



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIOS SOBRE LA SÍNTESIS DE LOS ALCALOIDES DE ORIGEN MARINO
LAMELLARINAS D, Q Y O.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ARMANDO RAMÍREZ RODRÍGUEZ

TUTOR
DR. J. ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

COMITÉ TUTOR
DR. LUIS ÁNGEL MALDONADO GRANIEL
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM
DR. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente: **Dra. Martha Eugenia Albores Velasco** Facultad de Química, UNAM.

Vocal: **Dr. Leovigildo Quijano** Instituto de Química, UNAM.

Vocal: **Dr. Roberto Martínez** Instituto de Química, UNAM.

Vocal: **Dr. Eduardo González Zamora** UAM-Iztapalapa

Secretario: **Dr. José Gustavo Ávila Zárraga** Facultad de Química, UNAM.

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio 207 del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM, bajo la dirección del Dr. Alfredo Vázquez Martínez.


M. en C. Armando Ramírez Rodríguez
Sustentante


Dr. Alfredo Vázquez Martínez
Tutor

El trabajo desarrollado en esta tesis fue presentado en los siguientes congresos:

- International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, San Petesburgo, Rusia. Agosto-Septiembre de 2007.
- 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, St. John's, Newfoundland and Labrador, Canada. Agosto de 2009.
- QuimiUNAM 2009, Ciudad Universitaria, México D. F., Noviembre de 2009.
- 45° Congreso Mexicano de Química, Quintana Roo. Septiembre de 2010.
- 46° Congreso Mexicano de Química, Querétaro. Septiembre de 2011.

Parte del trabajo realizado en esta tesis se describe en la siguiente publicación:

- Ramírez-Rodríguez, A.; Méndez, J. M.; Jiménez, C. C.; León, F. and Vázquez, A.* *Synthesis* **2012**, *44*, 3321-3326.

Agradecimientos.

A la UNAM, el ser parte de ella es, sin duda, un honor y un privilegio invaluable.

A mi tutor, Dr. Alfredo Vázquez, mi maestro que me brindó su confianza, apoyo y conocimiento durante todo el desarrollo de este proyecto. Gracias por todo.

Al CONACyT (número de becario 191815) por la beca otorgada sin la cual la culminación de este proyecto no habría sido posible.

Al H. Jurado, cuyas observaciones enriquecieron y mejoraron el presente trabajo.

A la DGAPA por el financiamiento obtenido a través de proyectos PAPIIT.

Dedicatorias.

Con cariño a mi madre: tu ejemplo y tus palabras son la fortaleza y el impulso para seguir adelante aun en contra de toda adversidad. Estoy orgulloso de ser tu hijo. Gracias.

Resumen.

Desde una perspectiva general, el diseño de la síntesis de un compuesto heterocíclico puede lograrse por dos rutas: la primera de ellas se basa en la construcción del anillo heterocíclico a partir de un precursor lineal, mientras que la segunda consiste en la modificación del compuesto a través de reacciones de sustitución.

En el caso particular de pirroles, éstos exhiben una tendencia general hacia reacciones de sustitución electrofílica, principalmente en las posiciones C-2/C-5, mientras que las restantes (C-3/C-4) poseen restricciones ante este tipo de transformaciones y la mayoría de métodos de síntesis descritos para ello, requieren manipulaciones adicionales. De entre los métodos más comunes para la síntesis de pirroles, la reacción de Paal-Knorr (la condensación entre un compuesto 1,4-dicarbonilo y amoniaco o aminas primarias) es una de las más comunes debido a su sencillez y facilidad de implementación. Este procedimiento permite la obtención de pirroles 1,5-disustituidos; sin embargo, las síntesis de Paal-Knorr muestra muchas limitaciones para introducir sustituyentes en las posiciones C-3/C-4 en el anillo de pirrol.

En la presente tesis, se describe un procedimiento sintético sencillo para la obtención de pirroles 3,4-diarilsustituidos a través de una reacción de Paal-Knorr modificada usando diarilsuccinonitrilos como precursores de diarilsuccinaldehídos. Estos compuestos, diarilsuccinonitrilos, se prepararon a partir de aldehídos aromáticos y arilacetoneitrilos a través de una reacción de condensación de Knoevenagel seguida de la adición conjugada de cianuro. La utilidad del procedimiento descrito se demostró mediante la síntesis de los alcaloides de origen marino lamellarinas Q y O. Adicionalmente, se muestran algunos experimentos para la obtención de la lamellarina D los cuales aún no han sido concluidos.

Abstract.

From a general perspective, during the design of a synthesis of a heterocyclic compound, two approaches can be envisioned: one consisting of the construction of the cyclic system from a lineal precursor, and the other is the modification on an existing ring, usually through substitution reactions.

Pyrroles exhibit a readiness to undergo electrophilic substitution taking place preferentially at C-2/C-5 and with some restriction at C-3/C-4. Most of the available synthetic procedures to append aromatic rings to the pyrrole core at C-3/C4 require cumbersome manipulations. Among the arsenal of methods to obtain pyrroles, the Paal-Knorr reaction, the condensation between 1,4-dicarbonyl compounds and ammonia or primary amines, enjoys an excellent reputation, mainly because of its scope and simplicity of execution, and it can be the best choice to obtain 1,5-disubstituted pyrroles; however, when 3,4-disubstituted pyrroles are required it shows several limitations.

In this thesis, we disclose a simple synthetic procedure to obtain 3,4-diarylsubstituted pyrroles featuring a modified Paal-Knorr reaction using diarylsuccinonitriles as masked diarylsuccinaldehydes. The diarylsuccinonitriles were obtained through a Knoevenagel condensation reaction between aromatic aldehydes and arylacetonitriles, followed by the conjugate addition of cyanide. The scope of this approach was demonstrated with the synthesis of the marine alkaloids lamellarins Q and O. Additionally, some experiments to obtain lamellarin D were performed and have not been concluded yet.

Lista de Acrónimos.

AcOH	ácido acético.
BDEA	bromoacetaldehído dietilacetal.
Bn	bencilo.
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio.
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -butanol.
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -butóxido de potasio.
(<i>t</i> -BuO) ₂	peróxido de <i>t</i> -butilo.
<i>t</i> -BuPh	<i>t</i> -butilbenceno.
CCF	cromatografía en capa fina.
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico.
CuTC	tiofen-2-carboxilato de cobre (I).
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DCC	diciclohexilurea.
1,2-DCE	1,2-dicloroetano.
DCM	diclorometano.
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-quinona.
DEAD	azadicarboxilato de dietilo.
DIAD	azadicarboxilato de diisopropilo.
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio.
DIEA	diisopropiletilamina (base de Hünig).
DIP	diisopinocampfenilborano.
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina.
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida.
DMSO	dimetilsulfóxido.
EM	espectrometría de masas.
Et	etilo.
IR	infrarrojo.
<i>J</i>	constante de acoplamiento (en Hz).

LDA	<i>N,N</i> -diisopropilamiduro de litio.
Me	metilo.
MOM	metoximetiléter.
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida.
PIFA	yoduro de bis(trifluoroacetato) de fenilo.
PhLi	fenillitio.
ppm	partes por millón
<i>i</i> -Pr	isopropilo.
RMN	resonancia magnética nuclear.
TBAF	fluoruro de tetra <i>n</i> -butilamonio.
TBS	<i>ter</i> -butildimetilsilano.
Tf	triflato (trifluorometansulfonilo).
TFA	ácido trifluoroacético.
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometansulfónico.
THF	tetrahidrofurano.
TIPS	triisopropilsilano.
TMS	tetrametilsilano.
TMS-Cl	cloruro de trimetilsilano.
Ts	tosilo (<i>p</i> -toluensulfonilo).
δ	desplazamiento en ppm.

Índice.

I.	Introducción.	1
II.	Marco Teórico.	7
	1. Aspectos generales sobre el anillo de pirrol.	7
	2. Reactividad típica del anillo de pirrol.	9
	3. Métodos frecuentes para la obtención de pirroles.	11
	a) Síntesis de Paal-Knorr.	11
	b) Síntesis de Knorr.	12
	c) Síntesis de Hantzsch.	13
	d) Síntesis de Trofimov.	14
	e) Síntesis de Van Leusen.	14
	f) Síntesis de Barton-Zard.	15
	4. Ejemplos de síntesis totales de compuestos que contienen pirroles.	15
III.	Objetivos.	48
IV.	Estrategia sintética.	49

V.	Resultados y discusión.	53
	1. Síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos.	53
	2. Preparación de los productos naturales lamellarinas Q y O.	68
	3. Estudio sobre la síntesis de la lamellarina D.	89
VI.	Conclusiones.	98
VII.	Experimental.	99
VIII.	Anexo I: espectroscopía.	108
IX.	Anexo II: publicación.	128

I. Introducción.

En la actualidad, existen diversas enfermedades que constituyen un grave problema de salud pública; ejemplos de ellas son afecciones como cáncer, diabetes, trastornos cardiovasculares e infecciones por microorganismos, entre otras. Aunado a ello y especialmente en el caso del cáncer y de infecciones por microorganismos, los medicamentos empleados durante el proceso terapéutico, paulatinamente han perdido eficiencia debido a la generación de una resistencia a la acción del principio activo por parte de las células cancerosas y de los microorganismos. En consecuencia, el tratamiento de este tipo de padecimientos, demanda la generación de nuevos fármacos cuyo diseño requiere el trabajo interdisciplinario de diversas áreas de la ciencia, dentro de las cuales, la química orgánica posee una relevancia significativa.

Con frecuencia, muchos de estos productos provienen de plantas y animales, y en algunos casos, los compuestos obtenidos directamente se constituyen en fármacos comerciales, mientras que en otros, sirven como punto de partida para la obtención de sustratos análogos a la estructura original. Un ejemplo relativamente reciente que ilustra ambos casos se encuentra en el producto natural que hoy día es un fármaco de gran eficacia en el tratamiento de cáncer de senos y ovarios denominado paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb). Este compuesto se aisló a partir de la corteza del tejo del pacífico¹ (*Taxus brevifolia*) y se usa además para el tratamiento del cáncer de pulmón y formas complicadas del sarcoma de Kaposi.² La complejidad estructural del paclitaxel, aunado a la limitada disponibilidad del mismo a partir de la corteza del tejo del pacífico, incentivó la creatividad y el ingenio de los químicos para el desarrollo de nuevas rutas de síntesis, incluyendo la exploración de transformaciones que no habían sido informadas con anterioridad. Sin embargo, a pesar de que en la literatura están descritas varias síntesis de paclitaxel (la primera de ellas por Robert A. Holton^{3,4} y poco tiempo después por K. C.

¹ Wani, M. C.; Taylor H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhall, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-9219.

² Saville, M. W.; et. al. *Lancet.* **1995**, *346*, 26-28.

³ Holton, R. A.; Somoza, C.; Hyeong-Baik, K.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.

Nicolaou^{5,6,7}), hasta el momento una de las mejores formas de obtención del paclitaxel es por semisíntesis a partir de sustratos obtenidos de otras fuentes naturales en particular de la 10-desacetilbaccatina III, la cual es obtenida del tejo europeo (Figura 1).

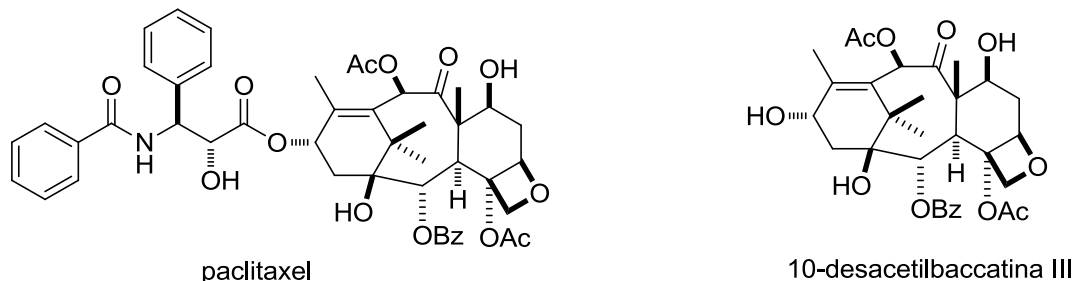


Figura 1. Estructura del paclitaxel y 10-desacetilbaccatina III

La biosíntesis de estos metabolitos por parte de los seres vivos, es una respuesta a la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de supervivencia y adaptación, normalmente como consecuencia de los cambios que sus respectivos ecosistemas están experimentando. En este sentido, los invertebrados marinos han desarrollado estas herramientas a un ritmo acelerado para protegerse de las adversidades propias de su medio ambiente (microorganismos patógenos, depredadores, contaminación, etc.). Por lo anterior, los organismos marinos verdaderamente constituyen un amplio reservorio de compuestos con una vasta variedad estructural y de los cuales muchos son moléculas bioactivas que pueden ser evaluadas para el tratamiento de diversas enfermedades. Tal es el caso de un grupo de moluscos marinos proveniente de las costas de Australia denominado *Lamellaria* sp., a partir de los cuales, durante la década de los 80's, se aislaron dos tipos de compuestos aromáticos polioxigenados que recibieron el nombre de lamellarinas y lukianoles.^{8,9,10}

⁴ Holton, R. A.; Somoza, C.; Hyeong-Baik, K.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.

⁵ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. *J. Nature* **1994**, *367*, 630-634.

⁶ Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633.

⁷ Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C. K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644.

⁸ Para una revisión vea: a) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287 b) Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Heterocycles* **2011**, *83*, 491-529.

⁹ Bellina, F.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213-7256.

Las lamellarinas son un grupo de aproximadamente 50 compuestos, cuya estructura contiene una isoquinolina fusionada con un anillo de pirrol 3,4-diarilsustituido, en los cuales los sustituyentes arilo se encuentran polioxigenados y que fueron identificados por vez primera en 1985 por Faulkner¹¹ quien estableció la estructura de las lamellarinas A, B, C y D. Posteriormente, en 1988, Fenical¹² y colaboradores aislaron 4 nuevas lamellarinas (E, F, G y H) a partir de otro tipo de invertebrado marino, la ascidia de mar *Dimemnum cataceum*. Por otro lado, Borden y Carrol¹³ informaron el aislamiento y caracterización estructural de nuevos miembros de la familia de las lamellarinas (I, J, K, L, M, N) a partir de otras especies de ascidias marinas (*Dimemnum* sp.). Hoy día se conocen alrededor de 50 miembros de esta familia de metabolitos y algunas de las lamellarinas se ilustran en la Figura 2.

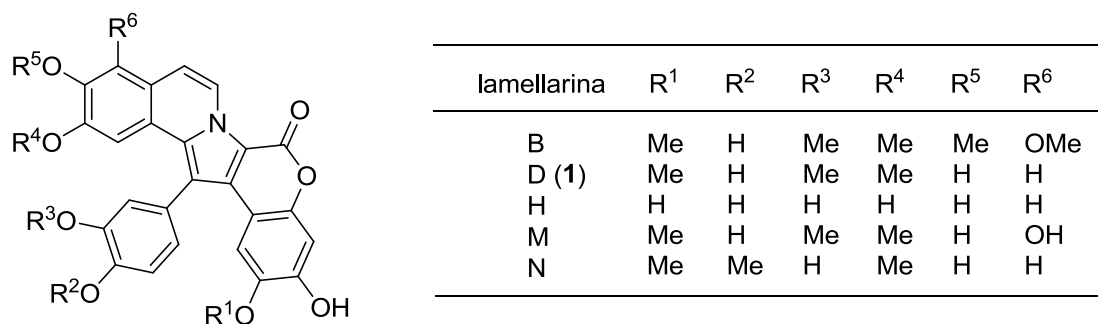


Figura 2. Ejemplos de lamellarinas que contienen un núcleo de isoquinolina.

Poco tiempo después, Capon^{14,15} informó el aislamiento de 4 nuevos alcaloides obtenidos a partir de moluscos del mismo género *Lamellaria* sp. (razón por la cual se incluyeron en el grupo de las lamellarinas) pero que en su estructura no está presente la isoquinolina observada en las primeras moléculas. No obstante, el anillo de pirrol 3,4-diarilsustituido sí está contenido en la estructura y constituye una característica común para todas las lamellarinas (Figura 3).

¹⁰ Handy, S. T.; Zhang, Y. *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 411-445

¹¹ Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun.heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495 .

¹² Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570-4574.

¹³ Carroll, A. R.; Borden, B. F.; Coll, J. C. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489-501.

¹⁴ Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919-1924.

¹⁵ Urban, S.; Hobbs, L.; Hope, J. N. A., Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491-1494.

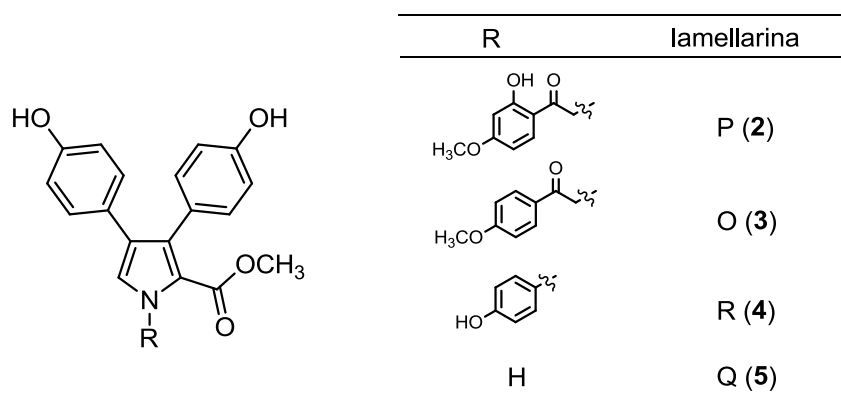


Figura 3. Estructura de las lamellarinas O, P, Q y R.

La actividad farmacológica de estos compuestos es diversa y abarca enfermedades que la medicina actualmente estudia en forma exhaustiva. De los aproximadamente 50 miembros de esta familia, resaltan las lamellarinas D y C cuyo potencial anticancerígeno¹⁶ es notable y actualmente sigue en estudio. Se sabe que estas lamellarinas inhiben el mecanismo de acción de la enzima topoisomerasa I (Top-I) y han generado especial interés debido a que son muy activas en células cancerosas multifármaco-resistentes.^{17,18} La lamellarina α -20-sulfato es un potente inhibidor de la enzima HIV-1-integrasa la cual es clave en el desarrollo del SIDA durante el ciclo de replicación del virus.^{19,20} En la Figura 4 se muestra la estructura de las lamellarinas C y α -20 sulfato.

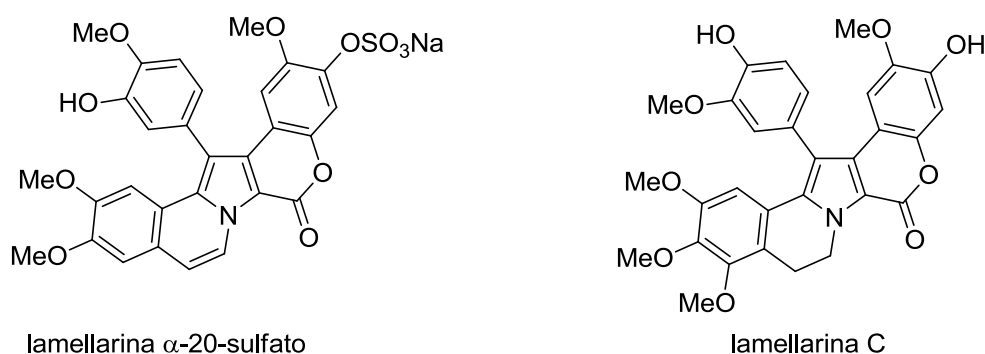


Figura 4. Estructura de las lamellarinas α -20-sulfato y C.

¹⁶ Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Pérez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392-7399.

¹⁷ Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796-3807.

¹⁸ Kluz, J.; Gallego, M.A.; Loyens, A.; Beauvillain, J.C.; Fernández Sousa-Faro, J.M.; Cuevas, C.; Marchetti, P., Bailly, C., *Cancer Res.*, **2006**, *66*(6), 3177-3187.

¹⁹ Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901-1907.

²⁰ Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285-3290.

En lo que respecta a las lamellarinas O, P, Q y R, todas ellas poseen actividad citotóxica aunque en un grado mucho menor que sus contrapartes lamellarinas D y C; no obstante, las lamellarinas O y P han mostrado una actividad antibacteriana considerable.¹⁵ Sin embargo, dentro de ellas se ubica una molécula de especial interés, la lamellarina Q (5) y puede observarse que todos los miembros de esta familia presentan un núcleo equivalente a una unidad de lamellarina Q (5) por lo que se ha planteado la teoría de que este compuesto es el punto de partida para la biosíntesis del resto de las lamellarinas.

La lamellarina Q (5), al igual que todas, presenta un anillo de pirrol 3,4-diarilsustituido y en función a la estructura relativamente simple su síntesis podría ser sencilla a través de procedimientos estándar; sin embargo, la reactividad típica del anillo de pirrol, sustitución electrofílica aromática, favorece la introducción de sustituyentes en las posiciones 2 y 5 siendo las posiciones 3 y 4 las más difíciles de reaccionar.

Debido a este patrón de reactividad intrínseco, la formación de los anillos bencénicos presenta un reto sintético que si bien ha sido superado (como se podrá constatar en el siguiente capítulo), los procedimientos muchas veces resultan tediosos o de alto costo. Con base en ello, el diseño de un procedimiento sintético que permita la introducción de los anillos bencénicos sobre las posiciones 3 y 4 del pirrol empleando reacciones sencillas pero de gran versatilidad y partiendo de materias primas comercialmente disponibles siempre será deseable, sobre todo para la síntesis en escala de multigramos.

En este sentido, el presente trabajo describe el desarrollo de una nueva metodología sintética para la construcción de pirroles 3,4-diarilsustituidos cuyo potencial sintético es ilustrado a través de la preparación de dos compuestos naturales con propiedades antibacterianas: las lamellarinas Q (5) y O (3).

Sin embargo, es preciso aclarar que el objetivo original del proyecto de investigación fue la síntesis total de la lamellarina D, tomando como base el ensamble del anillo de isoquinolina a través de reacciones de formación de enlaces C-C mediados por paladio (reacción de Heck) y la posterior formación del resto de los heterociclos, lo cual se

describirá más adelante. Desafortunadamente, los resultados obtenidos en los experimentos realizados no fueron satisfactorios, por lo que se decidió cambiar la estrategia sintética iniciando con la construcción del núcleo de pirrol 3,4-diarilsustituido y el posterior ensamblaje de la isoquinolina y la cumarina. Los resultados son muy buenos aunque no fue posible, por cuestiones de tiempo, la obtención de la lamellarina D (**1**); sin embargo, se logró preparar dos compuestos naturales de la misma familia así como establecer un nuevo método de síntesis para la formación de pirroles con sustituyentes de tipo bencénicos en las posiciones 3 y 4 sin la necesidad de emplear acoplamientos mediados por paladio.

II. Marco Teórico.

1. Aspectos generales sobre el anillo de pirrol.

El pirrol es un compuesto aromático de 5 miembros el cual contiene un heteroátomo de nitrógeno y comúnmente se describe como un sistema π -excesivo debido a que contiene 6 electrones π distribuidos en tan sólo 5 átomos (Figura 5). Presenta una geometría pentagonal plana y cada uno de los átomos de carbono tiene asignada una hibridación de tipo sp^2 . Posee cierta similitud con el anillo de benceno, aunque su energía de resonancia es de tan solo 21 kcal/mol contra 36 kcal/mol del primero, lo que sugiere un menor grado de aromaticidad con respecto al benceno. Sin embargo, su reactividad es estrechamente cercana a la este último y su reacción típica es la sustitución electrofílica aromática.



Figura 5. Estructura del anillo de pirrol.

El sistema aromático que conforma al pirrol involucra la deslocalización del par libre de electrones del átomo de nitrógeno con los electrones de los enlaces π y es esta deslocalización lo que disminuye el carácter básico del heteroátomo. El pirrol, a diferencia de las aminas convencionales, es una base muy débil ($pK_a = -3.8$ para la forma protonada)^{21,22} y la protonación tiene lugar preferentemente sobre los átomos de carbono 2 y 3 siendo la primera de ellas la más estable (Figura 6). En conclusión, el carácter básico del átomo de nitrógeno presente en el anillo de pirrol no es significativo.

²¹ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry 4th edition 2000*, Chapter 13: Pyrroles: reactions and synthesis, Blackwell Publisher Oxford, UK.

²² Anderson, H. J.; Bauer, L. *J. Chem. Ed.* **1999**, *76*, 1151-1153.

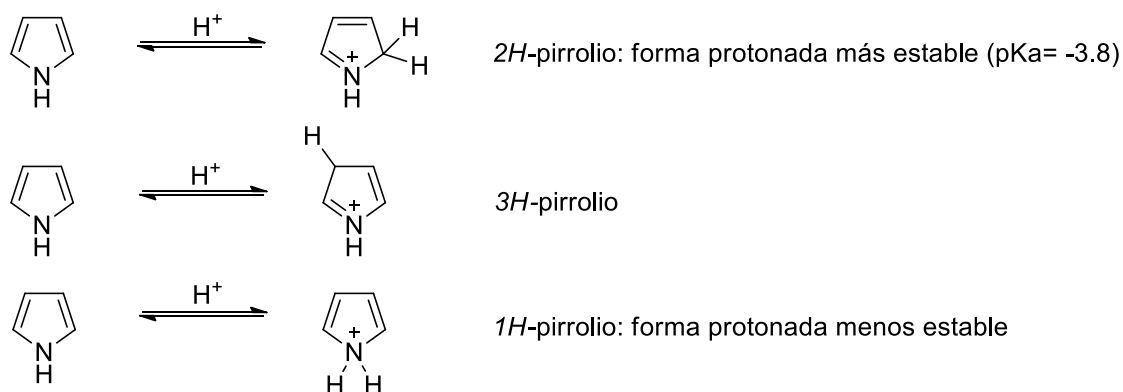


Figura 6. Formas protonadas del anillo de pirrol.

El pirrol forma parte de moléculas naturales de gran importancia biológica, como la hemoglobina y la clorofila, cuyo centro activo está basado en anillos pirrólicos (porfirinas). Aunado a ello, muchos fármacos sintéticos comerciales contienen un anillo de pirrol en su estructura y algunos de ellos han tenido un gran impacto en el campo de la medicina. Como ejemplos sobresalientes se encuentra el ketorolaco,²³ (Dolac® Syntex S.A. de C.V) un potente analgésico no opioide, la atorvastatina²⁴ (Lipitor® Pfizer S.A. de C.V) usada para disminuir los niveles de colesterol y el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tolmetina²⁵ (Tolectin® Janssen-Cilag S.A. de C.V.) cuyas estructuras se ilustran en la Figura 7.

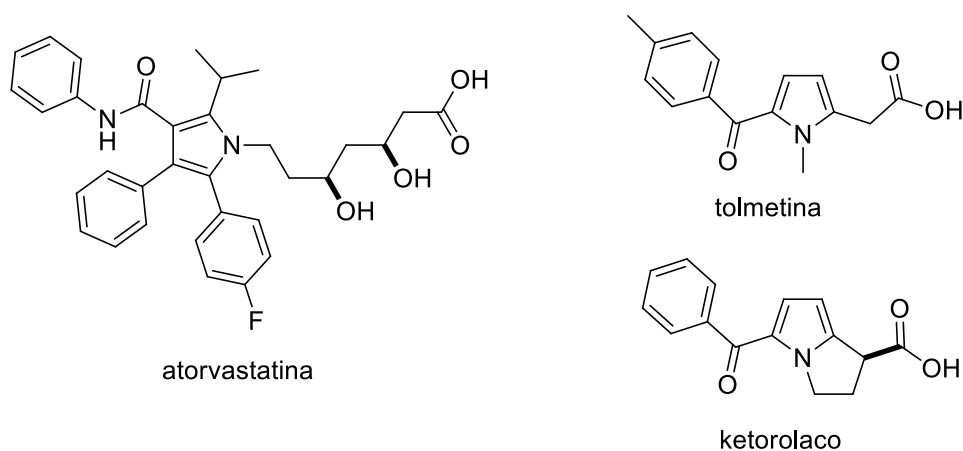


Figura 7. Estructura de los fármacos ketorolaco, atorvastatina y tolmetina.

²³ Muchowski, J. M.; Unger, S. H.; Ackrell, J.; Cheung, P.; Cook, J.; Gallegra, P.; Halpner, O.; Koehler, R.; Kluge, A. F. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1037-1049.

²⁴ Bauman, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron* **1992**, *33*, 2283-2284.

²⁵ Carson, J. R.; McKinstry, D. N.; Wong, S. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 646-647.

2. Reactividad típica del anillo de pirrol.

La reactividad típica del pirrol es, en esencia, la misma del benceno, es decir su principal reacción es la sustitución electrofílica aromática. No obstante, la presencia del heteroátomo dentro de la estructura del anillo de pirrol, y a diferencia del benceno, trae como consecuencia que la distribución electrónica no sea homogénea, lo cual se traduce en el hecho de que algunos de los átomos poseen una mayor densidad electrónica y en consecuencia son más reactivos ante la presencia de electrófilos. Experimentalmente, se ha observado que las posiciones 2 y 5 del anillo de pirrol son las más favorecidas en una reacción de sustitución electrofílica aromática mientras que las posiciones 3 y 4 son las menos favorecidas. Las estructuras resonantes mostradas en la Figura 8 justifican esta observación experimental.

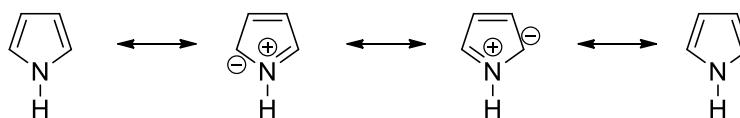
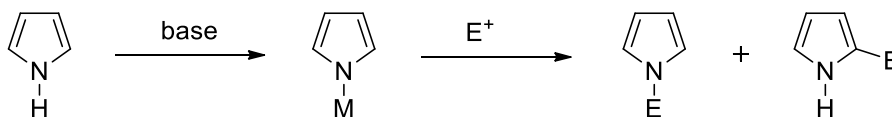


Figura 8. Formas resonantes del anillo de pirrol.

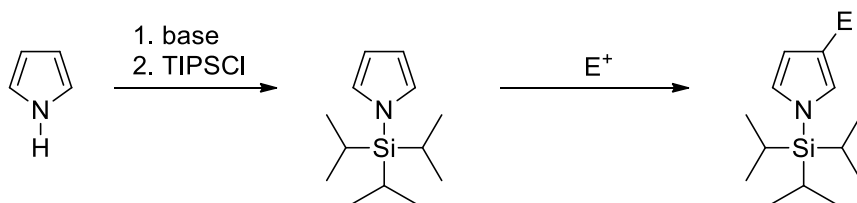
Debe notarse que el átomo de nitrógeno que ocupa la posición 1 no ha sido mencionado durante la descripción de la reactividad del anillo de pirrol. Lo anterior se debe a que este heteroátomo no se comporta como un nucleófilo (ej. una amina); no obstante, en el caso de pirroles sin sustituyentes en la posición 1, la abstracción del átomo de hidrógeno empleando una base genera un excelente nucleófilo que puede reaccionar con electrófilos; sin embargo, la formación del anión correspondiente también incrementa el efecto resonante descrito en la Figura 8. El resultado comúnmente son mezclas entre los productos de *N*-sustitución y de *C*-sustitución (Esquema 1).



Esquema 1. Posibles sustituciones electrofílicas en el anillo de pirrol.

La reactividad intrínseca del anillo de pirrol puede ser modificada con la introducción de un grupo protector de gran tamaño sobre el átomo de nitrógeno para bloquear la

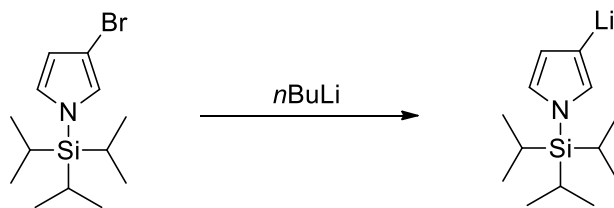
disponibilidad de las posiciones 2 y 5 como resultado de un incremento en el impedimento estérico. Naturalmente, cuando pirroles de este tipo se hacen reaccionar con electrófilos, las posiciones más disponibles son las 3 y 4 lo cual ha sido utilizado para la introducción de electrófilos en las posiciones antes referidas (Esquema 2).



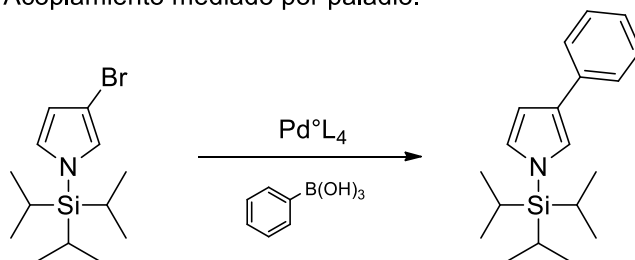
Esquema 2. Bloqueo de las posiciones 1 y 2 del anillo de pirrol por el grupo –TIPS.

Debe resaltarse la importancia de la reacción anterior, especialmente cuando el electrófilo es un halógeno debido a que este último abre la posibilidad de llevar a cabo reacciones de intercambio metal-halógeno cuyos aductos resultantes son intermediarios valiosos en síntesis ya que permiten la introducción de diferentes sustituyentes que de otra manera resulta muy difícil de realizar (Esquema 3). Un ejemplo clásico es el acoplamiento mediado por paladio²⁶ que permite la unión entre dos sistemas aromáticos y cuyo potencial sintético puede ilustrarse con la preparación de varias lamellarinas de lo cual se hablará más adelante.

a) Reacción de intercambio metal-halógeno.



b) Acoplamiento mediado por paladio.



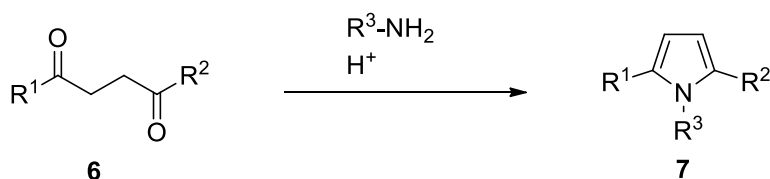
Esquema 3. Funcionalización de la posición 3 del anillo de pirrol.

²⁶ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

3. Métodos frecuentes para la obtención de pirroles.

a) Síntesis de Paal-Knorr.

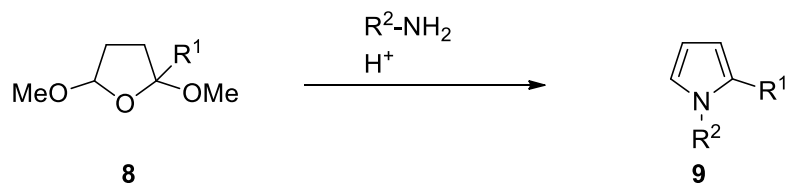
La síntesis de Paal-Knorr^{27,28} es quizás la más común dentro de los métodos de preparación de pirroles. Básicamente consiste en la condensación de un compuesto 1,4-dicarbonílico **6** con aminas primarias o amoniacos generalmente bajo catálisis ácida (Esquema 4). Esta ruta de síntesis es especialmente útil cuando se requieren pirroles del tipo **7** con sustituyentes en las posiciones 1, 2 y/o 5 del anillo heterocíclico.



Esquema 4. Reacción general de la síntesis de pirroles de Paal-Knorr.

Modificación de Clauson-Kaas.

La modificación de Clauson-Kaas²⁹ permite la adecuación de las condiciones de la síntesis de Paal-Knorr para la obtención de pirroles exclusivamente con sustituyentes en la posición 2 del anillo bajo condiciones relativamente suaves³⁰ y generalmente bajo catálisis ácida (Esquema 5).



Esquema 5. Modificación de Clauson-Kaas a la síntesis de Paal-Knorr.

²⁷ Paal, C. *Ber.* **1885**, *18*, 367-371.

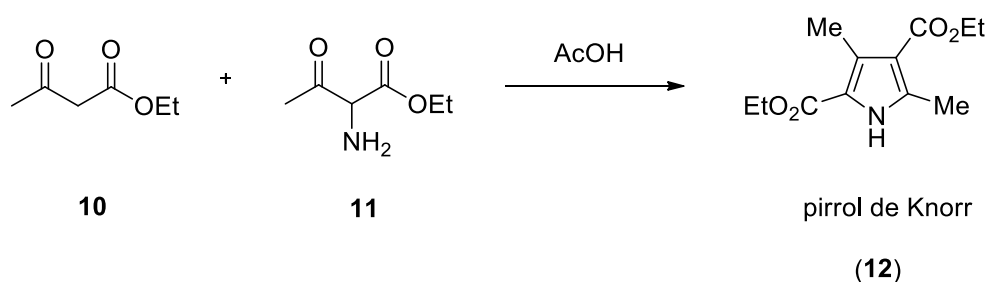
²⁸ Knorr, L. *Ber.* **1885**, *18*, 299-311.

²⁹ Clauson-Kaas, N.; Elming, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867-874.

³⁰ Gourlay, B. S.; Molesworth, P. P.; Ryanand, J. H.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 799-801.

b) Síntesis de Knorr.

La síntesis de Knorr,³¹ consiste en la condensación de una molécula con hidrógenos activos (ácidos), típicamente un compuesto 1,3-dicarbonilo como el acetoacetato de etilo (**10**) con un α -aminocarbonilo, por ejemplo α -aminoacetato de etilo (**11**) en ácido acético glacial y posee la particularidad de generar pirroles tetrasustituídos en los cuales los dos sustituyentes carboxietilo pueden eliminarse con relativa sencillez, razón por la cual la síntesis de Knorr es útil para la preparación de pirroles 2,4-disustituídos (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de pirroles de Knorr.

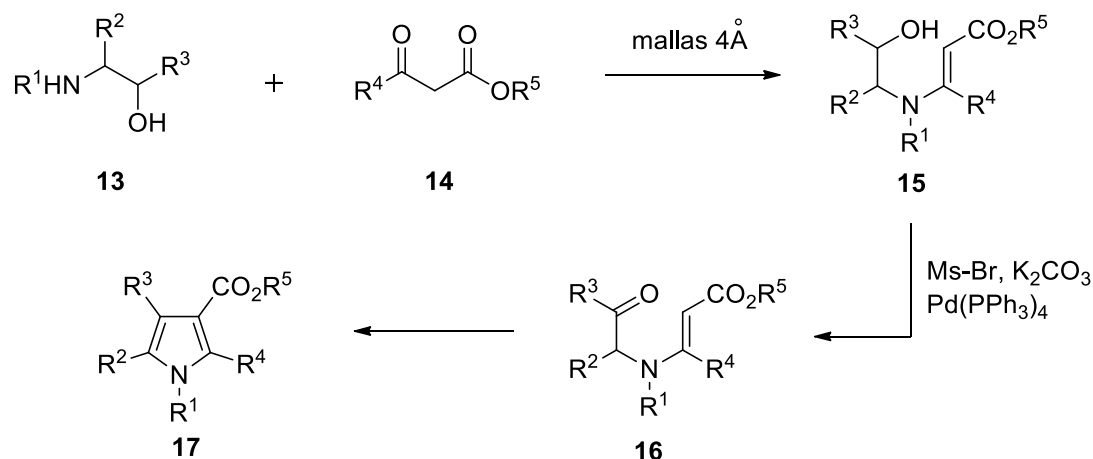
Modificación a la síntesis de Knorr.

Existen diversas modificaciones a la síntesis de Knorr³² a través de las cuales se evita el uso de α -aminocarbonilos debido a la inestabilidad intrínseca que los compuestos de este tipo poseen. Una de ellas consiste en emplear α -aminoalcoholes **13** los cuales se condensan con diferentes acetoacetatos del tipo **14**. El paso clave de esta modificación es la oxidación *in situ* del alcohol presente en **15** empleando típicamente catalizadores de Pd como oxidantes en presencia de una base y bromuro de mesilo³³ (Esquema 7).

³¹ Fisher, H. *Org. Syn. Coll.* **1943**, *2*, 202-204.

³² Hendrickson, J. B.; Rees, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1250-1251.

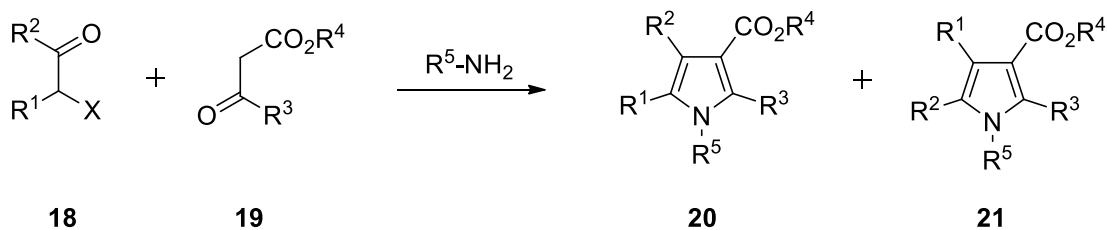
³³ Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9203-9206.



Esquema 7. Modificación de la síntesis de pirroles de Knorr.

c) Síntesis de Hantzsch

La síntesis de pirroles de Hantzsch³⁴ consiste en la condensación entre un α -halocarbonilo (aldehído o cetona) **18** con amoníaco o aminas primarias en presencia de un compuesto β -dicarbonilo **19** lo que permite acceder a pirroles altamente funcionalizados. Sin embargo, durante el transcurso de la reacción es frecuente que se formen los dos isómeros posibles del pirrol **20** y **21** (Esquema 8) inclusive cuando el procedimiento experimental esté diseñado para favorecer sólo uno de ellos.³⁵



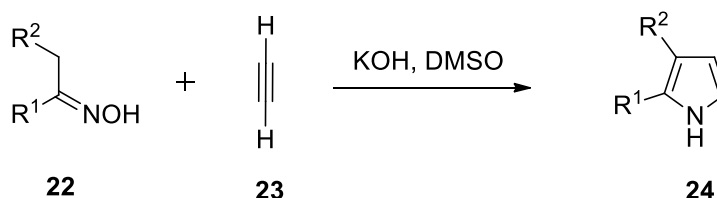
Esquema 8. Reacción general de la síntesis de pirroles de Hantzsch.

³⁴ Bean, G. P.; Jones, R. A. *The chemistry of pyrroles* **1977**, Academic Press.

³⁵ Carpio, H.; Galeazzi, E.; Greenhouse, R.; Guzmán, A.; Velarde, E.; Antonio, Y.; Franco, F.; León, A.; Pérez, V.; Salas, R.; Valdés, D.; Ackrell, J.; Cho, D.; Gallegra, P.; Halpner, O.; Koehler, R.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M.; Prince, A.; Tegg, D.; Thurber, T. C.; Van-Horn, A. R.; Wren, D. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2295-2312.

d) Síntesis de Trofimov.

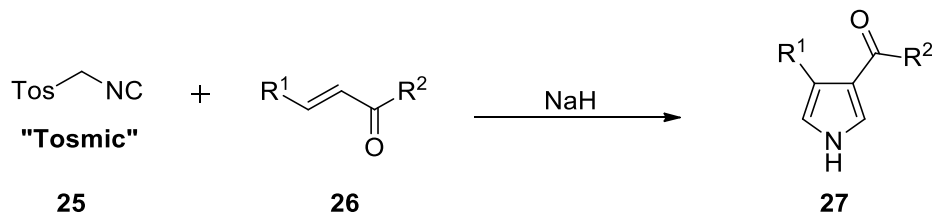
El tratamiento de oximas del tipo **22** con acetileno (**23**) en medio básico y DMSO como disolvente, generó como producto principal de la reacción un pirrol 2,3-disustituido. Este procedimiento lleva el nombre de síntesis de pirroles de Trofimov³⁶ (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción general de la síntesis de pirroles de Trofimov.

e) Síntesis de Van Leusen y síntesis de Barton-Zard.

La condensación de Van Leusen³⁷ permite acceder a pirroles 3,4-di y 2,3,4-trisustituidos a través de una reacción de condensación entre el toluensulfonilmetil-isonitrúro ("Tosmic", **25**) y aceptores de Michael del tipo **26** en presencia de una base y es una alternativa para la funcionalización de las posiciones 3 y 4 del pirrol (Esquema 10).



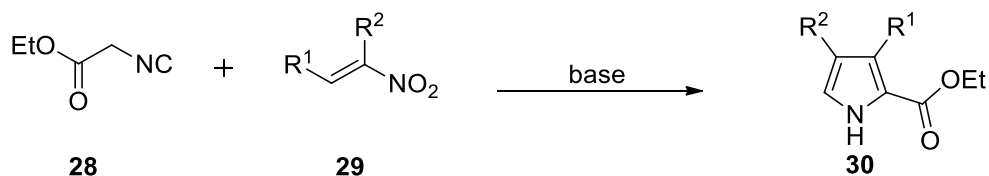
Esquema 10. Síntesis de pirroles de Van Leusen.

Existen algunas modificaciones a la reacción de Van Leusen dentro de las cuales una de las más relevantes es la reacción entre isonitrilos del tipo **28** con nitroalquenos sustituidos **29** en presencia de bases (DBU, DABCO, etc.) la cual se

³⁶ Trofimov, B. A. *Russian Chem. Rev.* **1989**, *58*, 967-976.

³⁷ Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340.

conoce como síntesis de pirroles de Barton-Zard,^{38,39} esta ruta de síntesis permite la preparación de 2-carboxietilpirroles 3,4-diarilsustituídos del tipo **30** (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de pirroles de Barton-Zard.

4. Ejemplos de síntesis totales de compuestos que contienen pirroles.

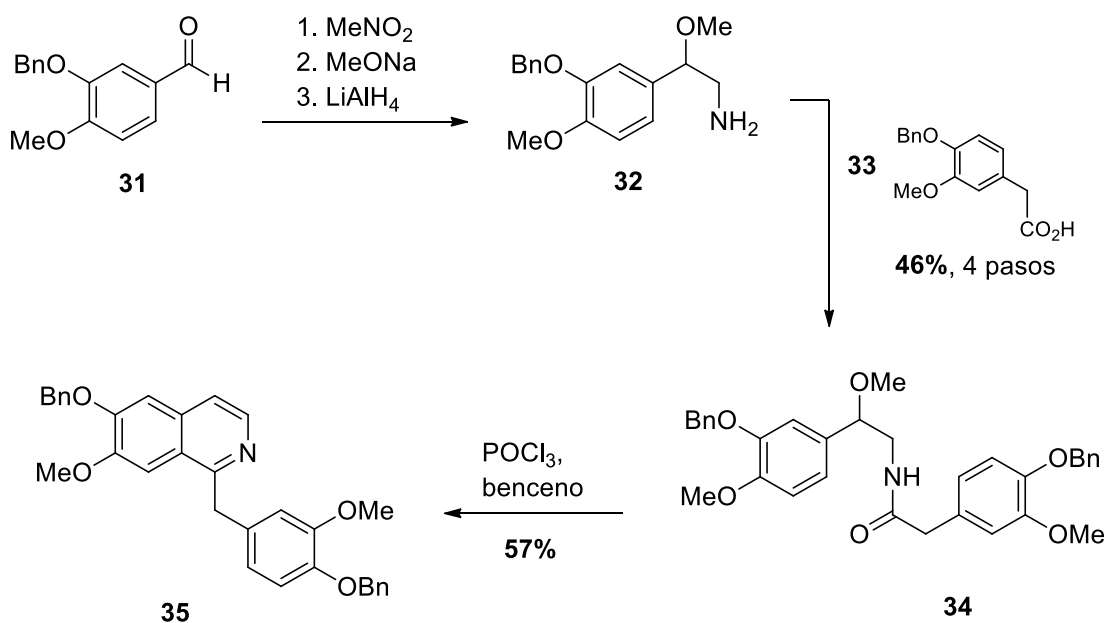
La obtención de lamellarinas a partir de sus fuentes naturales (moluscos marinos) no es un procedimiento práctico debido a la baja concentración de los metabolitos y en consecuencia, se necesita un gran número de especímenes para obtener pequeñas cantidades de lamellarinas. Resulta evidente que la obtención de estos productos a través de esta ruta pondría en riesgo las poblaciones de las especies correspondientes. En situaciones como esta, la química orgánica sintética juega un papel invaluable al permitir la preparación de muchas moléculas, originalmente aislados de fuentes naturales, a partir de materias primas comercialmente disponibles y si bien muchas de las síntesis son complejas, en general éstas permiten el acceso a cantidades mayores de los compuestos de interés que se requieren para estudios de estructura actividad.

Debido a ello, diversos grupos de investigación han desarrollado métodos para la síntesis de un número considerable de lamellarinas y una estrategia recurrente en la preparación de este tipo de compuestos, especialmente la lamellarina D (**1**) es el uso de acoplamiento cruzados entre dos anillos aromáticos mediados por paladio. El primer ejemplo para la síntesis de **1**, fue descrito por el grupo de Iwao en 1997.⁴⁰ El primer paso de la estrategia sintética desarrollada por este investigador, consistió en la formación del núcleo de isoquinolina **35** a partir del aldehído **31** (Esquema 12).

³⁸ Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.

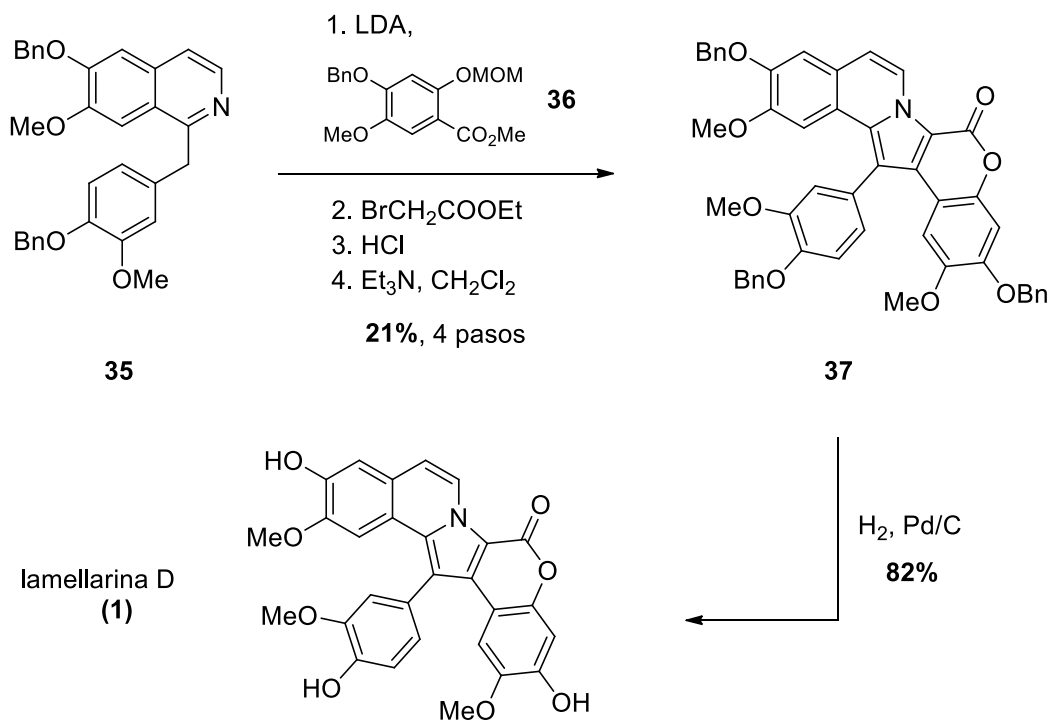
³⁹ Ejemplos recientes: Bhattacharya, A.; Cherukuri, S.; Plata, R. E.; Patel, N.; Tamez, Jr. V.; Grosso, J. A.; Peddicord, M.; Palaniswamy, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5481-5484.

⁴⁰ Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951-5962.



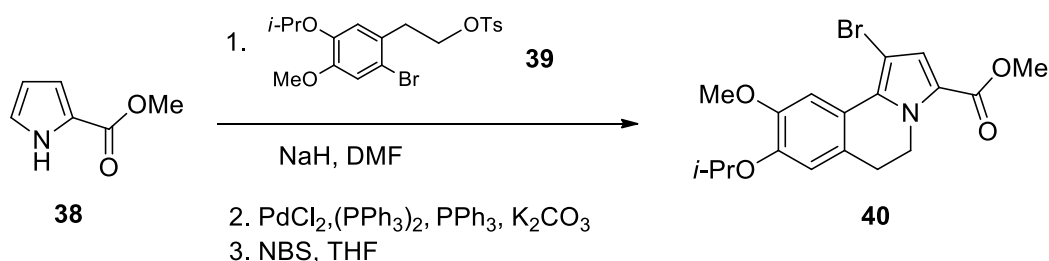
Esquema 12. Síntesis de la isoquinolina **35** precursora de la lamellarina D.

El siguiente paso, fue la alquilación del carbono bencílico en el sustrato **35** seguido de una *N*-alquilación empleando BrCH₂CO₂Et lo cual permitió el ensamblaje del anillo de pirrol y finalmente, la formación de **1** (Esquema 13).



Esquema 13. Obtención de la lamellarina D por Iwao y colaboradores.

Álvarez y Albericio⁴¹ presentaron en 2005, una síntesis modular de lamellarina D (**1**) empleando un enfoque completamente diferente que utilizó, como material de partida, el 2-carboximetilpirrol (**38**) a partir del cual se construyó el anillo de dihidroisoquinolina **40**. La bromación subsecuente de la posición 4 del anillo de pirrol estableció la posibilidad de introducir un primer anillo bencénico (Esquema 14).

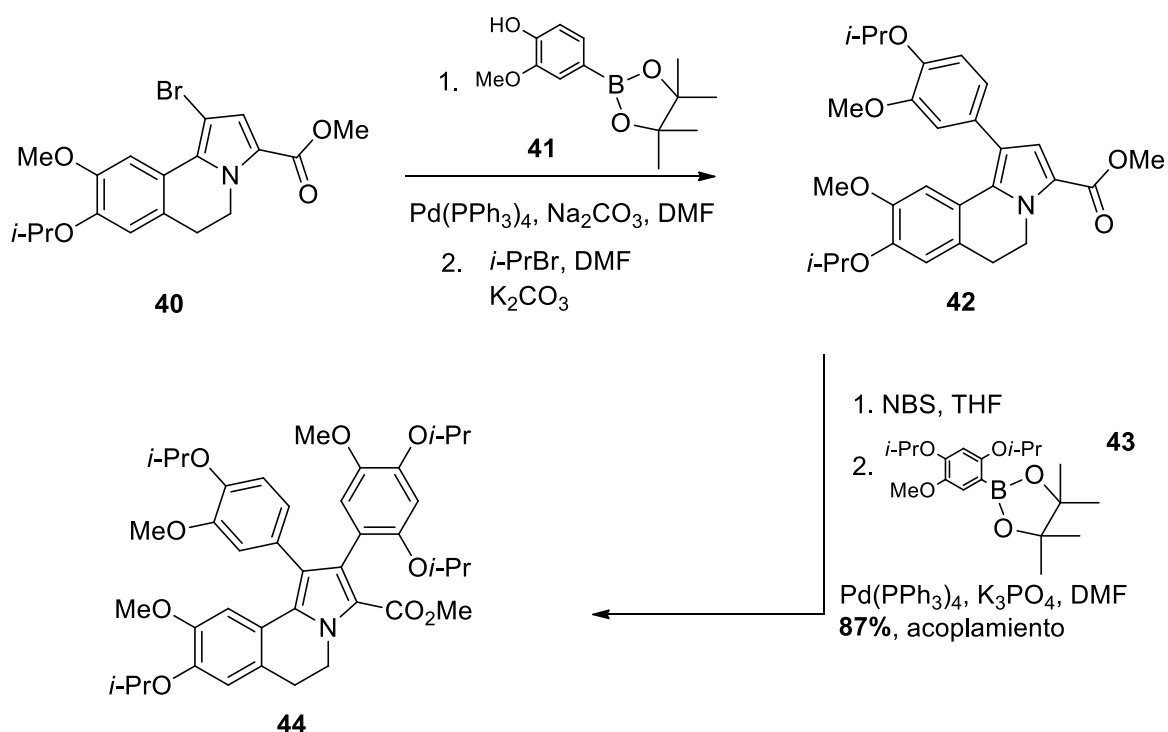


Esquema 14. Preparación de la dihidroisoquinolina **40**.

El siguiente paso consistió en un acoplamiento mediado por paladio (reacción de Suzuki) cuyo proceso (bromación-acoplamiento) se repitió con el objeto de introducir el segundo anillo bencénico requerido en el esqueleto de carbono de la lamellarina D (**1**).

