

00573
2
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DERIVADOS ORGANOMETALICOS DEL PIRROL SINTESIS
REGIOESPECIFICA DE PIRROLES SUBSTITUIDOS EN LA
POSICION β

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

P R E S E N T A :

ALEJANDRO ALVAREZ HERNANDEZ



TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

México, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

| | PAG |
|--------------------|-----|
| RESUMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| DISCUSION | 12 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 48 |
| CONCLUSIONES | 51 |
| BIBLIOGRAFIA | 79 |

RESUMEN

La litiación del 3-bromo ó 3-yodo-1-triisopropilsililpirrol **28** o **29** con t-butillitio en éter a -78°C, seguida por la adición de CuCN a -20°C produce in situ el di(3-(1-triisopropilsilil)pirrolil) cianocuprato de litio **33** el cual dá reacciones de adición 1,4 sobre cetonas y ésteres α,β insaturados para formar las correspondientes cetonas o ésteres en rendimientos moderados. La adición de halogenuros de alquilo primarios a **33** produce los correspondientes 3-alquil-1-triisopropilsililpirroles en bajos rendimientos, en tanto que **33** no reacciona con halogenuros de arilo. El método es útil en la preparación regioespecífica de 3-alquil-1-triisopropilsililpirroles a partir del pirrol.

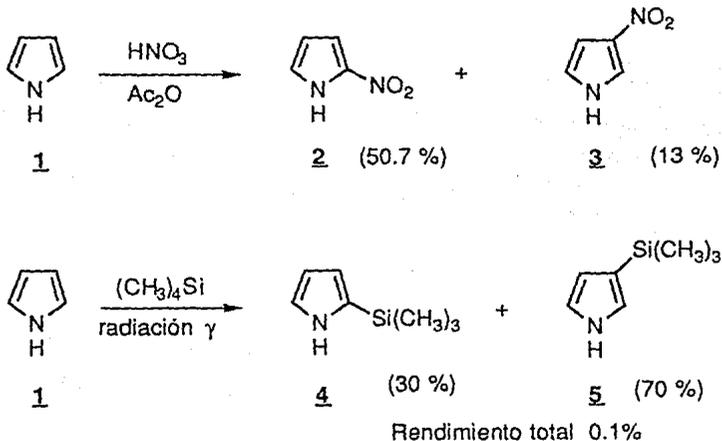
La litiación de **29** seguida por la adición de borato de trimetilo o cloruro de tributilestaño produce el ácido 3-(1-triisopropilsilil)pirrolil borónico **35** o el 3-tributilestaño-1-triisopropilsililpirrol **36** respectivamente, en rendimientos altos.

La reacción de acoplamiento cruzado de **35** o **36** con halogenuros de arilo, catalizada por paladio (0) produce en altos rendimientos 3-aril-1-triisopropilsililpirroles los cuales pueden ser desprotegidos con fluoruro de tetrabutilamonio para formar los correspondientes 3-arilpirroles en rendimientos excelentes. El método es útil para la preparación regioespecífica de 3-arilpirroles a partir del pirrol.

ANTECEDENTES

El pirrol **1** es un sistema heteroaromático altamente nucleofílico por la presencia de 6 electrones π deslocalizados sobre los 5 átomos del anillo; debido a esto sufre reacciones de sustitución electrofílica en tanto que las reacciones de adición nucleofílica de este sistema heterocíclico son prácticamente desconocidas^{1,2}. Los reactivos electrofílicos atacan preferente o exclusivamente la posición C-2 en las reacciones de sustitución electrofílica controladas termodinámicamente por la mayor densidad electrónica en el átomo de carbono C-2, produciendo los correspondientes pirroles sustituidos, por ejemplo en la reacción de nitración (Esquema 1).

Esquema 1

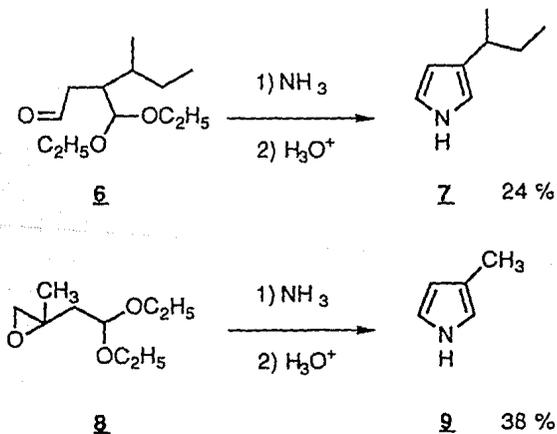


Por otra parte, algunos reactivos atacan preferentemente la posición C-3 en aquellas reacciones (especialmente en fase gaseosa) controladas cinéticamente por la mayor carga electrónica en el átomo C-3, como es el caso

de la sustitución electrofílica por compuestos de silicio³; si bien este proceso posee indiscutiblemente una importancia teórica, carece de utilidad sintética y raramente pueden prepararse derivados sustituidos en la posición C-3 en cantidades razonables por sustitución electrofílica directa del pirrol.

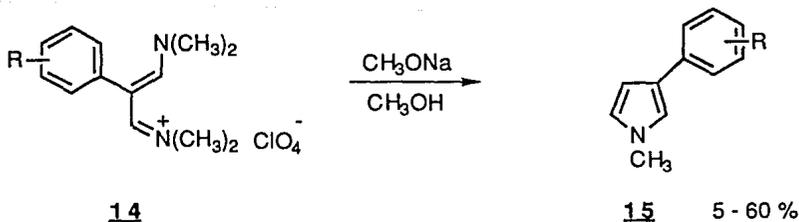
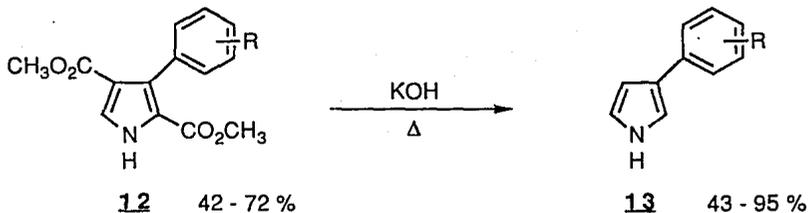
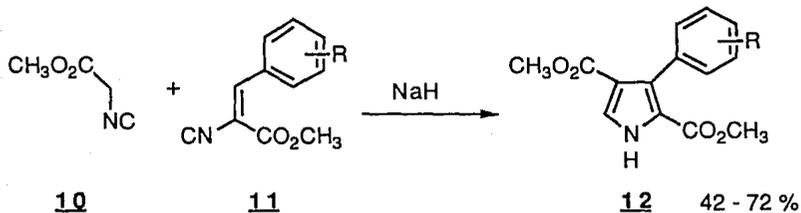
Aunque recientemente se han publicado recopilaciones de los métodos de síntesis y la química del pirrol^{4,5}, son relativamente pocos los métodos que existen para preparar pirroles sustituidos en C-3⁶. Estos compuestos no poseen gran importancia por sí mismos pero pueden ser útiles en la preparación de compuestos más complejos con interés biológico^{7,8}. El método tradicional para la obtención de pirroles alquil o aril sustituidos en la posición C-3 ha sido la construcción del anillo pirrólico, con el grupo sustituyente ya incorporado, mediante la ciclización de un substrato adecuado⁵; por ejemplo la síntesis de los pirroles **7**⁹ y **9**¹⁰ se ha efectuado por medio de variaciones al método de Paal-Knorr⁵. (Esquema 2).

Esquema 2



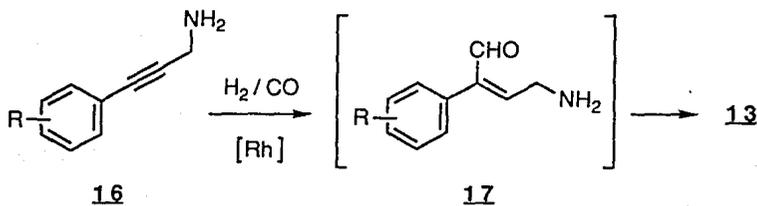
Otros métodos de síntesis de pirroles sustituidos en C-3 por construcción del anillo producen pirroles con sustituyentes en las posiciones 1 y/o 2 que con frecuencia deben eliminarse en etapas posteriores y que en el caso de la N-sustitución limitan la utilidad del método, por ejemplo en la preparación de los 3-aryl pirroles **13**¹¹ y **15**¹² (Esquema 3)

Esquema 3



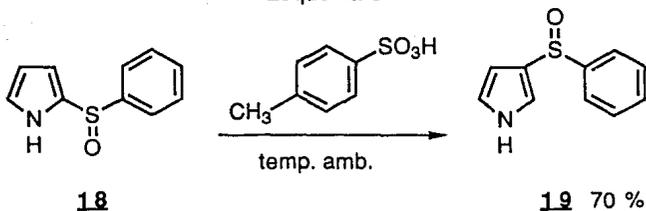
Una síntesis de 3-arilpirroles del tipo **13** reportada recientemente por Campi¹³ se basa en la ciclización del aldehído **17** formado *in situ* por la formilación catalizada por rodio de una alquinamina **16**. (Esquema 4).

Esquema 4



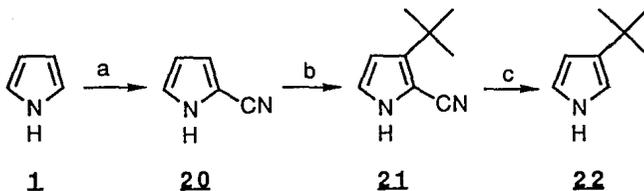
Se han desarrollado varios métodos para preparar pirroles sustituidos en C-3 a partir del pirrol⁶. Estos se basan de manera general en la introducción inicial de un grupo que dirija la sustitución electrofílica hacia la posición C-3 y que en una etapa posterior pueda ser eliminado. En última instancia, la preparación de estas sustancias depende de la posibilidad que un grupo se pueda transponer de C-2 a C-3. En efecto, existen ejemplos de este tipo de reacciones catalizadas por ácidos¹⁴, pero generalmente requieren la presencia de un grupo sustituyente en la posición 1 y de condiciones fuertemente ácidas. La preparación del 3-bencensulfínil pirrol **19**¹⁵ por la transposición de **18** es un ejemplo de este tipo de reacción bajo condiciones más moderadas (Esquema 5). Aunque se conocen ejemplos de reacciones de transposición térmica, fotoquímica y catalizada por bases⁶ estas reacciones no son generales y poseen una utilidad limitada.

Esquema 5



Quando el pirrol se encuentra sustituido por un grupo atractor de electrones en la posición C-2 (NO_2 , CO , CN , etc) la sustitución electrofílica de este compuesto produce mezclas de pirroles donde el isómero 2,4 generalmente predomina sobre el 2,5 disustituido⁶. El método requiere que la incorporación y la remoción del grupo director sean eficientes y sencillas así como una buena regioselectividad durante la sustitución electrofílica hacia la posición β . Los grupos atractores de electrones más útiles en esta metodología son el acetilo, formilo y tricloroacetilo, aunque los grupos éster y ciano son alternativas aceptables como en el caso de la preparación del 3-t-butil pirrol **22**⁶ (Esquema 6)

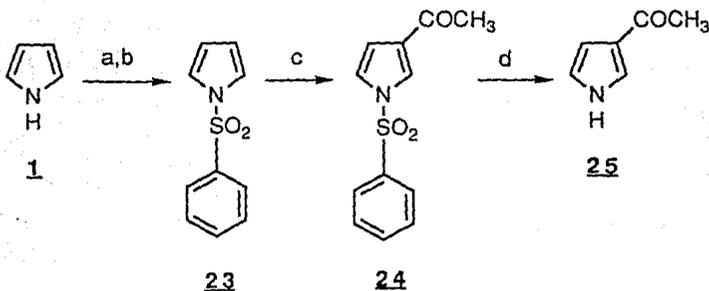
Esquema 6



a) $\text{OCN-SO}_2\text{Cl}$ / DMF, 64%; b) $\text{t-C}_4\text{H}_9\text{Cl}$ / GaCl_3 , 93%; c) KOH / triglima, 64%.

La introducción de un grupo en la posición 1 del pirrol puede impedir la reacción normal en la posición C-2 por efectos electrónicos o estéricos, produciendo la activación de la posición C-3 y constituyendo un método para la síntesis de pirroles sustituidos en C-3 a partir del pirrol. El uso del grupo bencensulfonilo^{16,17} ha demostrado tener una de las aplicaciones más útiles de este método. (Esquema 7).

Esquema 7

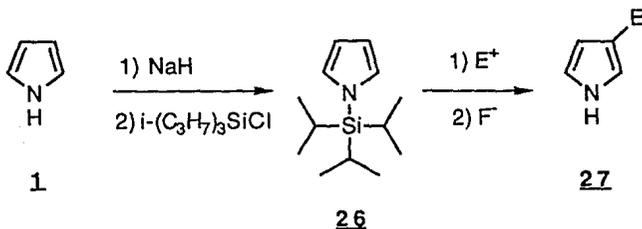


a) NaH, b) $C_6H_5SO_2Cl$, 71 %; c) Ac_2O / Al_2O_3 , 99%; d) NaOH 93 %

Los grupos alquilo voluminosos en la posición 1 del pirrol bloquean la posición C-2 durante el ataque electrofílico y proporcionan una buena selectividad en la sustitución de la posición C-3, sin embargo requieren condiciones drásticas para ser removidos; por ejemplo se usa sodio en amoníaco para eliminar el grupo tritilo¹⁸ lo cual limita severamente el método. Sin embargo el grupo triisopropilsililo (TIPS) reúne las características de

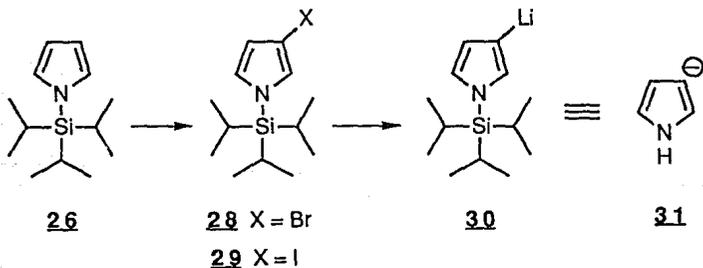
proporcionar una buena selectividad durante la sustitución electrofílica en la posición C-3 cuando se usan varios reactivos electrofílicos¹⁹, además de dar estabilidad a los productos formados y ser fácilmente removido. (Esquema 8).

Esquema 8



La disponibilidad de los 3-halo-1-TIPS pirroles **28** y **29** a partir del 1-TIPS pirrol **26** ha permitido preparar mediante transmetalación, soluciones del 3-litio-1-TIPS pirrol **30**¹⁹ que es un equivalente sintético del anión en C-3 del pirrol **31**. (Esquema 9)

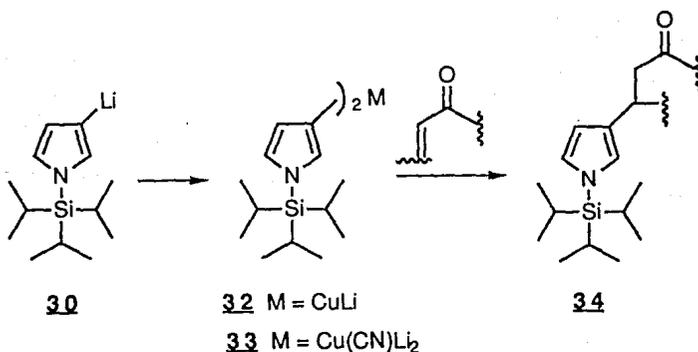
Esquema 9



La disponibilidad del 3-litio-1-TIPS pirrol **30** abrió la posibilidad de preparar por transmetalación otros derivados metálicos del pirrol y con ello incorporar otros métodos de síntesis a la química de este sistema heteroaromático.

