



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Estudios Superiores
"Cuautitlán"**

**"SINTESIS DE ALQUIL-PIRROLES POR
REDUCCION DE ACIL-PIRROLES"**

TESIS PROFESIONAL
Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a

Ma. del Coral Ramírez Suárez

Director de Tesis: Dr. Robert Greenhouse.

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1985



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 está 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.

I N D I C E

Introducción	1
Generalidades	2
Resultados y Discusión	14
Parte Experimental	23
Conclusiones	54
Bibliografía	55

I N T R O D U C C I O N

El presente trabajo trata sobre la química de pirroles, específicamente en la obtención de alquil-pirroles por la reducción de acil-pirroles con borohidruro de sodio.

Los compuestos que tienen nitrógeno en un sistema heterocíclico son importantes ya que muchos de estos compuestos son productos naturales con actividad fisiológica, por ejemplo se han encontrado pirroles sustituidos como productos aislados de microorganismos, que actúan como antibióticos¹; también se han encontrado en esponjas marinas²; en la hemoglobina, la clorofila y la molécula de la vitamina B₁₂; y como porfobilinógeno que se excreta en la orina humana en casos patológicos³.

Hoy en día la mayoría de las drogas usadas en medicina son compuestos orgánicos⁴. Uno de los problemas que se tienen, es el desarrollo de nuevos métodos para la síntesis de los productos ya existentes que permitan obtenerlos en grandes cantidades, sin que exista tanto riesgo en su síntesis y en una manera simple y barata.

Por lo tanto, la síntesis de alquil-pirroles, por un método nuevo siendo éste más fácil y accesible que los ya existentes, así como el aislamiento de los mismos y la determinación de su estructura química es el objetivo principal de este trabajo.

GENERALIDADES

El pirrol es una molécula completamente plana y las longitudes y los ángulos de los enlaces mostrados en la figura número 1 fueron obtenidos originalmente por difracción electrónica y más tarde confirmados por espectroscopía de microondas. El heteroátomo tiene hibridación sp^2 ; el par de electrones del átomo de nitrógeno es capaz de conjugarse completamente con los otros cuatro electrones, de los dos dobles enlaces de la fórmula no-cargada, formando los electrones pi un sexteto aromático⁹.

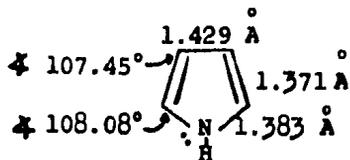


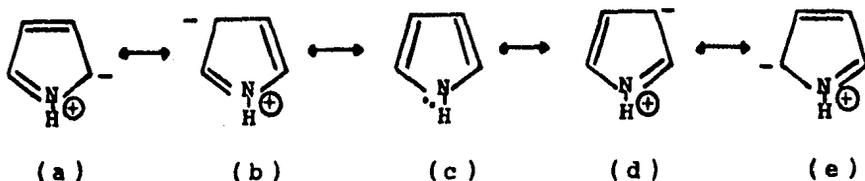
Fig. no. 1

Ya que el par adicional del nitrógeno que es el responsable de la basicidad usual de los compuestos nitrogenados se encuentra involucrado en la nube pi y no está fácilmente disponible para ser compartido con ácidos⁵.

El pirrol tiene propiedades anfotéricas; no sólo es una base débil sino también un ácido débil. Debido a que el par electrónico del átomo de nitrógeno forma parte del sexteto aromático, no es posible la rápida formación de sales, de este modo se explica la relativa basicidad del pirrol con un $pK_a = -0.27$. Sin embargo cuando ocurre protonación del pirrol,-

el sitio de ataque no es en el nitrógeno sino en la posición-número 2 del heterociclo. De hecho, el núcleo del pirrol es débilmente ácido con un $pK_a=16.5^9$, comparado con la mayoría de las aminas con un $pK_a=10-12$. Es neutro, en solución acuosa está poco ionizado.

La molécula debe ser tratada como un híbrido de resonancia, con las siguientes estructuras, que le confieren estabilidad al sistema:



La forma no-cargada (c) es la que mayormente contribuye y las dos formas (b,d) con una carga negativa sobre el carbono β y β' , son las menos importantes. Esta conclusión está apoyada por la energía de resonancia comparativamente grande que posee la molécula y por estudios de momento dipolar^{10, 11}. La energía de resonancia del pirrol se encuentra en un intervalo de 62-129 KJ (15-31 Kcal) mol^{-1} . El momento dipolar del pirrol es 1.80 D en solución bencénica, el átomo de nitrógeno es el polo positivo del dipolo⁶.

El pirrol presenta dos formas tautoméricas y se llaman 2[H]-pirrolenina o α -pirrolenina (1) y 3[H]-pirrolenina o β -pirrolenina (2). Teóricamente, son posibles tres dihidropirroles o pirrolinas y el tetrahidropirrol o pirrolidina⁶.



(1)



(2)

La presencia de pirrolenina ha sido postulada como un intermediario en reacciones de sustitución haciendo que ésta sea fácil¹³. La resonancia más que las formas tautoméricas influyen en las reacciones de sustitución^{14,15}.

La deslocalización de los electrones pi estabiliza al anillo, los calores de combustión indican estabilización -- por resonancia entre 22 y 28 Kcal/mol algo inferior a la energía de resonancia del benceno 36 Kcal/mol, por lo que tiende a dar reacciones que retienen el anillo estabilizado, es decir, reacciones de sustitución electrofílica aromática como son: nitración, sulfonación, halogenación, acilación de Friedel-Crafts incluso la reacción de Reimer-Tiemann. Da reacciones como la nitrosación y la copulación con sales de diazonio, las que solamente son características de los fenoles y las aminas⁵. La nitración, nitrosación y sulfonación son reacciones que ocurren sólo bajo condiciones adecuadas, por la sensibilidad del núcleo del pirrol a los ácidos y oxidación⁸.

La presencia de sustituyentes electroatrayentes sobre un anillo de pirrol estabilizan mucho al sistema frente a los ácidos y oxidantes y reduce la avidez con la que reaccionan los sustituyentes electrofílicos⁶.

Las energías de localización para un ataque de carácter electrofílico, nucleofílico o de radicales libres, son todas más bajas para la posición 2 que para la posición 3 ¹². Está de acuerdo con la fácil sustitución electrofílica del pirrol, por reactivos de carácter catiónico, realizada preferentemente en las posiciones 2 y 5 ⁶.

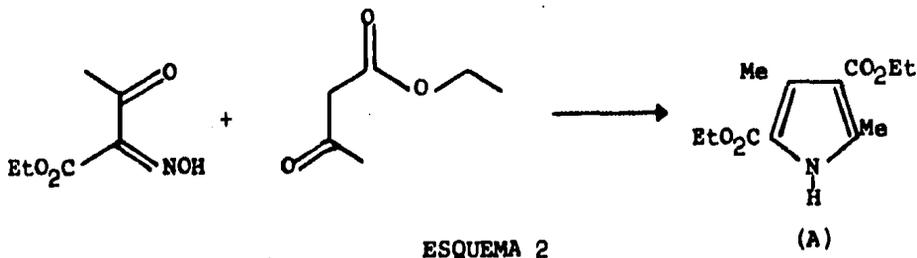
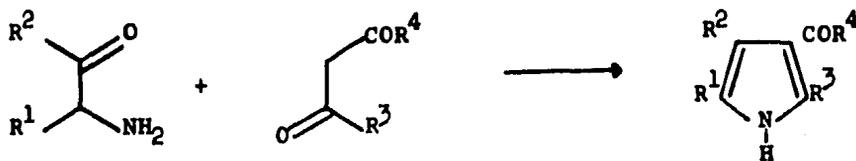
La hidrogenación catalítica convierte al pirrol en el heterociclo saturado correspondiente que es la pirrolidina. La saturación de este anillo destruye la estructura y propiedades aromáticas. El heterociclo saturado presenta las propiedades de una amina alifática secundaria. Teniendo ahora el nitrógeno disponible su par adicional de electrones para compartirlo con ácidos. Así, la pirrolidina tiene la basicidad normal de una amina alifática ⁵.

El pirrol es protonado por ácido mineral acuoso para dar un catión reactivo el cual no es aromático y el cual - polimeriza fácilmente ⁷.

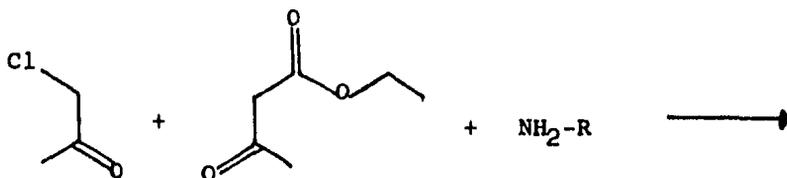
El objetivo de este trabajo es la síntesis de alquil pirroles. Esta síntesis puede seguir varios caminos:

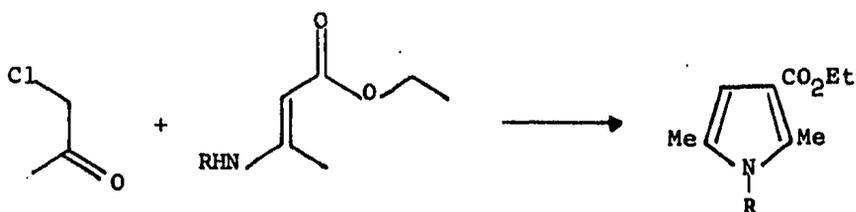
I. SINTESIS TOTAL.

a) Síntesis de Knorr⁶. Este es el método más ampliamente usado, involucra la condensación de una α -amino cetona con un compuesto β -dicarbonilo (esquema no. 1) y el clásico ejemplo es la formación de (A) por condensación reductiva de oximinoacetato de etilo con acetoacetato de etilo, usando zinc en ácido acético glacial (esquema no. 2).

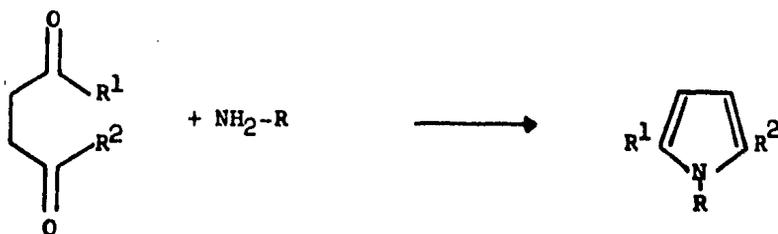


b) Síntesis de Hantzsch⁶. Este método involucra la condensación de una α -halocetona con un β -ceto-éster en presencia de amoníaco.





c) Síntesis de Paal Knorr⁶. Este método involucra - la condensación de entidades dicarbonílicas 1,4 con aminas de tipo primario.



Estas son las principales síntesis totales para pirroles, considerando los problemas propios de cada método y - aún tomando en cuenta que su aplicación sea amplia, tienen el inconveniente de que la preparación de materias primas provistas de los sustituyentes necesarios para efectuar la síntesis total de los derivados del pirrol podría ser un trabajo muy laborioso. Es por eso que sería más preferible usar pirrol como material inicial y así aprovechar sus propiedades químicas para obtener los derivados deseados.

II. SINTESIS POR SUSTITUCION ELECTROFILICA EN PIRROL

a) Por la introducción del grupo alquilo directamente.

Se tiene el caso de isopropilación Friedel-Crafts de 2-pirrol-carboxilato de metilo, 2-pirrol-carbaldehído y de 2--pirril-metil-cetona que se estudió variando las condiciones de la reacción como son ácido de Lewis como catalizador, disolvente y tiempo de reacción. El complejo que se forma entre el ácido de Lewis y el oxígeno del carbonilo desactiva menos a la posición 4 que a la 3 y 5, durante la sustitución electrofílica dando como principal producto 4-isopropil-2-éster y como secundarios 5-isopropil-2-éster y 4,5-diisopropil-2-éster. El grado de reactividad de los grupos carbonilo es aldehído < cetona < éster. La reacción no es muy específica ^{16,17}.

Otros experimentos se han llevado al cabo para optimizar las condiciones de "C" y "N" alquilación del anión ambientado del pirrol. Las N-alkilaciones del pirrol y varios pirroles 2-sustituídos se efectuó por una catálisis de transferencia de fases con un haluro de alquilo primario. Y aunque se logró una casi total C-alkilación, la reacción da una mezcla de productos de la cual no se aísla fácilmente un sólo producto en un rendimiento de valor preparativo ya que son rendimientos bajos⁹. Aún modificando las condiciones de la reacción (disolvente, agente alquilante, agente acomplejante) no se mejoran los resultados ¹⁸.

Como se ve la alquilación directa es un método difícil de controlar ya que da mezcla de productos (mono, di, sug

tituidos, etc) debido a que el producto inicial (mono sustituido) es más rico en electrones y por lo tanto más reactivo- que la materia prima, bajando el rendimiento. Además como se- ha mencionado se necesita de condiciones anhidras (excepto en transferencia de fases) ya que se usan ácidos de Lewis y se - necesitan condiciones ácidas (excepto en el caso de la forma- ción de sales metálicas que son básicas) en las que el pirrol no es muy estable. A veces se necesita de un grupo desactiva- dor, como en el caso mencionado anteriormente, el cual va a - dirigir la alquilación a determinada posición. Sobre todo e-- xiste el problema de alquilación entre "N" y "C". Frecuente-- mente ocurre polimerización por los ácidos de Lewis o ácidos- próticos y los rendimientos bajan.

