

# Obtención de derivados pirrólicos a partir de chalconas y el synthon nitrogenado, tosilmethylisocianuro (TOSMIC)

Angelina Hormaza A.

Claudia Sánchez J.

Edgar Suárez G.

## Autores

### ANGELINA HORMAZA ANAGUANO

Ph. D en Ciencias Naturales, Universidad de Mainz – Alemania. M.Sc en Ciencias Químicas, Universidad del Valle. Docente de tiempo completo, Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Directora del Grupo de Investigación en Síntesis y Reactividad de Compuestos Orgánicos, SYRCOR, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

### CLAUDIA YANETH SÁNCHEZ JARAMILLO

Química, Universidad de Antioquia. M.Sc en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia,

sede Medellín. Docente de tiempo completo, Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid – Facultad de Ciencias Básicas, Sociales y Humanas. Directora del Grupo de Investigación en Química Básica y Aplicada a Procesos Bioquímicos, Biotecnológicos y Ambientales.

### EDGAR SUÁREZ GARCÍA

Estudiante de Ingeniería Biológica - Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, Facultad de Ingeniería Biológica. Investigador del Semillero de Investigación en Síntesis y Reactividad de Compuestos Orgánicos, SYRCOR, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

**Recibido:** 24 de enero de 2008  
**Aprobado:** 11 de marzo de 2008

## Resumen

Cuatro nuevos compuestos pirrólicos han sido preparados de forma eficiente a partir de chalconas y tosilmetilisocianuro, reactivo comúnmente denominado TOSMIC. Bajo las condiciones de reacción utilizadas, medio básico (NaH) y un solvente aprótico (éter/dimetilsulfóxido), se propone para su formación una ruta concertada a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, en el cual la chalcona actúa como un dipolarófilo aportando dos carbonos, en tanto que el TOSMIC representa el componente 1,3 dipolar que contribuye con el fragmento  $C\alpha NC\alpha$  para la respectiva ciclación del anillo pirrólico. La elucidación estructural de los compuestos obtenidos se llevó a cabo con técnicas espectroscópicas convencionales. Además, con el propósito de evaluar el efecto de deslocalización ejercido por el sustituyente metoxi, se realizó la modelación teórica de la distribución de carga atómica sobre los centros directos de la reacción en fase gaseosa según los modelos teóricos HF/6-31G(d) y B3LYP/6-31G(d).

## Palabras clave

Heterocíclicos, cicloadición, pirroles, chalconas, TOSMIC

## Abstract

Four new pyrrolic compounds have been prepared in an efficient procedure from chalcone and tosylmethylisocyanide, reagent commonly called TOSMIC. Under the used reaction conditions, basic medium (NaH) and aprotic solvent (Ether /dimethylsulfoxide), for its formation is proposed a concerted path through a 1,3-dipolar cycloaddition, where chalcone acts as a dipolarophile contributing two carbons, while the TOSMIC represents a 1,3 dipolar component that provided the fragment  $C\alpha NC\alpha$  for the pyrrolic ring formation. The structural elucidation of obtained compounds was carried out by conventional spectroscopic techniques. Furthermore, in order to evaluate the delocalization effect by the methoxy substituent, the theoretical modeling of the atomic charge distribution in the direct center of reaction in gas phase was carried out according to at the HF/6-31G (d) and B3LYP/6-31G (d) theoretic models.

## Key Words

Heterocycles, Cycloaddition, Pyrroles, Chalkone, TOSMIC

# Obtención de derivados pirrólicos a partir de chalconas y el synthon nitrogenado, tosilmetilisocianuro (TOSMIC)

Angelina Hormaza A. <sup>1</sup>

Claudia Sánchez J. <sup>2</sup>

Edgar Suárez G. <sup>3</sup>

POLITÉCNICA No. 7 | julio - diciembre de 2008, pp. 85 - 102 |

## Introducción

La síntesis de compuestos heterocíclicos se ha visto estimulada en razón de las potenciales propiedades biológicas y farmacológicas exhibidas por la mayoría de este tipo de moléculas; dicha actividad ha permitido que su implementación se extienda tanto a la medicina como a la agricultura, la industria y la ciencia básica.

Este trabajo se orientó hacia la obtención de anillos pirrólicos, debido a sus múltiples aplicaciones; así por ejemplo en la medicina, por su actividad de tipo anticonvulsivo (Carson *et al.*, 1997, 1578), antimicrobiano (Biava *et al.*, 2003, 515), antiinflamatorio (Harrak *et al.*, 2007, 4876) y analgésico (Senga *et al.*, 1981, 610). Los compuestos pirrólicos también han sido catalogados como potenciales agentes antipsicóticos (Thurkauf *et al.*, 1995, 4950), agentes vasorelajantes (Ferlin *et al.*, 2002, 427), agentes anticancerígenos (Kamal *et al.*, 2003, 3451) y como antibióticos antitumor DNA-interactivos (Kamal *et al.*, 2002, p.215). Además, se han utilizado con fines terapéuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia (Pfefferkorn *et al.*, 2007, 8124), epilepsia y obesidad (Isaac *et al.*, 2000, 919).

