



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



**OBTENCIÓN DE PIRROLES N-SUSTITUIDOS A PARTIR DEL 8(17),12(E)-
LABDADIENO-15,16-DIAL AISLADO DE RENEALMIA ALPINIA, MEDIANTE
CATÁLISIS HETEROGÉNEA EN SOPORTES SOLIDOS Y LÍQUIDOS IÓNICOS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

IVAN JAHAZIEL REYES PADILLA

Dr. HOLBER ZULETA PRADA

Director de tesis

Dr. BENITO REYES TREJO

Asesor de tesis

Dr. MANUEL LÓPEZ ORTIZ

Asesor de tesis

Ciudad de México

noviembre 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
LOS PRODUCTOS NATURALES	7
PRODUCTOS NATURALES COMO PLATAFORMAS PARA NUEVOS FÁRMACOS	8
LOS TERPENOS	11
LABDANOS DITERPÉNICOS	12
DIALDEHÍDO-LABDÁNICO	13
HETEROCICLOS A PARTIR DE 1,4-DICARBONILOS EN PRODUCTOS NATURALES.....	14
PIRROLES	16
REACCIÓN DE PAAL KNORR	17
QUÍMICA VERDE.....	19
CATALIZADORES HETEROGÉNEOS	21
CATALIZADORES ÁCIDOS NO METÁLICOS	22
<i>Arcillas</i>	22
<i>Zeolitas</i>	24
<i>Resinas de intercambio iónico</i>	25
<i>Líquidos iónicos</i>	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
OBJETIVOS.....	30
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVOS PARTICULARES.....	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
DISEÑO DE ESTUDIO.	31
UNIVERSO.....	31
MATERIAL Y REACTIVOS	31
EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO	32
DESARROLLO EXPERIMENTAL	32
AISLAMIENTO DEL 8(17) ,12(<i>E</i>)-LABDADIENO-15, 16-DIAL (II-1)	33
METODOLOGÍA GENERAL DE SÍNTESIS DE PIRROLES N-SUSTITUIDOS UTILIZANDO SOPORTES SÓLIDOS: MONTMORILLONITA, ZEOLITA Y AMBERLYST® 15	34
SÍNTESIS DE PIRROLES N-SUSTITUIDOS EN LÍQUIDOS IÓNICOS	34
PIRROLES N-SUSTITUIDOS OBTENIDOS POR REACCIÓN CON LÍQUIDOS IÓNICOS	34
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	40
AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE 8(17) ,12(<i>E</i>)-LABDADIENO-15, 16-DIAL	40
SÍNTESIS DE PIRROLES N-SUSTITUIDOS MEDIANTE SOPORTES SÓLIDOS.....	43

SÍNTESIS DE PIRROLES N-SUSTITUIDOS MEDIANTE EL USO DE LÍQUIDOS IÓNICOS.....	57
CONCLUSIONES	68
REFERENCIAS	69
ANEXOS	78
COMPUESTO II-3A.....	78
COMPUESTO II-3B.....	81
COMPUESTO II-3C.....	84
COMPUESTO II-3D.....	88
COMPUESTO II-3E.....	92
COMPUESTO II-3F.....	95
COMPUESTO II-3G.....	98
COMPUESTO II-3H.....	102
COMPUESTO II-3I.....	105
COMPUESTO II-3J.....	109

Agradecimientos y dedicatorias

Agradezco de manera especial al Dr. Holber Zuleta Prada, primeramente, por la oportunidad de formar parte del su equipo de trabajo en el laboratorio de productos naturales de la Universidad Autónoma de Chapingo, donde he tenido las mejores experiencias de mi vida y en segundo lugar le agradezco enormemente su compañía no solo de forma académica sino también su compañía como un gran amigo, su apoyo en los momentos difíciles, así como sus consejos y enseñanzas.

A mi Padre Francisco Reyes que siempre ha estado conmigo a pesar de las dificultades, su apoyo incondicional ha hecho que sea posible el termino de mis estudios y ha trazado el camino por el cual dirigir mi existencia, el esfuerzo continuo el trabajo constante y el salir adelante a pesar de lo difícil del camino son de las enseñanzas que mas valoro de mi padre. Así como su amor incondicional.

A mi madre Guadalupe Padilla, le agradezco enormemente todo su apoyo brindado durante toda mi estancia universitaria, sin ella esto no seria posible, de ella he aprendido sobre el amor y el cariño incondicional. Su fuerza y coraje me inspiran día a día y sus enseñanzas perdurarán por siempre en mi corazón.

A mi Hermana Nancy Reyes, ella es un pilar para mí, gracias a sus consejos he podido solventar los embates de la existencia y sin ella estaría perdido en este duro camino, ella me inspira a ser mejor. Me ha salvado del abismo innumerables ocasiones con solo escuchar sus consejos y motivarme cuando estoy cayendo. Gracias por estar conmigo yo siempre estaré contigo de igual forma.

A mi gato Gato Beko Garfield, que falleció a unas semanas de concluir esta etapa, recuerdo con cariño las horas que sentado en mi regazo pasó mientras escribía este trabajo, extraño mucho su forma de dar y recibir cariño y la forma en que rodaba, lo recordaré con cariño ya que formó parte importante de mi existencia.

A mi Gato Tom que siempre ha estado a mi lado su presencia ha sido importante en el devenir de mi existencia, parte fundamental del núcleo familiar nos ha unido más en amor y a despertado en mis padres ese cariño paternal y nos ha dado tranquilidad.

En memoria de Gato Garfield



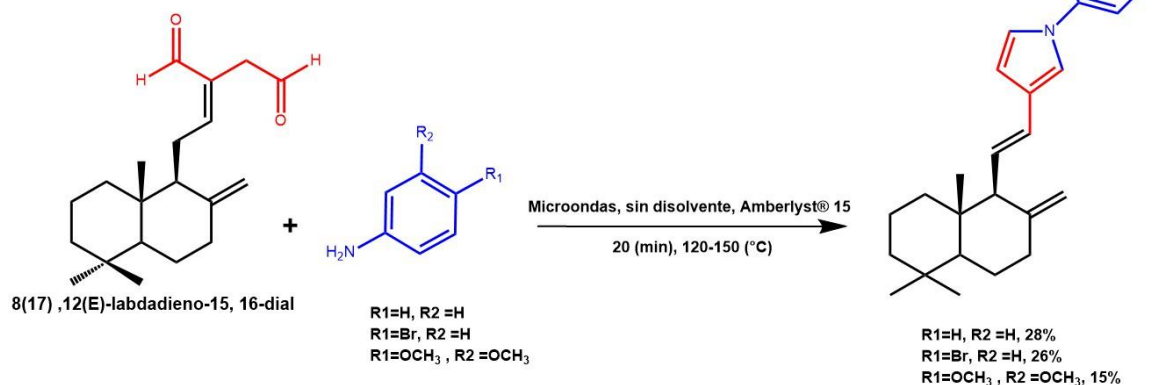
2014-2023

Ad Augusta Per Augusta

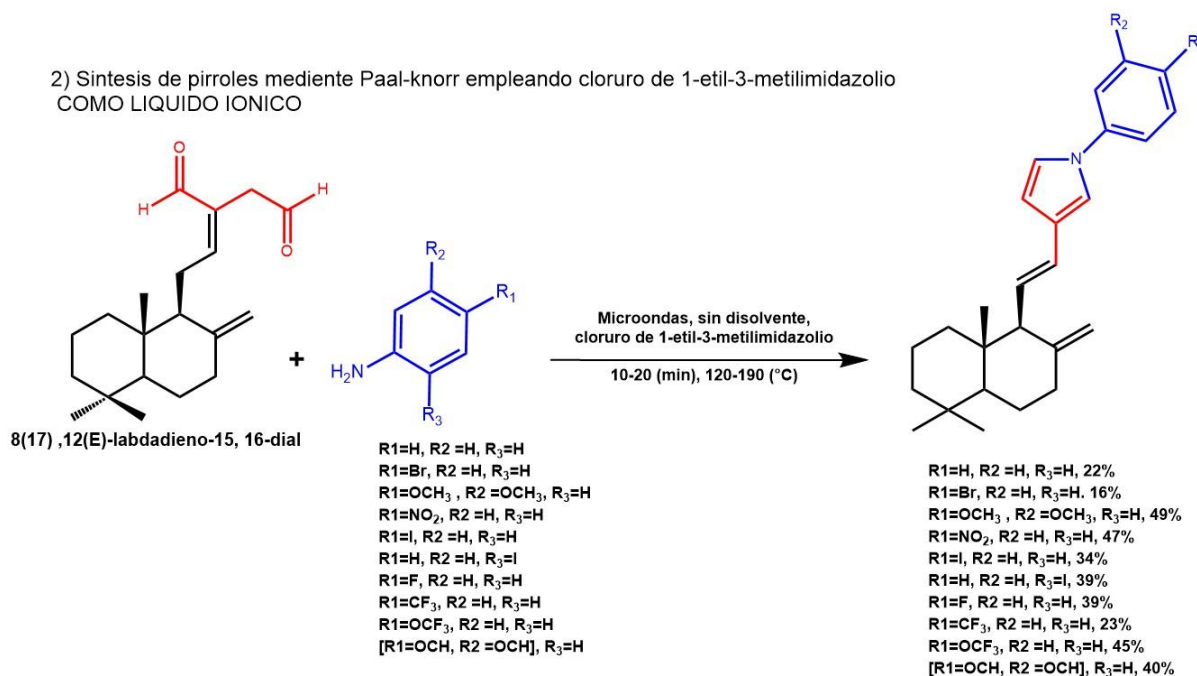
Resumen

En este trabajo se describen dos metodologías para la obtención de pirroles mediante la reacción de Paal-Knorr a partir de 8(17),12(E)-labdadieno-15,16-dial y diversas anilinas, 1) empleando Amberlyst® 15 como soporte sólido ácido y 2) mediante la utilización de líquidos iónicos.

1) Síntesis de pirroles mediante Paal-Knorr empleando Amberlyst® 15



2) Síntesis de pirroles mediante Paal-Knorr empleando cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio COMO LIQUIDO IONICO



INTRODUCCIÓN

Los productos naturales y sus derivados semisintéticos siguen siendo de importancia particular para el descubrimiento y desarrollo de potenciales nuevos fármacos. El papel que han jugado los productos naturales en estos aportes se ve reflejado en la disponibilidad comercial de numerosos medicamentos de origen natural con o sin modificaciones en su estructura. Las valiosas características químicas que exhiben

los productos naturales y sus estructuras análogas se observan en la variada diversidad estructural, atractiva especificidad bioquímica y otras actividades moleculares significativas, así como propiedades farmacológicas que los convierten en estructuras preferentes. Lo anterior permite la continua motivación, innovación e inventiva en medicina, química y biología. En muchos casos los derivados semisintéticos, exhiben una mayor actividad biológica que los productos naturales empleados como materiales de partida. En este sentido, la semisíntesis y la síntesis total de productos naturales pueden ejercer sus ventajas con el desarrollo y aplicación de diversas metodologías sintéticas nuevas, con alta capacidad de innovación, mejoras de eficiencia y en el marco de protección de recursos ecológicos y el medio ambiente. Dentro de este universo de posibilidades, algunos productos naturales como los diterpenos tipo labdánico se ofrecen como estructuras de andamiaje versátiles y susceptibles a modificaciones químicas debido a la presencia de funcionalidades reactivas, en algunos casos depara la obtención de heterociclos con potencial actividad biológica. Particularmente, los compuestos heterocíclicos que incorporan el núcleo de pirrol son estructuras privilegiadas debido que son ampliamente utilizados como plataformas de construcción clave para los agentes farmacéuticos. Los pirroles son uno de los compuestos heterocíclicos simples más relevantes debido a su presencia en un gran número de productos naturales y no-naturales con propiedades importantes. Considerando estos aspectos, el desarrollo y aplicación de protocolos y metodologías para la semisíntesis de derivados a partir de compuestos y reportados como moléculas de interés, nos han inspirado a estudiar la formación de pirroles a partir de un dialdehído tipo labdanico y derivados de anilina, por medio de una reacción Paal Knorr, usando metodologías sintéticas en el marco de la química verde.

MARCO TEÓRICO

Los Productos Naturales

Las plantas son auténticos laboratorios en la naturaleza, en el reino *plantae* compuestos inorgánicos son transformados mediante diversos procesos biosintéticos en el seno del metabolismo vegetal, originando una amplia variedad moléculas orgánicas con diferentes propósitos para las plantas, estas moléculas orgánicas se clasifican tradicionalmente como metabolitos primarios y secundarios. Esencialmente, los metabolitos primarios están directamente involucrados en el crecimiento de la

planta y los metabolitos secundarios (productos naturales) o especiales, son aquellos que la planta utiliza para interactuar con el entorno [1]. Más allá de su función como nutrientes, algunos de estos metabolitos especiales se caracterizan por tener una respuesta biológica en otros seres vivos, estableciendo una relación más íntima con nuestra biología y fue la base en la que se desarrolló la medicina antigua; a través del conocimiento empírico de plantas y sus efectos biológicos curativos o tóxicos. Actualmente estos compuestos también denominados metabolitos especiales juegan un rol importante en la investigación y desarrollo farmacéutico como fuente de nuevas moléculas de gran riqueza estructural que conducen al desarrollo de nuevos fármacos [2], se estima actualmente que los productos naturales proporcionan aproximadamente el 50% de los medicamentos recientes [3]. La mayoría de los metabolitos especiales están representados principalmente por familias como: los terpenoides, alcaloides, polifenoles, flavonoides, saponinas, etc. Los terpenos o terpenoides, constituyentes principales de los aceites esenciales de las plantas, aunque asimismo producidos de manera importante por hongos y animales; los terpenoides poseen actividades biológicas como antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, con usos médicos en afecciones cardíacas, malaria y como insecticidas [4], debido a su gran variedad estructural con distintos grupos funcionales, gran número de centros estereogénicos, multiplicidad de configuraciones cíclicas, proveen interesantes plataformas o bloques de construcción para la síntesis de nuevas estructuras químicas.

Productos naturales como plataformas para nuevos fármacos

Los productos naturales han jugado un papel clave en el descubrimiento de fármacos y en el tratamiento de enfermedades (quimioterapia). Desde los años 80's hasta la fecha, se han aprobado para su uso el 65% de los medicamentos antimicrobianos y el 73% de anticancerígenos; los cuales son compuestos de origen natural con o sin modificación en su estructura [5]. La elevada diversidad biológica y química de muchos productos naturales y sus derivados han sido útiles en la ampliación del espacio químico biológicamente relevante [6]. Los numerosos estudios de las relaciones estructura-actividad de un determinado producto natural, se ha hecho posible gracias a los esfuerzos de los científicos especialistas en síntesis orgánica que han preparado dichos productos naturales y/o derivados. Sin embargo, la complejidad intrínseca natural de los productos naturales plantea dificultades y desafíos sintéticos para su preparación a través de materias primas sencillas. Un

enfoque práctico para obtener productos farmacéuticos es la semisíntesis [7], un ejemplo clásico, fue la producción a gran escala del producto natural anticancerígeno [8] paclitaxel **I-1** (Taxol[®], Figura 1), comercializado por Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals[®]. El desarrollo de este importante fármaco fue severamente obstaculizado por la escasez de su fuente original, la corteza de *Taxus brevifolia*. Esta dificultad fue solucionada por semi-síntesis a partir de 10-Deacetilbaccatin **I-2**, que está disponible en las hojas de varias especies de *Taxus*, como una fuente renovable [9] (Figura 1).

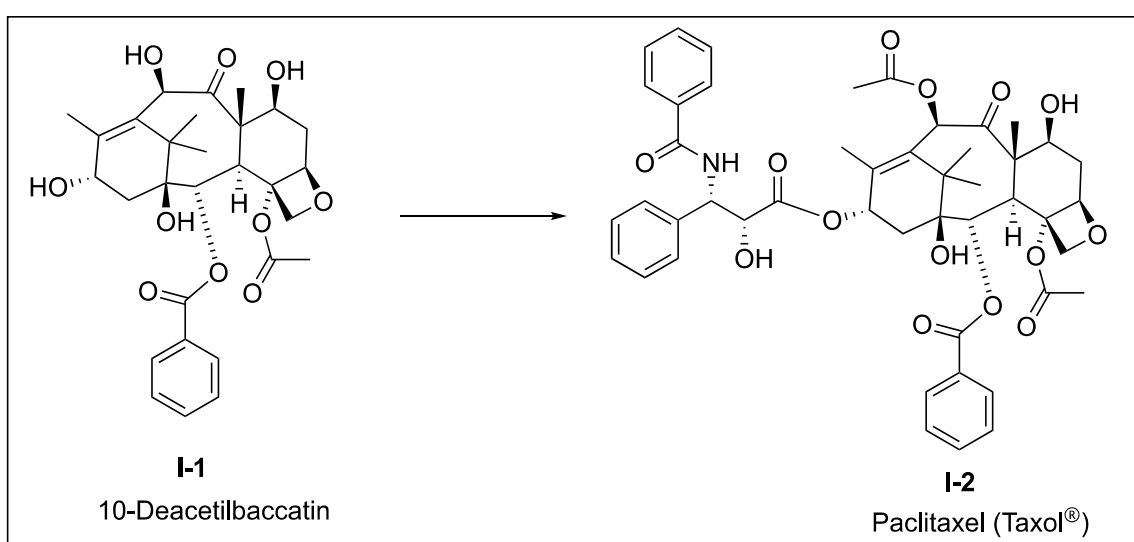


Figura 1. Semisíntesis de Taxol[®] a partir de estructuras análogas [10]

Otro ejemplo interesante, es la producción a gran escala del producto natural artemisinina un antipalúdico de Sanofi[®] (Figura 2). A diferencia del Taxol[®] la semisíntesis se realizó a partir del ácido artemisínico [11], el cual fue obtenido como un producto microbiano por química biológica en lugar de utilizar el material de partida aislado como precursor sintético. Este es un excelente ejemplo de cómo la semisíntesis puede funcionar de forma complementaria a la biología sintética y/o ingeniería metabólica, satisfaciendo productos naturales clínicamente valiosos para el desarrollo de fármacos y usos médicos [12].

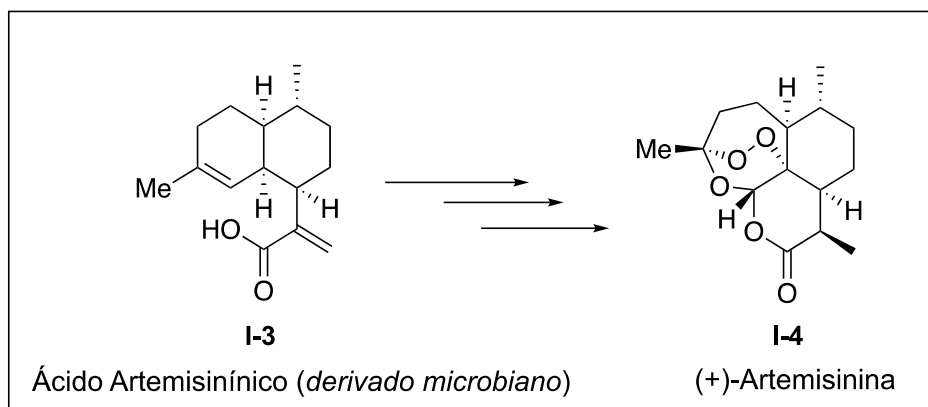


Figura 2. Semisíntesis de (+) Artemisinina a partir de estructuras análogas

Como se aprecia, la semisíntesis proporciona una estrategia esencial para obtener productos naturales y sus análogos estructurales con una posibilidad de mejora en su potencial farmacológico. Por otro lado, gracias a la creatividad, el diseño, la planificación de los químicos sintéticos, sumado a los recientes avances en metodologías de síntesis para la transformación eficiente de materiales de fácil acceso y/o materiales de partida disponibles comercialmente; muchos productos naturales bioactivos estructuralmente sofisticados se pueden sintetizar, de manera eficiente utilizando un enfoque semisintético. Como se mostró en los ejemplos, uno de los bloques de construcción o plataformas para el ensamble de productos naturales y derivados fueron los terpenos. Esta familia de compuestos de alta ocurrencia en el universo de los metabolitos secundarios, promete ser un elemento inspirador y útil para los científicos sintéticos, los químicos, médicos y la industria farmacéutica; en la ruta para la generación de librerías de productos naturales y análogos como posibles fármacos.

Actualmente los productos naturales juegan un rol importante en la investigación y desarrollo farmacéutico como fuente de nuevas moléculas y derivado de la pandemia que ha acontecido a nivel mundial a causa de la COVID-19 han tomado más importancia, aunque actualmente ya se desarrollaron vacunas; no existe un tratamiento definitivo para combatir esta enfermedad. Existen numerosas publicaciones referentes a ensayos clínicos, en donde se han testeado compuestos sintéticos o semisintéticos como: la cloroquina e hidroxiclороquina análogos de la quinina de origen natural, la azitromicina antibiótico macrólido que es un derivado de la eritromicina A; obtenido de *Streptomyces erythreus*, la hesperidina un glucósido polifenol/flavanona que es producida en la cáscara de algunos cítricos y complejos de

boro/curcumina como la rosocianina, por mencionar algunos que han sido parte de las alternativas para combatir la mortalidad derivada de SARS-CoV-2[10].

Los terpenos

El término terpeno fue acuñado por Dumas en 1866 derivado de la palabra latina *turpentine* (*Balsamum terebinthinae*) [13] traducido al español como trementina el cual es el compuesto principal del aceite de pino. Los terpenoides se caracterizan por tener como estructura base al isopreno **I-5** (Figura 3). Se pueden clasificar según el número de carbonos en su estructura, hemiterpeno con 5 carbonos, monoterpeno con 10 carbonos, sesquiterpeno con 15 carbonos, diterpeno con 20 carbonos, triterpenos con 30 carbonos y tetraterpenos con 40 carbonos.

La riqueza estructural de los terpenos se observa en la figura 3, se puede denotar que poseen características estructurales singulares no solo determinadas por el número de carbonos en su estructura, sino también, por su conformación cíclica (mentol **I-8**, cariofileno **I-12**, **I-14**, etc.), por contener grupos funcionales del tipo lactona en el caso de la Partenolida **I-13**, poseer una conformación cíclica unida a heteroátomos como el eucaliptol **I-9** o múltiples centros estereogénicos (linalol **I-7**, labdano **I-14**, taxano **I-15**, colesterol **I-16**). Debido a la complejidad en su estructura, la síntesis de terpenos muchas veces se convierte en un reto para el químico sintético y tiene como consecuencia directa que la única fuente viable para obtener estas moléculas sea a través de matrices biológicas, en plantas, en animales, hongos y en general en la mayoría de los seres vivos, dado que son de las estructuras más abundantes en la tierra [14] y de las más ampliamente distribuidas en sistemas biológicos.

La importancia de los terpenoides radica de igual forma en sus diversas funciones biológicas. Por ejemplo, el linalol **I-7** componente principal del aceite esencial de lavanda, cilantro y principal compuesto de la resina del árbol de linaloe, se le atribuyen propiedades como antimicrobiano, antiinflamatorio, antidepresivo, neuroprotector y propiedades anticancerígenas [15].

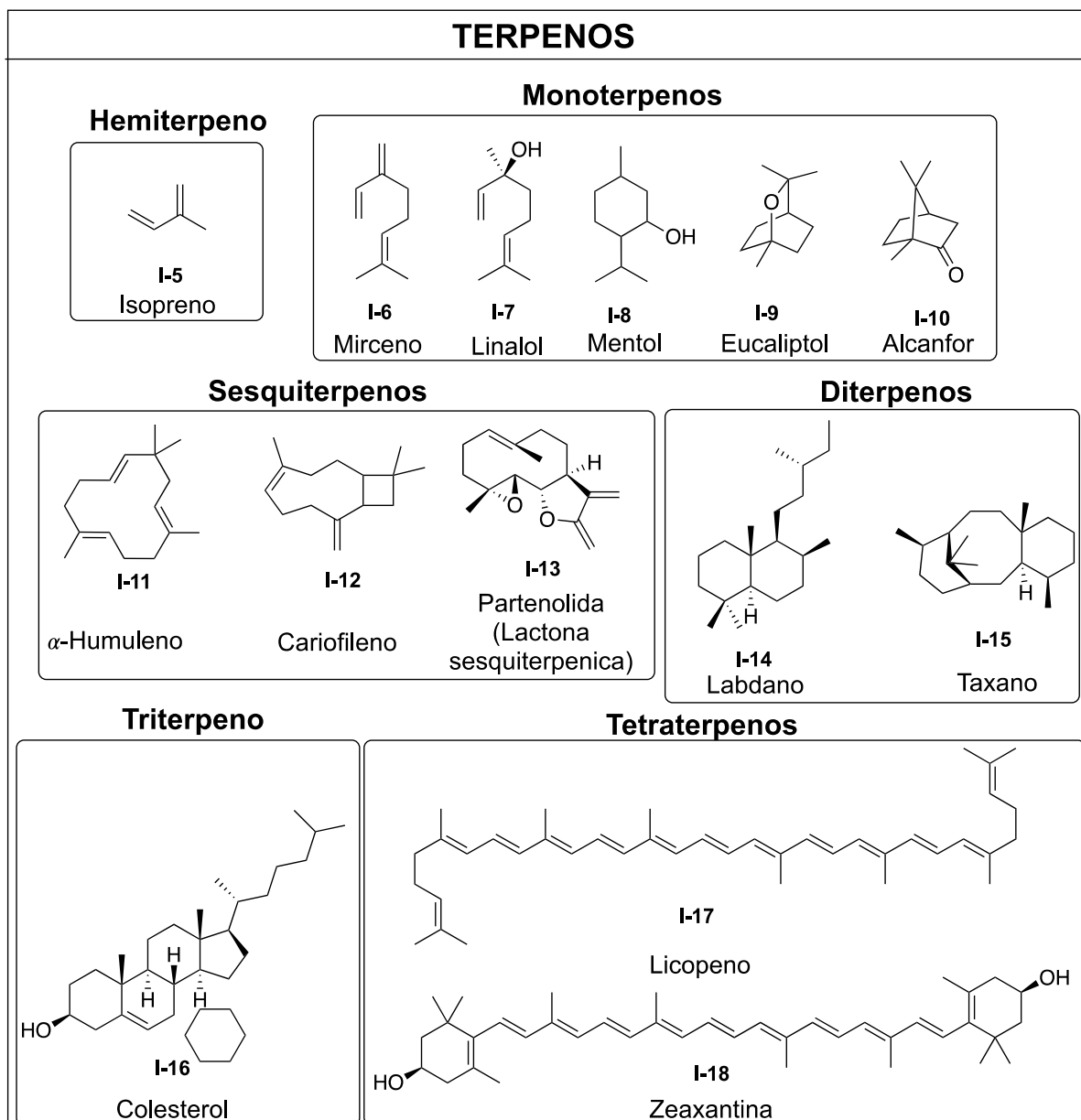


Figura 3. Terpenos característicos de origen natural

El α -humuleno **I-11** componente principal del aceite esencial del lúpulo *Humulus lupulus* presenta actividad como anestésico local. De manera general se pueden englobar sus actividades como antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, con usos médicos en afecciones cardiacas, malaria y como insecticidas [4].

Labdanos diterpénicos

Una familia importante de terpenos son los labdanos diterpénicos (**I-14**, figura 3), los cuales corresponden a una clase general de productos naturales presentes en una variedad de organismos y plantas marinas y terrestres. Muchos de ellos representan “bibliotecas naturales” de compuestos con actividades biológicas interesantes debido

principalmente, a la heterogénea funcionalización en el núcleo bicíclico de Drimano **I-19** (Figura 4), núcleo explotable para posibles aplicaciones farmacológicas. Además de este núcleo, la extensión de la estructura en el carbono 11 (Figura 4) que constituye el diterpeno labdano **I-20**, ofrece una amplia variedad de patrones estructurales con diferentes grupos funcionales a los cuales se asocia su potencial biológico y farmacológico. [16] Muchos de estos grupos funcionales han sido objeto de estudios de derivatización y semisíntesis, como es el caso del diterpeno tipo dicarbonilo, particularmente el dialdehído diterpénico labdánico **I-21** (Figura 4)

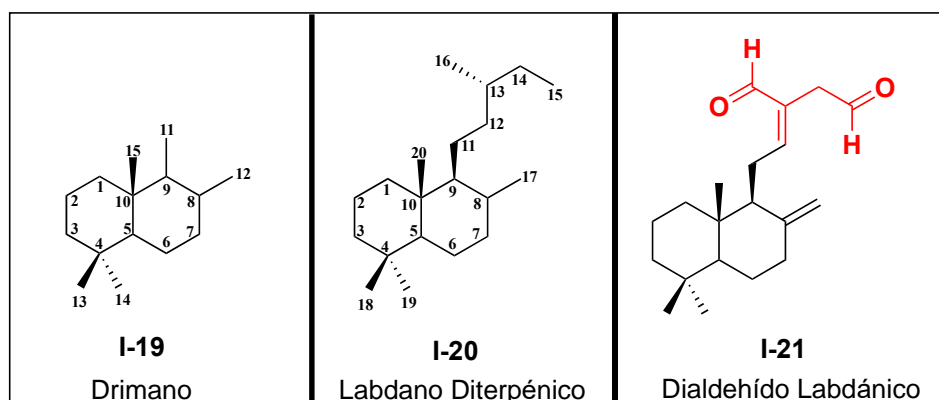


Figura 4. Núcleo de Drimano **I-19**, Labdano diterpénico **I-20**, Dialdehído Labdánico **I-21**.

Dialdehído-Labdánico

En trabajos realizados en el Laboratorio de Productos Naturales del departamento de Preparatoria Agrícola de la UACH, se ha aislado un labdano identificado como 8(17),12(*E*)-Labdadieno-15,16-dial **I-21**, dicho compuesto resultó como el componente principal presente en el extracto hexánico de las semillas de *Renealmia Alpina* [17]. *Renealmia alpina* es una planta de la familia *Zingiberaceae* distribuida en muchas selvas tropicales alrededor de América. La planta se emplea como antipirético, analgésico, antiemético, antiulceroso, anticonvulsivo y para tratar mordeduras de serpientes [18]. Utilizada además como planta comestible en la sierra norte de Puebla, conocida como Xkijit en totonaco, donde se consume el arilo de los frutos [19] siendo las semillas de este fruto un desecho no comestible. El compuesto 8(17),12(*E*)-Labdadieno-15,16-dial, tiene como estructura base un núcleo de labdano, es decir un sesquiterpeno bicíclico **I-20** (Figura 4), con dos insaturaciones las posiciones 12 y 8-17, en posiciones 15 y 16 dos aldehídos, la característica de poseer dos aldehídos en estas posiciones lo convierte en un compuesto 1,4 dicarbonílico **I-21** (Figura 4),

una estructura atractiva para transformaciones sobre ellos. El diterpeno 8(17),12(*E*)-Labdadieno-15, 16-dial **I-21** ha sido aislado de distintas fuentes naturales distribuyéndose de forma recurrente dentro de varias especies de la familia *Zingiberaceae* tales como *Alpinia nigra* [20] *Curcuma zedoaria*, *Curcuma amada* [21] y *Globba schomburgkii* Hook.f [22]. Se ha evaluado la actividad biológica de este compuesto encontrando actividad antibacteriana y antifúngica [23]. El diterpeno tipo labdano aislado de las hojas de *Renealmia Alpinia*, presentó actividad citotóxica en ensayo con levaduras Sc-7 [24].

Heterociclos a partir de 1,4-dicarbonilos en productos naturales

Los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno son el tipo más importante de sustancias en la industria agroquímica y farmacéutica, se encuentran frecuentemente en tintes, nutracéuticos, fragancias y polímeros [25]. En un trabajo reciente, publicado por Smith y colaboradores [26] divulgaron la utilización del dialdehído Poligodial **I-22** como andamio quiral para la síntesis eficiente de nuevos policíclicos pirrólicos y derivados de pirrolidina. La clave para el uso del producto natural (poligodial) se basó en el desarrollo de un método de extracción eficiente, versátil y en buena cantidad de la materia prima en alta pureza [27]. Poligodial se ha identificado como el principal compuesto activo en *Tasmannia lanceolata*, y exhibe una gama diversa de actividades biológicas. Desde un punto de vista estructural, Poligodial es una molécula bicíclica, con un dialdehído sesquiterpénico, que representa un intermedio avanzado para la síntesis de varios productos usando una reacción tipo Paal-Knorr. La reacción de Poligodial con aminas primarias en presencia de ácido (Figura 5), promueve la formación de los productos pirrólicos **I-23**.

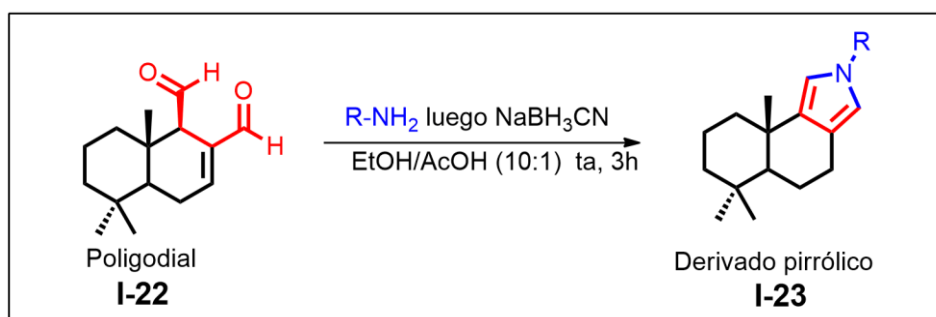


Figura 5. Síntesis de pirroles derivados de poligodial

En el caso de labdanos diterpénicos, recientemente se han reportado por Jalaja y colaboradores [28,29] dos trabajos de semisíntesis y derivatización enfocados a la

obtención de compuestos heterocíclicos con actividades para control de la obesidad. En un primer trabajo se prepararon derivados tipo triazol **I-25** los cuales fueron Inhibidores potentes de la lipasa pancreática, la síntesis de los triazoles derivados de labdano inició con una oxidación de Jones selectiva sobre el dialdehído 8(17),12(*E*)-Labdadieno-15, 16-dial **I-21**, seguido de la preparación de un intermediario alquino **I-24**, el cual se convierte en un precursor para los anillos de triazol al usar un proceso click con varios bencilazidas sustituidas [28] (Figura 6)

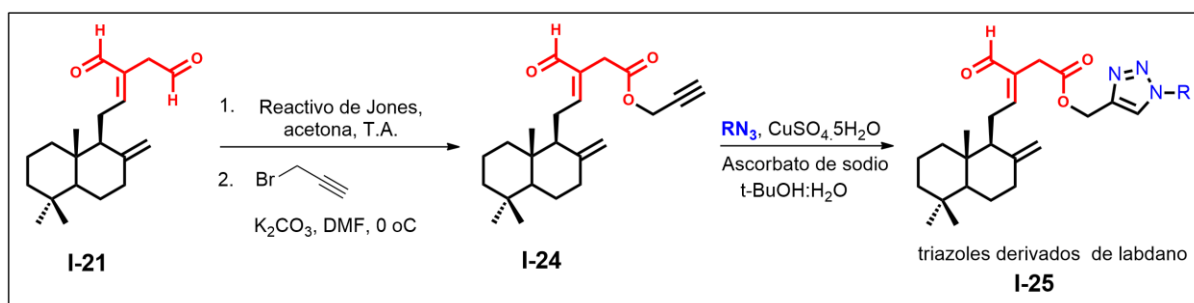


Figura 6. Semisíntesis triazol a partir de dialdehído labdánico

El segundo trabajo relacionado con la semisíntesis de pirroles **I-28** y pirazoles **I-29** útiles como inhibidores de colesterol y triacilglicerol, compuestos relacionados con obesidad. La síntesis de los pirroles se promovió por medio de una ciclocondensación one-pot catalizada por ácido, libre de metales, entre el compuesto **I-21** y varias anilinas sustituidas **I-26** (Figura 7). Los pirazoles se obtuvieron igualmente a partir del dialdehído **I-21** y azodicarboxilato de dialquilo **I-27**, en un protocolo de cicloadición [3 + 2] en cascada.

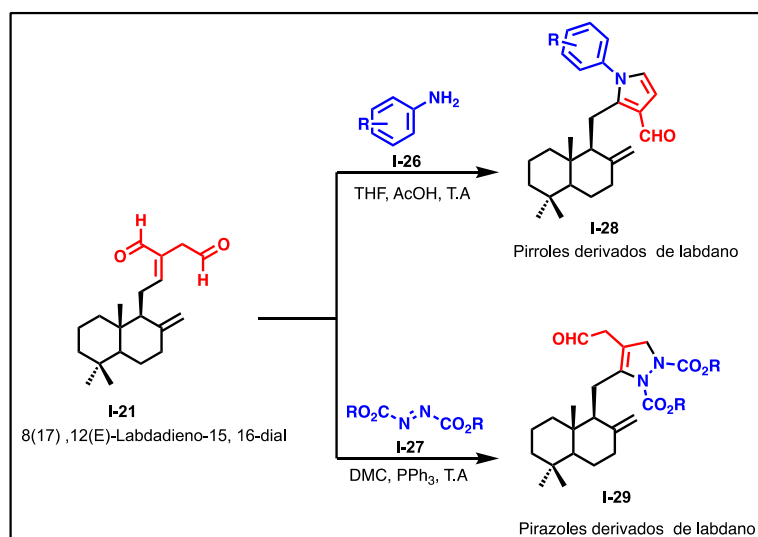


Figura 7. Semisíntesis de pirroles y pirazoles por medio de cicloadición selectiva

Pirroles

Los compuestos heterocíclicos que incorporan el núcleo de pirrol son estructuras privilegiadas debido a que son ampliamente utilizados como plataforma de construcción clave para los agentes farmacéuticos [30-31]. El pirrol es uno de los compuestos heterocíclicos simples más relevantes debido a su presencia en un gran número de productos naturales y no-naturales con propiedades importantes, tanto en farmacología como en ciencia de los materiales. Los pirroles de origen natural más conocidos son las porfirinas, derivados del hemo y las clorofilas, que contienen cuatro grupos pirrólicos unidos por puentes de metileno.

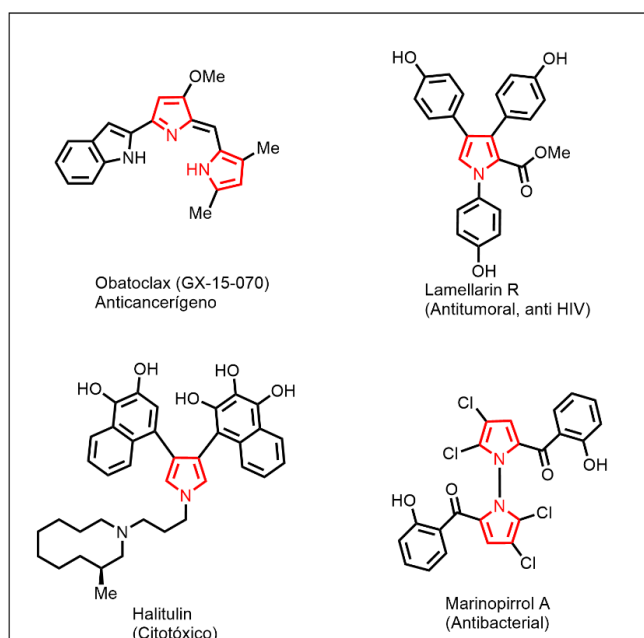


Figura 8. Ejemplos representativos de alcaloides que contienen el anillo de pirrol. Además de estos compuestos, los fragmentos estructurales pirrólicos son particularmente comunes en los productos naturales de origen marino [32-33], y en algunos casos en plantas, bacterias y microorganismos [34-35]. (Figura 8). En los alcaloides pirrólicos la complejidad arquitectónica de muchos de estos compuestos ha atraído una atención especial, porque, estos productos naturales han sido el principal instrumento para el tratamiento y prevención de enfermedades, desarrollos en el área alimenticia y en algunos casos como materiales para la agricultura y la biotecnología. En la mayoría de los casos estos compuestos interesantes se obtienen con rendimientos muy bajos. Además de los productos naturales tipo pirrol, así como de los análogos, los compuestos pirrólicos sintéticos muestran interesantes bioactividades, con un número amplio de fármacos comerciales existentes. Algunos ejemplos representativos [35-38] se muestran en la Figura 9.

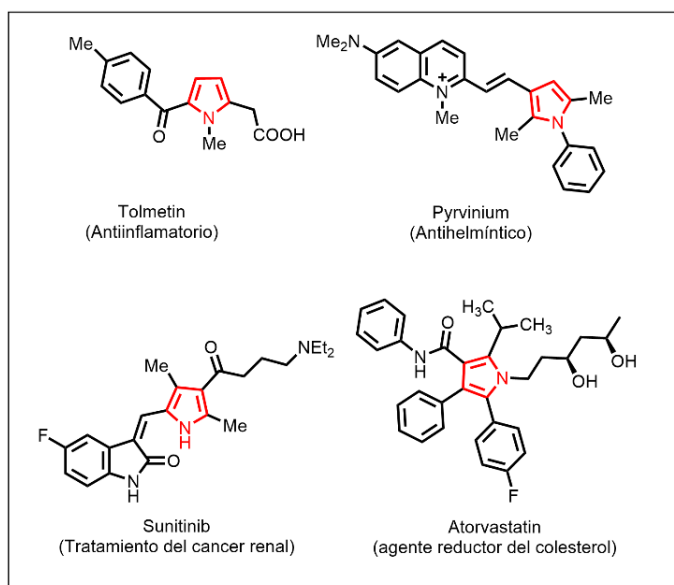


Figura 9. Pirroles contenidos en algunos medicamentos

Debido a dichas propiedades, la síntesis de derivados pirrólicos tiene un papel importante en la química heterocíclica, con un interés demostrado dentro de la comunidad científica dedicada a la síntesis orgánica. La atención de numerosas enfermedades [39-41], requiere la existencia de librerías de compuestos con base en pirrol, para evaluar su potencial bioactividad. Por otra parte, el acceso a productos naturales a gran escala puede alcanzarse mediante síntesis orgánica o a través de análogos por medios semisintéticos. La literatura describe varios métodos para la síntesis de muchos derivados pirrólicos, basados generalmente en reacciones de ciclocondensación. Los métodos clásicos incluyen las reacciones de condensación de Knorr, Hantzsch y Paal-Knorr [42].

Reacción de Paal knorr

La síntesis de Paal- Knorr de pirroles involucra la condensación de compuestos 1,4 dicarbonílicos, con amoniaco o aminas primarias, esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones neutras o de manera muy común en medios ácidos, pueden utilizarse ácidos minerales débiles esto con el fin de acelerar la reacción En medios muy ácidos $\text{pH} > 3$ se producen furanos como producto principal [43]. Los posibles mecanismos de reacción más aceptados son propuestos por Amarnath et al [44], donde el más destacado, describe un ataque nucleofílico de la fuente de nitrógeno (amoniaco o aminas primarias) a un grupo carbonilo del 1,4-dicarbonilo **I-30**, en este caso no se forma una imina directamente, sino la protonación del alcóxido

conduciendo a la formación de un hemiaminal **I-31**, el cual se cicla por un ataque nucleofílico de la amina del hemiaminal sobre el otro carbonilo. Seguidamente ocurre la eliminación de dos moléculas de agua. En este proceso, el paso determinante de la velocidad de reacción es la ciclación del hemiaminal **I-31**. (Figura 10)

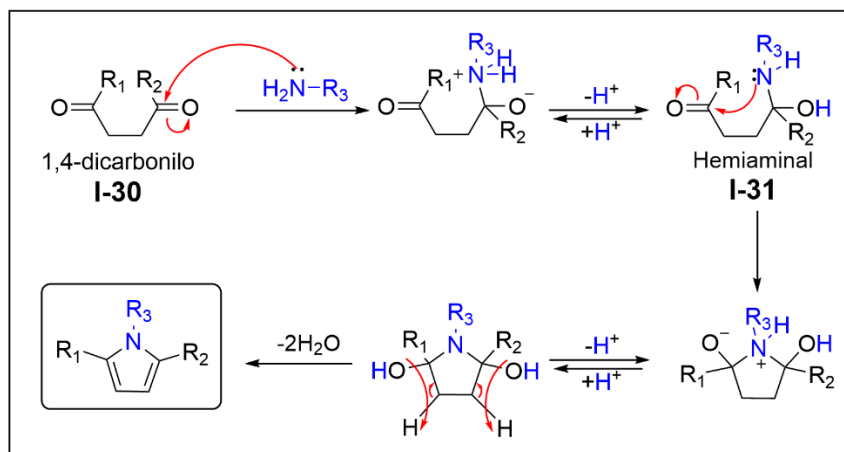


Figura 10. Mecanismo de la formación de pirroles vía reacción de Paal- Knorr

La catálisis ácida de este proceso involucra principalmente ácidos de Bronsted, los más empleados son el ácido acético y ácido sulfúrico, también se han usado frecuentemente, ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, etc. [43]. Se han implementado metodologías de química verde, en ausencia de disolventes y por catálisis heterogénea utilizando molibdato del ácido sulfúrico [45] y tungstato del ácido sulfúrico [46]. Otro ejemplo interesante, es por catálisis heterogénea mediante el uso de soportes sólidos mezclados con ácido sulfúrico, lo que provee la ventaja emplearse bajo condiciones moderadas de reacción, libres de disolventes y tiempos cortos de reacción. La sílica y la celulosa soportando ácido sulfúrico ($\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$ y $\text{celulosa-OSO}_3\text{H}$), son ejemplos de este enfoque sintético, con rendimientos del 98% en un tiempo de reacción 3 min en el caso de sílica [47] y de la celulosa de 91% en 15 min de reacción [48].