Debido al hecho de que la acilación del pirrol es - más estudiada y más controlable (puesto que un sólo grupo se- puede introducir sin disustitución), un método factible para- la síntesis de alquil-pirroles sería al través de la reduc--- ción del acil-pirrol correspondiente.

- b) Por la introducción de un grupo acilo y reduc--- ción del mismo.

El sistema del anillo del pirrol está tan suficien- temente activado que no necesita catalizador para acilarse o- un ácido de Lewis débil es suficiente para lograr la sustitu- ción del anillo⁹. El método generalmente más aplicable para -

la preparación de formil-pirroles es la reacción de Vilsmeier-Haack¹⁹, en la cual el pirrol reacciona con el electrófilo -- formado por la reacción de dimetilformamida con oxocloruro de fósforo. En general esta formilación en acil y alcoxi carbonil pirroles ocurre sin dificultad.

La acilación del pirrol con cloruros de acilo, en presencia o ausencia de un catalizador como el ácido de Lewis da 2-acil pirrol y 3-acil pirrol, pero como puede ocurrir polimerización por el ácido clorhídrico producido en la reacción, se prefiere el uso de los anhídridos de los ácidos correspondientes²⁰.

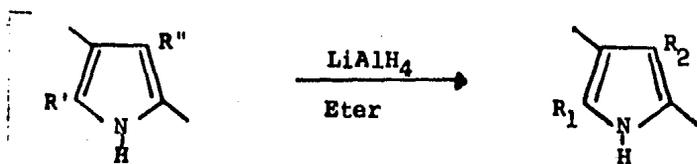
Así que, la acilación tiene la ventaja de que se -- puede introducir un grupo sin obtener una mezcla de productos (di, tri, etc. sustituidos)²¹ porque el producto es desactivado por presencia del grupo acilo inicialmente introducido y -- la materia prima es más reactiva que éste, reportándose buenos rendimientos.

Ya con el producto acilado el problema que se presenta es la reducción del grupo carbonilo al hidrocarburo por un método suave ya que los métodos más comunes son los siguientes:

a) Reducción con Hidruro de Litio y Aluminio.

Se han preparado metil-pirroles por reducción de -- formil-pirroles, también es posible la reducción completa de

los ácidos carboxílicos del pirrol y ésteres a los correspondientes metil-pirroles en rendimientos del 50-80%²². La reducción completa del grupo carbonilo se efectúa cuando se adiciona un exceso de hidruro de litio y aluminio. Cuando se usa una cantidad equimolar de hidruro se presenta polimerización del intermediario pirril carbinol²³. Cuando se usa un exceso de hidruro en éter²⁴ o borohidruro de sodio, el producto mayor es el inestable pirril carbinol^{25,26,27}. También se han obtenido los siguientes compuestos reducidos^{28,29}.



R'	R''	R ₁	R ₂	Rend.
COCH ₃	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	84%
H	COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	90%
COOH	CO-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	33%
COOH	CHO	CH ₃	CH ₃	34%
COOC ₂ H ₅	CO-CH ₂ CH ₂ CH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	74%
H	CO-C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	63%
COOC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	70%

Las reacciones con hidruro de litio y aluminio requieren de condiciones anhidras y se han reportado explosiones en experimentos donde éste está involucrado³⁰. Además de que se requieren cuidados para su eliminación de la reacción.

b) Reducción con Acido Iodhídrico.

En ácido iodhídrico los pirroles sufren proceso de C-Alquilación. El formaldehido y el ácido iodhídrico reemplazan a los hidrógenos α o β , a los grupos carboxi o grupos-acilo por un metilo si los intermediarios inestables no sufren su degradación usual a productos que no se reconocen. - Se ha encontrado que esta reducción es efectiva a temperatura ambiente dejando intacto a los grupos carboxi y grupos-acetilo, subiendo la temperatura estos grupos se pierden ³¹, ³². Este método requiere de un medio ácido el cual no es elpropicio para pirroles y los únicos ejemplos de productos de reacción son de pirroles tetrasustituidos y nada más sirve - para la introducción de CH_3 .

c) Reducción con Hidrazina (NH_2NH_2).

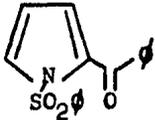
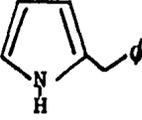
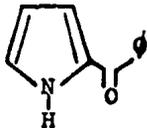
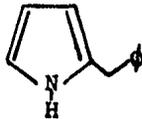
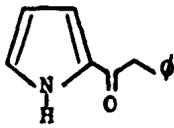
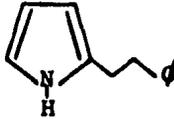
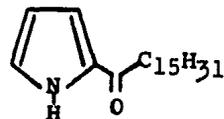
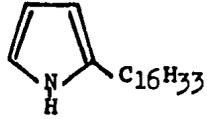
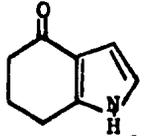
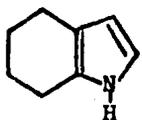
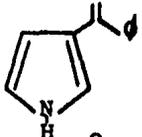
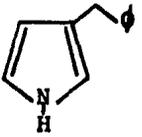
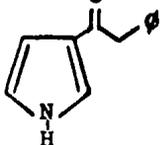
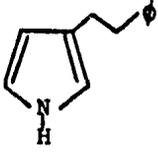
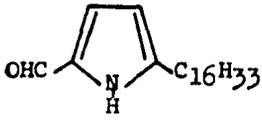
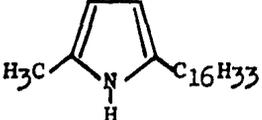
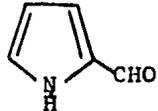
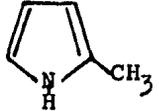
Se han preparado β -n-alkilpirroles en un buen rendimiento por la reducción Wolff-Kishner, luego hidrólisis y descarboxilación de 4-acil-2-pirrol-tiocarboxilatos. El inconveniente de este método son las altas temperaturas de --- reacción y el prolongado calentamiento. En este método se requiere de un grupo director para obtener un compuesto acilado en la posición 4 y después de que se efectúa la reducción de éste, el grupo activador se quita ³³.

d) Reducción con Li NH_3 después de reacciones con ArLi o ArMgX .

Se ha descrito la alquilación-reducción de 2-acil-pirroles a 2-bencil pirroles, utilizando reactivos organolitados para la arilación y luego amoníaco-litio y cloruro de amonio para la reducción. En este método se necesita la protección del nitrógeno del pirrol con reactivo de Grignard, si no los rendimientos bajan notablemente. Se ha investigado que utilizando reactivos arilitios no se necesita la protección del nitrógeno del pirrol pero se consume más reactivo organometálico. También muchos sustituyentes no resisten al Li NH_3 .

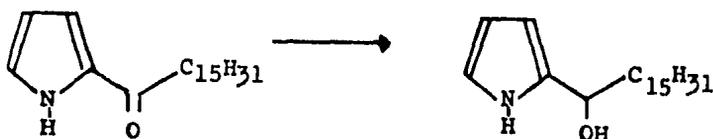
En vista de la susceptibilidad del anillo del pirrol para la reducción en medio ácido y la general labilidad de los acil-pirroles bajo tales condiciones, la reducción química del grupo carbonilo requiere de condiciones más suaves y los métodos hasta ahora descritos en la literatura no lo son, siendo éste el objetivo del presente trabajo.

TABLA I

No.	ACIL-PIRROL	REDUCCIONES CON NaBH ₄ TIEMPO DE REACCION (HRS.)	RENDIMIENTO (%)	ALQUIL-PIRROL
1		43	36	
2		20	99	
3		21.5	92	
4		20.5	99	
5		17	45	
6		53	42	
7		51	65	
8		6	73	
9		30	13	

RESULTADOS Y DISCUSION

Las reducciones del grupo carbonilo de los acil-pirroles para obtener los correspondientes alquil-pirroles se efectuó con borohidruro de sodio en proporción de 1:2 en peso, con el acil-pirrol respectivo y usando como disolvente el alcohol-isopropílico. La reacción se efectuó a reflujo ya que a temperatura ambiente lo que se obtuvo fue el alcohol. Esto se demostró al aislar e identificar espectroscópicamente el siguiente alcohol:



La Tabla no.I muestra los alquil-pirroles obtenidos, las horas de reflujo así como los rendimientos obtenidos para los diferentes acil-pirroles.

En la literatura se ha reportado que los acil-pirroles son inertes al borohidruro de sodio, sólo se reporta que el formil-pirrol se reduce al alcohol que es inestable cuando el borohidruro de sodio se usa como agente reductor²⁰. Debido a esto se intentó la reducción del benzoil pirrol teniendo como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno un grupo fenil-sulfonilo (-SO₂φ) (compuesto no. 1). La presencia de este grupo electroatrayente activaría al grupo carbonilo desactivado por el anillo del pirrol cuando no existe un sustituyente sobre el

nitrógeno de éste, facilitando así su reducción. Este compuesto reducido se obtuvo en un rendimiento del 36%.

Para demostrar la necesidad del grupo fenil sulfonilo en la reacción, se intentó la reducción del mismo compuesto, benzoil pirrol, pero sin el grupo fenil sulfonilo sobre el nitrógeno del heterociclo (compuesto no. 2) obteniéndose en contraste a lo esperado, el alquil-pirrol deseado con mejor rendimiento (99%) que el anteriormente encontrado (36%). Basándose en este resultado las reducciones posteriores se hicieron sin el grupo fenil sulfonilo ya que se comprobó, con las reducciones de los compuestos no.1 y no.2, que no era necesario para la reducción del grupo carbonilo.

La activación que sufre el grupo carbonilo por el grupo fenilo para reducirse (compuesto no.2) se vió un poco disminuída por la presencia de un carbono entre ambos grupos (compuesto no.3) es decir un alcohol doblemente bencílico se reduce más fácilmente que un alcohol simple bencílico.

Cuando el sustituyente unido al grupo carbonilo fue un hidrocarburo de cadena larga (compuesto no.4) la reducción no se vió desfavorecida con respecto a los compuestos 2 y 3.

La reducción también se efectuó aumentando la temperatura de reacción, cambiando el disolvente del alcohol isopropílico a alcohol terbutílico y se vió que el efecto de elevar la temperatura no fue ventajoso ya que el tiempo de reacción y el rendimiento fueron casi los mismos.

La reducción del grupo carbonilo cuando éste estaba unido al pirrol en posición 3 (compuestos nos. 5,6 y 7) resultó menos eficiente, disminuyendo considerablemente los rendimientos de la reacción, con respecto a sus correspondientes - en posición 2 del pirrol, necesitando además de más tiempo de reacción al ser más inestables y necesitar por esto más energía de activación.

En la reducción de los compuestos nos. 3 y 7 se obtuvo primero una mezcla del fenetil pirrol y del estiril pirrol. Esto se dedujo por el espectro de resonancia magnética-nuclear protónica (RMN-H) que mostraba señales vinílicas con un acoplamiento de 16 Hz típico para una doble ligadura trans y las señales correspondientes del compuesto feniletilo. Las estructuras son las siguientes:

Pirrol sustituido en posición 2.



Pirrol sustituido en posición 3.



La doble ligadura olefínica se hidrogenó utilizando como catalizador Pd/C al 10% a presión normal (565 mmHg) sin

TABLA II

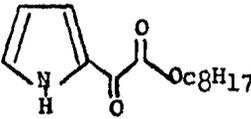
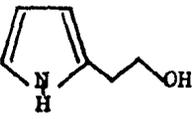
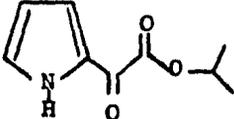
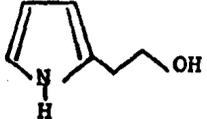
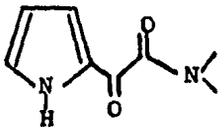
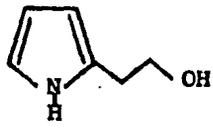
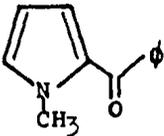
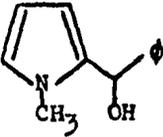
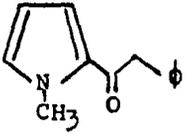
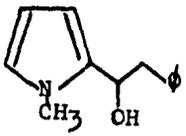
No.	REDUCCIONES CON NaBH ₄		ALQUIL-PIRROL
	ACIL-PIRROL	(HRS.) (%)	
10		29 22	
11		21.5 16	
12		24 10	

TABLA III

	REDUCCIONES CON NaBH ₄		ALQUIL-PIRROL
	ACIL-PIRROL	(HRS.) (%)	
	22 99		
	48 89		

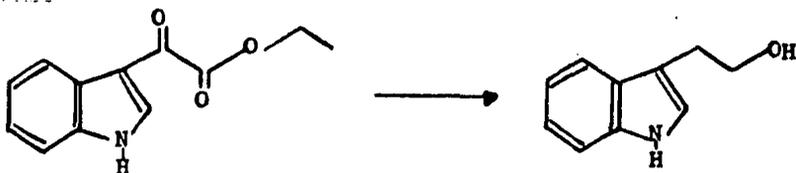
necesidad de separar la mezcla dando así un sólo compuesto. -

El grupo formilo se redujo fácilmente al metilo correspondiente (compuestos nos. 8 y 9). El producto de la reacción 9 se separó por destilación debido a su volatilidad obteniéndose con un rendimiento bajo debido a pérdidas en el azeótropo.