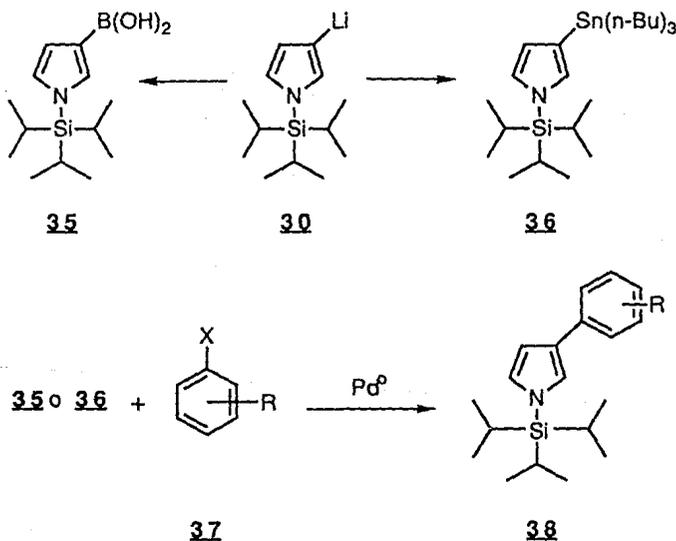
Derivados de cobre. La adición de una sal de cobre (I) a un reactivo de organolitio produce un reactivo de organocobre o cuprato²⁰. Dos tipos de cupratos son particularmente importantes en síntesis orgánica: los cupratos de Gilman²¹⁻²³ del tipo R_2CuLi y los cupratos de orden superior²⁴⁻²⁶ del tipo $R_2Cu(CN)Li_2$. Aunque estos tipos de cuprato poseen características propias, en conjunto forman una de las clases de compuestos organometálicos más útiles para la formación de enlaces carbono-carbono. Con la disponibilidad del 3-litio-1-TIPS pirrol **30** resulta atractiva la idea de preparar el cuprato correspondiente **32** o **33** y estudiar la posible utilidad sintética de estos reactivos derivados del pirrol en la síntesis de 3-alquil pirroles del tipo **34** mediante la adición conjugada a sistemas carbonílicos α,β insaturados²¹ (Esquema 10).

Esquema 10



Derivados de boro y estaño Entre los métodos existentes para el acoplamiento de dos anillos aromáticos^{27,28}, las reacciones de acoplamiento cruzado de 2 sistemas de arilo, catalizadas por paladio (0) han resultado ser las más versátiles y regioselectivas. Por tanto se decidió hacer uso de los métodos de Suzuki^{29,30} que emplea reactivos de Boro y de Stille^{31,32} que hace uso de compuestos de estaño, para acoplarlos con halogenuros de arilo. Los respectivos materiales de partida de ambos métodos: el ácido 3-(1-TIPS)pirrolii borónico **35** y el 3-tri(n-butil)estaño-1-TIPS pirrol **36**, se pueden preparar a partir del 3-litio-1-TIPS pirrol **30**. Las reacciones de acoplamiento cruzado de **35** o **36** con halogenuros de arilo **37**, catalizado por Pd (0) producirían los 3-arilpirroles protegidos **38**. (Esquema 11).

Esquema 11



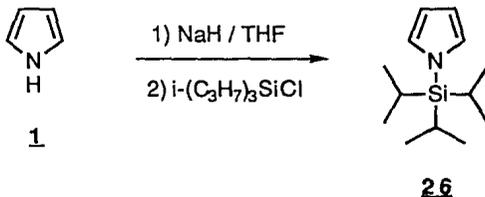
DISCUSSION

La discusión de este trabajo se ha dividido en dos partes:

- 1.- Las reacciones de adición conjugada del 3-pirrolilcuprato a compuestos carbonílicos α,β insaturados.
- 2.- Las reacciones de acoplamiento aril-pirrol catalizadas por paladio (0).

PARTE 1. Reacciones de adición conjugada del 3-pirrolilcuprato a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

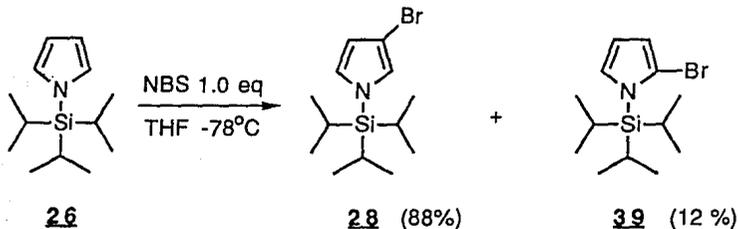
Con el objetivo de evaluar la utilidad sintética del 3-pirrolilcuprato se procedió en primer lugar a proteger el pirrol con el grupo triisopropilsililo (TIPS) para obtener el 1-TIPS pirrol **26**¹⁹. Este compuesto se obtuvo mediante la reacción de la sal sódica del pirrol con clortriisopropilsilano en THF en rendimientos de 76-80%. El pirrol protegido **26** es un líquido incoloro, estable a la luz y el aire a temperatura ambiente.



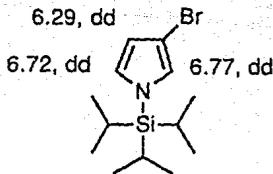
En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno del compuesto **26** se observa un doblete en 1.12 ppm

correspondiente a los 18 protones de los grupos metilo y un septuplete en 1.45 ppm debido a los grupos metino, ambas señales correspondientes al grupo protector triisopropilsililo (TIPS); los protones pirrólicos originan dos aparentes tripletes centrados en 6.32 ppm (H-3, H-4) y en 6.80 ppm (H-2, H-5), todas estas señales están en total acuerdo con las reportadas previamente para este compuesto¹⁹.

El siguiente paso consistió en preparar los 3-halo-1-TIPS pirroles **28** y **29** por sustitución electrofílica del pirrol protegido **26**. Con este objeto se realizó la bromación de **26** con un equivalente de N-bromo succinimida (NBS) en THF a -78°C la cual produjo una mezcla de 3 y 2-bromo-1-TIPS pirroles **28** y **29** en relación 88:12 (determinada por RMN) en rendimiento total de 92%.



En el espectro de RMN del producto crudo de la reacción se observan las señales correspondientes a ambos bromo-1-TIPS pirroles con los desplazamientos indicados a continuación:

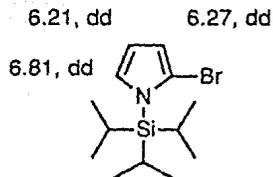


28

$$J_{2,4} = 1.41 \text{ Hz}$$

$$J_{2,5} = 2.25 \text{ Hz}$$

$$J_{4,5} = 2.83 \text{ Hz}$$



39

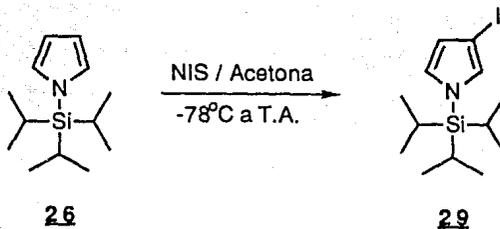
$$J_{3,4} = 3.27 \text{ Hz}$$

$$J_{3,5} = 1.71 \text{ Hz}$$

$$J_{4,5} = 3.12 \text{ Hz}$$

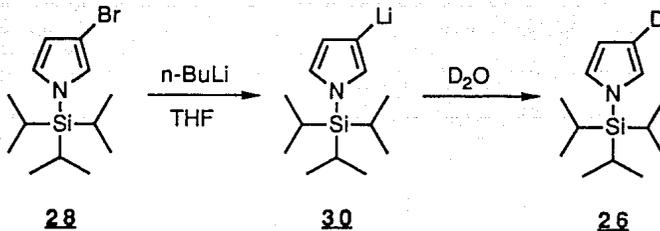
La bromación del 1-TIPS pirrol 26 se ha descrito previamente¹⁹ y se estableció que en las condiciones utilizadas (1 equivalente de NBS en THF a -78°C) la selectividad en la formación de los bromopirroles 28 y 39 es de 97:3 respectivamente. Cuando se hizo esta reacción utilizando el pirrol 26 recién destilado y la NBS recristalizada³³ se obtuvieron los bromopirroles 28 y 39 en proporciones que van de 80:20 a 88:12. Estos resultados no están de acuerdo con los observados por Muchowski¹⁹, aunque concuerdan con aquellos reportados por Stefan³⁴. La destilación fraccionada de la mezcla de bromo pirroles permitió obtener el 3-bromo-1-TIPS pirrol 28 con una pureza de 97% según se determinó por cromatografía de líquidos.

Por otra parte también se preparó el 3-yodo-1-TIPS pirrol 29 en 60-70% de rendimiento por reacción entre un equivalente de N-yodosuccinimida (NIS) y el pirrol 26 en solución de acetona. El 3-yodo-1-TIPS pirrol 29¹⁹ es un líquido incoloro, sensible a la luz.



En el espectro de RMN del 3-yodo pirrol **29** se observan las señales del grupo protector en 1.12 ppm (CH₃) y 1.45 ppm (CH) y las de los protones pirrólicos en 6.36 ppm (H-4), 6.66 ppm (H-5) y 6.79 ppm (H-2); las constantes de acoplamiento ($J_{2,4} = 1.3$ Hz y $J_{4,5} = 2.7$ Hz) del protón en 6.36 ppm (H-4) indican que el átomo de yodo se encuentra en la posición C-3 del pirrol³⁵. En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e 349. En estas condiciones no se obtuvieron yodopirroles isoméricos aunque la reacción no fué completa en ningún caso pues siempre se recuperó el pirrol **26**. Es notable que entre una variedad de disolventes (CH₂Cl₂, éter, 1,4-dioxano, THF) sólo la acetona resultó ser un disolvente adecuado para efectuar esta reacción, pero debe usarse únicamente un equivalente de la N-yodo succinimida aún cuando la reacción sea incompleta, de otra manera se forma también el 3,4-diiodo-1-TIPS pirrol¹⁹.

La litiación del 3-bromopirrol **28** se realizó por intercambio bromo-litio, utilizando un equivalente de n-butillitio (20 minutos a -78°C en THF). Cuando se agregó D₂O a la solución del 3-litio-1-TIPS pirrol **30** se obtuvo el 3-d-1-TIPS pirrol **26** en rendimiento de 92%.



En el espectro de RMN del 3-d-pirrol **26** se observa un triplete aparente en 6.28 ppm que corresponde a un solo protón (H-4) y otro triplete aparente en 6.75 ppm correspondiente a dos protones (H-2 y H-5) del anillo del pirrol. Sorprendentemente cuando se utilizó éter etílico como disolvente y *n*-butillitio en la metalación del bromopirrol **28**, solamente ocurrió una litación parcial según lo indicó la incorporación incompleta de deuterio (aproximadamente 50%, determinado por RMN) en la posición C-3. Para desplazar el equilibrio en esta reacción de metalación^{36,37} en éter hacia la formación del 3-litio-1-TIPS pirrol **30** se utilizaron 2 equivalentes de *t*-butillitio a -78°C . Cuando se efectuó la metalación del 3-yodo-1-TIPS pirrol **29** se obtuvieron resultados idénticos, indicando que en este caso el disolvente tiene influencia sobre el grado de metalación sin que exista diferencia entre uno y otro halógeno.

Debido a que los reactivos de organolitio reaccionan preferentemente por adición 1,2 frente a cetonas α,β -insaturadas³⁸ mientras que los organocupratos dan exclusivamente adición 1,4²¹, la adición de yoduro cuproso a una solución del 3-litiopirrol **30** y la posterior reacción del organocuprato así formado con 2-ciclohexenona **40** serviría para determinar las condiciones

óptimas para la formación del 3-pirrolilcuprato **32** o **33**. De esta manera la reacción del 3-litioirrol **30** formaría el alcohol **41** y la formación de la cetona **42** indicaría la presencia del cuprato respectivo.

De este modo se efectuó la adición de 0.5 equivalentes de CuI a una solución de **30**, formado *in situ* a partir del pirrol **28** y dos equivalentes de t-butililitio en THF; la reacción se mantuvo durante 30 minutos a la temperatura indicada en la tabla 1 y enseguida se agregó la ciclohexenona **40**.

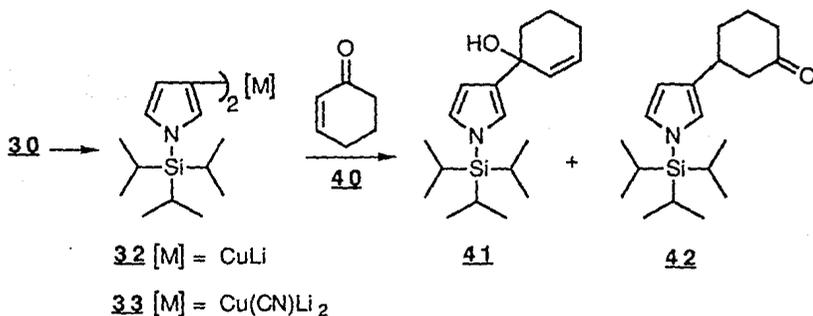
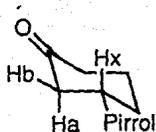


Tabla 1. Adición de ciclohexenona a la mezcla de **30** y CuI en THF.

| Temperatura (°C) | Producto aislado (% rendimiento) |
|------------------|----------------------------------|
| -78 | mezcla inseparable |
| -60 | mezcla inseparable |
| -40 | 42 (34) |
| -20 | 42 (55) |
| 0 | 42 (37) + 43 (15) |

Las reacciones efectuadas a -78 y -60°C produjeron una mezcla de productos que no fué posible separar e identificar, probablemente debido a la rápida descomposición del alcohol **41** formado inicialmente. El mismo resultado se obtuvo al agregar directamente el 3-litio-1-TIPS pirrol **30** sobre la ciclohexenona **40** y tampoco se pudo aislar el alcohol **41**. De la reacción efectuada a -40°C fue posible aislar la cetona **42** en rendimiento del 34% junto con el 1-TIPS pirrol **26** (92% recuperado) que proviene de uno de los grupos pirrolilo del cuprato **32** que no reacciona²¹.

La cetona **42** mostró en el espectro de infrarrojo (IR) la absorción del grupo carbonilo en 1710 cm^{-1} en tanto que en el espectro de RMN de hidrógeno (300 MHz) se observan las señales correspondientes a la porción del anillo de ciclohexanona: en 1.75 ppm señal múltiple debida a un grupo metileno, en 2.03 ppm y en 2.13 ppm señales múltiples correspondiente a un protón cada una, todas ellas debidas a los protones de los grupos metileno de las posiciones C-4 y C-5, de 2.30 a 2.40 ppm una señal múltiple debida al grupo metileno de la posición C-6, un doble doblete en 2.47 ppm correspondiente a un protón en la posición C-2 cuyas constantes de acoplamiento $J_{\text{gem}} = 14.8\text{ Hz}$ y $J_{\text{vic}} = 12.3\text{ Hz}$ indican que se trata del protón axial, un doble doblete en 2.65 ppm con constantes de acoplamiento $J_{\text{gem}} = 14.8\text{ Hz}$ y $J_{\text{vic}} = 4.6\text{ Hz}$, las cuales indican que se trata del protón ecuatorial de la posición C-2 y finalmente una señal múltiple en 3.05 ppm debida al protón axial de la posición C-3; el grupo protector del pirrol originó las señales doble en 1.09 ppm (CH_3) y séptuple en 1.40 (CH) ppm, en tanto que los protones del anillo del pirrol originaron las señales en 6.17 (H-4), 6.53 (H-5) y 6.71 (H-2) ppm.