Otras metodologías de síntesis involucran ácidos de Lewis, varios metales son utilizados con este fin, zinc, cobalto, titanio, antimonio, aluminio, escandio, cobre, iterbio, o paladio [43], además se han empleado en conjunto con minerales arcillosos como montmorillonita mediante intercambio iónico con estos metales de transición. Las reacciones ocurren a temperatura ambiente, obteniendo rendimientos entre el 72 y 95% [49]. Dentro de los preceptos de la química verde, la utilización de resinas de intercambio iónico como la amberlita; proporciona una herramienta viable, ya que es

un catalizador heterogéneo reciclable y económico, el cual es utilizado bajo condiciones libres de disolvente en la formación de pirroles [50]. De igual forma recientemente, el uso de líquidos iónicos se ha presentado como una alternativa a la utilización de disolventes convencionales, estos líquidos iónicos son también reutilizables, algunos líquidos iónicos empleados son 1-Butil-3-metilimidazolio ioduro ([BMIm]I), 1-Butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato ([BMIm]BF₄) y 1-Butil-3-metilimidazolio cloruro [BMIm]Cl con rendimientos del 70-91% [51]. La variedad de metodologías no clásicas en la síntesis de pirroles mediante Paal-Knorr, presenta el uso frecuente de compuestos 1,4-dicarbonílicos del tipo: 2,5-hexanodiona como compuesto [45-51] con diferentes aminas primarias alifáticas y aromáticas. Por otro lado, son escasos los ejemplos de estas metodologías empleadas en la síntesis de estructuras tan complejas como los productos naturales, por ello es importante evaluar de manera sistemática en qué condiciones es posible sintetizar nuevas moléculas, con estructuras más elaboradas, de fácil aislamiento, eficientes, económicamente viable y plausibles de llevar a cabo en la industria farmacéutica.

Química verde

Los doce principios de la química verde (Figura 11) fueron publicados en 1998 por Paul Anastas y John Warner, en ellos se describen los principios básicos para una química sostenible con el propósito de reducir los riesgos de la polución causada por el desarrollo de la industria química. A raíz de la crisis climática que actualmente padecemos la química verde se convierte más que en una tendencia en una necesidad para el desarrollo sustentable de la humanidad, con una filosofía de síntesis química que minimiza el uso y la generación de sustancias peligrosas [52].

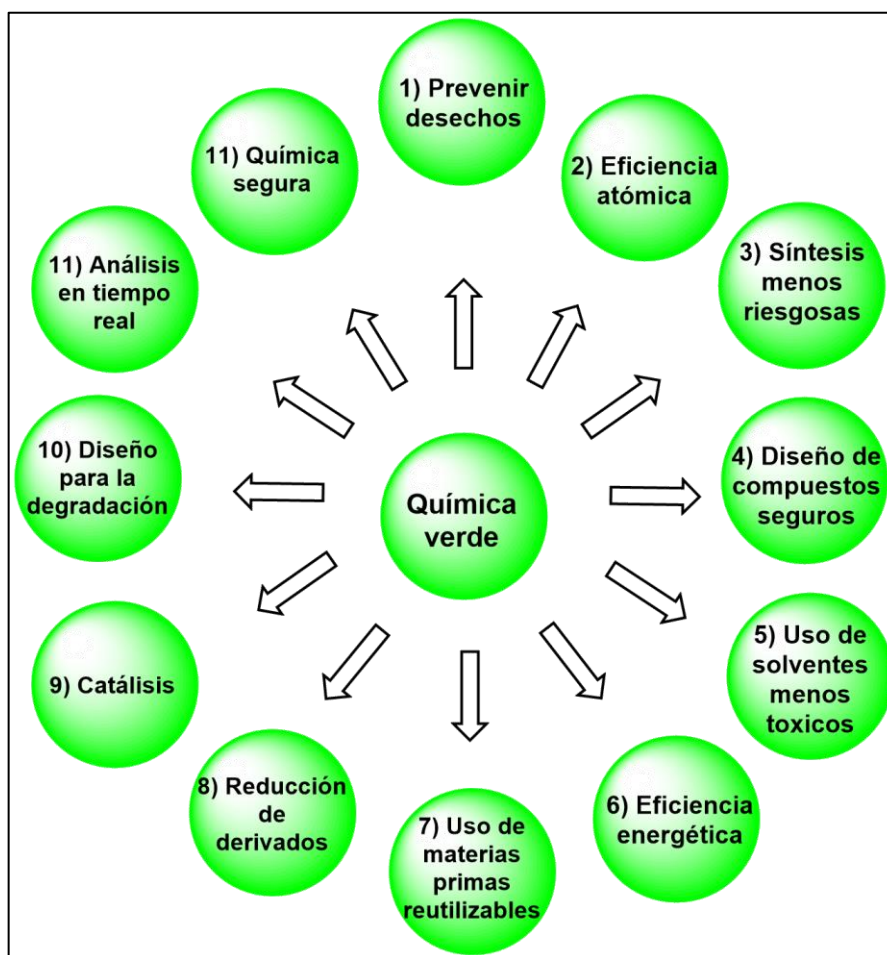


Figura 11. Los 12 principios de la química verde [53]

Estos principios de manera general tienen múltiples beneficios tanto para el medio ambiente como para la economía. La prevención de desechos (principio 1) hace referencia al desarrollo de protocolos optimizados que minimicen los desechos generados, ya que muchas veces para producir un kilogramo compuesto activo se producen alrededor de 100 kilogramos de desechos [54] entre disolventes, materias primas sin transformar, y reactivos. Para lograr esta optimización en los procesos es necesario emplear la mayor cantidad de principios de química verde ya que estos están relacionados entre sí. Al hablar de eficiencia atómica (principio 2) nos referimos a los procesos en los que se maximiza la incorporación de todas las materias primas empleadas en el producto final. La seguridad también es un aspecto importante, en los principios 3, 4, 5, 11 y 12 se sugiere el empleo de protocolos que utilicen sustancias químicas más seguras para el medio ambiente, así como prever que los productos obtenidos no sean sustancias que puedan ser potencialmente tóxicas y peligrosas para el medio ambiente o las personas, el uso de disolventes con menor

toxicidad o la implementación de protocolos libres de disolvente, el control analítico en tiempo real de los procesos con el fin de garantizar la seguridad de los productos obtenidos así como el análisis de los productos peligrosos generados y la implementación de normas en los laboratorios para el manejo de desperdicios y de materias primas con el fin de reducir los daños en los operarios a quienes la reducción de compuestos químicos peligrosos beneficia en primer lugar. La síntesis de los productos también debe estar diseñada para que al terminar su función sean degradados en productos inocuos para cumplir con el principio 10. Otro aspecto que considerar es la energía que se requiere para llevar a cabo los procesos, de preferencia las reacciones deben ocurrir a temperatura ambiente y a presión atmosférica [54] en otros casos se pueden emplear metodologías como calentamiento en microondas para cumplir con el principio 6. El principio 8 referente a la catálisis está relacionado con los principios 6 y 7 dado que los catalizadores tienen la característica de reducir los derivados al ser eficientes en la transformación de la materia prima en productos y de ser en la mayoría de los casos reutilizables.

Catalizadores heterogéneos

El empleo de catalizadores cumple con varios de los requerimientos de la química sustentable ya que estos permiten llevar a cabo reacciones más eficientes, se pueden reutilizar y algunas veces son empleados en cantidades no estequiométricas. Las características de los catalizadores fueron observadas a inicios del siglo XIX derivado del desarrollo de dos importantes procesos catalíticos heterogéneos: la oxidación de HCl para producir cloro y oxidación de SO₂ para producir óleum, Berzelius a raíz de estos fenómenos definió a estos catalizadores como compuestos o materiales que permite que una reacción química se lleve a cabo sin que el catalizador sufra cambios al final del proceso, posteriormente a finales del siglo XIX gracias al avance en el estudio fisicoquímico de las reacciones Ostwald fundador de la fisicoquímica añade a la definición de Berzelius: el catalizador no altera el equilibrio entre la reacción y las moléculas del producto, pero mejora o suprime la velocidad de su reacción[5], la implementación de la termodinámica a los procesos catalíticos sentó las bases para la investigación científica de estos fenómenos, a la par de estos descubrimientos se desarrolló el proceso de síntesis de amoníaco de Haber-Bosch tan importante al día de hoy para la obtención de fertilizantes, en este proceso se fija el nitrógeno proveniente de la atmosfera y se transforma en amoníaco proceso que es catalizado por hierro, oxido de potasio y alúmina, para Ostwald el catalizador no necesariamente

inducía la reacción sino que aceleraba la formación de un intermedio y teorizó que la catálisis era derivada de la absorción del gas en los poros del metal y debido a la temperatura y la presión se producía la reacción. Aunque esta visión fue rechazada años más tarde por Sabatier el cual formulo su propia definición: En un proceso catalítico, las moléculas que reaccionan formar complejos intermedios con el catalizador en su superficie. Estos complejos deben ser de estabilidad intermedia, si son demasiado estables, no se descompondrán para lograr la formación del producto. Si son demasiado inestables, las moléculas de reactivo no se activarán y no se formarán complejos intermedios de reacción en la superficie [55].

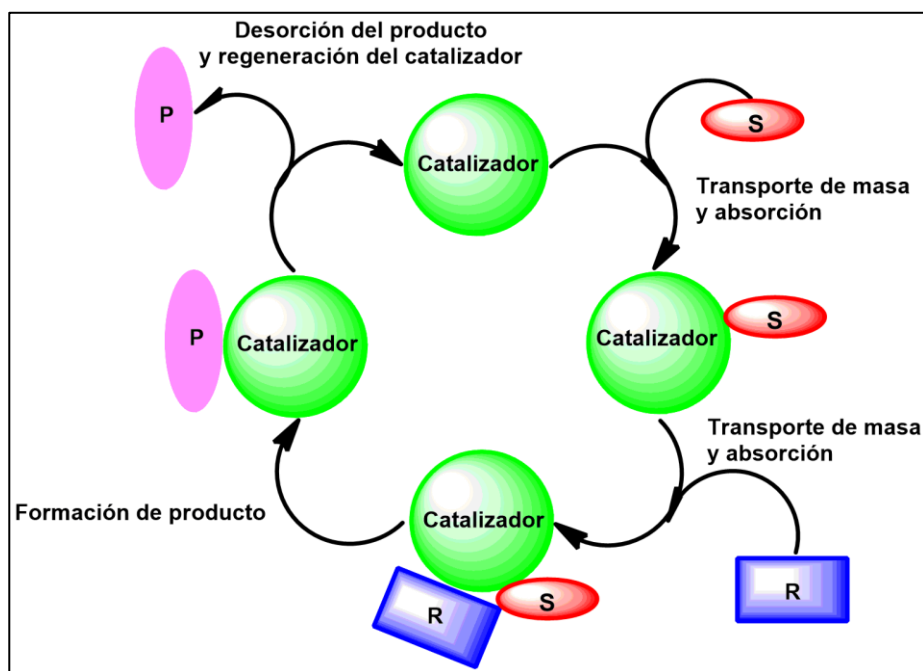


Figura 12. Ciclo catalítico S: sustrato, R: reactivo, P: producto [56]

Formulo entonces lo que se denomina ciclo catalítico (Figura 12) que involucra los siguientes pasos:

- Los sustratos y reactivos son absorbidos en la superficie del catalizador donde se realiza la activación formando complejos de reacción intermedios.
- Estos complejos luego se reorganizan y se recombinan.
- La formación del producto final ocurre por desorción de las moléculas del producto que regenera la superficie libre del catalizador.

Catalizadores ácidos no metálicos

Arcillas

Las arcillas son uno de los catalizadores sólidos ácidos más ampliamente utilizados en los laboratorios, estructuralmente las arcillas forman parte de los aluminosilicatos que se componen de múltiples capas de poliedros que pueden ser de óxidos de silicio tetraédricos y de alúmina hidratada octaédrica. Las arcillas han demostrado alta capacidad catalítica debido a su estructura porosa en la cual los compuestos reaccionan en formas específicas, debido a sus propiedades inherentes tales como adsorción y capacidades de intercambio iónico. La montmorillonita K-10 que pertenece al grupo de las smectitas, posee propiedades excelentes en cuanto a absorción, una importante área superficial y notables propiedades ácidas, por lo cual es ampliamente utilizada en reacciones, incluida la alquilación de Friedel-Crafts, adiciones nucleofílicas, síntesis de Paal-Knorr, entre muchas otras [56]. Por ejemplo, se ha empleado en síntesis de heterociclos quinolínicos (Figura 13), en 2015 Subashini et al. sintetizaron quinolinas **I-34** empleando o-amino cetonas **I-32** y etil-3-oxobutanoato **I-33**, en condiciones libres de solvente y utilizando microondas como medio de calentamiento [57].

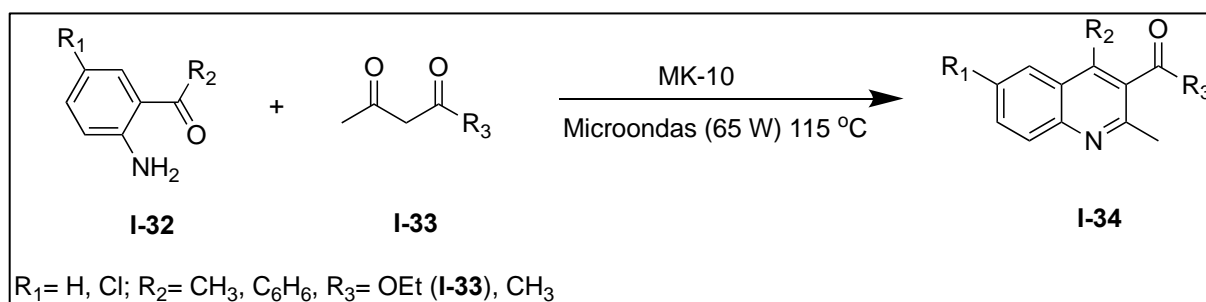


Figura 13. síntesis de quinolinas empleando montmorillonita K-10

También se ha empleado la montmorillonita en la síntesis de pirroles (Figura 14) empleando 2,5-hexanodiona **I-35** y aminas alifáticas **I-36** que fueron en primera instancia diluidas en diclorometano y adicionadas a la montmorillonita en agitación durante algunas horas para rendir pirroles **I-37** [49].

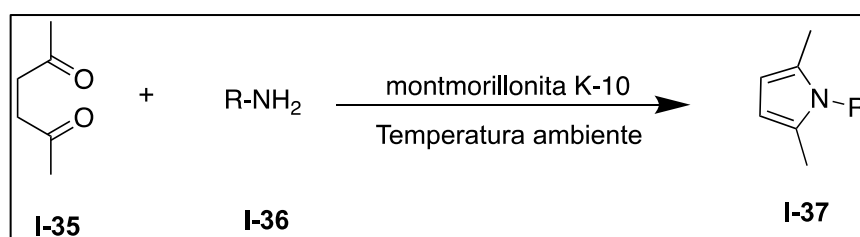


Figura 14. Síntesis de pirroles con montmorillonita

Zeolitas

La catálisis heterogénea con zeolitas es muy comúnmente empleada en la industria química, al igual que las arcillas las zeolitas son aluminosilicatos difieren con las arcillas debido a que presentan un canal bien definido y un marco en forma de jaula, las zeolitas están compuestas por láminas de aluminosilicato, aunque estas capas pueden ser una combinación de silicatos y aluminosilicatos con traedros interconectados hechos de oxígeno, silicio y aluminio (figura I-15) .

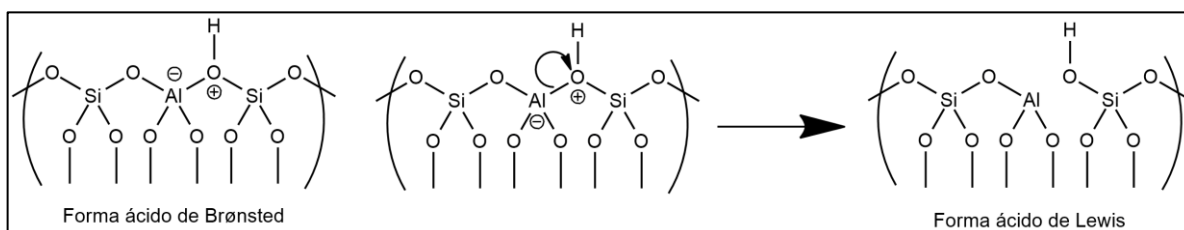


Figura 15. Estructura primaria de las zeolitas [56].

Las zeolitas poseen excelentes propiedades como intercambiador iónico, gran área superficial, y remarcables cualidades de absorción que la convierte en una opción importante en procesos principalmente catalíticos, de separación y aplicaciones como absorbente. Una de las principales limitaciones de las zeolitas es su pobre capacidad de transporte de masa en sus microporos. También es recalculable el hecho de que las zeolitas son bastante ácidas a altas temperaturas aunque aun en condiciones moderadas también presentan importante acidez. Se han reportado síntesis de piridinas como la 5-etil-2-metilpiridina **I-40** utilizando acetaldehído **I-38** y amoníaco **I-39** sobre catalizadores de zeolita bajo alta presión en el rango de temperatura 150–225 °C [58] (Figura 16)

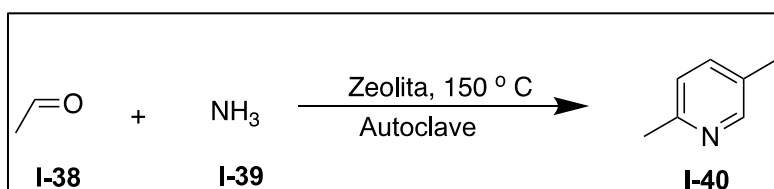


Figura 16. Síntesis de 5-etil-2-metilpiridina empleando zeolita

De igual forma se ha reportado el uso de zeolitas en la síntesis de pirroles y pirazoles en condiciones suaves de reacción utilizando una disolución en diclorometano de 2,5-

hexanodiona **I-35** y aminas alifáticas **I-36** a la cual se adicionó la zeolita para absorber esta solución y llevar durante 2h la reacción con agitación para obtener el pirrol **I-37**, de la misma manera fueron preparados los pirazoles empleando la pentan-2,4-diona **I-41** con hidracinas **I-42** obteniendo pirazoles **I-43** [59] (Figura 17).

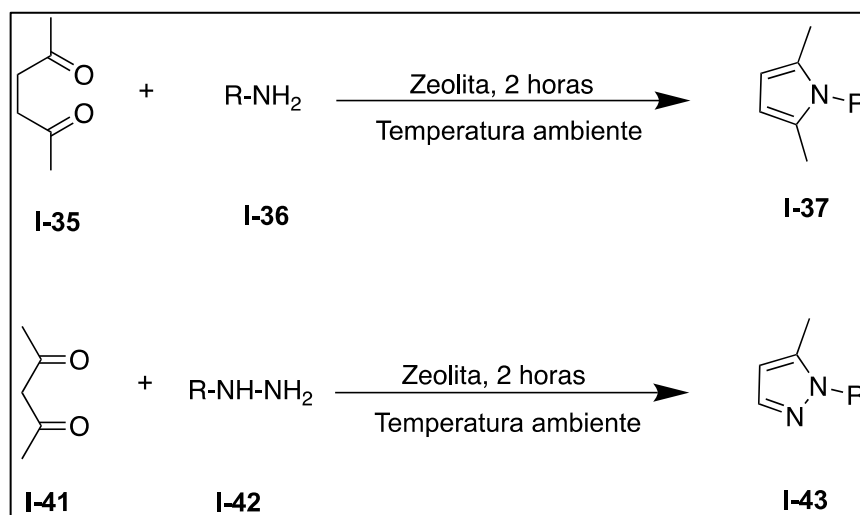


Figura 17. Síntesis de pirroles y pirazoles en zeolita

Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico son materiales bastante versátiles conformados por unidades poliméricas reticuladas que pueden portar distintos grupos funcionales los cuales participan en el intercambio iónico y aportan otras cualidades como acidez o basicidad, estas capacidades de intercambio iónico y acidez dependen de la naturaleza de los grupos funcionales que contenga la resina, se pueden clasificar en 4 grupos principales:

- Resinas catiónicas con fuerte capacidad de intercambio de ácido fuerte
- Resinas catiónicas con débil capacidad de intercambio ácido
- Resinas aniónicas con fuerte capacidad de intercambio iónico básicas
- Resinas aniónicas con fuerte capacidad de intercambio iónico de base débil

Las principales aplicaciones industriales de estas resinas incluyen: deshidratación de alcoholes a olefinas o éteres, la alquilación de fenoles, hidratación de olefinas para formar alcoholes, hidrólisis de ésteres y otras reacciones [56]. La amberlita es una resina con una fuerte capacidad de intercambio iónico ácido basada en una estructura de poliestireno-ácido sulfónico (Figura 18). La amberita es capaz de catalizar

transesterificaciones, además de adiciones de Michael, Ciclaciones de Prins, alquilaciones de Friedel-Crafts, protección de carbonilos, desprotección de acetales, escisión de epóxidos, condensaciones aldólicas cruzadas y síntesis de quinolinas, entre otros [60].

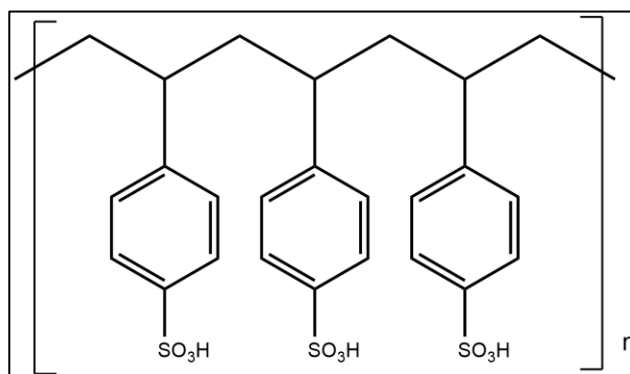


Figura 18. Estructura de Amberlyst-15

La desventaja de estas resinas es que solo pueden ser utilizadas en un limitado rango de temperaturas ya que cada una de ellas cuenta con una temperatura máxima de operación que debe ser considerada para evitar reacciones de degradación, aunque esencialmente pueden ser recicladas con o sin regeneración mientras no se supere sus temperaturas optimas de operación. Se ha empleado amberlitas del tipo IR-120 en la síntesis de heterociclos se ha reportado la síntesis de bencilpirazolil cumarinas en medio acuoso empleando una reacción tipo multicomponentes, en donde se incluyen más de dos reactantes en el medio de reacción lo que minimiza tiempos y costos, se ha utilizado 4-hidroxicumarina **I-44**, acetoacetato de etilo **I-45**, fenilhidrazina **I-46** y benzaldehído **I-47** para obtener la bencilpirazolil cumarina **I-48** en rendimientos moderados [61] (Figura 19).

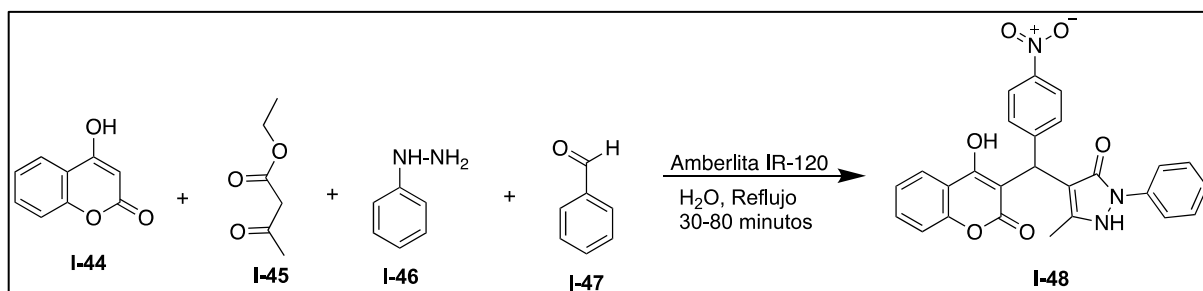


Figura 19. Síntesis de bencilpirazolil cumarina empleando amberlita

Se ha demostrado también que la amberlita puede ser empleada en la síntesis de pirroles en condiciones sin solvente a temperatura ambiente durante 18 de reacción

capa de solvatación alrededor de los iones tiende a ser asimétrica, debido a esto los líquidos iónicos poseen bajos puntos de fusión [64].

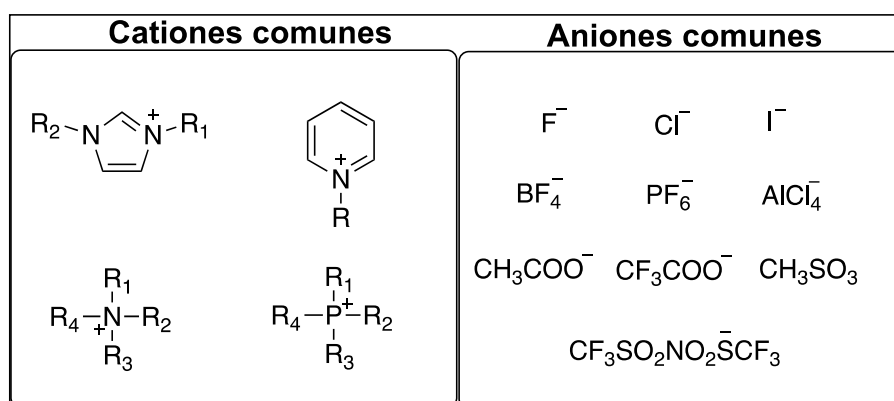


Figura 21. Cationes y aniones comunes en líquidos iónicos

Debido a su alta polaridad es capaz de solubilizar compuestos inorgánicos y orgánicos, se le atribuyen mejoras en las velocidades de reacción lo que puede proveer de mayor selectividad en comparación con los solventes tradicionales [65], puede interactuar de distintas formas con los solutos mediante fuerzas dispersivas, interacciones $\pi-\pi$, $n-\pi$, enlaces de hidrógeno, dipolares e iónicas/carga-carga. Aún se desconocen del todo los mecanismos por los que catalizan las reacciones, pero se ha observado en los líquidos iónicos basados en 1-alkil-3-metilimidazolio ($[C_n\text{mim}]^+$) que entre más larga la cadena $n > 4$ se presentan regiones no polares nanométricas lo que propicia la interacción en micelas o micelas reversas de los componentes del medio de reacción [66], es decir las moléculas tendrán la tendencia de localizarse en las regiones en las que tienen afinidad, solutos no polares como el hexano en los dominios no polares, solutos polares apróticos como el acetonitrilo en las regiones interfaciales no polares/polares, y solutos próticos polares como el agua en los dominios polares, lo que puede determinar la velocidad y selectividad de las reacciones [64]. Un ejemplo de síntesis de heterociclos mediante un protocolo multicomponente donde se aplica el uso de líquidos iónicos; se aprecia en la síntesis de tiopirano **I-52** a 80°C empleando 1-Butil-3-metil-imidazolio hexafluorofosfato ($[\text{bmim}][\text{BF}_4]$), haciendo reaccionar acetaldehído **I-49**, malonitrilo **I-50** y cianotioacetamida **I-51** [67] (Figura 22).

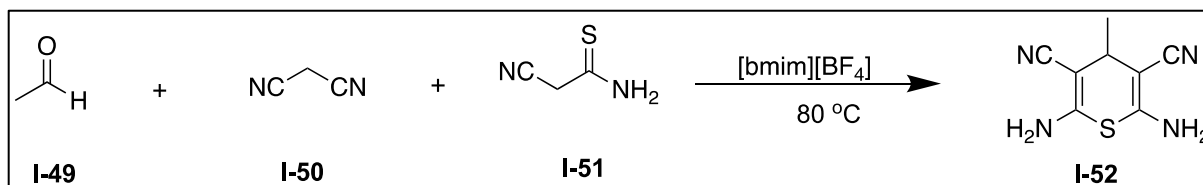


Figura 22. Síntesis de tiopirano utilizando [bmim][BF₄]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La química medicinal como ciencia multidisciplinar, ha demostrado durante décadas la evolución e innovación en la obtención y producción de medicamentos que nos permiten tratar y prevenir enfermedades con mayor eficacia y seguridad. Como resultado hoy existen medicamentos que mejoran el pronóstico, la calidad y la sobrevivencia de los pacientes que sufren de enfermedades comunes y mortales. Hoy día con la tragedia generada por la pandemia del Covid-19, queda demostrado la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que están disponibles para pruebas clínicas en tratamientos para estas enfermedades y otros padecimientos esperados a futuro. Por otro lado, la distinción de los productos naturales como estructuras químicas privilegiadas, con actividades biológicas y farmacológicas comprobadas; impulsa el uso de estos compuestos para la semisíntesis de otros compuestos con igual o mayor potencial biológico y farmacológico, siendo este enfoque relevante y vigente como tema de investigación. En México, son escasos los trabajos en semisíntesis de nuevos compuestos a partir de metabolitos secundarios aislados de fuentes naturales, a pesar de una cantidad considerable de compuestos (metabolitos secundarios) que se han aislado y reportado como moléculas de interés. Por lo tanto, es importante el desarrollo y aplicación de protocolos y metodologías para la semisíntesis de nuevos fármacos a partir de metabolitos secundarios, preferentemente en condiciones enmarcadas en la química verde. Por consiguiente, en particular en este trabajo se plantea la formación de pirroles (**II-3**) a partir de dialdehído (**II-1**) y derivados de anilina (**II-2**), por medio de una reacción Paal Knorr, que involucra una reacción de condensación del dialdehído 1,4-dicarbonílico (**II-1**) y posterior ciclación para generar los N-heterocíclicos de 5 miembros. Basados en este enfoque, nosotros anticipamos la síntesis de productos pirrólicos (Figura 23) estables, posiblemente conjugados con una doble ligadura (**II-3**), sin la doble ligadura (**II-4**) o en algún caso la formación de pirrolidinas (**II-5**) esto sería posible en presencia de agentes reductores. Con esto en mente, si la reacción es exitosa, se propone la preparación de varios ejemplos de compuestos policíclicos derivados de pirrol.

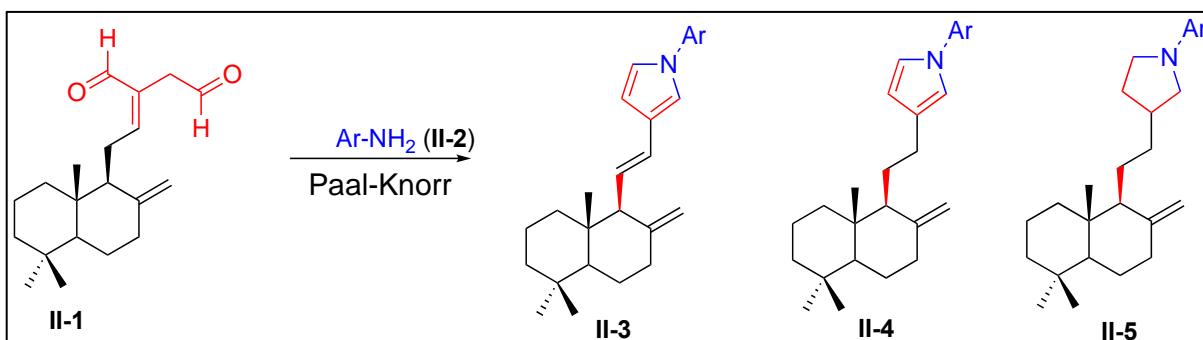


Figura 23. Posibles productos a obtener vía la reacción Paal Knorr sobre el dialdehído (II-1)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Como contribuye la semisíntesis de pirroles sustituidos a partir de productos naturales aislados de plantas medicinales en condiciones verdes, a los desarrollos metodológicos en síntesis orgánica y a la generación de librerías de compuestos con potenciales bioactividades?

OBJETIVOS

Objetivo general

Emplear el compuesto 8(17),12(*E*)-labdadieno-15,16-dial, aislado de *Renealmia alpinia* (Rottb.) en reacciones de semisíntesis con anilinas, por medio de la reacción de Paal-Knorr, usando metodologías sintéticas enmarcadas dentro de los preceptos de la química verde para obtener nuevas estructuras de pirroles *N*-sustituidos.

Objetivos particulares

1. Preparar un extracto hexánico de semillas de *Renealmia Alpinia* (Rottb.) Mass (Zingiberaceae), por medio de maceración para obtener el extracto rico en el compuesto 8(17),12(*E*)-labdadieno-15,16-dial.
2. Purificar el dialdehído labdánico por medio de cromatografía en columna y cromatografía flash para obtener cantidades apreciables del compuesto 8(17),12(*E*)-labdadieno-15,16-dial puro.
3. Establecer condiciones de reacción empleando diferentes catalizadores principalmente en fase sólida, como zeolita, amberlita, montmorillonita, por medio de calentamiento en microondas, para transformar el dialdehído en pirroles *N*-sustituidos.

4. Establecer condiciones de reacción utilizando líquidos iónicos y mediante calentamiento en microondas, para obtener a partir del dialdehído labdano pirroles *N*-sustituidos
5. Purificar e identificar los productos obtenidos de las reacciones por cromatografía de columna a gravedad, cromatografía en columna Flash y cromatografía de capa delgada preparativa, para evaluar la eficiencia de la reacción.
6. Caracterizar e identificar todos los compuestos puros obtenidos por medio de métodos espectroscópicos de IR, RMN.

Material y métodos

Diseño de estudio.

Tipo de estudio: Experimental prospectivo transversal

Universo.

Población de estudio: Compuestos obtenidos a partir de las reacciones de Paal-Knorr

Material y reactivos

Material de laboratorio

- Agitadores magnéticos
- Algodón desengrasado
- Anillo de hierro
- Barras magnéticas
- Bomba de vacío
- Cámara cromatográfica
- Columnas para cromatografía Flash de varios tamaños
- Cromatoplasmas de gel de sílice 60(ALUGRAM SIL G/UV254)
- Embudos Büchner
- Embudo Hirsch
- Embudos de separación 30-60 mL
- Embudos de vidrio
- Espátulas de acero inoxidable
- Frascos de vidrio
- Gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-4000 ASTM)
- Mangueras para aire y vacío

- Matraz bola junta 24/40 de 50, 100 y 125 mL
- Matraz Kitasato 125 mL
- Papel filtro
- Pinzas de disección
- Pinzas de tres dedos
- Pipetas Pasteur
- Pissetas de 500 y 1000 mL
- Probeta graduada 10 y 100 mL
- Reactor de vidrio para microondas
- Tubo reactor para microondas
- Soporte universal
- Vasos de precipitado 100 y 250 mL
- Viales de 5 mL
- Viales de 30 mL

Equipos e instrumentos de laboratorio

- Balanza analítica Pioneer marca Ohaus
- Espectrómetro de Resonancia magnética nuclear de 400 MHz, marca Agilent.
- Fusiómetro tipo Fisher-Johns marca PRENDO.
- Infrarrojo FT IR tipo ATR Cary 630, marca Agilent
- Lámpara UV marca Entela
- Reactor de microondas modelo Discover LabMate, marca CEM.
- Pipeta mecánica Proline Plus 1 canal de 100 µL a 1000 µL marca Sartorius
- Pistola de calor Pistola De Calor Hg1300 marca Black & Decker
- Planchas de calentamiento y agitación, marca Thermo Scientific
- Rotavapor R-100 y R-300 marca Büchi

Desarrollo experimental

Las semillas de *Renalmia alpinia* fueron colectadas en la región de la Sierra Norte de Puebla (México), los demás compuestos empleados fueron adquiridos de proveedores comerciales (Merk-Aldrich) y se utilizaron sin purificación previa. Los disolventes como: acetato de etilo, hexano, diclorometano y metanol se destilaron por destilación fraccionada. El seguimiento de las reacciones por CCD se realizó por medio de cromatofolios de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254), se empleó

una lámpara de Uv Mineral Light para dar seguimiento al curso de la reacción y también se utilizó como revelador auxiliar el ácido fosfomolibdico. Para la purificación de los compuestos por cromatografía de columna flash (CCF), se empleó como fase estacionaria gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, malla 230-4000 ASTM).

Los puntos de fusión fueron medidos con un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos. Las reacciones se hicieron en un equipo microondas CEM Discover System 908005 Microwave Synthesis System (CEM corp. Matthews, NC), en reactores de vidrio (tubo sellado) para microondas. Los espectros de infrarrojo (dada en cm^{-1}) fueron obtenidos en un espectrofotómetro FTIR tipo ATR Cary 630 Agilent. Los espectros de resonancia Magnética Nuclear de Protón y de Carbono (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) se determinaron mediante un equipo Agilent 400 MHz (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente (CDCl_3), El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: (s) señal simple (d) señal doble, (t) señal triple, (q) señal cuádruple, (dd) señal doble de doble. En el caso de señales complejas se describe el cúmulo de desplazamientos como: m= señal múltiple.

Aislamiento del 8(17) ,12(E)-labdadieno-15, 16-dial (II-1)

Se adquirieron los frutos de *Renalmia alpinia*, en la localidad de Ecatlán del municipio de Jonotla en Sierra Norte de Puebla (México), se obtuvieron 2 Kg de semillas secas, las cuales fueron trituradas en un procesador de alimentos comercial, posteriormente se vertieron a un garrafón de 20 L al que se le adicionaron 8 L de hexano destilado, se dejó en maceración por 2 días. Posteriormente, se filtró el extracto hexánico a gravedad con papel filtro. Se colectaron 6 L de extracto hexánico, al cual se eliminó el disolvente a presión reducida en un evaporador rotatorio, obteniéndose 27 g del extracto crudo enriquecido con dialdehído. Se realizó una separación por cromatografía por columna a gravedad (CCG) con gel de sílice 60 (0.04-0.063mm, malla 230-400 ASTM) empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en proporción 95:5, se realizó el seguimiento de la purificación mediante cromatografía en capa delgada (CCD) y colectaron las fracciones con mayor pureza observada obteniendo 5.3 g de dialdehído el cual fue caracterizado por métodos espectroscópicos IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN,

Metodología general de síntesis de pirroles N-sustituídos utilizando soportes sólidos: Montmorillonita, Zeolita y Amberlyst® 15

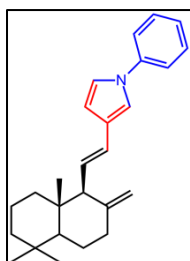
Las reacciones se llevaron a cabo asistidas por un microondas (300 Watts) en tubos para reacciones en microondas sellados en ausencia de disolvente por tiempos de reacción entre 10 - 30 minutos en rangos de temperatura de 120 -150 °C. Para ello se pesaron 0.1 g de dialdehído (0.33 mmol), se vertió 1 equivalente de la anilina correspondiente y 0.1 g del soporte sólido, se purgó el tubo de reacción con argón (ver tabla 1). Finalizadas las reacciones se analizó la conversión mediante CCD de las materias primas en productos. Posteriormente se adicionó 3 mL de disolvente (hexano, diclorometano o acetato de etilo) al tubo de reacción, en algunos casos de filtro a vacío el soporte sólido y en otros ensayos se vertió la disolución resultante directamente a la columna de cromatografía con la ayuda de una pipeta pasteur, se empleó gel de sílice como fase estacionaria y se eluyó con hexano. Se realizó el seguimiento de la purificación por cromatografía en capa delgada, se colectaron las fracciones de mayor pureza y se caracterizaron los productos mediante los espectros de IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN (ver tabla 3 y anexos).

Síntesis de pirroles N-sustituídos en líquidos iónicos

En un tubo de reacción a microondas se pesaron cantidades entre 0.1 y 0.2 g de dialdehído **II-1**, mas 1 equivalente de la anilina y/o anilinas sustituidas y 0.5 g (cantidad variable) del líquido iónico seleccionado, se selló el tubo purgándolo con argón. Se colocaron las mezclas de reacción en el equipo de microondas en tiempos entre 5 y 20 minutos y temperaturas entre 90 a 130° C. Finalizada la reacción se adicionaron 15 ml de hexano o una mezcla hexano-acetato de etilo 40:60, junto con 5 ml de agua destilada se agitó vigorosamente la mezcla resultante y se vertió a un embudo de separación de 30 mL, se extrajo la fase orgánica (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida en un evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados por CCF con hexano o mezcla de hexano-acetato de etilo en distintas proporciones. Los compuestos de mayor pureza y se caracterizaron los productos mediante los espectros de IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN (ver tabla x y anexos).

Pirroles N-sustituídos obtenidos por reacción con líquidos iónicos

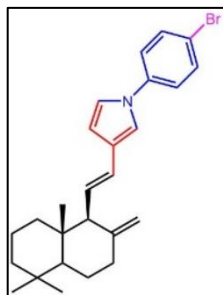
1-fenil-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3a)



Se utilizaron 0.128 g de dialdehído **II-1** (0.476 mmol), reacción a 185 ° C por 5 minutos, se empleó hexano para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se eluyó la columna con hexano, se obtuvo un sólido cristalino (0.05343 g, 34.89 %), Pf: 140-142 °C. **IR (ATR)** (cm⁻¹): 3075, 2924,

3396, 2840, 1641, 1569, 1512, 1457, 1363, 1269, 1091, 1041, 964, 753. **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz, 25°C,) δ: 7.38 (dt, *J* = 16.2, 7.9 Hz, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.12 (td, *J* = 13.5, 13.0, 5.1 Hz, 1H), 1.71 (ddt, *J* = 13.2, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 1.57 (ddt, *J* = 14.0, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.49 (dt, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 3H), 1.23 – 1.19 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ: 150.63, 140.49, 129.54, 125.5, 125.5, 125.2, 125.2, 124.8, 120.1, 120.1, 117.1, 107.9, 107.8, 61.58, 54.86, 42.35, 40.81, 39.22, 36.82, 33.60, 33.59, 29.71, 23.42, 21.99, 19.14, 15.04.

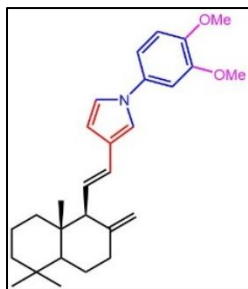
1-(4-bromofenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3b)



Se emplearon 0.123 g de dialdehído **II-1**, reacción a 120°C durante 15 minutos, se empleó hexano para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se obtuvo un sólido cristalino (0.0291 g, 16.30 %), Pf: 152-155 ° C. **IR (ATR)** (cm⁻¹): 3077, 2924, 2847, 1641, 1569, 1590, 1457, 1362, 1199, 1043, 968, 753. **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz,

25°C,) δ: 7.53-7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24-7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.50-6.49 (m, 1H), 6.27-6.24 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.05-5.98 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.42-2.40 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ: 150.58, 139.49, 132.58, 132.58, 125.68, 125.64, 124.58, 121.47, 121.47, 119.96, 118.47, 116.84, 108.39, 107.94, 61.56, 54.85, 42.34, 40.81, 39.22, 36.81, 33.6, 33.58, 23.41, 21.98, 19.14, 15.05.

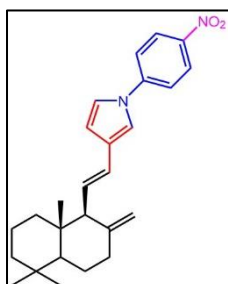
1-(3,4-dimetoxifenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3c)



Se usaron 0.132 g de dialdehído **II-1**, reacción a 120°C durante 20 minutos, se empleó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo absorbido en 0.4 g de sílice, se eluyó la columna con una mezcla hexano-acetato de etilo 95:5, se obtuvo un líquido vítreo color café (0.0897 g, 48.99 %) **IR (ATR)** (cm^{-1}): 3076, 2922, 2841, 1641, 1598, 1516, 1548, 1385, 1235,

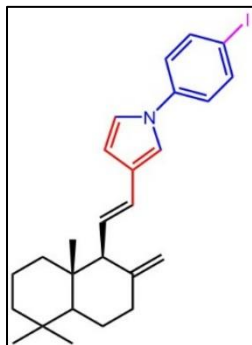
1187, 1136, 1060, 1025, 966, 763. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3/TMS , 400 MHz, 25°C,) δ : 6.94-6.93 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 3H), 6.46-6.45 (m, 1H), 6.28-6.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.03-5.97 (dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.42-2.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.9 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3/TMS , 100 MHz, 25°C,) δ : 150.65, 149.51, 147.18, 139.54, 124.95, 124.87, 124.79, 120.63, 117.66, 112.61, 111.60, 107.93, 107.37, 105.24, 61.59, 56.17, 56.03, 54.86, 42.36, 40.81, 39.22, 36.82, 33.60, 33.58, 23.42, 21.99, 19.15, 15.05.

1-(4-nitrofenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3d)



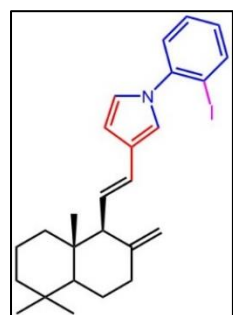
Se emplearon 0.1024 g de dialdehído **II-1**, reacción a 190°C durante 10 minutos, se empleó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo absorbido en 0.4g de sílice, se eluyó la columna con una mezcla hexano-acetato de etilo 97:3 y se obtuvo líquido viscoso color amarillo (0.0645 g, 47.09 %). **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3/TMS , 400 MHz, 25°C,) δ : 8.31-8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.28-6.25 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.09-6.03 (dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3/TMS , 100 MHz, 25°C,) δ 150.45, 144.91, 144.44, 127.12, 127.11, 125.64, 125.64, 124.13, 119.85, 118.81, 118.81, 116.36, 110.22, 107.97, 61.55, 54.83, 42.31, 40.83, 39.24, 36.79, 33.58, 33.58, 23.40, 21.97, 19.14, 15.06.

1-(4-iodofenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3e)



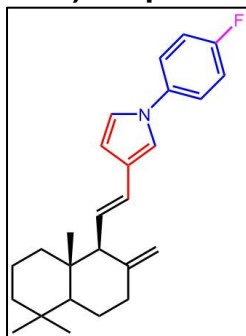
Se emplearon 0.129 g de dialdehído **II-1**, reacción a 120°C durante 20 minutos, se usó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se eluyó la columna con hexano y se obtuvo un sólido cristalino (0.07 g, 33.69%) **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz, 25°C,) δ: 7.71-7.69 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.27-6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.04-5.98 (dd, *J* = 15.7, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ 150.57, 140.12, 138.50, 138.51, 125.71, 125.67, 124.57, 121.71, 121.71, 119.84, 116.70, 108.43, 107.94, 89.10, 61.55, 54.83, 42.33, 40.80, 39.21, 36.80, 33.59, 33.58, 23.40, 21.98, 19.13, 15.04.

1-(2-iodofenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3f)



Se emplearon 0.1128 g de dialdehído **II-1**, reacción a 120°C durante 20 minutos, se utilizó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se eluyó la columna con hexano se obtuvo un sólido cristalino (0.07 g, 38.86 %). **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz, 25°C,) δ: 7.94-7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.37 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.25 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.09-7.05 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H), 6.47-6.46 (m, 1H), 6.29-6.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.03-5.97 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ 150.67, 143.70, 140.07, 129.16, 128.96, 127.86, 124.94, 124.79, 124.20, 122.99, 120.25, 107.94, 106.52, 95.10, 61.61, 54.90, 42.39, 40.82, 39.25, 36.87, 33.60, 33.59, 23.46, 21.99, 19.16, 15.03.