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, ahormaza@unalmed.edu.co

<sup>2</sup> Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid, Facultad de Ciencias, cysanchez@elpoli.edu.co

<sup>3</sup> Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, Facultad de Ingenierías, Escuela de Química, esuarez@unamed.edu.co

En el sector agrícola, sus propiedades anti-fúngicas e insecticidas (Guessan *et al.*, 2007, 69) han sido utilizadas en la preparación de herbicidas y fungicidas. En la industria se les emplea actualmente como catalizadores en procesos de polimerización (Aydogan *et al.*, 2007, 9746), como inhibidores de la corrosión, preservativos y solventes para resinas y terpenos.

Adicionalmente, la aplicación de los pirroles se plasma en su utilización como materia prima para síntesis orgánica, dentro de similitud de eslabones, para la generación de macromoléculas con grupos funcionales y estereoquímica definida o la obtención de medicamentos con propiedades específicas; un ejemplo particular lo constituye la melatonina y las moléculas derivadas de ésta que exhiben propiedades antiinflamatorias y analgésicas (Elmegeed *et al.*, 2007).

Muchas estrategias sintéticas han sido implementadas para la obtención de compues-

tos heterocíclicos (Elguero, 1996; Erian, 1993, 1991); algunas de ellas incluyen la participación de chalconas (Dahar, 1981); en este caso particular, se ha seleccionado para la obtención de derivados pirrólicos la reacción de cicloadición 1,3-dipolar debido a su alta eficiencia y versatilidad (Hormaza *et al.*, 2004, 229).

En el artículo se presenta la obtención de cuatro pirroles a partir de monochalconas p-sustituidas y el TOSMIC. Las cuatro estructuras (4a-d) corresponden a la participación del grupo metoxi en la posición 4 tanto del anillo fenílico como benzoílico y en los dos simultáneamente. El grupo metoxi fue seleccionado con el propósito de evaluar su naturaleza electrón-donante sobre la deslocalización electrónica del precursor como factor influyente en la formación del dipolarófilo. En la figura 1 se presenta la reacción de obtención de los compuestos pirrólicos.

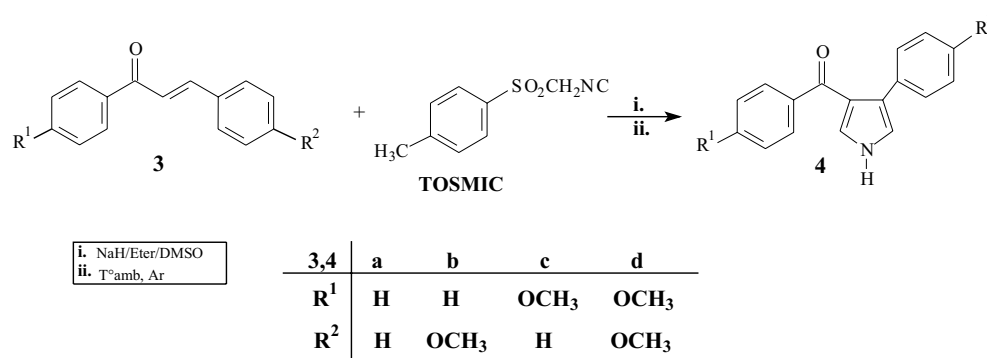


Figura 1. Síntesis de compuestos pirrólicos a través de la cicloadición 1,3-dipolar

Muchas investigaciones se han orientado hacia el diseño de estrategias sintéticas eficientes para la formación de derivados pirrólicos; sin embargo, el estudio teórico de su mecanismo de formación ha sido poco explorado; esto ha motivado a incluir en el presente estudio la modelación teórica de algunas propiedades tales como las cargas atómicas y la energía libre de Gibbs como parámetros para validar el mecanis-

mo concertado previamente sugerido (Houwing y Vanlensen, 1981, 1127). Para este propósito se utilizará los modelos computacionales HF/6-31G(d) (Ditchfield, 1971, p.724; Scout y Radon, 1996, 16502; McQuarrie y Simon, 1999; McIver, 1974, 72) y B3LYP/6-31G(d) (Glendening *et al.*, 1988; Glasstone *et al.*, 1941; Benson, 1969) implementados en el programa Gaussian03 (Frisco *et al.*, 2003).

## Resultados y discusión

La preparación del material de partida, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (3a-d) fue alcanzada de forma eficiente mediante la condensación de Claisen-Schmidt entre acetofona y benzaldehído, sustituidos respectivamente en posición para. En la figura 2 se presenta la

obtención de estas moléculas. Las chalconas previamente sintetizadas constituyen los precursores para generar junto con TOSMIC, bajo condiciones básicas, NaH y un medio aprótico, éter/dimetilsulfóxido, DMSO, los derivados pirrólicos a través de una cicloadición 1,3-dipolar.