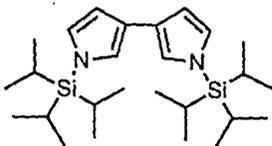


$$J_{a,b} = 14.8 \text{ Hz}$$

$$J_{a,x} = 12.3 \text{ Hz}$$

$$J_{b,x} = 4.6 \text{ Hz}$$

En el espectro de masas de esta cetona se observó el ión molecular en m/e 319 correspondiente al peso molecular esperado. Cuando esta reacción se efectuó a -20°C se obtuvo la cetona **42** en 55% de rendimiento, en tanto que en la reacción a 0°C el rendimiento de **42** fué tan solo de 37% y además se formó otro producto, el biperrol **43**¹⁹ en 15% de rendimiento.

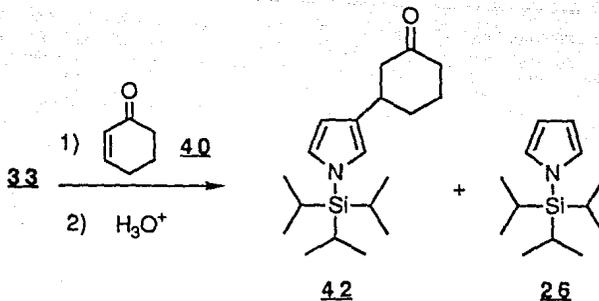


43

El espectro de masas de **43** indicó un peso molecular de 444 y el espectro de RMN mostró dobles dobletes en 6.45 (H-4 y H-4'), 6.75 (H-5 y H-5') y 6.88 (H-2 y H-2') ppm correspondientes a un pirrol monosustituído en la posición C-3. El 3,3'-biperrol **43** se forma por la descomposición térmica²¹ del cuprato **32**.

House y colaboradores³⁸ han reportado que el uso de éter etílico como disolvente incrementa la proporción del producto de adición 1,4 en las reacciones del dimetilcuprato de litio con cetonas α,β insaturadas, por lo tanto se realizó la adición del cuprato **32** sobre la ciclohexenona **40** en este disolvente. Así cuando la reacción se efectuó a -40, -30 y -20°C se obtuvieron rendimientos de 0, 13 y 37% respectivamente de la cetona **42**; en el último caso se obtuvo también el biperol **43** en rendimiento del 11%, sin que se observara ninguna ventaja sobre las condiciones descritas en primer término.

Por otra parte el uso de cianuro cuproso como la fuente de Cu (I) era una buena opción para formar el cuprato de orden superior **33** dadas las características de este tipo de cupratos que frecuentemente resultan ser muy eficientes en las reacciones de adición 1,4²¹ y a la vez poseen una mayor estabilidad térmica que los cupratos de Gilman formados a partir de otras sales²⁰. Por lo tanto se agregaron 0.5 equivalentes de CuCN a una solución del 3-litio pirrol **30** en éter a -20°C y se dejó agitando durante 30 minutos para formar *in situ* el cuprato **33**, al cual se le agregó la ciclohexenona **40** para obtener la cetona **42** en rendimientos de 98-100%. La reacción correspondiente en solución de THF permitió obtener la cetona **42** en rendimientos de 70-78%, confirmando que también en este caso el rendimiento de la adición 1,4 es mayor cuando se utiliza éter como disolvente en lugar de THF. En los dos casos se recupera un equivalente del 1-TIPS pirrol **26** que proviene de uno de los grupos pirroil del cuprato **33** que no reacciona.



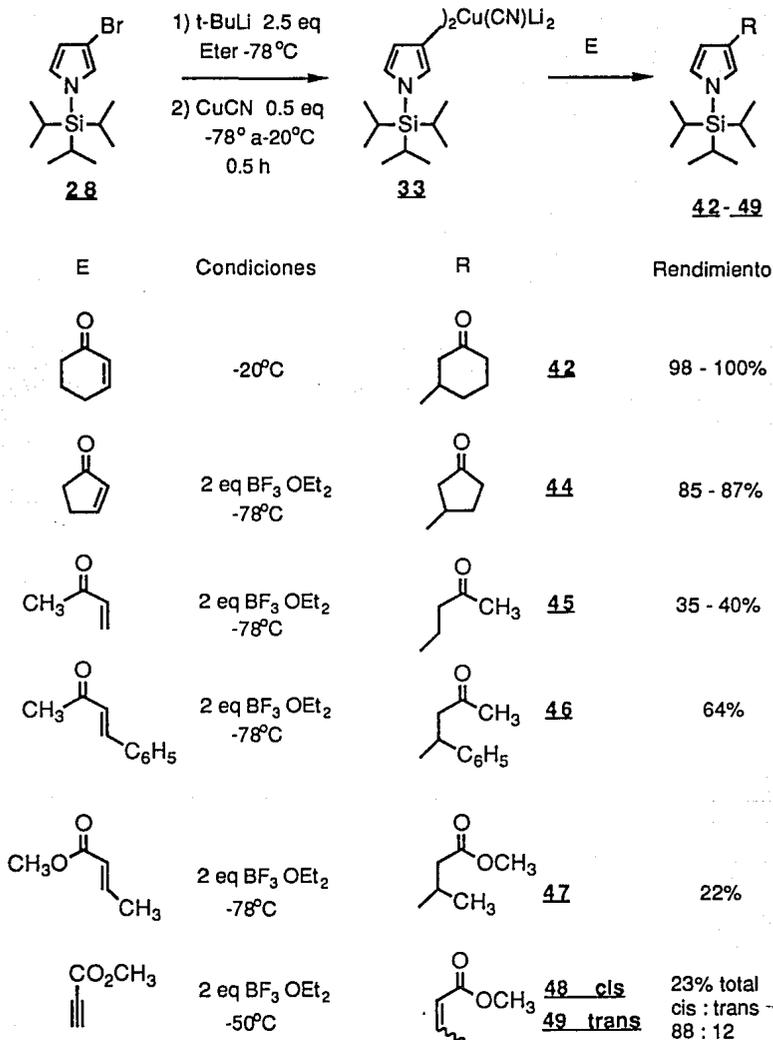
La adición del dipirrolilcianocuprato **33** a la 2-ciclohexenona ocurrió a -20°C para producir la cetona **42** con rendimientos excelentes como se describió anteriormente, sin embargo, en las mismas condiciones la adición de **33** a la 2-ciclopentenona transcurrió con la polimerización de la enona de partida y la cetona **44** se obtuvo en bajo rendimiento (37%). Un resultado similar se obtuvo en la adición de **33** a la metil vinilcetona a -20°C , en la cual se observó la descomposición de la enona lo que sólo permitió obtener trazas de la cetona **45**. Estos resultados son consecuencia de la baja reactividad del cuprato **33** hacia la adición conjugada, posiblemente debida al impedimento estérico que presenta un cuprato de orden superior donde el substrato orgánico es voluminoso³⁹ y a la tendencia de las enonas a la autocondensación y la polimerización a través de la formación de enoles. Debido a esto se introdujo una modificación experimental consistente en efectuar la adición de las enonas a -78°C en presencia de eterato de trifluoruro de boro^{39,40}, el cual actúa como un ácido de Lewis y se coordina con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo e incrementa la reactividad de la enona para el ataque nucleofílico aún a baja temperatura y una vez realizada la adición, puede atrapar al enolato formado

impidiendo posteriores reacciones laterales. Una vez establecidas estas condiciones para la formación y reacción del cuprato **33** se efectuaron reacciones de adición sobre varios sistemas carbonílicos α,β insaturados cuyos resultados se encuentran resumidos en la tabla 2.

De este modo la reacción de **33** con la 2-ciclopentenona produjo la cetona **44** (86% de rendimiento) la cual muestra en el espectro de IR la banda de absorción del grupo carbonilo en 1745 cm^{-1} . El espectro de RMN muestra las siguientes señales correspondientes al anillo de la ciclopentanona: una señal múltiple en 1.94 ppm correspondiente al protón de la posición C-4 que está en relación anti al anillo del pirrol, una señal múltiple de 2.20 a 2.44 ppm que incluye al grupo metileno de la posición C-5, a uno de los protones de la posición C-4 (syn al anillo del pirrol) y a uno de los protones de la posición C-2 (anti al anillo del pirrol); un doble doblete en 2.60 ppm para el protón en la posición C-2 que está en relación syn al anillo del pirrol ($J_{\text{vic}} = 7.4\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 18.2\text{ Hz}$) y una señal múltiple en 3.38 ppm para el protón de la posición C-3; por su parte los protones pirrólicos originan los dobles dobletes en 6.19 ppm (H-4, $J_{2,4} = 1.4\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 2.6\text{ Hz}$), 6.53 ppm (H-5, $J_{2,5} = 2.3\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 2.6\text{ Hz}$), y 6.73 ppm (H-2, $J_{2,4} = 1.4\text{ Hz}$, $J_{2,5} = 2.3\text{ Hz}$). En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e 305, correspondiente al peso molecular esperado.

La reacción de **33** y la metil vinilcetona produjo la cetona **45** (35-40%), la cual muestra en el espectro de IR la banda de absorción del grupo carbonilo en 1718 cm^{-1} , en tanto que en el espectro de RMN se observan las señales de los protones del núcleo del pirrol en 6.13 ppm (H-4), 6.53 ppm (H-5) y 6.70 (H-2) ppm. El espectro de masas de la cetona **45** muestra el ión molecular esperado en m/e 293.

Tabla 2.
Reacciones de adición del cuprato **33** sobre compuestos
carbonílicos α,β insaturados



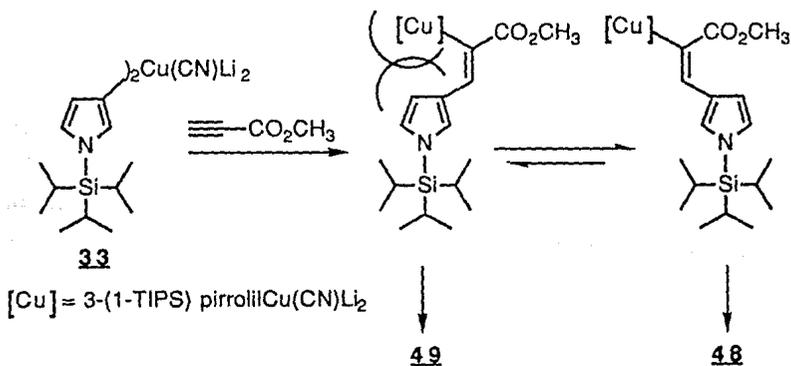
La cetona **46** se obtuvo en 64% de rendimiento a partir del cuprato **33** y la benzalacetona; esta sustancia muestra la banda de absorción en el IR de un grupo carbonilo en 1718 cm^{-1} y en el espectro de RMN se observan los protones pirrólicos en 6.06 (H-4), 6.47 (H-5) y 6.67 (H-2) ppm. En el espectro de masas se observa el ión molecular esperado en m/e 369.

De la reacción entre el crotonato de metilo y el cuprato **33** se obtuvo el éster **47** (22% de rendimiento) cuyo espectro de IR presenta la banda de absorción del grupo carbonilo en 1741 cm^{-1} ; en el espectro de RMN se observan dos dobles dobles en 2.45 y 2.57 ppm correspondientes a la parte AB de un sistema ABC debido a los protones magnéticamente diferentes del grupo metileno adyacente al grupo carboxilo ($J_{\text{gem}} = 14.6\text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 8.1\text{ Hz}$), una señal múltiple en 3.23 ppm correspondiente al protón de la posición C-3 (la parte C del sistema) y un singulete en 3.60 ppm que corresponde al grupo metoxi del éster. Los protones pirrólicos aparecen en 6.16 (H-4), 6.52 (H-5) y 6.69 (H-2) ppm. El espectro de masas muestra el ión molecular esperado en m/e 323.

La adición del cuprato **33** al propiolato de metilo permitió obtener los ésteres **48** y **49** en 23% de rendimiento total y en relación 88:12 (determinada por RMN) El éster **48** muestra en el espectro de IR las bandas de absorción del grupo carbonilo y el doble enlace carbono-carbono en 1719 y 1620 cm^{-1} respectivamente, en tanto que en el espectro de RMN se observa un singulete en 3.74 ppm correspondiente al grupo metoxi del éster y los protones vinílicos se observan en 5.59 (H-C- α) y 6.83 (H-C- β) ppm como señales dobles con una constante de acoplamiento de 12.5 Hz la cual indica una configuración cis de la doble ligadura³⁵. En el éster **49** los protones vinílicos aparecen como dobles en 6.10 (H-C- α) y 7.68 (H-C- β) ppm con una constante de acoplamiento

de 15.7 Hz la cual señala una configuración trans para la doble ligadura³⁵. Aunque la adición de cupratos a ésteres acetilénicos ocurre en forma exclusivamente cis, la estereoselectividad de la reacción depende en alto grado de la temperatura y el disolvente en que esta se efectúa⁴¹⁻⁴³. Corey⁴¹ ha reportado que en THF la estereoselectividad de esta reacción puede mantenerse a bajas temperaturas (-100 a -78°C) para obtener unicamente el compuesto de adición cis, en tanto que en éter el equilibrio entre las formas cis y trans del producto inicial de la adición del cuprato es rápido aún a baja temperatura por lo cual se obtienen ambos isómeros.

En nuestro caso predominó el éster **48** debido probablemente a que existe un equilibrio entre ambas configuraciones, pero el producto inicial de la adición cis del pirrol sobre el éster acetilénico posee una mayor interacción estérica entre los grupos más voluminosos (el grupo pirrolilo y el residuo organometálico) por lo cual la isomerización de este intermediario favorece la otra configuración, la cual produce por hidrólisis el éster **48** de configuración cis.

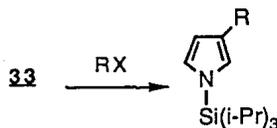


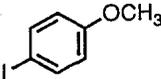
Intentos de acoplamiento cruzado del di(3-(1-triisopropilsilil)pirrolil)

cianocuprato de litio **33**

Se hizo además una exploración de las posibles reacciones de acoplamiento²² del cuprato **33** con haluros de alquilo y de arilo y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Reacciones de acoplamiento de **33**



| RX | Condiciones | R | Producto | Rendimiento |
|---|------------------|-------------------------------------|-----------|-------------|
| $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{-Br}$ | THF 0°C | $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{-}$ | 50 | 36% |
| $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{-Br}$ | THF 0°C | $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{-}$ | 51 | 40% |
|  | THF -78°C a T.A. | No reacciona | — | — |
|  | THF -78°C a T.A. | No reacciona | — | — |
|  | THF -78°C a T.A. | No reacciona | — | — |
|  | THF 0°C 2.5 h | I | 29 | 43% |
|  | THF 0°C 2.5 h | I | 29 | 76% |

Con el objeto de evaluar la posible utilidad sintética del cuprato **33** en reacciones de acoplamiento con halogenuros de alquilo primarios, a una solución de **33** en THF se le agregó un equivalente de bromuro de n-butilo a -78°C sin que se observara reacción alguna (c.c.f.; hexano-éter 90:10), fué necesario subir la temperatura a 0°C para obtener un producto que una vez aislado se caracterizó como el 3-n-butil-1-TIPS pirrol **50**¹⁹ (36% de rendimiento). El espectro de RMN muestra un triplete en 0.91 ppm debido al grupo metilo de la cadena de alquilo, un doblete en 1.09 ppm correspondiente a los seis grupos metilo del grupo triisopropilsililo, una señal múltiple de 1.24 a 1.60 ppm debida a la sobreposición de las señales correspondientes a dos grupos metileno de la cadena de alquilo y a los tres protones de los grupos metino del grupo protector del pirrol, un triplete en 2.48 ppm debido a los protones del grupo metileno unido al anillo del pirrol y las señales debidas a los protones del anillo del pirrol en 6.14 (H-4), 6.52 (H-5) y 6.69 (H-2) ppm. El espectro de masas indica un peso molecular de 279.