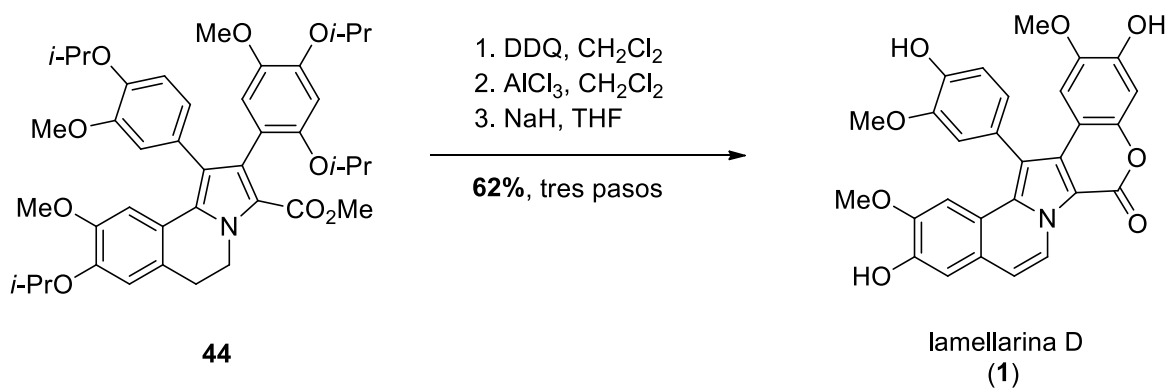
Debe mencionarse que la preparación de los ácidos borónicos empleados en las reacciones de Suzuki requirió optimización debido a que la estructura de los mismos es relativamente compleja especialmente en el segundo acoplamiento. Sin embargo, una vez preparados, estos ácidos borónicos permitieron la obtención del intermediario doblemente acoplado **44** (Esquema 15).

⁴¹ Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C. A.; Albericio, F., Álvarez, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8231-8234.



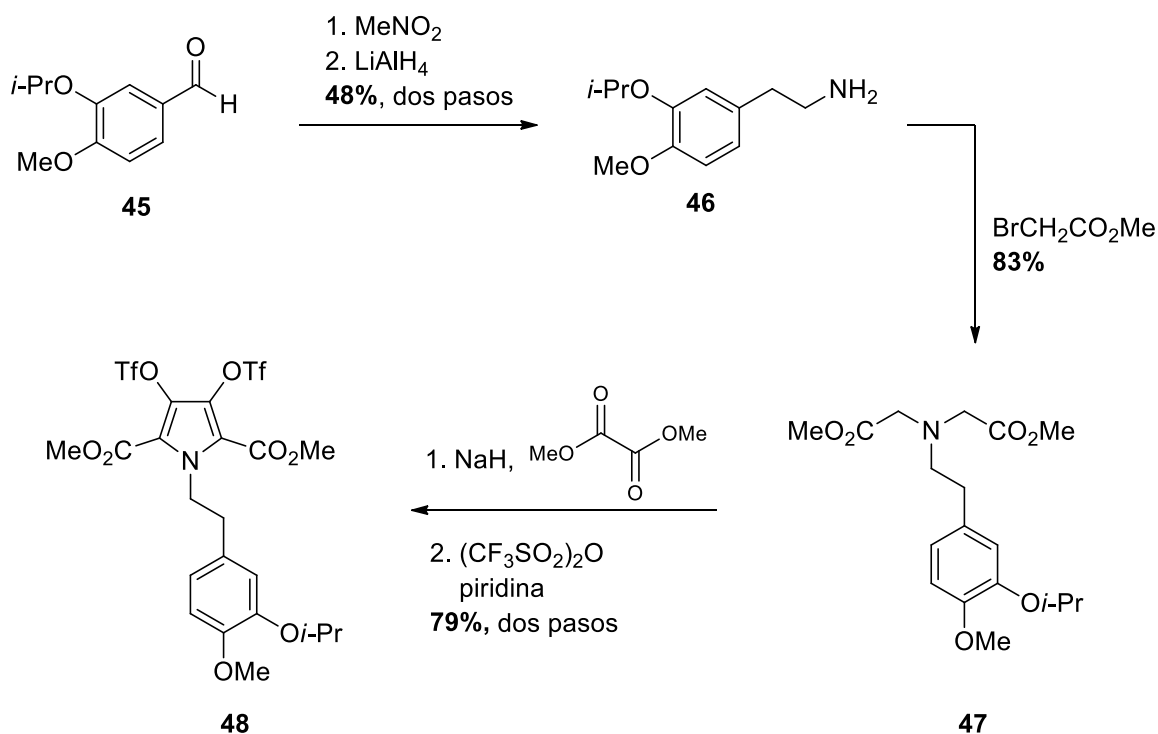
Esquema 15. Obtención de la dihidroisoquinolina **44**.

La similitud de la estructura **44** con la lamellarina D (**1**) es grande y la culminación de la síntesis se logró primeramente por la oxidación de **44** a la isoquinolina correspondiente empleando DDQ, seguido de la remoción selectiva de los grupos isopropilo. Finalmente, un tratamiento básico con NaH en THF permitió la formación de **1** (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención de la lamellarina D (**1**).

Durante 2006, Iwao y colaboradores⁴² presentaron una nueva síntesis de **1** cuya principal característica fue la formación del anillo de pirrol a partir de precursores lineales y posteriormente, ensamblaron el resto de los heterociclos introduciendo los anillos bencénicos presentes en las posiciones 3 y 4 del pirrol a través de reacciones de acoplamiento mediadas por paladio (reacción de Suzuki). La ventaja de este protocolo radica en el hecho de que los grupos triflato en las posiciones 3 y 4 se introdujeron desde la formación del anillo de pirrol. El Esquema 17 muestra la preparación del núcleo de pirrol a partir del éter isopropílico de la isovainillina (**45**).

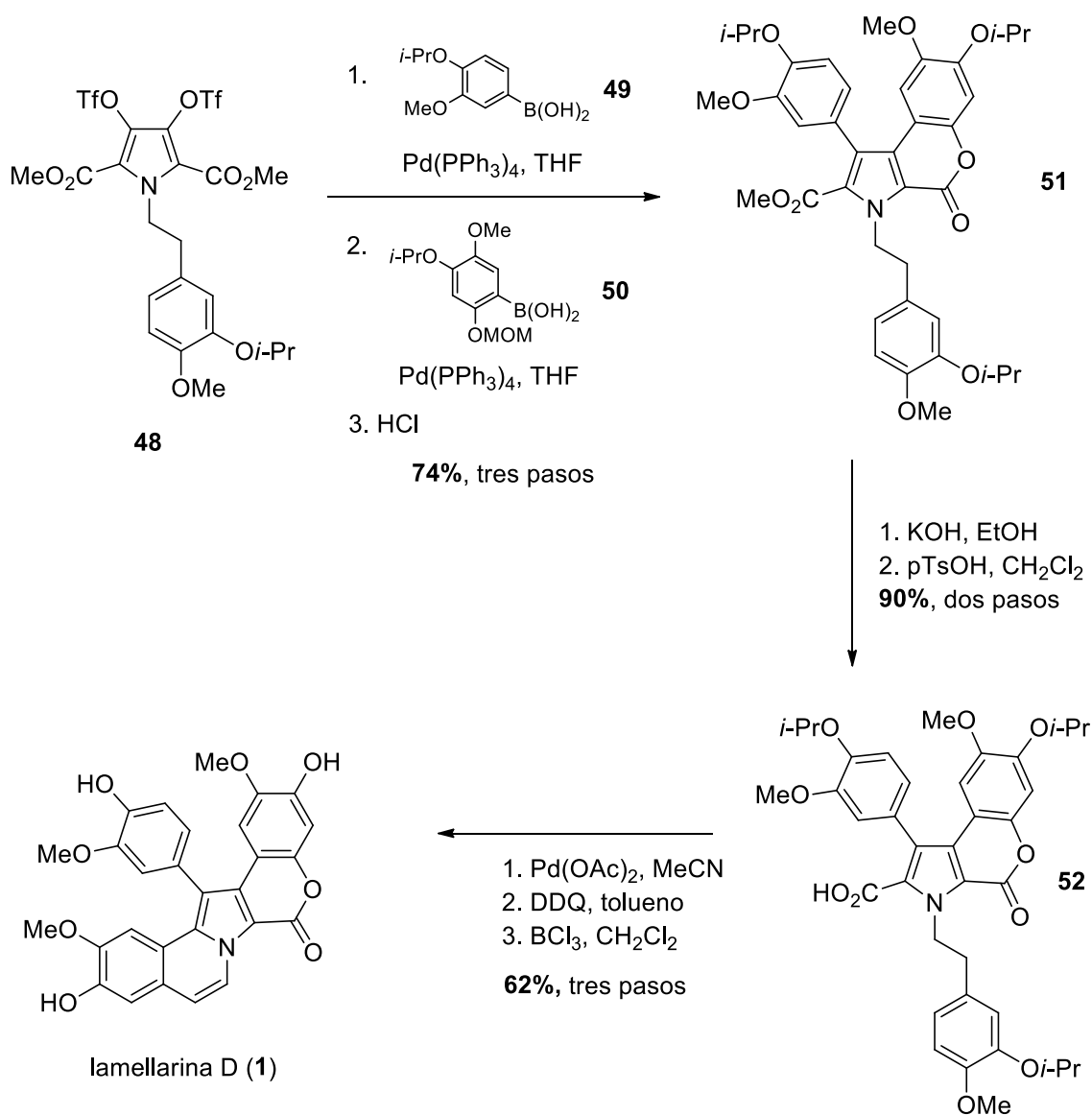


Esquema 17. Preparación del pirrol funcionalizado en las posiciones 3 y 4.

Los acoplamientos mediados por Pd⁰ se llevaron a cabo empleando sucesivamente los ácidos borónicos **49** y **50**, los cuales se prepararon a partir de 2-hidroxianisol (3 pasos, 40%) y de **45** (4 pasos, 50%) respectivamente. El producto de este doble acoplamiento, seguido de una lactonización, generó el compuesto **52**, mismo que se sometió a un tercer acoplamiento mediado por Pd⁰ durante el cual la molécula experimentó una

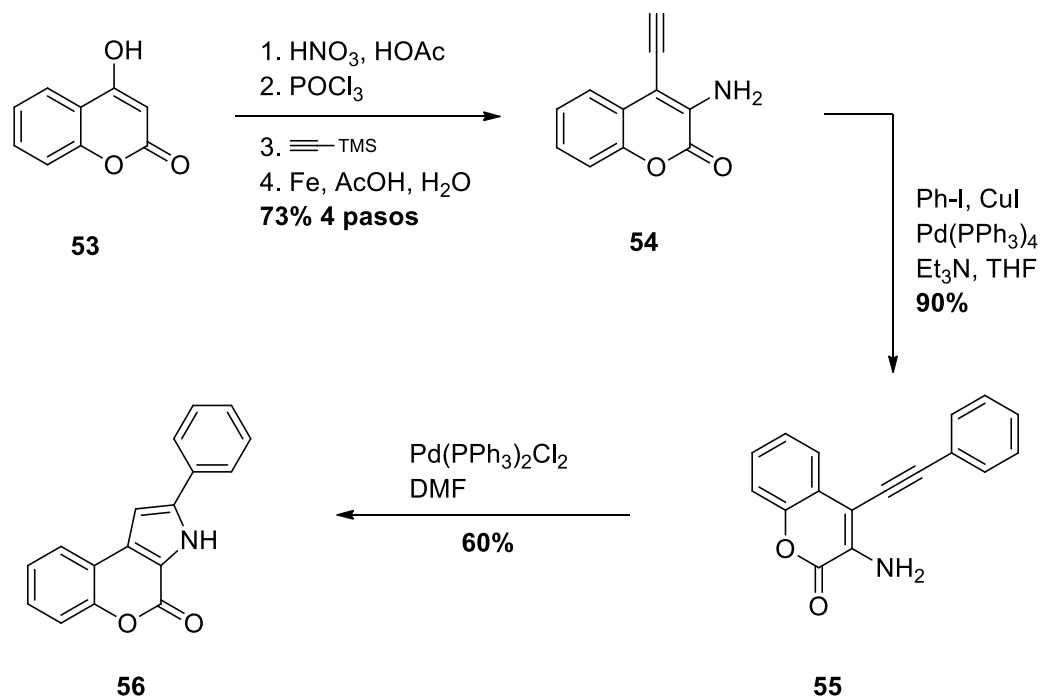
⁴² Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.

descarboxilación y con ello se formó el anillo de dihidroisoquinolina cuya posterior oxidación con DDQ y la remoción de los grupos isopropilo generó la lamellarina D (**1**, Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de la lamellarina D (**1**) vía reacciones de acoplamiento mediadas por paladio.

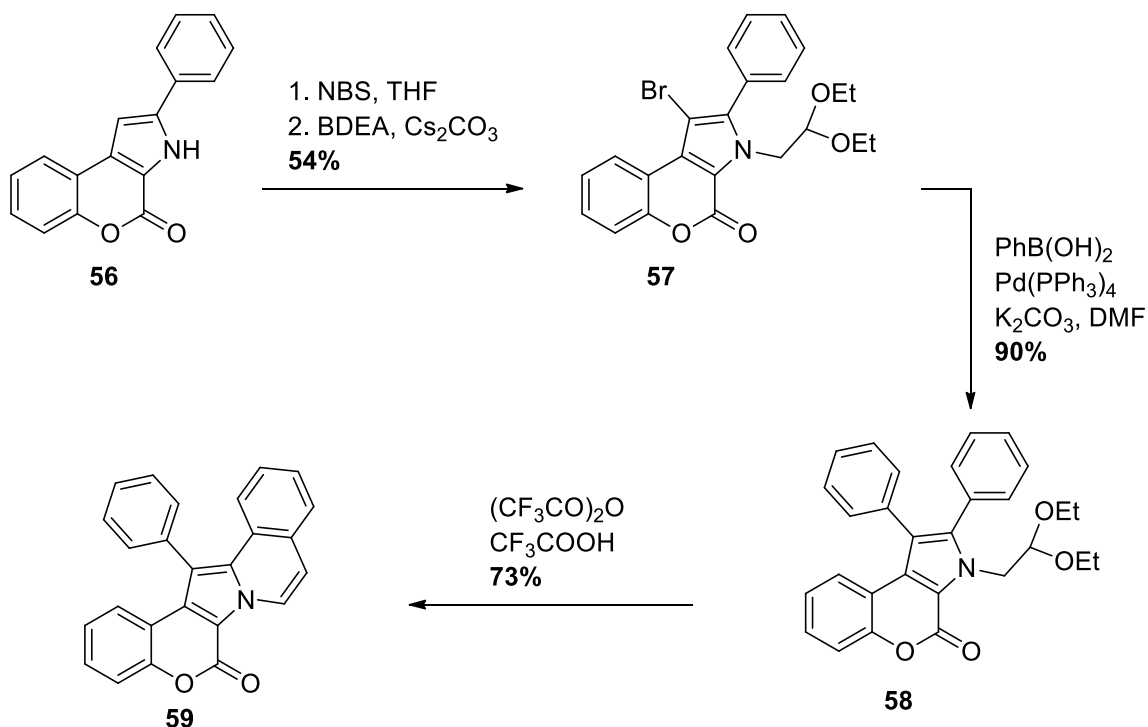
En 2009, Chen y Xu⁴³ presentaron un método general para la construcción del esqueleto base de **1**, el cual es común para casi todas las lamellarinas (exceptuando O, P, Q y R). El sistema modelo que los autores construyeron no incluyó sustituyentes debido a que el objetivo fue desarrollar un método que permitiera el acceso al núcleo policíclico de estos productos naturales. Esta síntesis comenzó con la nitración de la 4-hidroxicumarina (**53**) en condiciones estándar seguida de la reacción con POCl₃, cuyo compuesto clorado subsecuente se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) a través de la cual se introdujo una molécula de acetileno. La reducción del grupo nitro empleando Fe en medio ácido generó el intermediario **54** (Esquema 19). El acoplamiento de **54** con Ph-I mediado por paladio permitió la introducción del anillo bencénico restante y un segundo acoplamiento intramolecular mediado nuevamente por paladio, generó el anillo de pirrol **56**.



Esquema 19. Síntesis del anillo de cumarina presente en diversas lamellarinas.

⁴³ Chen, L.; Xu, M-H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2005-2012.

La estrategia sintética continuó con la bromación de la única posición libre del pirrol **56** con BDEA seguido de un acoplamiento de tipo Suzuki entre **57** y ácido fenilborónico. Finalmente, la ruptura del acetal presente en **58** seguido de una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) permitió obtener el esqueleto de carbono buscado **59** (Esquema 20).



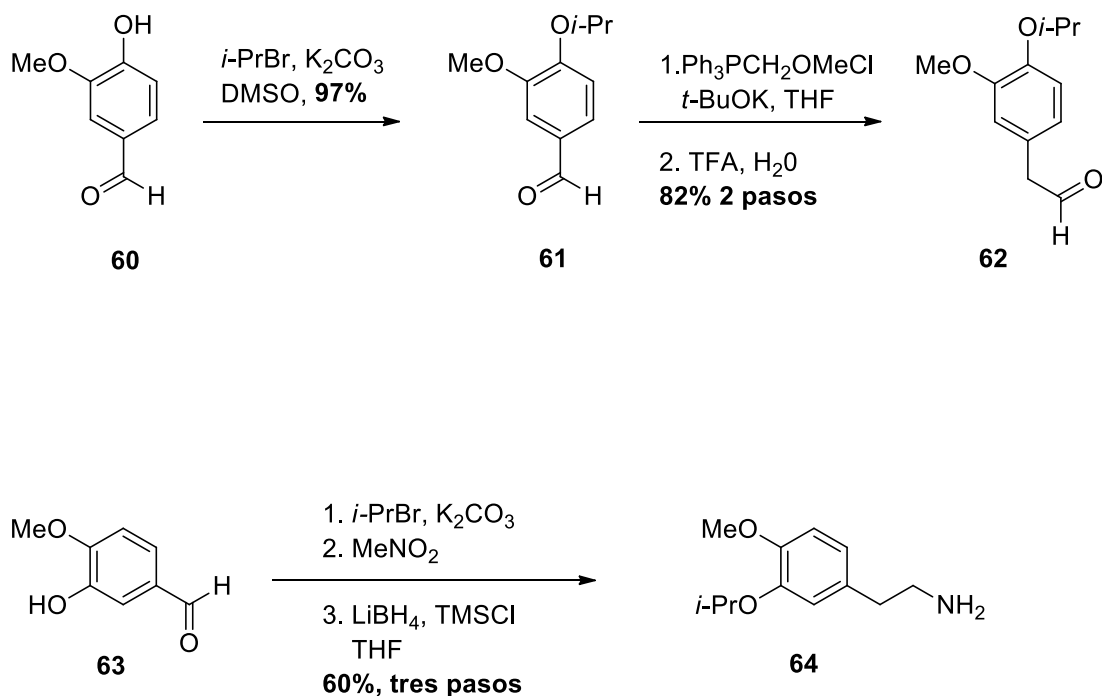
Esquema 20. Obtención del esqueleto base común en diversas lamellarinas.

Recientemente, Jia y colaboradores⁴⁴ informaron la preparación de las lamellarinas D, H, R así como de la ningalina B (esta última no ilustrada) cuya estrategia sintética consistió en la formación del anillo de pirrol a través de una condensación entre los aldehídos y las aminas apropiadas mediadas por el ion Ag⁺ cuyo efecto oxidante fue el paso clave para la formación del núcleo de pirrol. La síntesis presentada por este grupo de investigación empleó vainillina (**60**) e isovainillina (**63**) como materias primas.

En el Esquema 21 se muestran las secuencias de reacciones que permitieron la preparación de los intermediarios **62** y **64** cuya distribución de los grupos hidroxilo

⁴⁴ Li, Q.; Jiang, J.; Fan, A.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312-315.

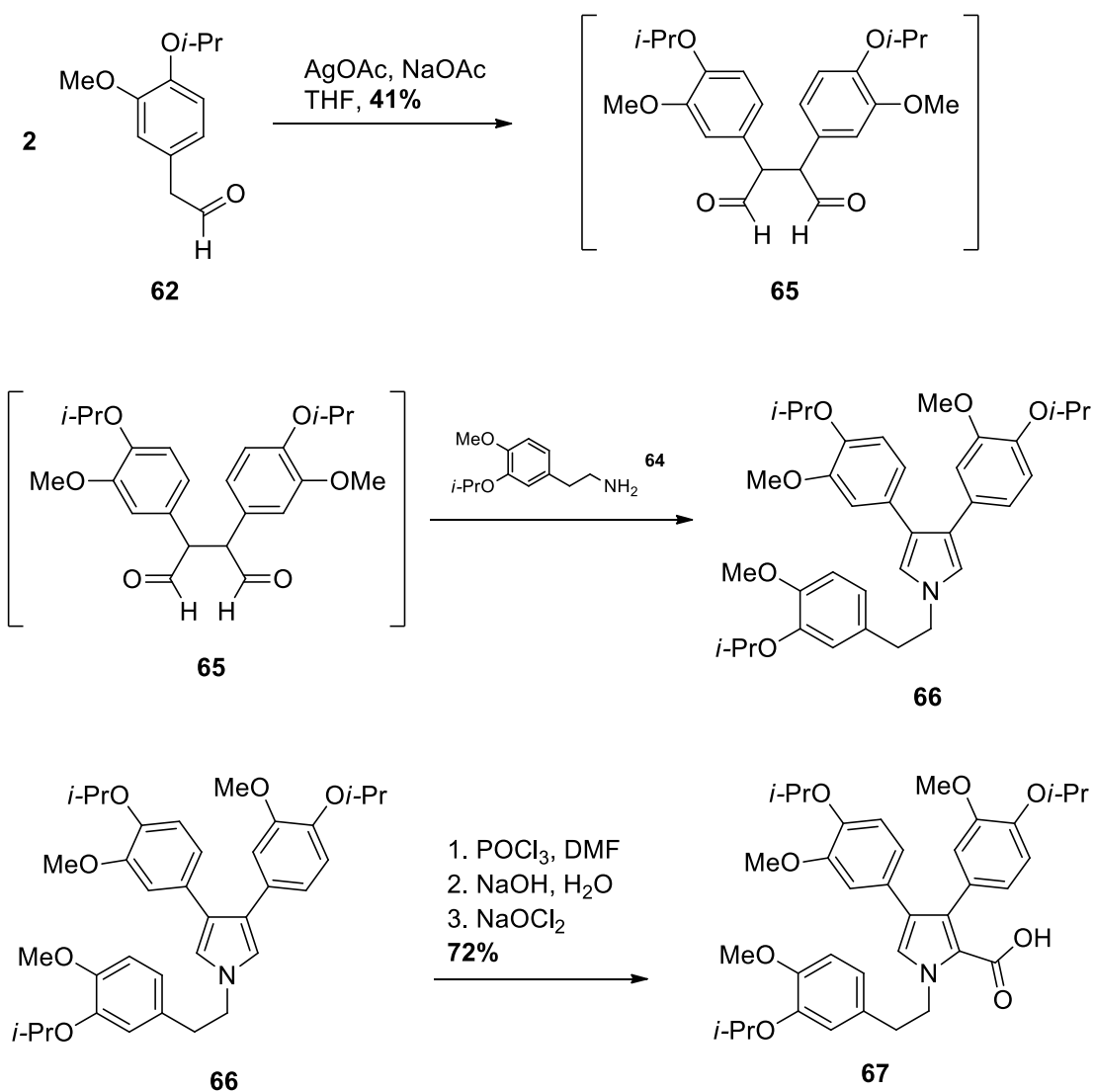
protegidos es la adecuada para la síntesis de **1**. Debe aclararse que el Esquema 24 exclusivamente muestra la síntesis de la lamellarina D (**1**); sin embargo, la variación de los sustituyentes en los anillos bencénicos permitió el acceso a las demás lamellarinas ya mencionadas.



Esquema 21. Formación de los precursores para la síntesis de lamellarinas.

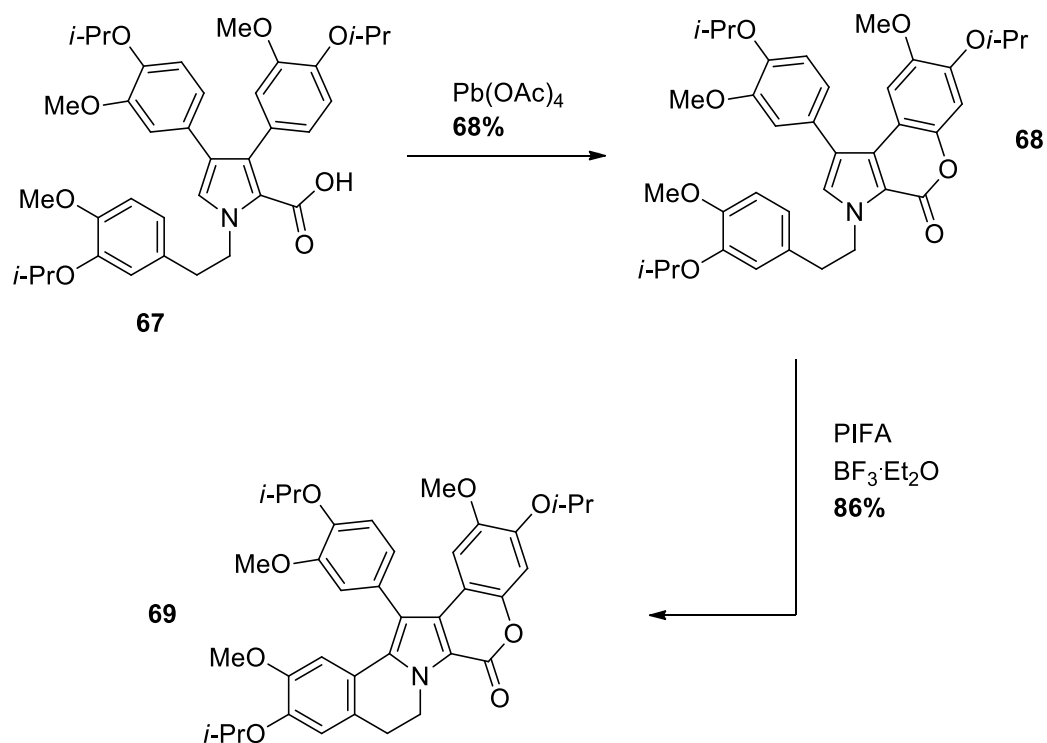
El siguiente paso consistió en un acoplamiento oxidativo⁴⁵ entre dos equivalentes del aldehído **62** con 1 equivalente de la amina **64** mediado por AgOAc lo que generó el pirrol 3,4-diarilsustituido **65** con un rendimiento relativamente bueno para este tipo de sustratos. La subsecuente reacción de Vielsmeier-Hack sobre el pirrol **65** seguido de una oxidación con NaOCl₂ permitió el acceso al ácido carboxílico **67** de acuerdo a lo ilustrado en el Esquema 22.

⁴⁵ Li, Q.; Fan, A.; Lu, Z.; Cui, Y.; Lin, W.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4066-4069.



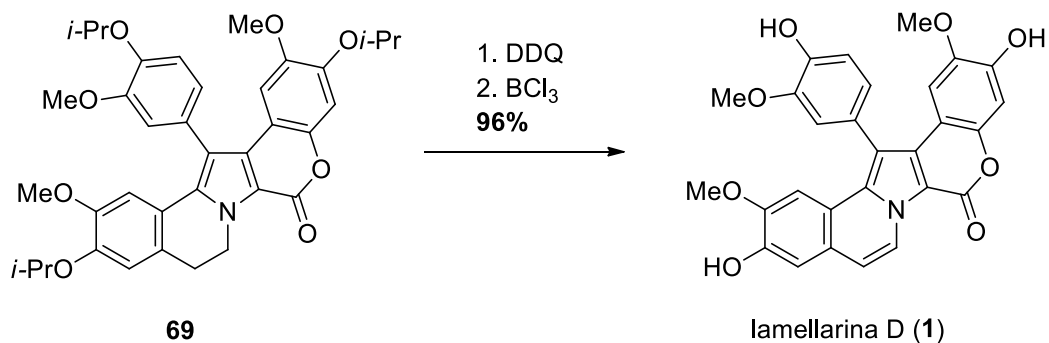
Esquema 22. Síntesis de un pirrol 3,4-diarilsustituido vía acoplamiento oxidativo.

Los siguientes pasos para la obtención de la lamellarina D (**1**) se muestran en el Esquema 23 y consistieron primeramente en la introducción de un grupo hidroxilo sobre uno de los anillos bencénicos de **67** utilizando acetato de plomo y en el mismo paso de reacción, se generó la lactonización entre este grupo hidroxilo y el ácido carboxílico para generar el intermediario **68**. Un segundo acoplamiento oxidativo sobre **68** empleando PIFA (yoduro de bis(tetrafluoroacetato de fenilo) permitió la formación de un nuevo enlace C-C entre el pirrol y el segundo anillo bencénico generando, de esta manera, la dihidroisoquinolina **69** que se obtuvo en 86% de rendimiento.



Esquema 23. Ruta sintética para la obtención del intermediario **69**.

El último paso fue la oxidación del anillo de dihidroisoquinolina **69** empleando DDQ como agente oxidante para formar la doble ligadura del anillo de isoquinolina (Esquema 24), seguido de un tratamiento con BCl_3 a efecto de liberar los grupos hidroxilos; lo anterior permitió la obtención de la lamellarina D (**1**).



Esquema 24. Obtención de la lamellarina D (**1**).

La importancia de **1**, la cual radica en su potente actividad citotóxica, generó el interés de los grupos de investigación de Álvarez e Iwao en la preparación de diversos análogos de este compuesto natural. Álvarez y colaboradores⁴⁶ retomaron un intermediario obtenido por ellos mismos (compuesto **40**) y con el uso de diferentes ácidos borónicos, prepararon una serie de análogos de la lamellarina D cuya actividad biológica se evaluó en busca de propiedades citotóxicas. En la Figura 9, se muestran los compuestos más activos.

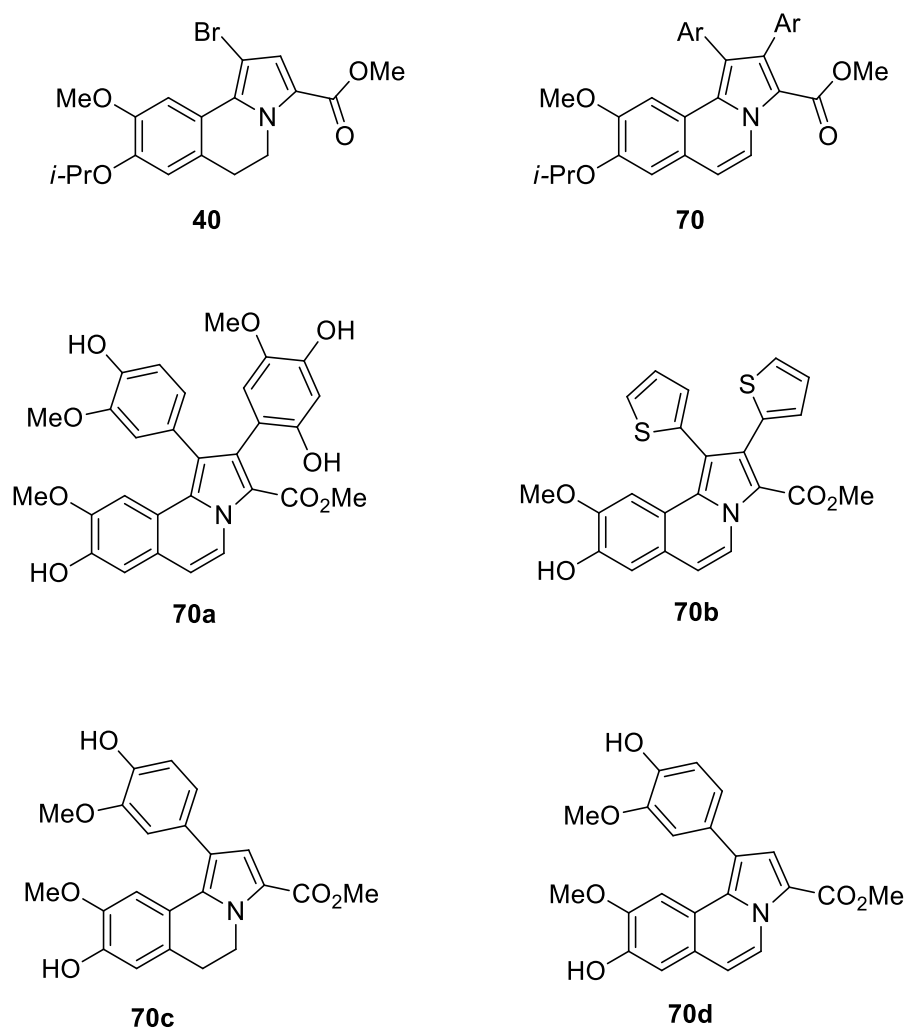
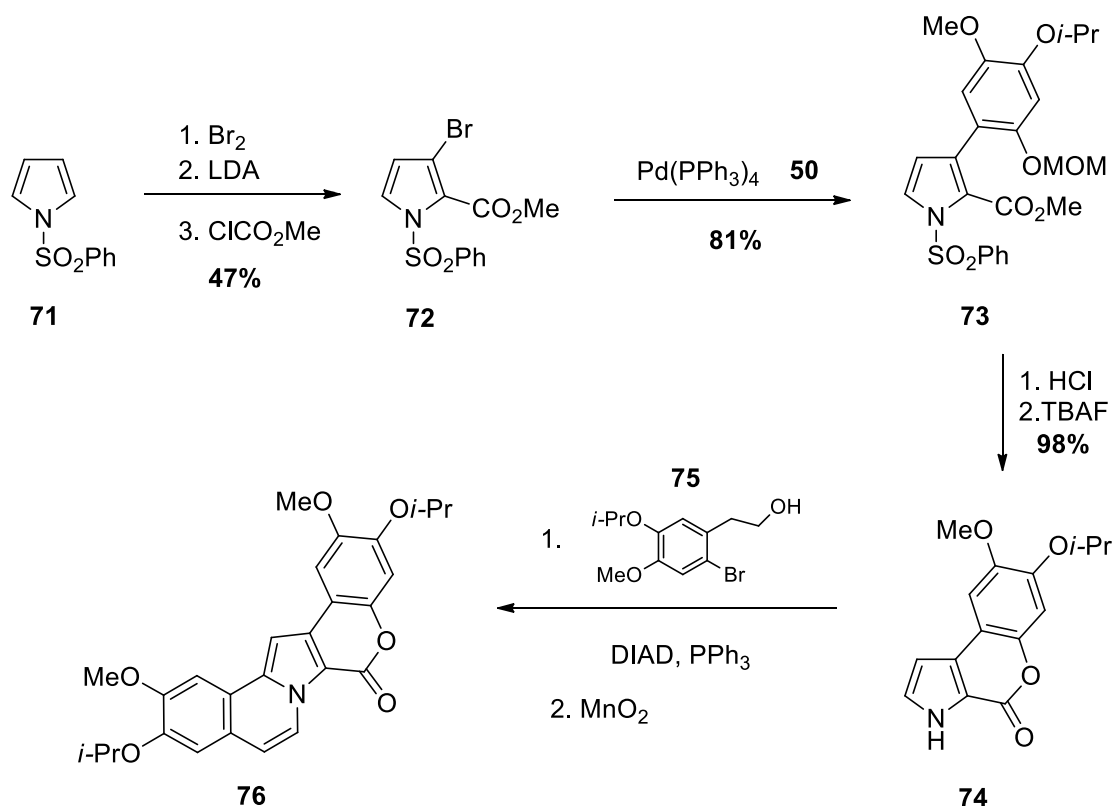


Figura 9. Análogos sintéticos de la lamellarina D (**1**).

⁴⁶ Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C. A.; Francesch, A.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3257-3268.

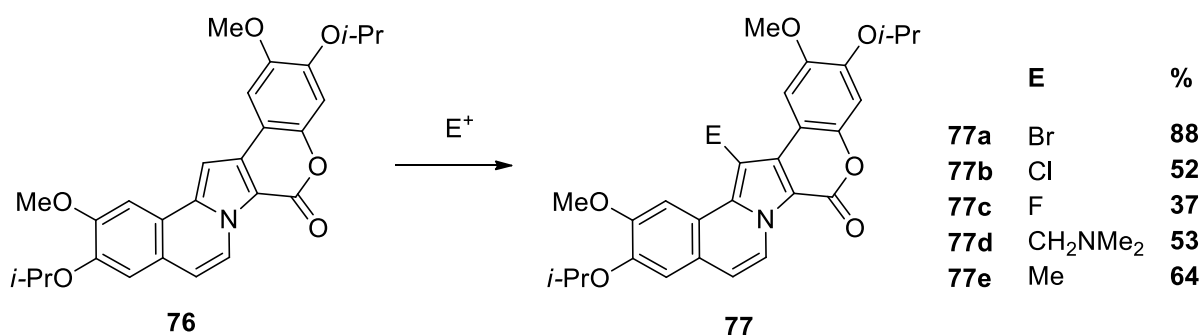
Más recientemente, Iwao y colaboradores⁴⁷ prepararon diferentes análogos de la lamellarina D diseñados específicamente como inhibidores de la enzima topoisomerasa I (Top-I) la cual es crítica en la evolución de diversos tipos de cáncer. La síntesis de estos análogos fue realizada a partir del 3-bromopirrol **72** a través de reacciones de acoplamiento mediadas por paladio según se puede observar en el Esquema 25.



Esquema 25. Análogo desarilado de la lamellarina D.

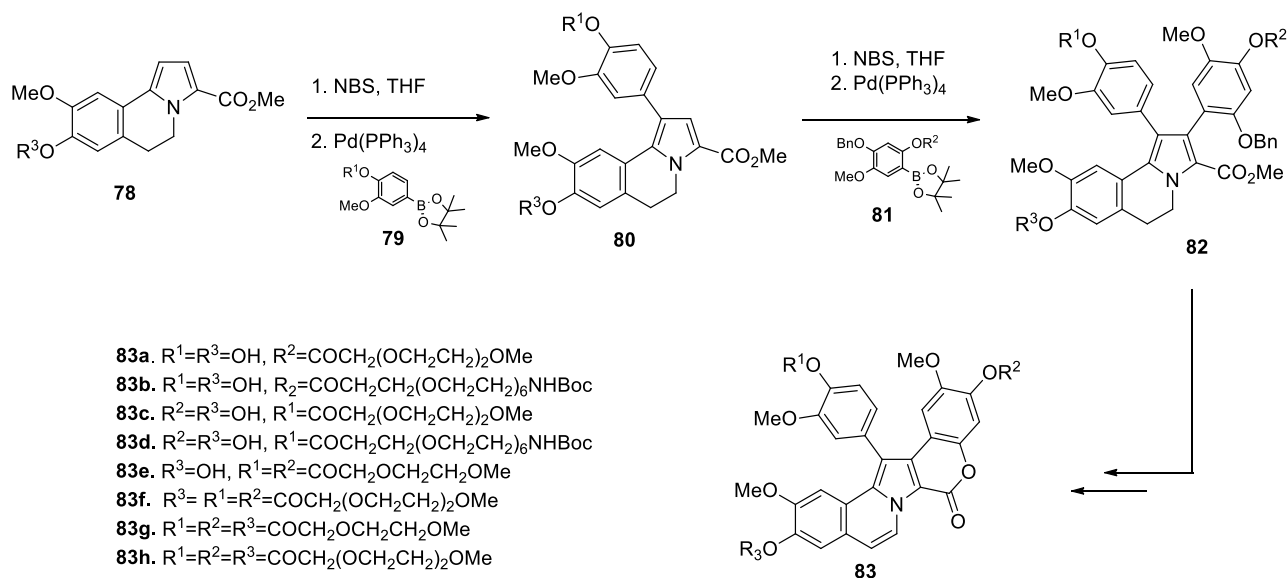
La importancia de **76** es notable, debido a que una de las posiciones del anillo de pirrol está vacante y es factible la introducción de diferentes grupos a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática. De hecho, el complemento de este trabajo es justamente este tipo de reacciones empleando una serie de electrófilos para formar la serie de productos **77**, de los cuales **77a** deja abierta la posibilidad de introducir nuevos sustituyentes empleando reacciones de acoplamiento mediadas por paladio. Algunos de estos resultados se ilustran en el Esquema 26.

⁴⁷ Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8143-8153.



Esquema 26. Funcionalización de la posición 4 del anillo de pirrol.

En 2009, el grupo de Albericio y Álvarez⁴⁸ informó la preparación de una serie de análogos de la lamellarina D (**1**) en cuya estructura se introdujeron diversos grupos derivados de polímeros de etilenglicol mediante una estrategia sintética basada en el trabajo que ellos mismos publicaron en 2006⁴⁶ y que se resume brevemente en el Esquema 27. La razón de la introducción de los polímeros derivados de etilenglicol en la lamellarina D (**1**) fue incrementar su solubilidad y con ello potenciar sus propiedades biológicas, especialmente en la apoptosis celular cuyos resultados se publicaron en ese mismo año.⁴⁹

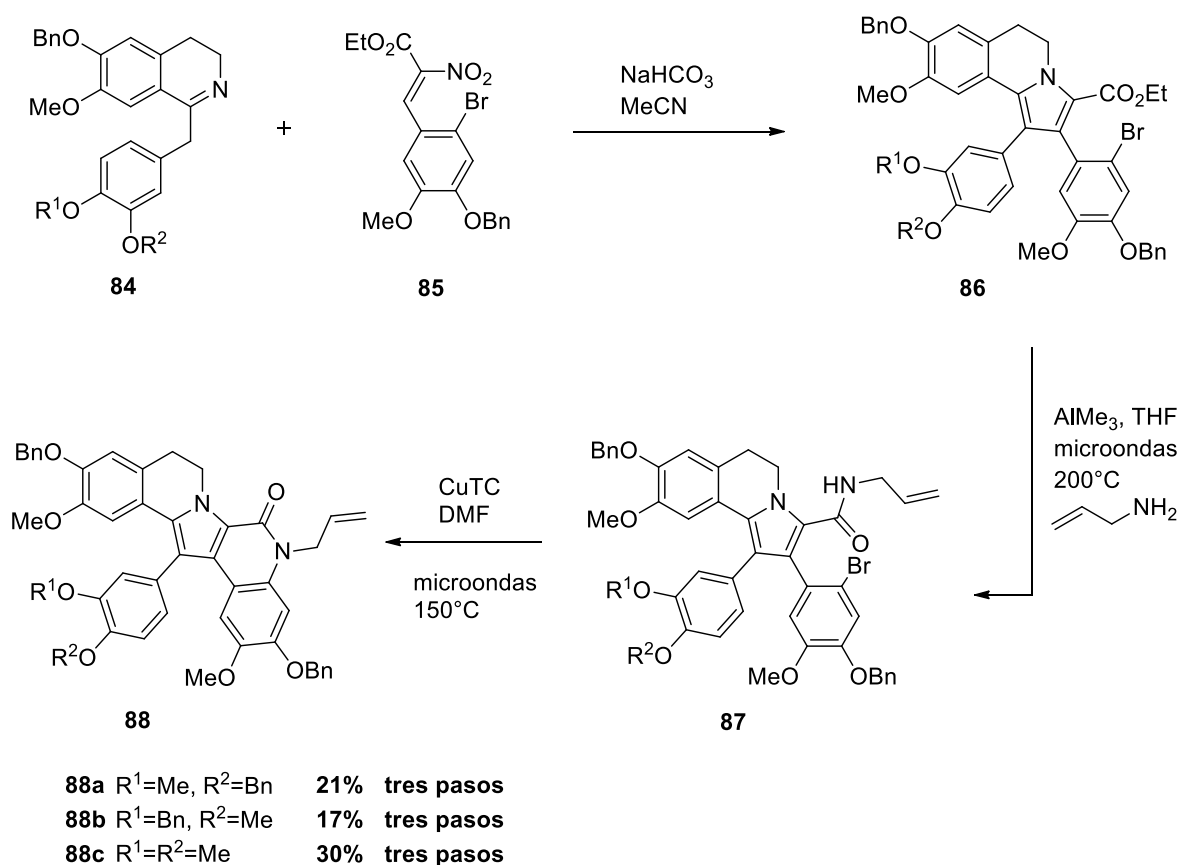


Esquema 27. Derivados de etilenglicol de la lamellarina D.

⁴⁸ Pla, D.; Francesch, A.; Calvo, P.; Cuevas, C.; Aligué, R.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1100-1111.

⁴⁹ Ballot, C.; Kluza, J.; Martoriati, A.; Nyman, U.; Formstecher, P.; Joseph, B.; Bailly, C.; Marchetti, P. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 3307-3317.

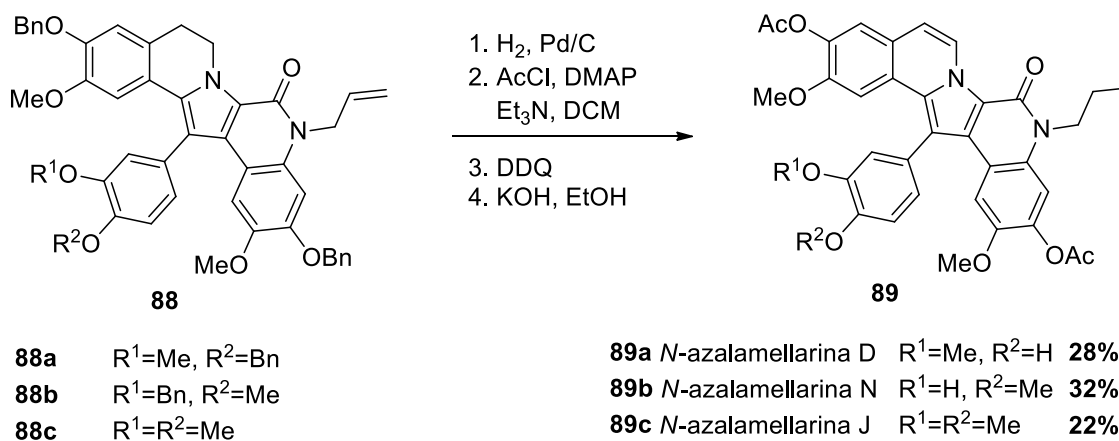
Un año después, en 2010, Thasana y colaboradores⁵⁰ publicaron un artículo en el cual describen la preparación de una serie de análogos de diversas lamellarinas, las cuales tienen como característica un anillo de lactama en sustitución de la lactona presente en el núcleo de cumarina. Por ello, estos derivados han sido nombrados azalamellarinas y su actividad citotóxica es comparable o superior a muchos otros análogos cuya preparación es más compleja. En el Esquema 28 se ilustra la metodología empleada, la cual se basó fundamentalmente en la formación del anillo de pirrol a través de una reacción entre la dihidroisoquinolina **84** y el nitrocompuesto **85**. El posterior tratamiento del aducto resultante **86** con alilamina en presencia de AlMe₃ generó la amida **87**; ésta a su vez, se sometió a un acoplamiento oxidativo mediado por CuTC (tiofen-2-carboxilato de cobre I) gracias a lo cual fue posible construir el núcleo lactámico **88**.



Esquema 28. Precursores para la obtención de aza-lamellarinas..

⁵⁰ Boonya-udtayan, S.; Yotapan, N.; Woo, C.; Bruns, C.J.; Ruchirawat, S.; Thasana, N. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2113-2123.

Los últimos pasos de la ruta de síntesis consistieron básicamente en la eliminación de los grupos bencilo a través de una hidrogenólisis con la subsecuente reducción del alqueno presente en la molécula, seguido de una nueva protección de los grupos hidroxilos libres con AcCl y una posterior oxidación con DDQ. El último paso de reacción fue la remoción de los grupos acetilo a través de una hidrólisis básica (Esquema 29).



Esquema 29. Ejemplos de aza-lamellarinas.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares constituyen herramientas poderosas para la construcción de anillos de cinco miembros, especialmente aquellas ciclaciones en las cuales ha sido posible acceder a heterociclos de diversos tipos. Específicamente, la preparación de pirroles a través de esta ruta está bien descrita en la literatura^{51,52,53} y su utilidad es amplia. Considerando lo anterior, resulta factible ensamblar el anillo de pirrol presente en las lamellarinas empleando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar [3+2].

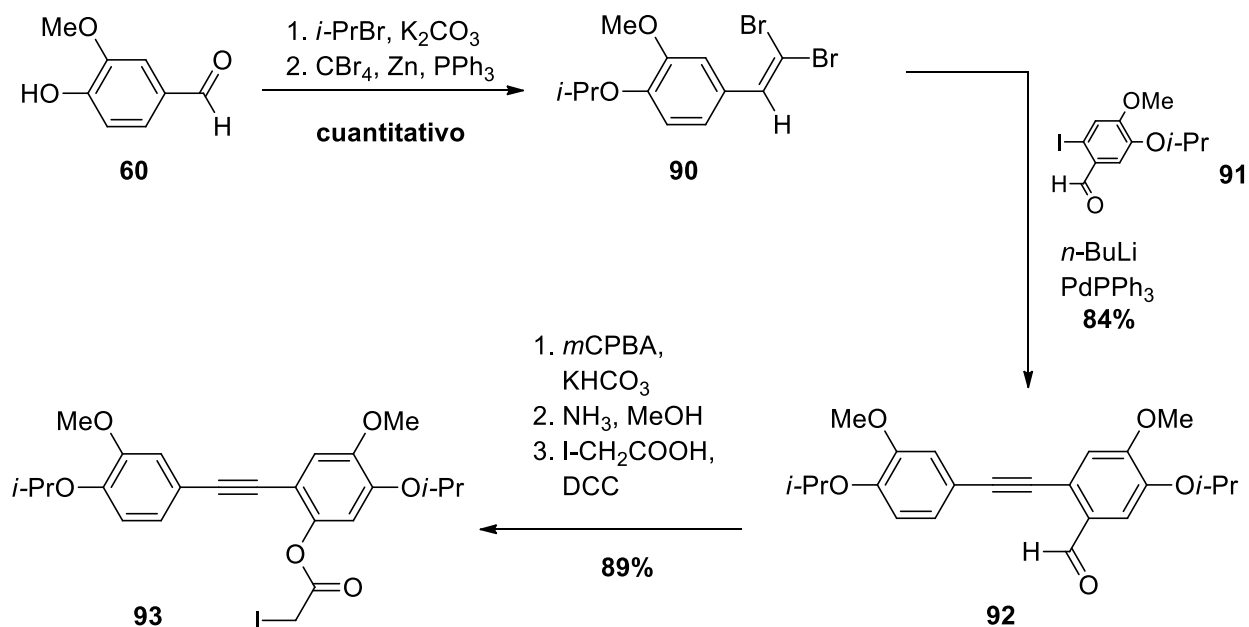
Si bien no está descrita la síntesis de la lamellarina D (**1**) a través de una reacción de cicloadición, en la literatura existen informes acerca de la preparación de algunas otras lamellarinas cuya estrategia sintética se basó en una reacción de tipo [3+2]. De hecho, se han documentado alrededor de 4 ejemplos de este tipo de síntesis, de los cuales se ilustrarán dos de ellos que son representativos y que poseen una versatilidad bastante amplia.

⁵¹ Pineiro, M.; Pinho e Melo, T. M. D. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287-5307.

⁵² Yoo, Ch. L.; Olmstead, M. M.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 477-481.

⁵³ Aureggi, V.; Sedelmer, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8440-8444.

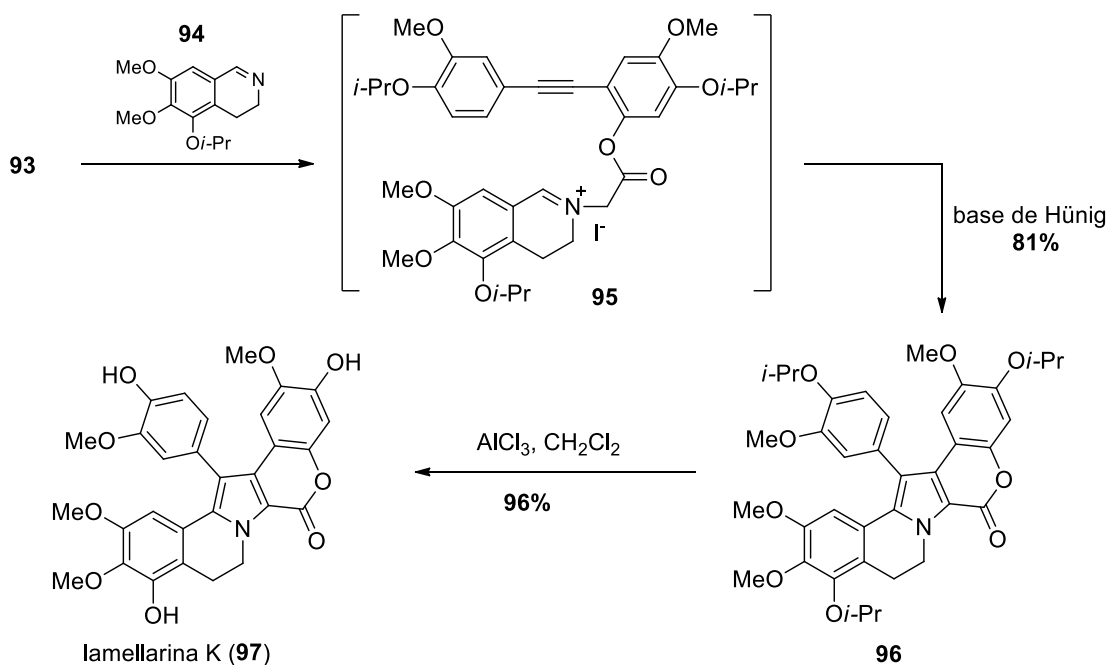
El primero de ellos se publicó en 1997 por Banwell y colaboradores⁵⁴ quienes sintetizaron la lamellarina K (**97**). La preparación de este producto natural comenzó a partir de vainillina (**60**) y el sustrato **91** (el cual se preparó a partir de isovainillina (**63**)) de acuerdo a lo ilustrado en el Esquema 30.



Esquema 30. Precursor de la lamellarina K.

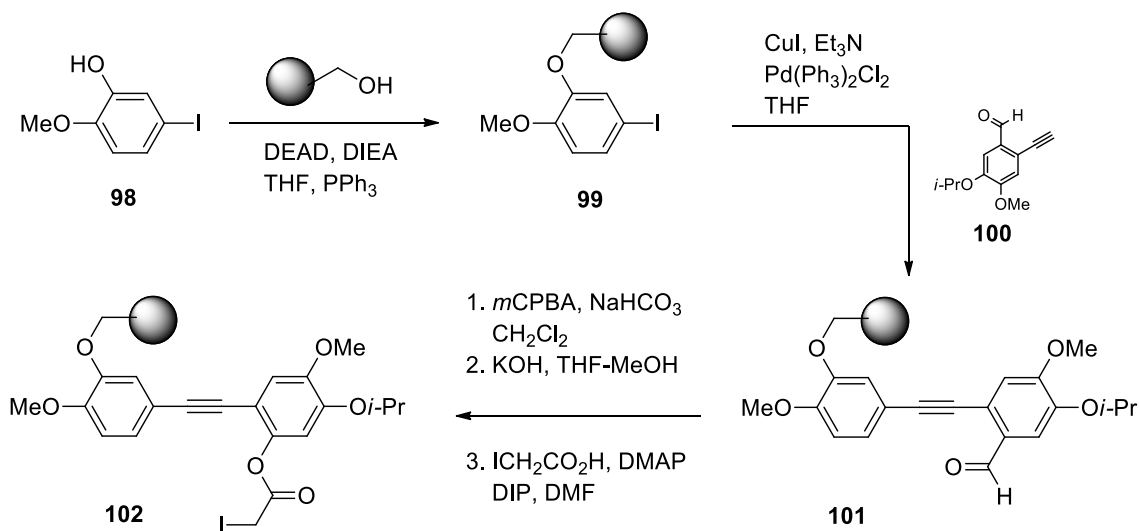
El compuesto **93** es un intermediario clave en la síntesis de la lamellarina K (**97**) debido a que la triple ligadura constituye la parte dipolarófila necesaria para la reacción de cicloadición. El otro fragmento, el dipolo 1,3, fue introducido a la molécula a través de una reacción de sustitución nucleofílica entre **93** y la dihidroisoquinolina **94** (la cual se preparó por métodos estándar). La sal de amonio **95** no fue aislada ni purificada, y el crudo de reacción se trató directamente con la base de Hünig para formar un aducto, el cual se aromatizó de forma inmediata (Esquema 31). El posterior tratamiento de **96** con AlCl₃ generó la lamellarina K (**97**).

⁵⁴ Banwell, M.; Flynn, B.; Hockless, D. *Chem. Commun.* **1997**, 2259-2260.



Esquema 31. Síntesis de la lamellarina K.

