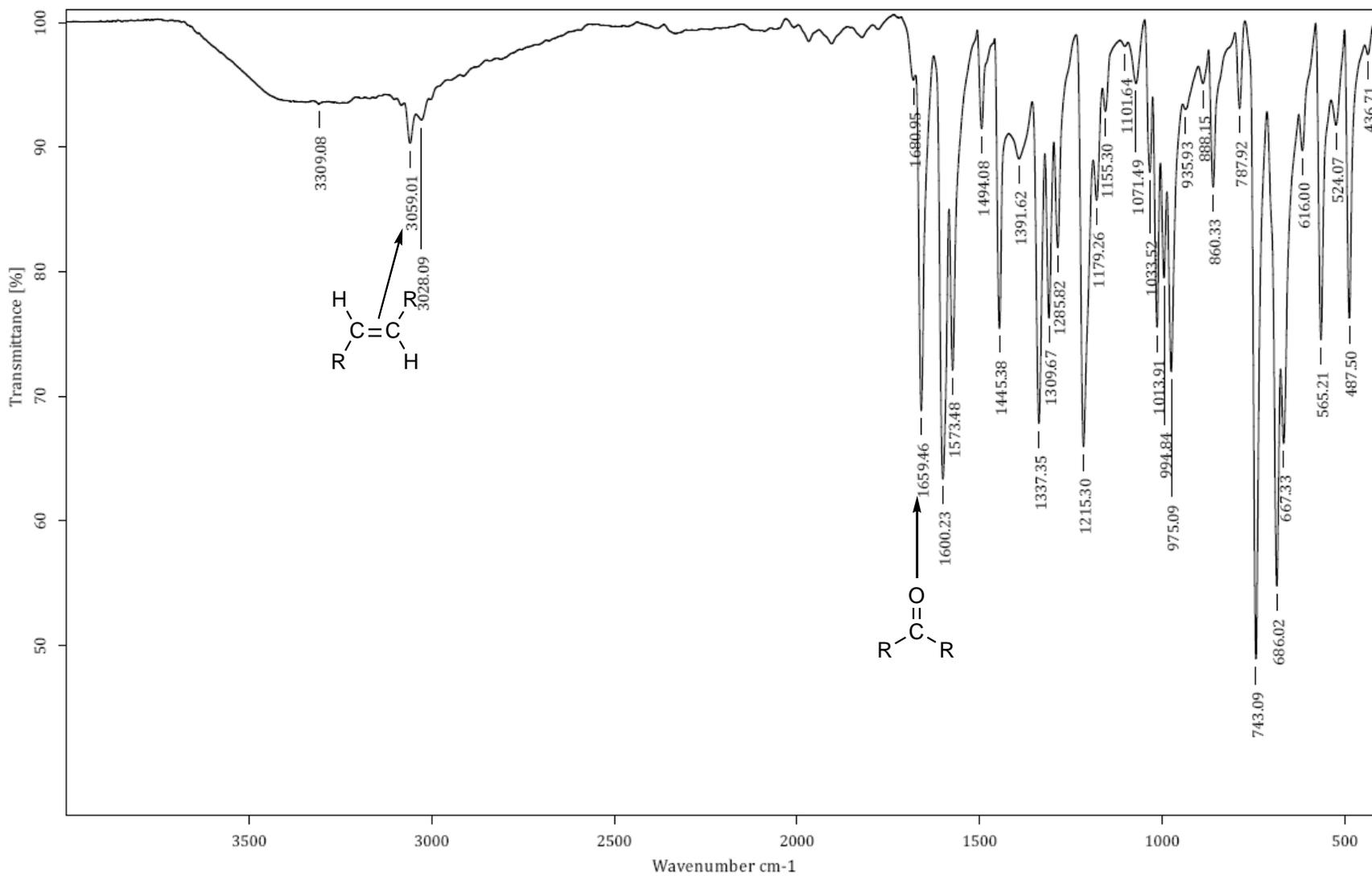
Espectro No. 7 IR (ATR), trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (10)



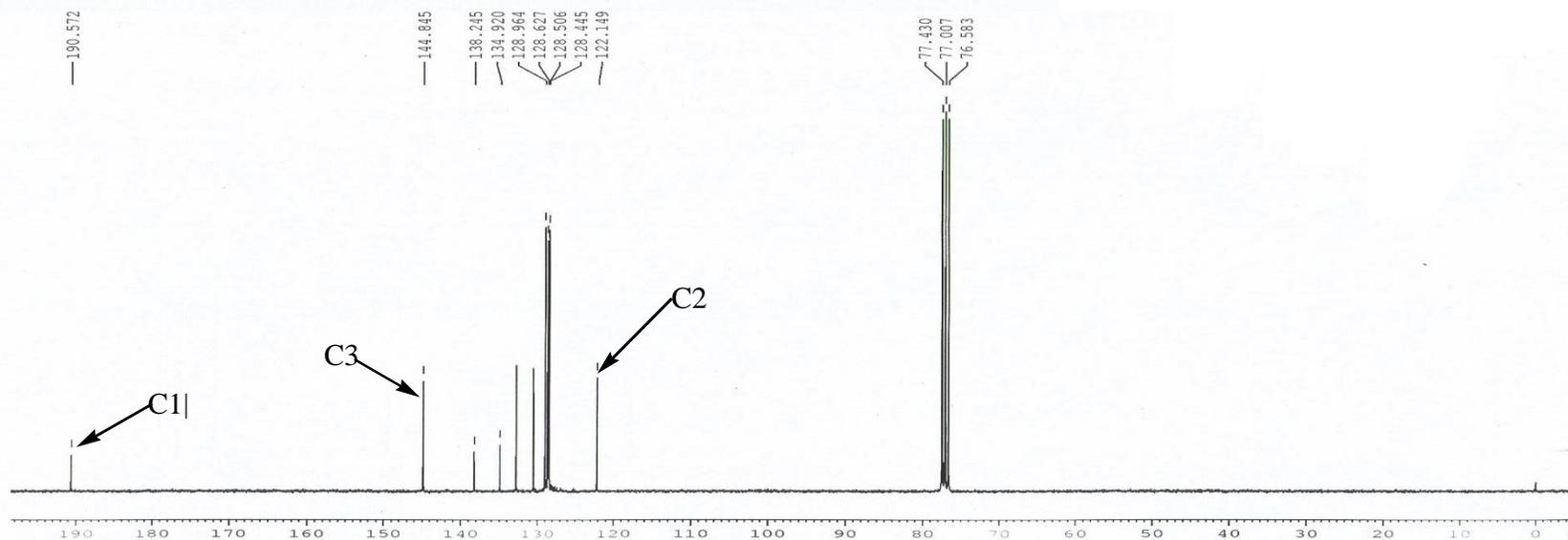
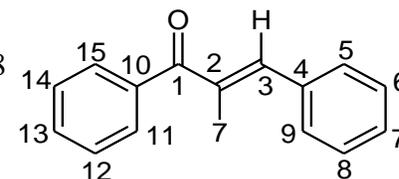
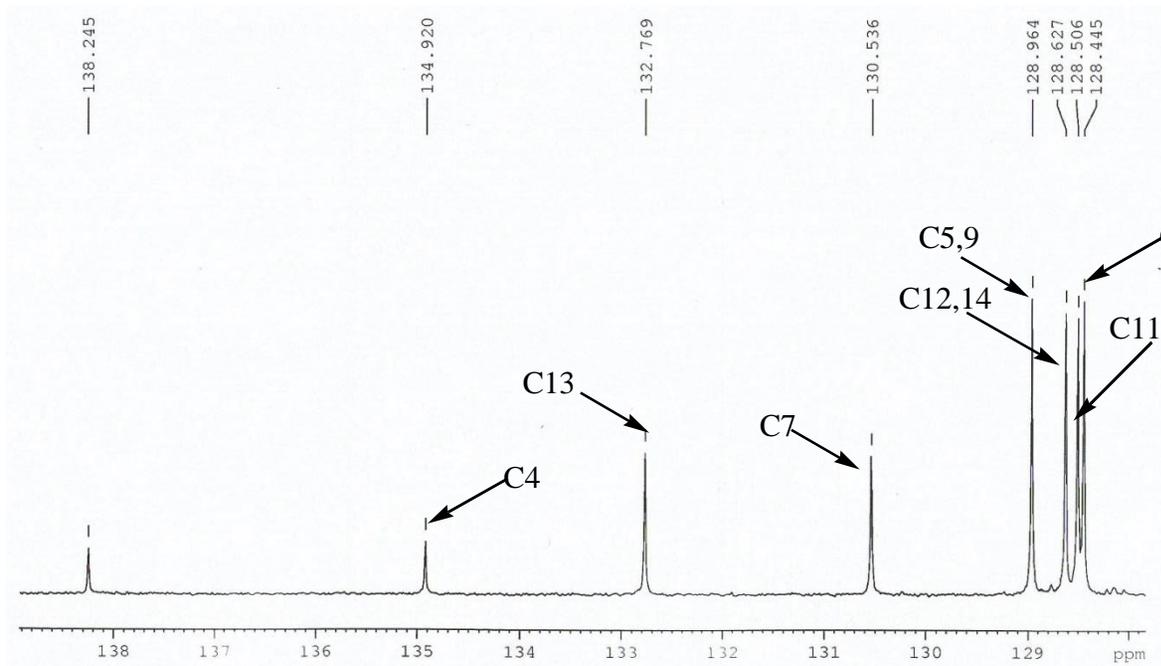
Espectro No. 8 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (10)



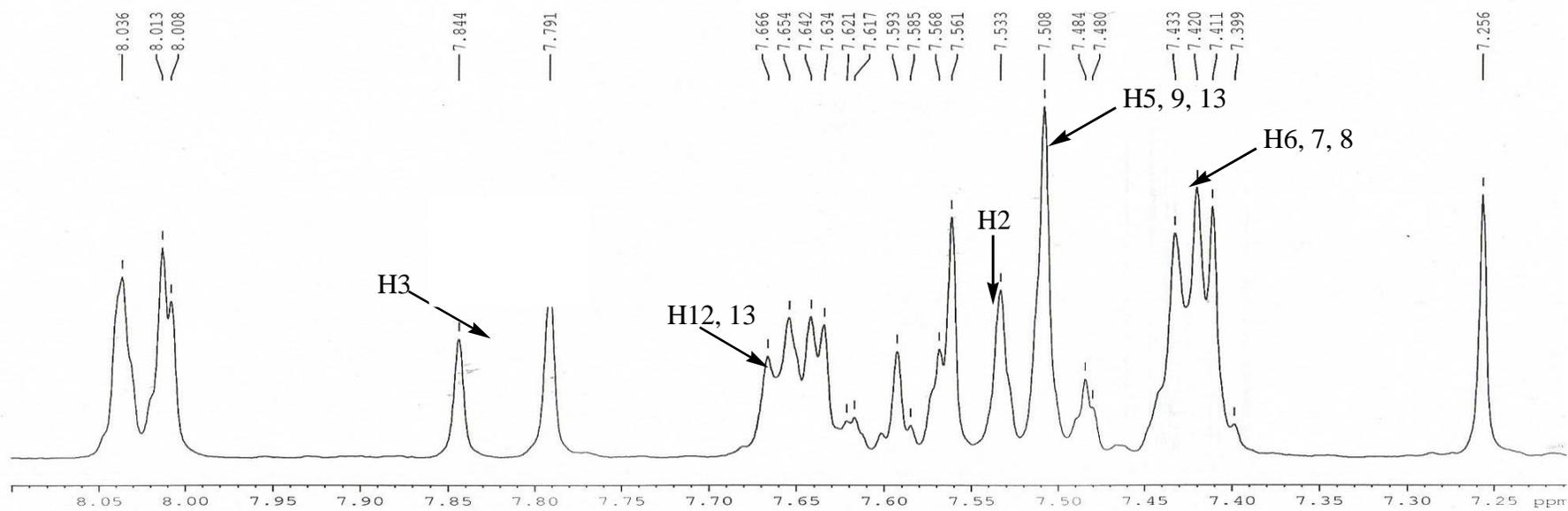
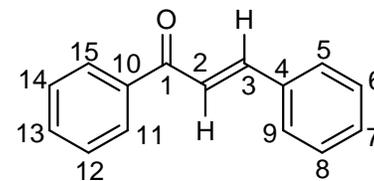
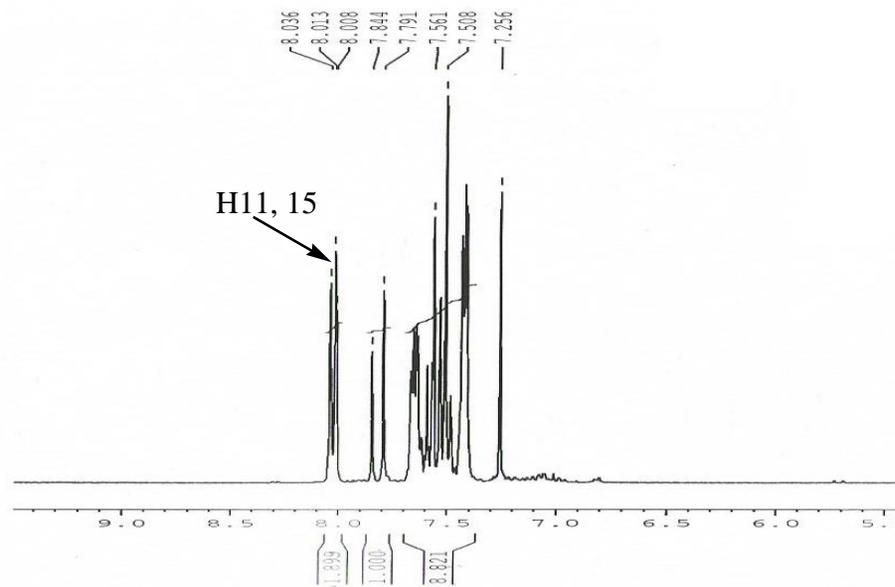
Espectro No. 9 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz trans-3-(2-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (10)



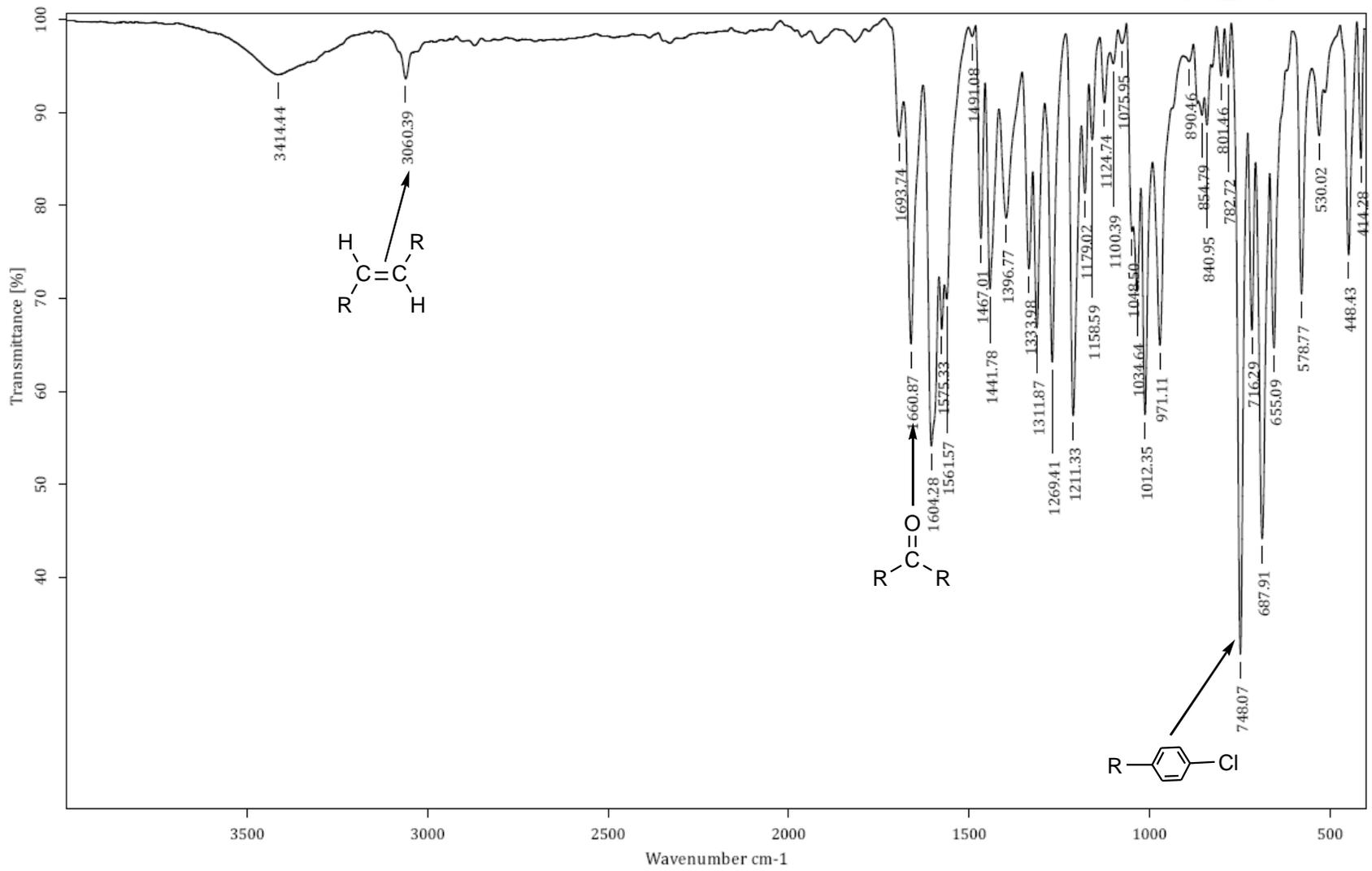
Espectro No. 10 IR (ATR), Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (11)



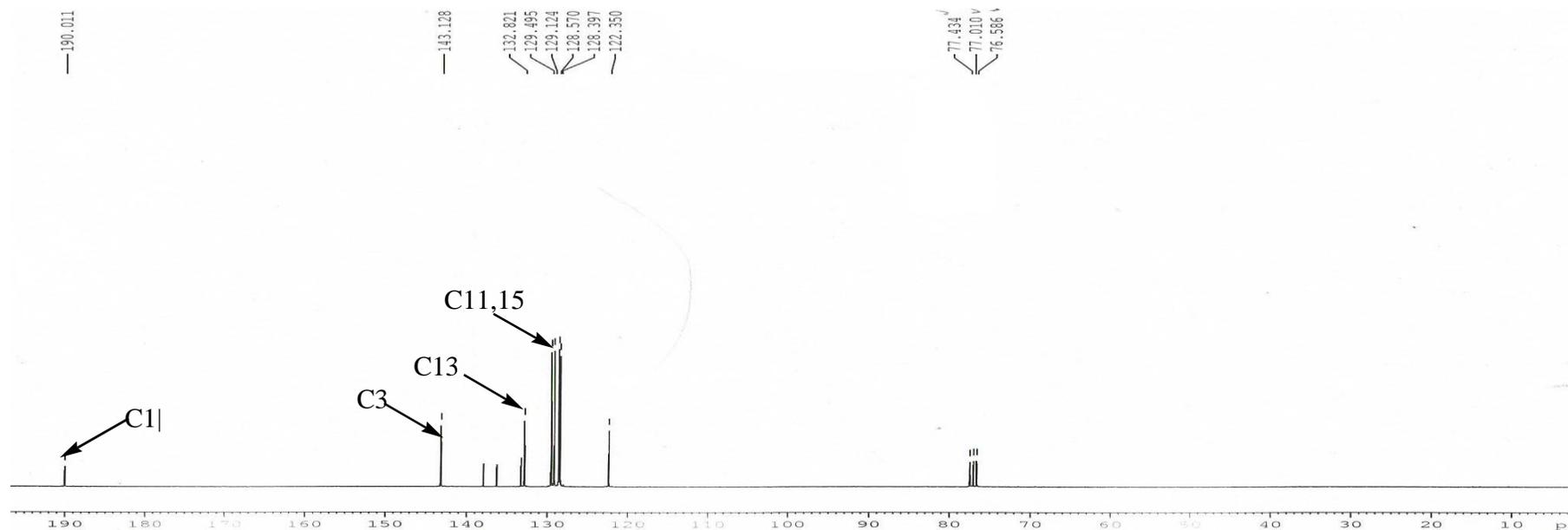
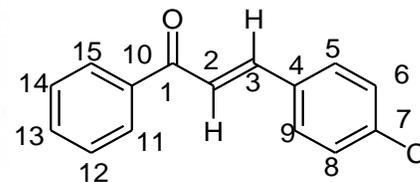
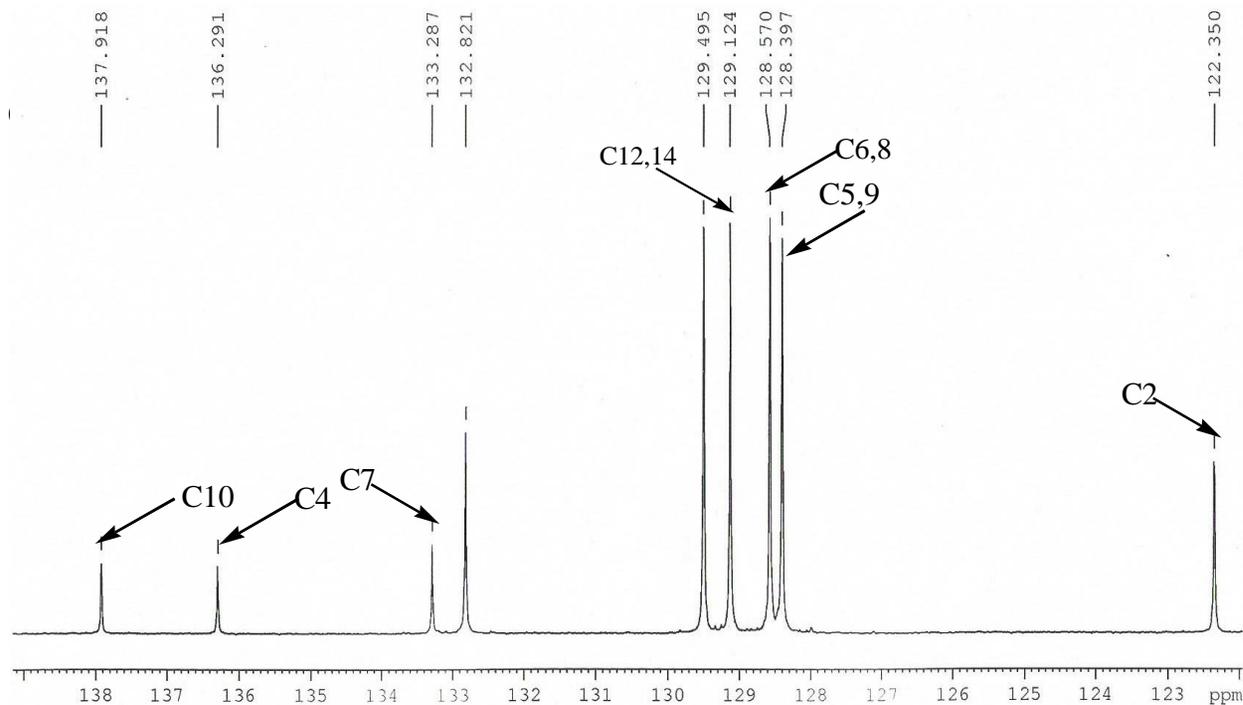
Espectro No. 11 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (11)