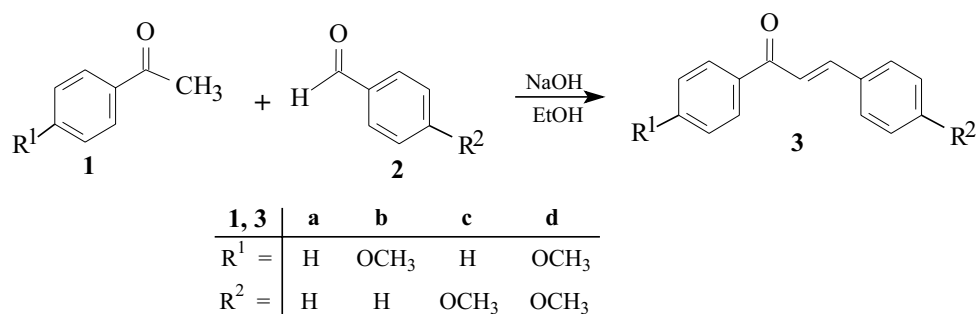


Figura 2. Obtención de precursores carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados

La gran reactividad del tosilmetilisocianuro, TOSMIC y su disponibilidad comercial, lo han convertido en un *synthon* de amplio uso en síntesis orgánica para la generación de compuestos heterocíclicos de 5 miembros (Van Leuden *et al.*, 1972,

2367; Van Nispess *et al.*, 1980, 3723; Van Leusen, 1972, 2369; Van Leuden *et al.*, 1972, 2373; Van Leuden *et al.*, 1972, 5337, Houwing y Van Lensen, 1981, 1127). En la figura 3 se presenta el mecanismo general de cicloadición propuesto.

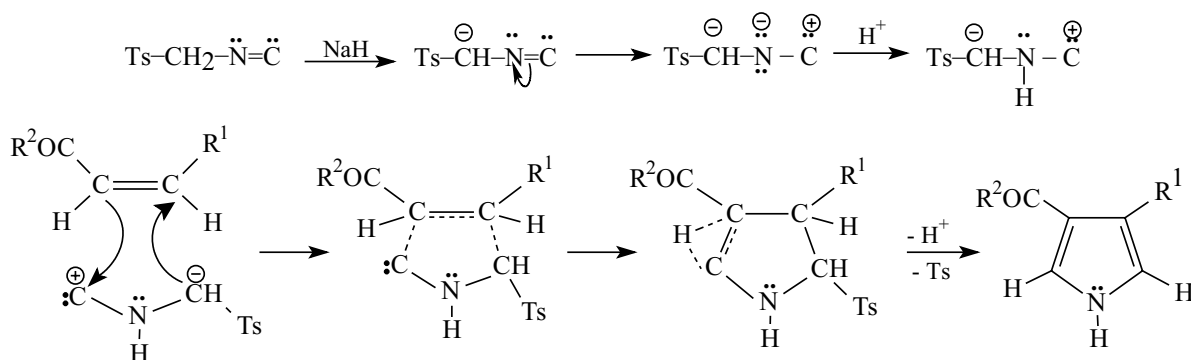


Figura 3. Mecanismo general propuesto para cicloadición 1,3-dipolar entre aceptores Michael y TOSMIC

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

En el mecanismo propuesto se considera que, una vez formada la especie 1,3 dipolar, ésta deberá orientarse de forma adecuada frente a la olefina para así promover la reacción de ciclación que da lugar al anillo de cinco miembros, en el cual, después de una migración de hidrógeno 1,2 con formación paralela de un enlace doble y la posterior salida del grupo tosilo, como ácido *p*-toluensulfónico, da lugar a la formación del anillo aromático pirrol.

Teniendo en cuenta los efectos electrónicos del grupo electrón donador OCH<sub>3</sub>, se espera que su presencia sobre el anillo fenílico favorezca la formación del dipolarófilo sobre los carbonos olefínicos y con ello la respectiva cicloadición. Así, el dipolo 1,3 del TOSMIC debería orientarse de forma apropiada a la polarización del doble enlace de la olefina para la formación del anillo pirrólico.

Se presume que el sustituyente mencionado ubicado en la posición 4 del fragmento benzoílico no generan mayor influencia en el centro de reacción (C=C), dado que la deslocalización de electrones finaliza en el oxígeno del carbonilo.

Experimentalmente no se observaron diferencias apreciables en la velocidad de formación de los derivados pirrólicos, de tal forma que se pudiera evaluar la influencia de los sustituyentes en las posiciones señaladas.

Dada la dificultad experimental para establecer la influencia de los sustituyentes sobre el mecanismo de reacción, así como el interés de sustentar un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar para la formación de los pirroles obtenidos, se utilizaron metodologías computacionales para determinar las propiedades energéticas y geométricas de la reacción y evaluar la deslocalización del grupo metoxi y su influencia sobre la formación del dipolo.

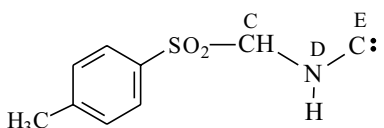
Para comprobar la orientación de las especies polarizadas participantes en el mecanismo y evaluar el efecto de los sustituyentes utilizados, se realizó la simulación molecular para determinar las cargas atómicas en el centro de reacción de los precursores usando el paquete computacional *Gaussian03*.