En las reducciones de los compuestos que aparecen en esta tabla I, se obtuvo el alquil-pirrol esperado.

En la Tabla II se muestran los resultados de las reducciones que con el objetivo de ampliar el rango de la reacción se hicieron.

La reducción del grupo carbonilo unido a un éster se probó primero sobre el indol para posteriormente efectuarla sobre el pirrol para evitar pérdidas por volatilidad y solubilidad, obteniéndose un alquil-indol con un rendimiento del 76% en 41 Hrs. de reflujo, aunque no el alquil-indol que se esperaba. Es decir la reducción no fue selectiva en presencia del éster, la reacción fue la siguiente:



Se efectuó entonces la reducción con el pirrol sustituido con un éster alifático de cadena más larga ($-\text{COOC}_8\text{H}_{17}$) en lugar del ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$), para evitar problemas de aislamiento

debido a pérdida del producto por su volatilidad y solubilidad, obteniéndose el producto de la reacción 10, siendo similar al producto que se obtuvo en la reducción del éster sustituido en el indol.

Entonces para corroborar la falta de selectividad de la reacción y ver si los grupos ésteres son estables a estas condiciones se efectuó la reducción del siguiente compuesto:

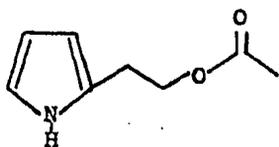


Se verificó así la no selectividad de la reacción -- con respecto al grupo éster al dar como producto principal el alcohol, en un rendimiento del 66% en 26 Hrs. de reflujo. Obteniéndose además como subproducto el siguiente compuesto, en un rendimiento del 26% resultado de una simple trans-esterificación.

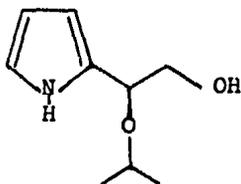


Al obtener este compuesto demostrando así que resistió a las condiciones de la reacción, se intentó entonces la reducción del carbonilo unido al grupo (-COO-) (compuesto no.11), para verificar la influencia del efecto estérico de este grupo en la reacción.

El compuesto obtenido resultó ser, como en los casos anteriores, el alcohol como producto principal, obteniéndose también como subproductos las entidades (11a) y (11b).



(11a)



(11b)

La entidad (11a) obtenida en un 2% de rendimiento, - resultó al sufrir el alcohol una trans-esterificación al trabajarla con acetato de etilo. La entidad (11b) que se obtuvo en un 5% de rendimiento se propuso en base al espectro de resonancia magnética nuclear.

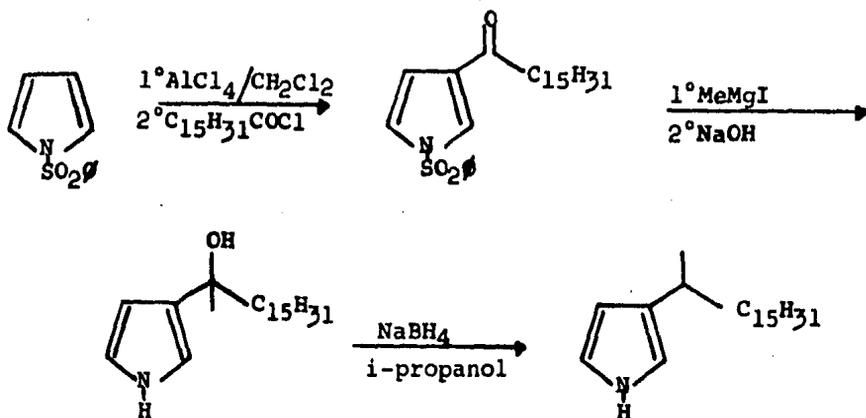
Por lo tanto los ésteres se reducen al alcohol y sufren trans-esterificación con este tipo de reducción.

Se hizo la reducción de una glioxamida con radicales sencillos sobre el átomo de nitrógeno (compuesto no. 12), obteniéndose el mismo alcohol de las reacciones anteriores.

En los pirroles sustituidos con un metilo sobre su nitrógeno la reducción del grupo carbonilo fue hasta el alcohol. Por lo tanto se demostró la necesidad del imino protón para lograr la reducción hasta el alquil pirrol. Las reacciones se muestran en la Tabla III.

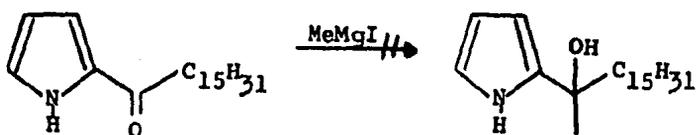
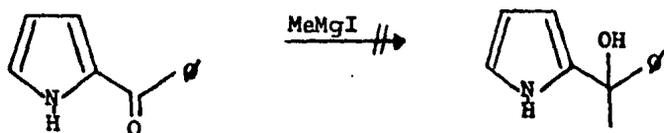
Cuando se tuvo como sustituyente un fenilo sobre el grupo carbonilo la reducción requirió de menos tiempo de reflujo que cuando se tuvo un bencilo como sustituyente cercano al grupo carbonilo.

Para la obtención de un alquil pirrol ramificado resultó ser un buen método la formación de un alcohol terciario con el reactivo de Grignard y la posterior reducción del mismo. Esta reacción se realizó teniendo como sustituyente una cadena larga para abarcar más en el rango de la misma. La secuencia de la reacción fue la siguiente:

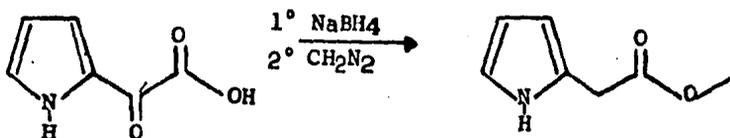


El grupo fenil sulfonilo dirigió la acilación en la posición 3 del pirrol³⁵. También sirvió para ayudar en la reacción de Grignard (como se comenta posteriormente). Como paso siguiente se hidrolizó el compuesto obtenido anteriormente ya que se vió que es más eficiente la reducción con borohidruro de sodio cuando se tiene libre el NH del pirrol que cuando se tiene el nitrógeno del pirrol sustituido. La síntesis se obtuvo con un rendimiento global del 27% durando la reducción --- 18 Hrs. de reflujo. El rendimiento fue bueno asumiendo que la reducción se hizo en la posición 3 del pirrol y en resultados anteriores se vió que fue menos eficiente que en la posición- 2 del mismo.

La preparación del alcohol terciario con el reactivo de Grignard se vió favorecida por la presencia del grupo fenil sulfonilo sobre el átomo de nitrógeno del pirrol, ya que cuando se trató de hacer esta reacción con el nitrógeno-desprotegido el alcohol no se formó. Las reacciones que se efectuaron sobre este punto fueron las siguientes:

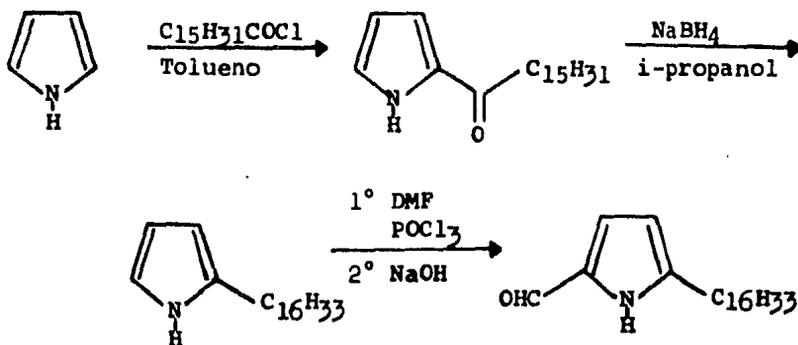


Cuando se tuvo como sustituyente del pirrol un carbonilo unido a un ácido se efectuó la reducción y se aisló como el éster formándolo con diazometano (CH_2N_2), debido a que como ácido era muy inestable. Se obtuvo en un 2% de rendimiento dejándolo durante 25 Hrs. de reflujo. La reacción fue la siguiente:



Como aplicación de este método se sintetizó un producto natural, un metabolito de la esponja marina Laxosuberites sp.³⁶ El primer paso de la síntesis fue la acilación del pirrol con cloruro de palmitoilo en tolueno seco bajo atmósfera

ra de nitrógeno, a reflujo con un rendimiento del 33%. Luego se hizo la reducción del compuesto acilado con el borohidruro de sodio en alcohol isopropílico, con un 99% de rendimiento - con 20.5 Hrs. de reflujo. Por último al producto obtenido de la reducción se le hizo reaccionar con dimetilformamida anhidra y oxicloruro de fósforo bajo atmósfera de nitrógeno, para luego efectuar la hidrólisis con hidróxido de sodio en solución acuosa (Reacción de Vilsmeier Haack)¹⁹, obteniendo el producto formilado en un rendimiento del 68%. La secuencia de la reacción fue la siguiente:



P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un a parato Melt-Temp y se corrigieron.

Los espectros de ultravioleta (U.V.) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 402, ultravioleta-visi-- ble usando como disolventes metanol y dioxano.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) fueron obtenidos en espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420, usando como disolven- te cloroformo y como referencia poliestireno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protó nica (R.M.N.H') se obtuvieron en espectrómetro Varian EM-390- a 90 MHz usando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃). La referencia interna fue tetrametil silano (TMS).

Los espectros de resonancia magnética nuclear protó nica (R.M.N.H') de 300 MHz (espectrómetro Bruker WM 300) así como los espectros de masas y los espectros de masas de alta- resolución fueron hechos en el Departamento Analítico de Syn- tex Research en Palo Alto, California, U.S.A.

Los análisis elementales fueron realizados por Mi-- cro-Tech Laboratories, Inc. Skokie, Illinois, U.S.A.

Las cromatografías en capa fina (C.C.F.) analíticas se hicieron en capas delgadas fijas de gel de sílice (GF254 - Tipo 60-G de Merck Seg. Stahl) de 0.2 mm de espesor sobre so- portes rígidos.

Las cromatografías en columna se hicieron en columnas de vidrio empacadas con gel de sílice, malla 70-230, SI-60 y con alúmina tipo 507 C neutral, usando diferentes elu⁺yentes según el caso.

Todas las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (C.C.F.) eluyendo con disolventes apropiados y utilizando como reveladores: luz ultravioleta, vapores de iodo y en algunos casos solución de cloruro de cobalto.

Al trabajar las reacciones con extracción, el disolvente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó en rotavapor.

Las reacciones se efectuaron en atmósfera inerte o aire según el caso.

TABLA IV

REACCIONES PARA LA OBTENCION DE MATERIAS PRIMAS
 No. SUSTRATO PRODUCTO

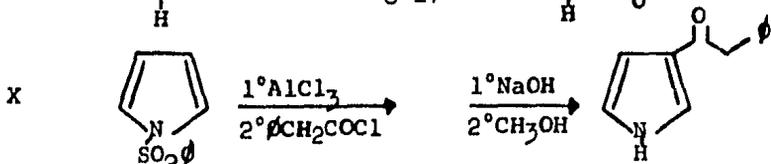
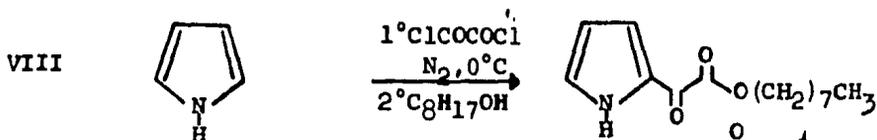
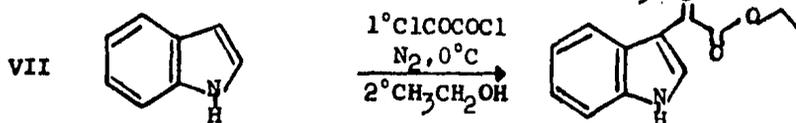
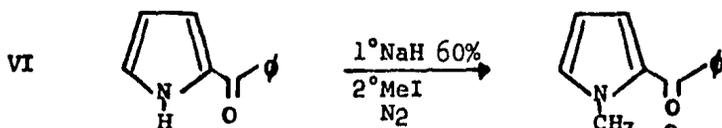
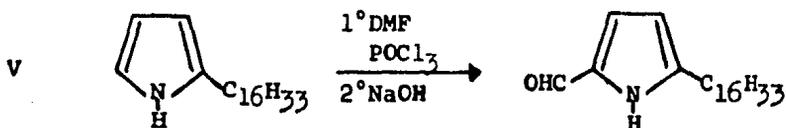
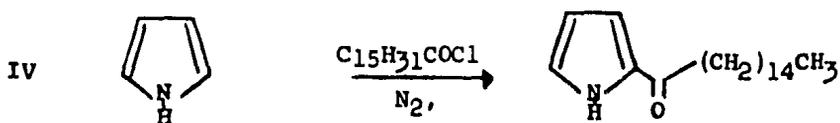
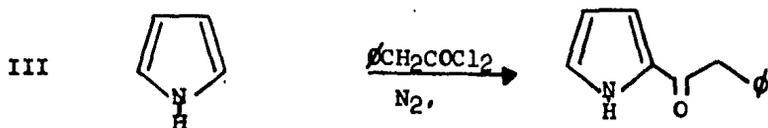
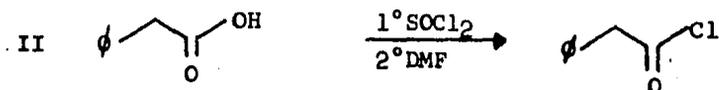
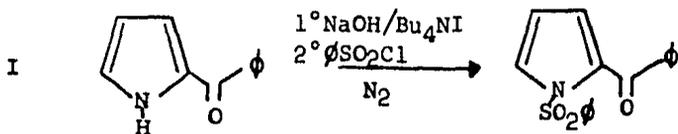


TABLA IV

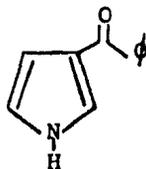
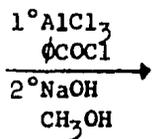
REACCIONES PARA LA OBTENCION DE MATERIAS PRIMAS

No.