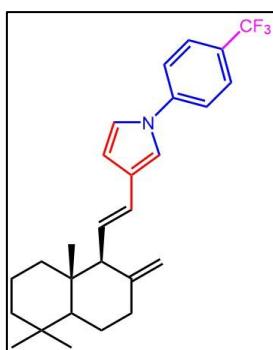
1-(4-fluorofenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidronaftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3g)



Se usaron 0.1545 g de dialdehído **II-1**, reacción a 170°C durante 10 minutos, se empleó una mezcla de hexano para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se eluyó con hexano la columna y se obtuvo un sólido cristalino (0.0531 g, 38.86 %). **IR (ATR)** (cm^{-1}): 3080, 2932, 2852, 1644, 1519, 1364, 1237, 1188, 1049, 828, 757. **^1H NMR** (CDCl_3/TMS , 400 MHz, 25°C,)

^1H NMR (CDCl_3/TMS , 700 MHz, 25°C,) δ : 7.32-7.30 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.95-6.94 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.28-6.25 (d, $J = 15.7$, 1H), 6.03-6.00 (dd, $J = 15.7$, 9.8 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 1H) 2.16-2.10 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.42-1.41 (m, 3H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3/TMS , 176 MHz, 25°C,) δ 161.23-159.84 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.0$) 150.59, 136.92 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$), 125.34, 124.59, 125.30, 124.73, 121.80 (q, $J_{\text{C-F}} = 8.33$), 121.80 (q, $J_{\text{C-F}} = 8.33$), 120.37, 117.37, 116.30 (q, $J_{\text{C-F}} = 22.9$), 116.30 (q, $J_{\text{C-F}} = 22.9$), 107.96, 107.93, 61.74, 55.04, 42.53, 40.81, 40.98, 39.38, 33.98, 33.74, 23.59, 22.14, 19.31, 15.20

1-(4-(trifluorometil)fenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2- metilendecahidro-naftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3h)

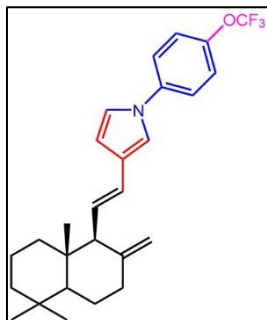


Se usaron 0.125 g de dialdehído **II-1**, reacción a 120°C durante 20 minutos, se empleó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo por absorción en 0.4 g de sílice, se eluyó la columna con una mezcla hexano-acetato de etilo 95:5, se obtuvo liquido vitreo color café (0.066 g, 37.60 %).

IR (ATR) (cm^{-1}): 3077, 2924, 2361, 1890, 1707, 1591, 1491, 1382, 1291, 1220, 1071, 1009, 890, 8.24, 728. **^1H NMR** (CDCl_3/TMS , 400 MHz, 25°C,) δ : 7.68-7.66 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.46-7.44 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.29-6.25 (d, $J = 15.7$, 1H), 6.07-6.01 (dd, $J = 15.7$, 9.7 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3/TMS , 100 MHz, 25°C,) δ 150.55, 142.91, 127.36 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.0$), 126.90 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.90 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$), 126.19, 126.17, 124.43, 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz), 119.93, 119.47,

119.47, 116.63, 109.04, 107.96, 61.51, 54.85, 42.34, 40.83, 39.23, 36.81, 33.59, 33.59, 23.41, 21.98, 19.15, 15.06

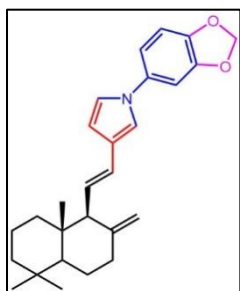
1-(4-trifluorometoxifenil)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidro-naftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3i)



Se emplearon 0.188 g de dialdehído **II-1**, reacción a 190°C durante 10 minutos, se empleó una mezcla de hexano para la extracción, se adicionó el crudo de reacción a la columna de cromatografía en disolución de hexano, se eluyó con hexano la columna y se obtuvo un sólido color amarillo-blanco (0.0688g, 45.01 %). **IR (ATR)** (cm⁻¹): 2927, 1702, 1510, 1459, 1387, 1253,

1206, 1159, 1055, 889, 8.47, 807, 732. **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz, 25°C,) δ: 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.28-6.24 (d, *J* = 15.7, 1H), 6.05-5.99 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ 150.59, 146.51, 139.12, 125.72, 125.69, 124.58, 122.32, 122.32, 121.74 (q, *J*_{C-F} = 256.0 Hz), 121.17, 121.17, 120.17, 117.08, 108.42, 107.95, 61.58, 54.87, 42.35, 40.83, 39.23, 36.82, 33.60, 33.60, 23.43, 21.99, 19.15, 15.06

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-etilendecahidro-naftalen-1-il)vinil)-1H-pirrol. (II-3j)



Se emplearon 0.1212 g de dialdehído **II-1**, reacción a 130°C durante 10 minutos, se utilizó una mezcla de hexano acetato 40:60 para la extracción, se adicionó el crudo de por absorción en 0.4 g de sílice, se eluyó la columna con una mezcla de hexano-acetato de etilo 98:2, se obtuvo un sólido color amarillo-blanco (0.0652g, 45.01 %) **IR (ATR)** (cm⁻¹): 2923, 2844, 1701, 1637, 1506, 1458,

1362, 1212, 1142, 1037, 967, 730. **¹H NMR** (CDCl₃/TMS, 400 MHz, 25°C,) δ: 6.90 (m, 2H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 2H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.27-6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.03-5.96 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.42-2.39 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 3H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃/TMS, 100 MHz, 25°C,) δ: 150.65, 148.32, 145.55, 135.44, 125.02, 124.78, 124.78, 120.62, 117.69,

113.63, 108.47, 107.92, 107.36, 102.65, 101.60, 61.55, 54.83, 42.33, 40.78, 39.20, 36.80, 33.59, 33.57, 23.40, 21.98, 19.13, 15.03.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Aislamiento y purificación de 8(17) ,12(E)-labdadieno-15, 16-dial

Para el desarrollo de este trabajo una parte esencial consistió en el aislamiento del diterpeno 8(17) ,12(E)-labdadieno-15,16-dial **II-1** , ya que este compuesto no se encuentra comercialmente disponible, se partió de 2 Kg de semillas de *Renealmia alpinia*, colectadas en los meses de octubre-noviembre en la región de la Sierra Norte de Puebla (México), las cuales fueron trituradas en un procesador de alimentos comercial, posteriormente se vertieron a un garrafón de vidrio se adicionaron 6 L de hexano y se realizó una maceración de 3 días, se obtuvieron aproximadamente 4l de extracto, después de evaporación del extracto se obtuvieron 27 g de crudo, con una importante riqueza de dialdehído (comparación con muestras de referencia del compuesto). Se realizaron pruebas con distintos sistemas de disolventes para la elución de CCD, encontrando una mejor separación con el sistema hexano-acetato de etilo 95:5 esto coincide con trabajos anteriores de aislamiento y purificación de este compuesto, se llevó a cabo la separación mediante CCF, el seguimiento se realizó por CCD concentrando las fracciones con mayor proporción del compuesto obteniendo 5.3 g de aldehído. El análisis preliminar de los espectros de IR, y ¹H-RMN; permitió identificar y estimar el aislamiento del dialdehído **II-1** en un alto grado de pureza, para considerarse como materia prima para las reacciones de formación de pirroles propuesta. El espectro IR del compuesto **II-1** (figura 24) muestra dos señales en 2925 y 2842 cm⁻¹, corresponden a los estiramientos C-H de CH₃ y CH₂ respectivamente, una señal de mediana intensidad a 1720 cm⁻¹ se asigna a un estiramiento de el enlace C=O de aldehído, igualmente una señal intensa a 1679 cm⁻¹ es característica de aldehído conjugado. Las señales descritas son las mas relevantes para este espectro.

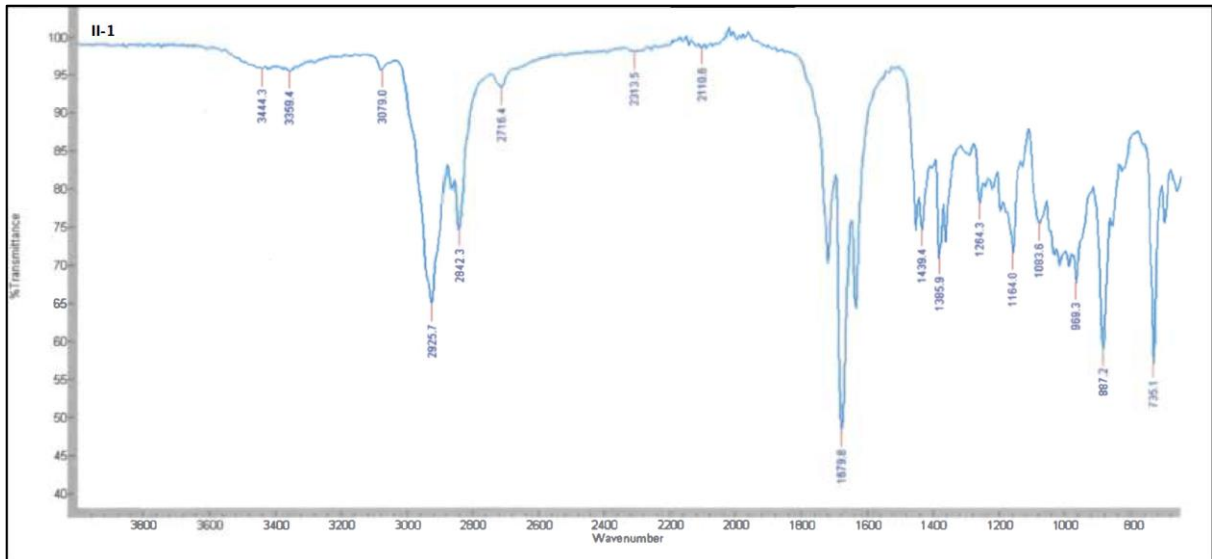


Figura 24. Espectro de IR del compuesto II-1

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (figura 25), muestra en la región a campo más bajo un par de señales a 9.64 y 9.41 ppm como singletes correspondientes a un protón de aldehído cada una (H-C=O, H-15 y H-16).

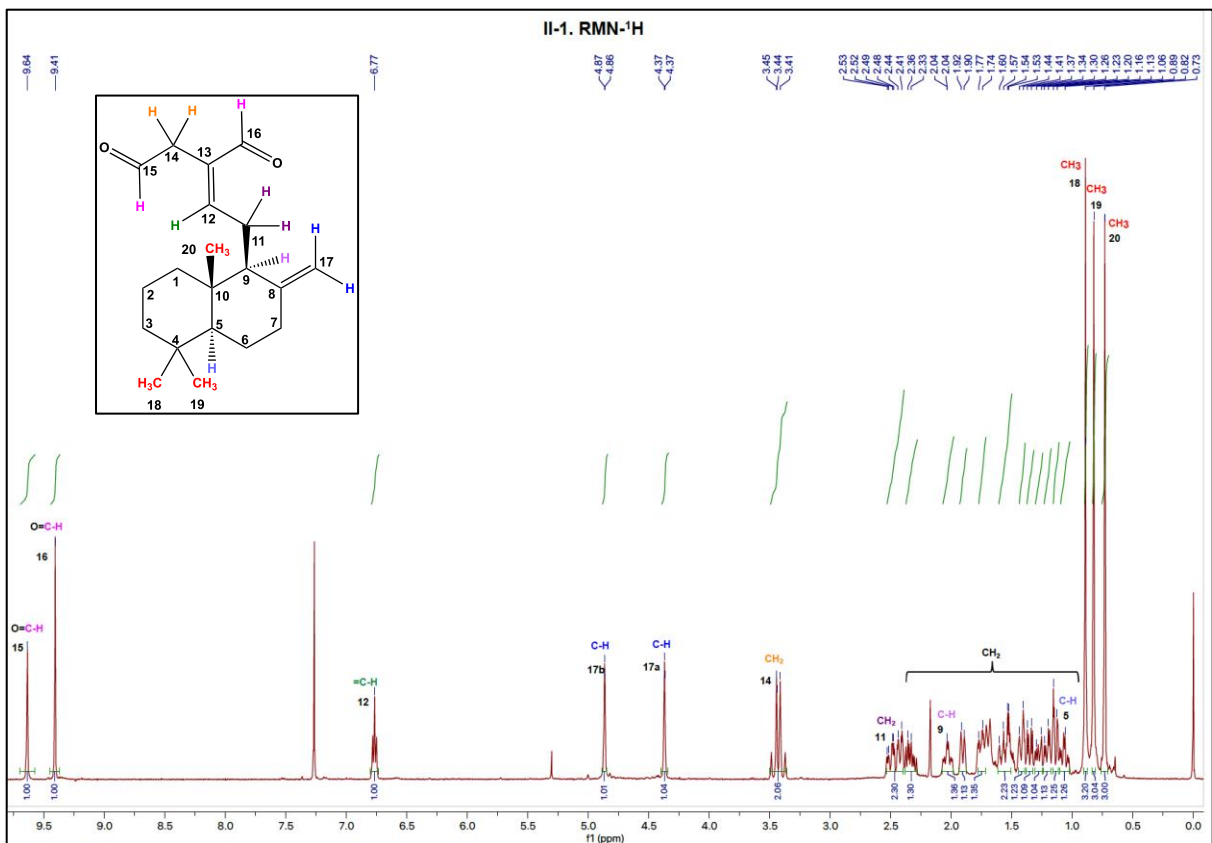


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del compuesto II-1

También una señal a δ 6.67 característica de un protón vinílico en una cadena (C=C-H, H-12). Así mismo, se encuentran dos señales correspondientes a protones vinílicos a δ 4.86 y 4.37, las cuales son características de los protones de un doble enlace exocíclico (H-17). La señal a δ 3.44 se asocia a un protón con multiplicidad doble de doble correspondiente a los hidrógenos de un metileno (CH₂) típico de hidrógenos en posición alfa a un carbonilo (H-14). La señal múltiple en δ 2.53-2.49, se asignó a los protones alílicos del CH₂ adyacente al ciclo (H-11). A alta frecuencia se observan tres señales importantes: a δ 0.89 (H-18), 0.82 (H-19), 0.73 (H-20), correspondiente a 3 metilos (CH₃) cada una como singulete. El resto de señales presentadas entre 2.6 y 1.0 ppm son asignadas a los protones CH₂ y CH de los ciclos. A pesar de obtener el dialdehído como producto mayoritario, algunas impurezas observadas por CCD, no se lograron aislar e identificar en este caso. Es importante mencionar que el extracto de la semilla, de la cual proviene este producto natural, viene acompañado de una mezcla de compuestos diversos y de polaridad similar, lo que representa un arduo trabajo tratar de purificar un compuesto de una matriz compleja. La similitud en propiedades estructurales y químicas de los compuestos del extracto, tienen su origen en los procesos de biosíntesis propios del organismo vegetal, este hecho se ha traducido experimentalmente en dificultades en el aislamiento del dialdehído 8(17),12(*E*)-labdadieno-15,16-dial (**II-1**), el cual es descrito en la literatura como un compuesto sólido y cristalino sin color [1], en nuestro caso se obtuvo un líquido vítreo de color marrón. Derivado de este hecho y al no existir un patrón primario no fue posible la cuantificación real de la pureza del dialdehído. Por trabajos anteriores en la identificación de compuestos del extracto hexánico se puede inferir que las principales impurezas corresponden a una oleorresina café oscura que entre sus principales constituyentes se encuentran compuestos volátiles como los monoterpenos (β -pineno, limoneno y β -felandreno) y otros componentes (β -Caroteno, nerolidol y manool) [2]. Se procedió entonces a realizar una winterización con el afán de aumentar la pureza del compuesto separando esta oleorresina compuesta del dialdehído, se disolvió en metanol y se observaron dos fases, una fase aceitosa color café oscuro y una fase en solución con el metanol, se llevaron al refrigerador por 2 h posteriormente se separaron por decantación, se llevó a evaporación el metanol rindiendo un compuesto de un perfil similar en cuanto la tonalidad café aunque más tenue, se analizó por resonancia magnética de protón encontrando una mejora no

significativa, por lo cual también fue descartada la necesidad de realizar winterizaciones subsecuentes, la sustancia oleosa también fue analizada encontrándose trazas de dialdehído, es decir, el compuesto de interés se encontraba en las dos fases. Al no contar con alternativas para la purificación directa, se hicieron sucesivas cromatografías de columna en pro de obtener cantidades del compuesto con alto grado de pureza y emplear este compuesto en las reacciones tipo Paal-Knorr.

Síntesis de pirroles N-sustituidos mediante soportes sólidos.

En este primer enfoque sintético, el objetivo principal fue la preparación de pirroles N-sustituidos por medio de una reacción tipo Paal- Knorr, en esta idea se usó el diterpeno 8(17),12(*E*)-labdadieno-15,16-dial (**II-1**) como sustrato 1,4 dicarbonílico, con características de una estructura compleja de origen natural y aminas aromáticas (**II-2a**), se usó el procedimiento general descrito en el desarrollo experimental. La forma clásica para promover la reacción tipo Paal-Knorr, ha sido por medio de ácidos minerales y ácidos orgánicos, cuya desventaja es la naturaleza propia de su acidez; la cual puede interferir en el proceso sintético generando otros productos de reacción o desactivando grupos funcionales lábiles o reactivos en algunas moléculas polifuncionalizadas, otra de sus desventajas tiene que ver con la seguridad que conlleva su utilización, en cuanto almacenamiento, manejo y desecho. Debido a esto se decidió explorar alternativas a la utilización de ácidos y que estén enmarcadas dentro de los preceptos de la química verde como: el uso de un método de calentamiento eficiente como el microondas con el objetivo de aumentar la eficiencia energética con tiempos cortos de reacción y mayores rendimientos [3]. Por otro lado, para contrarrestar los efectos de disolvente y los cuidados en el manejo y desecho de estos, en esta propuesta se planteó el proceso sintético usando soportes solidos inorgánicos como: zeolita dentro de los aluminosilicatos, montmorillonita representando a las arcillas y la amberlita que forma parte de los polímeros de intercambio iónico [4]. La idea principal es usar las propiedades de absorción de estos materiales y las propiedades ácidas intrínsecas para catalizar la reacción (figura 26)

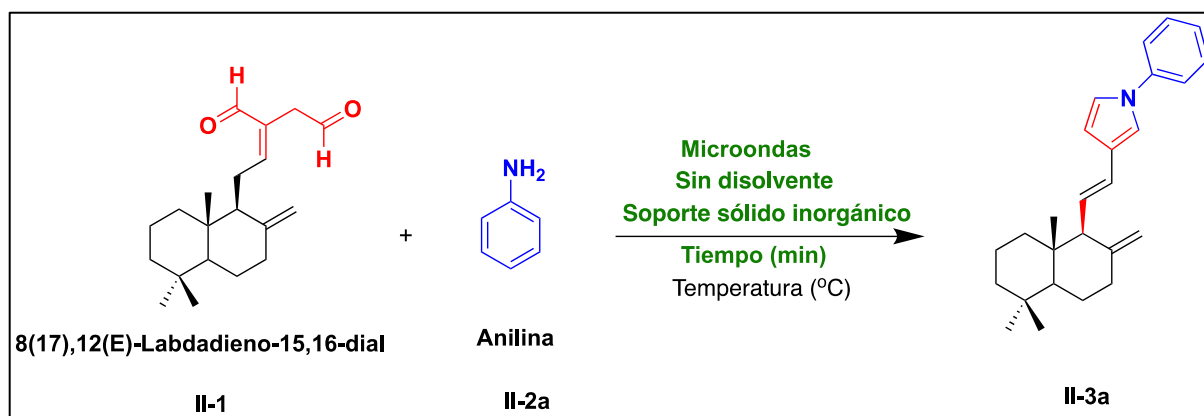


Figura 26. Esquema de reacción con soportes sólidos

Inicialmente, se propuso el uso del dialdehído **II-1** y la anilina **II-2a** como modelo para evaluar diferentes condiciones de reacción. Los ajustes en las condiciones de trabajo se basaron en experimentos donde se variaron los tiempos y la temperatura de reacción del proceso. Es importante resaltar que se utilizó un equivalente molar de la anilina (**II-2a**) y un equivalente molar del soporte sólido, respecto al dialdehído (**II-1**). Los resultados de los experimentos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1 reacción de Paal-Knorr en distintos soportes sólidos inorgánicos

No. Exp.	Soporte sólido	Equivalente peso soporte sólido	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimiento % (II-3)
1	Zeolita	1	10	120	NC
2	Montmorillonita	1	10	120	NC
3	Amberlyst® 15	1	10	120	NC
4	Zeolita	1	20	120	Trazas
5	Montmorillonita	1	20	120	Trazas
6	Amberlyst® 15	1	20	120	27.84
7	Zeolita	1	30	120	Trazas
8	Montmorillonita	1	30	120	Trazas
9	Amberlyst® 15	1	30	120	NC
10	Zeolita	1	20	150	Trazas
11	Montmorillonita	1	20	150	Trazas

NC: No calculado

Los experimentos iniciales con los distintos soportes sólidos: montmorillonita, zeolita

y amberlita, arrojaron las siguientes observaciones: las reacciones con zeolita y montmorillonita mostraron la formación de una mezcla compleja de varios productos y no se distinguió la formación de algún producto principal, lo anterior fue determinado por el análisis y observación en cromatografía de capa delgada (CCD). Para esta determinación, se exploraron diversos sistemas de elución tales como diclorometano, y mezclas de hexano-acetato de etilo en proporciones 95:5, 90:10 y 85:15. Sin embargo, el mejor sistema de elución que permitía mostrar una buena separación de la mezcla fue con hexano 100%. Este sistema se uso para separar y purificar algunos productos de la reacción, en la mayoría de los experimentos se obtenía pequeñas cantidades de un producto común a los experimentos. Solamente, en el experimento 6 (tabla 1), la reacción catalizada por amberlita a 120°C por 20 min, originó la formación de un producto mayoritario observado en CCD y subproductos en menor proporción, en los demás experimentos solamente se obtuvieron rendimientos mínimos y cantidades insuficientes para realizar un análisis espectroscópico para caracterizar algunos de ellos. Para evaluar si la reacción de Paal- Knorr funcionó usando esta metodología, el producto mayoritario o principal se purificó y se caracterizó por espectroscopia de infrarrojo (IR) y por el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensional. De acuerdo con un análisis preliminar de los espectros, se propone como estructura para el producto principal el posible pirrol que se denominó **II-3a** (figura 27).

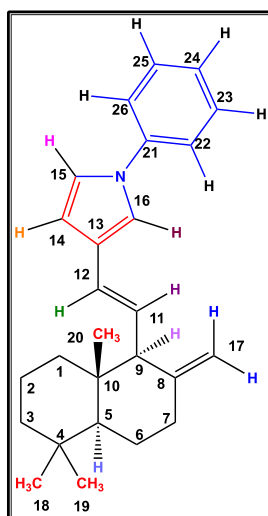


Figura 27. Estructura del pirrol derivado (posible compuesto **II-3**)

El análisis del espectro infrarrojo (figura 28), muestra la desaparición de las señales del aldehído y aparecieron principalmente las señales asociadas a pirrol y al sistema aromático.

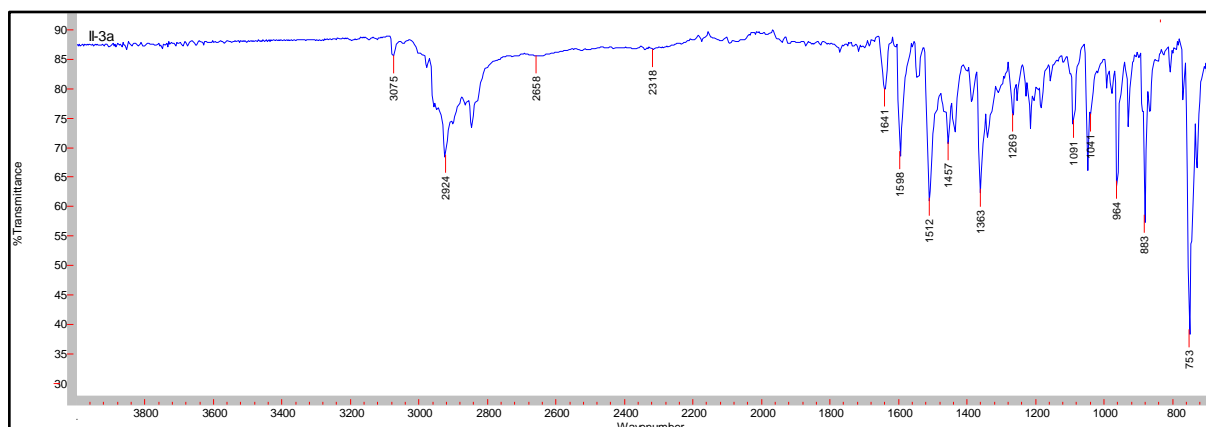


Figura 28. Espectro de IR del compuesto **II-3a**

Se observan señales a 3.075 cm^{-1} asociadas a los estiramientos ($=\text{C-H}$) de los hidrógenos del anillo aromático, además de estiramientos a 2924 y 2840 cm^{-1} correspondientes a C-H de CH_3 y CH_2 respectivamente, señales de mediana intensidad a 1641 y 1569 cm^{-1} , están asociadas a posibles estiramientos ($\text{C}=\text{C}$) de doble enlace del anillo aromático o del pirrol. Las demás señales (1512 , 1457 , 1363 , 1269 , 1091 , 1041 , 964 y 883) corresponden a vibraciones, deformaciones y estiramientos en la zona de huella digital del compuesto. Por último la señal a 753 cm^{-1} , está estrechamente asociada al estiramiento C-H del núcleo de pirrol.

El análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), del compuesto **II-3a** (figura 29) muestra dos señales a baja frecuencia; un multiplete a δ 7.42-7.34 que integra para 4 protones, correspondientes a hidrógenos aromáticos del anillo de benceno (H-22-23 y H-25-26) y la otra a δ 7.24-7.20 como un multiplete asignado al hidrógeno 24 del sustituyente fenilo. La región que contiene las señales de alta relevancia para la asignación de la estructura propuesta (figura B) se encuentra entre 7.03 y 5.98 ppm: a δ 7.03-7.02 aparece una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-15 y H-16 del anillo de pirrol, la señal contigua a δ 6.49-6.48 corresponde al protón H-14 también del pirrol. La señal δ 6.29-6.25 de un protón vinílico, aparece como un doblete (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, H-12), la cual acopla con una señal a δ 6.04-5.98 que aparece como un doble de doble (dd, $J = 15.7, 9.7\text{ Hz}$, H-11) correspondiente al otro protón del doble enlace.

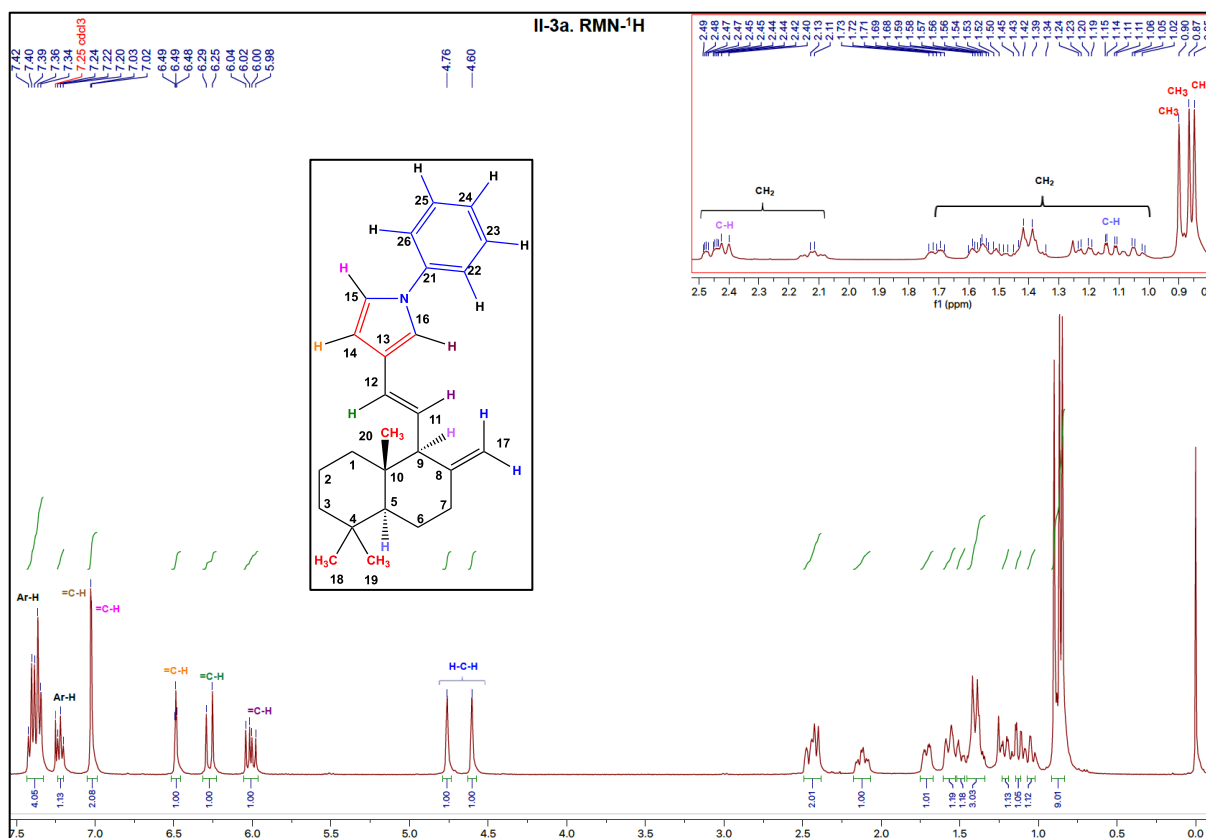


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H del compuesto II-3a

La confirmación de estas asignaciones se realizó por el análisis de del espectro COSY, donde se muestran las correlaciones a tres enlaces de las señales mas relevantes (H-14 y H-15, H-11 y H-12, H-11 y H-9) de la estructura. (figura 30). Adicionalmente, se observan dos señales correspondientes a protones vinílicos a δ 4.76 y 4.60, las cuales son características de los protones de un doble enlace exocíclico (H-17a-b). Por otro lado, a campo alto se encuentran el conjunto de señales correspondientes al sistema bicíclico del labdano, sobresaliendo una señal doble a δ 2.43-2.40 (d, $J = 9.7$ Hz, H-9), además de un desplazamiento entre δ 1.15-1.11 como una señal doble de doble para el hidrógeno 5. Las tres señales que aparecen cada una como singuletes a δ 0.90 (H-19), 0.87 (H-20) y 0.85 (H-18) correspondiente a los hidrógenos de los tres metilos (CH₃) del núcleo labdánico. El resto de señales presentadas entre la región de 2.5 y 1.0 ppm son asignadas a los protones CH₂ axiales y ecuatoriales de los ciclos de labdano.

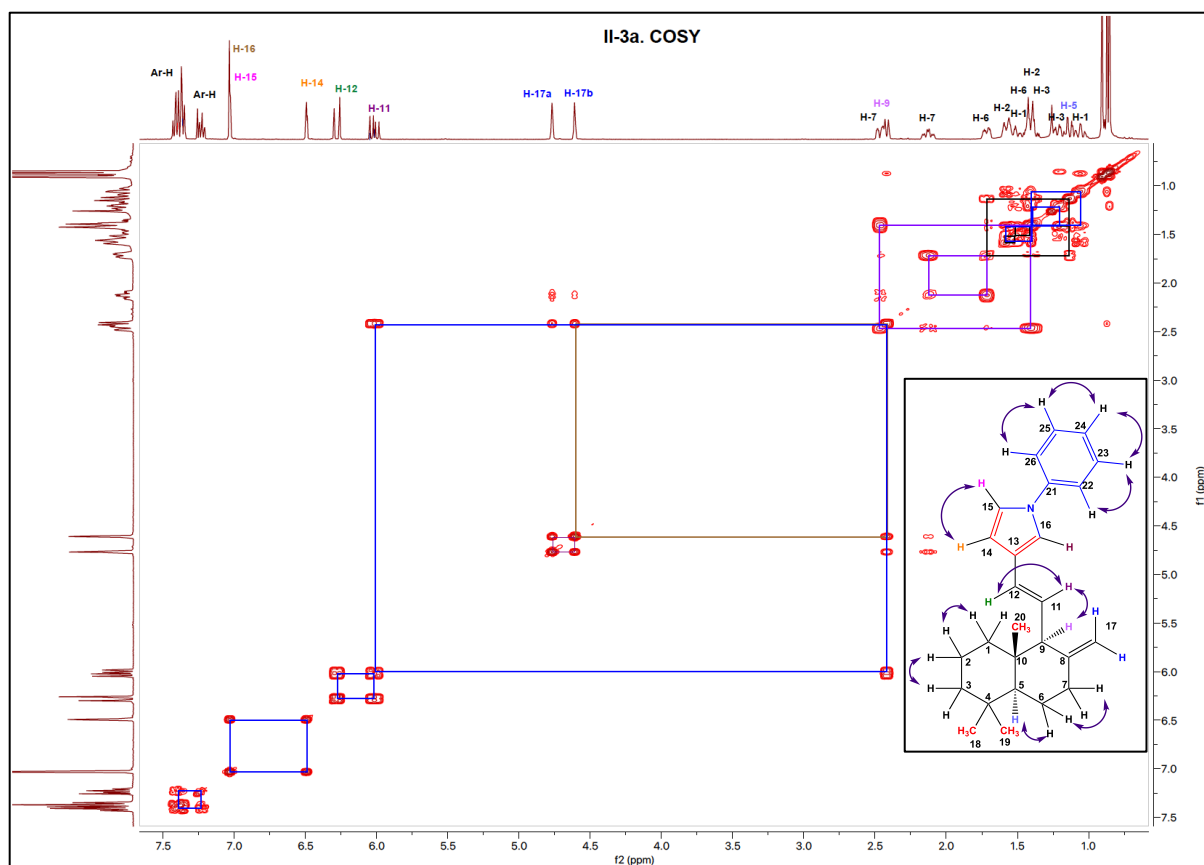


Figura 30. Espectro COSY RMN del compuesto **II-3a**

El espectro de carbono 13 (^{13}C RMN 100 MHz, CDCl_3) (figura 31) del compuesto **II-3a**, muestra un total de 26 señales que se ajustan a la estructura propuesta. El análisis indica la presencia de un número acorde de carbonos tipos un sp^2 de anillo aromático del núcleo de pirrol y los dobles enlaces. Por otro lado, los carbonos sp^3 de metilos (CH_3), metilenos (CH_2) y metinos (CH). Para la asignación completa de los carbonos fue importante el soporte ofrecido por el análisis del espectro HSQC. Debido a que las señales de protones se han asignado completamente simultáneamente. Todos los átomos de carbono que llevan protones se pueden identificar rápidamente por la inspección de correlación directa observada en el espectro HSQC (figuras 32 y 33).

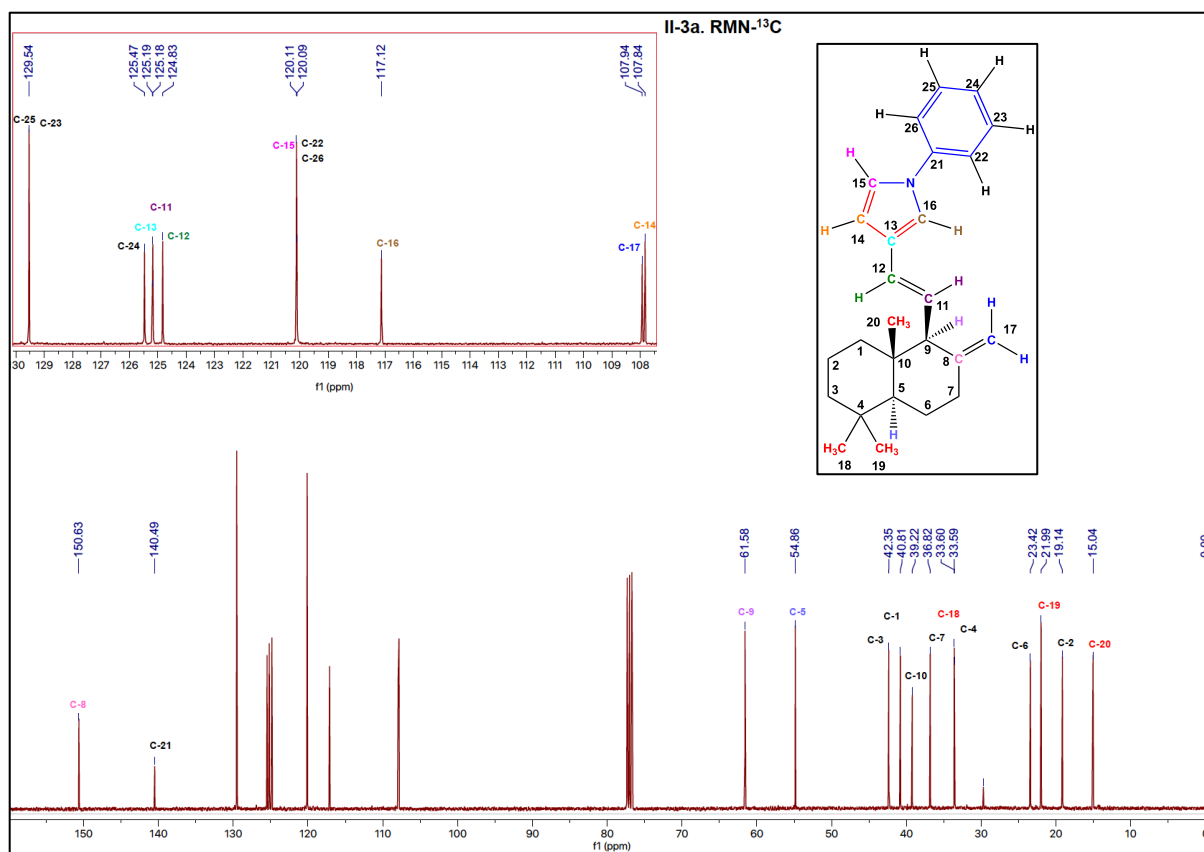


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto II-3a

La inspección preliminar muestra señales para los carbonos a δ 129.54 los carbonos (C-H) de la región aromática C-23 y C-25 mas una señal en δ 125.4 asociada al carbono 24 del anillo. Una señal en δ 120.11 para otros dos carbonos del anillo de benceno C-22 y C-26. En 125.18 ppm se observan señales solapadas, una de ellas muestra la unión del hidrógeno (H-11) al carbono correspondiente C-11, del doble enlace, en esa misma región se observa la señal a δ 124.83 asociada al carbono vinílico 12. La señal a δ 120.12 y la señal δ 117.12 se asignaron a los carbonos C-15 y C-16 respectivamente, basándose del mismo modo por medio de la observación del espectro HSQC (Figura G). La señal a δ 107.09 se asignó al C-17, el cual acopla con los dos hidrógenos 17a y 17b del doble enlace exocíclico. En 61.58 ppm se encuentra la señal correspondiente al C-9 del sistema cíclico y en δ 54.87 en C-5, las señales correspondientes a los carbonos (CH₂ alifático) del ciclo aparecen en δ : 42.35 C-3, 40.80 C-1, 36.82 C-7, 23.42 C-6 y 19.14 C-2. 102.08 C-2, 61.94 C-15, 57.07 C-16, 55.18 C-6 y 26.33 C-5. Las señales de carbono de los metilos del núcleo de labdano aparecen a δ 33.60 C-18, δ 21.99 C-19 y δ 15.0 C-20.

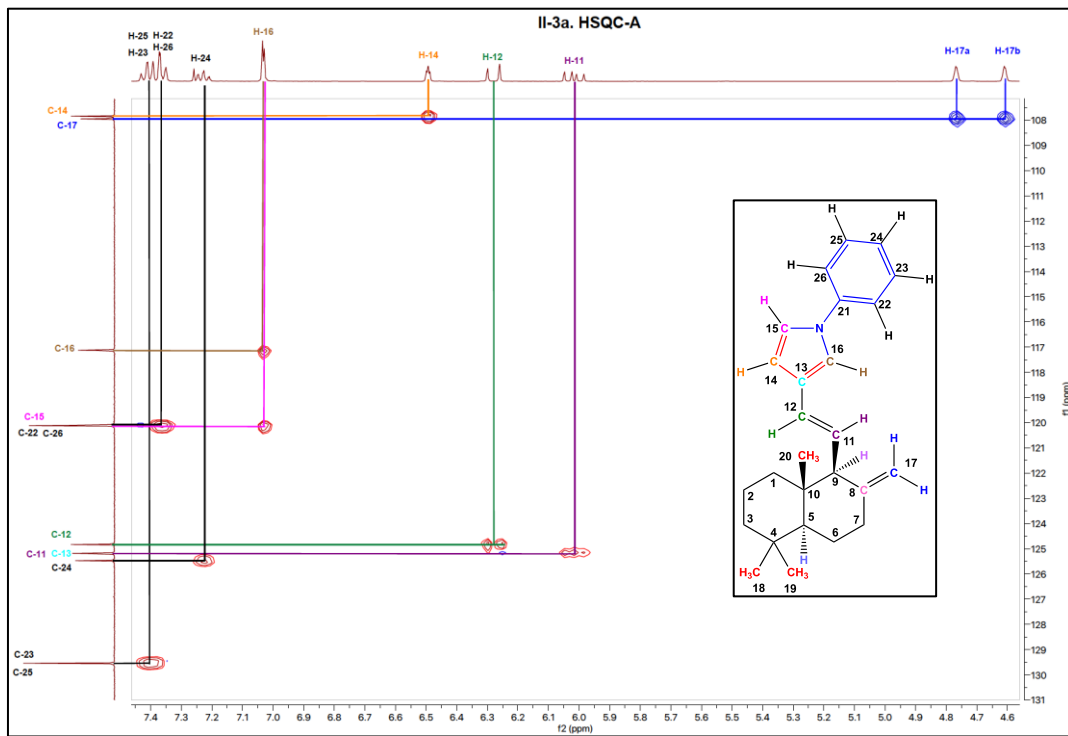


Figura 32. Espectro HSQC (región 7.5-4.6 ppm) del compuesto **II-3a**

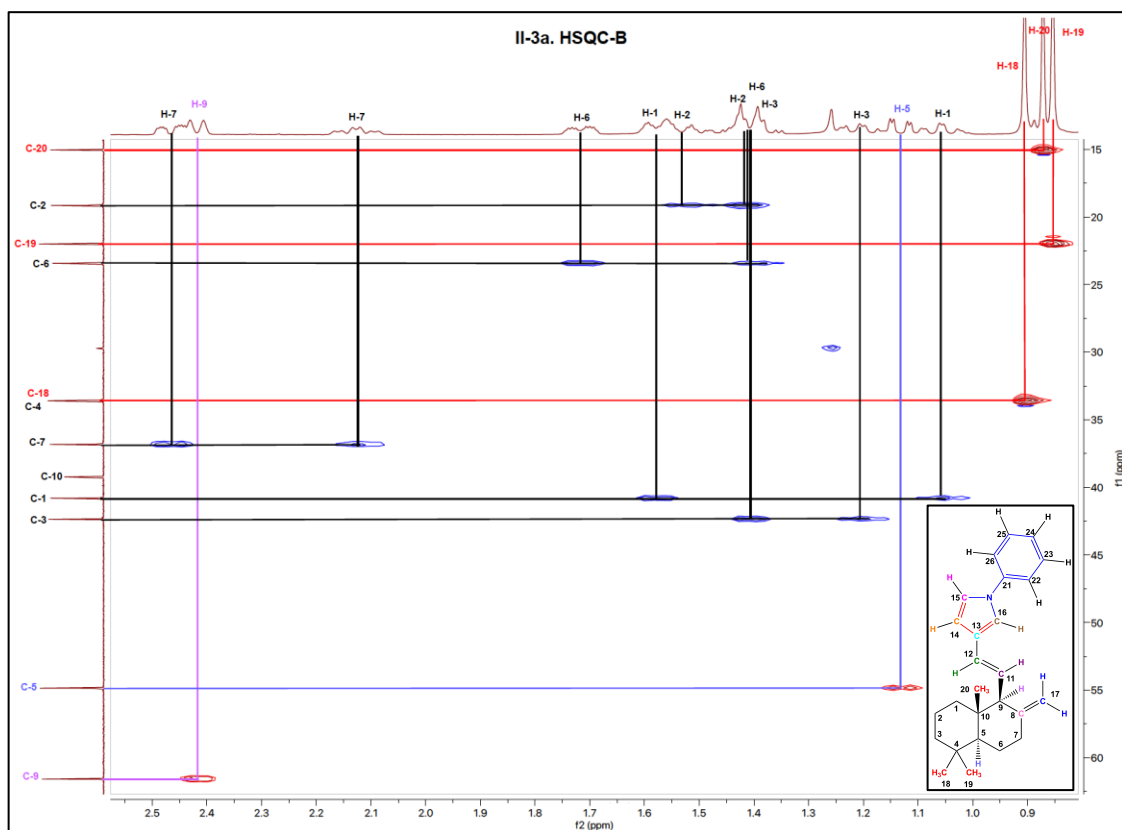


Figura 33. Espectro HSQC (región 2.6-0.7 ppm) del compuesto **II-3a**

El reto importante para la asignación completa de la estructura consiste en identificar las señales de los átomos de carbono cuaternarios, lo cual comúnmente es posible por el análisis del espectro HMBC. Como se observa en la figura 34. Una señal a 159.63 ppm, se asignó al carbono 8, para el cual en el espectro mencionado se observaron las correlaciones a dos enlaces (J -2) con los hidrógenos del C-7 y otra correlación a tres enlaces (J -3) con los hidrógenos de C-6. Otra señal a δ 140.42 se asignó al carbono 21 del sistema aromático, se observaron 2 correlaciones a tres enlaces (J -3) con los hidrógenos de los carbonos C-23 y C-25. Para la señal a δ 125.19 se asignó al carbono 13, referido al anillo de pirrol; para este se observaron correlaciones a J -3, con los hidrógenos H-11 y H-15 de la estructura. En el caso de la señal a δ 39.22 se asocio al carbono C-10 del núcleo del biciclo de labdano; las correlaciones más notables ocurren a J -2 con los hidrógenos H-20, H-9, H-5, además de una correlación a J -3 con los hidrógenos del carbono 6. Por ultimo, la señal a δ 33.59 se asignó al carbono 4, de la misma forma se observaron correlaciones principalmente a J -2 con los hidrógenos: H-18, H-19, H-3 y H-5.