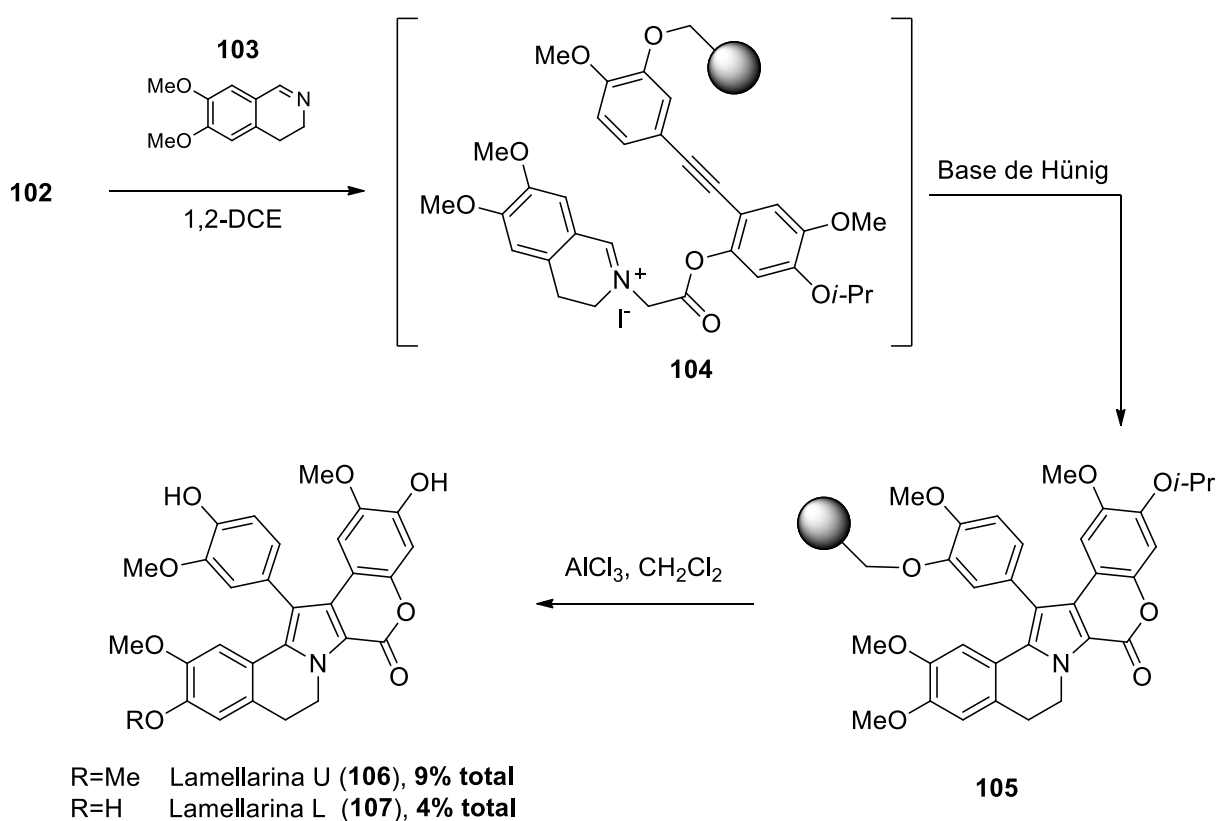
Más tarde, Álvarez y Albericio⁵⁵ describieron la construcción del sistema pentacíclico de las lamellarinas U (106) y L (107) haciendo uso de una reacción de cicloadición [3+2]. Esta estrategia es verdaderamente cercana a la desarrollada por Banwell pero tiene la peculiaridad de haber sido realizada en fase sólida empleando una matriz polimérica. De esta manera, el intermediario alquínico 102 fue el compuesto clave de este trabajo y fue preparado a través de la ruta mostrada en el Esquema 32.



Esquema 32. Inicio de la síntesis de las lamellarinas U y L en fase sólida.

⁵⁵ Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2959-2962.

La formación del anillo de pirrol a partir de **102** tuvo lugar por medio de una reacción de este intermediario con la dihidroisoquinolina **103** cuyo producto (sal de dihidroisoquinolonio **104**) no fue aislada y la mezcla resultante trató con la base de Hünig para generar el producto de cicloadición, el cual se aromatizó de manera espontánea. El último paso de la secuencia de reacciones se llevó a cabo empleando AlCl_3 , el cual realizó dos funciones vitales en la síntesis: liberar al sustrato de la matriz polimérica y retirar selectivamente el grupo isopropilo. Sin embargo, el AlCl_3 también removió uno de los grupos metilo presentes en la dihidroisoquinolina **105**. Debido a lo anterior, se obtuvo una mezcla de las lamellarinas U **106** y L **107** (Esquema 33).



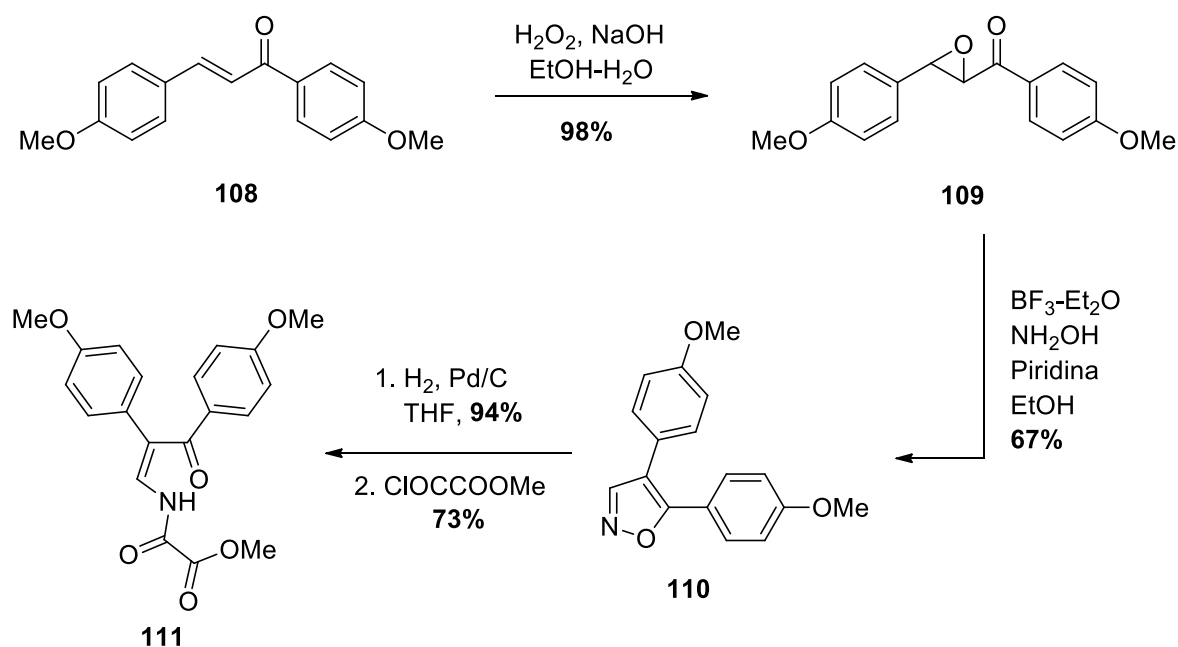
Esquema 33. Obtención de las lamellarinas U (**106**) y L (**107**) en fase sólida.

Respecto a las lamellarinas Q, O, P y R, las cuales no presentan los anillos de isoquinolina y cumarina dentro de su estructura, se han descrito diversas metodologías para su obtención. Fürstner y colaboradores⁵⁶ describieron por primera vez, una ruta de síntesis para este tipo de compuestos naturales, específicamente prepararon el éter

⁵⁶ Fürstner, A.; Weintritt, H.; Hupperts A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637-6641.

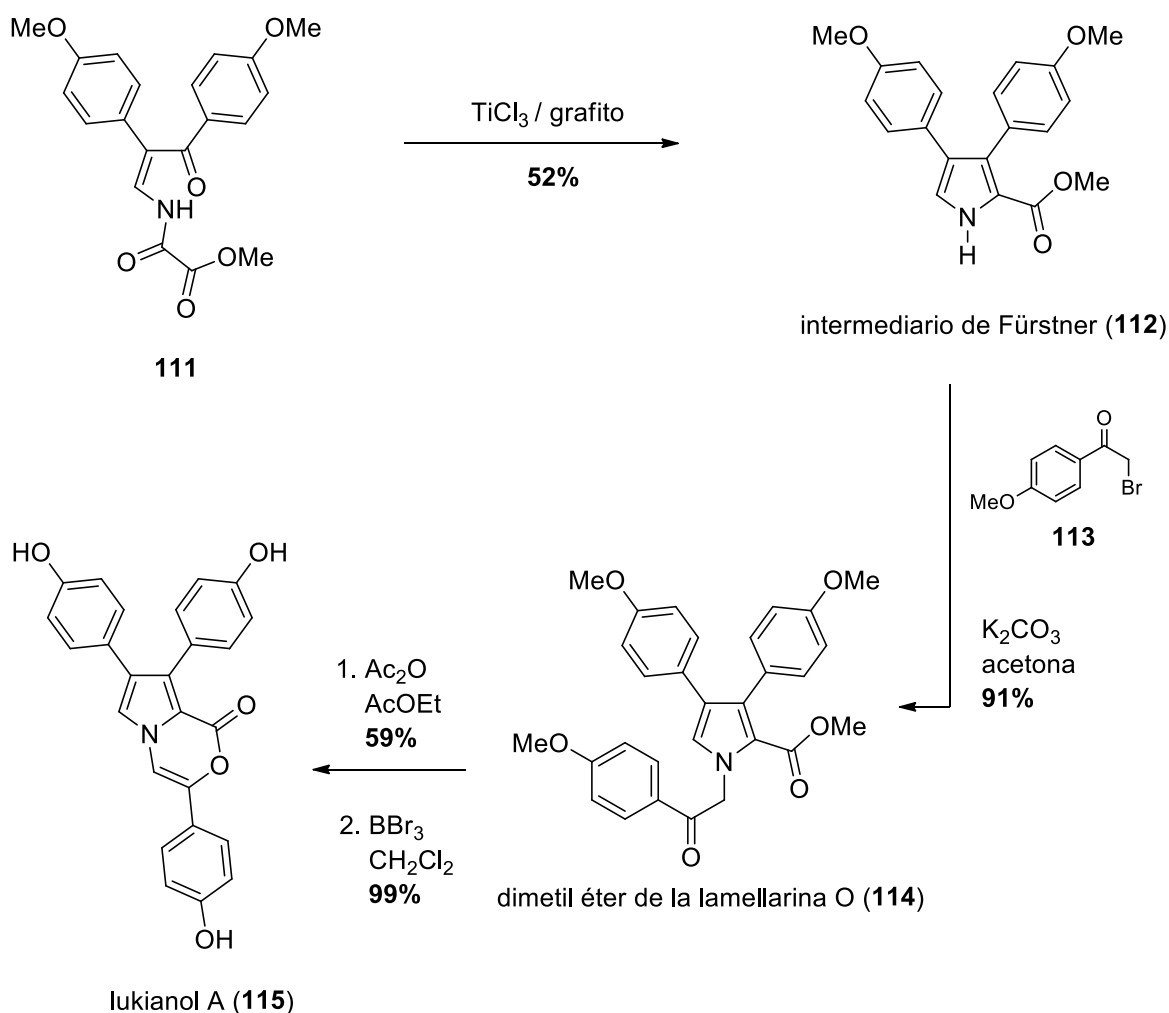
dimetílico de la lamellarina Q (**5**) así como el lukianol A (**115**) y cuya estrategia constituyó una nueva metodología de construcción de pirroles basada en un acoplamiento mediado por titanio.

La síntesis de Fürstner usó, como punto de partida, la olefina **108** (la cual se preparó a través de una condensación entre 4-metoxiacetofenona y *p*-anisaldehído) cuyo enlace doble fue oxidado con H₂O₂ formando el epóxido **109** el cual se hizo reaccionar con hidroxilamina seguido de una reducción catalítica con hidrógeno y un posterior tratamiento con cloroformiato de metilo, lo que permitió obtener la cetoamida **111** (Esquema 34).



Esquema 34. Precursor del intermediario de Fürstner.

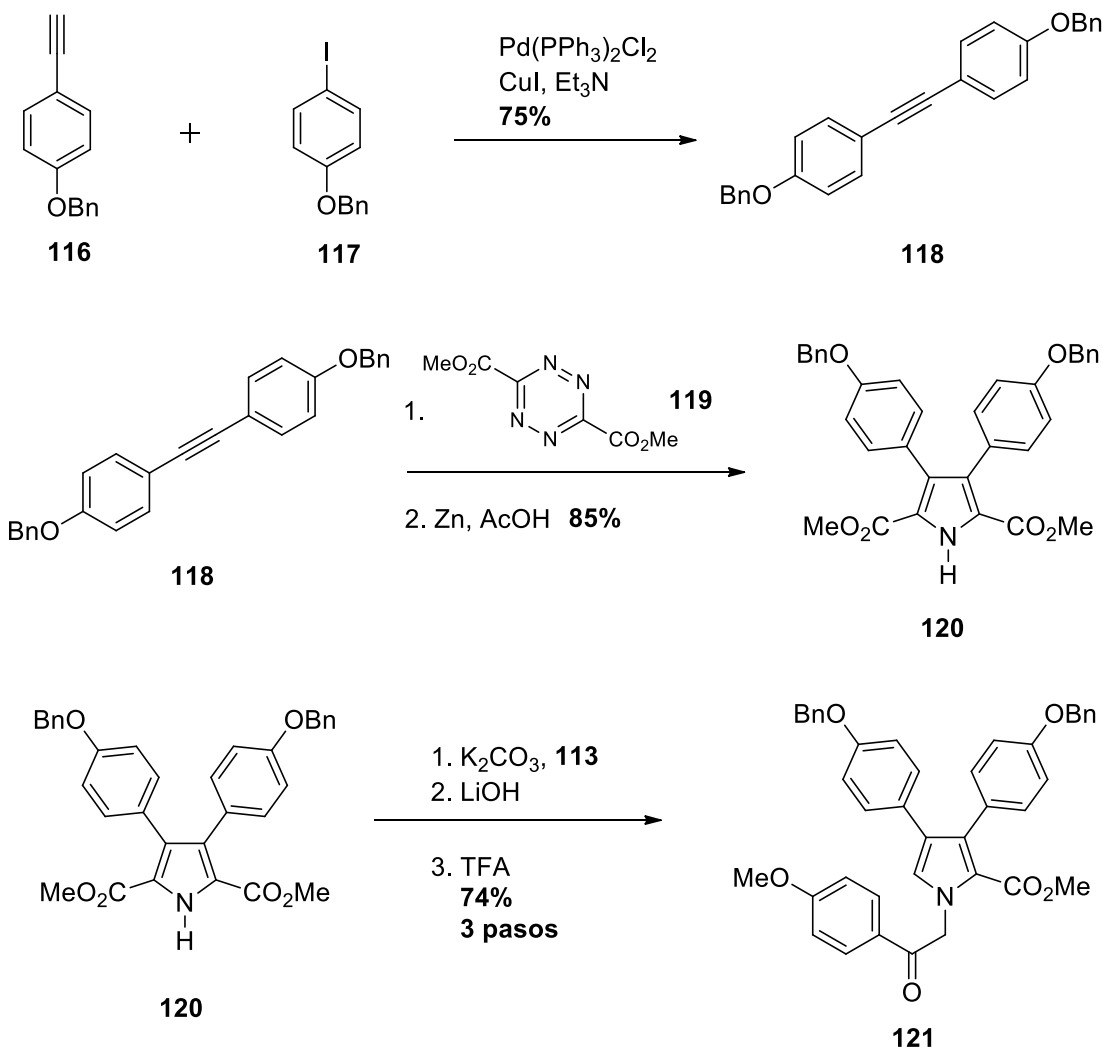
Este intermediario **111** es un compuesto crítico en la síntesis de Fürstner en virtud de que la reacción de acoplamiento de McMurry entre dos de los grupos carbonilo presentes en **111**, permitió la formación del anillo de pirrol característico de las lamellarinas. De hecho, el producto resultante de este acoplamiento fue el éter dimetílico de la lamellarina Q (**112**) conocido como intermediario de Fürstner. La posterior *N*-alquilación de este intermediario permitió obtener el éter dimetílico de la lamellarina O (**114**) el cual, a través de un tratamiento con anhídrido acético y BBr₃ formó el lukianol A (**115**), el cual es un producto natural estructuralmente relacionado con el grupo de las lamellarinas (Esquema 35).



Esquema 35. Obtención del lukianol A (115).

Sin embargo, se presentaron algunas dificultades, ya que no fue posible llevar a cabo la remoción selectiva de los grupos metilo en los intermediarios **112** y **114**. Por esa razón, otros grupos de investigación enfocaron su atención en el diseño de rutas de síntesis que permitan la introducción de grupos protectores cuya eliminación pueda llevarse a cabo en condiciones más suaves. Tal es el caso del Prof. Boger y colaboradores⁵⁷ quienes utilizaron una reacción de aza-Diels-Alder de demanda inversa para construir el anillo de pirrol presente en la lamellarina O (**3**), y a partir de ella prepararon los productos naturales lukianol A (**115**) y ningalina A. El paso clave de la síntesis de Boger fue, precisamente, la reacción de aza-Diels-Alder mostrada en el Esquema 36.

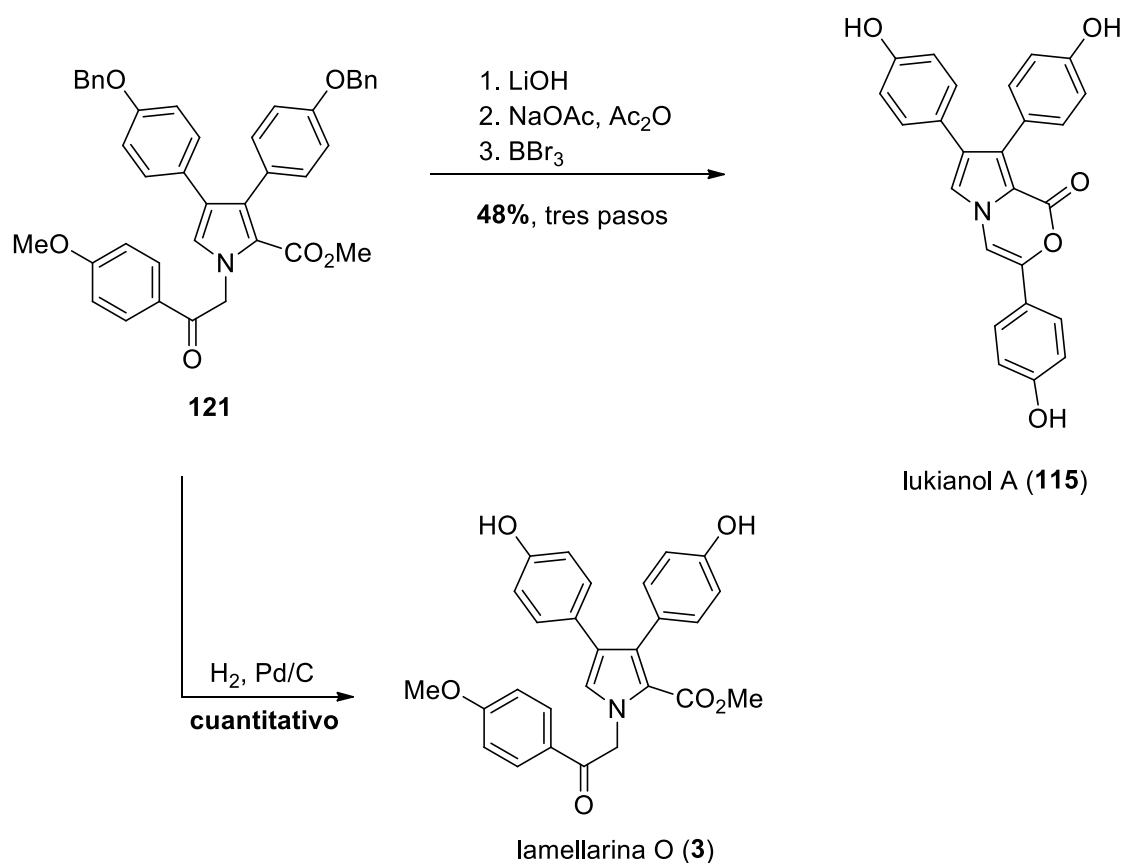
⁵⁷ Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.



Esquema 36. Estrategia de Boger para la síntesis de la lamellarina O (3) y lukianol A (115).

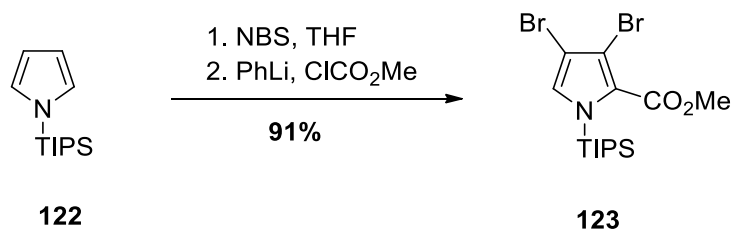
La preparación de la 1,2,4,5-tetrazina-3,6-dicarboxilato de metilo (**119**) fue previamente descrita por el mismo Boger⁵⁸ a partir de diazoacetato de etilo y se diseñó específicamente para reacciones de Diels-Alder de demanda inversa. El compuesto **121** corresponde al éter dibencílico de la lamellarina O el cual, a través de una hidrogenólisis de los grupos bencilo, generó el producto natural deseado. Así mismo, la secuencia de reacciones hidrólisis-ciclación-desprotección sobre el intermediario **121**, permitió obtener el lukianol A (**115**, Esquema 37).

⁵⁸ Boger, D. L.; Panek, J. S.; Coleman, R. S.; Sauer, J.; Huber, F. X. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5377-5379.



Esquema 37. Síntesis de la lamellarina O (3**) y lukianol A (**115**).**

Banwell y colaboradores⁵⁹ optaron por el uso de acoplamientos mediados por paladio para introducir los grupos arilo en el anillo de pirrol. La síntesis de Banwell comenzó con la preparación del 3,4-dibromopirrol-2-carboxilato de metilo protegido con el grupo TIPS **123**. Este último, se preparó a partir de pirrol *N*-TIPS protegido **122** a través de una reacción de bromación de las posiciones 3 y 4 con NBS seguido de una metalación de la posición 2. El anión resultante se atrapó con cloroformiato de metilo (Esquema 38).

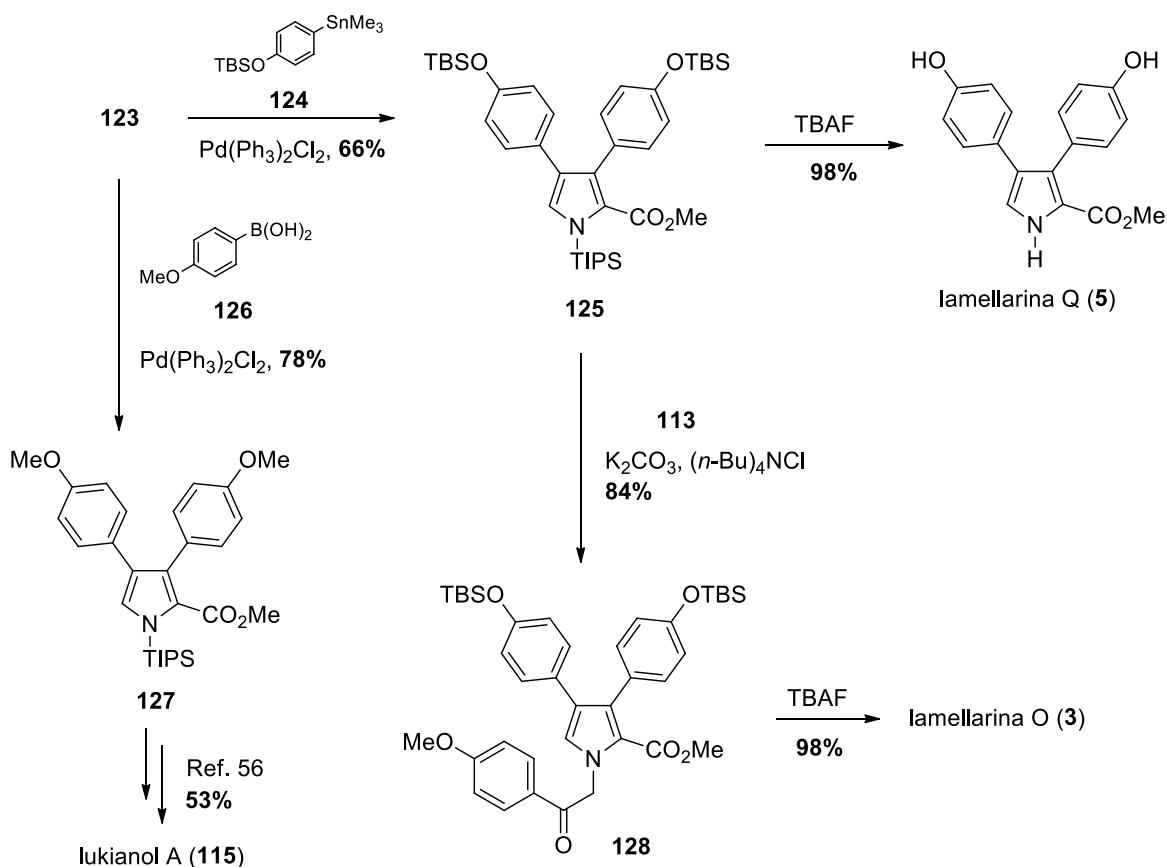


Esquema 38. Funcionalización del pirrol *N*-TIPS protegido.

⁵⁹ Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R. *Chem. Commun.* **1997**, 207-208.

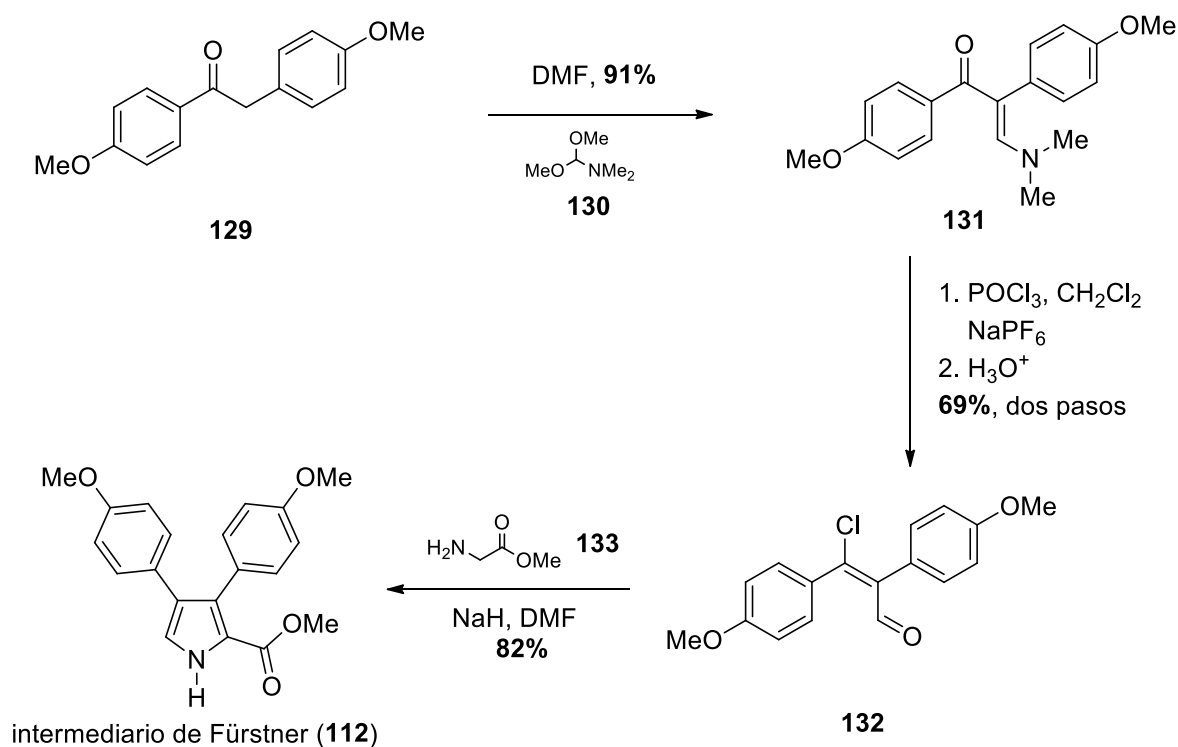
La introducción de los grupos arilo sobre **123**, se llevó a cabo a través de acoplamientos mediados por paladio; los sustratos para esta reacción, fueron diseñados en función al tipo de lamellarina que se deseaba preparar. Para la lamellarina Q (**5**), Banwell usó una reacción de Stille empleando 4-hidroxifenil-trimetil-estaño protegido con TBS (**124**) para producir el intermediario **125**, el cual es un precursor de la lamellarina Q (**5**). La formación de esta última se llevó a cabo a través de la remoción de los grupos TBS empleando TBAF. Este mismo intermediario **125**, se utilizó como materia prima para la síntesis de la lamellarina O (**3**) mediante una reacción de *N*-alquilación entre **125** y 4'-metoxi-2-bromoacetofenona (**113**) en presencia de K_2CO_3 . Posteriormente, la remoción de los grupos TBS del aducto **128** se llevó a cabo nuevamente con TBAF.

Finalmente, el acoplamiento de Suzuki entre el pirrol **123** y el ácido 4 metoxifenilborónico (**126**) formó el análogo del intermediario de Fürstner protegido con el grupo TIPS **127** el cual, empleando la metodología descrita por el propio Fürstner⁵⁶, permitió la obtención del lukianol A (**115**). Esta síntesis se ilustra en el Esquema 39.



Esquema 39. Síntesis de las lamellarinas Q (**5**), O (**3**) y lukianol A (**115**).

Gupton⁶⁰ y colaboradores presentaron una estrategia diferente para la preparación del Intermediario de Fürstner (**112**) la cual consistió en la condensación entre el éster metílico de la glicina (**133**) y el aldehído **132**. Los precursores para la síntesis de **132** se prepararon a partir de la α -arilacetofenona **129** y el dimetilacetal de la *N,N* dimetilformamida (**130**). El producto de esta reacción fue la amida viníloga **131** la cual se transformó al aldehído **132** empleando POCl_3 seguido de una hidrólisis ácida. Finalmente, la condensación entre los compuestos **132** y **133** permitió obtener el intermediario de Fürstner (**112**, Esquema 40).



Esquema 40. Obtención del intermediario de Fürstner (**112**).

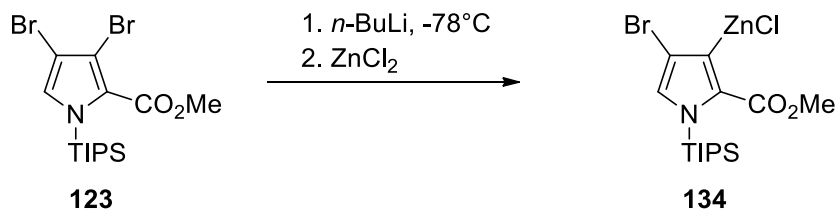
En 2004, Álvarez^{61,62} presentó una síntesis de lamellarinas Q (**5**) y O (**3**) en fase sólida empleando la resina de Merrifield como soporte polimérico. El eje central de esta síntesis lo constituyeron reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, con las cuales se logró unir el núcleo de pirrol al soporte polimérico. El Esquema 41 muestra la

⁶⁰ Gupton, J. T.; Krumpke, K. E.; Burnham, B. S.; Webb, T. M.; Shuford, J. S.; Sikorski, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14515-14522.

⁶¹ Marfil, M.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659-8668.

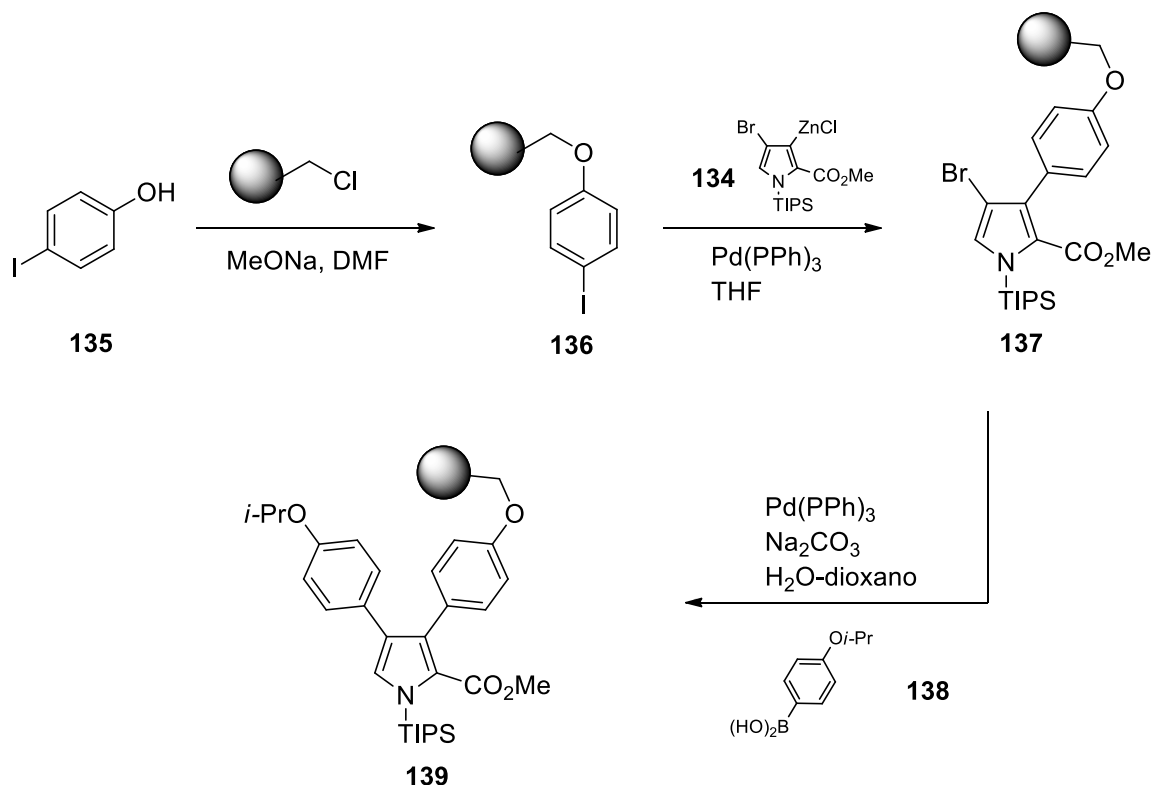
⁶² Fernandez, D.; Ahaidir, A.; Danelon, G.; Cironi, P.; Marfil, M.; Pérez, O.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Joule, J. A.; Álvarez, M. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 615-627.

preparación de uno de los intermediarios cruciales en el desarrollo del trabajo de Álvarez, el cual es un compuesto de organozinc que fue usado para un acoplamiento mediado por paladio.



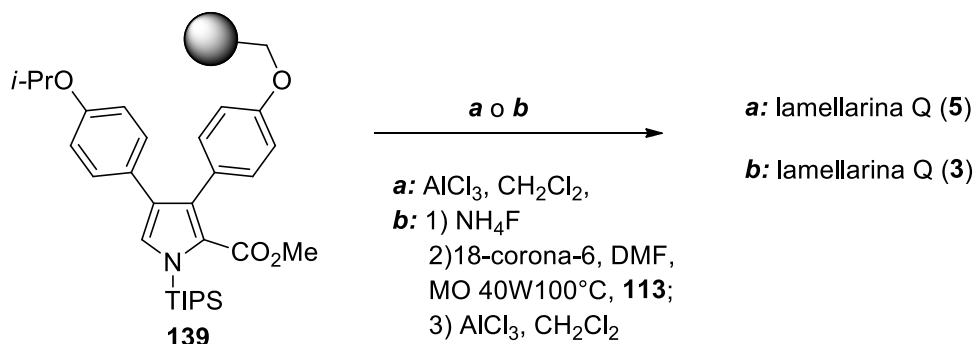
Esquema 41. Formación del intermediario de organozinc.

Con el compuesto de organozinc **134** formado, este grupo de investigación comenzó la síntesis en fase sólida mediante la reacción de la resina de Merrifield con 4-iodofenol (**135**) seguido de un acoplamiento mediado con paladio empleando **134**; lo anterior permitió fijar el núcleo de pirrol a la resina de Merrifield. La subsecuente reacción de Suzuki entre el bromopirrol **137** y el ácido 4-isopropoxifenilborónico (**138**) formó el esqueleto base **139** de las lamellarinas buscadas (Esquema 42).



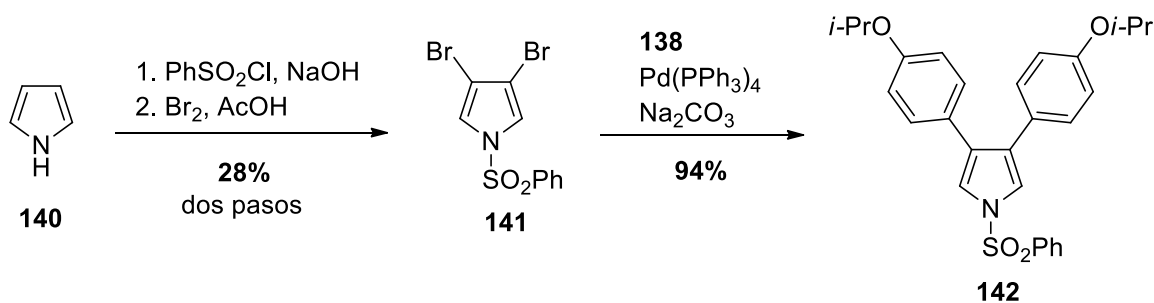
Esquema 42. Síntesis en fase sólida del esqueleto de las lamellarinas Q (**5**) y O (**3**).

Este intermediario **139**, fue punto de partida para la preparación de ambas lamellarinas; en el caso de la lamellarina Q (**5**), un tratamiento con AlCl_3 fue suficiente para retirar los grupos isopropilo, remover el grupo TIPS y al mismo tiempo liberar al producto deseado de la resina. Por otro lado, la lamellarina O (**3**) se obtuvo a través de una reacción de *N*-alquilación de **136** con la bromocetona **113** seguido de un tratamiento con AlCl_3 (Esquema 43).



Esquema 43. Obtención de las lamellarinas Q y O en fase sólida.

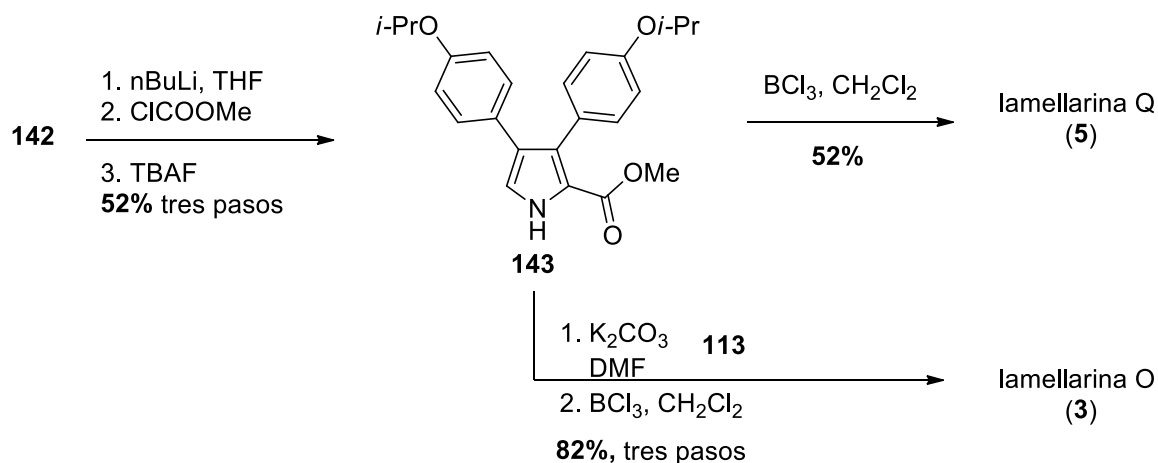
Más recientemente, Iwao⁶³ y su grupo de investigación diseñaron una síntesis de lamellarinas O (**3**) y Q (**5**), la cual incluyó la preparación de las lamellarinas P (**2**) y R (**4**) no ilustrada, a partir de sustratos sencillos y comercialmente disponibles. El material de partida fue pirrol (**140**) el cual se protegió empleando una sulfona. La subsecuente bromación de las posiciones 3 y 4, como consecuencia de la presencia de un grupo electroattractor en la posición 1, permitió introducir los grupos arilo en las posiciones adecuadas. Sin embargo, el grupo sulfona, necesario para dirigir la bromación a las posiciones 3 y 4, generó una disminución considerable en el rendimiento de reacción al disminuir la densidad electrónica del anillo de pirrol (Esquema 44).



Esquema 44. Funcionalización de las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrol.

⁶³ Fukuda, T.; Sudo, E.; Shimokawa, K.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 328-338.

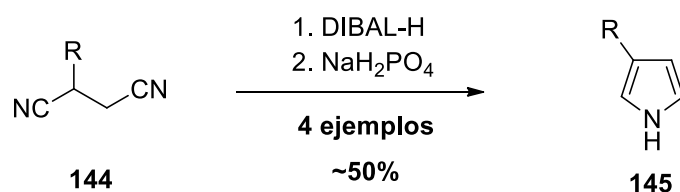
El pirrol 3,4-diarilsustituido **142** fue la plataforma de partida para la preparación de los compuestos naturales mencionados con anterioridad, y la ruta sintética se completó formando el anión de **142** con *n*-BuLi, el cual se atrapó con cloroformiato de metilo. La desprotección del pirrol **143** empleando BCl₃ generó la lamellarina Q (**5**) con un rendimiento moderado. Paralelamente, la *N*-alquilación de **143** con la α -bromoacetofenona **113** seguido de un tratamiento con BCl₃ proporcionó la lamellarina O (**3**, Esquema 45).



Esquema 45. Preparación de las lamellarinas Q y O a partir de un pirrol 3,4-diarilsustituido.

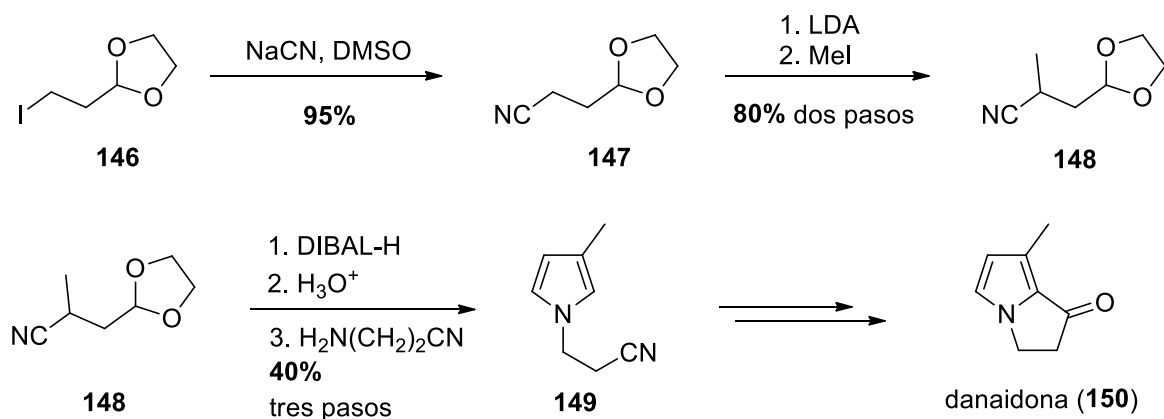
La mayoría de las síntesis presentadas anteriormente emplearon reacciones de acoplamiento mediadas por paladio para la introducción de los grupos arilo en las posiciones 3 y 4 del anillo heterocíclico. La razón se debe fundamentalmente a dos factores: primero, la reactividad típica del pirrol es hacia reacciones de sustitución electrofílica y en segundo lugar, las posiciones más favorecidas para este tipo de transformaciones son las posiciones 2 y 5. Con ello, resulta evidente que la introducción de los anillos bencénicos a través de una reacción de sustitución electrofílica aromática del pirrol no es sencilla en virtud primeramente, de que la reactividad natural de anillo orienta hacia otras posiciones no deseadas y finalmente, la disponibilidad de anillos bencénicos con carácter electrofílico es sumamente limitada. De hecho, los principales métodos de síntesis de arilpirroles son, justamente, los ejemplos ya referidos. En adición a lo anterior, la disponibilidad de métodos de síntesis para la preparación de arilpirroles se ve limitada aún más si se considera que los principales métodos de formación de este anillo heterocíclico no permite, de manera sencilla, funcionalizar las posiciones 3 y 4.

De los principales métodos estándares de formación de pirroles, la síntesis de Paal-Knorr es, probablemente, la más común para la formación de este tipo de heterociclos; sin embargo, la preparación de los compuestos 1,4-dicarbonílicos necesarios para la formación este tipo de heterociclos, en algunas ocasiones es complicada principalmente para la obtención de pirroles con sustituyentes en las posiciones C-3 y/o C-4. Como una alternativa a las síntesis anteriormente descritas, Babler⁶⁴ presentó una opción para subsanar estas dificultades preparando pirroles 3-sustituidos a través de una reducción de succinonitrilos α -sustituidos **144** empleando DIBAL-H, seguido de un tratamiento con NaH_2PO_4 (Esquema 46).



Esquema 46. Obtención de pirroles 3-sustituidos a partir de succinonitrilos.

Utilizando esta estrategia, Méndez⁶⁵ y colaboradores prepararon el compuesto danaidona (**150**) el cual es una feromona aislada de mariposas del genero *Lycorea*⁶⁶ (Esquema 47).



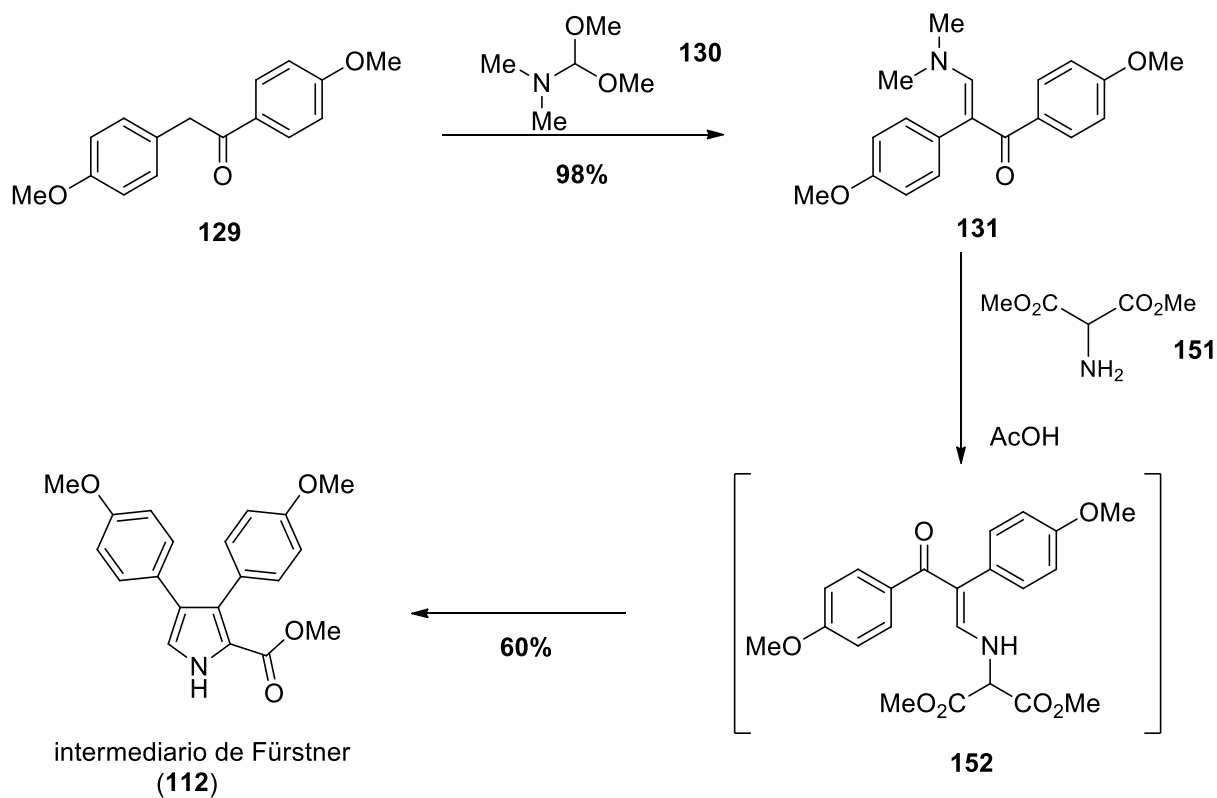
Esquema 47. Síntesis total de la danaidona.

⁶⁴ Babler, J. H., Spina, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1984** 25, 1659-1662.

⁶⁵ Méndez, J. M.; Flores, B.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4099-4102.

⁶⁶ Meinwald, J.; Meinwald, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1305-1310.

Posteriormente, fueron diseñadas otras metodologías para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituídos cuyas estrategias de síntesis han sido diversas. Por ejemplo, Kim⁶⁷ presentó una ruta sintética basada en la condensación de amidas vinílogas con aminomalonatos para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituídos y ejemplificó su utilidad con la síntesis del intermediario de Fürstner (**112**, Esquema 48).



Esquema 48. Obtención del intermediario de Fürstner vía un aminomalonato.

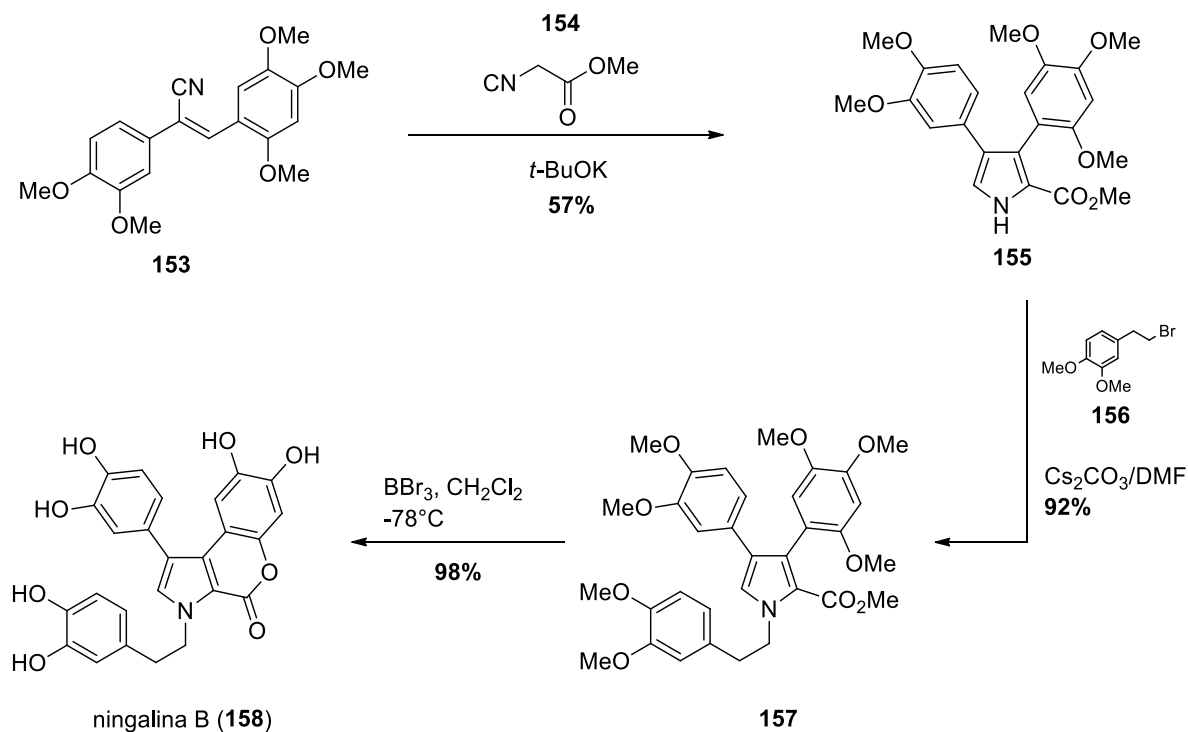
Como una opción novedosa a lo ya mencionado, Bullington⁶⁸ publicó una estrategia para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituídos así como la síntesis de ningalina B (**158**, Esquema 52) empleando una variante de la reacción de Barton-Zard; de hecho, esta reacción⁶⁹ ha sido utilizada para la preparación de pirroles con sustituyentes no aromáticos en las posiciones 3 y 4. En el caso del trabajo de Bullington, la condensación de diferentes acrilonitrilos con isocianoacetato de metilo **154** generó directamente el

⁶⁷ Kim, S.; Son, S.; Kang, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1403-1404.

⁶⁸ Bullington; J. L.; Wolff, R. R.; Jackson, P. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *7*, 9439-9442.

⁶⁹ Bhattacharya, A.; Cherukuri, S.; Plata, R. E.; Patel, N.; Tamez Jr., V.; Grosso, J. A.; Peddicord, M.; Palaniswamy, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5481-5484.

correspondiente pirrol-2-carboxilato de metilo con diferentes anillos bencénicos en las posiciones 3 y 4 de los cuales se ilustra el pirrol apropiado **155** para la síntesis de **158** (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis de ningalina B.

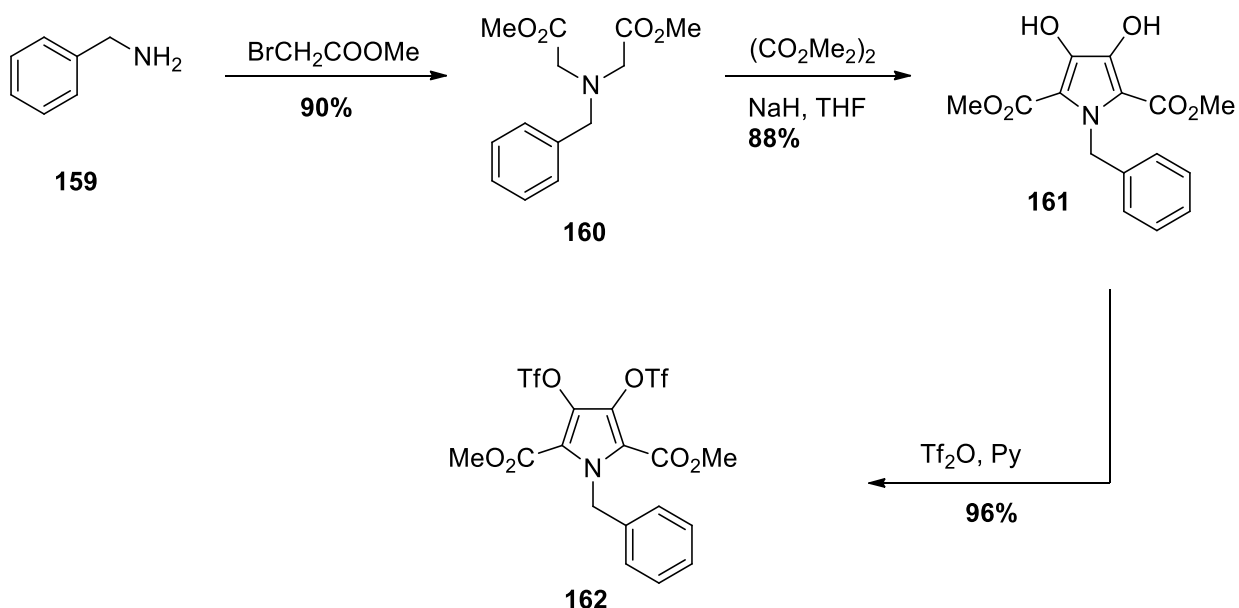
Iwao reportó la síntesis de storniamida A y lamellarina G⁷⁰ (la cual también fue empleada en la preparación de esta última⁵² en la cual hizo uso de una variante de la síntesis de tiofenos de Hinsberg^{71,72}); basado en estos resultados, diseñó⁷³ una ruta general para la obtención de pirroles tetrasustituidos. El primer paso de esta metodología se muestra en el Esquema 50 en donde se observa la construcción del núcleo de pirrol a través de una reacción de Hinsberg modificada. Estratégicamente, la presencia de los grupos triflato en las posiciones 3 y 4 del heterociclo deja abierta la posibilidad de llevar a cabo reacciones de acoplamiento mediadas por paladio.

⁷⁰ Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4443-4446.

⁷¹ Hinsberg, O. *Ber.* **1910**, *43*, 901-902.

