



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Una síntesis práctica para derivados de
1-pirrolizinas 3-arilsustituidas con potencial
actividad biológica”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

Cynthia Orta Sotelo

Director: Dr. Moisés Romero Ortega

Toluca de Lerdo, México; 13 de abril de 2018.



Agradecimientos:

A mis padres, por apoyarme incondicionalmente, por alentarme a alcanzar mis sueños, por su confianza, por sus consejos; porque gracias a ustedes es que he alcanzado esta meta, simplemente no tengo palabras suficientes para expresar cuán agradecida estoy.

A mis hermanos, Stephanie y César, por su infinito apoyo y cariño, estoy eternamente agradecida por haber contado con su compañía a lo largo de todos estos años, simplemente no imagino la vida sin ustedes.

Al Dr. Moisés Romero, por permitirme ser parte del grupo de investigación a su cargo, por los conocimientos que gracias a usted he adquirido tanto en el aula como en el laboratorio y que sin duda aportaron a mi formación académica, por mostrarme lo maravillosa que es la química orgánica.

Al Dr. Ivann Zaragoza, por estar al pendiente del desarrollo de este proyecto, por las aportaciones, por los valiosos consejos.

A mis amigos y compañeros, Misael, Diana, Leonardo, David, Miguel, Pack, Lalo, Beto, Luis David, Arturo, Rafa, Frank..., por acompañarme a lo largo de la mejor etapa de mi vida, por su apoyo, por las risas, por los excelentes momentos compartidos.

A Ignacio, infinitamente gracias; por tu incondicional apoyo, por tu paciencia, por alentarme a seguir adelante y a no darme por vencida, por tu compañía y por tu amor.

A la Dra. Aydee Fuentes y a la Dra. Fernanda Ballesteros, por las revisiones, observaciones y sugerencias sobre el presente trabajo escrito.

Al CCIQS, por los datos espectroscópicos proporcionados por parte de la M. C. Nieves Zavala y de la M. en C. Lizbeth Triana.

Al CONACyT, por el apoyo económico recibido por parte del investigador Dr. Eduardo Díaz Torres (núm. exp.: 2784).

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, bajo la dirección del Dr. Moisés Romero Ortega; y con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con el proyecto con clave A1-S-26659.

Índice

Índice.....	01
Abreviaturas.....	02
Resumen.....	04
Antecedentes.....	05
Hipótesis.....	19
Objetivos.....	20
Resultados y discusión.....	21
Parte experimental.....	42
Conclusiones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexos.....	53

Abreviaturas

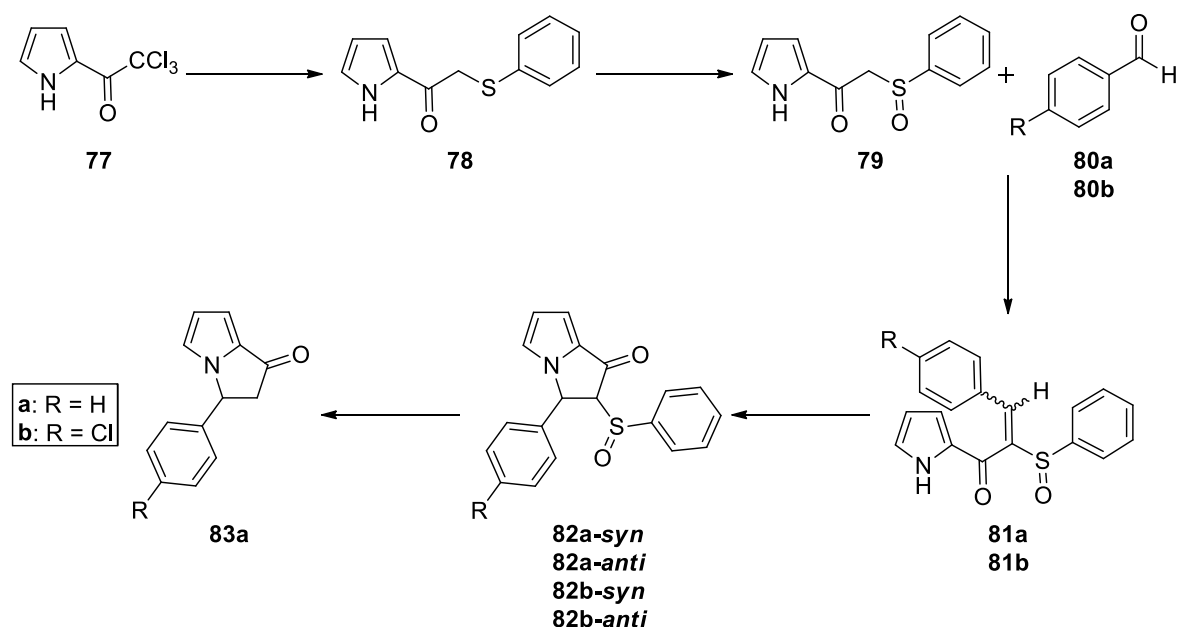
AcO	acetato
Ac₂O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
ADN	ácido desoxirribonucleico
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
AMCPB	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Ar	arilo
ATF	ácido trifluoroacético
Bn	bencilo
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E_{act}	energía de activación
EM	espectrometría de masas
equiv	equivalentes
Et	etilo
EtOH	etanol
g	gramos
h	horas
Hex	hexano
HMPA	hexametilfosforamida
IE	impacto electrónico
J	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio

ABREVIATURAS

Me	metilo
MeOH	metanol
mg	miligramos
MHz	MegaHertz
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
PAs	alcaloides de pirrolizidina
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Py	piridina
R_f	factor de retención
RMN ¹³C	resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
ta	temperatura ambiente
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
(ac)	acuoso
°C	grados Celsius
[M⁺]	ion molecular
δ	desplazamiento químico
%	porcentaje

Resumen

En el presente trabajo se describe una metodología simple y práctica para la síntesis de 3-aryl-1-pirrolizinas **83** a partir de 2-(tricloroacetil)pirrol **77**; la cual inició reduciendo **77** con tiofenolato de sodio en presencia de tiofenol, formando el respectivo feniltiometil derivado **78**. Este compuesto **78** es oxidado con AMCPB para obtener el sulfóxido **79**. Posteriormente, se llevó a cabo una condensación de Knoevenagel entre el sulfóxido **79** con el respectivo aldehído **80**, para dar lugar al aducto **81**; este último se utilizó en su forma cruda para llevar a cabo una reacción de ciclación nucleofílica intramolecular, en presencia de *t*-BuOK; formando el biciclo esperado **82**.



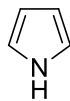
Esquema general para la síntesis de 3-aryl-1-pirrolizinas.

Utilizando esta metodología se reveló la formación de los productos **82**, como una mezcla de diastereoisómeros *anti* y *syn*, en una relación 2:1 (R = H) y 8:5 (R = Cl), los cuales fueron aislados. Los datos espectroscópicos preliminares no proporcionaron información suficiente para definir con exactitud la estereoquímica de estos productos diastereoisoméricos. Una eliminación tipo *syn* por parte del sulfóxido **82a** nos dio información adecuada para asignar la geometría a cada uno de los productos isoméricos obtenidos. En el diastereoisómero **82a-anti**, el sulfóxido y el hidrógeno 3 de la pirrolizina son coplanares, resultando en una reacción de eliminación más rápida que la del diastereoisómero **82a-syn**.

El tratamiento por separado de **82a-anti** y **82a-syn** con Ni-Raney, condujo a la formación de la 3-fenil-1-pirrolizina **83a**; la cual es un intermediario sintético en la síntesis de las bencilidenfenilpirrolizinas, compuestos con actividad pleiotrópica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La metodología que hemos desarrollado y que se presenta en este trabajo, permite la obtención de **83a** con un rendimiento global del 61%; resultando más eficiente para la síntesis de este tipo de sustratos en comparación con la mayoría de los procedimientos reportados hasta la fecha.

Antecedentes

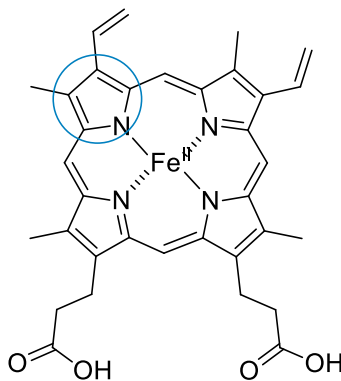
El pirrol **1** (figura 1) es un heterociclo de cinco miembros que puede encontrarse como estructura base de una gran cantidad de productos naturales y farmacéuticos.



1

Figura 1. Estructura del pirrol.

Fue aislado por primera vez en 1857 de los productos de la pirólisis ósea; y considerado después como un componente biológico relevante al ser reconocido como un fragmento estructural de la hemoglobina (figura 2).

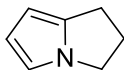


2

Figura 2. Grupo prostético hemo, localizado en la hemoglobina. Estructuralmente conformado por un macrociclo tetrapirrólico (porfirina).

La química de los pirroles ha sido bastante estudiada debido a su uso como materia prima para la construcción de intermediarios de importancia considerable para la síntesis de algunos compuestos con actividad biológica.¹

La pirrolizina **3** (figura 3) es un heterociclo derivado formalmente del pirrol, que consiste de dos anillos de cinco miembros fusionados. A pesar de que ésta no existen como tal en la naturaleza, muchos de sus derivados han sido aislados de plantas y como metabolitos de algunos animales.^{2,3}



3

Figura 3. 2,3-dihidro-1H-pirrolizina.

El núcleo de la pirrolizina forma parte estructural de varios fármacos empleados regularmente, como la licofelona **4** y el ketorolaco **5** (figura 4), utilizados principalmente

por su actividad antiinflamatoria y analgésica.² Además, la pirrolizina forma parte de la estructura de compuestos prometedores como fármacos anticancerígenos.³

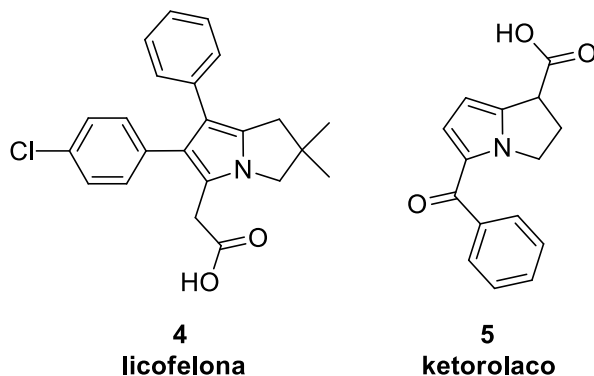


Figura 4. Algunos fármacos derivados de la pirrolizina.

Un derivado de la pirrolizina es la pirrolizinona **6** (figura 5), este biciclo es un bloque de construcción clave de alcaloides naturales con relevancia farmacológica.

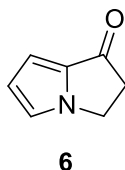


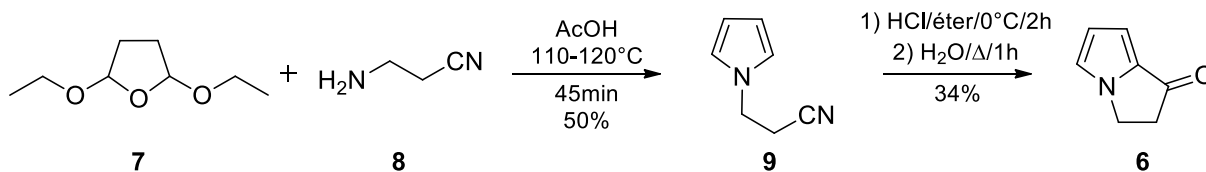
Figura 5. 2,3-dihidropirrolizin-1-ona.

Muchos compuestos que contienen en su estructura el núcleo de la pirrolizinona son de interés por su actividad biológica, como agentes antidiabéticos, antiinflamatorios, analgésicos, psicoestimulantes,^{4,5} efecto antitubulina, inhibición de quinasa dependiente de ciclina,⁶ entre otros.

Dadas las posibilidades de presentar alguna actividad farmacológica favorable, es que en las últimas décadas ha surgido el interés en desarrollar diferentes rutas de síntesis, prácticas y eficientes, para la obtención de los mencionados compuestos bicíclicos.

En la literatura, existen numerosas metodologías para la obtención de la pirrolizinona, así como para la síntesis de diferentes derivados de ésta.

Una síntesis reportada de la pirrolizinona **6** fue descrita en 1962, por Josey y Jenner, quienes obtuvieron la estructura bicíclica por la acilación intramolecular del *N*-cianoetilpirrol **9**, mediante una reacción de Hoesch; el pirrol *N*-sustituido fue obtenido mediante una reacción de Clauson-Kaas, tal como se muestra a continuación (esquema 1). Pese a que la ruta sintética consta de tan solo tres pasos, el rendimiento global fue apenas de 17%.



Esquema 1. Síntesis de pirrolizin-1-ona.

La reacción de Hoesch es suficientemente versátil como para obtener análogos a la pirrolizina. Por lo que, además de la pirrolizina simple, obtuvieron tres derivados de este núcleo heterocíclico en rendimientos moderados.⁷

Unos años más tarde, Jerrold Meinwald e Yvonne C. Meinwald, realizaron un trabajo con la finalidad de encontrar e identificar una nueva feromona. Llevaron a cabo la remoción y la posterior extracción con disolventes orgánicos de los *hairpencils* de la mariposa macho *Lycorea ceres ceres*. Los *hairpencils* son órganos retráctiles ubicados en el extremo final del abdomen de las mariposas macho de algunas especies, que juegan un papel importante en el momento del cortejo, dado que en ellos se lleva a cabo la producción de feromonas; aunado, estos órganos intervienen en la diseminación de las mismas.

De la extracción, obtuvieron tres componentes principales, uno de los cuales es estructuralmente similar a la pirrolizina, salvo por estar sustituida en la posición 7 por un grupo metilo.⁸ Este compuesto fue acuñado posteriormente con el nombre de danaidona **10** (figura 6), por haber sido extraído de mariposas Danaidae.⁹

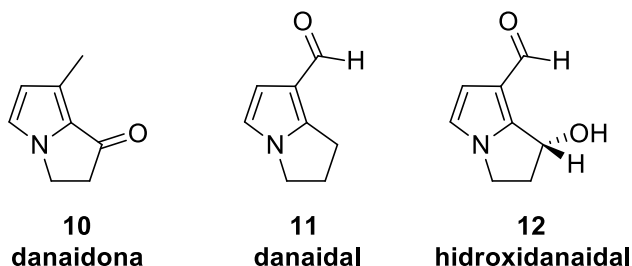
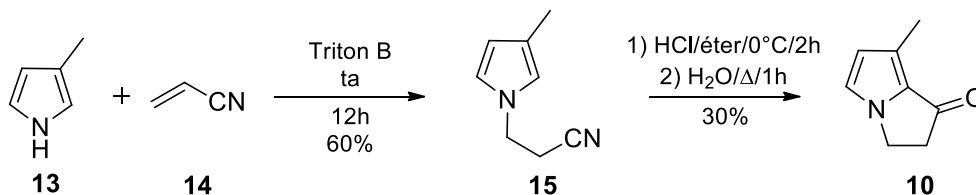


Figura 6. Dihidropirrolizinas aisladas de *hairpencils* de mariposas macho Danaidae.

Para su identificación, utilizaron principalmente datos espectroscópicos; y para corroborar la estructura, sintetizaron la danaidona empleando la metodología reportada por Josey y Jenner, pero partiendo de la *N*-acilación de 3-metilpirrol **13** (esquema 2); después de la ciclación, obtuvieron el biciclo con un rendimiento global de 18%.⁸ El grupo metilo en la posición 3 del pirrol activa la posición 2 adyacente lo suficiente como para promover la sustitución electrofílica intramolecular regioespecíficamente.¹⁰



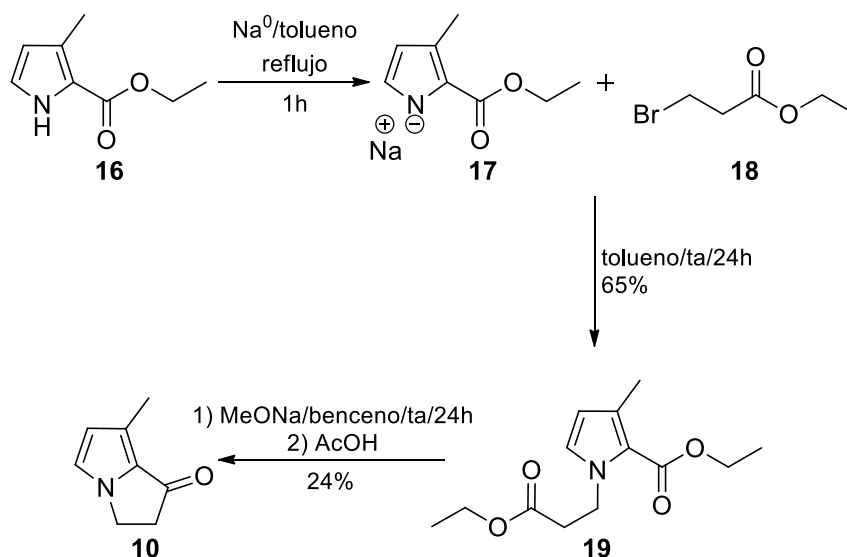
Esquema 2. Síntesis de la danaidona.

Durante años posteriores se siguieron realizando numerosos estudios sobre las secreciones de los *hairpencils* de estas mariposas, encontrando, además de la danaidona, otras dihidropirrolizinas: el danaidal **11** y el hidroxidanaidal **12** (figura 6).⁹ Estos compuestos son biosintetizados a partir de precursores provenientes de la dieta de estos insectos.^{11,12}

Un par de décadas después, Röder y colaboradores también llevaron a cabo la síntesis de la danaidona. Para ello, partieron del 3-metil-2-pirrolcarboxilato de etilo **16**,

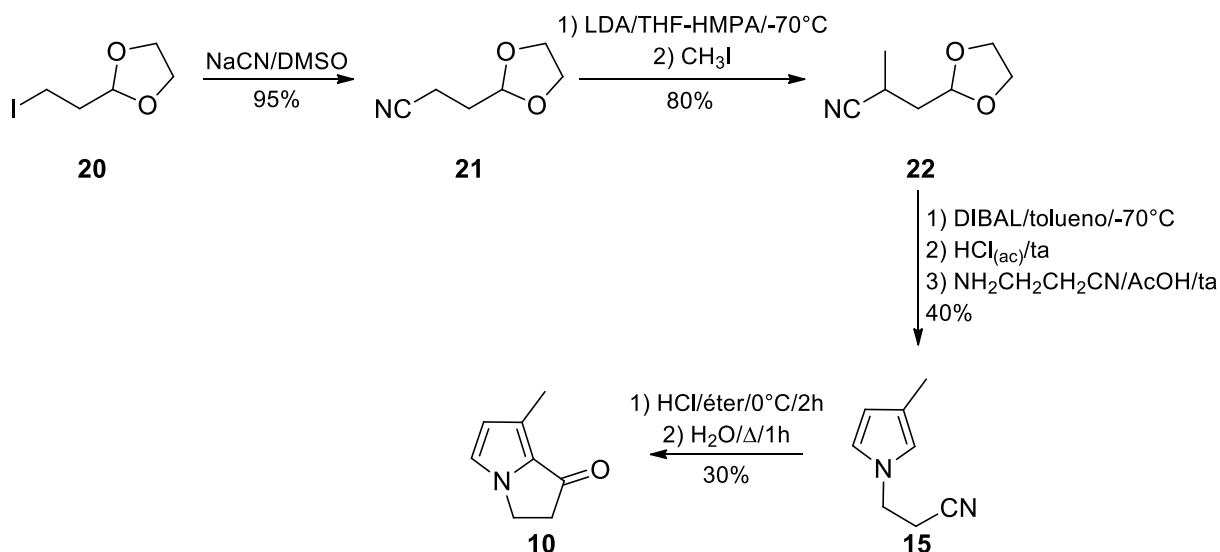
ANTECEDENTES

generando el derivado *N*-sustituido **19**; como siguiente paso, una condensación aldólica intramolecular (reacción de Dieckmann), proporcionó el bicyclo esperado **10** (esquema 3), con un rendimiento global de 16%.¹³



Esquema 3. Síntesis de la danaidona.

Otra década más tarde, Méndez y su grupo de investigación desarrollaron una síntesis versátil para la obtención de pirroles 3-sustituidos a partir de derivados de acetonitrilos. La síntesis de pirroles 3-sustituidos no es posible a través de una sustitución electrofílica directa sobre el pirrol, debido a que ocurre principalmente, o exclusivamente, la sustitución en la posición 2. La importancia de desarrollar una metodología para la síntesis de pirroles 3-sustituidos la aplicaron en la síntesis formal de la danaidona a través de la preparación del 3-metilpirrol *N*-sustituido **15** (esquema 4),¹⁴ el cual es el intermediario sintético en la síntesis de la danaidona, según la metodología reportada anteriormente por Meinwald.⁸



Esquema 4. Síntesis de pirroles 3-sustituidos.

ANTECEDENTES

En los últimos años, el estudio de la pirrolizina y sus derivados; su síntesis, sus propiedades químicas y biológicas, ha tomado gran importancia. Han sido publicados estudios sobre derivados de la pirrolizina con habilidad de formar interacciones con la doble hélice del ADN y que, por lo anterior, son utilizados como agentes anticancerígenos. Uno de estos derivados, el fármaco anticancerígeno mitomicina C **23** (figura 7), así como el producto natural FR900482 **24**, son reducidos biológicamente, a los compuestos **25** y **26**, respectivamente. Estos compuestos bio-reducidos son los que interactúan con el ADN.^{3,15}

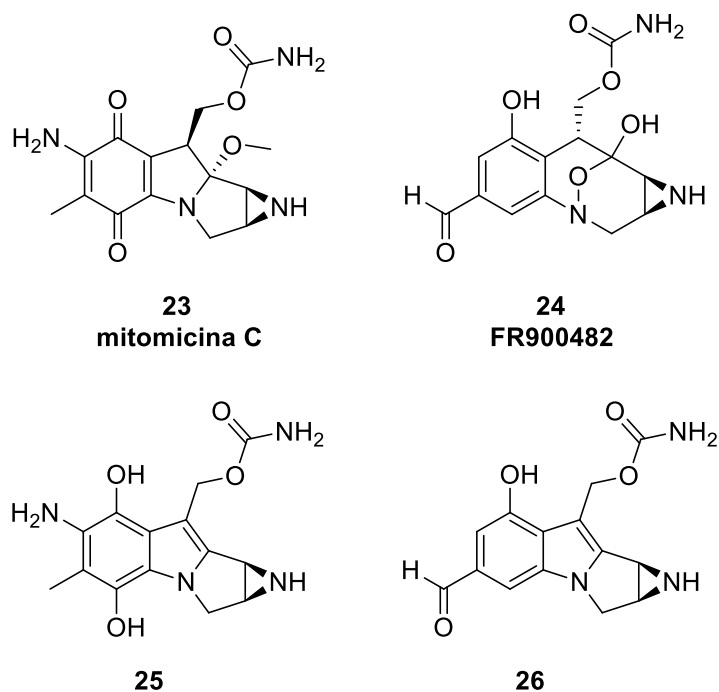
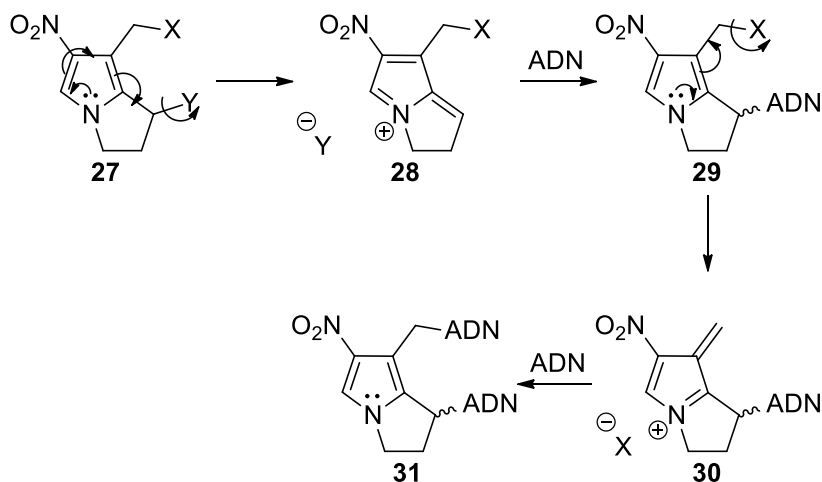


Figura 7. Fármacos anticancerígenos y sus respectivos derivados bio-reducidos.

La introducción de un grupo electroattractor (por ejemplo, el grupo nitró) en la posición 6 de la pirrolizina **27**, promueve la salida de grupos salientes en la posición 1 y 8, generando sitios electrofílicos en dichas posiciones, que permiten la interacción de éstos con un nucleófilo, como lo es el ADN (esquema 5).



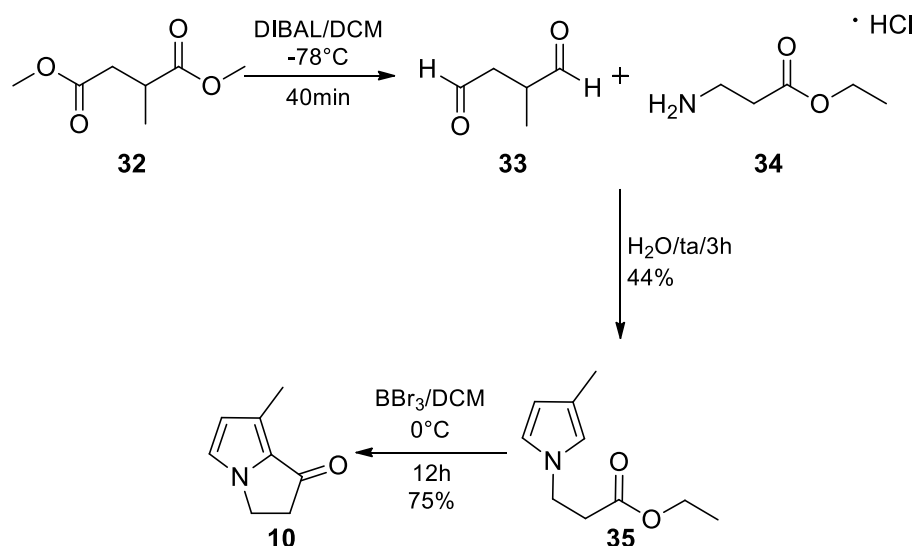
Esquema 5. Interacción de derivados de pirrolizinas con el ADN.

Rajaraman y Jimenez se interesaron en sintetizar pirrolizinas con un grupo nitro en la posición 6 y con grupos salientes en las posiciones 1 y 8. Para la síntesis de estas 6-nitropirrolizinas **27**, propusieron utilizar como materia prima la danaidona; por lo que fue necesario, primeramente, sintetizar el núcleo de la pirrolizina por alguno de los métodos ya reportados.

Dado que los rendimientos de las síntesis reportadas eran bajos, haciendo difícil la obtención de la danaidona en cantidades considerables, propusieron algunos cambios en la metodología para la síntesis de este biciclo.

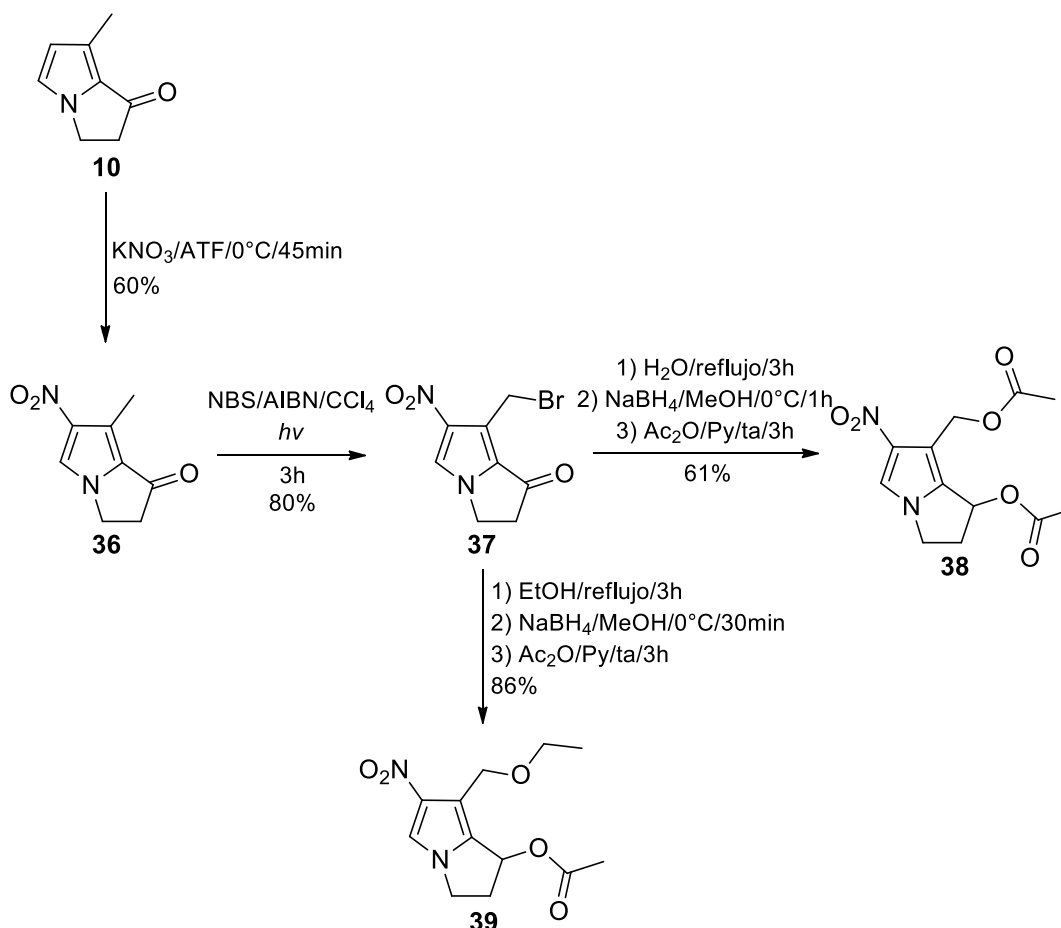
Para sustituir el uso de cloruro de hidrógeno en la ciclación de la síntesis desarrollada por Meinwald, se utilizó tribromuro de boro como ácido de Lewis; para llevar a cabo esto, se hizo una modificación, utilizando el clorhidrato del éster etílico de la β-alanina **34** en lugar de 3-aminopropionitrilo, para obtener el pirrol **35**, tal como se muestra a continuación (esquema 6).

El rendimiento mejoró bastante, formando la danaidona con un rendimiento global del 33%,¹⁵ siendo así, una metodología más eficiente que las dos síntesis reportadas previamente.^{8,13}



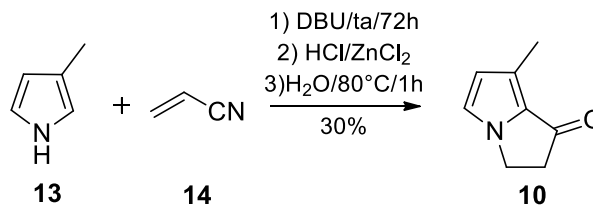
Una vez sintetizada la materia prima, realizaron una reacción de nitración para obtener el 6-nitro compuesto deseado **36** (esquema 7).