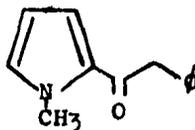
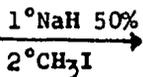
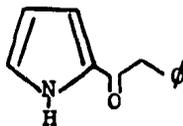
SUSTRATO

PRODUCTO

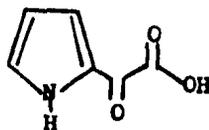
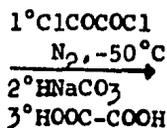
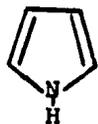
IX



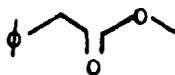
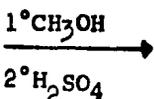
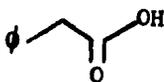
XI



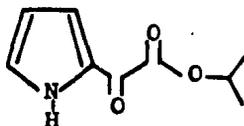
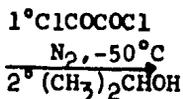
XII



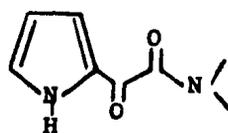
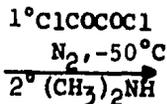
XIII



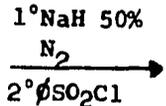
XIV



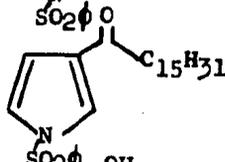
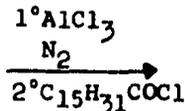
XV



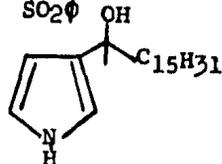
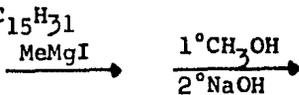
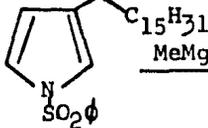
XVI



XVII



XVIII



OBTENCION DE MATERIAS PRIMAS.

1-bencensulfonil-2-benzoilpirrol (I)³⁵

A una solución de 5g (0.0292 mol) de 2-benzoilpirrol en 300 ml de benceno anhidro se adicionaron 100 ml de solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio en atmósfera de nitrógeno, seguido de 5g (0.0135 mol) de yoduro de tetrabutilamonio como-catalizador, se agitó fuertemente y se gotearon 11.21g (0.0635 mol) de cloruro de bencensulfonilo en 100 ml de benceno anhidro durante 5 Hrs. Se siguió la reacción por C.C.F. (sistema: cloruro de metileno. Se extrajo con agua-éter, se lavó la fase orgánica con agua y se secó con sulfato de sodio, se evaporó - obteniéndose 12.25g de producto crudo que se purificó por columna de gel de sílice (200g) eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:5). Se obtuvieron 8.54g (99%) de un sólido anaranjado-con un 95% de pureza en placa que se identificó como 1-bencensulfonil-2-benzoilpirrol con p.f. 143.5-145°C (cloruro de metileno/Hexano). P.f. (reportado) 134-136°C.; I.R. 1658 (C=O); -- 1329, 1150 (SO₂) cm⁻¹.; R.M.N. δ 7.80 (1H, ArH y H₅), 6.75 -- (1H, dd, J_{3,4} = 3.6 Hz y J_{3,5} = 1.8 Hz, H₃), 6.38 (1H, t, J_{3,4} = 3.6 Hz, H₄).

Cloruro de fenilacetilo (II)

Se disolvieron 13.61g (0.1 mol) de ácido fenilacético en 250 ml de cloruro de metileno anhidro en atmósfera de nitrógeno y agitación magnética. Se agregó cloruro de tionilo --

(1.2 equiv.) directamente más 2 ml de dimetilformamida. Se dejó agitando durante 2 Hrs. a temperatura ambiente. La reacción se siguió por la formación del éster con metanol en CCF SiO₂ (sistema; acetato de etilo:hexano (2:8)]. Se evaporó, -- quitando el exceso de cloruro de tionilo por destilación --- azeotrópica con benceno anhidro. Se secó con bomba de vacío. Se obtuvieron 15.3g (98.96%) de líquido amarillo transparente que se identificó como cloruro de fenilacetilo. I.R. 1645 (C=O) cm⁻¹.

2-fenilacetilpirrol (III)

Una solución de 15.3g (0.0989 mol) de cloruro de - fenilacetilo en 500 ml de tolueno seco, se puso a reflujo. - Se le agregaron goteando, lentamente, 20g (0.2981 mol) de pirrol en 500 ml de tolueno seco en atmósfera de nitrógeno. El goteo duró 2.5 Hrs. y se dejó en reflujo durante 3.5 Hrs. Se siguió la reacción por C.C.F. en SiO₂ (sistema: cloruro de metileno). Se enfrió la reacción y se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como adsorbente - (375g) y cloruro de metileno como eluyente. Obteniéndose 7.86g (42.41%) de cristales anaranjados que se identificaron como 2-fenilacetilpirrol con p.f. 94-96°C (acetato de etilo/hexano). I.R. 3490 (NH); 1647 (C=O) cm⁻¹. ; R.M.N. δ 9.90 (1H, ancho, NH), 7.35 (5H, m, ArH), 7.00 (2H, m, H₃, H₅), 6.27 (1H, m, H₄), 4.09 (2H, s, CH₂).

2-palmitoil pirrol (IV)

Se disolvieron 2.75g (0.01 mol) de cloruro de palmitoil en 60 ml de tolueno seco se puso a reflujo y se le agregaron 2.01g (0.0299 mol) de pirrol en 60 ml de tolueno seco, -goteando lentamente (0.5 Hrs.) en atmósfera de nitrógeno. Se dejó a reflujo durante 5 Hrs. Se siguió la reacción por C.C.F. en SiO₂ (sistema: cloruro de metileno). Se dejó enfriar y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (200g)-utilizando hexano como eluyente. Se obtuvo 1.0g (32.73%) de --cristales anaranjados que se identificaron como 2-palmitoil pirrol con p.f. 78-79°C (cloruro de metileno/metanol). I.R. 3490 (NH); 1644 (C=O) cm⁻¹.; E. Masas m/z 305=M⁺. ; U.V. λ_{máx.}= 205-248-288 nm. (ε2344-3981-15850); Análisis de C₂₀H₃₅ON (305.487): calcd. C, 78.63; H, 11.55; N, 4.59. Encontrado: C, 78.48; H, 11.62; N, 4.41. R.M.N. δ 9.82 (1H, ancho, NH), 7.05 (1H, dd, J_{3,5}= 2.7 Hz, J_{4,5}= 1.5 Hz, H₅), 6.90 (1H, dd, J_{3,4}= 3.9 Hz, J_{3,5}= 1.5 Hz, H₃), 6.28 (1H, m, H₄), 2.78 (2H, t, CH₂), 2.0-1.1 (26 H m), 0.92 (3H, m, CH₃).

2-formil-5-hexadecanil pirrol (V)³⁶

Se disolvieron 0.100g (0.3430 mol) de materia prima en 4 ml de dimetilformamida anhidra y se gotearon directamente 0.5 ml (0.0054 mol) de oxiclорuro de fósforo en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 Hr. de agitación se agregó solución --acuosa al 10% de hidróxido de sodio, checando que el pH del a-

gua fuera básico y se extrajo con éter. Se lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna de -- gel de sílice (10g) usando como eluyente acetato de etilo:hexano (4:96). Obteniéndose 0.075g (68.43%) de cristales amarillos que se identificaron como 2-formil-5-hexadecanil pirrol con p.f. 70.5-71.5°C (metanol). I.R. 3480 (NH); 1649 (CHO) - cm^{-1} . ; E. Masas m/z 319= M^+ ; U.V. $\lambda_{\text{máx.}}$ = 241-294 nm. (ϵ 2884- 17780). Análisis de $C_{21}H_{37}ON$ (319.517): Calcd. C, 78.93; H, 11.67; N, 4.38. Encontrado: C, 78.93; H, 11.49; N, 4.26.- R.M.N. δ 9.9 (1H, ancho, NH), 9.39 (1H, s, aldehído), 6.90 (1H, d, $J_{3,4}$ = 3.9 Hz, H_3), 6.08 (1H, d, $J_{3,4}$ = 3.9 Hz, H_4), 2.65 (2H, t, CH_2), 2.0-0.56 (28H, m), 0.9 (3H, t, CH_3).-

1-metil-2-benzoil pirrol (VI)^{37,38}

Se suspendieron 3.08g (0.0771 mol) de hidruro de sodio al 60% en 50 ml de dimetilformamida anhidra en atmósfera de nitrógeno, a esta suspensión se le gotearon 10g (0.058 mol) de 2-benzoil pirrol disueltos en 50 ml de dimetilformamida anhidra, se dejó agitando durante 0.5 Hr. y se le agregaron 9.12g (0.0643 mol) de yoduro de metilo reaccionando inmediatamente. Luego se extrajo con agua-éter, se lavó la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se percoló en alúmina eluyendo primero con hexano para eliminar la grasa y luego con acetato de etilo:hexano (2:8)-

para sacar el producto. Se obtuvieron 10.4g (96.12%) de un aceite amarillo que se identificó como 1-metil-2-benzoil pirrol. I.R. 1626 (C=O) cm^{-1} . ; R.M.N. δ 6.65 (5H, m, ArH), 6.90 (1H, m, H₅), 6.74 (1H, dd, J_{3,4}= 3.9 Hz, J_{3,5}= 2.1 Hz, H₃), 6.16 (1H, dd, J_{3,4}= 3.9 Hz, J_{4,5}= 2.1 Hz, H₄), 4.05 (3H, s, -CH₃).

Indol-3-glioxalato de etilo (VII)³⁹

Una solución de cloruro de oxalilo 16.84g (0.1326 mol), en 100 ml de éter en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y se le agregaron lentamente 11.83g (0.1009 mol) de indol disuelto en 500ml de éter. Se agitó durante 1.5 Hr. y después se agregaron 16 ml (2 equiv) de etanol anhidro, se agitó durante 2 Hrs., se le agregó 500 ml de agua y se filtró. Se obtuvieron 19.25g (87.76%) de cristales anaranjados que se identificaron como indol-3-glioxalato de etilo con p.f. 187.5-188.5°C (acetato de etilo/hexano). I.R. 3205 (indol); 1736 (-CO-O-); 1623 (>C=O) cm^{-1} . E. Masas m/z 217=M⁺. ; R.M.N. δ 11.64 (1H, anch0, NH), 8.40 (2H, m, H y H₄), 7.43 (3H, m, H₁, H₂ y H₃), 4.40 (2H, cuadruplete), 1.42 (3H, t).

Pirrol-2-glioxalato de octilo (VIII)³⁹

Una solución de pirrol 13.4g (0.2 mol) en 50 ml de éter anhidro se goteó lentamente , en atmósfera de nitrógeno, a una solución de cloruro de oxalilo 29.1g (0.2130 mol) en 250 ml de éter enfriada a -50°C. Al terminar la adición se man

tuvo la agitación durante 1 Hr. A la mezcla de reacción todavía a -50°C se le agregaron 43 ml (1.2 equiv) de octanol disueltos en 50 ml de éter y se dejó subir la temperatura. Se dejó agitando durante 1 Hr. Se evaporó el éter y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: hexano (1:9). Al producto obtenido se le quitó el color con carbón activado y se obtuvieron 44.8g (89.25%) de cristales blancos con p.f. $42-42.5^{\circ}\text{C}$ (hexano), que se identificaron como pirrol-2-glioxalato de octilo. I.R. 3490 -- (NH); 2925, 2875 (CH_2)₇CH₃; 1741 (-CO-O-); 1646 ($>\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . E. Masas m/z 251 = M^+ ; U.V. $\lambda_{\text{máx.}}$ = 215-309 nm. (ϵ 1778-11480). Análisis de $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (251.317): Calcd. C, 66.90; H, 8.42; N, 5.57. Encontrado: C, 66.68; H, 8.32; N, 5.55. ; R.M.N. δ 10.12 (1H, ancho, NH), 7.42 (1H, m, H₅), 7.20 (1H, m, H₃), 6.35 (1H, m, H₄), 4.35 (2H, t, CH₂), 1.05-1.5 (12H, m, (CH₂)₆], 0.88 (3H, t, CH₃).