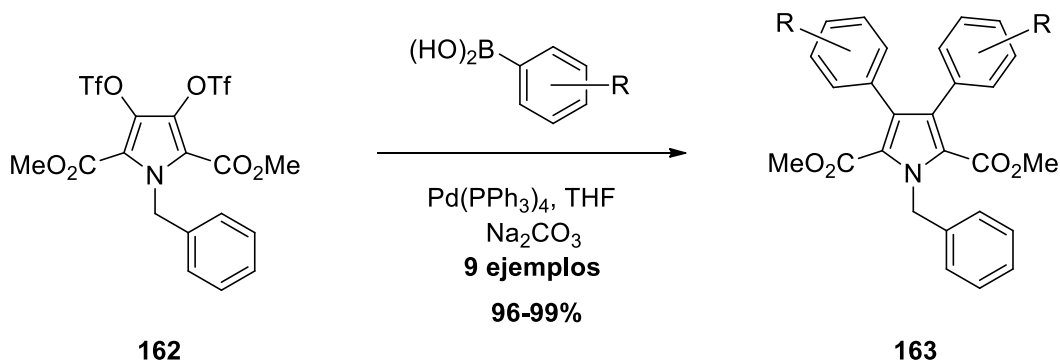
⁷² Wynberg, H.; Zwanenburg, J. J. *Org. Chem.* **1964**, *29*, 1919-1920.

⁷³ Fukuda, T.; Hayashida, Y.; Iwao, M. *Heterocycles* **2009**, 1105-1122.



Esquema 50. Preparación de pirroles tetrasustituidos.

El complemento de la secuencia de reacciones del Esquema 50, fueron acoplamiento mediados por paladio, específicamente reacciones de Suzuki, empleando una serie de ácidos fenilborónicos sustituidos lo cual dio origen a diferentes pirroles (Esquema 51).



Esquema 51. Funcionalización de pirroles tetrasustituidos.

De acuerdo a estos antecedentes, para la síntesis de lamellarinas resaltan, fundamentalmente, dos estrategias generales: la primera de ellas es la formación del heterociclo isoquinolina y el posterior ensamblaje de los anillos de pirrol y cumarina. La segunda, consiste en la formación del anillo de pirrol sobre el cual, los sustituyentes en las

posiciones 3 y 4 se introdujeron a través de reacciones de acoplamiento mediadas por paladio lo cual, en ocasiones, se tradujo en procedimientos largos y complicados que involucraron el bloqueo de la posición 1 para dirigir la sustitución del pirrol hacia las posiciones 3 y 4, lo cual generó un abatimiento en el rendimiento de reacción.

Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito un método de síntesis que permita la introducción de los sustituyentes arilo en las posiciones 3,4 del pirrol de manera sencilla, así como tampoco se han preparado, con facilidad, pirroles con este patrón de sustitución a través de los métodos de síntesis más comunes para este tipo de compuestos, específicamente empleando la reacción de Paal-Knorr.

Por lo anterior, surge la necesidad de diseñar un nuevo método de síntesis que constituya una solución a los inconvenientes mencionados con anterioridad para la obtención de pirroles con este patrón de sustitución.

En la presente tesis se describe un protocolo para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituidos y la estrategia de síntesis será descrita en capítulos anteriores.

III. Objetivos.

General:

- Diseñar un método para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituidos empleando una variación de la síntesis de pirroles de Paal-Knorr que permita el acceso a los heterociclos mencionados de una manera sencilla.

Particulares:

- Ilustrar el valor sintético del método antes referido a través de la preparación de dos productos naturales los cuales muestran importante actividad biológica: Lamellarinas Q, O y D.
- Llevar a cabo la caracterización estructural de los productos e intermediarios obtenidos empleando técnicas espectroscópicas comunes (RMN, IR y EM).

IV. Estrategia de Síntesis.

El diseño de una estrategia sintética para un compuesto orgánico, específicamente un heterociclo, puede llevarse a cabo fundamentalmente de dos maneras: mediante la modificación de un anillo heterociclo existente utilizando las reacciones apropiadas, o a través de la formación del mismo a partir de precursores lineales. La reactividad del anillo, su grado de funcionalización, la influencia electrónica y/o estérica de los grupos sustituyentes así como la disponibilidad de materias primas, son factores esenciales que definen cuál de las dos posibles rutas es más conveniente. Así mismo, el diseño de la síntesis debe poseer cierta flexibilidad que permita ajustar alguna reacción en el supuesto de que ésta no genere los resultados esperados.

En el caso de los pirroles, ya se ha mencionado que su reactividad típica es la sustitución electrofílica aromática en las posiciones 2 y 5 principalmente, como resultado de la distribución electrónica del anillo. Por tal motivo, la introducción de anillos bencénicos sobre el núcleo de pirrol de manera directa no es un proceso sencillo de llevarse a cabo.

Por estas razones, la modificación de un anillo de pirrol orientada hacia la obtención de lamellarinas no es sencilla; no obstante, ya se han revisado algunos ejemplos en los cuales los grupos bencénicos fueron introducidos empleando reacciones de acoplamiento mediadas por paladio lo cual requirió un mayor número de pasos, ya que previo a la introducción de los sustituyentes, es necesario llevar a cabo la funcionalización del pirrol en las posiciones adecuadas, ya sea con un halógeno, o como un derivado de ácido borónico, o bien, como se ha mostrado en los antecedentes, mediante la introducción de un grupo funcional que altere la distribución electrónica en el anillo de pirrol o modifique el ambiente estérico generando un cambio en la reactividad típica del heterociclo.

La otra alternativa, la preparación de pirroles a partir de compuestos lineales no aromáticos, ha sido utilizada ampliamente, lo que ha dado como resultado el establecimiento de métodos generales de obtención de pirroles, dentro de los cuales, las

reacciones de condensación entre compuestos 1,4-dicarbonílicos con aminas primarias o amoniaco, conocida como síntesis de Paal-Knorr, es una de las más empleadas para estos propósitos de acuerdo a lo discutido en el capítulo anterior.

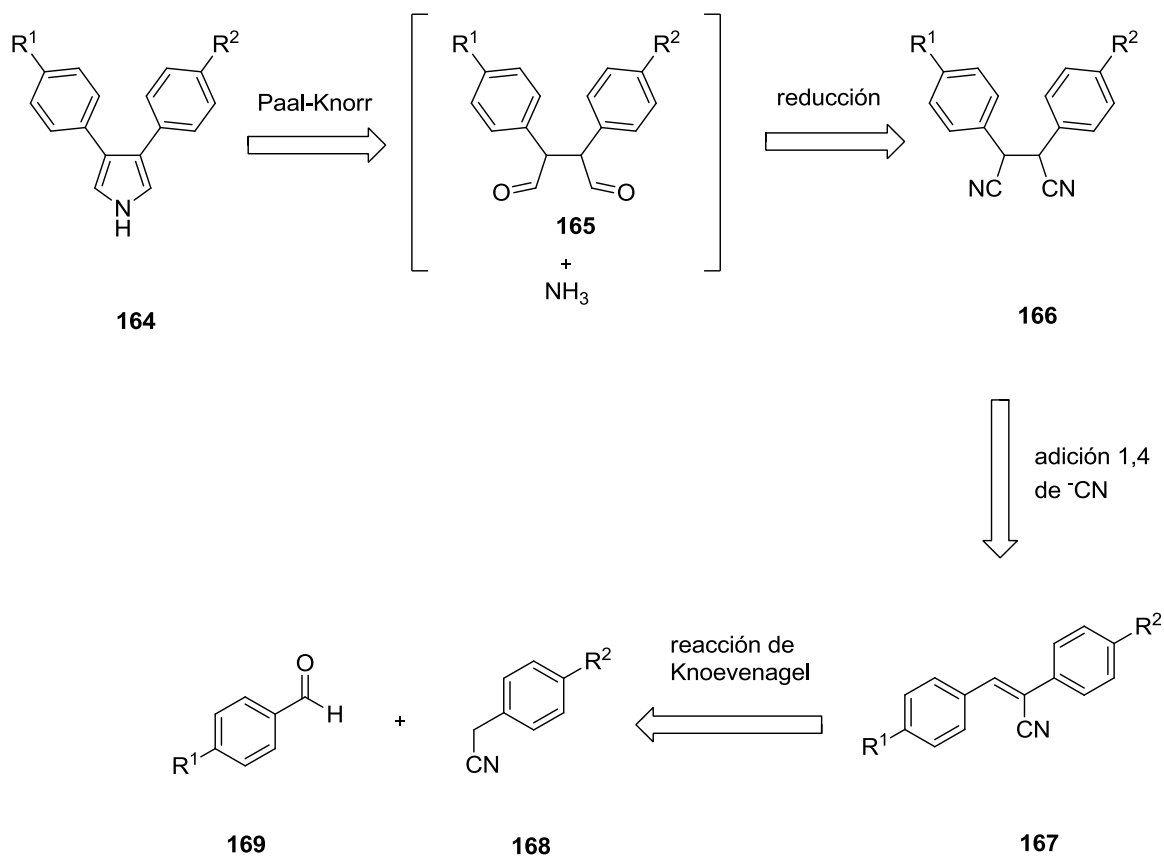
La síntesis de Paal-Knorr permite la obtención de pirroles 2,5-disustituídos e inclusive, es relativamente sencilla la preparación de pirroles con sustituyentes en la posición 1. Sin embargo, cuando se requiere un patrón de sustitución diferente que involucre los carbonos 3 y 4, la reacción de Paal-Knorr presenta algunas limitaciones, en particular por la dificultad inherente a la preparación de los compuestos 1,4-dicarbonilos requeridos como materiales de partida.

No obstante, existen grupos funcionales que pueden actuar como precursores de grupos carbonilos y que permiten la preparación del precursor lineal necesario para la formación de pirroles mono o disustituídos en las posiciones 3 y 4. Uno de los principales grupos que se han utilizado con este propósito son los nitrilos, ya que se conoce que su reducción parcial hacia la sal de iminio, seguido de una hidrólisis ácida, genera compuestos carbonílicos.

Por lo tanto, un compuesto 1,2-dinitrilo, esto es un succinonitrilo, es un excelente candidato para ser precursor de compuestos 1,4-dicarbonilos. La gran ventaja de usar este tipo de compuestos, es que los nitrilos permiten la introducción de diferentes grupos funcionales incluidos anillos bencénicos.

Con base en lo anterior, si se considera un pirrol 3,4-diarilsustituído de tipo **164**, su síntesis puede concebirse a través de una reacción de Paal-Knorr en la cual el precursor necesario, es el compuesto 1,4-dicarbonilo **165**. Sin embargo, considerando el hecho de la conocida inestabilidad de dialdehídos de tipo **165** y que los grupos nitrilo son excelentes precursores de compuestos carbonílicos, un posible equivalente sintético de **165** es el succinonitrilo diarilsustituído **166**.

El compuesto **166** puede prepararse a partir de un acrilonitrilo del tipo **167**, que a su vez puede obtenerse a través de una reacción de condensación entre fenilacetoneitrilos **168** y una serie de benzaldehídos **169** de acuerdo al análisis retrosintético mostrado en el Esquema 52.



Esquema 52: análisis retrosintético para la obtención de pirroles 3,4-diarilsustituídos.

Esta ruta de obtención de pirroles mostrada anteriormente, posee ciertas características que la hacen atractiva desde un punto de vista sintético: las materias primas son comercialmente disponibles y de bajo costo, las reacciones planteadas no requieren de condiciones extremas de reacción ni el uso de reactivos costosos.

Así mismo, los productos resultantes son pirroles en cuya estructura están presentes anillos bencénicos en las posiciones 3 y 4, con lo cual se reduce el número de pasos para su obtención al evitar la funcionalización previa de esas posiciones. Incluso, resulta evidente que los sustituyentes en los anillos bencénicos R^1 y R^2 no necesariamente deben ser iguales, lo que abre la posibilidad de la obtención de pirroles no simétricos. En adición a ello, no se necesita una fuente externa de amoníaco en virtud de que durante la reducción parcial de los succinotrilos estos grupos funcionales constituyen la fuente de nitrógeno requerida para la formación del anillo de pirrol.

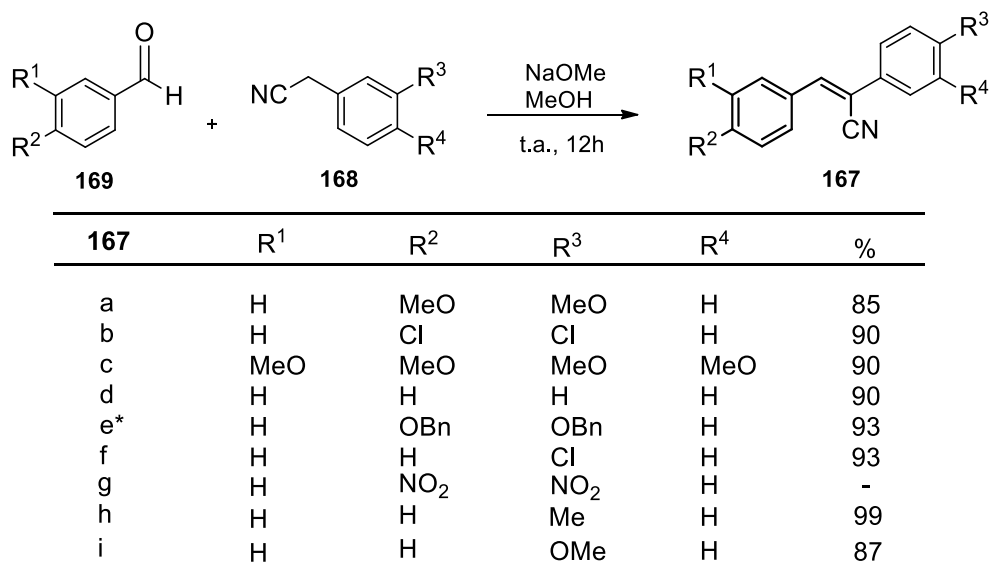
Finalmente, si los sustituyentes R^1 y R^2 son residuos de hidroxilos protegidos, es posible la preparación de algunos miembros del grupo de compuestos naturales llamados lamellarinas partiendo del núcleo de pirrol preparado por esta ruta.

V. Resultados y Discusión.

1. Síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos.

El uso de la reacción de Paal-Knorr empleando succinonitrilos como precursores de succinaldehídos es, de acuerdo a lo descrito en el Capítulo III, una opción viable para la preparación de pirroles, con la ventaja de que se pueden introducir bencenos sustituidos de una manera sencilla, lo cual incrementa el valor sintético a la estrategia propuesta. En este sentido, el primer paso de síntesis consistió en la reacción de condensación de tipo Knoevenagel^{74,75} entre una serie de benzaldehídos y fenilacetnitrilos con diferentes sustituyentes en el anillo bencénico (Tabla 1) empleando MeONa como base y MeOH como disolvente. Mediante este procedimiento, se obtuvieron los acrilonitrilos **167** en muy buenos rendimientos.

Tabla 1. Preparación de acrilonitrilos empleando una reacción de condensación de Knoevenagel.

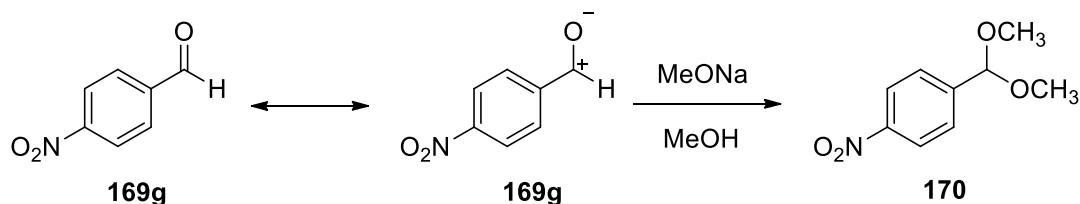


*Se requirió calentamiento a reflujo durante 8 horas

⁷⁴ Al-Shihry, S. *Molecules* **2004** 9, 658-665.

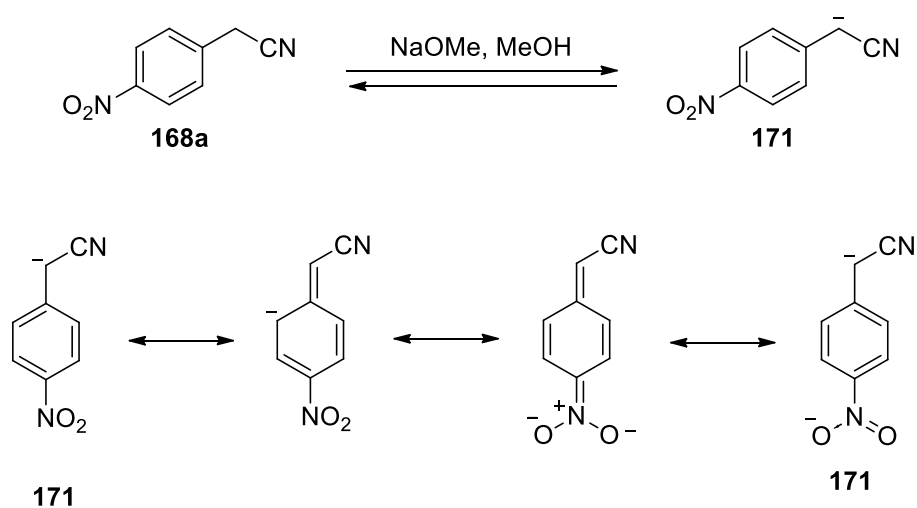
⁷⁵ Blanchi, D.; Alesso, E.; Moltrasio, G. *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 28, 230-234.

La reacción de condensación se llevó a cabo a temperatura ambiente, excepto para el compuesto **167e**, el cual por cuestiones de solubilidad del sustrato en el disolvente empleado, fue necesario calentar la mezcla de reacción a reflujo. En el caso de **167g**, se obtuvo un resultado inesperado ya que el producto mayoritario correspondió al dimetilacetal del 4-nitrobenzaldehído **170** (Esquema 53).



Esquema 53. Formación del acetal metílico del 4-nitrobenzaldehído.

Este resultado puede considerarse consecuencia de al menos uno de los siguientes argumentos: una electrofilia muy elevada del carbono del carbonilo en el 4-nitrobenzaldehído debido a la presencia del grupo nitro en la posición 4, o bien, una estabilidad inusual del anión resultante de la reacción entre la base y el 4-nitrofenilacetronitrilo por efectos de conjugación con ambos grupos electroattractores (Esquema 54) que no permitió la reacción entre el anión antes mencionado con el grupo carbonilo del 4-nitrobenzaldehído **168a**.



Esquema 54. Anión derivado de 4-nitrofenilacetronitrilo estabilizado por resonancia.

Para discernir entre ambos argumentos, el primero de ellos se asumió como cierto y para corroborarlo se hicieron diversos experimentos para investigar el efecto ya descrito. Para ello, se descartó el uso de metóxido de sodio y en su lugar se emplearon bases y disolventes no nucleofílicos (Tabla 2). Desafortunadamente, en ningún caso fue posible obtener el producto deseado, razón por la cual el sustrato se descartó. De esta manera, y de acuerdo a la información obtenida, concluimos que la inusual estabilidad del anión **171** sugiere ser el principal responsable de la baja reactividad de este compuesto hacia una reacción de condensación de tipo Knoevenagel.

Tabla 2. Diversas bases empleadas en la generación del anión **171**.

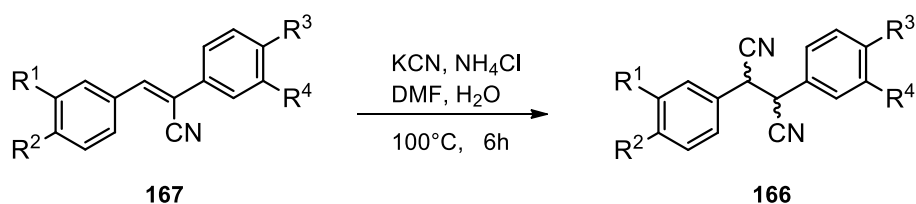
Experimento	Base	Disolvente
1	<i>t</i> -BuOK	MeOH
2	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH
3	<i>t</i> -BuOK	THF
4	DBU	THF
5	DABCO	THF

Otra consideración importante que debe mencionarse, es la estereoquímica de los acrilonitrilos correspondientes. En la Tabla 1 se ilustró el acrilonitrilo con estereoquímica *Z* debido a que es el isómero termodinámicamente más estable ya que se evita la repulsión estérica en los grupos arilo que se encuentran alrededor del enlace doble. Sin embargo, es necesario aclarar que no se realizaron experimentos que sustenten esta aseveración; no obstante, en los espectros de RMN-¹H se observa solamente una señal correspondiente al H vinílico por lo que se asume que corresponde al estereoisómero de configuración *Z* y esta aseveración es congruente con una serie de compuestos de estructura análoga presentes en la literatura⁷⁶ que fueron preparados por un método similar al usado en el presente trabajo y cuya estereoquímica analizada por RMN fue exclusivamente *Z*.

⁷⁶ Meyers, M. J.; Sun, J.; Carlson, K. E.; Marriner, G. A.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4230-4251.

El segundo paso consistió en la reacción de adición 1,4 (reacción de tipo Michael)⁷⁷ de KCN sobre los acrilonitrilos **167** en presencia de NH₄Cl en una mezcla DMF y H₂O con una proporción 3:1 respectivamente como disolvente. Bajo estas condiciones, la reacción proporcionó muy buenos rendimientos de los succinonitrilos correspondientes (Tabla 3). Debe mencionarse que todos los succinonitrilos **166** presentan una solubilidad muy baja en los disolventes orgánicos comunes incluyendo DMF y DMSO lo que dificulta su aislamiento y purificación.

Tabla 3. Reacción de adición conjugada entre KCN y 2,3-diarilacetonitrilos.



166	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	%
a	H	MeO	MeO	H	90
b	H	Cl	Cl	H	-
c	MeO	MeO	MeO	MeO	77
d	H	H	H	H	90
e	H	OBn	OBn	H	95
f	H	H	Cl	H	95
h	H	H	Me	H	89
i	H	H	OMe	H	94

Los primeros experimentos se realizaron empleando una concentración 0.075M con respecto a la DMF; sin embargo, al momento de escalar la reacción, la cantidad de este disolvente resultó demasiado grande lo cual, por razones de economía y generación de residuos, no es aceptable. Por tal motivo, la primera opción pensada para subsanar este inconveniente fue incrementar la concentración del sustrato a 0.15M con respecto a la DMF manteniendo constante el volumen de H₂O. Esto se planteó debido a que la presencia del agua es solamente como un co-disolvente para incrementar la solubilidad del KCN en la mezcla de reacción y no resultaba evidente que el agua pudiese alterar el curso de la misma.

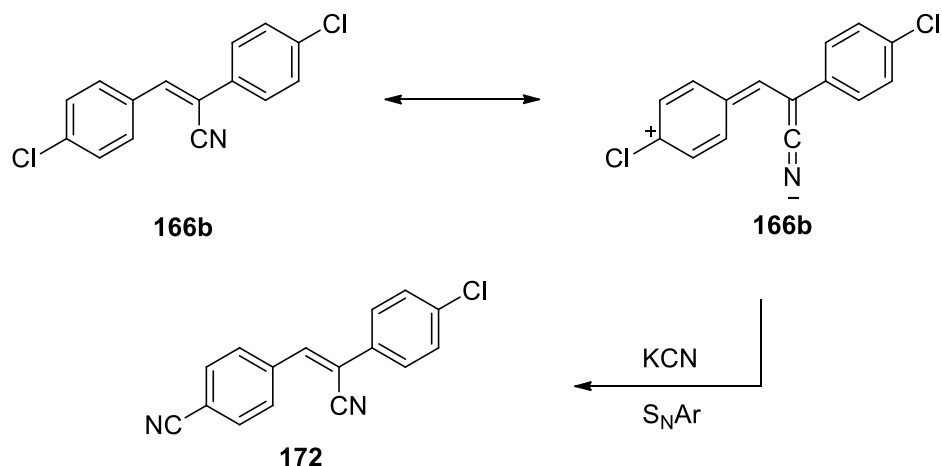
⁷⁷ Dogne, Y.; Le-Quesne, P. W. *Heterocycles* **2002**, *56*, 221-225.

No obstante, este cambio generó un fuerte abatimiento en el rendimiento de la reacción (por ejemplo, en el caso del compuesto **166a** el rendimiento obtenido con estas modificaciones fue de alrededor del 30% en todos los intentos); la hipótesis más viable es considerar que la disminución en la cantidad de DMF y la presencia de H₂O disminuyeron la solubilidad del acrilonitrilo en la mezcla de disolventes, aunque existe la posibilidad de reacciones parásitas entre el agua y el acrilonitrilo pero no se tiene evidencia que sustente este hecho.

La disminución en la cantidad de DMF era crucial en la optimización de la reacción, razón por la cual se realizaron una serie de ensayos los cuales, y después de mucha experimentación, mostraron que la adición 1,4 de KCN proporcionaba máximos rendimientos a una concentración de 0.15 M en DMF siempre y cuando la proporción en volúmenes de disolventes DMF:H₂O sea estrictamente 3:1.

Se realizaron experimentos adicionales buscando incrementar aún más la concentración del sustrato en DMF manteniendo la misma proporción de agua, sin embargo, el rendimiento para la obtención del succinonitrilo correspondiente, se abatió considerablemente (20-30% para el caso del compuesto **166a**) lo cual demuestra que la concentración máxima que puede emplearse en estos experimentos es 0.15 M.

En la Tabla 3, resalta el compuesto **166b** para el cual no se reporta rendimiento alguno. Esto se debe a que el producto de reacción, en realidad correspondió a una mezcla de al menos tres compuestos en proporciones similares los cuales, debido a la baja solubilidad inherente a este tipo de moléculas, no se aislaron para su caracterización individual. Sin embargo, de acuerdo con la estructura del acrilonitrilo precursor **167b**, uno de los átomos de Cl se encuentra afectado por la presencia del grupo electroattractor –CN y resulta plausible proponer reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) en competencia con la adición conjugada (Esquema 55).



Esquema 55. Reacción de sustitución nucleofílica aromática.

Lo anterior es congruente con la observación por CCF de 3 productos en la mezcla de reacción cuyas posibles estructuras se muestran en la Figura 10. Sin embargo, debe admitirse que no hay evidencia espectroscópica o espectrométrica que confirme o descarte las estructuras mostradas.

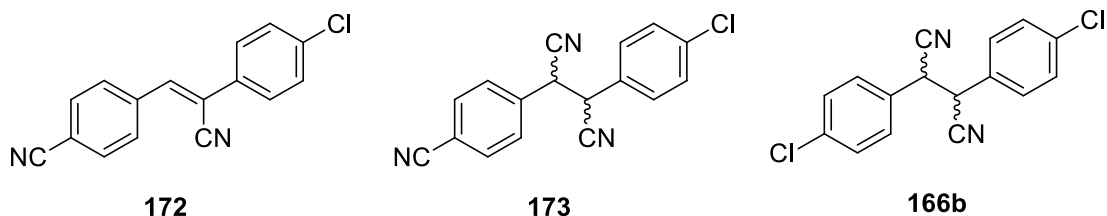


Figura 10. Posibles productos provenientes de una sustitución nucleofílica aromática.

Por otra parte, y como consecuencia de la reacción de adición de KCN tipo Michael, se generaron 2 centros estereogénicos y con ello la posibilidad de obtener 4 estereoisómeros conformados en dos mezclas racémicas.

Sin embargo, en algunos casos (compuestos **166a-166e**) ésto se ve simplificado si se considera que dos de los estereoisómeros constituyen un compuesto *meso* y los otros

dos, forman una mezcla racémica. Para fines completamente de identificación, y dado que el compuesto **166a** está descrito en la literatura⁸⁶, los diastereoisómeros fueron separados por recristalización de ácido acético y sus puntos de fusión comparados con los referidos en la literatura. En la Figura 11 se muestran los tres isómeros aislados a partir de la recristalización de ácido acético glacial. El compuesto **166a** corresponde al isómero *meso* (2*S*,3*R*) mientras que los succinonitrilos **166a-1** y **166a-2** corresponde a la mezcla diastereomérica *eritro* cuya separación de los enantiómeros (2*S*,3*S*) y (2*R*,3*R*) no es posible empleando soportes aquirales en la cromatografía en columna.

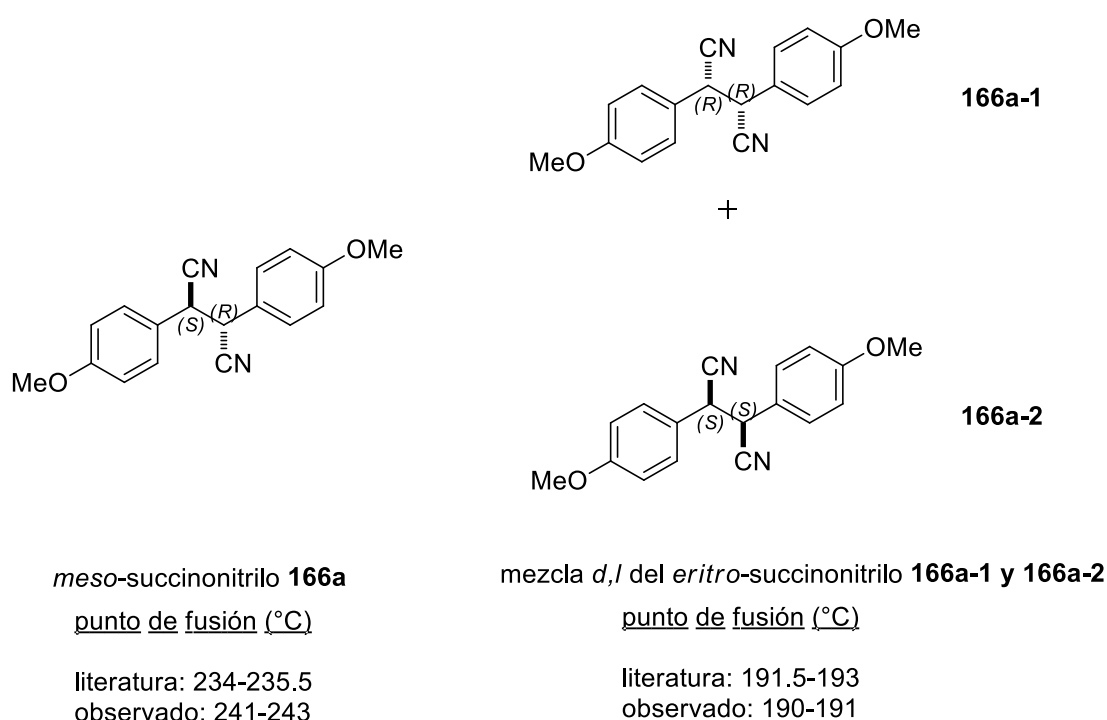


Figura 11. Diastereoisómeros del bis(4-metoxifenil)succinonitrilo.

Lo anterior se ve robustecido por las observaciones en el espectro de RMN-¹H (CDCl₃, TMS 0 ppm) del compuesto **166a** sin purificar (Figura 12) en el cual, solamente se aprecian dos señales en 4.17 y 4.19 ppm que corresponden al hidrógeno α al grupo nitrilo, lo que indica la presencia de diastereoisómeros en una relación aproximada 1:1. Estos resultados son consistentes a los descritos por Tsuge y

colaboradores⁷⁸ (quienes asignaron la señal de C-H en 4.2 ppm al compuesto *meso* (**166a**) en los cuales este producto (**166a**) y la mezcla *d,l* del *eritro*-succinonitrilo (**166a-1** + **166a-2**) se forman en proporciones similares aunque debe aclararse que Tsuge y colaboradores prepararon el succinonitrilo mencionado por una ruta sintética completamente diferente. Sin embargo, dado el carácter aquiral del producto deseado (pirroles 3,4-diarilsustituídos) y de acuerdo con los resultados de la subsecuente reacción de ciclación, la presencia de uno u otro diastereoisómero no afecta la formación del heterociclo deseado.

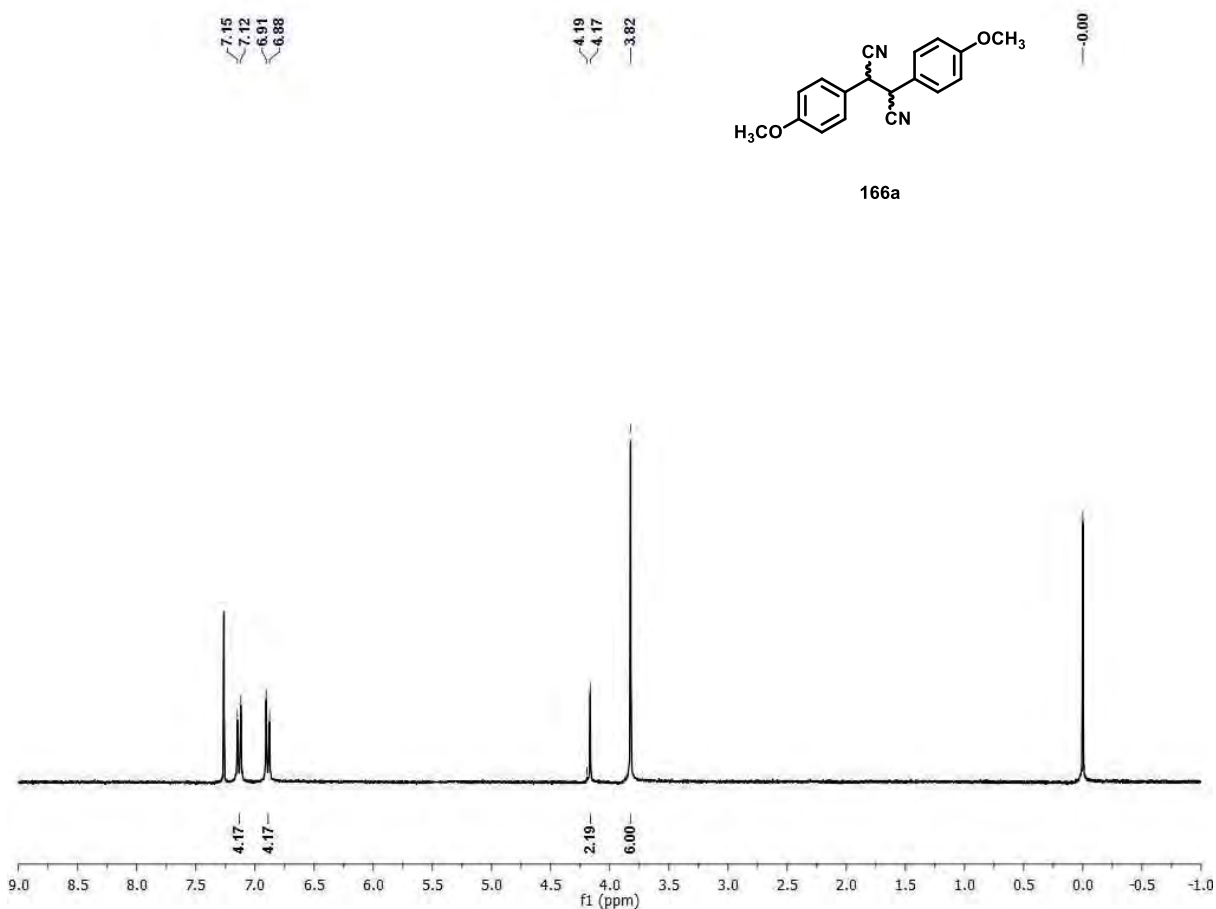


Figura 12. Espectro de RMN-¹H de la mezcla diastereomérica del bis(4-metoxifenil)succinonitrilo (**166a**).

⁷⁸ Tsuge, O.; Urano, S.; Iwasaki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 485-489.

Una vez preparados los succinonitrilos, la síntesis de los pirroles correspondientes se llevó a cabo a través de una reducción parcial de los grupos nitrilo, empleando DIBAL-H, seguido de una ciclación en medio ácido. Esta reacción, la reducción parcial, se estudió detalladamente debido a que si el número de equivalentes del agente reductor es excesivo, los productos de la reducción parcial de los grupos nitrilos (sales de iminio) pueden experimentar una segunda reducción hasta las aminas primarias correspondientes. En contraste, cantidades subestequiométricas de DIBAL-H no permiten la formación del heterociclo dado que la reducción de los grupos nitrilos no es completa. Esto motivo la realización de diversos experimentos a efecto de encontrar no solo el número de equivalentes de DIBAL-H óptimos, sino también estudiar el efecto de la concentración del mismo sobre el rendimiento de la reacción.

Al analizar la reacción de reducción, se deduce que se necesitan al menos 2 equivalentes del agente reductor para la formación completa de las sales de iminio correspondientes, por lo que se realizaron experimentos empleando diversas concentraciones de DIBAL-H y se encontró que el máximo rendimiento se obtenía empleando 2.5 equivalentes al utilizar el sustrato **166a** como compuesto modelo.

Los primeros experimentos se realizaron en benceno anhidro como disolvente y se empleó una solución comercial de DIBAL-H 1.0 M en tolueno, pero al agotarse ésta, se empleó una solución preparada a partir de DIBAL-H puro a una concentración mayor que 1.0 M, e incluso la inyección directa de DIBAL-H puro; sin embargo, el rendimiento de la reacción decayó notoriamente y en el caso de DIBAL-H puro, solamente se observaron trazas del pirrol buscado. Por ello, se decidió estudiar el efecto de la concentración del DIBAL-H para averiguar si era posible incrementar el rendimiento de la reacción. Se prepararon soluciones de DIBAL-H a diferentes concentraciones las cuales fueron utilizadas en la formación del pirrol correspondiente. Los resultados se pueden observar en la Figura 13, en cuya gráfica se aprecia que el rendimiento de la reacción es inversamente proporcional a la concentración del DIBAL-H lo cual es consistente con el argumento de una posible reducción de los grupos nitrilo hasta las aminas correspondientes.

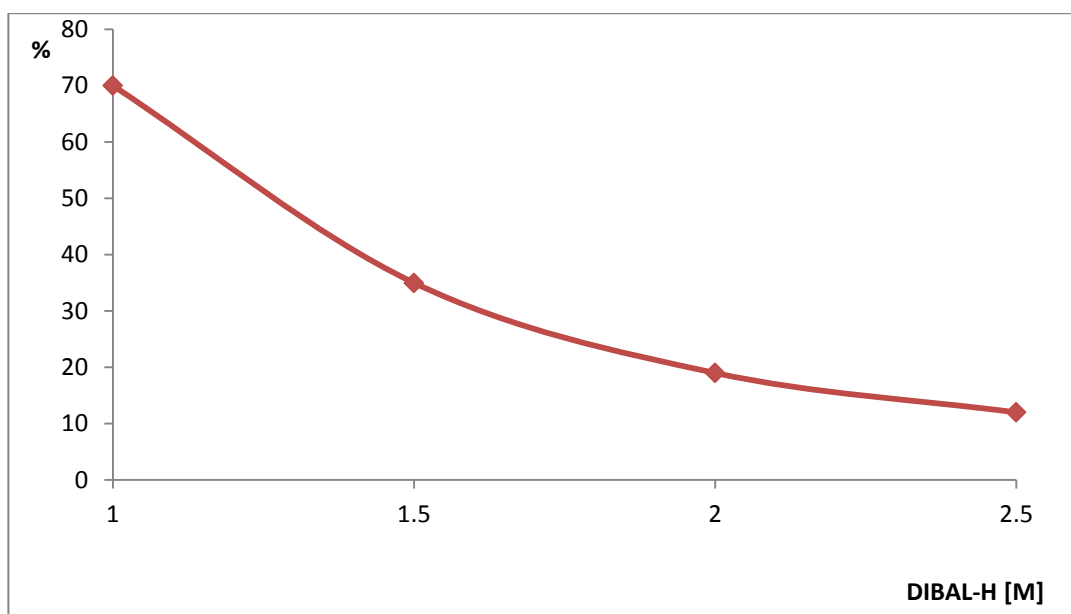
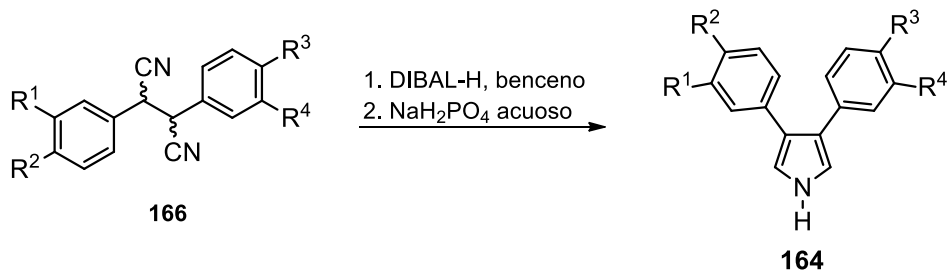


Figura 13. Efecto de la concentración de DIBAL-H en la reducción del succinonitrilo **166a**.

Otro factor importante que se consideró fue la temperatura de reacción, por ello se estudió su efecto a través del uso de tres disolventes con puntos de ebullición considerablemente diferentes. El primero de ellos fue THF (P. Eb. 65°C) seguido de benceno (P. Eb. 80°C) y tolueno (P. Eb. 110°C). Los mejores resultados se obtuvieron con el uso de benceno y ello se debe a que cuando se usó THF, se observó la formación de un gel el cual impidió la homogeneidad del medio de reacción. En el caso del tolueno, se cree que la temperatura de reacción fue suficientemente alta como para promover la descomposición del pirrol formado ya que se obtuvieron rendimientos muy bajos.

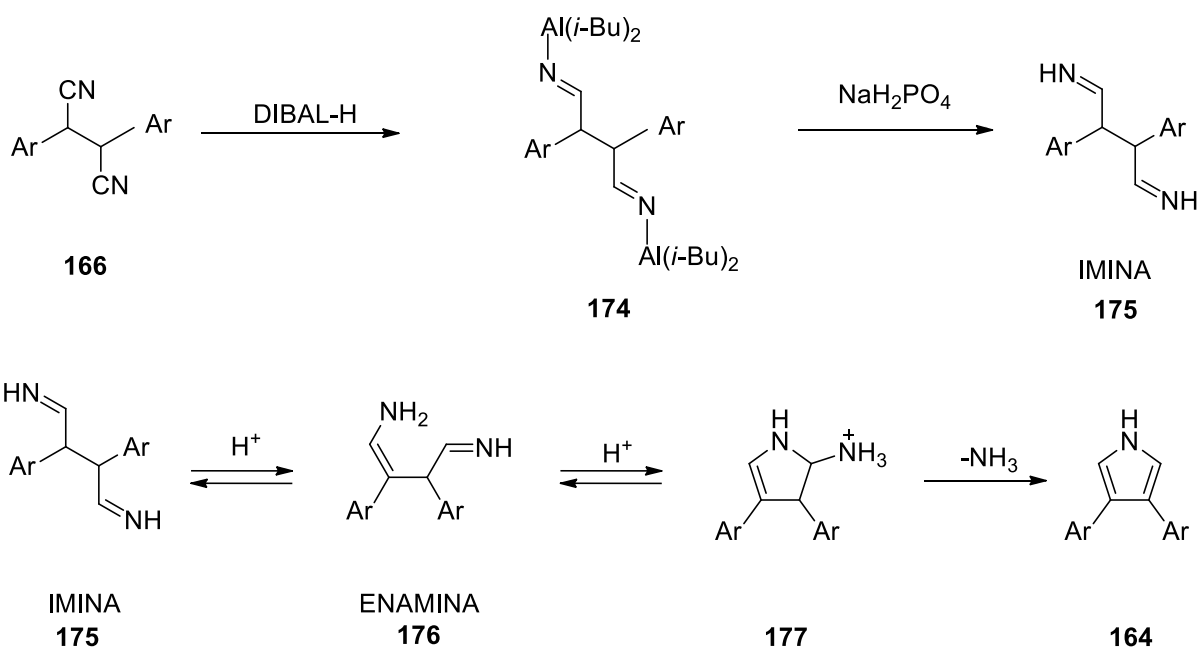
El segundo paso, la ciclación, se llevó a cabo empleando un medio ligeramente ácido (NaH_2PO_4 acuoso 1.5M) debido a que si se utilizaba un medio ácido fuerte (e. g. HCl acuoso) las iminas serían hidrolizadas hasta los grupos carbonilos correspondientes. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Secuencia de reacciones reducción-ciclación para la obtención de pirroles 3,4-diarilsustituídos.

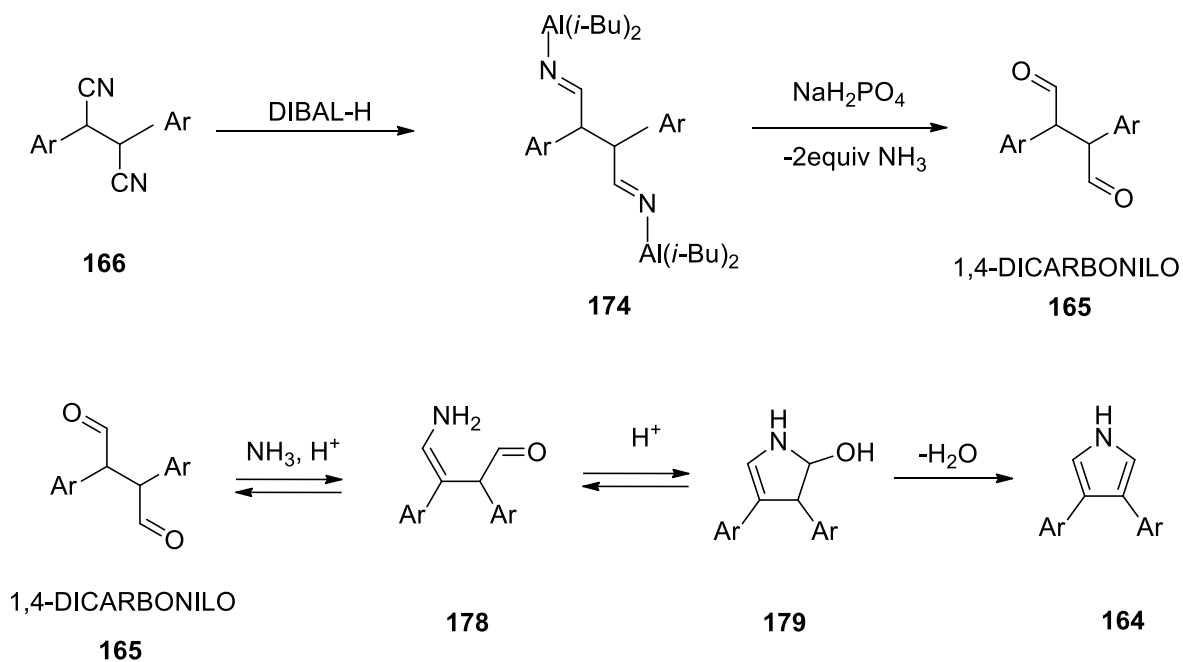


164	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	%
a	H	MeO	MeO	H	63
c	MeO	MeO	MeO	MeO	60
d	H	H	H	H	58
e	H	OBn	OBn	H	70
f	H	H	Cl	H	65
h	H	H	Me	H	60
i	H	H	OMe	H	73

Es interesante discutir acerca del mecanismo de reacción en la formación del pirrol, debido a que existen dos posibilidades a través de las cuales se puede formar el heterociclo. En ambos casos, resulta evidente que el primer paso es la reducción parcial de los nitrilos; sin embargo, las iminas resultantes pueden tomar uno de dos caminos como consecuencia de la adición de la solución de NaH_2PO_4 : en el primero de ellos (Esquema 56) se propone una ciclación intramolecular de las iminas a través de una tautomería imina-enamina con eliminación de amoníaco, lo cual se ve robustecido si se considera que todos los pasos son intramoleculares. En el segundo caso (Esquema 57) se propone una ruta basada en la hidrólisis completa de las iminas hasta el compuesto 1,4-dicarbonílico **165** con liberación de dos equivalentes de amoníaco y posteriormente llevar a cabo una verdadera síntesis de Paal-Knorr. Sin embargo, la hidrólisis normalmente requiere un ácido mineral más fuerte (e. g. HCl) y es difícil pensar que un ácido débil como el NaH_2PO_4 sea capaz de hidrolizar por completo al compuesto **174**. Adicionalmente, este mecanismo es menos favorecido si se considera que las reacciones son intermoleculares.



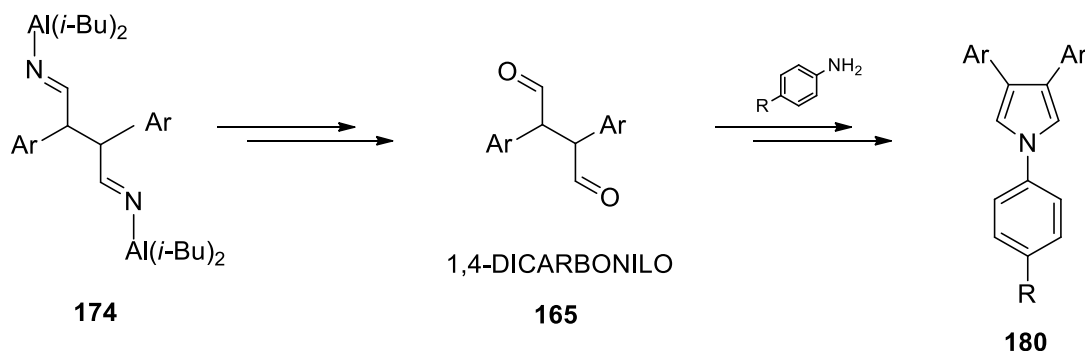
Esquema 56. Mecanismo para la ciclación del anillo de pirrol a través de la formación de una imina.



Esquema 57. Mecanismo para la ciclación del anillo de pirrol a través de la formación de un compuesto 1,4-dicarbonilo.

Para descartar una de las dos propuestas, se realizaron algunos experimentos. El primero de ellos consistió en adicionar una fuente externa de amoníaco durante el proceso de hidrólisis esperando que con base en el principio de Le-Chatelier, el rendimiento de la reacción debería incrementarse como consecuencia de un desplazamiento del equilibrio hacia los productos. Durante la obtención del pirrol **164a**, se adicionaron diferentes fuentes de amoníaco (NH₄Cl, NH₄Br, NH₄OAc); sin embargo, todos estos experimentos mostraron un decaimiento significativo del rendimiento de la reacción (entre el 10 y 20%) lo cual sugiere que el segundo mecanismo es poco probable de que se lleve a cabo. En otras palabras, es más probable que la formación del pirrol ocurra a través del primer mecanismo que involucra el equilibrio imina-enamina.

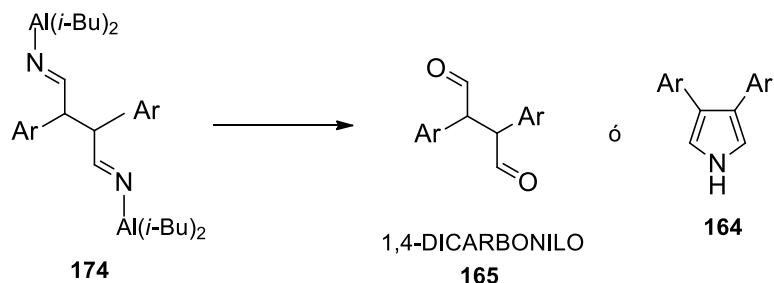
En adición a ello, y con la intención de preparar la lamellarina R (**4**), se diseñó un nuevo experimento, en el cual el intermediario imínico **174** se intentó hidrolizar hasta el compuesto dicarbonilo **165**; seguido de la adición de una amina aromática con el objetivo de obtener un pirrol *N*-arilsustituido **180** (Esquema 58).



Esquema 58. Ruta de síntesis para la obtención de pirroles *N*-arilsustituidos.

No obstante, la hidrólisis de **174** bajo diferentes condiciones generó, en todos los casos, el pirrol correspondiente más productos de descomposición. La Tabla 5 muestra las condiciones de reacción empleadas a efecto de obtener el compuesto 1,4-dicarbonilo; dichas reacciones fueron monitoreadas por CCF y no fueron aisladas ni purificadas.

Tabla 5. Estudio de la hidrólisis de **174** bajo diferentes condiciones de reacción.



condiciones	producto observado
HCl 2N	164
H ₂ SO ₄ 1M	164
H ₂ O	164
NaHCO ₃ 10%	164
K ₂ CO ₃ 10%	164

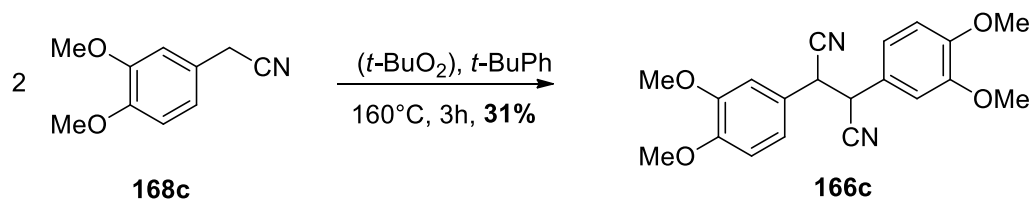
Los resultados de la Tabla 5 son muy importantes, y en ellos se aprecia que la formación del pirrol no depende de una fuente externa de amoníaco, sino que basta con liberar las iminas a partir de **174** para que se lleve a cabo una reacción intramolecular de ciclación. Esto constituye la única explicación razonable para justificar la ciclación del anillo de pirrol en medio neutro y en presencia de bases aunque debe aclararse que el rendimiento se maximiza empleando ácidos débiles como el NaH₂PO₄.

Aunque no fue posible obtener la lamellarina R (**4**) por este método, los experimentos antes mencionados indican con mayor claridad que el mecanismo de reacción es el ilustrado en Esquema 59, es decir, la formación del anillo de pirrol se lleva a cabo a través de una ciclación intramolecular de la imina de estructura general **174**.

Los pirroles fueron obtenidos en muy buenos rendimientos para este tipo de compuestos heterociclos, sobre todo si se considera que muchos de ellos presentan grupos electrodonadores (activantes) dentro de su estructura, lo que los hace más reactivos hacia reacciones de polimerización, en especial con trazas de algún ácido.

De acuerdo con los rendimientos mencionados con anterioridad, no se observa influencia de los sustituyentes en el anillo bencénico sobre el rendimiento para la formación de pirroles, independientemente si dichos sustituyentes son electrodonadores (e.g. -OMe, -OBn), electroattractores (-Cl) o bien, si el carácter electrónico de los sustituyentes no posee un influencia considerable. Así mismo, debe señalarse que los productos **164f-164h** (Tabla 4), a diferencia de sus demás análogos, son pirroles no simétricos. Esto es importante debido a que la metodología desarrollada en el presente trabajo, demuestra que es posible la preparación de pirroles con sustituyentes diferentes en cada uno de los anillos bencénicos, lo cual resalta su utilidad sintética.

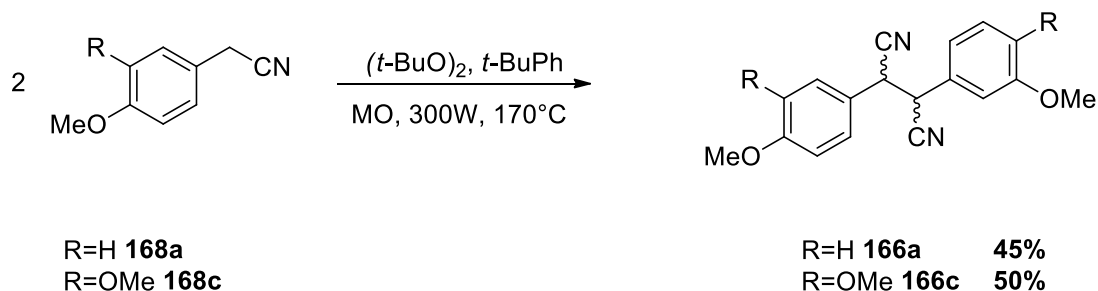
Finalmente y como un esfuerzo orientado hacia la simplificación de la ruta sintética de pirroles 3,4-diarilsustituidos discutida a lo largo del capítulo, se exploró la posibilidad de obtener los succinonitrilos precursores de tipo **166** por medio de un acoplamiento oxidativo⁷⁹ entre dos equivalentes de arilacetnitrilos del tipo **168**. Para ello se empleó el sustrato **168c** como compuesto modelo. El primer intento que se realizó en este sentido fue empleando peróxidos, en especial peróxido de *t*-butilo, en dietilbenceno como disolvente y a 160°C. Sin embargo, no se observó la formación del producto deseado y en su lugar se obtuvo un sólido café que no correspondió con el succinonitrilo buscado. Se decidió cambiar el disolvente por *t*-butilbenceno y con ello se pudo obtener el succinonitrilo **166c** en un 31% de rendimiento (Esquema 59).



Esquema 59. Obtención de succinonitrilos vía un acoplamiento oxidativo.

⁷⁹ Jeffreys, J. A. D.; Gillespie, K. M.; Bruce, J.; Bansal, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1193-1195.