Posteriormente, llevaron a cabo una serie de pasos para obtener los acetatos **38** y **39**, que tienen la capacidad de formar interacciones con la doble hélice del ADN, mediante el mecanismo que se describió previamente.¹⁵



Esquema 7. Síntesis 6-nitro derivados de la danaidona.

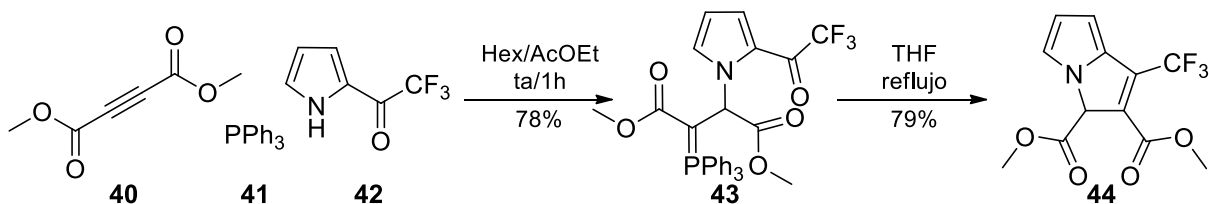
Dos años más tarde, Murtagh y su grupo de investigación desarrollaron una metodología para la adición (1,4) de alcoholes y aminas, catalizada por DBU. Para demostrar el alcance de su reacción, realizaron la adición (1,4) de pirrol a diferentes sustratos; entre ellos, el acrilonitrilo **14**. Aplicaron ésta metodología a la síntesis *one-pot* de la danaidona (esquema 8);¹⁶ siendo, como se puede apreciar, una modificación de la síntesis reportada por Meinwald,⁸ que permitió mejorar considerablemente el rendimiento de la síntesis.



Esquema 8. Síntesis *one-pot* de la danaidona.

La necesidad por encontrar nuevos compuestos con actividad biológica ha llevado al desarrollo de metodologías para sustituir el anillo de la pirrolizina y de la pirrolizina con diferentes grupos funcionales; que se conoce, tienen interacciones considerables con los sistemas biológicos y que pueden resultar en el incremento la actividad biológica de un determinado compuesto.

Un ejemplo de estos grupos funcionales son los grupos triclorometilo y trifluorometilo. Este último, al ser introducido a compuestos orgánicos, exhibe cambios significativos en sus propiedades fisicoquímicas y, por consiguiente, suele resultar en una alta actividad biológica.¹⁷ Por lo anterior, Kalantari y colaboradores desarrollaron una síntesis *one-pot* mediante una reacción de multicomponentes para la obtención del compuesto **43** (esquema 9) a partir de acetilendicarboxilato de dimetilo **40**, trifenilfosfina **41** y 2-(trifluoroacetil)pirrol **42**; el producto **43**, calentándolo a temperatura de reflujo de THF, proporciona la pirrolizina trifluorometilada **44**. La ciclación, mecanísticamente sucede por una reacción de Wittig intramolecular. Quisieron extrapolar esta metodología para la síntesis del triclorometil derivado; obtuvieron el análogo a **43**, sin embargo, al calentar en THF, recuperaban las materias primas **40**, **41** y el análogo triclorometilado de **42**.¹⁸



Esquema 9. Síntesis de 1-(trifluorometil)-3H-pirrolizina-2,3-dicarboxilato de dimetilo.

No solo al esqueleto simple de la pirrolizinona con diferentes patrones de sustitución se le ha atribuido actividad biológica. En la literatura, podemos encontrar una cantidad significativa de sistemas heterocíclicos más complejos, donde el biciclo de la pirrolizinona se encuentra fusionado con diferentes anillos aromáticos. Estos sistemas heterocíclicos han llamado la atención en la última década por presentar actividad biológica; principalmente, como agentes anticancerígenos.³

Dados los motivos mencionados previamente, el grupo de investigación a cargo de Sylvain Rault desarrolló la síntesis de una nueva familia de compuestos, acuñados por ellos "tripentonas" **45** (figura 8). Dentro de estas tripentonas, se encuentran las tienotripentonas; y dentro de esta familia, un compuesto en específico, el MR22388 **46**, fue el que mejores resultados exhibió en las pruebas biológicas,⁶ teniendo potencial como un fármaco para el tratamiento de la leucemia.³

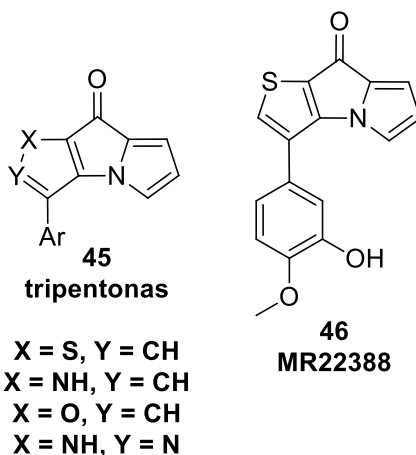
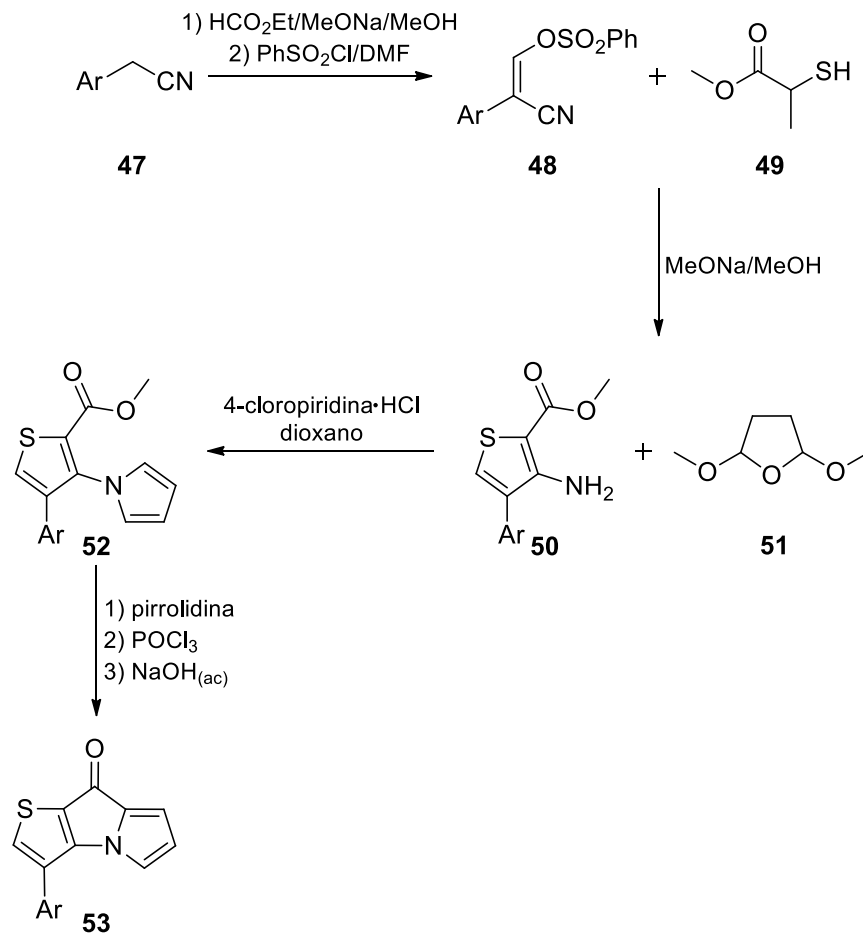


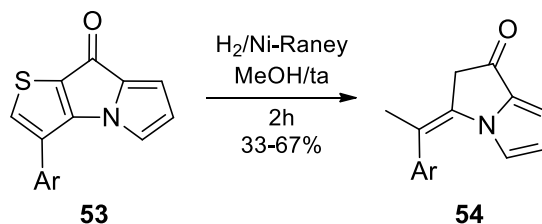
Figura 8. Estructura de tripentonas y la tripentona MR22388.

La síntesis de las tienotripentonas **53** la desarrollaron como se muestra a continuación (esquema 10), utilizando como materia prima diferentes arilacetónitrilos **47**; donde una reacción de Vilsmeier-Haack intramolecular juega un papel muy importante para la obtención de **53**. Para el caso específico de la síntesis del compuesto MR22388, se utilizó el (3-benciloxi-4-metoxi)fenilacetónitrilo.



Esquema 10. Síntesis de 3-ariltieno[2,3-*b*]pirrolizin-8-ona.

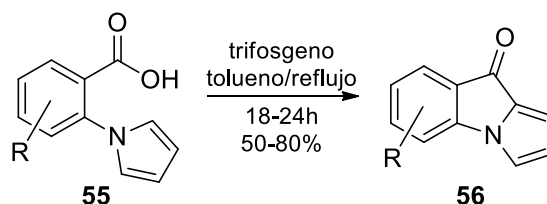
En un intento por desaromatizar parcialmente el anillo de pirrolizina de las tienotripentonas, S. Rault y su equipo desarrollaron un método sencillo y selectivo para llevar a cabo una reacción de desulfurización hidrogenativa de tienopirrolizinas **53**, generando así las correspondientes fenetilidenpirrolizinas **54** (esquema 11) en buenos rendimientos. Curiosamente, no se reduce el alqueno del producto bajo estas condiciones, posiblemente debido a que está conjugado con el anillo aromático del grupo arilo.



Esquema 11. Desulfurización hidrogenativa de tienopirrolizinas.

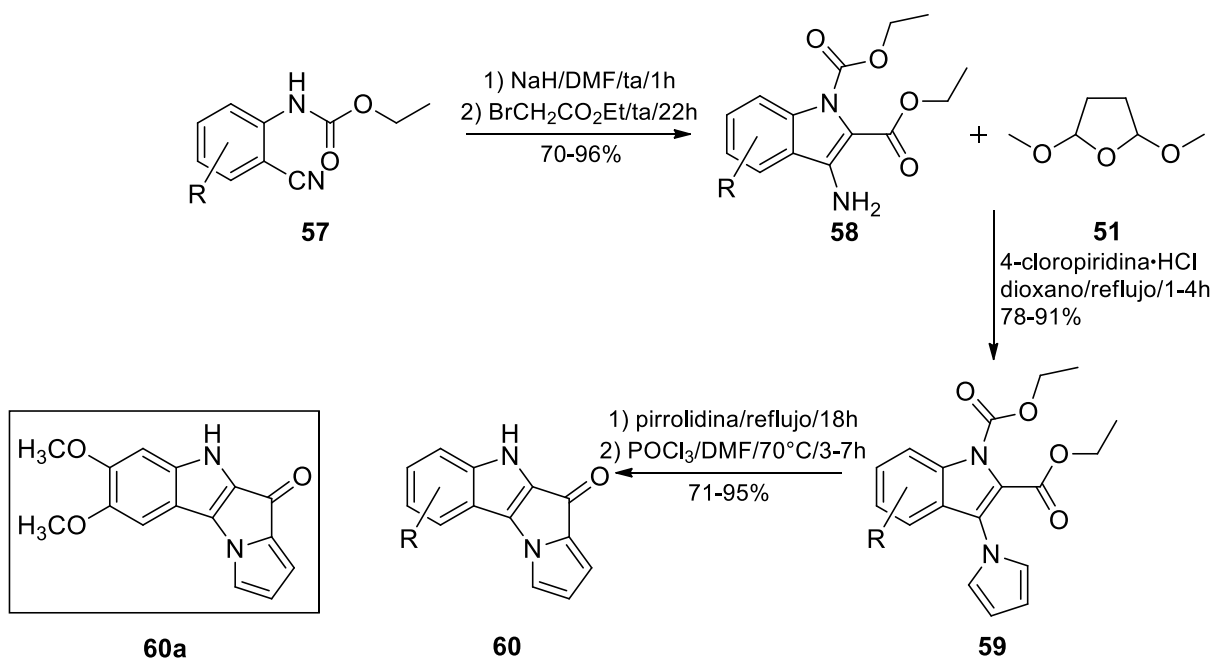
Estos productos se evaluaron biológicamente bajo los mismos parámetros que las triptonas. El derivado respectivo del compuesto MR22388, exhibió los mejores resultados en su análisis de actividad biológica, siendo mayor que el mismo MR22388.⁶

Otro ejemplo de síntesis para obtener la pirrolizina fusionada con otro sistema aromático es el mostrado en seguida (esquema 12). Se desarrolló una reacción para obtener análogos a la fluorazona **56** (la cual presenta actividad contra células de cáncer de colon), partiendo de los ácidos *orto*-(2-pirrolil)aril carboxílicos **55**. La síntesis la desarrollaron mediante una acilación de Friedel-Crafts intramolecular; formando como intermediario, el cloruro de acilo, utilizando trifosgeno. De la reacción aislaron los compuestos derivados de **56**, en rendimientos que van del 50 al 80%.¹⁹



Esquema 12. Síntesis de derivados de la fluorazona.

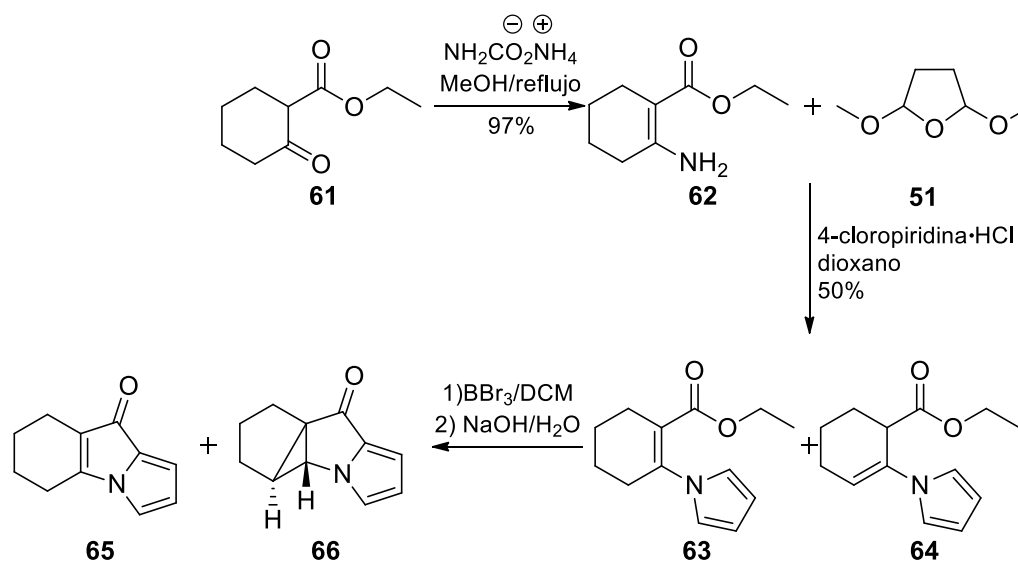
Otra serie de compuestos donde el esqueleto de la pirrolizina forma parte estructural de un sistema más complejo, son los mostrados a continuación (esquema 13); donde el biciclo de la pirrolizina se encuentra fusionado con un indol, formando así el tetraciclo **60**. La síntesis de dichas pirrolizinoindolonas **60** parte de diferentes 2-carbamoil benzonitrilos **57**; formando, primeramente, el núcleo de indol **58**; posteriormente, funcionalizando el indol con un pirrol mediante una reacción modificada de Clauson-Kaas se obtiene el compuesto **59**; el cual, por último, es ciclado bajo condiciones de Vielsmeier-Haack para obtener el esqueleto de la pirrolizina. Los productos fueron obtenidos con rendimientos entre 52 y 72%.



Esquema 13. Síntesis de derivados de pirrolizino[2,3-*b*]indol-4-ona.

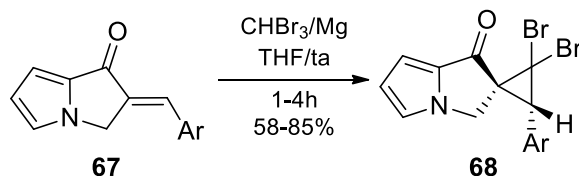
Los compuestos obtenidos por la vía sintética expuesta previamente, fueron evaluados mediante diferentes pruebas biológicas, mostrando varios de ellos actividad moderada contra células de leucemia y uno de ellos, la dimetoxipirrolizinoindolona **60a**, resultó ser selectivo contra líneas celulares de leucemia, cáncer pulmonar y cáncer renal.²⁰

Un ejemplo más del núcleo de la pirrolizina funcionalizado, es el ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]pirrolizin-8-ona **66** (esquema 14). Su síntesis se desarrolló en el intento de sintetizar la tetrahidropirrolindolona **65**. Para ello, comenzaron de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo **61**; y a través de dos pasos, obtuvieron la mezcla de derivados de pirrol **63** y **64**, en proporciones 2:1, respectivamente. La mezcla fue sometida a una reacción *one-pot* de bromación/ciclación usando tribromuro de boro de acuerdo al método de Jefford, seguido de un tratamiento alcalino. El método condujo a la formación de la tetrahidropirrolindolona **65** y de la tetrahidrociclopenta[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]pirrolizin-8-ona **66**.²¹



Esquema 14. Reacción de bromación/ciclación para la síntesis de pirrolizinas.

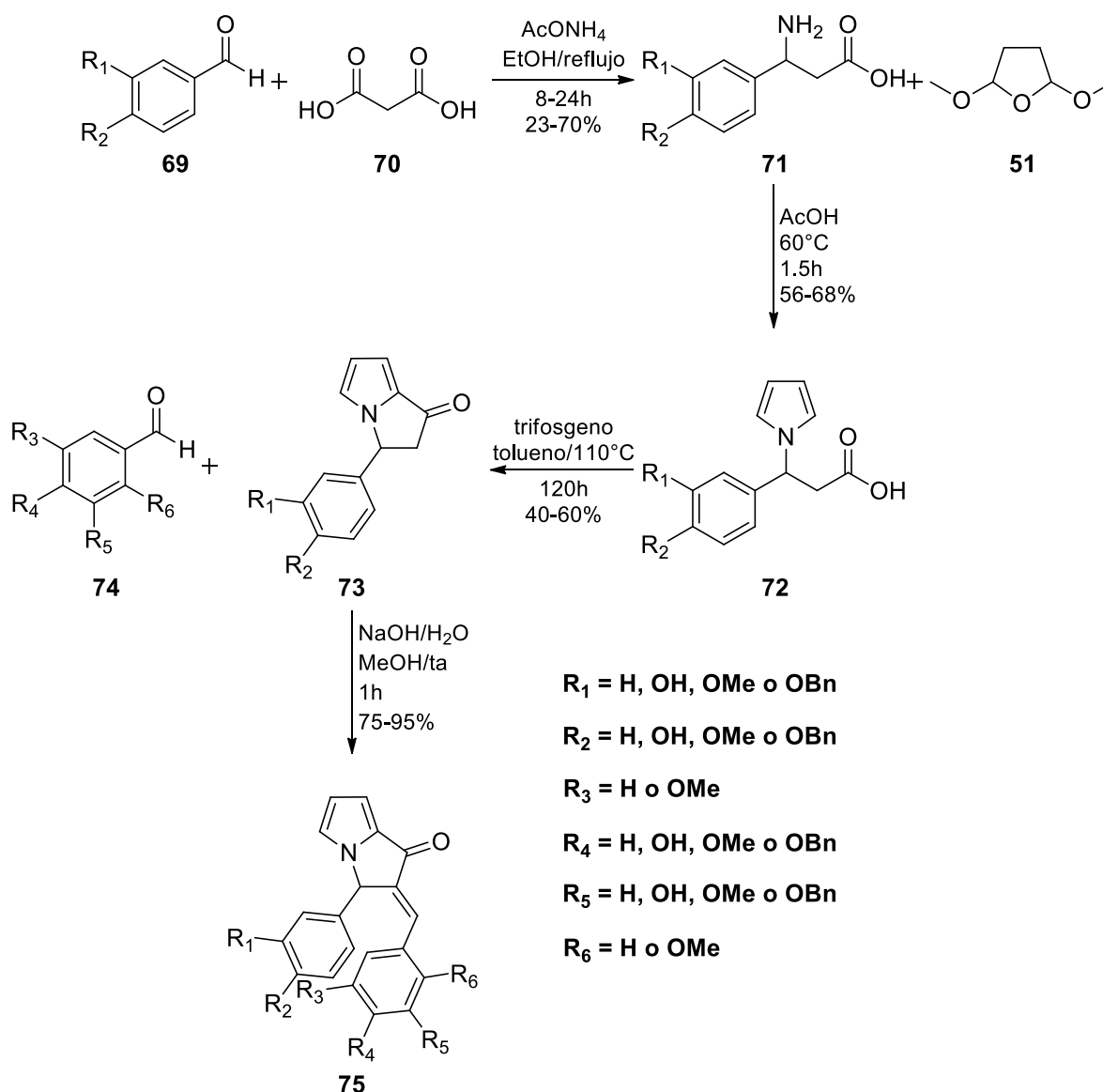
Otro grupo funcional que se ha insertado en el anillo de la pirrolizina, con la finalidad de incrementar su actividad biológica, es el ciclopropano; dando lugar a los compuestos espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-1'-onas **68**, los cuales fueron sintetizados y evaluados biológicamente por el grupo de investigación a cargo de Xiaofang Li. Esta serie de compuestos la obtuvieron según la reacción descrita a continuación (esquema 15), mediante la adición conjugada de bromoformo a **67** mediada con magnesio.⁵ Posteriormente, evaluaron la interacción de estas espiro pirrolizinas con seroalbúmina bovina, resultando en un cambio conformacional de esta proteína.⁴



Esquema 15. Síntesis de 2,2-dibromo-3-arilespiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-1'(3'*H*)-onas.

Multi-Target Directed Ligands (MTDL), Ligandos Dirigidos Multi-Objetivo, fármacos que son efectivos en el tratamiento de enfermedades complejas gracias a su capacidad para interactuar con varios objetivos implicados en la patogénesis de una determinada enfermedad, han sido reportados como eficientes en el tratamiento de la enfermedad senil de Alzheimer. Muchos de ellos son inhibidores de acetilcolinesterasa, con actividades biológicas adicionales útiles contra la enfermedad. Otra clase de MTDL potencialmente utilizados contra esta enfermedad, son los basados en compuestos polifenólicos, como los flavonoides. Todos ellos comparten actividades pleiotrópicas comunes; tal como propiedades antioxidantes, quelación de metales y anti agregación de péptidos β amiloide ($A\beta$). Todas estas propiedades aportan un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

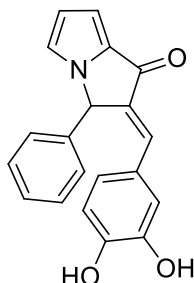
Recientemente, se realizó un exhaustivo estudio donde se describe la síntesis y la evaluación biológica de diferentes bencilidenfenilpirrolizinas **75** (esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de bencilidenfenilpirrolizinas.

La síntesis de las diferentes bencilidenfenilpirrolizinas fue desarrollada como se muestra en el anterior esquema (esquema 16). La metodología parte de diferentes aldehídos aromáticos **69** y ácido malónico **70**, para formar el correspondiente ácido 3-amino-3-fenilpropiónico **71**, el cual se funcionalizó con un pirrol mediante una reacción de Clauson-Kaas dando lugar al respectivo ácido fenilpirrolilpropiónico **72**; que sometido a una reacción de ciclación utilizando trifosgeno, generó la 3-fenilpirrolizina **73**. Por último, estos compuestos fueron involucrados en una aldolización con varios benzaldehídos aromáticos **74**, para obtener las diferentes bencilidenfenilpirrolizinas **75**. Es de importancia notar que los grupos -OH provienen de los grupos -OBn, que por el tratamiento con HBr en ácido acético, generaron los respectivos derivados hidroxilados.

Algunos derivados de **75** exhibieron resultados interesantes después de la serie de pruebas biológicas realizadas. La bencilidenfenilpirrolizina que mostró mayor potencial como un fármaco pleiotrópico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer fue el compuesto **76**, mostrado a continuación (figura 9). Actuando como un radical (potencial antioxidante), como un agente quelante de Cu(II) y Fe(II) e inhibición moderada de agregación β A; que junto con ausencia de citotoxicidad y una alta estabilidad química, aparece como valioso MTDL con potencial terapéutico en la enfermedad senil de Alzheimer.²²



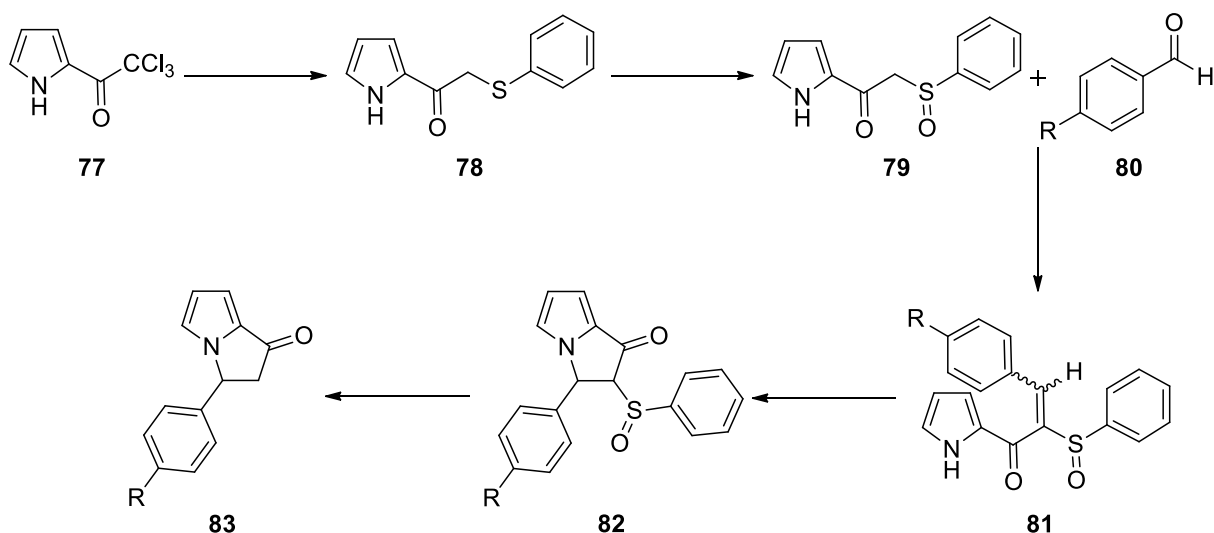
76

Figura 9. Bencilidenfenilpirrolizina.

A pesar de que la pirrolizina ha sido un bicyclo bastante estudiado y a que se han desarrollado diferentes metodologías para su obtención, ninguna parece ser lo suficientemente versátil y eficiente para la síntesis de derivados de este heterociclo.

Es por ello que en nuestro grupo de trabajo nos hemos interesado en la síntesis del núcleo de la pirrolizina. Con este fin, se ha planteado una estrategia de síntesis simple y práctica para la preparación de 3-fenil-2-(fenilsulfinil)pirrolizinas **82** (esquema 17).

ANTECEDENTES



Esquema 17. Síntesis de 3-aryl-1-pirrolizinonas.

La síntesis propuesta consiste en utilizar como materia prima 2-(tricloroacetil)pirrol **77**, un compuesto comercialmente disponible, llevar a cabo la conversión de este sustrato en el correspondiente feniltiometil derivado **78** mediante la reducción con tiofenolato de sodio en presencia de tiofenol, reportada previamente por nuestro grupo de investigación.

A partir de este compuesto, una oxidación del sulfuro al sulfóxido y una condensación tipo Knoevenagel con diferentes aldehídos permitiría la obtención del aducto **81**, el cual, a partir de la generación del anión respectivo a través de una reacción ácido-base sobre el hidrógeno ácido del pirrol y del posterior ataque nucleofílico sobre la posición 4 del sistema α,β -insaturado, permitiría la formación del bicyclo esperado **82**; el cual, por una sencilla reacción de reducción con Ni-Raney, hacen posible la obtención de los compuestos **83**, intermediarios sintéticos en la preparación de bencilidenfenilpirrolizinonas **75**; las cuales, como se ha mencionado, tienen potencial actividad pleiotrópica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.²²

Esta ruta de síntesis promete ser mucho más eficiente y sencilla que las reportadas previamente; además, de ser suficientemente versátil para la obtención de una variedad considerable de derivados de la pirrolizinona.

Hipótesis

Es posible llevar a cabo la síntesis de 3-fenil-1-pirrolizinas a partir de 2-(tricloroacetil)pirrol, utilizando como pasos clave una condensación de Knoevenagel con aldehídos aromáticos y una reacción de ciclación nucleofílica intramolecular.

Objetivos

- **Objetivo general:**

Desarrollar una metodología simple y práctica para la síntesis de 3-aril-1-pirrolizinas a partir de precursores accesibles, las cuales podrían ser utilizadas como intermediarios sintéticos para la síntesis de fármacos derivados de pirrolizinas.

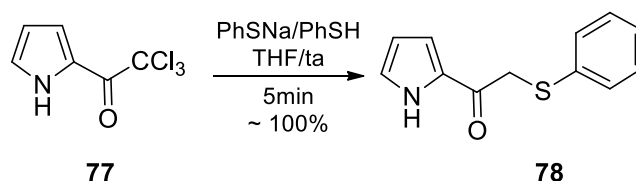
- **Objetivos específicos:**

1. Sintetizar los respectivos aductos de 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona y diferentes aldehídos aromáticos, mediante una condensación de Knoevenagel.
2. Sintetizar las correspondientes pirrolizinas a partir de una reacción de ciclación nucleofílica intramolecular de los diferentes aductos obtenidos previamente.
3. Remover el grupo tiofenilo para obtener las 3-aril-1-pirrolizinas.

Resultados y discusión

De acuerdo a los objetivos descritos anteriormente, en el presente trabajo se desarrolló una metodología simple y práctica para la síntesis de 3-aryl-1-pirrolizinas a partir de precursores accesibles, con la finalidad de ser utilizadas como intermediarios sintéticos en la preparación de fármacos derivados de pirrolizinas.

Para ello, como primer paso se realizó la conversión de 2-(tricloroacetil)pirrol **77**, disponible comercialmente, en el correspondiente feniltiometil derivado **78**; mediante la reducción con tiofenolato de sodio en presencia de tiofenol, metodología reportada previamente por nuestro grupo de investigación (esquema 18).²³ El producto se obtuvo como un sólido cristalino color beige que funde a 84-85 °C, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, tal y como se reporta en la literatura.



Esquema 18. Síntesis de 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona.