En forma semejante la reacción del cuprato **33** y un equivalente de bromuro de n-heptilo produjo el 3-n-heptilpirrol **51** en rendimiento de 40%. En el espectro de RMN de este compuesto se observa un triplete en 0.87 ppm que corresponde al grupo metilo de la cadena de alquilo, una señal múltiple de 1,20 a 1.58 ppm debida a cinco grupos metileno y a los grupos metino del grupo protector, un triplete en 2.47 ppm correspondiente al grupo metileno unido al anillo del pirrol y las señales correspondientes a los protones pirrólicos en 6.14 (H-4), 6.52 (H-5) y 6.69 (H-2) ppm. En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e 321. El rendimiento de estas reacciones es comparable al obtenido en la preparación de **50** por la alquilación directa del 3-litio-1-TIPS

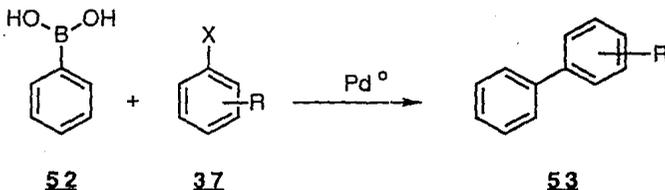
pirrol **30** con bromuro de n-butilo (40%)¹⁹, sin embargo en el presente caso se utilizan dos equivalentes del 3-bromo-1-TIPS pirrol **28** para formar el cuprato **33**, uno de los cuales no reacciona, lo cual constituye una sensible desventaja al usar este método de acoplamiento.

Por otra parte se intentó el acoplamiento del cuprato **33** con diversos halogenuros de arilo como 3-bromotiofeno, 3-bromopiridina y bromobenceno (tabla 3), sin que se observara ninguna reacción en el intervalo de temperatura de -78° a 20°C. Cuando se intentó realizar el acoplamiento de **33** con 4-yodoanisol y con yodobenceno sólo se observó el intercambio del átomo de yodo (por transmetalación)²¹ para obtener el 3-yodo-1-TIPS pirrol **29** en rendimientos de 43 y 76% respectivamente. El compuesto así obtenido es espectroscópicamente (RMN, IR, E. masas) idéntico con una muestra auténtica de **29** preparada por yodación del pirrol **26** como se describió anteriormente.

De esta forma el di(3-(1-triisopropilsilil)pirroli) cianocuprato de litio **33** mostró una utilidad muy limitada en las reacciones de acoplamiento con halogenuros de alquilo y nula en las reacciones con halogenuros de arilo. Varios reportes en la literatura mencionan el uso exitoso de dialquil cupratos de orden superior en reacciones de desplazamiento con halogenuros y sulfonatos de alquilo⁴⁴ pero en el caso de la reacción con halogenuros de arilo sólo parecen tener éxito los cupratos de tipo estequiométrico R₂Cu y en menor grado los dialquilocupratos R₂CuLi²², en tanto que para los aril cupratos de orden superior los ejemplos de reacciones de acoplamiento citados en la literatura son escasos y de poca utilidad³⁹.

PARTE 2.- Reacciones de acoplamiento aril-pirrol catalizadas por Paladio (0).

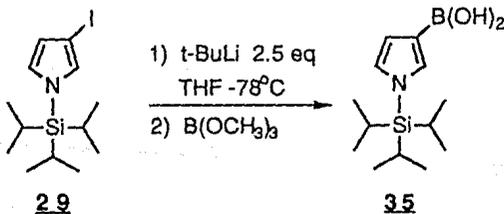
A pesar de la variedad de métodos desarrollados para preparar pirroles sustituidos en la posición C-3⁶, a la fecha no existen reportes en la literatura para la síntesis de 3-arilpirroles a partir del pirrol. Sin embargo el método de acoplamiento desarrollado por Suzuki^{29,30} para la preparación de bifenilos **53** a partir de un ácido aril borónico **52** y un halogenuro de arilo **37** catalizado por Paladio (0), llamó nuestra atención y decidimos aplicarlo en la síntesis de 3-aril pirroles.



En esta reacción de acoplamiento cruzado el sistema pirrólico puede tomar el lugar del ácido borónico o el del halogenuro de arilo dado que se puede disponer de ambos componentes a partir del 1-TIPS pirrol **26**; sin embargo el método ofrecería una versatilidad mayor si se contara con el ácido 3-

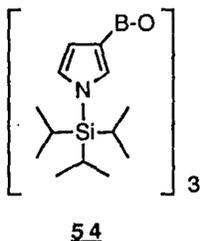
(1-TIPS) pirrolil borónico **35** para efectuar las reacciones de acoplamiento con diferentes halogenuros de arilo.

Por lo tanto el ácido **35** se preparó en 43% de rendimiento, mediante la litiación del 3-yodo-1-TIPS pirrol **29** seguida por la adición de borato de trimetilo. Cuando la solución del 3-litio-1-TIPS pirrol **30** se agregó a una solución de 10 equivalentes de borato de trimetilo en THF (adición inversa) el rendimiento se mejoró y el ácido **35** se obtuvo en 84-86% de rendimiento. El compuesto **35** es un sólido blanco de punto de fusión 122-124°C (hexano-acetona) en cuyo espectro de IR se observa la banda de absorción del grupo OH en 3284 cm^{-1} , las bandas de absorción del enlace B-O³⁵ en 1380 y 1335 cm^{-1} y la del enlace C-B³⁵ en 1246 cm^{-1} . En el espectro de RMN se observan las señales correspondientes al grupo protector en 1.10 (CH₃) y 1.52 (CH) ppm y a los protones del pirrol: 6.63 (H-4), 6.84 (H-5) y 7.38 (H-2). El correspondiente espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 267 que es también el pico base.

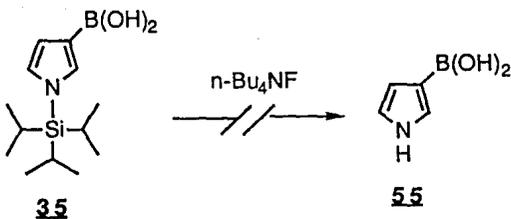


El ácido borónico **35** se transforma fácilmente en la boroxina **54**, cuyo espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 747 y en el espectro de

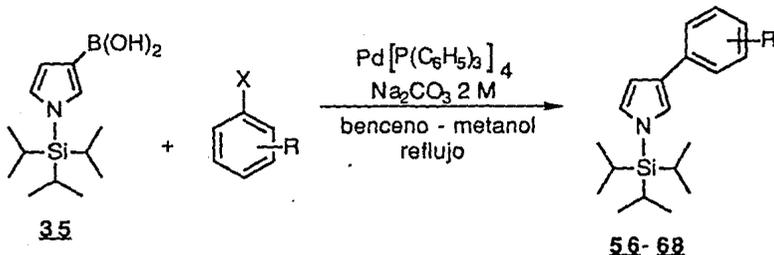
IR no se observó ya la banda de absorción del grupo O-H en la región de 3300 a 3000 cm^{-1} . La formación de la boroxina **54** durante la preparación del ácido borónico **35** ocasiona que se obtenga un líquido altamente viscoso que no cristaliza fácilmente. No obstante no es necesario purificar el ácido borónico pues, dentro del margen de error experimental, la mezcla de este y la boroxina produce los mismos resultados que el compuesto **35** puro en las reacciones de acoplamiento (ver más adelante).



Cuando se intentó la desprotección del ácido **35** con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el ácido 3-pirrolil borónico **55** únicamente se observó la descomposición del pirrol **35**.



El ácido 3-(1-TIPS) pirrolil borónico **35** se hizo reaccionar con una serie de halogenuros de arilo en presencia de 5-10% moles de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0)⁴⁵ con objeto de obtener una serie de 3-arilpirroles (**56-68**) de acuerdo al esquema de reacción indicado a continuación. Los resultados obtenidos se muestran resumidos en la tabla 4.



De esta manera en la reacción del ácido borónico **35** con yodobenceno se obtuvo el 3-fenil-1-TIPS pirrol **56** en 96% de rendimiento. El espectro de RMN de este compuesto muestra las señales debidas al grupo protector del pirrol en 1.11 (CH₃) y 1.45 (CH) ppm, a los protones del pirrol en 6.61 (H-4), 6.80 (H-5) y 7.05 (H-2) ppm y a los protones del anillo benzénico en 7.15 (H-4'), 7.33 (H-3', H-5') y 7.56 (H-2', H-6') ppm. En el espectro de masas se observa el ión molecular, que es también el pico base, en m/e 299.

Los 3-aril pirroles obtenidos en este estudio se caracterizaron en base a sus constantes espectroscópicas (RMN ¹H, IR, E. masas) y a sus análisis elementales satisfactorios.

Tabla 4. Reacciones de acoplamiento de **35** con halogenuros de arilo

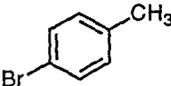
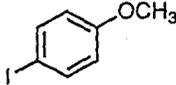
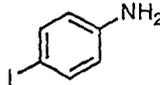
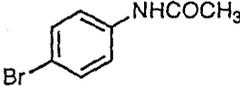
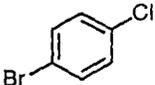
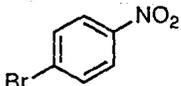
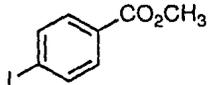
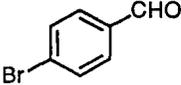
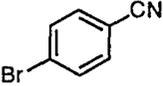
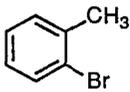
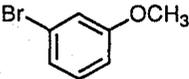
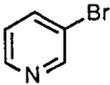
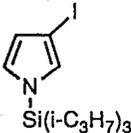
| Halogenuro de arilo | Tiempo de reacción (h) | Pd ⁰ % mol | Producto | Rendimiento % |
|---|------------------------|-----------------------|-----------|----------------------|
|  | 16 | 10 | 56 | 96 |
|  | 12 | 5 | 57 | 80 |
|  | 12 | 5 | 58 | 60 (52) ^a |
|  | 12 | 3 | 59 | 0 ^b |
|  | 36 | 7 | 60 | 85 |
|  | 10 | 5 | 61 | 76 |
|  | 16 | 10 | 62 | 59 |
|  | 14 | 5 | 63 | 81 |

Tabla 4. Continuación

| Halogenuro de arilo | Tiempo de reacción (h) | Pd ⁰ % mol | Producto | Rendimiento % |
|---|------------------------|--------------------------|------------------|----------------|
|  | 14 | 5 | <u>64</u> | 90 |
|  | 16 | 5 | <u>65</u> | 65 |
|  | 48 | 10 | <u>66</u> | 59 |
|  | 16 | 5 | <u>67</u> | 90 |
|  | 16 | 8 | <u>68</u> | 88 |
|  | 24 | 8 | <u>43</u> | O ^c |

^aRendimiento obtenido al utilizar la mezcla del ácido **35** y la boroxina **54**

^bSe obtuvo el 3-fenil-1-TIPS pirrol **56** en 21% de rendimiento

^cSe obtuvo el 3-fenil-1-TIPS pirrol **56** en 57% de rendimiento

Asimismo la reacción del ácido **35** con el 4-bromotolueno produjo el compuesto **57** en 80% de rendimiento. El espectro de RMN mostró la señal del grupo metilo en la posición para del benceno en 2.34 ppm, las señales de los protones del pirrol en 6.60 (H-4), 6.81 (H-5), y 7.04 (H-2) ppm y las señales de los protones bencénicos como un sistema de señales A_2B_2 , característico de un benceno sustituido en para, en 7.15 (H-3', H-5') y 7.45 (H-2', H-6') ppm; además el espectro de masas dió el ión molecular esperado en m/e 313.

De la reacción del ácido **35** y el 4-yodoanisol se obtuvo el 3-(4-metoxifenil)-1-TIPS pirrol **58** en 60% de rendimiento, en tanto que utilizando la mezcla del ácido **35** y la boroxina **54** bajo las mismas condiciones se obtuvo 52% del producto **58**, lo cual nos indicó que el ácido **35** puede utilizarse en crudo sin que exista una gran diferencia en los rendimientos de las reacciones de acoplamiento. En el espectro de RMN de este compuesto se observan las señales del grupo protector en 1.12 (CH₃) y 1.45 (CH) ppm, del grupo metoxi en 3.81 ppm, de los protones pirrólicos en 6.55 (H-4), 6.79 (H-5) y 6.98 (H-2) ppm y las señales correspondientes a los protones bencénicos en 6.88 (H-3', H-5') y 7.47 (H-2', H-6') ppm. El espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 329.

En la reacción del ácido **35** y la 4-yodoanilina no se obtuvo la amina esperada **59**, en su lugar se aisló el 3-fenil-1-TIPS pirrol **56** (21% de rendimiento), probablemente proveniente de la condensación de **35** con el benceno que se usó como disolvente en la reacción; el compuesto **56** obtenido de esta manera es física y espectroscópicamente idéntico con una muestra auténtica obtenida por la reacción de **35** con yodobenceno como se describió anteriormente. En esta reacción el grupo amino libre inhibe⁴⁴ la reacción de

acoplamiento de la 4-yodoanilina ya que cuando en su lugar se utilizó la amina N-protegida (4-bromoacetanilida), se obtuvo la acetanilida 60 en 85% de rendimiento como único producto. En el espectro de RMN de este compuesto se observan las señales del grupo protector del pirrol en 1.12 (CH₃) y 1.48 (CH) ppm, la señal correspondiente al grupo metilo del acetilo como un singulete en 2.17 ppm, los protones del pirrol en 6.58 (H-4), 6.80 (H-5) y 7.03 (H-2) ppm, en 7.26 ppm una señal ancha que desaparece al agregar D₂O correspondiente al protón de la amida y un singulete ancho en 7.48 ppm correspondiente a los cuatro protones del anillo bencénico. En el espectro de IR se observan la bandas de absorción del grupo N-H en 3568 cm⁻¹ y del grupo carbonilo en 1672 cm⁻¹. El espectro de masas de este compuesto muestra el ión molecular en m/e 356.

Dado que los enlaces C-Cl no sufren adición oxidante por el paladio (0)^{29,47} y por lo tanto resultan inertes en las reacciones de acoplamiento cruzado, en la reacción del 4-bromoclorobenceno con el ácido borónico 35 se obtuvo únicamente el cloro compuesto 61 en 76% de rendimiento. El espectro de RMN muestra las señales correspondientes al grupo protector del pirrol 1.10 (CH₃) y 1.45 (CH) ppm y a los protones del pirrol en 6.57 (H-4), 6.80 (H-5) y 7.03 (H-2) ppm, en tanto que los protones del anillo bencénico originan las señales en 7.27 (H-3',H-5') y 7.46 (H-2', H-6') ppm. El espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 333 que es el esperado para el cloro compuesto 61.

La reacción del ácido 35 y el 4-bromonitrobenceno permitió obtener el nitrocompuesto 62 en 59% de rendimiento. En el espectro de IR de esta sustancia se observan las bandas de absorción del grupo nitro en 1547 y 1330 cm⁻¹; en el espectro de RMN aparecen las señales debidas al grupo protector del pirrol en 1.12 (CH₃) y 1.48 (CH) ppm y a los protones pirrónicos en

6.67 (H-4), 6.85 (H-5) y 7.20 (H-2) ppm, en tanto que los protones correspondientes al anillo bencénico se observan en 7.64 (H-2', H-6') y 8.19 (H-3', H-5') ppm. El espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 344.

