



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**OBTENCIÓN DE DERIVADOS PIRRÓLICOS A PARTIR DE LA  
REACCIÓN ENTRE DERIVADOS AMINADOS Y 2,5-  
DIMETOXITETRAHIDROFURANO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

**JESICA AMEZCUA VELAZQUEZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: M. EN C. MARÍA DE LOS ANGELES VALDIVIA LÓPEZ

**VOCAL:** Profesor: M. EN C. ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA

**SECRETARIO:** Profesor: M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ

**1er. SUPLENTE:** Profesor: DRA. MARTHA MENES ARZATE

**2° SUPLENTE:** Profesor: M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO 201, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, POSGRADO,  
EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

**ASESOR DEL TEMA:**

M. en C. Blas Flores Pérez

---

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

M. en C. Margarita Romero Ávila

---

**SUSTENTANTE (S):**

Jesica Amezcua Velázquez

---

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	2
<b>ANTECEDENTES</b> .....	2
1.1 Reacción de Maillard.....	3
1.2 HMF (2, 5-hidroximetilfurfural).....	9
1.3 Dimetoxitetrahydrofurano (2,5-DMTH) .....	10
1.4 Generalidades del pirrol.....	11
1.5 Síntesis de pirroles .....	11
1.5.1. Síntesis de Paal-Knorr .....	12
1.5.2. Síntesis de pirroles en la reacción de Maillard .....	13
1.6 Técnicas para análisis de compuestos orgánicos .....	17
1.6.1. Espectroscopía de RMN <sup>1</sup> H y RMN <sup>13</sup> C .....	17
1.6.2. Espectrometría de masas .....	18
1.6.3. Espectroscopía de Infrarrojo.....	19
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	20
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	20
2.1 Justificación de la investigación .....	20
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	21
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....	21
3.1 Objetivos .....	21
3.1.1 Objetivo general.....	21
3.1.2 Objetivos particulares .....	21
3.2 Hipótesis.....	22
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	23
<b>METODOLOGÍA</b> .....	23
4.1 Instrumentación.....	23
4.2 Disolventes y reactivos para la síntesis .....	24
4.2.1 Disolventes .....	24
4.2.2 Reactivos utilizados.....	24
4.3 Pruebas de la síntesis.....	24
4.4 Síntesis general .....	26

4.5 Síntesis de los derivados pirrólicos.....	27
4.5.1. Síntesis del compuesto 1 .....	27
4.5.2. Síntesis del compuesto 2 .....	28
4.5.3. Síntesis del compuesto 3 .....	29
4.5.4. Síntesis del compuesto 4 .....	30
4.5.5. Síntesis del compuesto 5 .....	31
<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS.....</b>	<b>32</b>
5.1 Caracterización de los derivados pirrólicos .....	32
5.2 Caracterización por espectroscopía de RMN <sup>1</sup> H y RMN <sup>13</sup> C .....	34
5.3 Caracterización por espectroscopía IR de los productos .....	41
5.4 Caracterización por espectrometría de masas .....	42
5.5 Propuesta del mecanismo .....	45
5.6 Impedimento estérico de la L-valina .....	46
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>53</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS

$\mu\text{L}$	microlitros
2,5-DMTH	2,5-dimetoxitetrahidrofurano
AcOEt	acetato de etilo
$A_w$	actividad de agua
C	carbono
cm	centímetros
dddd	doble de doble de doble de dobles
EtOH	etanol
H	Hidrógeno
g	gramos
IR	espectroscopía de infrarrojo
MeOH	metanol
mL	mililitros
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico monohidratado
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono ( $^{13}\text{C}$ )
RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de Protón ( $^1\text{H}$ )
UV	ultravioleta

## RESUMEN

En este proyecto de investigación se propone obtener derivados pirrólicos a partir de las reacciones entre derivados aminados y 2,5- dimetoxitetrahidrofurano (2,5-DMTH) para proponer un mecanismo y estudiar en un futuro la obtención de pirroles en matrices alimentarias.

Se obtuvieron y aislaron moléculas derivadas de pirrol, usando las condiciones de reacción en las que se generó el HMF en buen rendimiento en estudios anteriores en el laboratorio 201. Para la síntesis se utilizó 2,5-DMTH, siendo el compuesto comercial más cercano estructuralmente hablando, al intermedio que conduce al HMF. Las condiciones de reacción permitieron la apertura del anillo en la molécula del 2,5-DMTH para obtener nuevos derivados del pirrol, mediante una reacción tipo Paal- Knorr.

En esta investigación se encontraron las condiciones adecuadas para la obtención de 5 derivados pirrólicos, a partir del 2,5-DMTH con algunos aminoácidos y anilina. Cabe mencionar que se han descrito distintos métodos de síntesis de derivados del pirrol, sin embargo, esta síntesis intenta acercarse vía intermedios de la reacción de Maillard con  $\alpha$ -aminoácidos o compuestos con grupo amino libre.

Puesto que muchos pirroles tienen sabores y aromas potentes, un mayor conocimiento de su origen puede permitir el control de su formación con el fin de mejorar los sabores deseados o minimizar los indeseables en los productos alimentarios.

# CAPÍTULO 1

## ANTECEDENTES

Existen diversos tratamientos que se emplean en el procesamiento de los productos alimentarios con el fin de aumentar la vida de anaquel o para que sean más aceptables por los consumidores. Uno de ellos, es el procesamiento térmico; utilizado en productos horneados, tostados o fritos. De este proceso se han estudiado una serie de compuestos volátiles generados por las reacciones de pardeamiento no enzimático, las cuales ocurren al calentar ciertos alimentos.<sup>1</sup>

El color y olor de los alimentos proviene de los pigmentos de origen vegetal y animal, así como de los derivados que se obtienen de algunas reacciones químicas. Estas reacciones son conocidas como pardeamiento, debido a que se genera un oscurecimiento en los alimentos cuando éstas se llevan a cabo. Se dividen en oxidativas y no oxidativas.<sup>1-5</sup>

La reacción oxidativa o el oscurecimiento enzimático se lleva a cabo principalmente en los vegetales y frutas. Este tipo de pardeamiento es generado por la reacción entre el oxígeno y un sustrato fenólico, están catalizadas por enzimas llamadas fenolasas, además de que no es necesaria la presencia de compuestos aminados.<sup>7</sup> Mientras que el oscurecimiento no enzimático parte principalmente de azúcares, aminoácidos o lípidos y genera una gama amplia de productos.

Existen 3 tipos de pardeamiento no enzimático: reacción de Maillard, caramelización y oxidación del ácido ascórbico.<sup>4,6</sup>

Este tipo de reacciones son originadas por la condensación entre moléculas con algún grupo amino y compuestos carbonílicos (reacción de Maillard) o reacciones en las que se degradan algunas moléculas que contienen grupos carbonilo.<sup>1-5</sup>

Algunos productos en los que ocurre el oscurecimiento no enzimático; sobre todo vía la reacción de Maillard, es en el tostado de los granos de café y cacao, en productos de panadería y pastelería, productos asados y en la elaboración de bebidas alcohólicas, como cerveza y whisky.<sup>10</sup>

Es necesario conocer las condiciones en las que se llevan a cabo este tipo de reacciones para poder controlarlas durante el procesamiento.

A continuación se describirá la reacción de Maillard, la cual está implicada en la obtención de los compuestos pirrólicos.

## 1.1 Reacción de Maillard

La reacción de Maillard fue descrita por primera vez en 1912 por Louis-Camille Maillard, quien realizó una investigación en la que observó la formación de color amarillo pardo cuando se calentaban ligeramente azúcares y aminoácidos disueltos en agua. Describió a ésta como una serie de reacciones complejas, que se deben a la interacción entre el grupo amino libre que se encuentra en aminoácidos, péptidos o proteínas, con compuestos carbonílicos presentes en los azúcares reductores o en los carbonilos de los aldehídos y cetonas obtenidos en la oxidación de los lípidos. <sup>4,11-13</sup>

Se ha definido a la reacción de Maillard como la reacción originada por la condensación entre el grupo carbonilo de los azúcares reductores y un grupo amino de un aminoácido o proteína, durante el calentamiento en medio ácido o alcalino; sin embargo, se ha observado que esta reacción además de llevarse a cabo en productos tratados térmicamente se puede producir en productos almacenados.<sup>2-5,11-12</sup>

Según las condiciones de pH en la matriz de reacción, se pueden obtener diferentes productos; en pH ácido se obtiene 5-hidroximetilfurfural (HMF) y derivados mientras que en pH básico se generan reductonas.

Esta reacción se ha estudiado ampliamente ya que se presenta tanto en la industria alimentaria como en el hogar. Durante la reacción, ocurre la degradación de los productos de condensación que genera algunos compuestos oxigenados que interaccionan con otros componentes reactivos como aminas, aminoácidos, aldehídos, sulfuro de hidrógeno y amonio, dando como resultado compuestos que pueden aportar sabor, olor o color a los productos alimentarios.

En concentraciones altas, algunos de estos compuestos suelen aportar olores desagradables y penetrantes o generar sabores amargos, quemados, tostados, herbáceos, mohosos, ahumados, dulces o picantes, entre otros. Esto propicia que

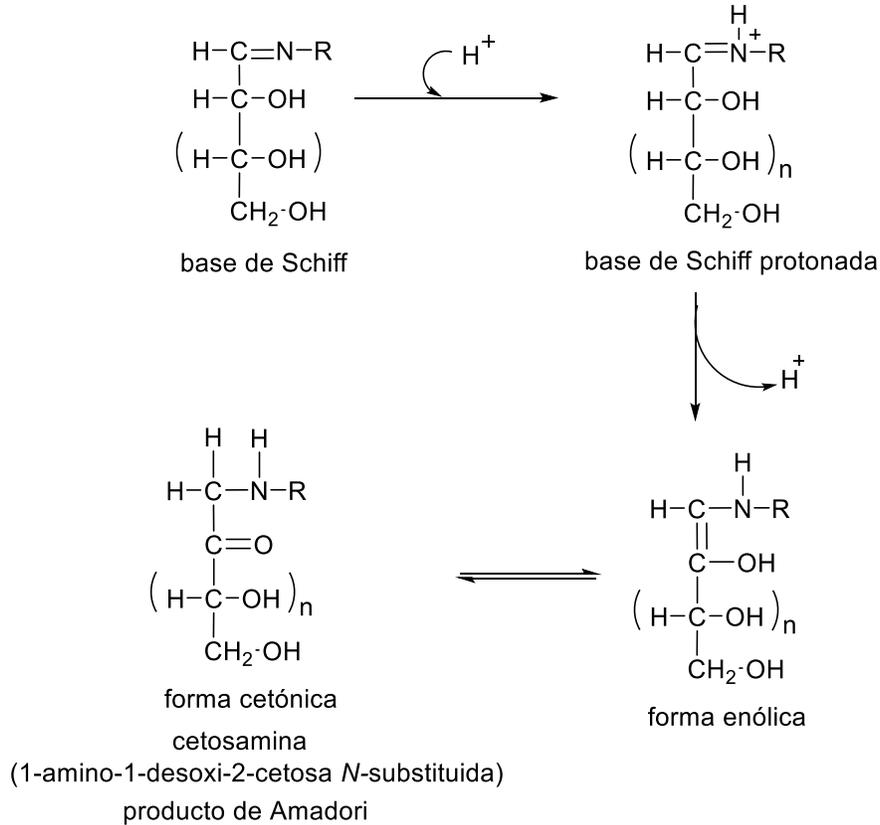
los alimentos producidos sean menos o más atractivos sensorialmente para los consumidores.<sup>12, 14</sup>

En la industria alimentaria se usan algunos aditivos, como por ejemplo los saborizantes artificiales. Algunos han sido sintetizados por medio de la reacción de Maillard. Se ha estudiado la concentración necesaria de estos para la alteración del sabor en diferentes productos, como en los alimentos líquidos o bebidas y en alimentos sólidos como cereales, harina, confitería, vegetales, carnes, entre otros. Además de los cambios físicos y químicos producidos, la reacción de Maillard ha sido usada como indicadora de un exceso de sobrecalentamiento en la leche evaporada o para determinar la causa del deterioro de un producto almacenado y procesado.<sup>10-13</sup>

En algunos productos, esta reacción impacta de manera negativa, ya que afecta el contenido nutricional de aquellos alimentos con lisina.<sup>11-12</sup> En distintos países del mundo, es sabido que se consumen cereales que contienen lisina y al llevarse a cabo la reacción de Maillard, disminuye el contenido de este aminoácido esencial, afectando el de por sí reducido valor nutritivo de éste sobre todo en los cereales.<sup>11,14</sup>

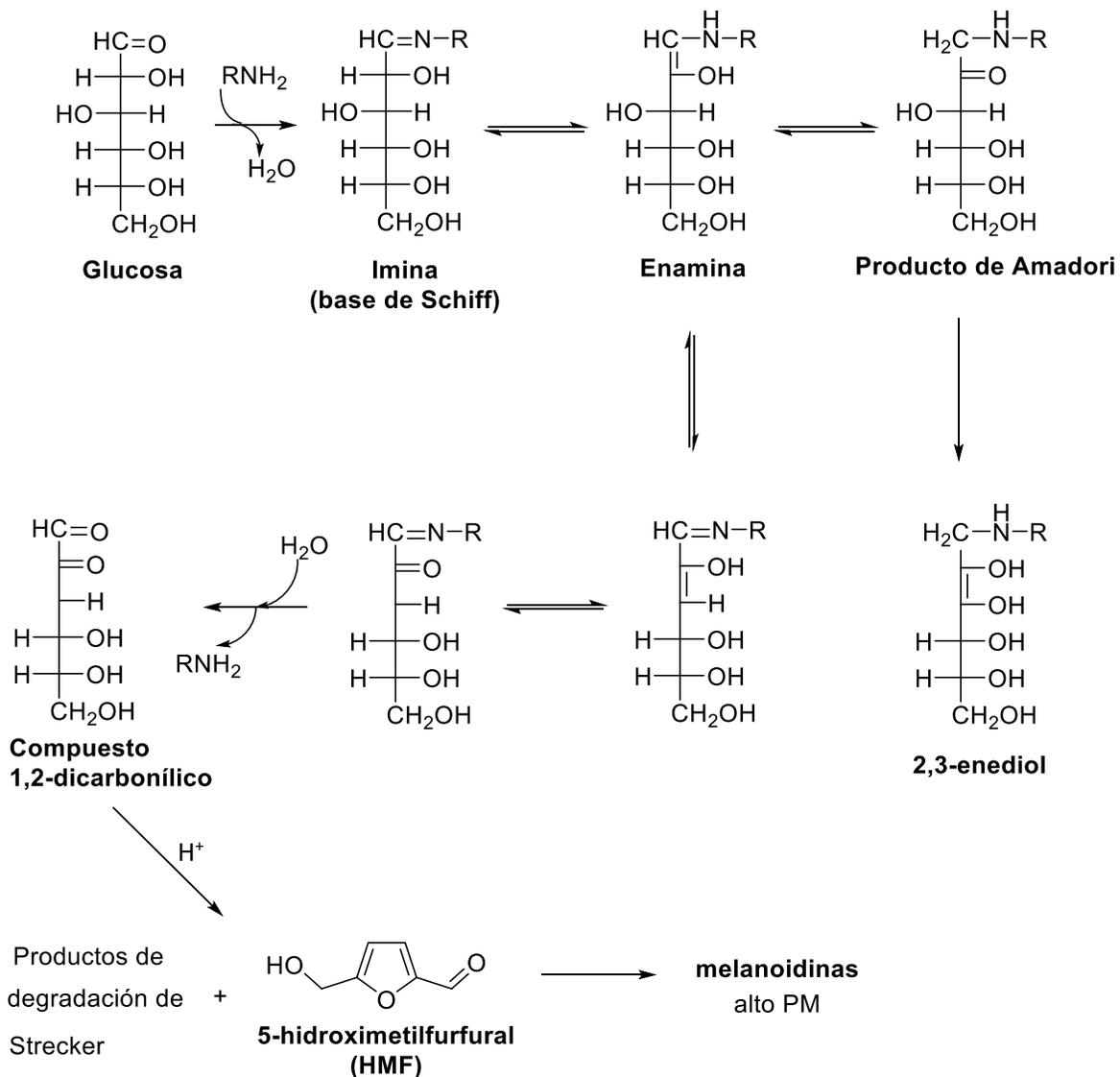
La formación de la base de Schiff hace que la lisina se vuelva biológicamente inactiva y, por ende, no pueda utilizarse. Así que no es necesario que el alimento forme melanoidinas para que los aminoácidos indispensables disminuyan o se pierdan en los productos alimentarios.<sup>14</sup>

Hasta 1953, Hodge propuso el mecanismo de la reacción de Maillard y la obtención de pirroles por vía de Strecker.<sup>4,15-16</sup> Esta reacción inicia con el ataque nucleofílico por el par de electrones libres del nitrógeno amínico al azúcar reductor en su forma abierta, seguida de la pérdida de agua para formar una base de Schiff, que posteriormente sufre una transposición de Amadori y forma una cetosamina (**Imagen 1**).<sup>15</sup>



**Imagen 1.** Primera etapa de la reacción de Maillard.

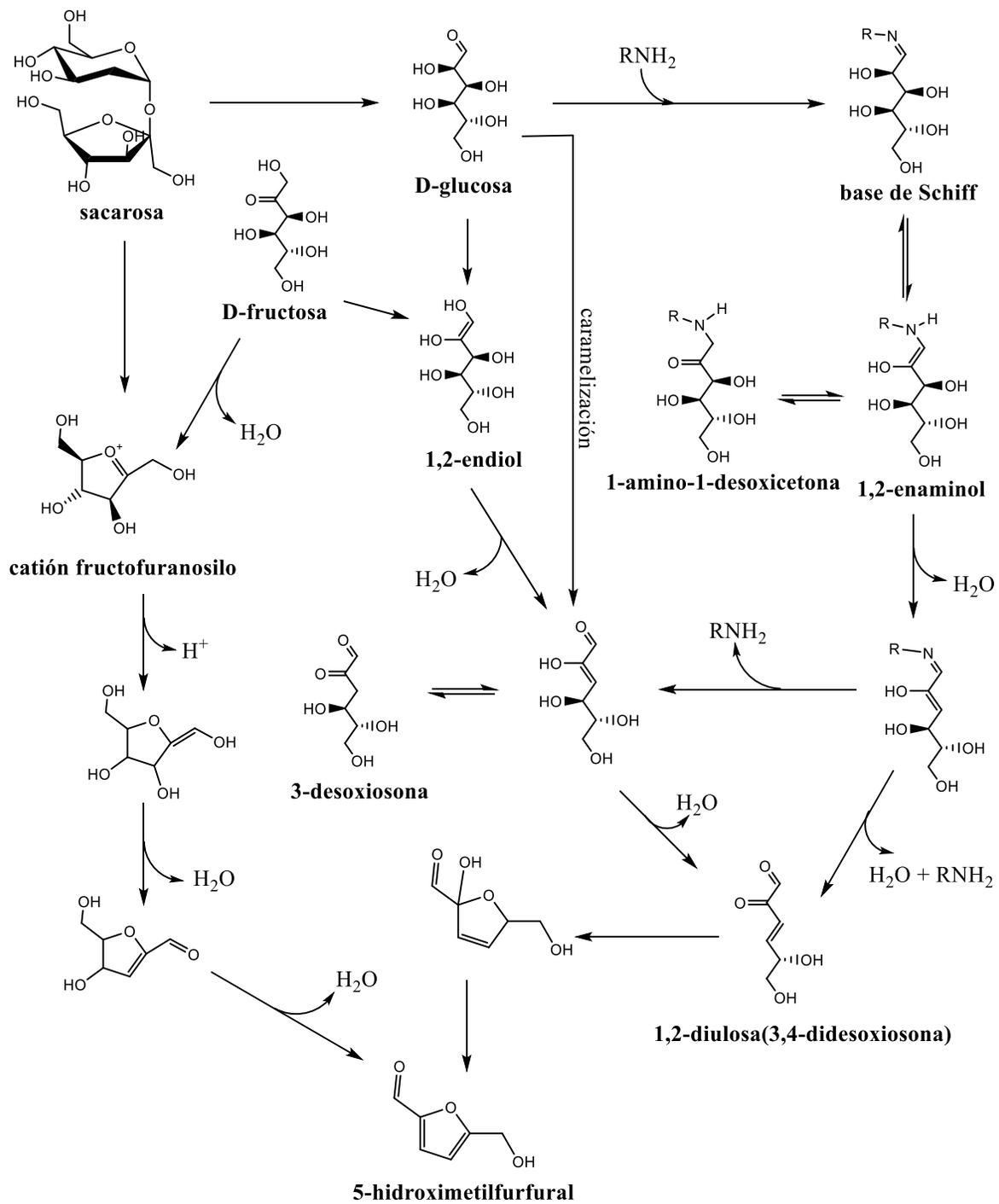
El compuesto de Amadori obtenido se puede degradar por 2 vías, ya sea a través de una 3-desoxiosona intermediaria o por medio de un compuesto metil- $\alpha$ -dicarbonílico. Cualquier vía tomada genera compuestos melanoidínicos que aportan pigmentos pardos o negros en los alimentos en que se genera la reacción de Maillard, además de anillos pirazínicos e imidazólicos, así como HMF y reductonas (**Imagen 2**).



**Imagen 2.** Formación de productos a partir de la reacción de Maillard.

Si el sustrato es una cetosa se forma una imina como en las aldosas, pero puede sufrir luego una transposición parecida a la de Amadori, conocida como transposición de Heyns, produciendo una 2-aminoaldosa.

Del trabajo desarrollado por nuestro grupo de investigación al estudiar la reacción de caramelización, a partir de sacarosa y otros carbohidratos, se propuso la siguiente ruta para la formación de HMF, donde se puede observar que un intermedio cíclico es clave para la formación del HMF (**Imagen 3**).



**Imagen 3.** Formación del 5-hidroximetilfurfural.

El conocimiento aportado sobre la reacción de Maillard proviene del análisis de sistemas modelo, es decir, reacciones químicas propuestas o diseñadas para imitar la química de los alimentos o las células.