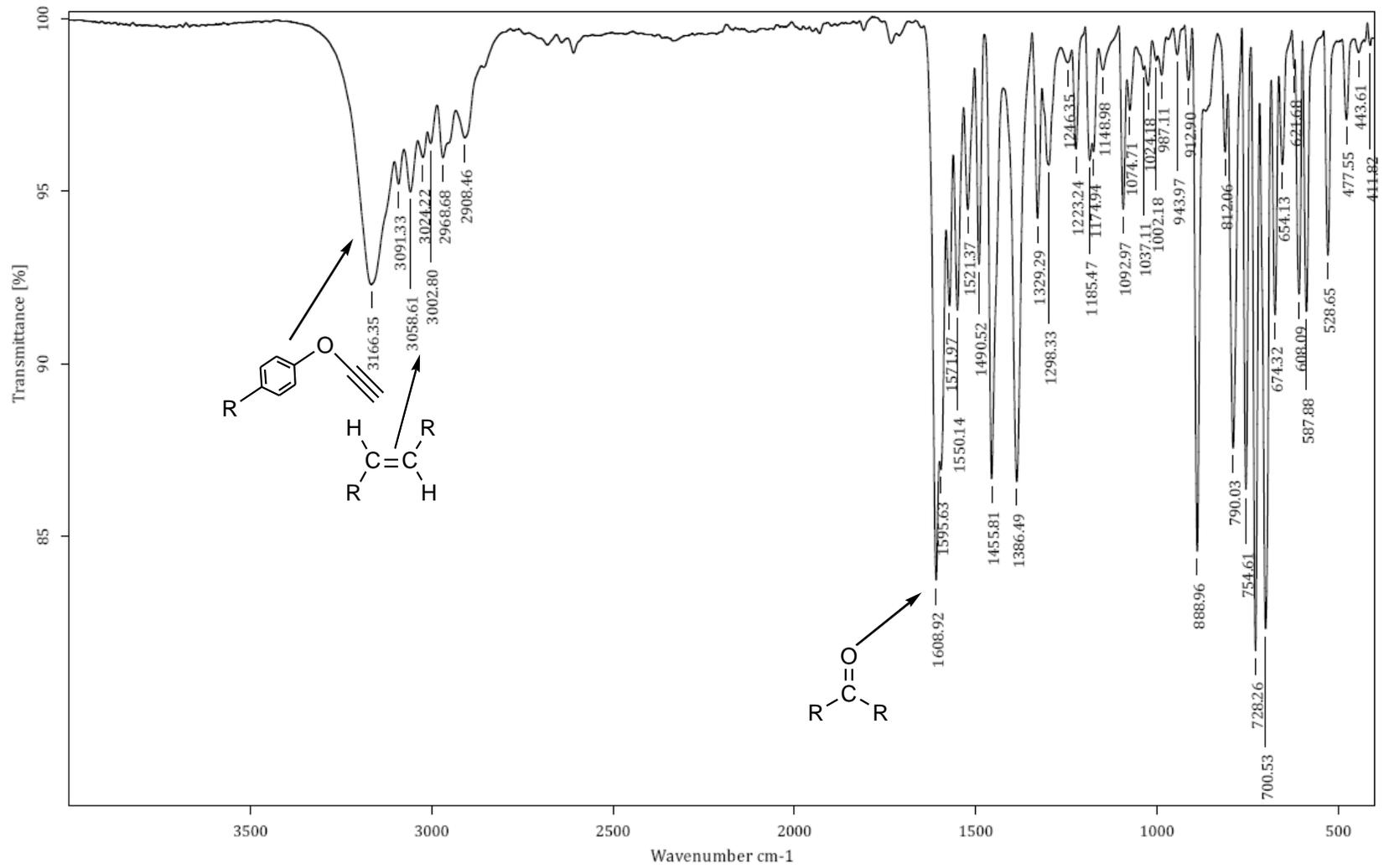
Espectro No. 12 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz Trans-1,3-di(fenil)propen-1-ona (11)



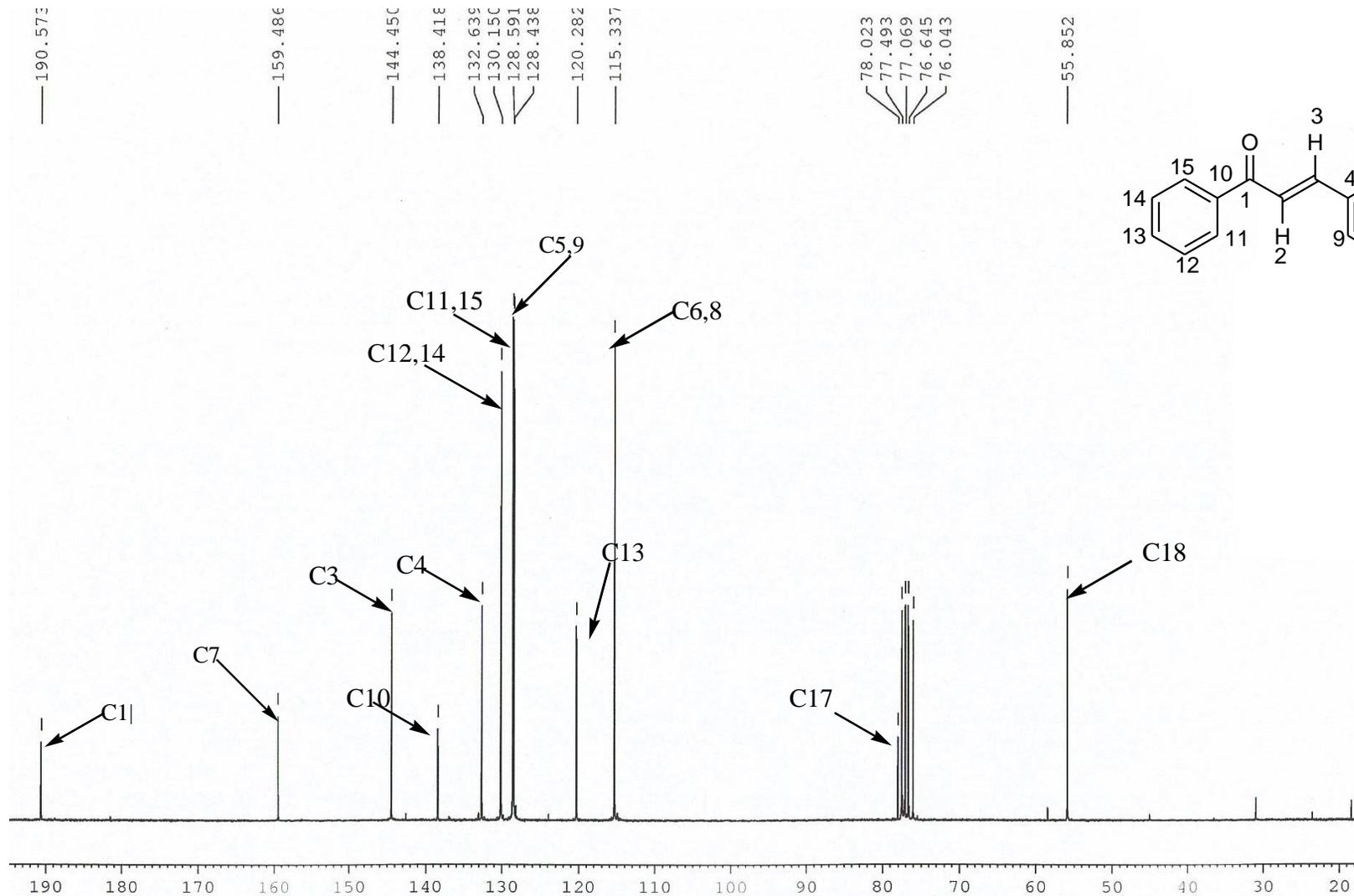
Espectro No. 13 IR (ATR), trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (12)



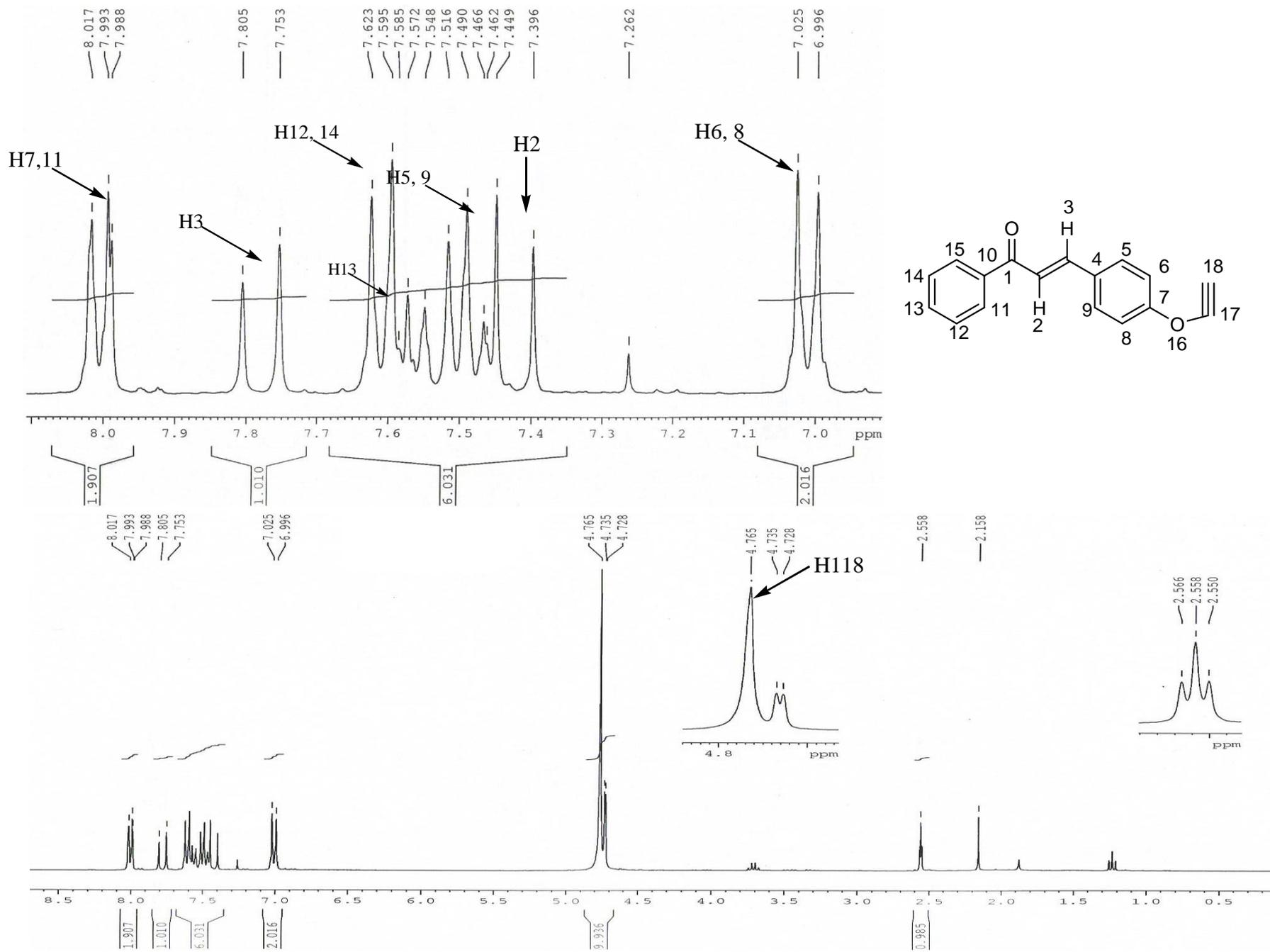
Espectro No. 14 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz trans-3-(4-clorofenil)-1-(fenil)propen-1-ona (12)



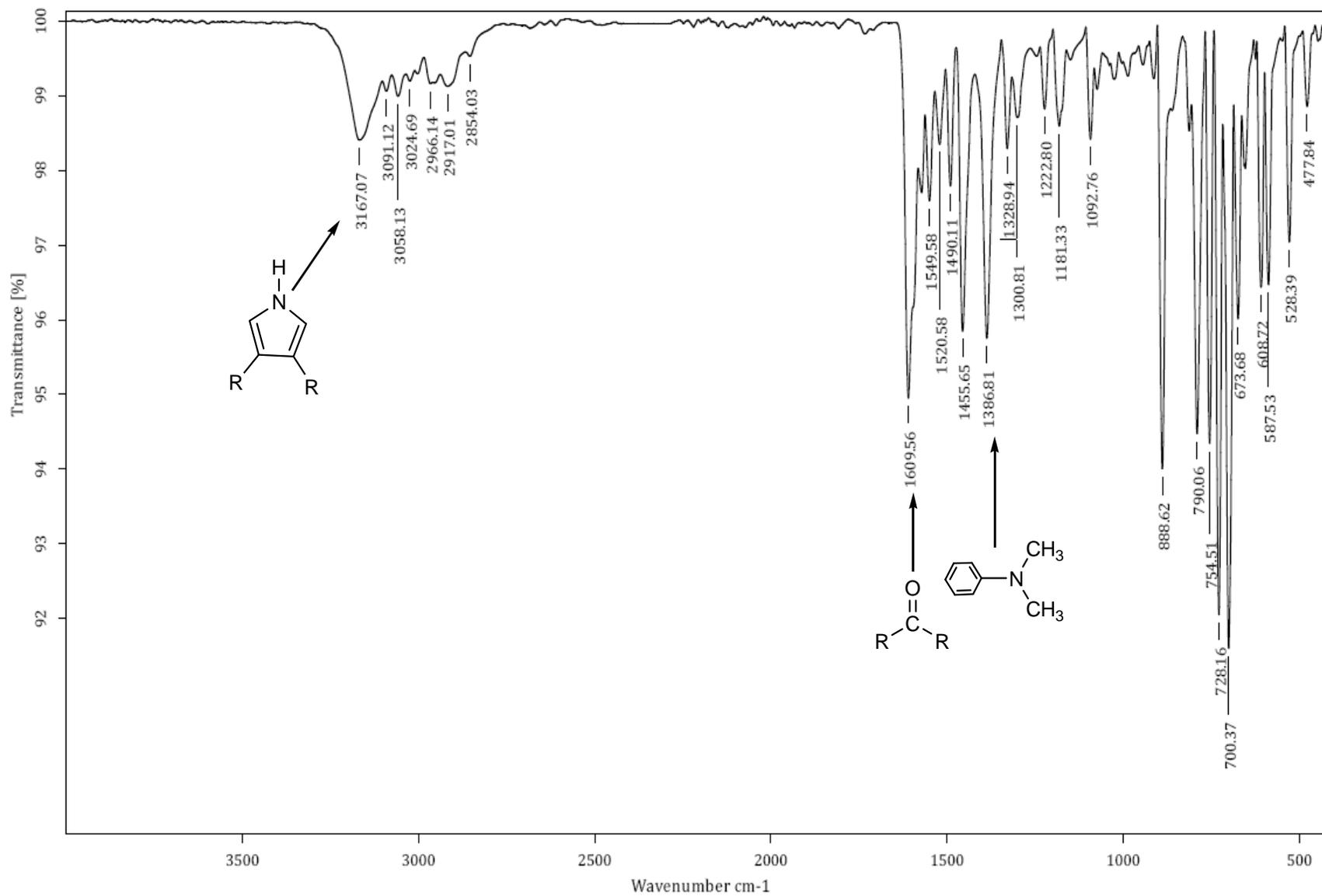
Espectro No. 16 IR (ATR), trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (13)



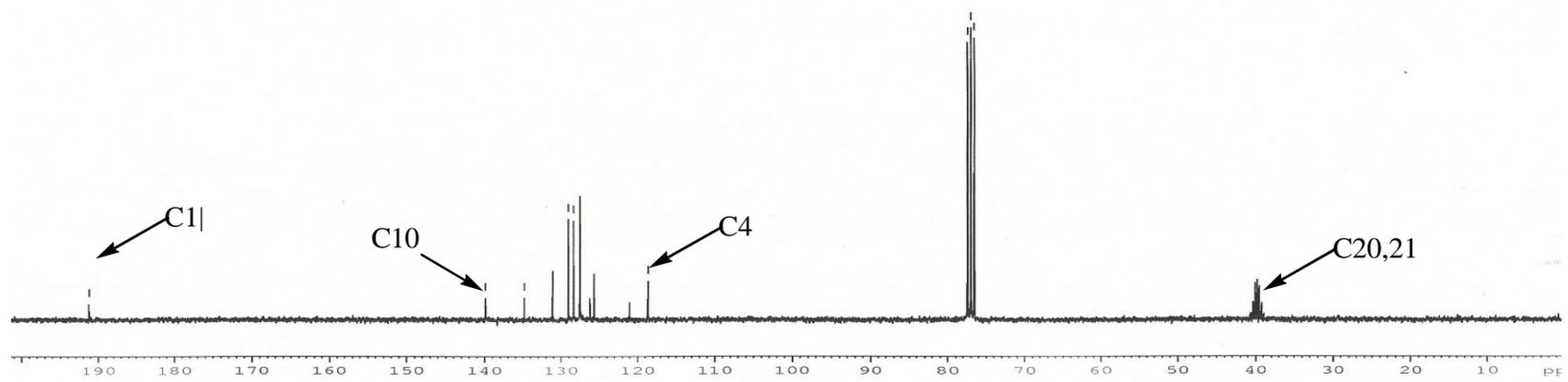
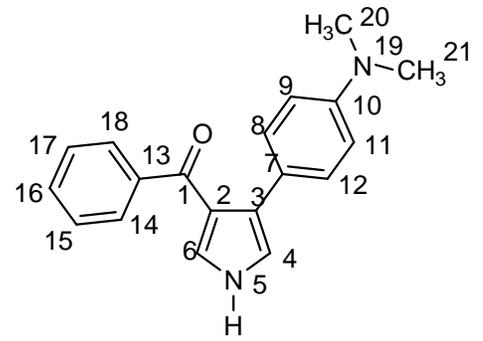
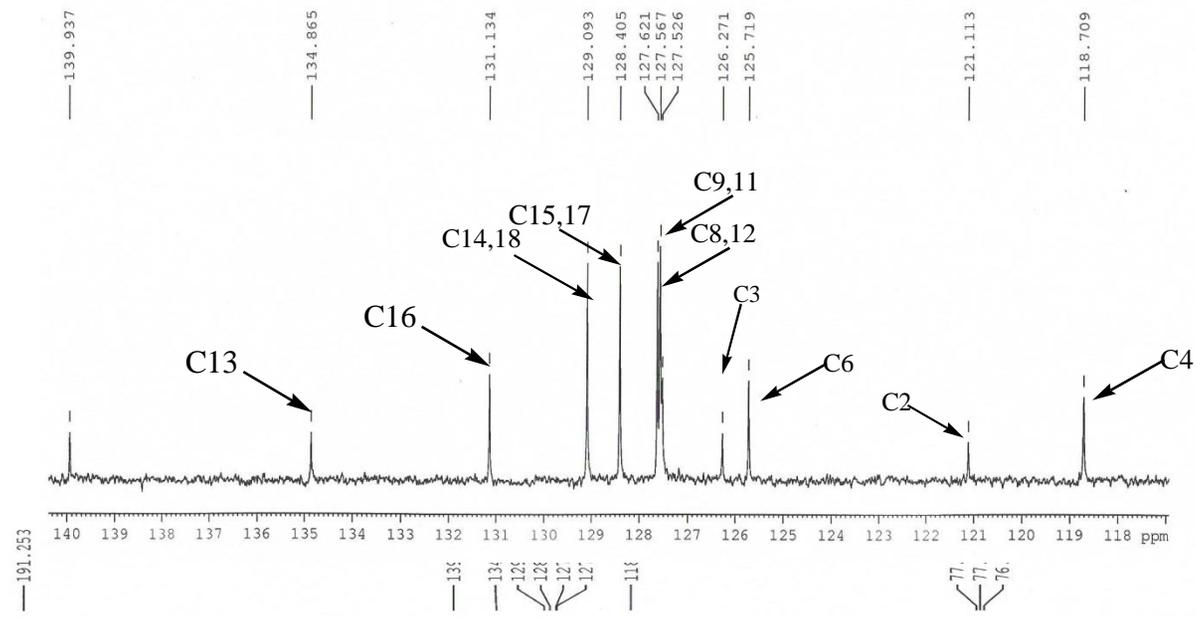
Espectro No. 17 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (13)



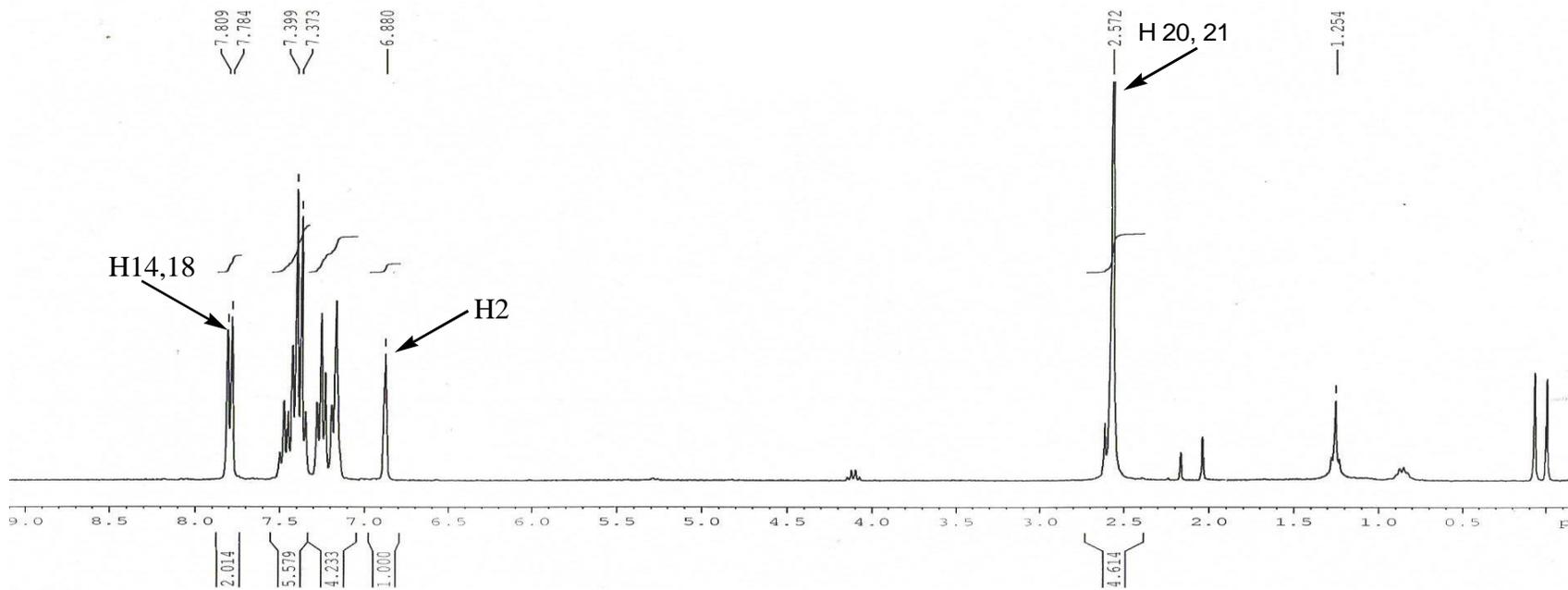
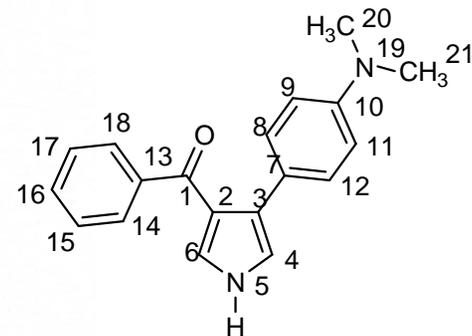
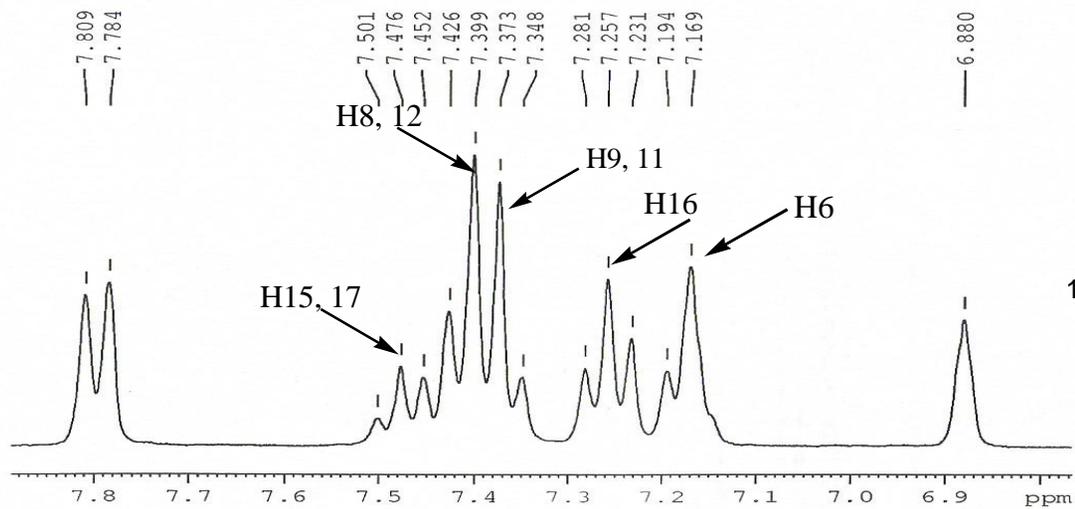
Espectro No. 18 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (13)