Por su parte la reacción de **35** con 4-yodobenzoato de metilo produjo el éster **63** en 81% de rendimiento. El espectro de RMN de este compuesto muestra las señales correspondientes al grupo protector en 1.13 (CH₃) y 1.50 (CH) ppm, al grupo metilo del éster en 3.92 ppm, a los protones pirrólicos en 6.67 (H-4), 6.83 (H-5) y 7.16 (H-2) ppm y a los protones del anillo bencénico en 7.60 (H-2', H-6') y 8.00 (H-3', H-5') ppm. En el espectro de IR se observa la banda de absorción del grupo carbonilo en 1720 cm⁻¹ y el espectro de masas muestra el ión molecular esperado en m/e 357.

En la reacción del ácido **35** con el 4-bromobenzaldehído se obtuvo el aldehído **64** en 90% de rendimiento. El espectro de RMN muestra las señales correspondientes al grupo protector en 1.12 (CH₃) y 1.50 (CH) ppm, a los protones del pirrol en 6.68 (H-4), 6.85 (H-5) y 7.20 (H-2) ppm, a los protones del anillo bencénico en 7.69 (H-2', H-6') y 7.84 (H-3', H-5') ppm y el protón del aldehído como un singulete en 9.96 ppm. El espectro de IR muestra la banda de absorción del grupo aldehído en 1697 cm⁻¹. En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e 327.

La reacción de **35** con 4-bromobenzonitrilo permitió obtener el ciano compuesto **65** en 65% de rendimiento. Este compuesto muestra en el espectro de RMN las señales correspondientes al grupo protector en 1.24 (CH₃) y 1.60 (CH) ppm, a los protones del pirrol en 6.63 (H-4), 6.83 (H-5) y 7.14 (H-2) ppm y a los cuatro protones del anillo bencénico como un singulete en 7.60 ppm.

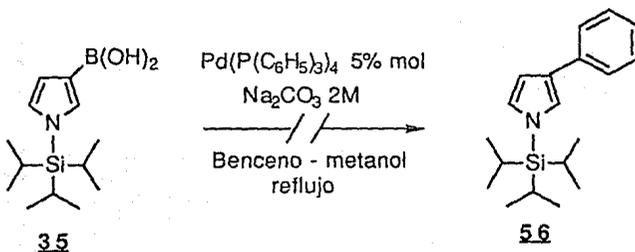
El espectro de IR muestra la banda de absorción del grupo nitrilo en 2223 cm^{-1} y en el espectro de masas se observa el ión molecular esperado en m/e 324.

Con el objeto de establecer el alcance de esta reacción también se efectuaron reacciones entre el ácido borónico **35** y 2-bromotolueno (sistema orto-sustituído), 3-bromoanisol (sistema meta-sustituído) y 3-bromopiridina (sistema heterocíclico), obteniéndose sin ningún problema los compuestos **66** (59%), **67** (90%) y **68** (88%) respectivamente.

En el caso del acoplamiento de **35** con 2-bromotolueno después de 14 h de reacción tan sólo se aisló 33% del producto **66**, se necesitó de un tiempo de reacción más prolongado (48 h) para terminar la reacción, probablemente debido al impedimento estérico ocasionado entre los grupos orto en el halogenuro de arilo, pero aún así el rendimiento fue aceptable. El pirrol **66** muestra en el espectro de RMN las señales correspondientes al grupo protector en 1.20 (CH_3) y 1.52 (CH) ppm, al grupo metilo en 2.50 ppm, a los protones pirrólicos en 6.53 (H-4), 6.86 (H-5) y 6.91 (H-2) ppm y finalmente a los protones del anillo bencénico en 7.20 (H-3'), 7.25 (H-4', H-5') y 7.47 (H-6') ppm. El correspondiente espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 313. De igual manera los compuestos **67** y **68** dieron datos espectroscópicos y análisis elementales que concuerdan con las estructuras asignadas.

Sin embargo, al someter a reacción el ácido pirrolil borónico **35** con el 3-yodo-1-TIPS pirrol **29** no se obtuvo el 3,3'-bis (1,1'-TIPS) bipirrol esperado **43**, en su lugar se aisló nuevamente el 3-fenil-1-TIPS pirrol **56** en 57% de rendimiento por la reacción de **35** con el disolvente. Aunque Van Helden y Verberg⁴⁸ en un estudio sobre la dimerización del benceno en presencia de

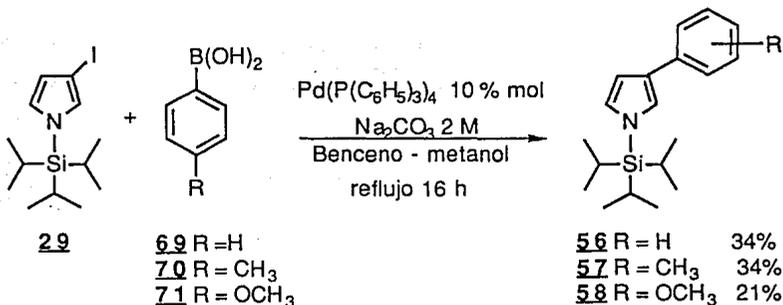
sales de Pd (II) encontraron que tanto el PdBr₂ como el PdI₂ eran inactivos para promover la reacción, en la reacción lateral del ácido borónico **35** con benceno, la presencia de un yoduro de arilo (4-yodoanisol, 4-yodoanilina, 3-yodo-1-TIPS pirrol) es evidentemente necesaria (aunque no en todos los casos, por ejemplo al usar el 4-yodobenzoato de metilo), probablemente debido a la formación de PdI₂ durante el curso de la reacción que en este caso sí cataliza el acoplamiento de **35** con el benceno que se usa como disolvente, pues al calentar a reflujo el ácido borónico **35** en benceno, en presencia de 5% mol de Pd(0) y Na₂CO₃ sin ninguna fuente de yoduro, no se detectó la formación del 3-fenilpirrol **56**.



Pese a estas limitaciones encontradas, el método es notablemente versátil para la preparación de 3-arylpirroles en presencia de una variedad de grupos funcionales (Cl, NO₂, CO₂R, CHO, CN). Los compuestos preparados difícilmente se podrían preparar por otros métodos de acoplamiento cruzado, por ejemplo el acoplamiento de reactivos de Grignard^{49,50} o de Zinc⁵¹. Por otro lado la estabilidad y fácil obtención del ácido borónico **35** y el hecho de reaccionar simplemente con un bromuro (yoduro) de arilo lo hacen competir favorablemente

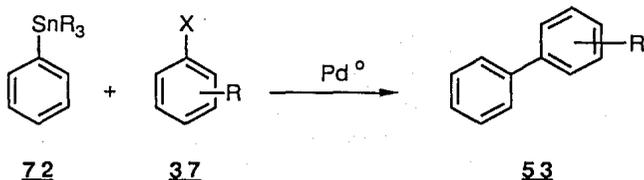
con otros métodos de acoplamiento que requieren de reactivos de uso más limitado como los arilalquil difluorosilanos⁵² o los triflatos de arilo^{53,54}.

También se efectuó una exploración de la otra variante del método en la cual el 3-halo pirrol **28** o **29** se hace reaccionar con un ácido aril borónico. Con esta finalidad los ácidos fenil borónico **69**, 4-metilfenil borónico **70** y 4-metoxifenil borónico **71**, preparados por el método de Thompson y Gaudino⁵⁴ se hicieron reaccionar con el 3-yodo-1-TIPS pirrol **29** habiéndose obtenido los 3-arilpirroles **56-58** como se indica a continuación:

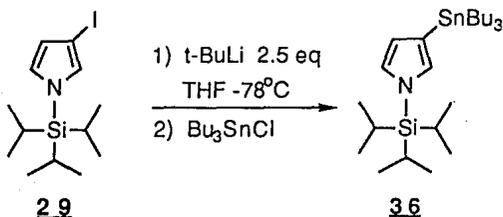


Esta variante de la reacción de acoplamiento dió bajos rendimientos a causa de la paulatina descomposición del yodopirrol **29** (el bromopirrol **28** también es inestable) en las condiciones de reacción, además requiere de la preparación de un ácido aril borónico en cada caso particular, por lo cual está en plena desventaja como método de preparación de 3-arilpirroles en comparación con su contraparte descrita anteriormente.

La reacción de acoplamiento cruzado entre un reactivo de trialquilaril estaño **72** y un halogenuro de arilo **37** desarrollada por Stille³² es una alternativa a la reacción de Suzuki en la síntesis de bifenilos. En esta reacción el reactivo de estaño transfiere selectivamente el grupo arilo⁵⁵ para formar bifenilos.



La reacción de Stille que ha resultado ser además de regio-selectiva, compatible con una amplia variedad de grupos funcionales despertó nuestro interés para aplicarlo a la síntesis de 3-aryl pirroles y para tal efecto se preparó el 3-tri(n-butil)estaño-1-TIPS pirrol **38** (en 90-94% de rendimiento) mediante la litiación de 3-yodo-1-TIPs pirrol **31** seguida por la adición de cloruro de tributilestaño.



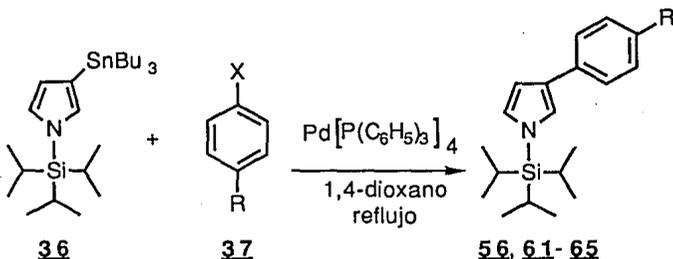
El espectro de RMN de hidrógeno del pirrol **36** muestra un triplete en 0.89 ppm correspondiente a los tres grupos CH₃ de los grupos butilo, un triplete en 0.98 ppm correspondiente a los tres grupos metileno directamente unidos al átomo de estaño, un doblete en 1.11 ppm debido a los seis grupos CH₃ de los grupos isopropilo, una señal múltiple de 1.25 a 1.62 ppm debida a las tres unidades CH₂-CH₂ de los grupos butilo sobrepuestas con las tres unidades CH de los grupos isopropilo, y las señales de los protones pirrólicos aparecen en 6.35 (H-4), 6.72 (H-5) y 6.96 (H-2) ppm; en tanto que en el espectro de RMN de ¹³C se observan las siguientes señales: 9.96 (CH₂-Sn), 11.99 (CH-Si), 13.96 (CH₃), 18.07 (C-(CH₃)₂), 27.56 (CH₂), 29.50 (CH₂), 115.16 (C-3), 117.19 (C-4), 125.07 (C-5), 131.29 (C-2) ppm. El espectro de masas dá el ión molecular en m/e 513.

Para iniciar la exploración de la utilidad sintética del 3-n-tributil estaño pirrol **36** en la síntesis de 3-aryl pirroles, aquel se hizo reaccionar con un equivalente de 4-bromobenzaldehído en presencia de Pd(P(C₆H₅)₃)₄ con el objeto de obtener el aldehído **64**. En primer término se intentó la reacción calentando a reflujo una solución de **36** y 4-bromo benzaldehído en THF con 5% mol de Pd (0), sin que se observara la formación de **65**. Los resultados de varios experimentos cambiando el disolvente y la proporción del catalizador se dan a continuación:

Tabla 5. Formación de **64** por reacción de **36** con 4-bromobenzaldehído

| Disolvente | THF | 1,4-Dioxano | 1,4-Dioxano | DMF |
|---------------|------|-------------|-------------|-------|
| tiempo reacc. | 48 h | 38 h | 38 h | 0.5 h |
| % mol Pd (0) | 5 | 5 | 16 | 7 |
| Rendimiento | 0 | 55 % | 84 % | 46 % |

La reacción en 1,4-dioxano a reflujo, utilizando 5% mol de Pd (0) produjo después de 38 horas el compuesto **64** en 55% de rendimiento. Cuando se repitió la reacción utilizando 16% mol de Pd (0) el rendimiento de **64** se incrementó a 84%. La reacción correspondiente en dimetilformamida (DMF) a 100°C es más rápida, termina en 0.5 h, pero produce mucha descomposición de los reactivos; en este caso el aldehído **64** se aisló en 46% de rendimiento. Debido a la mayor eficiencia de la reacción de acoplamiento utilizando 1,4-dioxano, se efectuaron otras reacciones en este disolvente de acuerdo al siguiente esquema. Los resultados se muestran en la tabla 6.



De este modo se obtuvieron los compuestos **56, 61-65** en buenos rendimientos; estos productos son idénticos a los obtenidos por el método de acoplamiento del ácido borónico **35**. No obstante los resultados anteriores, al intentar acoplar el 3-tri-n-butilestaño pirrol **36** con el 3-yodo pirrol **31** en 1,4-dioxano a reflujo en presencia de 15% mol de Pd (0) no se observó reacción aún después de 72 horas.

Tabla 6. Reacción de acoplamiento de **36** con halogenuros de arilo

| R | tiempo reacc. | % mol Pd (0) | Producto | Rendimiento |
|---------------------------------|---------------|--------------|-----------|-------------|
| CH ₃ | 40 h | 16 | 57 | 68.8% |
| Cl | 40 h | 17 | 61 | 88.6% |
| NO ₂ | 24 h | 10 | 62 | 77% |
| CO ₂ CH ₃ | 32 h | 16 | 63 | 68% |
| CHO | 38 h | 5-16 | 64 | 53-84% |
| CN | 38 h | 15 | 65 | 80.5% |
| 3-yodo-1- | 72 h | 15 | 43 | 0 |
| TIPS pirrol | | | | |
| 29 | | | | |

Este método es una buena alternativa al de acoplamiento del ácido borónico **37** con halogenuros de arilo para la preparación de 3-arilpirroles, pero no ofrece ventajas significativas, en cambio requiere tiempos de reacción más largos y mayores cantidades del catalizador de paladio.

Finalmente se desprotejeron los 3-aril-1-triisopropilsilil pirroles **56**, **57**, **59**, **61** y **68** utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en solución de THF para obtener los 3-aril pirroles **73-77**¹¹ en los rendimientos indicados en la tabla 7, de acuerdo al siguiente esquema de reacción:

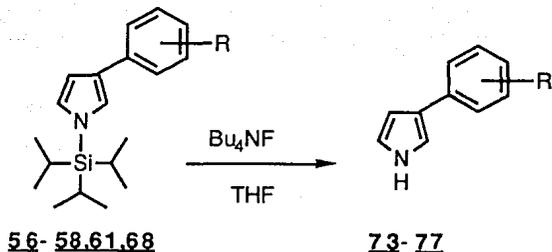


Tabla 7. Reacciones de desprotección de 3-arylpirroles con Bu_4NF

| R | N-TIPS pirrol | pirrol | Rend. % | N-H cm^{-1} (KBr) | M ⁺ , m/e |
|----------------|------------------|-----------|---------|-------------------------------|----------------------|
| H | <u>56</u> | <u>73</u> | 92 | 3426 | 143 |
| CH_3 | <u>57</u> | <u>74</u> | 90 | 3460 | 157 |
| OCH_3 | <u>58</u> | <u>75</u> | 91 | 3370 | 173 |
| Cl | <u>61</u> | <u>76</u> | 93 | 3431 | 177 |
| 3-piridil | <u>68</u> | <u>77</u> | 96 | 3162 | 144 |

Así por ejemplo la desprotección del 3-fenil-1-triisopropilsilil pirrol 56 produjo el 3-fenil pirrol 73 en 92% de rendimiento como un sólido de punto de fusión 40-41°C (lit¹¹ 42-44°C). En el espectro de RMN se observan las señales correspondientes a los protones del anillo del pirrol en 6.54 (H-4), 6.79 (H-5), 7.05 (H-2) ppm y al protón del N-H como una banda ancha que desaparece al agregar agua deuterada en 8.15 ppm y las señales de los protones del anillo bencénico en 7.17 (H-4'), 7.34 (H-3', H-5') y 7.54 (H-2', H-6') ppm. El espectro de IR muestra la banda de absorción del grupo NH en 3426

cm^{-1} y el espectro de masas dá el ión molecular en m/e 143. Estas características físicas y espectroscópicas del 3-fenilpirrol **73** así como las de los 3-arilpirroles **74-77**, algunas de las cuales se indican en la tabla 7, concuerdan con las reportadas previamente en la literatura¹¹.