Existen diversos factores que influyen en la reacción de Maillard:

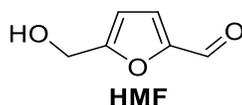
- 👤 Cuando el pH es alcalino, la velocidad de reacción se incrementa hasta alcanzar su máximo a un pH de 10, sin embargo, la mayoría de los alimentos no tienen un  $\text{pH} > 7$  de forma natural.<sup>11,13-14</sup>
- 👤 Las temperaturas altas también tienen un efecto positivo en la aceleración de ésta, pero como la Energía de activación de esta reacción es baja, se ha observado que se lleva a cabo hasta en refrigeración. La velocidad de desarrollo del color también aumenta con la temperatura, observándose efectos similares con el desarrollo de productos volátiles.<sup>11,13</sup>
- 👤 Los alimentos que tienen una humedad intermedia son los más propensos a sufrir reacciones de este tipo. Los valores de actividad del agua ( $A_w$ ) entre 0.6-0.9 son los que más la favorecen. Cuando la  $A_w$  decrece de 0.6, los reactantes no tienen movilidad por lo que se inhibe la reacción o se hace lenta. Y a una  $A_w$  mayor a 0.9, los reactantes se diluyen produciendo el mismo efecto.<sup>11,15</sup>
- 👤 El tipo de aminoácido también es importante, ya que si tiene más de un grupo amino en la estructura, se hace más reactivo. Además de que se ha observado que entre menos impedimento estérico haya en la molécula, la velocidad de reacción también aumenta. Por lo que la lisina al tener el grupo amino en posición  $\epsilon$  es el más activo.<sup>11</sup>
- 👤 El azúcar también tendrá un efecto en la velocidad de reacción ya que se ha visto en numerosos estudios, que las pentosas interactúan más fácil que las hexosas, así como las aldosas más que las cetosas y los monosacáridos más que los disacáridos.<sup>11,13-14</sup>

## 1. 2 HMF (2, 5-hidroximetilfurfural)

El calentamiento de los carbohidratos en condiciones ácidas lleva a la formación de compuestos derivados del furano o pirano, generados a partir de la enolización, deshidratación y formación de ciclos, siendo el HMF es uno de los compuestos principales originados por la degradación ácida de hexosas.<sup>4,6-8, 19</sup>

Éste es un compuesto derivado del furano (**Imagen 4**). Se puede obtener a partir de la deshidratación de monosacáridos con la pérdida de 3 moléculas de agua y es necesario el uso de algún catalizador ácido en caso de usar polisacáridos o disacáridos. Debido a esto, es fácil encontrar este compuesto en productos alimentarios que contienen azúcares reductores y que se hayan sometido a un calentamiento, el cual favorece la deshidratación.<sup>19-21</sup>

Sin embargo, el HMF también puede hallarse de forma natural en materiales con celulosa, debido a que ésta se hidroliza formando subunidades de glucosa, su isomerización conduce a fructosa y ésta se transforma en HMF.<sup>18-19</sup>



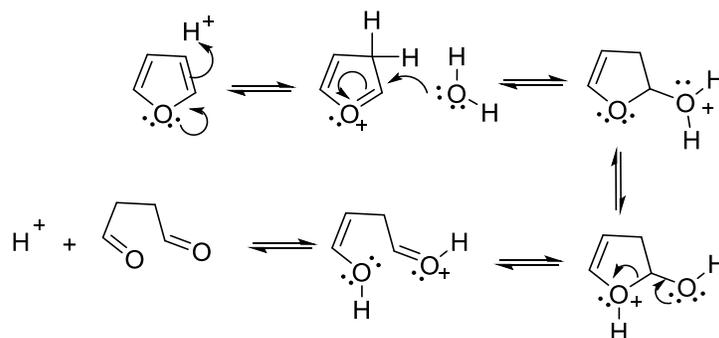
**Imagen 4.** Estructura del 5-hidroximetilfurfural

El HMF no se encuentra en alimentos frescos, por lo que se ha utilizado como un buen indicador para controlar el calentamiento en los alimentos procesados industriales como en la leche, jugos de frutas, miel, café y cereales, entre otros.<sup>4,20</sup>

En algunos estudios se han utilizado distintos ácidos para su formación. Algunos de estos han sido ácidos orgánicos (*p*-TsOH, ácido maleico), ácidos inorgánicos (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y ácidos de Lewis (ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>).<sup>19</sup>

Cabe mencionar que el furano y sus derivados son compuestos que sufren reacciones de apertura en medio ácido debido a su carácter débilmente aromático (**Imagen 5**).<sup>19,22-24</sup>

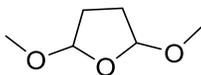
Esto permite la formación de productos 1,4-dicarbonílicos, que a su vez pueden reaccionar con un grupo  $\alpha$ -amino de un aminoácido para formar una base de Schiff o diferentes productos como lo son los pirroles.



**Imagen 5.** Mecanismo de reacción de la apertura del furano para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

### 1.3 Dimetoxitetrahydrofurano (2,5-DMTH)

Es un compuesto comercial que consta del grupo metoxilo como protector, para evitar la descomposición o la alta reactividad del succinaldehído (**Imagen 6**). Este grupo protector se hidroliza fácilmente por medio de ácidos acuosos diluidos, dando los aldehídos o cetonas de los que derivan como éste que deriva del succinaldehído (**Imagen 7**).<sup>24</sup>



**Imagen 6.** Estructura del 2,5-DMTH



**Imagen 7.** Estructura del succinaldehído

## 1.4 Generalidades del pirrol

El pirrol es un anillo heterocíclico y aromático de cinco átomos y cada átomo tiene una hibridación  $sp^2$ ; conteniendo un átomo de nitrógeno y cuatro átomos de carbono. La estructura base se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza.<sup>25-27</sup>

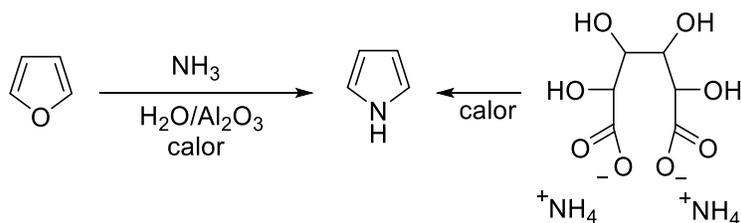
Se ha reportado la presencia de pirroles en los alimentos procesados así como en productos naturales desde 1960.<sup>27</sup>

Han sido identificados veinticinco pirroles en el humo de tabaco, veintitrés en el café, catorce en maní tostado, diez en avellana tostada y siete en palomitas. También se han identificado cinco pirroles en estofado de carne enlatada, carne cocida, carne de res frita, hígado de cerdo cocido, espárragos cocidos, puerros, pan, cacao tostado, té verde tostado y barras de regaliz.<sup>28</sup>

## 1.5 Síntesis de pirroles

Los pirroles sustituidos se pueden obtener por medio de una gran variedad de métodos sintéticos.<sup>28-34</sup>

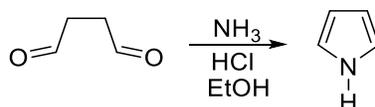
El pirrol se sintetizó en 1860 por primera vez, pirolizando la sal de amonio del ácido múxico, obtenido al oxidar la galactosa. Sin embargo, antes se aisló del aceite de huesos, obteniéndose a partir de su destilación destructiva. El pirrol se prepara industrialmente pasando una mezcla de furano, amoníaco y vapor sobre alúmina caliente (**Imagen 8**).<sup>25,29-30</sup>



**Imagen 8.** Obtención del pirrol a través de la síntesis industrial y de mucato amónico.

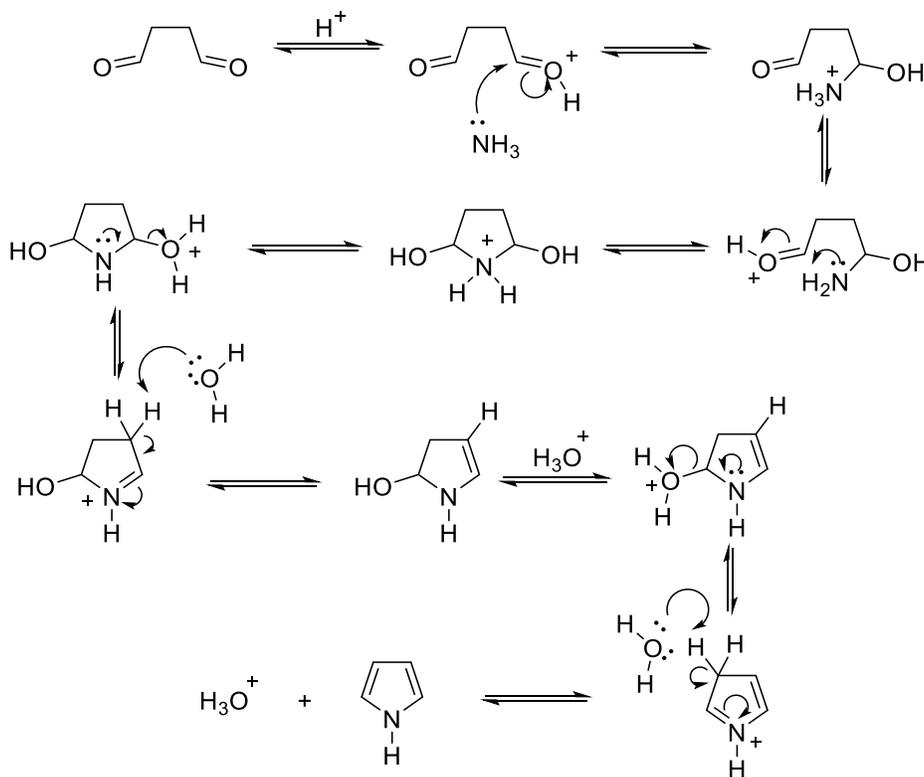
### 1.5.1. Síntesis de Paal-Knorr

Una de las síntesis más simples es la de Paal-Knorr. En esta reacción un compuesto 1,4- dicarbonílico se calienta en presencia de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) o una amina primaria ( $\text{R-NH}_2$ ), en medio ácido (**Imagen 9**).



**Imagen 9.** Obtención del pirrol a través de la reacción de Paal Knorr

El par electrónico del nitrógeno de la amina ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo, formándose así un amino alcohol, luego ocurre otro ataque nucleofílico con el par electrónico de la amina ( $-\text{NH}_2$ ) al otro carbonilo, formando una dihidroxi pirrolidina y por medio de un par de deshidrataciones se forma el anillo pirrólico (**Imagen 10**).<sup>26,30-31,34</sup>



**Imagen 10.** Mecanismo de reacción de la síntesis Paal-Knorr.

### 1.5.2. Síntesis de pirroles en la reacción de Maillard

Los pirroles presentes en los alimentos se identificaron por primera vez a mediados de la década de 1960 en el café. Se han realizado varios estudios para la obtención de los pirroles sustituidos debido a que pueden proveer características de olor útiles en perfumes y sabores para alimentos. Algunos se han utilizado como aromas artificiales en productos tostados.

Puesto que muchos pirroles tienen sabores y aromas potentes, un mayor conocimiento de su origen puede permitir el control de su formación con el fin de mejorar los sabores deseados o minimizar los sabores indeseables en los productos alimentarios.<sup>36</sup>

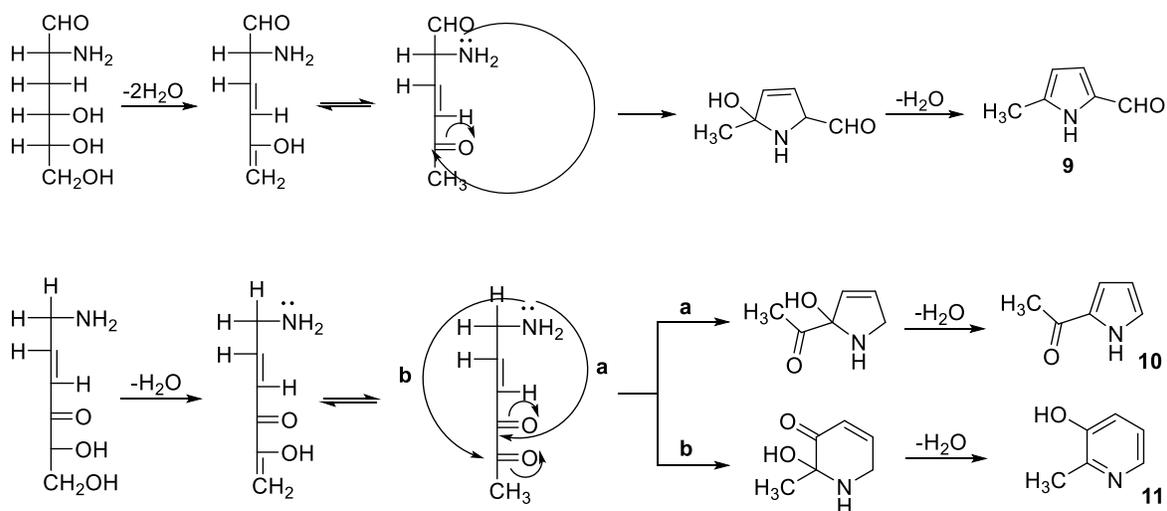
La formación de pirroles en sistemas de D-glucosa/amina en mezcla de ácidos se ha estudiado por varios investigadores y se han propuesto rutas e intermediarios. Las reacciones que se han llevado a cabo en el laboratorio son una serie de experimentos sobre la reacción de Maillard en la que se ha usado D-glucosa, D-arabinosa y D-fructosa con ácido 4-aminobutírico, como un aminoácido inactivo de Strecker, que se asemeja a la lisina unida a un péptido. Se ha observado en estas investigaciones que las 3-desoxialdocetosas son intermediarios de los 2-formilpirroles y que tanto la 4 y la 1-desoxidicetosa son intermediarios clave para la formación de 2-acetilpirroles.

Los pirroles están estrechamente relacionados en estructura a los furanos, por lo que se ha especulado la formación de estos por medio de la reacción de una 3-desoxicetosa con amoníaco o un compuesto amino, seguida de la deshidratación y cierre del anillo.<sup>15</sup> También se ha visto que a temperaturas más elevadas (120 °C - 180°C) aumenta la formación de los pirroles.<sup>11, 15</sup>

En una reacción propuesta entre glucosa y aminas primarias, se observó la formación de pirrolinas. El rendimiento a pH ligeramente ácido se aproxima al 10%, si el reactante es el ácido caproico, aunque también se puede obtener de una mezcla glucosa-lisina con un rendimiento del 1% luego de 7 días de incubar la reacción.

En otro estudio de una reacción entre la L-serina y la D-glucosa se obtuvieron tres compuestos: 1*H*-pirrol, 2-etil-1*H*-pirrol y 2-(1-pirrolil)etan-1-ol. El mecanismo de reacción que se propuso para la formación de estos compuestos se basó en la distribución isomérica y los intermediarios disponibles en el medio de reacción. Los pirroles fueron formados por la interacción de intermediarios 1,4-dicarbonílicos con compuestos amino, similar a la síntesis clásica de Paal-Knorr.

Usando glucosa y glicina; Nyhammar, otros autores, demostraron que la formación de 5-metilpirroles-2-carboxaldehídos (9), 2-acetilpirrol (10) y la piridina (11) pueden resultar de 3 intermediarios  $\alpha$ -aminocarbonilos formados durante la reacción de Strecker (**Imagen 11**).<sup>36</sup>



**Imagen 11.** Formación de pirroles y piridina a partir de los intermediarios de Amadori.

Finalmente, estudios recientes sugieren que los pirroles surgen principalmente a través de reacciones de Maillard o Strecker entre azúcares o compuestos carbonílicos y aminoácidos (prolina e hidroxiprolina) durante el procesamiento (**Imagen 12**).<sup>18-19, 35-36</sup>



Además de estos estudios, se han hecho otros en productos alimentarios, en los que se han hallado varios pirroles que aportan sabores y aromas específicos.

Al analizar una muestra de cacao fresco de Venezuela, sólo se halló un pirrol, mientras que en el cacao seco y el cacao tostado, el número de compuestos pirrólicos encontrados aumentó de 1 a 4, como resultado del tratamiento térmico al que son sometidos los granos, pudiendo ocurrir la reacción de Maillard.<sup>38</sup>

En el café tostado se han encontrado 2-formil-1-metilpirrol, *N*-furfurilpirrol, 1-*H*-pirrol y 1-metil-1-*H*-pirrol.<sup>11,28,39</sup>

Los pirroles *N*-sustituidos, pirroles 2-sustituidos y derivados del 2-formilpirrol fueron los compuestos distribuidos más extensamente en los sabores de la comida, dando notas características a sabores quemados y terrosos.<sup>11</sup>

El compuesto 2-acetilpirrol es uno de los compuestos volátiles más importantes en las barras de regaliz y se ha encontrado en una gran variedad de alimentos, dando olores como a caramelo. El 2-formilpirrol fue encontrado en 16 productos naturales dando olores como a maíz dulce, mientras que los derivados *N*-metil y *N*-etil se encuentran frecuentemente en varios productos.<sup>28,40-43</sup> El último compuesto es un componente típico del café que le da un sabor tostado y quemado.

Los pirroles *N*-sustituidos tienen aplicaciones para sabores de nuez y tostados.

La 1-pirrolina puede impartir el sabor a mantequilla a una margarina manufacturada, mientras que los derivados 3-pirrolina, *N*-metil y *C*-alquil pirrolidinas fueron identificadas en el tabaco. La pirrolidina fue encontrada en productos como pescado, caviar, queso, cerveza, vino y tabaco. Su olor a amina potente y característica explica las notas a pescado y fermentadas de estos alimentos.<sup>28</sup>

El compuesto 2-acetil-1-metilpirrolidina fue hallado en el pan y tiene un sabor típico.<sup>11</sup> Se ha señalado que la presencia de *N*-nitrosopirrolidina y su derivado 3-hidroxi, junto con otras aminas alifáticas carcinogénicas, están presentes en el aroma de tocino frito y algunas carnes cocidas. La  $\alpha$ -pirrolidona fue identificada como componente aromático volátil del arroz cocido. También se encontró en las avellanas tostadas y en el tabaco, así como su derivado *N*-metilo. Otros derivados alquilados de la pirrolidona se caracterizaron en el cerdo cocido y en el hidrolizado de proteína de soja, respectivamente.<sup>40-43</sup>

## 1.6 Técnicas para análisis de compuestos orgánicos

La espectroscopía es una técnica de análisis que se basa en la absorción de radiación por parte de las moléculas. Aunque existen muchos tipos de espectroscopía, las más utilizadas en química orgánica se agrupan en cuatro categorías:

- espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)
- espectroscopía de infrarrojo
- espectroscopía de ultravioleta
- espectrometría de masas

**Tabla 1.** Técnicas espectroscópicas.

Técnica espectroscópica	Información obtenida
Infrarrojo	Grupos funcionales a partir de las absorciones observadas
Espectrometría de masas	Permite determinar la fórmula molecular y adquirir información del esqueleto carbonado de las subestructuras a partir de las fragmentaciones
Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$	Determinación de la estructura molecular, diferentes tipos de átomos presentes, cómo están conectados entre sí, su orientación en el espacio, su cercanía con otros átomos.

### 1.6.1. Espectroscopía de RMN $^1\text{H}$ y RMN $^{13}\text{C}$

La espectroscopía de RMN fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos y en 1951 se descubrió que es una técnica de elucidación estructural muy útil.

Esta técnica se basa en examinar las propiedades magnéticas de átomos específicos de las moléculas, se basa en las propiedades magnéticas que poseen algunos núcleos atómicos para extraer información estructural de la muestra que se está analizando.

La combinación de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  constituyen una gran herramienta para investigar los principales átomos que forman las moléculas orgánicas.

Con los resultados de RMN  $^{13}\text{C}$  podemos complementar la información de RMN  $^1\text{H}$ . Por medio de la RMN  $^1\text{H}$  se puede deducir la estructura del esqueleto carbonado; el área de una señal de resonancia es proporcional al número de núcleos que producen esa señal, lo que permite su integración. Además, no todas las líneas espectrales son simples (singuletes), sino que como resultado de acoplamientos entre espines nucleares de núcleos vecinos se producen desdoblamientos de señales, separados por una frecuencia característica o constante de acoplamiento, mientras que con la RMN  $^{13}\text{C}$  se determina el entorno magnético de los átomos de carbono. <sup>44-45</sup>

### 1.6.2. Espectrometría de masas

La consecuencia más sencilla del bombardeo electrónico en un espectrómetro de masas es la formación del ion molecular, es decir, del radical catión resultante de la pérdida de un electrón por una molécula de la muestra.

Dentro de los espectros de masas podemos encontrar diferentes tipos de picos, que corresponden a los iones característicos. Uno es el ion molecular ( $M^+$ ), el cual presenta la misma masa que la molécula neutra. Otro pico importante es el pico base, es el más alto y las alturas de los otros picos se miden y expresan en porcentajes de la altura de éste (100%); además de que corresponden frecuentemente al resultado de la pérdida de una molécula estable pequeña. <sup>45-46</sup>

En los espectros de los compuestos orgánicos se observa una pequeña señal a una unidad de masa superior a la del ion molecular ( $M+1$ ) y se debe a la abundancia natural del isótopo  $^{13}\text{C}$ .

El ion molecular constituye una importante información, pero en algunos casos, el pico del ion molecular puede no resultar evidente. Esto se debe a que algunas veces la molécula se fragmenta completamente antes de que pueda ser detectado. A veces el pico se puede observar si se disminuye el voltaje de la fuente de ionización

electrónica ya que, al impartir menos energía al ion molecular, la fragmentación disminuye y la señal correspondiente se hace más intensa.

Por medio de esta técnica de análisis cualitativo y cuantitativo, se puede obtener el peso molecular promedio de las estructuras de los compuestos analizados, además de que se puede observar la fragmentación y el % existente de esos compuestos fragmentados. A partir de los resultados se pueden proponer las estructuras de los iones fragmentados.<sup>46-47</sup>

### **1.6.3. Espectroscopía de Infrarrojo**

Es una de las técnicas espectroscópicas más versátiles y de mayor aplicación en la caracterización e identificación de materiales porque es usada para analizar químicamente un compuesto y determinar la estructura. Esto debido a que cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, la vibración intramolecular, con frecuencia igual a la de la radiación, aumenta en intensidad, generando señales con frecuencias que corresponden a la vibración de un enlace específico.

La Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) se ha convertido en la técnica más aceptada para medir los espectros de infrarrojo de alta calidad, ya que permite la obtención de espectros de forma rápida y precisa.<sup>47-49</sup>

El ATR (Attenuated Total Reflection) es una técnica de muestreo utilizada en el IR, la cual se produce cuando una radiación infrarroja entra en un cristal ATR transmisor y de alto índice de refracción. El cristal está diseñado para permitir una reflexión interna total que crea una onda evanescente sobre la superficie del cristal. Esta onda se extiende a la muestra que se mantiene en contacto íntimo con el cristal, registrándose el espectro de infrarrojo del analito.<sup>47</sup>

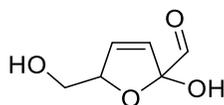
Por medio de la técnica FTIR/ATR, se pueden obtener espectros en la región del infrarrojo entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  y  $400\text{ cm}^{-1}$ .<sup>47</sup>

## CAPÍTULO 2

### JUSTIFICACIÓN

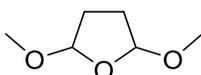
#### 2.1 Justificación de la investigación

En investigaciones anteriores; en el Laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica, sobre la Reacción de Maillard con la idea de obtener y aislar moléculas derivadas de pirrol, se inició un estudio para determinar las condiciones óptimas para la síntesis del HMF y bajo éstas, añadir aminoácidos y aminas a fin de atrapar el intermedio de reacción. De los resultados obtenidos, se propuso una estructura cíclica tipo furano (**Imagen 14**) como intermedio para la formación de los derivados pirrólicos.<sup>53</sup>



**Imagen 14.** Estructura propuesta antes del ataque nucleofílico.

En este sentido, se consideró un sistema comercial cíclico tipo furano (**Imagen 15**) para llevar a cabo pruebas de apertura y ciclación a pirroles.



**Imagen 15.** Estructura del compuesto 2,5- dimetoxitetrahydrofurano

Por lo que este proyecto consiste en hacer reaccionar a este derivado de furano con varios  $\alpha$ -aminoácidos y anilina, con la finalidad de determinar las condiciones de reacción para la obtención in vitro de derivados pirrólicos simulando la reacción de Maillard.

## CAPÍTULO 3

### OBJETIVOS E HIPÓTESIS

#### 3.1 Objetivos

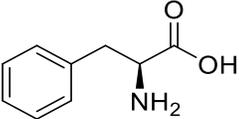
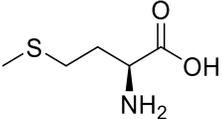
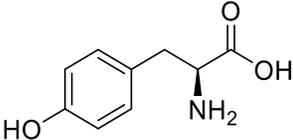
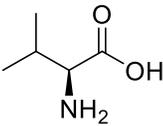
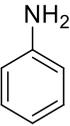
##### 3.1.1 Objetivo general

- a) Obtener derivados pirrólicos a partir del compuesto comercial 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (2,5-DMTH) y derivados aminados para proponer el mecanismo y las condiciones adecuadas de la reacción.

##### 3.1.2 Objetivos particulares

- a) Estudiar las condiciones ácidas más favorables para la apertura del 2,5-DMTH en presencia de derivados aminados (**Tabla 2**) para la obtención de pirroles.

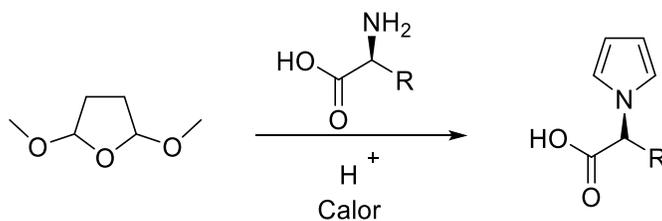
**Tabla 2.** Compuestos a utilizar para la obtención de los derivados pirrólicos.

		
<b>L-fenilalanina</b>	<b>L-metionina</b>	<b>L-tirosina</b>
		
<b>L-valina</b>	<b>Anilina</b>	

- b) Obtener y purificar los derivados pirrólicos para realizar su correspondiente caracterización mediante técnicas utilizadas en química orgánica (Espectroscopía de infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), además de determinar las propiedades físicas.

### 3.2 Hipótesis

Se obtendrá el medio ácido ideal para la apertura del anillo tipo furano presente en la molécula 2,5-DMTH, permitiendo que el grupo amino libre, de los  $\alpha$ -aminoácidos, se adicione a éste y se formen los derivados pirrólicos correspondientes a cada reacción (**Imagen 16**).



**Imagen 16.** Síntesis general de los derivados pirrólicos.

## CAPÍTULO 4

### METODOLOGÍA

#### 4.1 Instrumentación

El peso de los reactivos y los productos se determinaron en una balanza analítica OHAUS Pioneer Series.

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida por medio de un Rotavapor Büchi-R-215 adaptado a una bomba de vacío.

Se utilizó la cromatografía en capa fina para el seguimiento de la reacción. Se usaron placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (Aldrich), las cuales fueron reveladas en una cabina con lámpara UV con revelador.

El punto de fusión de los productos se obtuvo en un aparato Electrothermal IA9000 usando capilares de vidrio.

La purificación se llevó a cabo por medio de una cromatografía flash, utilizando gel de sílice Merck como fase estacionaria y mezclas de disolventes como fase móvil.

La caracterización de los derivados pirrólicos se logró mediante las técnicas de espectroscopía RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR y espectrometría de masas; las cuales se llevaron a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAII) de la Facultad de Química de la UNAM y en la Unidad de Servicios para la Industria Petrolera (USIP).

Los espectros de espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$  obtenidos se analizaron por medio del software MestReNova versión 11.0.4 de Mestrelab Research. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm. Dichos espectros se obtuvieron en un equipo Varian Unity Inova R de 300MHz y algunos en espectrómetro de 9.4 T VARIAN modelo VNMRS de 400 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia interna y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente.

Los espectros de masas de Alta Resolución se obtuvieron por medio de un equipo Agilent 6530 Q-TOF, con la técnica electrospray y detector de tiempo de vuelo (ESI-TOF). Mientras que los espectros de infrarrojo fueron obtenidos vía Reflectancia

Total Atenuada (ATR) en un espectrofotómetro FTIR/FIR 400 Perkin Elmer, que tiene un rango espectral de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

## 4.2 Disolventes y reactivos para la síntesis

### 4.2.1 Disolventes

El hexano, etanol, metanol, acetato de etilo, diclorometano y acetona fueron de grado técnico y antes de utilizarse se destilaron previamente.

### 4.2.2 Reactivos utilizados

**Tabla 3.** Reactivos utilizados durante la experimentación

Nombre del reactivo	%Pureza	Marca del reactivo
2,5 DMTH	98	<i>SIGMA- ALDRICH</i>
L-metionina	98	<i>SIGMA- ALDRICH</i>
L-valina	98	<i>SIGMA- ALDRICH</i>
L-tirosina	98	<i>SIGMA- ALDRICH</i>
L-fenilalanina	99	<i>SIGMA- ALDRICH</i>
Anilina	99	<i>SIGMA- ALDRICH</i>

## 4.3 Pruebas de la síntesis

Para la formación de los derivados pirrólicos se realizaron varios ensayos, en los que se utilizaron algunos catalizadores ácidos, como el HCl en distintas concentraciones y el *p*-TsOH (ácido para-toluensulfónico), los cuales se han usado en otros experimentos realizados en el laboratorio.

A continuación, en la **Tabla 4**, se describen las condiciones y el tiempo de calentamiento a reflujo en las primeras pruebas de síntesis de los derivados pirrólicos a partir de 2,5- DMTH en presencia de L- fenilalanina en medios ácidos. Se observa en la tabla que los tiempos de reflujo son diferentes para cada reacción, ya que se dio seguimiento a la reacción en cromatografía de placa, observándose que en la reacción con *p*-TsOH ya no había reactivos a las 48 horas, siendo la única

reacción en la que se obtuvieron resultados positivos en la obtención del derivado pirrólico.

De este último tratamiento se tomó una pequeña muestra de la mezcla de reacción para realizar un análisis por RMN  $^1\text{H}$  y en el espectro del producto de la síntesis 4 (**Espectro 1**) se observaron 2 señales triples (t), características de los protones del anillo pirrólico en 6.72 y 6.14. Dichas señales t son cercanas a las reportadas en la literatura en 6.62 y 6.05 ppm. <sup>43</sup>

A la par, se realizaron otras síntesis de los derivados pirrólicos, utilizando los compuestos L-leucina (0.9925 g,  $7.5668 \times 10^{-3}$  mol) y 2,5-DMTH (1.0000 g,  $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), en medio acidificado con 50  $\mu\text{L}$  de HCl. Y otra con L-valina (0.8864 g,  $7.5668 \times 10^{-3}$  mol) y 2,5-DMTH (1.0000 g,  $7.5668 \times 10^{-3}$  mol) en medio ácido con 100  $\mu\text{L}$  de HCl. Con las reacciones 1-3 y con estas últimas dos reacciones, se pudo concluir que el HCl no era un catalizador útil para la obtención de los derivados pirrólicos, dado que se recuperaban los  $\alpha$ -aminoácidos por medio de filtración y secado de los productos obtenidos de la mezcla de reacción, además de que en la cromatografía en placa se observaba que después de 2 u 8 días aún habían reactivos en la mezcla de reacción, a pesar de que cambiaba el color de la ésta, pasando de un color transparente a un color café oscuro.

**Tabla 4.** Condiciones de reacción para el 2,5-DMTH y la L-fenilalanina en la obtención de pirroles.

Tratamiento	Condiciones en calentamiento a reflujo	Tiempo de reflujo	%Rendimiento
1	HCl (50 $\mu\text{L}$ ), 70 mL EtOH	2 días	X
2	HCl (100 $\mu\text{L}$ ), 70 mL EtOH	2 días	X
3	HCl (150 $\mu\text{L}$ ), 70 mL EtOH	8 días	X
4	90% en peso de Ácido <i>p</i> -toluensulfónico, 70 mL EtOH	48 horas	16.08

#### 4.4 Síntesis general

En una parrilla de calentamiento, se colocó un matraz de bola de una boca provisto con agitador magnético sobre un recipiente con baño de arena. En el matraz se adicionó 70 mL de etanol (EtOH), 10% *p*-TsOH de la masa total de los reactivos, la cantidad calculada del derivado aminado para que la reacción fuera 1:1 con el 2,5-DMTH. A dicho matraz se le acopló una trampa Dean-Stark y un refrigerante.

La reacción se mantuvo en calentamiento a reflujo con agitación constante. Al coleccionar cierta cantidad de agua, ésta se retiró de la trampa.

Después de las 24 horas de reacción, se realizó una cromatografía en placa fina para darle seguimiento a la reacción. En dicha placa, se aplicaron las 2 materias primas ( $\alpha$ -aminoácido o anilina y 2,5-DMTH) y el compuesto obtenido. Se realizaron placas que se eluyeron con una mezcla de disolventes orgánicos para encontrar la mezcla adecuada para separar el compuesto. Dichas placas se revelaron con luz UV y en cámaras de yodo.

Al ver que ya no había reactivos en la mezcla de reacción, se evaporó el EtOH y se purificó la mezcla sólida en columna por medio de una cromatografía flash y se coleccionaron fracciones de 10 mL en tubos de ensayo.

Durante la cromatografía flash se monitoreó la obtención del producto en las fracciones por medio de la cromatografía en capa fina. Aquellas fracciones; con producto puro, se juntaron en un matraz de bola 100 mL y se evaporaron en un rotavapor a presión reducida, obteniéndose los productos para hacer los análisis de espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

La purificación de los compuestos 3-5, se hicieron en cromatografía flash a gradiente debido a que por cromatografía en capa fina era evidente la dificultad para separar la mezcla de compuestos.

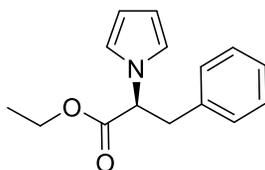
Las síntesis descritas a continuación son las obtenidas a partir de la reacción con 2,5-DMTH en un medio acidificado con *p*-TsOH.

## 4.5 Síntesis de los derivados pirrólicos

### 4.5.1. Síntesis del compuesto 1

Para la síntesis de este derivado pirrólico se realizó la metodología descrita en la síntesis general, colocando 1.2499 g de L-fenilalanina ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 1.0000 g de 2,5-DMTH ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 0.2250 g de *p*-TsOH (10% gramos totales de reactivos) en 70 mL de etanol. El tiempo de calentamiento a reflujo para esta reacción fue de 2 días.

La cromatografía flash se llevó a cabo con 2 mezclas de disolventes, hexano: acetona relación 7:3 y hexano: acetona relación 1:1.



**Fórmula mínima: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>**

**Peso molecular: 243.31 g/mol**

**Color: líquido amarillo dorado**

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3102-3030, 2972-2845, 1952-1885, 1736.54, 1614.47, 1593.34, 1487, 1369, 1164.73, 721 y 697.

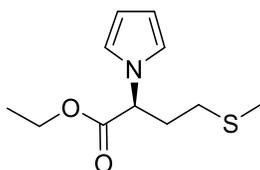
**EM-IE m/z:** 243.100, 170.10, 152.07.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; ppm):** δ 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.14 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.14 (qd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz; ppm):** δ 170.10, 136.37, 128.89, 128.52, 127.00, 120.06, 108.61, 63.69, 61.59, 39.66, 14.00.

#### 4.5.2. Síntesis del compuesto 2

Se hicieron reaccionar 1.1516 g de L-metionina ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 1.0000g de 2,5-DMTH ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 0.2172 g de *p*-TsOH (10% gramos totales de reactivos), en 70 mL de etanol. Esta reacción también duró 2 días de calentamiento a reflujo y se utilizó la mezcla hexano:AcOEt, relación 95:5, para la purificación del compuesto en cromatografía flash.



**Fórmula mínima: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S**

**Peso molecular: 227.32 g/mol**

**Color: líquido color amarillo pardo**

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3100, 2972-2845, 1736.36, 1600, 1552, 1488, 1368, 1181

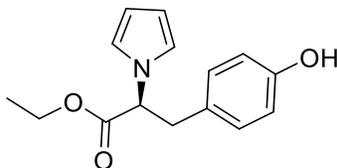
**EM-IE m/z:** 226.11, 211.09

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz; ppm):** δ 6.77 (t, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 2H), 6.20 (t, 2H), 4.87 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.42 (dddd, 2H), 2.28 (dddd, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz; ppm):** δ 170.58, 120.15, 108.80, 61.72, 60.09, 31.92, 30.13, 15.38, 14.14.

### 4.5.3. Síntesis del compuesto 3

Se colocaron 1.3710 g de L-tirosina ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 1.0000 g de 2,5-DMTH ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol) y 0.2371 g de *p*-TsOH (10% gramos totales de reactivos) en 70 mL de etanol. Esta reacción también tuvo un tiempo de calentamiento a reflujo de 2 días y para poderla purificar se utilizó una cromatografía flash usando, como mezcla de disolventes.



**Fórmula mínima: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>**

**Peso molecular: 259.31 g/mol**

**Color: sólido color amarillo pardo**

**Punto de fusión: 69.7-71.8 °C**

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3100-3570, 3136-3090, 2972-2845, 1899, 1706.36, 1640.09, 1550.92, 1486, 1368, 1174.89, 841.

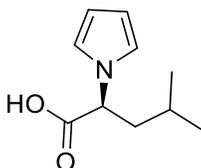
**EM-IE m/z:** 232.85, 134.93

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; ppm):** δ 6.88 (dt, 2H), 6.74 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 6.68 (dt, 2H), 6.16 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 22.1, 9.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz; ppm):** δ 170.50, 154.84, 130.05, 128.09, 120.11, 115.42, 108.57, 63.93, 61.73, 38.66, 13.99.

#### 4.5.4. Síntesis del compuesto 4

Para esta síntesis se adicionaron 0.8864 g de L-valina ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 1.0000 g de 2,5-DMTH ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 0.1886 g de *p*-TsOH (10% gramos totales de reactivos), en 70 mL de etanol. Dicha reacción duró 5 días con calentamiento a reflujo; al término de ésta se hizo una cromatografía flash a gradiente para purificar el compuesto, usando primero una fracción de 200 mL de DCM, después una mezcla de eluyentes DCM:MeOH (95:5).



**Fórmula mínima:  $C_{10}H_{15}NO_3$**

**Peso molecular: 167.21 g/mol**

**Color: sólido color pardo**

**Punto de fusión: 58.3-60.1 °C**

**IR ( $cm^{-1}$ ):** 3103.48, 2972-2845, 1738.83, 1547, 1388-1369, 1269.02, 1130 y 1179.

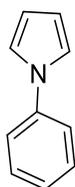
**EM-IE m/z:** 166.10, 122.06, 80.00

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 301 MHz; ppm)  $\delta$**  9.82 (s, 1H), 6.76 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.18 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.42 (qdd,  $J = 9.9, 6.6$  Hz, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz; ppm):  $\delta$**  176.68, 120.49, 108.62, 68.71, 31.79, 19.42 y 18.66.

#### 4.5.5. Síntesis del compuesto 5

Para la realización de esta reacción, se mezclaron 0.7045 g de anilina ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol), 1.0000 g de 2,5-DMTH ( $7.5668 \times 10^{-3}$  mol) y 0.1704 g de *p*-TsOH (10% gramos totales de reactivos), en 70 mL de etanol. El tiempo de calentamiento a reflujo en esta síntesis fue de 6 días y para aislar el derivado pirrólico se realizó una cromatografía flash a gradiente; utilizando primero una fracción de 200 mL de hexano, después una fracción de 200 mL de hexano:acetato de etilo (9:1) y finalmente una fracción de 200 mL de hexano:AcOEt (8:2).



**Fórmula mínima: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N**

**Peso molecular: 143.19 g/mol**

**Color: sólido blanco brillante**

**Punto de fusión: 58.3-60.1 °C**

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3106, 1693- 1730, 1599, 1555, 715 y 756.

**EM-IE m/z:** 144.10, 115.09

**RMN <sup>1</sup>H (301 MHz, Cloroformo-d)** δ 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.02 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 2.2 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz; ppm)** δ 140.85, 129.61, 125.67, 120.58, 119.38, 110.51.

## CAPÍTULO 5

### RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 5.1 Caracterización de los derivados pirrólicos

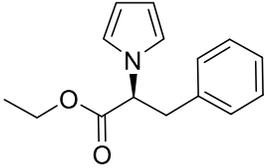
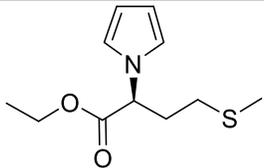
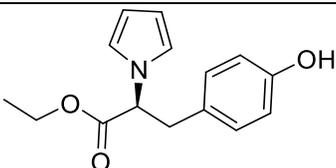
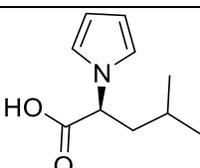
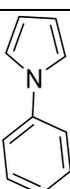
En esta sección se presentan y discuten los resultados de este proyecto. Este proyecto es un seguimiento a los estudios de la reacción de Maillard y caramelización que se han generado en el laboratorio.

En la literatura se encuentra reportado que los furanos pueden experimentar reacciones de apertura en medio ácido generando compuestos 1,4-dicarbonílicos, además de que se han utilizados varios ácidos para generar HMF. Estos antecedentes y los proyectos anteriores en el laboratorio 201, permitieron proponer ácidos como el HCl y *p*-TsOH como catalizadores ácidos para la síntesis de los derivados pirrólicos.

Por medio de los resultados presentados en la **Tabla 4**, se decidió que el ácido inorgánico (HCl) no estaba resultando como catalizador en la reacción; sin embargo, con el ácido orgánico (*p*-TsOH) se obtuvo el primer derivado pirrólico a partir de la reacción entre la L- fenilalanina y 2,5- DMTH.

En los puntos **4.5.1- 4.5.5** se describen los tratamientos ácidos con *p*-TsOH para la apertura del 2,5-DMTH en presencia de algunos derivados aminados, con el propósito de formar los pirroles correspondientes. Con dichas metodologías ocupadas para la síntesis de los derivados pirrólicos, se obtuvieron los siguientes 5 compuestos puros (**Tabla 5**). Cada uno proveniente de la reacción entre el 2,5-DMTH y los respectivos derivados aminados: L-fenilalanina, L-metionina, L-tirosina, L-valina y anilina. Correspondiendo el compuesto 1 a la reacción entre la L-fenilalanina y 2,5-DMTH, el compuesto 2 obtenido a través de la reacción entre la L-metionina y 2,5- DMTH y así sucesivamente.

**Tabla 5.** Características de los compuestos pirrólicos obtenidos.

#	Compuesto	MM (g/mol)	Apariencia	%Rendimiento
1		243.31	Líquido	16.08
2		227.32	Líquido	40.66
3		259.31	Sólido	18.47
4		167.21	Sólido	20.60
5		143.19	Sólido	43.18

Cada derivado pirrólico obtenido tiene propiedades físicas distintas. Algunos son sólidos y otros son líquidos a temperatura ambiente, pero son solubles en disolventes orgánicos comunes como el diclorometano, acetona y metanol.

Con respecto a la cantidad de producto obtenido, se obtuvo más del compuesto **2** y de **5**, probablemente a la obtención de otros productos generados en las mezclas de reacción, los cuales no se pudieron purificar.

También fue interesante que el medio de reacción condujo a la esterificación del carboxilato de los  $\alpha$ -aminoácidos en los compuestos 1-3.

## 5.2 Caracterización por espectroscopía de RMN $^1\text{H}$ y RMN $^{13}\text{C}$

Siendo que el compuesto de partida es el 2,5-DMTH, los productos finales presentan una gran similitud estructural por lo que las señales de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  analizados, aparecerán de manera similar en los espectros.

Algo que relaciona a los primeros 4 compuestos obtenidos es la presencia de un centro estereogénico, que genera un par de hidrógenos diasterotópicos en el carbono vecino a éste. Estos átomos de hidrógeno se encuentran en ambientes químicos distintos a causa de la proximidad del centro quiral, cada uno de estos está acoplado con el hidrógeno geminal y con el hidrógeno del carbono quiral, generando cada uno una señal doble de dobles en algunos casos.

También es posible observar en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los 5 compuestos obtenidos, las 2 señales triples características de los hidrógenos del anillo de pirrol, dichas señales se encuentran entre 6.14 y 7.02 ppm aproximadamente.