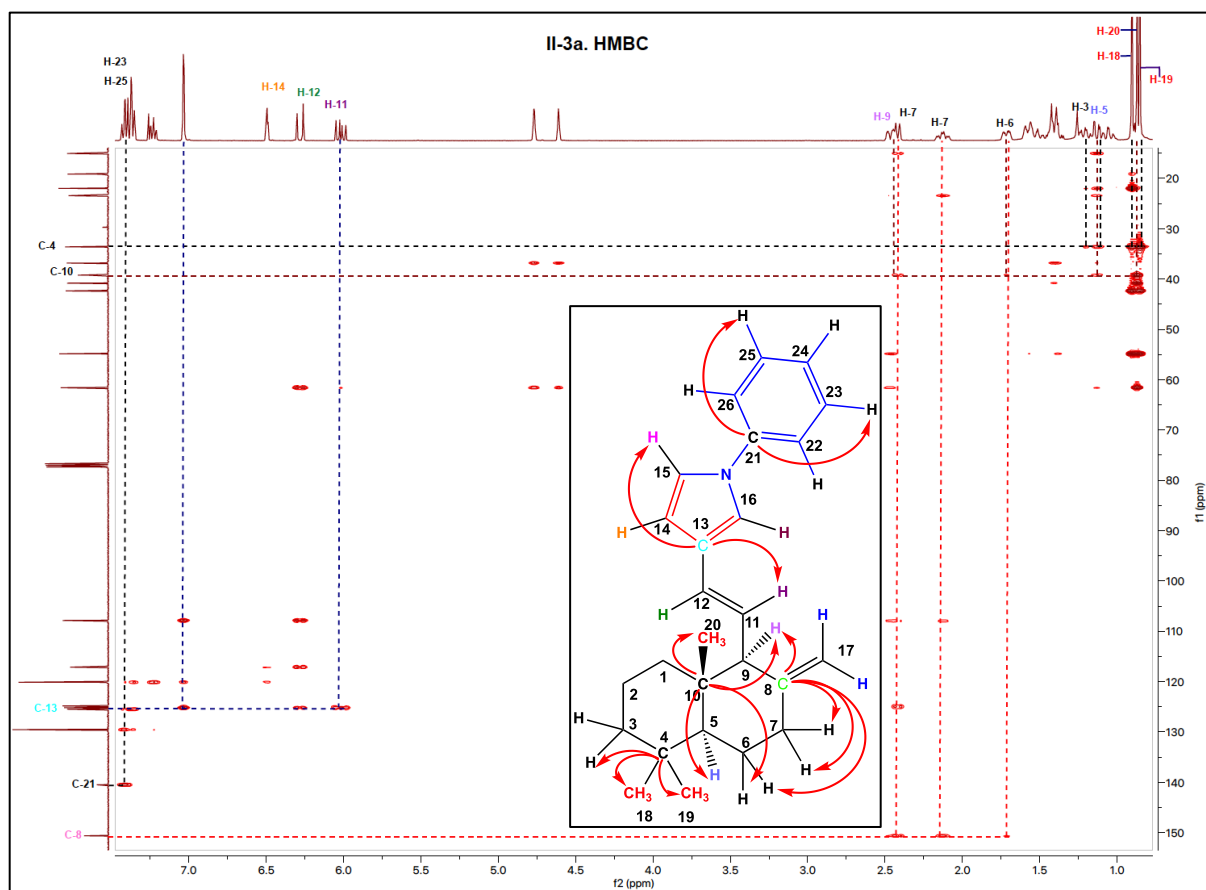


Figura 34. Espectro HMBC del compuesto II-3a

La asignación completa de los carbonos fue corroborada por el análisis del espectro DEPT (figura 35)

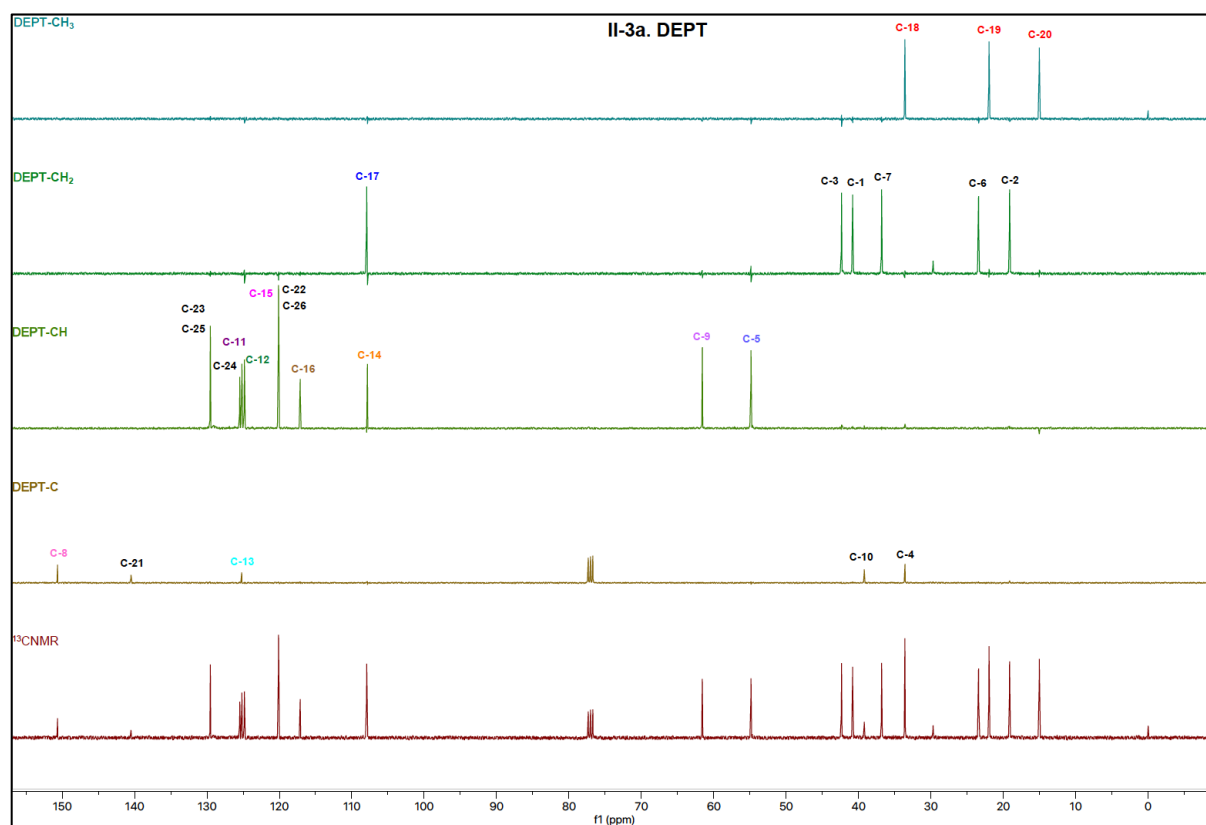


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **II-3**

La identificación de uno de los productos esperados (**II-3a**) es un excelente resultado, que contrasta con la eficiencia de la metodología aplicada (soportes sólidos). A pesar de que el porcentaje de conversión de materias primas a posibles productos es alto; Parece que una de las dificultades notables consistió en la separación del producto o productos importantes, del soporte sólido. A pesar de tener sistemas de purificación eficientes en el laboratorio; en la mayoría de los experimentos sólo se encontraron trazas del producto principal, por lo cual fueron descartados para continuar el trabajo de investigación. Se intentaron diferentes tipos de ajustes en los procedimientos asociados al work-up de la reacción; los cuales se resumen de manera general de la siguiente forma:

El primero de ellos consistió en disolver la mezcla de reacción con diclorometano y filtrar al vacío en filtro Gooch, una vez separado el soporte sólido de la mezcla de reacción se absorbió en sílice para la separación por cromatografía de columna. La desventaja de esta técnica es la cantidad de procesos para la purificación del producto

principal en los que puede existir una pérdida de producto y baja en el rendimiento de reacción. El segundo procedimiento, consistió absorber el crudo de reacción en el mismo soporte sólido para ser adicionado a la columna cromatográfica, para ello se vertió diclorometano al tubo de reacción, posteriormente se vertió la dispersión resultante a un matraz bola donde se llevó a sequedad en el rotavapor, se adicionó el crudo de reacción absorbido a la columna de cromatografía y se eluyó, esto se realizó para los experimentos con zeolita y montmorillonita, obteniendo sólo trazas del compuesto **II-3a**. La desventaja de este procedimiento es que no se recupera el sólido catalizador. En el caso de Amberlyst® 15, se pudo manipular la mezcla de reacción disolviendo aproximadamente 3ml de hexano y se adicionó directamente a la columna con la ayuda de una pipeta Pasteur. De esta manera se logró evitar que el crudo de reacción pasara más tiempo en disolución. A pesar de que existen antecedentes en el uso de aluminosilicatos (zeolita) y minerales arcillosos (montmorillonita) en síntesis de Paal-Knorr con buenos rendimientos [5-6], en esos casos utilizan 2,5-hexanodiona (dicetona) el cual es un compuesto líquido a temperatura ambiente. Lo anterior permite un alto grado de difusión en la mezcla de reacción lo que permite una eficiencia mayor en el proceso de formación del pirrol. En contraste, en este trabajo se usó el dialdehído **II-1**, compuesto que se presenta como un líquido vítreo, es decir, con una viscosidad que dificulta la difusión en el medio de reacción. Ya que las propiedades catalíticas de estos soportes sólidos son directamente proporcionales a la interacción de los sustratos con los sitios activos, se puede suponer que la poca difusión debido a la alta viscosidad del dialdehído limita el proceso de formación del pirrol. Es probable que debido a estas dificultades no fue posible cuantificar un producto principal en los experimentos donde se emplearon la zeolita y la montmorillonita. De estos tres soportes sólidos, los resultados más favorables se obtuvieron en Amberlyst (Amberlyst® 15) a 120°C por 20 min, notándose la formación del producto mayoritario observado en CCD e identificado por espectroscopía. De acuerdo con lo anterior, se propone probar la metodología con otras anilinas disponibles (figura 36) (**II-2b-d**); la idea principal fue generar un modelo reproducible que pudiese contrarrestar las deficiencias de la metodología y aumentar los rendimientos de la reacción. Por otro lado, también se pretende evaluar de una manera general la tolerancia y efectos en todo el proceso de los sustituyentes en los derivados de anilinas (**II-2b-d**); ya que se tienen grupos electrodonadores y electroattractores sobre el anillo de benceno (figura 36). En resumen, se hicieron

varios ensayos con condiciones de temperatura definida y en algunos casos variando el tiempo de reacción.

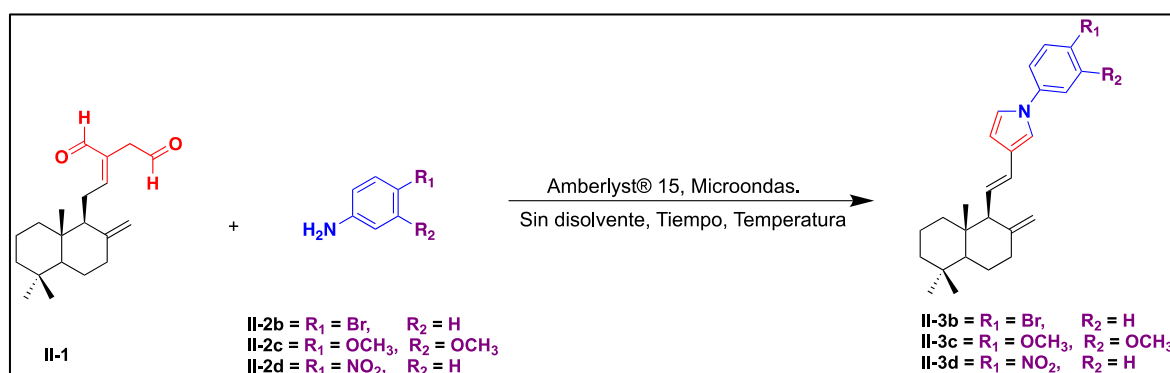


Figura 36. Reacciones de anilinas aromáticas sustituidas con Amberlyst® 15

No se hicieron ensayos de la reacción a temperaturas altas (mayores que 150 °C), dado que la temperatura máxima de operación con Amberlyst® 15 es de 120 °C, a mayores temperaturas la resina presenta reacciones de degradación. Una vez establecidas y optimizadas las condiciones de reacción, se aplicó la metodología de síntesis empleando Amberlyst® 15 con las anilinas **II-2b-d** (tabla 2), para ello se utilizó un equivalente molar de cada anilina, un tiempo de reacción de 20 minutos y temperatura de 120°C y 150 °C (tabla 2).

Tabla 2. Reacciones de Paal-Knorr para anilinas en Amberlyst® 15

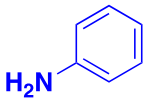
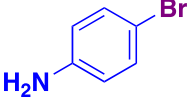
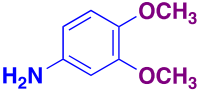
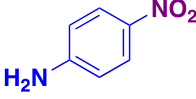
Anilina empleada	Soporte sólido	Equivalente peso soporte sólido	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimiento ^a (%)
 II-2b	Amberlyst® 15	1	20	120	25.86
 II-2c	Amberlyst® 15	1	20	120	14.68
 II-2d	Amberlyst® 15	1	20	150	NC

a. Rendimiento aislado
NC: no calculado

De acuerdo a los resultados colectados en la tabla 2, en la purificación de los posibles productos **II-3c** y **II-31d** (figura 2) se presentaron dificultades en el work-up; dado que el crudo de reacción de ambas reacciones no es soluble totalmente en hexano por lo que fue necesario extraer con una mezcla de hexano-acetato de etilo por lo cual posteriormente fue necesario absorber el crudo de reacción junto con la amberlita en aproximadamente 0.4g de sílice para adicionar a la columna, aunado a esto mediante el análisis de CCD se observaron subproductos que tenían un Rf similar con el producto principal, siendo más evidente en la reacción de la 4-nitroanilina **II-2d**, en la cual no fue posible lograr una separación adecuada y no se pudo identificar por espectroscopía el producto **II-3d**. Es importante recalcar que la amberlita (Amberlyst® 15) tenga una temperatura de operación máxima de 120 °C ya que el punto de fusión de la 4-nitroanilina **II-2d** es de 146-148 °C [7], es por ello que este experimento se realizó a 150 °C en el cual se observó que la amberlita estaba totalmente destrozada después de la reacción, se puede afirmar que sufrió un proceso de degradación antes de poder favorecer la reacción, por lo que la amberlita no puede ser empleada en reacciones donde intervenga reactantes con un punto de fusión por encima de 120 °C ya que es necesario que los componentes de la reacción se encuentren en estado líquido, tanto las anilinas empeladas como el dialdehído **II-1**.

Por otra parte, se observa un rendimiento similar al producto **II-3b** al emplear anilinas con sustituyentes electroattractores como la 4-bromoanilina **II-2b**, se observa un menor rendimiento al utilizar una anilina con sustituyentes electrodonadores como la 3,4-dimetoxianilina **II-2c**, este hecho puede ser explicado probablemente mediante el análisis de los valores de pKa de las anilinas empleadas (tabla 3), la 3,4-dimetoxianilina **II-2c** es más básica por lo que competirá con el dialdehído como aceptor de protones provenientes de los ácidos sulfónicos de la Amberlyst® 15, una vez protonada la sal de amonio resultante limita el proceso de formación del hemiaminal y por lo tanto impacta directamente en el rendimiento, en el caso de la anilina **II-2a** aunque presenta un valor similar de pKa se intuye que debido el estado líquido en el que se encuentra a temperatura ambiente se puede ver facilitada la difusión en el medio de reacción, por lo que se le atribuye a esta propiedad que el rendimiento sea mayor comparado con la 3,4-dimetoxianilina **II-2c**, es decir, aunque es de esperar que la anilina interactúe como base de Brønsted y reaccione formando la debida sal de amonio, su alta difusión en el medio de reacción favorece la formación del pirrol **II-3c** esperado.

Tabla 3 Valores de pKa de las anilinas empleadas en la reacción con amberlita [8]

Anilina empleada	pKa
 II-2a	4.6
 II-2b	3.86
 II-2c	4.78
 II-2d	1.01

También es importante considerar que el dialdehído usado en este estudio es una molécula polifuncional, presenta además de su característico sistema 1,4 dicarbonilo conjugado con un doble enlace, todo el esqueleto del diterpeno labdánico (figura 36), un doble enlace exocíclico y los típicos aspectos conformacionales de los ciclos fusionados. Es posible que una interacción eficiente con los sitios activos del soporte sólido se vea afectada por estos aspectos estructurales. Por otro lado, en esta serie de experimentos se usaron muestras de dialdehído **II-1**, con un grado de pureza alto mas no total; es probable que ocurran reacciones colaterales en las condiciones y el medio de reacción, que modifiquen la cinética de la reacción. Esto es comprobable, ya que las observaciones por CCD muestran la formación de varios productos no deseados acompañando el producto principal; estos subproductos no se lograron identificar. Lo que sí es notable detectado por CCD es el consumo completo del dialdehído, al analizar este comportamiento; se puede suponer que el rendimiento en la de obtención del producto se ve comprometido principalmente por reacciones secundarias. En conclusión, esta serie de experimentos demostraron mayor facilidad de extraer el crudo de reacción de la Amberlyst® 15, dado que el crudo se introduce directamente a la columna cromatográfica para su separación o absorberen gel de

sílice junto con la amberlita, es posible recuperar la amberlita una vez finalizada la purificación ya que esta no es soluble. Hasta este punto del trabajo, se ha comprobado el éxito de la reacción de Paal-Knorr usando como sustrato el dialdehído **II-1** y catalizada con Amberlyst® 15. La ineficiencia de la reacción obliga a buscar otro método verde que pudiese mejorar el proceso de síntesis de los pirroles proyectados.

Síntesis de pirroles N-sustituidos mediante el uso de líquidos iónicos

Dado que el rendimiento de las reacciones se ve probablemente condicionado por la poca difusión del dialdehído debido a su viscosidad y las temperaturas máximas de operación de la amberlita, se propuso emplear un nuevo enfoque sintético explorando la utilización de líquidos iónicos para asistir la reacción de Paal-Knorr, con el objetivo de tener un medio homogéneo de reacción en el cual pudieran interactuar de manera óptima el dialdehído y las anilinas. Los líquidos iónicos han mostrado ser una opción atractiva para sustituir a los disolventes convencionales, se emplean para promover algunas reacciones y han demostrado quimioselectividad en algunos procesos de reacción, así como un aislamiento simple y conveniente del producto en reacciones catalíticas [62]. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando dos líquidos iónicos con los que se disponía: el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio ([BMIm]BF₄) **LI-1** y el cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio ([EMIm]Cl) **LI-2** (figura 37), el primero se presenta como un líquido con una viscosidad importante y el segundo es un sólido de bajo punto de fusión.

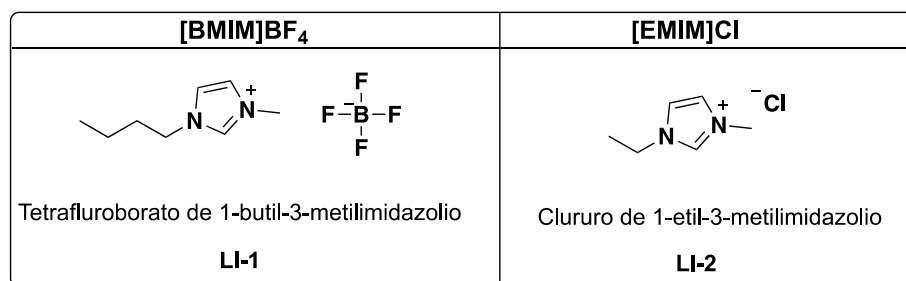


Figura 37. Líquidos iónicos empleados

Nuevamente, se utilizó como modelo la reacción del dialdehído **II-1** con la anilina **II-2** para evaluar el desempeño los líquidos iónicos como disolventes (**LI-1** o **LI-2**) (figura 38).

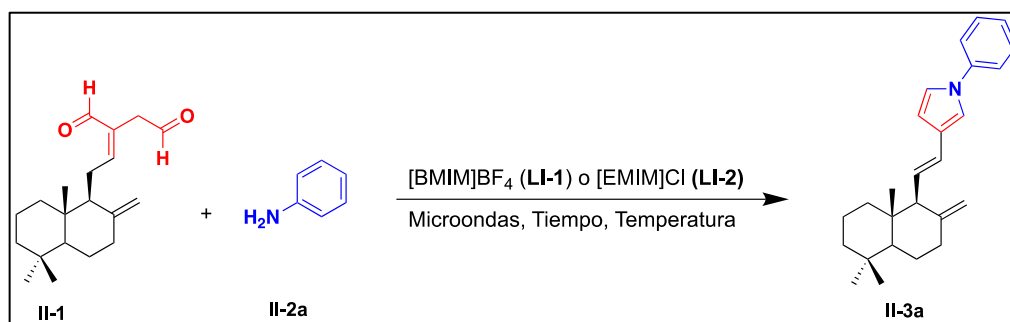


Figura 38. Reacción de Paal-Knorr en líquidos iónicos

Dado que el LI-2 es sólido se variaron los equivalentes peso del líquido iónico, en el caso del LI-1 se mantuvo constante el volumen de trabajo como disolvente. Se hicieron diversos ensayos variando los tiempos de reacción y la temperatura en el reactor de microondas, en la tabla 4 se inscriben algunos experimentos selectos.

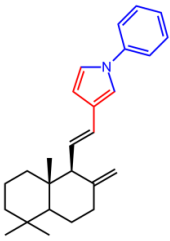
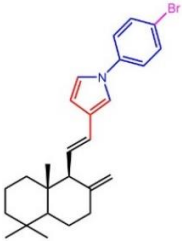
Tabla 4 Reacción de Paal-Knorr en líquidos iónicos

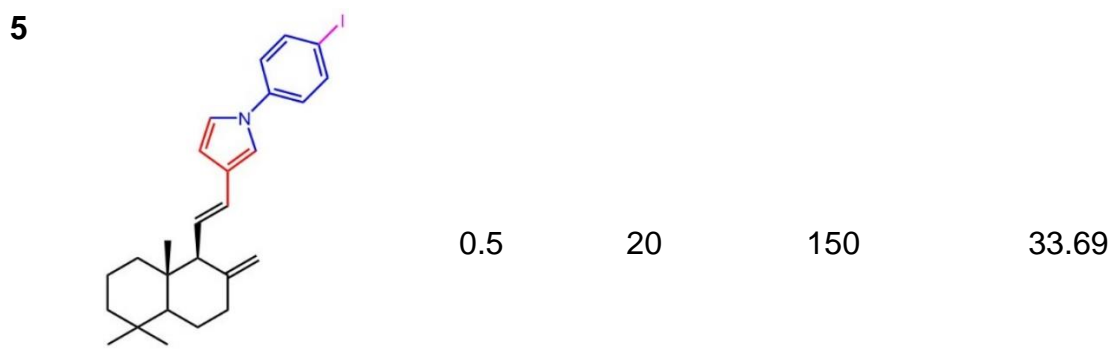
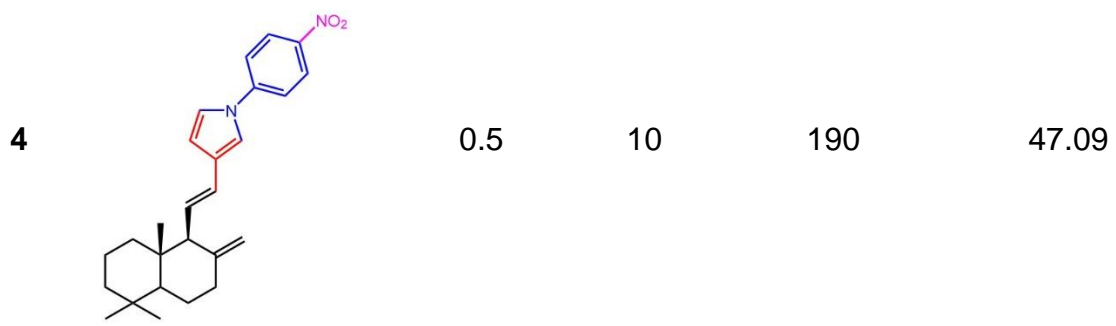
No. Exp.	Disolvente	Equivalente peso o volumen Liquido iónico	Tiempo (min)	Temperatura (°C)
1	[EMIm]Cl	0.4 Eq	15	120
2	[EMIm]Cl	1 Eq	20	120
3	[EMIm]Cl	10 Eq	20	120
4	[EMIm]Cl y APTS catalítico ^a	10 Eq	15	120
5	[BMIm]BF ₄	500 µl	2	130
6	[BMIm]BF ₄	500 µl	5	90
7	[BMIm]BF ₄	500 µl	10	100
8	[BMIm]BF ₄ y APTS catalítico ^a	500 µl	5	130
9	[BMIm]BF ₄	500 µl	15	90
10	[BMIm]BF ₄	500 µl	15	120

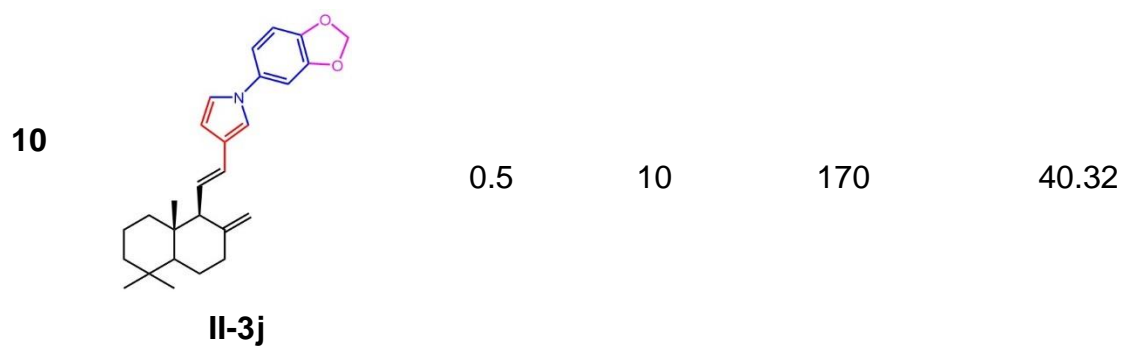
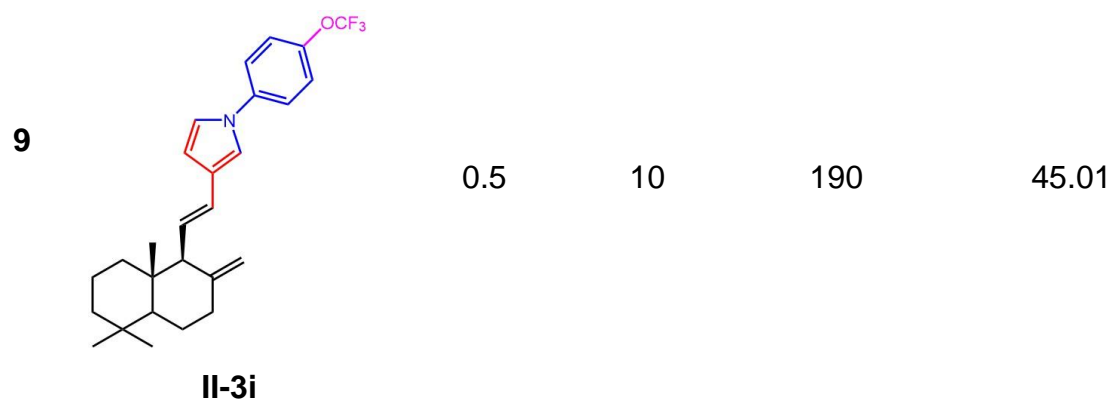
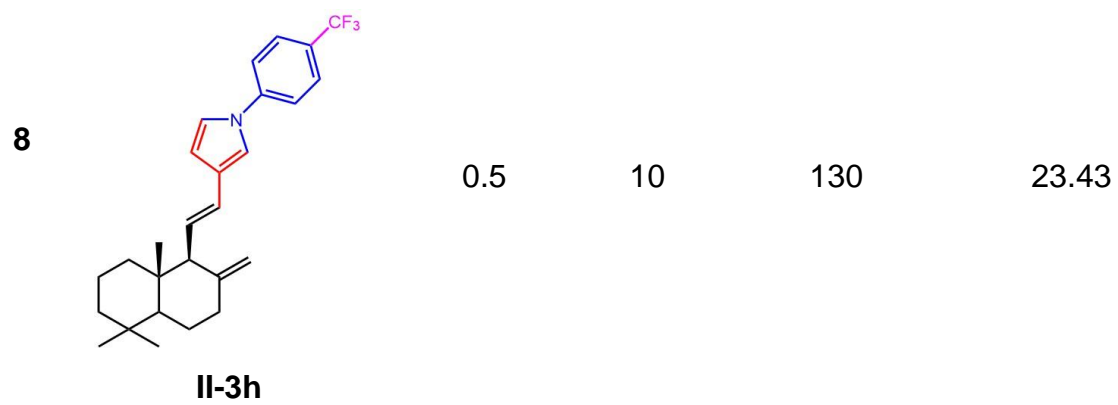
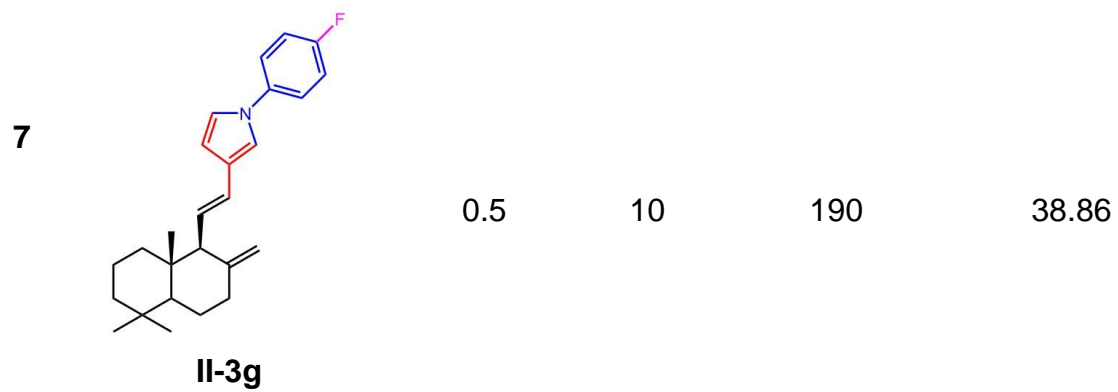
^a Ácido p-toluenosulfónico

De manera general, se realizó un análisis cualitativo mediante cromatografía de placa delgada (CCD) de cada uno de los experimentos, se observó en primer lugar el consumo casi total del dialdehído, la formación de un producto mayoritario, así como la formación de subproductos más polares. En los experimentos 4 y 7 se empleó ácido p-toluensulfónico como catalizador en la reacción (tabla 4), esto no mostró una mejora observable en la cromatografía de placa delgada, tampoco la variación de los equivalentes peso en los experimentos 1 y 2 con [EMIm]Cl, tampoco se mostró una mejora al aumentar la temperatura de reacción en el experimento 5, el mejor desempeño se observó en el experimento 3 en él se ve favorecida la formación del producto principal y mostro un mejor Rf entre los subproductos lo que facilitaría la purificación, por ello se decidió emplear el cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio ([EMIm]Cl) **LI-2** como disolvente en la aplicación de esta metodología para otras anilinas. En las reacciones con otras anilinas (tabla 5) se utilizó de manera general 500 mg de cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio para estandarizar la metodología ya que con esa cantidad lograba el volumen necesario para que el líquido iónico **LI-2** lograra realizar su función como disolvente, los tiempos y temperaturas variaron a razón de la anilina empleada.

Tabla 5 Reacciones de Paal-Knorr en cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio ([EMIm]Cl)

Exp.	Producto	Peso [EMIm]Cl (g)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimiento ^a (%)
1	 II-3a	0.5	20	120	21.92
2	 II-3b	0.5	20	150	16.30

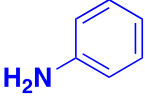
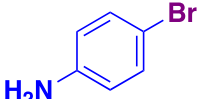
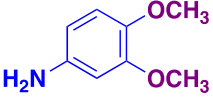
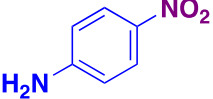
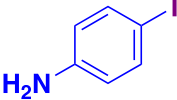
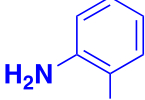
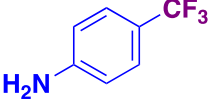
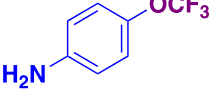


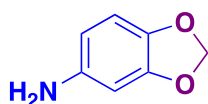


a. Rendimiento aislado
b. NC: No calculado

Como se observa en la tabla 5 las temperaturas y tiempos variaron dependiendo de la anilina empleada considerando factores como su punto de fusión y su punto de ebullición (tabla 6), en el experimento con la anilina **II-2a** se emplearon los parámetros de tiempo y temperatura con los que se observó cualitativamente mediante CCD el mejor desarrollo de la reacción, obteniendo después de la purificación un rendimiento bajo. A pesar de ello, se usó el mismo criterio para la sección anterior y se pretendió aplicar la metodología a la 4-bromoanilina **II-2b**, 3,4-Dimetoxianilina **II-2c** y 4-nitroanilina **II-2d**. Para esta última anilina, su punto de fusión es de 147°C más alto que otras similares, por ello la reacción se realizó a una temperatura de 150°C y se observó mediante el análisis de CCD la presencia de subproductos sin una clara formación de un producto principal por lo cual no fue purificada esta reacción, en experimentos posteriores se aumentó la temperatura de reacción a 190°C y disminuyó el tiempo de reacción a 10 minutos, se observó entonces una mejora con la formación de un claro producto principal de fácil aislamiento. Adicionalmente, se incorporaron las iodoanilinas, 4-iodoanilina **II-3e** y 2-iodoanilina **II-3f**, se aumentó la temperatura de trabajo a 150°C sin variar el tiempo de reacción (experimentos 5 y 6, tabla 5). Hubo reacciones particulares donde estos parámetros fueron ajustados, como es el caso para el experimento de la 4-fluoroanilina **II-2g** donde se llevó a cabo la reacción a una temperatura de 190°C mayor a su punto de ebullición cabe recalcar que tanto la anilina **II-2a** y **II-2g** se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente. La reacción con la 4-trifluorometilanilina **II-2h** dio rendimientos bajos a pesar de que se experimentó con distintas temperaturas de trabajo. En el caso de la 4-trifluorometoxianilina **II-2i** el punto de ebullición reportado es de 83°C por lo cual se decidió disminuir la temperatura de reacción a 130 °C, así como el tiempo de reacción a 10 minutos, este precedente de emplear una temperatura de reacción en la cual se superó el punto de ebullición, con este mismo enfoque se eligió la temperatura para llevar a cabo la reacción con la 3,4-(metilendioxi)anilina **II-3j** con una temperatura de reacción mayor a su temperatura de ebullición. En los experimentos 8, 9 y 10 (tabla 5) se pudo haber experimentado la probable formación de líquidos sobrecalentados entre el dialdehído **II-1** y las anilinas **II-3h-II-3j**, esto con la intención de promover la formación del producto deseado.

Tabla 6 Puntos de fusión y ebullición de las anilinas empleadas

Anilina empleada	Punto de fusión °C	Punto de ebullición °C
 II-2a	-7	184
 II-2b	60-64	222-224
 II-2c	88	180
 II-2d	146-149	332
 II-2e	67.5	268
 II-2f	55-58	262
 II-2g	-2	186
 II-2h	38	83
 II-2i	-	73-75



II-2j

40-45

144

El fenómeno de sobrecalentamiento inducido por microondas puede ser empleado para acelerar reacciones en sistemas homogéneos [69], este fenómeno se da cuando un líquido es calentado por microondas alcanzando temperaturas por encima de su temperatura de ebullición a presión atmosférica sin aumentar su presión de vapor, esta temperatura puede estar de 10 a 40°C por encima de su temperatura normal de ebullición [96], Esto se debe a que la potencia de microondas es disipada en todo de forma homogénea en todo el volumen del líquido, en un estado de sobrecalentamiento el burbujeo que conocemos como ebullición no ocurre debido a la ausencia de puntos de nucleación, por lo tanto, el calor añadido sólo es consumido por el calor latente de evaporación y el enfriamiento a los lados del reactor dada la conductividad térmica del vidrio utilizado lo que puede favorecer la interacción entre los componentes de la reacción a mayores temperaturas sin que estos se volatilicen. Aunado a esto la utilización de líquidos iónicos puede favorecer este fenómeno debido a su nula presión de vapor que posiblemente dificulte el aumento de la presión de vapor para ambos componentes. Debido a estas suposiciones se decidió evaluar el desempeño de la reacción entre el dialdehído **II-1** y la anilina **II-2a**, aumentando la temperatura de reacción a 185°C durante 5 minutos, se observó entonces un aumento en el rendimiento de reacción comparada con la temperatura de 150 °C.

Mediante la experimentación se logró intuir la existencia de dos procesos fundamentales para la formación del producto esperado, la primera tiene que ver con el estado de agregación de los reactantes, en el caso de anilinas sólidas se tiene que asegurar que la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción logre la fusión de los componentes, en este sentido los líquidos iónicos son bien tolerados como disolvente en la reacción dado que pueden alcanzar un amplio rango de temperaturas sin descomposición y sin aumento de su presión de vapor, lo que representa una ventaja sobre los disolventes convencionales ya que estos tienen una temperatura de operación que está limitada por su punto de ebullición si ese excede esta temperatura aumenta con ello el riesgo de incendio y explosiones, por lo que los líquidos iónicos se pueden catalogar como disolventes más seguros. Una vez superada la temperatura de fusión de los componentes es necesario tener en cuenta la energía

de activación que se requiere para la formación del pirrol, la reacción de Paal-knorr es una reacción exergónica [68] es decir es espontánea a una temperatura determinada, esta temperatura es distinta para cada pirrol formado y está relacionada con las propiedades electrónicas de las anilinas empleadas, en este sentido el protocolo de reacción mostró tolerancia a anilinas con sustituyentes electrodonadores y electroattractores, formando el producto esperado en rendimientos moderados, se observa (tabla 5) que al emplear anilinas con sustituyentes electrodonadores como la 3,4-Dimetoxianilina **II-2c** y la 3,4-(metilendioxi)anilina **II-2j** se obtuvieron los productos esperados en un rendimiento moderados, en cuanto a la utilización de anilinas con sustituyentes electroattractores débiles de la serie de los halógenos 4-bromoanilina **II-2b**, 4-iodoanilina **II-2e**, 2-iodoanilina **II-2f** y 4-fluoroanilina **II-2g** se observa la formación de los productos esperados en rendimientos de moderados a regulares, es de destacar que el rendimiento al emplear la 4-fluoroanilina **II-2g** se ve favorecido probablemente a su estado de agregación líquido a temperatura ambiente y su bajo punto de ebullición comparado con las demás anilinas sólidas de la serie, también es remarcable que el protocolo de reacción toleró el empleo de anilinas orto-sustituidas y para-sustituidas **II-2g** y **II-2f**. En el caso de anilinas con sustituyentes electroattractores fuertes como la 4-trifluorometoxianilina **II-2i** se obtuvo el producto principal en un rendimiento bajo, aunque su estado de agregación es líquido puede ser un factor a tomar en cuenta su temperatura de ebullición baja ya que se intuye una descomposición térmica de la anilina, aunque no solo la estabilidad de la anilina debe ser tomada en cuenta sino también la estabilidad del producto obtenido, a la temperatura, la estabilidad en el proceso de work-up, al igual que su estabilidad frente a la acidez de la sílice al ser separada por cromatografía en columna, ya que de esta forma también el rendimiento se ve puede ver abatido. Por el contrario, en el caso de la 4-nitronilina **II-2d** su punto de fusión es muy alto en comparación con las anilinas empleadas en este protocolo, también muestra una temperatura de ebullición bastante alta por lo que es de intuir que su estabilidad térmica de igual manera es alta, además de esto se empleó la temperatura de reacción más alta del protocolo, y a pesar de ser también la anilina menos básica de la serie su rendimiento fue moderado, posiblemente derivado de su estabilidad térmica y por posibles interacciones iónicas estabilizantes entre el grupo nitro con el catión imidazolio del líquido iónico que aumenten la reactividad del grupo amino en la anilina. Finalmente, todos los productos de reacción **II-3a-j** con alto grado de pureza se caracterizaron por

espectroscopia de infrarrojo (IR) y por el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensional (anexos) en las tablas 7a, 7b,7c, se colectan los datos de RMN para los productos finales.

Tabla 7a. Datos de RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) para los compuestos **II-3a-d**

No	II-3a		II-3b		II-3c		II-3d	
	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz
1	40.80	eq 1.57 (m) ax 1.06 (m)	40.8	eq 1.57 (m) ax 1.05 (m)	40.81	eq 1.59 (m) ax 1.05 (m)	40.8	eq 1.53 (m) ax 1.05 (m)
2	19.1	1.51 (m) 1.41 (m)	19.1	1.54 (m) 1.43 (m)	19.15	1.53 (m) 1.41 (m)	19.1	1.53 (m) 1.41 (m)
3	42.4	eq 1.41 ax 1.20	42.3	eq 1.42 ax 1.19	42.36	eq 1.40 ax 1.20	42.3	eq 1.41 ax 1.22
4	33.6	-	33.5	-	33.58	-	33.5	-
5	54.9	1.13 (dd, 12.6, 2.5)	54.8	1.12 (dd, 12.5, 2.7)	54.86	1.13 (dd, 12.5, 2.7)	54.8	1.13 (dd, 12.6, 2.8)
6	23.4	eq 1.72 ax 1.40	23.4	eq 1.72 ax 1.39	23.42	eq 1.72 ax 1.40	24.4	eq 1.72 ax 1.40
7	36.8	eq 2.45 ax 2.13	36.8	eq 2.47 ax 2.12	36.82	eq 2.45 ax 2.12	36.7	eq 2.44 ax 2.13
8	150.6	-	150.5	-	150.65	-	150.4	-
9	61.6	2.42 (d)	61.5	2.40 (d, 9.7)	61.59	2.42 (d, 9.8)	61.5	2.43 (d, 9.7)
10	39.2	-	39.2	-	39.22	-	39.4	-
11	125.2	6.01 (dd, 15.7, 9.7)	125.6	6.01 (dd, 15.7, 9.7)	124.95	6.00 (dd, 15.7, 9.8)	127.1	6.06 (dd, 15.7, 9.7)
12	124.8	6.27 (d, 15.7)	124.5	6.27 (d, 15.7)	124.87	6.26 (d, 15.7)	124.1	6.26 (d, 15.7)
13	125.2	-	125.6	-	124.79	-	127.1	-
14	107.8	6.49 (m)	108.3	6.9 (d, 2.4)	107.37	6.46 (m)	110.2	6.57 (m)
15	120.1	7.03 (m)	119.9	6.98 (d, 2.4)	120.63	6.93 (m)	119.8	7.12 (m)
16	117.1	7.03	116.8	7.03	117.66	6.94 (m)	116.3	7.10 (m)
17	107.9	4.76, 4.61	107.9	4.76, 4.59	107.93	4.76, 4.61	107.9	4.77, 4.58
18	33.6	0.90	33.6	0.90	33.60	0.90	33.5	0.90
19	22.0	0.85	21.9	0.85	21.99	0.85	21.9	0.85
20	15.0	0.87	15.0	0.86	15.05	0.87	15.0	0.87
21	140.5	-	139.44	-	134.54	-	144.9	-
22	120.10	7.36 (m)	121.4	7.36 (m)	105.24	6.89 (m)	118.8	7.47 (m)
23	129.5	7.40 (m)	132.5	7.23 (m)	149.51	-	125.6	8.29 (m)
24	125.5	7.23 (m)	118.4	-	147.18	-	144.4	-
25	129.5	7.40 (m)	132.5	7.52 (m)	112.61	6.89 (m)	125.6	8.29 (m)
26	120.1	7.36 (m)	121.4	7.23 (m)	111.60	6.89 (m)	118.8	7.47 (m)
OCH ₃					56.16	3.91 (s)		
OCH ₃					56.17	3.90 (s)		

Tabla 7b. Datos de RMN ¹H (400 MHz) y ¹³C (100 MHz) para los compuestos **II-3e-g**

No	II-3e		II-3f		II-3g^a	
	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz
1	40.80	eq 1.54 (m) ax 1.04 (m)	40.8	eq 1.57 (m) ax 1.05 (m)	40.98	eq 1.57 (m) ax 1.06 (m)
2	19.1	1.51 (m) 1.40 (m)	19.1	1.52 (m) 1.42 (m)	19.31	1.53 (m) 1.42 (m)
3	42.3	eq 1.40 ax 1.21	42.3	eq 1.41 ax 1.21	42.53	eq 1.41 ax 1.21
4	33.5	-	33.6	-	33.74	-
5	54.8	1.12 (dd, 12.5, 2.6)	54.9	1.12 (dd, 12.5, 2.7)	55.04	1.13 (dd, 12.6, 2.7)
6	23.4	eq 1.71 ax 1.40	23.4	eq 1.71 ax 1.40	23.59	eq 1.72 ax 1.41
7	36.8	eq 2.46 ax 2.12	36.8	eq 2.46 ax 2.11	36.98	eq 2.47 ax 2.13
8	150.5	-	150.6	-	150.59	-
9	61.5	2.42 (d)	61.6	2.42 (d, 9.7)	61.74	2.41 (d 9.8)
10	39.2	-	39.2	-	39.38	-
11	125.7	6.01 (dd, 15.7, 9.7)	124.9	6.00 (dd, 15.7, 9.7)	125.34	6.02 (dd, 15.7, 9.8)
12	124.50	6.26 (d, 15.7)	124.7	6.27 (d, 15.7)	124.73	6.25 (d, 15.7)
13	125.6	-	124.1	-	125.30	-
14	108.4	6.49 (m)	106.5	6.47 (m)	107.93	6.48 (m)
15	119.8	6.99 (m)	123.9	6.75 (m)	120.37	6.95 (m)
16	116.7	6.98 (m)	120.2	6.75 (m)	117.37	6.95 (m)
17	107.9	4.75, 4.59	107.9	4.76, 4.62	107.96	4.77, 4.60
18	33.6	0.90	33.6	0.90	33.74	0.91
19	21.9	0.85	21.9	0.85	22.14	0.86
20	15.0	0.86	15.0	0.86	15.20	0.87
21	140.1	-	143.7	-	136.92	-
22	121.7	7.11 (m)	95.1	-	121.8 (q, 2.9)	-
23	138.5	7.70 (m)	140.0	7.93 (m)	121.8 (q, 8.33)	7.31 (m)
24	89.1	-	129.1	7.07 (m)	116.30 (q, 22.9)	7.10 (m)
25	138.5	7.70 (m)	128.9	7.39 (m)	160.53 (q, 245.0)	-
26	121.7	7.11 (m)	127.8	7.27 (m)	116.30 (q, 22.9)	7.10 (m)
					121.8 (q, 8.33)	7.31 (m)

^aEspectro tomado a RMN ¹H (700 MHz) y ¹³C (176 MHz)

Tabla 7c. Datos de RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) para los compuestos **II-3h-j**

No	II-3h		II-3i		II-3j	
	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz	δ (C)	δ (H) J = Hertz
1	40.83	eq 1.54 (m) ax 1.05 (m)	40.83	eq 1.55 (m) ax 1.05 (m)	40.80	eq 1.57 (m) ax 1.06 (m)
2	19.15	1.54 (m) 1.42 (m)	19.15	1.54 (m) 1.41 (m)	19.13	1.51 (m) 1.41 (m)
3	42.34	eq 1.41 ax 1.20	42.30	eq 1.40 ax 1.20	42.33	eq 1.38 ax 1.19
4	33.59	-	33.60	-	33.57	-
5	54.8	1.13 (dd, 12.5, 2.7)	54.87	1.12 (dd, 12.5, 2.7)	54.83	1.12 (dt, 12.5, 2.2)
6	23.41	eq 1.72 ax 1.40	23.43	eq 1.72 ax 1.41	23.40	eq 1.70 ax 1.37
7	36.81	eq 2.45 ax 2.12	36.60	eq 2.47 ax 2.12	36.80	eq 2.43 ax 2.11
8	150.55	-	150.59	-	150.6	-
9	61.5	2.42 (d, 9.7)	61.58	2.42 (d, 9.7)	61.55	2.40 (d, 9.8)
10	39.24	-	39.23	-	39.20	-
11	126.19	6.04 (dd, 15.7, 9.7)	125.72	6.02 (dd, 15.7, 9.7)	125.02	6.00 (dd, 15.7, 9.8)
12	124.43	6.27 (d, 15.7)	124.58	6.27 (d, 15.7)	124.79	6.25 (d, 15.7)
13	126.17	-	125.69	-	124.78	-
14	109.04	6.53 (m)	108.42	6.50 (m)	107.36	6.44 (m)
15	119.93	7.07 (m)	120.17	6.99 (m)	120.62	6.90 (m)
16	116.63	7.07 (m)	117.8	6.99	117.69	6.90 (m)
17	107.96	4.77, 4.59	107.95	4.77, 4.59	107.92	4.75, 4.59
18	33.59	0.90	33.60	0.90	33.59	0.90
19	21.98	0.85	21.99	0.85	21.98	0.85
20	15.06	0.87	15.06	0.87	15.03	0.86
21	142.91	-	139.12	-	135.44	-
22	126.9 (q, 3.7)	7.67 (d, 8.5)	122.32	7.27 (m)	102.65	6.85 (m)
23	119.47	(d, 8.5)	121.17	7.36 (m)	148.32	-
24	127.36 (q, 33.0)	-	146.51	-	145.55	-
25	119.47	(d, 8.5)	121.17	7.36 (m)	113.43	6.81 (m)
26	126.9 (q, 3.7)	7.67 (d, 8.5)	122.32	7.27 (m)	108.47	6.81 (m)
CF ₃	124.0	-	-	-	-	-
O-CH ₂ -O	(q, 271.0)	-	-	-	101.60	6.00 (s)

CONCLUSIONES

En este trabajo se usó una reacción de Paal-Knorr mediadas por tecnologías de síntesis orgánica, suaves, versátiles y amigables con el medio ambiente; se usaron soportes sólidos, líquidos iónicos y todas las reacciones se hicieron en calentamiento por microondas. Como resultado se obtuvieron 10 novedosas estructuras tipo pirrol-labdano (compuestos **II-3a-j**). La metodología que generó los mejores rendimientos de los productos fue la que involucró los líquidos iónicos. La reacción en general demuestra buena tolerancia a diferentes grupos funcionales; ya que siempre se

obtuvo el producto esperado. La reacción Paal-Knorr ser estereoselectiva, ya que el producto principal siempre presentó una geometría *E* en la doble ligadura que conesta al pirrol y el labdano (**II-3a**). Este primer estudio exitoso de semisíntesis a partir del dialdehído **II-1**, abre un camino extenso para elaborar una librería de este tipo de compuestos usando distintas anilinas y posiblemente otras aminas apropiadas. Por ultimo las estructuras pirrónicas obtenidas son de inmenso atractivo para llevar a cabo ensayos de bioactividad en diferentes modelos de prueba.