En base a estos resultados se tiene que las reacciones de acoplamiento del ácido 3-(1-TIPS)pirrolil bórico **35** o del 3-tri(n-butil) estaño-1-TIPS pirrol **36** con halogenuros de arilo, catalizado por paladio (0) para producir 3-aril-1-TIPS pirroles y la posterior desprotección de estos compuestos con fluoruro de tetrabutilamonio son en conjunto, un método efectivo para preparar 3-aril pirroles con buenos rendimientos a partir del pirrol.

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales

Los puntos de fusión, reportados en grados centígrados, se determinaron en un aparato Melting-Point 510 Büchi y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de Hidrógeno se determinaron en espectrómetros Varian GEMINI 200 (200 MHz) y Bruker WM 300 (300 MHz) usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, sept = septuplete, m = señal múltiple compleja. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1720-X FT. Los espectros de ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro ultravioleta-visible Beckman DU-7 utilizando metanol como disolvente. Los espectros de masas de baja resolución por impacto electrónico a 70 eV así como los de alta resolución se determinaron en un espectrómetro de masas Finnigan MAT 311A; se da el valor m/e del ión molecular M⁺ y entre paréntesis se indica la abundancia relativa. Los análisis elementales se realizaron en Midwest-Microlab, 7212 N Shadeland Ave. Indianápolis, In.46250 E.U.A.

El THF y el 1,4 dioxano fueron destilados sobre sodio y benzofenona, el éter se destiló sobre Hidruro de Litio y Aluminio; el benceno se usó recientemente destilado. La acetona (Baker), el pirrol (Aldrich) y el clorotriisopropilsilano (Petrarch) se usaron tal como se adquirieron.

La N-bromosuccinimida se recrystalizó de agua y la N-yodosuccinimida se recrystalizó de 1,4 dioxano anhidro. Las soluciones de n-butillitio y t-butillitio (Aldrich) se titularon con ácido difenilacético antes de usarse. Todas las reacciones que requieren condiciones anhidras se efectuaron en material de vidrio secado a 120°C y bajo presión positiva de argón. El catalizador tetrakis(trifenilfosfina) Paladio (0) se preparó de acuerdo al método de Coulson⁴⁵ y se manejó y conservó bajo una atmósfera de argón. El curso de las reacciones se observó por cromatografía en capa fina (c.c.f.) usando como adsorbente sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck y como reveladores vapores de iodo y/o una solución de molibdato de amonio al 5% en ácido sulfúrico al 20% en agua. En la purificación de los compuestos por cromatografía flash se utilizó sílica gel de 230-400 mallas de Merck.

1-Triisopropilsilil pirrol 26¹⁹

A una suspensión de 10 g de hidruro de sodio (dispersión sobre aceite al 50%; 0.20 moles) en 200 ml de THF bajo atmósfera de argón y con vigorosa agitación magnética, se le agregaron a 0°C 14,5 ml de pirrol (0.20 moles). La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante una hora, se enfrió a -5°C y se le agregaron 44 ml de cloruro de triisopropilsilano (0.20 moles); se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se continuó agitando durante una hora más. La reacción se vertió sobre 200 ml de agua, se separaron las fases, la fase orgánica

se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío; el residuo se destiló a presión reducida, obteniéndose 41 g (88%) del pirrol **26**¹⁹ como un líquido incoloro de punto de ebullición 125°C/11 mm.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.09 (d, 18 H, J = 7.4 Hz), 1.45 (sept, 3 H, J = 7.4 Hz), 6.32 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H).

3-Bromo -1-triisopropilsililpirrol **28**¹⁹

A una solución de 4.0 g de 1-triisopropilsilil pirrol **26** (18 mmoles) en 40 ml de THF bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, se le agregaron a -78°C 3.2 g de N-bromo succinimida (18 mmoles); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 3 horas, enseguida se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se continuó agitando durante 30 minutos más. Se agregaron 0.5 ml de piridina y 50 ml de hexano, la suspensión resultante se filtró a través de una columna de 10 g de alúmina, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida para obtener 4.2 g (77%) del 3-bromo pirrol **28** como un líquido incoloro de punto de ebullición 100°C/0.1 mm.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.10 (d, 18 H, J = 7.5 Hz), 1.42 (sept, 3 H, J = 7.5 Hz), 6.29 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.67 (dd, 1 H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.72 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.2 Hz).

3-Yodo-1-triisopropilsilil pirrol 29¹⁹

A una suspensión de 22.3 g de 1-triisopropilsilil pirrol **26** (0.10 moles) en un litro de acetona se le agregaron a -78°C bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, 27 g de N-yodo succinimida (0.12 moles), la mezcla se agitó a -78°C durante 6 horas, se dejó que la temperatura subiera hasta la ambiente y se continuó agitando durante 3 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le agregaron 200 ml de hexano, la suspensión resultante se filtró a través de una columna de 50 g de alúmina, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se destiló a presión reducida para obtener 21.57 g (62%) del 3-yodo pirrol **29** como un líquido incoloro de punto de ebullición 118°C/0.05 mm.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.12 (d, 18 H, J = 7.2 Hz), 1.45 (sept, 3 H, J = 7.2 Hz), 6.37 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.66 (dd, 1 H, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.0 Hz).

IR (película) 2947, 1466, 1261, 1196, 884 cm⁻¹.

UV (metanol) λ_{máx.} 217.5, 224 (h) nm (ε = 5964, 5460).

E. masas m/e 349 (M⁺, 100).

3-(3'-(1'-Triisopropilsilil)pirrolil) ciclohexanona 42

A una solución de 604 mg de 3-bromo-1-triisopropilsilil pirrol **26** (2 mmoles) en 20 ml de éter bajo atmósfera de argón y con agitación magnética se le agregaron a -78°C 2.4 ml de t-butillitio (solución 1.8 M en pentano, 4.3 mmoles), la reacción se dejó agitando durante 45 minutos; enseguida se le agregaron 90 mg de

cianuro cuproso (1 mmol) y se dejó subir la temperatura hasta -20°C y se mantuvo agitando durante 30 minutos, enseguida se agregaron 100 mg de 2-ciclohexenona (0.1ml, 1 mmol) y se dejó agitando durante 30 minutos más a la misma temperatura. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (hexano-éter 90:10). La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio (50ml), se extrajo con éter (2x50 ml), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, 10 g, hexano-éter, 95:5) para obtener 312 mg (98%) de la cetona **42** como un líquido amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.09 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.75 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.47 (dd, 1 H, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 14.8$ Hz), 2.65 (dd, 1 H, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 14.8$ Hz), 3.05 (m, 1 H), 6.17 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz), 6.53 (señal ancha, 1 H), 6.71 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz).

IR (película) 1713, 1478, 1108, 1018, 884 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 209.5 nm ($\epsilon = 6575$)

E. masas m/e 319 (M^+ , 100)

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: C 71.41, H 10.41, N 4.38; encontrado: C 71.36, H 10.63, N 4.10.

Procedimiento general para las reacciones de adición del 3-pirrolilcianocuprato de litio 33 a compuestos carbonílicos α,β insaturados

A una solución de 1.208 g del 3-bromo-1-triisopropilsilil pirrol **28** (4 mmoles) en 40 ml de éter se le agregaron a -78°C bajo atmósfera de argón y con agitación magnética 5.0 ml de t-butililitio (solución 1.8 M en pentano, 9 mmoles); la reacción se dejó agitando a esa temperatura durante 45 minutos, enseguida se le agregaron 190 mg de cianuro cuproso (2.1 mmoles), se dejó subir la temperatura a -20°C y se mantuvo agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -78°C , se le agregaron 0.33 ml de eterato de trifluoruro de boro (370 mg, 3.2 mmoles), enseguida una solución de la correspondiente cetona o éster α,β insaturado (2 mmoles) en 1 ml de THF y se dejó agitando durante 30 minutos. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (hexano-éter 90:10). La reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio (50ml) y se extrajo con éter (3x50ml), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, 15 g, hexano-éter 95:5) para obtener los correspondientes pirroles sustituidos **42** - **48** en los rendimientos indicados.

3-(3'-(1'-Triisopropilsilil)pirrolil) ciclopentanona 44

Haciendo reaccionar el organocuprato derivado de 1.208 g de **28** (4 mmoles) y 164 mg de la 2-ciclopentenona (2 mmoles) según el método descrito anteriormente, se obtuvieron 527 mg (86%) de la cetona **44** como un líquido naranja.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.10 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.41 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.94 (m, 1 H), 2.18-2.44 (m, 4 H), 2.60 (dd, 1 H, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 18$ Hz), 3.37 (m, 1 H), 6.19 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.53 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.73 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz).

IR (película) 1745, 1466, 1103 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 210 nm ($\epsilon = 6731$)

E. masas m/e 305 (M^+ , 93), 262 (100).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$: C 70.82, H 10.15, N 4.59, encontrado: C 70.55, H 10.28, N 4.57.

4-(3'-(1'-Triisopropilsilil)pirrolil)-2-butanona 45

Haciendo reaccionar el organocuprato derivado de 1.208 g de **28** (4 mmoles) con 140 mg de metilvinilcetona (2 mmoles) de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, se obtuvieron 226 mg (38%) de la cetona **45** como un líquido ligeramente amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.08 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (s, 3 H), 2.74 (m, 4 H), 6.13 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.53 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.70 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz).

IR (película) 1718, 1466, 1363, 1101 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 220 nm ($\epsilon = 5706$).

E. masas m/e 293 (M^+ , 60), 250 (100).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}$: C 69.62, H 10.52, N 4.77; encontrado: C 69.82, H 11.05, N 4.84.

4-Fenil-4-(3'-(1'-trilisopropilsilil)pirrolil)-2-butanona 46

Haciendo reaccionar el organocuprato derivado de 1,208 g de **28** (4 mmoles) con 292 mg de benzalacetona (2 mmoles) de acuerdo al procedimiento general anteriormente descrito, se obtuvieron 477 mg (64%) de la cetona **46** como un líquido ligeramente verde.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.06 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.03 (s, 3 H), 2.98 (dd, 1 H, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 15.5$ Hz), 3.10 (dd, 1 H, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 15.5$ Hz), 4.47 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 6.08 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.48 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz), 6.67 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 7.25 (m, 5H).

IR (película) 1718, 1602, 1479, 1104, 1018 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 261, 268 nm ($\epsilon = 5560, 3850$)

E. masas m/e 369 (M^+ , 50), 326 (100).

Análisis calculado para $C_{23}H_{35}NO_2Si$: C 74.79, H 9.48, N 3.79; encontrado: C 74.80 H 9.65, N 3.85.

Ester metílico del ácido 3-(3'-(1'-trilisopropilsilil) pirrolil) butanoico

47

Haciendo reaccionar el organocuprato derivado de 1.208 g de **28** (4 mmoles) y 200 mg de crotonato de metilo (2 mmoles) durante dos horas y de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente se obtuvieron 141.5 mg (22%) del éster **47** como un líquido ligeramente rosa.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1.08 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.45 (dd, 1 H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 14.6$ Hz), 2.57 (dd, 1 H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 14.6$ Hz), 3.23 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 6.16 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.52 (dd, 1 H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.69 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz).

IR (película) 1741, 1463, 1266, 1164, 1097 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{m\acute{a}x}$ 217.5 (h) nm ($\epsilon = 6028$).

E. masas m/e 323 (M^+ , 100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{33}NO_2Si$: C 66.87, H 10.21, N 4.33; encontrado: C 67.00, H 10.55, N 4.48.

Ester metílico del ácido cis-3-(3'-(1'-triisopropilsilil) pirrolil) propenoico 48

Haciendo reaccionar el organocuprato derivado de 1.208 g de **28** (4 mmoles) y 170 mg de propiolato de metilo (2 mmoles) durante 2 horas a -50°C , agregando 1 ml de agua a esa temperatura para terminar la reacción y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente se obtuvieron 141 mg (19%) del éster **48** como un líquido amarillo. No fue posible aislar puro el compuesto trans **49**.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.10 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.44 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (s, 3 H), 5.59 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 6.74 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.83 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 6.95 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.54 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz).

IR (película) 1719, 1620, 1439, 1166, 1096 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 220 (h), 277 (h) 305 nm ($\epsilon = 7651, 11342, 17114$)

E.masas 307 (M^+ , 100)

E.masas alta resolución; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$: 307.196758, encontrado: 307.196792.

3-(n-Butil)-1- triisopropilsililpirrol 50¹⁹

A una solución de 604 mg de 3 bromo-1-triisopropilsilil pirrol **28** (2 mmoles) en 20 ml de THF se le agregaron a -78°C bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, 2.3 ml de t-butillitio (solución 1.8 M en pentano, 4 mmoles); la reacción se dejó agitando a esa temperatura durante 45 minutos, enseguida se

le agregaron 87 mg de cianuro de cobre (1 mmol), se dejó que la temperatura subiera a -20°C y se mantuvo agitando durante 30 minutos. Después de ese tiempo se agregaron 0.11 ml de bromuro de n-butilo (139 mg, 1 mmol), se dejó subir la temperatura a 0°C y la mezcla se mantuvo en agitación durante 4 horas. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (pentano). La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml); los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío; el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, 10 g; pentano) para obtener 100 mg (36%) del pirrol **50** como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.91 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.09 (d, 18 H, J = 7.2 Hz), 1.24-1.60 (m, 7 H), 2.48 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 6.14 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.6 Hz), 6.52 (dd, 1 H, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 2.6 Hz) 6.69 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.6 Hz).

IR (película) 1466, 1386, 1277, 1103, 1072, 1017 cm⁻¹

UV (metanol) λ_{máx} 217 (h) nm (ε = 594)

E. masas m/e 279 (M⁺, 86), 237 (83), 236 (100).

E. masas alta resolución; calculado para C₁₇H₃₃NSi: 279.238228, encontrado: 279.237680.

3-(n-Heptil)-1-triisopropilsililpirrol 51

A partir de 604 mg de **30** (2 mmoles) y 0.16 ml de bromuro de n-heptilo (182 mg, 1 mmol), siguiendo el procedimiento utilizado para la obtención del compuesto **50**, se obtuvieron 130 mg (40%) del pirrol **51** como un líquido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz), 1.09 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.20-1.58 (m, 13 H), 2.47 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 6.14 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.51 (dd, 1 H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz) 6.69 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz).