El análisis de los valores teóricos encontrados para las cargas de los átomos del centro de reacción permite sugerir una cicloadición 1,3-dipolar. Así, en los átomos de carbono marcados con  $\alpha$  y  $\beta$  sobre la chalcona se registran cargas opuestas, que configuran el dipolarófilo. Por su parte, las cargas observadas en el TOSMIC concuerdan con el dipolo 1,3 esperado y generado *in situ*. Dicha polarización de cargas debe favorecer una orientación específica en estos componentes y con ello la correspondiente reacción de cicloadición. En las tablas 1 y 2 se presentan las cargas atómicas del centro de reacción de los precursores carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y del TOSMIC.

Tabla 1. Cargas atómicas del fragmento C <sub>$\alpha$</sub>  = C <sub>$\beta$</sub>  de las chalconas, calculadas en *Gaussian03* según el método teórico B3LYP/6-31G(d)

Especies	C <sub><math>\alpha</math></sub>	C <sub><math>\beta</math></sub>	Molécula de Referencia
4a	-0.066843	0.014284	
4b	-0.067414	0.011007	
4c	-0.077758	0.010133	
4d	-0.078395	0.007126	

Tabla 2. Cargas atómicas del fragmento CC \_ ND = CE del TOSMIC involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 según el modelo teórico HF/6-31G(d)

Especie	C <sub>C</sub>	N <sub>D</sub>	C <sub>E</sub>	Estructura
TOSMIC	-0.230907	-0.050877	0.296479	

Se analizaron las cargas de los átomos participantes en la reacción señalados en la molécula de referencia. Con la introducción del grupo metoxi tanto en el fragmento fenílico como en el benzoílico 2b y 2c, se observa un incremento de la carga positiva sobre el carbono enlazado directamente al grupo metoxi. Así también, cuando el grupo metoxi hace parte del fragmento benzoílico, se registra un el incremento del carácter negativo sobre el oxígeno del carbonilo 4c, lo cual confirma que la resonancia finaliza en este átomo; por el contrario, cuando el grupo

está unido al fenil, la deslocalización termina sobre el carbono  $\alpha$ , favoreciendo la formación del dipolarófilo para la respectiva reacción de ciclación. Cuando los dos grupos metoxi están presentes en la posición 4 de los anillos aromáticos 4d, la carga negativa registrada sobre este oxígeno corresponde a un valor ligeramente mayor al observado para el compuesto 4b lo que indica la deslocalización de la carga del carbonilo tiene mayor contribución cuando el sustituyente se encuentra en el anillo benzoílico. La tabla 3 muestra las cargas de los átomos analizados.

Tabla 3. Cargas atómicas de los átomos involucradas en la reacción, calculadas en Gaussian03 según el modelo teórico B3LYP/6-31G(d)

Especies	C1	C2	C3	C4	C5	O
4a	0.017186	0.068742	0.377547	0.169250	0.013222	-0.491840
4b	0.387992	0.065005	0.377790	0.169876	0.011218	-0.502534
4c	0.014858	0.068341	0.377940	0.172138	0.382835	-0.497960
4d	0.386996	0.065479	0.377789	0.172761	0.381988	-0.507364

La caracterización estructural, tanto de las moléculas precursoras, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, como de los respectivos productos pirrólicos, fue establecida por medidas espectroscópicas, tales como resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN), espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo (IR).

La formación de chalconas, 3a, se confirma con el doblete de los protones olefínicos, registrados en  $\delta = 7,81$  y  $\delta = 7,53$  ppm, que muestran un acoplamiento trans, con una constante igual a  $^3J = 16$  Hz. Los protones aromáticos del fragmento benzoílico se registran como multipletes de campo ligeramente más bajo que los del anillo fenílico.

La señal más importante para identificar la formación del anillo pirrólico se debe al singlete correspondiente al enlace NH, que se registra para 4a en  $\delta = 11.6$  ppm; esta señal, a la vez, muestra un acoplamiento con los protones aromáticos del anillo pirrólico, verificada con un doblete en  $\delta = 7.21$  ppm para el protón H-2, el solapamiento del doblete para el H-5 se registra como un ancho singlete a  $\delta = 7.06$  ppm. Los protones del anillo aromático del fragmento benzoílico se registran como multipletes de campo ligeramente más bajo. Por su parte, el anillo fenílico presenta multipletes para sus protones aromáticos de campo ligeramente más alto, entre  $\delta = 7.23$  y  $\delta = 7.14$  ppm.

La introducción de sustituyentes en la posición para de los anillos aromáticos de chalconas y de los respectivos derivados pirrólicos facilita en el espectro de resonancia magnética nuclear la confirmación del fragmento benzoílico y del anillo fenílico debido al acoplamiento AA'BB' observado con los dobles dobletes en la región aromática.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  de la chalcona 3a se observa las señales correspondientes a los dos CH olefínicos registrados en 122.3 y 130.7 ppm. La presencia del anillo aromático pirrol se confirma con las señales de los C-3 y C-4 que de CH-olefínicos pasan a cuaternarios y por la aparición de las señales para los carbonos aromáticos C-2 y C-5.