En el espectro de RMN ¹H (ver **anexo 1**) se observa una señal ancha en 9.83 ppm que integra para un hidrógeno, correspondiente al hidrógeno unido al nitrógeno del pirrol. En la zona de los hidrógenos aromáticos, se aprecia un multiplete en 7.44-7.42 ppm que integra para dos hidrógenos y otro multiplete en 7.31-7.20 ppm que integra para tres hidrógenos; estas señales se asignan, respectivamente, a los hidrógenos en la posición *meta* del fenilo, a los *orto* y al *para* del mismo anillo aromático. A campos más altos, en la misma zona de los hidrógenos aromáticos, se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos del pirrol. La señal en 7.04 ppm que integra para uno se asigna al hidrógeno de la posición 3, ubicado a campos bajos por su cercanía estructural al grupo carbonilo. Se observa un doble doblete en 6.93 ppm con una integración de un hidrógeno, una constante de acoplamiento $J = 3.0$ Hz y una $J = 1.7$ Hz; así mismo, se observa también un doble triplete en 6.28 ppm con una integración de un hidrógeno, con constantes de acoplamiento $J = 3.3$ y 2.5 Hz.

La constante de acoplamiento espín-espín para un hidrógeno α y un hidrógeno β en un pirrol **1** (figura 10) es de 2.5 Hz, mientras que en un acoplamiento entre un hidrógeno β y uno β' es de 3.5 Hz; y en un acoplamiento entre el hidrógeno α y el β' es de 1.5 Hz.²⁴

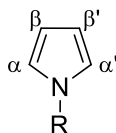


Figura 10. Estructura del pirrol.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, el doble doblete se asigna al hidrógeno de la posición 5 del pirrol y el doble triplete al hidrógeno de la posición 4. Finalmente, se aprecia un singulete con un desplazamiento químico de 4.11 ppm y que integra para dos hidrógenos, correspondiente a los dos hidrógenos del metileno de la posición α al carbonilo y α al átomo de azufre.

En el espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 2**) se muestra una señal en 184.6 ppm que corresponde al carbono del grupo carbonilo. En la región de 140.0 a 110.0 ppm se encuentran todas las señales de los carbonos de los grupos aromáticos; apareciendo en 135.4 ppm y en 130.5 ppm las señales de los carbonos *ipso* del pirrol y del fenilo, respectivamente; después se observan las señales de los carbonos *orto*, *meta* y *para* del anillo aromático del fenilo, con un desplazamiento químico de 130.1, 128.9 y 126.8 ppm; a campos altos, encontramos las señales de los carbonos del anillo del pirrol, ubicadas en 125.7, 117.3 y 110.9 ppm, asignadas respectivamente a los carbonos 5, 3 y 4 del heterociclo. Por último, observamos la señal en 40.2 ppm que corresponde al carbono del metileno.

El espectro de masas (ver **anexo 3**) muestra el pico base, el cual corresponde al ion molecular (M^+), en m/z 217, que representa el peso molecular de **78**. El fragmento generado por la pérdida del grupo pirrolilcarbonilo se observa en el pico en m/z 124. El pico que se aprecia en m/z 109 corresponde al fragmento del grupo tiofenilo, otro en m/z 95 representa al fragmento del grupo pirrolilcarbonilo. Además, se puede observar un pico en m/z 66, que representa al fragmento correspondiente al pirrol.

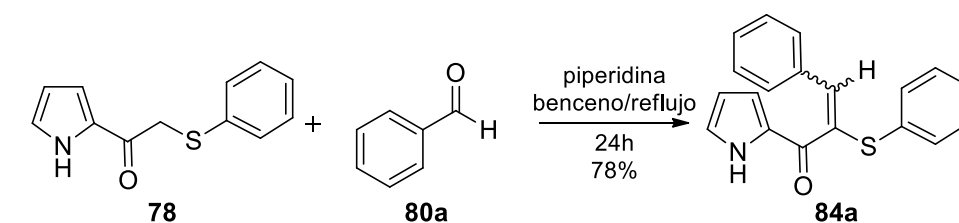
Una vez sintetizada la materia prima, se prosiguió a realizar la serie de reacciones propuestas para desarrollar la síntesis de las pirrolizinas deseadas.

En primera instancia, se decidió utilizar benzaldehído como precursor del grupo arilo, para establecer las condiciones óptimas de la síntesis; y después, ya teniendo descrita la metodología, ser extrapolada a otros aldehídos aromáticos.

Se realizó una condensación de Knoevenagel entre la 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona **78** y el benzaldehído **80a**. La condensación de Knoevenagel es catalizada por una amina;²⁵ en nuestro caso, la amina utilizada fue la piperidina. Para esta reacción se utiliza tolueno o benceno como disolvente; y para eliminar el agua, que es el subproducto de la reacción, es necesario un agente secante, o bien, el uso de una trampa de Dean-Stark.²⁵ Se optó por el uso de la trampa de Dean-Stark; y como

disolvente se eligió tolueno. Sin embargo, a reflujo del tolueno (p.e. = 110.6 °C), la piperidina (p.e. = 106.0 °C) se perdía con el tiempo de reacción, incluso si se utilizaba en cantidades equimolares. Dado que la temperatura de ebullición del benceno (80.1 °C) es mucho menor que la de la piperidina, se decidió cambiar el disolvente a benceno. Aun así, como el reflujo fue de varias horas, no fue posible el uso de cantidades catalíticas de piperidina, por lo que se utilizó en una cantidad de 0.5 equiv.

Esta cantidad de piperidina y un exceso de benzaldehído (1.5 equiv), nos permitió ver concluida la reacción después de 24 h de reflujo, apreciando por ccf la formación de un producto mayoritario menos polar que la materia prima **78**. Posteriormente a una extracción con una solución saturada de NaCl y a la purificación por cc; se obtuvo el producto **84a**, con un rendimiento de 78 %, como un sólido color amarillo que funde a 154-156 °C (esquema 19).



Esquema 19. Reacción de condensación de Knoevenagel del compuesto **78** y **80a**.

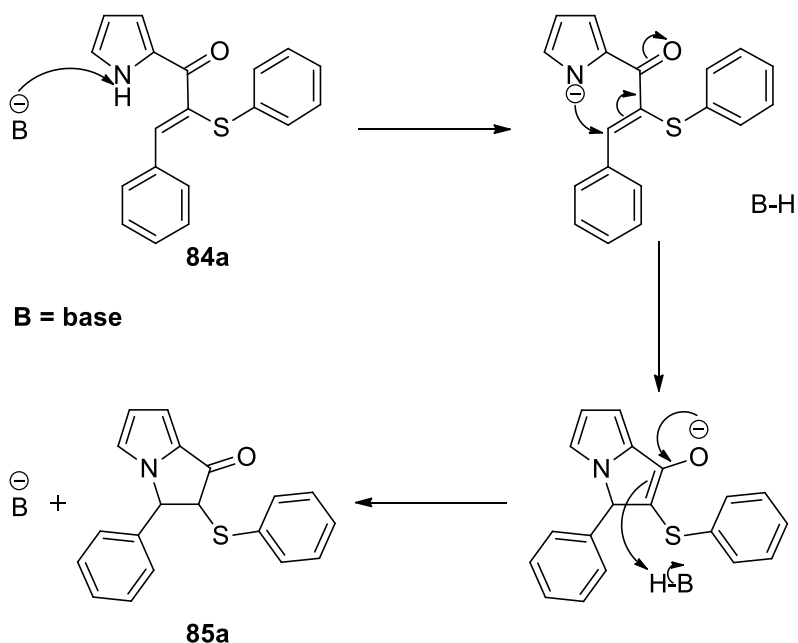
El espectro de RMN ¹H (ver **anexo 4**) demuestra que la reacción de condensación se llevó a cabo porque no se aprecia la señal, en aproximadamente 4.0 ppm, de los dos hidrógenos en la posición α al carbonilo y α al azufre como se puede observar en el espectro de RMN ¹H de la materia prima **78** (ver **anexo 1**). Una señal ancha en 9.60 ppm y que integra para un hidrógeno corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno del pirrol. A campos más altos, en la zona de los hidrógenos aromáticos, se observa un multiplete en 7.81-7.79 ppm, que integra para dos hidrógenos y que representa a los hidrógenos *orto* del fenilo unido en la posición 4 del sistema α,β-insaturado. Se aprecia una señal en 7.61 ppm, con una integración de un hidrógeno y se asigna al hidrógeno en la posición 4 del sistema α,β-insaturado. Se observa un multiplete que integra para cinco hidrógenos, en 7.44-7.28 ppm, donde se encuentran las señales de los hidrógenos *meta* y *para* del fenilo que se encuentra en la posición 4 del sistema α,β-insaturado y de los hidrógenos *meta* del fenilo unido al átomo de azufre. Después se puede observar un multiplete en 7.19-7.07 ppm, con una integración de cuatro hidrógenos, donde se encuentran las señales de los hidrógenos *orto* y *para* del fenilo unido al azufre y la señal de un hidrógeno del pirrol, el ubicado en la posición 3 de dicho heterociclo. En 6.94 ppm, se aprecia una señal con integración de un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno en la posición 5 del pirrol. Finalmente se observa la señal que se asigna al hidrógeno en la posición 4 del heterociclo, la cual aparece como un doble doblete en 6.27 ppm, con integración de uno y con *J* = 3.4 y 2.1 Hz, que como se ha mencionado, corresponden a los acoplamientos espín-espín de los hidrógenos α-β y β-β' del pirrol.

El espectro de RMN ¹³C (ver **anexo 5**) muestra una señal en 182.7 ppm que corresponde al carbono carbonílico. A campos más altos, encontramos las señales de los carbonos sp²; apareciendo primero, en 140.4 ppm, la señal asignada al carbono en

la posición 4 del sistema α,β -insaturado; en 134.8 ppm, se observa la señal del carbono en la posición 3 de ese mismo sistema α,β -insaturado. Después, en 134.0 ppm y en 132.1 ppm, se encuentran las señales de los dos carbonos *ipso* de los dos grupos fenilo; seguidos por la del carbono *ipso* del pirrol, en 131.2 ppm. Se observan las señales de los carbonos de los grupos fenilo en 130.3, 129.9, 129.2, 128.9, 128.3 y 126.8 ppm; que corresponden, respectivamente, a los carbonos *orto* y *meta* del fenilo unido al azufre; a los carbonos *para*, *orto* y *meta* del fenilo unido en la posición 4 del sistema α,β -insaturado; y finalmente, al carbono *para* del fenilo unido al azufre. Aparecen los carbonos del pirrol de las posiciones 5, 3 y 4, con un desplazamiento químico de 125.6, 119.1 y 110.8 ppm, respectivamente.

En el espectro de masas (ver **anexo 6**) se muestra el pico base, el cual corresponde al ion molecular (M^+), en m/z 305, que representa el peso molecular de **84a**. El fragmento generado por la pérdida del grupo pirrolilcarbonilo se observa en el pico en m/z 211. El pico que se aprecia en m/z 196 corresponde al fragmento originado por la pérdida del grupo tifenilo. Otra señal en m/z 109 representa al fragmento correspondiente al tifenilo. Además, se observa otro pico en m/z 94, que representa al fragmento correspondiente al pirrolilcarbonilo. El pico en m/z 77 y el ubicado en m/z 66 representan al fragmento del fenilo y del pirrol, respectivamente.

Se prosiguió con la síntesis de la pirrolizinona **85a**; la cual se obtendría por la extracción del hidrógeno ácido del pirrol del aducto **84a** con una base, el anión generado realizaría un ataque nucleofílico intramolecular sobre la posición 4 del sistema α,β -insaturado, formando el biciclo esperado, tal y como se muestra a continuación (esquema 20).



Esquema 20. Reacción de ciclación intramolecular del compuesto **84a**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para ello, se realizó la optimización de la reacción para determinar la base más adecuada y establecer las condiciones de la ciclación intramolecular del aducto **84a** (tabla 1).

Condiciones de reacción				
Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
LDA (1.2 equiv)	THF (12 mL/mmol)	-78 °C→ta	24 h	trazas
DIPEA (1.1 equiv) BF ₃ (1.1 equiv)	THF (12 mL/mmol)	ta	24 h	trazas
<i>bis</i> (trimetilsilil)amiduro de potasio (1.5 equiv) éter 18-corona-6 (0.1 equiv)	THF (10 mL/mmol)	ta	24 h	32 %
NaH (3.0 equiv)	DMF (8 mL/mmol)	ta	72 h	22 %
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv)	<i>t</i> -BuOH (4 mL/mmol) THF (4 mL/mmol)	reflujo	12 h	27 %
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv) éter 18-corona-6 (0.1 equiv)	THF (6 mL/mmol)	reflujo	6 h	37 %

Tabla 1. Optimización de la reacción de ciclación intramolecular del compuesto **84a**.

En cada uno de los casos resumidos en la tabla anterior, el producto **85a** fue observado por ccf como el producto mayoritario. Cada una de las reacciones se purificó por cc. El producto es un sólido color naranja claro que funde a 110-112 °C.

El espectro de RMN ¹H (ver **anexo 7**) muestra, a campos bajos, en la zona de los hidrógenos aromáticos, un multiplete en 7.43-7.39 ppm con una integración de dos hidrógenos, y corresponde a los hidrógenos en la posición *meta* del anillo del grupo tiofenilo; otro multiplete en 7.25-7.22 ppm con una integración de tres hidrógenos representa a los hidrógenos *orto* y *para* del grupo tiofenilo. Después se observa otro multiplete en 7.18-7.14 ppm que integra para tres hidrógenos y que se asigna a los hidrógenos *meta* y *para* del grupo fenilo unido en la posición 3 de la pirrolizina; también se aprecia la señal correspondiente a los hidrógenos *orto* de ese mismo grupo fenilo, en 6.92-6.89 ppm e integrando para dos. A campos más altos, aparecen las señales de los hidrógenos del pirrol. La primera, un doblete, con un desplazamiento químico de 6.77 ppm, que integra para un hidrógeno, con $J = 4.0$ y 1.0 Hz, correspondiente al hidrógeno en la posición 7 de la pirrolizina; la primer constante de acoplamiento corresponde a la interacción con el hidrógeno 6, y la segunda a la interacción con el hidrógeno 5. En 6.68 ppm, aparece un doblete que integra para un hidrógeno y con $J = 2.2$ Hz, la cual se debe a la interacción entre los hidrógenos 5 y 6 de la pirrolizina; este doblete se asigna al hidrógeno en el carbono 5 de la pirrolizina. La última, un doblete en 6.45 ppm que integra para un hidrógeno y que tiene $J = 4.0$ y 2.3 Hz, se asigna al hidrógeno en la posición 6, el cual se acopla con los hidrógenos de la posición 7 y 5, generando respectivamente las constantes de acoplamiento mencionadas. A campos altos, se observa un doblete en 5.26 ppm que integra para un hidrógeno y que tiene una $J = 4.1$ Hz. Se observa otro doblete en 4.02 ppm, integrando para un hidrógeno y con una $J = 4.1$ Hz. Estas señales

se asignan a los hidrógenos de la posición 3 y 2 de la pirrolizina; los cuales se acoplan entre sí. No se puede definir si los hidrógenos se encuentran en disposición *syn* o *anti* entre ellos, porque la constante de acoplamiento para cualquiera de los dos isómeros tiene un valor entre 4.0 y 5.0 Hz.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 8**) muestra una señal a campos bajos en 184.7 ppm que representa al carbono 1 de la pirrolizina correspondiente al grupo carbonilo. En 138.7 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de dicho biciclo. Después, se observan las señales de los carbonos de los grupos fenilo, posicionadas en 133.5, 132.1, 131.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5 y 126.2 ppm, que se asignan, respectivamente, a los carbonos *orto* del fenilo unido al átomo de azufre, a los carbonos *ipso* de los dos grupos fenilo, a los carbonos *meta* del fenilo unido al carbono 3 de la pirrolizina y a los carbonos *meta* del tiofenilo, luego aparecen los carbonos *para* del anillo del fenilo unido en la posición 3 y del fenilo unido al átomo de azufre, finalmente la señal de los carbonos *orto* del fenilo sobre la posición 3 de la pirrolizina. A campos más altos, aparecen las señales de los carbonos en la posición 5, 7 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 123.3, 117.8 y 109.3 ppm. Encontramos las señales de los carbonos 3 y 2 del heterociclo, ubicados respectivamente en 65.5 y 64.1 ppm.

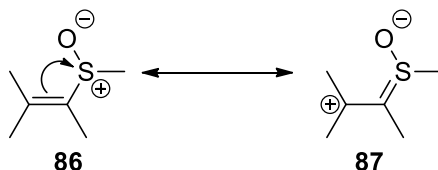
El espectro de masas (ver **anexo 9**) exhibe el ion molecular (M^+) con una abundancia relativa del 38 % en m/z 305, que corresponde al peso molecular de **85a**. El pico base se observa en m/z 212, asignado al fragmento originado por la pérdida de un grupo fenilo y de un átomo de oxígeno. El fragmento generado por la pérdida del grupo tiofenilo se observa en el pico en m/z 196. El pico que se aprecia en m/z 109 corresponde al fragmento del grupo tiofenilo. Otro en m/z 103 representa la pérdida del grupo fenilo, del grupo tiofenilo y de un átomo de oxígeno, correspondiendo al núcleo de la pirrolizina. Además, se aprecia un pico en m/z 93, que representa al fragmento del grupo pirrolilcarbonilo. El pico en m/z 77 y el ubicado en m/z 65 representan el grupo fenilo y el esqueleto del pirrol, respectivamente.

Los bajos rendimientos en los intentos por obtener la pirrolizina, se atribuye a la presencia del átomo de azufre adyacente al sistema α,β -insaturado. Tal y como se mostró anteriormente (esquema 20), la reacción de ciclación es una reacción nucleofílica; el anión generado sobre el átomo de nitrógeno ataca nucleofílicamente la posición 4 del sistema α,β -insaturado (el sitio electrofílico de este grupo).

La configuración electrónica del átomo de azufre es la siguiente: $[\text{Ne}]3s^23p^4$. A partir de ello, se afirma que tiene seis electrones de valencia, los cuales están en el nivel energético 3 (donde ya están presentes los orbitales *d*). En un sulfuro, dos de estos seis electrones de valencia son los que se enlazan covalentemente, quedando dos pares de electrones libres, lo que hace de este heteroátomo, inherentemente, un grupo electrodonador. Así, al estar unido al carbono 3 del sistema α,β -insaturado, la posición 4 del mismo grupo ya no es, como tal, un sitio deficiente de electrones; el azufre induce densidad electrónica, disminuyendo la naturaleza electrofílica de esta posición. Esto se puede apreciar en el desplazamiento químico de la señal del carbono 4 del α,β -insaturado en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **84a** (ver **anexo 4**);

generalmente, este carbono 4 aparece en 150 ppm; en el aducto **84a**, la presencia del átomo de azufre hace que la señal se desplace a campos más altos, observándose en 140 ppm. Algo similar sucede en el espectro de RMN ^1H , pero con un cambio en el desplazamiento químico menos significativo.

Por otra parte, en un sulfóxido o una sulfona, la presencia de uno o dos átomos de oxígeno cambia completamente la naturaleza del átomo de azufre. Así, en un sulfóxido, los orbitales *d* del azufre pueden participar en la formación de enlaces, ya sea por aceptación de electrones *p* del átomo de oxígeno o de un sistema de electrones π , tal como una insaturación (esquema 21).²⁶



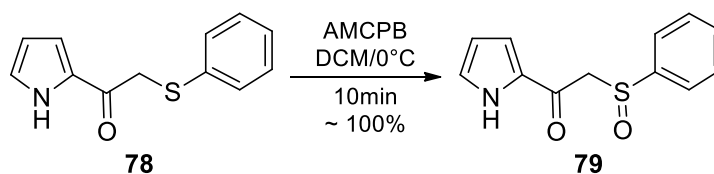
Esquema 21. Estructuras resonantes de un sulfóxido.

El problema del comportamiento electrodonador del átomo de azufre expuesto con anterioridad, puede ser resuelto simplemente oxidando el azufre al respectivo sulfóxido o sulfona. Teniendo otro grupo electroattractor deslocalizando la densidad electrónica del sistema π de manera similar a un grupo carbonilo, tal como se mostró en el diagrama anterior (esquema 21), genera que la posición 4 del sistema α,β -insaturado se comporte propiamente como un sitio electrofílico.

Se decidió entonces oxidar el átomo de azufre del compuesto **78**, con la finalidad, no solo de mejorar la reacción de ciclación intramolecular, también de mejorar los rendimientos y de reducir los tiempos de reacción de la condensación de Knoevenagel.

Un buen método para oxidar un sulfuro a la sulfona o al sulfóxido es utilizar AMCPB.²⁷ Dependiendo de la cantidad utilizada de este perácido, se obtiene el correspondiente compuesto oxidado; utilizando 1.0 equiv de AMCPB se obtiene el sulfóxido; y por otro lado, utilizando 2.0 equiv del perácido se obtiene la sulfona respectiva.

Primeramente se decidió utilizar solo 1.2 equiv de AMCPB. La reacción es prácticamente instantánea y al cabo de 10 min se observó, por ccf, que toda la materia prima se había consumido, formando un único producto más polar que el sulfuro **78**. Así, después de la adición de una solución saturada de KHCO_3 y de la extracción del producto con DCM, sin la necesidad de un proceso de purificación por cc, se obtuvo el sulfóxido **79** (esquema 22) en un rendimiento cuantitativo como un sólido color rosa claro que funde a 126-127 °C.



Esquema 22. Oxidación del sulfuro al sulfóxido correspondiente.

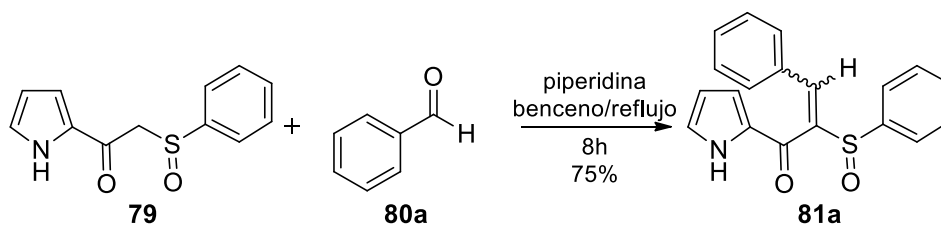
En el espectro de RMN ^1H (ver **anexo 10**), a campos bajos, se observa una señal ancha en 10.16 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno del pirrol. En la zona de los hidrógenos aromáticos, observamos un multiplete en 7.70-7.67 ppm que integra para dos hidrógenos y que se asigna a los hidrógenos en la posición *orto* del grupo fenilo, que se desplaza a campos bajos por el efecto de desprotección derivado de la deslocalización electrónica hacia el átomo de oxígeno del sulfóxido. Se observa otro multiplete en 7.50 ppm que integra para tres hidrógenos y que representa a los hidrógenos *meta* y *para* del anillo aromático. Aparecen las señales de los hidrógenos del pirrol en 7.10, 6.90 y 6.27 ppm, cada una de ellas integrando para un hidrógeno y que corresponden, respectivamente, a los hidrógenos en la posición 5, 3 y 4 del heterociclo. En 4.38 y en 4.09 ppm se observan dos dobletes acoplados entre sí, cada uno de éstos con una integración de uno, con una $J = 13.1$ Hz; y que corresponden a los dos hidrógenos del metileno posicionado entre el carbonilo y el sulfóxido. La señal de uno de los dos hidrógenos se va a campos más altos porque, espacialmente, se encuentra posicionado entre los dos oxígenos.

En el espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 11**), a campos bajos, en 179.5 ppm se encuentra la señal del carbono del grupo carbonilo. A campos más altos, encontramos los carbonos *ipso* del pirrol y del fenilo, en 143.2 y en 131.8 ppm, respectivamente. Observamos las señales de los carbonos *para* y *meta* del fenilo, en 131.5 y en 129.3 ppm. Después apreciamos la señal del carbono en la posición 5 del pirrol, en 127.1 ppm; en 124.2 ppm se encuentra la señal de los carbonos *orto* del fenilo; y enseguida se aprecia una señal en 119.3 ppm y otra en 111.4 ppm, que corresponden a los carbonos en la posición 3 y 4 del heterociclo. Finalmente, a campos altos, en 65.6 ppm, se observa una señal que corresponde al carbono del metileno en posición α al carbonilo y α al sulfóxido. Se aprecia un cambio significativo en el desplazamiento químico de este carbono en comparación con el del sulfuro **78**, que aparece en aproximadamente 40.0 ppm; esto se debe al cambio de un grupo inductivo (sulfuro) por un grupo electroattractor (sulfóxido).

La espectrometría de masas nos proporcionó el correspondiente espectro (ver **anexo 12**), en el cual se observa el ion molecular (M^+) en m/z 233 con una abundancia relativa del 25 % y que representa el peso molecular de **79**. El pico base se observa en m/z 80. El pico que se observa en m/z 125 corresponde al fragmento del grupo fenilsulfinilo. El fragmento generado por la pérdida del grupo fenilsulfinilo se aprecia en el pico en m/z 108. Otro en m/z 94 representa el fragmento del grupo pirrolilcarbonilo. Además, se aprecia un pico en m/z 66, que representa al fragmento correspondiente al pirrol.

Se prosiguió a realizar la condensación de Knoevenagel entre la 2-fenilsulfinil-1-(2-pirrolil)etanona **79** y el benzaldehído **80a**, esperando obtener mejores resultados teniendo oxidado el átomo de azufre.

La reacción de condensación se realizó bajo las mismas condiciones previamente determinadas, utilizando un exceso de benzaldehído (1.5 equiv), piperidina (0.5 equiv), en benceno, a temperatura de reflujo (esquema 23). Estas condiciones nos permitieron observar, por ccf, después de 8 h de reflujo, la formación de dos productos principales, ambos siendo menos polares que el sulfóxido **79**.

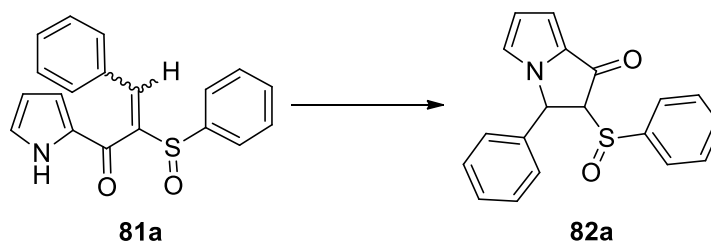


Esquema 23. Reacción de condensación de Knoevenagel del compuesto **79** y **80a**.

Tal y como se esperaba, el tiempo de reacción fue menor en contraste con la reacción de condensación previa (esquema 19). Sin embargo, la purificación por cc no fue exitosa. En primera instancia se soportó el crudo de reacción en sílica gel. No obstante, el producto se adhiere tan fuertemente a la sílica gel que gran parte del producto se queda en la columna. Se purificó entonces sin soportar el crudo de reacción en la sílica gel, siendo posible aislar en una cantidad considerable uno de los dos productos, el mayoritario. El otro producto solo se obtuvo en una cantidad menor a 5.0 mg.

El producto aislado es un aceite viscoso y pegajoso que dificulta la eliminación completa del disolvente; aún incluso después de un tiempo largo al alto vacío. Dado el estado físico de este producto, un semisólido; y a la adjunta dificultad para eliminar el disolvente, no se identificó el producto y se prosiguió a llevar a cabo la reacción de ciclación.

Teniendo una fracción lo más pura posible del aducto **81a**, se siguió con la síntesis de la pirrolizina **82a** (esquema 24); la cual se llevaría a cabo bajo el mismo concepto que la ciclación intramolecular realizada con el aducto **84a**, mostrada y discutida previamente (esquema 20).



Esquema 24. Reacción de ciclación intramolecular del compuesto **81a**.

Se realizó la optimización de la reacción para determinar la base y las condiciones adecuadas para tal objetivo. Dado que en la ciclación del aducto **84a** se obtuvieron los mejores rendimientos utilizando NaH en DMF y *t*-BuOK en *t*-BuOH/THF, nos enfocamos al uso de estas bases, cambiando algunas condiciones como la concentración de la mezcla de reacción y la temperatura a la que habría de llevarse a cabo el proceso (tabla 2).

En la mayoría de los casos, se aislaron dos productos, El rendimiento de la reacción se obtuvo por la suma de los dos, tomando en consideración que se obtiene el par de diastereoisómeros *syn* y *anti*.

La determinación de cuál de nuestros dos productos es el diastereoisómero *syn* y cuál de ellos es el diastereoisómero *anti* se discute más adelante.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Condiciones de reacción				
Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
NaH (3.0 equiv)	DMF (5 mL/mmol)	ta	24 h	trazas (82a-anti) 28 % (82a-syn)
NaH (3.0 equiv)	DMF (10 mL/mmol)	ta	24 h	37 % (82a-anti) 37 % (82a-syn) 74 % (total)
NaH (3.0 equiv)	DMF (10 mL/mmol)	70 °C	4 h	33 % (82a-anti) 35 % (82a-syn) 68 % (total)
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv)	<i>t</i> -BuOH (6 mL/mmol) THF (6 mL/mmol)	ta	24 h	42 % (82a-anti) 33 % (82a-syn) 75 % (total)
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv)	<i>t</i> -BuOH (6 mL/mmol) THF (6 mL/mmol)	80 °C	3 h	49 % (82a-anti) trazas (82a-syn)
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv) éter 18-corona-6 (0.05 equiv)	THF (10 mL/mmol)	ta	72 h	33 % (82a-anti) 19 % (82a-syn) 52 % (total)
<i>t</i> -BuOK (1.2 equiv) éter 18-corona-6 (0.05 equiv)	THF (10 mL/mmol)	70 °C	2 h	29 % (82a-anti) 14 % (82a-syn) 43 % (total)

Tabla 2. Optimización de la reacción de ciclación intramolecular del compuesto **81a**.

El primer producto, el menos polar, **82a-anti**, es un sólido cristalino de color blanco que funde a 143.5-144.5 °C.

El espectro de RMN ¹H (ver **anexo 13**) muestra un multiplete en 7.62-7.60 ppm que integra para dos hidrógenos y se asigna a los hidrógenos en la posición *orto* del fenilo unido al azufre. Otro multiplete en 7.39-7.27 ppm, que integra para seis hidrógenos, corresponde a los hidrógenos en la posición *meta* y *para* del grupo fenilsulfínico y a los hidrógenos *meta* y *para* del grupo fenilo. Un multiplete en 7.00-6.98 ppm, con una integración de dos hidrógenos, se asigna a los hidrógenos *orto* del fenilo unido a la pirrolizina. Otra señal en 6.66 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno en la posición 5 de la pirrolizina. El doblete observado en 6.58 ppm, con una integración de uno y con una $J = 4.0$ Hz, corresponde al acoplamiento entre los hidrógenos β - β' del pirrol; un doblete de doblete en 6.32 ppm que integra para uno y que presenta una $J = 4.0$ y 2.3 Hz, que corresponde al acoplamiento entre los hidrógenos β - β' y α - β ; por lo anterior, las señales se asignaron a los hidrógenos de la posición 7 y 6 de la pirrolizina, respectivamente. En 5.82 ppm, se observa una señal que integra para un hidrógeno; también se observa un doblete, en 4.56 ppm, con una integración de uno y con una $J = 1.9$ Hz. Se asignó la primera al hidrógeno unido al carbono 3 del biciclo y la segunda al hidrógeno unido al carbono 2 del mismo.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 14**) muestra una señal a campos bajos en 179.7 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina, correspondiente al grupo carbonilo. En 139.2 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina. Después, se observan las señales de los carbonos de los grupos fenilo, en 137.8, 133.1, 131.9, 129.3, 128.7, 128.6, 125.8 y 124.6 ppm, que se asignan, respectivamente, al carbono *ipso* del fenilo unido al sulfóxido y al carbono *ipso* del fenilo unido al carbono 3 de la pirrolizina, después aparece la señal del carbono *para* del grupo fenilsulfino, las señales de los carbonos *orto* del fenilo unido directamente a la pirrolizina y de los carbonos *meta* del fenilo unido directamente al átomo de azufre, la siguiente señal corresponde al carbono *para* del grupo fenilo, después las señales de los carbonos *meta* del fenilo unido al heterociclo y de los carbonos *orto* del fenilo unido al azufre. Observamos las señales de los carbonos de la posición 5, 7 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 124.1, 118.0 y 109.6 ppm. Finalmente, a campos altos, encontramos las señales de los carbonos 3 y 2 de la pirrolizina, ubicados respectivamente en 79.8 y 55.5 ppm.