REFERENCIAS

- [1] Erb M, Kliebenstein DJ. Plant secondary metabolites as defenses, regulators, and primary metabolites: the blurred functional trichotomy. *Plant Physiol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 9 de enero de 2022];184(1):39-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/plphys/article/184/1/39-52/6117814>
- [2] Anand U, Jacobo-Herrera N, Altemimi A, Lakhssassi N. A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: potential avenues of biocompatible drug discovery. *Metabolites* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 9 de enero de 2022];9(11):258. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/9/11/258>
- [54] Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, Ebright RH, Jezek A, Murray BE, et al. White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 15 de julio de 2017 [citado 9 de enero de 2022];216(2):228-36. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/216/2/228/3798533>
- [3] Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules. *Nature* [Internet]. diciembre de 2004 [citado el 11 de mayo de 2022];432(7019):829–37. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature03194>
- [4] Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, Basu C. Therapeutic and medicinal uses of terpenes. En: Joshee N, Dhekney SA, Parajuli P, editores. *Medicinal Plants* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 9 de enero de 2022]. p. 333-59. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-31269-5_15
- [6] Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. febrero de 2015

[citado el 11 de mayo de 2022];14(2):111–29. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrd4510>

[7] Majhi S, Das D. Chemical derivatization of natural products: Semisynthesis and pharmacological aspects- A decade update. *Tetrahedron* [Internet]. enero de 2021 [citado 9 de enero de 2022];78:131801. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402020310449>

[8] Kingston DGI. Taxol, a molecule for all seasons. *Chem Commun* [Internet]. 2001 [citado el 11 de mayo de 2022];(10):867–80. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b100070p>

[9] Kingston D. G. I., Taxol and its analogs. En: *Anticancer Agents from Natural Products*, edited by Cragg GM, Kingston DGI, Newman DJ. Brunner-Routledge Psychology Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2005. p 89.

[10] Kingston DGI, Newman DJ. Taxoids: cancer-fighting compounds from nature. *Curr Opin Drug Discov Devel* [Internet]. [citado el 12 de febrero de 2022]. 2007;10(2):130–44.

[12] Paddon CJ, Keasling JD. Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. mayo de 2014 [citado el 11 de mayo de 2022];12(5):355–67. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrmicro3240>

[13] Ninkuu V, Zhang L, Yan J, Fu Z, Yang T, Zeng H. Biochemistry of terpenes and recent advances in plant protection. *IJMS* [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 9 de enero de 2022];22(11):5710. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5710>

[14] Oldfield E, Lin F-Y. Terpene Biosynthesis: Modularity Rules. *Angew Chem Int Ed* [Internet]. el 27 de enero de 2012 [citado el 12 de febrero de 2022];51(5):1124–37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201103110>

[15] Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 12 de febrero de 2022];171:566–78. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776518305253>

[16] Awen BZS, Nozawa M, Hagiwara H. Recent progress in the synthesis of labdane diterpenoids. A review. *Organic Preparations and Procedures International* [Internet].

agosto de 2008 [citado el 11 de mayo de 2022];40(4):317–63. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304940809458095>

[17] Galícia-Lucas M. Phytochemical Study of the Hexane Fraction from the Methanolic Extract using the Seeds of *Renealmia alpinia* [degree theses]. [México]: Chapingo Autonomous University; 2018. p. 29.

[18] Barco MJM. “*Renealmia alpinia*” (Rottb.) Maas (Zingiberaceae): planta comestible de la Sierra Norte de Puebla (México). Anales del Jardín Botánico de Madrid [Internet]. 2002 [citado el 13 de febrero de 2022];60(1):183–8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=306733>

[19] Gómez-Betancur I, Cortés N, Benjumea D, Osorio E, León F, Cutler SJ. Antinociceptive activity of extracts and secondary metabolites from wild growing and micropropagated plants of *Renealmia alpinia*. Journal of Ethnopharmacology [Internet]. mayo de 2015 [citado el 13 de febrero de 2022];165:191–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874115000902>

[20] Chakrabarty I, Vijayasekhar A, Rangan L. Therapeutic potential of labdane diterpene isolated from *Alpinia nigra*: detailed hemato-compatibility and antimicrobial studies. Natural Product Research [Internet]. el 19 de marzo de 2021 [citado el 13 de febrero de 2022];35(6):1000–4. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2019.1610756>

[21] Hsiao J-W, Chen L-C, Lin C-L, Chang T-H, Chen C-L, Sung P-J, et al. A new sesquiterpenoid and bioactive constituents of curcuma zedoaria. Chem Nat Compd [Internet]. noviembre de 2020 [citado el 13 de febrero de 2022];56(6):1076–80. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10600-020-03230-9>

[22] Dounghawee J, Kulsing C, Suekaew N, Na Pombejra S, Chavasiri W, Plabutong N, et al. Volatile Chemical Composition, Antibacterial and Antifungal Activities of Extracts from Different Parts of *Globba schomburgkii* HOOK.F. C&B [Internet]. mayo de 2019 [citado el 13 de febrero de 2022];16(5):e1900057. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.201900057>

[23] Chakrabarty I, Vijayasekhar A, Rangan L. Therapeutic potential of labdane diterpene isolated from *Alpinia nigra*: detailed hemato-compatibility and antimicrobial studies. Natural Product Research [Internet]. el 19 de marzo de 2021 [citado el 13 de febrero de 2022];35(6):1000–4. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2019.1610756>

- [24] Yang S-W, Zhou B-N, Malone S, Werkhoven MCM, van Troon F, Wisse JH, et al. A New Labdane Diterpenoid from *Reinealmia a Ipinia* Collected in the Suriname Rainforest. *J Nat Prod* [Internet]. el 1 de agosto de 1999 [citado el 15 de febrero de 2022];62(8):1173–4. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np990055i>
- [25] Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katritzky AR. *Heterocycles in life and society: an introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119998372>
- [26] Rihak KJ, Bissember AC, Smith JA. Polygodial: A viable natural product scaffold for the rapid synthesis of novel polycyclic pyrrole and pyrrolidine derivatives. *Tetrahedron* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 15 de febrero de 2022];74(12):1167–74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004040201731030X>
- [27] Just J, Deans BJ, Olivier WJ, Paull B, Bissember AC, Smith JA. New method for the rapid extraction of natural products: efficient isolation of shikimic acid from star anise. *Org Lett* [Internet]. el 15 de mayo de 2015 [citado el 11 de mayo de 2022];17(10):2428–30. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.5b00936>
- [28] Jalaja R, Leela SG, Valmiki PK, Salfeena CTF, Ashitha KT, Krishna Rao VRD, et al. Discovery of natural product derived labdane appended triazoles as potent pancreatic lipase inhibitors. *ACS Med Chem Lett* [Internet]. el 12 de julio de 2018 [citado el 13 de febrero de 2022];9(7):662–6. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmedchemlett.8b00109>
- [29] Jalaja R, Leela SG, Mohan S, Nair MS, Gopalan RK, Somappa SB. Anti-hyperlipidemic potential of natural product based labdane-pyrroles via inhibition of cholesterol and triglycerides synthesis. *Bioorganic Chemistry* [Internet]. marzo de 2021 [citado el 13 de febrero de 2022];108:104664. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104664>
- [30] Tan XM, Lai QM, Yang ZW, Long X, Zhou HL, You XL, et al. La(Otf)₃ catalyzed synthesis of α -aryl tetrasubstituted pyrroles through [4+1] annulation under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters* [Internet]. enero de 2017 [citado el 11 de mayo de 2022];58(2):163–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403916316136>
- [31] Takabatake T, Takeuchi S, Saito H, Miyairi S. Molecular sieves catalyzed synthesis of phenazine 5,10-dioxides under solvent-free conditions using microwave

irradiation. HETEROCYCLES [Internet]. 2011 [citado el 11 de mayo de 2022];83(3):531. Disponible en:

<http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/abst/21625>

[32] Clive DLJ, Cheng P. The marinopyrroles. Tetrahedron [Internet]. junio de 2013 [citado el 11 de mayo de 2022];69(25):5067–78. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402013005747>

[33] Joung Youn U, Kil YS, Nam JW, Jin Lee Y, Kim J, Lee D, et al. New pyrrole alkaloids with bulky *n*-alkyl side chains containing stereogenic centers from *lycium chinense*. HCA [Internet]. agosto de 2013 [citado el 11 de mayo de 2022];96(8):1482–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200608>

[34] Williamson NR, Fineran PC, Gristwood T, Chawrai SR, Leeper FJ, Salmond GP. Anticancer and immunosuppressive properties of bacterial prodiginines. Future Microbiology [Internet]. diciembre de 2007 [citado el 11 de mayo de 2022];2(6):605–18. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/17460913.2.6.605>

[35] Carson JR, Wong S. 5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic acids as antiinflammatory agents. 2. 4-Methyl compounds. J Med Chem [Internet]. febrero de 1973 [citado el 11 de mayo de 2022];16(2):172–4. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00260a023>

[36] An J, Mao Y, Lin N, Tian W, Huang Z. New synthesis of pyrvinium that inhibits the β -catenin/tcf4 pathway. HETEROCYCLES [Internet]. 2012 [citado el 11 de mayo de 2022];85(5):1179. Disponible en:

<http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/abst/22290>

[37] Meng G, Liu C, Qin S, Dong M, Wei X, Zheng M, et al. An improved synthesis of sunitinib malate via a solvent-free decarboxylation process. Res Chem Intermed [Internet]. noviembre de 2015 [citado el 11 de mayo de 2022];41(11):8941–54. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11164-015-1939-z>

[38] Novozhilov YV, Dorogov MV, Blumina MV, Smirnov AV, Krasavin M. An improved kilogram-scale preparation of atorvastatin calcium. Chemistry Central Journal [Internet]. diciembre de 2015 [citado el 11 de mayo de 2022];9(1):7. Disponible en: <https://bmcchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-015-0082-7>

[39] Kingston DGI. A natural love of natural products. J Org Chem [Internet]. el 1 de junio de 2008 [citado el 11 de mayo de 2022];73(11):3975–84. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo800239a>

- [40] Baker DD, Chu M, Oza U, Rajgarhia V. The value of natural products to future pharmaceutical discovery. *Nat Prod Rep* [Internet]. 2007 [citado el 11 de mayo de 2022];24(6):1225. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b602241n>
- [41] Cragg GM, Kingston DGI, Newman DJ, editores. The discovery and development of the combretastatins. En: *Anticancer Agents from Natural Products* [Internet]. 0 ed. CRC Press; 2011 [citado 26 de marzo de 2021]. p. 43-80. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781439813836/chapters/10.1201/b11185-7>
- [42] Sundberg RJ. Pyrroles and their benzo derivatives: (lii) synthesis and applications. En: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* [Internet]. Elsevier; 1984 [citado 26 de marzo de 2021]. p. 329-330. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080965192000564>
- [43] Balakrishna A, Aguiar A, Sobral PJM, Wani MY, Almeida e Silva J, Sobral AJFN. Paal–Knorr synthesis of pyrroles: from conventional to green synthesis. *Catalysis Reviews* [Internet]. el 2 de enero de 2019 [citado el 14 de febrero de 2022];61(1):84–110. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01614940.2018.1529932>
- [44] Amarnath V, Anthony DC, Amarnath K, Valentine WM, Wetterau LA, Graham DG. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *J Org Chem* [Internet]. noviembre de 1991 [citado el 14 de febrero de 2022];56(24):6924–31. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00024a040>
- [45] Karami B, Khodabakhshi S, Jamshidi M. Green and rapid strategy for synthesis of novel and known pyrroles by the use of molybdate sulfuric acid. *Jnl Chinese Chemical Soc* [Internet]. septiembre de 2013 [citado el 14 de febrero de 2022];60(9):1103–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jccs.201300012>
- [46] Karami B, Jamshidi M, Khodabakhshi S. Modified paal-knorr synthesis of novel and known pyrroles using tungstate sulfuric acid as a recyclable catalyst. *Letters in Organic Chemistry* [Internet]. [citado el 14 de febrero de 2022];10(1):12–6. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/48994>
- [47] Veisi H. Silica sulfuric acid (Ssa) as a solid acid heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of substituted pyrroles under solvent-free conditions at room temperature. *Tetrahedron Letters* [Internet]. abril de 2010 [citado el 14 de febrero de 2022];51(16):2109–14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403910002455>

- [48] Rahmatpour A. Cellulose sulfuric acid as a biodegradable and recoverable solid acid catalyst for one pot synthesis of substituted pyrroles under solvent-free conditions at room temperature. *Reactive and Functional Polymers* [Internet]. enero de 2011 [citado el 14 de febrero de 2022];71(1):80–3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1381514810001884>
- [49] Song G, Wang B, Wang G, Kang Y, Yang T, Yang L. Fe³⁺-montmorillonite as effective, recyclable catalyst for paal–knorr pyrrole synthesis under mild conditions. *Synthetic Communications* [Internet]. el 1 de abril de 2005 [citado el 14 de febrero de 2022];35(8):1051–7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/SCC-200054200>
- [50] Devi A, Shallu, Sharma ML, Singh J. Paal–knorr pyrrole synthesis using recyclable amberlite ir 120 acidic resin: a green approach. *Synthetic Communications* [Internet]. el 15 de mayo de 2012 [citado el 14 de febrero de 2022];42(10):1480–8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397911.2010.540766>
- [51] Wang B, Gu Y, Luo C, Yang T, Yang L, Suo J. Pyrrole synthesis in ionic liquids by Paal–Knorr condensation under mild conditions. *Tetrahedron Letters* [Internet]. abril de 2004 [citado el 14 de febrero de 2022];45(17):3417–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403904005180>
- [52] Savitskaya T, Kimlenka I, Lu Y, Hrynshpan D, Sarkisov V, Yu J, et al. *Green Chemistry: Process Technology and Sustainable Development* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021 [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-3746-9>
- [53] Richardson PF, editor. *Green chemistry in drug discovery: from academia to industry* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2022 [citado 30 de mayo de 2022]. (Methods in Pharmacology and Toxicology). Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1579-9>
- [54] 12 principles of green chemistry [Internet]. American Chemical Society. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>
- [55] Santen RA van. *Modern heterogeneous catalysis: an introduction*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. 564 p.

[56] Torok B, Schaefer C, Kokel A. Heterogeneous catalysis in sustainable synthesis. 1.a ed. Cambridge: Elsevier; 2021.

[57] Chellapandi T, Madhumitha G. Montmorillonite clay-based heterogeneous catalyst for the synthesis of nitrogen heterocycle organic moieties: a review. Mol Divers [Internet]. 27 de octubre de 2021 [citado 1 de junio de 2022]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11030-021-10322-3>

[58] Kandepi VVKM, Narender N. Synthesis of N-heterocyclic compounds over zeolite molecular sieve catalysts: an approach towards green chemistry. Catal Sci Technol [Internet]. 2012 [citado 1 de junio de 2022];2(3):471-87. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C2CY00162D>

[59] Sreekumar* R, Padmakumar R. Simple, efficient and convenient synthesis of pyrroles and pyrazoles using zeolites. Synthetic Communications [Internet]. mayo de 1998 [citado 12 de junio de 2022];28(9):1661-5. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397919808006870>

[60] Pal R, Sarkar T, Khasnobis S. Amberlyst-15 in organic synthesis. Zhdankin VV, editor. Arkivoc [Internet]. 29 de julio de 2012 [citado 1 de junio de 2022];2012(1):570-609. Disponible en: <https://www.arkat-usa.org/arkivoc-journal/browse-arkivoc/ark.5550190.0013.114>

[61] Amberlite ir-120 catalyzed green and efficient one-pot synthesis of benzylpyrazolyl coumarin in aqueous medium. Lett Appl NanoBioSci [Internet]. 19 de enero de 2021 [citado 1 de junio de 2022];10(3):2525-34. Disponible en: <https://nanobioletters.com/wp-content/uploads/2021/01/22846808103.25252534.pdf>

[62] Vekariya RL. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. Journal of Molecular Liquids [Internet]. febrero de 2017 [citado 1 de junio de 2022];227:44-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732216319432>

[63] Richardson PF. Green chemistry in drug discovery: from academia to industry [Internet]. 2022 [citado 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1579-9>

[64] Visser AE, Bridges NJ, Rogers RD, American Chemical Society, editores. Ionic liquids: science and applications. Washington, DC: American Chemical Society; 2012. 313 p. (ACS symposium series).

[65] Kaur N. Ionic liquid assisted synthesis of six-membered oxygen heterocycles. SN Appl Sci [Internet]. agosto de 2019 [citado 1 de junio de 2022];1(8):932. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s42452-019-0861-1>

[66] Buettner CS, Cognigni A, Schröder C, Bica-Schröder K. Surface-active ionic liquids: A review. Journal of Molecular Liquids [Internet]. febrero de 2022 [citado 1 de junio de 2022];347:118160. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732221028853>

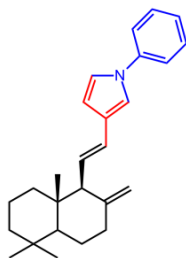
[67] Kaur N. Ionic liquid assisted synthesis of S -heterocycles. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements [Internet]. 4 de marzo de 2019 [citado 1 de junio de 2022];194(3):165-85. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10426507.2018.1539492>

[68] Abbat S, Dhaked D, Arfeen M, Bharatam PV. Mechanism of the Paal–Knorr reaction: the importance of water mediated hemialcohol pathway. RSC Adv [Internet]. 2015 [citado 13 de junio de 2022];5(107):88353-66. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5RA16246G>

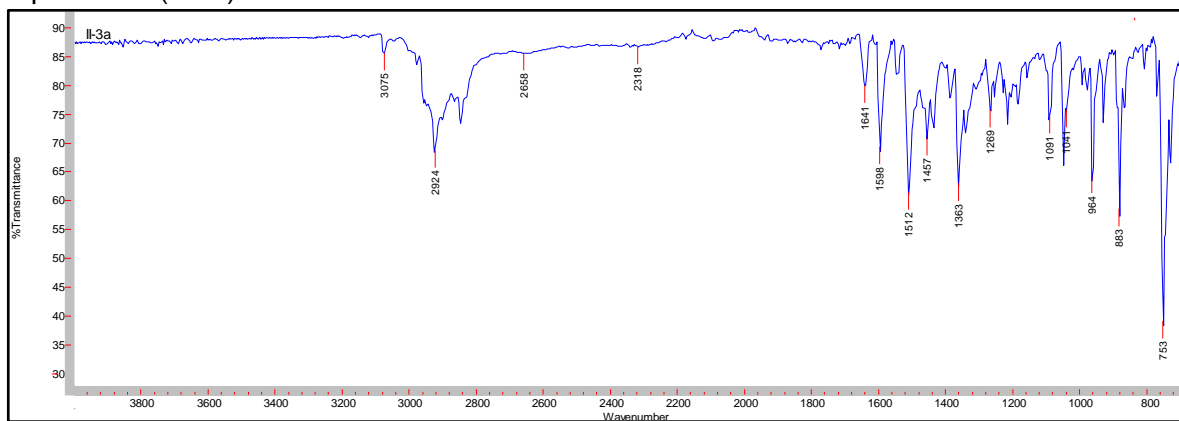
[69] Chemat F, Esveld E. Microwave super-heated boiling of organic liquids: origin, effect and application. Chem Eng Technol [Internet]. julio de 2001 [citado 17 de junio de 2022];24(7):735-44. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4125\(200107\)24:7<735::AID-CEAT735>3.0.CO;2-H](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4125(200107)24:7<735::AID-CEAT735>3.0.CO;2-H)