Sin embargo, el rendimiento de esta reacción está muy por debajo del obtenido por el método convencional y la pureza del producto no es la óptima ya que por RMN-¹H se observaron pequeñas señales que no corresponden al producto deseado aunque éste se encuentra como producto mayoritario (>90%). Aunado a ello, la baja solubilidad de este tipo de compuestos dificulta enormemente su purificación sea ésta por cromatografía o bien por recristalización. La optimización de esta reacción se intentó llevándola a cabo en un horno de microondas de uso de laboratorio y de esta manera se logró obtener dos succinonitrilos (**166a** y **166c**) en un tiempo muy corto de reacción (30 minutos) con rendimientos moderados. De igual manera, la pureza de los productos fue inferior a la obtenida por el método original (Esquema 60).



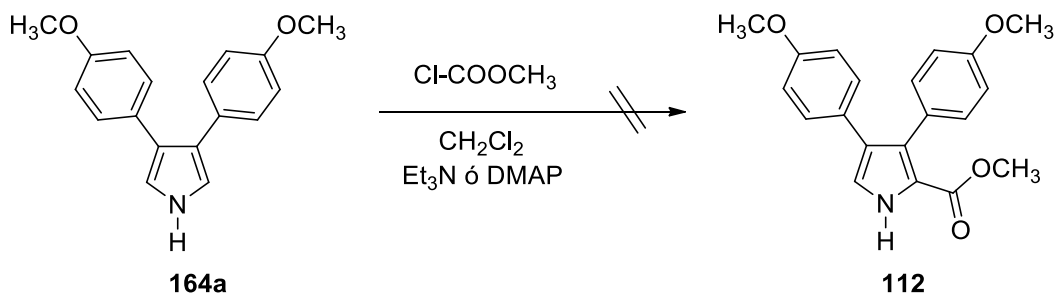
Esquema 60. Obtención de succinonitrilos vía un acoplamiento oxidativo.

2. Preparación de los productos naturales lamellarinas Q y O.

En este punto, se ha descrito una metodología versátil y práctica para la preparación de pirroles 3,4-diarilsustituidos. Sin embargo, la preparación de compuestos de origen natural con propiedades farmacéuticas es siempre deseable, ya que se pone de manifiesto el potencial del protocolo sintético previamente descrito. Lo anterior se demostró mediante la preparación de las Lamellarinas Q (**5**) y O (**3**) cuyas propiedades biológicas son importantes de acuerdo a lo descrito en el capítulo II.

La más sencilla de las lamellarinas, y punto de partida para la obtención de muchos otros miembros de esta familia es, sin duda, la lamellarina Q (**5**) la cual ha demostrado poseer buenas propiedades antibacterianas y una actividad citotóxica moderada. La lamellarina O (**3**) posee una actividad citotóxica moderada, pero sus propiedades como antibiótico son muy elevadas.

Motivado por ello, se sintetizó, como compuestos modelo, el intermediario de Fürstner (**112**) a partir del pirrol **164a** (Tabla 4), en el cual los grupos metilo, de acuerdo a lo descrito en la literatura,⁸⁰ pueden removerse empleando ácidos de Lewis, en particular haluros de boro. Específicamente el complejo $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ha sido utilizado ampliamente para estos fines. La preparación del intermediario de Fürstner (**112**) se llevó a cabo primeramente empleando una reacción de acilación del pirrol **164a** con ClCO_2Me ,⁸¹ el cual introduce de manera directa el grupo carbometoxi presente en **112** (Esquema 61).



Esquema 61. Acilación fallida del pirrol **164a** empleando cloroformiato de metilo.

Desafortunadamente, esta reacción de acilación no generó el producto deseado, incluso en presencia de catalizadores tales como Et_3N y DMAP. Al monitorear el curso de la reacción empleando la técnica de CCF, únicamente se observó la presencia de materia prima sin reaccionar y un subproducto de polaridad elevada el cual quedó retenido en el punto de aplicación, por lo cual no fue aislado ni caracterizado.

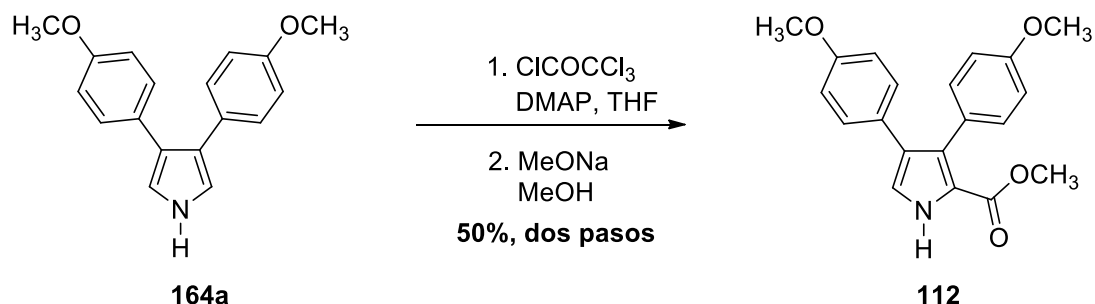
Estos experimentos fallidos pueden encontrar justificación en al menos uno de los siguientes argumentos: un carácter electrofílico bajo del agente acilante o bien, una

⁸⁰ Clive, D. L. J.; Peny, J.; Fletcher, S. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2330-2344.

⁸¹ Brittain, J. M.; Jones, R. A.; Arques, J. S.; Saliante, T. A. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 231-248.

nucleofilia deficiente del anillo de pirrol. Sin embargo, este último argumento se ve desfavorecido si se considera el hecho de que el sustrato presenta grupos metoxido sobre los anillos bencénicos en las posiciones adecuadas, los cuales son electrodonadores y están conjugados con el anillo de pirrol y en consecuencia, introducen densidad electrónica al heterociclo; dicho de otra manera, el pirrol está activado con respecto a una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}).

Por ello, el argumento más viable es considerar una baja electrofilia del cloroformiato de metilo bajo las condiciones de reacción empleadas, razón por la cual se decidió cambiar el agente acilante por otro de mayor reactividad y que al mismo tiempo permitiera la obtención del éster metílico presente en la lamellarina Q (**5**). El agente acilante seleccionado fue el cloruro de tricloroacetilo ($ClCOCl_3$)⁸² cuya reacción con **164^a** se llevó a cabo en presencia de DMAP en THF como disolvente, seguido de un tratamiento con una solución de MeONa en metanol a efecto de transformar la tricloroacetona intermediaria, en el éster metílico correspondiente con un rendimiento moderado (Esquema 62).



Esquema 62. Acilación del pirrol **164^a** en una secuencia de dos pasos.

Sin embargo, si se considera que la reacción emplea 1.7 equivalentes de DMAP, es conveniente explorar el uso de un sustituto de la misma menos tóxico y más económico. Para ello, se realizaron experimentos empleando diferentes aminas como catalizadores de la reacción de acilación y que al mismo tiempo actúen como bases a efecto de neutralizar el HCl que se genera como subproducto de la misma; se eligieron Et_3N e imidazol en diferentes disolventes con y sin presencia de DMAP según se ilustra en la Tabla 6.

⁸² Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth. Coll. VI* **1988**, 618-620.

Tabla 6. Exploración de la reacción de acilación con diferentes bases.

Experimento	Base	Catalizador	Disolvente	%
1	Et ₃ N	-	THF	*
2	Et ₃ N	DMAP 0.1 Eq.	THF	24
3	imidazol	-	THF	33
4	imidazol	DMAP 0.1 Eq.	THF	48
5	imidazol	DMAP 0.1 Eq.	CH ₂ Cl ₂	*
6	imidazol	DMAP 0.1 Eq.	éter	*
7	imidazol	DMAP 0.1 Eq.	CH ₃ Cl	*

* por CCF, no se observó la formación del producto deseado

De acuerdo a la Tabla 6, la combinación de imidazol (1.7 eq) y DMAP (0.1 eq) en THF fue la que proporcionó mejores resultados. En realidad el rendimiento es prácticamente el mismo que cuando se usa solamente DMAP. Adicionalmente, se probaron otros disolventes buscando un incremento en el rendimiento de reacción como consecuencia de una mayor solubilidad de las sales involucradas, pero el resultado fue adverso.

Con ello, quedó resuelto el inconveniente antes mencionado y se demostró que el uso de imidazol en presencia de cantidades catalíticas de DMAP es una excelente opción si se pretende realizar la reacción en cantidades multigramos. Sin embargo, se debe señalar que la optimización de esta reacción requirió de mucha experimentación debido a que el pirrol **164a** es un compuesto sumamente sensible a la presencia de ácidos, y si se toma en cuenta que un hecho inherente a los cloruros de ácido es la presencia de HCl, fue necesario ajustar la cantidad de agente acilante y de base a efecto de maximizar el rendimiento.

Los resultados concluyeron que con 1.5 equivalentes del agente acilante y 1.7 equivalentes de imidazol (o DMAP) se obtiene el máximo rendimiento; no obstante, el monitoreo de la reacción por CCF demostró la presencia de cantidades considerables de materia prima que oscilaron entre 30 y 35% la cual fue reciclada mientras que el faltante al

parecer corresponde a productos de descomposición debido a trazas de ácido provenientes del agente acilante.

La identificación del intermediario de Fürstner (**112**) se realizó a través del uso de las técnicas espectroscópicas convencionales (RMN de ^1H y ^{13}C , EM, IR) de las cuales, dada la importancia de **112**, debe analizarse su espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS 0 ppm) el cual se muestra en la Figura 14.

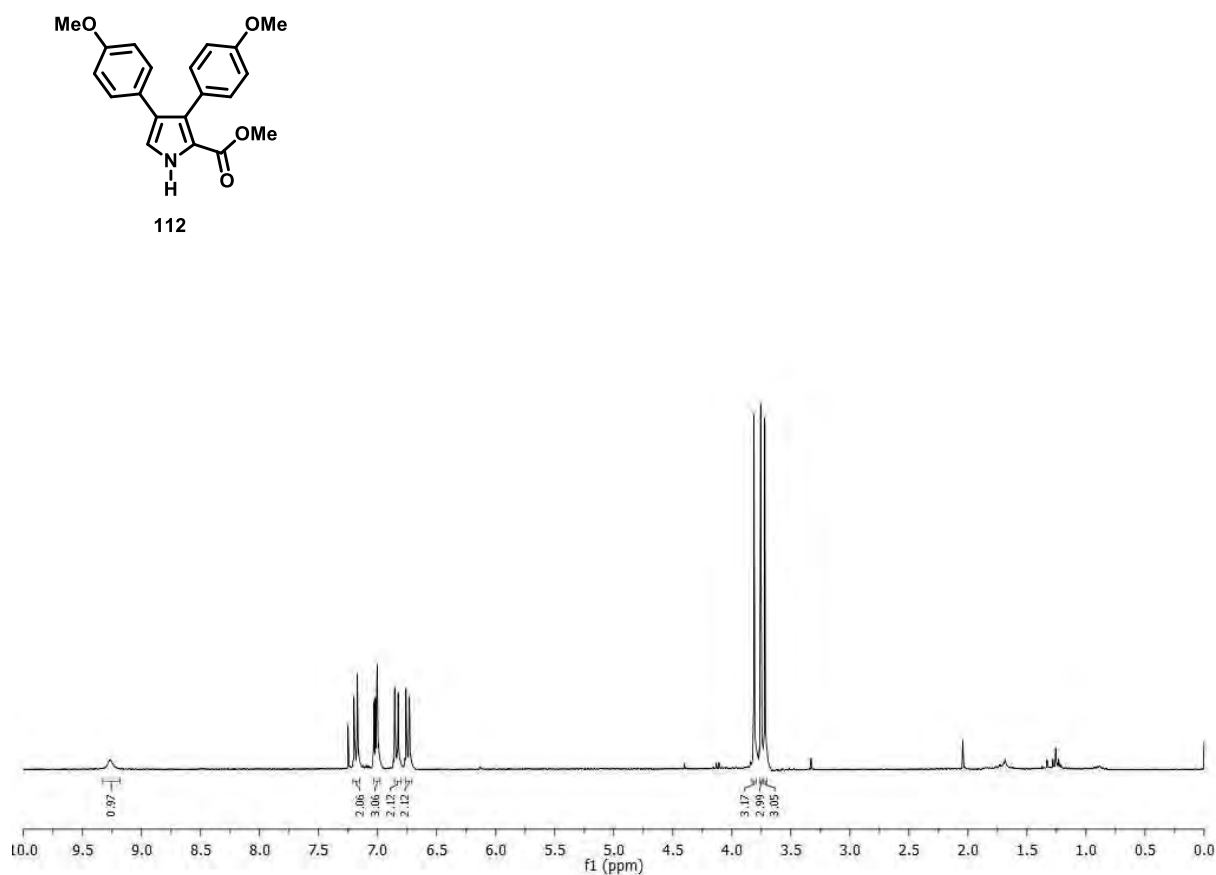


Figura 14. Espectro de RMN- ^1H del intermediario de Fürstner (**112**).

En la región alifática, se aprecian tres señales simples con una integración para tres átomos de hidrógeno cada una de ellas que corresponden a los dos grupos metilo de los éteres fenólicos, así como del grupo éster. Dado que la diferencia en el desplazamiento

entre las tres señales es muy pequeña, no resulta sencillo, con un espectro simple de RMN-¹H, asignar con certeza estas señales, por lo cual no se proporciona asignación alguna. No obstante, esta evidencia es suficiente para corroborar la presencia de los tres grupos metilo. La región aromática está conformada por dos sistemas dobles, cada uno de ellos característico de anillos bencénicos con sustituyentes en las posiciones 1 y 4 (*p*-disustituidos). En esa misma región aromática, se observa una señal doble en 6.98 ppm (*J*= 3.3 Hz) que corresponde al átomo de hidrógeno de la posición 5 del anillo heterocíclico acoplado con el hidrógeno de la posición 1 (N-H). Finalmente, el átomo de hidrógeno presente en la posición 1 del anillo de pirrol (N-H) generó una señal simple y ancha que integra para 1 átomo de hidrógeno en 9.24 ppm.

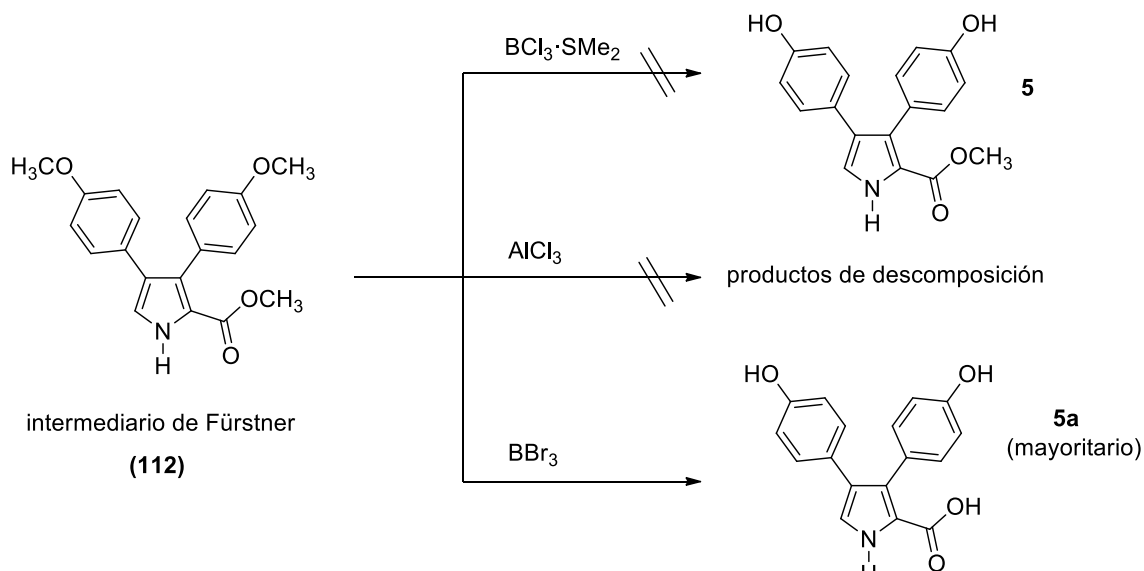
La confirmación definitiva se dio a través de la comparación de los datos observados entre el espectro de RMN-¹H del compuesto **112** y los datos publicados por Fürstner⁵⁶ y colaboradores los cuales están ilustrados en la Tabla 7 en la cual se aprecia una excelente correlación entre ambos datos.

Tabla 7. Comparación de las señales de RMN-¹H del intermediario de Fürstner.

δ (ppm), CDCl ₃ ref. con TMS 0ppm			
Fürstner <i>et. al.</i>		observadas	
3.72	s, 3H	3.69	s, 3H
3.75	s, 3H	3.73	s, 3H
3.81	s, 3H	3.79	s, 3H
6.74	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz	6.72	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz
6.84	d, 2H, <i>J</i> =8.8 Hz	6.81	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz
7.00-7.04	m, 3H	7.00-7.03	m, 3H
7.19	d, 2H, <i>J</i> =8.9 Hz	7.16	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz
9.29	s (ancho), 1H	9.24	s (ancho), 2H

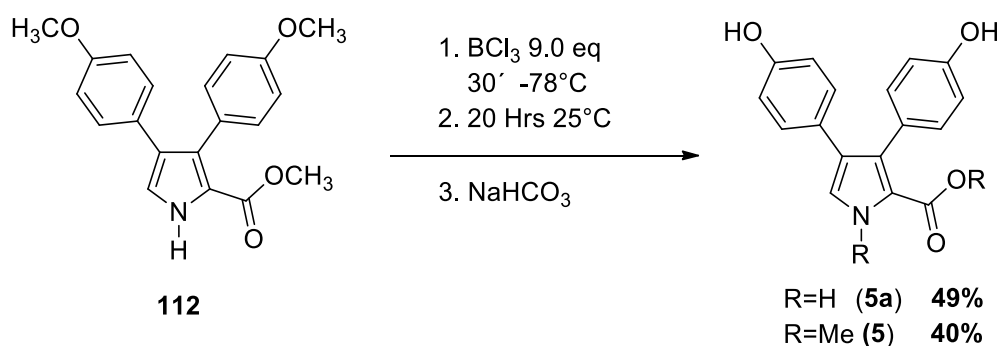
La desprotección del intermediario de Fürstner, como se había mencionado con anterioridad, se llevó a cabo empleando el complejo BCl₃·SMe₂ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Sin embargo, no se observaron cambios en el transcurso de la reacción al

monitorearla por CCF. Asumiendo que el carácter ácido del complejo no era suficiente, se decidió emplear un ácido de Lewis más fuerte el cual fue AlCl_3 . Sin embargo, el sustrato se descompuso ante la presencia del reactivo. Por esta razón, se recurrió nuevamente a los haluros de boro, en este caso al tribromuro de boro (BBr_3) en CH_2Cl_2 como disolvente. Con este reactivo, la materia prima se consumió en su totalidad; desafortunadamente, el producto mayoritario correspondió al ácido carboxílico, es decir, la desprotección no solo se llevó a cabo sobre los éteres metílicos, sino también sobre el éster metílico (Esquema 63).



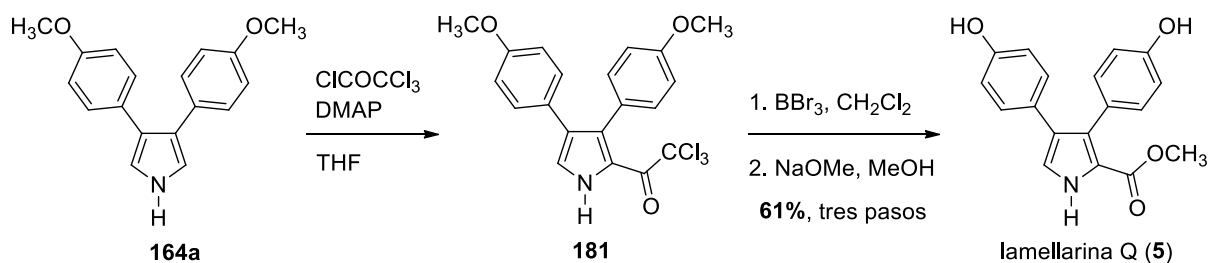
Esquema 63. Desprotección fallida de los grupos éteres metílicos del intermediario de Füstner.

Ante esta situación, se decidió emplear las condiciones reportadas por Fukuda y colaboradores⁶³ para la desprotección del éter diisopropílico de la lamellarina Q con BCl_3 a -78°C . Sin embargo, incluso bajo esas condiciones de temperatura, fue imposible evitar la desprotección del éster y los productos obtenidos correspondieron a la lamellarina Q (**5**) y al correspondiente ácido carboxílico **5a** en una proporción aproximada 1:1 (Esquema 64).



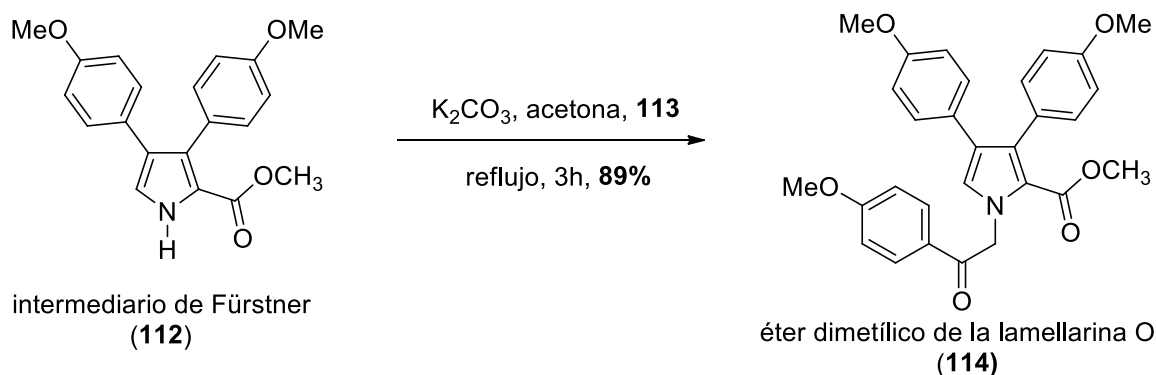
Esquema 64. Desprotección de los éteres metílicos del intermediario de Füstner empleando BCl_3 .

De acuerdo con la reactividad típica del BBr_3 , el mecanismo de ruptura de un éter metílico implica la formación de un complejo O-B, seguido del ataque nucleofílico ($\text{S}_{\text{N}}2$) del halógeno hacia el grupo metilo y de manera similar se lleva a cabo en la desprotección del éster metílico. Una solución obvia para evitar la destrucción del éster metílico, es que éste no se encuentre presente, es decir, que se encuentre enmascarado en forma de otro grupo funcional inerte a la acción del BBr_3 . Con lo anterior como punto de partida, la desprotección de los éteres metílicos se llevó a cabo sobre la tricloroacetona **181**, la cual es precursora del intermediario de Füstner (**112**) seguido de la adición de una solución de metóxido de sodio en metanol. El intermediario **181** no fue aislado ni caracterizado y la mezcla de reacción directamente se trató con una solución de BBr_3 en CH_2Cl_2 seguido de la adición de metóxido de sodio. Con estos experimentos, el rendimiento de la reacción mejoró considerablemente (Esquema 65).



Esquema 65. Obtención de lamellarina Q (5) vía la formación de una tricloroacetona intermediaria.

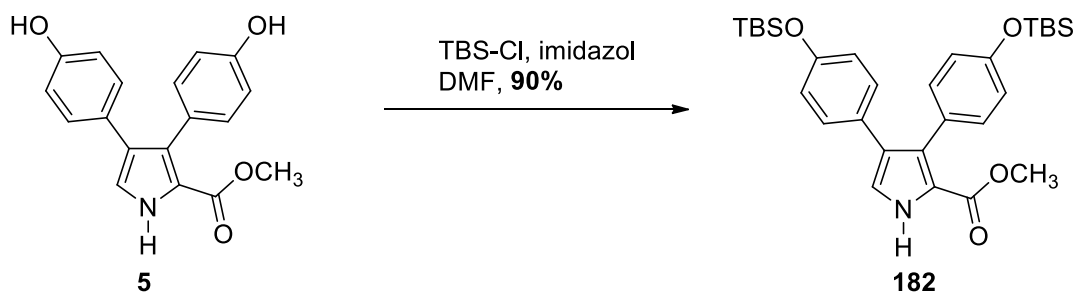
Los resultados anteriores fueron una buena solución para la preparación de la lamellarina Q (5). Sin embargo, en el caso de la síntesis de la lamellarina O (3) debe recordarse que uno de los pasos necesarios para su preparación consiste en el uso de una α -bromocetona a través de una reacción de *N*-alquilación. De hecho, el intermediario de Fürstner (112) se utilizó para explorar la reacción de *N*-alquilación empleando el haluro 113; los resultados fueron muy buenos y se obtuvo el éter dimetílico de la lamellarina O (114) en buen rendimiento (Esquema 66). No se realizaron experimentos para la remoción de los grupos metilo de los éteres fenólicos debido a dos factores: 1) la presencia del éster metílico y 2) no existe reactivo alguno capaz de diferenciar dichos grupos metilo en 114 de los cuales solo 1 debe permanecer en la estructura de la lamellarina O (3). Si se realiza la desprotección de los éteres metílicos previamente a la reacción de acilación, en el paso posterior la presencia de los fenoles libres en 5, conlleva el riesgo de experimentar reacciones secundarias de *O*-alquilación y la regioselectividad entre los átomos de oxígeno y el átomo de nitrógeno es baja en las condiciones de reacción empleadas; consecuentemente, la alquilación selectiva del átomo de nitrógeno es complicada empleando directamente la lamellarina Q (5).



Esquema 66. Formación del éter dimetílico de la lamellarina O.

Por lo tanto, es necesario proteger selectivamente los átomos de oxígeno y con ello dirigir la alquilación hacia el átomo de nitrógeno. Sin embargo, y con base en los argumentos discutidos con anterioridad, es claro que el uso de éteres alquílicos no es factible en virtud de los problemas presentados durante el transcurso de su remoción. Por

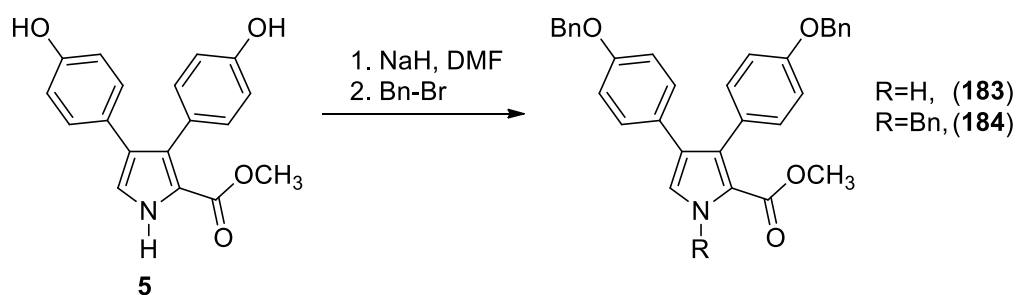
ello, debían prepararse análogos del intermediario de Fürstner con grupos protectores de reactividad ortogonal a los éteres alquílicos a efecto de que los reactivos empleados en su remoción, no afecten al éster metílico presente en las lamellarinas. Dentro de los grupos protectores existentes, los compuestos de silicio son muy apreciados especialmente por la alta selectividad de protección de grupos hidroxilo, tanto alcoholes como fenoles, aun ante la presencia de otros heteroátomos como es el caso del nitrógeno. Dentro de ellos es muy común el uso de *t*-butil-dimetilsilano (TBS). Con base en ello, se protegieron los fenoles de la lamellarina Q (**5**) en forma de éteres de silicio empleando TBS como grupo protector. Lo anterior se realizó siguiendo el protocolo de Corey-Venkateswarlu⁸³ y se obtuvieron muy buenos rendimientos del producto deseado **182** (Esquema 67).



Esquema 67. Formación de los éteres de TBS de la lamellarina Q (**5**).

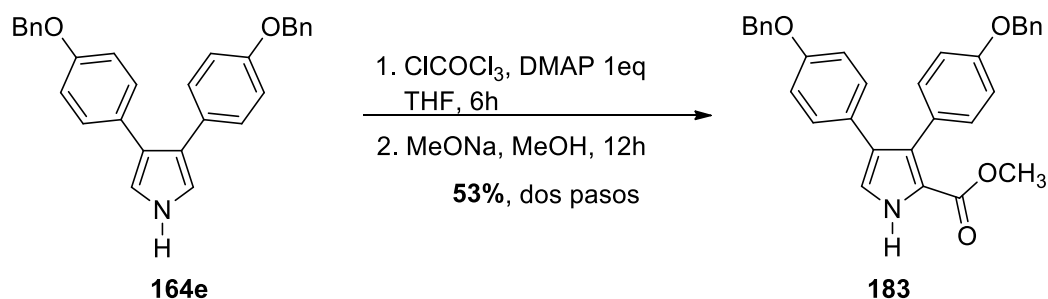
Otra opción que se exploró para la protección de los fenoles de la lamellarina Q (**5**), consistió en la introducción de grupos bencilos de los cuales se conoce que su remoción se realiza en condiciones suaves a través de una hidrogenólisis. Desafortunadamente, el intento de protección selectiva de los fenoles directamente en **5** no proporcionó resultados satisfactorios (Esquema 68). Si bien es cierto que se obtuvo un 36% de rendimiento para el producto deseado **183**, el producto mayoritario correspondió al producto tribencilado **184**. Esta reacción se intentó con bases fuertes y a temperatura baja para favorecer la formación de los iones fenolato y su posterior alquilación selectiva pero no fue posible lograrlo. Estos resultados robustecen la necesidad de proteger selectivamente los grupos hidroxilo si el objetivo es la preparación de la lamellarina O (**3**).

⁸³ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.



Esquema 68. Protección de los fenoles en la lamellarina Q (**5**) empleando bencilos.

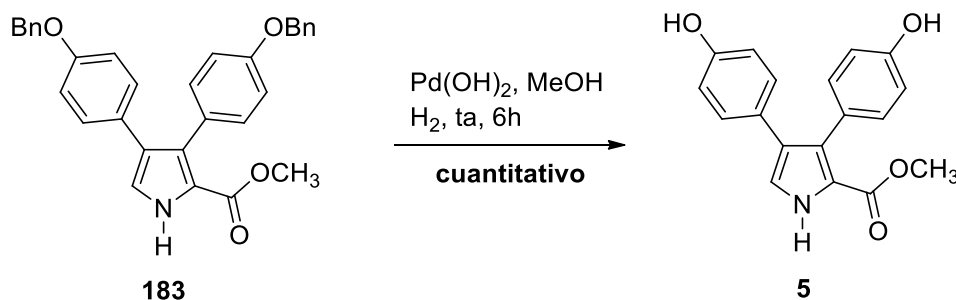
Cualquiera de los dos métodos de protección anteriores, usa la lamellarina Q (**5**) como materia prima lo que implica la desprotección de los fenoles (Ar-O-CH₃) y posteriormente una segunda protección con el grupo TBS o Bn con lo cual, la obtención de **182** y **183** por este método resulta poco eficaz debido al gran número de pasos redundantes involucrados. Ante estos resultados, la introducción de los grupos bencilo desde el inicio mismo de la síntesis se constituyó como la solución definitiva para subsanar los inconvenientes presentados durante la protección de los grupos fenólicos. En este sentido, el uso de las materias primas apropiadas permitió la obtención del pirrol **164e** (Tabla 4), mismo que fue utilizado para preparar el compuesto **183**, el cual es un análogo del Intermediario de Fürstner (**112**) y posteriormente, **183** fue el compuesto clave que permitió la obtención de los productos naturales ya mencionados con anterioridad (Esquema 69).



Esquema 69. Obtención de un análogo del intermediario de Fürstner.

Se intentó preparar la lamellarina Q (**5**) a partir de **183** a través de una hidrogenólisis empleando Pd/C e hidrógeno, el cual es el reactivo por elección para la ruptura de este tipo de éteres. Sin embargo, en el caso particular de la lamellarina Q (**5**), estos reactivos fueron totalmente ineficaces, aunque debe aclararse que la hidrogenación se llevó a cabo usando un globo de látex que contenía hidrógeno (hidrogenación a 1 atmósfera de presión).

Es posible que esta reacción en especial, requiera una presión de hidrógeno mayor con respecto a la empleada en el laboratorio; sin embargo, ante la imposibilidad de contar con un reactor apropiado para ello debido a la escala en la que se llevaron a cabo las reacciones, se recurrió a otra opción orientada a obtener los resultados deseados. En este caso, se decidió probar otro catalizador usado en reacciones de hidrogenación y se encontró que el Pd(OH)₂ fue capaz de llevar a cabo la hidrogenólisis de dichos éteres con lo cual la lamellarina Q (**5**) se obtuvo en rendimiento cuantitativo (Esquema 70).



Esquema 70. Remoción de los grupos bencilo por hidrogenólisis.

Resulta conveniente describir brevemente el espectro de RMN-¹H (acetona-*d*₆, 2.5 ppm) de la lamellarina Q (**5**) debido a la importancia de este producto dentro del presente trabajo; dicho espectro se muestra en la Figura 15. En el espectro, se aprecia una señal simple en 3.64 ppm que corresponde al grupo metilo del éster correspondiente cuya integración es de 3H. En la región aromática se aprecian dos sistemas de multiplicidad 2 (señales dobles) correspondientes a los anillos bencénicos. El primero de ellos (6.66 y

6.75 ppm) corresponde al anillo bencénico presente en la posición 4 del anillo de pirrol, mientras que el anillo situado en la posición 3 del anillo heterocíclico (6.95 y 7.05 ppm) está más desplazado hacia frecuencia baja como consecuencia de una conjugación con el grupo carboximetoxi el cual es un grupo electroattractor.

Este mismo efecto electrónico del grupo éster ocasiona que el átomo de hidrógeno de la posición 5 del anillo de pirrol muestre una señal hasta 7.14 ppm. En este caso, no se observó una diferenciación entre los dos grupos hidroxilo cuya señal para ambos fenoles está localizada en 8.25 ppm mientras que el átomo de hidrógeno presente en la posición 1 del pirrol (N-H) se situó en 10.91 ppm.

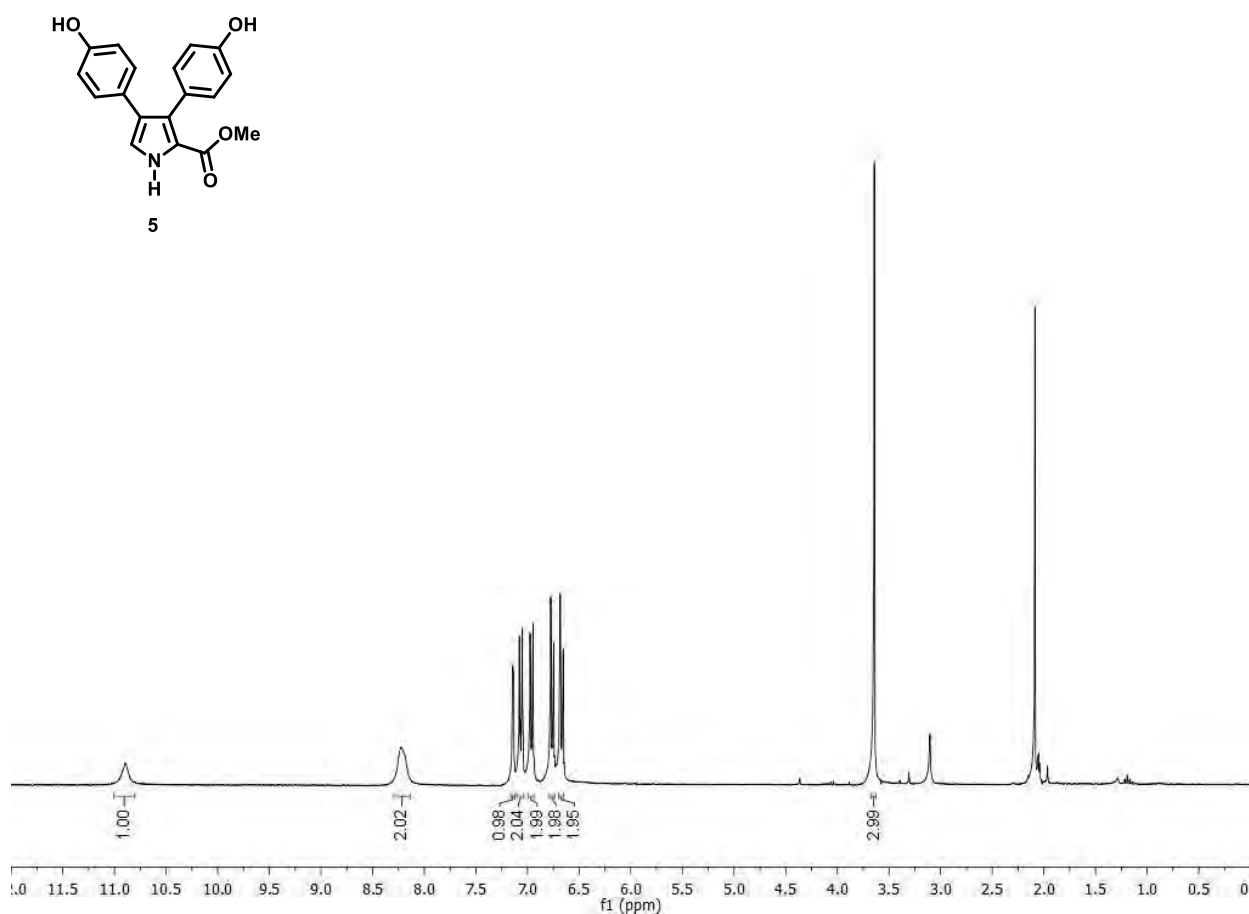


Figura 15. Espectro de RMN-¹H de la lamellarina Q (5).

La confirmación final de la identificación del compuesto sintetizado se dio por comparación de los datos de RMN-¹H entre los descritos por Fukuda⁶³ y colaboradores y los observados en el presente trabajo (Tabla 8). La correlación entre ambos prácticamente es al 100% razón por la cual se afirma inequívocamente que el producto obtenido corresponde a la lamellarina Q (5). De esta manera, se ha podido concretar la síntesis de uno de los 2 productos naturales planteados en los objetivos del presente trabajo y que en este caso corresponde a la lamellarina Q (5).

Tabla 8. Comparación de las señales de RMN-¹H de la lamellarina Q (5).

δ (ppm), acetona- <i>d</i> ₆			
Fukuda <i>et. al.</i>		observadas	
3.64	s, 3H	3.64	s, 3H
6.67	d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz	6.66	d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz
6.76	d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz	6.75	d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz
6.96	d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz	6.95	d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz
7.06	d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz	7.05	d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz
7.14	d, 1H, <i>J</i> =3.2Hz	7.14	d, 1H, <i>J</i> =3.0Hz
8.23	s (ancho), 2H	8.25	s (ancho), 2H
10.9	s (ancho), 1H	10.91	s (ancho), 1H

El espectro de la Figura 15 fue obtenido, como se ha mencionado, en disolución de acetona-*d*₆ y se emplearon alrededor de 30mg para la obtención del mismo. En dicho espectro se observa que los fenoles presentes en 5 aparecen como una sola señal ancha en 8.18 ppm la cual integra para dos átomos de hidrógeno y correlaciona perfectamente con lo descrito en la literatura según se mostró en la Tabla 8. Sin embargo, cuando el espectro de RMN-¹H se adquiere a concentración baja (<10mg), la señal ancha antes mencionada se resuelve en dos señales más finas en 8.25 y 8.18 ppm con una integración de 1 átomo de hidrógeno para cada una (Figura 16) correspondientes a los fenoles presentes en 5. No se realizaron estudios adicionales para determinar a cuál grupo -OH corresponde cada señal y debe aclararse que el espectro de RMN-¹³C no experimenta cambios al disminuir la concentración.

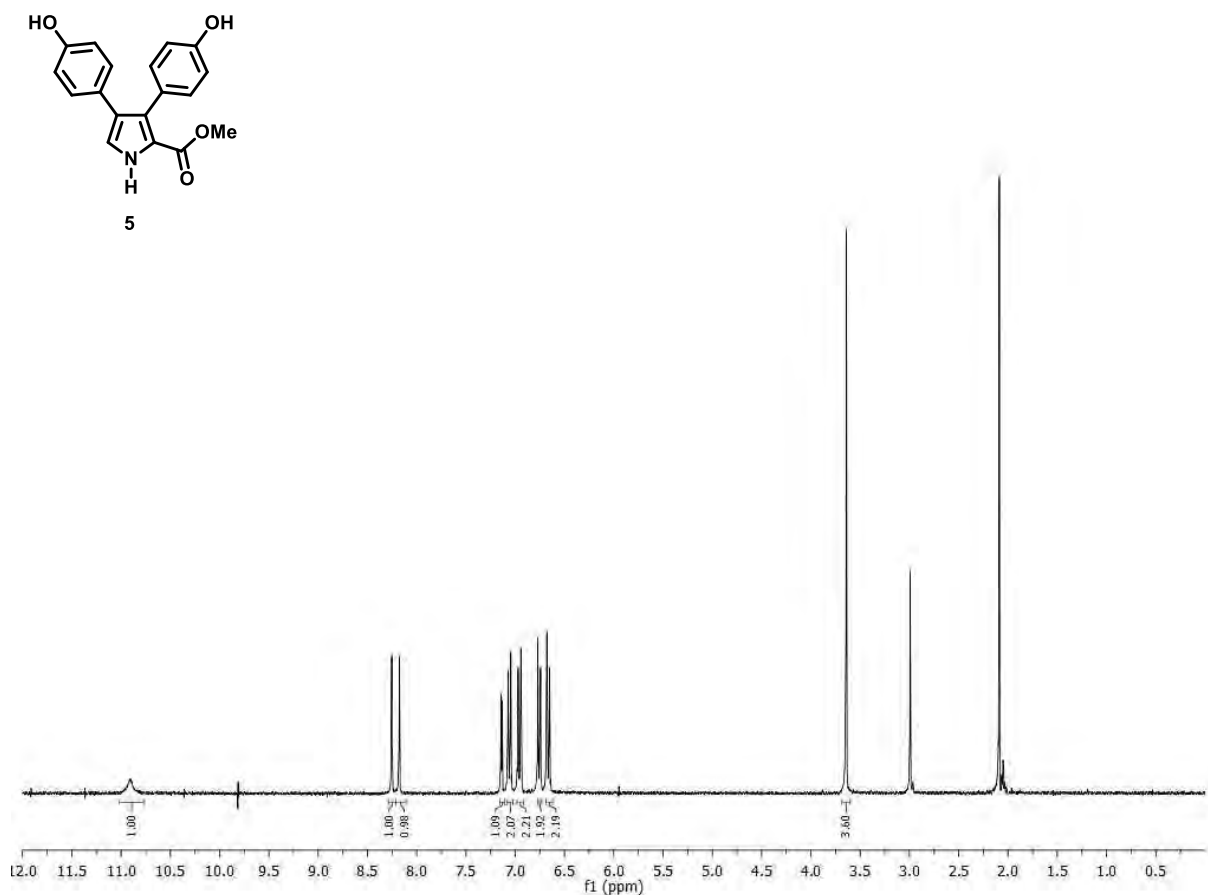
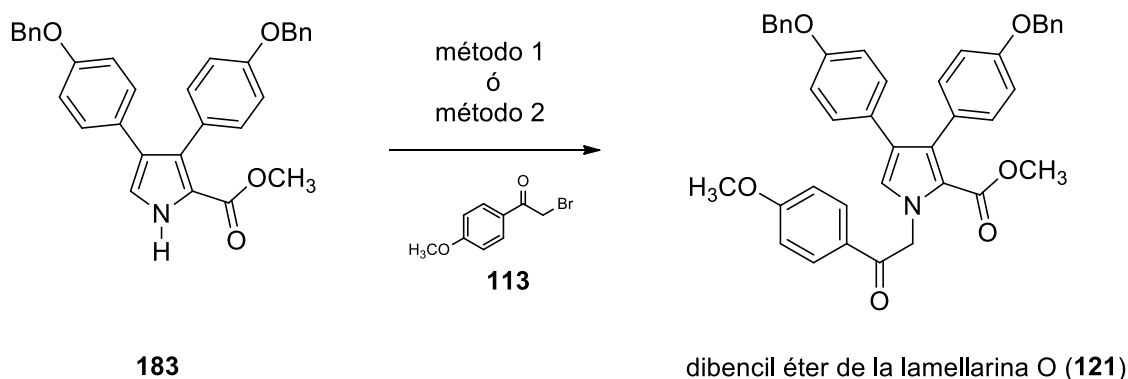


Figura 16. Espectro de RMN-¹H de la lamellarina Q a concentración baja.

Se han discutido dos rutas sintéticas que permitieron la obtención de la lamellarina Q (**5**). La primera de ellas se presentó en el Esquema 63 y consistió en la desprotección de la tricloroacetona **181** (Esquema 61) cuyo rendimiento total fue de 29% en 4 pasos de reacción siendo el último de los mismos una secuencia de tres reacciones llevada a cabo en el mismo matraz. La segunda ruta consistió en el uso del análogo del intermediario de Fürstner (**183**) cuyos grupos bencilo se removieron a través de una reacción de hidrogenólisis con un rendimiento total de esta reacción del 33%.

Los rendimientos totales en ambas rutas de síntesis son cercanos entre sí y la diferencia en términos reales no es significativa. No obstante, la preparación del compuesto **183** proporcionó mayor versatilidad sintética para la preparación de otras lamellarinas dado que se ha explicado con anterioridad los problemas inherentes a la protección selectiva de los fenoles presentes en la lamellarina Q (**5**).

Esta versatilidad sintética del compuesto **183** se puso de manifiesto con la síntesis de la lamellarina O (**3**) cuya preparación se llevó a cabo a través de una reacción de *N*-alquilación entre **183** y la α -bromoacetofenona **113** seguido de la remoción de los grupos bencilo bajo las condiciones antes establecidas. La reacción de *N*-alquilación se llevó a cabo empleando 2-bromo-4'-metoxifenilacetofenona (**113**) como agente alquilante bajo condiciones estándar (K_2CO_3 , acetona, reflujo) y se obtuvo un rendimiento del 85%. Sin embargo, ante la tendencia actual del uso de energías alternas se decidió utilizar un horno de microondas de uso de laboratorio empleando DMF como disolvente (alta concentración) y en presencia de un secuestrador de cationes (éter 18-corona-6). Bajo estas condiciones, el rendimiento de la reacción fue del 88% (Esquema 71) el cual es comparable al método tradicional mas no así el tiempo de reacción que se redujo a solo 30 minutos. El producto de reacción correspondió al dibenciléter de la lamellarina O (**121**) el cual previamente fue descrito por Boger.⁵⁷



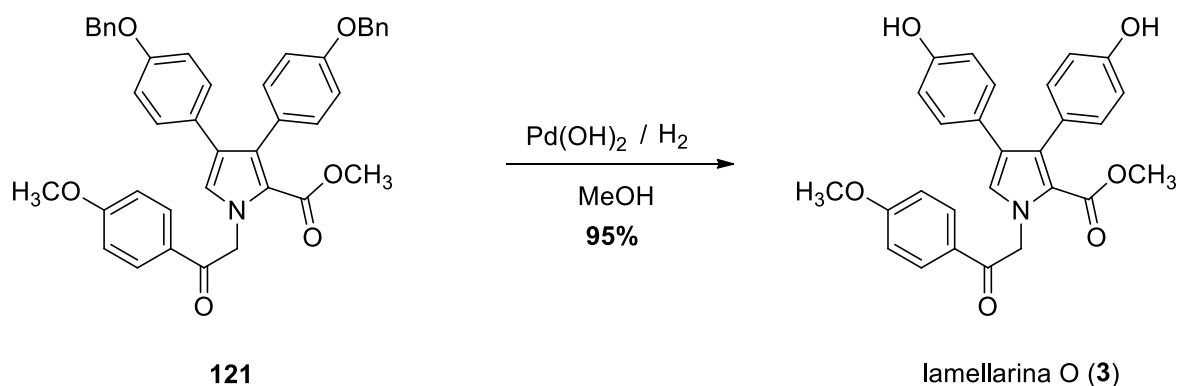
método 1: K_2CO_3 5eq, acetona, reflujo, 3 Hrs, **85%**.

método 2: K_2CO_3 5eq, DMF, éter 18-corona-6 0.1eq, MO 40W, 100°C, 30 minutos, **88%**.

Esquema 71. Síntesis del éter dibencilíco de la lamellarina O.

El último paso de la ruta de síntesis fue la reacción de desprotección de **121**, la cual se llevó a cabo con un rendimiento del 95% empleando directamente $Pd(OH)_2$ (Esquema 72). Sin embargo, el uso de este reactivo de paladio debe realizarse con ciertas precauciones debido a que durante la exploración de estos experimentos, se observó un

comportamiento inusual del sustrato ya que si éste se dejaba por un tiempo excesivamente largo sobre el catalizador, tuvo lugar una transformación de la lamellarina O (**3**) en un producto que hasta el momento no ha sido identificado. El espectro de dicho compuesto es muy similar al de la lamellarina O (**3**) con excepción de que la señal correspondiente a los protones α al carbonilo está ausente.



Esquema 72. Hidrogenólisis de los grupos bencilo para la obtención de la lamellarina O.

El espectro de RMN-¹H (acetona-*d*₆, 2.5 ppm) del producto natural **3** se muestra en la Figura 17 cuyas señales demuestran que el compuesto sintetizado corresponde a la lamellarina O (**3**). En el espectro, resaltan las señales en 8.07 y 8.1 ppm correspondientes a los dos grupos fenol (Ar-OH) con una multiplicidad de 1 para cada una de ellas. En la región aromática, la señal simple en 7.19 ppm corresponde al H aromático del anillo de pirrol. De igual manera, se aprecian la presencia de las señales correspondientes a los anillos bencénicos que constituyen sistemas dobles. Así mismo, la señal en 5.91 ppm fue asignada al metileno de la posición α al grupo carbonilo y finalmente, las señales en 3.92 y 3.4 ppm corresponden a los residuos de metilo de los grupos éter y éster presentes en **3**.

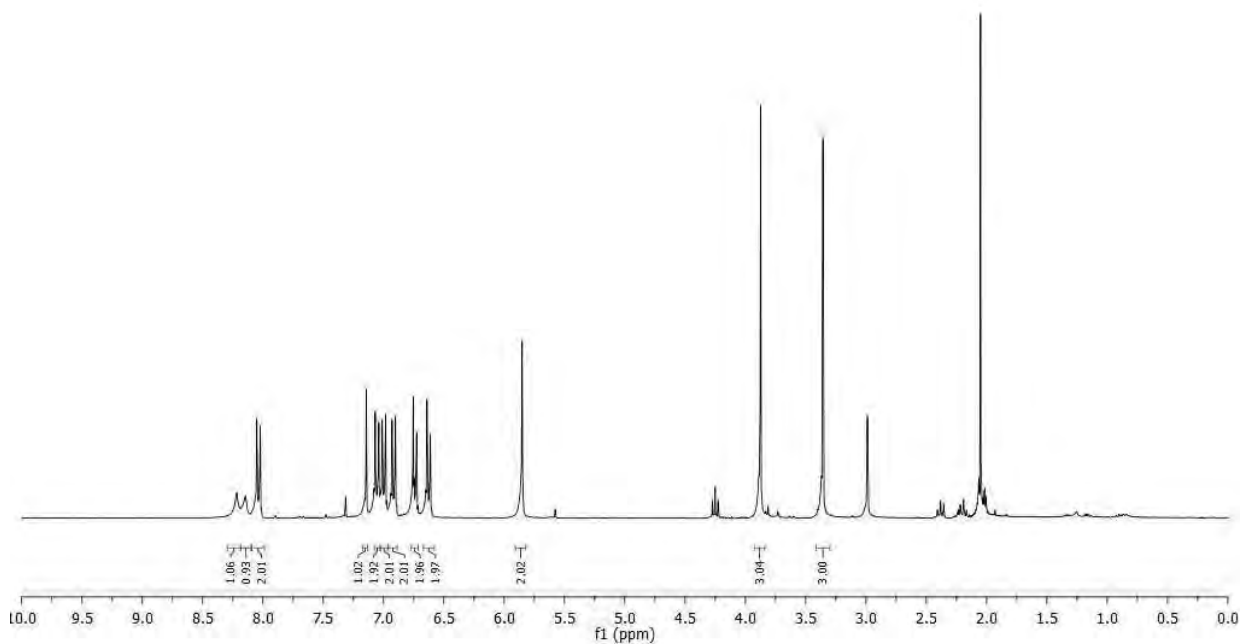
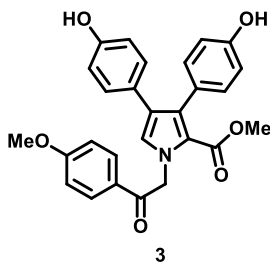


Figura 17. Espectro de RMN-¹H de la lamellarina O.

El espectro anterior es suficiente para comprobar la obtención de la lamellarina O (**3**) a través de la identificación de las señales ya discutidas. Sin embargo, en virtud de que la caracterización espectroscópica de esta molécula está bien descrita en la literatura, la confirmación final tuvo lugar por la comparación entre los datos de RMN-¹H observados contra los descritos en la literatura. La Tabla 9 muestra esta comparación empleando los datos publicados por Fukuda y colaboradores⁶³ y en la cual puede observarse claramente que el producto obtenido a través de la ruta sintética descrita en el presente trabajo, efectivamente corresponde al producto natural lamellarina O (**3**).

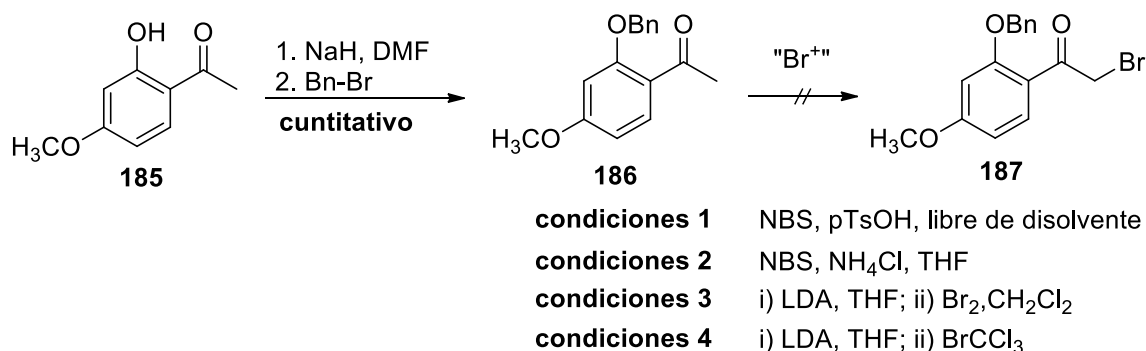
Tabla 9. Comparación de las señales de RMN-¹H de la lamellarina O.

δ (ppm), acetona- <i>d</i> ₆			
Fukuda <i>et. al.</i>		observadas	
3.39	s, 3H	3.39	s, 3H
3.9	s, 3H	3.91	s, 3H
5.88	s, 2H	5.88	s, 2H
6.66	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz	6.66	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz
6.77	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz	6.78	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz
6.94	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz	6.95	d, 2H, <i>J</i> =9 Hz
7.03	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz	7.03	d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz
7.08	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz	7.09	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz
7.17	s, 1H	7.18	s, 1H
8.06	d, 2H, <i>J</i> =9.0 Hz	8.08	d, 2H, 9.0 Hz
8.17	s, 1H	8.18	s, 1H
8.24	s, 1H	8.24	s, 1H

Posteriormente, se intentó la preparación de la Lamellarina P (**2**), la cual puede prepararse a través de una reacción de *N*-alquilación del análogo del intermediario de Fürstner (**183**) con 2-bromo-4-metoxi-2-benciloxiacetofenona (**187**). No fue posible obtener la lamellarina P (**2**) debido a que la preparación del agente alquilante **187** no fue posible. Éste se intentó preparar a partir de 4-metoxi-2-hidroxiacetofenona (**185**) la cual previamente se protegió con el grupo bencilo (a efecto de que la remoción de todos los grupos protectores se llevara a cabo en un solo paso) y el producto de reacción O-bencil protegido **186** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo seguido de una bromación del carbono α para generar **187**. (Esquema 73). Desafortunadamente, esta reacción de bromación en posición α del compuesto **186** no fue satisfactoria. El primer experimento (condiciones 1, Esquema 73) se realizó siguiendo una técnica libre de disolventes,⁸⁴ sin embargo, el producto principal no fue el producto de la bromación en el carbono α sino sobre el anillo de benceno como consecuencia de la presencia de 2 grupos donadores de electrones en el mismo.