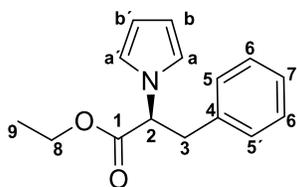
En los primeros 3 compuestos sintetizados, es posible observar unas señales alrededor de 1.18-1.28 (triple) y en 4.14-4.16 ppm (cuádruple o doble cuádruple), que integran para 3 y 2 hidrógenos, respectivamente. Esto indica que ocurrió una reacción de esterificación del carboxilato presente en los  $\alpha$ - aminoácidos, que se corrobora con los espectros de IR y espectrometrías de masas, que se discutirán más adelante.

Este tipo de reacción fue posible debido a que se lleva a cabo un calentamiento en medio ácido y con eliminación mecánica del agua formada.<sup>51-52</sup>

Al analizar los espectros (**Espectro 13-16**) de la reacción con 2,5-DMTH y valina, no hay señales ni picos característicos del éster.

A continuación, se describen los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de cada derivado pirrólico obtenido.

En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 1 (**Espectro 1**), se observan 9 señales debido a los diferentes protones que hay en dicha molécula. En la **Imagen 17** podrán observar los números de los átomos de los que se describirán las señales.



**Imagen 17.** Estructura del compuesto 1.

En 7.21 ppm y 7.02 ppm aparecen señales múltiples que pertenecen a los hidrógenos del benceno, que integran para 3 y 2 hidrógenos, respectivamente.

Las señales triples en 6.72 ppm y 6.14 ppm son debidas a los hidrógenos del pirrol., correspondiendo la de 6.72 ppm a los hidrógenos (H) **a** y **a'**.

A 4.73 ppm, se observa una señal doble de dobles, que integra para 1 hidrógeno y corresponde al **H: 2**. La multiplicidad se debe a que los **H: 3** vecinos, son diasterotópicos, siendo magnéticamente y químicamente diferentes.

El cuádruple en 4.14 ppm que aparece doble e integra para 2 hidrógenos corresponde a los del metileno del etilo del éster **(H: 8)**.

Las señales dobles de dobles, 3.40 y 3.25 ppm, que integran para un hidrógeno corresponden a los átomos de los hidrógenos diasterotópicos (**H: 3**), ya que cada hidrógeno además de acoplarse al hidrógeno quiral vecino (**H: 2**), se acopla al hidrógeno geminal.

A campo alto, en 1.18 ppm, se encuentra una señal triple que integra para 3 hidrógenos y corresponde a los hidrógenos del metilo del etilo del éster (**H: 9**) que están acoplados a los hidrógenos del metileno (**H: 8**).

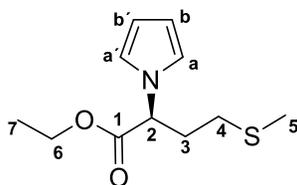
Analizando el espectro de RMN <sup>13</sup>C (**Espectro 2**) se perciben 9 señales correspondientes a los átomos de carbono en la molécula.

A campo bajo; 170.10 ppm, se encuentra la señal del carbono del carbonilo de éster (**C 1**). En 136.37 ppm se observa una señal para el carbono del benceno unido al metino. En 128.89, 128.52 y 127.00 ppm aparecen las señales de los carbonos de posición orto (**Carbono: 5 y 5'**), meta (**C: 6 y 6'**) y para (**C: 7**), respectivamente en el benceno.

Mientras que las señales de los carbonos del anillo pirrólico aparecen en 120.06 y 108.61 ppm. La que se encuentra en 120.06 corresponde a los carbonos cercanos

al nitrógeno en el anillo (**C: a y a'**). Siguiendo la observación del espectro, se encuentran las señales que corresponden a los carbonos con hibridación  $sp^3$  entre 64 y 14 ppm (**C: 3,2 y 8,9**).

El espectro RMN  $^1H$  del compuesto 2 (**Espectro 5**) muestra dos señales triples a campo bajo, 6.77 ppm y 6.20 ppm correspondientes a los hidrógenos presentes en el anillo pirrólico, cada una de las cuales integra para 2 hidrógenos. La señal doble de dobles que integra para 1 hidrógeno, 4.87 ppm, corresponde al hidrógeno **2** que se muestra en la **Imagen 18**.



**Imagen 18.** Estructura del compuesto 2.

El cuarteto que aparece en 4.21 ppm y que integra para 2 hidrógenos, corresponde al **H: 6**.

La señal en 2.42 ppm aparece como un doble de doble de doble de doble (dddd), parte de ella se traslapa con la otra señal dddd y corresponde a los hidrógenos del metileno unido al azufre e integra para dos hidrógenos (**H: 4**). La otra señal dddd aparece en 2.28 ppm y se asignó al metileno unido al carbono estereogénico (**H: 3**). Se observa esta multiplicidad al ser hidrógenos diastereoméricos y que perciben campos diferentes.

A campo alto 2.09 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos y que corresponde al metilo cercano al azufre (**H: 5**). Finalmente, la señal triple a 1.26 ppm, la cual integra para 3 hidrógenos corresponde a los **H: 6** del metilo.

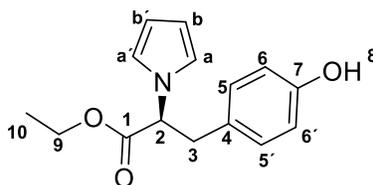
En el espectro RMN  $^{13}C$  (**Espectro 6**) se observan 9 señales de carbono que corresponden a los diferentes tipos de carbono en el compuesto.

A campo bajo, en 170.58 ppm se encuentra la señal de  $^{13}C$  para el carbonilo de éster (**C: 1**). Las siguientes señales, 120.15 y 108.80 ppm, corresponden a los

carbonos del anillo pirrólico (**C: a, a', b y b'**), la señal que está desplazada a campo bajo corresponde a los carbonos cercanos al nitrógeno.

Las señales que se encuentran en campo alto, 14.14 y 15.38 ppm, corresponden a los metilos que se encuentran a los extremos de la molécula. Sin embargo, el azufre afecta el desplazamiento de la señal del carbono del metilo unido a él (**C: 5**), apareciendo dicha señal en 15.38 ppm.

Analizando el espectro RMN  $^1\text{H}$  del 3-(4-hidroxifenil)-2-(1*H*-pirrol-1-il) propanoato de etilo (**Espectro 9**) se observan las señales correspondientes a los distintos hidrógenos esperados para su estructura. En la **Imagen 19** se podrán observar los números de los átomos de los que a continuación se describirán las señales.



**Imagen 19.** Estructura del compuesto 3.

Las dos señales dobles de triples, 6.88 y 6.68 ppm, corresponden a los hidrógenos del benceno, la que se encuentra en 6.88 ppm se asignó a los hidrógenos cercanos al hidroxilo (**6 y 6'**). Después se observan dos señales triples, 6.74 ppm y 6.16 ppm, las cuales corresponden a los hidrógenos del anillo del pirrol, cada señal integra para 2 hidrógenos.

Luego se puede observar una señal triple en 4.70 ppm que integra para 1 hidrógeno y se asignó al hidrógeno del carbono estereogénico (**H: 2**), el cual se acopla a cada uno de los hidrógenos diasterotópicos.

Siguiendo el análisis, se observa un cuarteto en 4.16 ppm que integra para 2 hidrógenos y corresponde a los hidrógenos **2**. En 3.34 y 3.19 ppm se observan 2 señales dobles de dobles correspondientes a los **H: 3**. La señal a 1.21 ppm, es triple e integra para 3 hidrógenos y corresponden a los hidrógenos **10**.

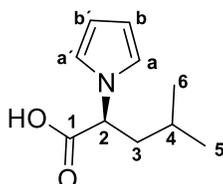
En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de este compuesto (**Espectro 10**), se observan las señales que corresponden a los carbonos de la estructura propuesta.

Las señales que se encuentran en 13.99, 38.66, 61.73 y 63.93 ppm, corresponden al carbono del metilo (**C: 10**), al carbono del metileno unido al benceno (**C: 3**), al carbono del metileno (**C: 9**) del etilo del éster y al carbono estereogénico (**C: 2**), respectivamente.

Las señales en 108.57 y 120.11 ppm, corresponde a los dos tipos de carbono aromáticos del pirrol. Mientras que en 115.42 ppm aparece la señal para los carbonos cercano al hidroxilo en posición *orto* (**C: 6 y 6'**), en 128.09 ppm para el carbono *para* al hidroxilo (**C: 5 y 5'**), en 130.05 ppm para los carbonos *meta* (**C: 4**) y en 154.84 ppm la señal correspondiente al carbono unido al hidroxilo (**C: 7**).

La señal a 170.50 ppm se atañe al carbono del carbonilo del éster (**C: 1**).

En el espectro del compuesto 4 (**Espectro 13**) hay 7 señales que corresponden a los diferentes hidrógenos presentes en la molécula. En la **Imagen 20** se podrán observar los números de los átomos de los que a continuación se describirán las señales.



**Imagen 20.** Estructura del compuesto 4.

En 9.82 se puede observar una señal simple y ancha que integra para el hidrógeno del ácido carboxílico.

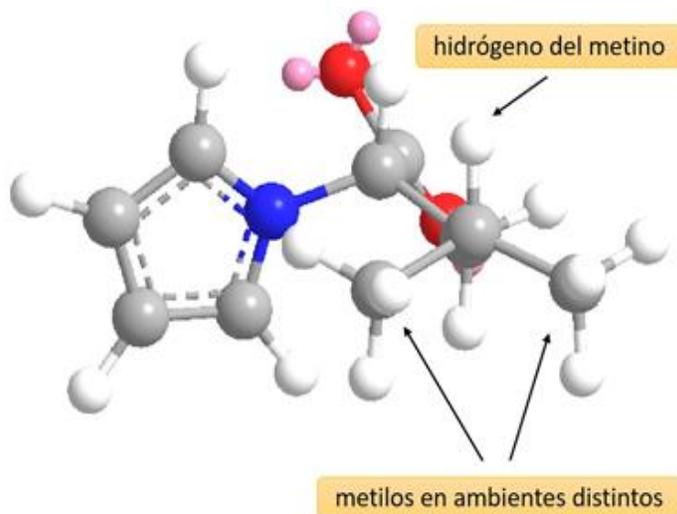
Las dos señales triples a campo bajo correspondientes a los hidrógenos del anillo de pirrol se presentan a 6.76 ppm y 6.18 ppm, asignando la que aparece a 6.76 ppm a los que están más cerca al nitrógeno (**H: a y a'**).

Después, en 4.15 ppm, aparece una señal doble que integra para 1 hidrógeno y corresponde al **H: 2**.

La señal que se encuentra en 2.42 ppm, que integra también para 1 hidrógeno y se acopla a los hidrógenos de los dos metilos y al átomo de hidrógeno del carbono

estereogénico, por lo que se observa una multiplicidad de cuarteto doble de dobles (**H: 3**).

A campo alto, 1.04 y 0.79 ppm, se encuentran dos señales dobles, cada una de ellas integra para 3 hidrógenos y correspondientes a los metilos del isopropilo (**H: 5 y 6**). Por el ambiente químico de la estructura, los grupos metilo no son magnéticamente equivalentes y por eso se observan dos señales con diferente desplazamiento. Cada metilo está acoplado al hidrógeno del metino (**Imagen 21**).



**Imagen 21.** Estructura en 3D del compuesto 4.

Continuando con el análisis del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 14**) del compuesto anterior, se pueden observar 7 señales para los diferentes carbonos que hay en la estructura química asignada. A campo bajo, a 176.68 ppm, se encuentra la señal del carbono del ácido carboxílico (**C: 1**). En 120.49 y 108.62 ppm aparecen las señales de los carbonos del pirrol.

La señal a 68.71 ppm corresponde al carbono estereogénico (**C: 2**) y en 31.79 aparece el carbono del metino (**C: 10**).

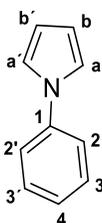
Las señales que se encuentran a campo más alto, 19.42 y 18.66 ppm, corresponden a los carbonos de los metilos del isopropilo (**C: 5 y 6**), que como ya se comentó están en ambiente químico distinto.

Por último se puede observar que tanto en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  como en el de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 5 (**Espectro 17**), las señales se encuentran en la zona aromática. Se observan las señales de los hidrógenos del pirrol en 6.27 y 7.02, presentándose como señales triples. Mientras que las del benceno aparecen como múltiples, 7.33 y 7.16 ppm, la señal que aparece en 7.16 ppm integra para un hidrógeno y se asignó al **H: 4** de la posición *para* al anillo del pirrol (**Imagen 22**).

Analizando el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de este compuesto (**Espectro 18**), se observan 6 señales en la parte aromática.

En 140.85 ppm está la señal correspondiente al carbono cuaternario (**C: 1**) del benceno. Después se pueden observar las señales de los carbonos *meta* (**C: 3 y 3'**), después el carbono *para* (**C: 4**) y finalmente los carbono *orto* (**C: 2 y 2'**); estas señales se encuentran en 125.67 129.61, y 120.58 ppm, respectivamente.

Finalmente, en 119.38 y 110.51 aparecen los C del pirrol.



**Imagen 22.** Estructura del compuesto 5.

### 5.3 Caracterización por espectroscopía IR de los productos

En los espectros IR las bandas analizadas en la siguiente tabla son las más importantes para la confirmación de la obtención de los derivados del pirrol. Esas señales son las de los enlaces del pirrol (C=C) y la señal del heterociclo pentagonal del pirrol las cuales denotan la formación de un heterociclo en todos los casos, la del grupo éster en los compuestos **1-3** y la señal del ácido carboxílico en el compuesto **4**.

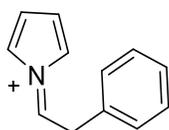
**Tabla 7.** Interpretación de IR.

Compuesto	Grupo funcional	Señal (cm <sup>-1</sup> )
1 (Espectro 3)	Pirrol	3102.73(CH), 1593.34 y 1614.47(C=C, 2 bandas, pero 1 más intensa), 721.18 (heterociclo pentagonal)
	C=O	1736.54(banda de estiramiento C=O)
	R-OCO-R	1164.73 (bandas largas)
2 (Espectro 7)	Pirrol	3100 (CH), 1552 y 1600 (C=C), 721.75 (heterociclo pentagonal)
	C=O	1736.36 (banda de estiramiento C=O)
	R-OCO-R	1181(banda larga)
3 (Espectro 11)	Pirrol	3125.92(CH), 1640.09 y 1550.92 (C=C, 2 bandas pequeñas, pero 1 es más intensa), 737.23 (heterociclo pentagonal)
	C=O	1706.36 (banda de estiramiento C=O)
	Fenol (-OH)	3100-3570 (banda que corresponde a la vibración del O-H) 1174.89 (banda larga, poco ancha)
	R-OCO-R	1174.89 (banda larga)
4 (Espectro 15)	Pirrol	3103.48 (CH), aprox. en 1547 (C=C), 719.34 (heterociclo pentagonal)
	Ácido carboxílico	3474.91, 1738.83 y en 1269.02 banda de estiramiento C-O
5 (Espectro 19)	Pirrol	3106 (CH), 1555 y 1599 (C=C), 715.45 (heterociclo pentagonal)

#### 5.4 Caracterización por espectrometría de masas

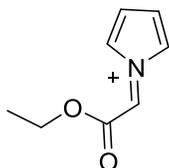
A continuación, se proponen las fragmentaciones de los derivados pirrólicos a partir de los espectros de masas que se citan en el siguiente texto.

En el espectro de masas obtenido para el compuesto 1 (**Espectro 4**), se puede observar la primera señal a  $m/z$  243.1 correspondiente al ion molecular del compuesto que es consecuente con una fórmula  $C_{15}H_{17}NO_2$ . También se observa el pico base a  $m/z$  170.100. Este pico corresponde a la pérdida del fragmento  $COOCH_2CH_3$ .



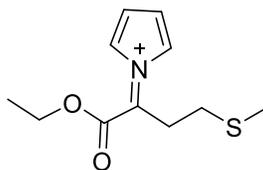
Peso molecular calculado: 170.096 g/mol

Por último, se registra un pico en  $m/z$  152.0699, que deriva de la pérdida del bencil.



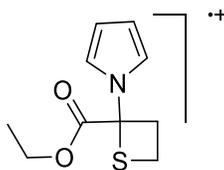
Peso molecular calculado: 152.08 g/mol

En el espectro de masas generado del compuesto 2 (**Espectro 8**), se observa una señal a  $m/z$  226.11 y corresponde al ion molecular (M-1) debido a la pérdida de un hidrógeno.



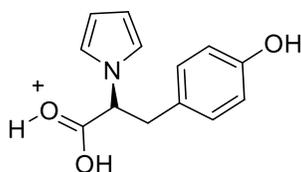
Peso molecular calculado: 226.19 g/mol

El pico base aparece en  $m/z$  211.09, por la pérdida del metilo, por lo que el par libre de electrones del azufre hace que se cicle la estructura.



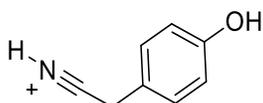
Peso molecular calculado: 211.28 g/mol

En el espectro de masas del compuesto 3 (**Espectro 12**), se observa una señal a m/z 232.85, debido a la pérdida del etilo.



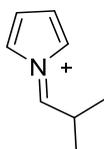
Peso molecular calculado: 232.26 g/mol

Finalmente se observa el pico base (M-124) en m/z 134.93, probablemente sea el fragmento siguiente.



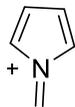
Peso molecular calculado: 134.16 g/mol

En el espectro de masas del compuesto 4 (**Espectro 16**) es posible observar al ion molecular (M-1) y pico base en m/z 167, indicando la estabilidad que tiene la estructura con fórmula  $C_9H_{12}NO_2$ . Luego se pierde el grupo carboxilo y se obtiene la estructura presentada a continuación, y que tiene un peso molecular de 122.06.



Peso molecular calculado: 122.19 g/mol

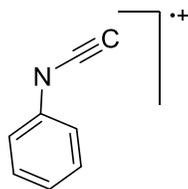
En m/z 80.00 se encuentra otro pico de mayor proporción que el anterior. Este corresponde a la pérdida del grupo isopropilo.



Peso molecular calculado: 80.05 g/mol

El espectro de masas del compuesto 5 (**Espectro 20**) muestra que la estructura inicial con fórmula  $C_{10}H_9N$  es estable debido a que el ion molecular y pico base en m/z 143.10 son el mismo.

La pérdida del etileno conduce a la estructura presentada a continuación y que tiene un m/z de 115.09.

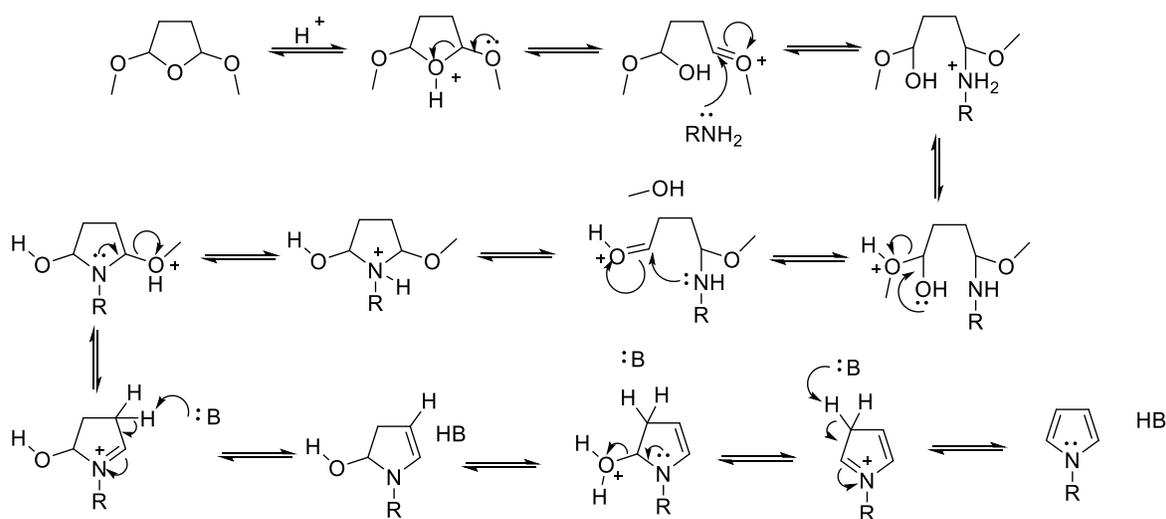


Peso molecular: 115.14 g/mol

## 5.5 Propuesta del mecanismo

Al obtener satisfactoriamente los derivados pirrólicos, se propone un mecanismo de reacción para dichas síntesis. El mecanismo que se llevó a cabo es de tipo Paal-Knorr, en el que el 2,5-DMTH, se abre en medio acidificado con *p*-TsOH para reaccionar con los  $\alpha$ - aminoácidos y la anilina.

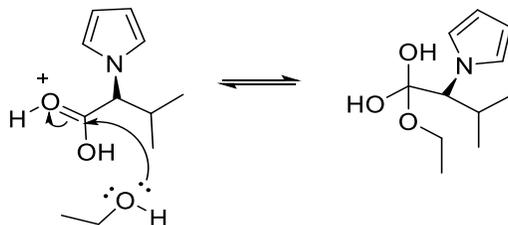
El primer paso es la protonación del oxígeno del heterociclo, posteriormente ocurre la apertura de éste, formando un hemiacetal y la especie reactiva metil oxonio, la cual es atacada por los electrones del nitrógeno del derivado aminado. Seguido de este paso ocurre una reacción ácido base, eliminación de metanol y el ataque del par de electrones libre del nitrógeno al aldehído protonado que genera una pirrolidina. La pérdida posterior de metanol y agua conducen finalmente al pirrol (**Imagen 23**).



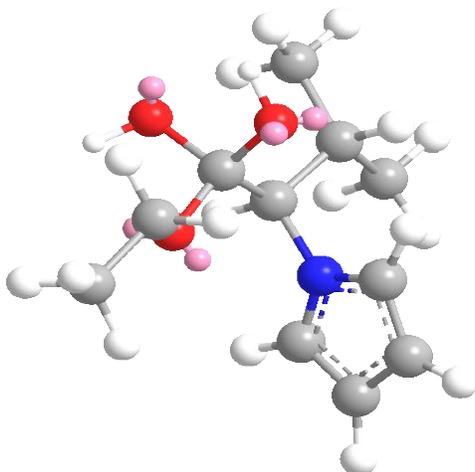
**Imagen 23.** Propuesta del mecanismo para la obtención de los pirroles.