Una señal representativa en el espectro IR de la chalcona 3a es la correspondiente a la vibración del enlace olefínico que aparece como una banda intensa en  $1606\text{ cm}^{-1}$ . La desaparición de esta banda y la señal registrada en  $3173\text{ cm}^{-1}$  confirma la presencia del enlace N-H y con ello la formación del anillo pirrólico.

## Conclusiones

La reacción entre chalconas y TOSMIC representa una metodología eficiente y versátil para la generación de compuestos heterocíclicos de naturaleza pirrólica, cuyo protocolo puede extenderse para diferentes aceptores Michael.

Experimentalmente no se observaron diferencias representativas en la velocidad de formación de los pirroles estudiados con el sustituyente metoxi en la posición 4 de los anillos aromáticos, lo que permite proponer en un estudio futuro la síntesis de nuevos pirroles con la participación de sustituyentes electrón atrayente para efectos de comparación.

La modelación y el estudio teórico de la reacción según los modelos teóricos HF/6-31G(d) y B3LYP/6-31G(d) y, en particular, la determinación de las cargas atómicas de las moléculas reaccionantes, permite sugerir la validez de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar, planteado para la formación de pirroles a partir de chalconas y TOSMIC, al confirmar la predicción de un dipolarófilo sobre los carbonos olefínicos de la chalcona y de una especie 1,3-dipolar sobre el TOSMIC. Así, el valor de las cargas atómicas puede ser considerado como un parámetro que permite sugerir la orientación en este tipo de reacciones de cicloadición. Adicionalmente, las cargas observadas sobre los átomos relacionados señalan un mayor efecto del grupo metoxi ubicado en el anillo fenílico sobre la formación del dipolarófilo.



## Sección experimental

General: Los puntos de fusión fueron determinados con fusiómetro *Büchi* B-540 y no fueron corregidos. Los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -NMR fueron tomados con un *Varian Mercury* 400 MHz; El solvente utilizado fue  $\text{CDCl}_3$  para precursores y  $\text{DMSO-d}_6$  para los pirroles, y TMS fue usado como estándar interno. Los espectros de masas fueron obtenidos con un *ThermoFinnigan TRACE DSQ* y *ZQ Micromass UK instrument* con impacto electrónico (EI, 70 eV). Los espectros de infrarrojo se registraron con ayuda de Un espectrofotómetro FT-IR Termo *Nicolet Nexus* con pastillas preparadas con KBr.

### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LOS COMPUESTOS DE PARTIDA:

(2E)-1,3-difenil-2-propen-1-ona (3a): En un balón de fondo redondo previamente seco se adicionó acetofenona (1,0g, 8,3mmol) y benzaldehído (0,93mL, 0,97g, 1,1mmol) y se agregó suficiente cantidad de etanol (3ml) hasta alcanzar una solución, a la cual se añadieron lentamente gotas de una solución de hidróxido de sodio NaOH (1.5 M) previamente preparada. La reac-

ción se mantiene en agitación continua a temperatura ambiente, el progreso de la reacción fue controlado cada 15 minutos con cromatografía de capa fina (CCF) con luz ultravioleta (UV), proporcionada por una lámpara *Entela* UVGL-58. La formación de un precipitado en las paredes del balón de reacción es un indicativo de la ocurrencia de la reacción de estudio. El tiempo de reacción en cada caso corresponde al lapso requerido para la desaparición de los correspondientes reactivos. Para la chalcona 3a, transcurrida una hora de agitación, la reacción ha finalizado, se suspende la agitación y se procede a la respectiva filtración en vacío del precipitado. Para su purificación se probaron diferentes solventes, se encontró que la mezcla etanol/acetato de etilo (1:1) es la más adecuada para su recristalización. Una vez formados los cristales, estos se filtran al vacío, el producto se deja secar a temperatura ambiente y se procede a la determinación de su peso y algunas propiedades fisicoquímicas fundamentales como punto de fusión y solubilidad. Para el compuesto 3a se obtuvieron 1,6g (93 %) con punto de fusión de 60°C.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.02(m, 2H, benzoil), 7.81(d, 1H,  $\beta$ -H), 7.63(m, 3H, benzoil), 7.53(d,  $\alpha$ -H),  $^3J_{\beta\gamma}$  = 15.6Hz, 7.51(m, 2H, fenil), 7.41(m 3-H, fenil);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 122.3(1C -C-8), 128.6/128.6/128.8/129.2(8C, CH -fenil), 130.7 (1C, C - $\alpha$ ), 133.0/135.1(2C, CH -fenil), 138.4/145.0(2C  $q$ , C-1', C-1), 190.7(1C, CO); (EI) m/z calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$  208.08, encontrado 208.70

Las enonas 3b-d fueron preparadas de acuerdo con el método descrito anteriormente.