ANEXOS

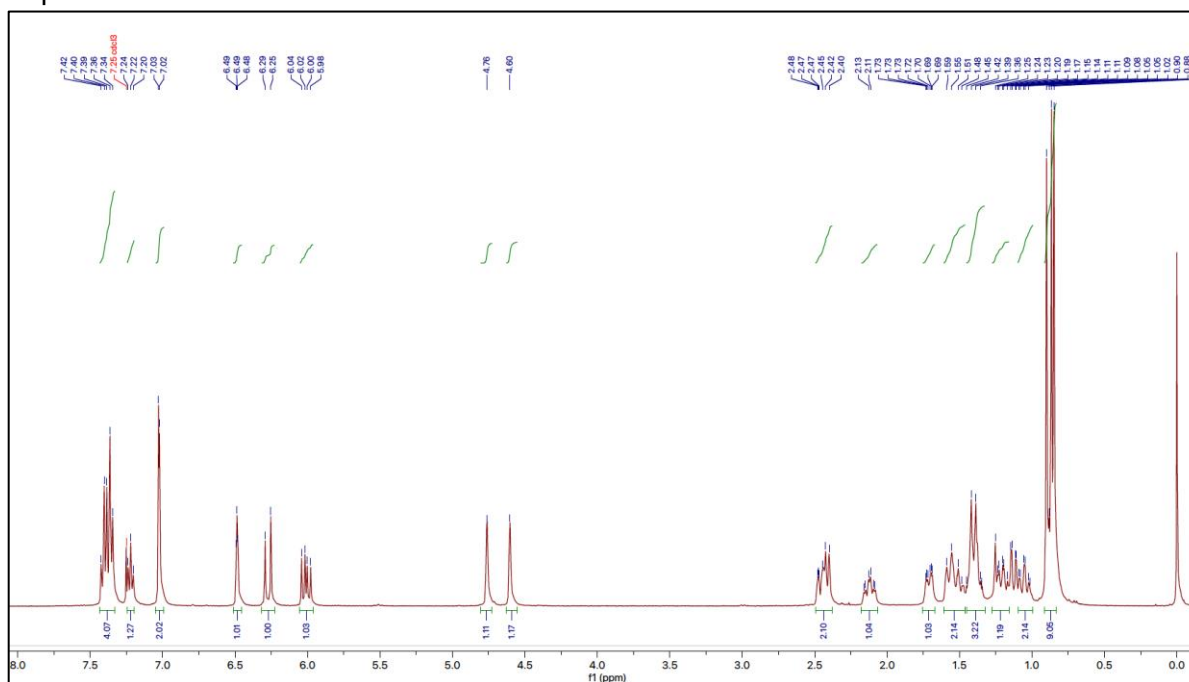
COMPUESTO II-3a



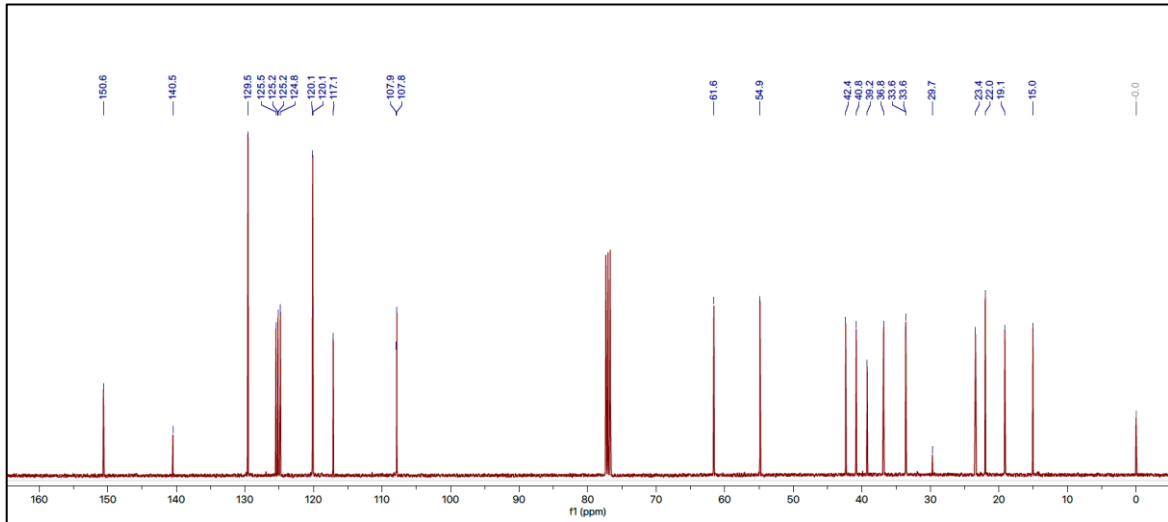
Espectro IR (ATR) de II-3a



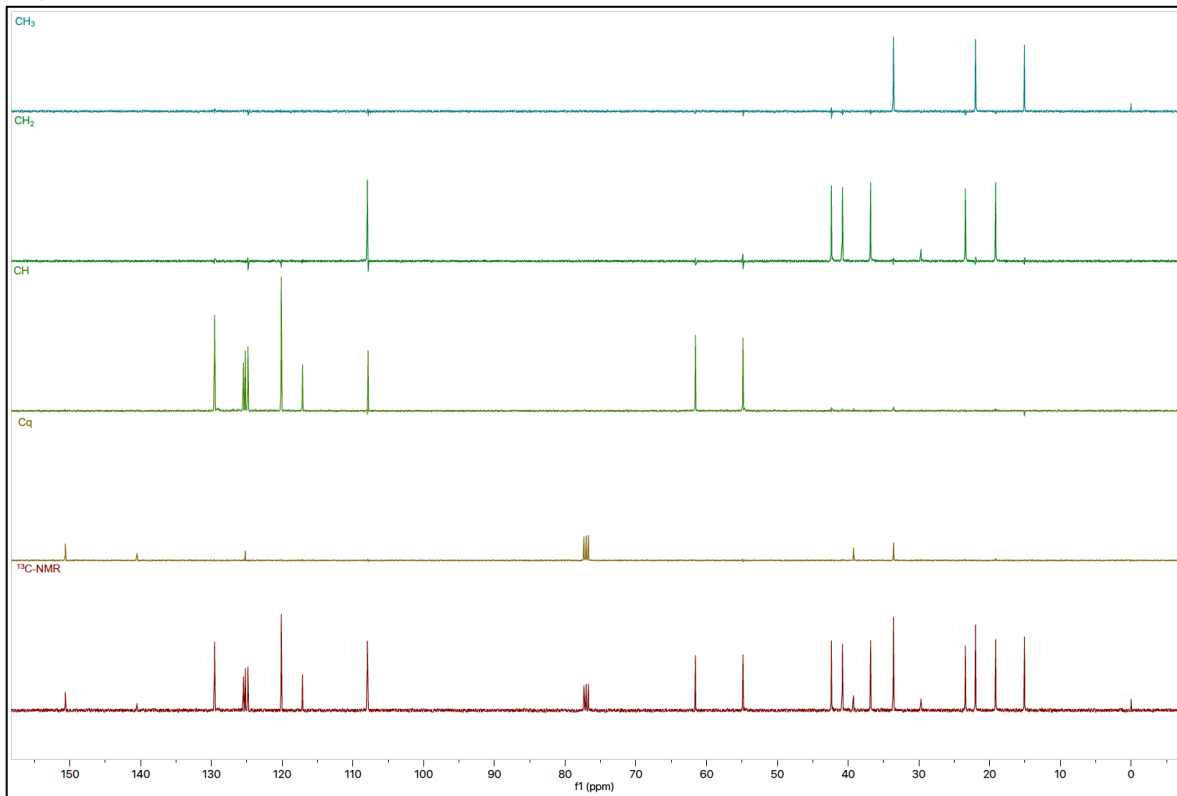
Espectro RMN¹H de II-3a



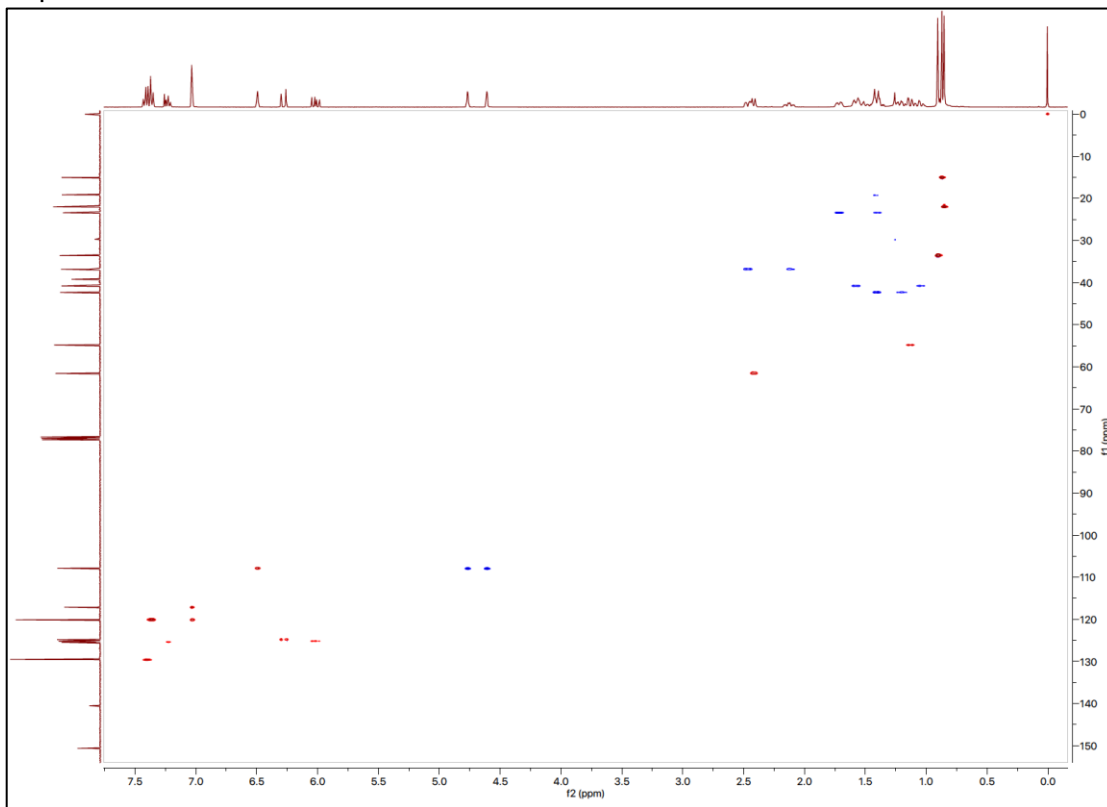
Espectro RMN¹³C de II-3a



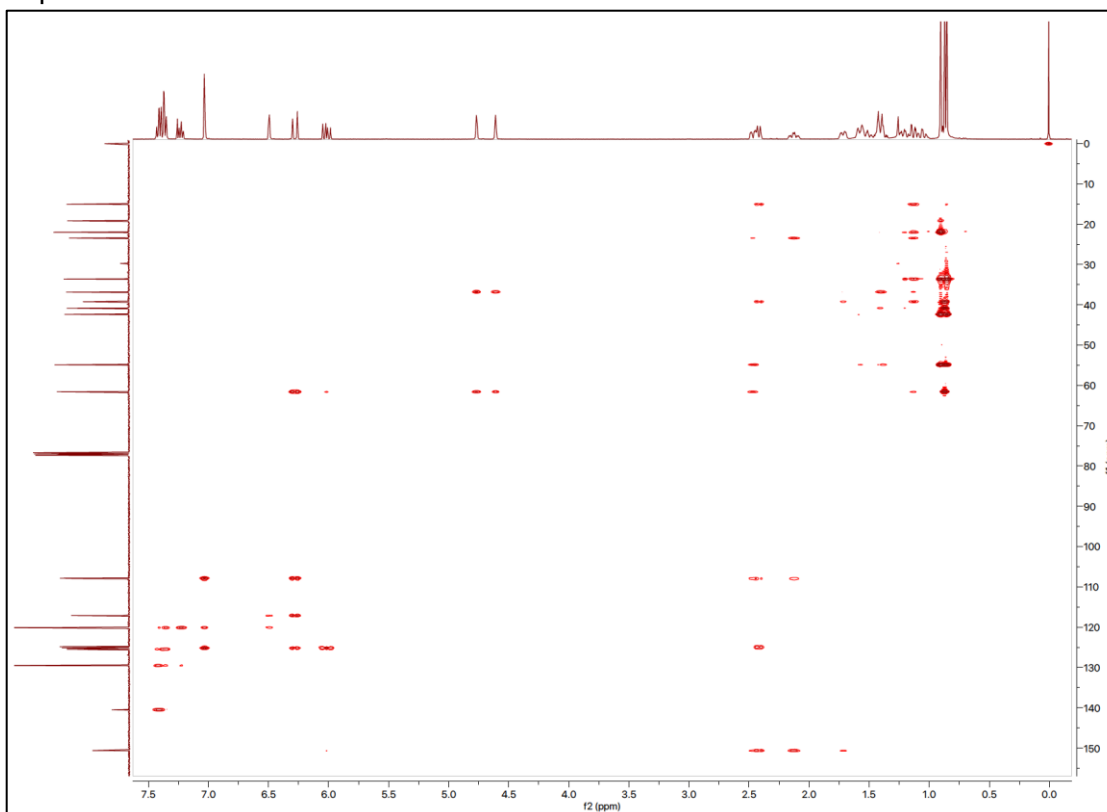
Espectro DEPT de II-3a



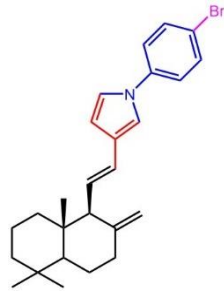
Espectro HSQC de II-3a



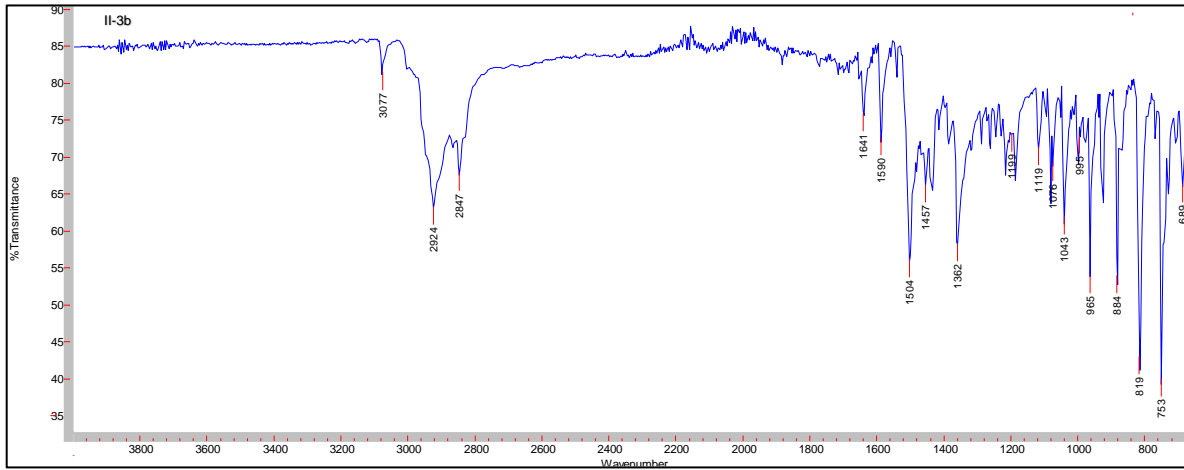
Espectro HMBC de II-3a



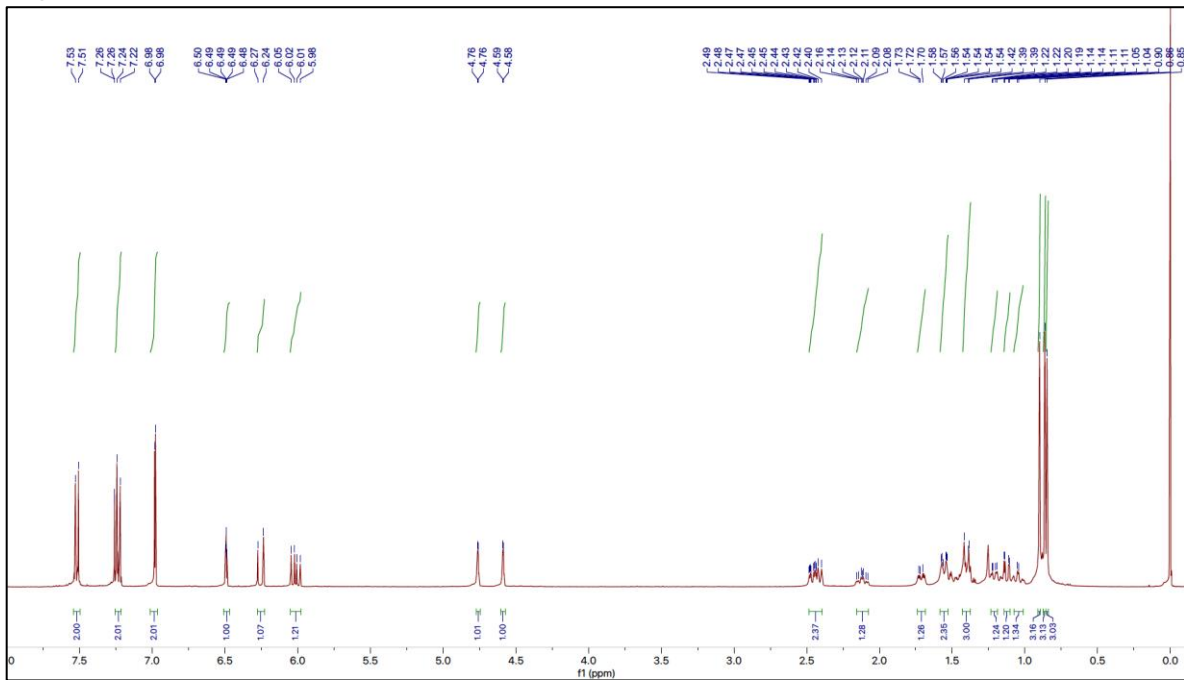
COMPUESTO II-3b



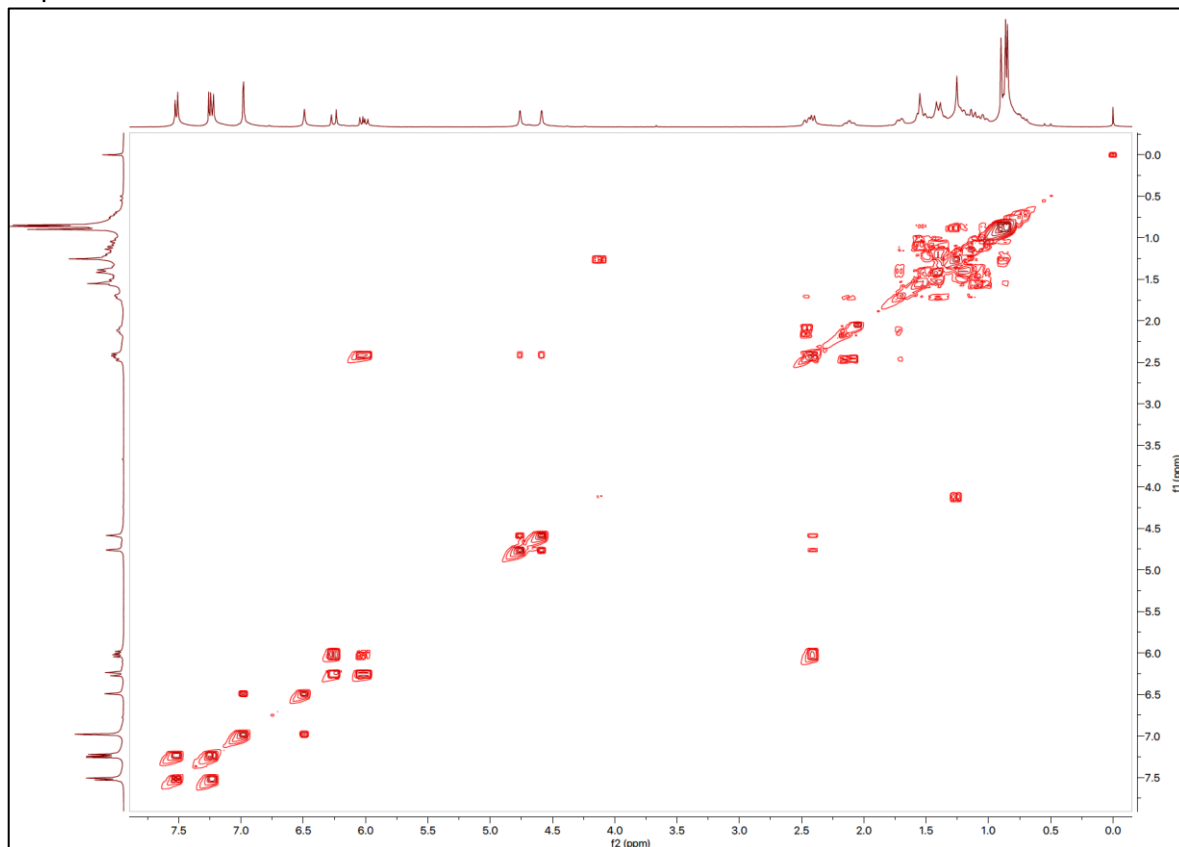
Espectro IR (ATR) de II-3b



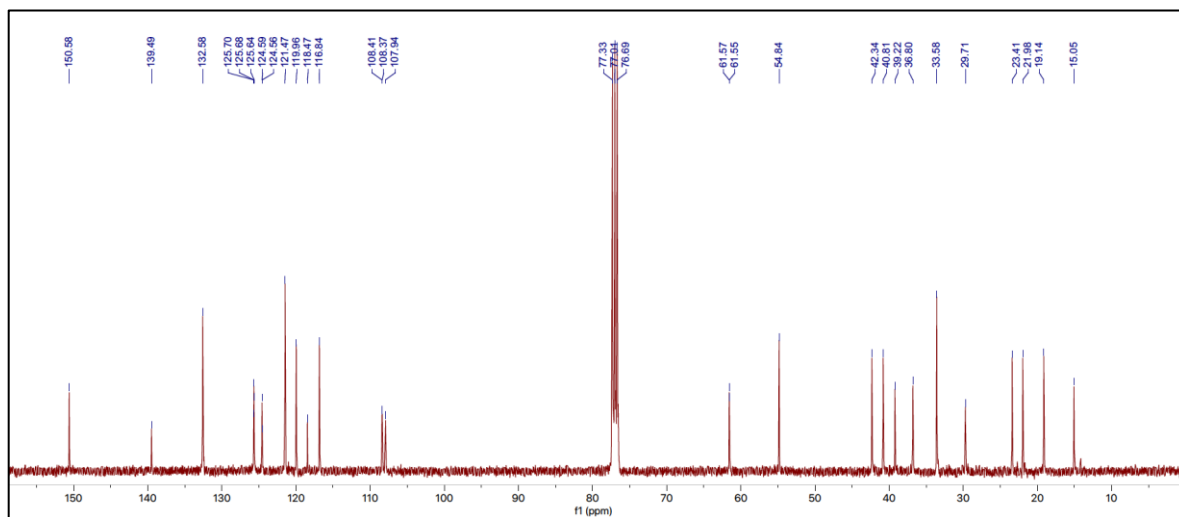
Espectro RMN¹H de II-3b



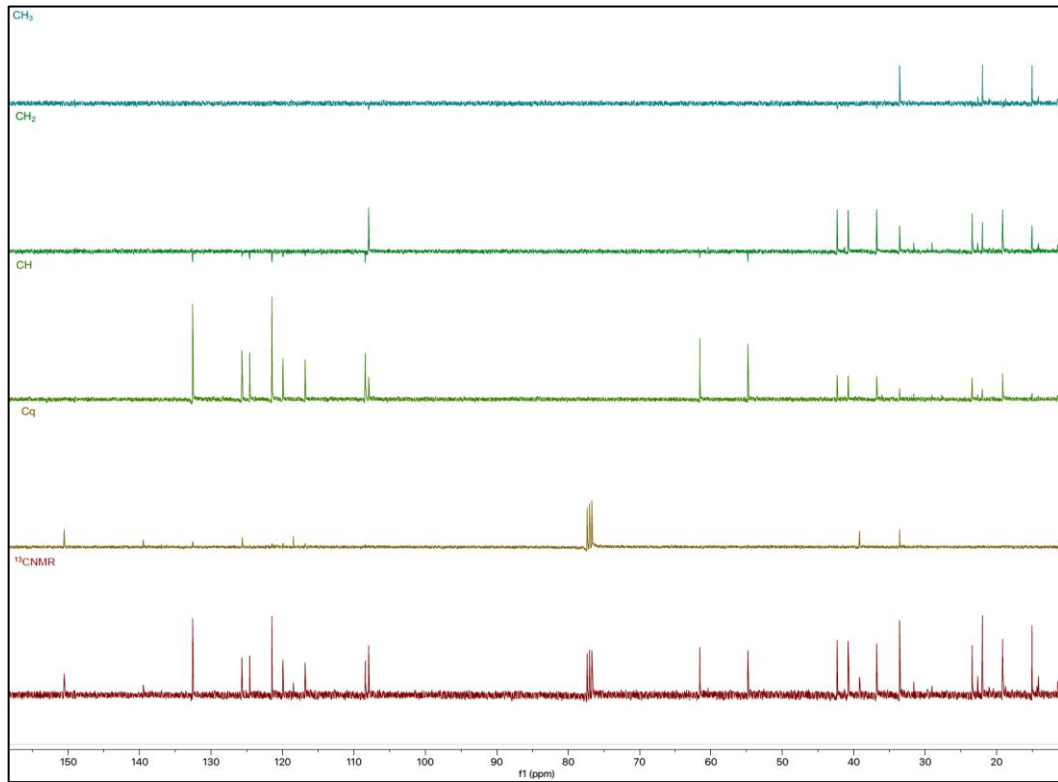
Espectro COSY de II-3b



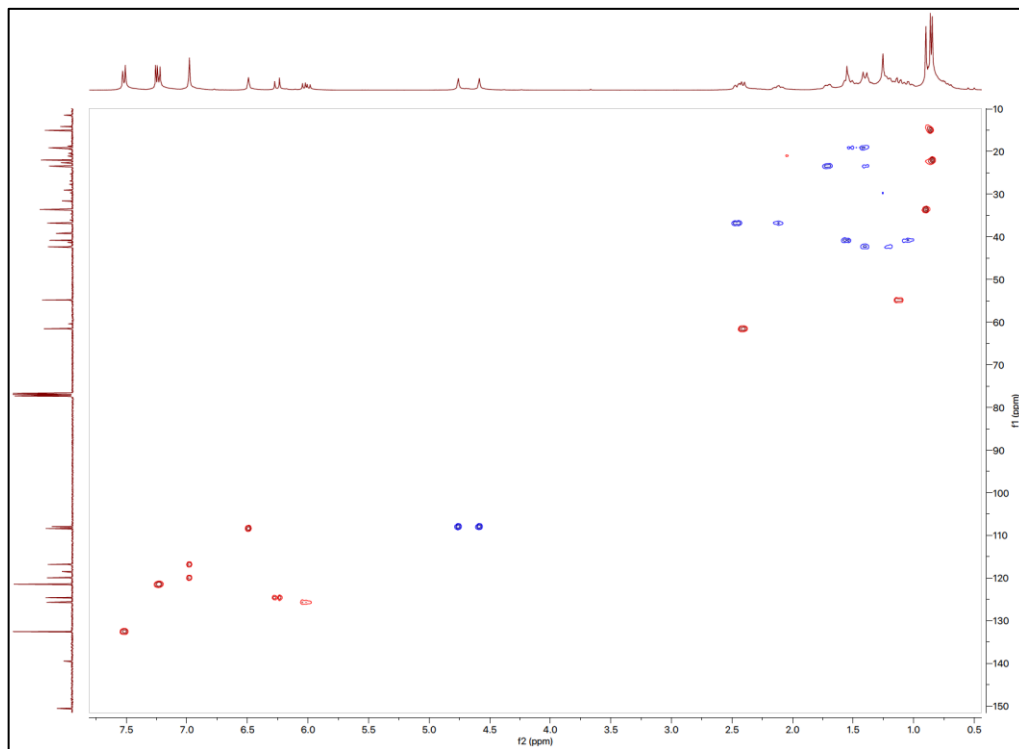
Espectro RMN ^{13}C de II-3b



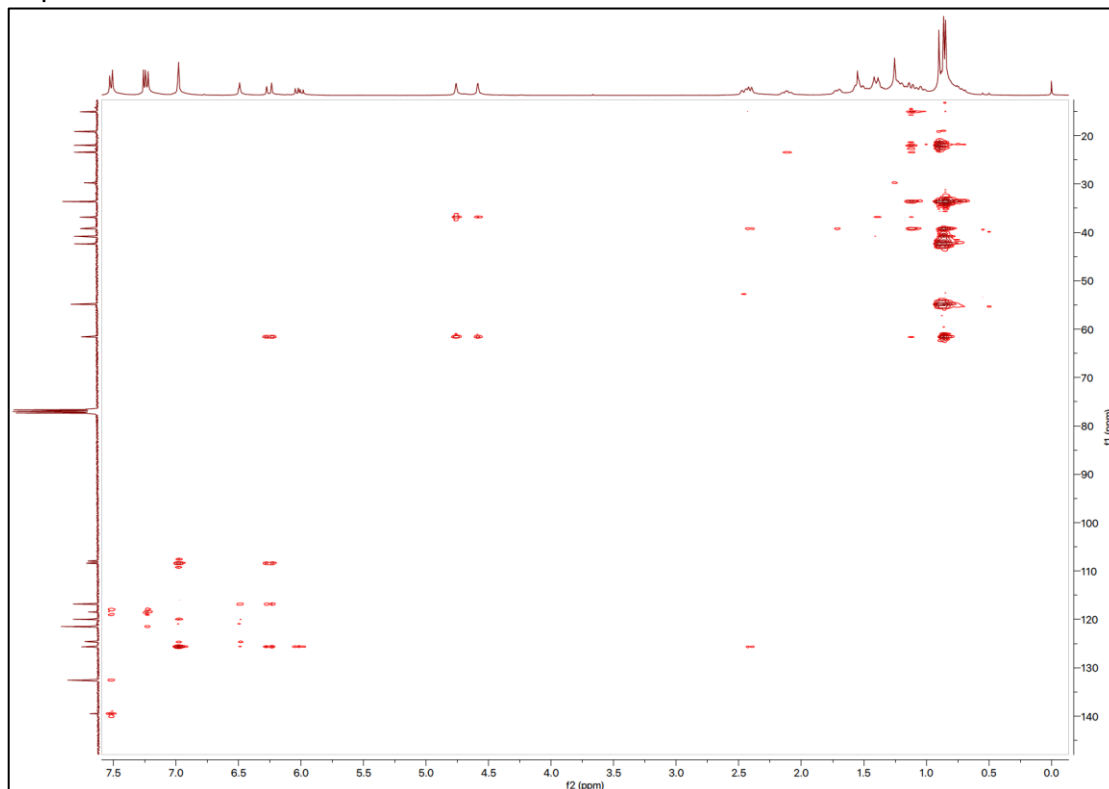
Espectro DEPT de II-3b



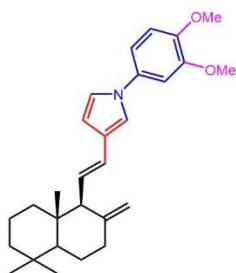
Espectro HSQC de II-3B



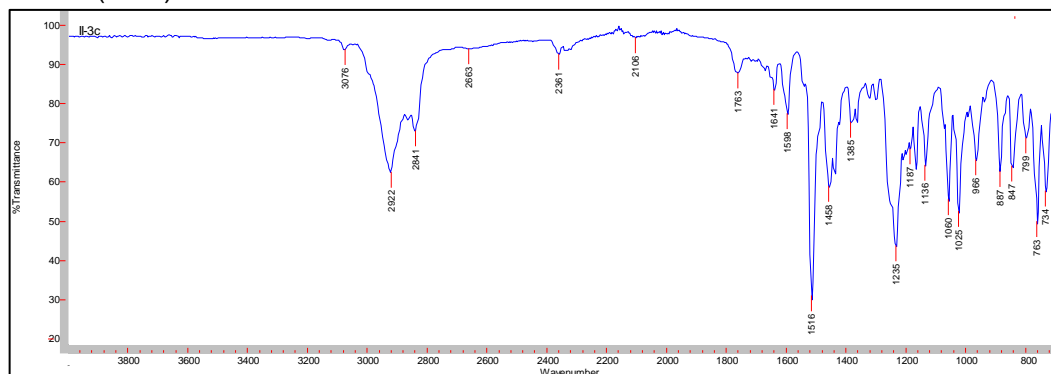
Espectro HMBC de II-3b



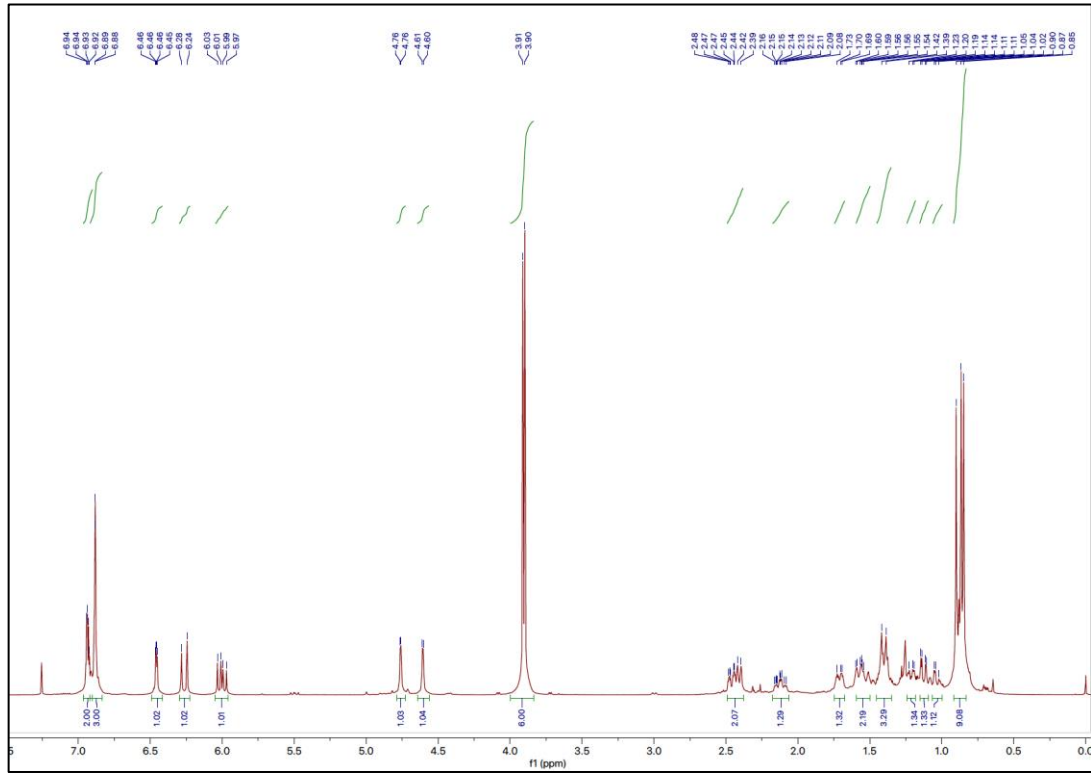
COMPUESTO II-3c



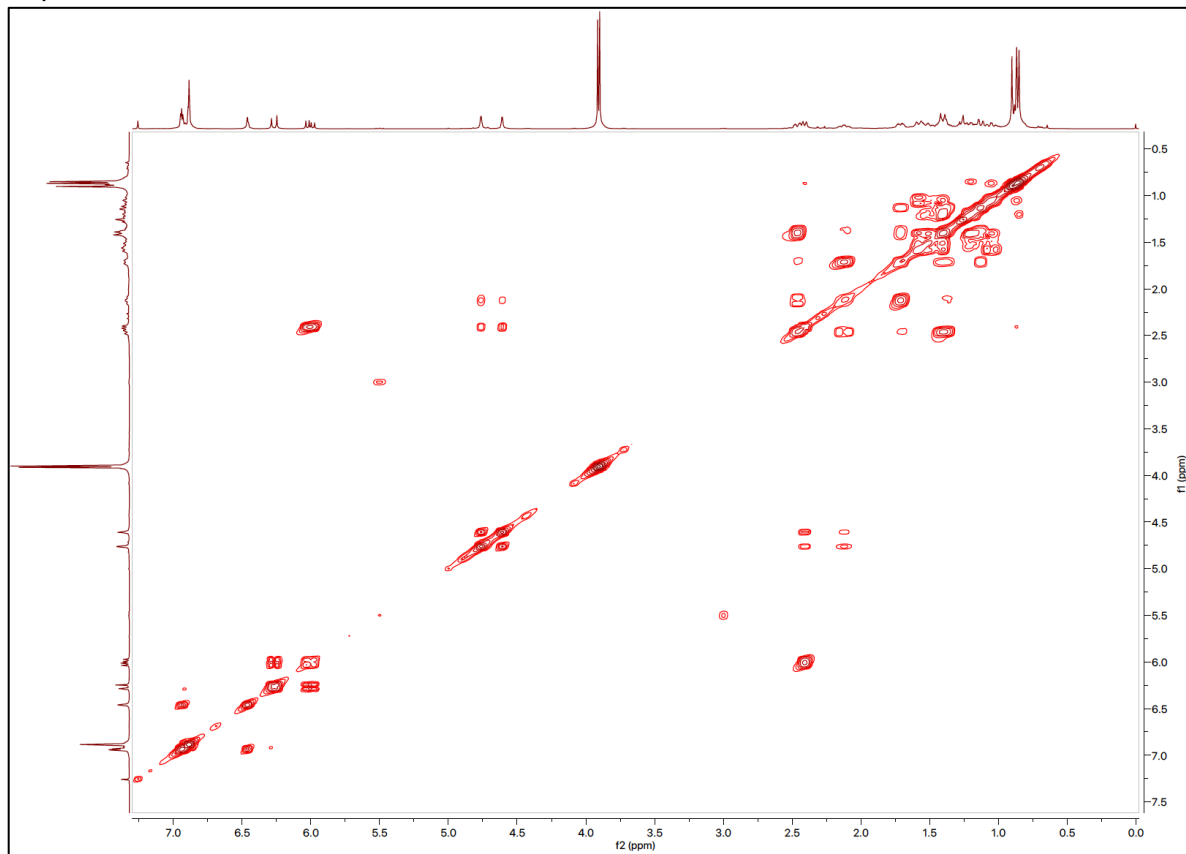
Espectro IR (ATR) de II-3c



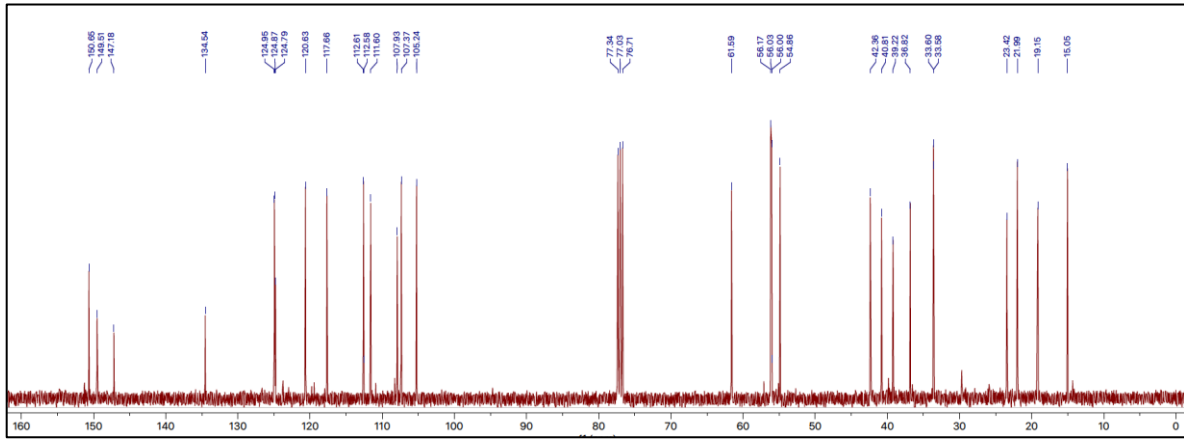
Espectro RMN¹H de II-3c



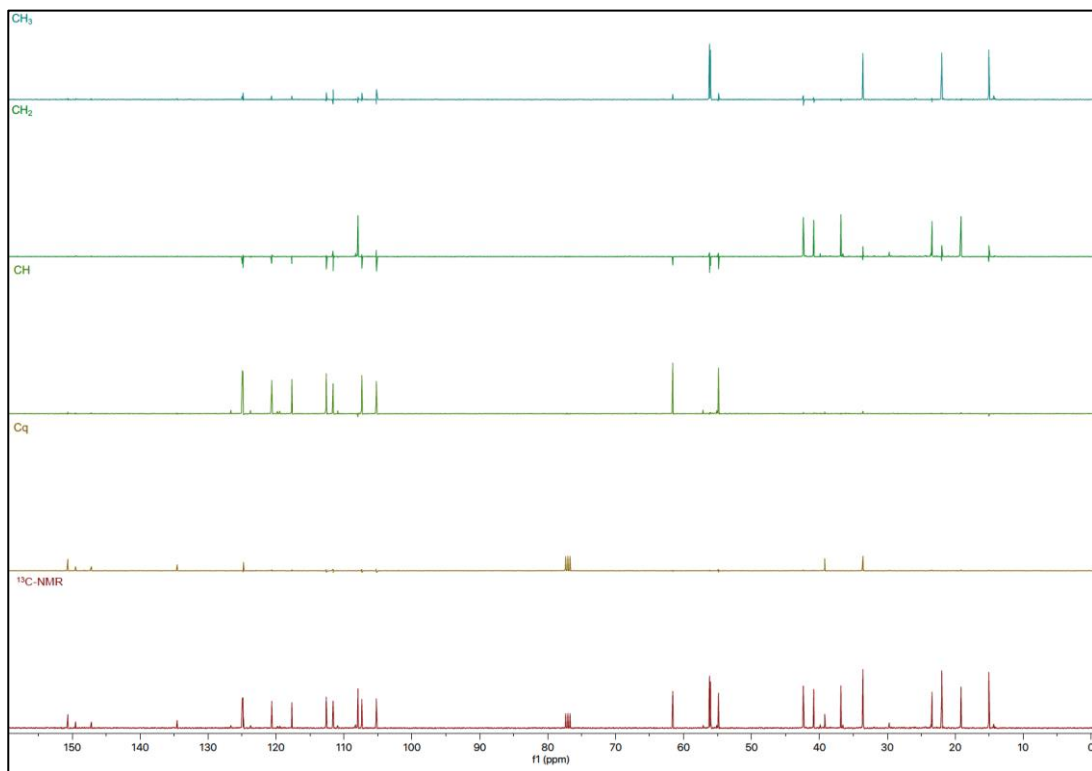
Espectro COSY de II-3c



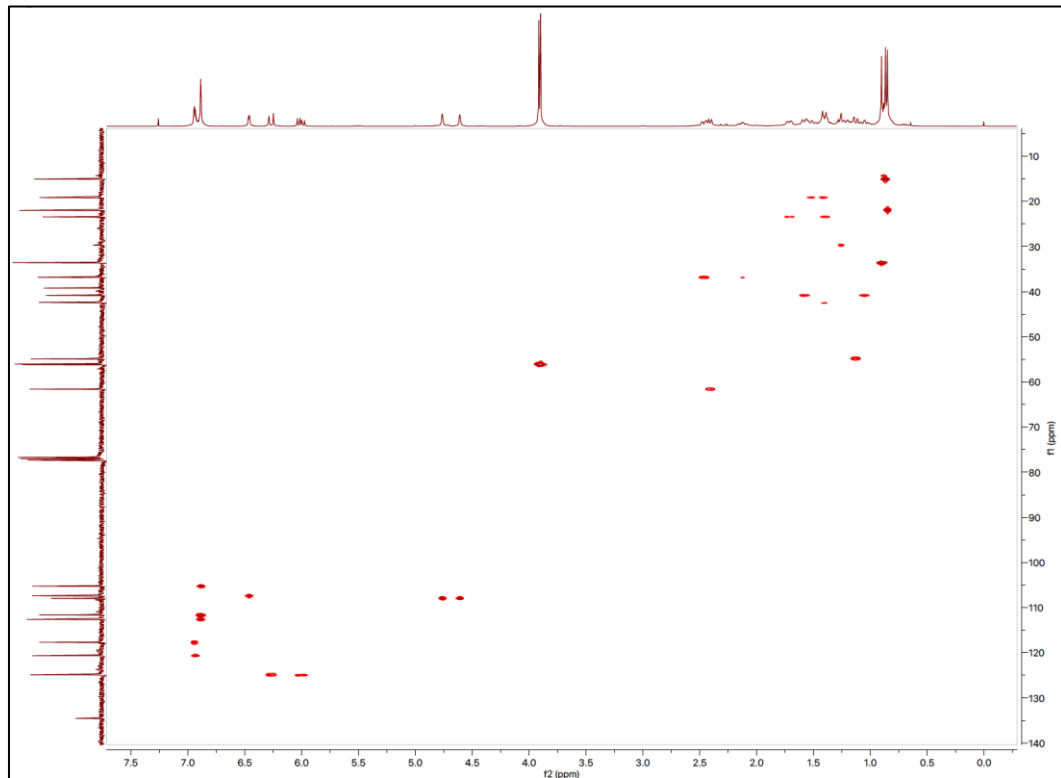
Espectro RMN¹³C de II-3c



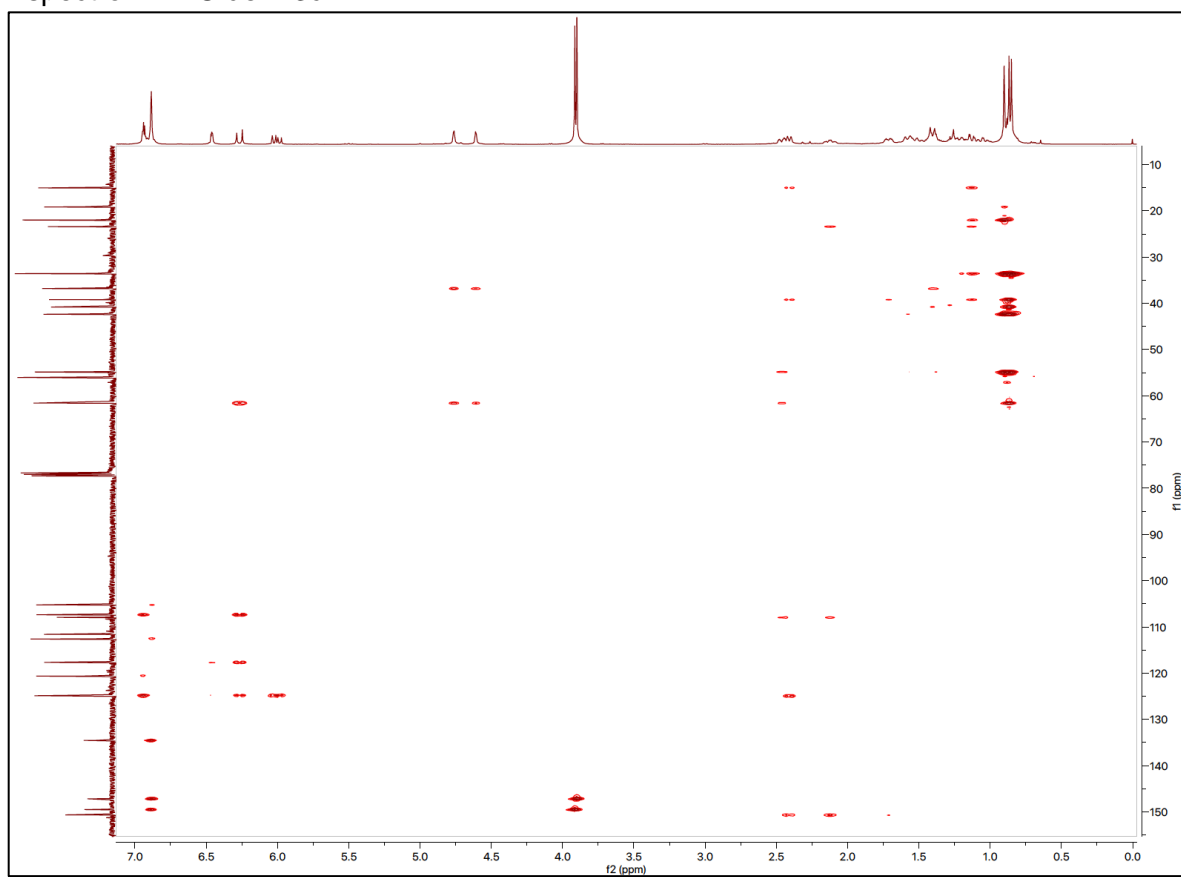
Espectro DEPT de II-3c



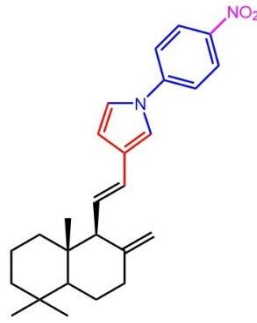
Espectro HSQC de II-3c



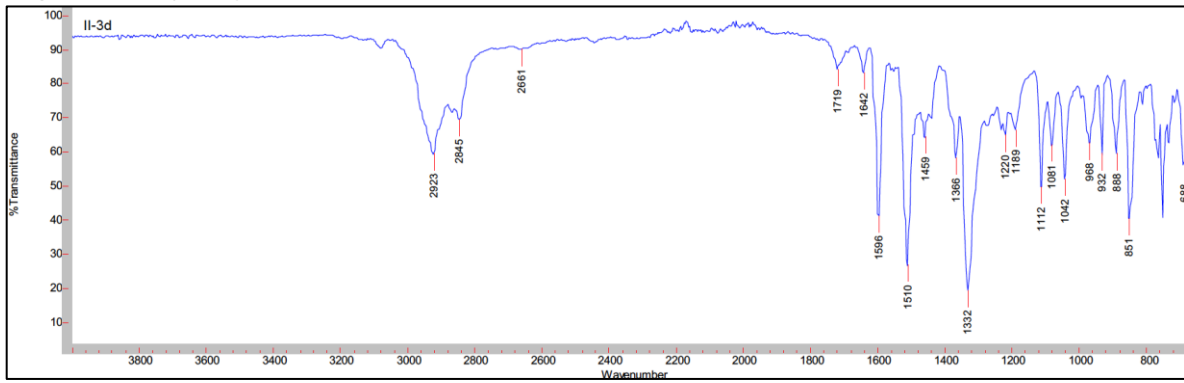
Espectro HMBC de II-3c



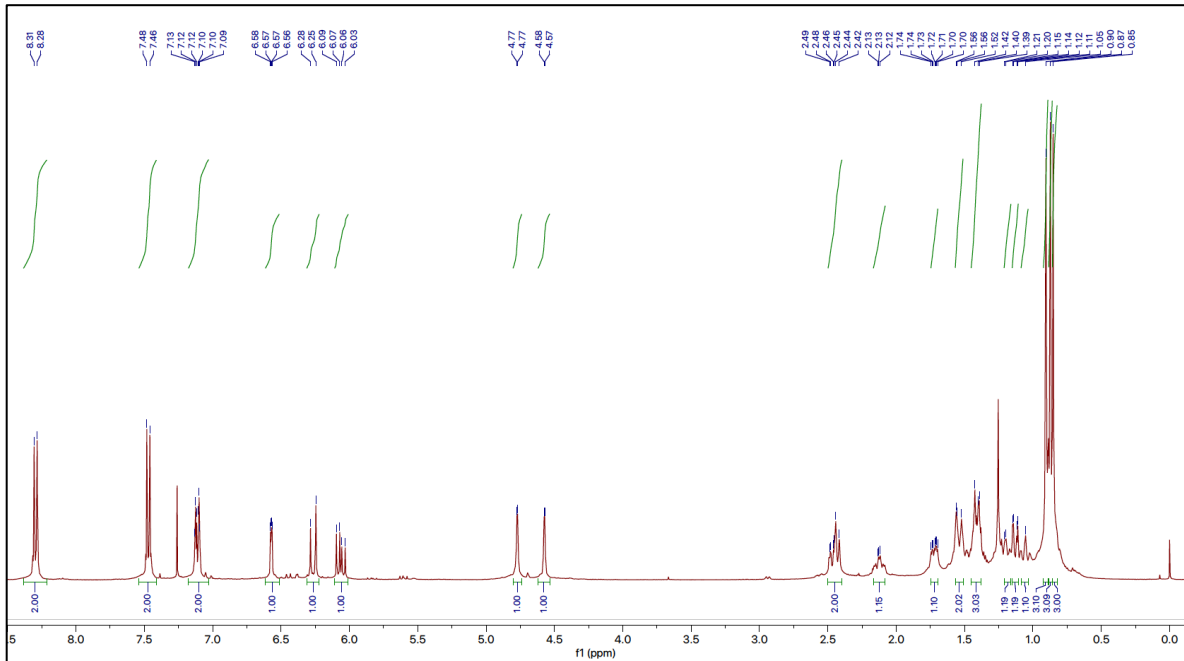