## 5.6 Impedimento estérico de la L-valina

A partir de los  $\alpha$ - aminoácidos en condiciones de catálisis ácida, calentamiento a reflujo en etanol, se obtuvieron cinco derivados pirrólicos, observándose que en los compuestos 1-3 hubo esterificación en el carboxilato. Sin embargo, cuando se utilizó L-valina no se formó el éster, dado que el grupo isopropilo produce un impedimento estérico que dificulta la formación del intermedio tetraédrico (**Imagen 24 y 25**).



**Imagen 24.** Impedimento estérico del (3S)-2-etoxi-4-metil-3-(1H-pirrol-1-il) pentano-1,1-diol



**Imagen 25.** Estructura en 3D del impedimento estérico del (3S)-2-etoxi-4-metil-3-(1H-pirrol-1-il) pentano-1,1-diol

## CONCLUSIONES

- 👤 El presente trabajo representa una contribución novedosa a la síntesis de derivados pirrólicos a partir del 2,5-DMTH y derivados aminados, por medio de un mecanismo de reacción tipo Paal-Knorr. Conociendo las condiciones de reacción, se pueden hacer futuros estudios para aumentar el rendimiento de los productos.
- 👤 Con base en los resultados obtenidos, haciendo reaccionar derivados aminados con 2,5-DMTH en medio acidificado con *p*-TsOH en metanol, se obtuvieron los compuestos 1-5 que se caracterizaron físicamente y por medio de las técnicas espectroscópicas más usadas en química orgánica (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, IR y espectrometría de masas).
- 👤 El medio de reacción además de favorecer la apertura del 2,5-DMTH también facilita la esterificación del carboxilato de los  $\alpha$ -aminoácidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alquicira, P.E. Aroma y sabor, en Badui S. D., *Química de los Alimentos*. 4ª ed., México, Pearson Educación, Cap. 8, **2006**.
- [2] Valdés M. S. E. Hidratos de carbono, en Badui S. D, *Química de los Alimentos*. 4ª ed., México, Pearson Educación, Cap. 2, **2006**.
- [3] Tamanna, N., & Mahmood, N. Food processing and maillard reaction products: effect on human health and nutrition. *International Journal of Food Science*. **2015**, 1–6.
- [4] Bastos, D. M., Monaro, É., Siguemoto, É., & Séfora, M. Maillard reaction products in processed food: pros and cons. *Food Industrial Processes-Methods and Equipment*. InTech. **2012**, 281–300.
- [5] Belitz, H.-D.; Grosch, W. & Schieberle, P. *Food Chemistry*. 4ª ed., Alemania, Springer, **2009**.
- [6] Bolaños, N. V.; Lutz, G. C. y Herrera, Carlos H. *Química de Alimentos. Manual de laboratorio*. San José, Costa Rica: Ed. de la Universidad de Costa Rica. Cap. 2, **2003**.
- [7] Bolaños, N. V.; Lutz, G. C. y Herrera, Carlos H. *Química de Alimentos. Manual de laboratorio*. San José, Costa Rica: Ed. de la Universidad de Costa Rica. Cap. 4, **2003**.
- [8] Coultate, T. *Manual de Química y Bioquímica de los Alimentos*. 3ª ed. España, Acribia. **2007**
- [9] Jeantet, R.; Croguennec, T.; Schuck, P. y Brulé, G. *Ciencia de los Alimentos. Vol 2. Tecnología de los productos alimentarios*. España, Acribia. **2010**

- [10] Martins, S. I., Jongen, W. M., & Van Boekel, M. A. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends in Food Science & Technology*, **2000**, 11(9), 364-373.
- [11] Fayle, S.E. y Gerrard, J.A. *La reacción de Maillard*. Zaragoza, España: Acribia, **2005**.
- [12] Nursten, H. E. *The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications*. Cambridge, Reino Unido; The Royal Society of Chemistry. **2005**.
- [13] Ames, J. M. Control of the Maillard reaction in food systems. *Trends in Food Science & Technology*. **1990**, 1, 150-154.
- [14] Martins, S. I., Jongen, W. M., & Van Boekel, M. A. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends in Food Science & Technology*, **2000**, 11(9), 364-373.
- [15] Mottram, D. S. Flavor Compounds Formed during the Maillard Reaction. *ACS Symposium Series*, **1993**, 543, 104–126.
- [16] Hodge, J. E. Dehydrated foods, chemistry of browning reactions in model systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, **1953**, 1(15), 928-943.
- [17] Charalambous, G. *Off-Flavors in Foods and Beverages (Vol. 28)*. Elsevier Science, **1992**.
- [18] Reineccius, G. *Flavor Chemistry and Technology (2<sup>a</sup> ed)*, New York: Taylor & Francis, **2005**.
- [19] Lewkowski, J. *Synthesis, Chemistry and Applications of 5-Hydroxymethylfurfural And Its Derivatives*, ARKIVOC, **2001**, 17-54
- [20] Rosatella, A. A., Simeonov, S. P., Frade, R. F., & Afonso, C. A. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications. *Green Chemistry*, **2011**, 13(4), 754-793.

- [21] Antal, M. J., Mok, W. S., & Richards, G. N. Mechanism of formation of 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde from D-fructose and sucrose. *Carbohydrate research*, **1990**, 199(1), 91-109.
- [22] Ege, S. *Química Orgánica Estructura y Reactividad. Tomo 2*. Barcelona, España: Reverté. **2000**.
- [23] Barthelemy, C.; Cornago, Ma. del P. y Soledad, S. *Química Heterocíclica*. Madrid, España: UNED, **2014**.
- [24] Sykes, P. *Mecanismos de reacción en química orgánica*. Sevilla, España: Reverté, **1985**.
- [25] Lawrence, Stephen A. Heterocyclic amines, en *Amines: Synthesis, Properties and Applications*. Reino Unido; Cambridge, Cap. 4, **2004**.
- [26] Barthelemy, C. G.; Cornágo R.P. y Esteban, S. S. Heterociclos de cinco eslabones (I), en *Química Heterocíclica*. Madrid; UNED, Tema 4, **2015**.
- [27] Fors, S. Sensory properties of volatile Maillard reaction products and related compounds: *A literature review*. **1983**, 185-286.
- [28]Maga, J. A. Pyrroles in foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **1981**, 29(4), 691-694.
- [29] Allinger, Norman L.; Cava, M.P.; et. al. Heterociclos aromáticos y productos naturales que los contienen, en *Química orgánica*. 2a ed., España, Reverte. Cap. 2, **1984**.
- [30] Beyer,H. y Walter, W. *Manual de Química Orgánica*. Barcelona, España: Reverté, **1987**.
- [31] Jack, J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Hoboken, Nueva Jersey: John Wiley & Sons, **2005**.
- [32] Allinger N.; Cava, M.; De Jongh, D.; Johnson, C. y Lebel, N. *Química orgánica (Vol. 1)*. 2ª ed. Barcelona, España: Reverté, **1984**.

- [33] Hanson, J. *Organic Synthetic Methods* (Vol. 12). Cambridge: Royal Society of chemistry, **2002**.
- [34] Joule, J. A.; Mills K. y Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*, 4<sup>a</sup> ed. Londres: Blackwell Science, **2000**.
- [35] Nursten, H. E. Recent developments in studies of the Maillard reaction. *Food Chemistry*, **1981**, 6(3), 263-277.
- [36] Milić, B. L., & Piletić, M. V. The mechanism of pyrrole, pyrazine and pyridine formation in non-enzymic browning reaction. *Food chemistry*, **1984**, 13(3), 165-180.
- [37] Wong, D.W.S. *Química de los alimentos: mecanismos y teoría*. Zaragoza, España: Acribia, **1995**.
- [38] Portillo, E., Labarca, M., Grazziani, L.; et. al. Formación del aroma del cacao Criollo (*Theobroma cacao* L.) en función del tratamiento poscosecha en Venezuela. *Revista UDO Agrícola*, **2009**, 9(2), 458-468.
- [39] Flament, I.; Bessière-Thomas, Y. *Coffee Flavor Chemistry*. Londres, Reino Unido: John Wiley & Sons, **2002**.
- [40] Board, N. *Food Flavours Technology Handbook*. Nueva Delhi, India: National Institute of Industrial Research, **2004**.
- [41] Shibamoto, T. Volatile Flavor Chemicals Formed by the Maillard Reaction. *ACS Symposium Series*, **1989**, 409 (0), 134-142.
- [42] Chopra, H. K.; Panesar, P.S. *Food Chemistry*. Oxford, Reino Unido: Narosa Publishing House, **2010**.
- [43] Reineccius, G. *Flavor Chemistry and Technology*, 2a edición. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis, **2006**.
- [44] Richards, S. A.; Hollerton, J. C. *Essential Practical NMR for Organic Chemistry*. Hoboken, Nueva Jersey: Wiley, **2011**.
- [45] Pasto, Daniel J.; Johnson, Carl R. *Determinación de estructuras orgánicas*. España: Reverte, **1981**.

[46] Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*, 4th. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, **2006**.

[47] UAEM-UNAM. Sitio Web Oficial DEL CCIQS. [En línea] Disponible en: [http://www.cciqs.uaemex.mx/index.php?option=com\\_content&view=article&id=113&Itemid=96](http://www.cciqs.uaemex.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=113&Itemid=96) [Último acceso: 18 de septiembre de 2017].

[48] Zhabankov, R. G., Andrianov, V. M., & Marchewka, M. K. Fourier transform IR and Raman spectroscopy and structure of carbohydrates. *Journal of Molecular Structure*, **1997**, 436, 637-654.

[49] Holse, M.; Larsen, F. H.; Hansen, Å., y Engelsen, S. B. Characterization of marama bean (*Tylosema esculentum*) by comparative spectroscopy: NMR, FT-Raman, FT-IR and NIR. *Food Research International*, **2011**, 44 (1), 373-384.

[50] Fulmer, G. R.; Miller, A. J.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M., y Goldberg, K. I. NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics*, **2010**, 29 (9), 2176-2179.

[51] Wade Jr, L.G. *Química orgánica*. 5ª ed., Madrid: Pearson Prentice Hall, **2004**, 493-494.

[52] Sánchez, F. J. y Rodríguez, G. Esterificación. *Ingeniería e Investigación*, **1996**, (33), 87-94.

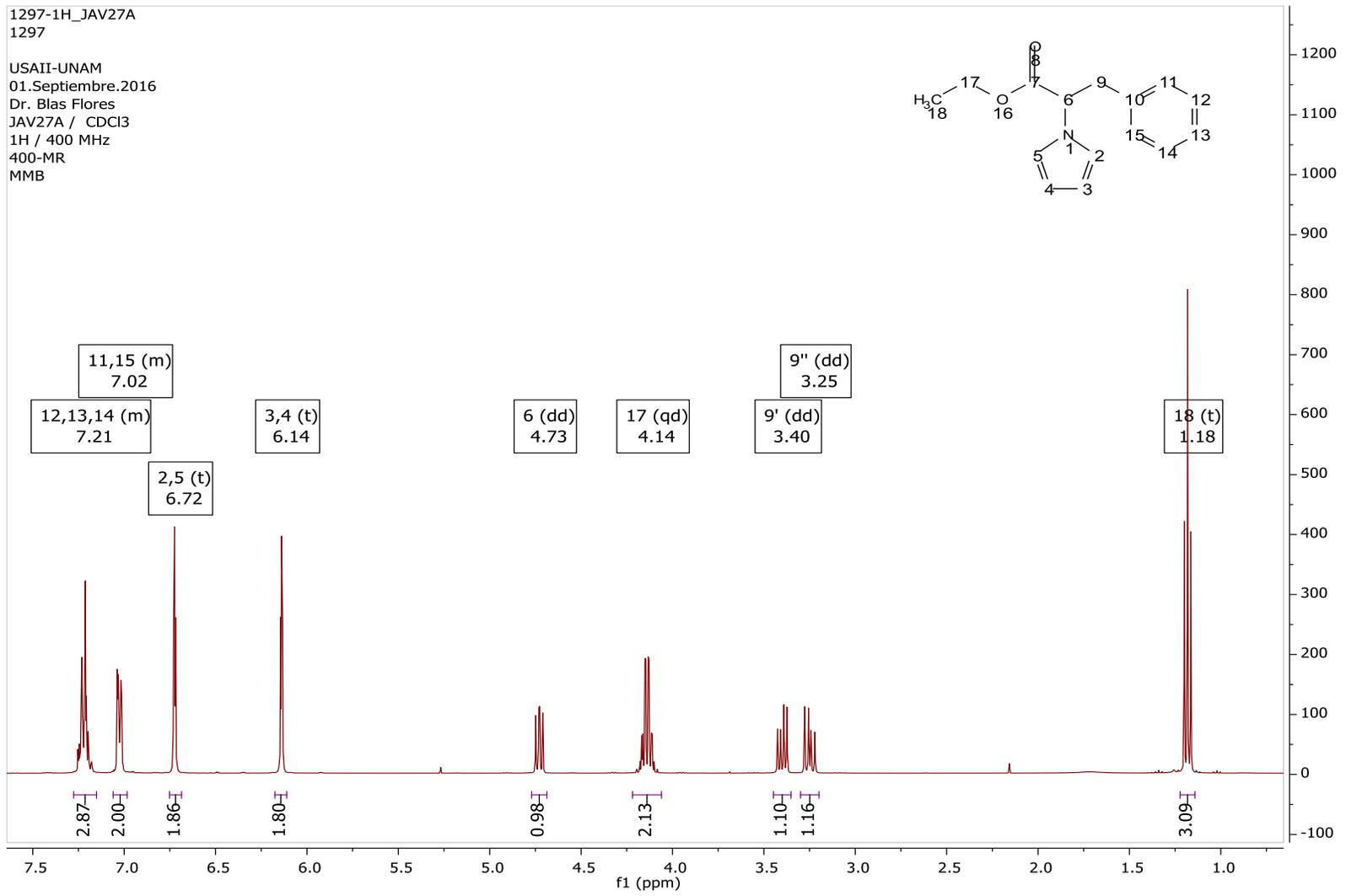
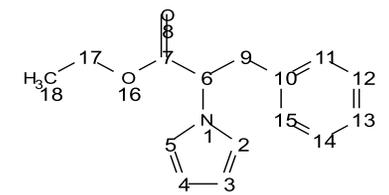
[53] Contreras, R. *Síntesis de compuestos heterocíclicos: estudio de la reacción de Maillard*, **2018**. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.

## ANEXO

- Espectro 1. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 1
- Espectro 2. RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 1
- Espectro 3. IR del compuesto 1
- Espectro 4. EM del compuesto 1
- Espectro 5. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 2
- Espectro 6. RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 2
- Espectro 7. IR del compuesto 2
- Espectro 8. EM del compuesto 2
- Espectro 9. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 3
- Espectro 10. RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3
- Espectro 11. IR del compuesto 3
- Espectro 12. EM del compuesto 3
- Espectro 13. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4
- Espectro 14. RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 4
- Espectro 15. IR del compuesto 4
- Espectro 16. EM del compuesto 4
- Espectro 17. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 5
- Espectro 18. RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 5
- Espectro 19. IR del compuesto 5
- Espectro 20. EM del compuesto 5

1297-1H\_JAV27A  
1297

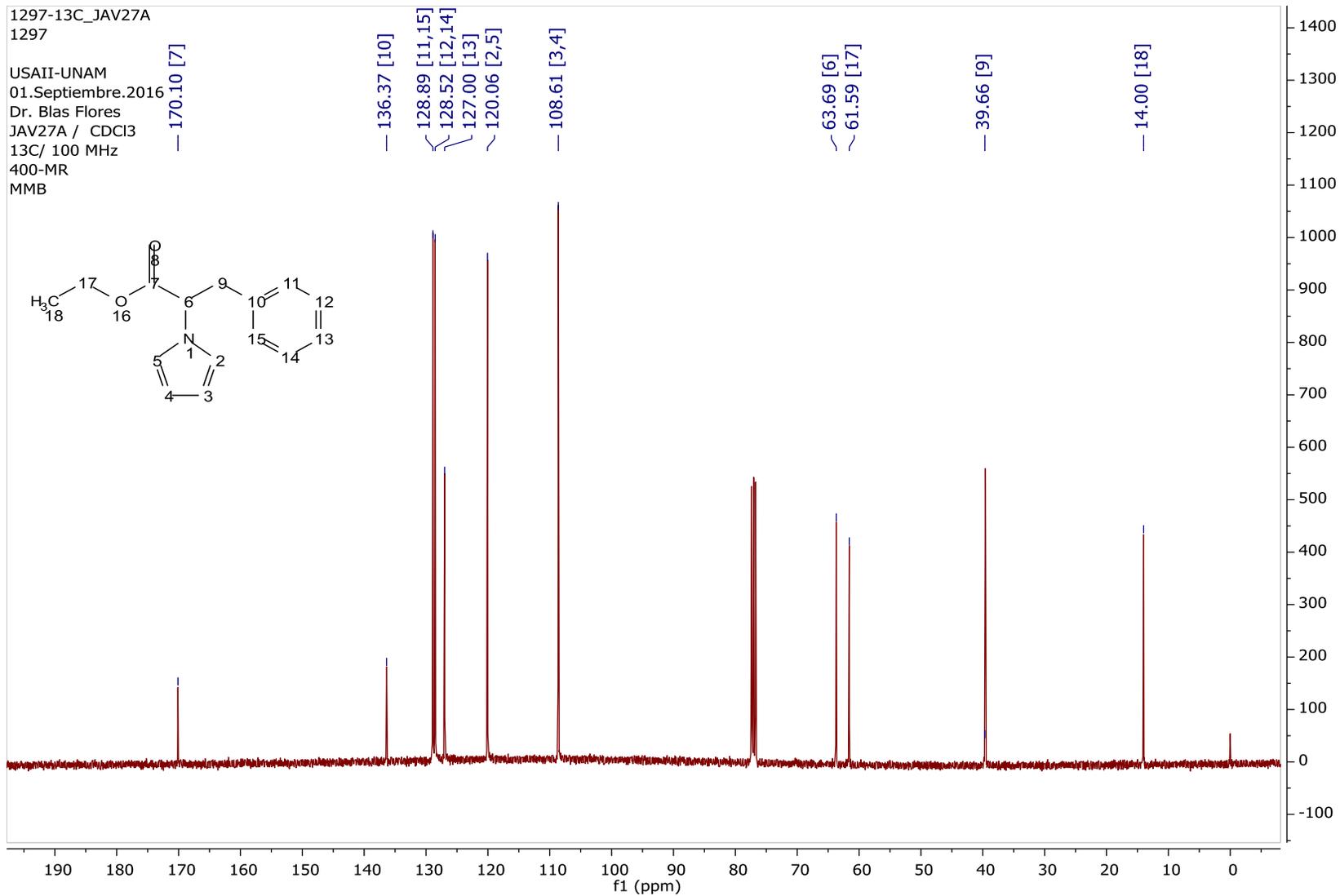
USAII-UNAM  
01.Septiembre.2016  
Dr. Blas Flores  
JAV27A / CDCl3  
1H / 400 MHz  
400-MR  
MMB



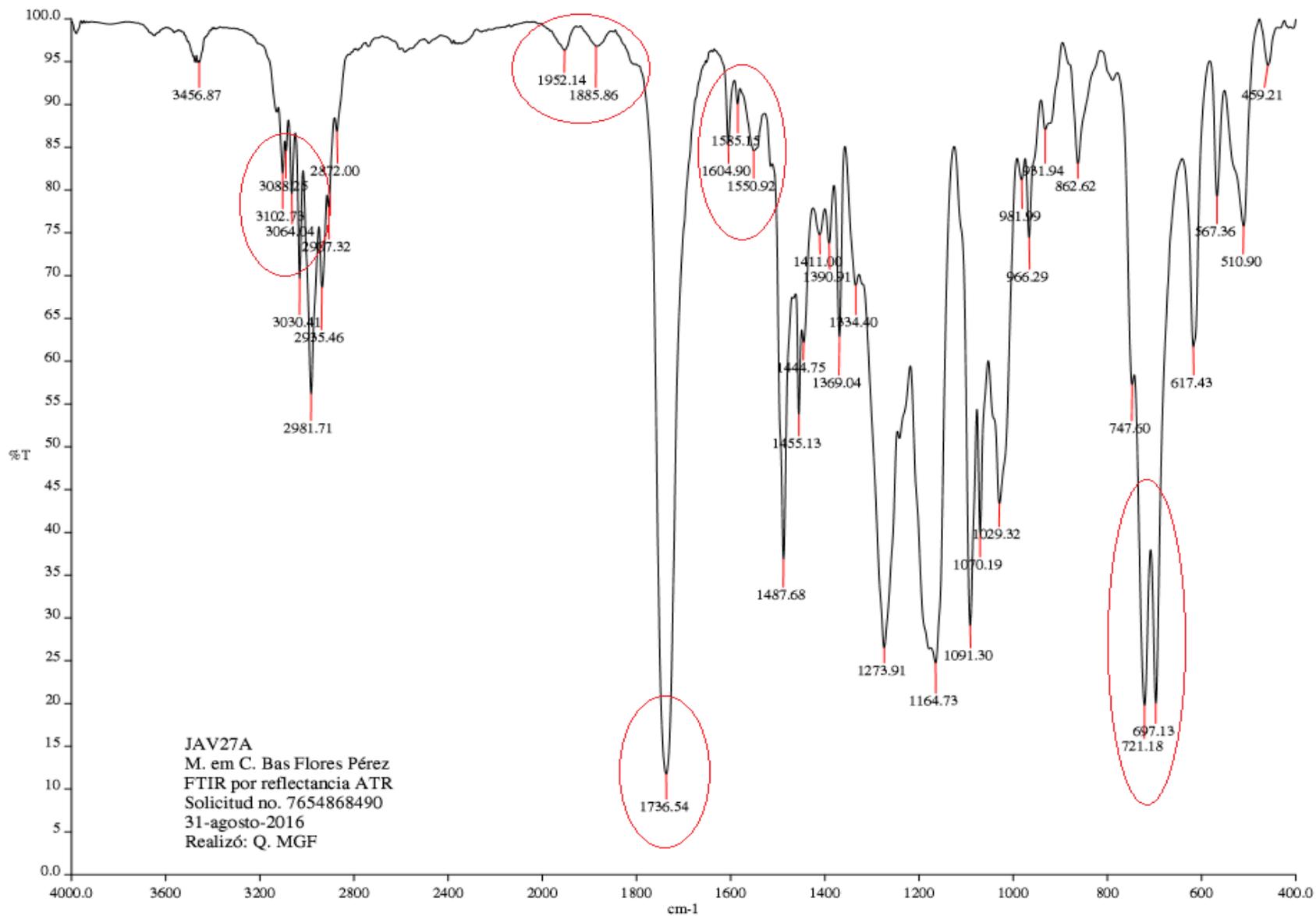
Espectro 1

1297-13C\_JAV27A  
1297

USAII-UNAM  
01.Septiembre.2016  
Dr. Blas Flores  
JAV27A / CDCl3  
13C/ 100 MHz  
400-MR  
MMB