**(2E)-3-(4-METOXIFENIL)-1-FENIL-2-PROPEN-1-ONA (3B):**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.02 (dd, 2H, benzoil), 7.80(d, 1H,  $\beta$ -H), 7.65(m, 2H, fenil), 7.54(d, 1H,  $\alpha$ -H),  $^3J_{\beta\gamma}$  = 15.6Hz, 7.42(m, 3H, fenil), 6.98 (dd, 2H, fenil), 3.88(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.7(1C,  $\text{OCH}_3$ ), 114.0/122.1(2C, C- $\beta$ , C- $\alpha$ ), 128.5/129.1/130.5/131.03 /135.3(9C, CH-fenil), 138.2/144.1(2C $_q$ , C-1', C-1), 163.6(1C $_q$ , C-4), 188.9(1C, CO); (EI) m/z calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  238.09, encontrado 238.10

**(2E)-1-(4-METOXIFENIL)-3-FENIL-2-PROPEN-1-ONA (3C):**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01(m, 2H, benzoil), 7.78(d, 1H,  $\beta$ -H), 7.58(m, 1H, benzoil), 7.51(m, 2H, benzoil), 7.41(d, 1H,  $\alpha$ -H), 7.58/6.93(dd, 4H, fenil),  $^3J_{\beta\gamma}$  = 15.6Hz, 6.93(m, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.86(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6(1C,  $\text{OCH}_3$ ), 114.6/120.0(2C, C- $\beta$ , C- $\alpha$ ), 127.8/128.6/128.7/130.4/132.7(9C, CH-fenil y CH-fenil-sustituido), 138.7/144.9(2C $_q$ , C-1', C-1), 161.9(1C $_q$ , C-4'), 190.8(1C, CO); (EI) m/z calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  238.09, encontrado 238.00

**(2E)-1,3-BIS(4-METOXIFENIL)-2-PROPEN-1-ONA (3D):**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.03/7.59(dd, 4H, benzoil), 7.77(d, 1H,  $\beta$ -H), 7.42(d, 1H,  $\alpha$ -H), 6.97/6.93(dd, 4H, fenil),  $^3J_{\beta\gamma}$  = 15.8Hz, 6.95(m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 3.88/3.85(s, 6H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6(2C,  $\text{OCH}_3$ ), 114.0/114.5(2C, C- $\beta$ , C- $\alpha$ ), 119.7/128.0/130.3/130.9/131.5(8C, CH-fenil), 144.0(2C $_q$ , C-1', C-1), 161.7/163.4(2C $_q$ , C-4', C-4), 188.9(1C, CO); (EI) m/z calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$  268.10, encontrado 268.10

## PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE 1H-PIRROLES

### FENIL (4-FENIL)-1H-PIRROL-3-YL METANONA (4A)

En un balón de dos bocas previamente seco y cerrado se adicionó hidruro de sodio, NaH, (65mg, 2,6mmol), se disolvió en 3 ml de éter absoluto y se sometió a agitación durante 10 minutos en atmósfera de argón. A continuación y manteniendo la agitación, se adicionó gota a gota una mezcla previamente preparada de la chalcona 3a (0,5g, 2,4mmol) y tosilmethylsulfocianuro (0,524g, 2,68mmol) en 2ml de los solventes dietiléter/dimetilsulfóxido (2:1). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción tomó un color naranja y después de 15 minutos comenzó a formarse un precipitado en las paredes del balón de reacción. Al igual que en el caso de

los precursores, el avance de la reacción fue controlado periódicamente con cromatografía de capa fina (CCF). Después de una hora, las placas de CCF mostraron que los reactivos habían reaccionado completamente, la reacción finalizó y se suspende la agitación. La separación del producto se efectuó mediante repetidos lavados con una solución saturada al 25% de NaCl (200 ml) y agua destilada (100 ml) con sus respectivas filtraciones. Seguidamente se seca el compuesto en un horno a 80°C para su proceso de purificación, el cual fue alcanzado a través de una recristalización en metanol, obteniendo después de la filtración en vacío, 376mg (88%) de 4a como cristales incoloros con punto de fusión de 237°C.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 7.06(s, 1H, 5 -H) 7.14(m, 1H, p -H, fenil), 7.20(d, 1H, 2-H), 7.23(t, 2H, fenil), 7.24(m, 2H, fenil), 7.35(d, 2H, fenil) 7.43(t, 2H, benzoil), 7.53(t, 1H, benzoil), 7.72(d, 2H, benzoil), 11.62(s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 120.3/121.2(2CH, HC -5, HC-2), 126.3/128.3/128.7/128.8/129.0/129.6(10C, CH -fenil, CH-benzoil), 132.0(2Cq, C -3, C-4), 135.9/140.6(2Cq, C -1', C-1), 191.0(1C, CO); (EI ) m/z calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$  247.09, encontrado 247.10

El mismo procedimiento fue utilizado para los compuestos 4b-d.