3-benzoil pirrol (IX)³⁵

A una suspensión de cloruro de aluminio anhidro 6.0g (0.045 mol) en 75 ml de cloruro de metileno a 25°C se le agregó lentamente cloruro de benzoilo 5.89g (0.0419 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó durante 10 min. y se agregaron lentamente 7.76g (0.0375 mol) de 1-bencensulfonil pirrol en 15 ml de cloruro de metileno y se dejó agitando durante 3.5 - Hrs. La reacción se paró con hielo-agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno. El aceite obtenido se disolvió

en 130 ml de metanol más 130 ml (8 equiv) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se dejó 45 min. a reflujo. Se evaporó el metanol y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (500g) eluyendo con acetato de etilo: hexano (2:8). Se obtuvieron 5.5g (85.81 %) de cristales amarillos, homogéneos en placa, que se identificaron como -- 3-benzoil pirrol con p.f. 101.5-102.5°C. I.R. 3513 (NH); 1633 ($>C=O$) cm^{-1} .; R.M.N. δ 9.64 (1H, ancho, NH), 7.61 (6H, m, ArH y H₂), 6.80 (2H, m, H₅ y H₄).

3-fenilacetil pirrol (X)³⁵

A una suspensión de cloruro de aluminio anhidro - 6.0g (0.045 mol) en 75 ml de cloruro de metileno anhidro a - 25°C se le agregaron lentamente 6.48g (0.0419 mol) de cloruro de fenilacetilo en atmósfera de nitrógeno. Se agitó durante 10 min. y se agregaron lentamente 7.76g (0.0375 mol) de 1-bencensulfonil pirrol en 15 ml de cloruro de metileno anhidro y se agitó la mezcla durante 3 Hrs. Se agregó hielo-agua y se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Al aceite obtenido (13.6g) se le agregaron 136 ml de metanol más 136 ml (8 equiv) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se dejó a reflujo durante 3 Hrs. Se evaporó el metanol y se extrajo con acetato de etilo. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice (500g) usando como eluyente acetato de etilo: hexano (2:8). Se obtuvieron 4.3 g (61.67%) de cristales anaranjados que se identificaron como 3-fenilacetil pirrol con p.f. 122-123°C (acetato de etilo/hexano) cristales blancos.- I.R. 3505 (NH); 1658 ($\nu_{C=O}$) cm^{-1} .; E. Masas 185 $m/z = M^+$; U.V. $\lambda_{\text{máx.}}$ = 217-246-271 nm. (ϵ 6310-9550-6310).; Análisis de $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}$ (185.228): Calcd. C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. Encontrado: C, 78.04; H, 6.23; N, 7.52. ; R.M.N. δ 9.32 (1H, ancho NH), 7.25 (5H, m, ArH), 6.78 (1H, m, H_2), 6.69 (2H, m, H_5 y H_4), 4.05 (2H, s, CH_2).

1-metil-2-fenilacetil pirrol (XI)

Se suspendieron 2.04g (0.0426 mol) de hidruro de sodio al 50% en 50 ml de dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno y se gotearon 7.17g (0.0387 mol) de 2-fenilacetil pirrol disueltos en 50 ml de dimetilformamida. Se dejó agitar durante 0.5 Hr. y se agregaron 6.53g (0.0460 mol) de yoduro de metilo y se dejó agitar durante 3 Hrs. Se agregaron 500 ml de agua y se extrajo con éter. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna de alumina desactivada (3% de agua) (600g), eluyendo con acetato de etilo: hexano (2:98). Se obtuvieron 3.76g (48.72 %) de aceite color ámbar que se identificó como 1-metil-2-fenilacetil pirrol. I.R. 1647 ($\nu_{C=O}$) cm^{-1} . ; E. Masas m/z 199 = M^+ ; E. Masas de Alta resolución :

de $C_{13}H_{13}ON$. Masa teórica: $199.0997 = M^+$ y masa encontrada: --
 $199.0992 = M^+$; R.M.N. δ 7.28 (5H, m, ArH), 7.03 (1H, dd, $J_{3,5}$
 $= 1.5$ Hz, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H_3), 6.76 (1H, m*, H_5), 6.10 (1H, -
dd, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.4$ Hz, H_4), 4.04 (2H, s, CH_2), 3.8
(3H, s, CH_3). (m* = multiplete sin resolver).

Pirrol-2-ácido glioxílico (XII)⁴¹

Se disolvieron 7.28g (0.050 mol) de cloruro de oxa--
lilo en 63 ml de éter en atmósfera de nitrógeno, se agitó y --
se enfrió a $-50^\circ C$. Se gotearon lentamente 3.35g (0.050 mol) -
de pirrol en 13 ml de éter grado reactivo. Se agitó durante --
1 Hr. y se agregaron 200 ml de solución acuosa de bicarbonato-
de sodio al 5% hasta pH= 8.5. Se separaron las dos fases y a -
la fase acuosa se le agregó acetato de etilo más solución acuosa
de ácido oxálico al 5% hasta pH=4, se saturó la fase acuosa
con cloruro de sodio, se separaron las fases y la fase orgánica
se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvieron --
4.12g (59.31%) de cristales verdes que se identificaron como
pirrol-2-ácido glioxílico con p.f. $124-125^\circ C$. El p.f. reporta-
do fue $113-115^\circ C$. I.R. 3435 (NH); 3300 (OH), 1760 (C=O) (-CO
OH); 1623 (>C=O) cm^{-1} .; E. Masas m/z 139= M^+ ; R.M.N. ---
 δ 11.08 (1H, ancho, NH), 9.54 (1H, s, OH) 7.49 (1H, dd, -
 $J_{3,4} = 4.2$ Hz, $J_{5,3} = 1.5$ Hz, H_3), 7.23 (1H, dd, $J_{4,5} = 2.7$ Hz,
 $J_{3,5} = 1.5$ Hz, H_5), 6.35 (1H, m, H_4).

Fenilacetato de metilo (XIII)

Se disolvieron 10g (0.0735 mol) de ácido fenilacético en 300 ml de metanol grado reactivo, se agregaron 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y se puso a reflujo durante 3 Hrs. Se concentró, se agregó acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvieron 10.6 g (96.10%) de líquido amarillo como producto, homogéneo en placa, que se identificó como fenilacetato de metilo. I.R. 1778 (-CO-O-) cm^{-1} .; R.M. N. δ 7.32 (5H, s, ArH), 3.72 (3H, s, CH₃), 3.62 (2H, s, CH₂).

Pirrol-2-glioxicarboxilato de propilo (XIV)⁴⁰

Se disolvieron 13.4g (0.2 mol) de pirrol en 50 ml de éter grado reactivo y se agregaron gota a gota en atmósfera de nitrógeno, a una solución de cloruro de oxalilo 29.1g (0.2293 mol) en 250 ml de éter, enfriada previamente a -50°C. Se dejó agitando durante 1 Hr. y a esta misma temperatura se agregaron 69 ml (5 equiv) de isopropanol, dejando subir la temperatura. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (700g) eluyendo con acetato de etilo: hexano (1: 9). Se obtuvieron 34.35g (94.92%) de líquido café claro como producto, que se identificó como pirrol-2-glioxicarboxilato de propilo. I.R. 3450 (NH), 1730 (-CO-O-), 1643 (> C=O)

cm^{-1} . ; E. Masas m/z 181 = M^+ ; R.M.N. δ 10.0 (1H, ancho, NH), 7.36 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, H_3), 7.21 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 2.4$ Hz, H_5), 6.32 (1H, dd, $J_{4,5} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, H_4), 5.24 (1H, heptuplete, CH), 1.38 (6H, d, CH_3 y CH_3).

N,N-dimetil pirrol-2-glioxamida (XV)⁴⁰

Se disolvieron 7.28g (0.0573 mol) de cloruro de oxalilo en 63 ml de éter y se enfriaron a -50°C y se adicionaron goteando lentamente 3.35g (0.05 mol) de pirrol en 13 ml de éter en atmósfera de nitrógeno. Al terminar la adición se mantuvo a esta temperatura y se agitó durante 1 Hr. A esta temperatura se agregó una solución de dimetilamina en cloruro de metileno, formándose un precipitado y dejando subir la temperatura. Se filtró y se lavó el precipitado con cloruro de metileno. La fase etérea y los lavados se evaporaron. Lo evaporado se percoló en gel de sílice (500g) eluyendo con éter, obteniéndose 8.6g (reacción cuantitativa) de cristales color crema que se identificaron como N,N-dimetil pirrol-2-glioxamida con p.f. $114-115^\circ\text{C}$. I.R. 3453 (NH); 1635 ($-\text{CO}-\text{N}-$) cm^{-1} . R.M.N. δ 10.57 (1H, ancho, NH), 7.16 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.4$ Hz, H_5), 7.04 (1H, dd, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, H_3), 6.32 (1H, m, H_4), 3.07 (3H, s, CH_3), 3.00 (3H, s, CH_3).

1-bencensulfonil pirrol (XVI)

Se suspendieron 10g (0.2083 mol) de hidruro de sodio al 50% en 500 ml de dimetilformamida anhidra y se dejó agitando durante 10 min. en atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron - 14 g (0.2086 mol) de pirrol gota a gota y se dejó agitando -- hasta que dejó de reaccionar (hacer espuma) y entonces se agregaron 35g (0.1982 mol) de cloruro de bencensulfonilo directamente y se agitó durante 30 min. Se vació la mezcla de reacción en éter-agua, lavándose la fase etérea para eliminar la dimetilformamida y se secó con sulfato de sodio. Se obtuvieron 40g de cristales color crema que se purificaron por columna de gel de sílice (1000 g), eluyendo con acetato de etilo: hexano (2: 8). Se obtuvieron 27.7 g (64%) de cristales color crema que se identificaron como 1-bencensulfonil pirrol con p.f. 87-88°C. I.R. 1170, 1375 (SO_2) cm^{-1} .; R.M.N. δ 7.91 (2H, m, ArH), - 7.58 (3H, m, ArH), 7.23 (2H, m, H_2 y H_5), 6.32 (2H, m, H_3 y H_4).

1-bencensulfonil-3-palmitoil pirrol (XVII)³⁵

A una suspensión de cloruro de aluminio anhidro 8.0g (0.06 mol) en 100 ml de cloruro de metileno a 25°C se le agregaron lentamente 15.38 g (0.0559 mol) de cloruro de palmitoil en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 min. a 25°C y se agregaron lentamente 10.35 g --

(0.05 mol) de 1-bencensulfonil pirrol en 20 ml de cloruro de metileno, se agitó la mezcla a 25°C durante 19 Hrs. Se agregó hielo-agua a la reacción y se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó por columna de gel de sílice (900 g) eluyendo con acetato de etilo: hexano (1:9). Obteniéndose 17.05 g (76.59%) de cristales blancos que se identificaron como 1-bencensulfonil-3-palmitoil pirrol con p.f. 72-73°C (metanol). I.R. 1675 ($\nu_{C=O}$); 1385, 1180 ($-\text{SO}_2$) cm^{-1} . ; E. Masas m/z 445 \pm M^+ . ; U.V. -- $\lambda_{\text{máx.}}$ = 240- 266- 275 nm. (ϵ 16220, 4169, 2188). ; Análisis de $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{NS}$ (445.641): Calcd. C, 70.06; H, 8.82; N, 3.14; S, 7.19. Encontrado: C, 70.26; H, 8.82; N, 3.11; S, 7.29. ; -- R.M.N. δ 7.81 (6H, m, 5 ArH y H_2), 7.19 (1H, m, H_5), 6.73 (1H, dd, $J_{2,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,5} = 1.5$ Hz, H_4), 2.73 (2H, t, CH_2), 1.09- 1.5 (26H, m, $(\text{CH}_2)_{14}$], 0.9 (3H, m, CH_3).

2-(pirrol-3-il)heptadecan-2-ol. (XVIII)

Se preparó yoduro de metilmagnesio en la manera usual con 3 g (0.1234 mol) de magnesio, yodo (cristal) y -- 5 g (0.0352 mol) de yoduro de metilo en atmósfera de nitrógeno. Cuando estuvo listo el reactivo, se le agregaron directamente 5 g (0.0112 mol) de 1-bencensulfonil-3-palmitoil pirrol (sólido), después de 3 Hrs. de agitación la reacción se filtró y el residuo se lavó con éter evaporándose el filtrado. Al alcohol obtenido se le agregó 110 ml de metanol más 25 ml-

de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (0.1250 mol) y se puso a reflujo durante 12 Hrs., tiempo suficiente para la hidrólisis del bencensulfonilo. Se evaporó el metanol y se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se evaporó obteniéndose 4.5 g de producto, 2-(pirrol-3-il) heptadecan-2-ol. Por la inestabilidad del producto no se purificó.