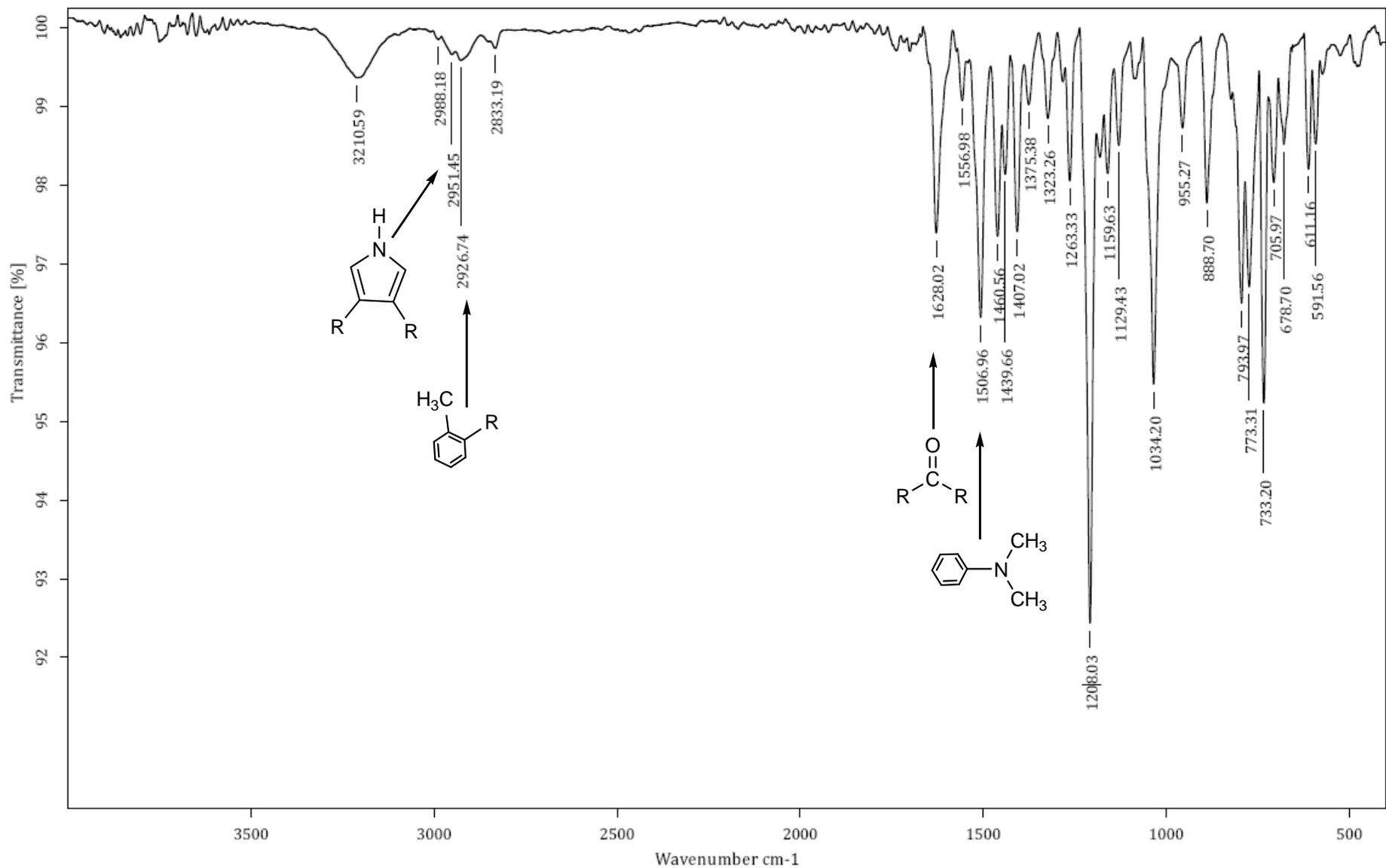
Espectro No. 19 IR (ATR), 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)



Espectro No. 20 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)



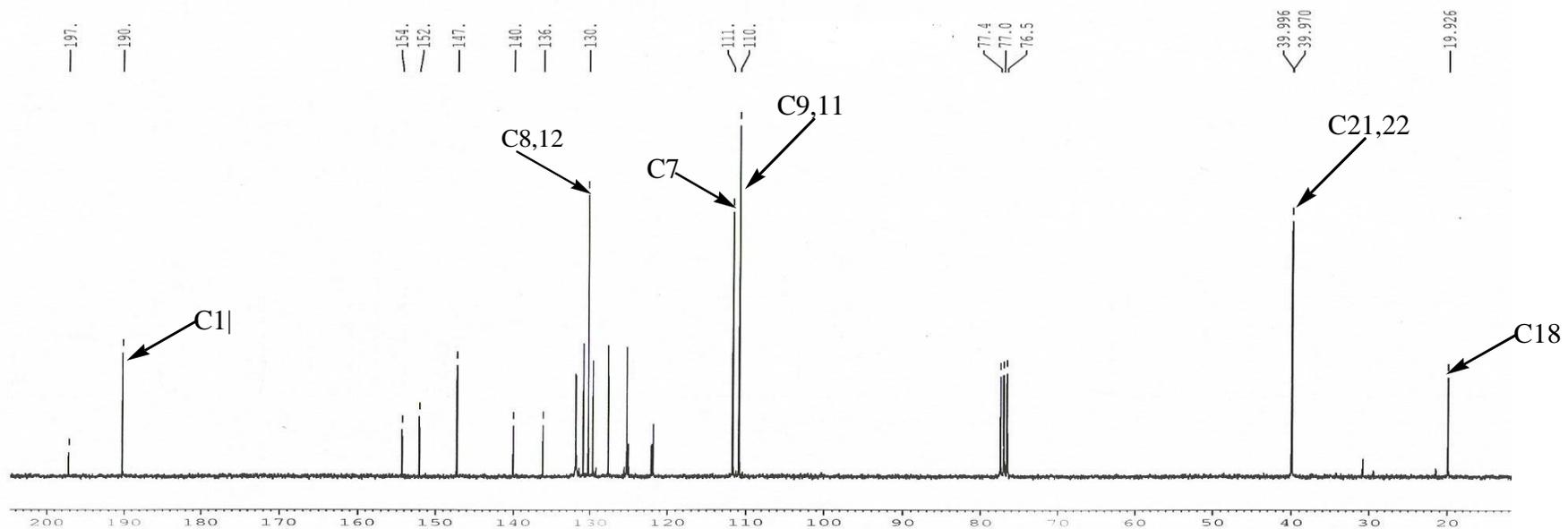
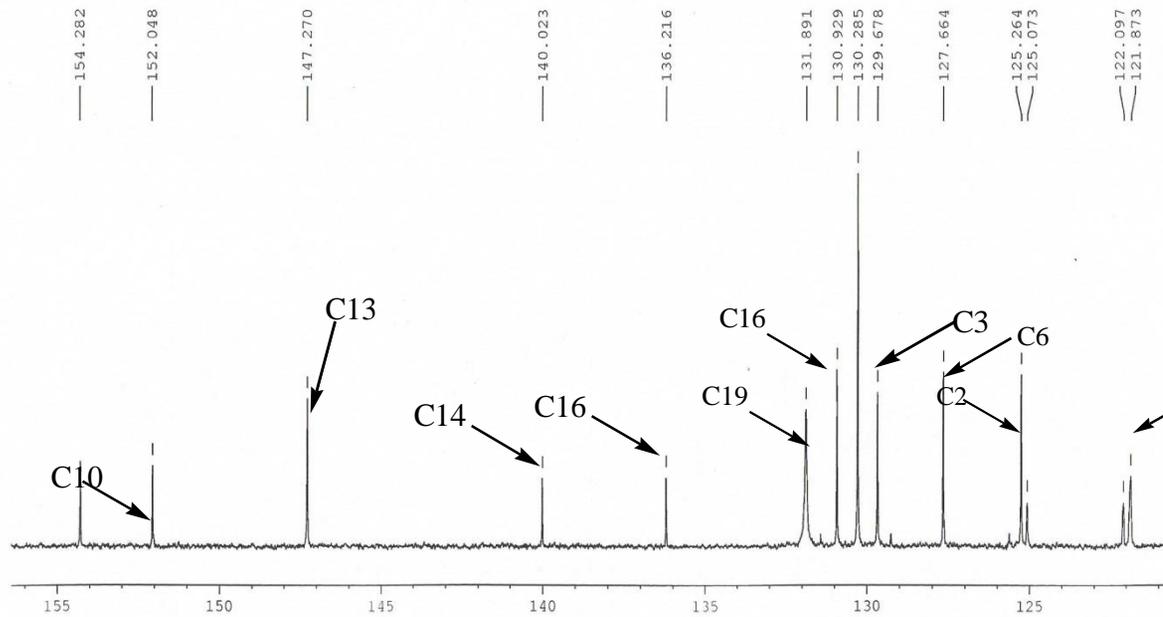
Espectro No. 21 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (14)



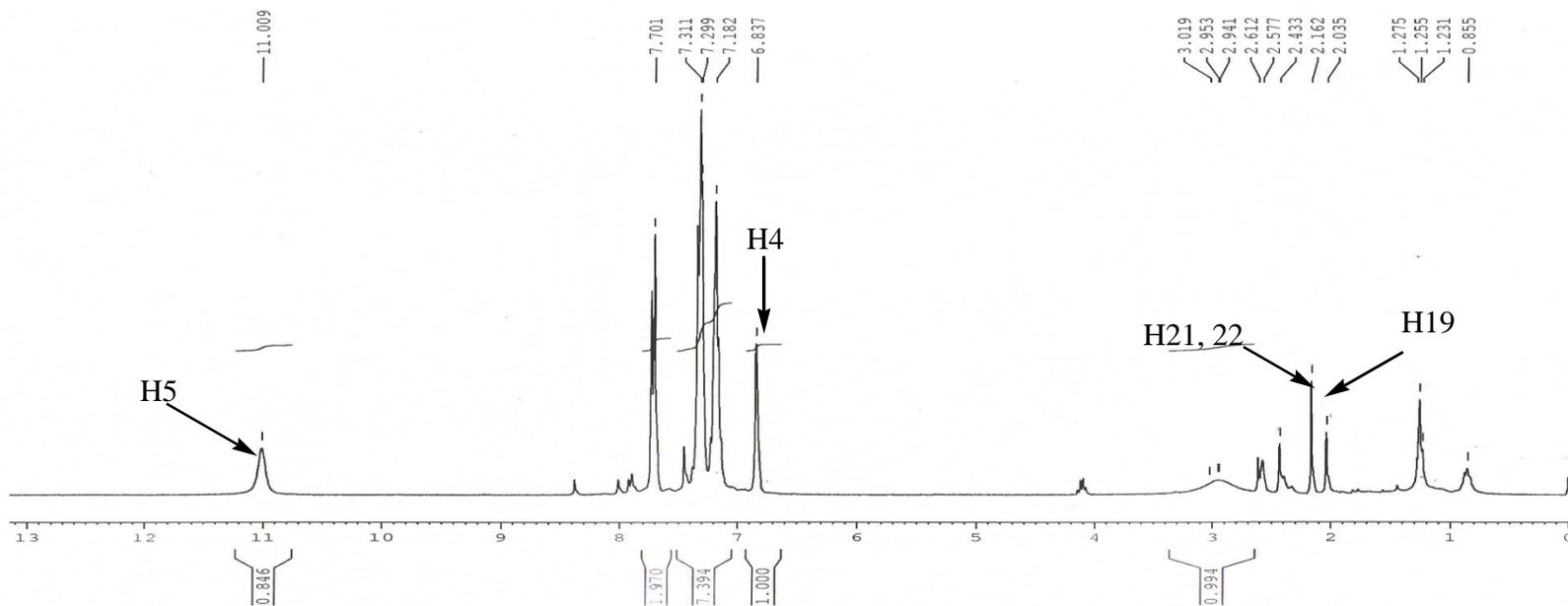
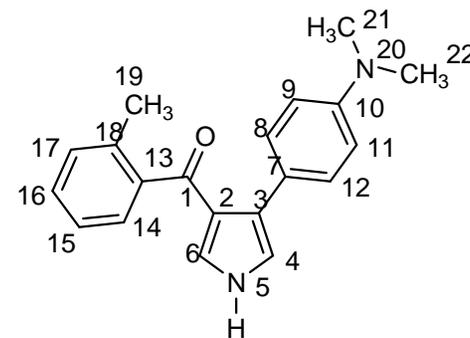
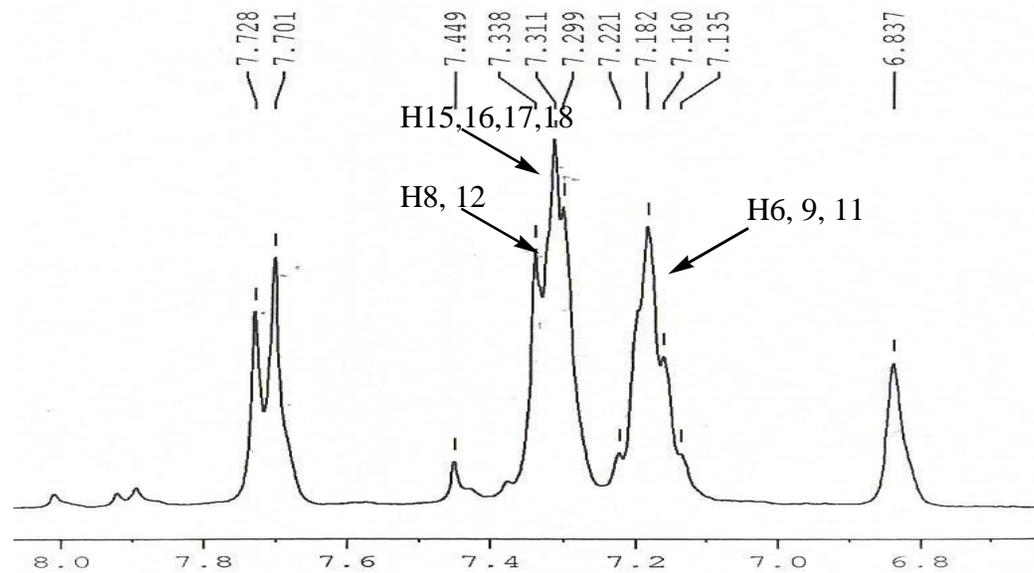
C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Emmanuel Landa\2237_ANP.0 PCH63OH Sólido

18-02-2014

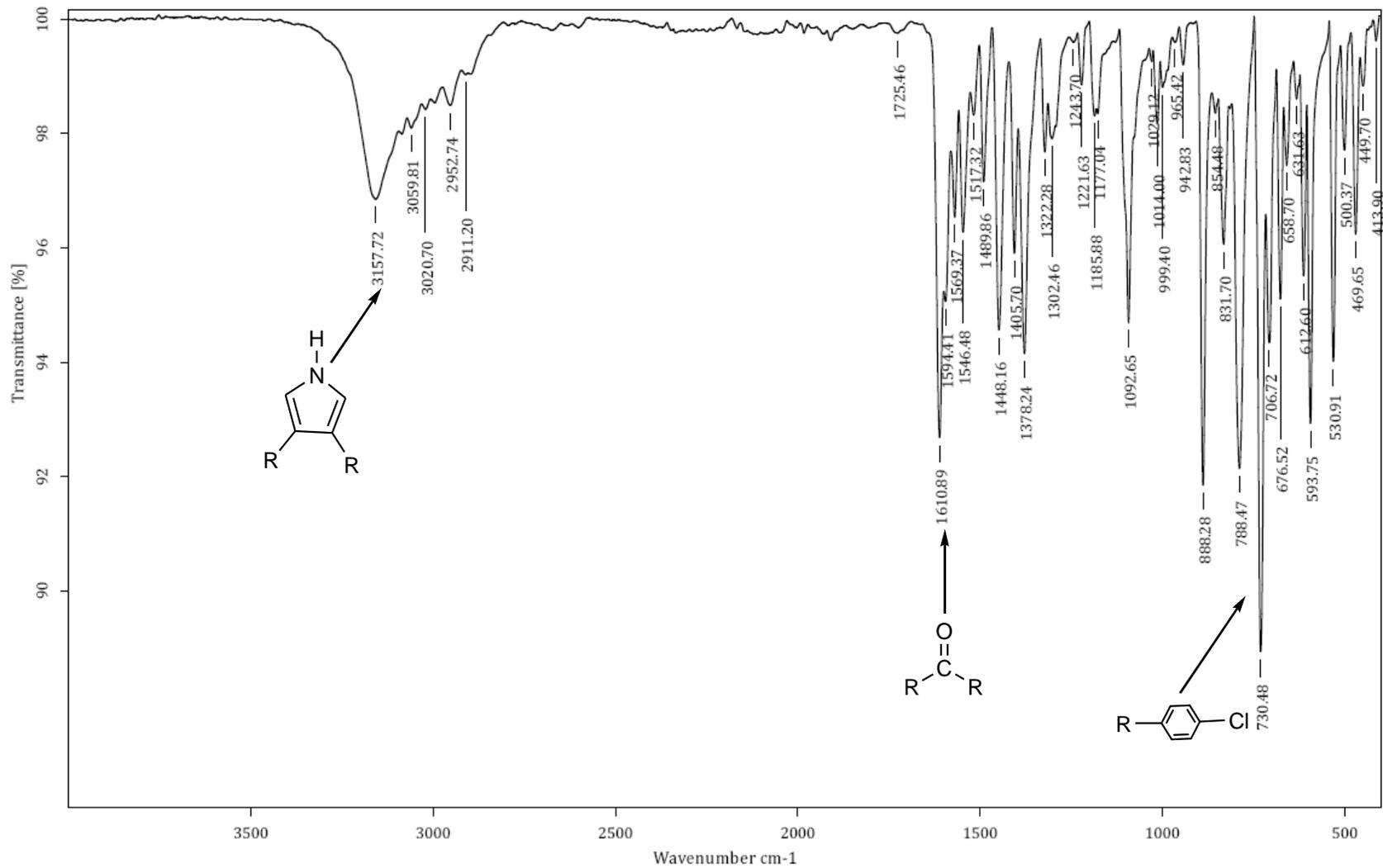
Espectro No. 22 IR (ATR), 1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15)



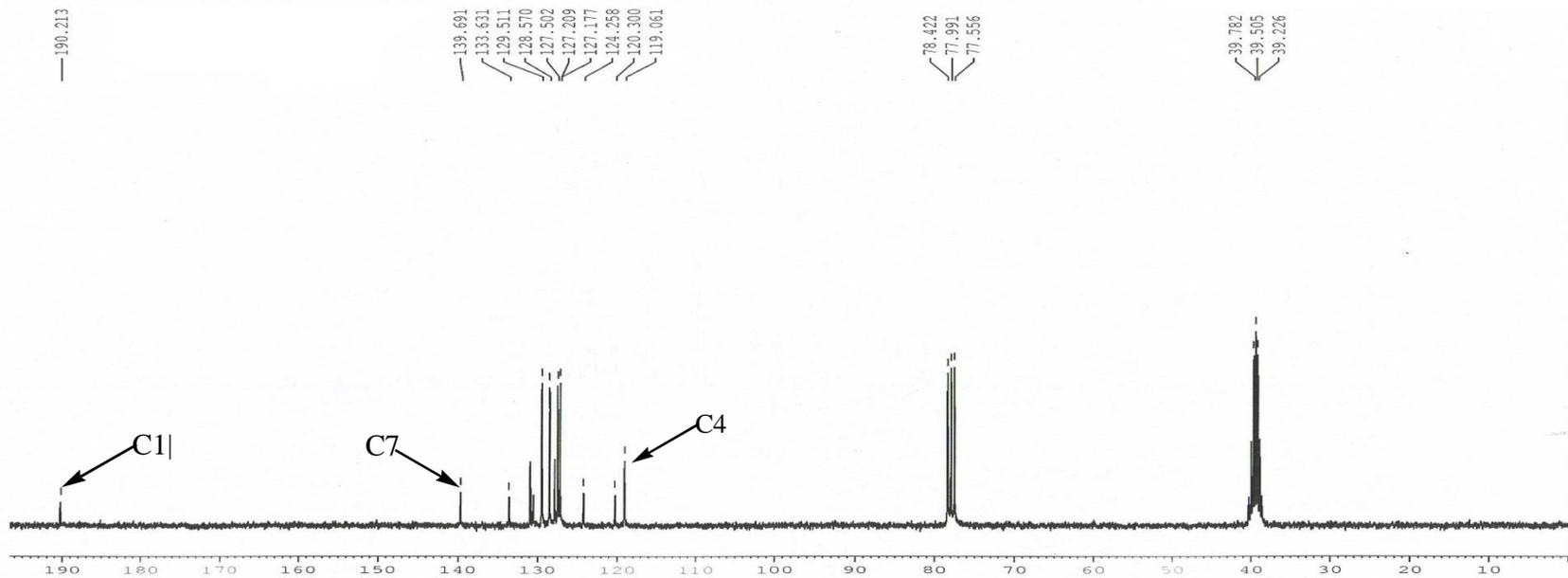
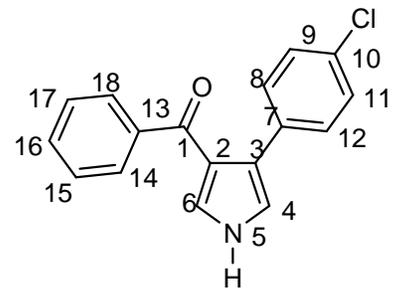
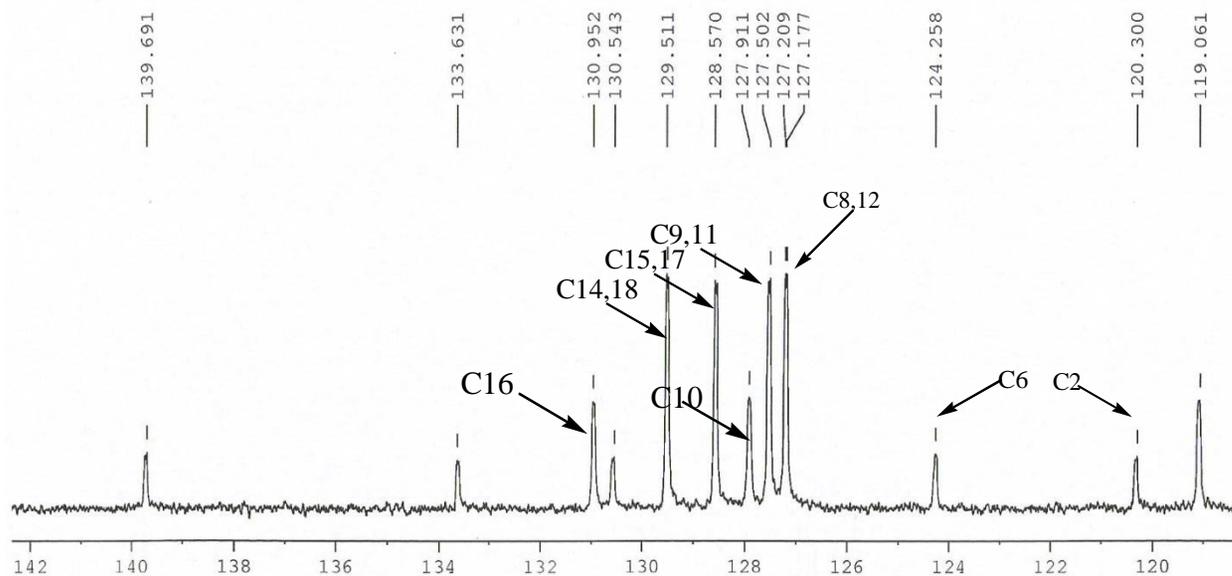
Espectro No. 23 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15)