El espectro de masas (ver **anexo 15**) exhibe el ion molecular (M^+) en m/z 321 con una abundancia relativa del 3 %, correspondiendo al peso molecular de **82a-anti**. El pico base se observa en m/z 77 y representa al fragmento del fenilo. Además, se aprecia un pico en m/z 195, asignado al fragmento originado de la pérdida del grupo fenilsulfino y de un átomo de hidrógeno. El fragmento generado por la pérdida de los dos grupos fenilo se observa en m/z 167. El pico en m/z 125 corresponde al fragmento del grupo fenilsulfino, otro en m/z 103 corresponde a la pérdida del grupo fenilo, del grupo fenilsulfino y de un átomo de oxígeno, representando el núcleo de la pirrolizina.

El segundo producto, el más polar, **82a-syn**, es un sólido cristalino de color blanco que funde a 167.5-168.5 °C.

El espectro de RMN ^1H (ver **anexo 16**) muestra un multiplete en 7.66-7.63 ppm que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos en la posición *orto* del fenilo unido al sulfóxido. Otro multiplete en 7.54-7.52 ppm que integra para tres hidrógenos se asigna a los hidrógenos en la posición *meta* y *para* del grupo fenilsulfino. Un multiplete en 7.16-7.06 ppm con una integración de tres hidrógenos corresponde a los hidrógenos *meta* y *para* del grupo fenilo. Encontramos un doblete en 6.90 ppm, con una integración de uno y con una $J = 4.1$ Hz, la cual corresponde al acoplamiento entre los hidrógenos β y β' en el anillo del pirrol; se observa un doblete posicionado en 6.84 ppm, con una integración de uno y con una $J = 1.2$ Hz, que corresponde a la interacción entre los hidrógenos α y β' ; un doblete de doblete en 6.57 ppm que integra para un hidrógeno y que presenta una $J = 4.0$ y 2.3 Hz, la cual corresponde al acoplamiento entre los hidrógenos β - β' y α - β ; por lo anterior, las señales se asignaron a los hidrógenos de la posición 7, 5 y 6 de la pirrolizina. Un multiplete en 6.32-6.30 ppm con una integración de dos hidrógenos se asigna a los hidrógenos *orto* del fenilo unido al biciclo. En 5.76 ppm, se observa un doblete que integra para uno y con una $J = 3.0$ Hz; también se aprecia un doblete, en 3.96 ppm, con una integración de uno y que presenta una $J = 3.1$ Hz; en base al desplazamiento químico presentado por estas dos señales, se asignó la primera al hidrógeno unido al carbono 3 de la pirrolizina y la segunda al hidrógeno unido al carbono 2 de la misma.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 17**) muestra una señal a campos bajos en 180.4 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina, correspondiente al grupo carbonilo. A campos altos, encontramos una señal en 141.1 ppm que corresponde al carbono *ipso* del grupo fenilo unido al átomo de azufre. En 138.6 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina. Observamos una señal en 132.5 ppm y que se asigna al carbono *ipso* del grupo fenilo unido al esqueleto del biciclo. Apreciamos las demás señales de los carbonos de los grupos fenilo posicionadas en 131.2, 129.3, 128.8, 128.3, 125.5 ppm, que corresponden, respectivamente, al carbono *para* del grupo fenilsulfínico, a los carbonos *orto* del grupo fenilo y a los carbonos *meta* del fenilsulfínico, después aparece la señal del carbono *para* del fenilo y la señal de los carbonos *meta* del fenilo unido a la pirrolizina. Aparece una señal en 124.3 ppm y que se asigna al carbono 5 de la pirrolizina. La señal asignada a los carbonos *orto* del fenilo unido al sulfóxido se observa en 124.0 ppm. A campos más altos, aparecen las señales de los cuatro carbonos restantes de la pirrolizina; apareciendo en 118.3 y en 109.7 ppm las señales de los carbonos sp^2 en la posición 7 y 6 del biciclo; encontramos las señales de los carbonos sp^3 en 81.3 ppm y en 55.1 ppm asignadas, respectivamente, a los carbonos en la posición 3 y 2 del heterociclo.

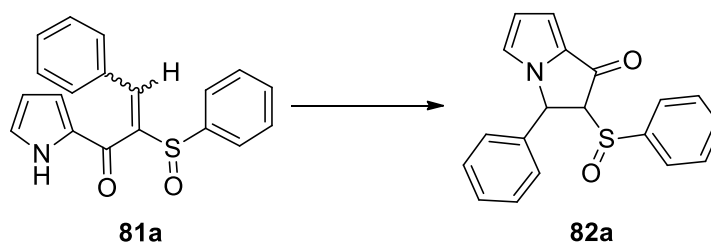
El espectro de masas (ver **anexo 18**) muestra el ion molecular (M^+) en m/z 321 con una abundancia relativa del 1 %, que corresponde al peso molecular de **82a-syn**. El pico base se observa en m/z 196 y que representa al fragmento originado por la pérdida del grupo fenilsulfínico. El fragmento generado por la pérdida de los dos grupos fenilo se observa en m/z 167. El pico de m/z 125 se asigna al fragmento del grupo fenilsulfínico, otro de m/z 103 representa la pérdida del grupo fenilo, del grupo fenilsulfínico y de un átomo de oxígeno, representando el núcleo de la pirrolizina. Además, se aprecia un pico en m/z 77, que representa al fragmento del fenilo.

A pesar de que los espectros de RMN de los dos productos son similares, varias de las señales difieren en desplazamiento químico, algunas en multiplicidad y en constantes de acoplamiento. En base a los datos obtenidos de los dos espectros de RMN, podemos suponer que el compuesto **82a-syn** es la pirrolizina en la cual los hidrógenos en la posición 2 y 3 se encuentran en disposición geométrica *syn*, dado que la constante de acoplamiento entre ellos es prácticamente la misma, resultado de que ambos se acoplan entre sí. Además, la señal de los hidrógenos *orto* del fenilo en el compuesto **82a-syn** (ver **anexo 16**) se va a campos altos en comparación con la señal de los mismos hidrógenos en el compuesto **82a-anti** (ver **anexo 13**), con un cambio de desplazamiento químico de aproximadamente 0.7 ppm, debido a que los grupos fenilo y fenilsulfínico se encuentran hacia el mismo lado, permitiendo a los anillos aromáticos acomodarse espacialmente de tal manera que estos hidrógenos queden en la zona del cono de protección generado por la densidad electrónica del otro anillo aromático. Sin embargo, con los datos previos, no es posible confirmar totalmente, sin equivocación alguna, cuál de los dos productos presenta una configuración *syn* y cuál de ellos una configuración *anti*.

La espectrometría de masas de los dos compuestos muestra el mismo patrón de fragmentación; aunque los picos aparecen con diferente abundancia relativa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Antes de determinar la estereoquímica exacta de cada uno de los productos aislados; y dados los problemas que se presentaron para purificar e identificar el aducto **81a**, se decidió utilizar el crudo de la reacción de condensación para la reacción de ciclación (esquema 24).



Esquema 24. Reacción de ciclación intramolecular del compuesto **81a**.

Dado que utilizando como base *t*-BuOK (1.2 equiv) en *t*-BuOH (6 mL/mmol) y THF (6 mL/mmol) se había obtenido el mejor rendimiento, solo se varió la temperatura utilizando el aducto en su forma cruda (tabla 3).

Temperatura	Tiempo	Rendimiento
ta	48 h	30 % (82a-anti) 22 % (82a-syn) 52 % (total)
70 °C	4 h	42 % (82a-anti) 21 % (82a-syn) 63 % (total)
140 °C	4 h	26 % (82a-anti) 28 % (82a-syn) 54 % (total)

Tabla 3. Reacción de ciclación intramolecular del compuesto **81a** en su forma cruda.

El rendimiento más alto se obtuvo cuando la reacción se calienta a 70°C, en contraste con la misma reacción pero utilizando el aducto puro se obtiene el mejor rendimiento a temperatura ambiente.

Como se ha mencionado, la pirrolizinona **82a**, dado que contiene dos carbonos quirales contiguos, puede presentar las siguientes estereoisómeros *syn* y *anti*, cada uno con su respectivo enantiómero (figura 11):

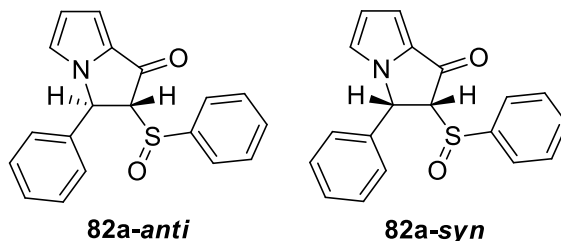


Figura 11. Diferentes isómeros posibles del compuesto **82a**.

Para una mejor visualización de estas estructuras estereoisoméricas, en la siguiente figura se representan únicamente los carbonos quirales, utilizando la proyección de Fisher (figura 12):

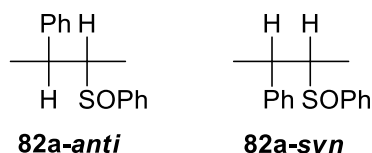


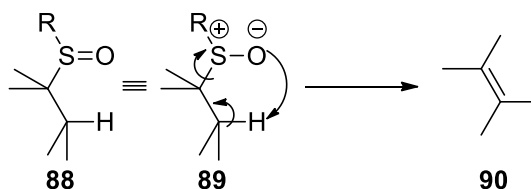
Figura 12. Diferentes isómeros posibles del compuesto **82a**.

Los dos productos obtenidos **82a-anti** y **82a-syn** son, entre sí, diastereoisómeros. Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas diferentes. Como consecuencia de ello, al menos en principio, pueden separarse por destilación o cristalización fraccionadas; igualmente, debido a diferencias en forma molecular y polaridad, difieren en adsorción, por lo que pueden separarse por cromatografía;²⁸ tal y como nos fue posible aislar los dos diastereoisómeros.

Los diastereoisómeros tienen propiedades químicas similares, puesto que son miembros de la misma familia; sin embargo, esas propiedades no son idénticas. En la reacción de dos diastereoisómeros con una sustancia determinada, ni los dos conjuntos de reactivos ni los dos estados de transición son imágenes especulares, por lo que (salvo por pura coincidencia) no serán de energías iguales. Los valores de E_{act} serán diferentes, igual que las velocidades de reacción.²⁸

En base a lo descrito anteriormente, la diferencia en las propiedades químicas de las pirrolizinas obtenidas nos podría proporcionar información para determinar cuál producto es el diastereoisómero *syn* y cuál es el diastereoisómero *anti*.

Una reacción que proporcionaría información valiosa es la eliminación tipo *syn* de sulfóxidos. Mecánicamente, se describe como se muestra a continuación (esquema 25). Como se observa, es necesario que tanto el sulfóxido como el hidrógeno sean coplanares para llevar a cabo la reacción de eliminación.^{29,30}

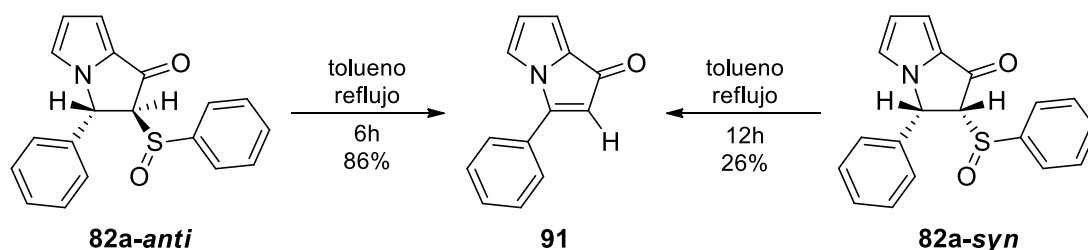


Esquema 25. Mecanismo de la eliminación tipo *syn* de un sulfóxido.

Así, en las pirrolizinas obtenidas **82a**, cuando los dos hidrógenos se encuentren en configuración *anti*, uno de los hidrógenos y el sulfóxido serán coplanares y la reacción se llevará a cabo; esperando lo contrario para los hidrógenos *syn*.

Se colocó cada uno de los dos productos a temperatura de reflujo del tolueno (esquema 26). La reacción del compuesto **82a-anti** se dio por concluida después de 6 h de reflujo. La reacción del compuesto **82a-syn**, a pesar de que se dejó más de 12 h a temperatura de reflujo del tolueno, no se dio por concluida, observándose, por ccf, una cantidad considerable de materia prima.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 26. Reacción de eliminación tipo *syn* del compuesto **82a-anti** y **82a-syn**.

Así, se asignó que el producto menos polar es el diastereoisómero *anti*; en el cual el sulfóxido y el hidrógeno 3 de la pirrolizina se encuentran dispuestos coplanarmente, lo que conlleva a que la reacción de eliminación sea más rápida que la del producto más polar. A este último se asignó que es el diastereoisómero *syn*, y dado que el sulfóxido y el hidrógeno 3 están dispuestos anticoplanarmente, resulta en una reacción más lenta.

Posterior a una purificación por cc, se obtuvo el producto **91** como un aceite color naranja rojizo.

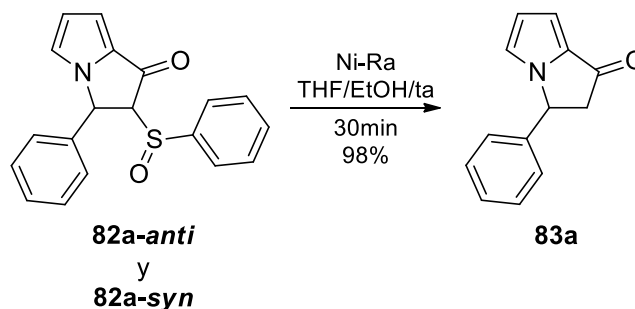
El espectro de RMN ^1H (ver **anexo 19**) muestra un multiplete en 7.64-7.61 ppm que integra para dos hidrógenos los cuales están en la posición *orto* del fenilo. Otro multiplete en 7.56-7.51 ppm que integra para tres hidrógenos corresponde a los hidrógenos en la posición *meta* y *para* del mismo grupo fenilo. Así mismo, también encontramos un doble doblete en 6.91 ppm, con una integración de uno y con una $J = 2.7$ y 0.6 Hz, y cuyos valores corresponden, respectivamente, al acoplamiento entre los hidrógenos 5 y 6 (α y β) y entre los hidrógenos 5 y 7 (α y β') en el anillo del pirrol de la pirrolizina, por lo que esta señal se asigna al hidrógeno en la posición 5 del biciclo. Observamos un doble doblete en 6.71 ppm, con una integración de uno y con una $J = 3.5$ y 0.6 Hz, y las cuales corresponden al acoplamiento entre los hidrógenos β y β' (6 y 7) y entre los hidrógenos α y β' (5 y 7) en el anillo del pirrol del biciclo, por lo que esta señal representa al hidrógeno 7 de la pirrolizina. Un multiplete en 6.20-6.18 ppm que integra para un hidrógeno se asigna al hidrógeno en la posición 6 de la pirrolizina. A campos más altos, en 5.62 ppm, se observa un doblete con una integración de uno y con una constante de acoplamiento $J = 0.8$ Hz; en base al desplazamiento químico de esta señal previamente descrita, ésta se asignó al hidrógeno unido al carbono 2 de la pirrolizina.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 20**) muestra una señal a campos bajos en 183.0 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina correspondiente al grupo carbonilo. Se observa una señal en 156.1 ppm que se asigna al carbono 3 de la pirrolizina. A campos más altos, se aprecian las señales correspondientes a los carbonos del grupo fenilo, en 130.7, 130.3 y 128.5 ppm, las cuales se asignan a los carbonos *para*, *ipso* y *meta*, respectivamente. Después se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 127.6 ppm. Una señal en 126.8 ppm se asigna a los carbonos *orto* del grupo fenilo. A campos más altos, aparecen las señales de los carbonos en la posición 5, 7, 2 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 121.5, 113.8, 113.5, 110.9 ppm.

En el espectro de masas (ver **anexo 21**) se muestra el ion molecular (M^+) en m/z 197, con una abundancia relativa del 43 % y que corresponde al peso molecular esperado del compuesto **91**. El pico base aparece en m/z 104 y se asigna al fragmento formado por la pérdida del grupo fenilo y de un átomo de oxígeno. También se observa un pico en m/z 78, correspondiente al fragmento del fenilo; otro pico en m/z 65 representa al fragmento del núcleo del pirrol.

Como siguiente objetivo se realizó la reacción de remoción del sulfóxido para la obtención de la 3-fenil-1-pirrolizina, reportada como intermediario sintético para la preparación de la bencilidenfenilpirrolizina.²²

Para esto se hicieron reaccionar, separadamente, el compuesto **82a-anti** y el compuesto **82a-syn** con un exceso de níquel-Raney (esquema 27).³¹ Pasados 30 min de reacción, por ccf, se observó que ambos compuestos daban lugar al mismo producto, el cual es menos polar que los compuestos **82a-anti** y **82a-syn**. Después de filtrar para eliminar el exceso de níquel-Raney y de purificar, se obtuvo el producto con un rendimiento de 98 % como un sólido color blanco que funde a 99-100 °C, similar al punto de fusión reportado (104 °C).²²



Esquema 27. Síntesis de 3-fenil-1-pirrolizina.

El espectro de RMN 1H (ver **anexo 22**) muestra un multiplete en 7.39-7.30 ppm que integra para tres hidrógenos y se asigna a los hidrógenos en la posición *meta* y *para* del anillo aromático del grupo fenilo. Otro multiplete en 7.11-7.09 ppm que integra para dos hidrógenos corresponde a los hidrógenos en la posición *orto* del fenilo. Así mismo, encontramos otra señal en 6.84 ppm con una integración de un hidrógeno y que representa al hidrógeno en la posición 5 la pirrolizina. Se observa un doblete posicionado en 6.80 ppm, con una integración de uno y con una $J = 3.9$ Hz, la cual corresponde a un acoplamiento entre los hidrógenos β y β' en el anillo del pirrol; un doble de doblete en 6.54 ppm que integra para un hidrógeno y que presenta una $J = 3.9$ y 2.3 Hz, cuyos valores corresponden al acoplamiento entre los hidrógenos β - β' y α - β ; por lo anterior, las señales se asignaron a los hidrógenos de la posición 7 y 6, respectivamente. En 5.53 ppm, se observa un doble de doblete que integra para un hidrógeno, con $J = 7.9$ y 3.6 Hz; a campos más altos, se observan dos dobles de doblete; el primero en 3.53 ppm, con una integración de uno y con $J = 18.2$ y 7.9 Hz; el otro en 2.94 ppm, con una integración de uno y con $J = 18.2$ y 3.7 Hz. En base al desplazamiento químico presentado por estas tres señales, se asignó la primera al hidrógeno unido al carbono 3 de la pirrolizina; y el par de doble de doblete a los dos

hidrógenos unidos al carbono 2 de la pirrolizina, en posición α al carbonilo (metileno). Lo anterior se comprueba al relacionar las constantes de acoplamiento que presentan los dobletes mencionados; además, se puede asegurar que se acoplan los tres hidrógenos entre sí. Aunado, se puede apreciar que la remoción del grupo fenilsulfinilo hace que la señal de los hidrógenos en la posición 2 se desplace a campos más altos al no resentir el efecto de desprotección del grupo electroattractor. También, se puede observar que la inserción de otro hidrógeno genera que la señal se desdoble para cada uno de los hidrógenos; que aunque químicamente son iguales, son diferentes magnéticamente. El desplazamiento químico de cada una de las señales previamente discutidas, como también las constantes de acoplamiento, coinciden con las reportadas,²² con lo que confirmamos que obtuvimos el compuesto deseado.

El espectro de RMN ¹³C (ver **anexo 23**) muestra una señal a campos bajos en 188.1 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina correspondiente al grupo carbonilo. En 140.6 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina. Además, se aprecian las señales del grupo fenilo, en 133.3, 129.2, 128.6 y 126.0 ppm y se asignan al carbono *ipso*, a los carbonos en la posición *meta*, al carbono *para* y a los carbonos *orto*. Después, aparecen las señales de los carbonos sp² en la posición 5, 7 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 122.6, 117.4 y 107.6 ppm. A campos más altos, encontramos las señales de los carbonos sp³ 3 y 2 de la pirrolizina, ubicados respectivamente en 58.2 y 49.7 ppm.

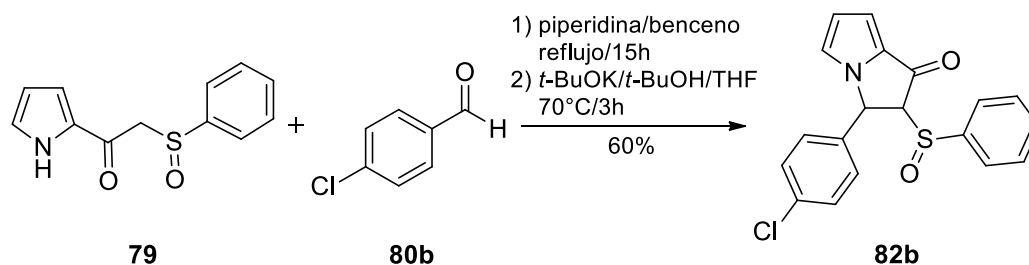
En el espectro de masas (ver **anexo 24**) se muestra el ion molecular (M⁺) en *m/z* 197, con una abundancia relativa del 43 % y que corresponde al peso molecular esperado del compuesto **83a**. El pico base aparece en *m/z* 104 y se asigna al fragmento formado por la pérdida del grupo fenilo y de un átomo de oxígeno. También se observa un pico en *m/z* 78, correspondiente al fragmento del fenilo; otro pico en *m/z* 65 representa al fragmento del núcleo del pirrol.

Una vez optimizadas las condiciones para la reacción de ciclación, se procedió a realizar la secuencia de reacciones utilizando otro aldehído como precursor del grupo arilo, como el 4-clorobenzaldehído **80b** (esquema 28).

Primeramente se realizó la condensación de Knoevenagel bajo las mismas condiciones que la condensación con el benzaldehído **80a**. Para esta condensación, el tiempo de reacción fue de 15 h, observando, por ccf, la formación de dos productos, de manera similar a la reacción descrita del benzaldehído, el producto mayoritario, siendo más polar que el otro. La reacción se detuvo por la adición de una solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con DCM, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se utilizó el producto en su forma cruda para la reacción de ciclación.

De acuerdo a los resultados que previamente encontramos para la reacción de ciclación del aducto **81a**, extrapolamos las condiciones que nos proporcionaron el mejor rendimiento a la ciclación del aducto **81b**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 28. Síntesis del compuesto 82b.

Estas condiciones nos permitieron, al cabo de 3 h, observar por ccf la formación de dos nuevos productos, los dos diastereoisómeros **82b-anti** y **82b-syn**. La reacción se detuvo por la adición de una solución saturada de NH_4Cl , el producto se extrajo con AcOEt , y se purificó por cc; aislándose los dos productos, dando un rendimiento total de 60 %.

El primer producto, el menos polar, se identificó como **82b-anti** fue obtenido con un rendimiento del 37 % y es un sólido cristalino de color beige que funde a 148-150 °C.

En el espectro de RMN ^1H (ver **anexo 25**) se observa, en la zona de los hidrógenos aromáticos, un doble doblete con un desplazamiento químico de 7.60 ppm y que integra para dos hidrógenos, con una $J = 7.9$ y 1.6 Hz y que corresponde a los hidrógenos *orto* del fenilo del grupo fenilsulfinilo. Un multiplete en 7.38-7.30 ppm, con una integración de cinco hidrógenos, se asigna a los hidrógenos *meta* y *para* del fenilo unido directamente al sulfóxido y a los hidrógenos *meta* del grupo arilo. Se aprecia en 6.93 ppm un doblete que integra para dos hidrógenos, con una $J = 8.4$ Hz y que corresponde a los hidrógenos *orto* del grupo arilo. A campos más altos, se aprecian las señales que se asignan a los tres hidrógenos unidos a carbonos de tipo sp^2 de la pirrolizina. Se observa un doblete en 6.64 ppm con una integración de uno, con $J = 2.2$ y 0.9 Hz, dichas constantes de acoplamiento se deben, respectivamente, a la interacción entre los hidrógenos α - β (5 y 6) y a la interacción entre los hidrógenos α - β' (5 y 7), por lo que esta señal corresponde al hidrógeno en la posición 5 de la pirrolizina. Otro doblete en 6.58 ppm con una integración de uno y con $J = 4.1$ y 1.0 Hz, las cuales se deben al acoplamiento entre los hidrógenos β - β' (6-7) y al acoplamiento entre los hidrógenos α - β' (5-7), respectivamente, por lo que esta señal se asigna al hidrógeno 7 de la pirrolizina. Un doblete más en 6.33 ppm con una integración de uno y con $J = 4.1$ y 2.3 Hz, dichas constantes de acoplamiento se deben a la interacción entre los hidrógenos β - β' (6-7) y a la interacción entre los hidrógenos α - β (5-6); por lo que esta señal corresponde al hidrógeno en la posición 6 de la pirrolizina. A campos más altos se aprecian las señales que se asignan a los dos hidrógenos unidos a carbonos de tipo sp^3 de la pirrolizina. Se observa un doblete en 5.79 ppm con una integración de uno y con una $J = 1.7$ Hz y otro doblete en 4.54 ppm con una integración de uno y con una $J = 1.9$ Hz; las cuales, se asignan a los hidrógenos en la posición 3 y 2 de la pirrolizina.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 26**) muestra una señal a campos bajos en 178.4 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina, correspondiente al grupo carbonilo. En 136.7 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina. Después, se observan las señales de los carbonos de los grupos fenilo,

posicionadas en 136.6, 133.6, 132.0, 131.1, 128.6, 127.8, 126.3 y 123.7 ppm, que se asignan, respectivamente, al carbono *para* que soporta al átomo de cloro en el grupo arilo, al carbono *ipso* del anillo aromático unido al sulfóxido y al carbono *ipso* del anillo aromático unido a la posición 3 de la pirrolizina, después aparece la señal del carbono *para* del grupo fenilsulfínico, las señales que se asignan a los carbonos *orto* del fenilo unido directamente a la pirrolizina y a los carbonos *meta* del fenilo unido directamente al átomo de azufre, después las señales de los carbonos *meta* del fenilo unido en la posición 3 de la pirrolizina y de los carbonos *orto* del fenilsulfínico. Aparecen las señales de los carbonos en la posición 5, 7 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 123.0, 117.2 y 108.9 ppm. Finalmente, a campos altos, encontramos las señales de los carbonos de tipo sp^3 , en la posición 3 y 2 de la pirrolizina, ubicados respectivamente en 78.8 y 53.9 ppm.

En el espectro de masas (ver **anexo 27**) no se observa el ion molecular (M^+). Se muestra el pico base en m/z 230, que corresponde al fragmento derivado de la pérdida del grupo fenilsulfínico. La presencia del átomo de cloro se confirma por el fragmento de masa en m/z 232 ($M+2$) debido a la contribución isotópica del halógeno. El fragmento generado por la pérdida del átomo de cloro se observa en m/z 195. El fragmento generado por la pérdida de los dos grupos fenilo se observa en el pico en m/z 167. El pico que se observa en m/z 125 corresponde al fragmento del grupo fenilsulfínico, otro en m/z 101 representa la pérdida del grupo fenilo, del grupo fenilsulfínico, de un átomo de oxígeno y de dos átomos de hidrógeno, representando el núcleo de la pirrolizina. Además, se aprecia un pico en m/z 77, que representa al fragmento correspondiente al fenilo.

Por comparación de los datos espectroscópicos con los del compuesto **82a-anti**, se asigna a este compuesto una configuración *anti*.

El segundo producto, el más polar, se identificó como **82b-syn** es un sólido cristalino color blanco que funde a 194-195 °C y que fue obtenido con un rendimiento del 23 %.

En el espectro de RMN 1H (ver **anexo 28**) se observa, en la zona de los hidrógenos aromáticos, un doble doblete con un desplazamiento químico de 7.65 ppm y que integra para dos hidrógenos, con $J = 6.7, 3.0$ Hz y que corresponde a los hidrógenos en posición *orto* del fenilo del grupo fenilsulfínico. Un multiplete en 7.57-7.54 ppm, con una integración de tres hidrógenos, se asigna a los hidrógenos *meta* y *para* del fenilo unido directamente al sulfóxido. Otro multiplete en 7.08-7.05 ppm, con una integración de dos hidrógenos, se asigna a los hidrógenos *meta* del grupo arilo. A campos más altos se aprecian las señales que se asignan a los tres hidrógenos unidos a carbonos de tipo sp^2 de la pirrolizina. Se observa un doble doblete en 6.92 ppm con una integración de uno, con $J = 4.1$ y 0.9 Hz, las cuales se deben al acoplamiento entre los hidrógenos $\beta-\beta'$ (6-7) y al acoplamiento entre los hidrógenos $\alpha-\beta'$ (5-7), respectivamente, por lo que esta señal se asigna al hidrógeno 7 de la pirrolizina. Aparece un doblete en 6.83 ppm con una integración de uno y con $J = 1.4$ Hz, dicha constante de acoplamiento se debe a la interacción entre los hidrógenos $\alpha-\beta'$ (5 y 7), por lo que esta señal corresponde al hidrógeno en la posición 5 de la pirrolizina. Se aprecia un doblete más en 6.59 ppm con una integración de uno y con $J = 4.1$ y 2.3 Hz, dichas constantes de acoplamiento se deben, respectivamente, a la interacción entre los hidrógenos $\beta-\beta'$ (6-7) y a la interacción entre los hidrógenos $\alpha-\beta$ (5-6), por lo

que esta señal corresponde al hidrógeno en la posición 6 de la pirrolizina. Se aprecia con un desplazamiento químico de 6.23 ppm un doblete que integra para dos hidrógenos, con $J = 8.5$ Hz y que corresponde a los hidrógenos en la posición *orto* del anillo aromático del grupo arilo. A campos más altos se aprecian las señales que se asignan a los dos hidrógenos unidos a carbonos de tipo sp^3 de la pirrolizina. Un doblete en 5.74 ppm con una integración de uno y con una $J = 3.1$ Hz y otro doblete en 3.90 ppm con una integración de uno y con una $J = 3.1$ Hz; se asignan a los hidrógenos en la posición 3 y 2 de la pirrolizina.