⁸⁴ Stavber S.; Zupan, M.; Pravst, I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5191-5199.

Se decidió emplear las condiciones descritas por Tanemura y colaboradores⁸⁵ (condiciones 2, Esquema 73) sin obtener resultados satisfactorios, ya que bajo estas condiciones y monitoreando la reacción a través de CCF, solamente se observó la presencia de materia prima y trazas de otros productos cuyo análisis espectroscópico no correspondió con el producto deseado. El resto de los experimentos fueron hechos a través de modificaciones basadas en lo anterior, las cuales no permitieron obtener el compuesto buscado y se recuperó mayormente la materia prima sin reaccionar. Debe aclararse que no se probaron condiciones de radicales libres empleando NBS como fuente de bromo; en todo caso, queda abierta la posibilidad de obtener el producto deseado **187** vía radicales libres a partir de **186** de lo cual no se realizaron experimentos.



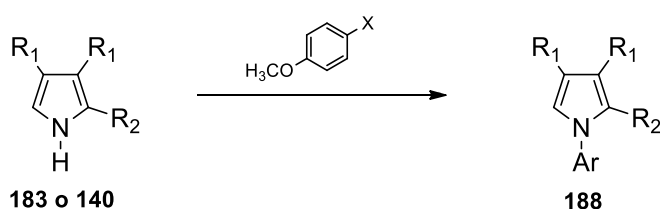
Esquema 73. Exploración de la bromación en α de la 4-metoxi-2-hidroxiacetofenona.

Finalmente, se realizaron diversos experimentos cuyo objetivo fue la preparación del producto natural lamellarina R (**4**), la cual presenta un anillo bencénico enlazado directamente al átomo de nitrógeno. El residuo aromático corresponde al 4-hidroxibenceno, por lo cual queda claro que la introducción del mismo difícilmente puede llevarse a cabo por medio de reacciones de *N*-alquilación. Se ha descrito⁶³ el uso de reacciones de acoplamiento mediadas por metales (e.g. Cu(OAc)₂, ácido 4 isopropoxifenilborónico) para la preparación del producto natural antes referido, sin embargo, el tiempo de reacción es muy largo (87 horas).

⁸⁵ Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *Chem. Commun.* **2004**, 470-471.

Por otro lado, se han publicado en la literatura^{86,87,88} métodos de acoplamiento para la *N*-arilación de pirroles, índoles y otros heterociclos empleando diversas condiciones de reacción y sustratos destacando, entre ellos, el Pd²⁺ y el uso de 4-iodofenol como sustrato. Con el propósito de obtener a la lamellarina R (**4**), se realizaron los experimentos señalados en la Tabla 10. En algunos casos, se empleó el éter dibencílico de la lamellarina Q (**183**) como sustrato y en otros se usó pirrol (**140**) a efecto de establecer un esquema modelo y en base a él preparar la lamellarina R (**4**). Desafortunadamente, no fue posible la síntesis de este producto natural y mayoritariamente se recuperó materia prima sin reaccionar. Por estas razones y después de mucha experimentación, se decidió descartar el experimento.

Tabla 10. Exploración de la reacción de *N*-arilación vía un acoplamiento oxidativo.



R ₁	R ₂	X	Metal	fosfina	base	disolvente
4-OBnPh	COOMe	I	Pd(OAc) ₂	P(tBu) ₃	K ₂ CO ₃	tolueno
4-OBnPh	COOMe	I	CuI	-	NaOH	tolueno
4-OBnPh	COOMe	I	Pd-encat	PPh ₂ (CH ₂) ₂ PPh ₂	CsCO ₃	tolueno
4-OBnPh	COOMe	B(OH) ₂	Cu(OAc) ₂	-	*	DCE
H	H	I	Pd ₂ (dba) ₃	P(tBu) ₃	tBuOK	tolueno
H	H	B(OH) ₂	Cu(OAc) ₂	-	-	CH ₂ Cl ₂
H	H	B(OH) ₂	Cu(OAc) ₂	-	-	DCE

* la reacción se llevó a cabo en presencia de oxígeno como agente reoxidante del ion cobre.

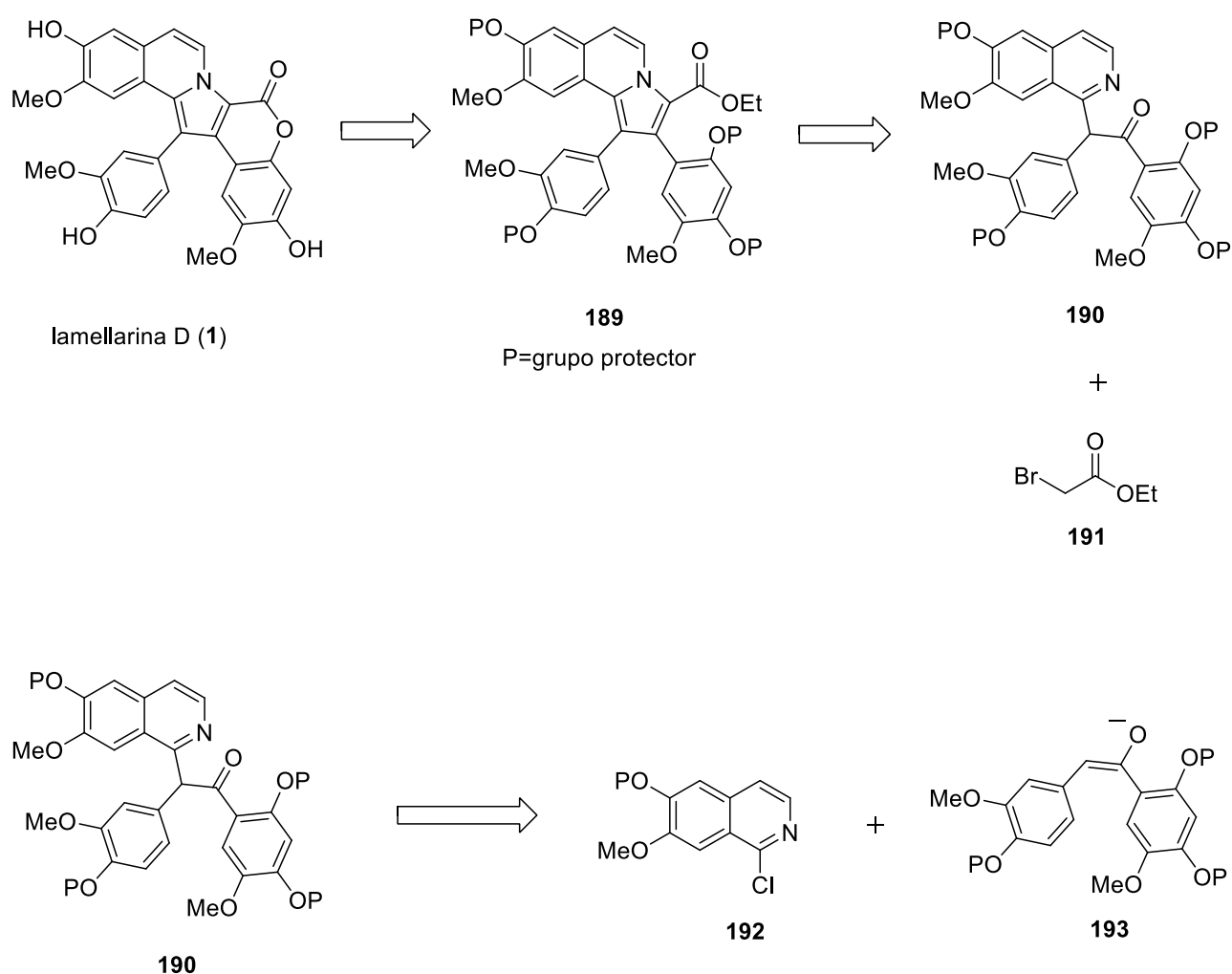
⁸⁶ Mann, G.; Hartwig, J. F.; Driver, M. S.; Fernández-Rivas, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827-828.

⁸⁷ Old, P. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1403-1406.

⁸⁸ Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.

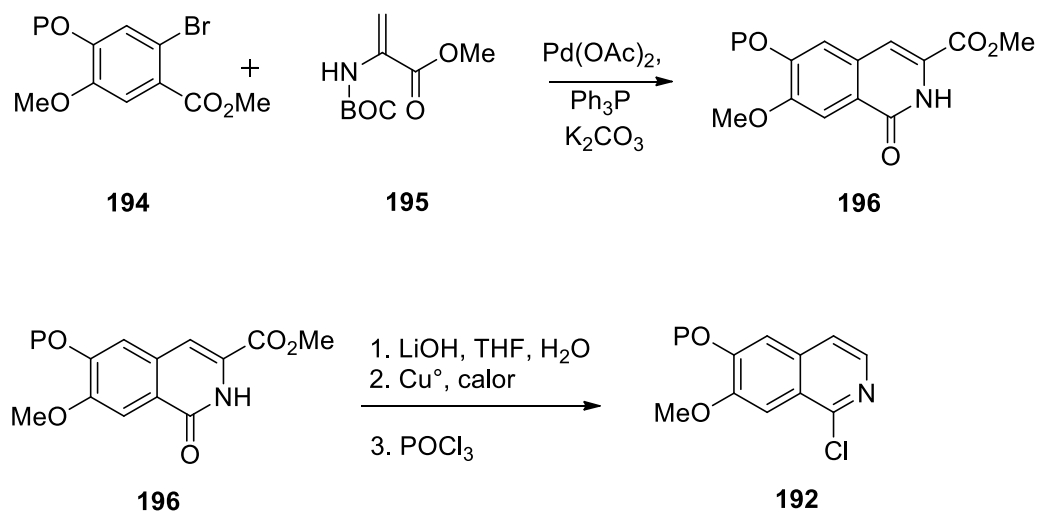
3. Estudio sobre la síntesis de la lamellarina D (1).

La lamellarina D (1) posee una estructura de mayor complejidad con respecto a las lamellarinas Q (5) y O (3) debido a la inclusión de los anillos de cumarina e isoquinolina dentro de la misma. El proyecto original planteó la síntesis de 1 a través de una metodología en la cual el anillo de isoquinolina se constituía como el núcleo central de la síntesis y a partir de él, se diseñó una ruta para el ensamblaje de los anillos de cumarina y pirrol. El Esquema 74 muestra el análisis retrosintético original planteado para la obtención de 1.



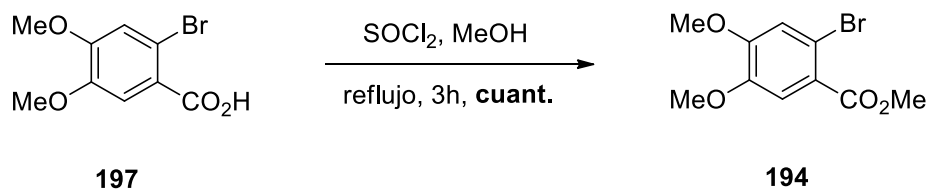
Esquema 74. Análisis retrosintético para la obtención de la lamellarina D (1).

Al interior del grupo de investigación, existen antecedentes sobre la síntesis de isoquinolinas utilizando la reacción de Heck⁸⁹ entre ésteres metílicos de ácidos *o*-bromobenzóicos sustituidos de tipo **194** y el éster metílico de la deshidroalanina *N*-Boc protegida (**195**) para obtener isoquinolonas de tipo **196**, las cuales de forma similar existen antecedentes para su conversión a 1-cloroisoquinolinas de tipo **192** lo cual se ilustra en el Esquema 75.



Esquema 75. Obtención de isoquinolinas vía una reacción de Heck.

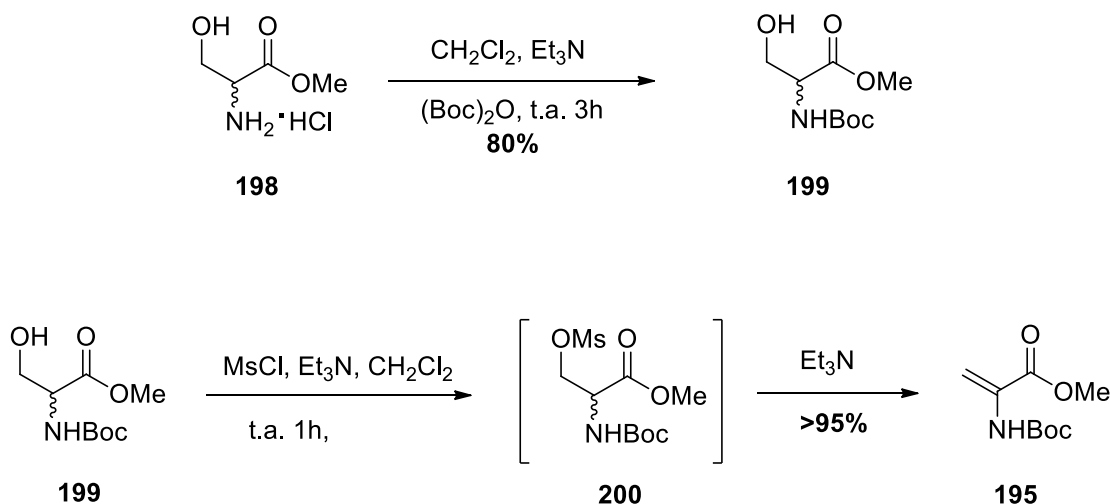
Con base en lo anterior, se usaron compuestos modelo comercialmente disponibles para explorar la factibilidad de la ruta antes mencionada. El primer paso consistió en la preparación de uno de los precursores para la reacción de Heck **194** a partir del ácido 2-bromo-3,4-dimetoxibenzóico (**197**) cuyo éster metílico correspondiente **194** se preparó bajo condiciones estándar y se obtuvieron excelentes resultados (Esquema 76).



Esquema 76. Esterificación del ácido 2-bromo-3,4-dimetoxibenzóico (**197**).

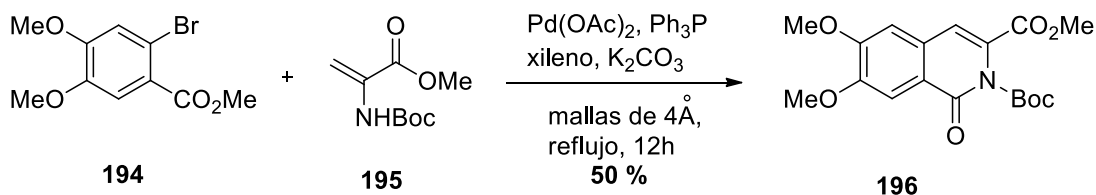
⁸⁹ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

El segundo compuesto necesario para la reacción de Heck, la deshidroalanina (**195**), se preparó a partir de la mezcla racémica del éster metílico de la serina (**198**) el cual primero se protegió con $(\text{Boc})_2\text{O}$. Con el producto *N*-Boc protegido **199** en mano, éste se hizo reaccionar con cloruro de mesilo en presencia de un exceso de Et_3N . El resultado de esta reacción es, como intermediario inestable, el mesilato correspondiente **200** el cual ante la presencia de la base (Et_3N) experimentó una reacción de eliminación generando la deshidroalanina (**195**) buscada en buenos rendimientos (Esquema 77). Cabe mencionar que la deshidroalanina (**195**) es un compuesto inestable que no puede ser almacenado y debe usarse en el momento mismo de su preparación. Se piensa que la olefina presente en su estructura es proclive a reacciones de polimerización aunque no hay evidencia al respecto.



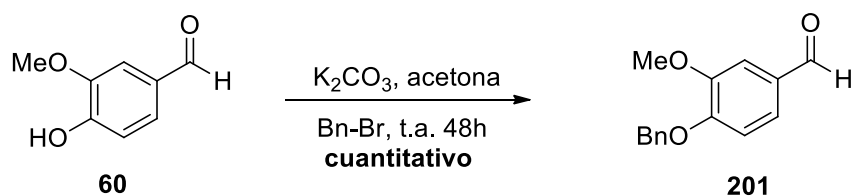
Esquema 77. Preparación de la deshidroalanina (**195**).

Finalmente, se llevó a cabo la reacción de Heck entre **195** y **194** lo que proporcionó la isoquinolona *N*-Boc protegida **196** en rendimientos moderados (Esquema 78).



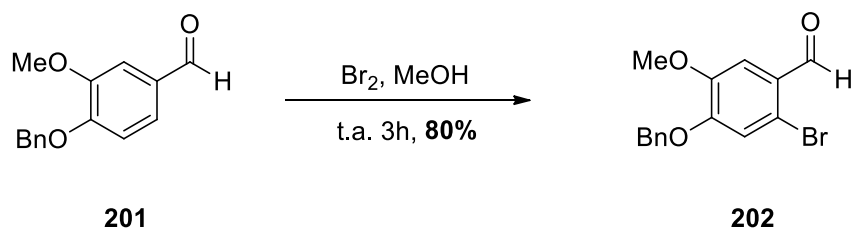
Esquema 78. Reacción de Heck.

De acuerdo con la distribución selectiva de los grupos metoxi en la lamellarina D (**1**) y con base a la experiencia sobre la remoción selectiva de los grupos metilo discutida en páginas anteriores, resulta muy difícil remover uno de éstos en el compuesto **196**. Por lo anterior, es necesario preparar las materias primas con grupos protectores ortogonales que permitan la remoción de uno de ellos sin afectar al segundo. En el caso de **1**, la distribución selectiva de los grupos metoxi puede ser obtenida a partir de vainillina (**60**) la cual fue protegida empleando el grupo bencilo lo cual se ilustra en el Esquema 79.



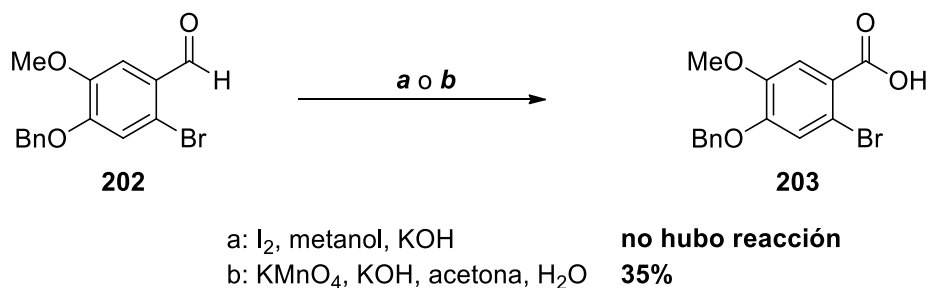
Esquema 79. Protección del fenol en la vainillina.

El segundo paso consistió en la bromación selectiva de la posición C-6 de la vainillina O-Bn protegida (**201**). Para ello se empleó bromo en metanol como disolvente lo que proporcionó el compuesto bromado **202** en buenos rendimientos (Esquema 80).



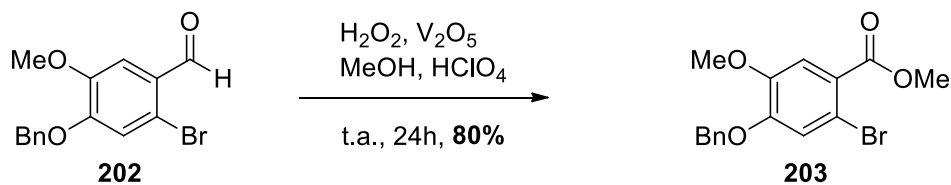
Esquema 80. Bromación del éter bencilo de la vainillina.

Sin embargo, el aldehído no es el compuesto adecuado para la reacción de Heck, en su lugar se requiere el éster metílico, por lo cual fue necesario explorar la transformación del aldehído **201** hacia el éster por diferentes métodos. El primer esfuerzo sintético consistió en la oxidación del aldehído hasta el ácido carboxílico correspondiente **203** el cual posteriormente sería esterificado. Sin embargo, los resultados (Esquema 81) no fueron satisfactorios.



Esquema 81. Oxidación del éter bencílico **202** hasta el ácido correspondiente.

Posteriormente, una reacción de oxidación⁹⁰ con H₂O₂ mediada por V₂O₅ en metanol como disolvente, permitió la obtención del éster metílico en un solo paso con muy buenos rendimientos. Esta reacción es útil en especial si se considera que el H₂O₂ es un producto económico y de uso común y las cantidades de V₂O₅ son catalíticas; en adición a ello, permite la obtención de diferentes ésteres lo cual se modula fácilmente cambiando el alcohol que se usa como disolvente (Esquema 82).

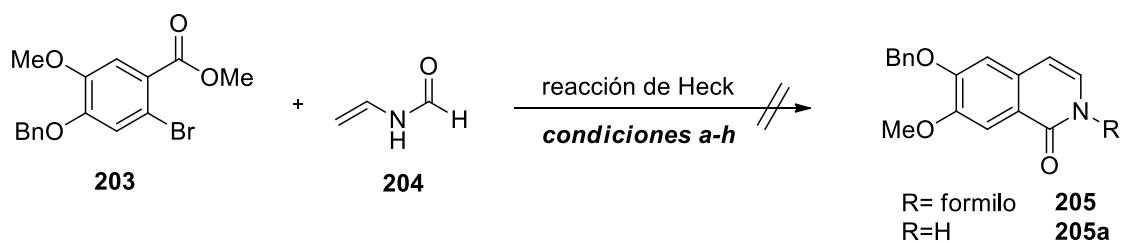


Esquema 82. Oxidación del éter bencílico **202** mediada por V₂O₅.

Si bien la preparación del núcleo de isoquinolona **196** es factible de acuerdo a los resultados mostrados anteriormente, se requiere un paso de descarboxilación para eliminar el residuo –COOMe de la estructura de **196** para poder transformar esta última en la 1-cloroisoquinolina **192** deseada. Para evitar este paso adicional, se empleó *N* vinilformamida (**204**) en lugar de la deshidroalanina (**195**) como sustrato para la reacción de Heck. De esta manera, se obtendría la *N*-vinilisoquinolona **205** cuyo grupo formilo es más sencillo de remover. Se realizaron numerosos experimentos, con diferentes condiciones de reacción, pero desafortunadamente en ningún caso fue posible la obtención de la isoquinolona correspondiente; en el Esquema 83 se muestran las condiciones de reacción más representativas. Al parecer, la *N*-vinilformamida (**204**) es inestable bajo las condiciones de reacción y se piensa que experimenta reacciones de

⁹⁰ Patel, B. K.; Gopinath, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 577-579.

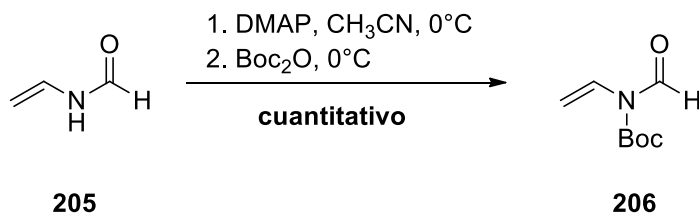
polimerización en vez de llevar a cabo la reacción de Heck. No obstante, no hay evidencia que sustente este postulado.



- a: Pd(AcO)₂, (*o*-tolil)₃P, K₂CO₃, xilenos, 140°C.
 b: Pd(AcO)₂, (*o*-tolil)₃P, K₂CO₃, xilenos, 140°C, tubo sellado.
 c: Pd(AcO)₂, Ph₃P, K₂CO₃, xilenos, 90°C, tubo sellado.
 d: Pd(AcO)₂, Ph₃P, K₂CO₃, xilenos, 120°C, tubo sellado.
 e: Pd(AcO)₂, Ph₂P-CH₂-CH₂-PPh₂, K₂CO₃, xilenos, 90°C, tubo sellado.
 f: Pd(AcO)₂, Ph₂P-CH₂-CH₂-PPh₂, K₂CO₃, xilenos, 120°C, tubo sellado.
 g: Pd(AcO)₂, Ph₂P-CH₂-CH₂-PPh₂, Et₃N, 90°C, tubo sellado.
 h: PdCl₄, PhP₃, K₂CO₃, xilenos, 120°C, tubo sellado.

Esquema 83. Exploración de la reacción de Heck empleando *N*-vinilformamida.

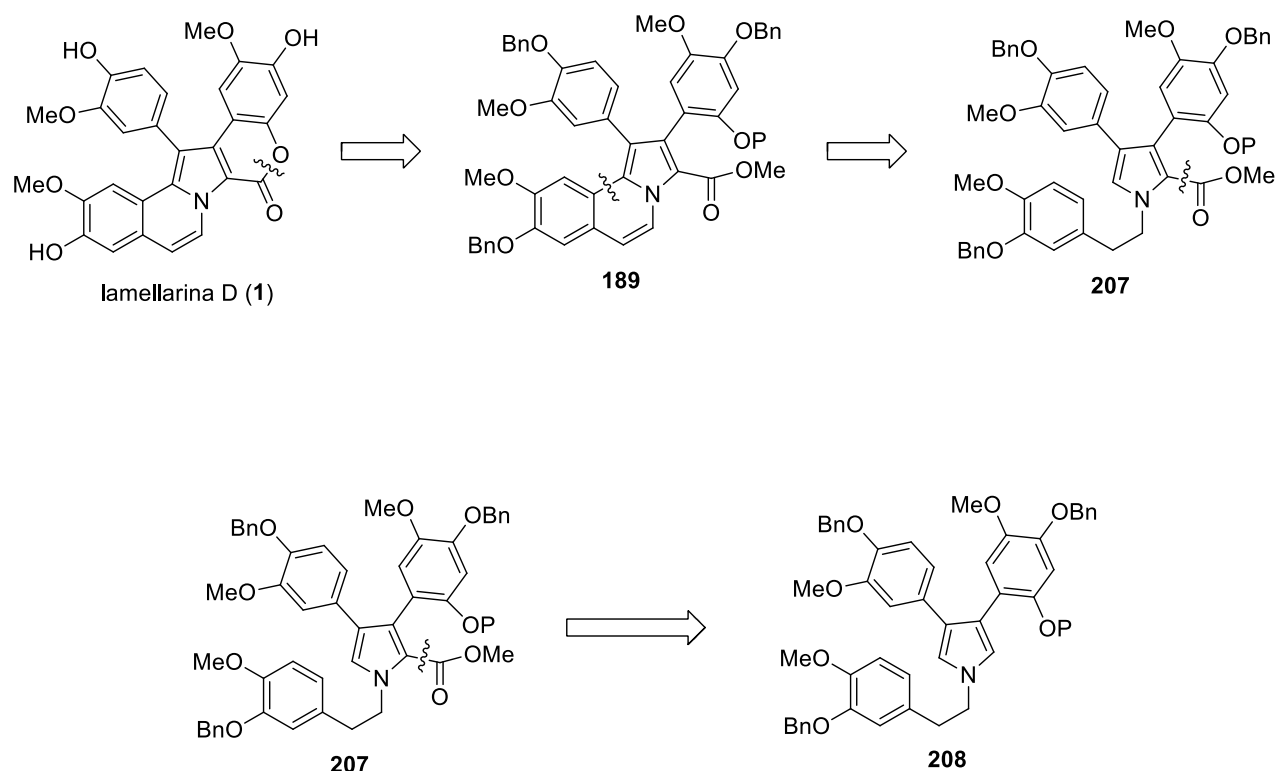
En un esfuerzo por evitar las reacciones de polimerización mencionadas en el párrafo anterior, se decidió proteger la *N*-vinilformamida (**204**) con el grupo Boc. El primer intento se realizó empleando condiciones estándar, hidruro de sodio en DMF seguido de la adición de Boc₂O, lo cual no permitió la obtención de la *N*-vinilformamida *N*-Boc protegida (**206**). Sin embargo, cuando se emplearon las condiciones descritas por Maia y colaboradores⁹¹ fue posible la obtención del producto **206** (Esquema 84).



Esquema 84: protección de *N*-vinilformamida con el grupo Boc.

⁹¹ Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. T. *Lett.* **1998**, *39*, 9575-9578.

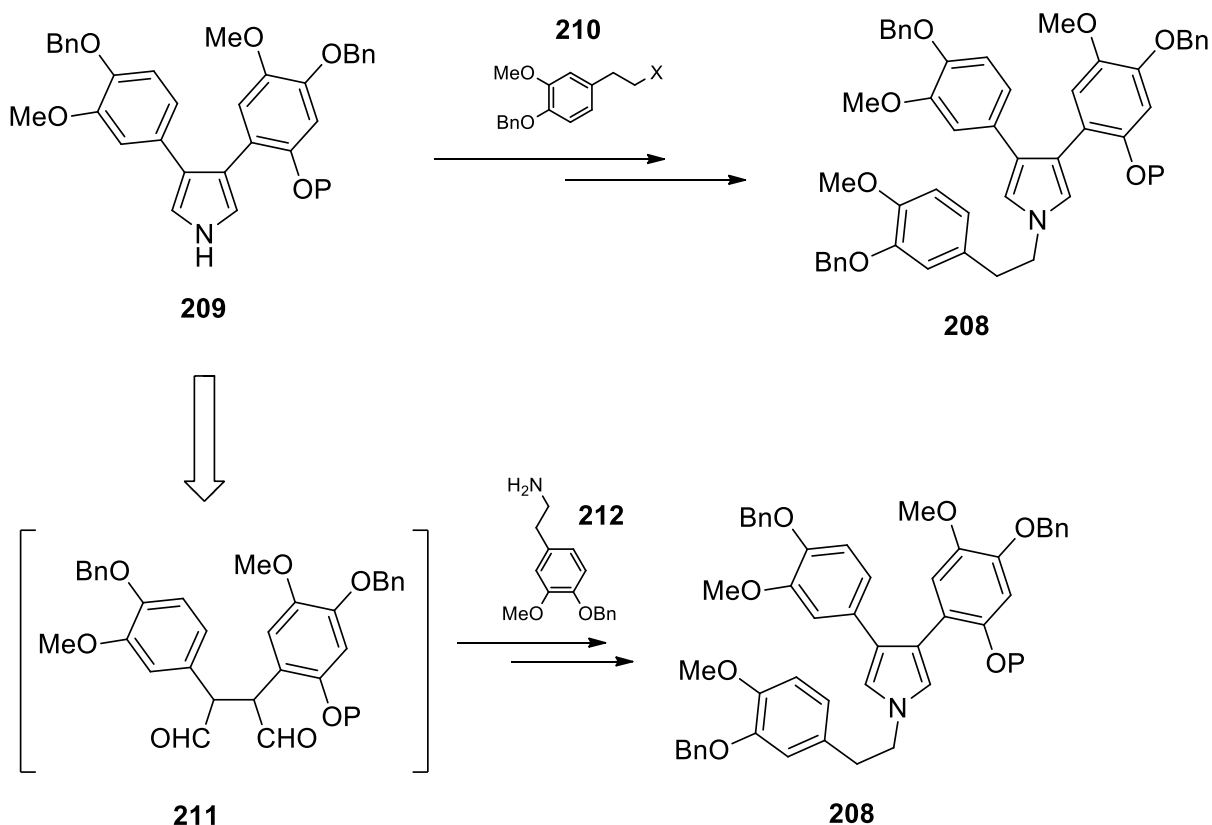
Se realizaron algunas reacciones de Heck empleando el sustrato **206** los cuales desafortunadamente arrojaron los mismos resultados que en el caso de la *N*-vinilformamida (**205**); es decir, no fue posible la obtención del producto de Heck y se recuperó la materia prima (**203**) casi de forma íntegra. Los resultados anteriores sugieren que la obtención de la isoquinolina **205** no es sencilla. No obstante a ello, al igual que todas las lamellarinas sigue manteniendo la presencia de un pirrol 3,4-diarilsustituido. Esto abre la posibilidad de preparar los anillos de isoquinolina y cumarina a partir de un pirrol 3,4-diarilsustituido el cual a su vez, puede ser preparado por la ruta descrita a lo largo de la presente tesis. El Esquema 85 muestra las generalidades de la ruta de síntesis para la lamellarina D (**1**) a partir del pirrol 3,4-diarilsustituido **208**.



Esquema 85. Análisis retrosintético para la obtención de la lamellarina D.

De esta manera, el objetivo primario para la preparación de la lamellarina D (**1**) a través de esta ruta, es el pirrol **208**. La preparación de **208** se puede plantear usando dos métodos de síntesis: el primero de ellos involucra reacciones de *N*-alquilación entre el

compuesto **209** con el derivado halogenado **210** y el segundo es a través de la hidrólisis de **209** en presencia de la amina **212** (Esquema 86).

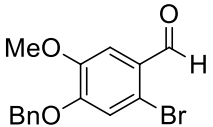
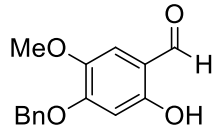


Esquema 86: ruta de síntesis para la obtención del pirrol **208**.

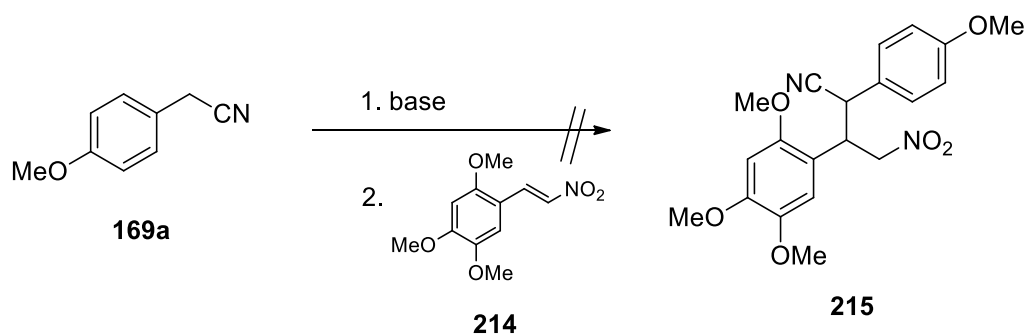
Sin embargo, la ruta de hidrólisis queda descartada de acuerdo a los resultados mostrados en la Tabla 5 de este mismo capítulo (estudio del mecanismo de reacción); por ello, es necesario abordar la síntesis de **208** por medio de una reacción de *N*-alquilación lo cual, necesariamente, implica la preparación del derivado halogenado **210**.

Se estudió la síntesis del pirrol **209** y para ello fue necesaria la preparación del compuesto **213**, lo cual se intentó a partir de **202** (cuya síntesis se ilustró en el Esquema 80) a través de reacciones de S_NAr. Desafortunadamente, los resultados no permitieron la obtención del producto deseado (Tabla 11).

Tabla 11. Exploración de la reacción de S_NAr .

 202	 213
Condiciones	Producto observado
KOH, DMF, H ₂ O	materia prima
KOH, CuCl ₂ , DMF, H ₂ O	ácido carboxílico correspondiente
LiOH, H ₂ O, TMDA, CuI, DMF	materia prima

De forma paralela, se exploró la posibilidad sobre el uso de compuestos nitro α,β -insaturados **214** para la preparación de pirroles a través de una modificación a la ruta de síntesis desarrollada en este trabajo. Esta modificación consistió en lo siguiente: preparar un intermediario que en su estructura contenga un grupo amino y un grupo nitrilo, el cual a través de la reducción parcial de este último pueda condensarse con la amina y proporcionar el pirrol correspondiente. Desafortunadamente, los esfuerzos para la adición conjugada de aniones de arilacetonitrilos sobre compuestos nitro α,β -insaturados resultó infructuosa (Esquema 87).



Esquema 87. Adición de Michael de aniones de nitrilo sobre nitroestirenos.

No fue posible la continuación de estos experimentos; por ello, no han sido explorados con suficiente profundidad y en consecuencia queda abierta la posibilidad de obtener la lamellarina D (**1**) a través de esta ruta o bien, una muy cercana a ella.

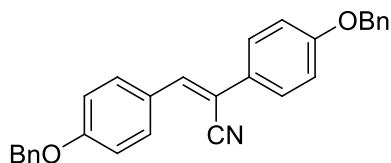
VI. Conclusiones.

- Se diseñó un nuevo método de obtención de pirroles 3,4-diarilsustituídos a través de una ruta de síntesis eficaz y novedosa, pero que al mismo tiempo es sencilla y práctica en virtud de que las materias primas empleadas en la misma son comerciales y de fácil acceso con rendimientos superiores (58-73%) a los descritos en la literatura para este tipo de compuestos.
- La metodología consiste en el uso de arilsuccinonitrilos como precursores de arilsuccinaldehídos requeridos en la síntesis de pirroles de Paal-Knorr.
- Los arilsuccinonitrilos se prepararon mediante un procedimiento de dos pasos que consistió en la condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos y fenilacetnitrilos seguido de la adición conjugada de CN^- sobre los acrilonitrilos resultantes.
- Una de las ventajas del método de síntesis propuesto, consiste en la facilidad de preparación de pirroles 3,4-diarilsustituídos sin la necesidad de utilizar acoplamientos mediados por paladio, los cuales requieren procedimientos tediosos para la preparación de los precursores.
- El impacto de la metodología antes mencionada, se ilustró con la preparación de los alcaloides bioactivos de origen marino lamellarinas Q y O (con rendimientos mucho mayores que las síntesis de estos mismos compuestos descritas en la literatura) cuyos resultados permitieron la publicación de un artículo en una revista de arbitraje internacional.
- Todos los intermediarios y productos fueron caracterizados satisfactoriamente utilizando una combinación de métodos espectroscópicos (RMN, IR) y espectrométricos (EM).
- Finalmente, la versatilidad de la ruta sintética descrita en esta tesis, deja abierta la posibilidad para el acceso, a través de ella, a otros miembros de la familia de las lamellarinas y compuestos relacionados, por ejemplo, la lamellarina D.

VII. Experimental.

Síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos y preparación de los alcaloides de origen marino lamellarinas Q y O.

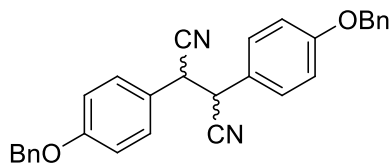
Los reactivos y materias primas se adquirieron con la compañía Sigma-Aldrich S.A. de C.V. y se usaron sin purificación previa. Los disolventes se purificaron por destilación y en los casos en que así fue necesario, se secaron sobre sodio/benzofenona excepto acetona que se secó sobre P₂O₅. Todas las reacciones se monitorearon usando la técnica de cromatografía en capa fina (Macherey-Nagel Inc. SiO₂, UV₂₅₄, 0.25 mm) y la purificación de cada una de ellas se llevó a cabo en columna flash usando gel de sílice 60 (Macherey-Nagel Inc., 0.04-0.06mm). Los espectros de RMN se adquirieron en un equipo Varian Inova de 300 MHz y se usó TMS como estándar interno; los espectros de IR se obtuvieron empleando un espectrómetro Perkin-Elmer con FT usando la técnica de ATR). Finalmente, la espectrometría de masas se adquirió en un equipo JEOL-SMX-102a (ionización por impacto electrónico). Los puntos de fusión son sin corregir y se determinaron en un aparato capilar Melt-Temp. Los experimentos con microondas se realizaron en un horno de uso de laboratorio CEM Discover-300.



Método General para la preparación de acrilonitrilos 167:
síntesis de 2,3-bis(4-benciloxifenil)acrilonitrilo (167e).

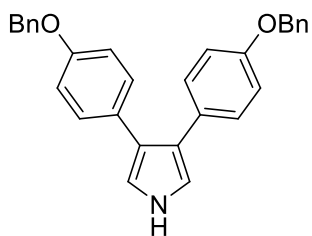
Sobre una suspensión de 4-benciloxifenilacetoneitrilo (**168e**, 500 mg, 2.24 mmol) y 4-benciloxibenzaldehído (**169e**, 475 mg, 2.24 mmol) en metanol (5mL) se adicionó una solución de NaOMe en metanol al 30% p/v (488 mL, 2.71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de mezcla hexanos/acetato de etilo 1:1 y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 20 mL), NaCl saturada (1 x 20 mL) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo fue purificado en columna de sílice (hexanos/acetato de etilo 70:30). Se recuperaron 870 mg (**93%**) de un sólido blanco-amarillento correspondiente con **167e**. Pf. 130-131 °C (CH₂Cl₂/hexanos); RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz, δ ppm): 7.84 (d, 2H, J=9.0

Hz), 7.57 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.45-7.33 (m, 11H), 7.02 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.11 (s, 2H), 5.09 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 160.2, 159.2, 157.7, 139.9, 136.5, 136.3, 130.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.5, 127.4, 127.0, 126.9, 118.6, 115.3, 115.3, 115.1, 108.4, 70.1, 70.0. IR (ν cm^{-1}): 3063, 3032, 2216, 1248 EM (m/z): 417 (M^+).



Método General para la preparación de succinonitrilos **166**: síntesis de 2,3-bis(4-benciloxifenil)succinonitrilo (**166e**).

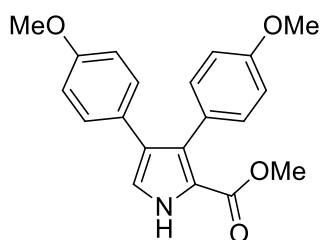
Sobre una solución de **167e** (1.8 g, 4.3 mmol) en DMF (30 mL) se adicionó una solución de KCN (700mg, 10.75mmol) y NH_4Cl (345mg, 6.45mmol) en H_2O (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 6 h. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 150 mL de una mezcla hielo/agua. Se formó un sólido el cual fue filtrado, se lavó con H_2O y se secó al vacío durante 6 h. Se recuperaron 1.8 g (**95%**) de un sólido pardo correspondiente a **166e**. Pf. $240\text{-}244^\circ\text{C}$ (acetona); RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 7.42-735 (m, 10H), 7.13 (d, 4H, $J=8.7$ Hz) 6.96 (d, 4H, $J=8.7$ Hz), 5.07 (s, 4H), 4.16 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 152.0, 136.4, 129.7, 128.7, 128.2, 127.5, 122.9, 117.5, 115.4, 70.1. IR (ν cm^{-1}): 3070, 3032, 2936, 2880, 2244, 1514, 1247. EM (m/z): 444 (M^+).



Método General para la preparación de pirroles **164**: síntesis de 2,3-bis(4-benciloxifenil)succinonitrilo (**164e**).

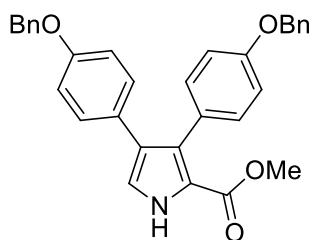
Sobre una suspensión de **166e** (1.8 g, 4 mmol) en benceno anhidro (27 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente y a temperatura ambiente una solución 1 M de DIBAL-H en tolueno (10 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas; pasado ese tiempo, la reacción se detuvo por adición de una solución acuosa de NaH_2PO_4 1.5 M (70 mL) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de hexanos/acetato de etilo 1:1 (150 mL) y se filtró sobre celita. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 30 mL), NaCl saturada (1 x 30 mL) y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en columna de sílice neutralizada con Et_3N al 0.1% en hexanos, (eluyente hexanos/acetato de etilo 70:30). Se recuperaron 1.29 g (**70%**) de un sólido amarillo

correspondiente a **164e**. Pf. 120-140 °C (desc., CH₂Cl₂/hexanos); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 8.19 (s, ancho, 1H), 7.45-7.31 (m, 10H), 7.19 (d, 4H, *J*=8.7 Hz) 6.88 (d, 4H, *J*=9.0 Hz), 6.81 (d, 2H, *J*=3.0 Hz), 5.03 (s, 4H). RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 157.1, 137.2, 129.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 123.0, 116.8, 114.5, 69.9; IR (ν cm⁻¹): 3443, 3061, 3030, 2883, 2852, 2549, 1696, 1593, 1497, 1247. EM (m/z): 431 (M⁺).



Método General para la acilación de pirroles: síntesis de 3,4-bis(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**112**, intermediario de Fürstner). Sobre una disolución de **164a** (381 mg, 1.36 mmol) y DMAP (268 mg, 2.2 mmol) en THF anhidro (2 mL), se adicionó cloruro de tricloroacetilo (230 μL, 2.06 mmol) y la mezcla

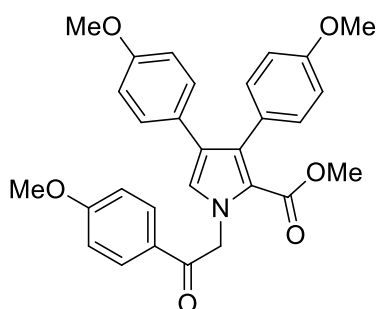
resultante se agitó a t.a. durante 6 h. Terminado el tiempo de reacción, ésta se detuvo por adición de NaOMe al 30% en MeOH (1 mL, 5.5 mmol) y MeOH (7 mL) y se mantuvo la agitación durante toda la noche. La mezcla se diluyó con mezcla hexanos/AcOEt 50% (50 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 20 mL) y NaCl saturada (1 x 20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en columna de sílice (eluyente hexanos/AcOEt 70:30). Se recuperaron 230 mg (**50%**) de un sólido amarillo pardo correspondiente a **112** y 57 mg de **164a** (**15%**). Pf. 166-168 °C (CH₂Cl₂/hexanos); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 9.24 (s, ancho, 1H), 7.16 (d, 2H *J*=9.0 Hz), 7.00-7.03 (m, 10H), 6.81 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 6.72 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 161.5, 158.5, 158.0, 131.8, 129.5, 127.1, 126.5, 120.0, 119.4, 113.7, 113.1, 55.2, 55.1, 51.2; IR (ν cm⁻¹): 3307, 3000, 2947, 2832, 1674, 1246. EM (m/z): 337 (M⁺).



Síntesis de 3,4-bis(4-benciloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**183**). Éste compuesto fue preparado de acuerdo a la técnica descrita para la formación de **112** (350 mg, 0.81 mmol) y se obtuvo 210 mg (**53%**) del producto deseado como una espuma; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 9.25 (s, ancho, 1H), 7.47-7.30

(m, 10H), 7.19 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 7.04-6.99 (m, 3H), 6.92 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 5.05 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 161.5, 157.8, 157.2, 137.1, 137.0, 131.9, 129.5, 129.4, 129.0, 128.5, 127.9, 127.6, 127.5,

127.3, 126.7, 126.4, 120.1, 119.2, 114.6, 70.0, 69.9, 51.2; IR (ν cm^{-1}): 3410, 3300, 3062, 3032, 2949, 2972, 1638, 1672, 1239; EM (m/z): 489 (M^+).

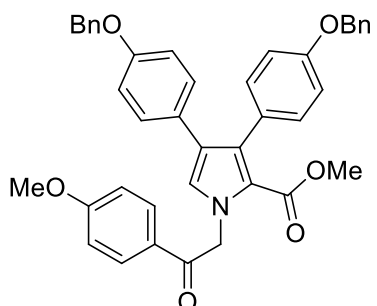


Método General para la alquilación de 2-acilpirroles: Método

A síntesis de 3,4-bis(4-metoxifenil)-1-(2-(4-metoxifenil)-2-

oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (éter dimetilico de la lamellarina O, 114): una mezcla de **112** (223 mg, 0.7 mmol), K_2CO_3 anhidro (773 mg, 5.6 mmol) y 2-bromo-4'-metoxifenilacetofenona (321 mg, 1.4 mmol) en acetona

anhídrica (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la reacción se enfrió a t.a., se adicionó celita (2 g) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó en columna de sílice (eluyente: hexanos/AcOEt 70:30) y se recuperaron 300 mg (**88%**) de un sólido cristalino amarillo correspondiente con **114**. Pf. 68-72 °C (CH_2Cl_2 -hexanos). RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 8.01 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.71 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 50.7, 55.1, 55.4, 55.5, 112.8, 113.5, 114.1, 119.7, 124.6, 126.9, 127.1, 127.8, 127.9, 129.4, 130.3, 131.1, 131.8, 157.8, 158.2, 162.3, 163.9, 191.8. IR (ν cm^{-1}): 3000, 2937, 2836, 2039, 1685, 1598, 1234, 1168; EM (m/z): 485 (M^+).



Método General para la alquilación de 2-acilpirroles: Método B

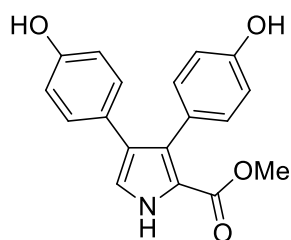
síntesis de 3,4-bis(4-benciloxifenil)-1-(2-(4-metoxifenil)-2-

oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (éter dibencilico de la lamellarina O, 121): una mezcla de **183** (150mg, 0.3mmol), K_2CO_3 anhidro (207 mg, 1.5 mmol), 2-bromo-4'-metoxifenilacetofenona (138 mg, 0.6 mmol) y éter 18-corona-6

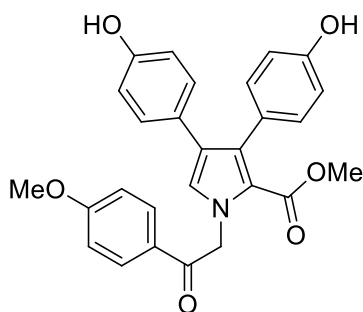
(80 mg, 0.03 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se calentó a 100 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas (40W). Pasado ese tiempo, la reacción se enfrió a t.a. y el crudo se diluyó con mezcla hexanos/AcOEt 50% (150 mL) y se lavó sucesivamente con H_2O (5 x 30 mL), LiCl al 10% (1 x 30 mL) y NaCl saturada (1 x 30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó en columna de sílice (eluyente hexanos/AcOEt 70:30) y se recuperaron 169 mg (**88%**) de un sólido cristalino

amarillo correspondiente con **121**. Pf. 119-122 °C (CH₂Cl₂-hexanos). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 8.02 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 7.47-7.30 (m, 10H), 7.17 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.79 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 5.72 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 191.8, 163.9, 162.3, 157.5, 157.1, 137.1, 137.0, 131.8, 131.0, 130.3, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 127.2, 124.6, 119.8, 114.4, 114.1, 113.8, 69.9, 55.5, 50.8; IR (ν cm⁻¹): 3034, 29.30, 1692, 1601, 1532, 1237, 1171; EM (m/z): 637 (M⁺).

Método General para la remoción de grupos bencilo: síntesis de 3,4-bis(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (lamellarina Q, **3**) y 3,4-bis(4-hidroxifenil)-1-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (lamellarina O, **5**). Una disolución de **183** (20 mg, 0.04 mmol) ó **121** (12 mg, 0.019 mmol) en metanol (0.5 M) en presencia de Pd(OH)₂ al 50% en H₂O (10% p/p con respecto a **183** o **121**) se agitó durante 6 horas bajo atmósfera de H₂. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. No fue necesario purificar el producto.



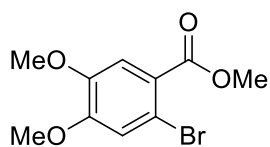
Sólido amarillo inestable (12.2 mg, **cuantitativo**); Pf. 220-222 °C (desc.); RMN-¹H (acetona-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 10.91 (s, ancho, 1H), 8.25 (s, ancho, 2H), 7.14 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 7.05 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.95 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.75 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.66 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 3.64 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 161.9, 157.0, 156.5, 132.8, 130.2, 129.7, 127.4, 127.0, 126.8, 121.4, 120.0, 115.8, 115.2, 51.0; IR (ν cm⁻¹): 3288, 3023, 2949, 1895, 1683, 1438, 1245; EM (m/z): 309 (M⁺).



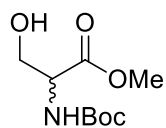
Sólido amarillo inestable (8.5mg, **cuantitativo**); Pf. 255-260 °C (desc.); RMN-¹H (acetona-*d*₆, 300 MHz, δ ppm): 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H) 8.08 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 7.03 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.95 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.66 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 5.88 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); ¹³CRMN (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 192.5,

164.7, 162.6, 156.8, 156.3, 132.5, 131.3, 130.9, 130.0, 129.0, 128.1, 127.9, 127.0, 124.9, 120.5, 115.6, 115.0, 114.7, 56.3, 55.9, 50.6; IR (ν cm^{-1}): 3385, 3124, 3029, 2916, 2847, 1752, 1679, 1659, 1594, 1166; EM (m/z): 457 (M^+).

Estudios sobre la síntesis de la lamellarina D.

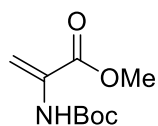


Síntesis de 2-bromo-3,4-dimetoxibenzoato de metilo (194): SOCl_2 (278 μL , 3.8 mmol) se adicionó lentamente a un matraz conteniendo MeOH (5 mL) a 0°C y bajo atmósfera de N_2 seguido de la adición del ácido 2-bromo-3,4-dimetoxibenzoico **197** (1 g, 3.8 mmol); la solución resultante, se calentó a reflujo durante 3 horas. Terminado el tiempo de reacción, ésta se dejó enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió con 100mL de Hex/AcOEt 50%. La fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones saturadas de NaHCO_3 (1x30 mL) y NaCl (1x30 mL), se secó con Na_2SO_4 y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Se recuperaron 1.03 g de un polvo blanco (% cuantitativo) correspondiente a **197**. No fue necesario una purificación posterior. Pf. 76-77 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /hexanos); RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 165.9 152.2, 147.9, 123.1, 117.1, 114.3, 114.1, 56.4, 56.3, 52.4M; IR (ν cm^{-1}): 1729 1713, 1510, 1208, 1265, 3005.93, 2945.29, 2906.63, 2837.98; EM (m/z): 274 (M^+)

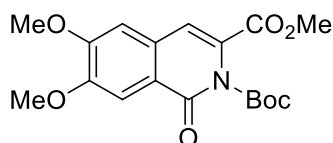


Síntesis de éster metílico de (RS)- N-Boc serina (199): sobre una suspensión de clorhidrato de éster metílico de (rs)-serina **198** (3 g, 19 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml, anhídoro) a 0°C y bajo atmósfera de N_2 , se adicionó lentamente Et_3N (5.8 mL, 41.98 mmol) seguido de Boc_2O (4.8 g, 21.85 mmol) cuya mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, la reacción se llevó a t.a. y se agitó durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de hexanos/AcOEt al 50% (100 mL), seguido de la adición de HCl al 5% (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (1 x 30 mL), NaCl saturada (1 x 30 mL) y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida. Se recuperaron 3.3 g (**80%**) de un aceite viscoso correspondiente a **199**. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 5.58 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); RMN- ^{13}C

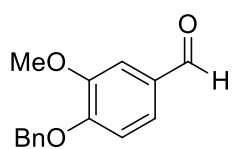
(CDCl₃, 75MHz, δppm): 171.5, 155.9, 80.5, 63.5, 55.9, 52.7, 28.4; IR (ν cm⁻¹): 3397, 2977, 1745, 1715, 1694, 1512, 1367, 1164; EM (m/z): 189 (M⁺ - 30).



Síntesis del éster metílico de la deshidroalanina (195): sobre una disolución de éster metílico de (RS)-N-Boc-serina **199** (309 mg, 1.4 mmol) y Et₃N (407 μL, 2.9 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL, anhídrico) a 0°C y bajo atmósfera de N₂, se adicionó lentamente cloruro de mesilo (112 μL, 1.4 mmol). La reacción se llevó a t.a. y se agitó durante 1 hora. Terminado el tiempo de reacción, ésta se detuvo por adición de mezcla hexanos/AcOEt al 50% (50 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 30 mL), NaCl saturada (1 x 30 mL) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y se recuperó un aceite viscoso (252 mg, >95%) correspondiente a **195** el cual se utilizó sin purificación en la reacción siguiente. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 7.05 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (d, 1H, J=1.5 Hz), 3.83 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 164.6, 152.7, 131.5, 105.4, 80.8, 53, 28.4; IR (ν cm⁻¹): 3421, 2979, 1716, 1512, 1328, 1160, 1068; EM (m/z): 201 (M⁺).

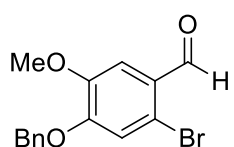


Síntesis de 6,7-dimetoxi-1-isoquinolon-3-carboxilato de metilo N-Boc protegido (196): una mezcla de éster metílico de deshidroalanina **195** (252 mg, 1.4 mmol), 2-bromo-3,4-dimetoxibenzoato de metilo **194** (346.5 mg, 1.26 mmol), K₂CO₃ (521 mg, 3.78 mmol, anhídrico), Ph₃P (66 mg, 0.252 mmol) y mallas moleculares 4 Å (248 mg) en xilenos (7 mL, anhídrico) se agitó, bajo atmósfera de N₂, durante 10 minutos a t.a. Posteriormente, se adicionó Pd(OAc)₂ (28.3 mg, 0.126 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Terminado el tiempo de reacción, ésta se detuvo por adición de AcOEt (60 mL) cuya mezcla resultante se filtró sobre celita. El filtrado se lavó con H₂O (2 x 30 mL), NaCl saturada (1 x 30 mL), se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de sílice (hexanos/AcOEt 7:3) y se recuperaron (230 mg, 50%) de un sólido blanco correspondiente a **196**. Pf. 156-232 °C (desc., CH₂Cl₂/hexanos). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.68 (s, 9H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 129.9, 127, 122.3, 113.3, 108.3, 108, 86.2, 56.6, 56.5, 53.1, 27.7.