#### **PRODUCTOS: PIRROLES**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 3.80( s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96(m, 2H, fenil), 7.05/7.18(d, H-2 H -5), 7.12(m, 1H, fenil), 7.20(m, 2H, fenil), 7.32/7.74( dd, 4H, benzoil), 11.55( s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$ =56.0(1C, OCH<sub>3</sub>), 119.9/121.4(2CH, CH -5, CH -2), 114.09/125.9/128.4/128.8/131.9 (9C, CH -fenil, CH- benzoil), 126.1/127.4(2Cq, C -3, C-4), 133.0/136.0(2Cq, C -1', C-1), 162.8(1C, OCq), 189.9(CO); (EI) m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> 277.11, encontrado 277.10

#### **[4-(4-METOXIFENIL)-1H-PIRROL-3-YL](FENIL)METANONA (4B)**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 3.72(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.81 /7.29(d, 2H, fenil), 6.98/7.16(t, 2H, 5 -H, 2-H), 7.43(m, 2H, benzoil), 7.53(m, 1H, benzo il), 7.67(m, 2H, benzoil), 11.54( s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 55.6(1C, OCH<sub>3</sub>), 119.6/121.0(2CH, HC -5, HC -2), 113.8/125.8/128.7/129.6/130.14 (10C, CH -fenil, CH-benzoil), 128.3/128.5(2Cq, C -3, C-4), 132.0/140.8(2Cq, C -1', C-1), 158.2(1C, OCq), 191.0(CO); (EI) m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> 277.11, encontrado 277.10

#### **(4-METOXIFENIL)[4-(4-METOXIFENIL)-1H-PIRROL-3-YL]METANONA (4D)**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 3.71/3.80(s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.80/6.97(dd, 4H, fenil), 6.98/7.15(dd, 4H), 7.15(t, 1H, H -2), 7.25/7.72( dd, 4H, benzo il), 6.97(s, 1H, H -5), 11.47(s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz, DMSO - $d_6$ ):  $\delta$  = 55.6/56.0(2C, OCH<sub>3</sub>), 119.2/121.2(2CH, HC -5, HC -2), 113.9/114.0/129.9/131.9 (8C, CH fenil, CH - benzoil), 125.6/127.4(2Cq, C -3, C-4), 128.4/133.1(2Cq, C -1', C-1), 158.1/162.7(2C, OCq), 189.9(CO); (EI) m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> 307.12, encontrado 307.10

## Sección teórica

### DETALLES COMPUTACIONALES

Todos los cálculos fueron realizados usando el programa computacional Gaussian03. Los parámetros geométricos y energéticos de todos los reactivos y productos de las reacciones estudiadas fueron optimizadas usando los gradientes analíticos *ab initio* según los modelos teóricos HF and B3LYP con el conjunto base 6-31G(d) y se efectuó el análisis de cargas atómicas totales de los átomos del centro de reacción, con el propósito de evaluar el efecto de los sustituyentes.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero al Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid, Facultad de Ciencias Básicas, Sociales y Humanas Dirección de Investigación y Posgrados, Proyecto 2061080176, Acta 001, y a la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, por el respaldo económico a través del Proyecto DINAIN 20101005043.

## Bibliografía

- Aydogan, F., Basarir, M., Yolacan, C., y Demir, A. New and Clean Synthesis of N-Substituted Pyrroles under Microwave Irradiation. *Tetrahedron*, 63, 9746-9750, 2007.
- Benson, S. W. *The Foundations of Chemical Kinetics*. McGraw-Hill, New York, 1969.
- Biava, M., Fiovaranti, R., Porreta, G., Sleiter, G., Lampis, G., y Pomper, R. Antimycobacterial Activity of new ortho-, meta- and para-Toluidine Derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 11, 4, 515-520, 2003.
- Carson, J., Carmosin, R., Pitis, J., Vaught, H., Almond, H., Stables, J., Wolf, H., Swinyard, E., White, H. Aroyl(aminoacyl) Pyrroles, a New Class of Anticonvulsant Agents. *Journal Medicinal Chemistry*, 40, 11, 1578-1584, 1997.
- Dahar, D. N. *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*. John Wiley & Sons. New York. 1981
- Ditchfield, R., Hehre, W. J., y Pople, J. A. *Chem. Phys. J.*, 54, 724-728, 1971.
- Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II A*. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven editores, Vol. 3, 1-75, Pergamon, Oxford, 1996.
- Elmegeed, G., Baiuomy, A., Salam, A y, Omar, M.E. Evaluation of the Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of Novel Synthesized Melatonin Analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, in press, 2007.
- Erian, A. W. *The Chemistry of  $\alpha$ -Enaminonitriles as Versatile Reagents in Heterocyclic Synthesis*. *Chem. Rev.* 1993, 93, 1991-2005.
- Ferlin, M., Chiarelto, G., Antonucci, F., Caparotta, L., Antonucci, F., y Frolidi, G. Mannich Bases of 3H-pyrrolo[3,2-f]quinoline having Vasorelaxing Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 5, 427-434, 2002.
- Frisco, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G., Montgomery, J. A. Jr., Stratmann, R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K.N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Baboul, A. G., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Andrés, J. L., González, C., Head-Gordon, M., Replogle, E. S., y Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision A.11.3*. Gaussian: Pittsburgh, PA, 2003.
- Glasstone, K. J., Laidler, K. J. y Eyring, H. *The Theory of Rate Processes*. McGraw-Hill, New York, (Capítulo 4), 1941.
- Glendening, E. D., Reed, A. E., Carpenter, J. E., y Wein-