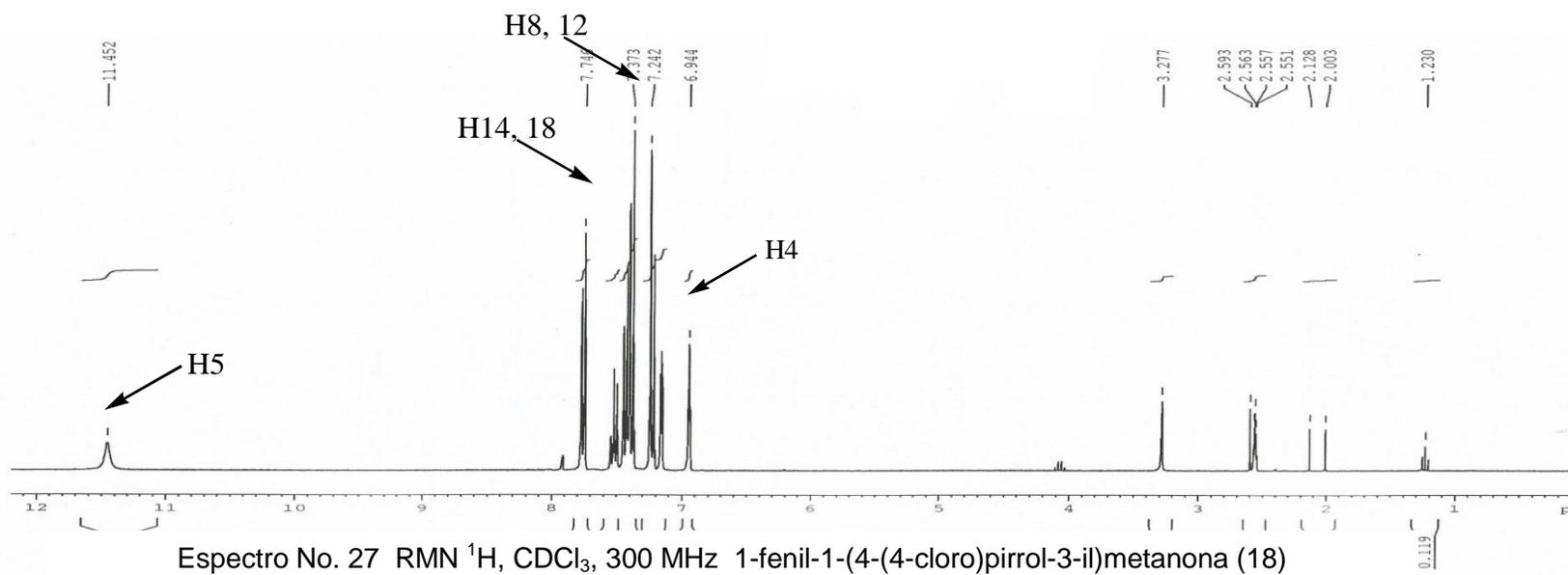
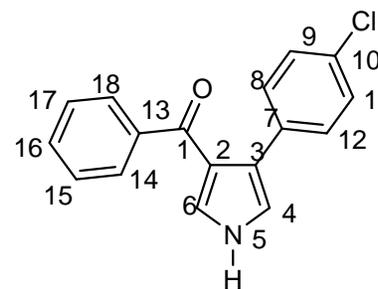
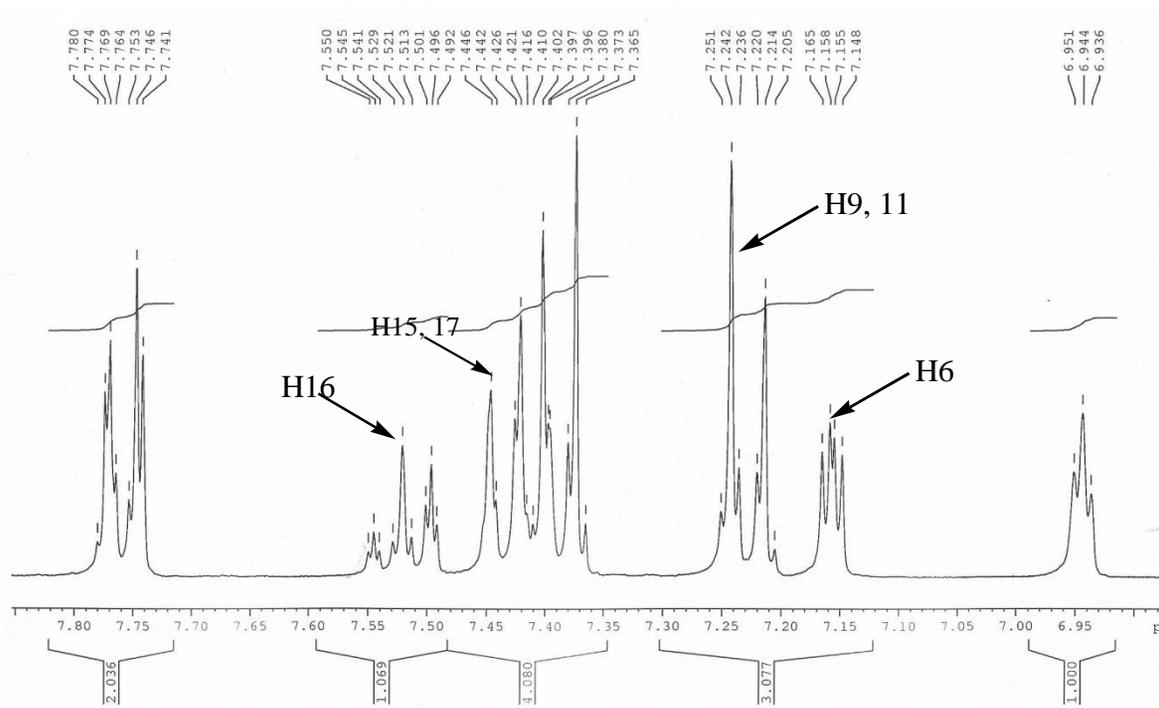
Espectro No. 24 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-(2-metil)fenil-1-(4-(4-dimetilamino)pirrol-3-il)metanona (15)



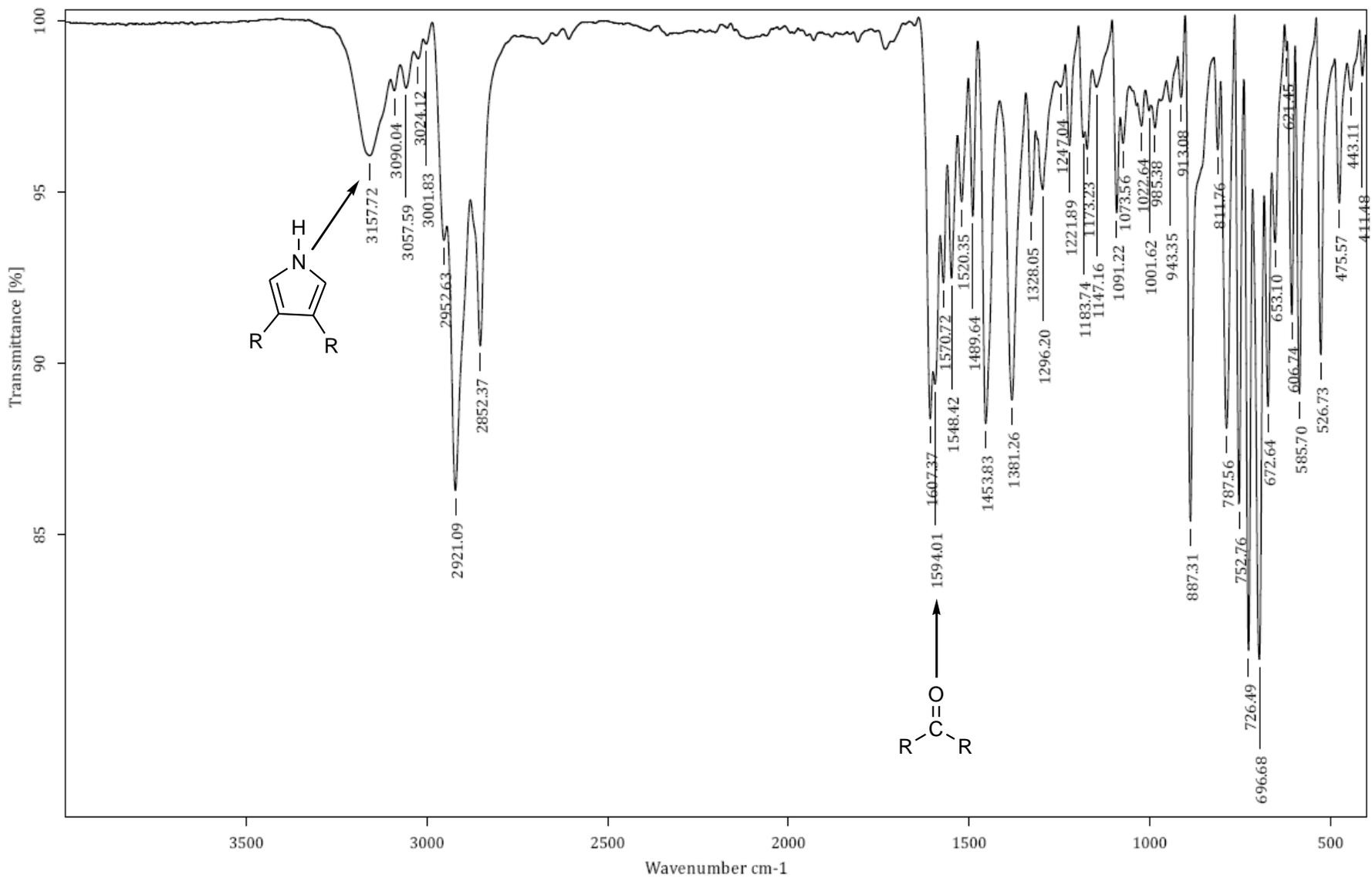
Espectro No. 25 IR (ATR), 1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)



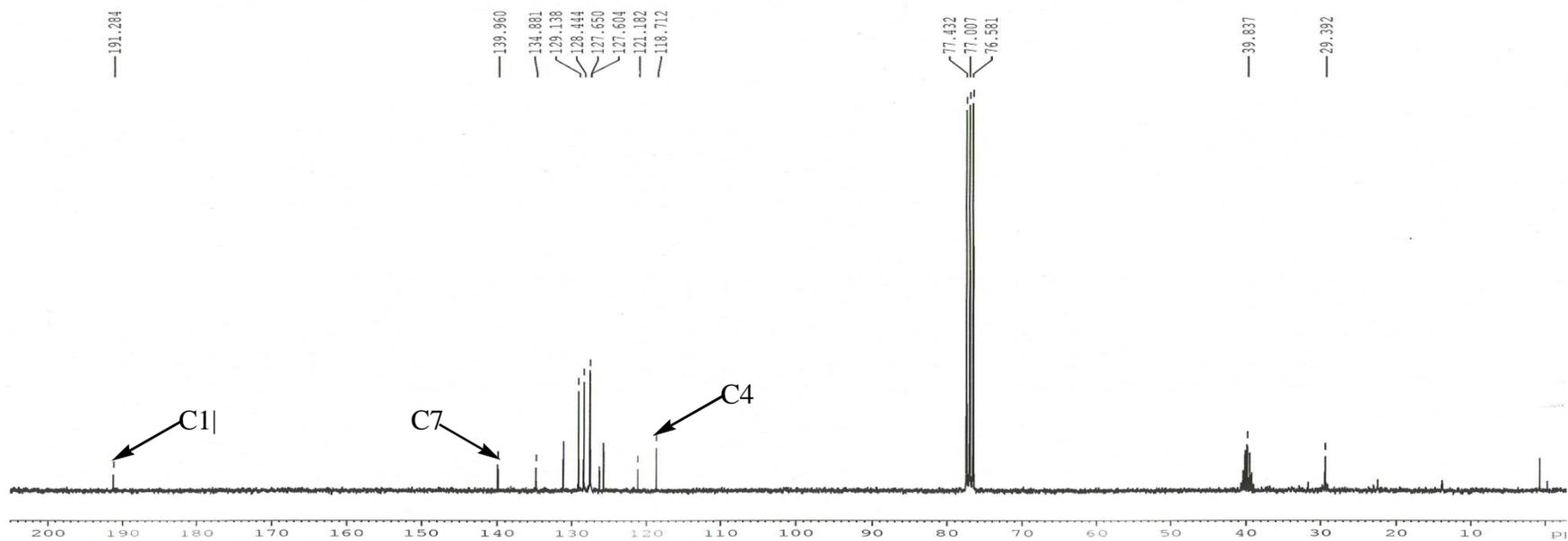
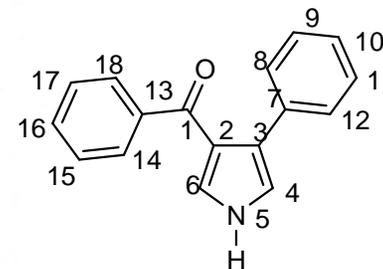
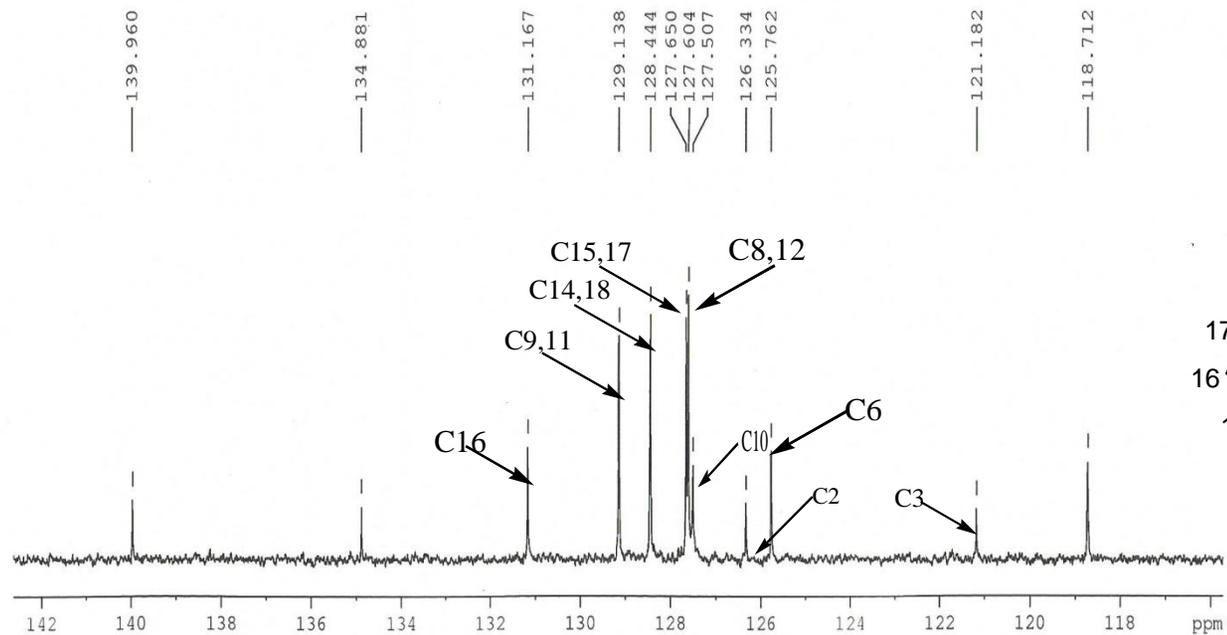
Spectro No. 26 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18)



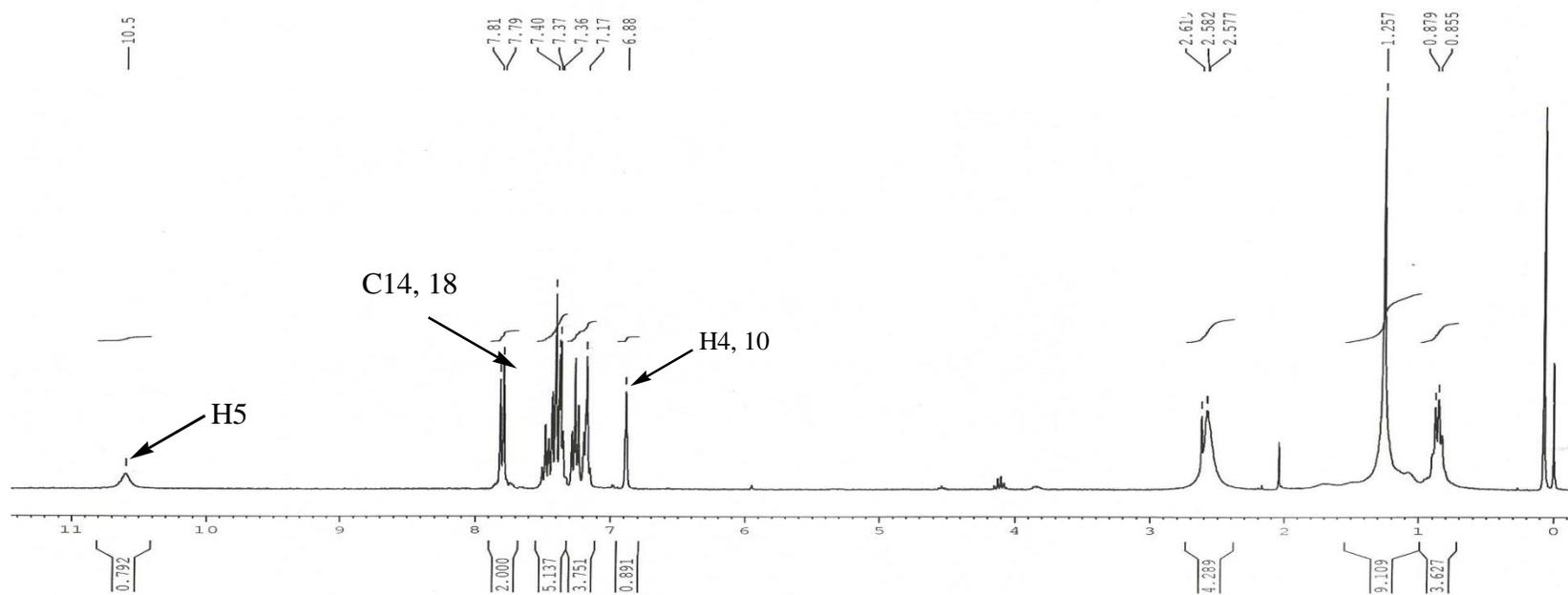
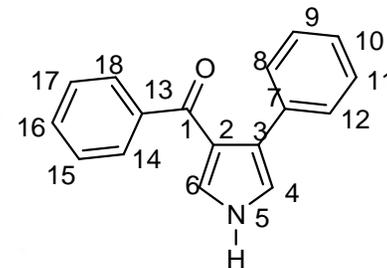
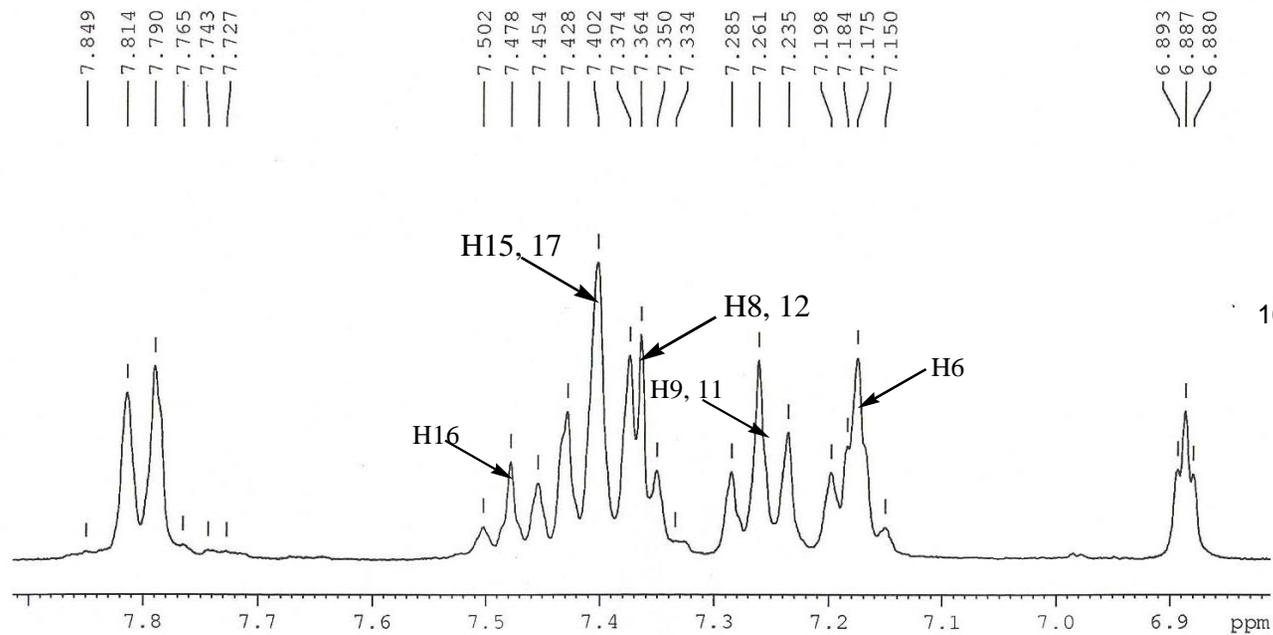
Espectro No. 27 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-fenil-1-(4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (18)



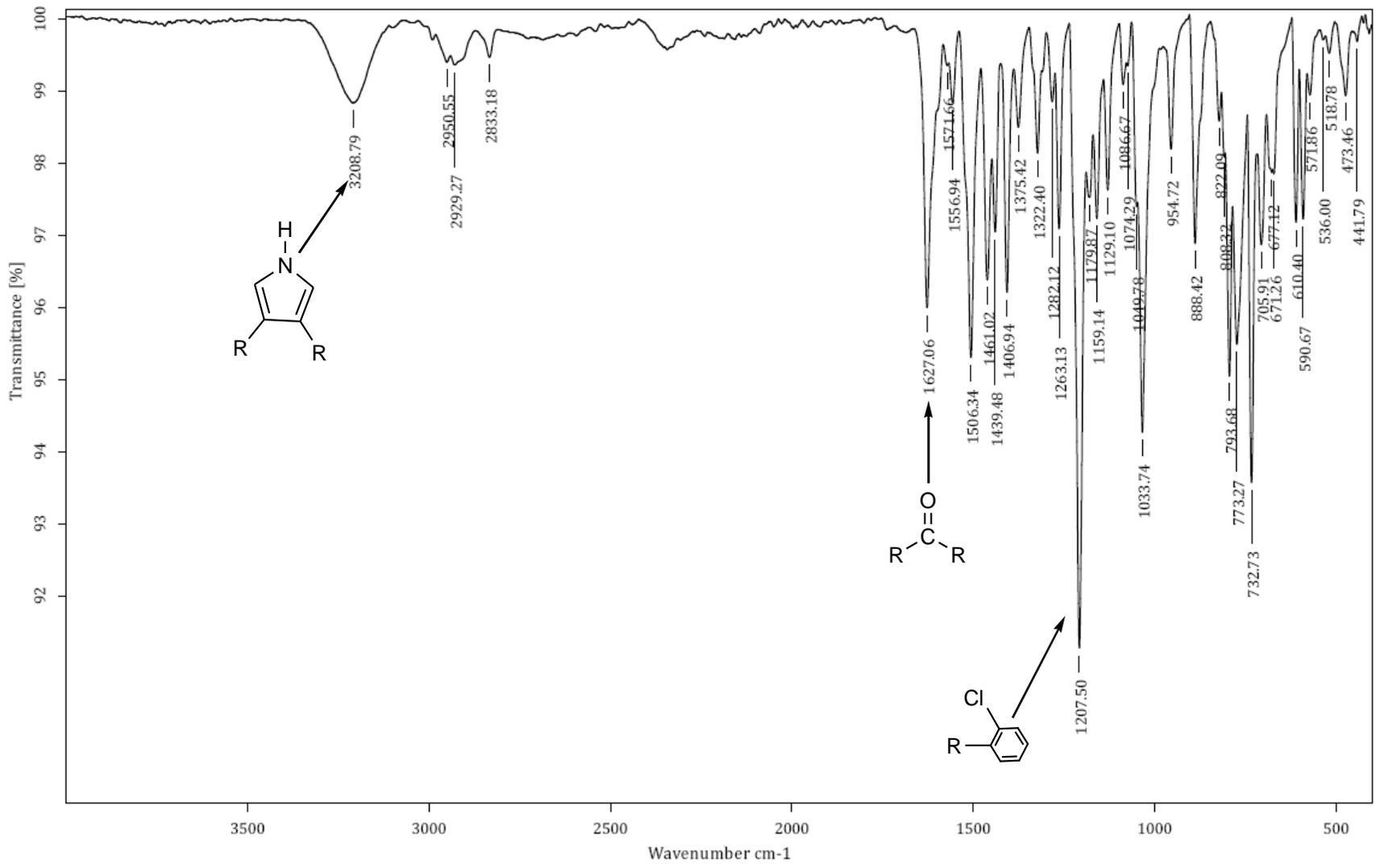
Espectro No. 28 IR (ATR), 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)



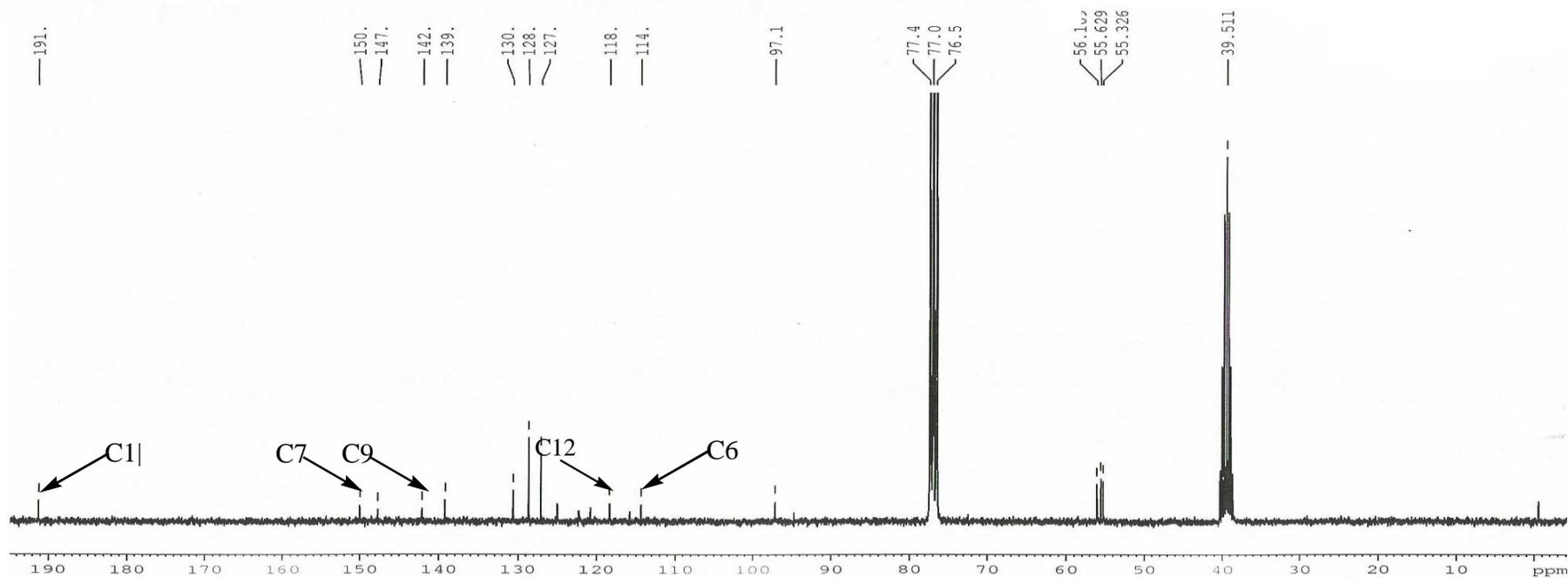
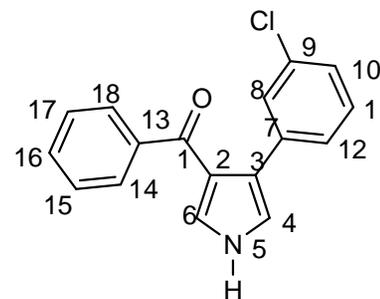
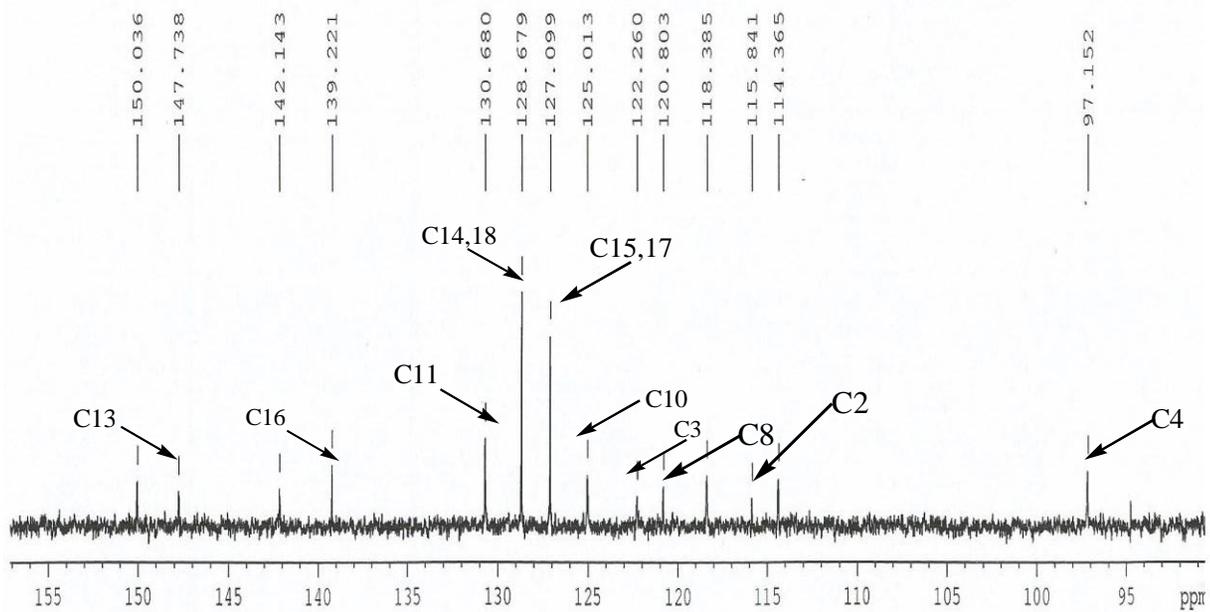
Espectro No. 29 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)