METODO GENERAL DE LA REDUCCION CON BOROHIDRURO DE SODIO

La materia prima se disolvió en la cantidad necesaria de alcohol isopropílico con agitación magnética, se le agregó la mitad en peso de borohidruro de sodio con respecto a la materia prima, se puso a reflujo el tiempo suficiente para que el alcohol formado inicialmente desapareciera y se formara el producto reducido en cada caso. Se dejó enfriar la reacción, se diluyó con agua, se extrajo con el disolvente indicado en cada caso y se lavó la fase orgánica con agua cuando era posible dependiendo de la polaridad del compuesto reducido obtenido, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. La purificación se efectuó por cromatografía en columna o por recristalización, según se indica en cada compuesto.

TABLA V

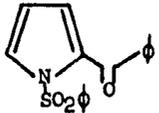
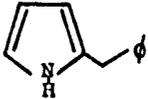
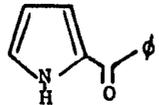
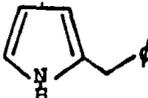
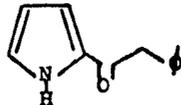
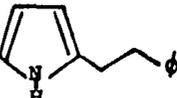
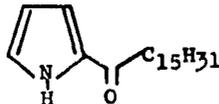
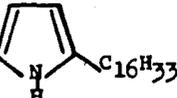
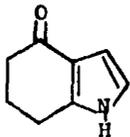
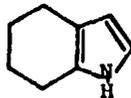
No.	SUSTRATO	PRODUCTO	COMPUESTOS REDUCIDOS			R.M.N. (δ)
			%	I.R. (cm ⁻¹)	E.M. (M ⁺)	
1			36	3510 (NH)	-	7.25 (5H, m, ArH) 6.62 (1H, dd, H ₅) 6.13 (1H, m, H ₃) 5.96 (1H, m, H ₄) 3.98 (2H, s, CH ₂)
2			99	3510 (NH)	-	7.20 (5H, m, ArH) 6.59 (1H, dd, H ₅) 6.12 (1H, m, H ₃) 5.96 (1H, m, H ₄) 3.93 (2H, s, CH ₂)
3			99	3510 (NH)	-	7.25 (5H, m, ArH) 6.62 (1H, dd, H ₅) 6.12 (1H, m, H ₃) 5.96 (1H, m, H ₄) 2.97 (4H, s, CH ₂ y CH ₂)
4			99	3518 (NH)	291	7.86 (1H, ancho, NH) 6.65 (1H, dd, H ₅) 6.13 (1H, m, H ₃) 5.92 (1H, m, H ₄) 2.60 (2H, t, CH ₂) 2-1.1 (28H, m, (CH ₂) ₁₄) 0.85 (3H, t, CH ₃)
5			45	3515 (NH) 3015, 2945, 2865 (ciclo- hexano)	121	7.65 (1H, ancho, NH) 6.62 (1H, d, H ₂) 6.00 (1H, d, H ₃) 2.58 (4H, m, CH ₂) 1.82 (4H, m, CH ₂)

TABLA V

No.	SUSTRATO	PRODUCTO	COMPUESTOS REDUCIDOS			R.M.N. (δ)
			%	I.R. (cm ⁻¹)	E.M. (M ⁺)	
6			42	3530 (NH)	157	8.0 (1H, ancho, NH) 7.24 (5H, m, ArH) 6.73 (1H, t, H ₅) 6.54 (1H, m, H ₂) 6.09 (1H, t, H ₄) 3.86 (2H, s, CH ₂)
7			65	3530 (NH)	171	7.87 (1H, ancho, NH) 7.23 (5H, s, ArH) 6.47 (1H, m, H ₅) 6.49 (1H, m, H ₂) 6.10 (1H, m, H ₄) 2.88 (4H, m, CH ₂ y CH ₂)
8			73	3475 (NH)	305	7.52 (1H, ancho, NH) 5.74 (2H, m, H ₃ y H ₄) 2.53 (2H, t, CH ₂) 2.23 (3H, s, CH ₃) 1.03-1.48 (28H, m, (CH ₂) ₁₄) 0.85 (3H, m, CH ₃)
9			13	3482 (NH)	-	7.76 (1H, ancho, NH) 6.58 (1H, dd, H ₅) 6.10 (1H, t, H ₃) 5.88 (1H, m, H ₄) 2.23 (3H, s, CH ₃)

TABLA V

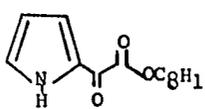
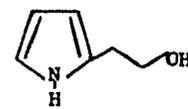
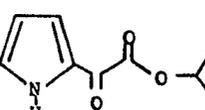
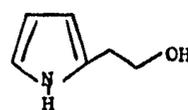
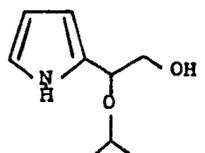
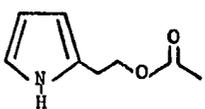
No.	SUSTRATO	PRODUCTO	COMPUESTOS REDUCIDOS		E.M. (M ⁺)	R.M.N. (δ)
			%	I.R. (cm ⁻¹)		
10			22	3660, 3600- 3200 (OH) 3510 (NH)	-	8.45 (1H, ancho, NH) 6.68 (1H, m, H ₅) 6.14 (1H, dd, H ₃) 5.93 (1H, m, H ₄) 3.82 (2H, t, CH ₂) 2.82 (2H, t, CH ₂) 2.05 (1H, s, OH)
11			16	3620, 3620- 3200 (OH) 3480 (NH)	111	8.62 (1H, ancho, NH) 6.63 (1H, m, H ₅) 6.13 (1H, m, H ₃) 5.92 (1H, m, H ₄) 3.74 (2H, t, CH ₂) 2.76 (2H, t, CH ₂) 2.56 (1H, s, OH)
11A			5	3590, 3520- 3200 (OH) 3475 (NH)	-	8.75 (1H, ancho, NH) 6.78 (1H, m, H ₅) 6.12 (2H, m, H ₃ y H ₄) 4.53 (1H, t, CH) 4.00 (1H, heptuplete, CH) 3.74 (2H, d, CH ₂) 2.48 (1H, ancho, OH) 1.25 (6H, m, isopropilo)
11B			2	3482 (NH) 1778 (-CO-O-)	-	8.32 (1H, ancho, NH) 6.70 (1H, m, H ₅) 6.17 (1H, m, H ₃) 5.99 (1H, m, H ₄) 4.28 (2H, t, CH ₂) 2.94 (2H, t, CH ₂) 2.11 (3H, s, CH ₃)

TABLA V

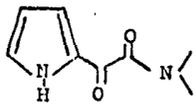
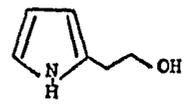
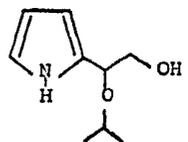
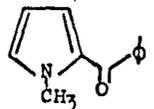
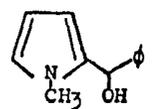
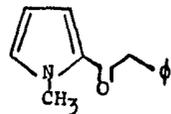
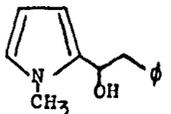
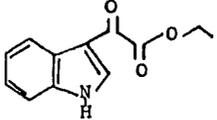
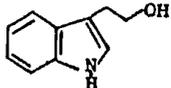
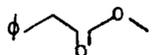
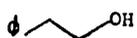
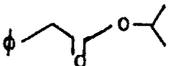
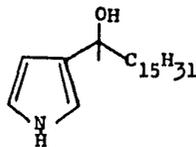
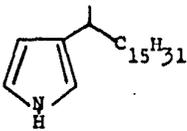
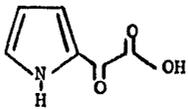
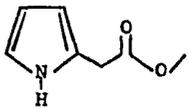
No.	SUSTRATO	PRODUCTO	COMPUESTOS REDUCIDOS		E.M. (M ⁺)	R.M.N. (δ)
			%	I.R. (cm ⁻¹)		
12			10	3610, 3560- 3200 (OH) 3475 (NH)	-	8.66 (1H, ancho, NH) 6.69 (1H, m, H ₅) 6.12 (1H, m, H ₂) 5.91 (1H, m, H ₃) 3.78 (2H, t, CH ₂) 2.79 (2H, t, CH ₂) 2.48 (1H, ancho, OH)
12A			4	3580, 3560- 3200 (OH) 3475 (NH)		8.78 (1H, ancho, NH) 6.78 (1H, dd, H ₅) 6.13 (2H, m, H ₃ y H ₄) 4.52 (1H, t, CH) 3.74 (2H, d, CH ₂) 2.62 (1H, ancho, OH) 1.12 (7H, m)
13			99	3545, 3460 (OH) 3015 (CH ₃)	187	7.40 (5H, m, ArH) 6.60 (1H, m, H ₅) 6.03 (1H, dd, H ₃) 5.83 (2H, dd, H ₄ y H ₄) 3.560 (3H, s, CH ₃) 2.25 (1H, s, OH)
14			89	3595, 3460 (OH)	201	7.25 (5H, s, ArH) 6.52 (1H, t, H ₅) 6.13 (2H, m, H ₃ y H ₄) 4.82 (1H, dd, CH) 3.60 (3H, s, CH ₃) 3.14 (2H, m, CH ₂) 1.70 (1H, s, OH)

TABLA V

No.	SUSTRATO	PRODUCTO	COMPUESTOS REDUCIDOS			R.M.N. (δ)
			%	I.R. (cm ⁻¹)	E.M. (M ⁺)	
15			75	3635, 3370 (OH) 3525 (Indol)	161	8.17 (1H, ancho, NH) 7.38 (5H, m, H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₅) 3.82 (2H, t, CH ₂) 3.02 (2H, t, CH ₂) 1.68 (1H, s, OH)
16			66	3621, 3450 (OH)	-	7.28 (5H, m, ArH) 3.82 (2H, t, CH ₂) 2.85 (2H, t, CH ₂) 1.90 (1H, s, OH)
16A			26	1726 (-CO-O-)	-	7.32 (5H, m, ArH) 5.03 (1H, heptuplete, CH) 3.60 (2H, s, CH ₂) 1.22 (6H, d, CH ₃ y CH ₃)
17			27	3485 (NH)	305	8.00 (1H, ancho, NH) 6.72 (1H, m, H ₅) 6.55 (1H, m, H ₂) 6.12 (1H, m, H ₄) 1.0-1.5 (29H, m, CH, (CH ₂) ₄) 0.85 (3H, m, CH ₃)
18			2	3460 (NH) 1736 (-CO-O-)	-	8.74 (1H, ancho, NH) 6.75 (1H, dd, H ₂) 6.15 (1H, m, H ₃) 6.03 (1H, m, H ₄) 3.70 (3H, s, CH ₃) 3.65 (2H, s, CH ₂)

2-bencil pirrol (1)

Se disolvieron 0.5 g (0.0017 mol) de 2-bencensulfo
nil-2-benzoil pirrol en 25 ml de alcohol, se le agregaron 0.25
g (0.0066 mol) de reductor, se dejó durante 43 Hrs. en refluj
o y se extrajo con agua-acetato de etilo. El producto obteni
do se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con ace
tato de etilo : hexano (1:9), obteniéndose 0.095 g (35.7%) de
un líquido anaranjado que se identificó como 2-bencil pirrol.
I.R. 3510 (NH) cm^{-1} .; R.M.N. δ 7.25 (5H, m, ArH), 6.62 (1H, -
dd, $J_{3,5} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 3.0$ Hz, H_5), 6.13 (1H, m, H_3), 5.96-
(1H, m, H_4), 3.98 (2H, s, CH_2).

2-bencil pirrol (2)

Se disolvieron 0.5 g (0.0029 mol) de 2-benzoil pi--
rrol en 25 ml de alcohol, se le agregaron 0.25 g (0.0661 mol)
de reductor, se dejó 20 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua
-éter. Se obtuvieron 0.455g (99%) de un líquido ámbar (homo
géneo en placa). I.R. 3510 (NH) cm^{-1} .; R.M.N. δ 7.20 (5H, m, -
ArH), 6.59 (1H, dd, $J_{3,5} = 2.1$ Hz, $J_{4,5} = 2.7$ Hz, H_5), 6.12 -
(1H, m, H_3), 5.96 (1H, m, H_4), 3.93 (2H, s, CH_2).

2-(2-feniletil)pirrol (3)

Se disolvieron 5g (0.0269 mol) de 2-fenilacetil pi
rrol en 250 ml de alcohol, se le agregaron 2.5g (0.0661 mol)
de reductor, se dejó 21.5 Hrs. en reflujo y se extrajo con --

agua-éter. Se obtuvieron 4.45 g de cristales amarillos que eran una mezcla del compuesto completamente reducido y del compuesto con doble ligadura. Estos cristales se disolvieron en 200 ml de etanol absoluto, se agregaron 0.700 g de Pd/C al 10% y se hidrogenó. Se consumieron 390 ml de H₂ (sin hidrogenar previamente el catalizador) en 4 Hrs. Se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 4.25 g de cristales anaranjados (91.95%), homogéneos en placa, que se identificaron como 2-(2-feniletíl)pirrol con p.f. 45-47°C -- (éter/Hexano)(cristales blancos). I.R. 3510 (NH) cm⁻¹. ; -- R.M.N. δ 7.25 (5H, m, ArH), 6.62 (1H, dd, J_{3,5} = 1.5 Hz, -- J_{4,5} = 2.7 Hz, H₅), 6.12 (1H, m, H₃), 5.96 (1H, m, H₄), 2.97 (4H, s, CH₂ y CH₂).