COMPUESTO II-3d



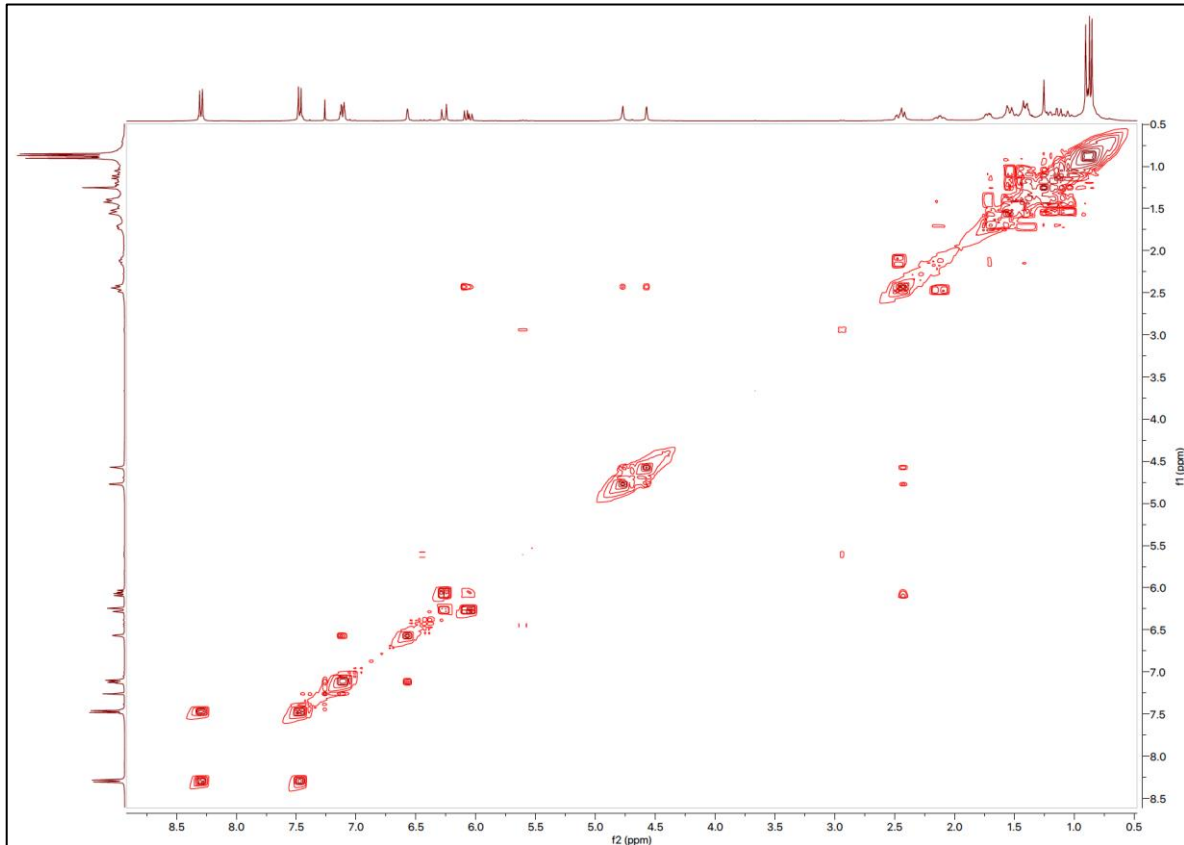
Espectro IR (ATR) de II-3d



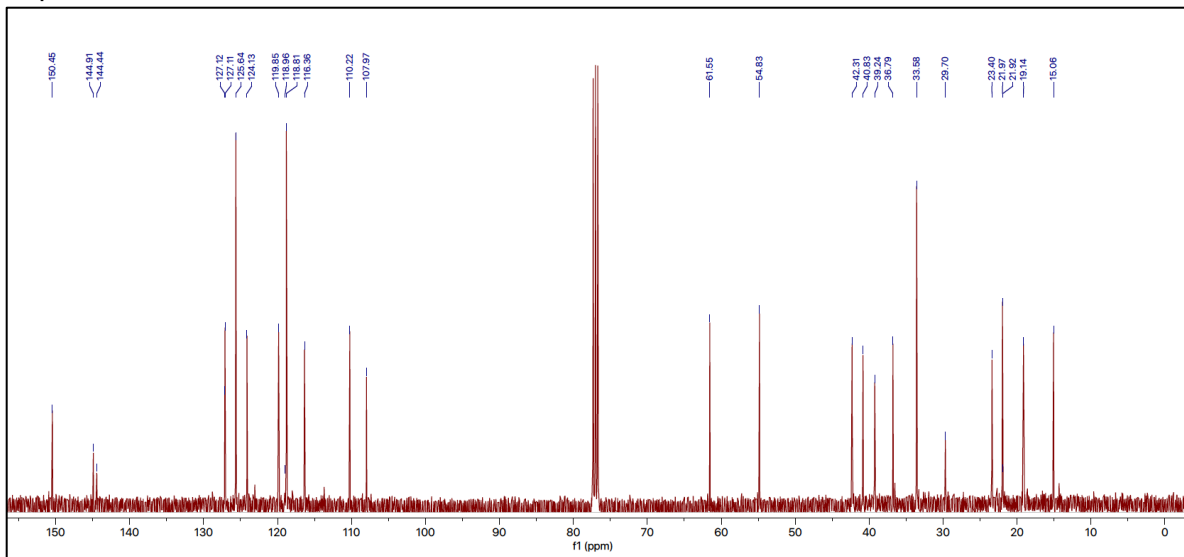
Espectro RMN¹H de II-3d



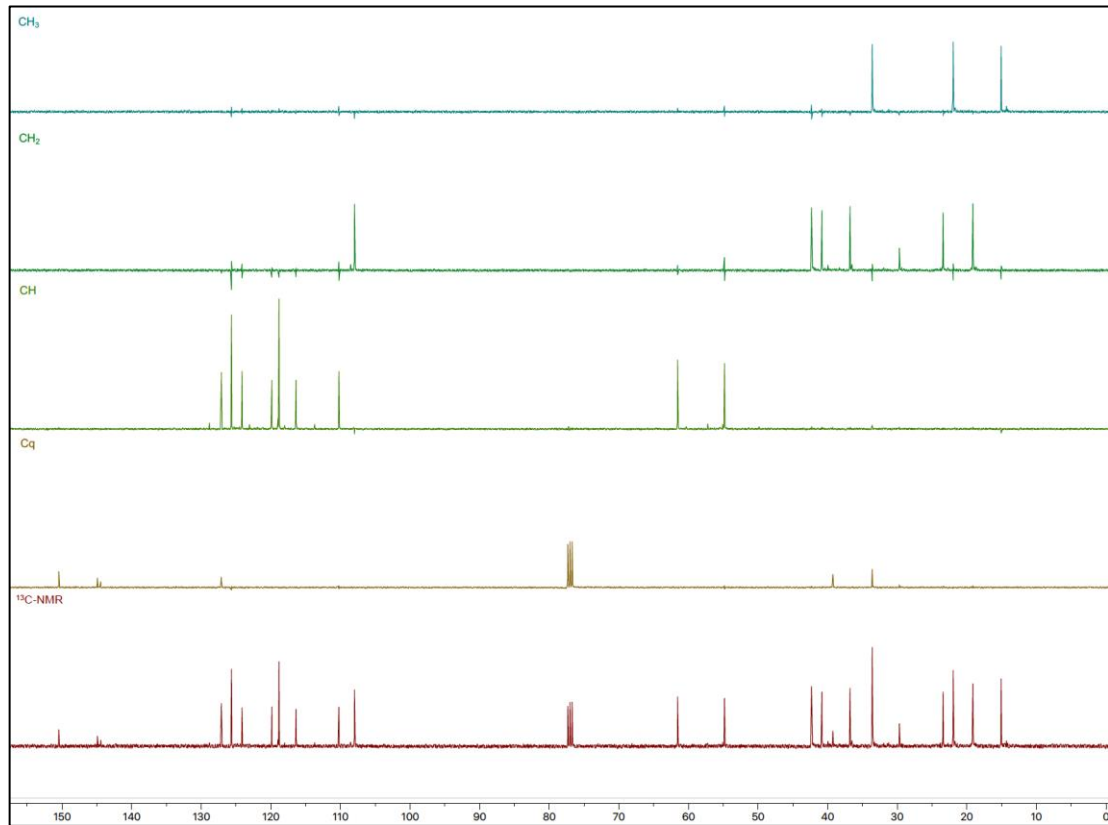
Espectro COSY de II-3d



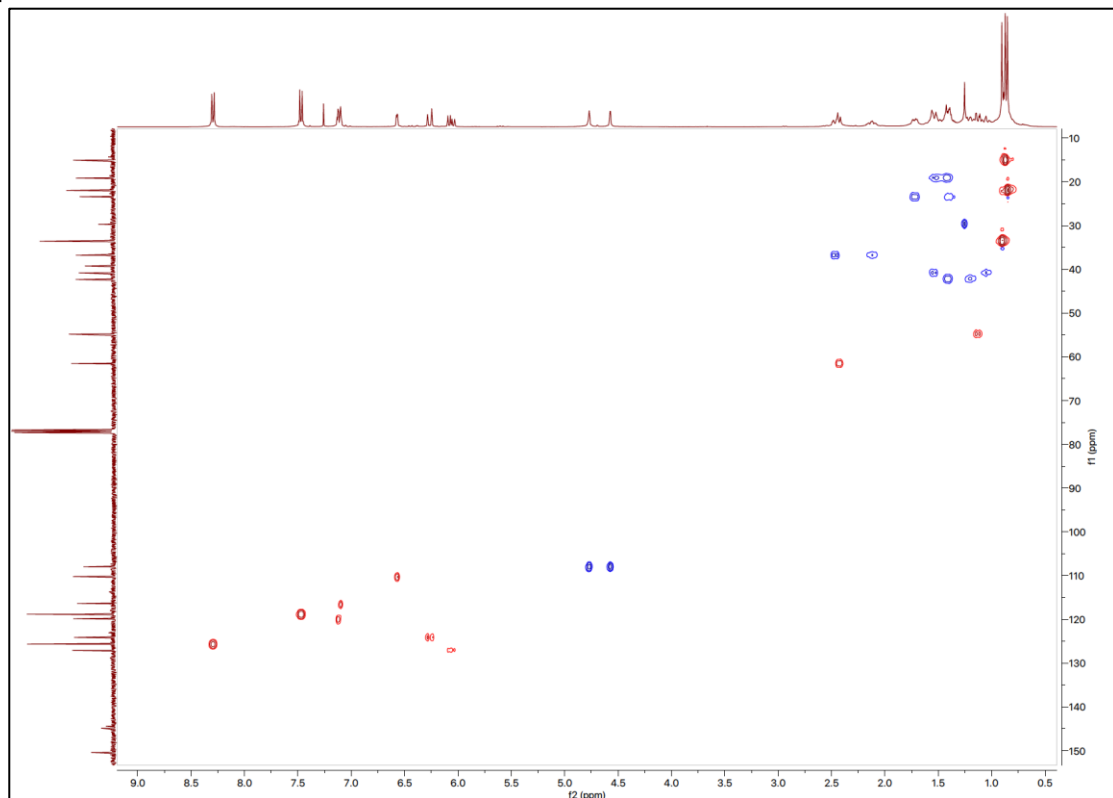
Espectro RMN ^{13}C de II-3d



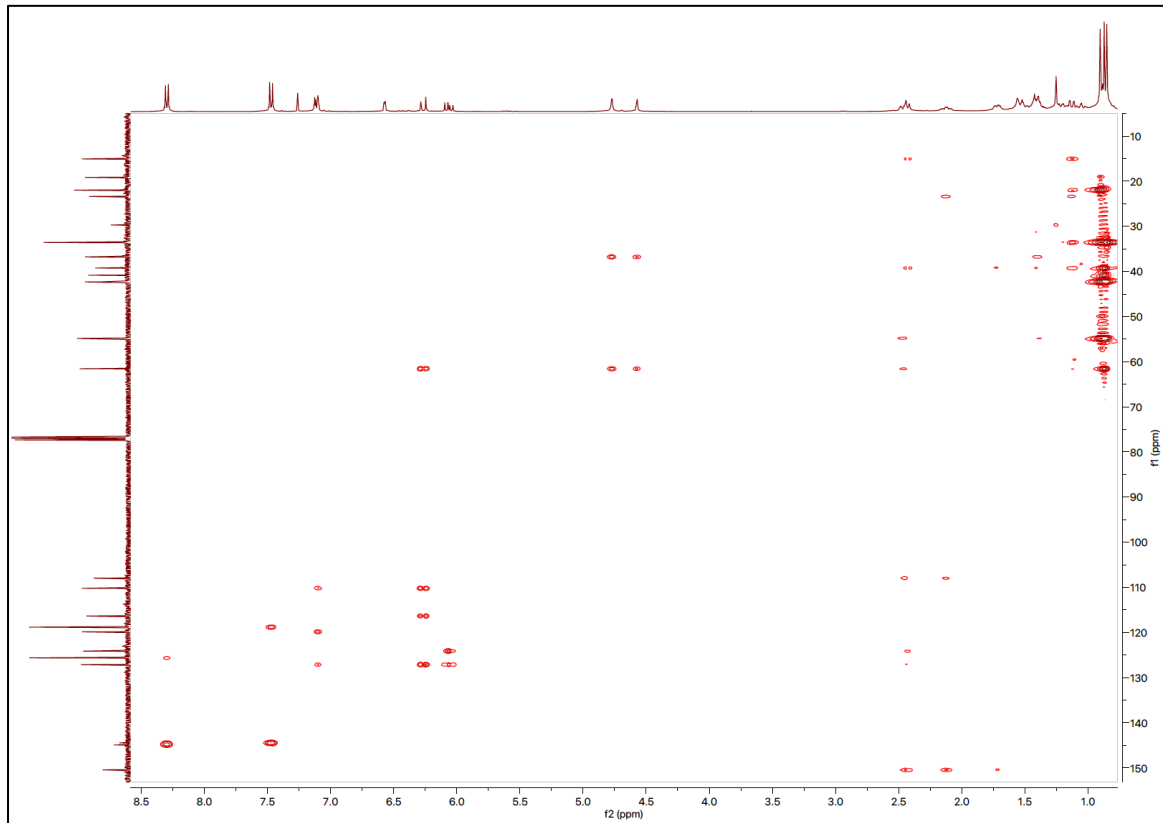
Espectro DEPT de II-3d



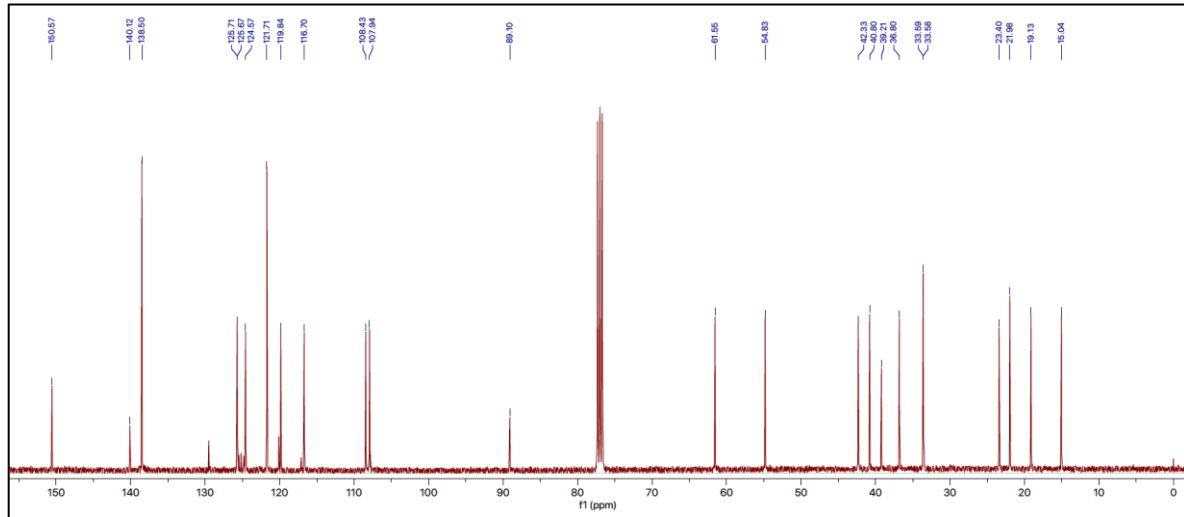
Espectro HSQC de II-3d



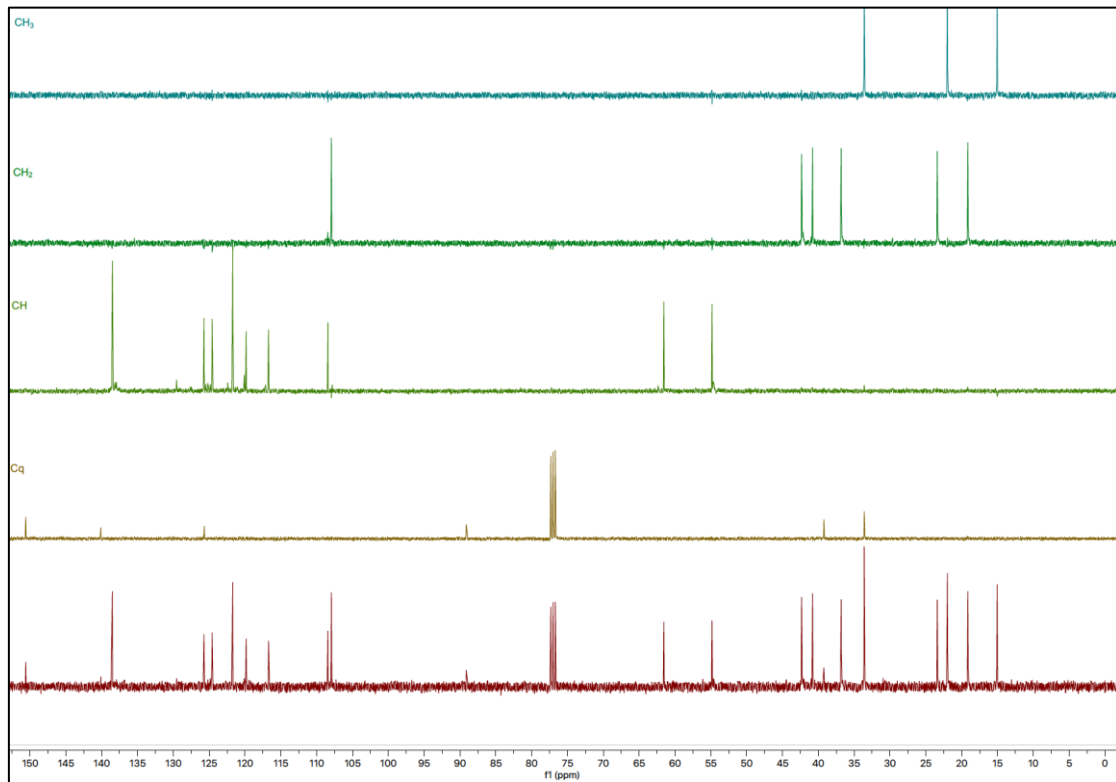
Espectro HMBC de II-3d



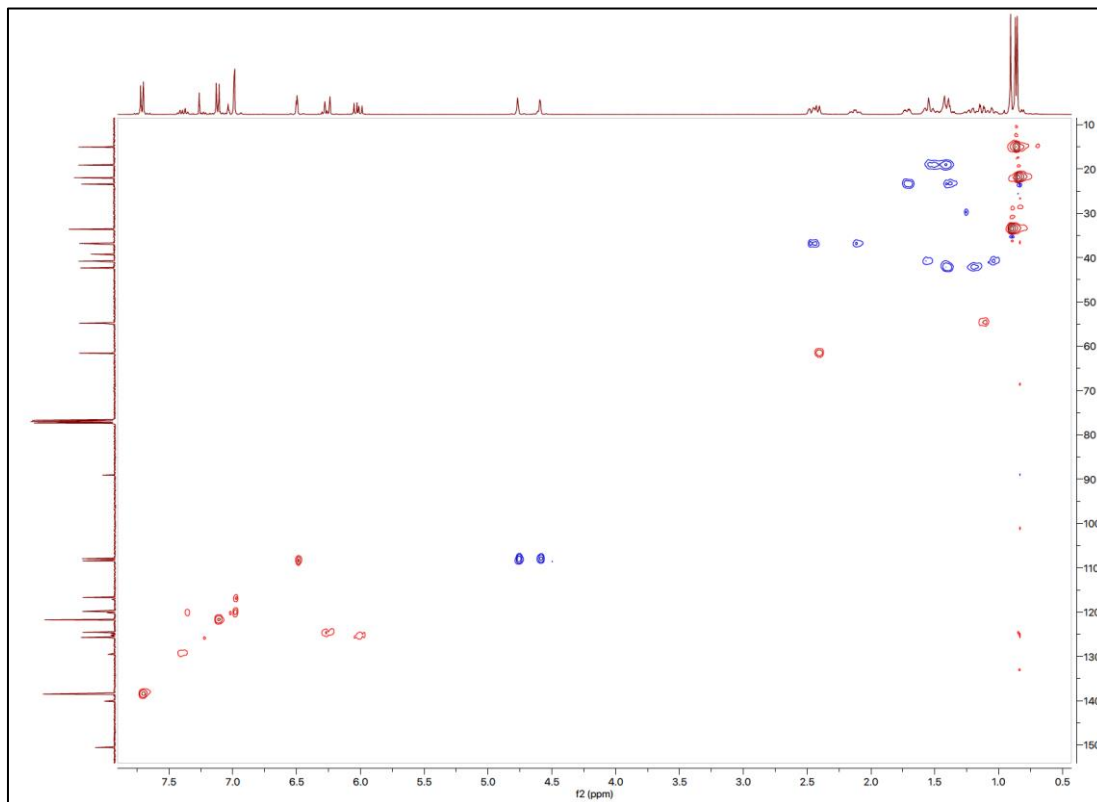
Espectro RMN¹³C de II-3e



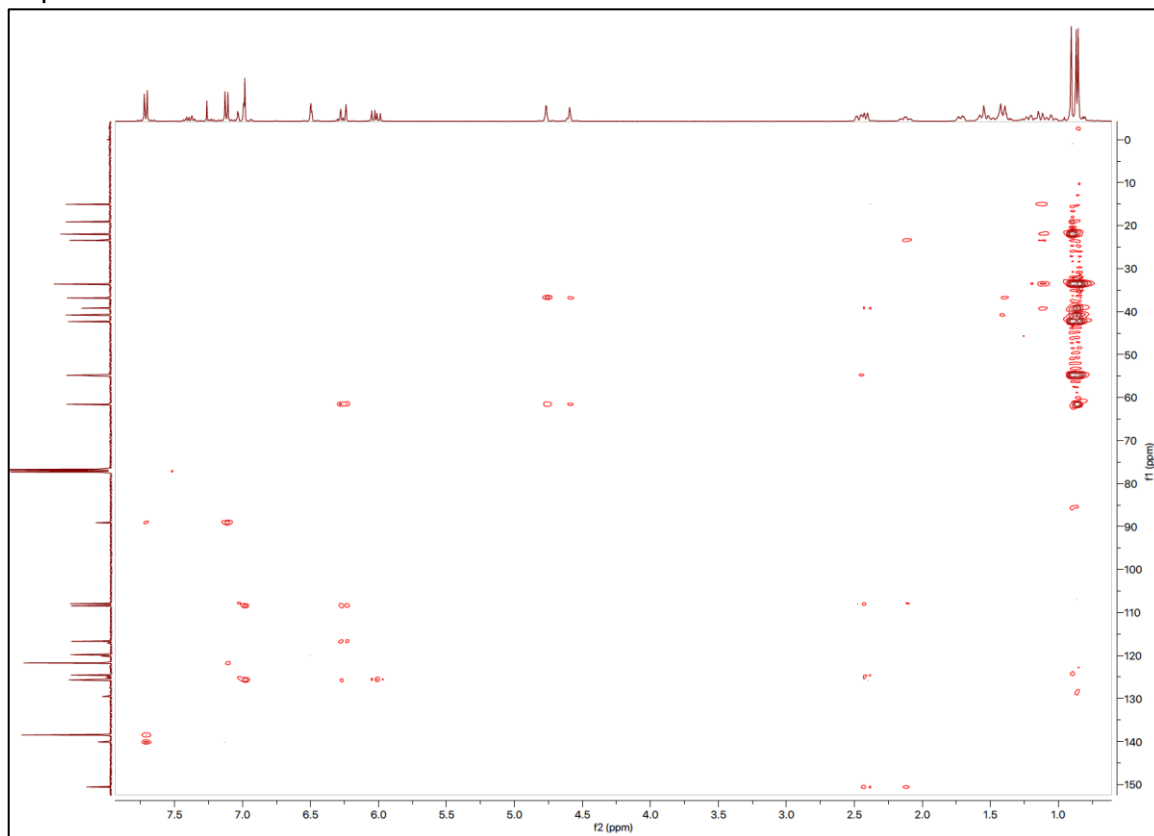
Espectro DEPT de II-3e



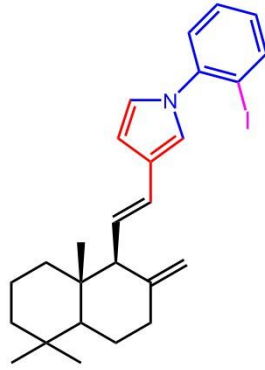
Espectro HSQC de II-3e



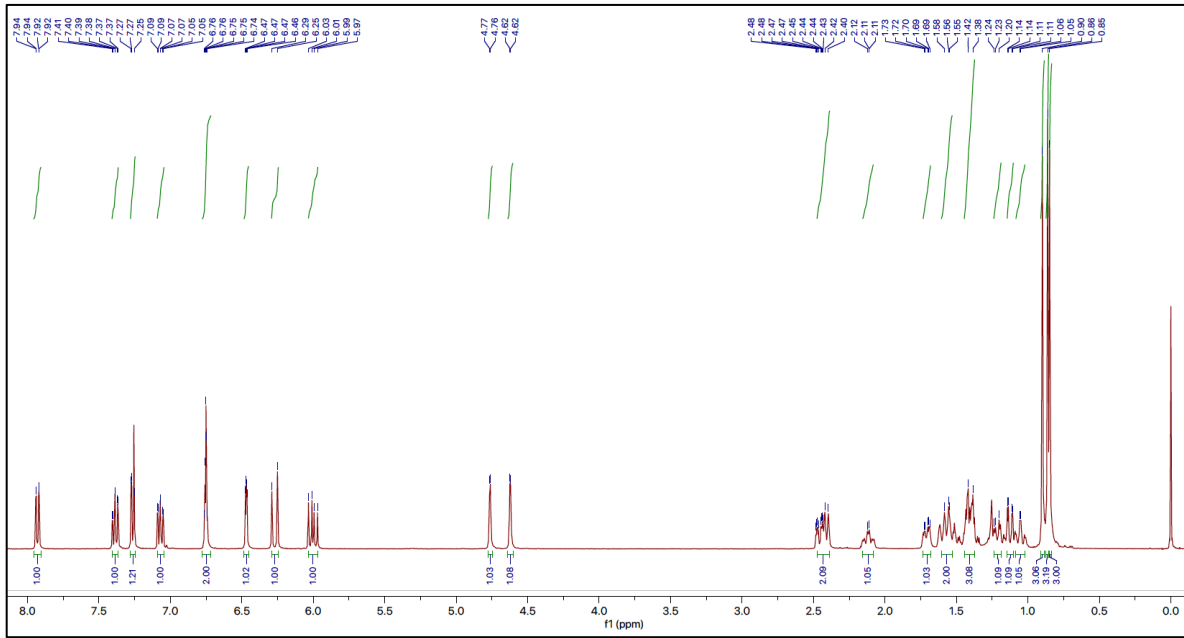
Espectro HMBC de II-3e



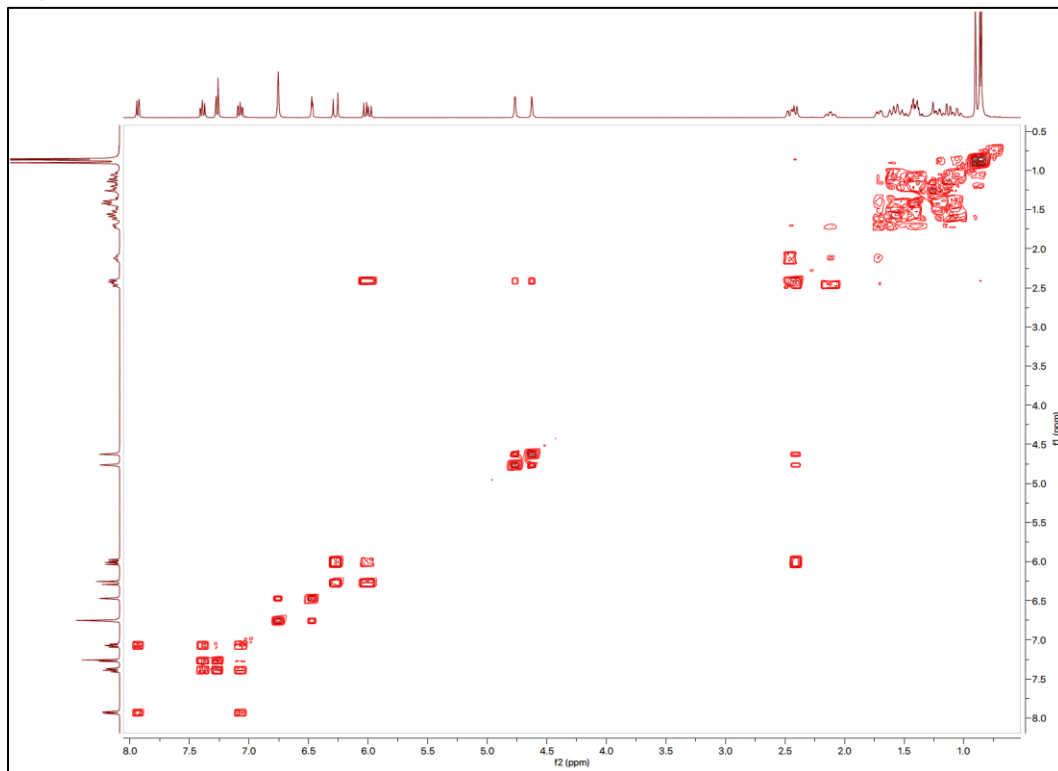
COMPUESTO II-3f



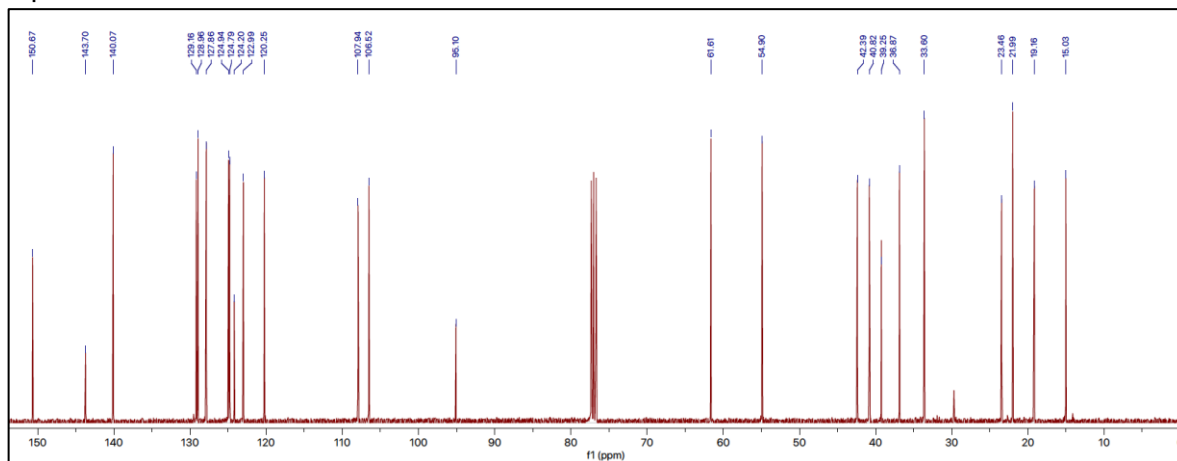
Espectro RMN¹H de II-3f



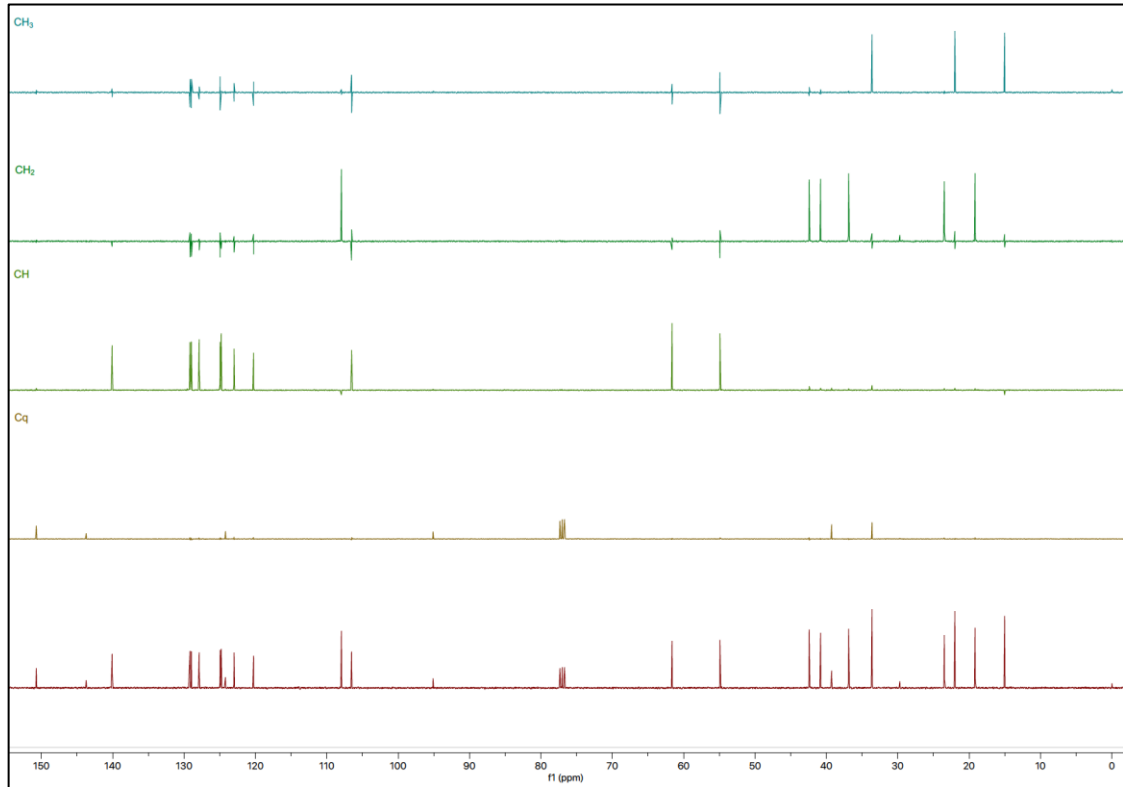
Espectro COSY de II-3f



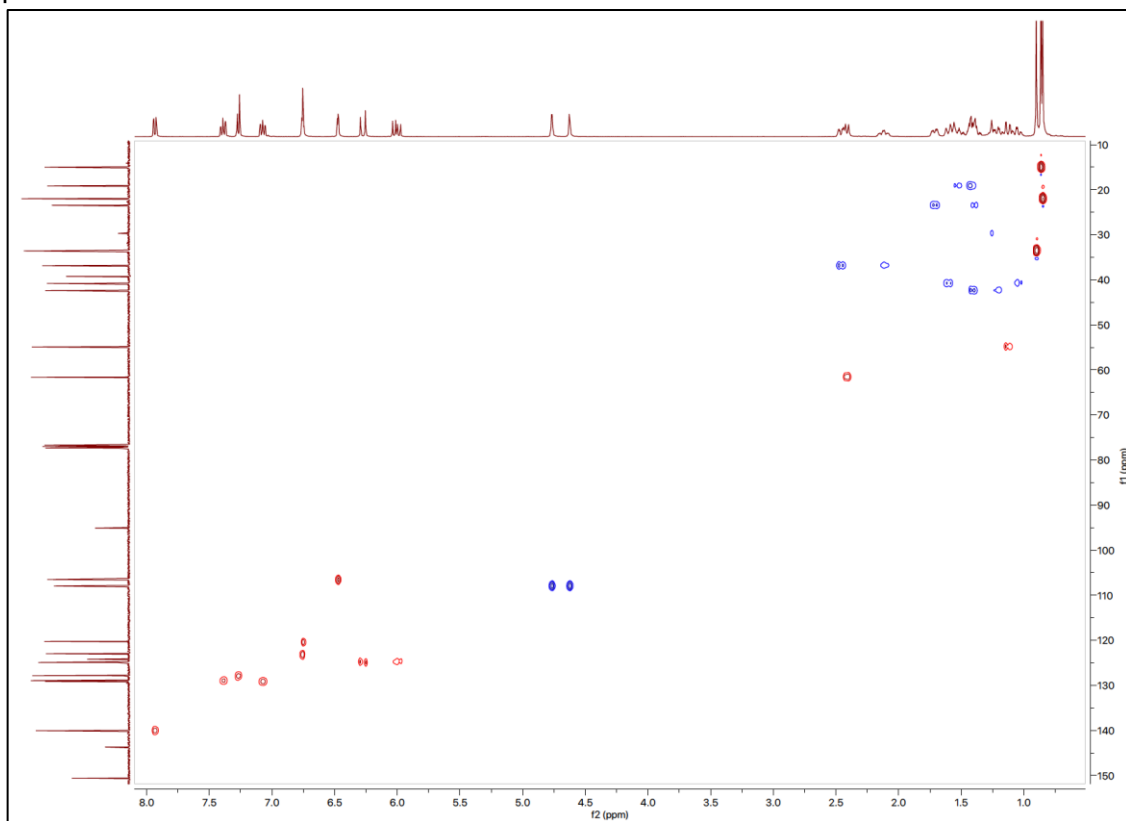
Espectro RMN ^{13}C de II-3f



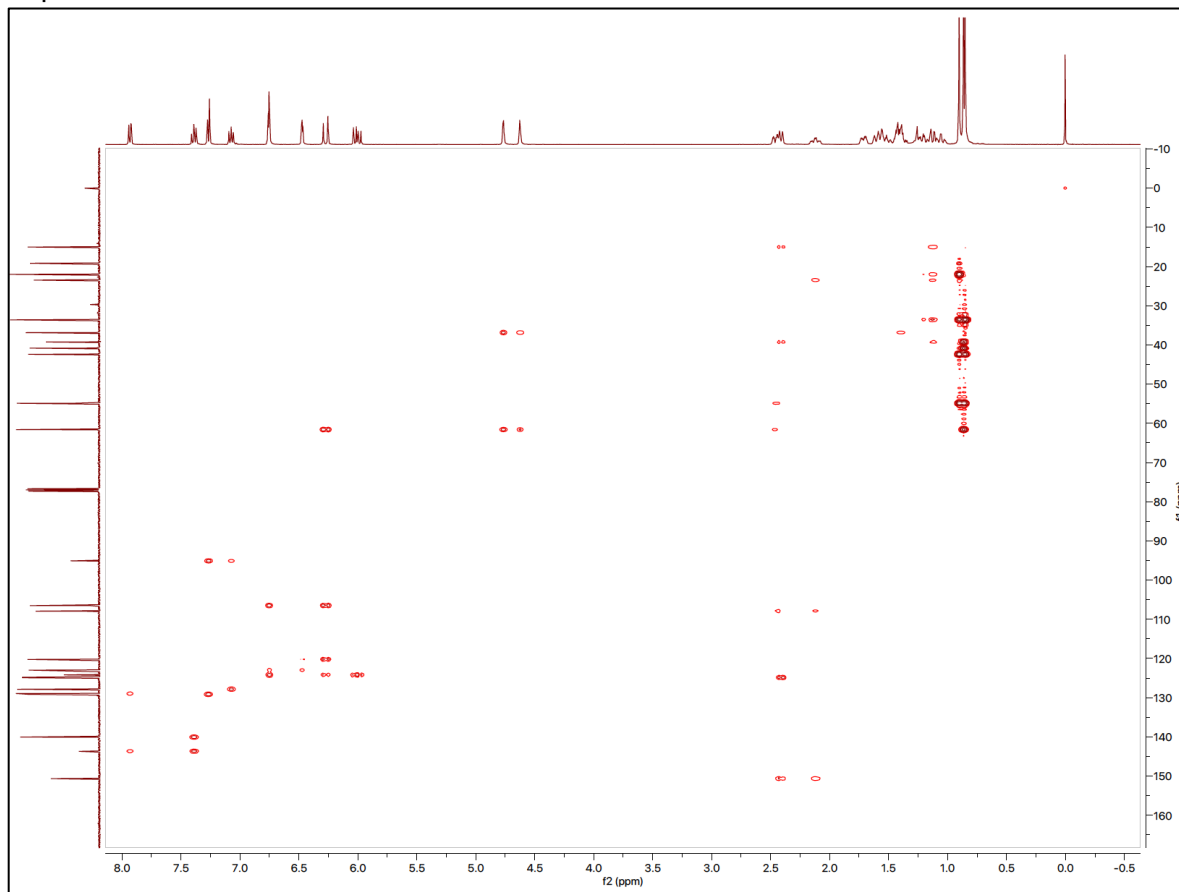
Espectro DEPT de II-3f



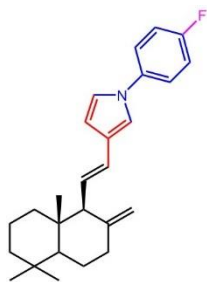
Espectro HSQC de II-3f



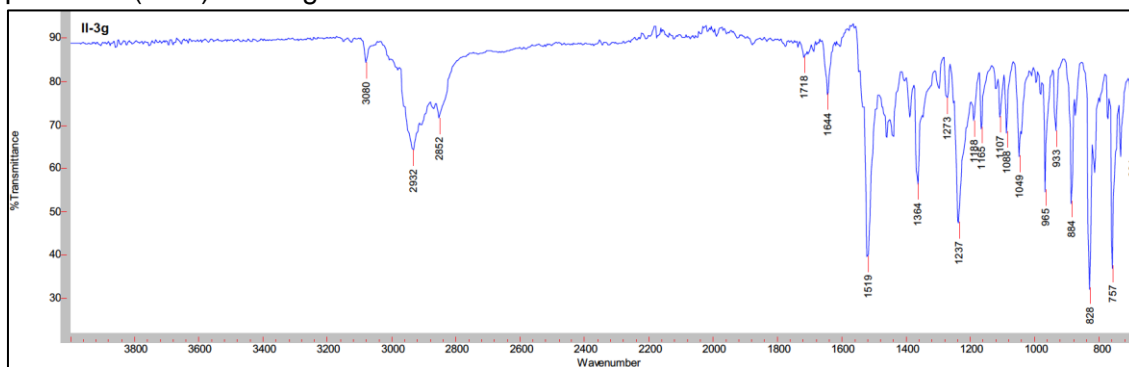
Espectro HMBC de II-3f



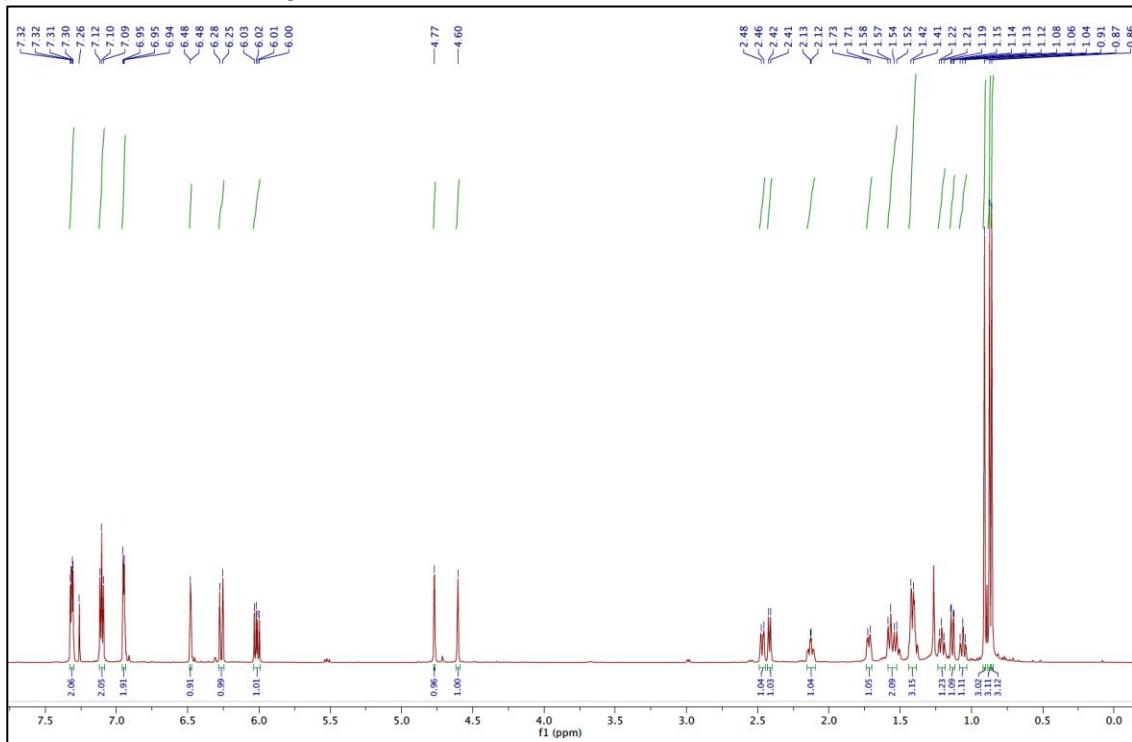
COMPUESTO II-3g



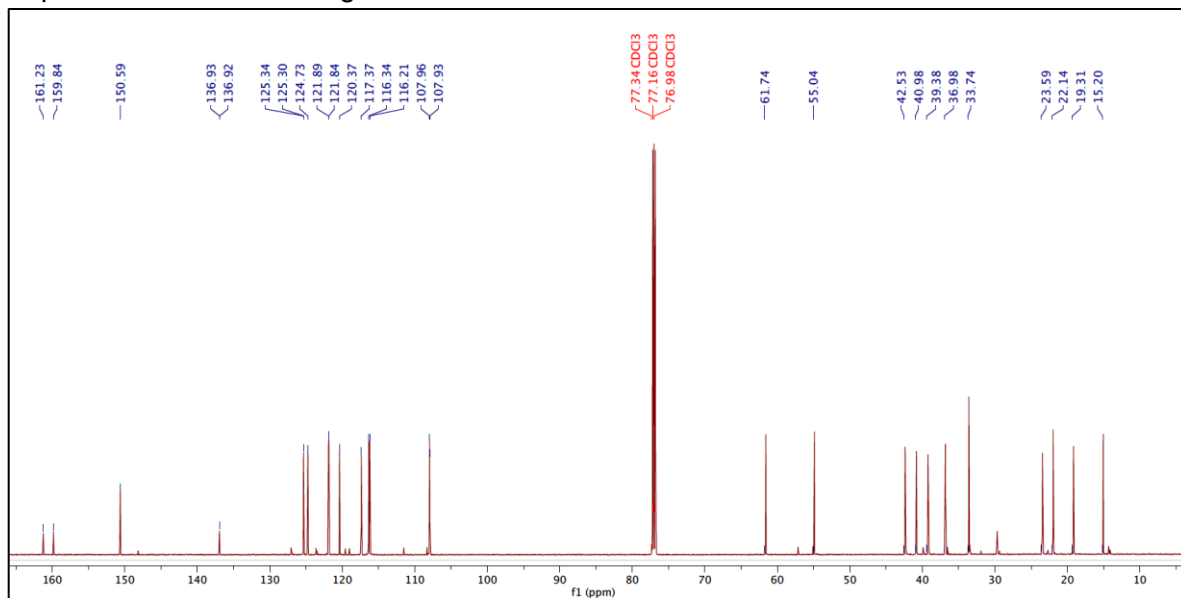
Espectro IR (ATR) de II-3g



Espectro RMN¹H de II-3g



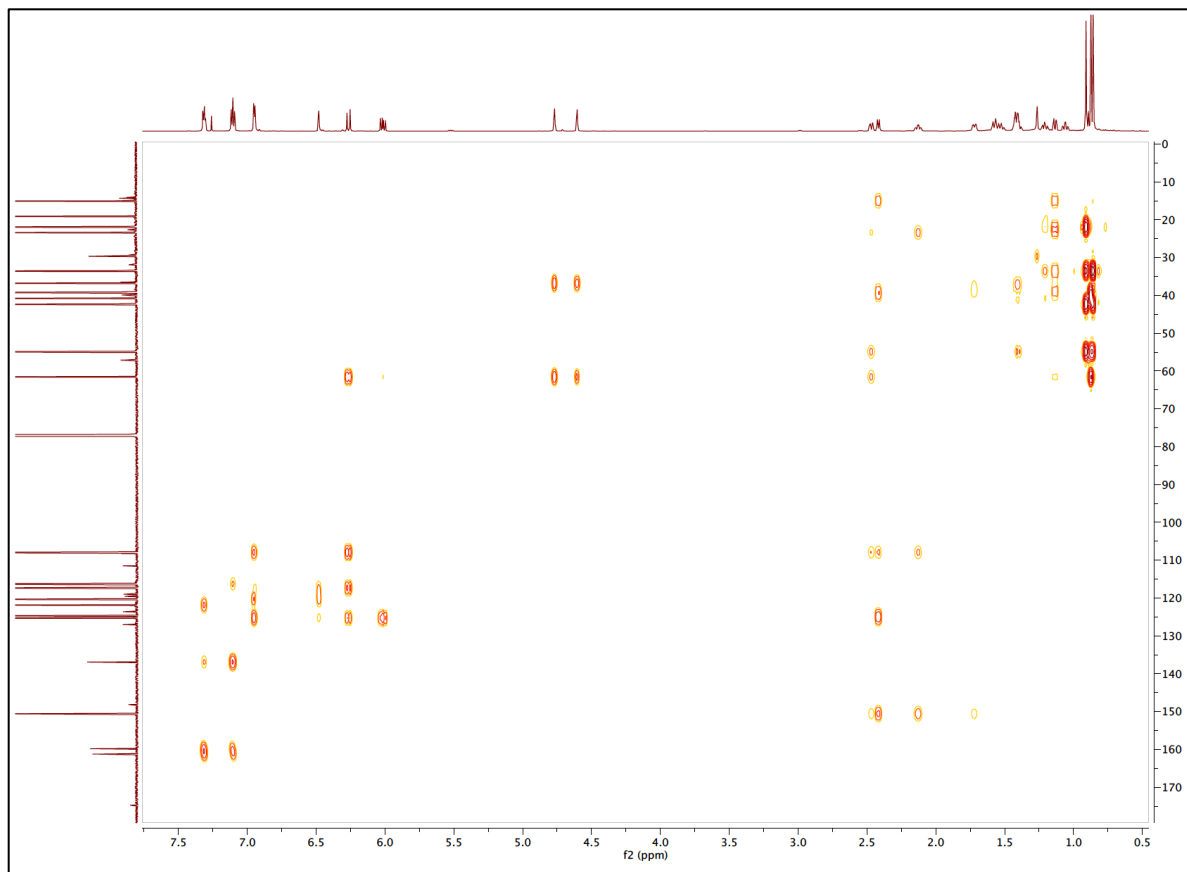
Espectro RMN ¹³C de II-3g



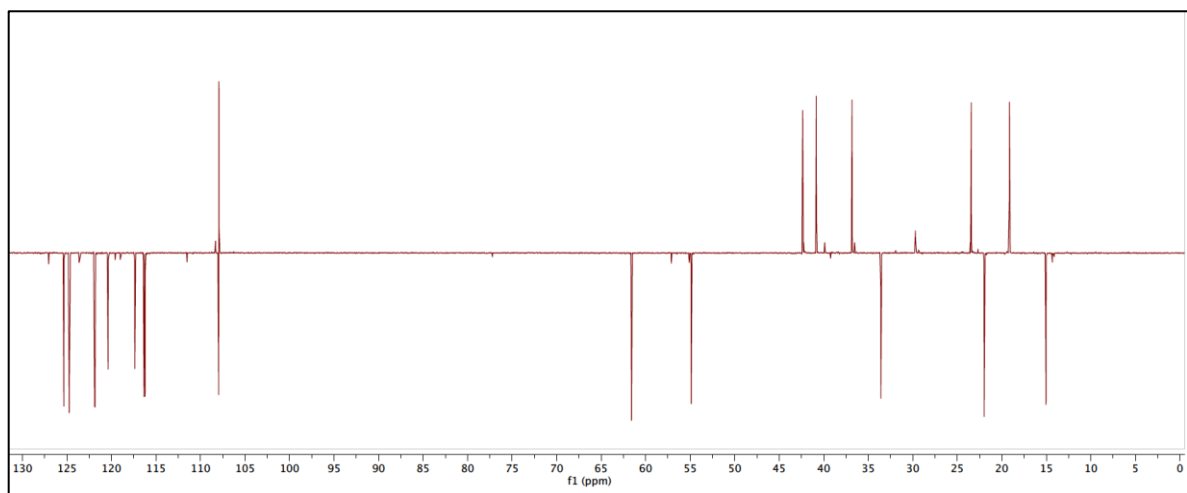
Espectro HSQC de II-3g



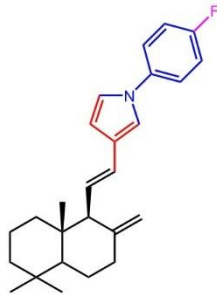