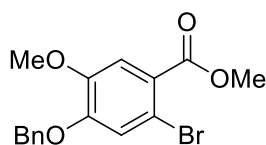
Síntesis de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (201): Una mezcla de vainillina **60** (1 g, 6.6 mmol), K₂CO₃ anhidro (1.8 g, 13.2 mmol) y Bn-Br (1.2 mL, 9.9 mmol) en acetona anhidra (44 mL) bajo atmósfera de N₂, se

agitó a t.a. durante 48 horas. Terminado el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Sobre el sólido resultante, se adicionó una mezcla de hexanos/AcOEt al 50% (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (3x20 mL), NaCl saturada (1x30 mL) y el disolvente se eliminó a presión reducida. No fue necesario una purificación posterior y se recuperó un sólido blanco (1.6 g, **cuantitativo**). Pf. 51-52 °C (crudo). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 9.83 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 7H), 6.97 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.23 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 190.8, 153.5, 149.9, 135.9, 130.2, 128.6, 128.1, 127.1, 126.5, 112.2, 109.2, 70.7, 55.9; IR (ν cm⁻¹): 3409, 3065, 2936, 2866, 1670, 1267, 1156; EM (m/z): 242 (M⁺).



Síntesis de 4-benciloxi-2-bromo-5-metoxibenzaldehído (202): a una disolución de **201** (1 g, 4.2 mmol) en MeOH anhidro (21 mL), se adicionó Br₂ (240 μL, 4.62 mmol) a t.a. y la mezcla resultante se agitó

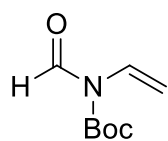
durante 3 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió con 100 mL de CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ al 10% (2x20 mL); la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x25 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H₂O (1x30 mL), NaCl saturada (1x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por recristalización (CH₂Cl₂/hexanos) y se recuperaron cristales blancos (1.07 g, **80%**). Pf. 90-91 °C. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 10.16 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.9 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 190.7, 153.6, 149.2, 135.2, 128.8, 128.4, 127.4, 126.6, 120, 117, 110.7, 71.2, 56.1; IR (ν cm⁻¹): 3059, 3033, 3011, 2948, 2838, 2761, 1675, 1260, 1132; EM (m/z): 320 (M⁺).



Síntesis de 4-benciloxi-2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (203): a una disolución de **202** (321 mg, 1 mmol) MeOH (5 mL) a 0°C, se adicionó HClO₄ al 70% (0.1 mL, 0.62 mmol) y se agitó durante 10

minutos. Pasado ese tiempo, sobre la mezcla anterior y a 0°C, se adicionó lentamente (aproximadamente 30 minutos) una disolución de V₂O₅ (7.3 mg, 0.04 mmol) en H₂O₂ al

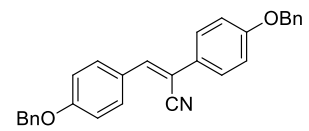
30% (0.6 mL, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a una temperatura aproximada de 5 °C. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con mezcla hexanos/AcOEt al 50% (100 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturada (1x20 mL), H₂O (2x20 mL) y NaCl saturada (1x20 mL). El crudo se purificó en columna de sílice (hexanos/AcOEt 95:5). Se recuperaron 235 mg de un polvo blanco. Pf. 95-97 °C (CH₂Cl₂/hexanos). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 7.45-7.33 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 5.15 (s, 2H) 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 165.8, 151.2, 148.2, 135.6, 128.7, 128.36, 127.4, 118.8, 114.3, 78.2, 71.028, 64.4, 56.2, 52.2.



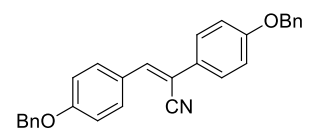
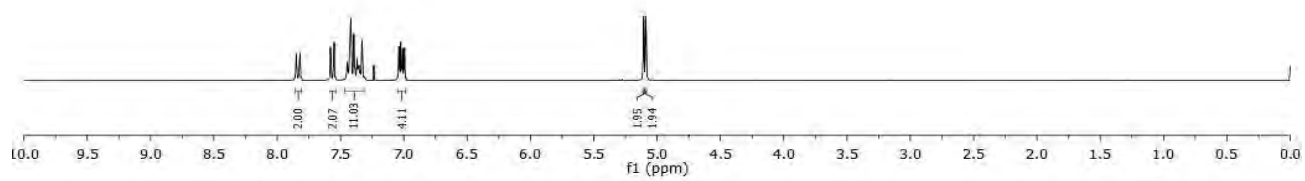
Síntesis de *N*-Boc-*N*-vinilformamida (**206**): sobre una disolución de **205** (200 μL, 2.86 mmol) en CH₃CN (3 mL) bajo atmósfera de N₂ y a 0 °C, se adicionó DMAP (35.2 mg, 0.286 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Terminado ese tiempo, la reacción se llevó a t.a. y se adicionó (Boc)₂O (1.56 g, 7.15 mmol) y se mantuvo la agitación durante 24 horas. Terminado el tiempo de reacción, ésta se detuvo por adición de mezcla hexanos/AcOEt al 50% (50 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con: H₂O (1x20 mL), ácido cítrico 10% (1x20 mL), H₂O (1x20 mL), NaCl saturada (1x20 mL) y se secó con Na₂SO₄. Se recuperó un líquido ámbar que no requirió purificación. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 9.26 (s, 1H), 6.59 (ddd, 1H, *J*₁=16.2 Hz, *J*₂=9.6 Hz, *J*₃=0.9 Hz), 5.67 (dd, 1H, *J*₁=16.2 Hz, *J*₂=0.3 Hz), 5.06 (dd, 1H, *J*₁=9.6 Hz, *J*₂=0.9 Hz), 1.57 (s, 9H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 162.2, 126.1, 126.1, 108.2, 84.9, 27.9.

VIII. Anexo I: espectroscopía.

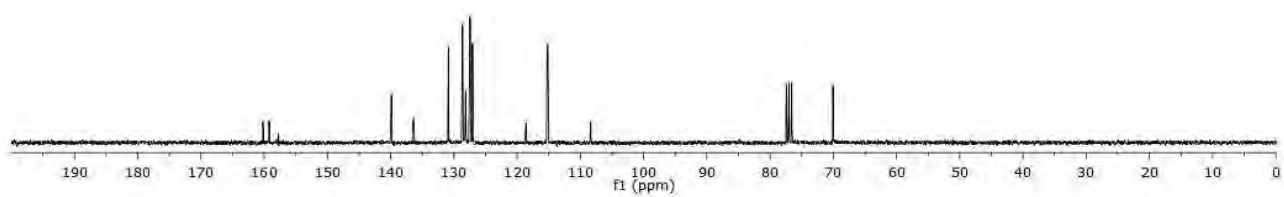
A continuación se muestran los espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, IR y EM de los compuestos que dieron lugar a la publicación correspondiente.

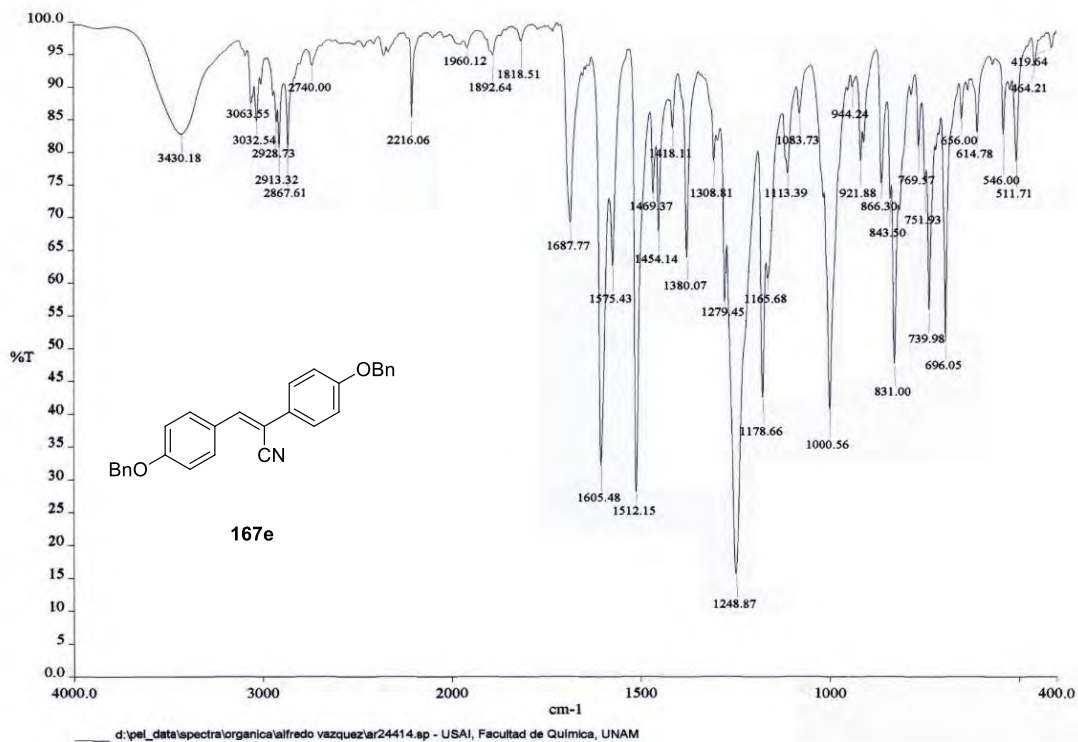


167e



167e





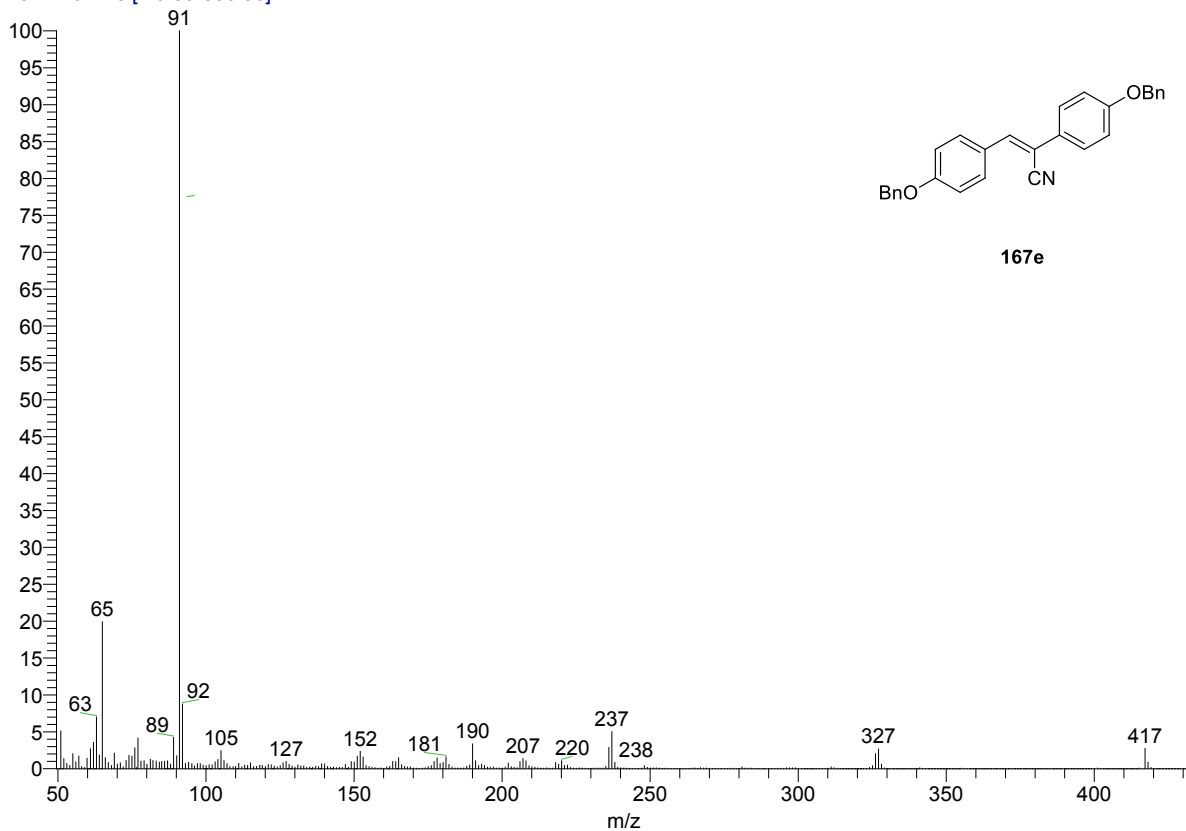
D:\Xcalibur\data\USAIND\OT3346_1

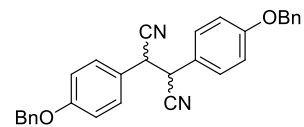
11/4/2009 1:08:03 PM

AR-2-43

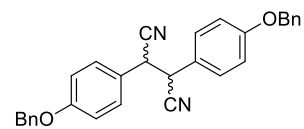
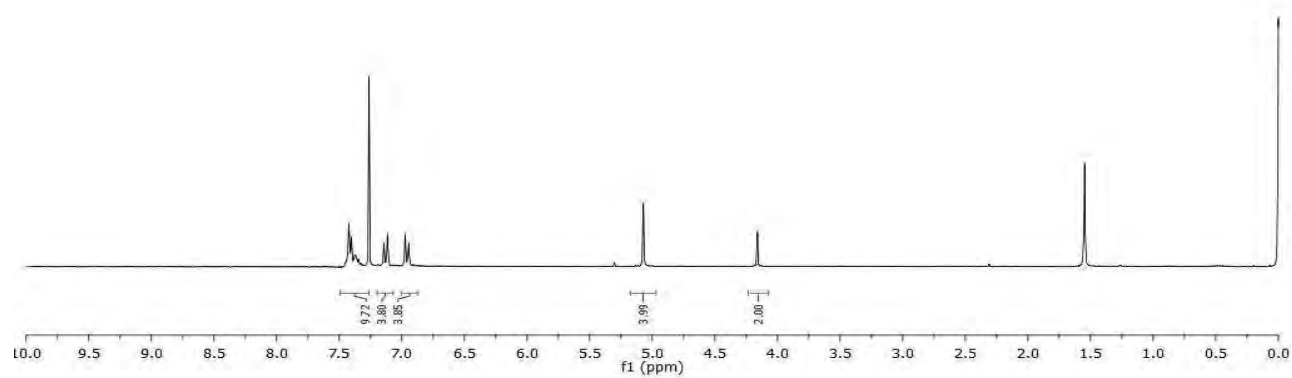
OT3346_1 #15-18 RT: 3.21-3.82 AV: 4 NL: 8.29E7

T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

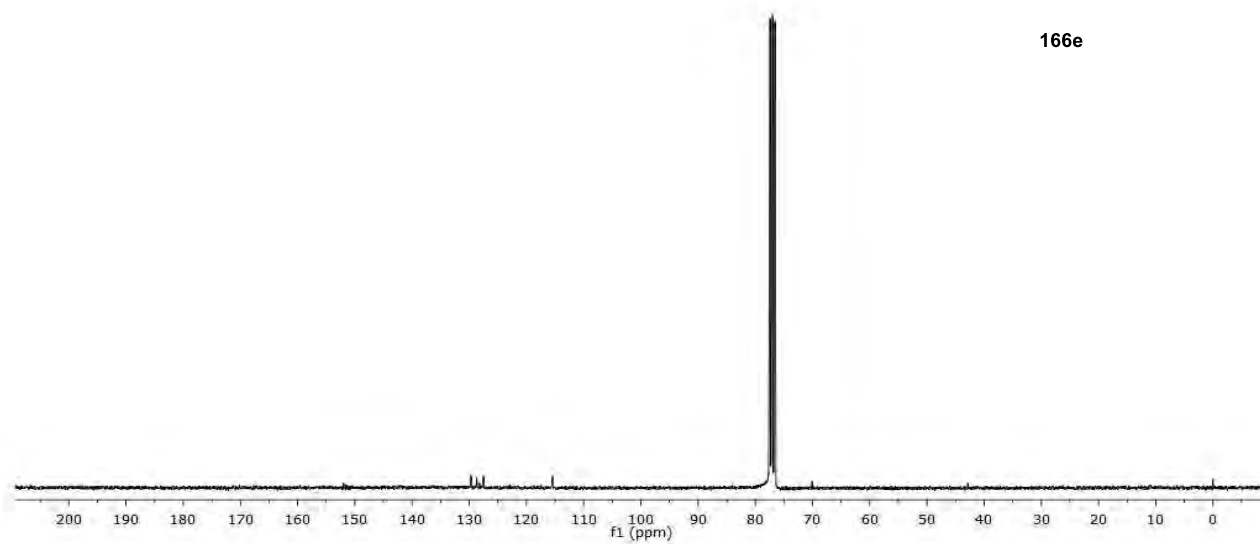


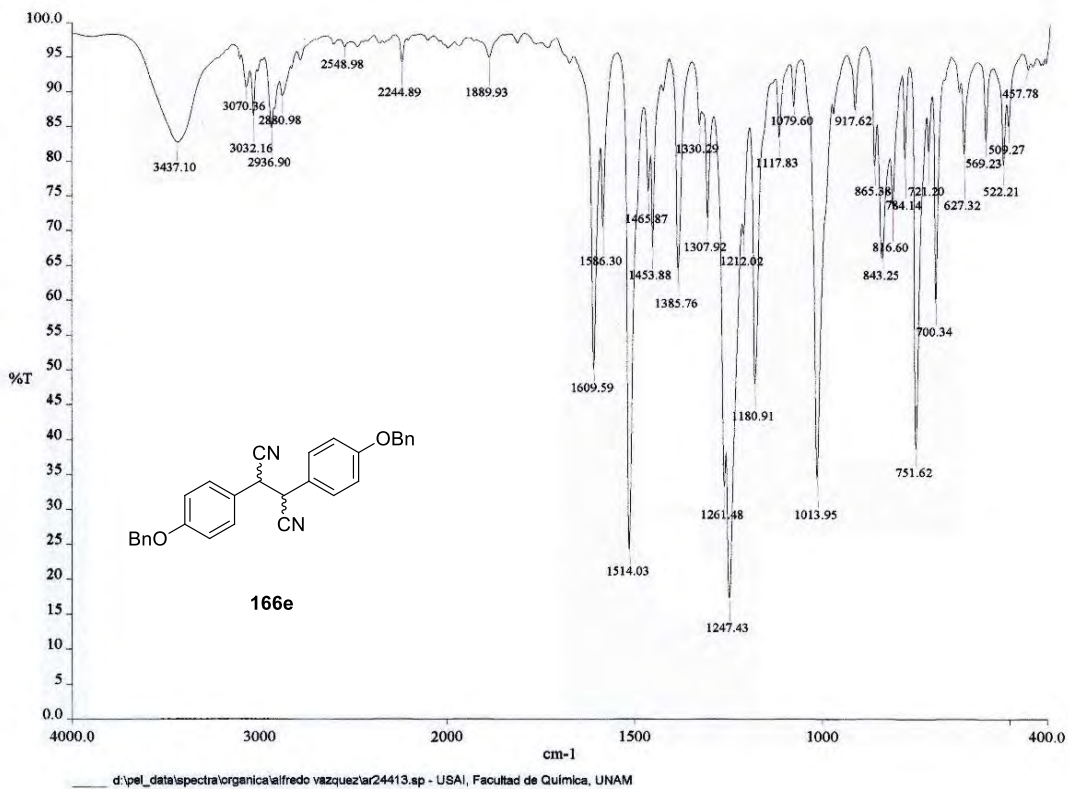


166e



166e



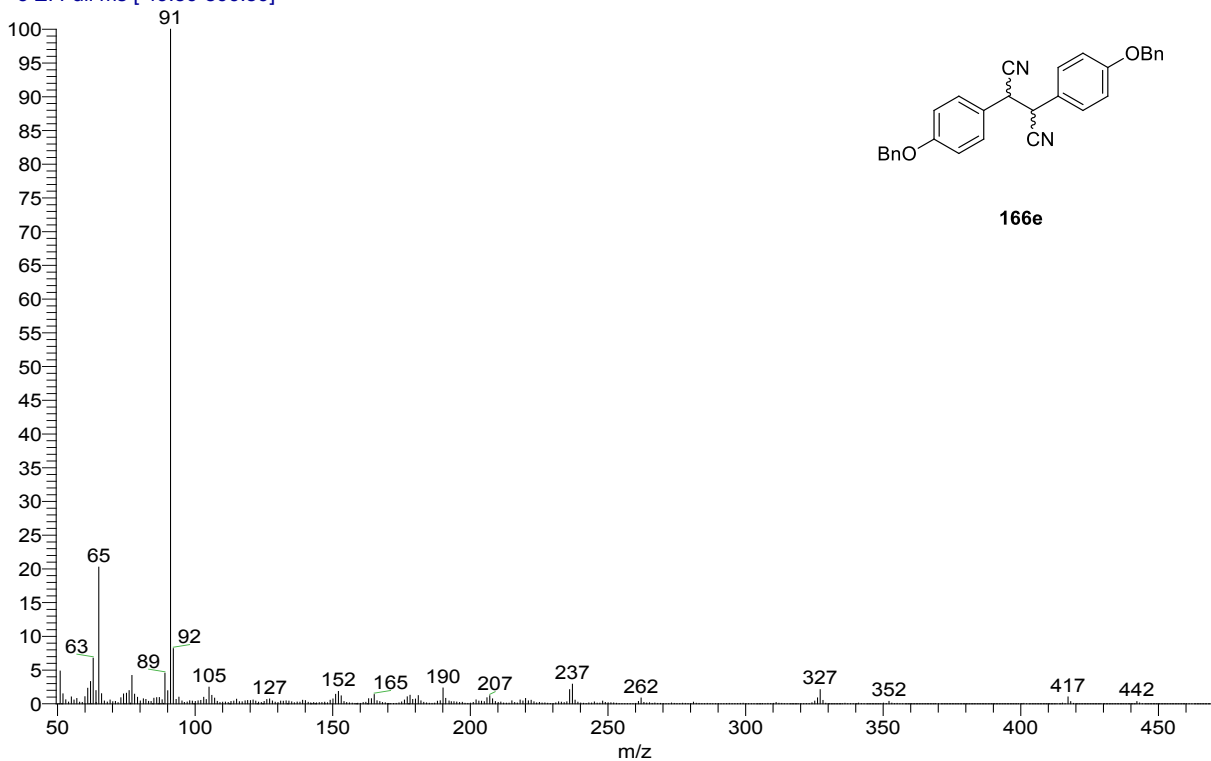


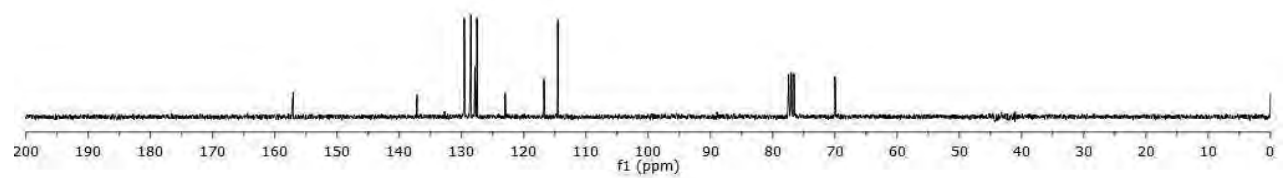
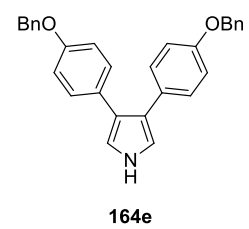
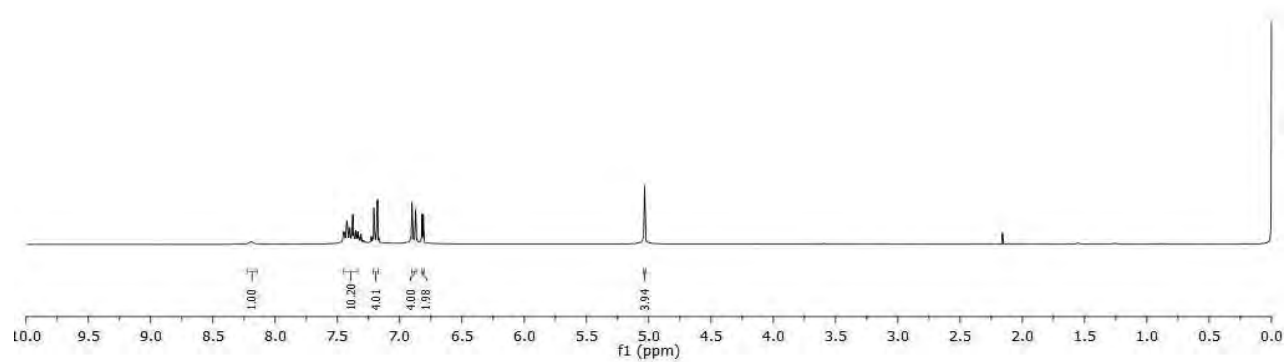
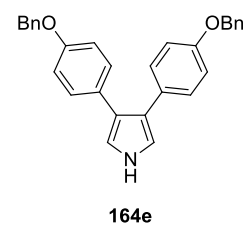
D:\Xcalibur\data\USAIND\OT3349_1

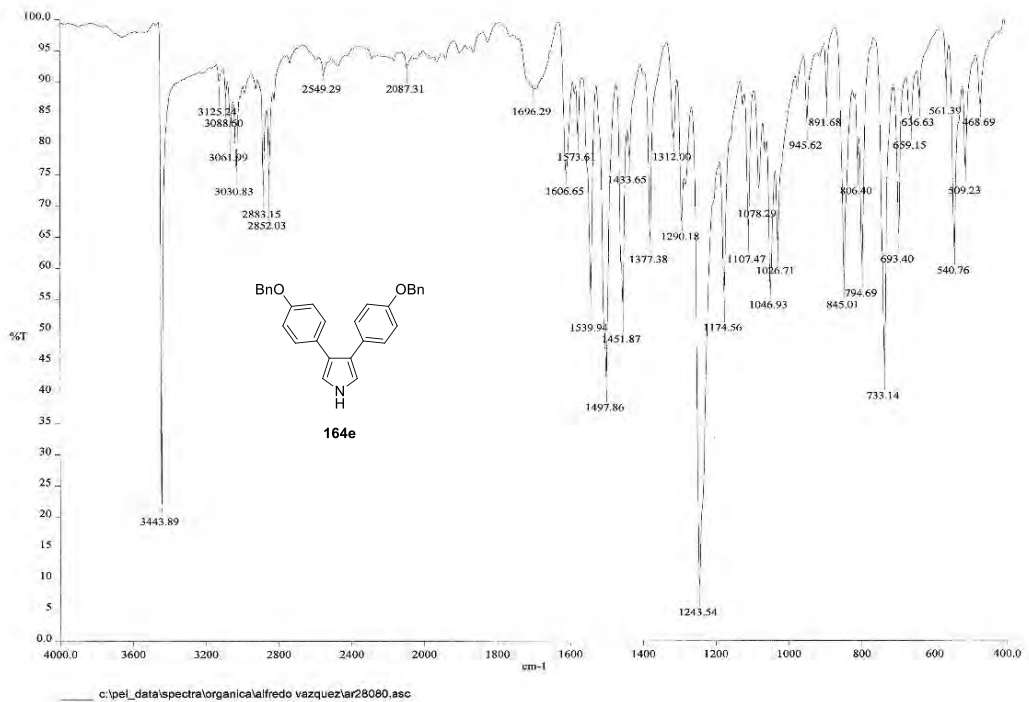
11/4/2009 2:46:40 PM

AR-2-50

OT3349_1 #18-22 RT: 3.49-4.31 AV: 5 NL: 6.68E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





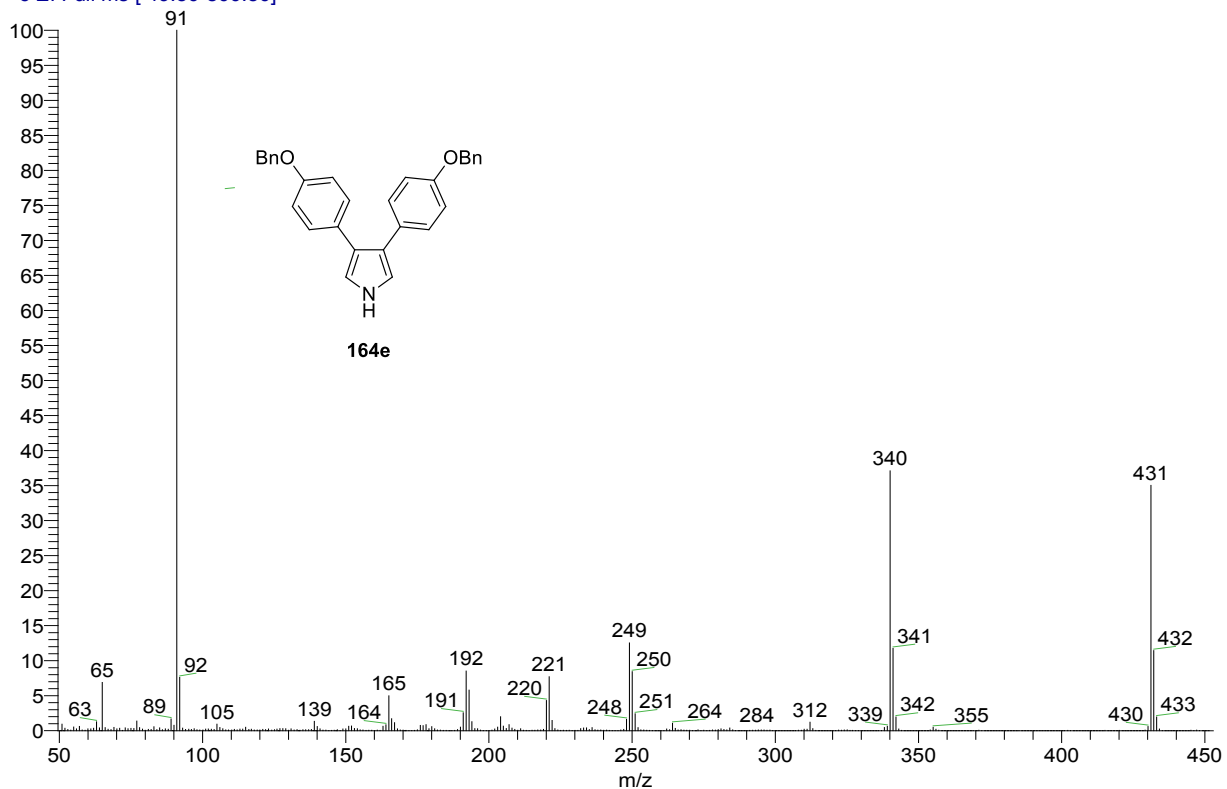


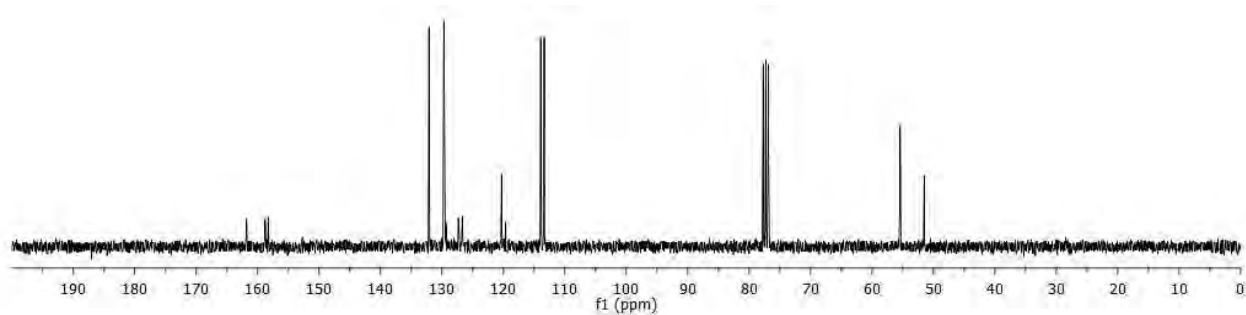
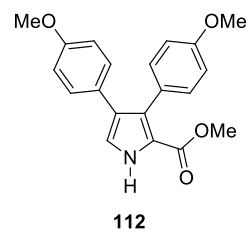
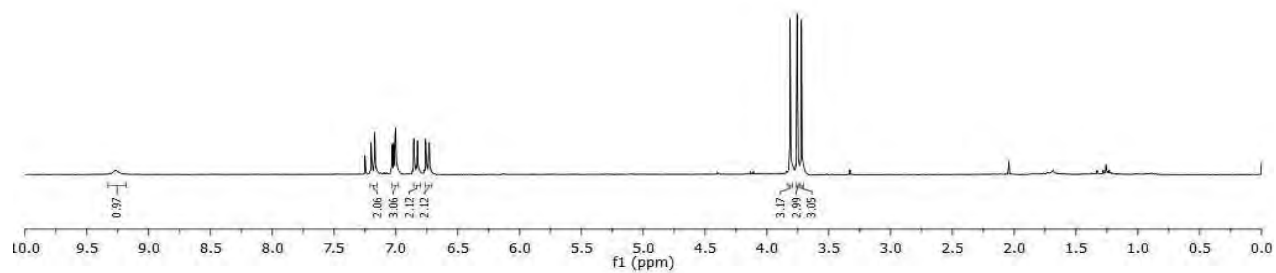
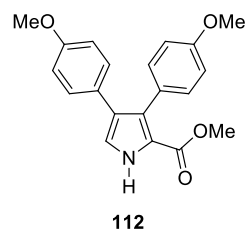
D:\Xcalibur\data\USA\NDOT6279_1
szComment

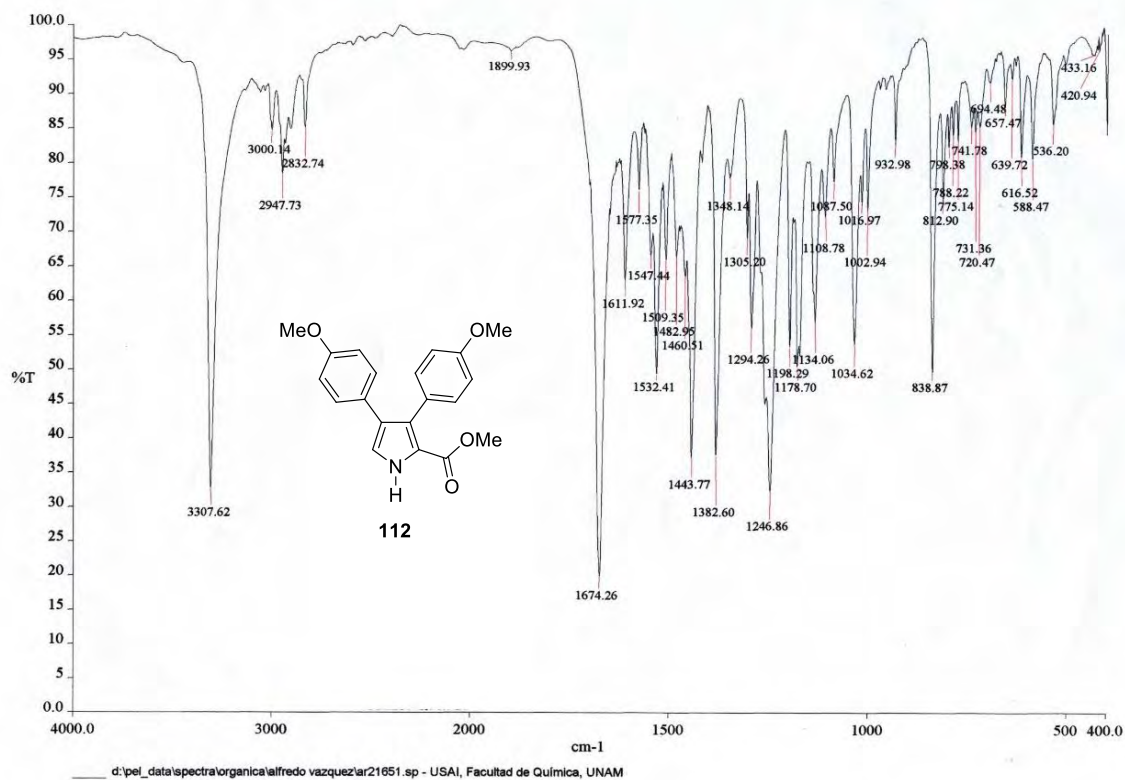
6/24/2011 3:13:21 PM

AR-2-51

OT6279_1 #11-17 RT: 2.05-3.28 AV: 7 NL: 2.15E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





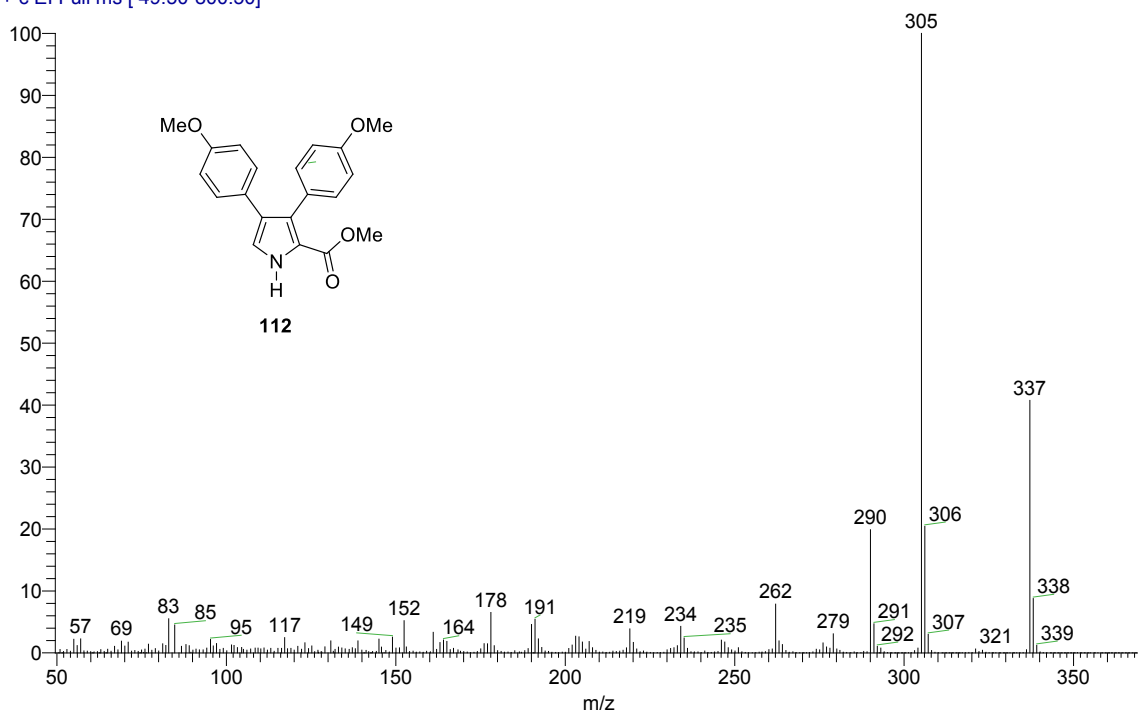


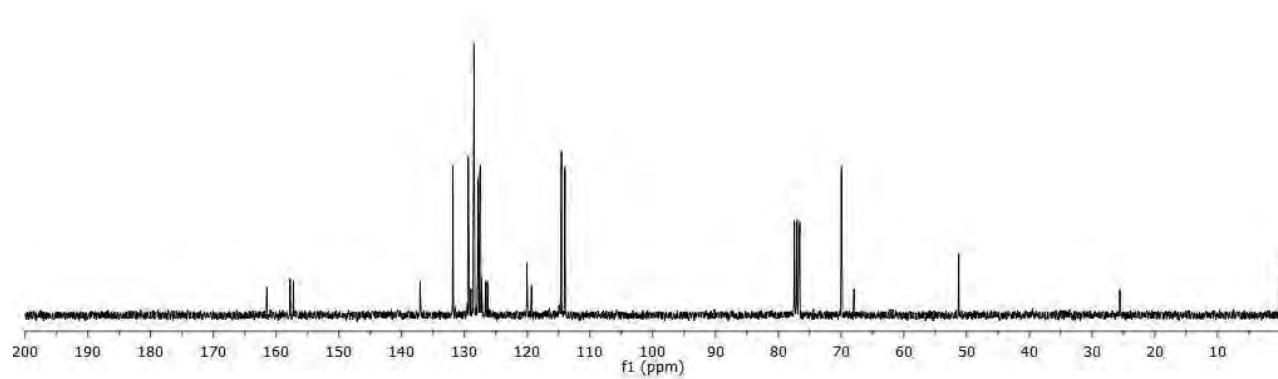
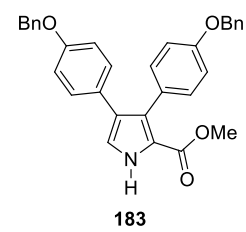
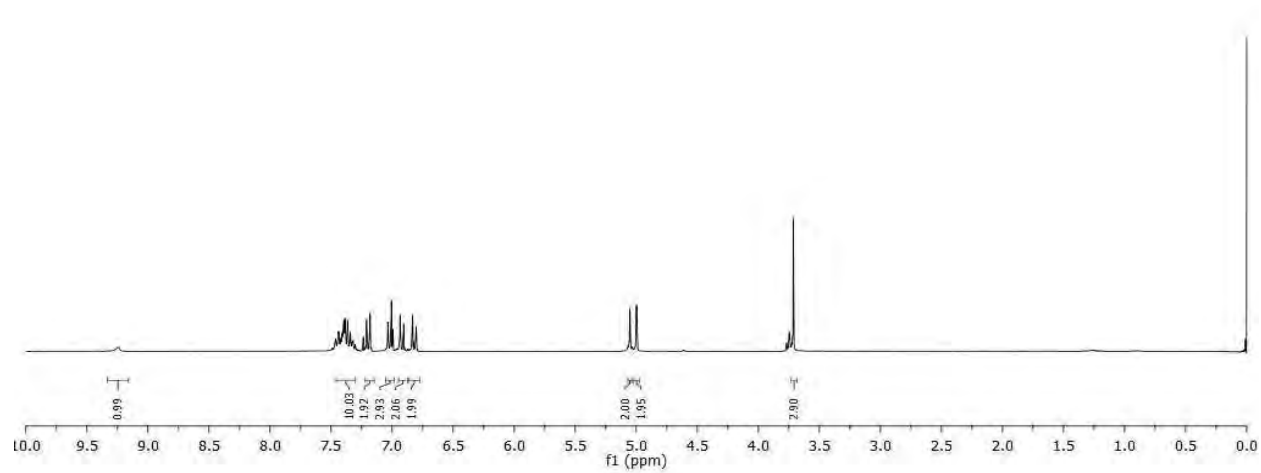
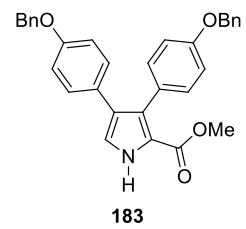
D:\Xcalibur\data\USAIND\OT1894_1

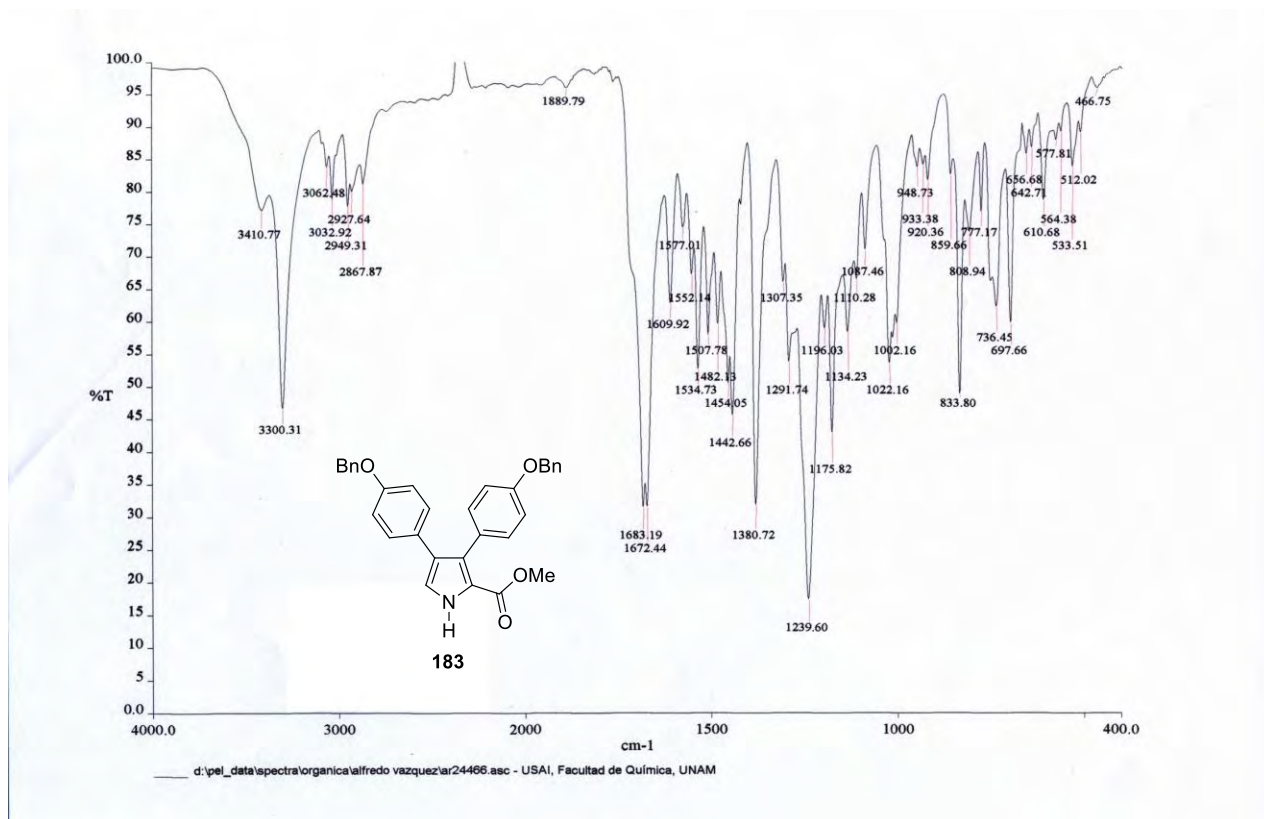
8/25/2008 5:57:23 PM

AR-2-183

OT1894_1 #5-6 RT: 0.82-1.03 AV: 2 NL: 4.26E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





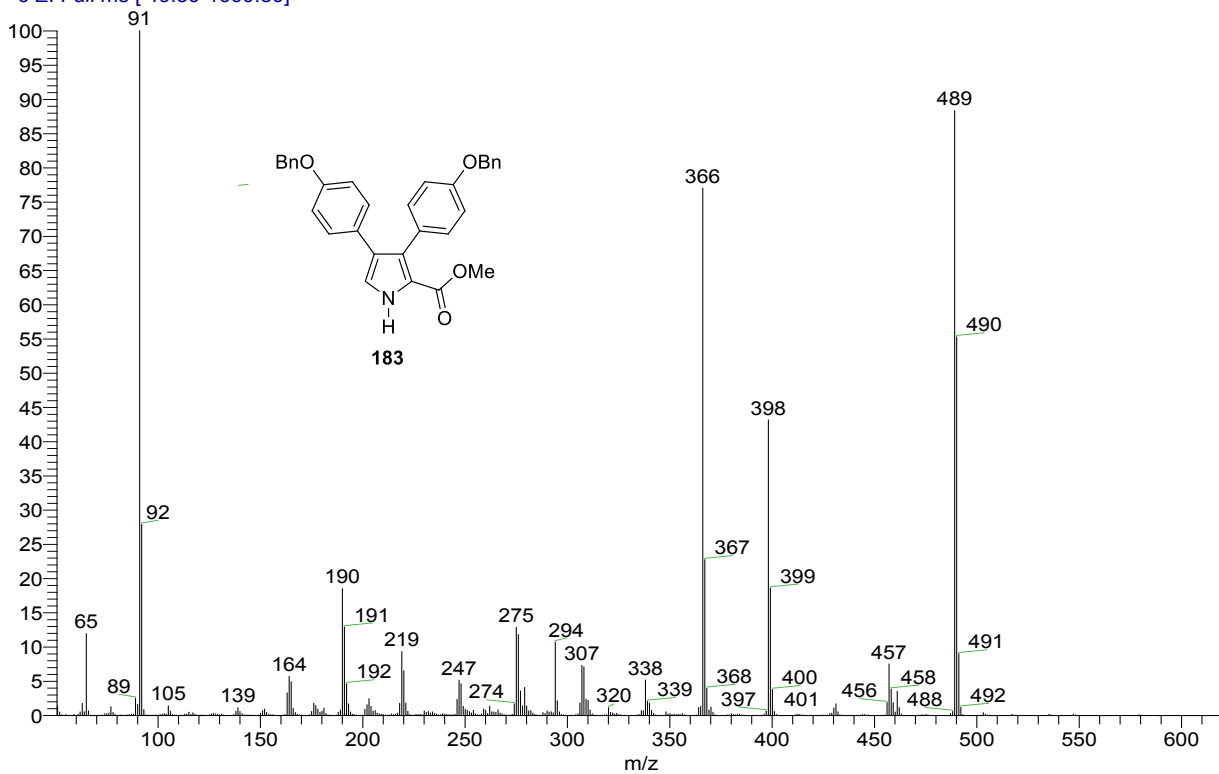


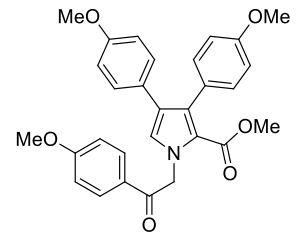
D:\Xcalibur\data\USAIND\OT3420_1

11/17/2009 7:50:37 PM

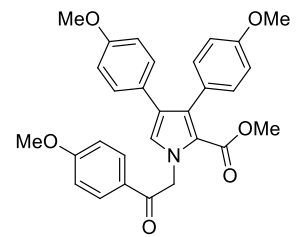
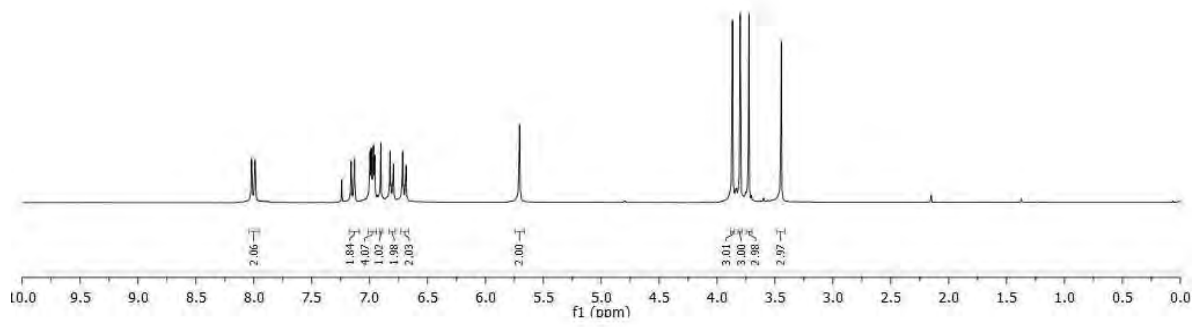
AR-2-52

OT3420_1 #13 RT: 2.66 AV: 1 NL: 1.63E8
T: + c EI Full ms [49.50-1000.50]

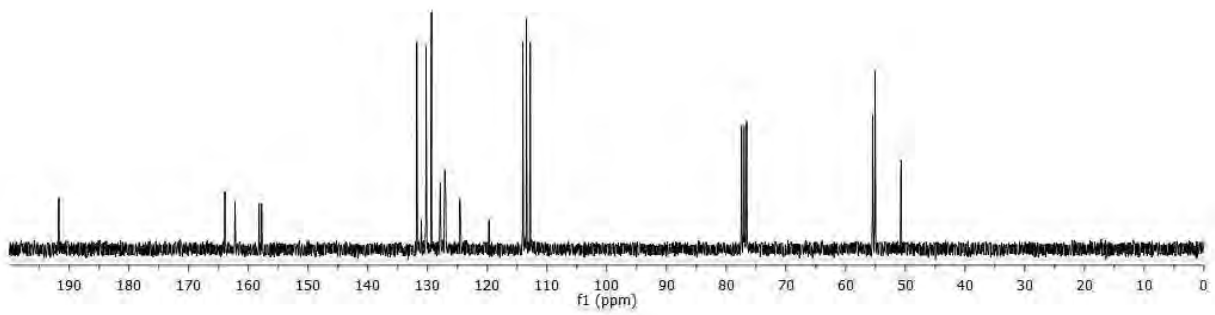


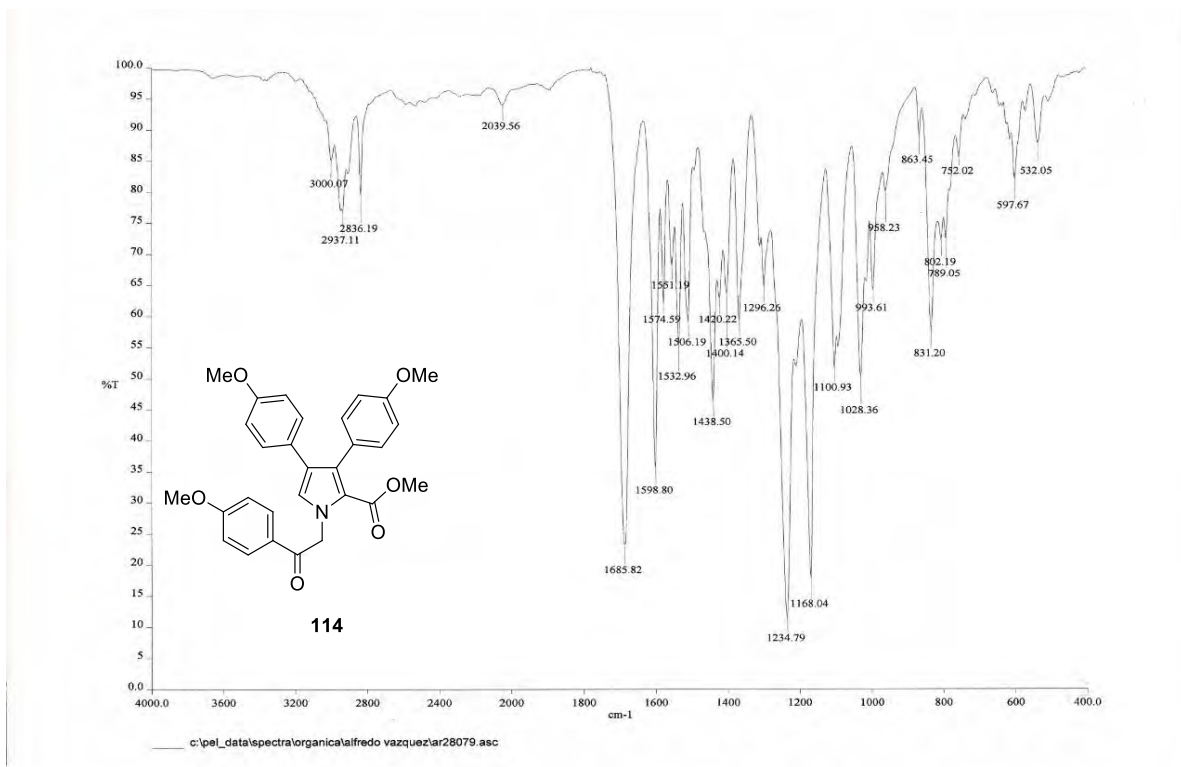


114



114





D:\Xcalibur\data\USANID\OT6276_1

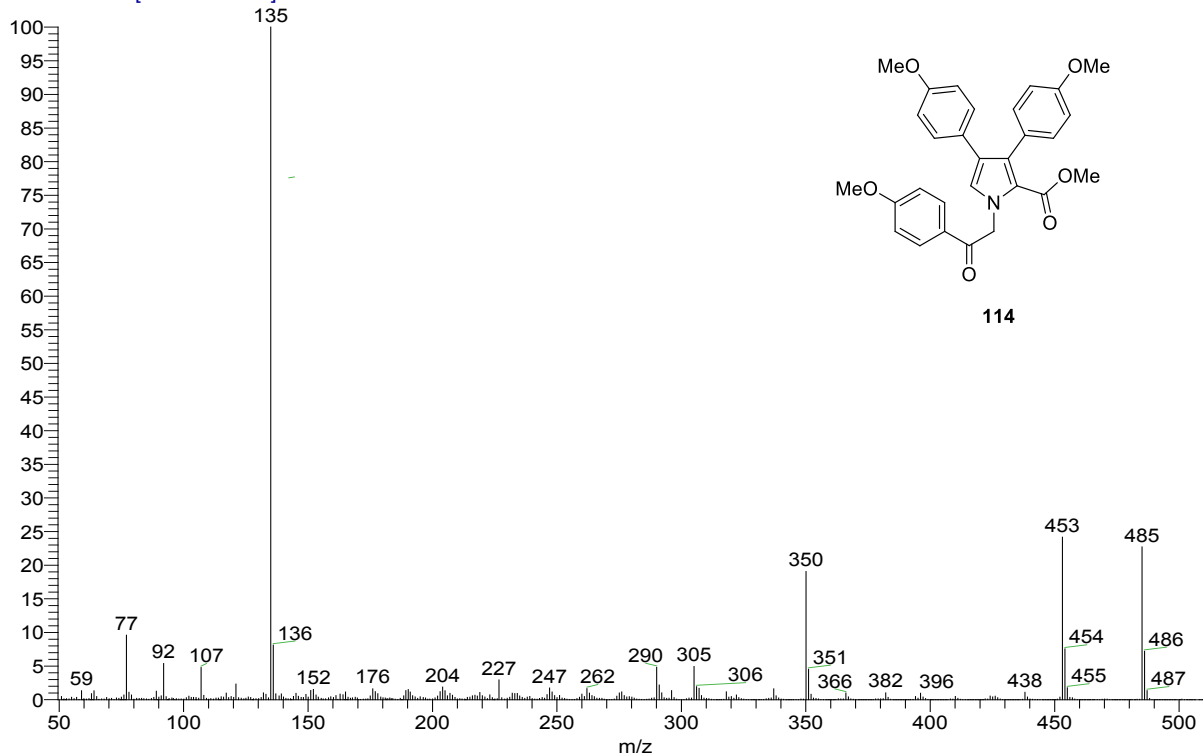
6/24/2011 3:29:10 PM

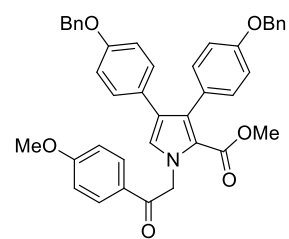
AR-2-20B

szComment

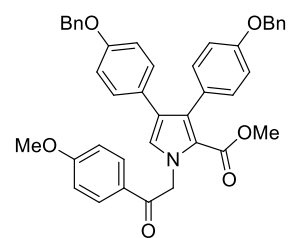
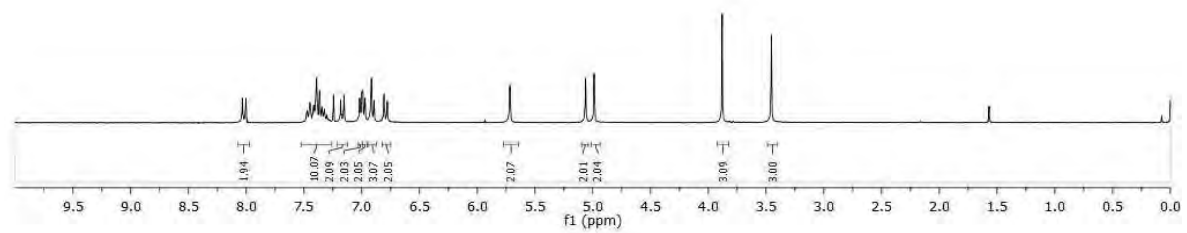
OT6276_1 #14-17 RT: 2.67-3.28 AV: 4 NL: 2.47E7