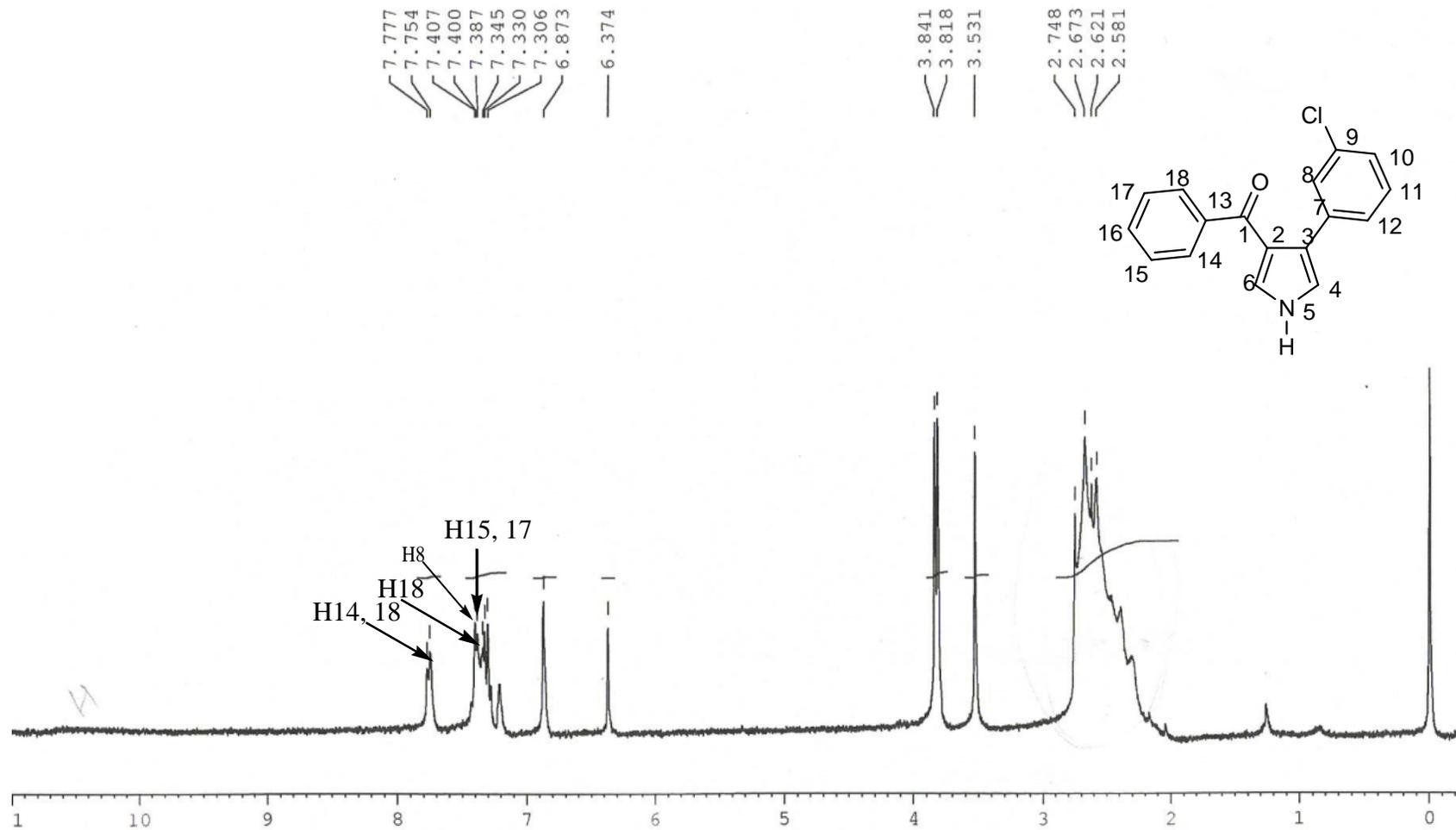
Espectro No. 30 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-fenil-1-(4-fenil)pirrol-metanona (17)



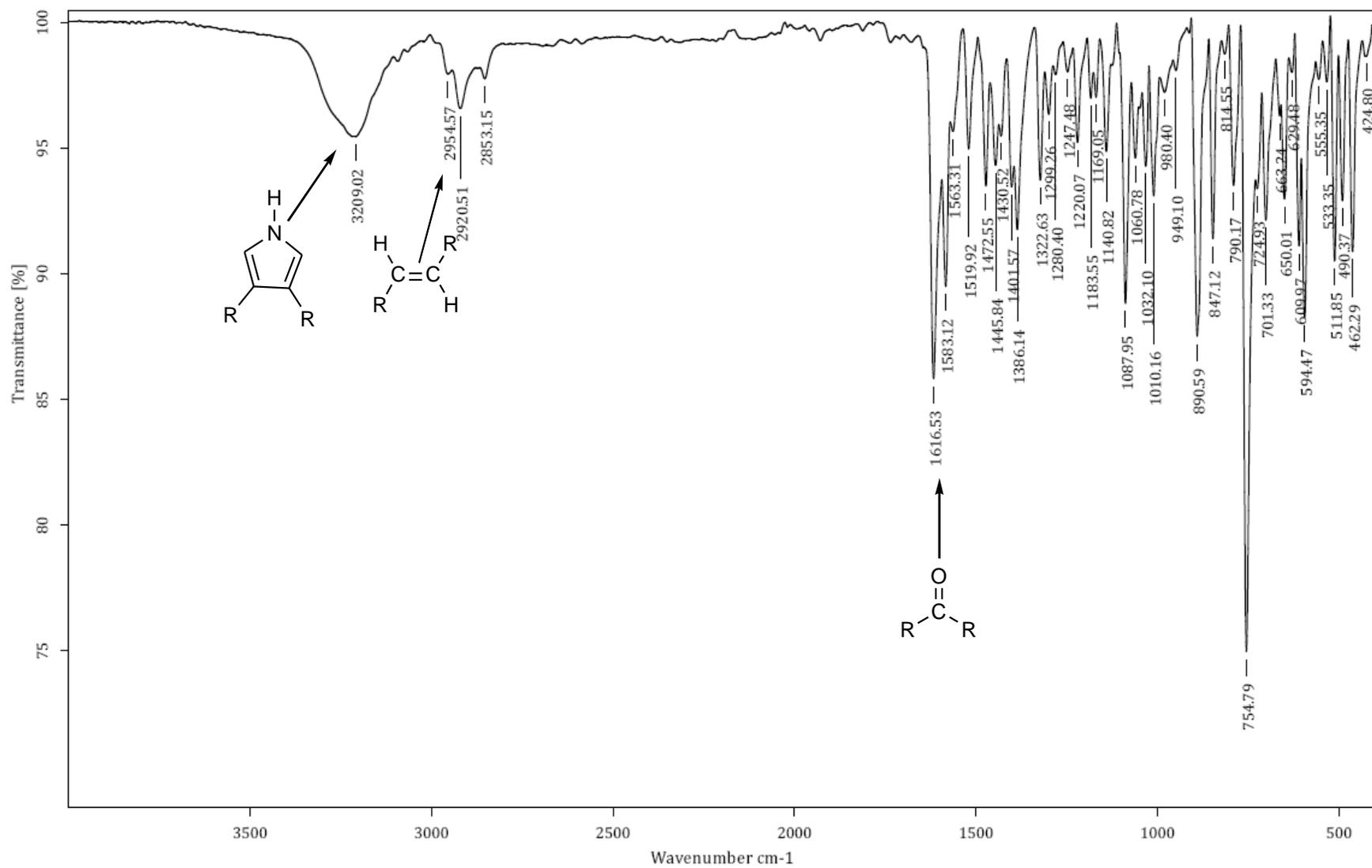
Espectro No. 311-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)



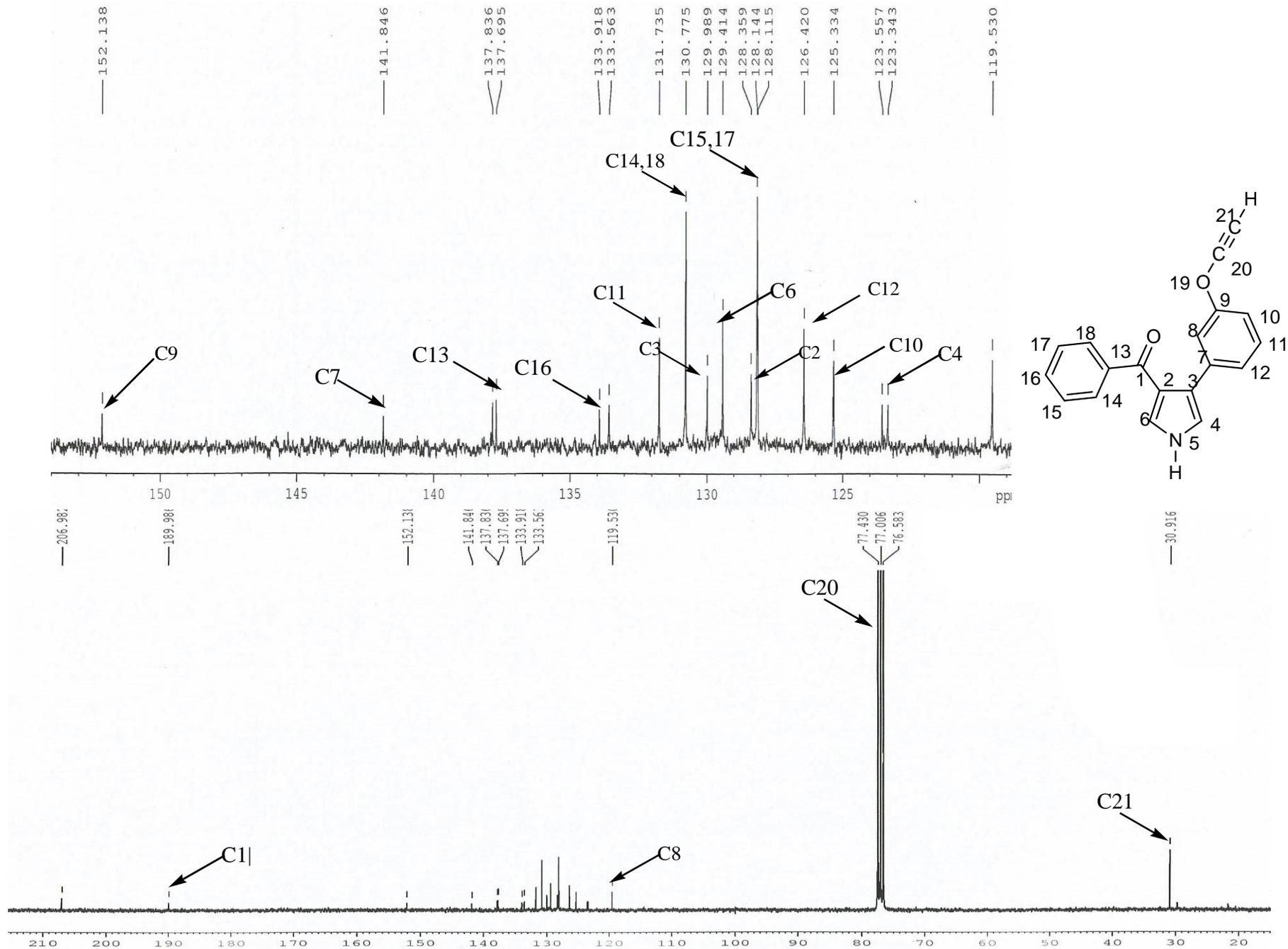
Espectro No. 32 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)



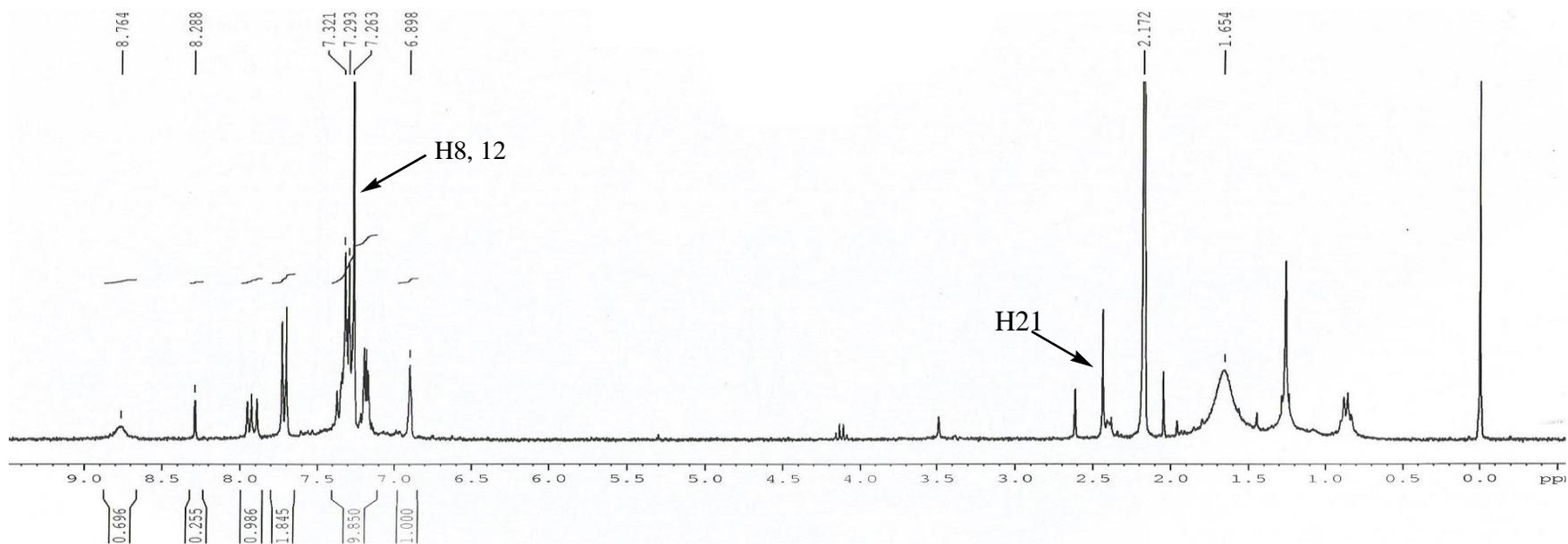
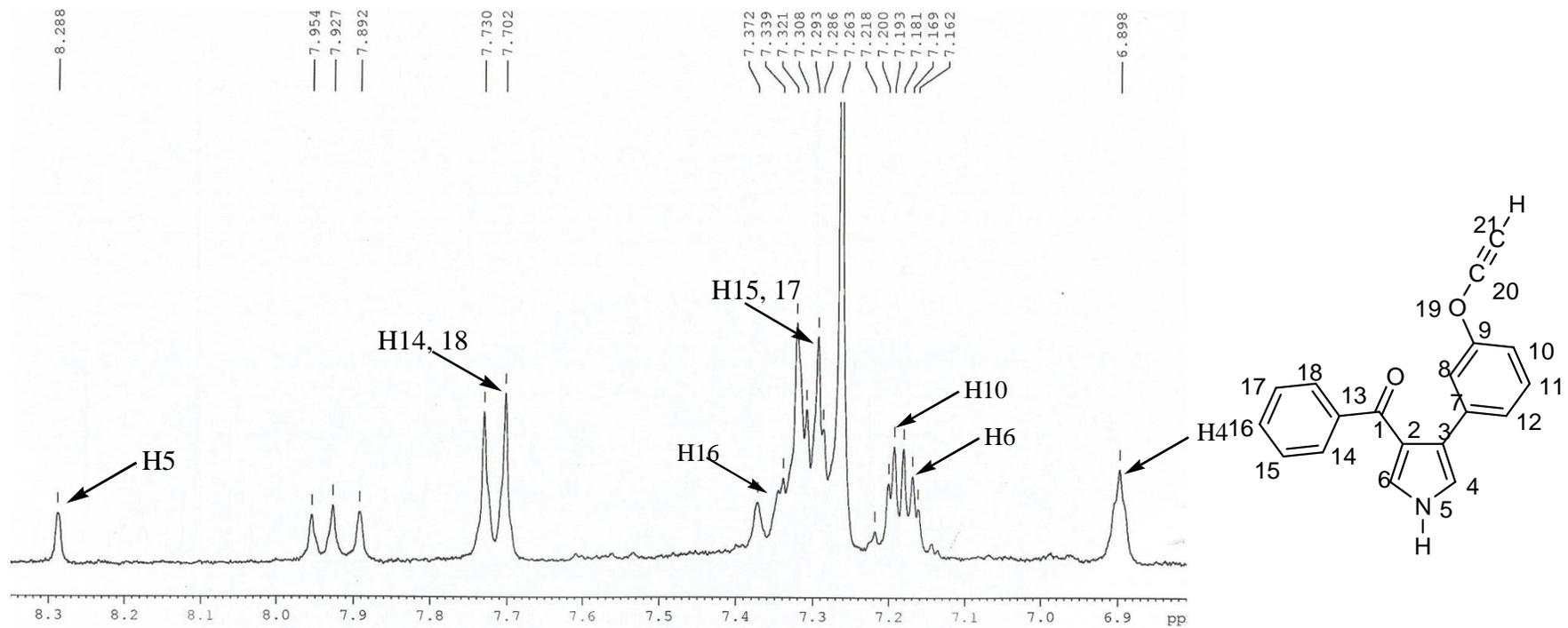
Espectro No. 33 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 1-fenil-1-(4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (16)



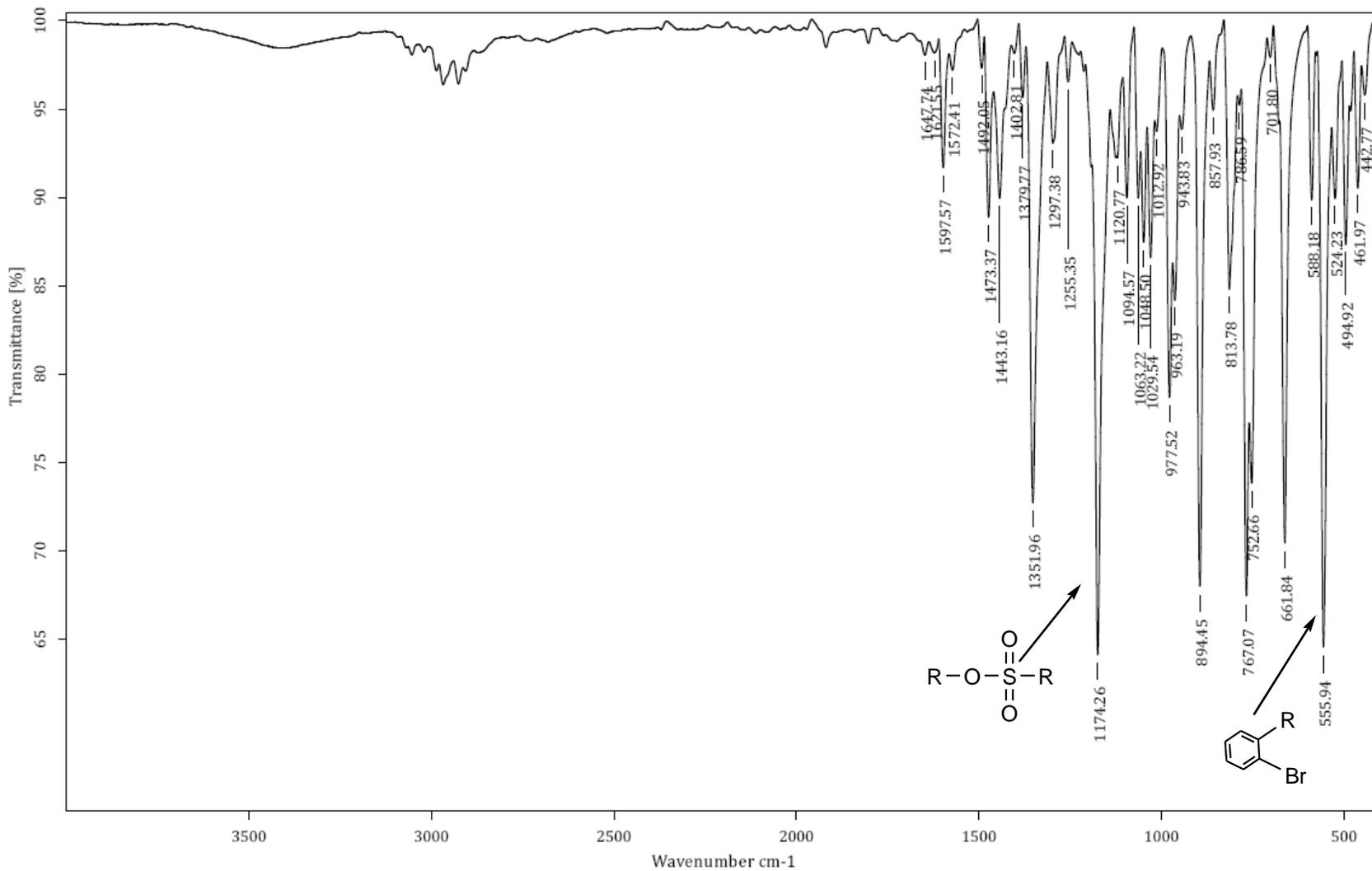
Espectro No. 34 IR (ATR), 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona(19)