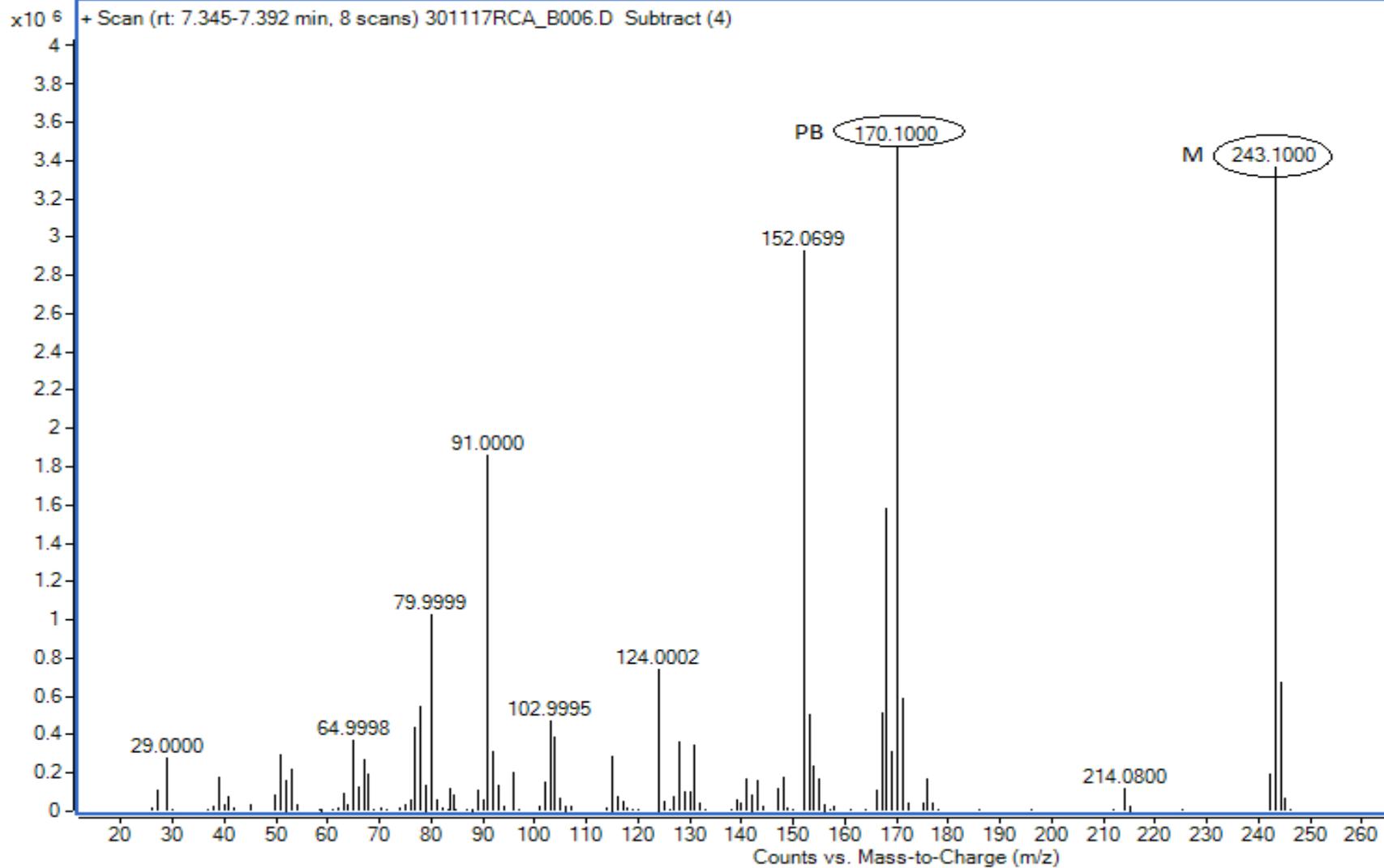


Espectro 2

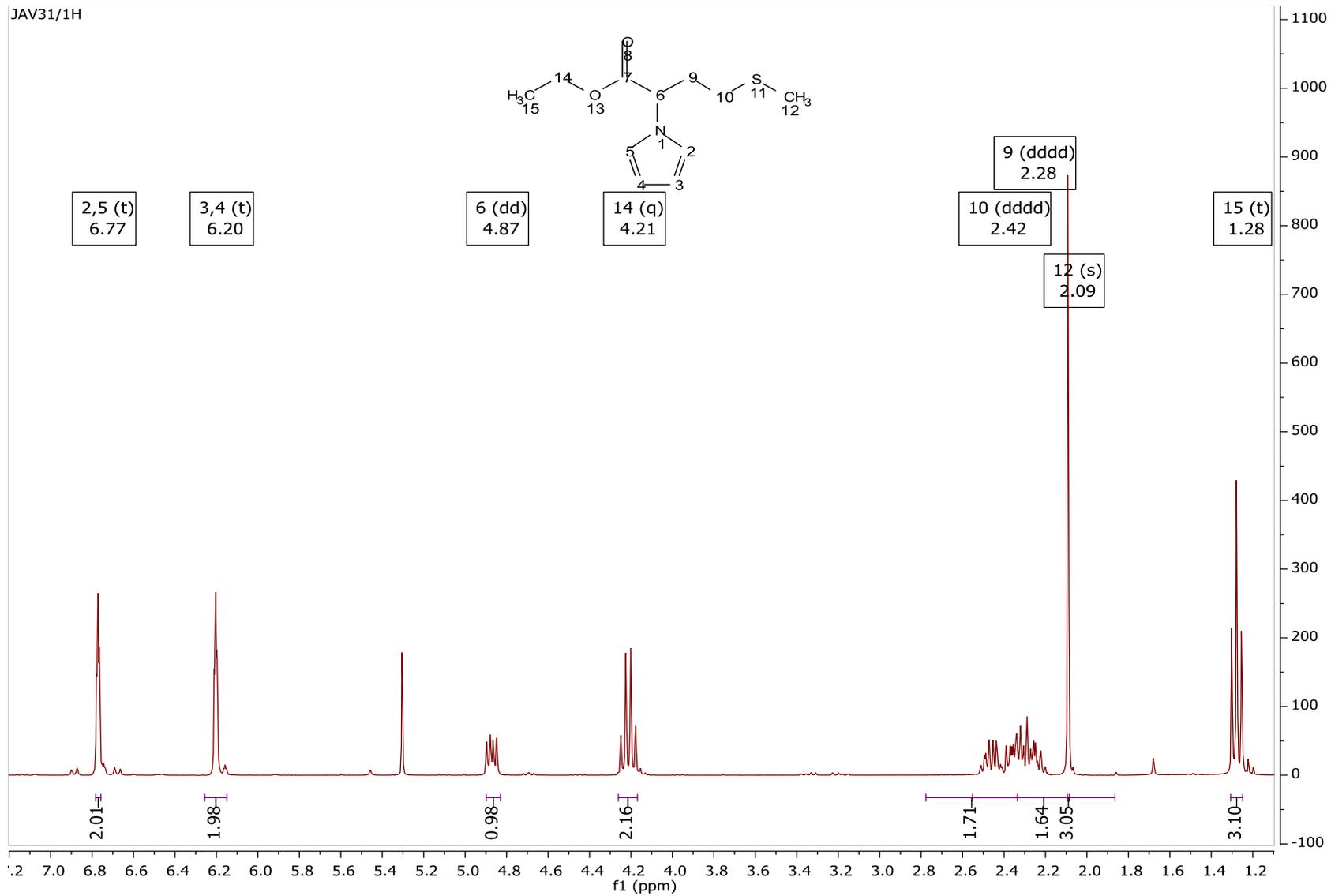


JAV27A  
M. em C. Bas Flores Pérez  
FTIR por reflectancia ATR  
Solicitud no. 7654868490  
31-agosto-2016  
Realizó: Q. MGF

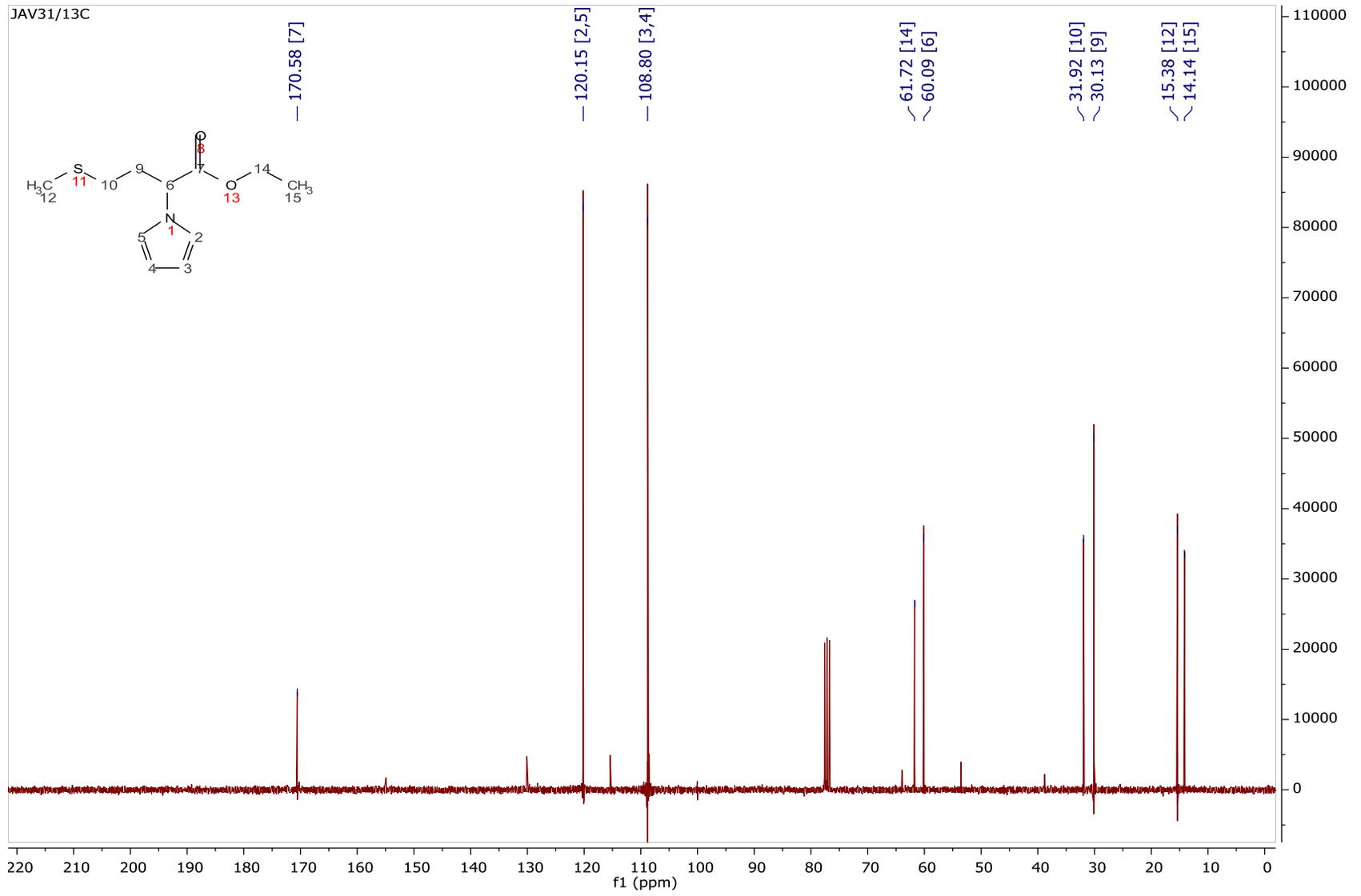
Espectro 3



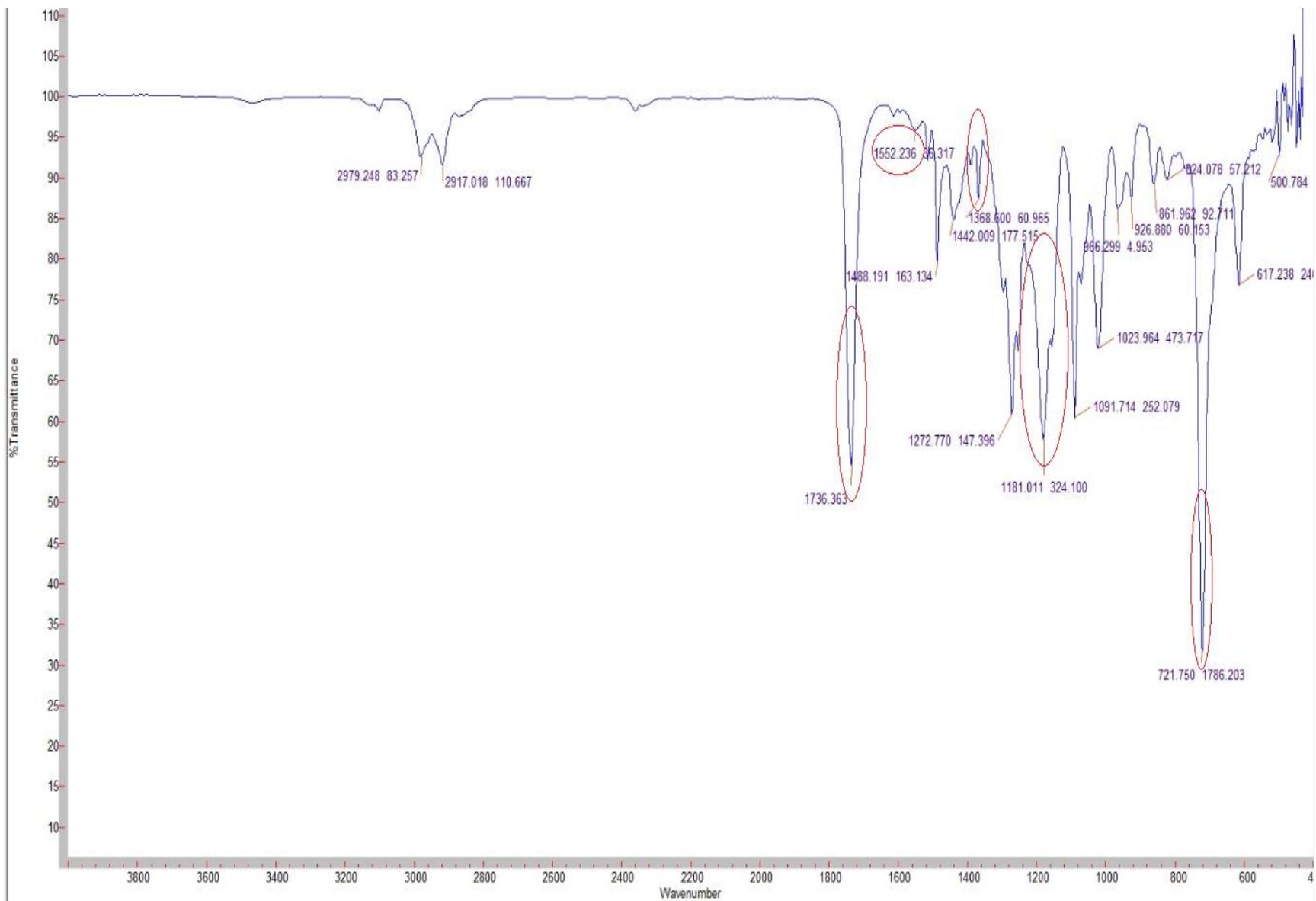
Espectro 4



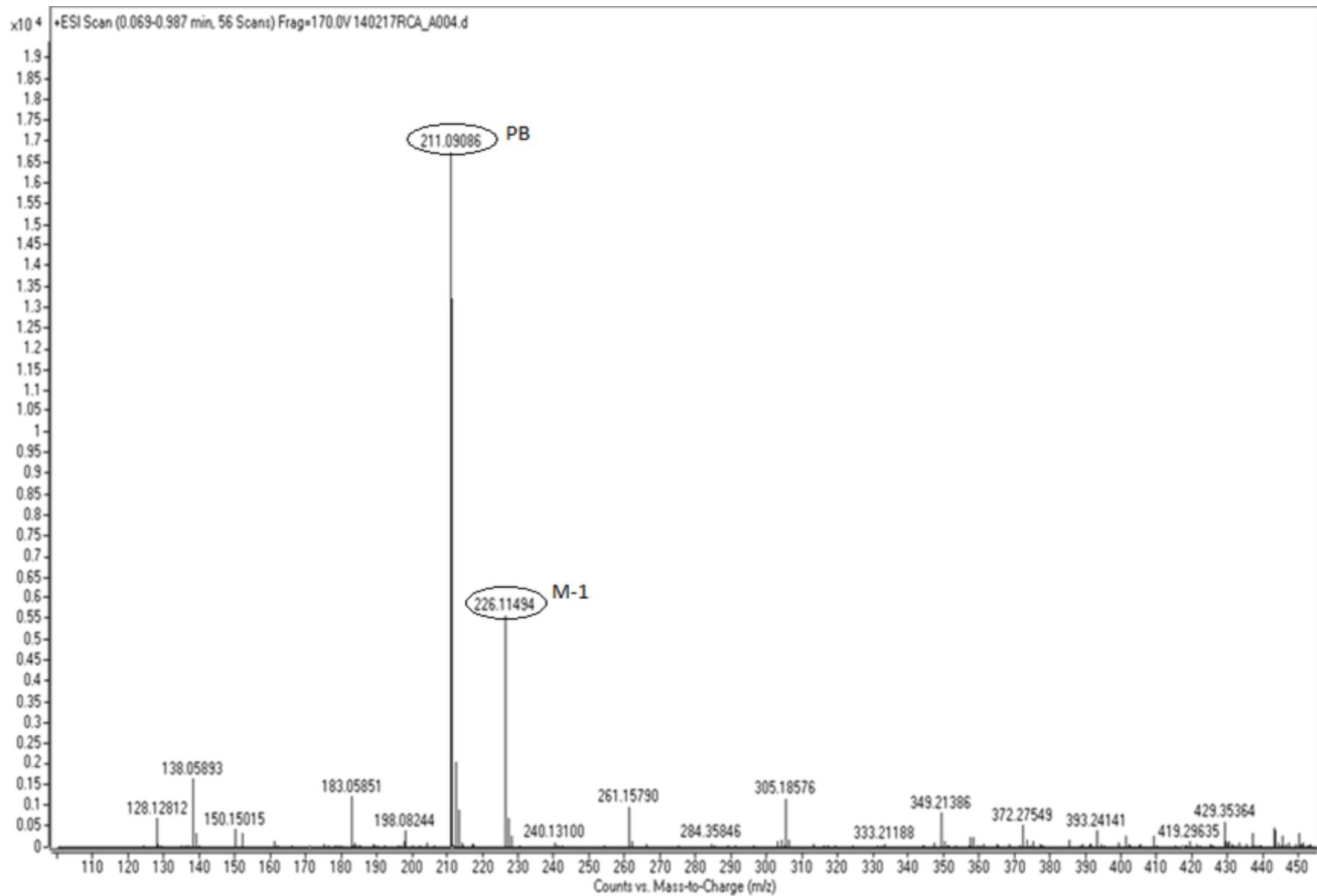
Espectro 5



Espectro 6



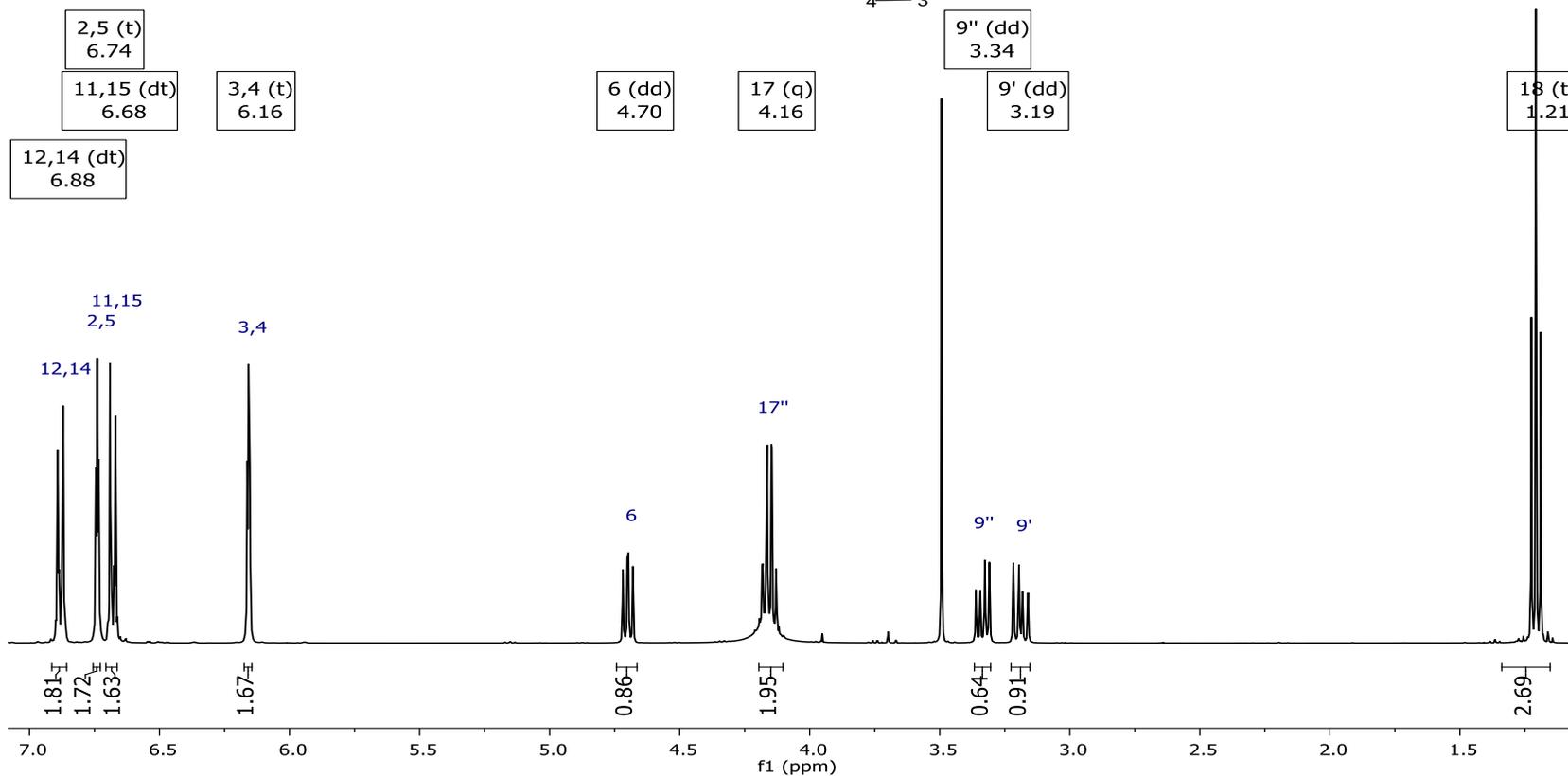
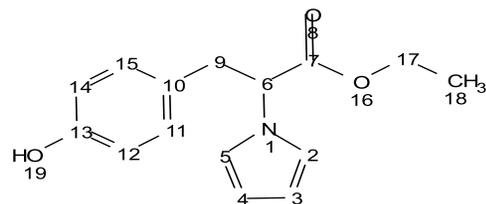
Espectro 7