2-hexadecanil pirrol (4)

Se disolvieron 0.5g (0.0016 mol) de 2-palmitoilpirrol en 50 ml de alcohol, se le agregaron 0.250 g de reductor, se dejó 20.5 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua-cloruro de metileno. Se obtuvieron 0.47g (98.52%) de cristales anaranjados (homogéneos en placa) que se identificaron como 2-hexadecanil pirrol con p.f. 67.5-68°C (metanol). I.R. -- 3518 (NH) cm⁻¹. ; U.V. λ máx. = 216.5- 273 nm. (ε 7586 -363). E.Masas m/z 291 = M⁺. ; Análisis de C₂₀H₃₇N (291.507): Calcd C, 82.39; H, 12.79; N, 4.80. Encontrado: C, 82.66; H, 12.70; N, 4.69.; R.M.N. δ 7.86 (1H, ancho, NH), 6.65 (1H, dd, J_{3,5} =

2.7 Hz, $J_{4,5} = 1.5$ Hz, H_5), 6.13 (1H, m, H_3), 5.92 (1H, m, H_4), 2.60 (2H, t, CH_2), 2-1.1 (28H, m, $(CH_2)_{14}$), 0.85 (3H, t, CH_3).

Ciclohexano(b) pirrol (5)⁴²

Se disolvieron 0.5 g (0.0037 mol) de 4,5,6,7-tetra hidro-4-oxo indol en 60 ml de alcohol, se le agregaron 0.250g (0.0066 mol) de reductor, se dejó 17 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua-éter. El producto obtenido se purificó por columna de alúmina (3% de agua) eluyendo con acetato de etilo : hexano (2:98), obteniéndose 0.200 g (44.61%) de un líquido anaranjado (homogéneo en placa) que se identificó como ciclohexano (b)pirrol, cristales incoloros con p.f. 58.5-59°C (hexano). I.R. 3515 (NH), 3015,2945,2865 (ciclohexano) cm^{-1} . E. Masas m/z 121 = M^+ ; R.M.N. 7.65 (1H, ancho, NH), 6.62 (1H, d, H_2), 6.00 (1H, d, H_3), 2.58 (4H, m, CH_2), 1.82 (4H m, CH_2).

3-bencil pirrol (6)⁴³

Se disolvieron 1 g (0.0058 mol) de 3-benzoil pirrol en 100 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g (0.0132 mol) de reductor, se dejó 53 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua-acetato de etilo. El producto obtenido se purificó por columna de alúmina (3% de agua) eluyendo con acetato de etilo: hexano (5: 95), obteniéndose 0.385 g (41.92%) de un aceite gris

que se identificó como 3-bencil pirrol. I.R. 3530 (NH) cm^{-1} .; E. Masas m/z 157 = M^+ ; R.M.N. (300 MHz) δ 8.0 (1H, ancho, - NH), 7.24 (5H, m, ArH), 6.73 (1H, t, $J_{\text{apa}} = 2.3$ Hz, H_5), -- 6.54 (1H, m, H_2), 6.09 (1H, t^{*}, $J_{\text{apa}} = 2.1$ Hz, H_4), 3.86 (2H, s, CH_2), t^{*} = triplete aparente, $J_{\text{apa}} = J$ aparente.

3-(2-feniletil) pirrol (7)

Se disolvieron 1.0 g (0.0054 mol) de 3-fenilacetilpirrol en 40 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g (0.0132 -- mol) de reductor, se dejó 51 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua-acetato de etilo. Se obtuvieron 1.05 g de mezcla del com puesto completamente reducido y del compuesto con doble ligadura. Esta mezcla se disolvió en 40 ml de etanol absoluto, se agregaron 0.500 g de Pd C al 10% y se hidrogenó. Se consumieron 20 ml de H_2 en 2 Hrs. Se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad. El producto obtenido se purificó por columna - de alúmina (3% de agua) eluyendo con acetato de etilo: hexano (5:95) obteniéndose 0.600 g (64.90%) de un aceite amarillo - que se identificó como 3-(2-feniletil)pirrol. I.R. 3530 (NH)- cm^{-1} . ; E. Masas m/z 171 = M^+ ; E. Masas de Alta Resolución - de $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$; Masa teórica 171.1047 = M^+ , Masa Encontrada 171.1 036. ; R.M.N. δ 7.87 (1H, ancho, NH), 7.23 (5H, s, ArH), - 6.47 (1H, m, H_5), 6.49 (1H, m, H_2), 6.10 (1H, m, H_4), 2.88 (4H, m, CH_2 y CH_2).

2-hexadecanil-5-metil pirrol (8)

Se disolvieron 1.0 g (0.0031 mol) de 2-formil-5-hexadecanil pirrol en 50 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g de reductor, se dejó 6 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua-hexano. El producto obtenido se purificó por columna de alúmina eluyendo con hexano, obteniéndose 0.7 g (73.21 %) de cristales blancos que se identificaron como 2-hexadecanil-5-metil pirrol con p.f. 72.5-73°C (hexano). I.R. 3475 (NH) cm^{-1} . ; - U.V. $\lambda_{\text{máx.}}$ = 251 nm. (ϵ 501.2). ; E. Masas m/z 305 = M^+ ; - Análisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}$ (305.527): Calcd. C, 82.54; H, 12.86; N, 4.58. Encontrado: C, 82.67, H, 12.76; N, 4.42. ; R.M.N. δ 7.52 (1H, ancho, NH), 5.74 (2H, m, H_3 y H_4), 2.53 (2H, t, CH_2), 2.23 (3H, s, CH_3), 1.03-1.48 (28H, m, $(\text{CH}_2)_{14}$), 0.85 (3H, m, CH_3).

2-metil pirrol (9)

Se disolvieron 15 g (0.1578 mol) de 2-formil pirrol en 500 ml de alcohol, se le agregaron 7.5 g (0.1982 mol) de reductor y se dejó 30 Hrs. en reflujo. Se destiló a 78°C, las fracciones destiladas se extrajeron con agua-éter, ya que el-isopropanol también destiló a esta temperatura. Se obtuvieron 1.65 g (12.89%) de un líquido café que se identificó como 2-metil pirrol. I.R. 3482 (NH) cm^{-1} . ; R.M.N. δ 7.76 (1H, ancho, NH), 6.58 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 2.7$ Hz, H_5), 6.10 (1H t, $J = 3.0$ Hz, H_3), 5.88 (1H, m, H_4), 2.23 (3H, s, CH_3).

2-(2-hidroxietyl)pirrol (10)

Se disolvieron 2 g (0.0079 mol) de pirrol-2-glioxalato de octilo en 80 ml de alcohol, se le agregaron 1.0 g (0.0264 mol) de reductor, se dejó 29 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua- acetato de etilo. El producto obtenido se purificó - por columna de alúmina (3% de agua) eluyendo con acetato de etilo: hexano (3:7), obteniéndose 0.195 g (22.05%) de un --- aceite amarillo que se identificó como 2-(2-hidroxietyl)pirrol. I.R. 3660, 3600-3200 (OH); 3510 (NH) cm^{-1} .; R.M.N. δ 8.45 (1H, ancho, NH) , 6.68 (1H, m, H_5), 6.14 (1H, dd, $J_{3,4} = 5.7 \text{ Hz}$, - $J_{3,5} = 2.7 \text{ Hz}$, H_3), 5.93 (1H, m, H_4), 3.82 (2H, t, CH_2), 2.82 (2H, t, CH_2), 2.05 (1H, s, OH).

2-(2-hidroxietyl) pirrol (11)⁴⁴

Se disolvieron 5 g (0.0276 mol) de pirrol-2-glioxicarboxilato de propilo en 150 ml de alcohol, se le agregaron - 2.5 g (0.0661 mol) de reductor, se dejó 21.5 Hrs. en reflujo- y se extrajo con agua- acetato de etilo. El producto obtenido- se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato- de etilo: hexano (3:7), obteniéndose como producto principal- 0.5 g (16.3%) (11) de un aceite amarillo que se identificó como 2-(2-hidroxietyl) pirrol. I.R. 3620, 3620-3200 (OH), 3480-- (NH) cm^{-1} . ; E. Masas m/z 111= M^+ . ; R.M.N. δ 8.62 (1H, ancho, NH), 6.63 (1H, m, H_5), 6.13 (1H, m, H_3), 5.92 (1H, --

m, H₄), 3.74 (2H, t, CH₂), 2.76 (2H, t, CH₂), 2.56 (1H, s, OH). Y como productos secundarios se aislaron: 0.235 g (5%) (11A) de un líquido anaranjado que se identificó como 2-(1-isopropoxi-2-hidroxietil) pirrol. I.R. 3590, 3520-3200 (OH);- 3475 (NH) cm⁻¹. ; R.M.N. δ 8.75 (1H, ancho, NH), 6.78 (1H, m, H₅), 6.12 (2H, m, H₃ y H₄), 4.53 (1H, t, CH), 4.0 (1H, heptuplete, CH), 3.74 (2H, d, CH₂), 2.48 (1H, ancho, OH), 1.25 (6H, m, isopropilo). Y 0.065 g (1.54%) (11B) de un líquido anaranjado que se formó al trabajar la reacción, que se identificó como 2-(2-acetoxietil) pirrol. I.R. 3482 (NH), 1778 (-CO-O-) cm⁻¹,; R.M.N. δ 8.32 (1H, ancho, NH), 6.70 (1H, m, H₅), 6.17 (1H, m, H₃), 5.99 (1H, m, H₄), 4.28 (2H, t, -CH₂), 2.94 (2H, t, CH₂), 2.11 (3H, s, CH₃).

2-(2-hidroxietil) pirrol (12)⁴⁴

Se disolvieron 3 g (0.0181 mol) de N,N-dimetilpirrol-2-glioxamida en 150 ml de alcohol, se le agregaron 1.5 g (0.0396 mol) de reductor, se dejó 24 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua- acetato de etilo. El producto obtenido se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: hexano (4:6), obteniéndose como producto principal --- 0.195 g (9.72%) (12) de un aceite color ámbar que se identificó como 2-(2-hidroxietil) pirrol. I.R. 3610, 3560-3200 (OH) 3475 (NH) cm⁻¹. ; R.M.N. δ 8.66 (1H, ancho, NH), 6.69 (1H,-

m, H₅), 6.12 (1H, m, H₃), 5.91 (1H, m, H₄), 3.78 (2H, t, -CH₂), 2.48 (1H, ancho, OH). Y como producto secundario 0.11 g (3.6%) (12A) de un aceite de color ámbar que se identificó como 2-(1-isopropoxi-2-hidroxi-etil) pirrol. I.R. 3580, -- 3560-3200 (OH); 3475 (NH) cm⁻¹.; R.M.N. δ 8.78 (1H, ancho, -NH), 6.78 (1H, dd, J_{3,5} = 1.5 Hz, J_{4,5} = 2.7 Hz, H₅), 6.13 -- (2H, m, H₃ y H₄), 4.52 (1H, t, CH), 3.74 (2H, d, CH₂), -- 2.62 (1H, ancho, OH), 1.12 (7H, m).

1-metil-2-(α -hidroxibencil) pirrol (13)

Se disolvieron 1.0 g (0.0054 mol) de 1-metil-2--benzoil pirrol en 55 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g -- (0.0132 mol) de reductor, se dejó 22 Hrs. en reflujo y se--extrajo con agua-éter. Se obtuvieron 1.0 g (98.92%) de cris--tales amarillos (homogéneos en placa) que se identificaron -- como 1-metil-2-(α-hidroxibencil) pirrol con p.f. 62-63°C. -- I.R. 3645, 3460 (OH); 3015 (CH₃) cm⁻¹.; E. Masas m/z 187 = M⁺; E. Masas de Alta Resolución de C₁₂H₁₃ON: Masa teórica - 187.0997 = M⁺, Masa Encontrada 187.0999.; R.M.N. δ 7.4 (5H, m, ArH), 6.6 (1H, m, H₅), 6.03 (1H, dd, J_{3,4} = 3.6 Hz, --- J_{3,5} = 3.0 Hz, H₃), 5.83 (2H, dd, J = 2.1 Hz, J = 3.3 Hz, H₄ y H), 3.56 (3H, s, CH₃), 2.25 (1H, s, OH).