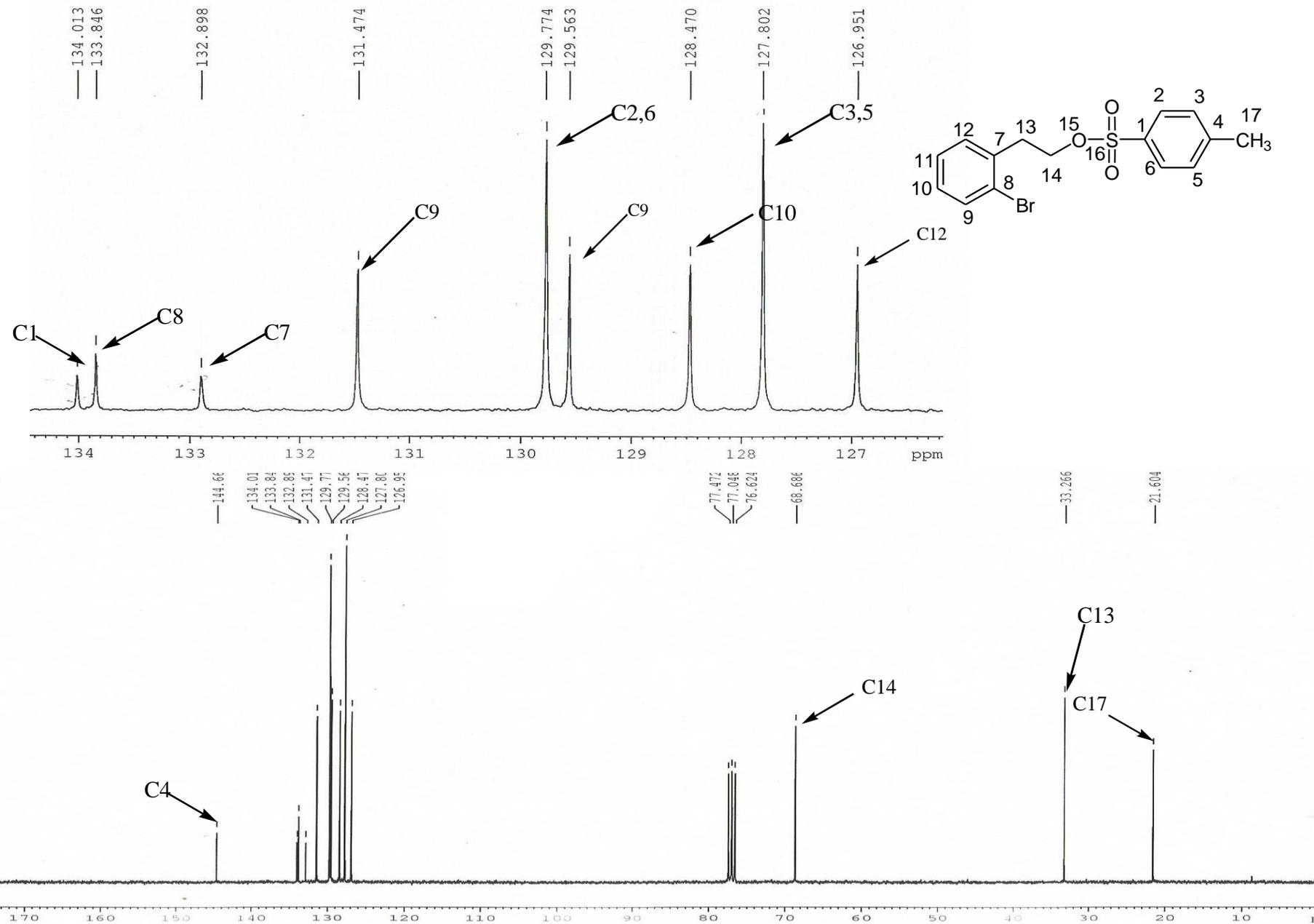
Espectro No. 35 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (19)



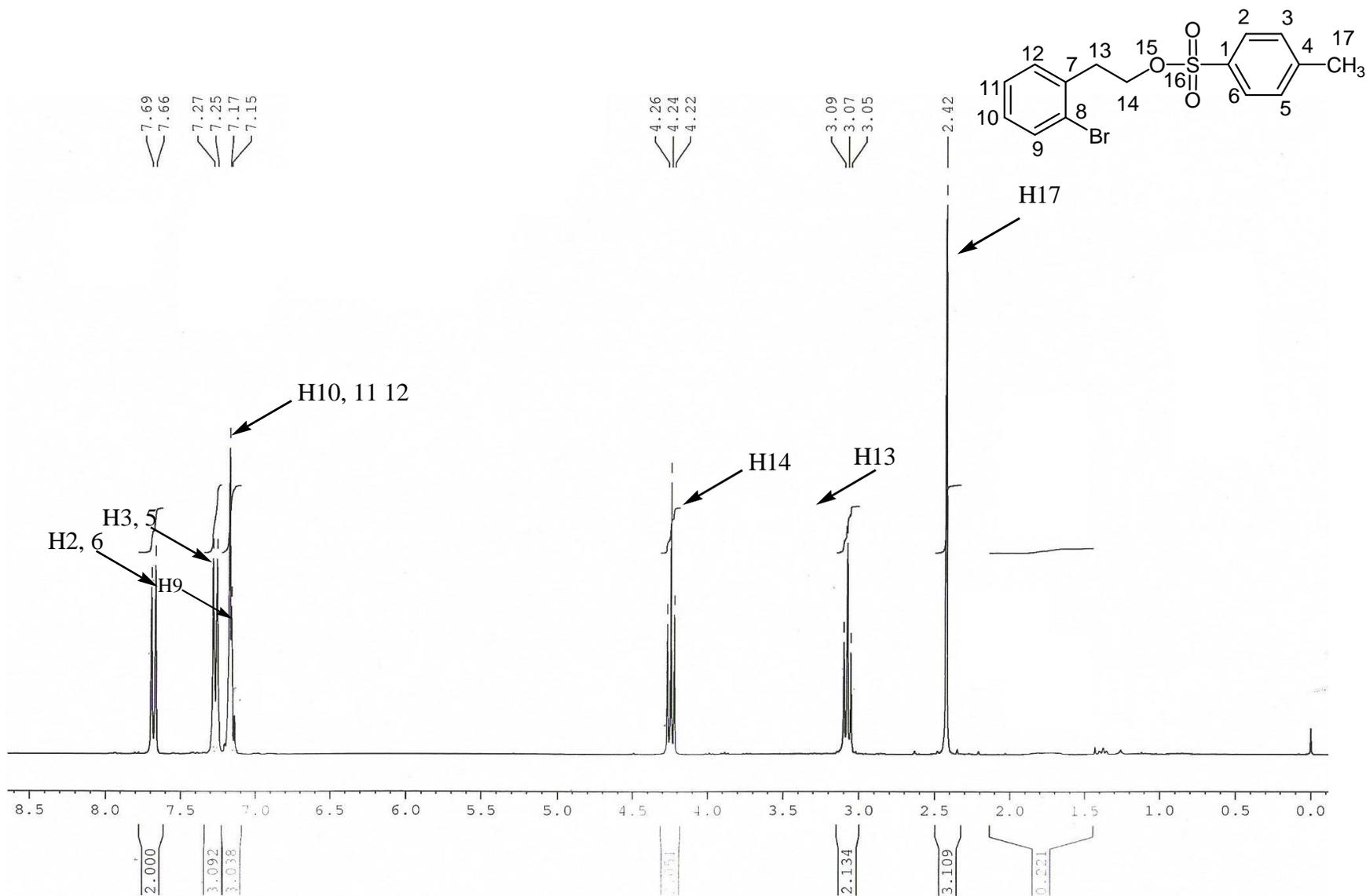
Espectro No. 36 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-(2-metil)fenil-1-trans-3-(4-propargiloxi)-1-(2-metilfenil)propen-1-ona (19)



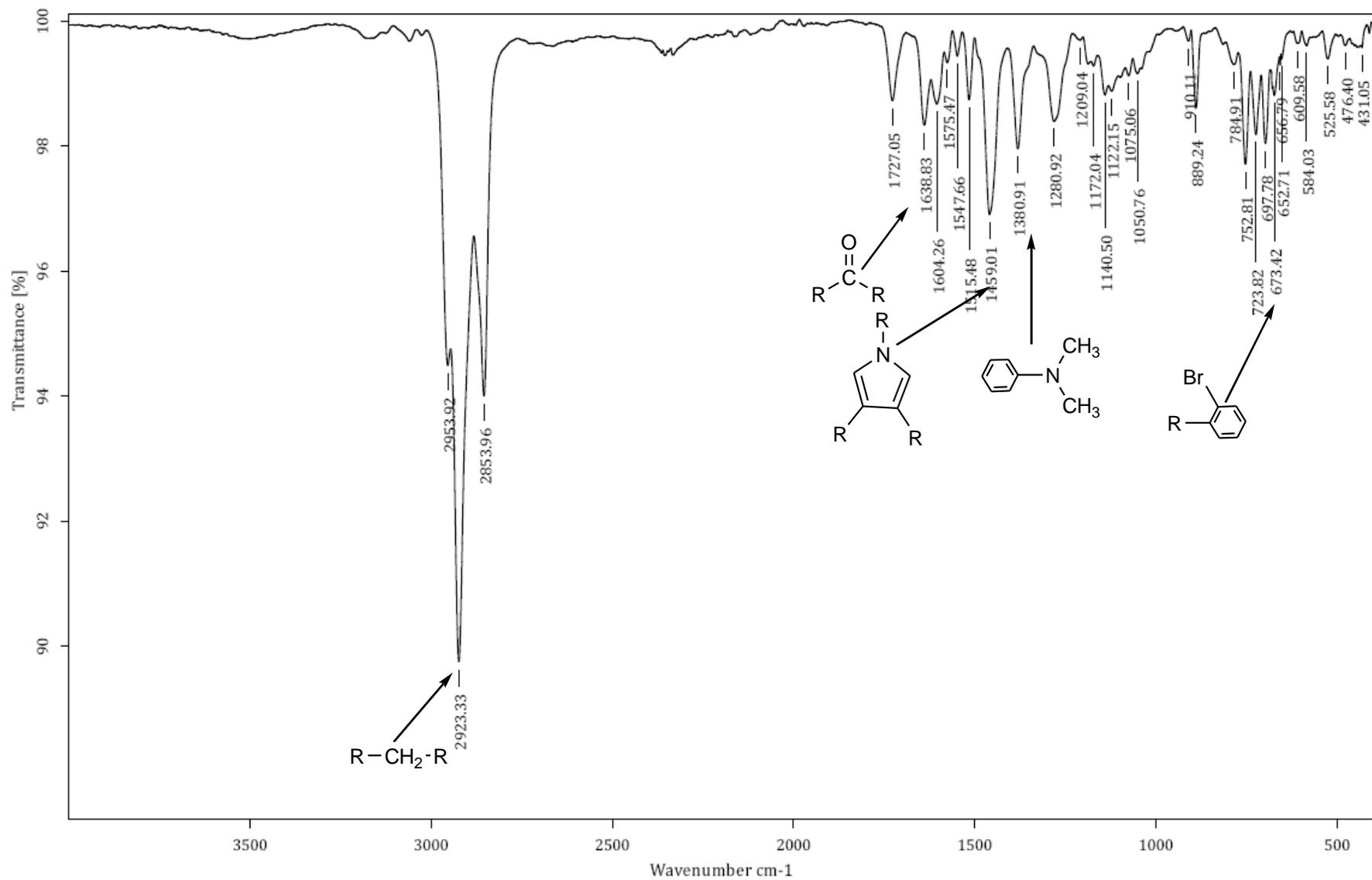
Espectro No. 37 IR (ATR), 2-clorofenil-4.metilbencensulfonato



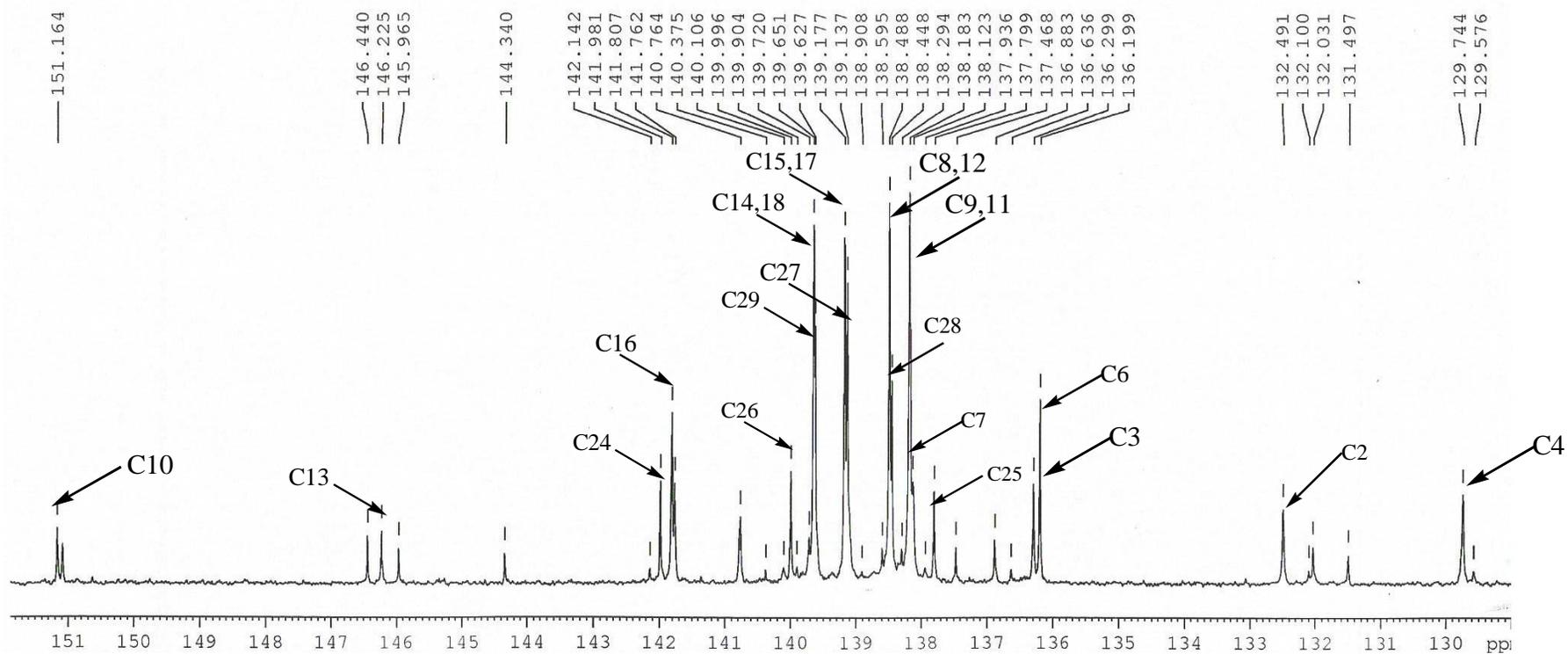
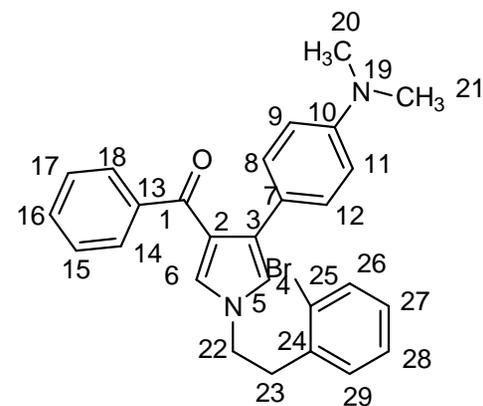
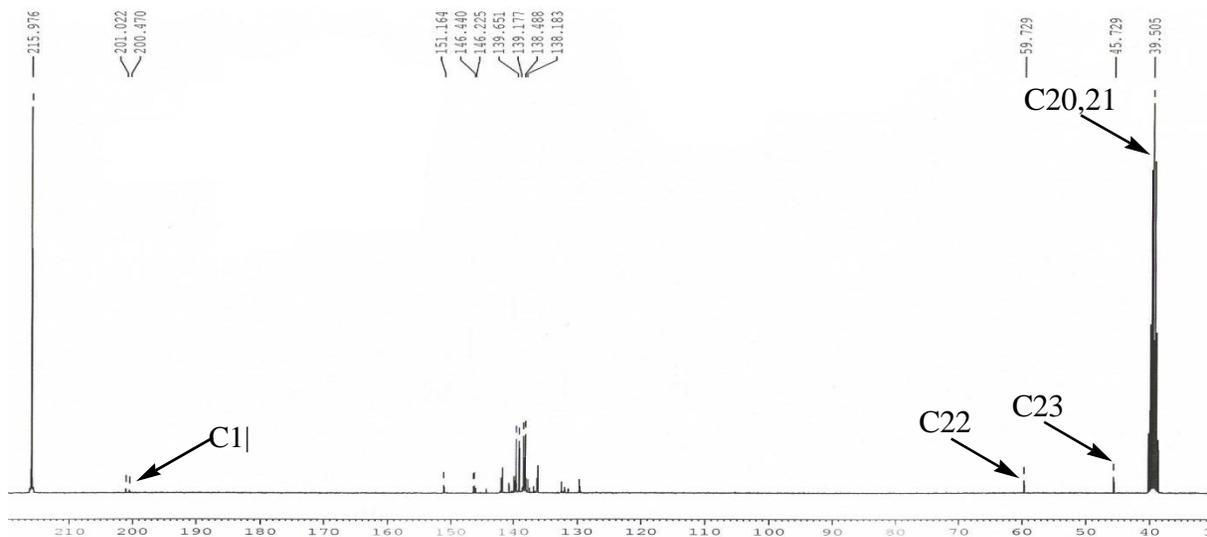
Espectro No. 38 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 2-clorofenetil-4.metilbensulfonato



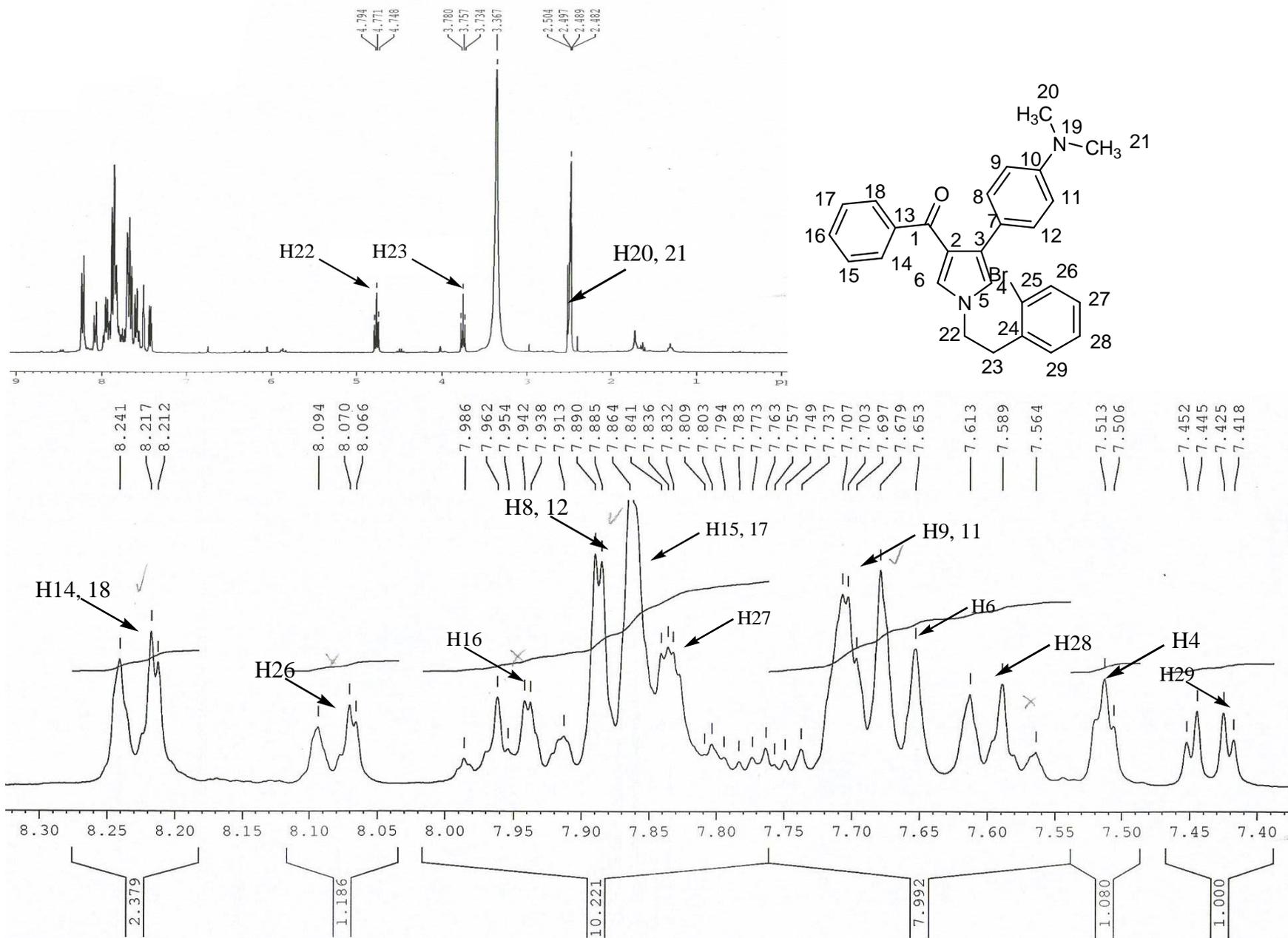
Espectro No. 39 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 2-clorofenetil-4-metilbensulfonato



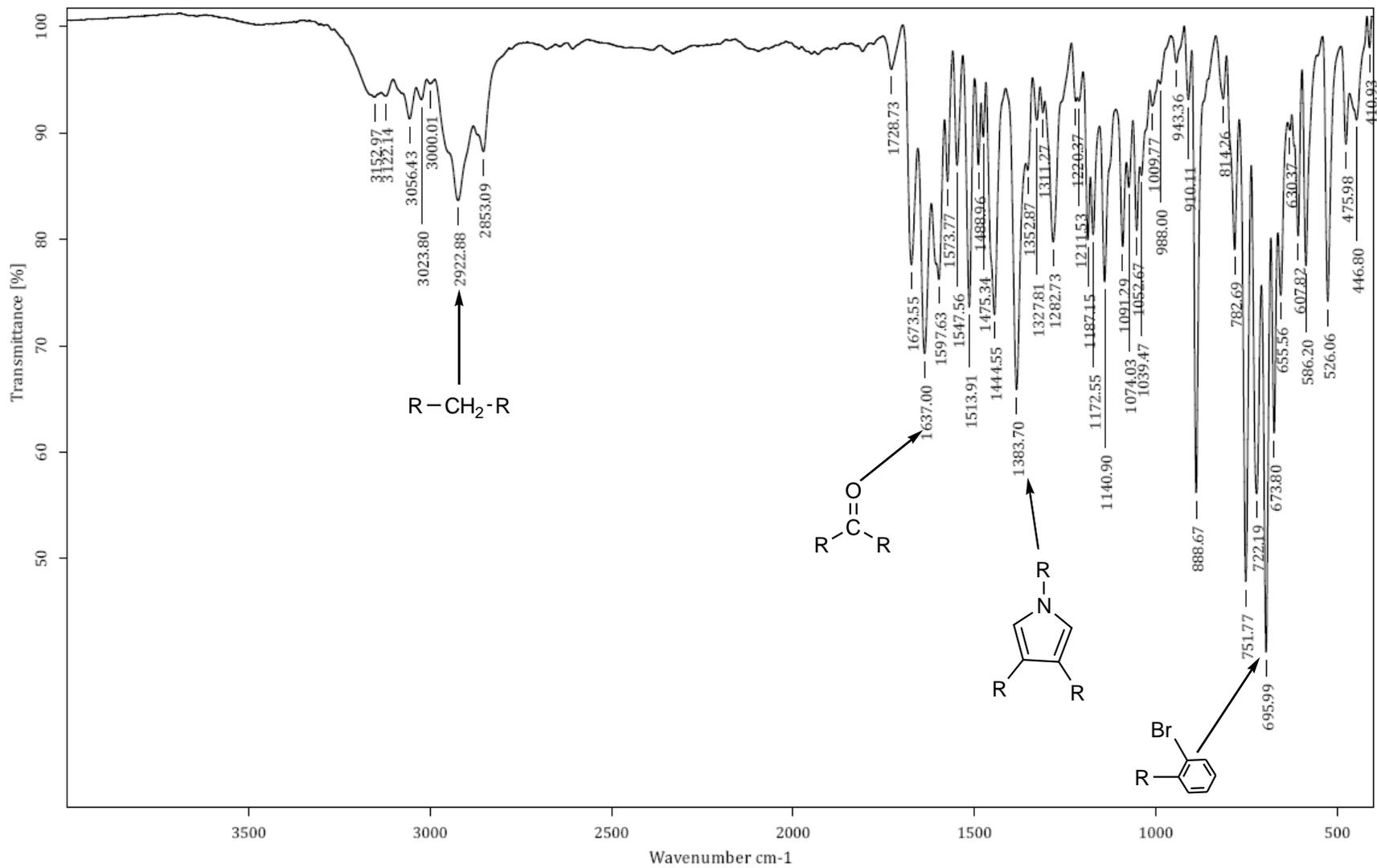
Espectro No. 40 IR (ATR), 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (20)