Espectro 8

1392-1H\_JAV25  
1392

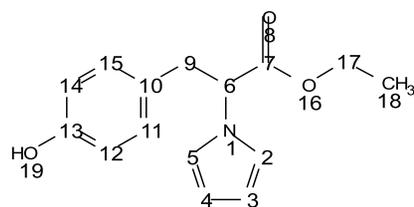
USAII-UNAM  
14.Septiembre.2016  
Dr. Blas Flores  
JAV25 / CDCl3  
1H / 400 MHz  
400-MR  
MMB



Espectro 9

1392-13C\_JAV25  
1392

USAII-UNAM  
21.Septiembre.2016  
Dr. Blas Flores  
JAV25 / CDCl3  
13C 100 MHz  
400-MR  
MMB



— 170.50 [7]

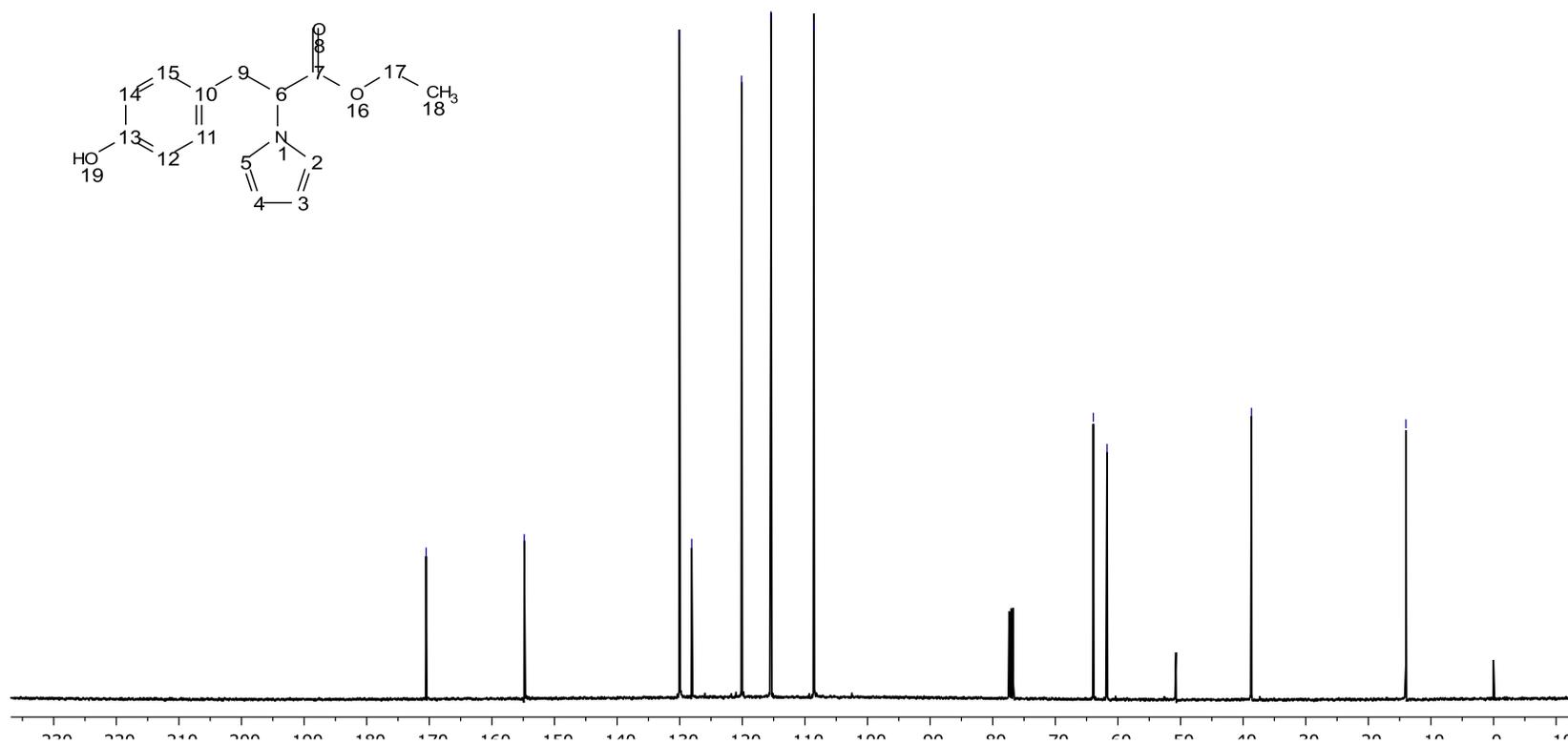
— 154.84 [13]

130.05 [11,15]  
128.09 [10]  
120.11 [2,5]  
115.42 [12,14]  
108.57 [3,4]

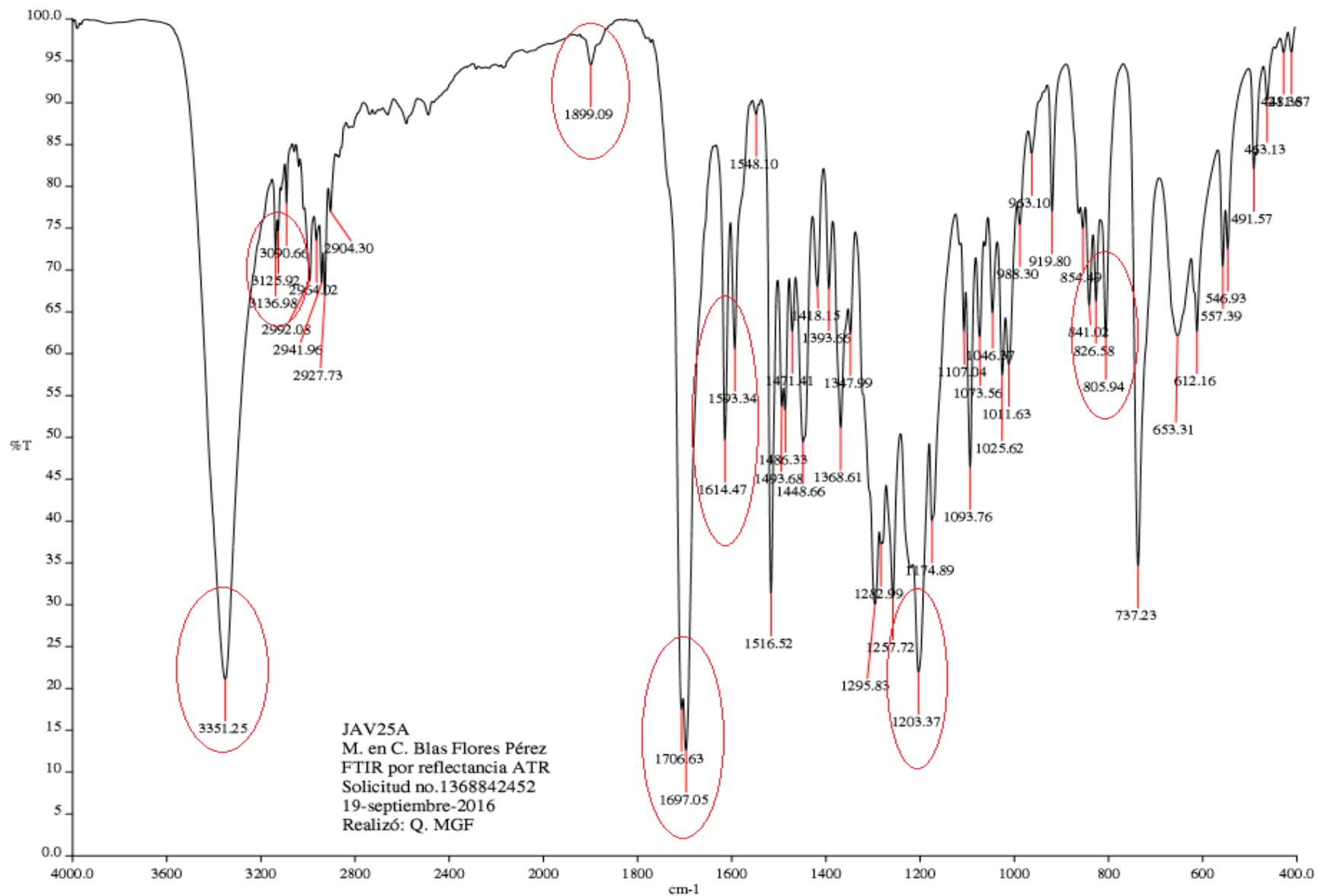
63.93 [6]  
61.73 [17]

— 38.66 [9]

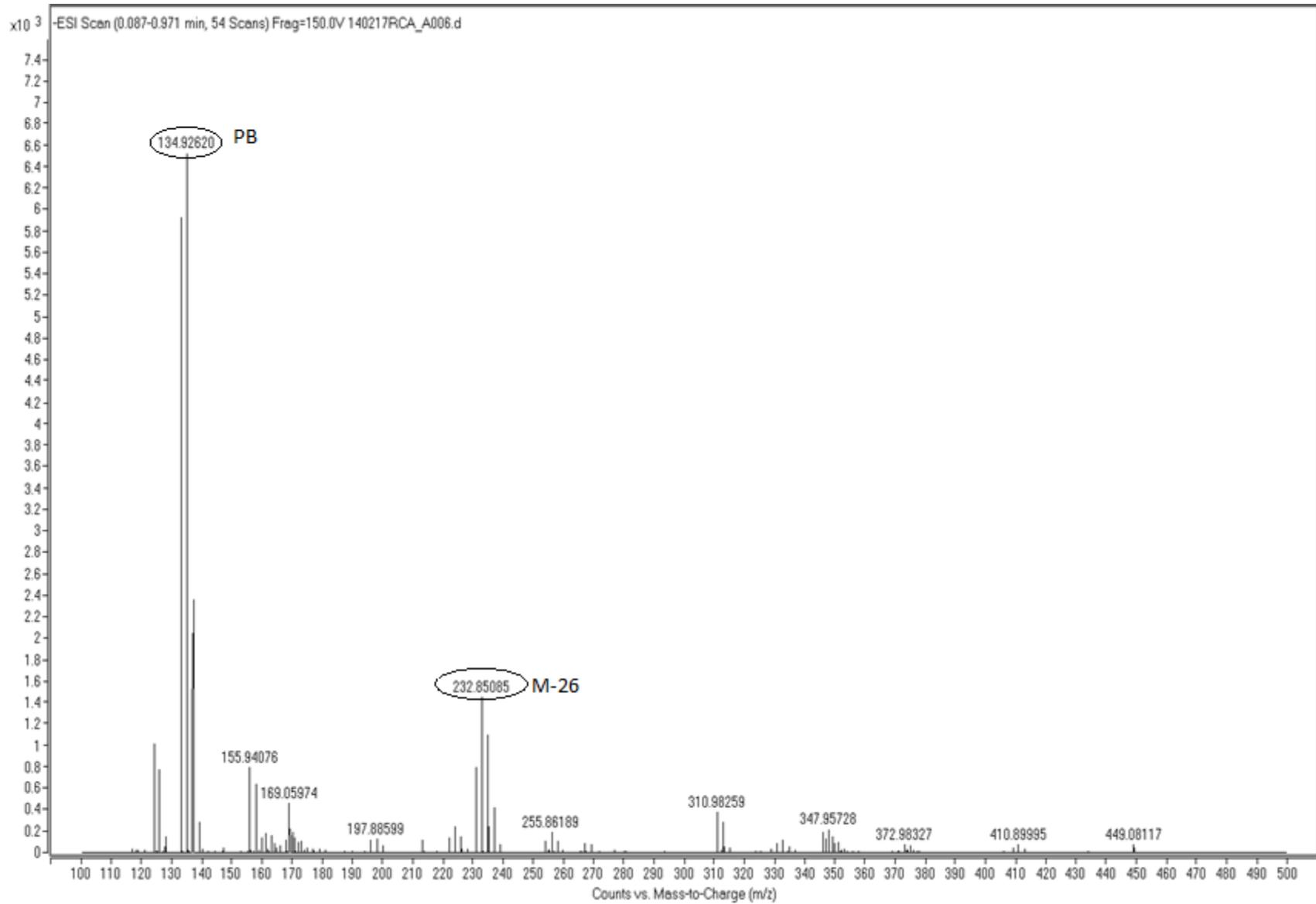
— 13.99 [18]



Espectro 10

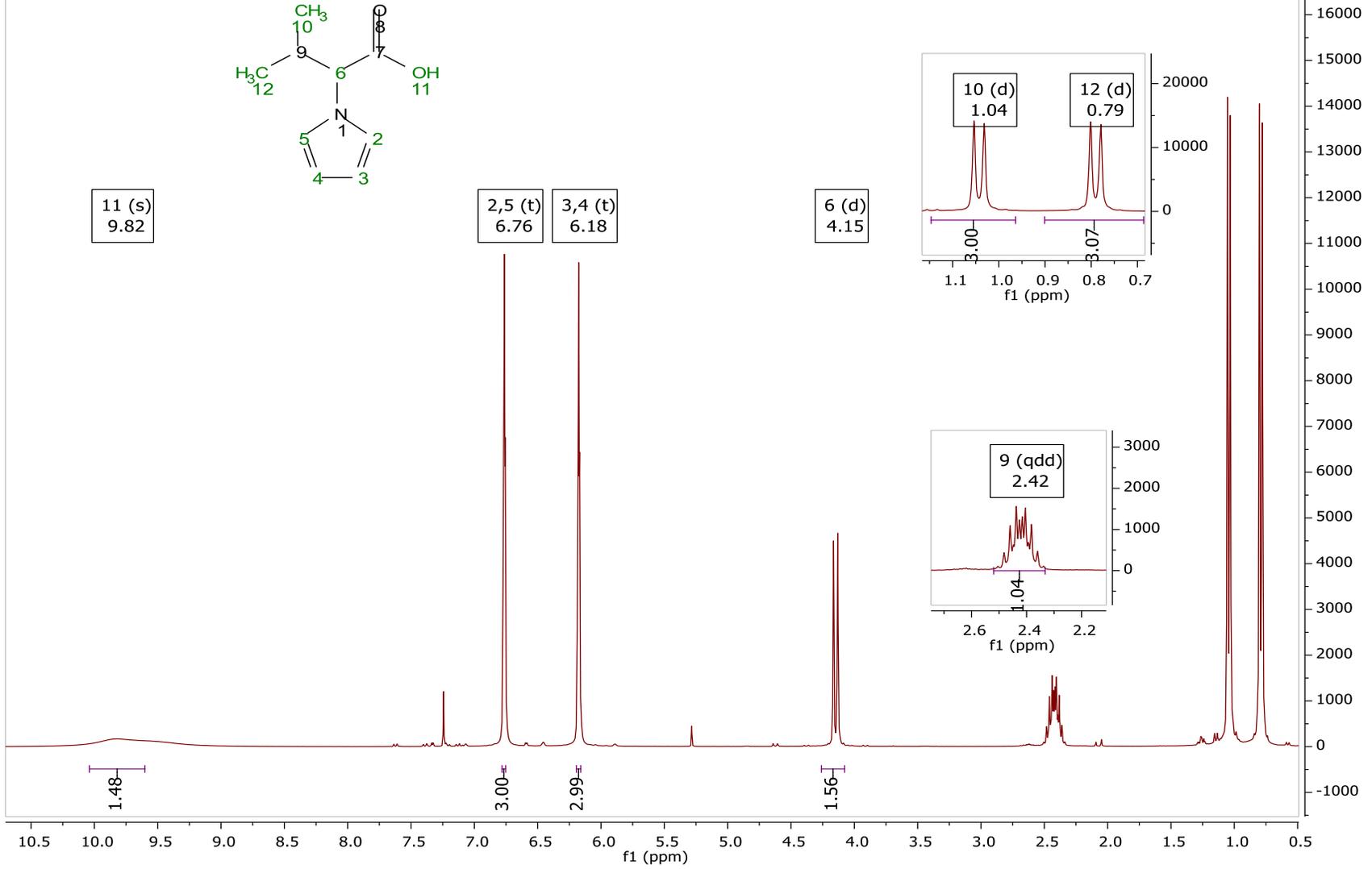


Espectro 11



Espectro 12

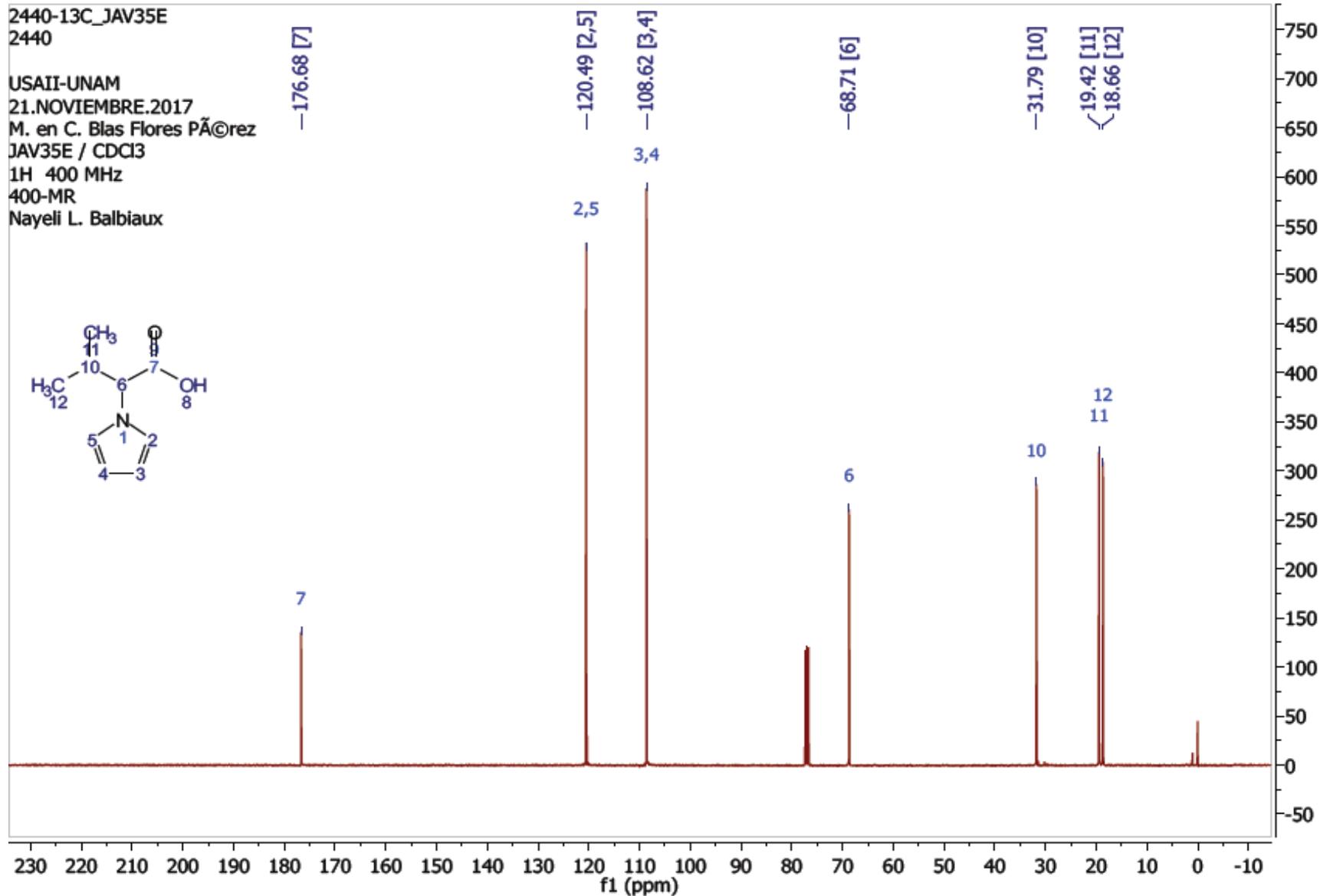
JAV35A.10.fid



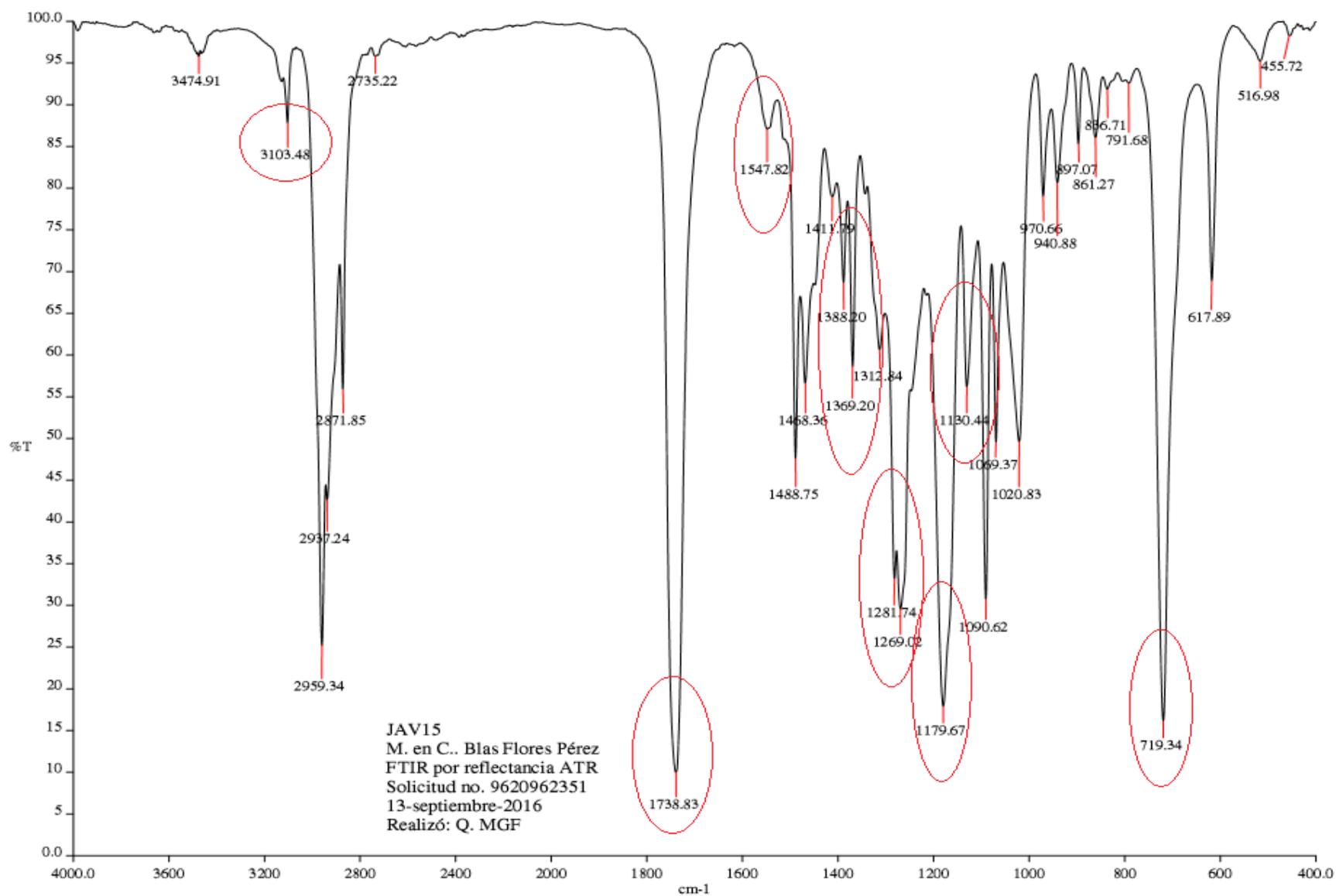
Espectro 13

2440-13C\_JAV35E  
2440

USAII-UNAM  
21.NOVIEMBRE.2017  
M. en C. Blas Flores PÃ©rez  
JAV35E / CDCl<sub>3</sub>  
1H 400 MHz  
400-MR  
Nayeli L. Balbiaux