1-metil-2-(1-hidroxi-2-feniletíl) pirrol (14)

Se disolvieron 1.0 g (0.0050 mol) de 1-metil-2-fenilacetil pirrol en 50 ml de alcohol, se le agregaron 0.500 g (0.0132 mol) de reductor, se dejó 48 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua- acetato de etilo. Se obtuvieron 0.9 g (89.1%) de un aceite amarillo (homogéneo en placa) que se identificó como 1-metil-2-(1-hidroxi-2-feniletíl) pirrol. I.R. 3595,-3460 (OH) cm^{-1} .; E. Masas m/z 201 = M^+ .; E. Masas de Alta resolución de $C_{13}H_{15}ON$: Masa teórica 201.1153 = M^+ , Masa encontrada 201.1141.; R.M.N. δ 7.25 (5H, s, ArH), 6.52 (1H, t, -J = 2.1 Hz, H_5), 6.13 (2H, m, H_3 y H_4), 4.82 (1H, dd, CH), -3.60 (3H, s, CH_3), 3.14 (2H, m, CH_2), 1.70 (1H, s, OH). --

3-(2-hidroxietyl) indol (15)⁴⁵

Se disolvieron 5 g (0.0230 mol) de indol-3-glioxalato de etilo en 120 ml de alcohol, se le agregaron 2.5 g (0.06 mol) de reductor, se dejó 41 Hrs. en reflujo y se extrajo con agua- acetato de etilo. El producto obtenido se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: hexano (3:7), obteniéndose 2.8 g (75.46%) de cristales amarillos que se identificaron como 3-(2-hidroxietyl) indol con p.f. -- 62-63°C (acetato de etilo hexano). I.R. 3635, 3370 (OH), --- 3525 (Indol) cm^{-1} .; E. Masas m/z 161 = M^+ .; R.M.N. δ 8.17 -- (1H, ancho, NH), 7.38 (5H, m, H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , H_5), 3.82 (2H, t, CH_2), 3.02 (2H, t, CH_2), 1.68 (1H, s, OH).

2-fenil etanol (16)

Se disolvieron 1.0 g (0.0067 mol) de fenilacetato de metilo en 60 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g (0.0132 mol) de reductor, se dejó 26 Hrs en reflujo y se extrajo con agua- acetato de etilo. El producto obtenido se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: hexa no (5:95), obteniéndose como producto principal 0.537 g --- (66%) (16) de un líquido amarillo que se identificó como -- 2-fenil etanol. I.R. 3621, 3450 (OH) cm^{-1} .; R.M.N. δ 7.28 -- (5H, m, ArH), 3.82 (2H, t, CH_2), 2.85 (2H, t, CH_2), 1.90- (1H, s, OH). Y como producto secundario 0.305 g (25.7%) --- (16A) de un líquido amarillo que se identificó como fenil-- acetato de isopropilo. I.R. 1726 (-CO-O-) cm^{-1} . ; R.M.N. -- δ 7.32 (5H, m, ArH), 5.03 (1H, heptuplete, CH), 3.60 (2H, s, CH_2), 1.22 (6H, d, CH_3 y CH_3).

2-(pirrol-3-il) heptadecano (17)

Se disolvieron 4.5 g (crudo) de 2-(pirrol-3-il)hep tadecan-2-ol en 150 ml de alcohol, se le agregaron 2.5 g --- (0.0661 mol) de reductor, se dejó 18 Hrs. en reflujo y se ex traja con agua-cloruro de metileno. El producto obtenido se- purificó por columna de gel de sílice eluyendo con acetato - de etilo: hexano (4:96), obteniéndose 0.930 g (27.13%) de - un líquido anaranjado que se identificó como 2-(pirrol-3-il) heptadecano. I.R. 3485 (NH) cm^{-1} .; U.V. λ máx.= 218.5 nm. ---

(ϵ 4786).; E. Masas m/z 305 = M^+ ; E. Masas de Alta Resolución de $C_{21}H_{39}N$: Masa teórica 305.3082 = M^+ , Masa encontrada 305.3070.; R.M.N. δ 8.0 (1H, ancho, NH), 6.72 (1H, m, H_5), 6.55 (1H, m, H_2), 6.12 (1H, m, H_4), 1.0-1.5 (29H, m, CH y $(CH_2)_{14}$], 0.85 (3H, m, CH_3).

Pirrol-2-ilacetato de metilo (18)

Se disolvieron 1.0 g (0.0072 mol) de pirrol-2-ácido glioxílico en 50 ml de alcohol, se le agregaron 0.5 g (0.0132 mol) de reductor, se dejó 2.5 Hrs. en reflujo y se extrajo -- con agua-acetato de etilo acidulando con solución acuosa de -- ácido oxálico al 5% hasta pH= 4. Se obtuvo un aceite y por -- la inestabilidad del ácido se formó el éster agregando a lo -- evaporado CH_2N_2 (diazometano) hasta que dejó de reaccionar. - La mezcla de reacción se purificó por columna de alúmina (3%- de agua) eluyendo con acetato de etilo: hexano (2:8), obte-- niéndose 0.20 g (2%) de un aceite café que se identificó co-- mo pirrol-2-ilacetato de metilo. I.R. 3460 (NH), 1736 (-CO-O-) cm^{-1} .; R.M.N. δ 8.74 (1H, ancho, NH), 6.75 (1H, dd, $J_{3,5} =$ 1.5 Hz, $J_{4,5} =$ 3.0 Hz, H_5), 6.15 (1H, m, H_3), 6.03 (1H, m, H_4), 3.70 (3H, s, CH_3), 3.65 (2H, s, CH_2).

Reducción de 2-benzoil pirrol en alcohol terbutílico.

Se hizo una suspensión de 1g (0.0058 mol) de 2-benzoil pirrol en 50 ml de alcohol terbutílico, se agitó magnéticamente, se agregaron 0.5g (0.0132 mol) de borohidruro de sodio y se dejó durante 24 Hrs. en reflujo. Se siguió la reacción por CCF en alúmina (sistema: acetato de etilo: hexano (1:9)]. Se dejó enfriar y se evaporó a sequedad, se diluyó con agua y se extrajo con éter, se lavó con agua la fase etérea, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvieron 1.1g de aceite café (85% de pureza en placa) que se identificó como 2-bencil pirrol. I.R. 3518 (NH) cm^{-1} . ; R.M.N. δ 7.25 (5H, m, ArH), 6.63 (1H, m, H₅), 6.15 (1H, dd, -J_{3,5} = 2.7 Hz, J_{4,5} = 5.7 Hz, H₃), 5.98 (1H, m, H₄), 3.98 (2H, s, CH₂).

(1H, ancho, NH), 6.75 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 2.7$ Hz, H_5), 6.12 (2H, m, H_3 y H_4), 4.68 (1H, m, CH), 4.42 (1H, - ancho, OH), 1.05- 1.52 (28H, m, $(CH_2)_{14}$), 0.91 (3H, m, CH_3).

De este alcohol se tomaron 0.05g (0.1 mol) y se disolvieron en 10 ml de alcohol isopropílico, se agregaron 0.025g -- (0.6608 mol) de borohidruro de sodio, se puso a reflujo durante 26 Hrs. Se evaporó a sequedad, se extrajo con agua-cloruro de metileno, se lavó con agua la fase orgánica, se seccó con sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvo un sólido anaranjado (homogéneo en placa) que se identificó como 2-hexadecanil pirrol (C) (compuesto completamente reducido) con p. f. 67-68°C. I.R. 3485 (NH), 2935, 2865 ($(CH_2)_{15}CH_3$) cm^{-1} .; - R.M.N. δ 7.84 (1H, ancho, NH), 6.63 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.7$ Hz, H_5), 6.12 (1H, t^* , $J_{apa} = 2.7$ Hz, H_3), 5.88 -- (1H, m, H_4), 2.56 (2H, t, CH_2), 1.03-1.5 (28H, m, $(CH_2)_{14}$), 0.83 (3H, m, CH_2 y CH_3). t^* = triplete aparente, $J_{apa} = J_{apa}$ rente.

C O N C L U S I O N E S

1o. Se llevó al cabo la reducción del grupo carbonilo con borohidruro de sodio en isopropanol de los acil pirroles para obtener los alquil pirroles correspondientes.

2o. Es un método novedoso que requiere, a comparación de los ya existentes, de condiciones suaves, mismas que resisten varios grupos funcionales.

3o. Las materias primas para estas reducciones son los compuestos acilados que se sintetizan más fácilmente que los preparados por medio de una alquilación directa ya que son reacciones menos difíciles de controlar y más estudiadas.

4o. Se vio también la utilidad del método al sintetizar un producto natural, el 2-formil-5-hexadecanil pirrol.

5o. Por lo tanto se cumplió con el objetivo planteado ya que se desarrolló un método que permite obtener los alquil pirroles sin riesgo aún en grandes cantidades y de una manera simple y barata.

B I B L I O G R A F I A

1. Gossauer, A. Die chemie der pyrrole. Springer-Verlag, -- New York, 1974. p.p. 189-207.
2. E.E. García, Chem. Comm., 78 (1973).
3. Adrian, A. Heterocyclic Chemistry. The Athlone Press, -- London, 1959. p.p. 178-182.
4. Taylor, J.B. and Kennewell, P.D. Introductory Medicinal-Chemistry. Ellis Horwood limited-Publishers, England. -- p.p. 11-29.
5. Morrison, R.T. and Boyd, R.N. Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, E.U.A., 1976. p.p. 1027-1034.
6. Acheson, R.M. Química Heterocíclica. Publicaciones Cultura, S. A., México, 1981. p.p. 93-129.
7. Allinger, N.L. et al. Organic Chemistry. Ed. Worth Publishers, Inc., New York, 1974. p. 729.
8. Gilman, H. Organic Chemistry. Ed. John Wiley and Sons, - Inc., New York, 1953. Vol. IV, p. 751.
9. Palmer, M.H. The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds. Ed. Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, - 1967. p.p. 252-257, 278.
10. T.J. Thomas, R.W. Roth and J.G. Verkade., J. Amer. Chem. Soc., 94, 8854 (1972).
11. G.J. Marino. J.Heterocycl. Chem., 9, 817 (1972).

12. G. da Re and R. Scarpati. Rend. Accad. Sci. Fis. Mat. Soc. Naz. Sci. Napoli., 31, 88 (1964).
13. H. Sidgwick, R. Taylor and J. Baker. Organic Chemistry of Nitrogen. Oxford University Press, London, 1937. --- p. 487.
14. K. W. Doak and A. H. Corwin. J. Am. Chem. Soc., 71, 159- (1949).
15. K.J. Brunings and A.H. Corwin. J. Am. Chem. Soc., 64, -- 594 (1942).
16. H. J. Anderson and L. C. Hopkins. Can. J. Chem., 44, --- 1831 (1966).
17. H. J. Anderson and L. C. Hopkins. Can. J. Chem., 42, --- 1279 (1964).
18. N. C. Wang, K. E. Teo and H. J. Anderson. Can. J. Chem., 55, 4112 (1977).
19. G. Martin and S. Povignant. J. Chem. Soc. Perkin II., -- 1964 (1972).
20. R. A. Jones and G. P. Bean. The Chemistry of Pyrroles. - Academic Press., London, 1977. p.p. 151-163, 292.
21. R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willard and R.C. Koehler. J. Org. Chem., 20, 668 (1955).
22. R. L. Hinman and S. Theodoropoulos. J. Org. Chem., 28, -- 3052 (1963).
23. A. Treibs and H. Scherer. Annalen, 577, 139 (1952).

24. W. Herz and C. F. Courtney. J. Amer. Chem. Soc., 76, 576 (1954).
25. P. E. Sonnet. J. Heterocycl. Chem., 7, 1101 (1970).
26. R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz and S. W. Chaikin. - J. Amer. Chem. Soc., 76, 4485 (1954).
27. E. E. Ryskiewicz and R. M. Silverstein. J. Amer. Chem. Soc. 76, 5802 (1954).
28. A. Treibs, H. Derra-Scherer. Treibs Annalen., 589, 188 - (1954).
29. A. Treibs, H. Derra-Scherer. Treibs Annalen., 577, 139 - (1952).
30. H. R. Watson. Chem. Ind. London, 665 (1964).
Chem. Eng. News, 31, 2334 (1953).
31. B. V. Gregorovich, K.S.Y. Liang, D.M. Clugston and S. F. Mac Donald. Can. J. Chem., 46, 3291 (1968).
32. M. W. Roomi and S. F. Mac Donald. Can. J. Chem., 48, 139 (1970).
33. J. K. Groves, H. J. Anderson and H. Nagy. Can. J. Chem., 49, 2427 (1971).
34. D. P. Schunacher and S. S. Hall. J. Org. Chem., 46, 5060 (1981).
35. M. Kakushima, P. Hamel, R. Frenette and J. Rokach. J. -- Org. Chem., 48, 3214 (1983).
36. D. B. Stierle and D. J. Faulkner. J. Org. Chem., 45, --- 4980 (1980).

37. R. A. Jones, J. M. Brittain, J. S. Argues and T.A. Sa --
liente. Syn. Comm., 12, 231 (1982).
38. J. R. Pratt, S. H. Pinkerton and S. S. Thames. J. Orga-
nomet. Chem., 38, 29 (1972).
39. A. F. Ames, D. E. Ames, C. R. Coyne, T. F. Grey, I. M. -
Lockhart and R. S. Ralph. J. Chem. Soc. 3388 (1959).
40. J. L. Archibald and M. E. Freed. J.Heterocycl. Chem., 4,
335 (1967).
41. H. Fisher and H. Orth. Die Chemie des Pyrrols, 306 (1934).
42. J. Patterson and S. Soedigdo. J. Org. Chem., 32, 2969 --
(1967).
43. J. K. Groves, H. J. Anderson and H. Nagy. Can. J. Chem.,
49, 2427 (1971).
44. F. Moll, H. Thoma. Arch. Pharm., 301, 872 (1968).
45. G. O. Weston. United States Patent; 4, 062, 869.