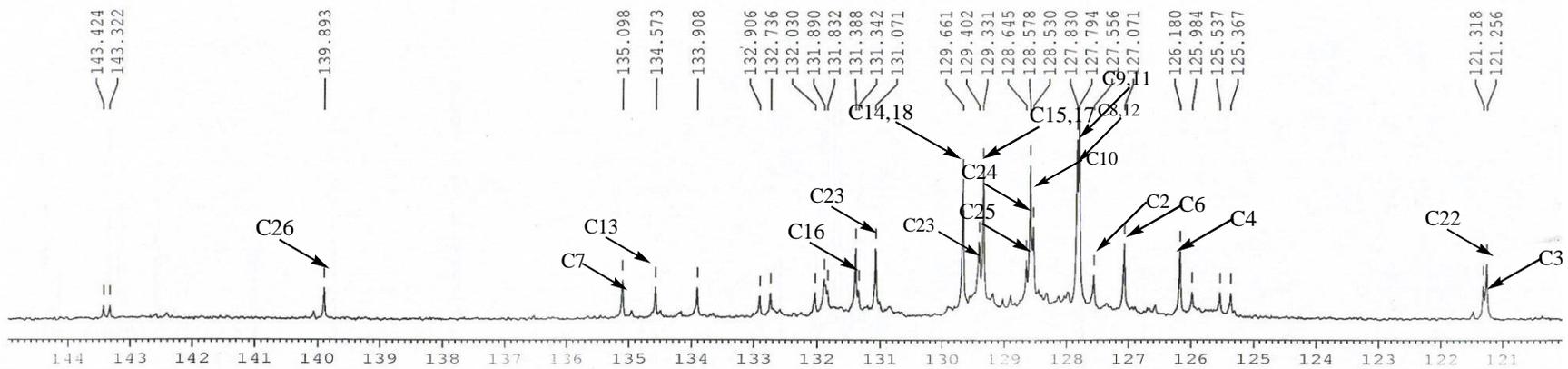
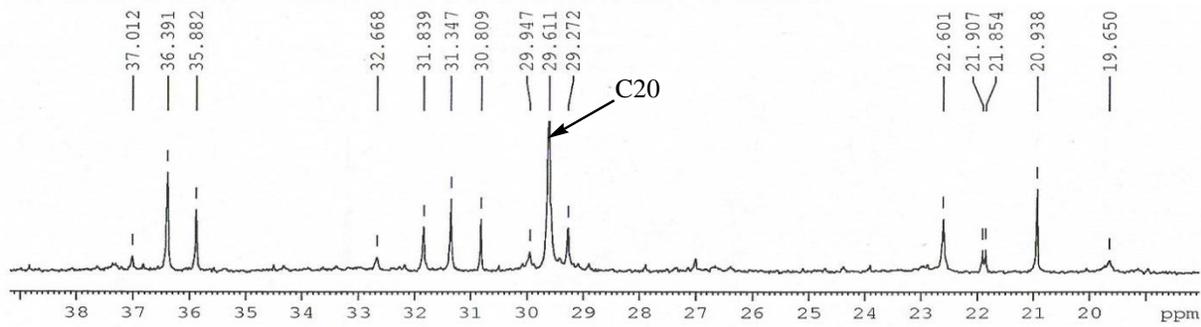
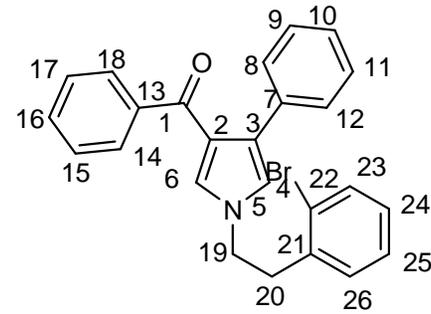
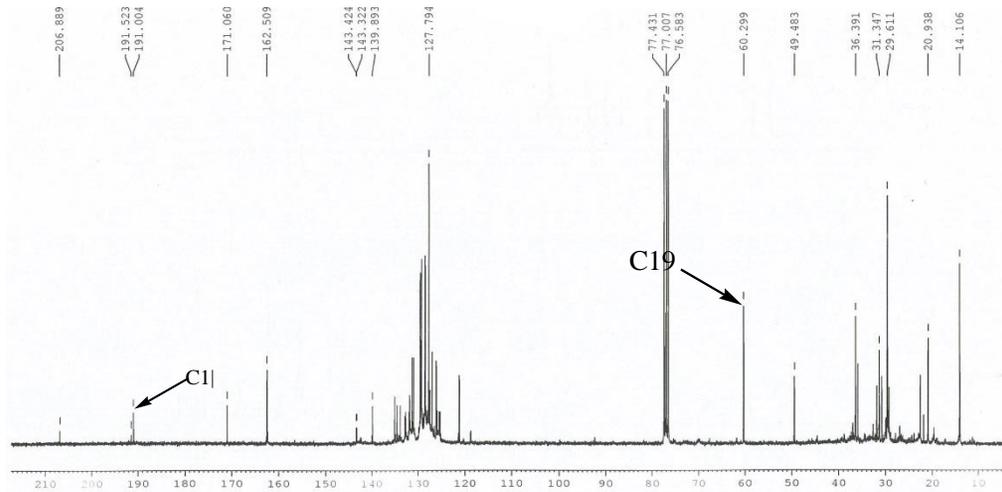
Espectro No. 41 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (20)



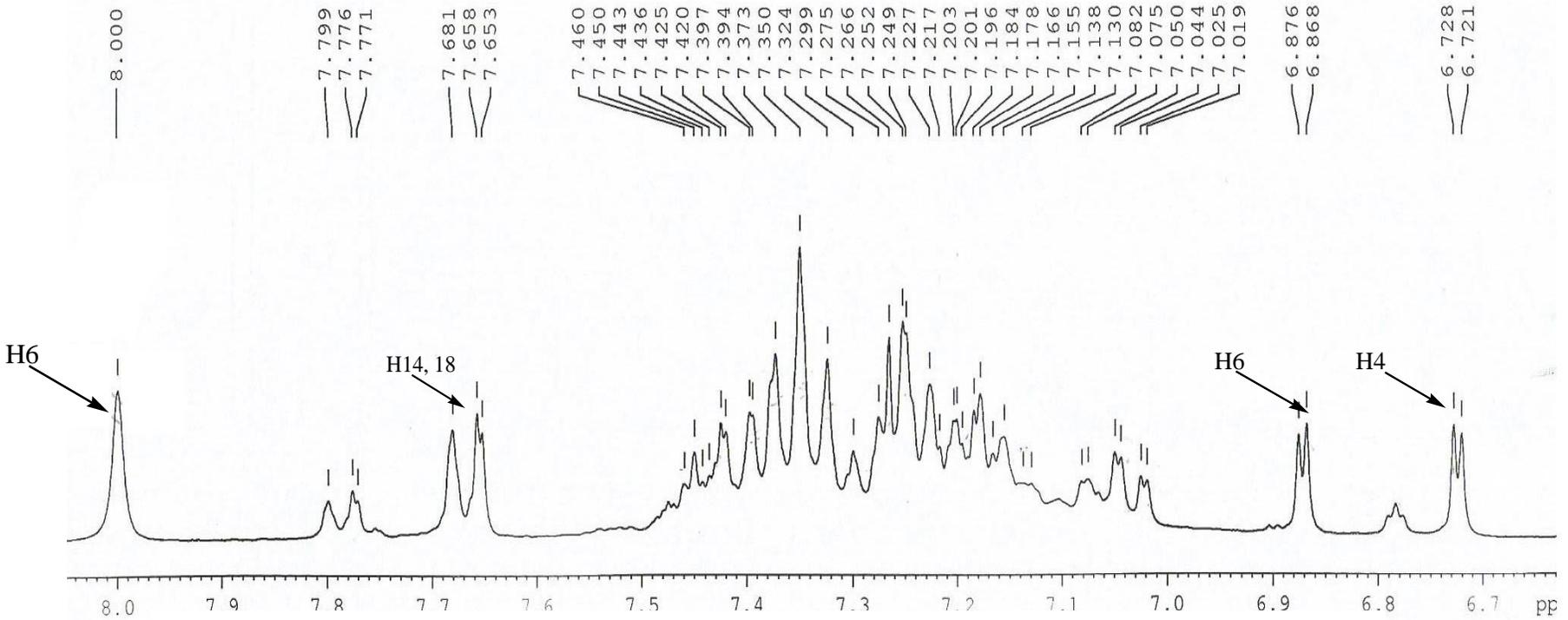
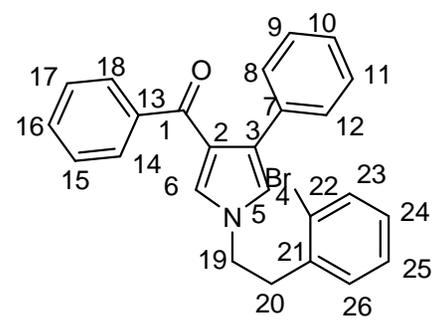
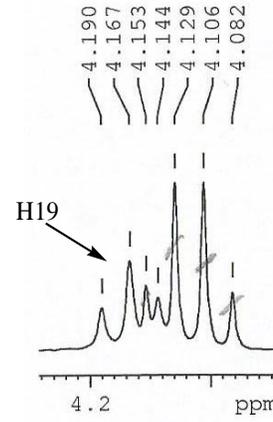
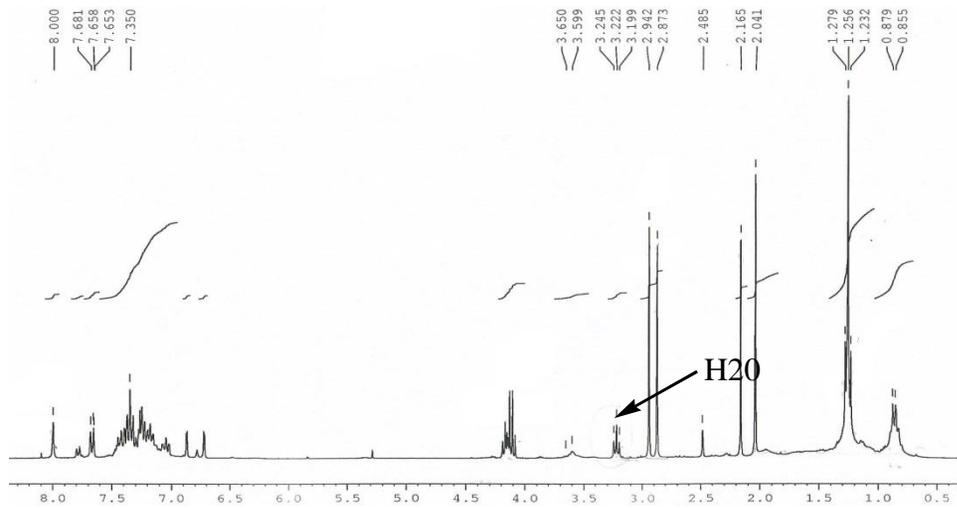
Espectro No. 42 RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-dimetiamino)pirrol-3-il)metanona (20)



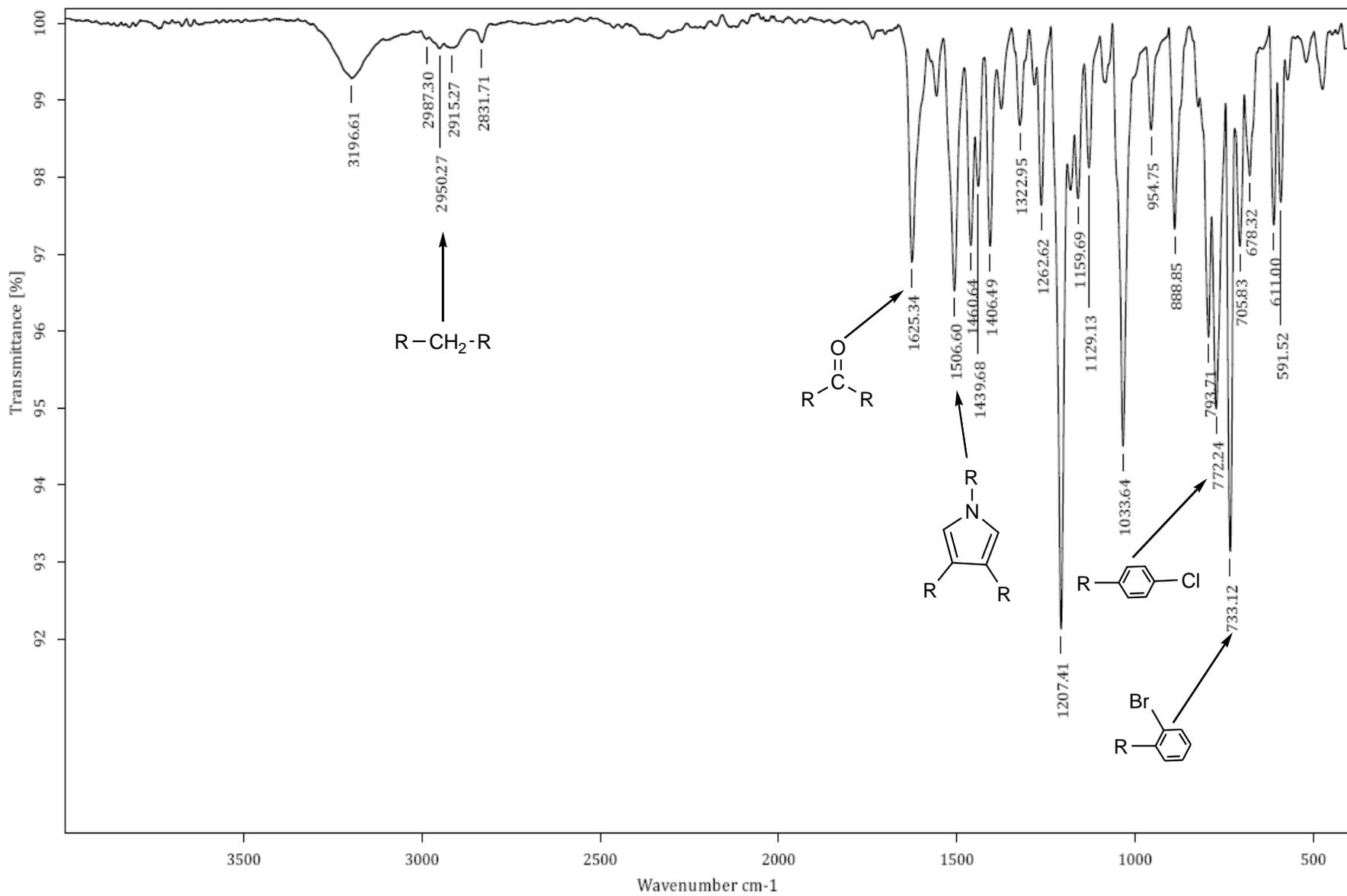
Espectro No. 43 IR (ATR), 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)



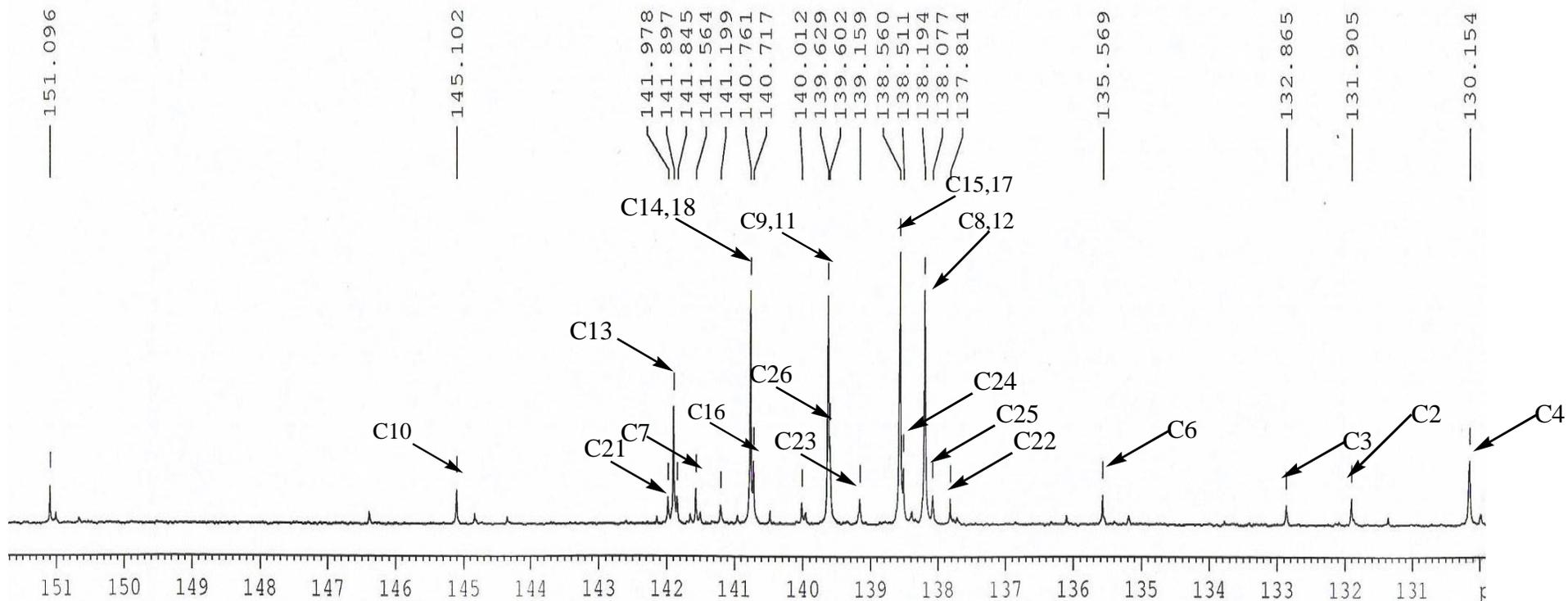
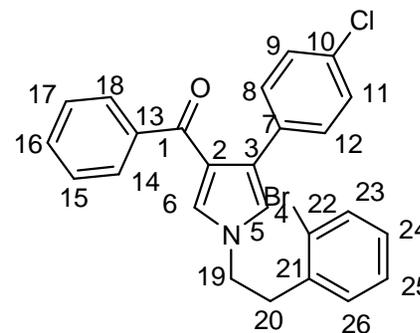
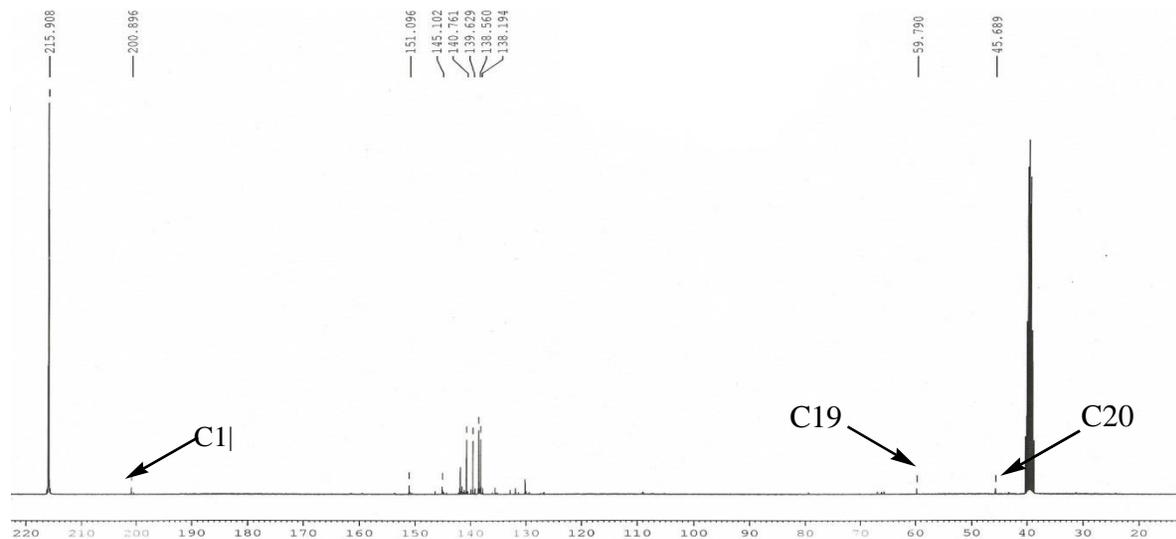
Espectro No. 44 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)



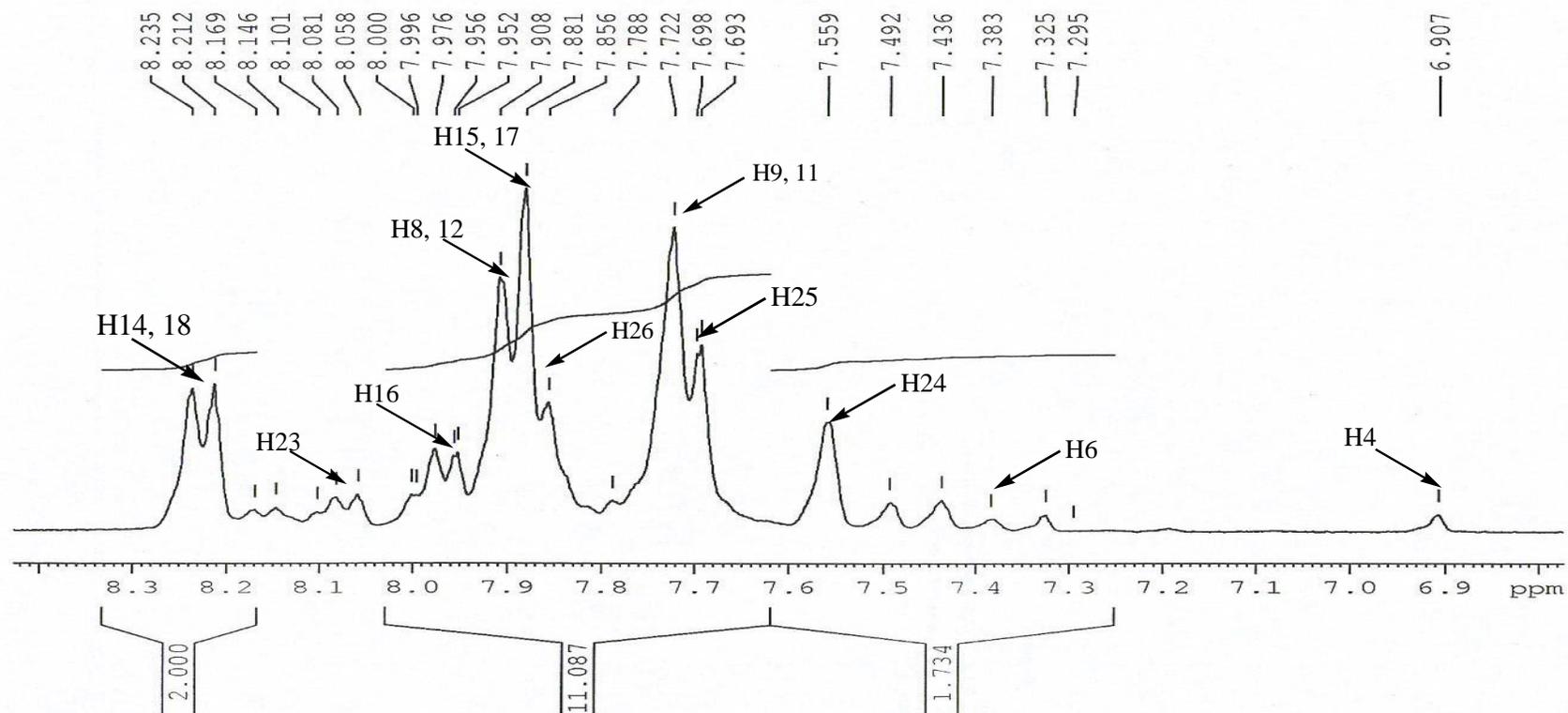
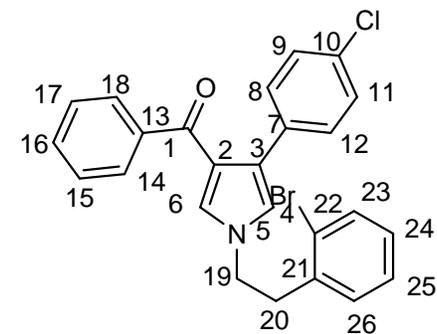
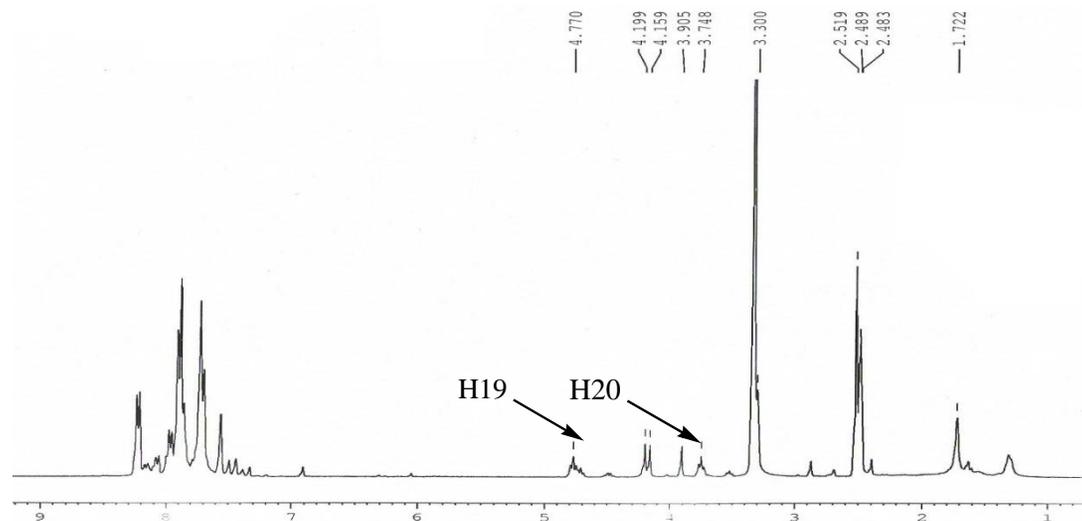
Espectro No. 45 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-pirrol-3-il)metanona (23)