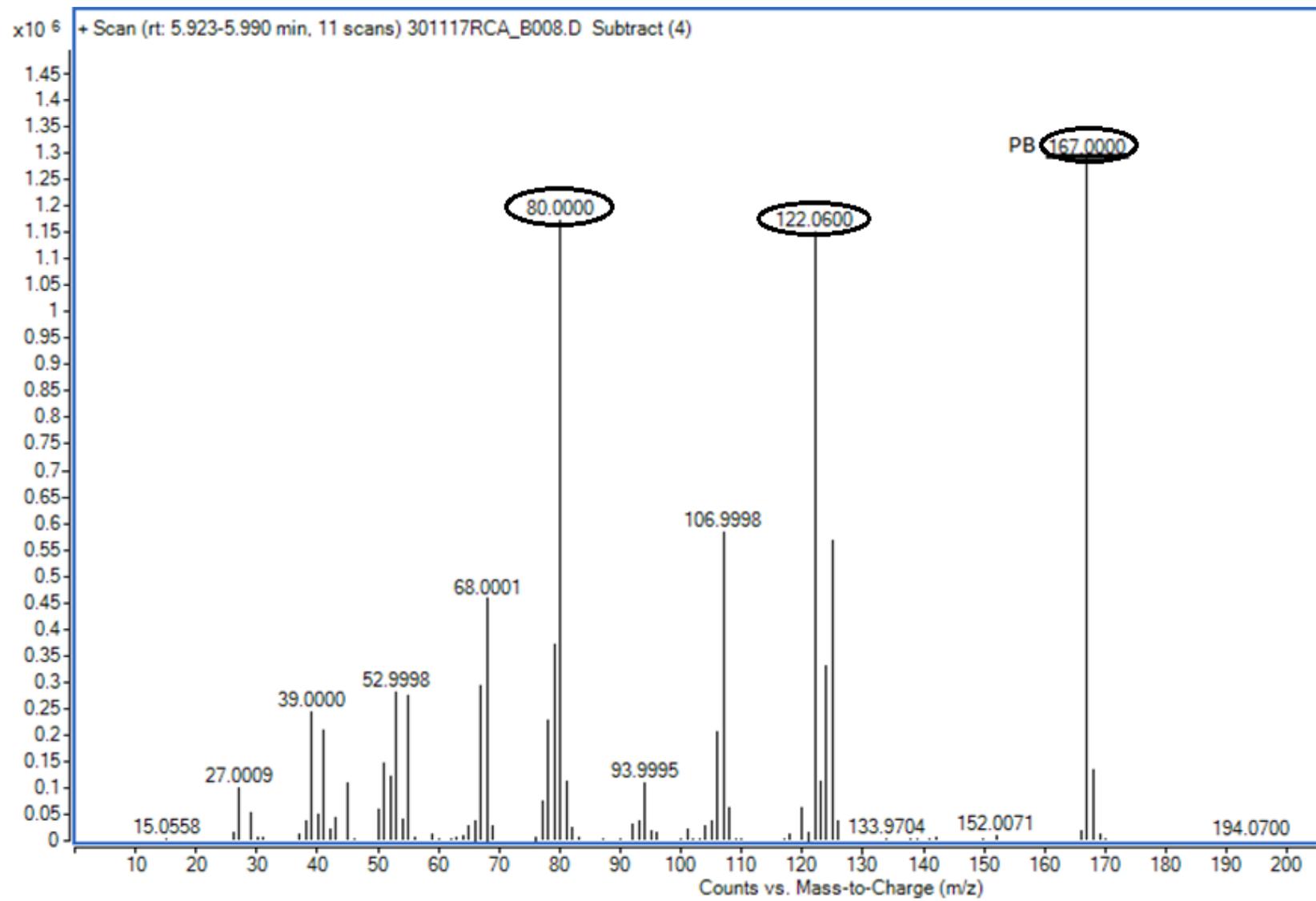


Espectro 14

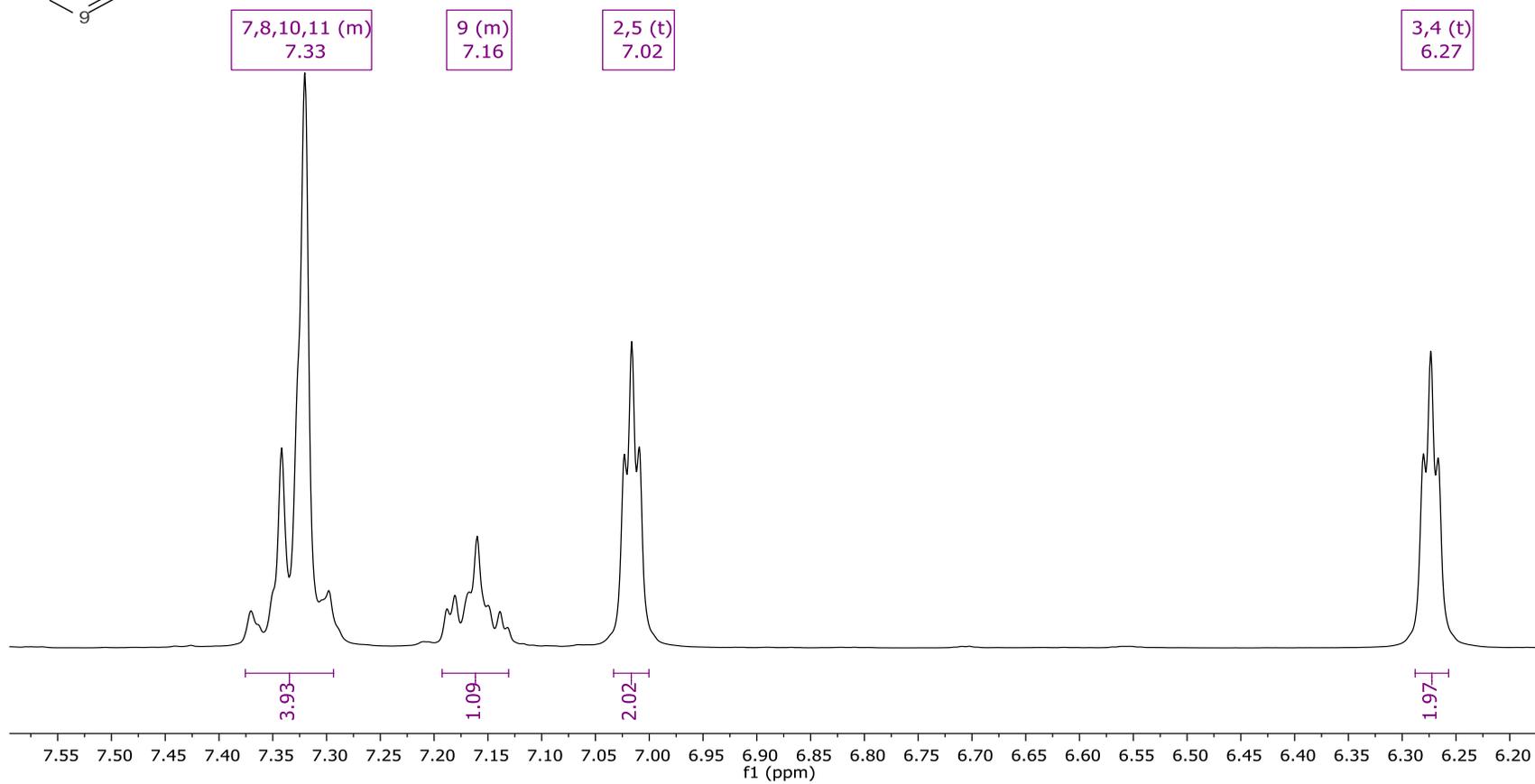
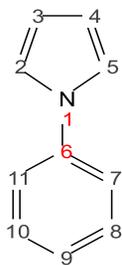


JAV15  
M. en C.. Blas Flores Pérez  
FTIR por reflectancia ATR  
Solicitud no. 9620962351  
13-septiembre-2016  
Realizó: Q. MGF

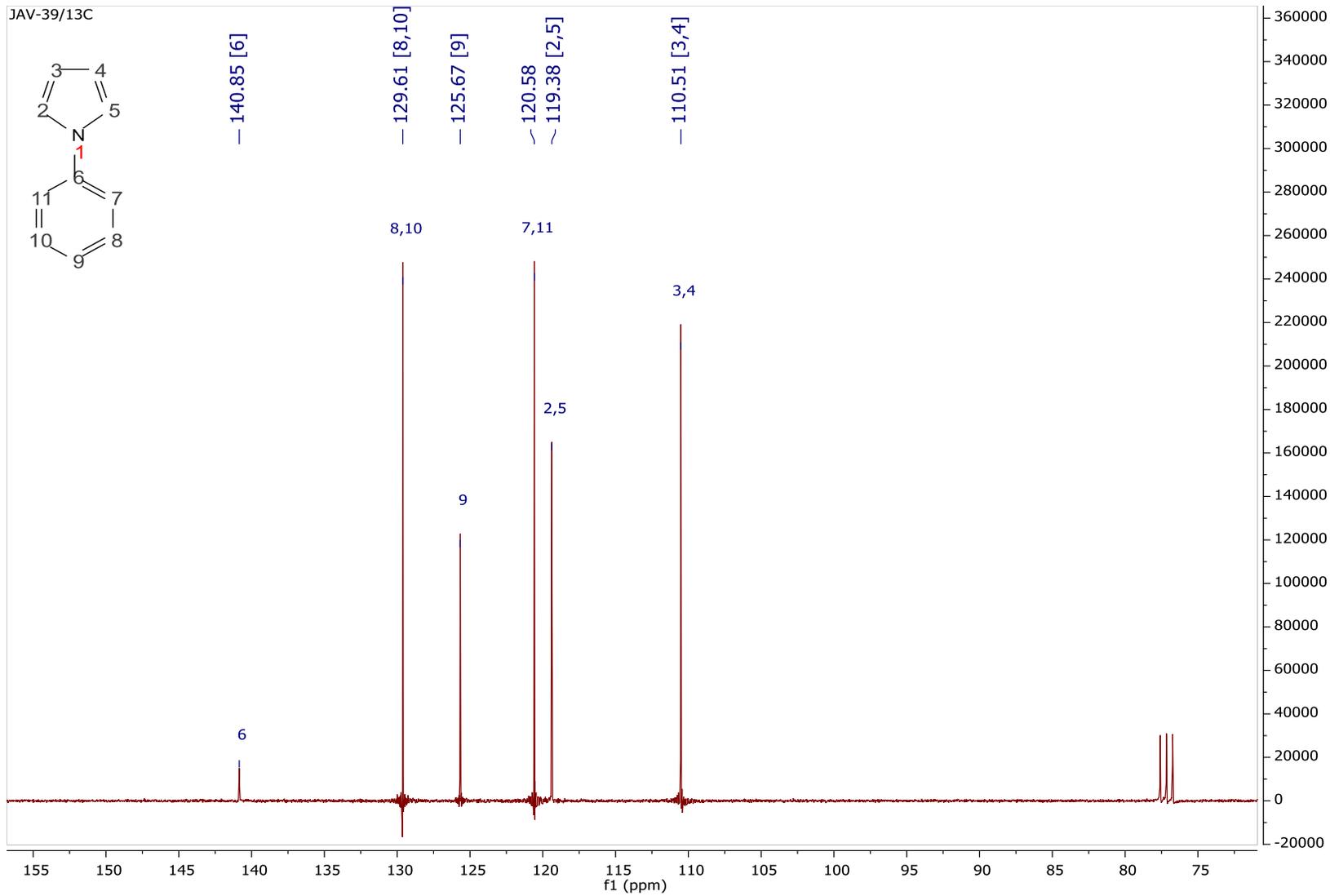
Espectro 15



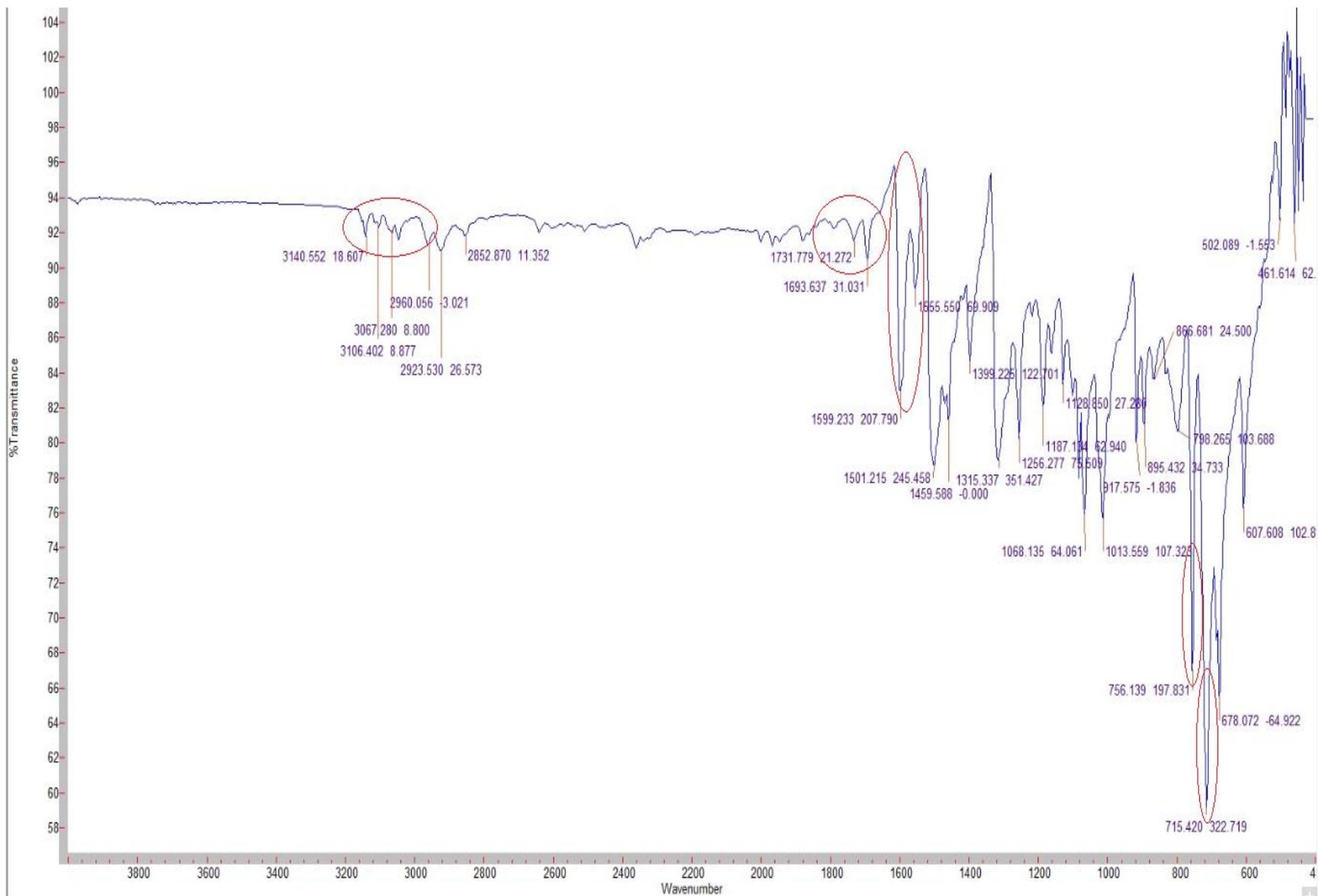
Espectro 16



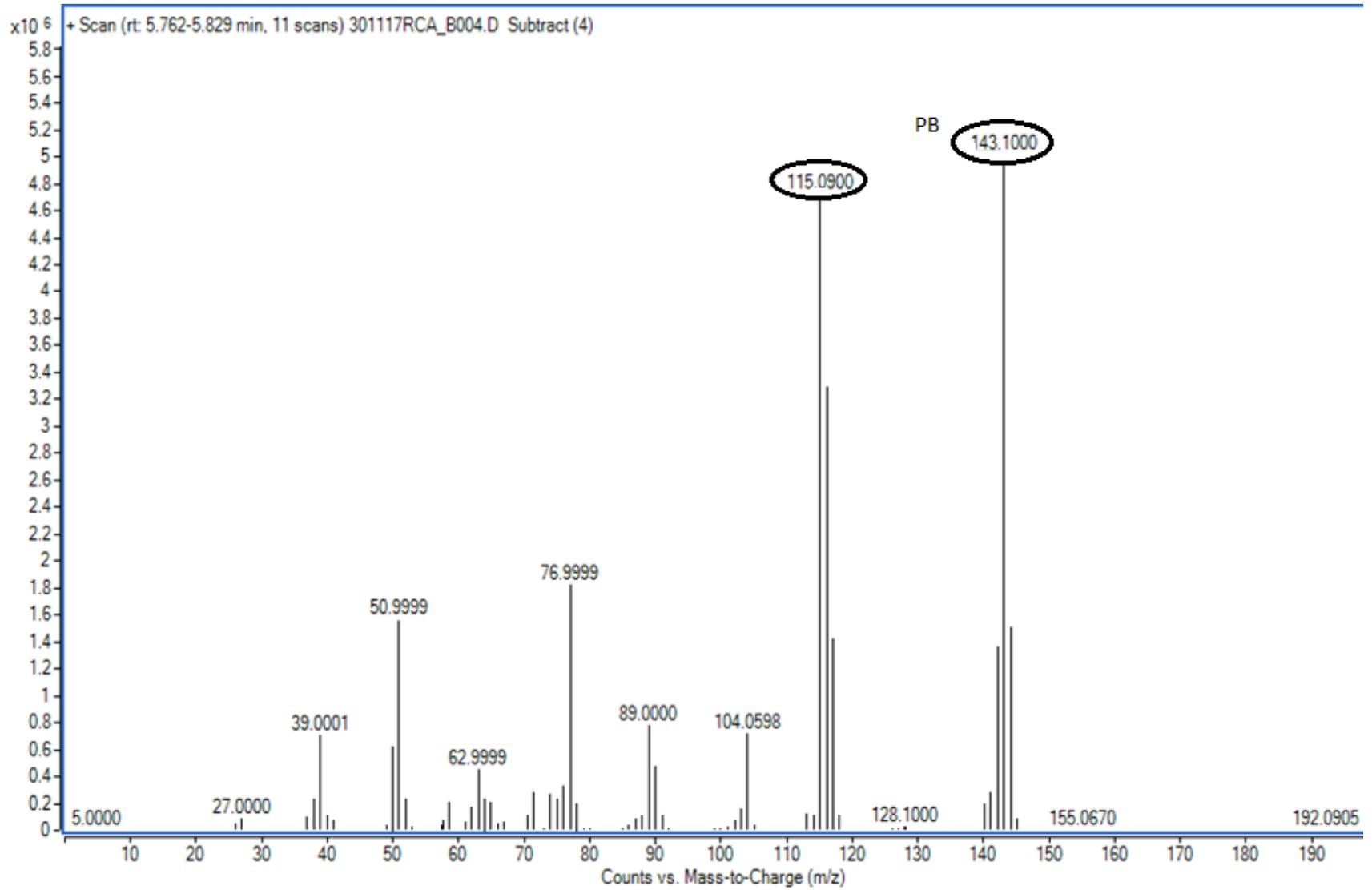
Espectro 17



Espectro 18



Espectro 19



Espectro 20