T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

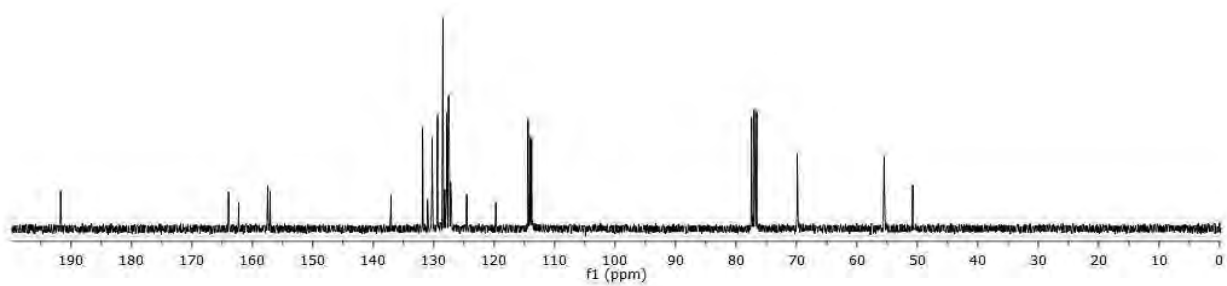


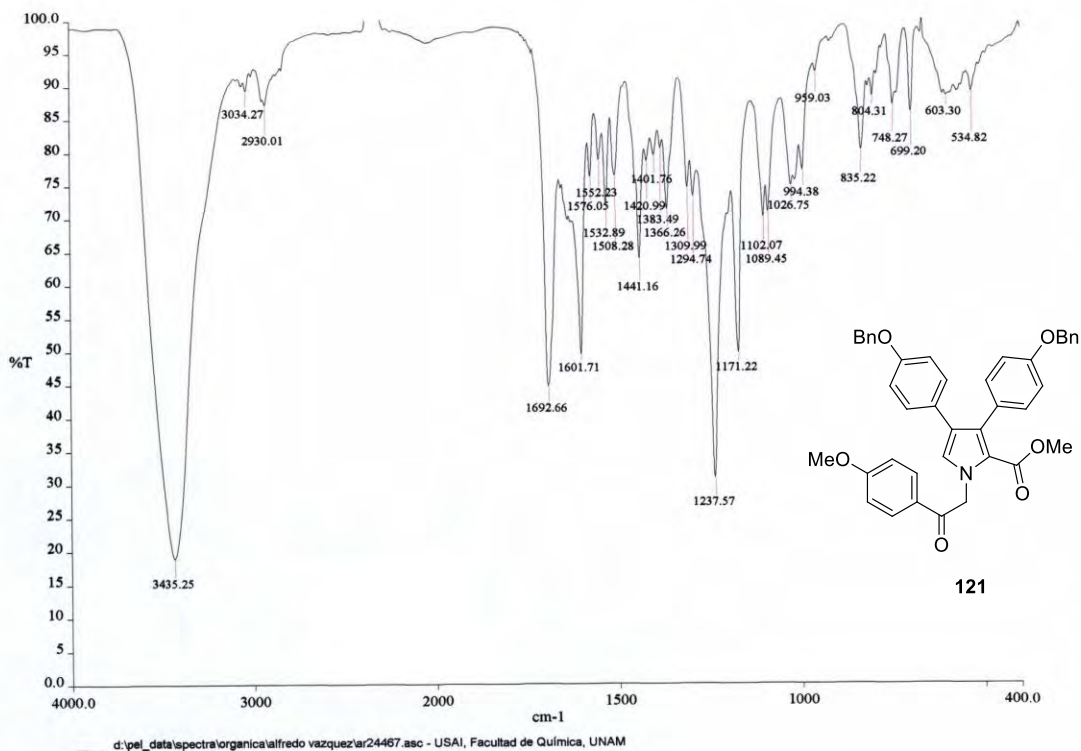


121

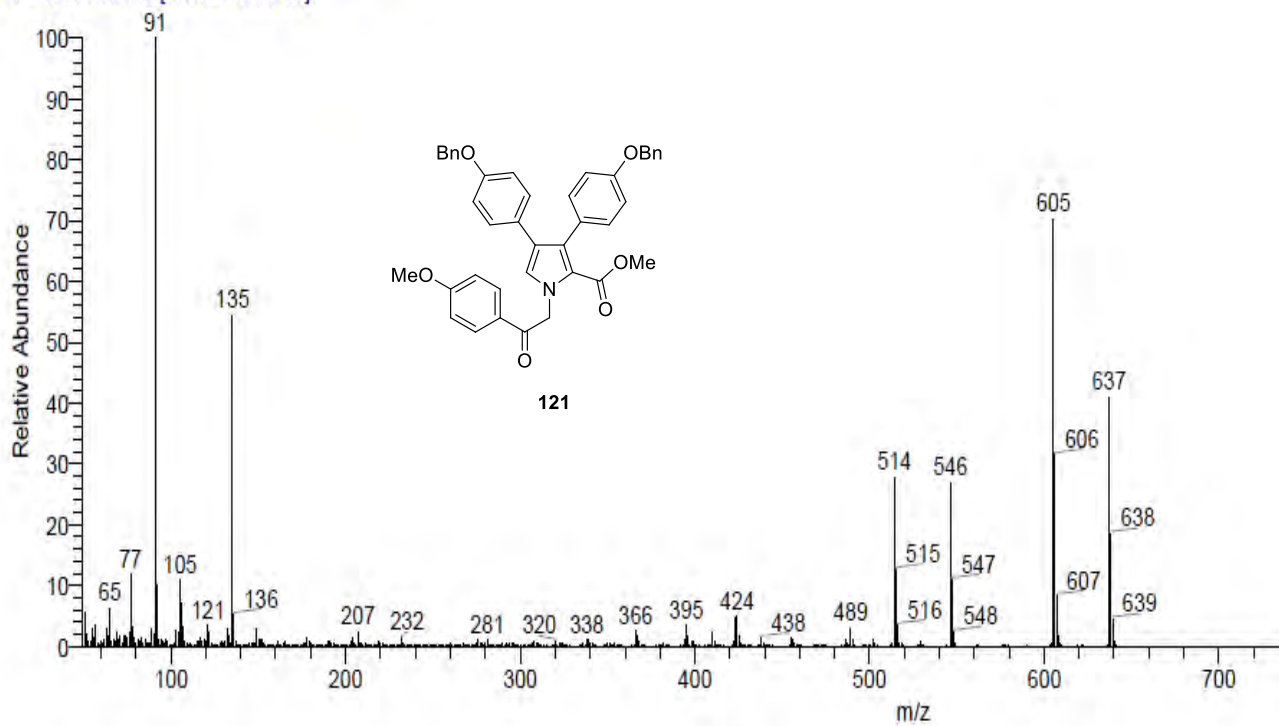


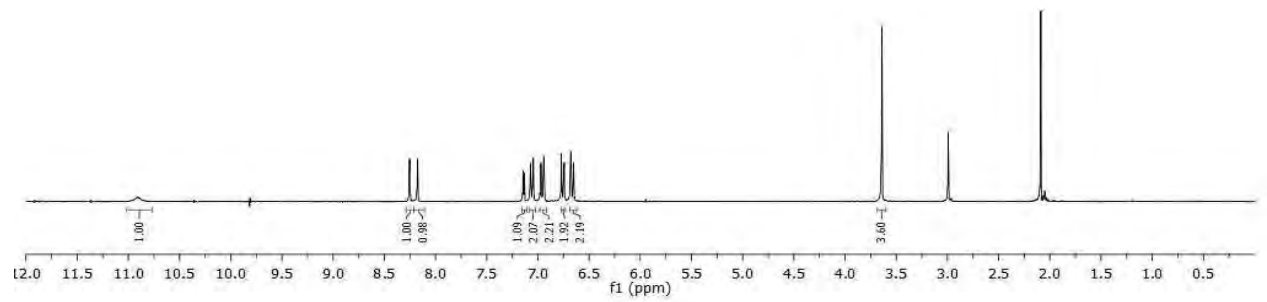
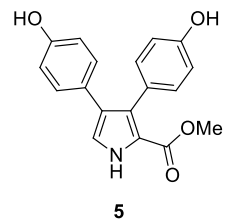
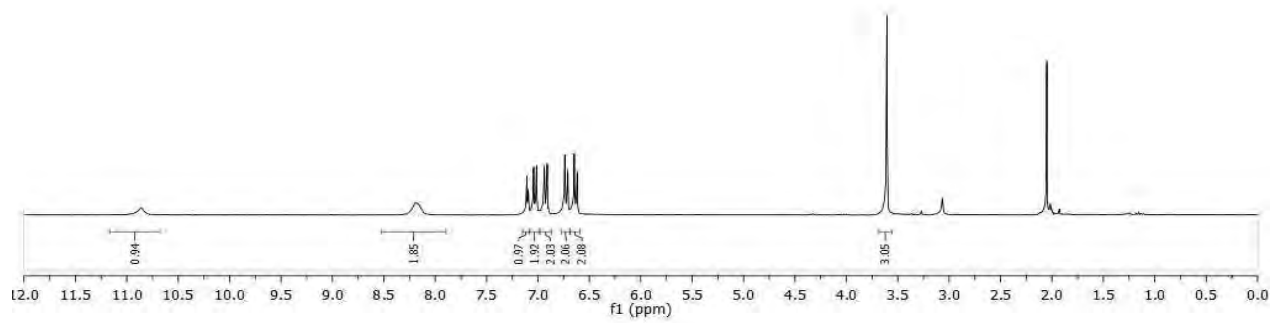
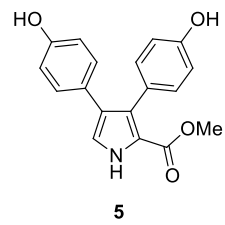
121

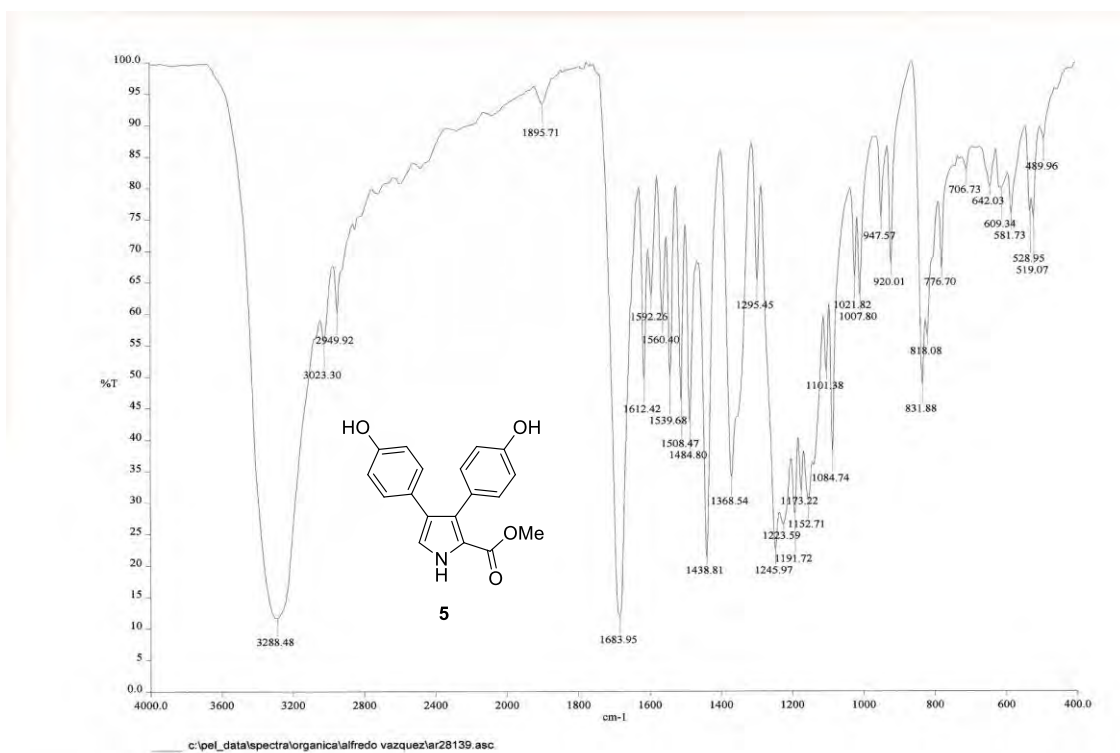
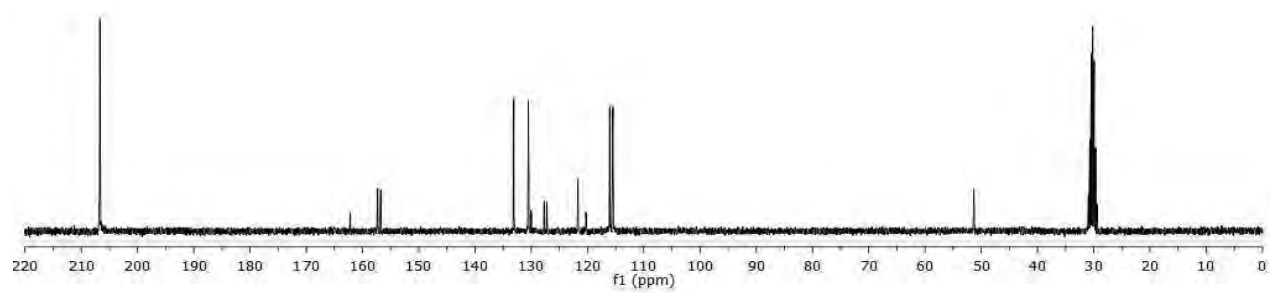
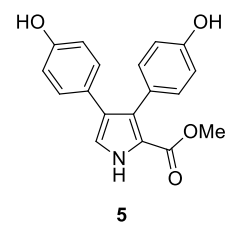




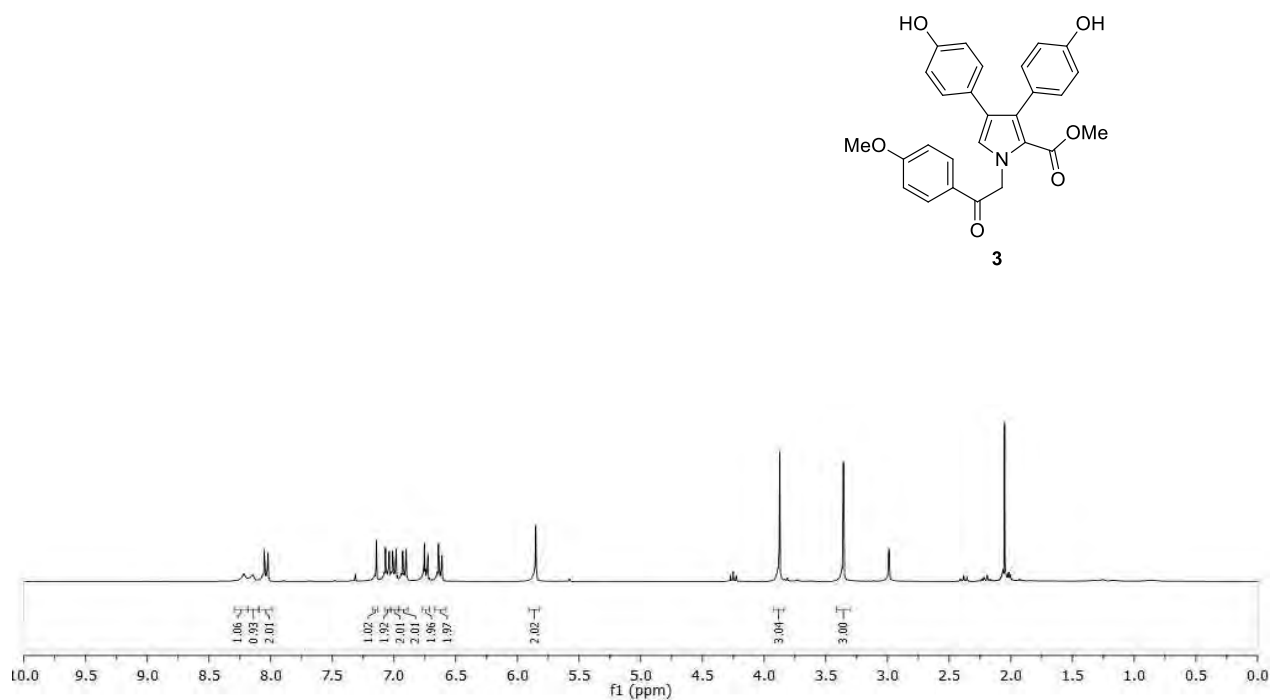
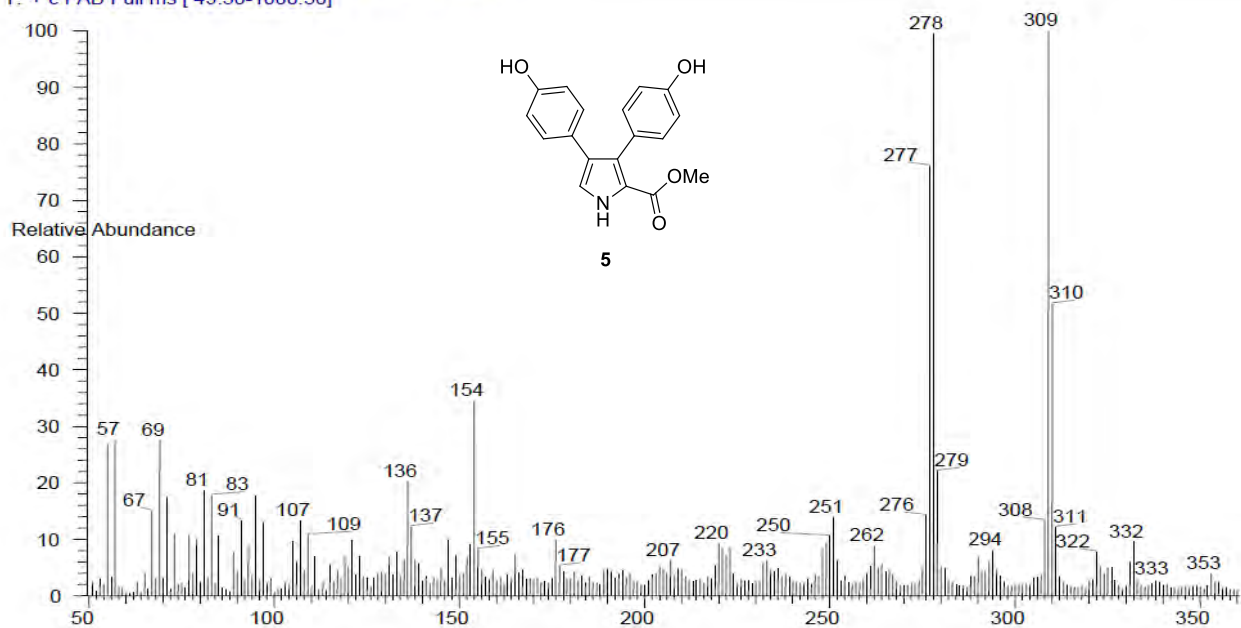
OT3421_1#15 RT: 3.10 AV: 1 NL: 2.62E6
 T: + c EI Full ms [49.50-1000.50]

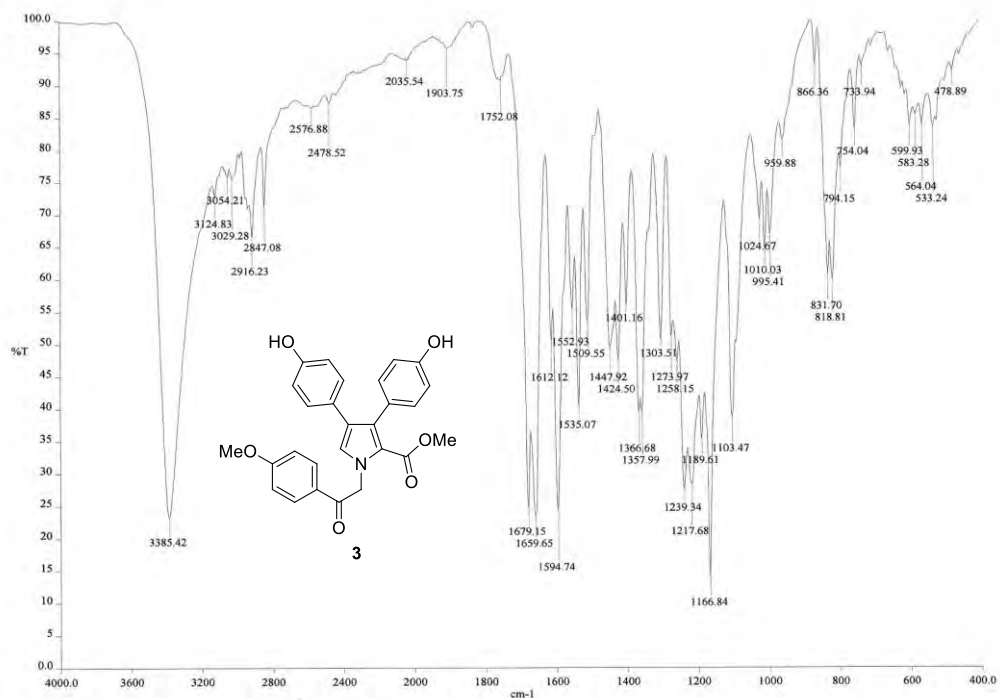
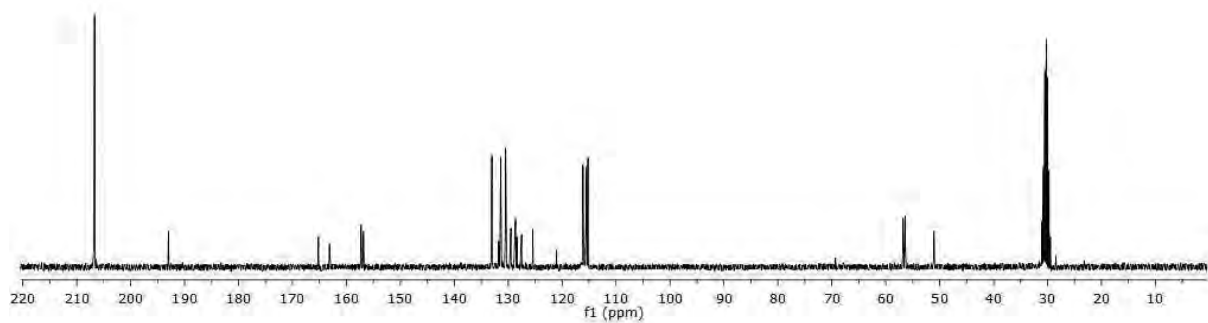
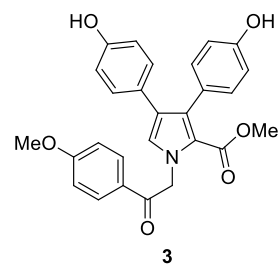






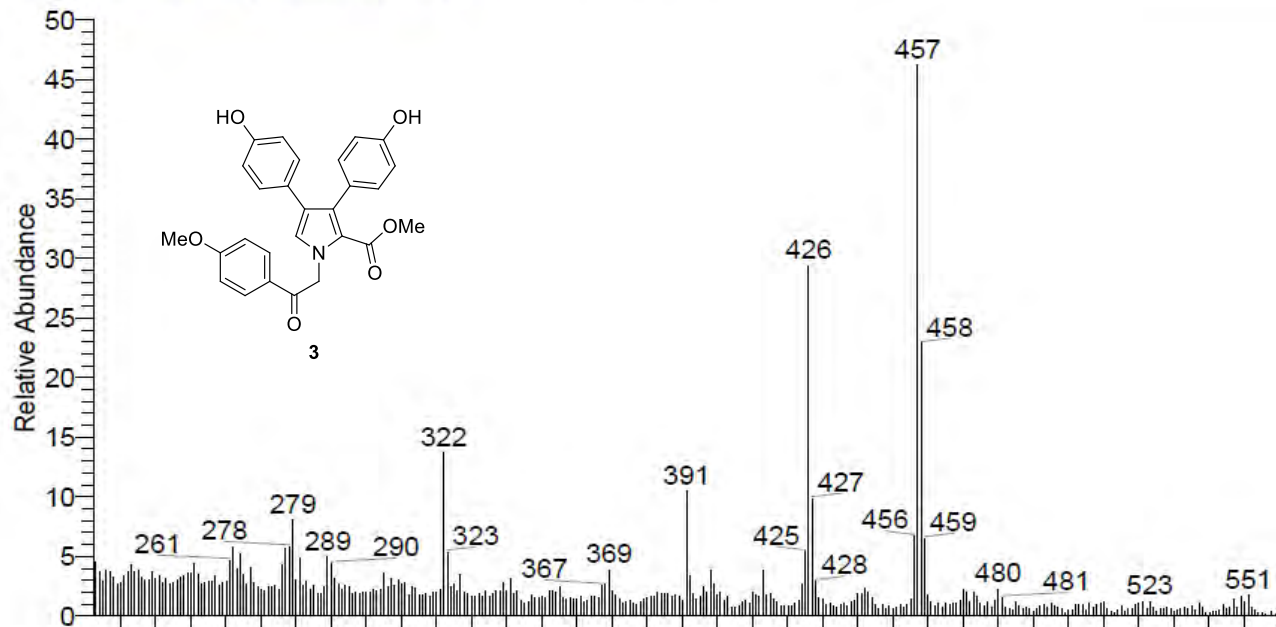
OT6313_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 3.18E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]





c:\pel_data\spectra\organica\alfredo vazquez\lar28138.asc

OT6314_110629135154 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.38E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]



IX. Anexo II: publicación.

A continuación se proporciona un ejemplar del artículo generado durante el desarrollo del presente trabajo.

A Paal–Knorr Approach to 3,4-Diaryl-Substituted Pyrroles: Facile Synthesis of Lamellarins O and Q

Armando Ramírez-Rodríguez, José M. Méndez, Cristina C. Jiménez, Fernando León, Alfredo Vazquez*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México

Fax +52(55)56223722; E-mail: joseavm@unam.mx

Received: 11.06.2012; Accepted after revision: 14.09.2012

Abstract: A very simple, yet efficient synthetic methodology, to obtain 3,4-diaryl-substituted pyrroles is described. The approach is based on the Knoevenagel condensation between arylacetonitriles and substituted aromatic aldehydes, followed by conjugate addition of cyanide to afford succinonitriles in excellent yields. The products thus obtained were subjected to DIBAL-H reduction, followed by cyclization under acidic conditions to produce the corresponding pyrroles in good overall yields. The utility of this protocol is exemplified by the synthesis of the marine alkaloids lamellarins O and Q.

Key words: pyrroles, Paal–Knorr, lamellarins, heterocycles, natural products

Lamellarins are a vast group of alkaloids of marine origin, first isolated by Faulkner¹ in 1985 from the mollusk *Lamellaria sp.* Thereafter, several members of the family have been isolated from other marine sources.^{2–5} Currently, more than 50 members of this family are known,⁶ which display a variety of biological activities such as bactericidal, antiviral, antioxidant, and cytotoxic. A comprehensive review on the synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids has been recently published.⁷ The basis for the mechanism of action of these compounds are not clearly understood, but it has been established that the cytotoxic activity is caused by the inhibition of the enzyme Topoisomerase-I,^{8,9} and some members of the family inhibit the development of the HIV virus through the inhibition of the HIV-I integrase enzyme.¹⁰ Hence, the availability of efficient synthetic protocols to have access to sufficient amounts of lamellarins required for bioassays would be highly desirable.

Lamellarins are polyoxygenated aromatic compounds containing a 3,4-diaryl-substituted pyrrole nucleus, which in some cases is fused to an isoquinoline ring, with the simplest members of this family being lamellarins O, P, Q and R (Figure 1).

As a consequence of the growing interest on these kind of compounds, several elegant syntheses have been reported. For instance, three syntheses have been reported for lamellarin D,^{11–13} which shows the highest cytotoxicity.

For lamellarins Q and O, the aromatic rings on C-3 and C-4 were installed using a palladium-mediated cross coupling reaction,^{14–18} which requires the preparation of the

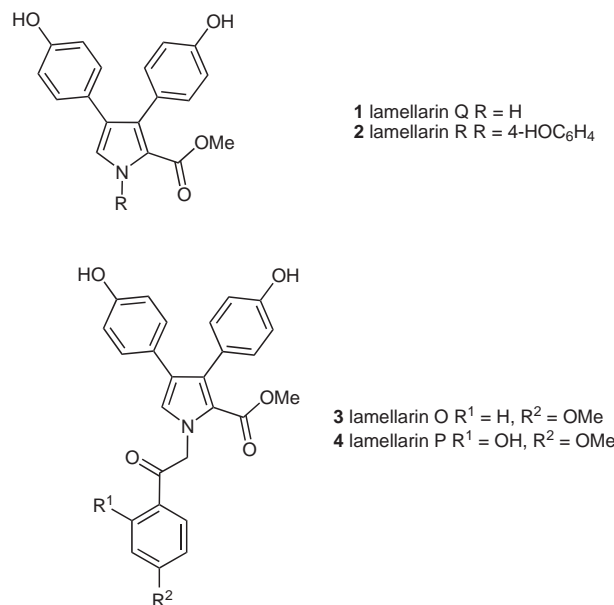


Figure 1 Lamellarins Q (1), R (2), O (3), and P (4)

corresponding 3,4-dihalogenated pyrroles as the substrates using cumbersome procedures.

When planning the synthesis of a heterocyclic compound, two approaches can be envisioned: the modification on an existing ring, usually through substitution reactions, and the synthesis of the heterocyclic core from a linear precursor. Even though pyrroles exhibit a readiness to undergo electrophilic substitution, this process takes place preferentially or exclusively at C-2/C-5, and some extra manipulations might be required to selectively introduce substituents at C-3/C-4.

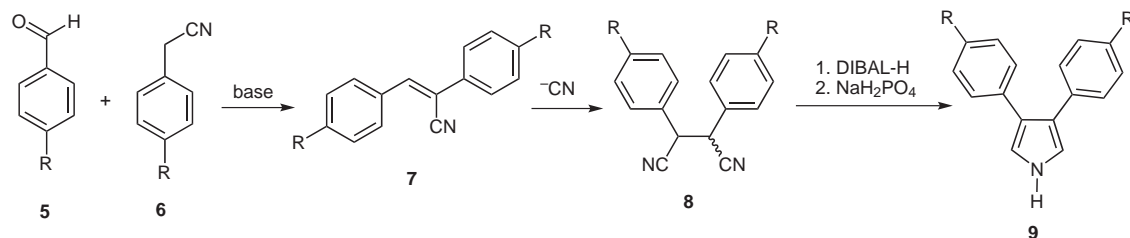
Among the arsenal of methods to obtain pyrroles, the Paal–Knorr reaction¹⁹ (the condensation between 1,4-dicarbonyl compounds and ammonia or primary amines), enjoys an excellent reputation, mainly because of its scope and simplicity of execution. Depending on the availability of the dicarbonyl compound, it can be the best choice to prepare 1,5-disubstituted pyrroles. However, when a different substitution pattern is required, such as C-3 or C-3 and C-4, the difficulties to prepare the 1,4-dialdehyde precursor, and its inherent instability, might represent a serious limitation to be considered during the use of this reaction.

SYNTHESIS 2012, 44, 3321–3326

Advanced online publication: 28.09.2012

DOI: 10.1055/s-0032-1317351; Art ID: SS-2012-M0512-OP

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 1 Synthetic strategy to assemble 3,4-diarylsubstituted pyrroles

To the best of our knowledge, the Paal–Knorr approach has not been used to synthesize 3,4-diaryl-substituted pyrroles, and only two examples of the use of nitriles as masked carbonyl compounds to prepare substituted pyrroles have been reported.²⁰ In one of those examples, our group used this strategy for the synthesis of danaidone, a semiochemical of Danaid butterflies.²¹

Herein, we would like to disclose our findings on the use of succinonitriles as surrogates for the synthesis of 3,4-diaryl-substituted pyrroles. The potential of the method is further illustrated by the synthesis of lamellarins O and Q. The general strategy for the construction of the pyrrole moiety is depicted in Scheme 1. Knoevenagel condensation between substituted benzaldehydes **5** and the corresponding phenylacetonitriles **6** would afford the acrylonitriles **7**, which upon conjugate addition of cyanide should produce a stereoisomeric mixture of succinonitriles **8**. DIBAL-H reduction of **8**, followed by heating the mixture with NaH_2PO_4 would yield the corresponding 3,4-diaryl-substituted pyrroles **9**.

Indeed, acrylonitriles **7a–d** and **7f** were obtained in 85–93% yields via a Knoevenagel condensation between benzaldehydes **5** and phenylacetonitriles **6** in the presence of NaOMe (1.15 equiv) in MeOH at ambient temperature. Only in the case of **7e**, heating the reaction mixture at reflux temperature was required (Table 1). When 4-nitrobenzaldehyde was used as the starting material, the corresponding dimethylacetal was obtained in almost quantitative yield under the conditions employed for the condensation.

Conjugate addition of cyanide in the presence of NH_4Cl afforded succinonitriles **8** in good yields. After some experimentation, it was established that a 3:1 ratio of DMF– H_2O was crucial to obtain the best results (Table 2). In the case of **8b**, no desired product was detected, instead a mixture of compounds was obtained, consisting of the starting material and the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ products (Figure 2).

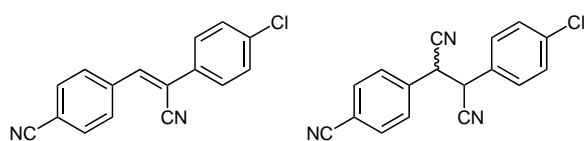


Figure 2 Products obtained from **8b**

Table 1 Knoevenagel Condensation to Obtain Acrylonitriles^a

7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
a	H	OMe	OMe	H	85
b	H	Cl	Cl	H	90
c	OMe	OMe	OMe	OMe	90
d	H	H	H	H	90
e^b	H	OBn	OBn	H	93
f	H	H	Cl	H	93
g	H	H	Me	H	99
h	H	H	OMe	H	87

^a Reaction conditions: NaOMe (1.15 equiv), MeOH (0.5 M), 6 h, r.t.

^b At reflux temperature.

All succinonitriles thus obtained showed a very low solubility in the common organic solvents, including DMF and DMSO. As a matter of fact, the products precipitated from the reaction mixture upon cooling to ambient temperature.

For the formation of the pyrrole ring, it was found that the use of 2.5 equivalents of a 1.0 M DIBAL-H solution, followed by acidic treatment (aq 1.5 M NaH_2PO_4) at 100 °C produced the corresponding pyrroles **9** in good yields (Table 3). These results can be considered as excellent in the context of pyrrole synthesis, and the mild reaction conditions employed strongly suggest that the process is amenable to scaling up.

Acylation of 3,4-diaryl-substituted pyrroles such as **9a** has been reported in the literature,²² however, when we tried to reproduce the conditions described, only starting material was observed. When trichloroacetyl chloride in the presence of DMAP was employed, pyrrole **9a** was smoothly acylated (Scheme 2). Since the methyl ester was the target product, the trichloromethyl ketone was not isolated and the crude mixture was treated with NaOMe in

Table 2 Succinonitrile Formation via Conjugate Addition

8	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
a	H	OMe	OMe	H	90
b	H	Cl	Cl	H	–
c	OMe	OMe	OMe	OMe	77
d	H	H	H	H	90
e	H	OBn	OBn	H	95
f	H	H	Cl	H	95
g	H	H	Me	H	89
h	H	H	OMe	H	94

Table 3 Pyrrole Formation

9	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
a	H	OMe	OMe	H	63
c	OMe	OMe	OMe	OMe	60
d	H	H	H	H	58
e	H	OBn	OBn	H	70
f	H	H	Cl	H	65
g	H	H	Me	H	60
h	H	H	OMe	H	73

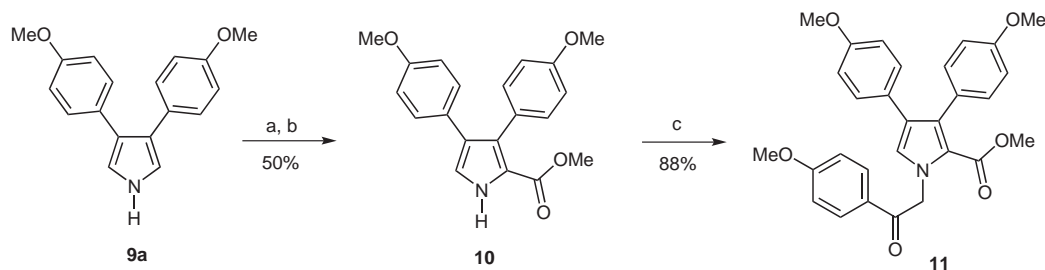
MeOH²³ to produce the Fürstner intermediate¹⁴ **10** in 50% (two steps).

With pyrrole **10** in hand, the next step was the N-alkylation with 2-bromo-4'-methoxyacetophenone using K₂CO₃ in refluxing acetone (3 h), which allowed to obtain the methyl ether of lamellarin O in 88% yield. In order to remove the methyl groups, the use of Me₂S·BCl₃ failed, and when BBr₃ was employed, in addition to the ether functionalities, the methyl ester was also deprotected. When the conditions reported by Iwao were used,¹⁸ lamellarin O was obtained in moderate yield, along with the corresponding carboxylic acid. To overcome this obstacle, the benzyl ether analogue of the Fürstner intermediate **12** was prepared from **9e** according to the procedure described for the synthesis of **10**. N-Alkylation of **12** under standard conditions (K₂CO₃, acetone, reflux, 10 h) afforded compound **13** in 85% yield (Scheme 3). When the same reaction was performed under microwave heating (K₂CO₃, DMF, MW 40 W, 100 °C, 30 min) **13** was obtained in 88% yield.

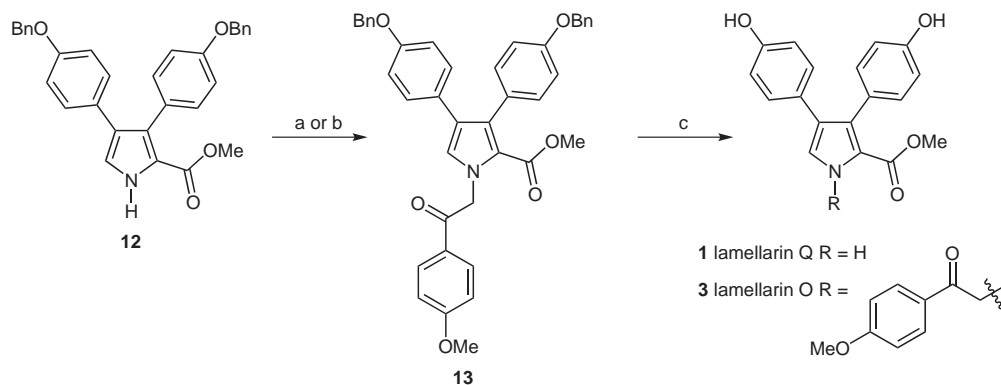
Finally, removal of the benzyl ethers from **12** was achieved with Pd(OH)₂ and MeOH as the solvent to afford lamellarin Q (**1**, Scheme 3) in 90% yield. Using the same conditions on the N-alkylated product **13** provided lamellarin O (**3**, Scheme 3) in >95% yield. All the intermediates were fully characterized in accordance to literature reports.

In conclusion, we have developed a simple and convenient synthetic procedure to assemble 3,4-diaryl-substituted pyrroles in very good yields. The procedure relies on the use of succinonitriles as surrogates for 1,4-dialdehydes required in the Paal–Knorr synthesis. The potential of this method was illustrated by the synthesis of lamellarins O and Q in good overall yields.

We believe that this approach can be employed for the synthesis of other members of this interesting family of alkaloids, and would allow the preparation of multigram amounts of some lamellarins. Studies to explore the scope of this method are currently underway and the results will be published elsewhere.



Scheme 2 Acylation and N-alkylation of pyrroles. *Reagents and conditions:* a) ClCOCl₂ (1.5 equiv), DMAP (1.6 equiv), 25 °C, 3 h; b) NaOMe (4 equiv), MeOH, 25 °C, 24 h; c) K₂CO₃ (8 equiv), 2-bromo-4'-methoxyacetophenone (2 equiv), acetone, reflux, 3 h.



Scheme 3 N-Alkylation of pyrrole **12**. *Reagents and conditions:* a) 2-bromo-4'-methoxyacetophenone, K_2CO_3 (5 equiv), acetone, reflux, 10 h (method A), 85%; b) 2-bromo-4'-methoxyacetophenone K_2CO_3 (5 equiv), DMF, 18-crown-6 (0.1 equiv), MW 40 W, 100 °C, 30 min (method B), 88%; c) H_2 , $Pd(OH)_2/C$, MeOH, r.t., >95%.

Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich and were used without purification. Solvents were purified by distillation and were dried using Na/benzophenone when required. All reactions were monitored by TLC. Crude mixtures purifications were performed by flash column chromatography (FCC) on silica gel 60 mesh. NMR measurements were performed on a Varian Inova 300 MHz instrument using Me_4Si as internal standard. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer IR-FT with ATR Spectrum 400 spectrophotometer. Mass spectrometry was carried out on a JEOL SMX-102a spectrometer. Melting points were obtained on a Melt-Temp apparatus and are uncorrected.

2,3-Bis[4-(benzyloxy)phenyl]acrylonitrile (**7e**); Typical Procedure

A 30% solution of NaOMe in MeOH (488 μ L, 2.71 mmol) was added to a mixture of 4-(benzyloxy)phenylacetonitrile (500 mg, 2.24 mmol) and 4-(benzyloxy)benzaldehyde (475 mg, 2.24 mmol) in MeOH (5 mL) and the mixture was refluxed for 12 h. The reaction mixture was cooled to r.t. and diluted with 50% EtOAc–hexanes (50 mL). The two layers were separated and the organic phase was washed successively with H_2O (3 \times 20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and the solvent removed in vacuo. The residue was fractionated by FCC (SiO_2 , 30% EtOAc–hexanes) to afford 870 mg (93%) of the desired product as a yellow solid; mp 130–131 °C (CH_2Cl_2 –hexanes).

IR (KBr): 3063, 3032, 2216, 1248 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.45–7.33 (m, 11 H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.2, 159.2, 157.7, 139.9, 136.5, 136.3, 130.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.5, 127.4, 127.0, 126.9, 118.6, 115.3, 115.3, 115.1, 108.4, 70.1, 70.0.

MS: m/z = 417 (M^+).

2,3-Bis[4-(benzyloxy)phenyl]succinonitrile (**8e**); Typical Procedure

A solution of KCN (700 mg, 10.75 mmol) and NH_4Cl (345 mg, 6.45 mmol) in H_2O (10 mL) was added dropwise to a solution of 2,3-bis(4-benzyloxyphenyl)acrylonitrile (**7e**; 1.8 g, 4.3 mmol) in DMF (30 mL) at r.t. After completion of the addition, the resultant mixture was heated at 100 °C (oil bath) for 6 h. The reaction mixture was then poured into ice-water (ca. 150 mL) to precipitate the product. The solid was filtered and rinsed with H_2O (100 mL). After removal of most of the H_2O by suction, the product was dried under vacuum to afford the desired succinonitrile as a yellow-brownish solid (1.8 g, 95%); mp 240–244 °C (acetone).

IR (KBr): 3070, 3032, 2936, 2880, 2244, 1514, 1247 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.42–7.35 (m, 10 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 5.07 (s, 4 H), 4.16 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 152, 136.4, 129.7, 128.7, 128.2, 127.5, 122.9, 117.5, 115.4, 70.1.

MS: m/z = 444 (M^+).

3,4-Bis[4-(benzyloxy)phenyl]-1H-pyrrole (**9e**)

A 1 M solution of DIBAL-H in toluene (10 mL, 10 mmol) was added dropwise to a suspension of **8e** (1.8 g, 4 mmol) in anhyd benzene (27 mL). After completion of the addition, the mixture was stirred at r.t. for 6 h and then quenched with aq 1.5 M NaH_2PO_4 (70 mL). The resulting heterogeneous mixture was stirred at 100 °C for an additional period of 1 h; cooled to r.t., diluted with 50% EtOAc–hexanes (150 mL) and filtered through Celite. The two layers were separated and the organic phase was washed with H_2O (2 \times 30 mL), brine (30 mL), and dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent in vacuo, the residue was fractionated by FCC (SiO_2 , 30% EtOAc–hexanes) to obtain 1.29 g (70%) of a yellowish solid; mp 120–140 °C (dec.; CH_2Cl_2 –hexanes).

IR (KBr): 3443, 3061, 3030, 2883, 2852, 2549, 1696, 1593, 1497, 1247 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.19 (br s, 1 H), 7.45–7.31 (m, 10 H), 7.19 (d, J = 9 Hz, 4 H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 4 H), 6.81 (d, J = 3 Hz, 2 H), 5.03 (s, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.1, 137.2, 129.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 123.0, 116.8, 114.5, 69.9.

MS: m/z = 431 (M^+).

Methyl 3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (**10**) (Fürstner Intermediate)

A solution of trichloroacetyl chloride (230 μ L, 2.06 mmol) in anhyd THF (2 mL) was added dropwise to a mixture of pyrrole **9a** (381 mg, 1.36 mmol) and DMAP (268 mg, 2.2 mmol) in anhyd THF (2 mL) at 0 °C. After completion of the addition, the resultant mixture was stirred at r.t. for 6 h. The reaction was quenched by the addition of 30% NaOMe in MeOH (1 mL, 5.5 mmol) and MeOH (7 mL) and the stirring continued overnight. The mixture was diluted with 50% EtOAc–hexanes (50 mL) and washed successively with H_2O (3 \times 20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and the solvent evaporated in vacuo. The residue was fractionated by FCC (SiO_2 , 30% EtOAc–hexanes) to afford 230 mg (50%) of the desired product as a pale-yellow solid; mp 166–168 °C (CH_2Cl_2 –hexanes). The recovered unreacted pyrrole **9a** (57 mg, 15%) was recycled.

IR (KBr): 3307, 3000, 2947, 2832, 1674, 1246 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.24 (br s, 1 H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.00–7.03 (m, 3 H), 6.81 (d, 2 H, J = 9 Hz), 6.72 (d, J = 9 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.5, 158.5, 158.0, 131.8, 129.5, 127.1, 126.5, 120.0, 119.4, 113.7, 113.1, 55.2, 55.1, 51.2.

MS: m/z = 337 (M^+).

Methyl 3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-2-carboxylate (11, Lamellarin O-Dimethyl Ether)

A mixture of **10** (223 mg, 0.7 mmol), anhyd K_2CO_3 (773 mg, 5.6 mmol) 2-bromo-4'-methoxyacetophenone (321 mg, 1.4 mmol) in anhyd acetone (50 mL) was heated under reflux for 3 h. The reaction was cooled to r.t., followed by the addition of Celite, and removal of the solvent. The supported crude mixture was fractionated by FCC (SiO_2 , 30% EtOAc–hexanes) to afford 300 mg (88%) of the desired product as yellow crystals; mp 68–72 °C (CH_2Cl_2 –hexanes).

IR (KBr): 3000, 2937, 2836, 2039, 1685, 1598, 1234, 1168 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 50.7, 55.1, 55.4, 55.5, 112.8, 113.5, 114.1, 119.7, 124.6, 126.9, 127.1, 127.8, 127.9, 129.4, 130.3, 131.1, 131.8, 157.8, 158.2, 162.3, 163.9, 191.8.

MS: m/z = 485 (M^+).

Methyl 3,4-Bis(4-benzyloxyphenyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (12)

This compound was prepared from the dibenzyl ether **9e** according to the procedure described for the synthesis of **10**, to afford the analogous Fürstner intermediate **12** in 53% yield; foam.

IR (KBr): 3410, 3300, 3062, 3032, 2949, 2927, 1638, 1672, 1239 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.25 (br s, 1 H), 7.47–7.30 (m, 10 H), 7.19 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.04–6.99 (m, 3 H), 6.92 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.5, 157.8, 157.2, 137.1, 137, 131.9, 129.5, 129.4, 129.0, 128.5, 127.9, 127.6, 127.5, 127.3, 126.7, 126.4, 120.1, 119.2, 114.6, 114.0, 70.0, 69.9, 51.2.

MS: m/z = 489 (M^+).

Methyl 3,4-Bis(4-benzyloxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-2-carboxylate (13, Lamellarin O-Dibenzyl Ether)

Method A: Lamellarin O-dibenzyl ether was prepared from **12** in 85% yield according to the procedure described for compound **11**.

Method B: A mixture of **12** (150 mg, 0.3 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol), 18-crown-6 (80 mg, 0.03 mmol) and 2-bromo-4'-methoxyacetophenone (138 mg, 0.6 mmol) in anhyd DMF (2 mL) was heated at 100 °C under microwave irradiation (40 W, CEM-Discovery 300 oven) for 30 min. After this time, the reaction was cooled to r.t., diluted with 50% EtOAc–hexanes (150 mL), and washed successively with H_2O (5×30 mL), aq 10% LiCl (30 mL), brine (30 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed in vacuo, and the residue was purified by FCC (SiO_2 , 30% EtOAc–hexanes) to afford 169 mg (88%) of a white-yellowish powder; mp 119–122 °C (CH_2Cl_2 –hexanes).

IR (KBr): 3034, 2930, 1692, 1601, 1532, 1237, 1171 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.47–7.30 (m, 10 H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.02–6.97 (m, 4 H), 6.91 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 191.8, 163.9, 162.3, 157.5, 157.1, 137.1, 137.0, 131.8, 131.0, 130.3, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6,

127.5, 127.2, 124.6, 119.8, 114.4, 114.1, 113.8, 69.9, 55.5, 50.8. MS: m/z = 637 (M^+).

Removal of the Benzyl Group from 12 and 13; General Procedure

A mixture of **12** (20 mg, 0.04 mmol) or **13** (12 mg, 0.019 mmol) and $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 mol%) in MeOH (0.5 M solution) was stirred overnight under H_2 atmosphere. After that, the resulting mixture was filtered through Celite and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the desired product in almost quantitative yield. No further purification was performed.

Methyl 3,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (Lamellarin Q, 1)

Yield: 12.2 mg (quant); unstable yellow solid; mp 220–222 °C (dec.).

IR (KBr): 3288, 3023, 2949, 1895, 1683, 1438, 1245 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 10.91 (br s, 1 H), 8.25 (br s, 2 H), 7.14 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H).

Note: When the ^1H NMR spectra for compound **1** was acquired using a diluted sample (<10 mg), the signal at 8.25 ppm corresponding to phenolic OH groups appeared as two simple signals at 8.25 and 8.18 ppm, and each signal integrated for 1 H (see spectra of compound **1** in the Supporting Information).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6): δ = 161.9, 157.0, 156.5, 132.8, 130.2, 129.7, 127.4, 127.0, 126.8, 121.4, 120.0, 115.8, 115.2, 51.0.

MS: m/z = 309 (M^+).

Methyl 3,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-2-carboxylate (Lamellarin O, 3)

Yield: 8.5 mg (quant); unstable yellow solid; mp 255–260 °C (dec.).

IR (KBr): 3385, 3124, 3029, 2916, 2847, 2478, 1752, 1679, 1659, 1594, 1166 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 8.24 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6): δ = 192.5, 164.7, 162.6, 156.8, 156.3, 132.5, 131.3, 130.9, 130.0, 129.0, 128.1, 127.9, 127.0, 124.9, 120.5, 115.6, 115.0, 114.7, 56.3, 55.9, 50.6.

MS: m/z = 457 (M^+).

Acknowledgment

We would like to thank Facultad de Química, National Autonomous University of Mexico (UNAM) and DGAPA-UNAM for financial support (Grant No. IN-204108). A. Ramirez and C. Jimenez thank CONACYT for scholarships. The authors wish to thank Dr. J. M. Muchowski for helpful discussions.

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synthesis>.

References

- Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cunheng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492.
- Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570.
- Carroll, A. R.; Borden, B. F.; Coll, J. C. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489.

- (4) Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919.
- (5) Urban, S.; Hobbs, L.; Hope, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491.
- (6) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264.
- (7) Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Heterocycles* **2011**, *83*, 491.
- (8) Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796.
- (9) Kluza, J.; Gallego, M. A.; Loyens, A.; Beauvillain, J. C.; Fernández Sousa-Faro, J. M.; Cuevas, C.; Marchetti, P.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 3177.
- (10) Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285.
- (11) Iwao, M.; Ishibashi, F.; Miyazaki, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951.
- (12) Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C. A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8231.
- (13) Iwao, M.; Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594.
- (14) Fürstner, A.; Weintritt, H.; Hupperts, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637.
- (15) Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R. *Chem. Commun.* **1997**, 207.
- (16) Marfil, M.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659.
- (17) Fernández, D.; Ahaidar, A.; Danelón, G.; Cironi, P.; Marfil, M.; Pérez, O.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Joule, J. A.; Álvarez, M. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 615.
- (18) Fukuda, T.; Sudo, E.; Shimokawa, K.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 328.
- (19) (a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367. (b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299.
- (20) Babler, J. H.; Spina, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1659.
- (21) Mendez, J. M.; Flores, B.; Martínez, M. E.; Vazquez, A.; García, G. A.; Salmon, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4099.
- (22) Brittain, J. M.; Jones, R. A.; Sepulveda-Arques, J.; Aznar-Saliente, T. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 231.
- (23) Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*; Wiley: New York, **1988**, 618.