El espectro de RMN ^{13}C (ver **anexo 29**) muestra una señal a campos bajos en 179.8 ppm que representa el carbono 1 de la pirrolizina, correspondiente al grupo carbonilo. Se observa una señal en 140.9 ppm la cual se asigna al carbono en posición *para* del grupo arilo, el cual soporta el átomo de cloro. En 136.9 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 8 de la pirrolizina. Después, se observan las señales de los carbonos restantes de los grupos fenilo, posicionadas en 134.1, 132.3, 131.1, 129.2, 128.8, 126.7 ppm, que se asignan, respectivamente, al carbono *ipso* del anillo aromático unido al sulfóxido y al carbono *ipso* del anillo aromático unido a la posición 3 de la pirrolizina, después aparece la señal del carbono *para* del grupo fenilsulfinilo, las señales que se asignan a los carbonos *orto* del fenilo unido directamente a la pirrolizina y a los carbonos *meta* del fenilo unido directamente al átomo de azufre, después la señal de los carbonos *meta* del arilo. A campos más altos, se observa la señal correspondiente al carbono 5 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 123.9 ppm. Después, se puede apreciar una señal en 123.8 ppm que se asigna a los carbono *orto* del anillo aromático del grupo fenilsulfinilo. Aparecen las señales de los carbonos en la posición 7 y 6 de la pirrolizina, con un desplazamiento químico de 118.3 y 109.8 ppm. Finalmente, a campos altos, encontramos las señales de los carbonos de tipo sp^3 de la pirrolizina, en la posición 3 y 2 del heterociclo, ubicados respectivamente en 81.1 y 54.2 ppm.

En el espectro de masas (ver **anexo 30**) no se observa el ion molecular (M^+). Se muestra el pico base en m/z 230, que corresponde al fragmento derivado de la pérdida del grupo fenilsulfinilo. La presencia del átomo de cloro se confirma por el fragmento de masa en m/z 232 ($M+2$) debido a la contribución isotópica del halógeno. El fragmento generado por la pérdida del átomo de cloro se observa en m/z 195. El fragmento generado por la pérdida de los dos grupos fenilo se observa en el pico en m/z 167. El pico que se observa en m/z 125 corresponde al fragmento del grupo fenilsulfinilo, otro en m/z 101 representa la pérdida del grupo fenilo, del grupo fenilsulfinilo, de un átomo de oxígeno y de dos átomos de hidrógeno, representando el núcleo de la pirrolizina. Además, se aprecia un pico en m/z 77, que representa al fragmento correspondiente al fenilo.

Por comparación de los datos espectroscópicos con los del compuesto **82a-syn**, se asigna a este compuesto una configuración *syn*.

Dado que los rendimientos de las dos primeras reacciones de la síntesis conllevan a rendimientos cuantitativos, el rendimiento global para la síntesis de las pirrolizinas lo determina las últimas dos reacciones, al trabajar con los crudos de la reacción de la

condensación, el rendimiento global para la síntesis de las 3-aril-2-fenilsulfinil-1-pirrolizinas **82a-anti** y **82a-syn** es de 63 % y para las pirrolizinas **82b-anti** y **82b-syn** es de 60 %. Siendo así, una metodología, además de práctica, eficiente para la preparación de estos biciclos, superando en rendimiento a la gran mayoría de las metodologías reportadas²² para la síntesis del esqueleto de la pirrolizina, independientemente de los grupos sustituyentes sobre el heterociclo.

La ruta sintética que se ha desarrollado y que se presenta en este trabajo, nos permite la obtención del compuesto **83a** en cinco pasos partiendo de 2-(tricloroacetil)pirrol **77**, con un rendimiento global del 61 %. Es evidente, la síntesis mostrada aquí superó en eficiencia a la reportada²². Además, pese a que nuestra síntesis requiere de más pasos, es importante considerar que para la reacción de ciclación intramolecular se utiliza el aducto **81a** en su forma cruda; por otro lado, la oxidación del azufre **78** al respectivo sulfóxido **79** es cuantitativa, sin necesidad de un proceso de purificación; lo anterior, es lo que hace suficientemente práctica a esta metodología. Aunado a ello, la síntesis descrita en este trabajo, requiere de sustratos simples y comercialmente disponibles.

Parte experimental

Información general:

Cada una de las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando cromatofolios de aluminio Whatman, como absorbente sílica gel tipo F-254 60 Merck y como revelador luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVG11. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna (cc), utilizando como fase estacionaria sílica gel 60 Merck 0.063-0.200 mm.

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un MelTemp II, están dados en grados Celsius y no están corregidos.

Los reactivos como el 2-(tricloroacetil)pirrol **77**, el 4-clorobenzaldehído **80b**, el ácido *m*-cloroperbenzoico, la piperidina, el éter 18-corona-6, el *t*-butóxido de potasio y el níquel-Raney fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. El benzaldehído **80a** fue adquirido de FERMONT. El benzaldehído y la piperidina fueron destilados previamente a su uso.

La 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona **78** fue sintetizada a partir de 2-(tricloroacetil)pirrol **77** siguiendo la metodología reportada previamente por nuestro grupo de investigación.²³

El sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de amonio, bicarbonato de potasio, sodio, hidruro de calcio, óxido de bario y benzofenona; así como el hexano, acetato de etilo, tolueno, benceno, etanol y *t*-butanol se utilizaron grado reactivo. Los disolventes como el THF, el DCM y el *t*-BuOH fueron secados previamente utilizando las técnicas convencionales. El THF se secó sobre sodio y utilizando benzofenona como indicador, el DCM se secó sobre hidruro de calcio; y el *t*-BuOH fue secado sobre óxido de bario.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C fueron determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM; en un equipo Bruker de 300 MHz, utilizando como disolvente deuterado CDCl₃ y TMS como referencia interna.

Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm y para la multiplicidad de las señales, se utilizaron las siguientes abreviaturas:

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

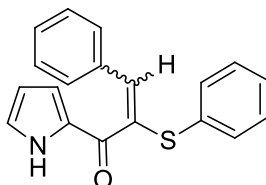
q = señal cuádruple

m = señal múltiple

La espectrometría de masas de baja resolución fue realizada en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM; en un equipo Shimadzu, modelo GCMS-QP 2010 Plus, utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico (IE).

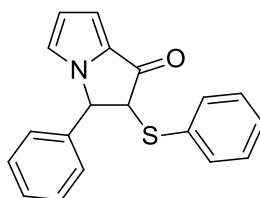
Síntesis de 3-fenil-2-tiofenil-1-(2-pirrolil)prop-2-en-1-ona (84a):

En un matraz redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética y equipado con una trampa de Dean-Stark y refrigerante, se colocó 1.0 equiv (2.0 mmol, 435 mg) de 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona **78** disueltos en 10.0 mL de benceno; enseguida, se adicionó 1.5 equiv (3.0 mmol, 0.30 mL) de benzaldehído **80a** y 0.5 equiv (1.0 mmol, 0.10 mL) de piperidina; la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo del benceno por 24 h. Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se lavó con 20.0 mL de una solución saturada de NaCl y el producto se extrajo con AcOEt (3 x 20.0 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto de la reacción por cc, utilizando un sistema de elución 85:15/Hex:AcOEt, se obtuvieron 473 mg de producto como un sólido amarillo para dar un rendimiento del 78 %; el producto se recristalizó de DCM/Hex, obteniendo el aducto como un sólido cristalino color amarillo; R_f = 0.29 (80:20/Hex:AcOEt); p.f. = 154-156 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.77 (NH), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.18-7.09 (m, 4H) 6.91-6.90 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182.7, 140.4, 134.8, 134.0, 132.1, 131.2, 130.3, 129.9, 129.2, 128.9, 128.3, 126.8, 125.6, 119.1, 110.8. EM (IE) *m/z* (%): 305 (100) [M⁺], 196 (63), 156 (96), 94 (98), 66 (48), 39 (38).



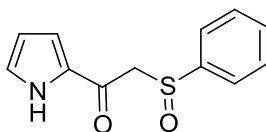
Síntesis de 3-fenil-2-tiofenil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona (85a):

En un matraz redondo de 10 mL, equipado con refrigerante, provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocó 1.2 equiv de *t*-BuOK suspendidos en 1.0 mL de THF anhidro; posteriormente, se adicionó 0.1 equiv (0.05 mmol, 13 mg) de éter 18-corona-6 y 1.0 equiv (0.5 mmol, 155 mg) del aducto **84a** disueltos en 2.0 mL de THF anhidro, se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo del THF por 6 h. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se lavó con 20.0 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo el producto con AcOEt (3 x 20.0 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Por último, el crudo de reacción se purificó por cc, utilizando un sistema de elución 95:05/Hex:AcOEt. Se obtuvo 57 mg del producto, que corresponden a un rendimiento de 37 %, la pirrolizinona se obtuvo como un sólido color beige; *R*_f = 0.31 (90:10/Hex:AcOEt); p.f. = 110-112 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43-7.39 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 3H) 6.92-6.89 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 184.7, 138.7, 133.5, 132.1, 131.8, 129.2, 129.2, 128.9, 128.5, 126.2, 123.3, 117.8, 109.3, 65.5, 64.1. EM (IE) *m/z* (%): 305 (38) [M⁺], 212 (100), 167 (32), 77 (44).



Síntesis de 2-fenilsulfinil-1-(2-pirrolil)etanona (79):

En un matraz redondo de 50 mL, provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocó 1.0 equiv (5.0 mmol, 1.09 g) de 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona **78** disueltos en 15.0 mL de DCM anhidro; posteriormente, la disolución se enfrió a 0 °C, se adicionó 1.2 equiv (6.0 mmol, 1035 mg) de AMCPB y se dejó agitando por 10 min. Pasado el tiempo de reacción, se adicionó al matraz 15.0 mL de una solución saturada de KHCO₃ y se extrajo el producto con DCM (3 x 15.0 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, se obtuvo 1.19 g de un sólido color rosa claro para dar un rendimiento cuantitativo. Finalmente, el producto se recrystalizó de DCM/Hex. El sulfóxido se obtuvo como un sólido cristalino color rosa claro; R_f = 0.20 (50:50/Hex:AcOEt); p.f. = 126-127 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.16 (NH), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.1, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.4, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.1, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.1, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.5, 143.2, 131.8, 131.5, 129.3, 127.1, 124.2, 119.3, 111.4, 65.6. EM (IE) *m/z* (%): 233 (25) [M⁺], 185 (53), 125 (30), 94 (31), 80 (100).

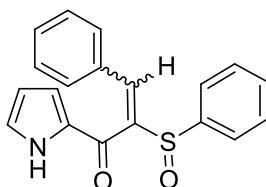


Procedimiento general para la condensación de Knoevenagel:

En un matraz redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética y equipado con una trampa de Dean-Stark y refrigerante, se colocó 1.0 equiv (1.5 mmol) del sulfóxido **79** disueltos en 7.5 mL de benceno; enseguida, se adicionó 1.5 equiv del benzaldehído correspondiente y 0.5 equiv (0.75 mmol, 0.07 mL) de piperidina; la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo del benceno. Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se lavó con 15.0 mL de una solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con DCM (3 x 15.0 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Por último, se eliminó el disolvente restante en la bomba de alto vacío. Los aductos obtenidos se utilizaron en su forma cruda para las reacciones posteriores.

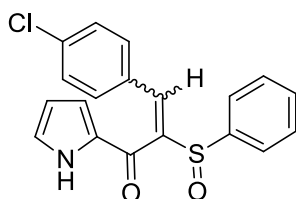
3-fenil-2-fenilsulfinil-1-(2-pirrolil)prop-2-en-1-ona (81a):

Se siguió el procedimiento general utilizando el sulfóxido **79** (354 mg), el benzaldehído **80a** (2.25 mmol, 0.23 mL) y piperidina (0.75 mmol, 0.07 mL). Se obtuvo 684 mg de crudo de reacción.



3-(4-clorofenil)-2-fenilsulfinil-1-(2-pirrolil)prop-2-en-1-ona (81b):

Se siguió el procedimiento general utilizando el sulfóxido **79** (362 mg), el 4-clorobenzaldehído **80b** (2.25 mmol, 326 mg) y piperidina (0.75 mmol, 0.07 mL). Se obtuvo 778 mg de crudo de reacción.



Procedimiento general para la obtención de 3-fenil-2-(fenilsulfinil)pirrolizinas:

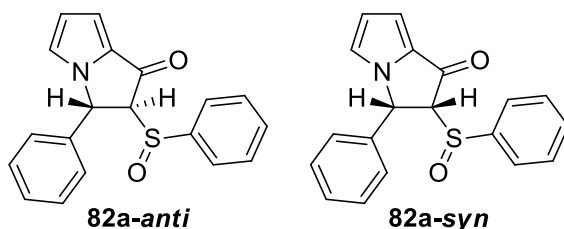
En un matraz redondo de 25 mL, equipado con refrigerante, provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocó 1.2 equiv (1.8 mmol, 213 mg) de *t*-BuOK disueltos en 7.5 mL de *t*-BuOH anhidro; posteriormente, se adicionó 1.0 equiv (1.5 mmol) del aducto **81** (en su forma cruda) disuelto en 7.5 mL de THF anhidro y se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 70 °C. Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se lavó con 30.0 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajeron los productos con AcOEt (3 x 30.0 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por cc, utilizando como sistema de elución diferentes gradientes de Hex/AcOEt.

3-fenil-2-fenilsulfinil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona (82a-*anti* y 82a-*syn*):

Estos compuestos se obtuvieron de acuerdo al procedimiento general a partir del aducto **81a** y se purificaron con un sistema de elución 70:30 Hex/AcOEt. El rendimiento de la reacción, contemplando los dos compuestos diastereoisoméricos, es de 63 %.

Del primer producto **82a-*anti*** se obtuvo 204 mg, que corresponde a un rendimiento del 42%, la pirrolizina se obtuvo como un sólido cristalino color blanco; R_f = 0.33 (70:30/Hex:AcOEt); p.f. = 143.5-144.5 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.39-7.30 (m, 3H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 6H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.7, 139.2, 137.8, 133.1, 131.9, 129.3, 128.7, 128.6, 125.8, 124.6, 124.1, 118.0, 109.6, 79.8, 55.5. EM (IE) *m/z* (%): 321 (3) [M⁺], 273 (8), 195 (41), 167 (71), 77 (100), 51 (52).

Del segundo producto **82a-*syn*** se obtuvo 101 mg, que corresponde a un rendimiento del 21%, la pirrolizina se obtuvo como un sólido cristalino color blanco; R_f = 0.24 (70:30/Hex:AcOEt); p.f. = 167.5-168.5 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.18-7.06 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 6.32-6.30 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 180.4, 141.1, 138.6, 132.5, 131.2, 129.3, 128.8, 128.3, 125.5, 124.3, 124.0, 118.3, 109.7, 81.3, 55.1. EM (IE) *m/z* (%): 321 (1) [M⁺], 196 (100), 167 (39), 103 (20), 77 (43).

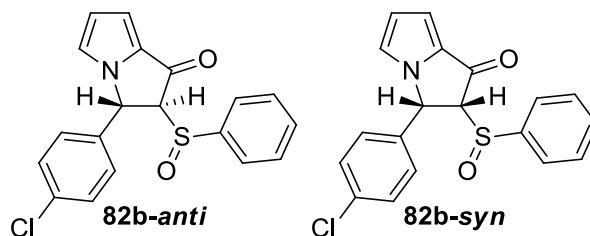


3-(4-clorofenil)-2-fenilsulfinil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona (82b-*anti* y 82b-*syn*):

Estos compuestos se obtuvieron de acuerdo al procedimiento general a partir del aducto **82b** y se purificaron con un sistema de elución 75:25 Hex/AcOEt. El rendimiento de la reacción, considerando los dos compuestos diastereoisoméricos, es de 60%.

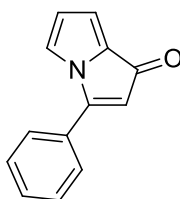
Del primer producto **82b-*anti*** se obtuvo 202 mg, que corresponde a un rendimiento del 37%, la pirrolizinona se obtuvo como un sólido cristalino color beige; $R_f = 0.40$ (70:30/Hex:AcOEt); p.f. = 148-150 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.60 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 4.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 178.4, 136.7, 136.6, 133.6, 132.0, 131.1, 128.6, 127.8, 126.3, 123.7, 123.0, 117.2, 108.9, 78.8, 53.9. EM (IE) m/z (%): 356 (1) [M^+], 232 (100), 167 (30), 101 (29).

Del segundo producto **82b-*syn*** se obtuvo 129 mg, que corresponde a un rendimiento del 23%, la pirrolizinona se obtuvo como un sólido cristalino color blanco; $R_f = 0.26$ (70:30/Hex:AcOEt); p.f. = 194-195 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 4.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 179.8, 140.9, 136.9, 134.1, 132.3, 131.1, 129.2, 128.8, 126.7, 123.9, 123.8, 118.3, 109.8, 81.1, 54.2. EM (IE) m/z (%): 355 (0.5) [M^+], 230 (100), 167 (32), 125 (23), 101 (24), 77 (25), 51 (23).



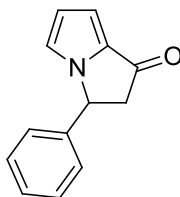
Síntesis de 3-fenilpirrolizin-1-ona (91):

En un matraz redondo de 25 mL, equipado con refrigerante y provisto con agitación magnética, se colocó 1.0 equiv (0.4 mmol, 127 mg) de *anti*-3-fenil-2-fenilsulfinil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona **82a-anti** y se disolvió en 8.0 mL de tolueno; se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo del tolueno por 6 h. Pasado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. Por último, el producto se purificó por cc, utilizando un sistema de elución 85:15/Hex:AcOEt. Se obtuvo 60 mg del producto, para dar un rendimiento de 86%; la pirrolizinona se obtuvo como un aceite color naranja rojizo; $R_f = 0.34$ (85:15/Hex:AcOEt); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.64-7.61 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 2.7, 0.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.5, 0.6$ Hz, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 183.0, 156.1, 130.7, 130.3, 128.5, 127.6, 126.8, 121.5, 113.8, 113.5, 110.9. EM (IE) m/z (%): 197 (44) [M^+], 104 (100), 78 (25), 65 (13), 51 (14), 39 (12).



Síntesis de 3-fenil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona (83a):

En un matraz redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se colocó 1.0 equiv (0.3 mmol, 99 mg) de 3-fenil-2-fenilsulfinil-2,3-dihidropirrolizin-1-ona **82a-anti** y **82a-syn** disueltos en 3.0 mL de THF y 3.0 mL de EtOH; enseguida, se adicionó un exceso de Ni-Raney activado y se dejó agitando por 30 min. Pasado el tiempo de reacción, se filtró la mezcla sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. Por último, el producto se purificó por cc, utilizando un sistema de elución 80:20/Hex:AcOEt. Se obtuvo 59 mg del producto, para dar un rendimiento de 98%; la pirrolizinona se obtuvo como un sólido color blanco; $R_f = 0.31$ (80:20/Hex:AcOEt); p.f. = 99-100 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.30 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 7.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 18.2, 3.7$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 188.1, 140.6, 133.3, 129.2, 128.6, 126.0, 122.6, 117.4, 107.6, 58.2, 49.7. EM (IE) m/z (%): 197 (44) [M^+], 104 (100), 78 (25), 65 (13), 51 (14), 39 (12).



Conclusiones

En el presente trabajo se describió una metodología simple y práctica para la síntesis de 3-aril-1-pirrolizinas a partir de precursores accesibles, utilizando como pasos clave una condensación de Knoevenagel y una ciclación nucleofílica intramolecular.

Dado que el azufre, un átomo electrodonador, unido al carbono 3 del grupo α,β -insaturado, provocaba que la posición 4 del mismo grupo no fuera, como tal, un sitio deficiente de electrones, disminuyendo su naturaleza electrofílica y dificultando notablemente la reacción de ciclación; fue necesario oxidar la 2-tiofenil-1-(2-pirrolil)etanona al sulfóxido correspondiente. Oxidar el heteroátomo, permitió reducir el tiempo de reacción de la condensación de Knoevenagel y mejorar considerablemente el rendimiento de la ciclación nucleofílica intramolecular.

De la ciclación nucleofílica intramolecular se obtienen dos productos, que corresponden a los diastereoisómeros *syn* y *anti*; los cuales se aislaron y se caracterizaron. Los datos espectroscópicos fueron insuficientes para definir la estereoquímica de cada uno de los productos, obteniendo la información necesaria para ello de una eliminación tipo *syn* del sulfóxido.

Mediante una reducción con Ni-Raney es posible la remoción del grupo fenilsulfinilo. Como es de esperarse, las dos pirrolizinas diastereoisoméricas, *syn* y *anti*, reaccionan bajo las mismas condiciones para dar la 3-aril-1-pirrolizina; la cual es un intermediario sintético para la síntesis de bencilidenfenilpirrolizinas, compuestos con actividad pleiotrópica en el tratamiento de la enfermedad senil de Alzheimer.

La síntesis desarrollada es una nueva metodología para obtener el esqueleto de la pirrolizina, teniendo ventaja sobre las síntesis reportadas por ser práctica y mucho más eficiente que la mayoría, permitiendo la síntesis de la 3-fenil-1-pirrolizina en un rendimiento del 61%. Además, esta metodología promete ser lo suficientemente versátil para ser aplicada a la preparación de diferentes derivados de 3-aril-1-pirrolizinas.

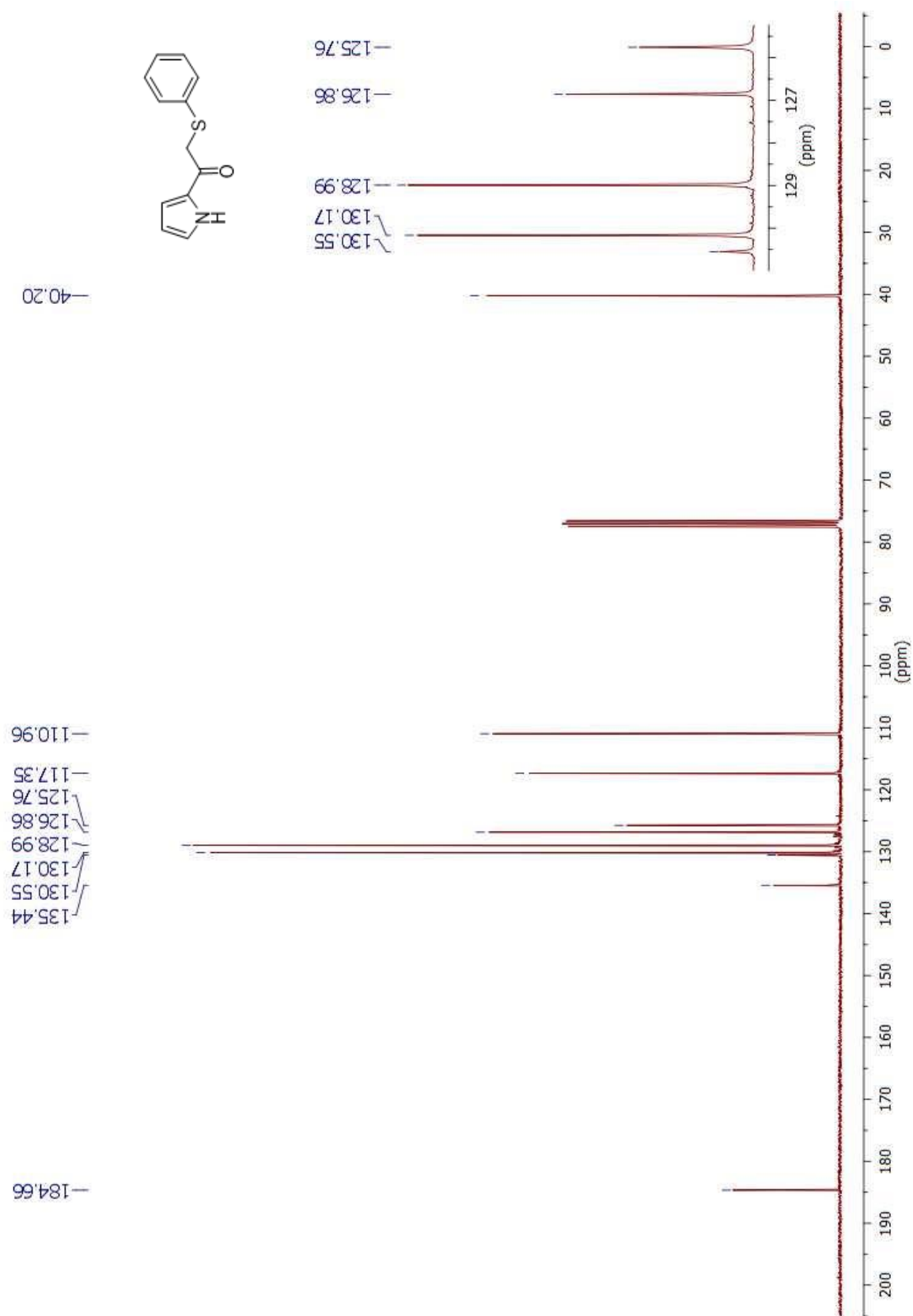
Bibliografía

- (1) Joshi, S. D.; More, U. A.; Kulkarni, V. H.; Aminabhavi, T. M. **2013**, 2279–2304.
- (2) Gouda, A. M.; Abdelazeem, A. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 257–292.
- (3) Belal, A.; El-gendy, B. E. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 46–53.
- (4) Yu, X.; Liao, Z.; Jiang, B.; Hu, X.; Li, X. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *137*, 129–136.
- (5) Liu, B.; Li, X. F.; Zhang, J.; Wang, M. T.; Zeng, R. J. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41* (4), 2345–2352.
- (6) Perri, V.; Rochais, C.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Legay, R.; Cresteil, T.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (3), 1146–1150.
- (7) Josey, A. D.; Jenner, E. L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (7), 2466–2470.
- (8) Meinwald, J.; Meinwald, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (6), 1305–1310.
- (9) Komae, H.; Nishi, A.; Tanaka, T.; Hayashi, N.; Wesou, C.; Kuwahara, Y. I. **1982**, *10* (2), 181–183.
- (10) Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 1981.
- (11) Boppré, M. *Naturwissenschaften* **1986**, *73* (1), 17–26.
- (12) Liddel, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15* (4), 363–370.
- (13) Roder, E.; Bourauel, H. W. T.; Roder, E.; Wiedenfeld, H. **1985**, No. 4, 1708–1710.
- (14) Méndez, J. M.; Flores, B.; Léon, F.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (24), 4099–4102.
- (15) Rajaraman, S.; Jimenez, L. S. *Tetrahedron* **2002**, *58* (52), 10407–10412.
- (16) Murtagh, J. E.; McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Chem. Commun. (Camb)*. **2005**, No. 2, 227–229.
- (17) Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109* (1), 3–11.
- (18) Kalantari, M.; Islami, M. R.; Hassani, Z.; Saidi, K. **2006**, *2006* (x), 55–62.
- (19) Aiello, F.; Garofalo, A.; Grande, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (50), 6635–6636.
- (20) Diana, P.; Stagno, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Carbone, A.; Parrino, B.; Cirrincione, G. *Tetrahedron* **2011**, *67* (19), 3374–3379.
- (21) Jourdan, J. P.; Rochais, C.; Legay, R.; Sopkova De Oliveira Santos, J.; Dallemagne, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (9), 1133–1136.