IR (película) 1466, 1385, 1271, 1101, 1072, 1017 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 217 (h) nm ($\epsilon = 582$)

E. masas m/e 321 (M^+ , 100), 278 (92), 237 (70).

E. masas alta resolución, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NSi}$: 321.285178, encontrado: 321.284847.

Ácido 3-(1-triisopropilsilil)pirrolil borónico 35

A una solución de 3.49 g del 3-yodopirrol 29 (10 mmoles) en 50 ml de THF bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, se le agregaron a -78°C 12.4 ml de t-butilitio (solución 1.7 M en pentano, 21 mmoles) y se dejó en agitación durante 25 minutos. Esta solución se agregó por medio de una cánula a una solución de 11.4 ml de borato de trimetilo (10.43 g, 100 mmoles) en 200 ml de THF enfriada a -78°C y mantenida bajo atmósfera de argón; la mezcla se mantuvo en agitación durante 45 minutos a esa temperatura. Enseguida se le agregaron 4 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua y se dejó que la temperatura subiera hasta la ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de agua, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con éter (2x50 ml), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para obtener 2.30 g (86%) del ácido borónico crudo como un líquido café muy viscoso que contiene cantidades variables de la boroxina 55. El

ác. borónico crudo puede usarse en las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación. La recrystalización de este material (hexano-acetona) dá un sólido blanco de punto de fusión 122-124°C.

RMN ^1H (acetona- d_6) δ 1.10 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.52 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.84 (dd, 1 H, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz).

IR (KBr) 3284, 1535, 1479, 1380, 1333, 1246, 1132 cm^{-1}

UV (metanol) λ máx 214.5, 223 (h) nm ($\epsilon = 8367, 7185$)

E. Masas m/e 267 (M^+ , 100), 224 (80), 182 (48).

3-Tri(n-butil)estaño-1-triisopropilsililpirrol 36

A una solución de 6.98 g del 3-yodopirrol **29** (20 mmoles) en 100 ml de THF bajo atmósfera de argón y con agitación magnética se le agregaron a -78°C 24.0 ml de t-butillitio (solución 1.7 M en pentano, 40.8 mmoles); la mezcla se mantuvo en agitación durante 25 minutos y enseguida se le agregaron 5.43 ml de cloruro de tri(n-butil)estaño recién destilado (6.51 g, 20 mmoles) Se continuó la agitación durante 30 minutos, se dejó que la temperatura subiera hasta la ambiente y se mantuvo en agitación durante 12 horas más. El disolvente se evaporó al vacío, al residuo se le agregaron 100 ml de hexano y se filtró a través de celita; el filtrado se concentró al vacío y el residuo se destiló a presión reducida para obtener 9.26 g (90.4%) del compuesto **36** como un líquido ligeramente amarillo de punto de ebullición $155^\circ\text{C}/0.6$ mm.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.89 (t, 9 H, J = 7.3 Hz), 0.98 (t, 6 H, J = 7.8 Hz), 1.11 (d, 18 H, J = 7.3 Hz), 1.28-1.60 (m, 15 H), 6.36 (m, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 9.96, 11.99, 18.07, 27.56, 29.50, 115.16, 117.19, 125.07, 131.28

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 218 nm (h) ($\epsilon = 9708$).

E. masas m/e 511(M^+ , 3), 456 (100).

E. masas alta resolución, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{NSiSn}$ 513.281278, encontrado: 513.281496.

Procedimiento general para el acoplamiento de haluros de arilo con el ác. 3-(1-trisopropilsilil)pirroliil borónico 35 catalizado por Pd (0).

Método de acoplamiento A

A una solución de 2 mmoles del correspondiente haluro de arilo y 267 mg del ác borónico **35** (1 mmol) en 20 ml de benceno se le agregaron a temperatura ambiente 4 ml de metanol y 1 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2.0 M (2 mmoles); la suspensión resultante se colocó bajo atmósfera de argón y se le agregaron 58-120 mg (0.05-0.10 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina) Paladio (0)⁴⁵ como catalizador. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y enseguida se calentó a reflujo durante el tiempo indicado para cada compuesto. El curso de las reacciones se observó por c.c.f. (hexano-éter, 90:10). El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, 10 g; hexano-éter, 90:10), para obtener los 3-aril pirroles **57- 69** en los rendimientos indicados.

Procedimiento general para el acoplamiento de haluros de arilo con el 3-tri(n-butil)estaño-1-triisopropilsililpirrol 36 catalizado por Paladio(0). Método de acoplamiento B

A una solución de 513 mg del 3-tri(n-butil)estaño-1-triisopropilsililpirrol **36** (1 mmol) y el correspondiente haluro de arilo (1 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano bajo atmósfera de argón, se le agregaron a temperatura ambiente 115-195 mg de tetrakis (trifenilfosfina) Paladio(0) (0.10-0.17 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante el tiempo indicado para cada compuesto. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (hexano-éter, 90:10). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró a través de celita; el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, 10 g, hexano-éter, 90:10).

3-Fenil-1-triisopropilsililpirrol 56

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1mmol), 0.22 ml de yodobenceno (409 mg, 1.9 mmoles) y 60 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 16 horas de reacción 290 mg (96%) del compuesto **56** como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.11 (d, 18 H, J = 7.2 Hz), 1.45 (sept, 3 H, J = 7.2 Hz), 6.61 (dd, 1 H, J₁ 1.5= Hz, J₂ = 2.9 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 7.05 (dd,

1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.15 (tt, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.33 (dd, 1 H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz), 7.56 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz)

IR (película) 3031, 2947, 2868, 1607, 1465, 1134, 884 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 225.5, 229, 257(h), 267 nm ($\epsilon = 12231, 12108, 12054, 13386$).

E. masas m/e 299 (M^+ , 100), 256 (77).

E. masas alta resolución, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NSi}$: 299.106928; encontrado: 299.106977.

3-(4'-Metilfenil)-1-triisopropilsililpirrol 57

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1 mmol), 342 mg de p-bromotolueno (2 mmoles) y 60 mg del catalizador de Pd (0) (0.10 mmoles) se obtuvieron después de 12 horas de reacción 253 mg (80%) del compuesto **57** como un líquido incoloro.

Según el método B, a partir de 512 mg de **36** (1 mmol), 122 mg de p-bromotolueno (1 mmol) y 185 mg del catalizador de Pd (0) (0.16 mmoles), se obtuvieron después de 40 horas de reacción 215 mg (68.8%) del compuesto **57**.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,13 (d, 18 H, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (sept, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (s, 3 H), 6.60 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.80 (dd, 1 H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.04 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz).

IR (CHCl_3) 3009, 1556, 1507, 1466, 1131, 1086 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 224, 233, 256 (h), 267 nm ($\epsilon = 11835, 10701, 12212, 13959$).

E. masas m/e 313 (M^+ , 100), 271 (68).

Análisis, calculado para C₂₀H₃₁NSi: C 76.67, H 9.89, N 4.47; encontrado: C 76.55, H 10.05, N 4.68.

3-(4'-Metoxifenil)-1-triisopropilsililpirrol 58

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1 mmol), 234 mg de p-yodoanisol (1 mmol) y 63 mg del catalizador de Pd (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 12 horas de reacción 196 mg (60%) del compuesto **58** como un líquido ligeramente amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,12 (d, 18 H, J = 7.3 Hz), 1.45 (sept, 3 H, J = 7.3 Hz), 3.81 (s, 3 H), 6.55 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.98 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.6 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.8 Hz).

IR (CHCl₃) 3003, 1613, 1560, 1506, 1254, 1134 cm⁻¹

UV (metanol) λ_{máx} 231.5, 271 (h) nm (ε = 28635, 1254).

E. masas m/e 329 (M⁺,100), 287 (42).

Análisis, calculado para C₂₀H₃₁NOSi: C 72.95, H 9.41, N 4.25; encontrado: C 72.94, H 9.46, N 4.13.

4-(3'-(1'-Triisopropilsilil)pirrolil) acetanilida 60

Según el método A, a partir de 267mg de **35** (1 mmol), 214 mg de p-bromoacetanilida (1 mmmol) y 86 mg del catalizador de Paladio (0) (0.07

mmoles) después de 36 horas de reacción y purificación por cromatografía en placa (sílica gel, acetato de etilo-hexano, 80:20) se obtuvieron 303 mg (85%) de la acetanilida **60** como un sólido amarillo de punto de fusión 127°C (hexano-acetona).

RMN¹H (CDCl₃) δ 1.12 (d, 18 H, J = 7.3 Hz), 1.48 (sept, 3 H, J = 7.3 Hz), 2.17 (s, 3 H), 6.58 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 7.26 (señal ancha, 1 H, desaparece al agregar D₂O), 7.48 (s, 4 H).

IR (KBr) 3568, 3302, 1672, 1604, 1564, 1541, 1509, 1329 cm⁻¹

UV (metanol) λ_{máx} 236, 284, 291 nm (ε = 9185, 24386, 8615).

E. masas m/e 356 (M⁺, 100), 314 (50).

Análisis, calculado para C₂₁H₃₂N₂O₂Si: C 70.79, H 8.98, N 7.86; encontrado: C 70.59, H 9.03, N 7.84.

3-(4'-Clorofenil)-1-trisopropilsilil pirrol 61

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1mmol), 383 mg de p-cloro bromobenceno (2 mmoles) y 57 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 10 horas de reacción 255 mg (76.8%) del cloro compuesto **61** como un líquido incoloro.

Según el método B, a partir de 512 mg de **36** (1 mmol), 192 mg de p-cloro bromobenceno (1 mmol) y 196 mg del catalizador de Paladio (0) (0.17 mmoles) se obtuvieron después de 40 horas de reacción 295.3 mg (88.6%) del cloro compuesto **61**.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.10 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 6.57 (dd, 1 H, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 6.80 (dd, 1 H, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = \text{Hz}$), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz).

IR (película) 1600, 1555, 1494, 1133, 1086, 783, 660 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 229.5 (h), 234, 239 (h), 259, 275 nm ($\epsilon = 10500, 11099, 14002, 18066$).

E. masas m/e 333 ($\text{M}^+, 100$), 291 (65).

Análisis, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NClSi}$: C 68.37, H 8.39, N 4.19: encontrado: C 68.14, H 8.59, N 4.21.

3-(4'-Nitrofenil)-1-triisopropilsilil pirrol 62

Según el método A, a partir de 267 mg de 35 (1 mmol), 404 mg de *p*-bromo nitrobenzoceno (2 mmoles) y 115 mg del catalizador de Paladio (0) (0.10 mmoles) se obtuvieron después de 16 horas de reacción 202 mg (59%) del nitrocompuesto 62 como un sólido amarillo de punto de fusión 68-70°C (hexano).

Según el método B, a partir de 512 mg de 36 (1 mmol), 202 mg de *p*-bromo nitrobenzoceno (1 mmol) y 112 mg del catalizador de Paladio (0) (0.10 mmoles) se obtuvieron después de 24 horas de reacción 266.5 mg (77%) del compuesto 62.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.12 (d, 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 6.67 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz), 6.85 (dd, 1 H, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz), 7.20 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz), 7.64 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 8.19 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) 1595, 1547, 1503, 1330, 1235, 1106 cm^{-1} .

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 218.5 (h), 239, 298.5 (h), 345.5 (h), 365, 377 (h) nm.

($\epsilon = 14758, 9001, 5031, 14091, 16965, 15798$).

E. masas m/e 344 (M^+ , 100), 302 (80), 301 (84).

Análisis, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: C 66.28, H 8.13, N 8.13; encontrado: C 66.17, H 8.22, N 8.12.

4-(3'-(1'-Trilisopropilsilil)pirroli) benzoato de metilo 63

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1 mmol), 262 mg de p-yodo benzoato de metilo (1 mmol) y 62 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 14 horas de reacción 289 mg (81%) del éster **63** como un líquido incoloro.

Según el método B, a partir de 512 mg de **36** (1 mmol), 262 mg de p-yodo benzoato de metilo y 190 mg del catalizador de Pd (0) (0.16 mmoles) se obtuvieron después de 32 horas de reacción 242.8 mg (68%) del éster **63**.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.13 (d, 18 H, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (sept, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 3.92 (s, 3 H), 6.67 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.83 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.16 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 8.00 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz).

IR (película) 1720, 1608, 1279, 1181, 1134 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 217.5 (h), 240.5, 274 (h), 310 nm ($\epsilon = 14092, 6608, 10617, 23260$).

E. masas m/e 357 ($\text{M}^+, 100$), 315 (66).

Análisis, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$: C 70.59, H 8.67 N 3.92: encontrado: C 70.60, H 8.80, N 3.94.

4-(3'-(1'-Triisopropilsilil)pirroli) benzaldehído 64

Según el método A, a partir de 267 mg de 35 (1mmol), 370 mg de p-bromo benzaldehído (2 mmoles) y 63 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 14 horas de reacción 295 mg (90%) del aldehído 64 como un líquido amarillo.

Según el método B, a partir de 512 mg de 36 (1 mmol), 185 mg de p-bromo benzaldehído (1 mmol) y 185 mg del catalizador de Pd (0) (0.16 mmoles) se obtuvieron después de 38 horas de reacción 276.5 mg (84.5%) del compuesto 64.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.12 (d, 18 H, J = 7.3 Hz), 1.50 (d, 3 H, J = 7.3 Hz), 6.68 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz), 6.85 (dd, 1 H, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz), 7.20 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 7.69 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.84 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 9.96 (s, 1 H).

IR (película) 1697, 1602, 1571, 1480, 1217, 1168, 1131 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 214 (h), 247 (h), 334 nm ($\epsilon = 13127, 4736, 20861$).

E. masas m/e 327 ($\text{M}^+, 100$), 284 (64).

Análisis, calculado para $C_{20}H_{29}NOSi$: C 73.40, H 8.86, N 4.27; encontrado: C 73.18, H 8.93, N 4.28.

4-(3'-(1'-Trilisopropilsilil)pirrolil) benzonitrilo 65

Según el método A, a partir de 267 mg de **35** (1mmol), 364 mg de p-bromo benzonitrilo (2 mmoles) y 67 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 16 horas de reacción 211 mg (65%) del compuesto **65** como un líquido incoloro.

Según el método B, a partir de 512 mg de **36** (1 mmol), 182 mg de p-bromo benzonitrilo (1 mmol) y 170 mg del catalizador de Paladio (0) (0.15 mmoles) se obtuvieron después de 38 horas de reacción 260.8 mg (80.5%) del compuesto **65**.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1.24 (d, 18 H, $J = 7.3$ Hz), 1.60 (sept, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.83 (dd, 1 H, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.14 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz), 7.60 (s, 4 H).

IR (película) 2223, 1607, 1132 cm^{-1}

UV (metanol) $\lambda_{m\acute{a}x}$ 213(h), 271.5 (h), 310, 344.5 nm ($\epsilon = 15731, 11343, 23875, 7367$).

E. masas m/e 324 (M^+ , 100), 281 (83).

Análisis, calculado para $C_{20}H_{28}N_2Si$: C 74.07, H 8.63, N 8.63; encontrado: C 73.93, H 8.43, N 8.51.

3-(2'-Metilfenil)-1-triisopropilsililpirrol 66

Según el método A, a partir de 267 mg de 35 (1mmol), 0.24 ml de o-bromotolueno (342 mg, 2 mmoles) y 122 mg del catalizador de Paladio (0) (0.10 mmoles) se obtuvieron después de 48 horas de reacción 184 mg (59%) del compuesto 66 como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.20 (d, 18 H, J = 7.2 Hz), 1.52 (sept, 3 H, J = 7.2 Hz), 2.50 (s, 3 H, J₁ = 1.3, J₂ = 2.7 Hz), 6.53 (dd, 1 H, J₁ = 1.3, J₂ = 2.7 Hz), 6.86 (dd, 1 H, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 2.5 Hz), 7.20 (dd, 1 H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 6.9 Hz), 7.25 (m, 2 H), 7.47 (dd, 1 H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 7.4 Hz).