Espectro HMBC de II-3g



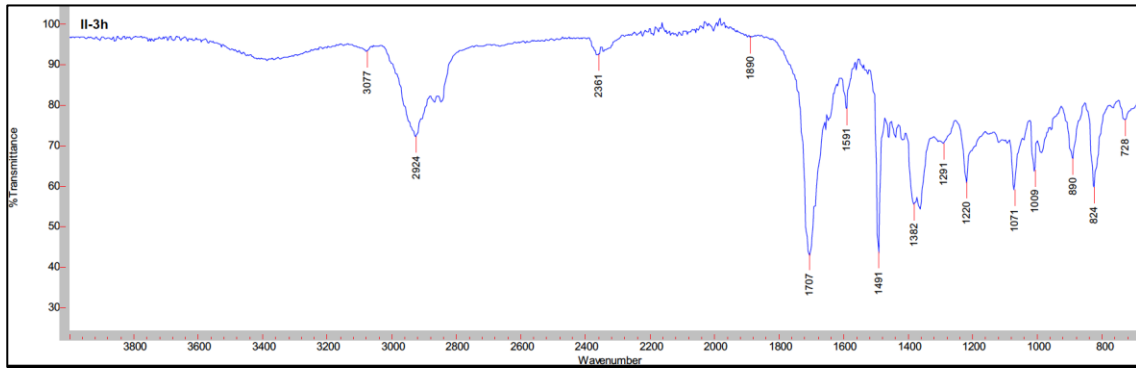
Espectro APT de II-3g



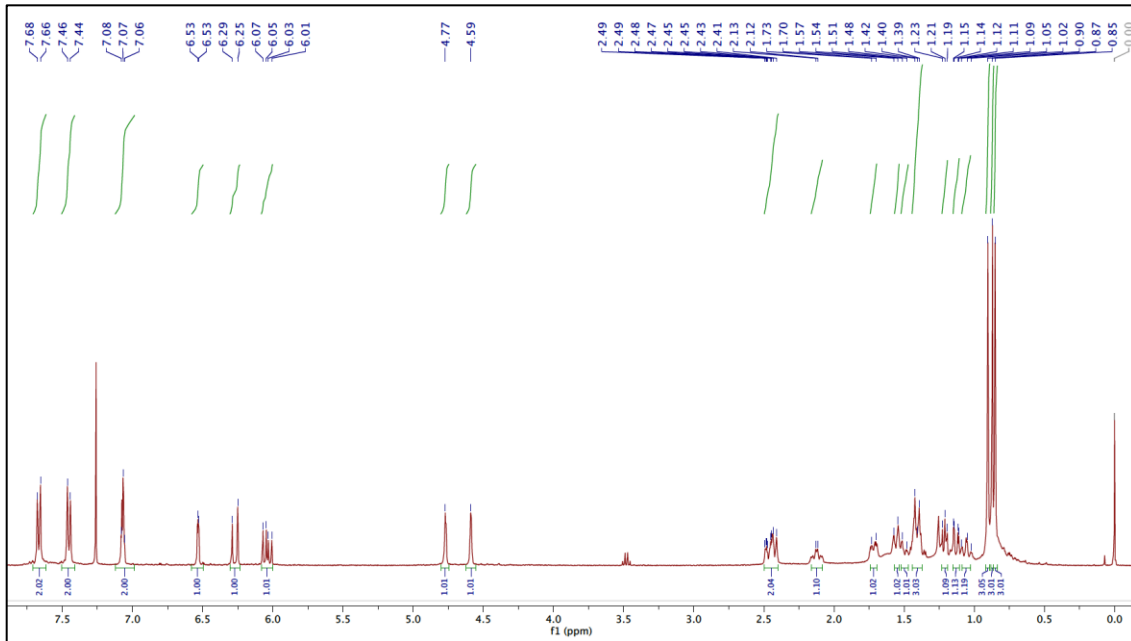
COMPUESTO II-3h



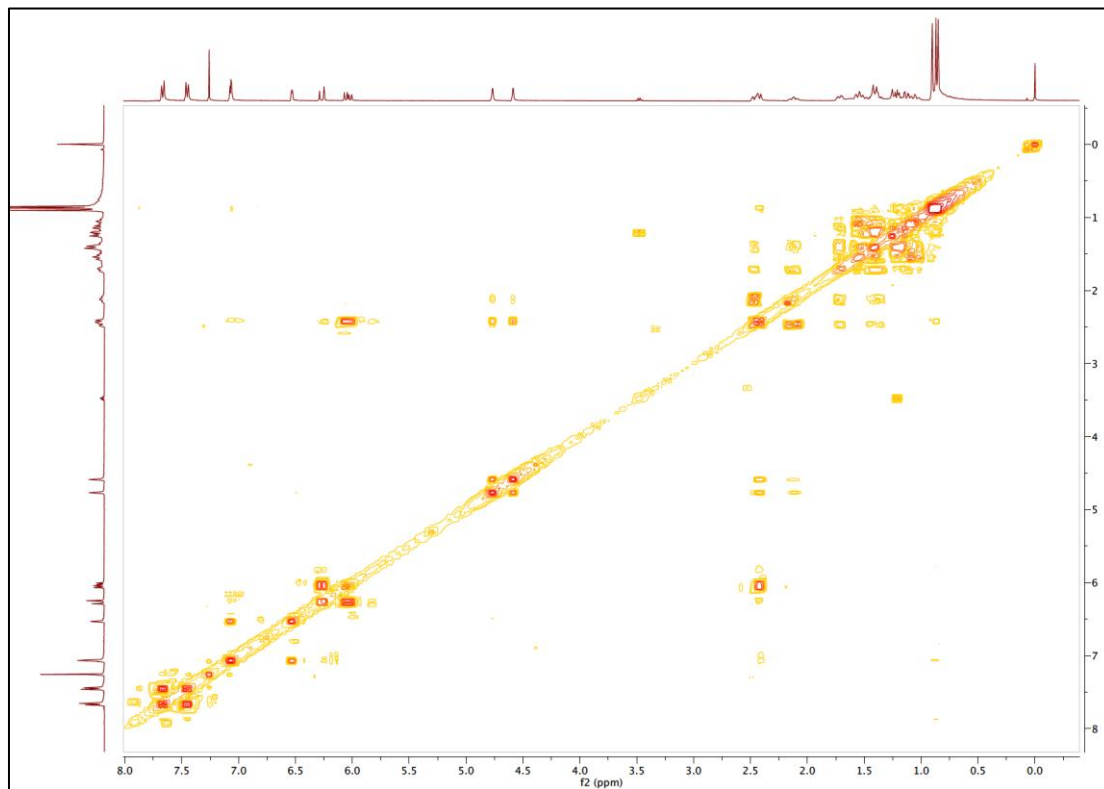
Espectro IR (ATR) de II-3g



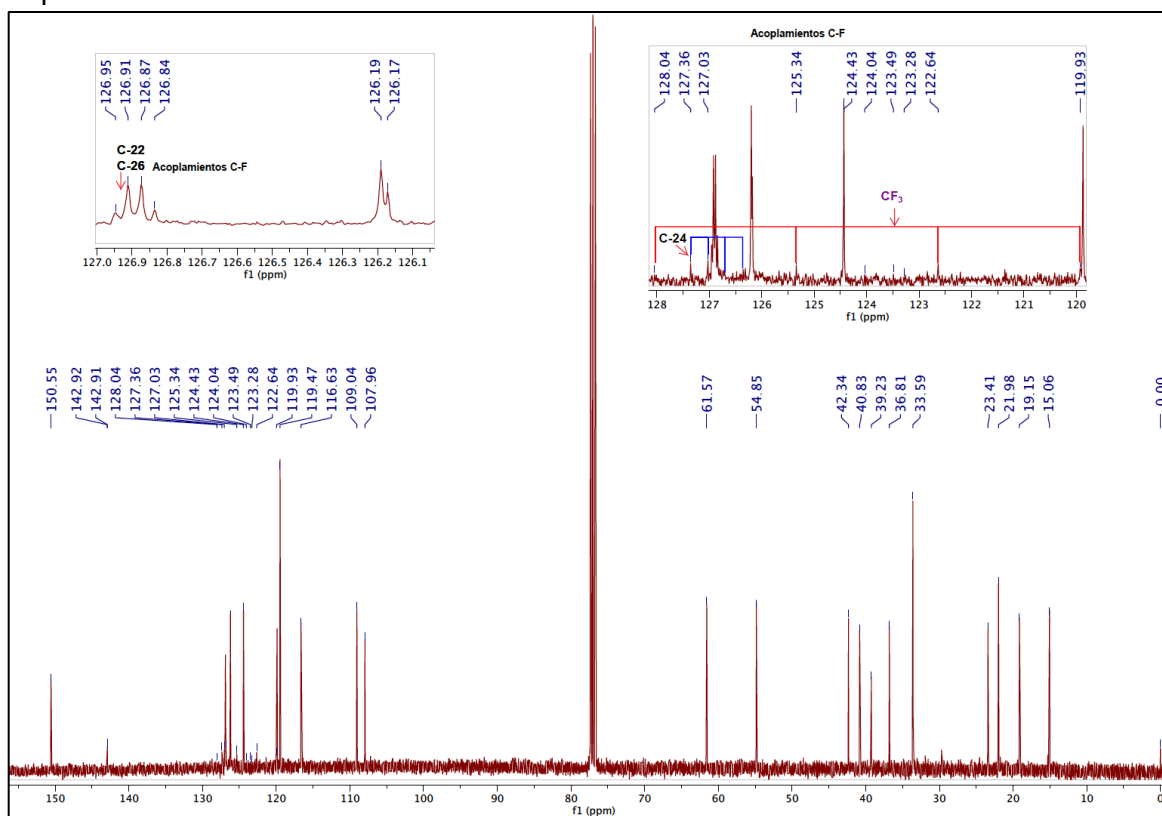
Espectro RMN¹H de II-3h



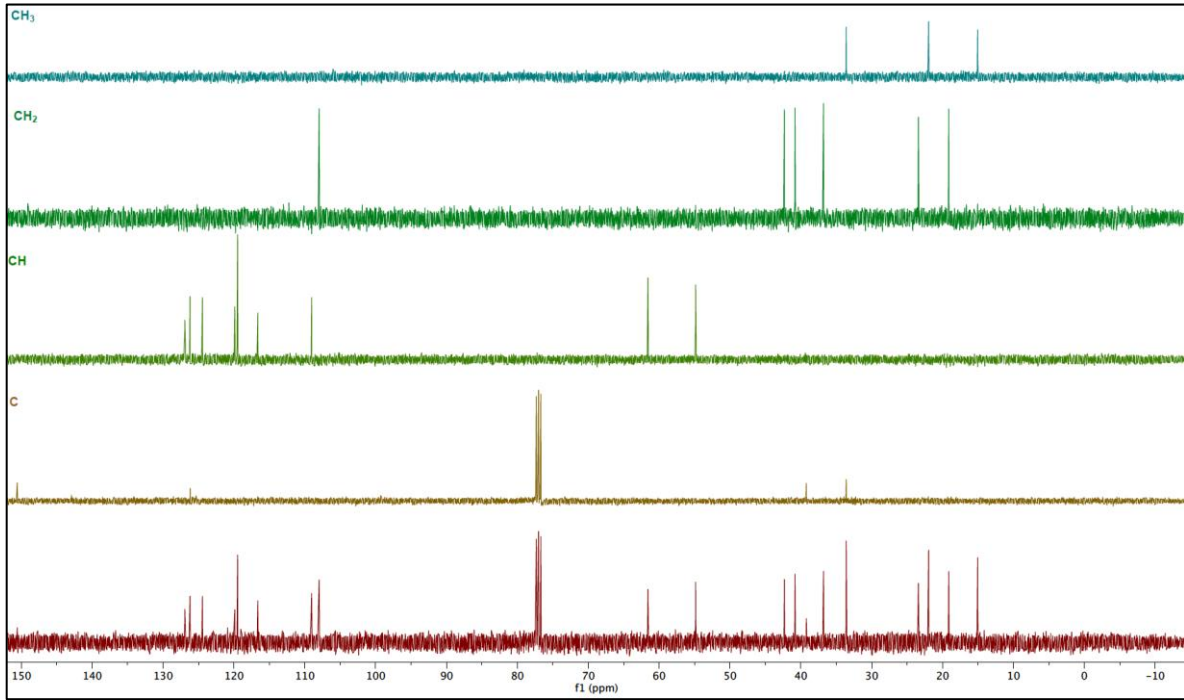
Espectro COSY de II-3h



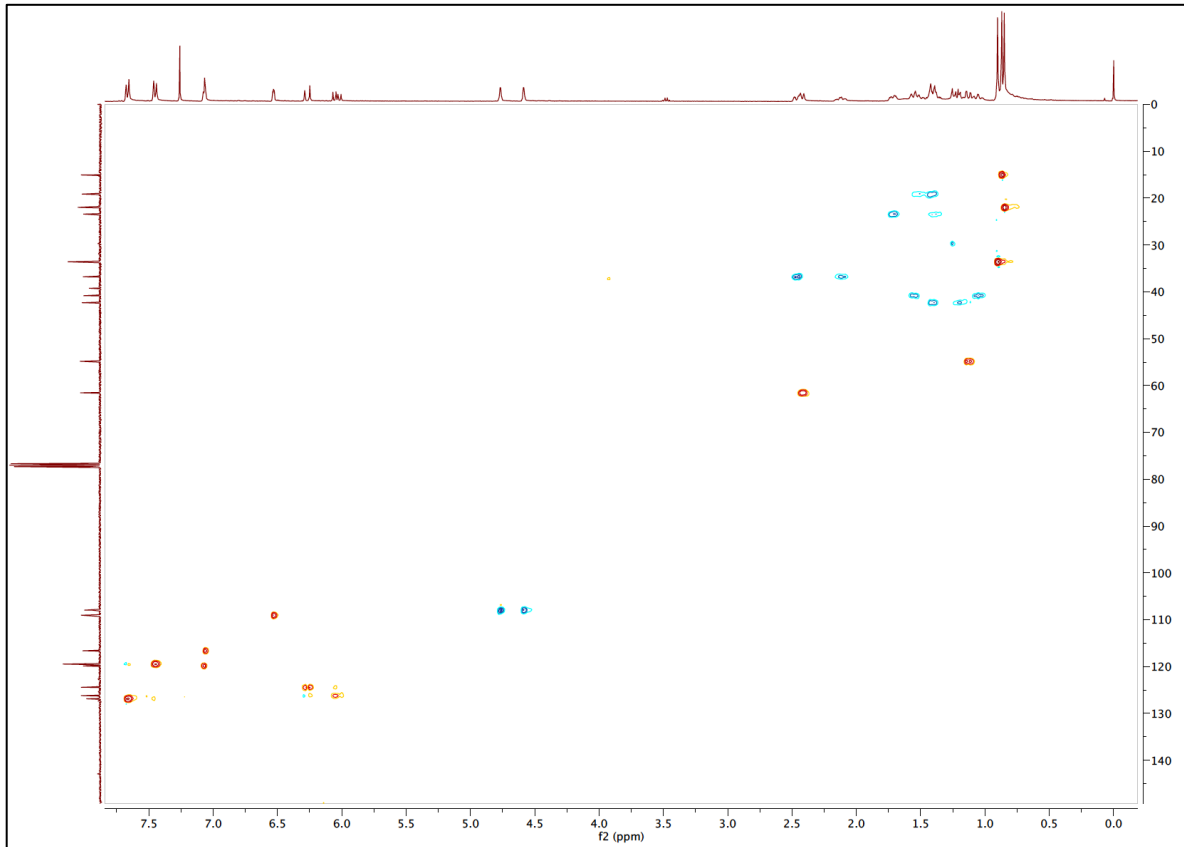
Espectro RMN¹³ C de II-3h



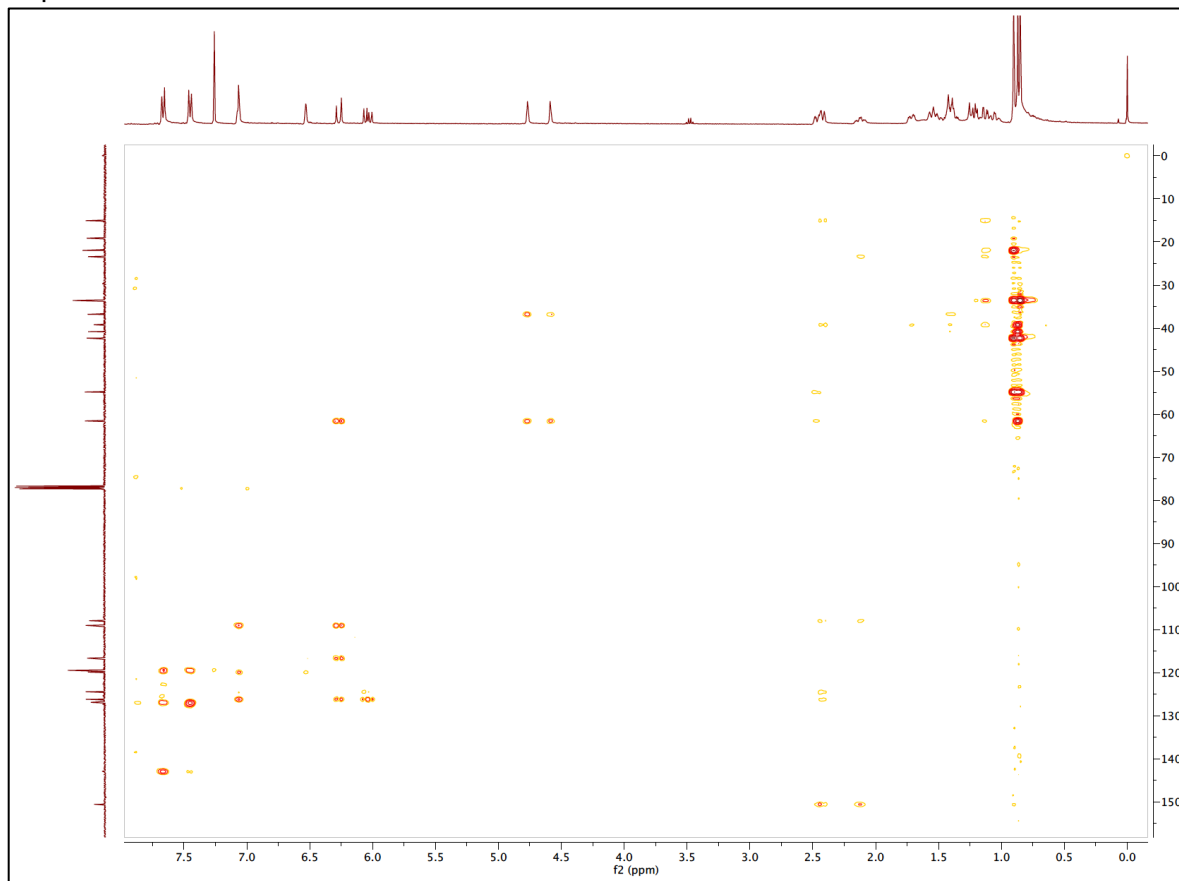
Espectro DEPT de II-3h



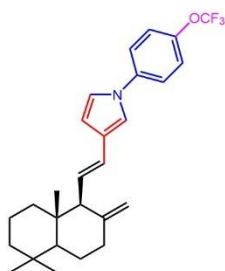
Espectro HSQC de II-3h



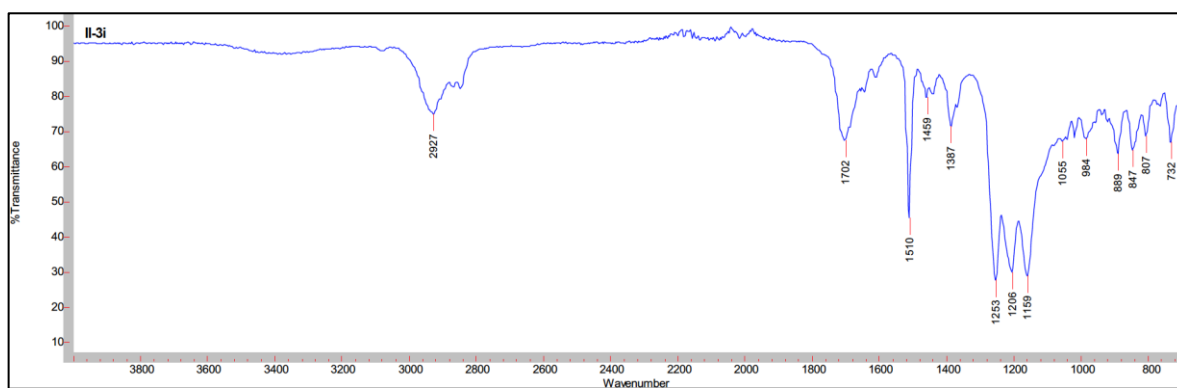
Espectro HMBC de II-3h



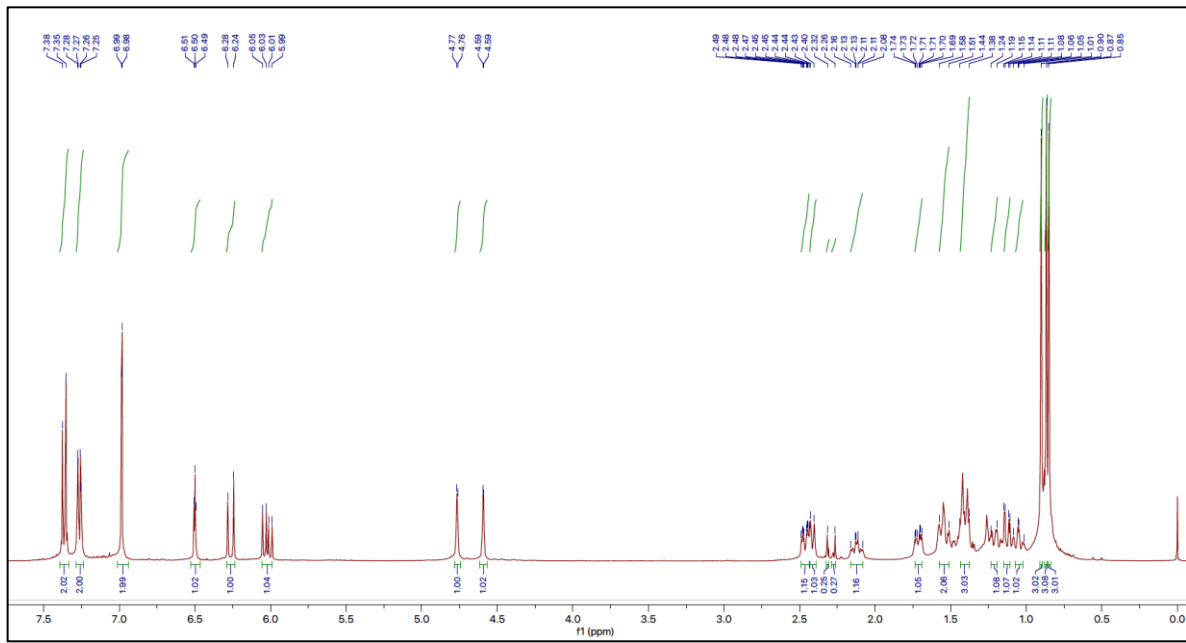
COMPUESTO II-3i



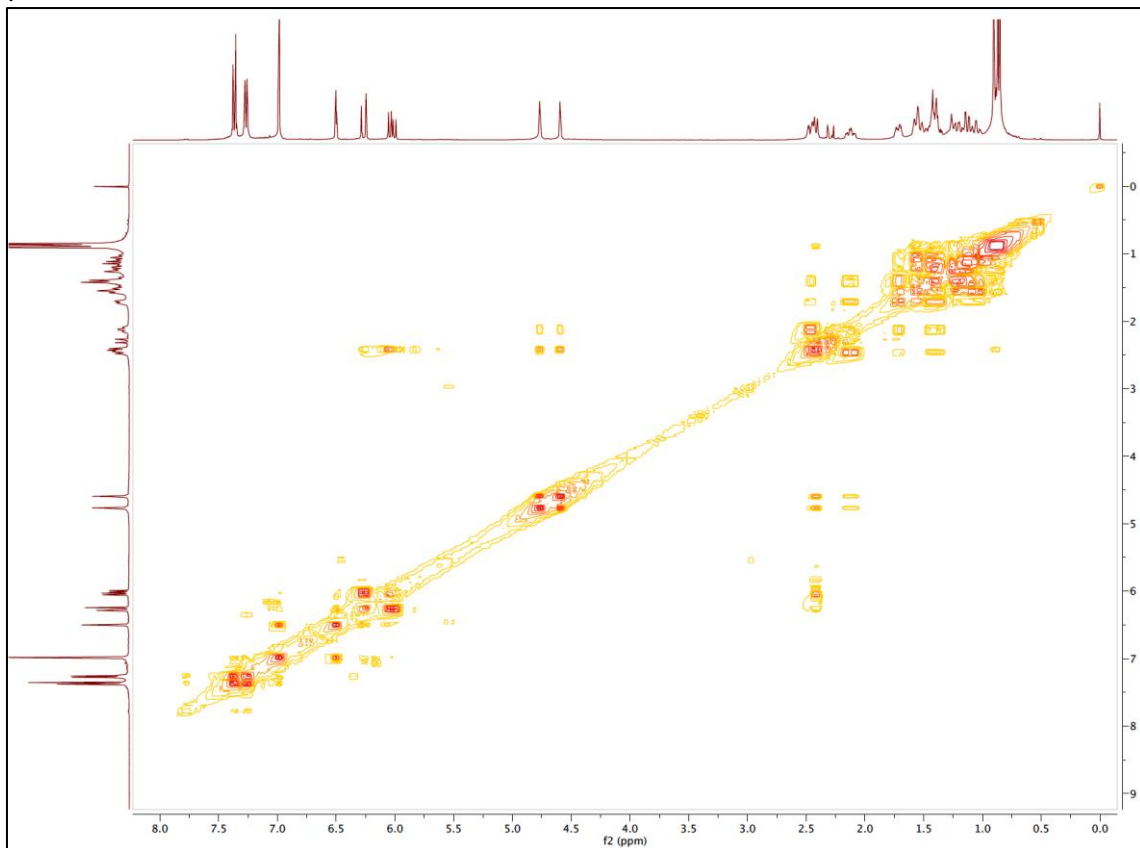
Espectro IR (ATR) de II-3i



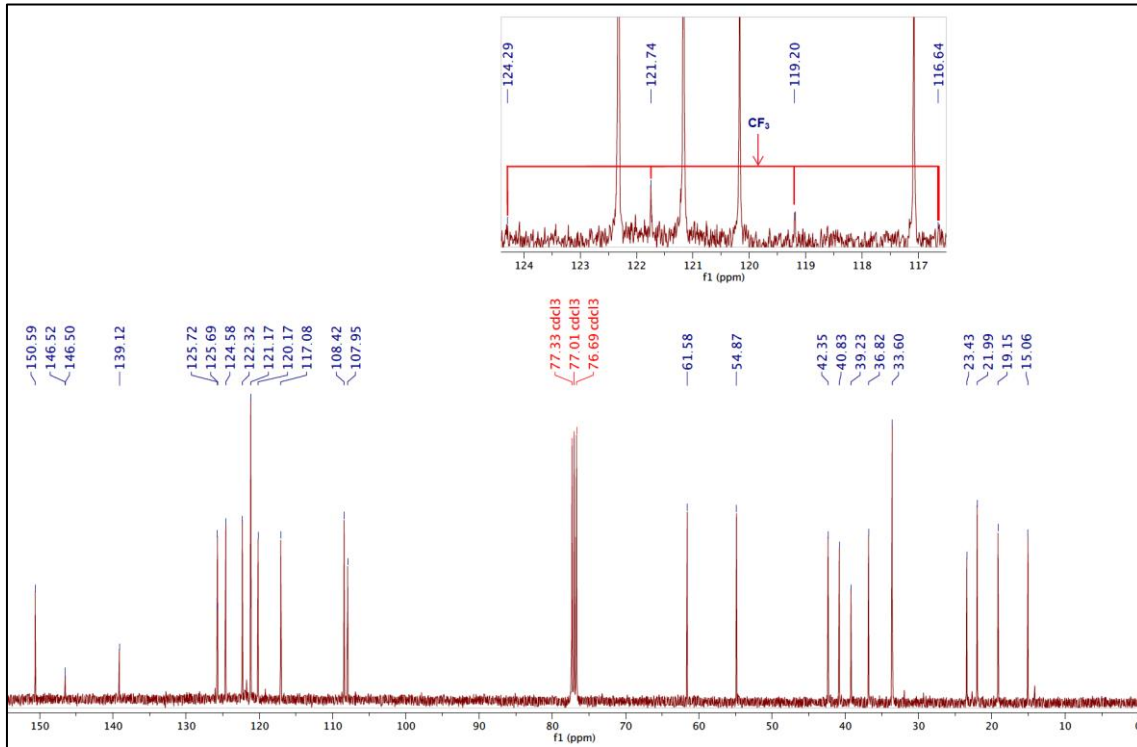
Espectro RMN¹H de II-3i



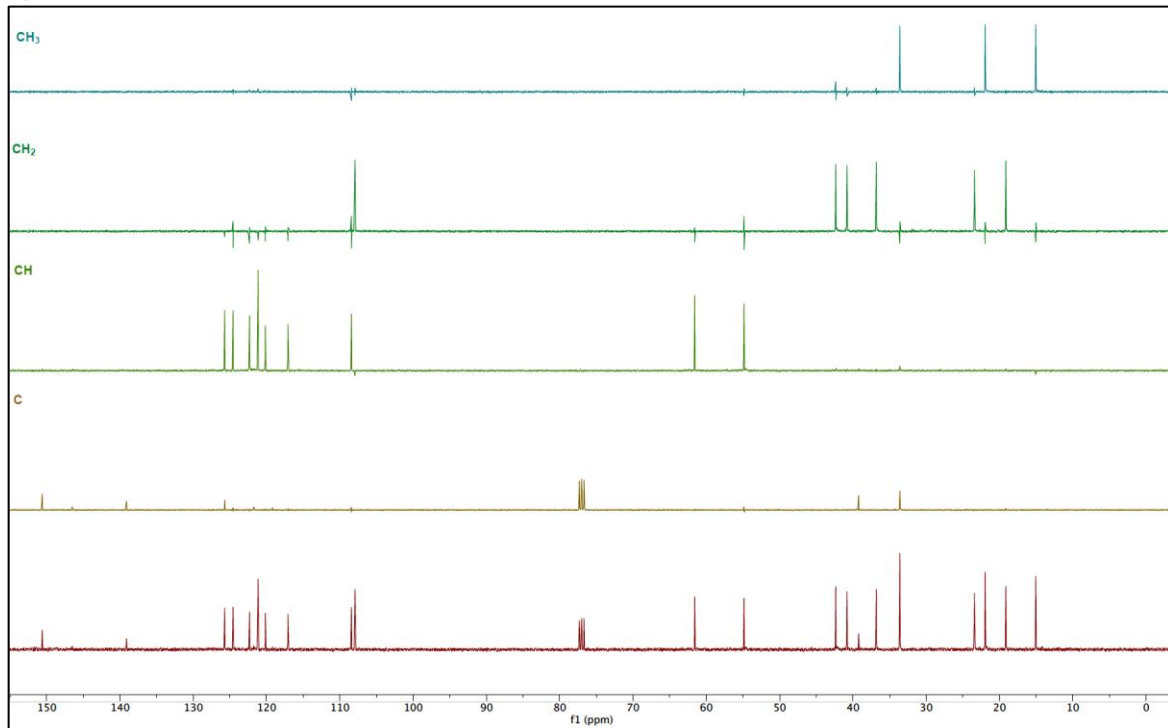
Espectro COSY de II-3i



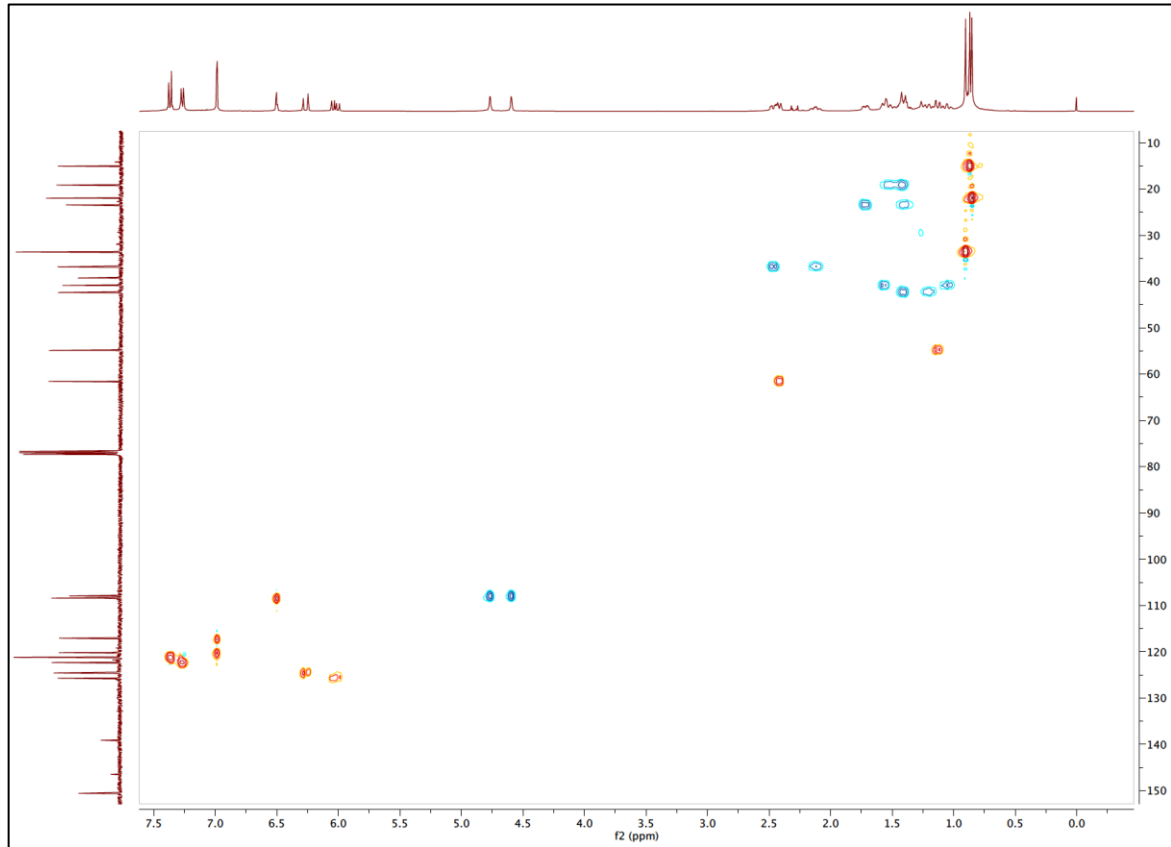
Espectro RMN¹³C de II-3i



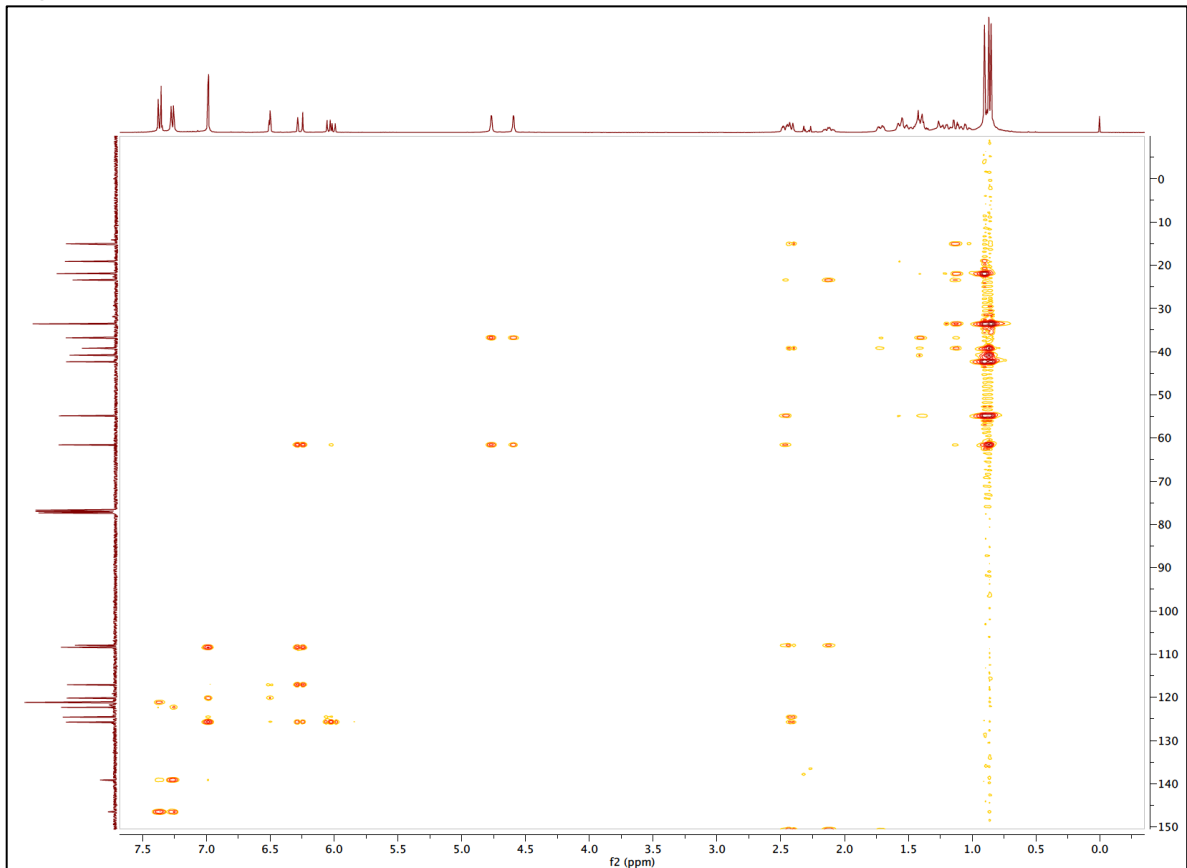
Espectro DEPT de II-3i



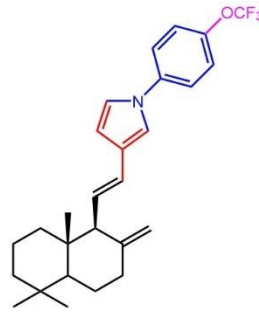
Espectro HSQC de II-3i



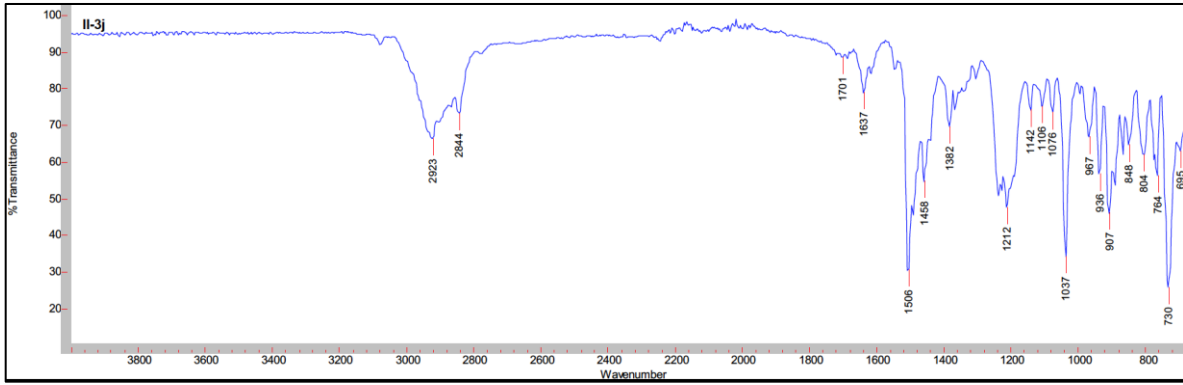
Espectro HMBC de II-3i



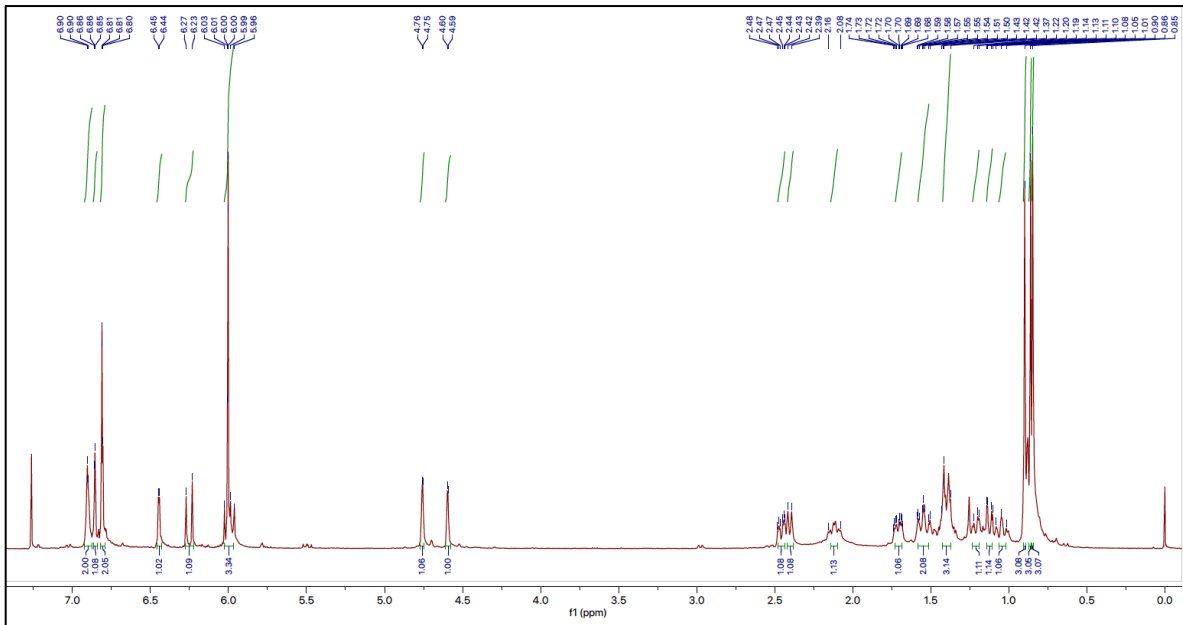
COMPUESTO II-3j



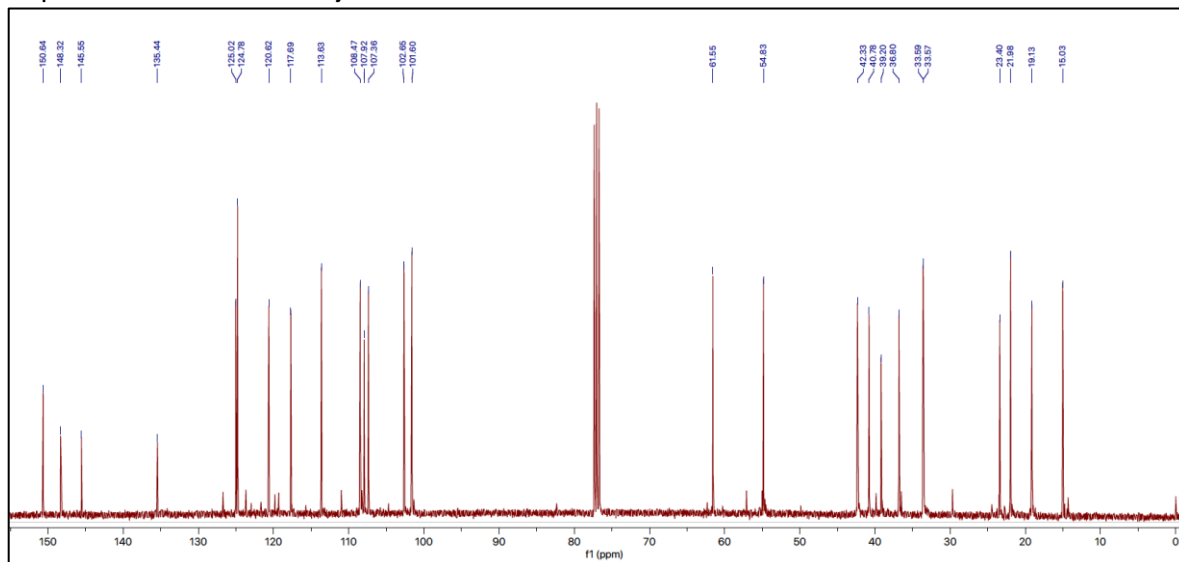
Espectro IR (ATR) de II-3j



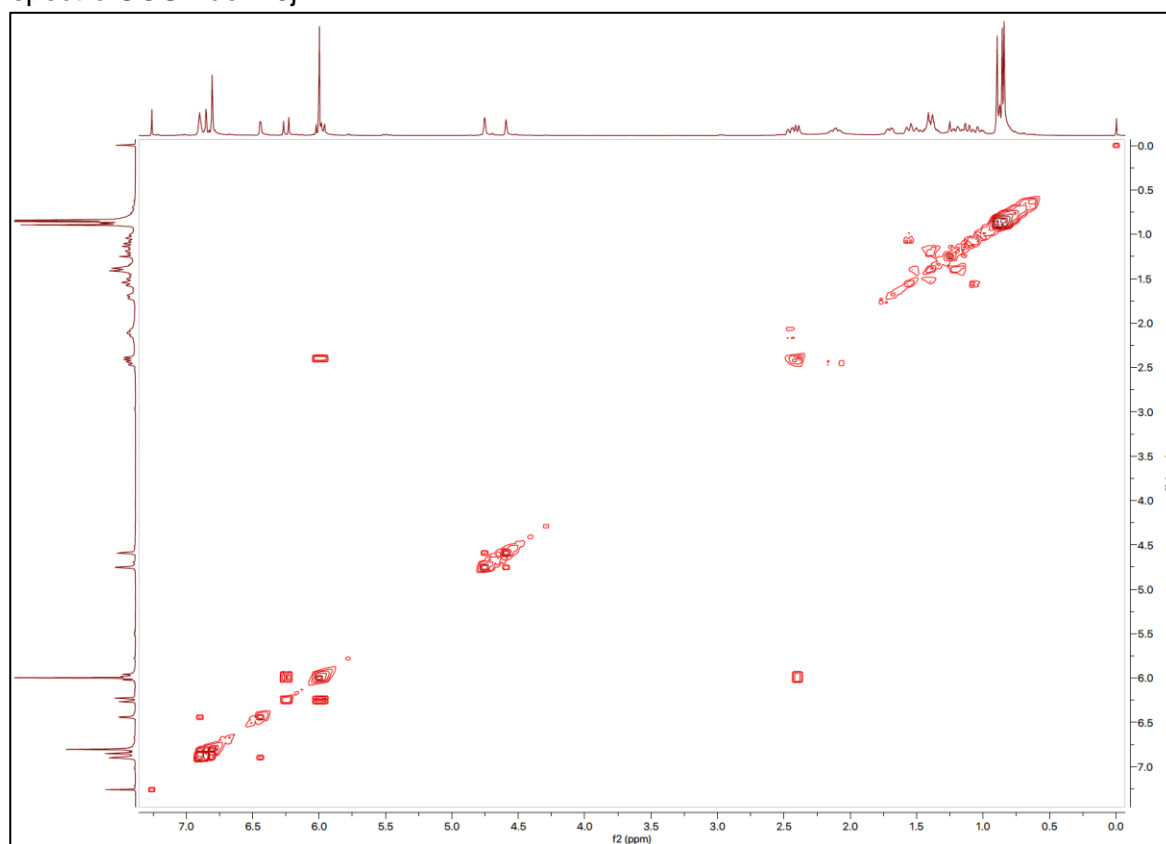
Espectro RMN¹H de II-3j



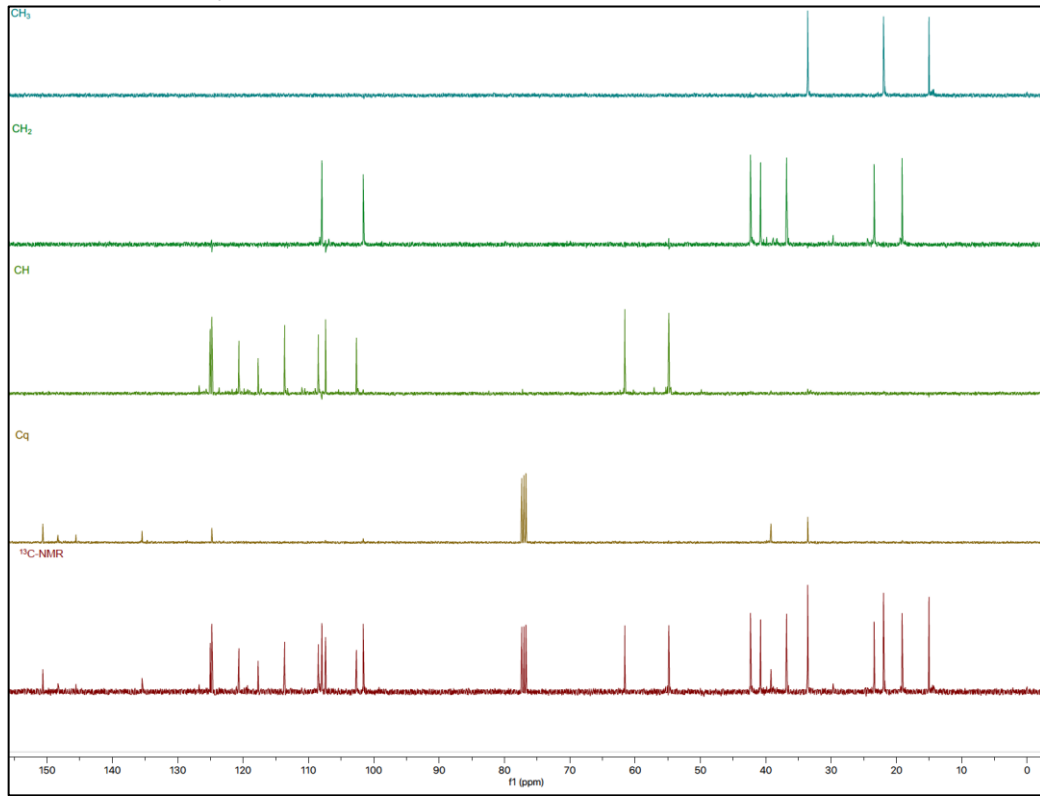
Espectro RMN ^{13}H de II-3j



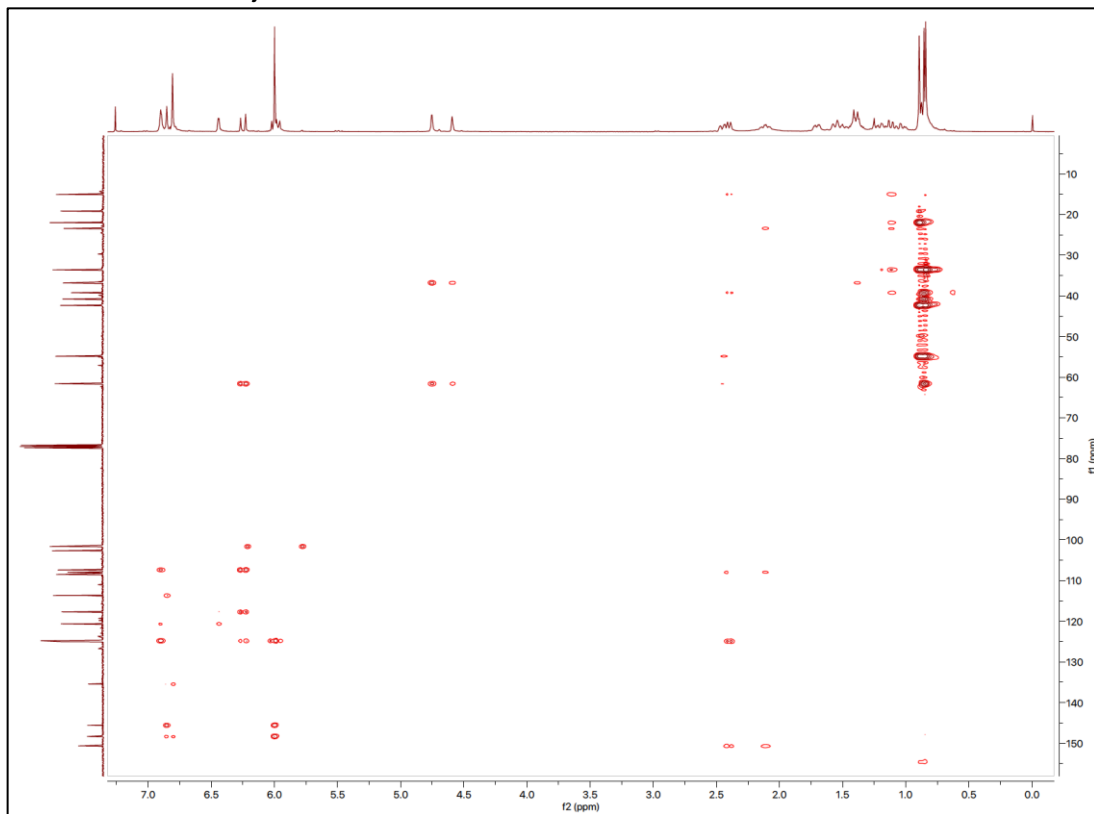
Espectro COSY de II-3j



Espectro DEPT de II-3j



Espectro HSQC de II-3j



Espectro HMBC de II-3j