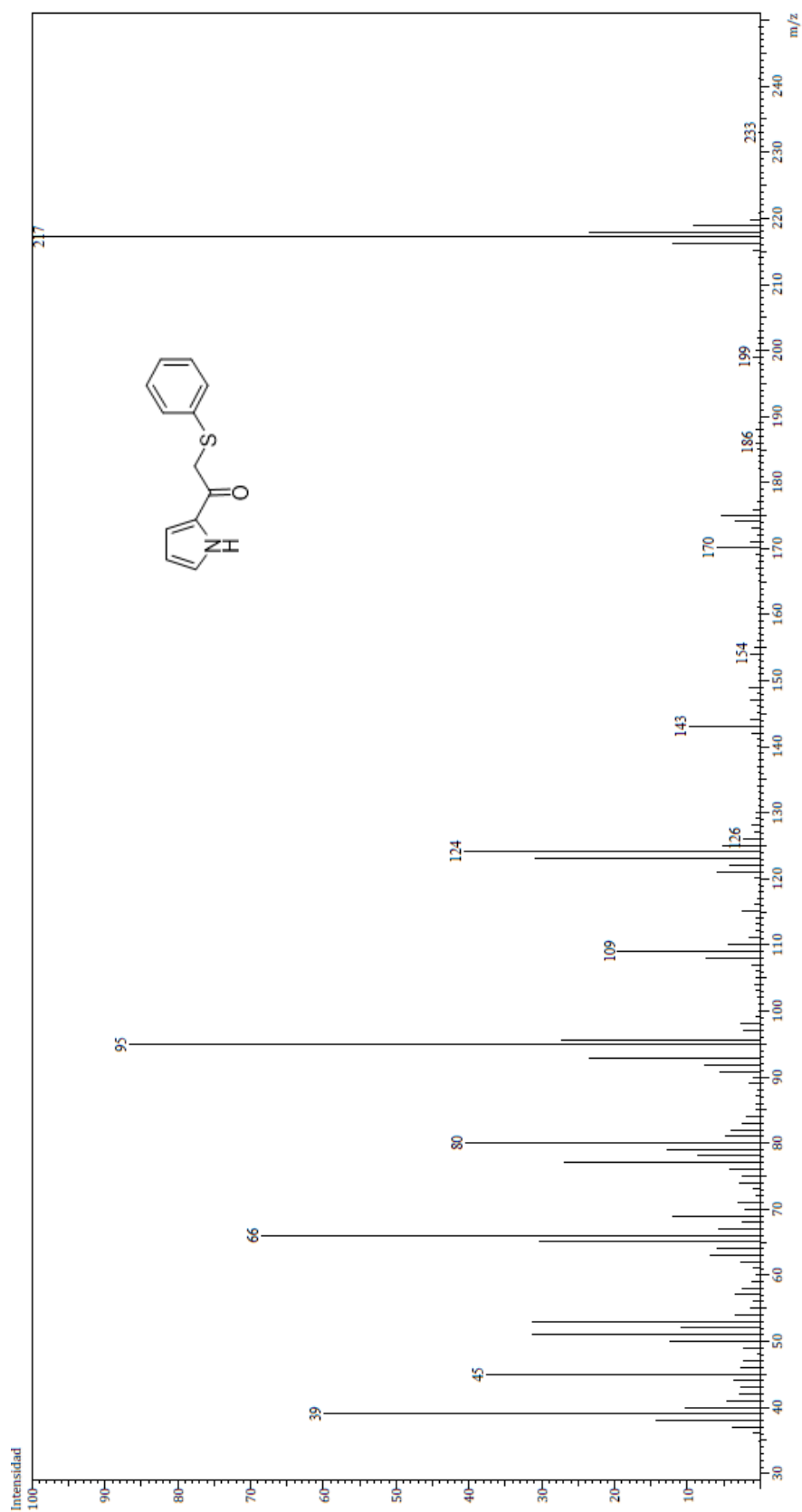
BIBLIOGRAFÍA

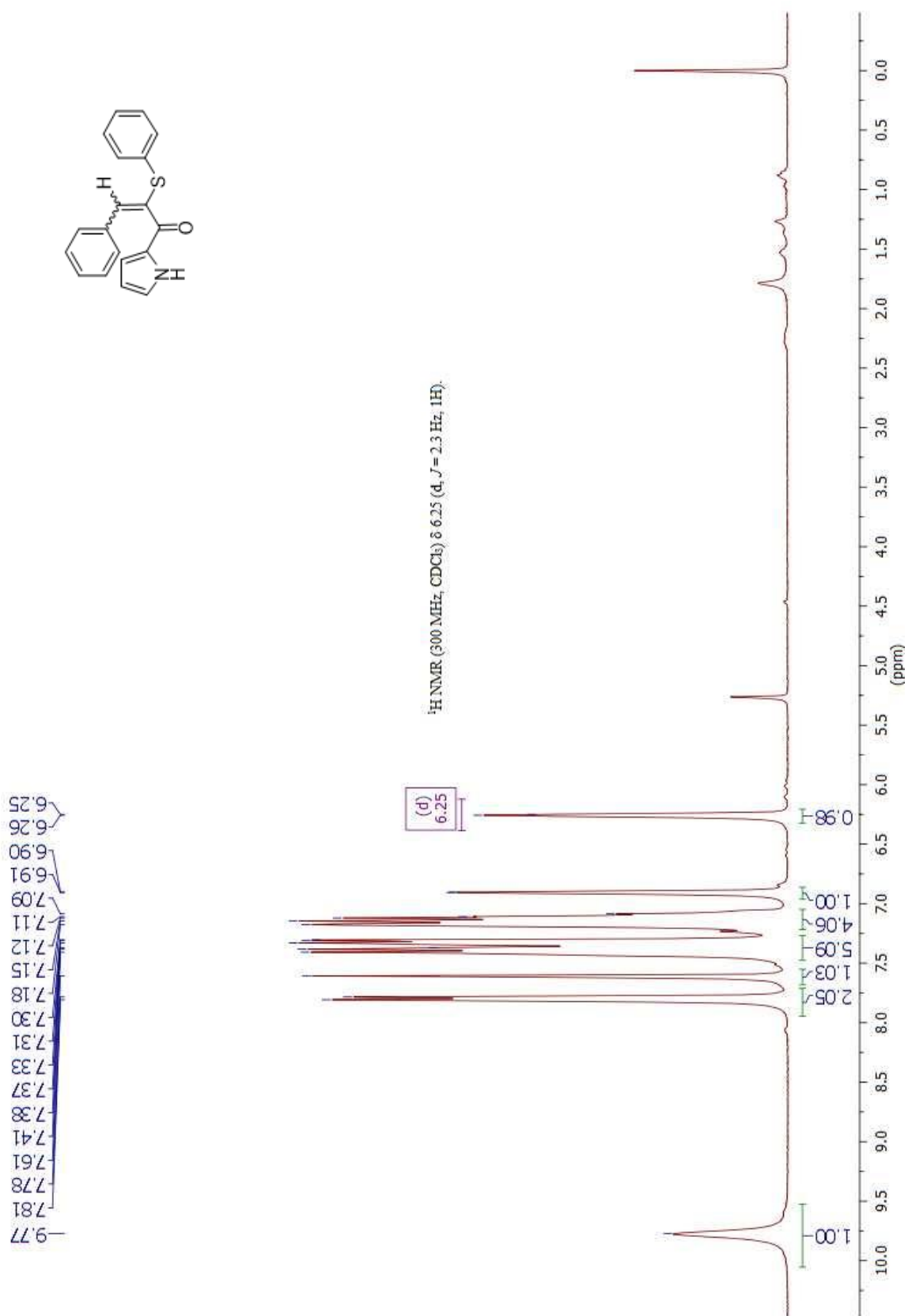
- (22) Jourdan, J.; Since, M.; Kihel, L. El; Lecoutey, C.; Corvaisier, S.; Legay, R.; Santos, J. S. O.; Cresteil, T.; Malzert-, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**.
- (23) Romero-Ortega, M.; Fuentes, A.; Gonzalez, C.; Morales, D.; Cruz, R. *Synthesis (Stuttg)*. **1999**, No. 2, 225–227.
- (24) Katritzky, A. R. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2.; Academic Press, Inc.: New York, 1963.
- (25) Li, J. J. *Name Reactions*, Fourth Edi.; Springer: New York, 2009.
- (26) Szmant, H. H. In *Organic Sulfur Compounds*; Kharasch, N., Ed.; PERGAMON PRESS INC., 1961; pp 154–169.
- (27) Fu, R.; Xu, X.; Dang, Q.; Bai, X. *J. Org. Chem.* **2005**, No. 9, 10810–10816.
- (28) Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*, Quinta Edi.; Nueva York, 1987.
- (29) Nokami, J.; Nishiuchi, K.; Wakabayashi, S.; Okawara, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (46), 4455–4456.
- (30) Reich, H.; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (4), 7051–7059.
- (31) Mozingo, R.; Wolf, D. E.; Harris, S. A.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65 (6), 1013–1016.

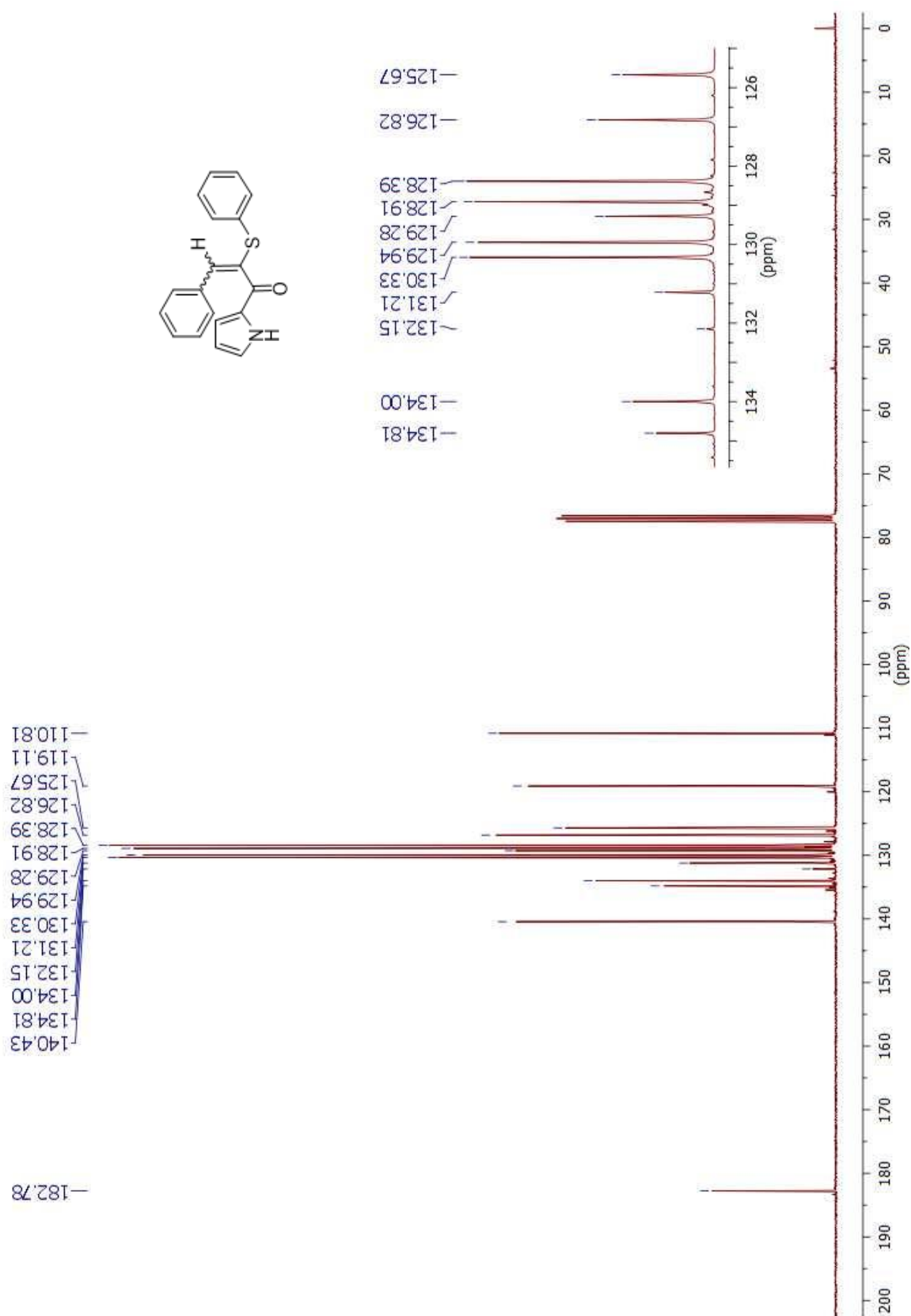
Anexos

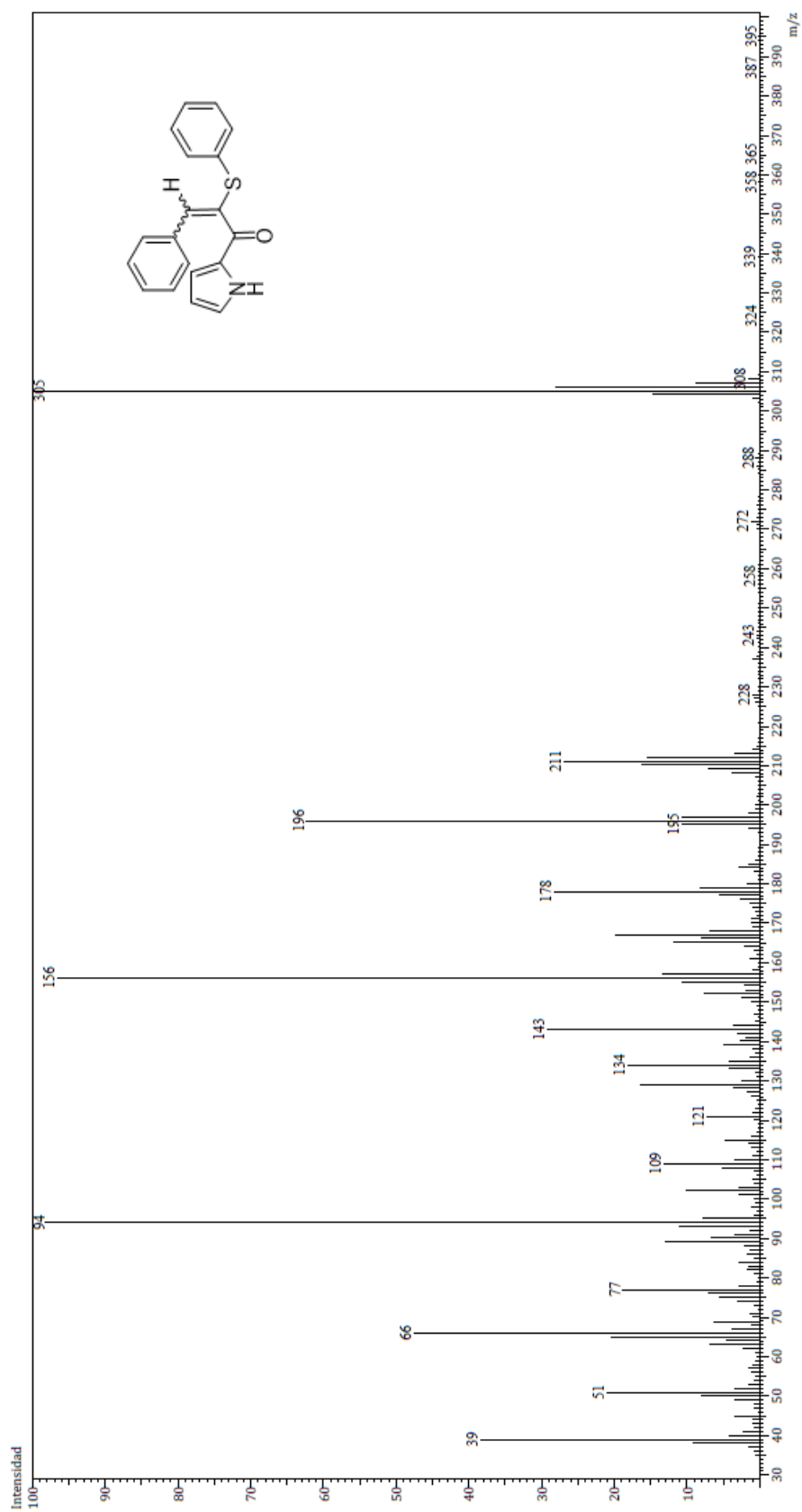
Anexo 2: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 78.

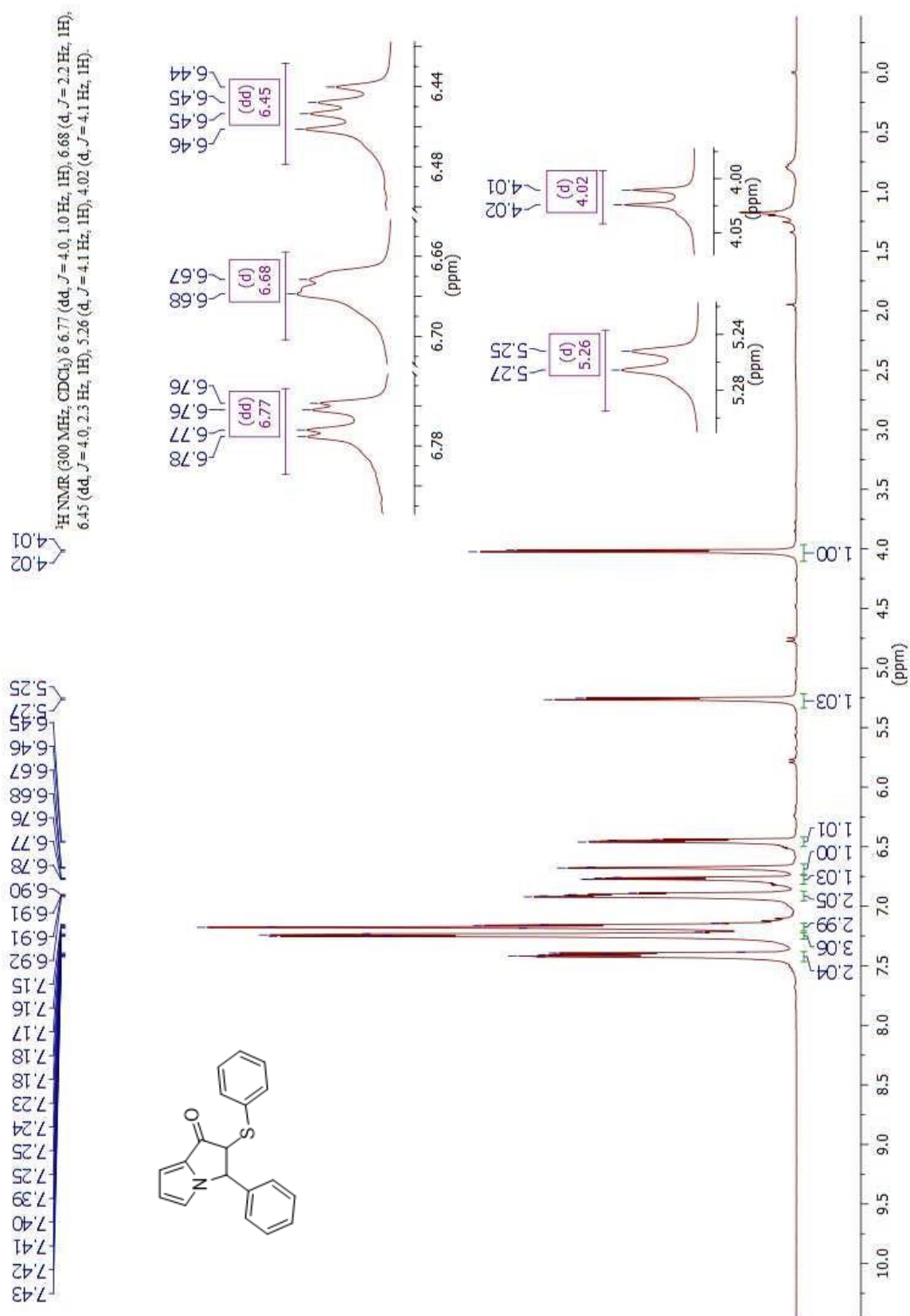
Anexo 3: Espectro de masas del compuesto 78.

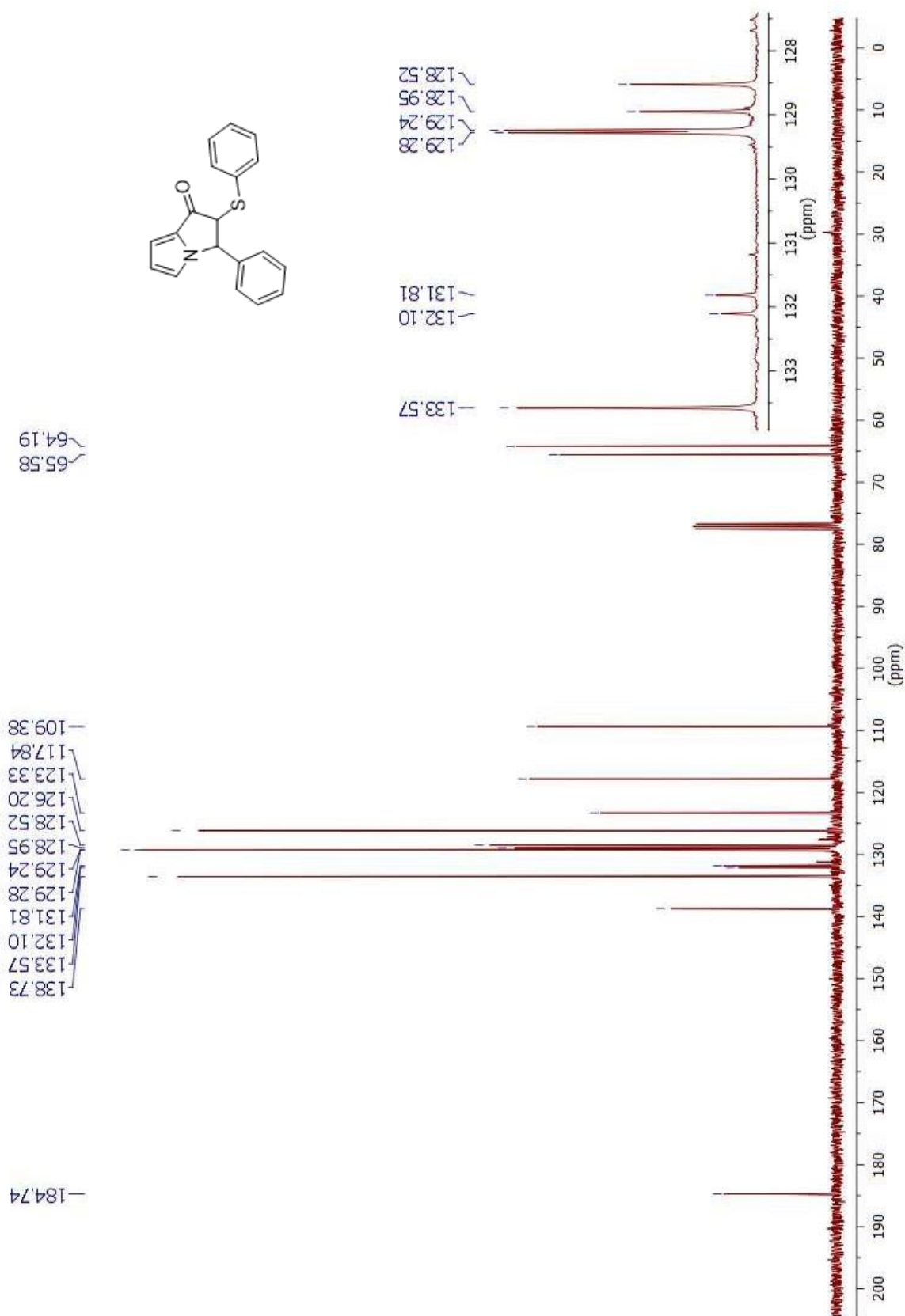


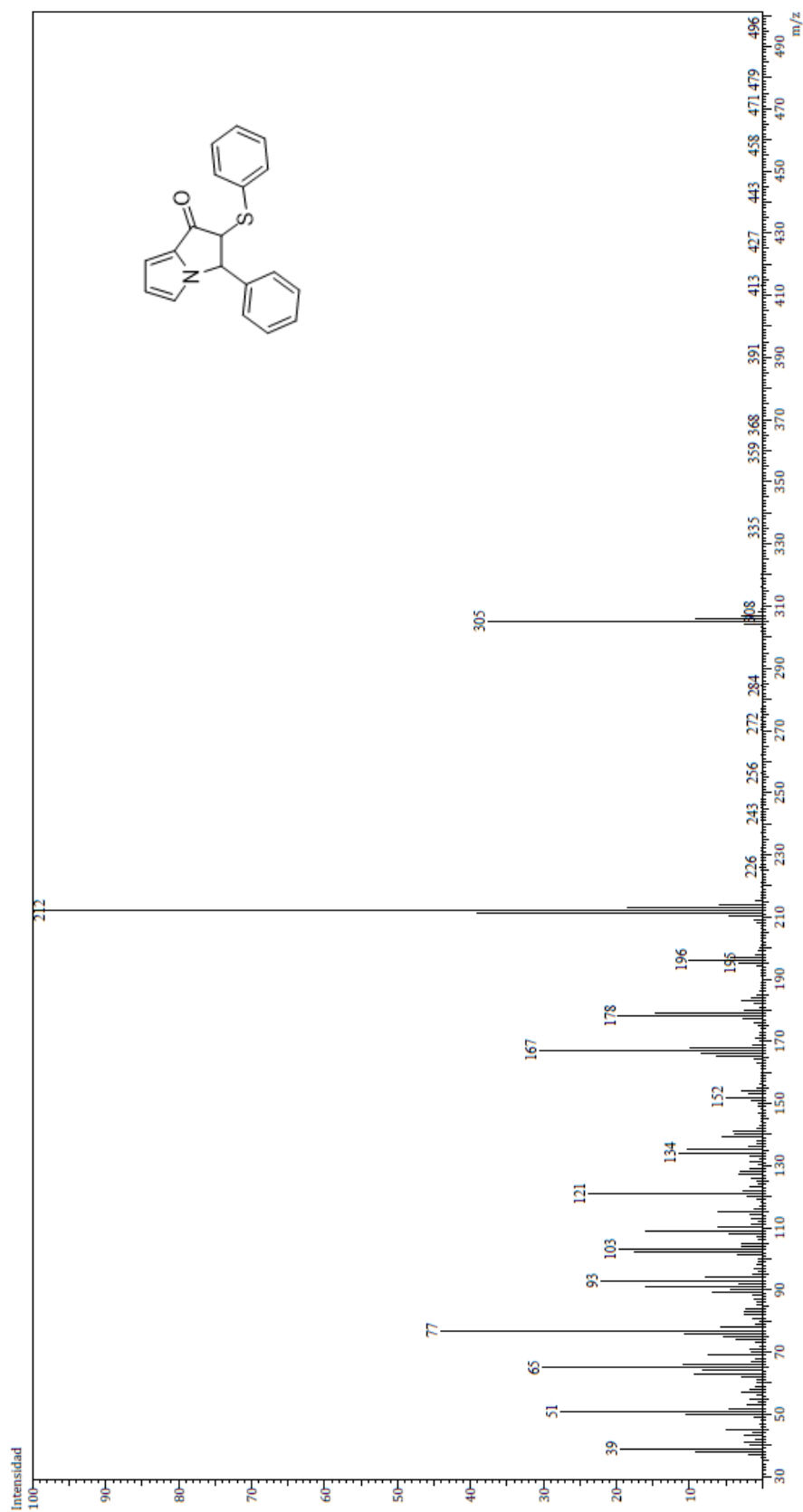
Anexo 4: Espectro de RMN ^1H del compuesto **84a**.

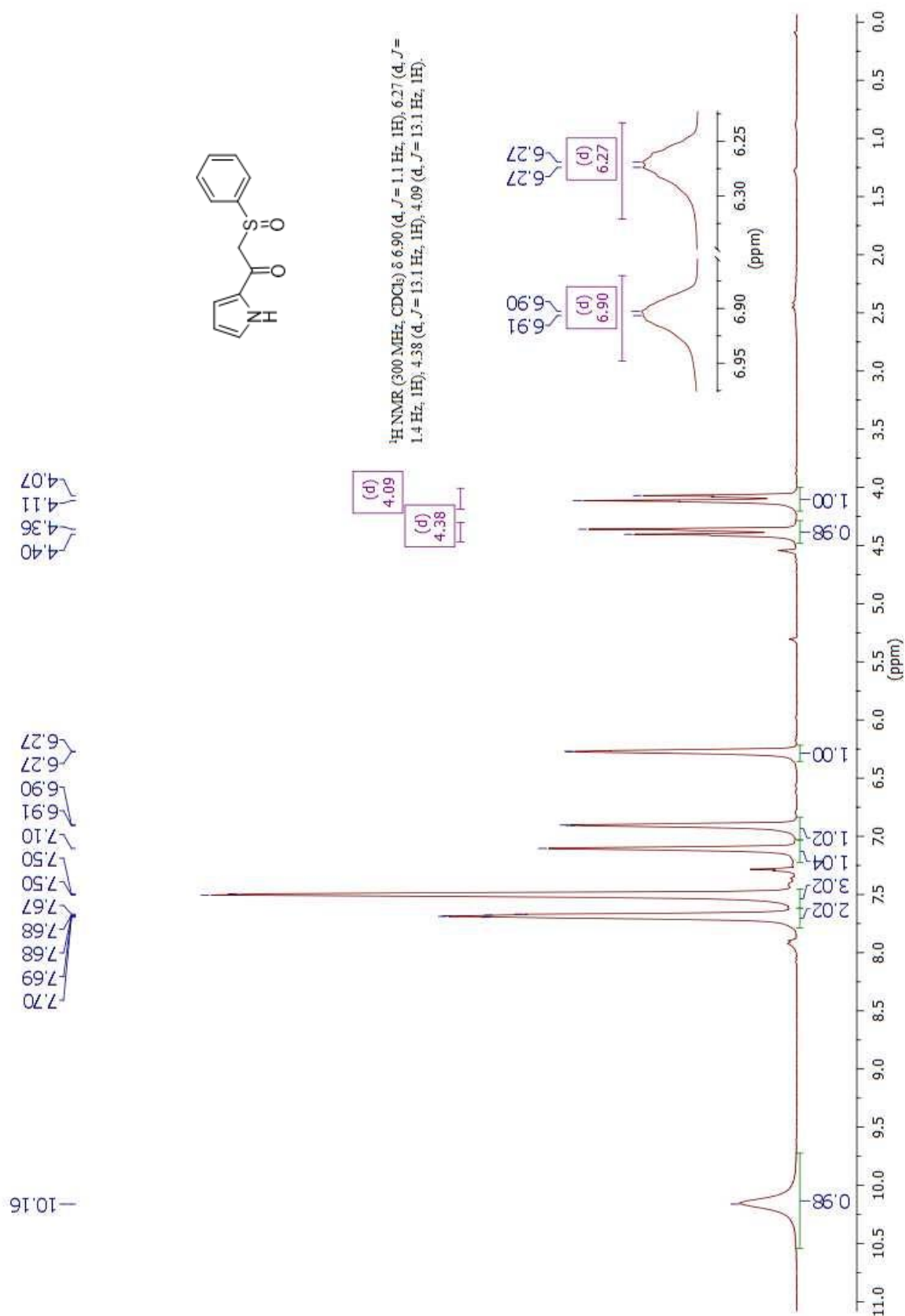
Anexo 5: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **84a**.

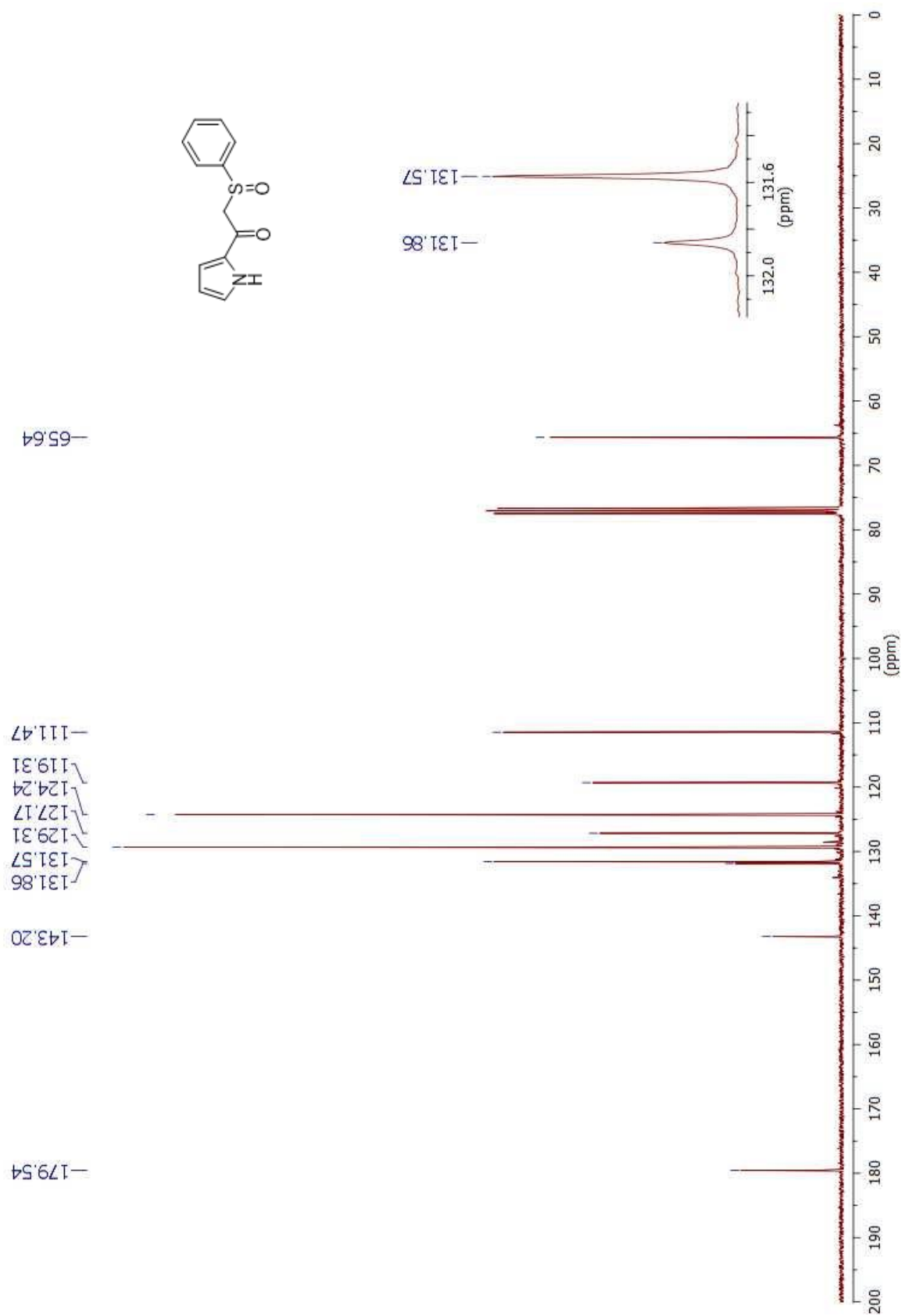
Anexo 6: Espectro de masas del compuesto **84a**.