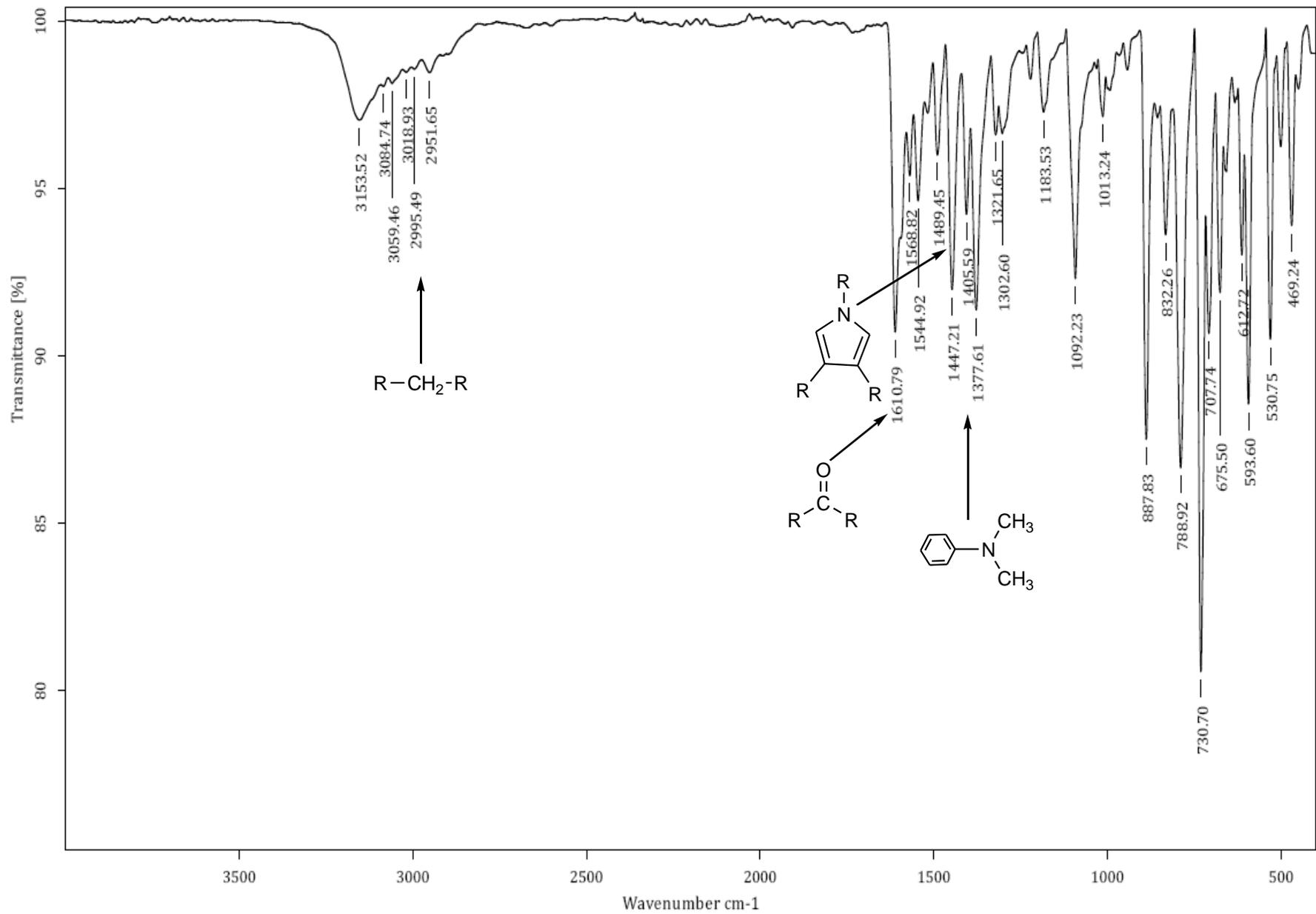
Espectro No. 46 IR (ATR), 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona(24)



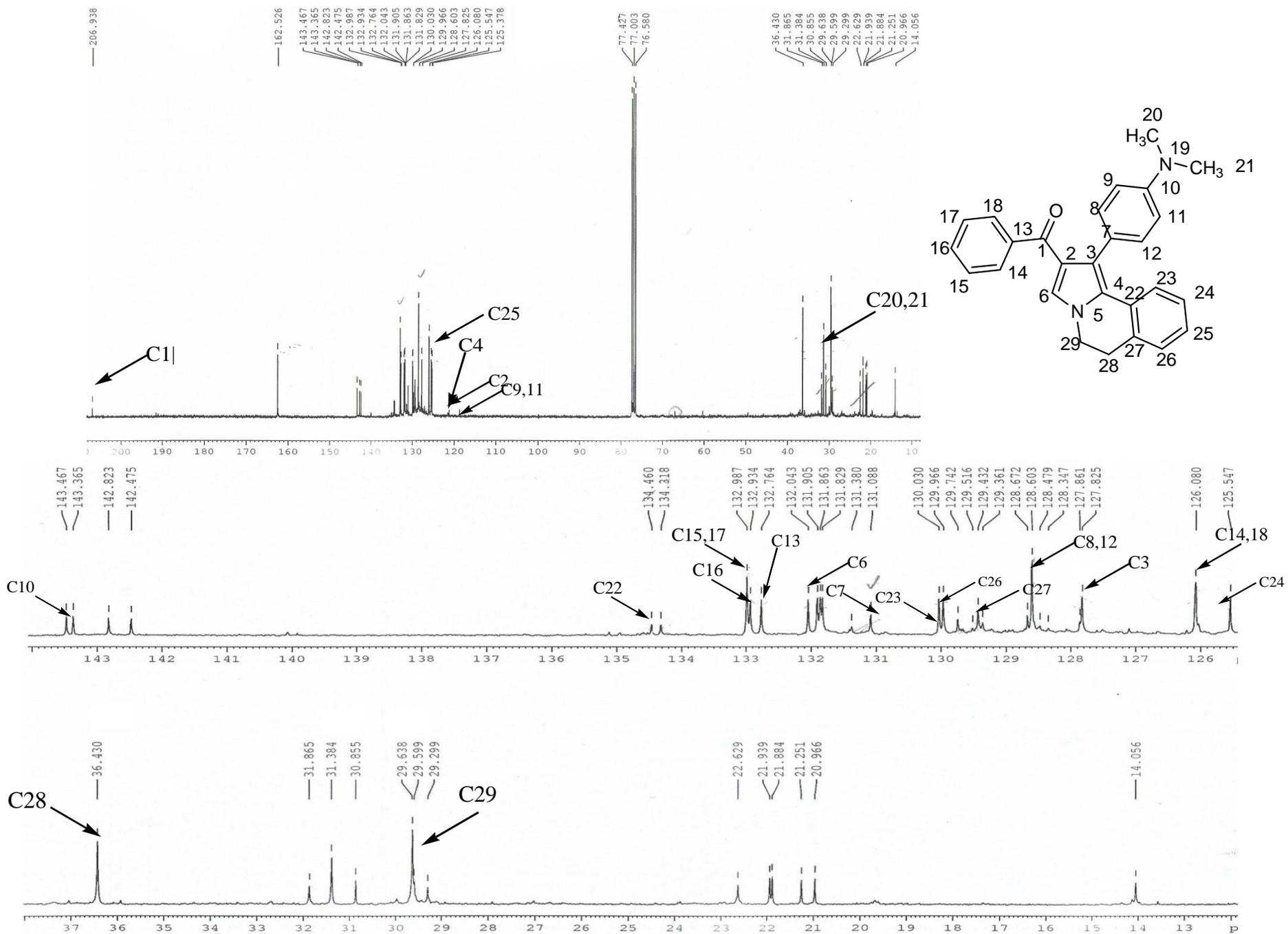
Espectro No. 47 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(4-cloro)pirrol-3-il)metanona (22)



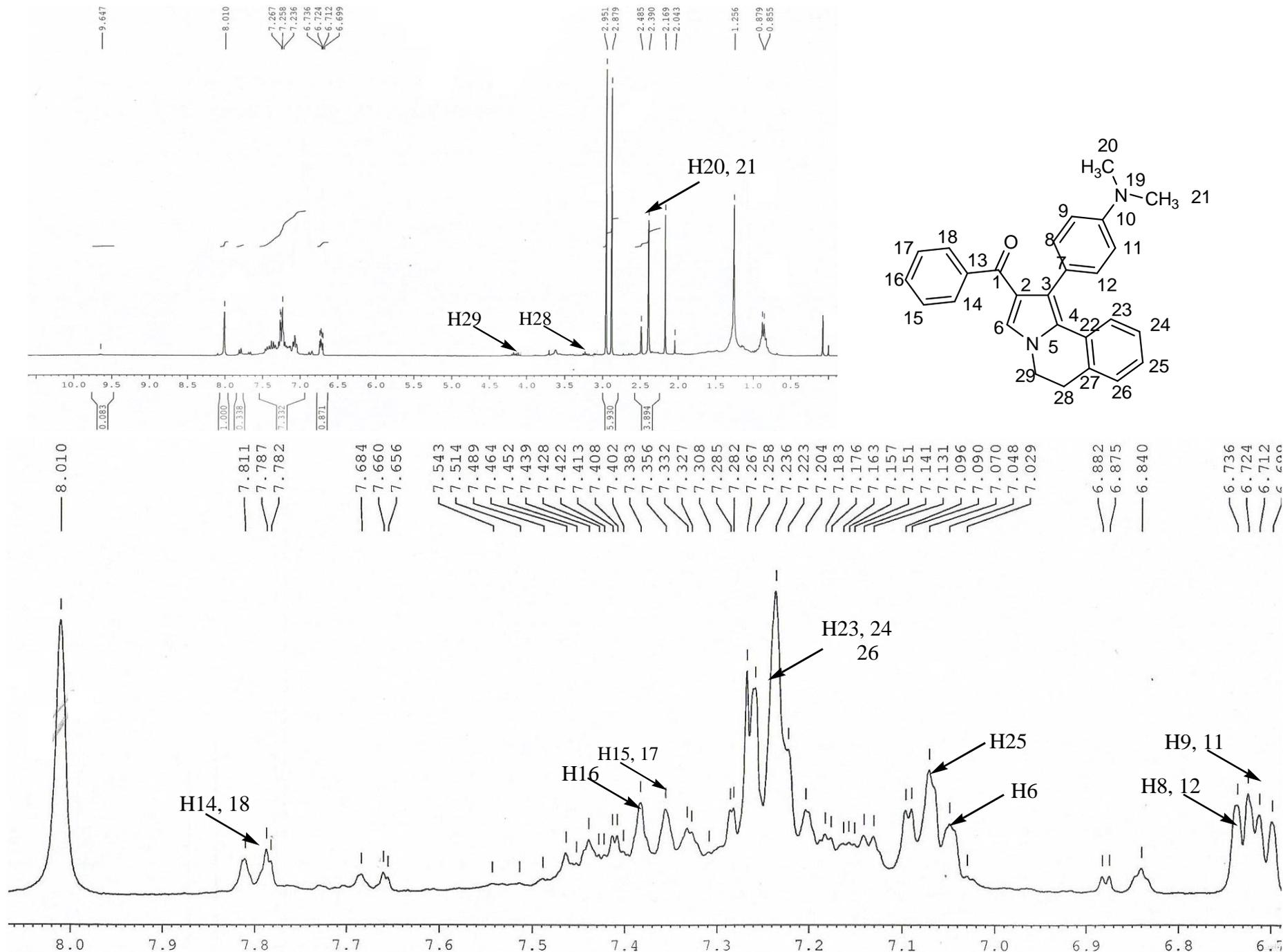
Espectro No. 48 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 1-fenil-1-(1-(2-(2-bromofenil)etil)-4-(2-cloro)pirrol-3-il)metanona (22)



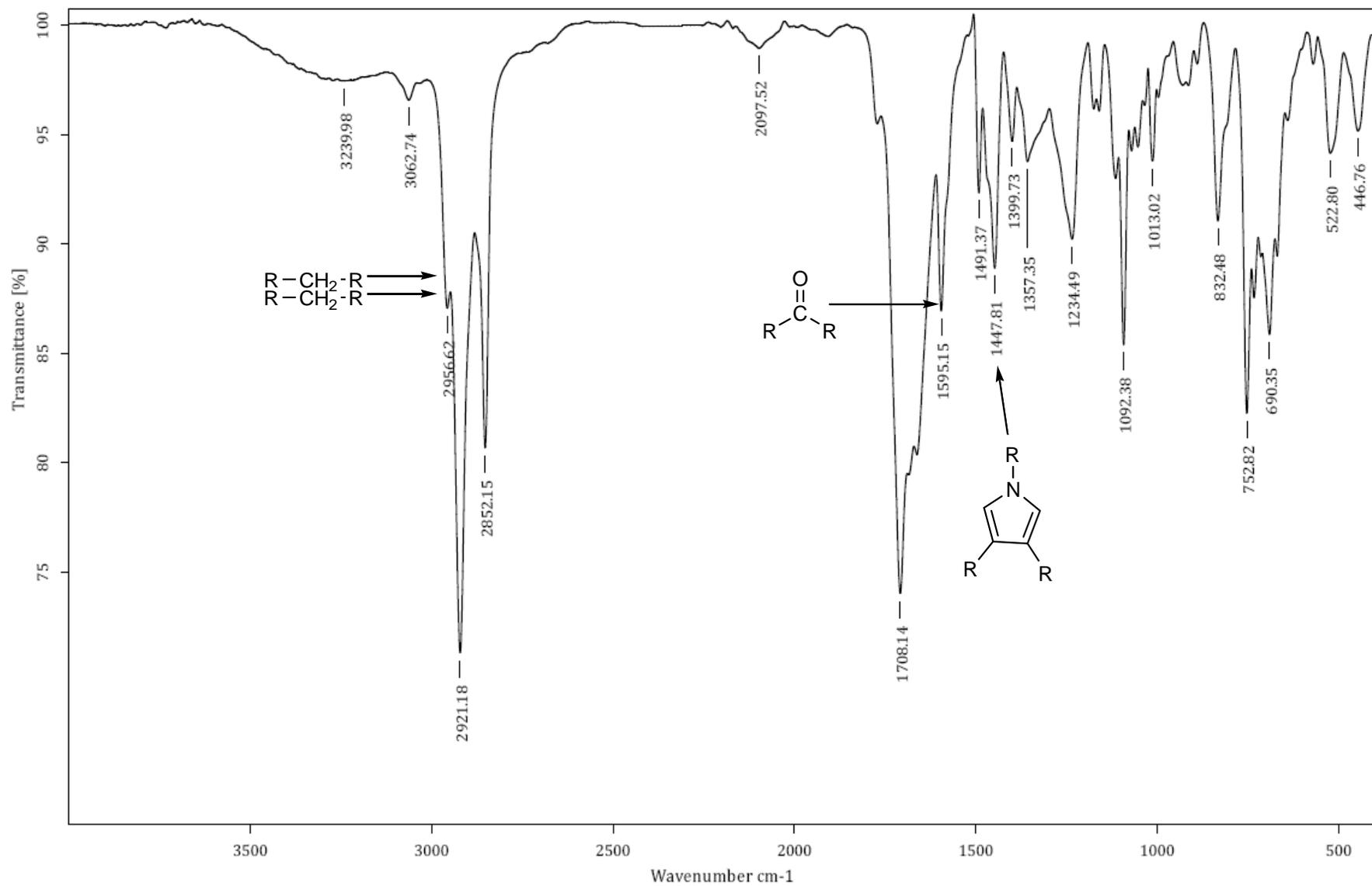
Espectro No. 49 IR (ATR), 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina(25)



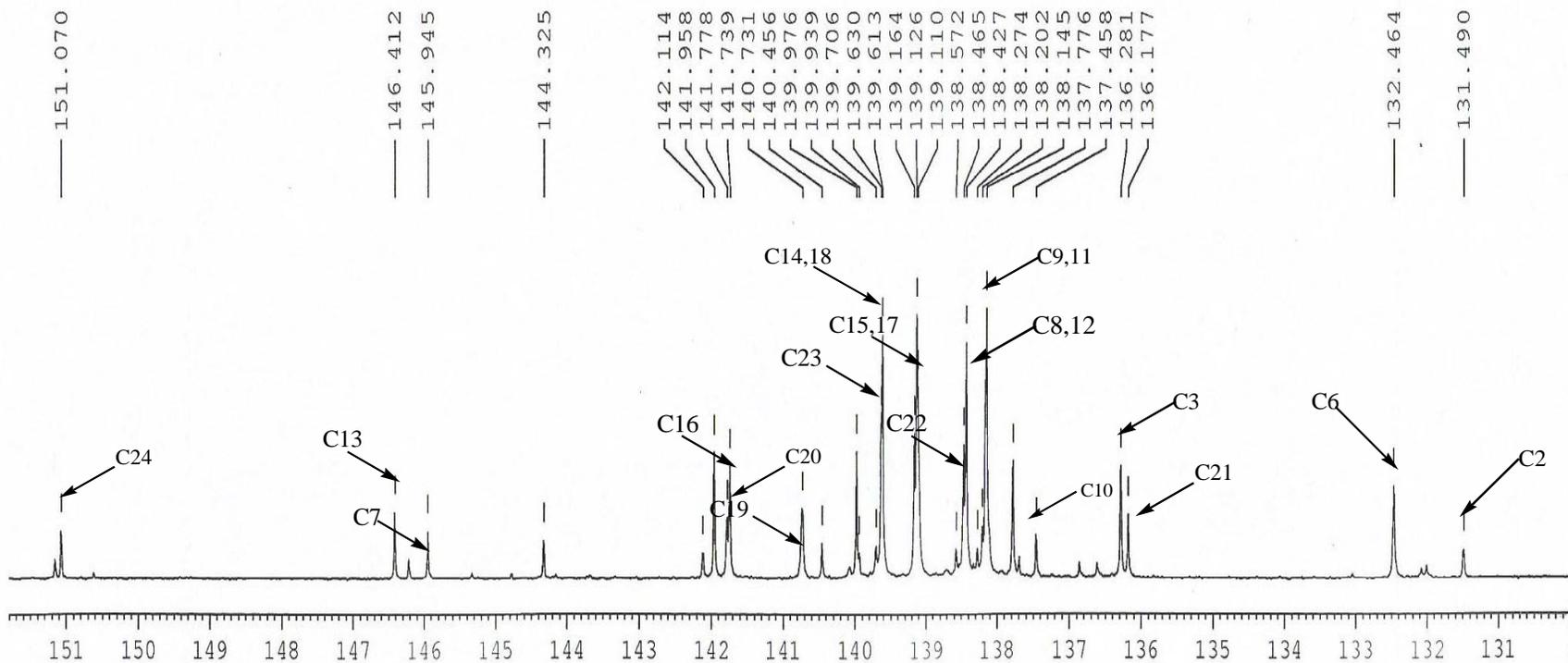
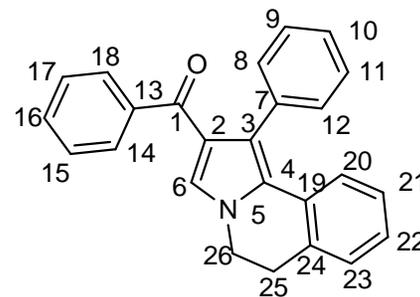
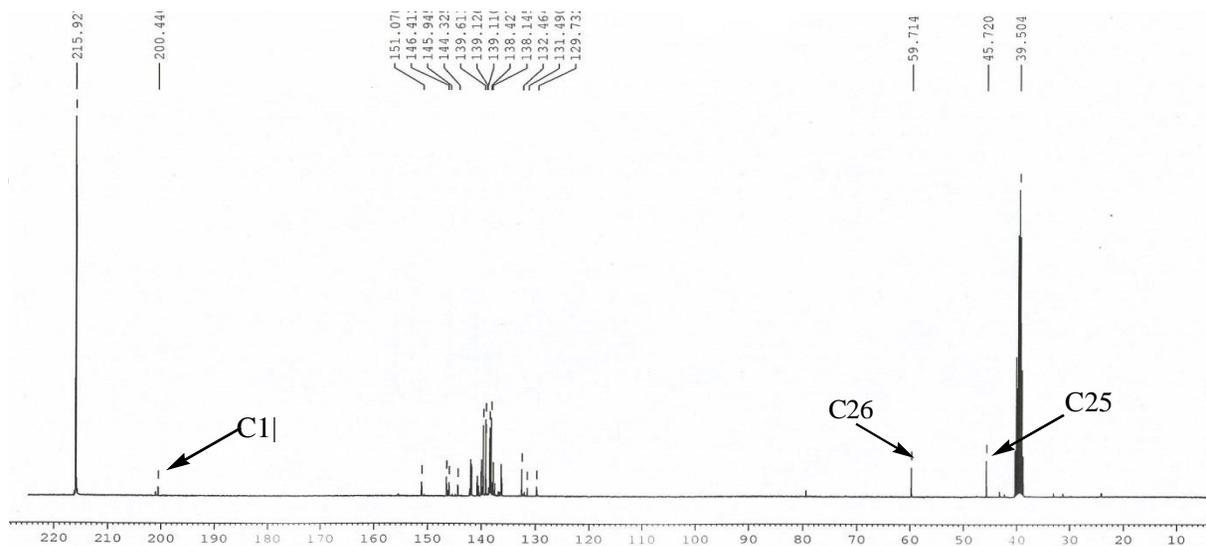
Espectro No. 50 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1'-i]isoquinolina (25)



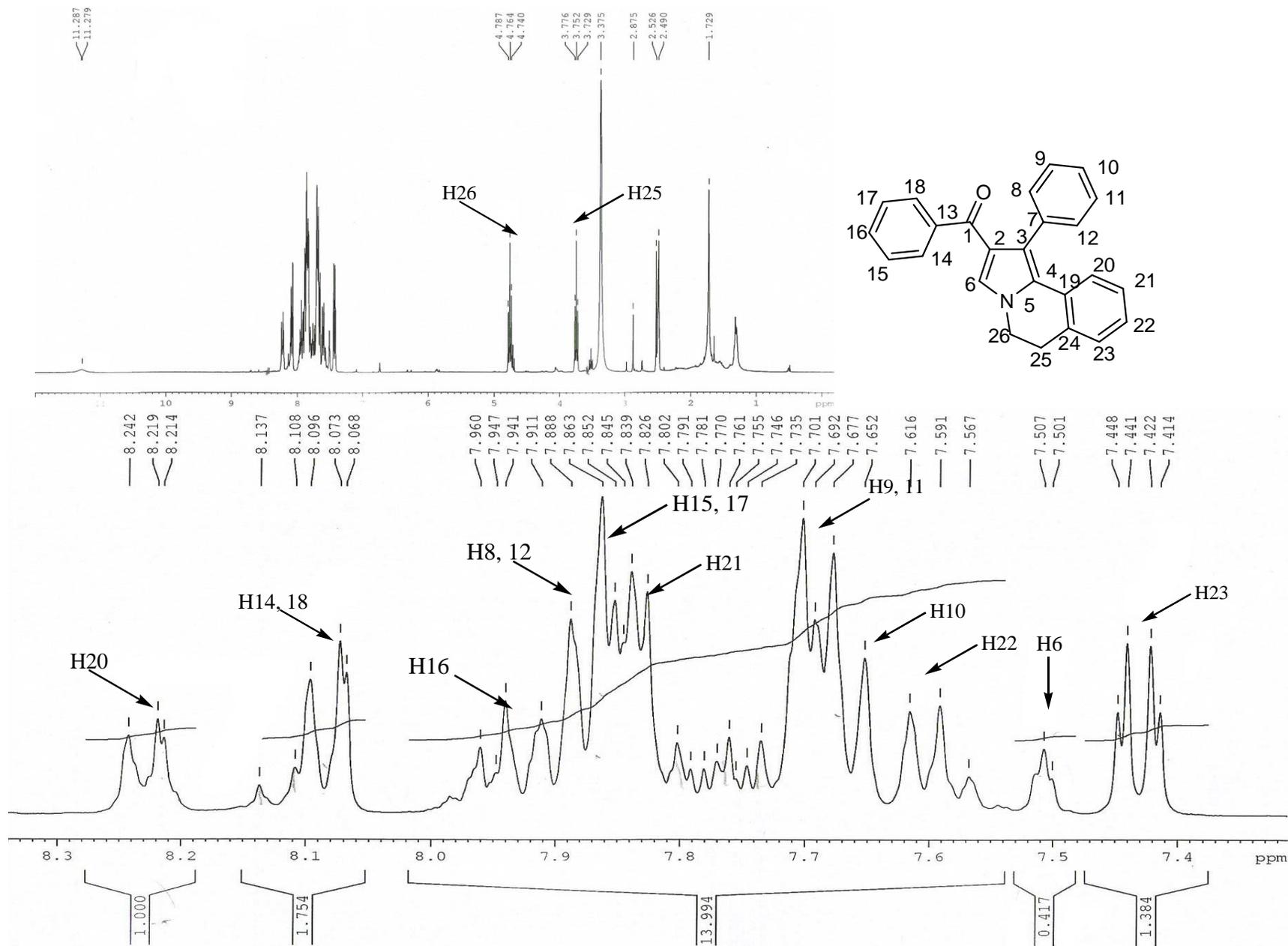
Espectro No. 51 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 1-(4-dimetilaminofen-1-il)-2-(fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1'-]isoquinolina (25)



Espectro No. 52 IR (ATR), 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)



Espectro No. 53 RMN 13C, CDCl₃, 75 MHz 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)



Espectro No. 54 RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz 1-(fenil)-2-fenilmetanon-1-il)pirrolo[1,1-a]isoquinolina (26)