IR (película) 1603, 1558, 1463, 1139, 1112, 884 cm⁻¹

UV (metanol) λ_{máx} 223 (h), 247 (h), 255.5 nm (ε = 13584, 10367, 11065).

E. masas m/e 313 (M⁺, 100), 270 (63).

Análisis, calculado para C₂₀H₃₁NSi: C 76.67, H 9.89, N 4.47: encontrado: C 76.70, H 10.01, N 4.50

3-(3'-Metoxifenil)-1-triisopropilsililpirrol 67

Según el método A, a partir de 267 mg de 35 (1mmol), 0.25 ml de m-bromoanisol (374 mg, 2 mmoles) y 65 mg del catalizador de Paladio (0) (0.05 mmoles) se obtuvieron después de 16 horas de reacción 297.2 mg (90%) del compuesto 67 como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.17 (d, 18 H, J = 7.3 Hz), 1.51 (sept, 3 H, J = 7.3 Hz), 3.90 (s, 3 H), 6.66 (dd, 1 H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 6.78 (ddd, 1 H, J₁ = 1.1 Hz, J₂ = 2.5

Hz, $J_3 = 8.0$ Hz), 6.86 (dd, 1 H, 2.4 Hz, $J_2 = 2.9$ Hz), 7.12 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.15 (dd, 1 H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.32 (m, 1 H).

IR (CHCl₃) 1603, 1581, 1216, 1129, 1089 cm⁻¹

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 215, 257 (h), 292.5, 302 (h) nm ($\epsilon = 31275, 10841, 12307, 5928, 3470$).

E. masas m/e 329 (M⁺,100), 287 (50).

Análisis, calculado para C₂₀H₃₁NOSi: C 72.94, H 9.41, N 4.25; encontrado: C 72.76, H 9.57, N 4.28.

3-(3'-(1'-Trifisopropilsilil)pirroli) piridina 68

Según el método A, a partir de 267 mg de 35 (1mmol), 0.2 ml de 3-bromopiridina (302 mg, 2 mmoles) y 92 mg del catalizador de Paladio (0) (0.08 mmoles) se obtuvieron después de 16 horas de reacción 239.5 mg (88%) de la piridina 68 como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.12 (d 18 H, $J = 7.2$ Hz), 1.50 (sept, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.85 (dd, 1 H, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 7.10 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 7.24 (dd, 1 H, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.80 (m, 1 H), 8.39 (dd, 1 H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz), 8.82 (dd, 1 H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz).

IR (película) 3029, 1593, 1489, 1466, 1137, 1088 cm⁻¹

UV (metanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 252, 273 nm ($\epsilon = 11209, 10653$).

E. masas m/e 300 (M⁺,100), 257 (62).

Análisis, calculado para C₁₈H₂₈N₂Si: C 72.00, H 9.32, N 9.32; encontrado: C 72.01, H 9.47, N 9.39.

Procedimiento general para la desprotección de 3-aril-1-trisopropilsililpirroles

3-Fenil pirrol 73

A una solución de 100 mg del 3-fenil-1-trisopropilsilil pirrol **56** (0.33 mmoles) en 5 ml de THF se le agregaron a temperatura ambiente 0.33 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (86.3 mg, 0.33 mmoles) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 5 minutos. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (hexano-acetato de etilo, 80:20). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en placa (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 80:20) para obtener 44 mg (92%) del 3-fenil pirrol **73** como un sólido de punto de fusión 40-41°C (hexano) (lit¹¹ 42-44°C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6.54 (dd, 1 H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 7.17 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 8.15 (señal ancha, 1 H, desaparece al agregar D₂O).

IR (CHCl₃) 3426, 3130, 1604, 1504, 1426, 1081, 756 cm⁻¹

E. masas m/e 143 (M⁺,100).

3-(4-Metilfenil) pirrol 74

Siguiendo el método de desprotección usado para el compuesto **73**, a partir de 100 mg del pirrol protegido **57** (0.32 mmoles) se obtuvieron 45.2

mg (90%) del 3-(4-metilfenil) pirrol **74** como un sólido de punto de fusión 92-93°C (hexano) (lit¹¹ 93-95°C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.35 (s, 3 H), 6.54 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.83 (dd, 1 H, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 7.07 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz), 7.16 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 8.25 (señal ancha, 1 H, desaparece al agregar D₂O).

IR (KBr) 3460, 2963, 2928, 1467, 1419, 1105 cm⁻¹

E. masas m/e 157 (M⁺,100), 156 (56).

3-(4-Metoxifenil) pirrol 75

Siguiendo el método de desprotección usado para el compuesto **73**, a partir de 100 mg del pirrol protegido **58** (0.30 mmoles) se obtuvieron 47.8 mg (91%) del 3-(4-metoxifenil) pirrol **75** como un sólido de punto de fusión 100°C (metanol-agua) (lit¹¹ 99-100 °C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3.84 (s, 3 H), 6.49 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.82 (dd, 1 H, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 6.91 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.02 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 8.25 (señal ancha, 1 H, desaparece al agregar D₂O).

IR (KBr) 3370, 2966, 1561, 1512, 1442, 1241, 1028 cm⁻¹

E. masas m/e 173 (M⁺,100), 158 (84).

3-(4-Clorofenil) pirrol 76

Siguiendo el método de desprotección usado para el compuesto 73, a partir de 100 mg del pirrol protegido 61 (0.30 mmoles) se obtuvieron 49.5 mg (93%) del 3-(4-clorofenil) pirrol 76 como un sólido de punto de fusión 116°C (hexano) (lit¹¹ 116-118°C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6.51 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 6.85 (dd, 1 H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 7.08 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 1.9 Hz), 7.30 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 8.30 (señal ancha, 1H, desaparece al agregar D₂O).

IR (KBr) 3431, 3026, 1560, 1510, 1421 cm⁻¹

E. masas m/e 179 (M+2, 32), 177 (M⁺, 100), 115 (72).

3-(3-Pirrolil) piridina 77

Siguiendo el método de desprotección usado para el compuesto 73, a partir de 104 mg del pirrol protegido 68 (0.34 mmoles) se obtuvieron 47.9 mg (96%) de la 3-(3-pirrolil) piridina 77 como un sólido de punto de fusión 133°C (benceno) (lit¹¹ 133°C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6.56 (dd, 1 H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.89 (dd, 1 H, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 7.26 (dd, 1 H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 8.0 Hz), 7.80 (m, 1 H), 8.40 (dd, 1 H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 4.8 Hz), 8.81 (dd, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.9 (señal ancha, 1 H, desaparece al agregar D₂O).

IR (KBr) 3162, 2997, 1592, 1558, 1513, 1458, 1419 cm⁻¹

E. masas m/e 144 (M⁺, 100), 117 (30).

CONCLUSIONES

El tratamiento de los 3-halo-1-triisopropilsililpirroles 28 o 29 con t-butilitio en éter o THF produce el 3-litio-1-triisopropilsililpirrol 30 el cual es precursor de otros derivados organometálicos del pirrol útiles en la preparación de pirroles sustituidos en la posición C-3. El compuesto 30 se pudo transformar en el cuprato 33, el cual dá reacciones de adición conjugada 1,4 sobre cetonas ó ésteres α,β insaturados para formar las correspondientes cetonas ó ésteres en rendimientos moderados. El acoplamiento de 33 con halogenuros de alquilo primarios o halogenuros de arilo es inadecuado como método de síntesis de 3-alquil o 3-arilpirroles debido a los bajos rendimientos que se obtienen en el primer caso o a la falta de reactividad observada en el segundo. A partir de 30 también se prepararon los derivados organometálicos 35 y 36. La reacción de acoplamiento cruzado del ácido 3-(1-triisopropilsilil)pirrolil borónico 35 con halogenuros de arilo sustituidos, catalizada por Paladio (0) proporciona los correspondientes 3-aril-1-triisopropilsililpirroles de manera regioselectiva y en altos rendimientos; el método tolera la presencia de varios grupos funcionales en el halogenuro de arilo el cual puede estar sustituido en la posición C-2, C-3 ó C-4. El acoplamiento cruzado del 3-tri-n-butilestaño-1-triisopropilsilil pirrol 36 con halogenuros de arilo sustituidos proporciona los correspondientes 3-aril-1-triisopropilsililpirroles en buenos rendimientos. Este método requiere mayores cantidades del catalizador de Paladio y tiempos de reacción más prolongados que el correspondiente al del ácido 35. La desprotección de los 3-aril-1-triisopropilsililpirroles efectuada con fluoruro de tetrabutilamonio produjo los

correspondientes 3-arilpirroles con excelentes rendimientos. En conjunto las reacciones de acoplamiento de **35** o **36** con halogenuros de arilo y la desprotección de los productos obtenidos representa un método altamente eficiente para preparar de manera regioespecífica 3-arilpirroles a partir del pirrol.

BIBLIOGRAFIA

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 1.- Jones, R.A., Bean, G.P; *The chemistry of pyrroles*; Academic Press; London (1977).
- 2.- Jackson, A.H.; *The chemistry of heterocyclic compounds*, Vol 48, Wiley-Interscience, New York (1990), págs 295-548.
- 3.- Speranza, M., Crestoni, M.E., Fornarini S.; *J. Am. Chem. Soc.* 112 6929 (1990).
- 4.- Trofimov, B.A.; *Russ. Chem. Rev.* 58 1703 (1989).
- 5.- Bean, G.P.; *The chemistry of heterocyclic compounds*, Vol 48, Wiley-Interscience, New York (1990), págs 105-294.
- 6.- Anderson, H.J., Loader, C.E.; *Synthesis* 353 (1985).
- 7.- Lipshutz, B.H.; *Chem. Rev.* 86 795 (1986).
- 8.- Shum, P.W., Kozikowski, A.P.; *Tetrahedron Lett.* 31 6785 (1990)
- 9.- Bottegi, C., Lardici L., Menicagli, R.; *J. Org. Chem.* 38 2361 (1973).
- 10.- Cornforth, J.W., Firth, M.E; *J. Chem. Soc.* 1091 (1958).
- 11.- Sakai, M.K., Suzuki, A., Nunami, K., Yoneda, N., Onoda, Y., Iwasawa, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* 28 2384 (1980).
- 12.- Gallagher, P.T., Palmer, J.L., Morgan, S.E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 3212 (1990).
- 13.- Campi, E. M., Jackson, W.R., Nilsson, Y.; *Tetrahedron Lett.* 32 1093 (1991).
- 14.- De Sales, J., Greenhouse, R., Muchowski, J.M.; *J. Org. Chem.* 47 3668 (1982)
- 15.- Carmona, O., Greenhouse, R., Landeros, R., Muchowski, J.M.; *J. Org. Chem.* 45 5336 (1980).
- 16.- Anderson, H.J., Run, X.X., Gogan, N.J., Loader, C.E., Mc Donald, R.; *Tetrahedron Lett.* 22 4899 (1981).

- 17.- Rokach, J., Hamel, P., Kakushima, M.; *Tetrahedron Lett.* 22 4901 (1981).
- 18.- Chadwick, D.J., Hodgson, S.T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 93 (1983).
- 19.- Bray, B.L., Mathies, P.H., Naef, R., Solas, D.R., Tidwell, T.T., Artis, D.R., Muchowski, J.M.; *J. Org. Chem.* 55 6317 (1990).
- 20.- Bertz S.H., Gibson, C.P., Dabbag, G.; *Tetrahedron Lett.* 28 4251 (1987)
- 21.- Posner, G.H.; *Org. React.* 19 1 (1972).
- 22.- Posner, G.H.; *Org. React.* 22 253 (1975).
- 23.- Posner, G.H.; *An introduction to synthesis using organocopper reagents.* Wiley-Interscience, New York (1980).
- 24.- Lipshutz, B.H., Wilhem, R.S., Kozlowski, J.A.; *Tetrahedron* 40 5005 (1984)
- 25.- Lipshutz, B.H; *Synthesis* 325 (1987).
- 26.- Lipshutz, B.H; *Synlett* 3 119 (1990)
- 27.- Sainsbury, M.; *Tetrahedron* 36 3327 (1980)
- 28.- Bringman, G., Walter, R., Weirich, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 977 (1990).
- 29.- Suzuki, A., Miyaura, N., Yanagi, T.; *Synth. Commun.* 11 (17) 513 (1981).
- 30.- Suzuki, A.; *Pure and Appl. Chem.* 57 1749 (1985).
- 31.- Stille, J.K., Echavarren, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.* 109 5478 (1987).
- 32.- Stille, J.K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 508 (1986).
- 33.- Perrin, D.D., Armarego, W.L.F.; *Purification of laboratory chemicals.* 2^a Ed., Pergamon Press, Oxford (1980) pág 141.
- 34.- Stefan, K.P., Schumann, W., Parlar, H., Korte, F.; *Chem. Ber.* 122 169 (1989).
- 35.- Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W.; *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos.* Alhambra. Madrid (1980).

- 36.- Bailey, W.F., Patricia, J.J.; *J. Organometal. Chem.* 352 1 (1988).
- 37.- Wakefield, B.J.; *Organolithium methods*. Academic Press. San Diego (1988) capítulo 6
- 38.- House, H.O., Respass, W.L., Whitesides, G.M.; *J. Org. Chem.* 31 3128 (1966).
- 39.- Ng, S.J., Behling, R.J., Campbell, L.A., Nguyen, D., Lipshutz, B.H.; *Tetrahedron Lett.* 29 3045 (1988).
- 40.- Lipshutz, B.H., Ellsworth, E.L., Siahaan, T.J.; *J. Am. Chem. Soc.* 111 1351 (1989).
- 41.- Corey, E.J., Katzenellenbogen, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.* 91 1851 (1969).
- 42.- Fried, J.H., Sidall, J.H., Biskup, M.; *J. Am. Chem. Soc.* 91 1853 (1969).
- 43.- Klein, J., Turkel, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.* 91 6186 (1969).
- 44.- Lipshutz, B.H., Parker, D., Kozlowski, J.A., *J. Org. Chem.* 48 3334 (1983).
- 45.- Coulson, D.R.; *Inorg. Synth.* 13 121 (1972).
- 46.- Sakamoto, T., Kondo, Y., Yasuhara, A., Yamanaka, H.; *Tetrahedron* 47 1877 (1991).
- 47.- Mitchell, M.B., Walbank, P.J.; *Tetrahedron Lett.* 32 2273 (1991).
- 48.- Van Helden, R., Verberg, G.; *Rec. Trav. Chim.* 84 1263 (1965).
- 49.- Tamao, K., Minato, A., Miyake, N., Matsuda, T., Kiso, Y., Kumada, M.; *Chem. Lett.* 133 (1975).
- 50.- Ikoma, Y., Taya, F., Ozaki, E., Higuchi, S., Naoi, Y., Fuki-i, K.; *Synthesis* 147 (1990).
- 51.- Arcadi, A., Burini, A., Cacchi, S., Delmastro, M., Marinelli, F., Pietroni, B.; *Synlett* 47 (1990).
- 52.- Hatanaka, Y., Fukushima, S., Hiyama, T.; *Chem. Lett.* 1711 (1989).
- 53.- Huth, A., Beetz, I., Schumann I.; *Tetrahedron* 45 6678 (1989).

- 54.- Suzuki, A., Miyaura, N., Oh-e, T.; *Synlett* 221 (1990).
- 55.- Thompson, W.J., Gaudino, J.; *J. Org. Chem.* 49 5237 (1984).
- 56.- Pereyre, M., Quintard, J.P., Rahm, A.; *Tin in organic synthesis*.
Butterworths. London (1987) capítulo 10.