- hold, F. NBO, Version 3.1. Madison, WI, 1988.
- Guessan, R., Boko, P., Odjo, A., Akogbeto, M., Yates, A. y Rowland, M. Chlorfenapyr: A Pyrrole Insecticide for the Control of Pyrethroid or DDT Resistant Anopheles Gambiae (Diptera: Culicidae) Mosquitoes. *Acta Tropica*, 102, 69-78, 2007.
- Harrak, Y., Rossel, G., Plescia, S., Schillaci, D., Pujol, M. Synthesis and Biological Activity of New Anti-inflammatory Compounds containing the 1,4-Benzodioxine and/or Pyrrole System. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Journal Organic*, 15, 4876-4890, 2007.
16. Hormaza, A., Hinneschiedt S. y Meier, H. Gekreuzt Konjugierte Oligomere aus Pyrrol-, Benzol- und Carbonyl-Bausteinen, *Tetrahedron*. 60: 229-233, 2004.
- Houwing, H. A. y Van Leusen, A. M. Base-Induced Cycloaddition of N-(Tosylmethyl)imino Compounds to Michael Acceptors. *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 1127-1132, 1981.
- Isaac, M., Slassi, A., O'Brien, L., Edwards, N., Maclean, D., Bueschkens, D., Lee, K., Demchyshyn, L., Kamboj, R. Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives, a 5-HT<sub>2c</sub> Receptor Agonist with Selectivity Over the 5-HT<sub>2a</sub> Receptor: Potential Therapeutic Applications for Epilepsy and Obesity. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 10, 9, 919-921, 2000.
- Kamal A., Ramesh G., Laxman P. N., Ramulu P. y Srinivas O. Synthesis of C-8 Alkylamino Substituted Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines as Potential Anti-cancer Agents. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, 12, 15, 1917-1919, 2002.
- Kamal A., Ramesh G., Ramulu P., Srinivas O., Rehena T., Sheelu G. Design and synthesis of novel chrysene-linked pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepine hybrids as potential DNA-binding agents. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, 13, 20, 3451-3454, 2003.
- Kamal, A., Rao, M., Laxman, N., Ramesh, G., y Reddy, G. Recent Developments in the Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines as DNA-Interactive Antitumour Antibiotics. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*, 2, 2, 215-254, 2002.
- McIver, J. V. Jr. *Acc. Chem. Res.* 7, 72-77, 1974.
- McQuarrie, D. A. y Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*. University Science Books: Sausalito, CA, 1999.
- Pfefferkorn, J., Bowles, D., Kissel, W., Boyles, D., Choi, C., Larsen, S., Song, Y., Sun, K., Miller, S., y Trivedi, B. Development of a Practical Synthesis of Novel Pyrrole-based HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Tetrahedron*, 63, 8124-8234, 2007.
- Scott, P. A. y Radom, L. *J. Phys. Chem.*, 100, 16502-16513, 1996.
- Senga, K., Novinson, T., Robins, R. Synthesis and antischistosomal Activity of Certain Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. *Journal Medicinal Chemistry*, 24, 5, 610-613, 1981.
- Thurkauf, A., Yuan, J., Chen, X., Wasley, W., Meade, R., Harris, K., Wooddruff, K., Huston, K. y Ross, P. 1-Phenyl-3-(aminomethyl) Pyrroles as Potential Antipsychotic Agents. Synthesis and Dopamine Receptor Binding. *Journal Medicinal Chemistry*, 38, 4950-4952, 1995.
- Van Leusen, A. M., Boerma, G. J. M., Helmholdt, R. B., Siderius, H. y Strating, J. Chemistry of Sulfonylmethylisocyanides. Simple Synthetic Approaches to a New Versatile Chemical Building Block. *Tetrahedron Lett.*, 53, 2367, 1972.
- Van Leusen, A. M., Hoogenboom, B. E., y Siderius, H. A Novel and Efficient Synthesis of Oxazoles from Tosylmethylisocyanide and Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Letters*, 23, 2369-2372, 1972.
- Van Leusen, A. M. y Oldenziel, O. H. Synthesis of Tosylsubstituted Imidazoles from Tosylmethylisocyanide and Imidoyl Chlorides. *Tetrahedron Letters*, 23, 2373-2374, 1972.
- Van Leusen, A. M., Siderius, H., Hoogenboom, B. E., y Van Leusen, D. A New and Simple Synthesis of the Pyrrole ring System from Michael Acceptors and Tosylmethylisocyanides. *Tetrahedron Letters*, 13, 5337, 1972.
- Van Nispeess, S. P. J. M., Mensink, C. y Van Leuden, A. M. Use of Dilithio-tosylmethylisocyanide in the Synthesis of Oxazoles and Imidazoles. *Tetrahedron Letters*, 21, 3723-3726, 1980.
- Zaki M. E. A. Synthesis of Novel Fused Heterocycles Based on Pyranol[2,3-c]pyrazole. *Molecules*, 3, 71-79, 1998.