Anexo 7: Espectro de RMN ^1H del compuesto **85a**.

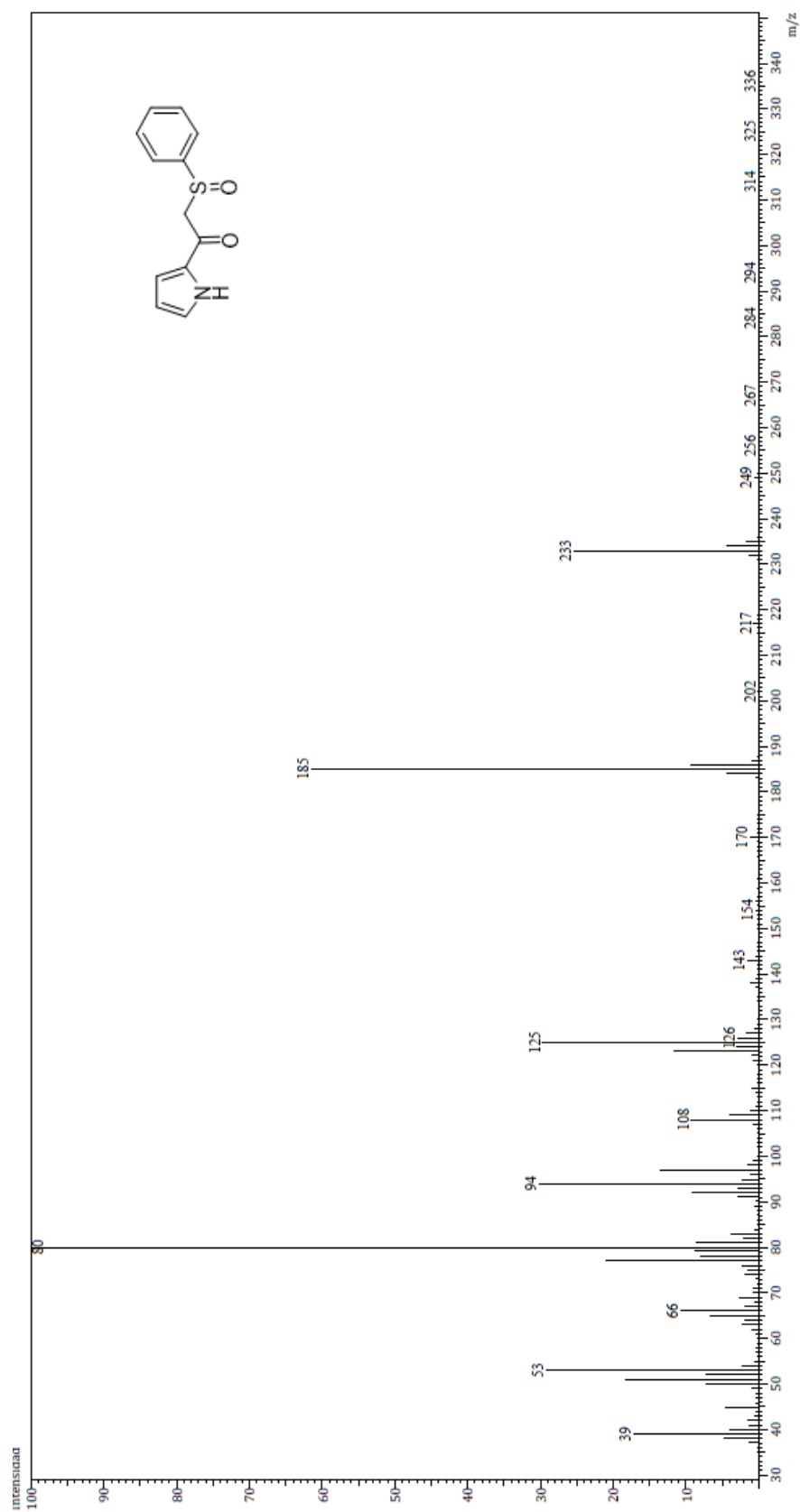
Anexo 8: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **85a**.

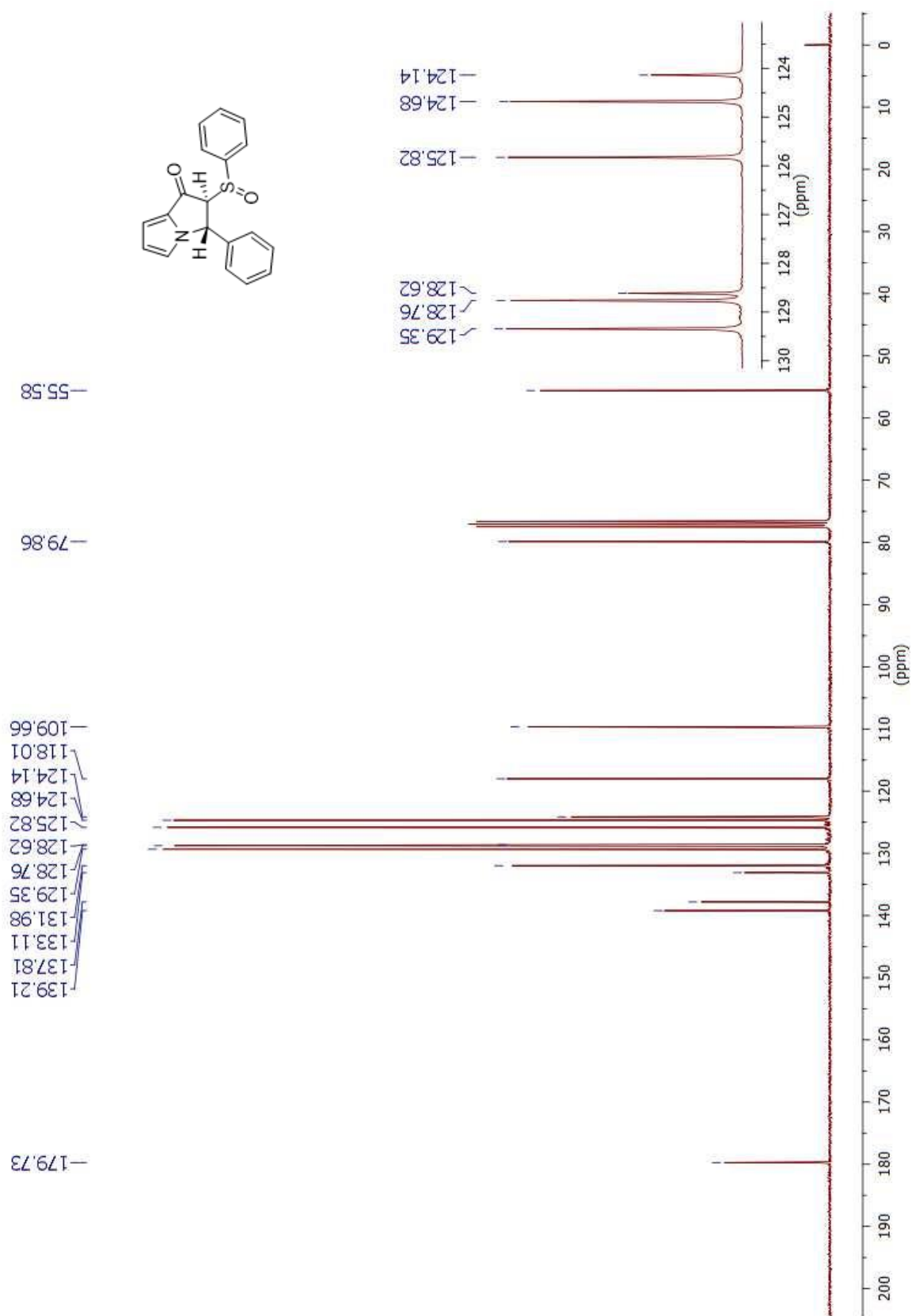
Anexo 9: Espectro de masas del compuesto **85a**.

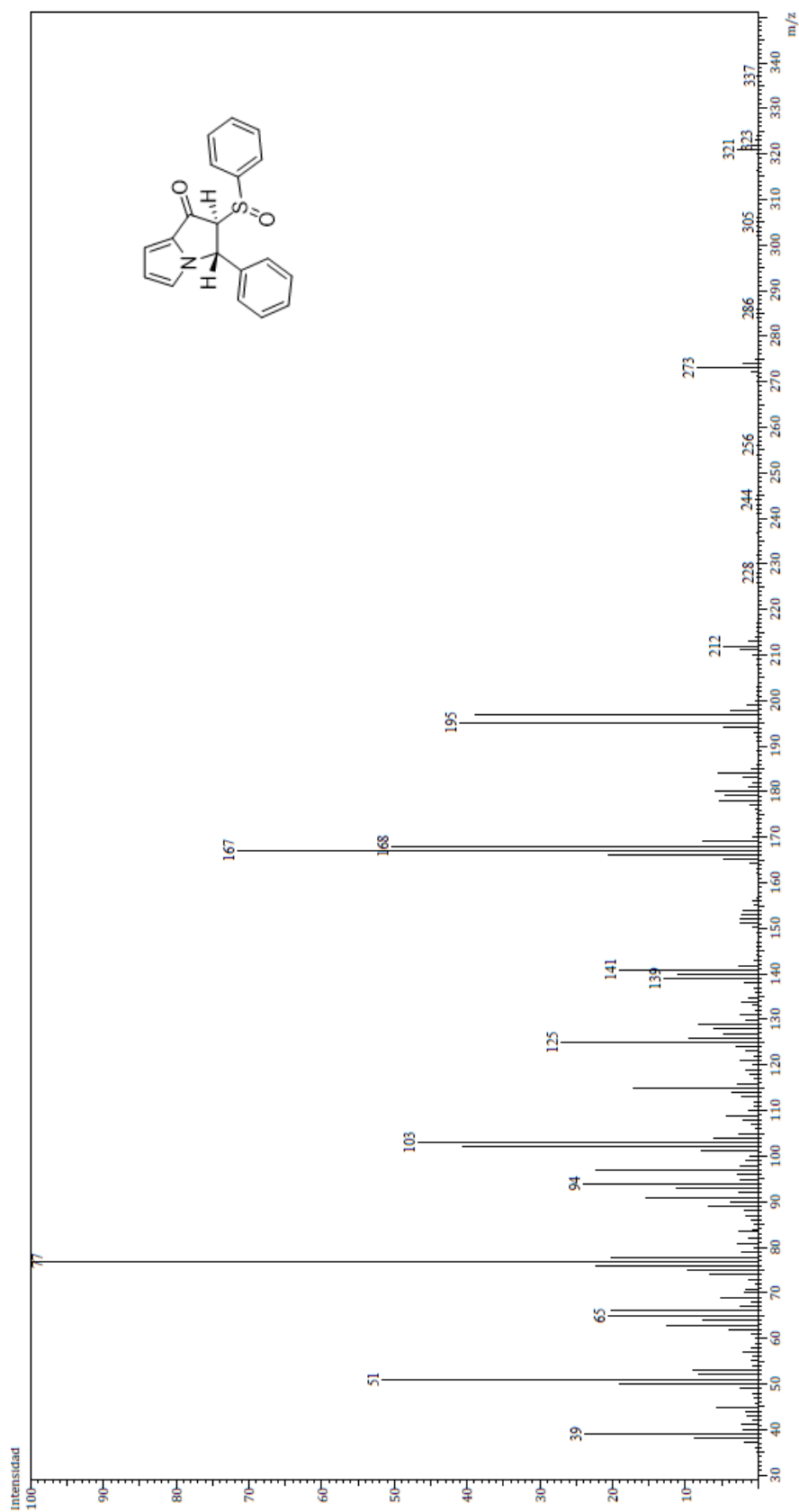
Anexo 10: Espectro de RMN ^1H del compuesto 79.

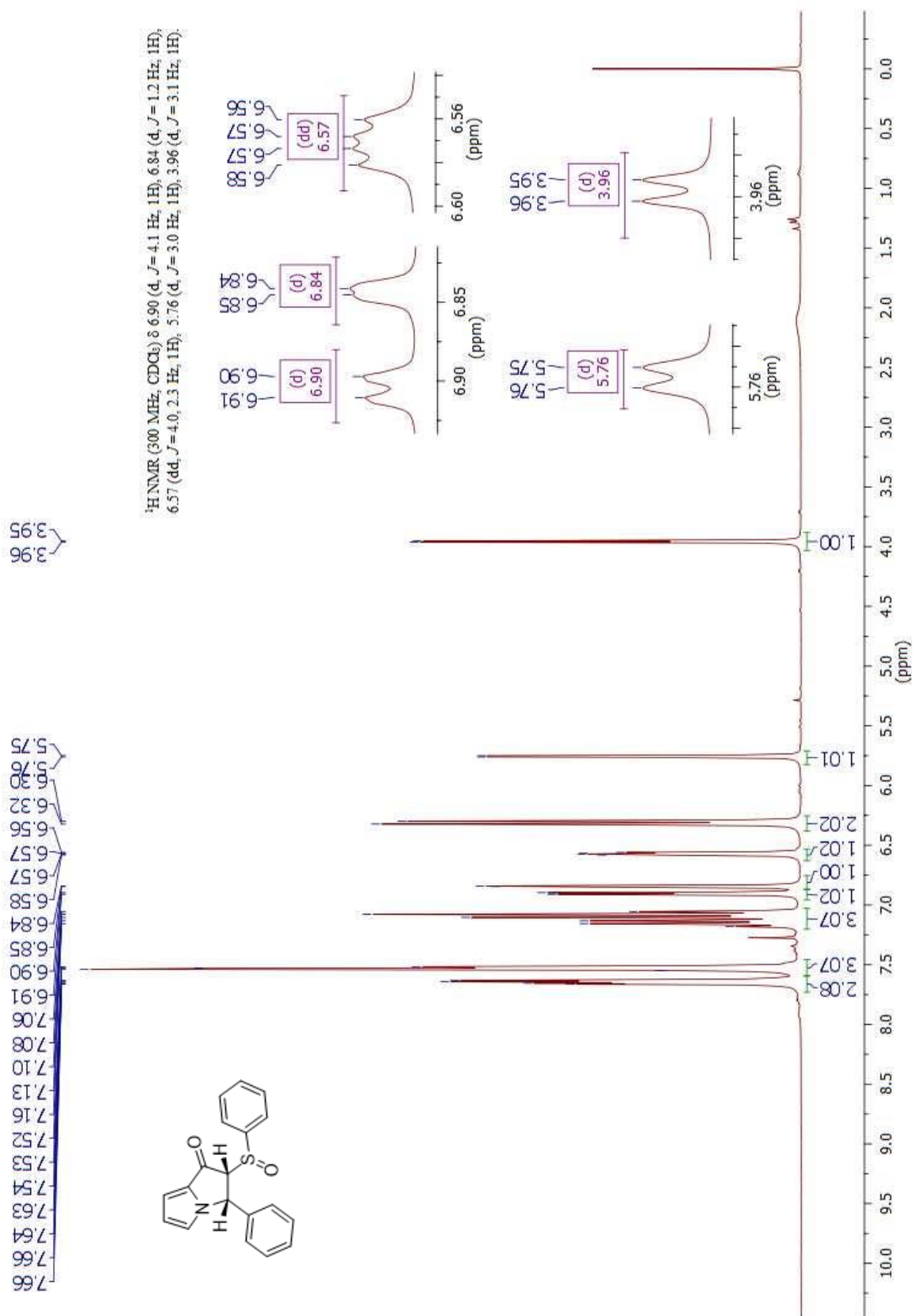
Anexo 11: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **79**.

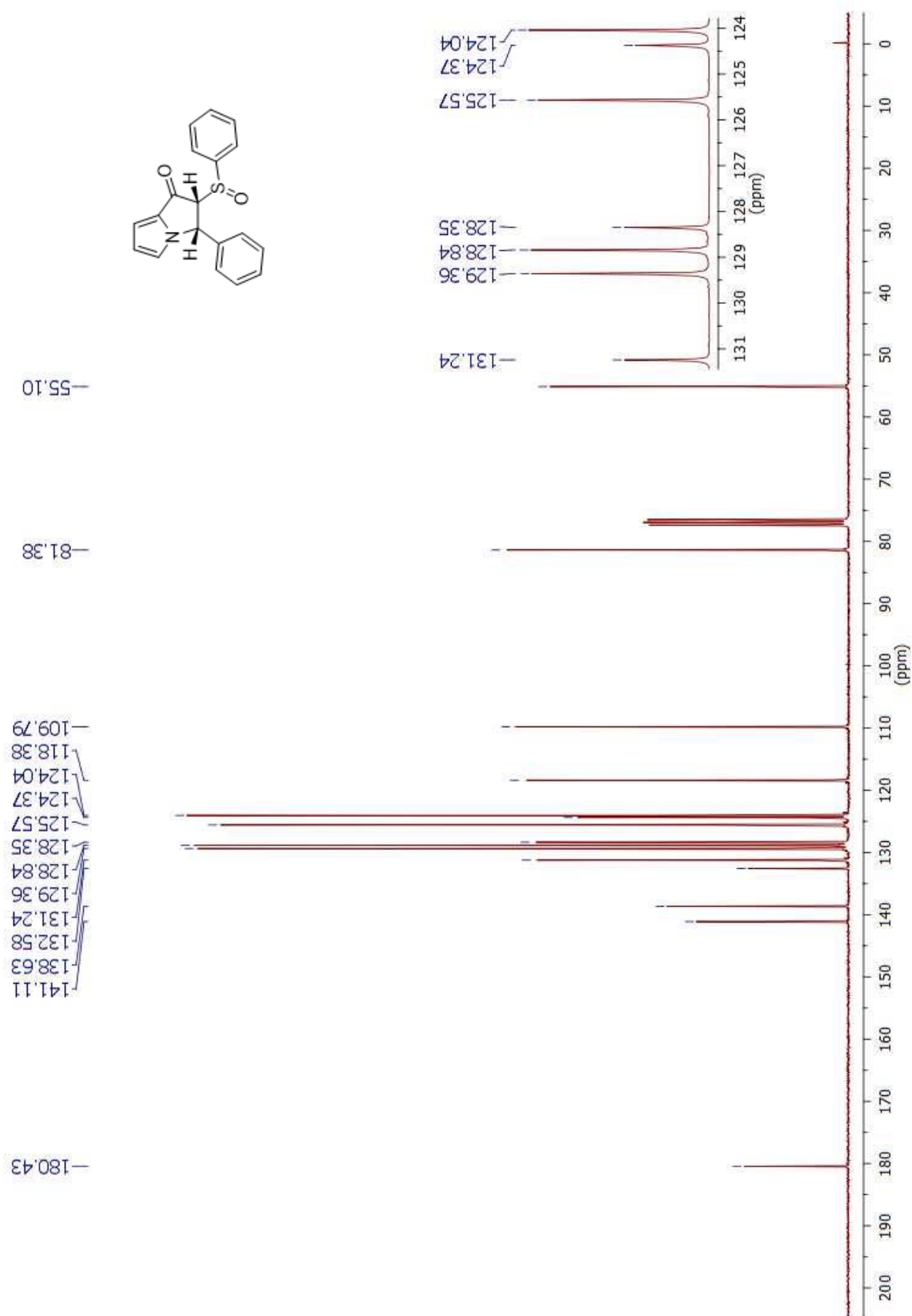
Anexo 12: Espectro de masas del compuesto 79.

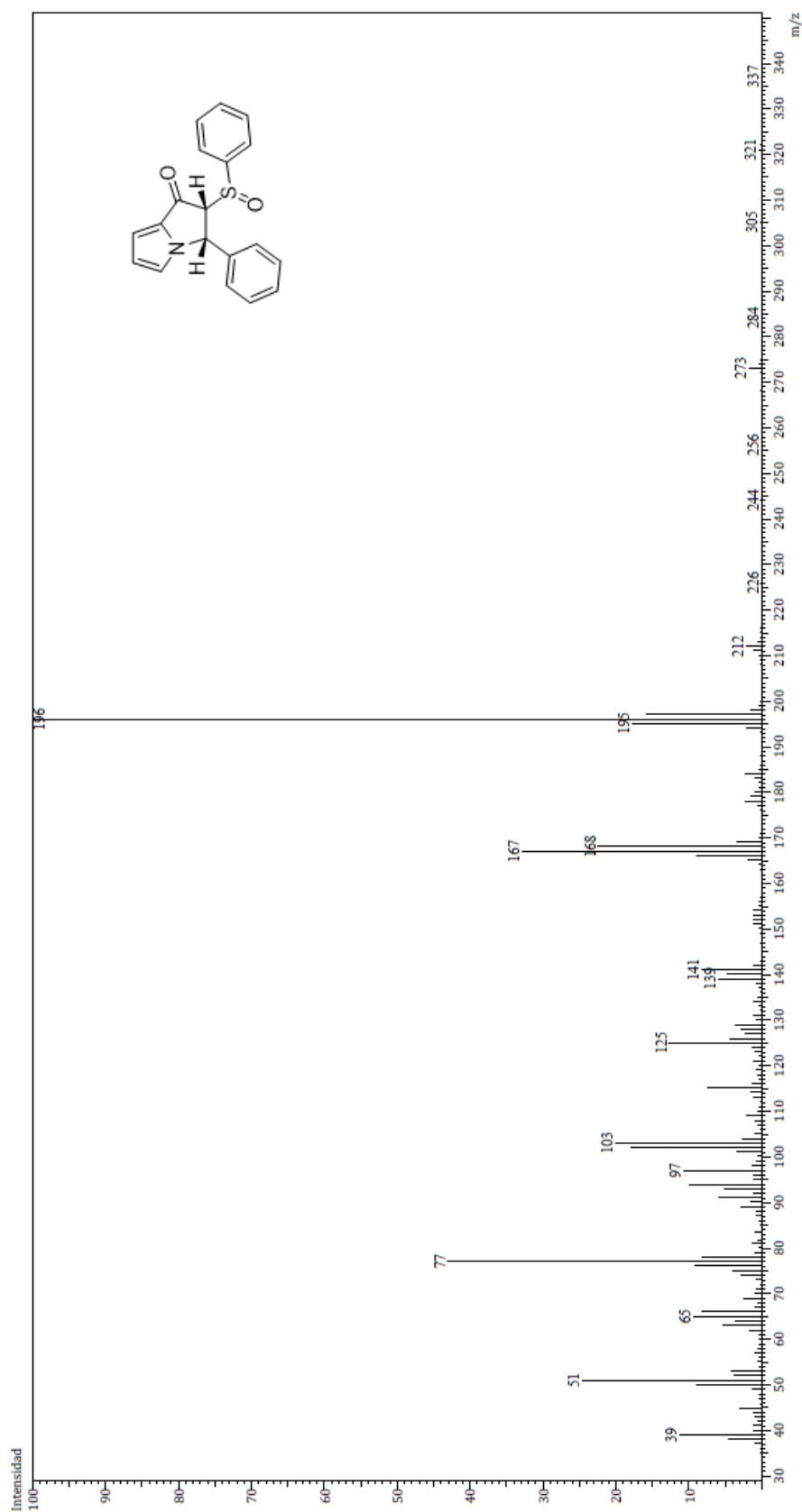


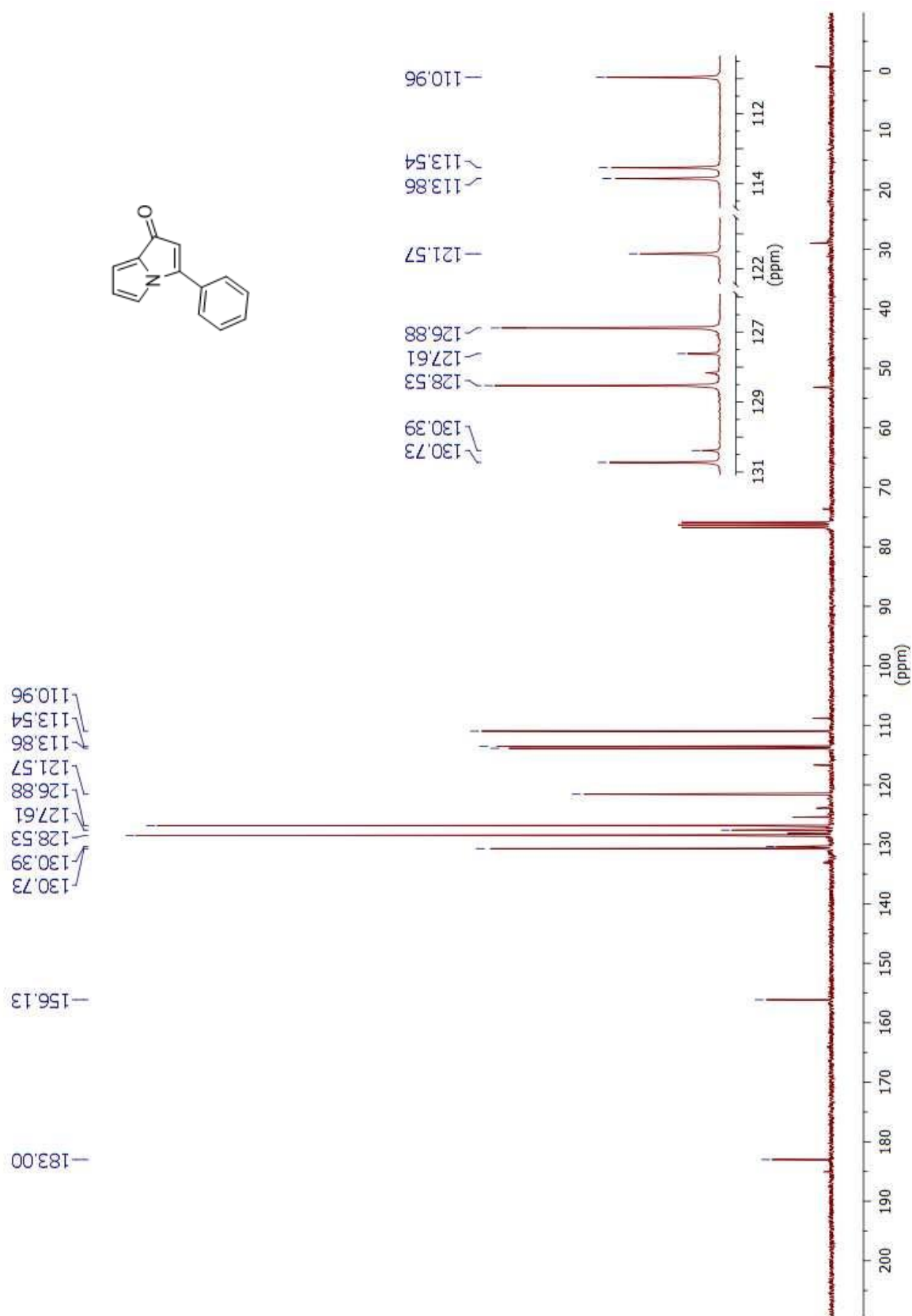
Anexo 14: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **82a-anti**.

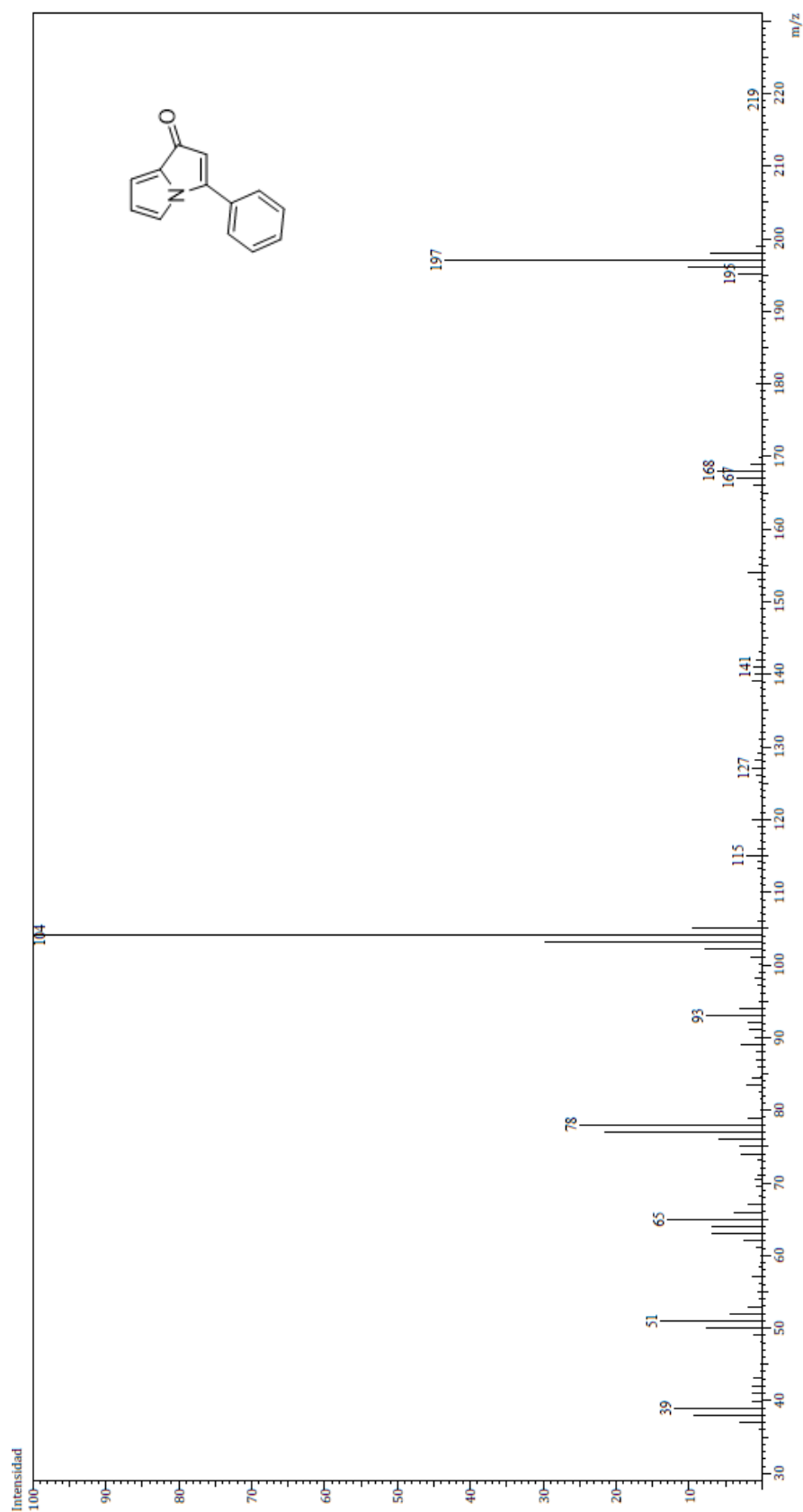
Anexo 15: Espectro de masas del compuesto **82a-anti**.

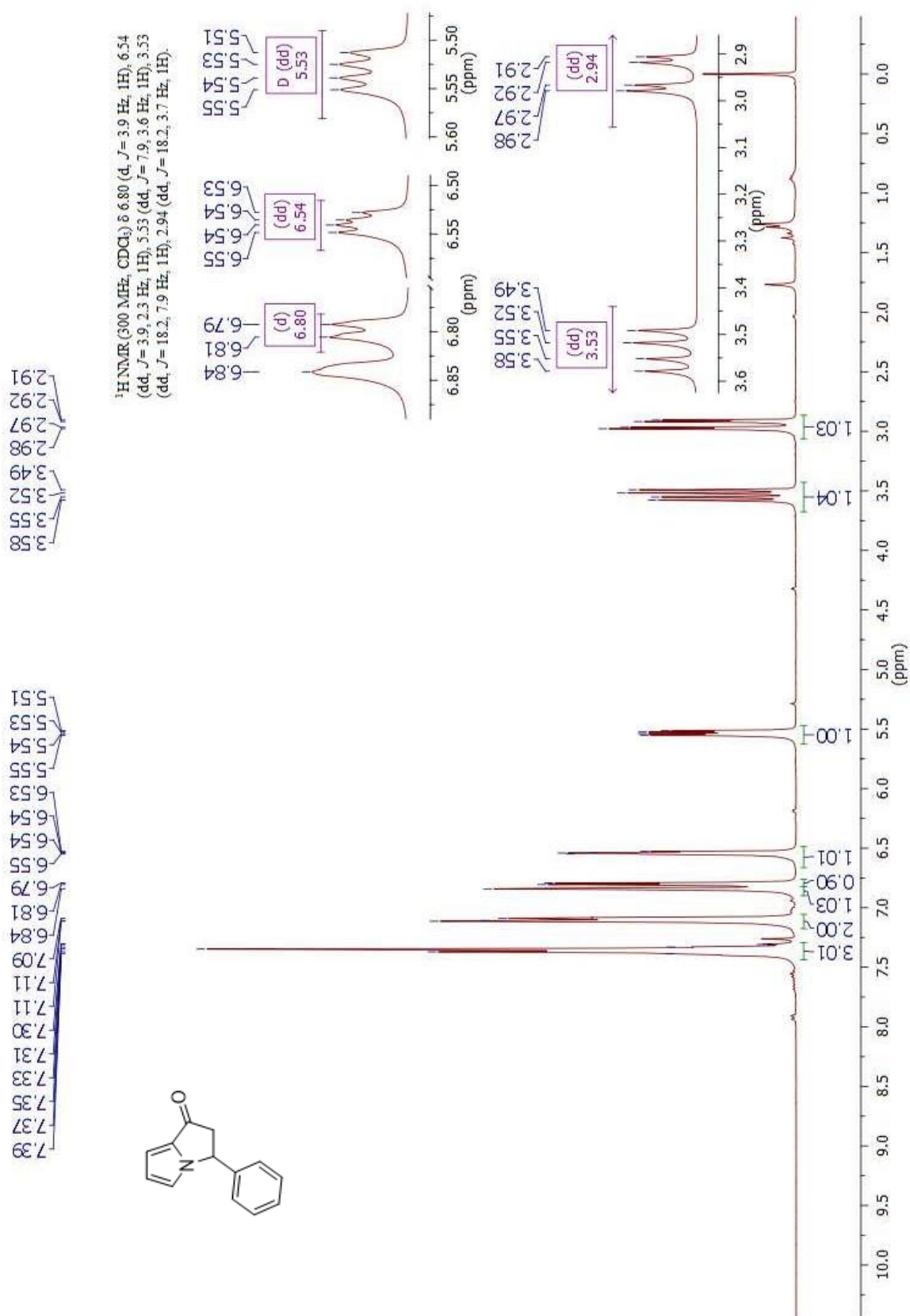
Anexo 16: Espectro de RMN ^1H del compuesto **82a-syn**.

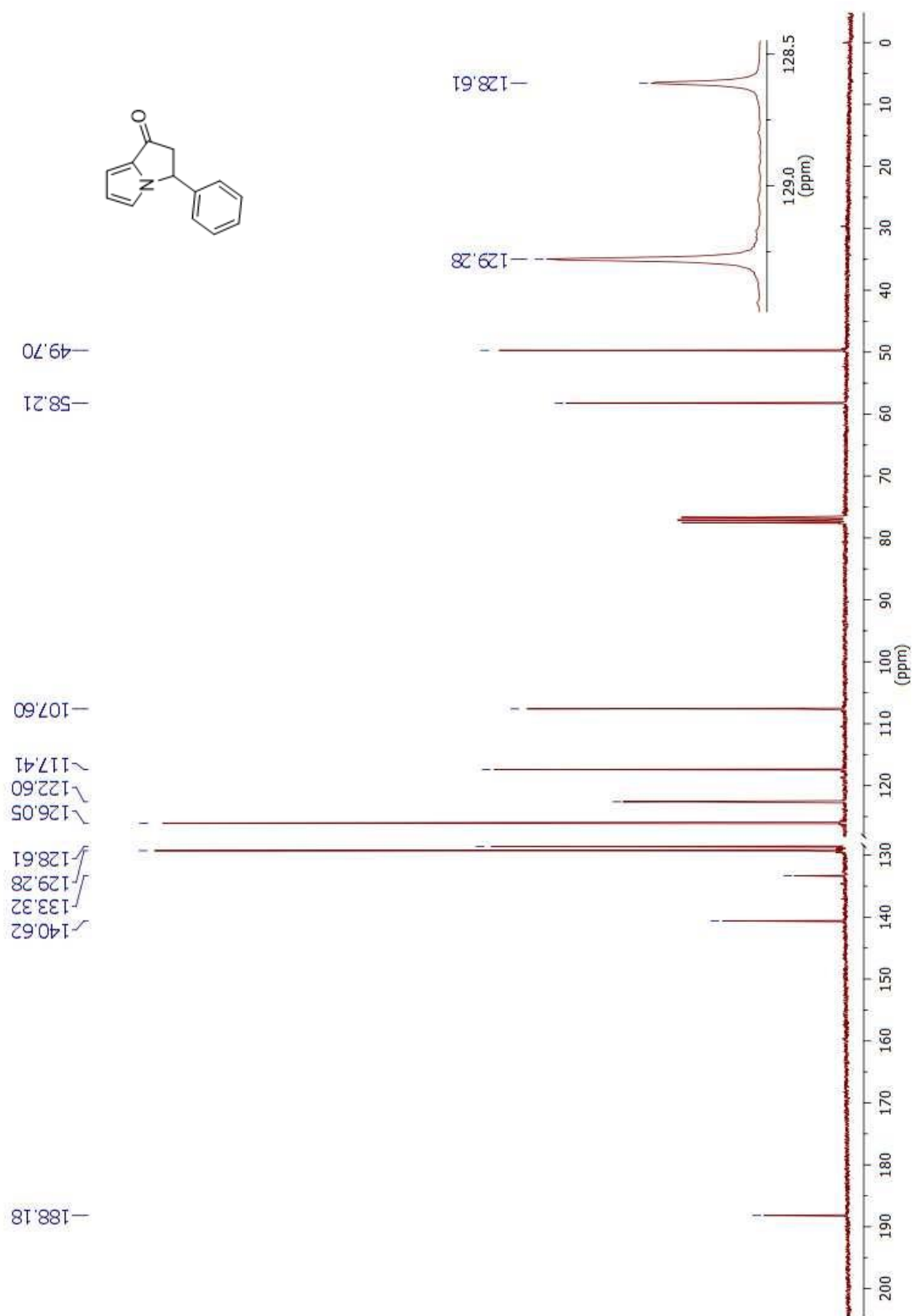
Anexo 17: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **82a-syn**.

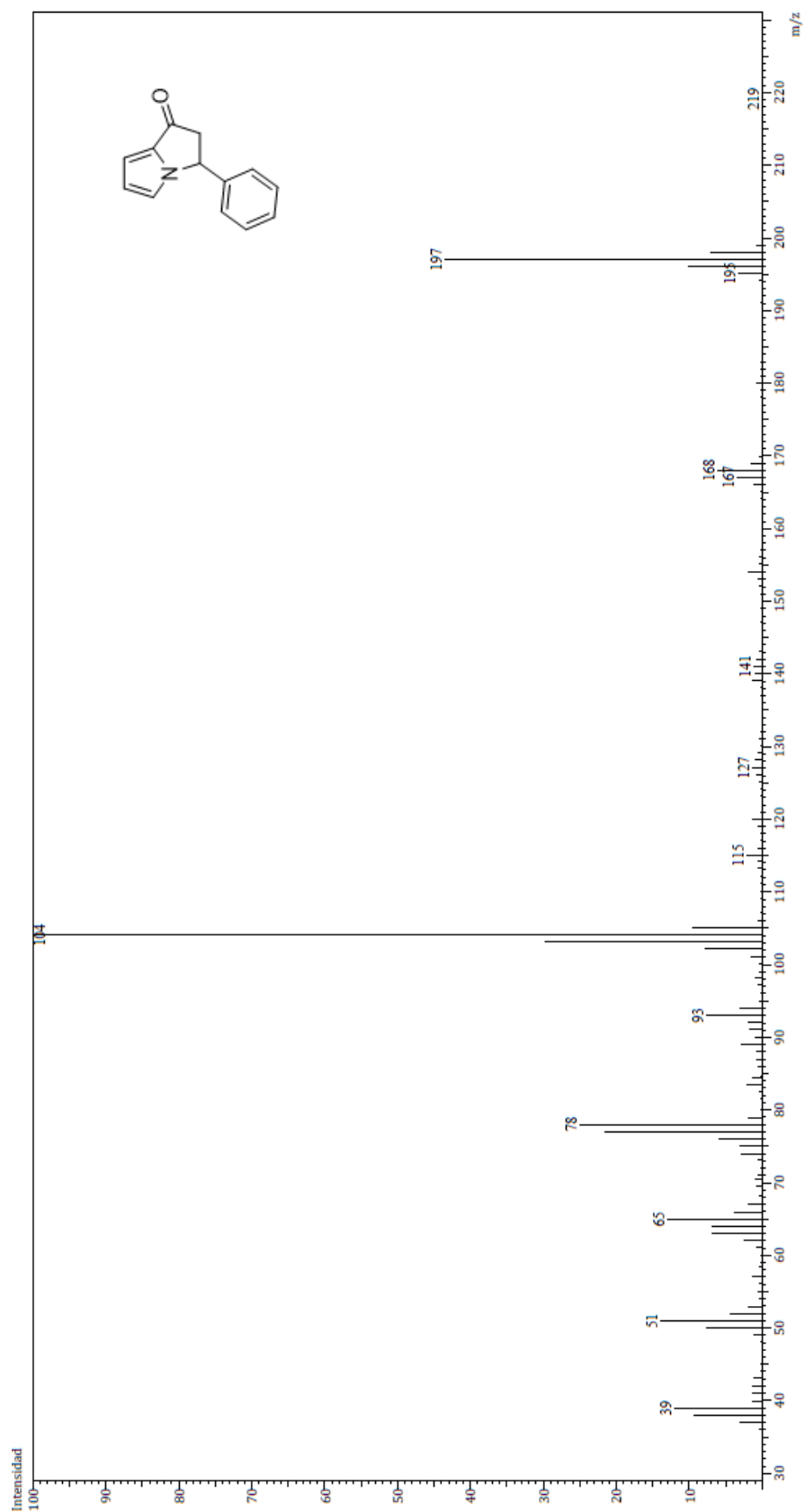
Anexo 18: Espectro de masas del compuesto **82a-syn**.

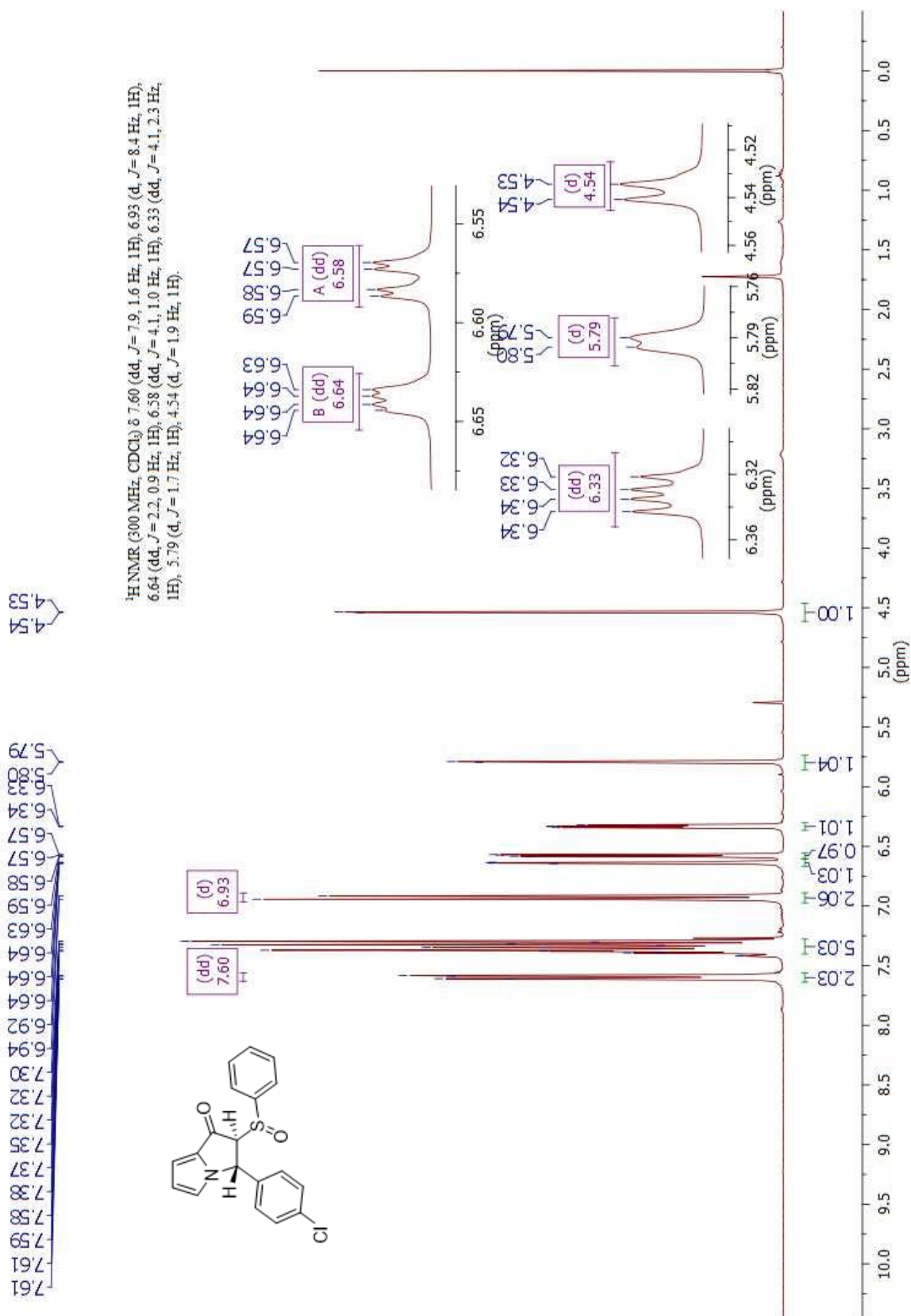
Anexo 20: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 91.

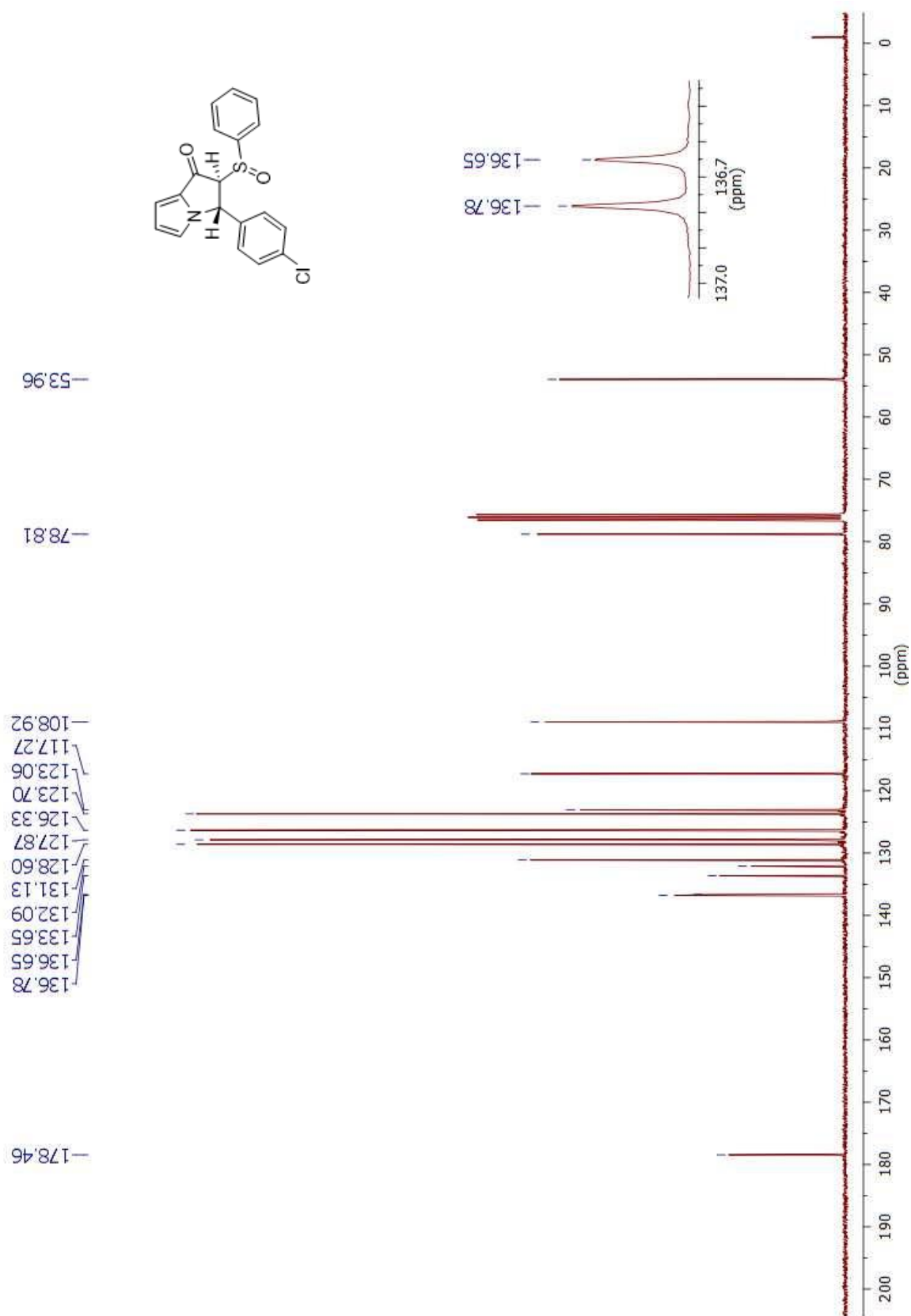
Anexo 21: Espectro de masas del compuesto 91.

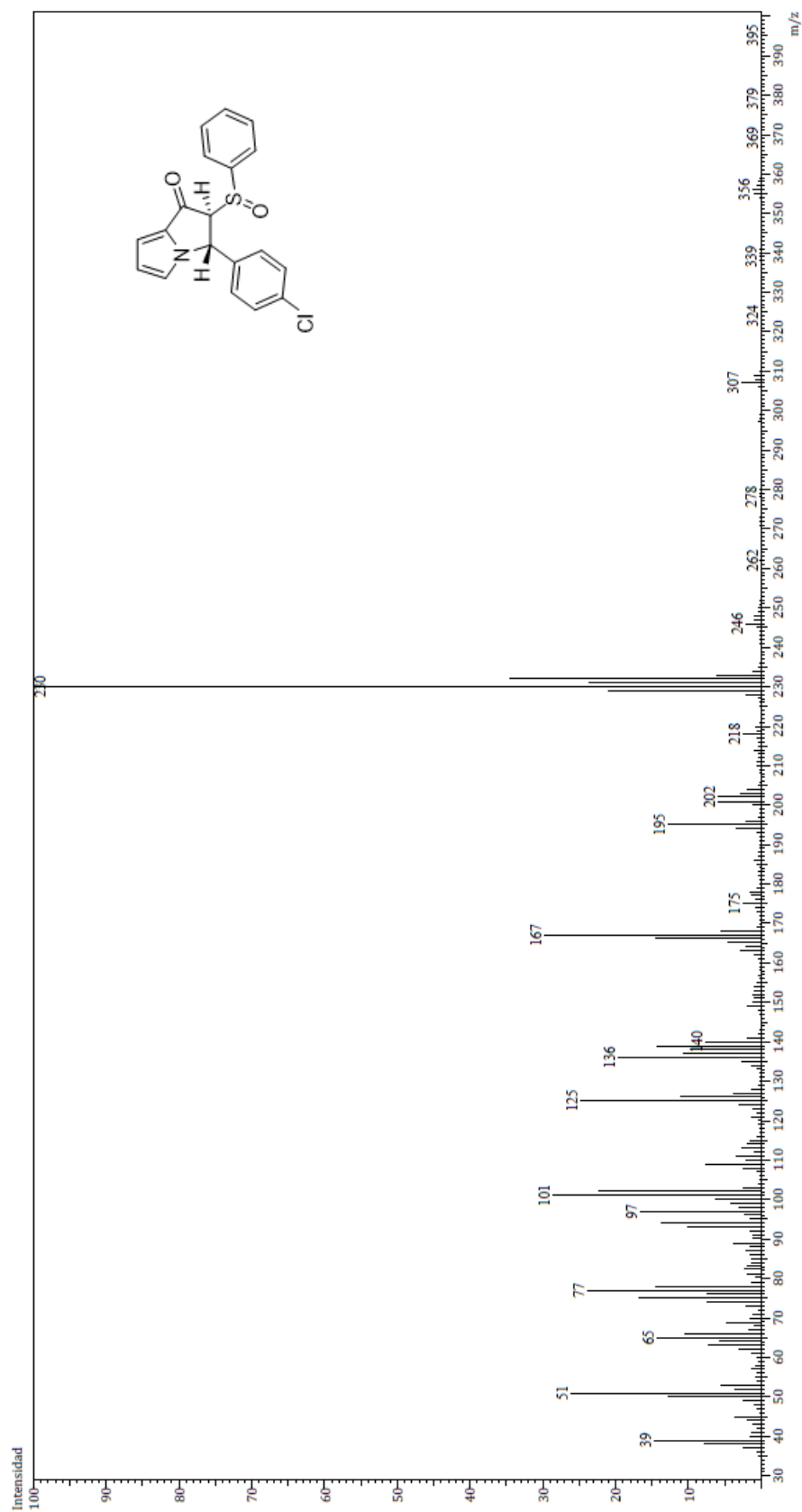
Anexo 22: Espectro de RMN ^1H del compuesto **83a**.

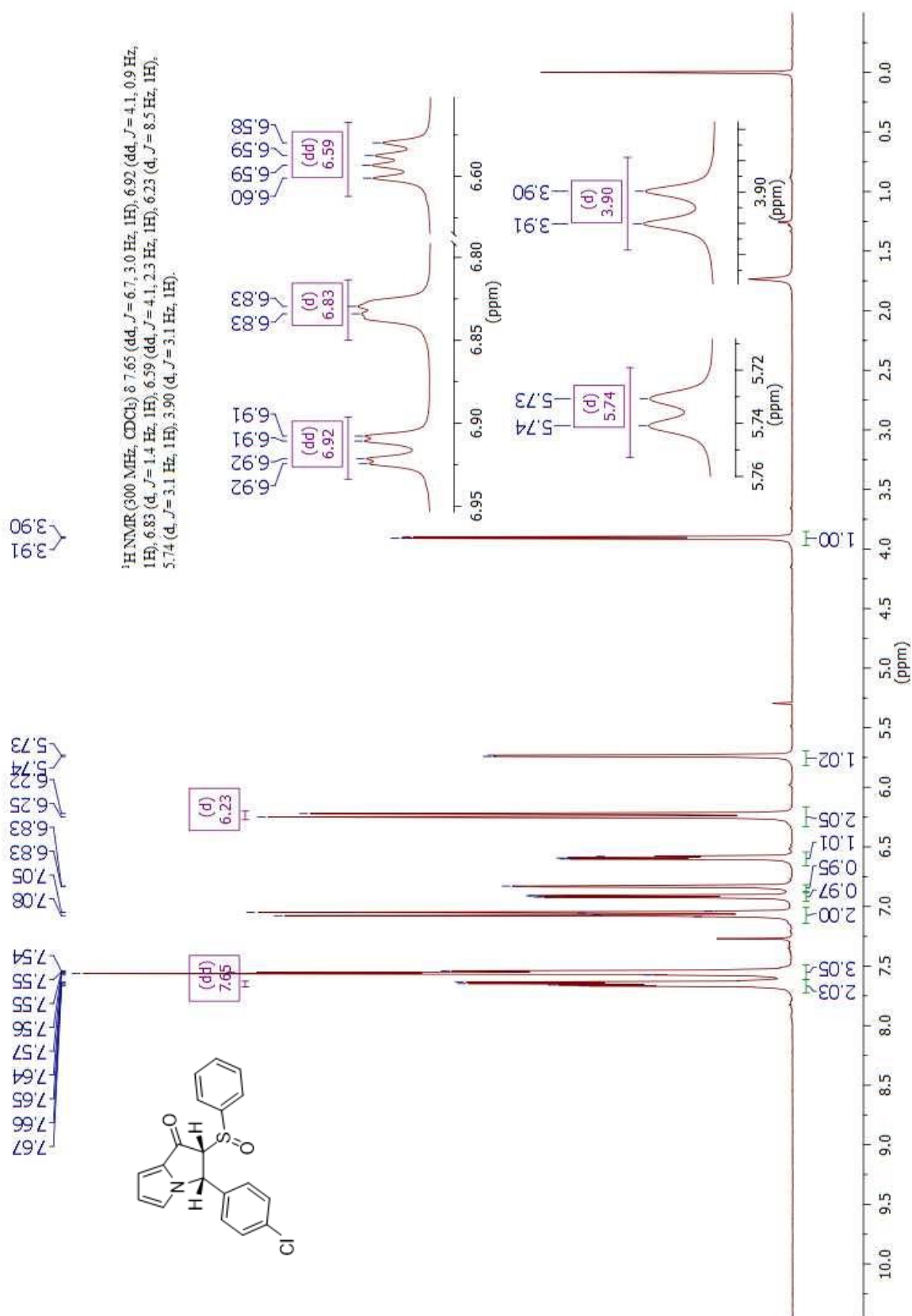
Anexo 23: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **83a**.

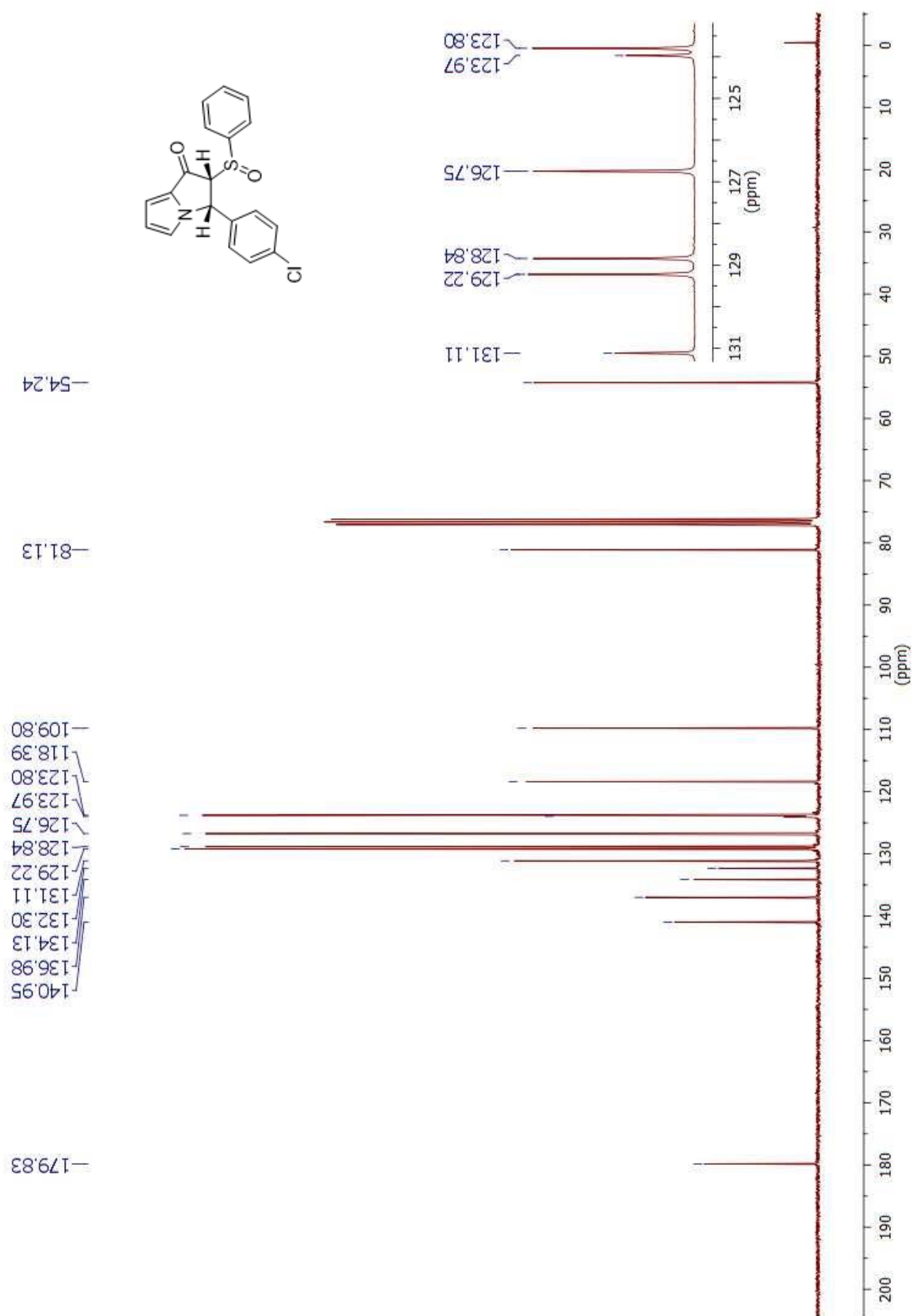
Anexo 24: Espectro de masas del compuesto **83a**.

Anexo 25: Espectro de RMN ^1H del compuesto **82b-anti**.

Anexo 26: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **82b-anti**.

Anexo 27: Espectro de masas del compuesto **82b-anti**.

Anexo 28: Espectro de RMN ^1H del compuesto **82b-syn**.

Anexo 29: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **82b-syn**.

Anexo 30: Espectro de masas del compuesto **82b-syn**.