

00573

3
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE PIRROLES 3-SUBSTITUIDOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS (Química org.)

P R E S E N T A

M. YOLANDA GONZALEZ QUEZADA



México, D. F.

1992



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

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
DISCUSION Y RESULTADOS	11
PARTE EXPERIMENTAL	44
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFIA	61

RESUMEN

En el campo de la química orgánica, la síntesis de nuevos productos y el desarrollo de nuevos métodos y alternativas sintéticas es quizá el área más apasionante y es por eso que siempre se encuentran en estudio reacciones que nos permitan obtener compuestos por rutas o condiciones de reacción diferentes a las informadas en la literatura.

El anillo heterocíclico de cinco miembros denominado pirrol es el núcleo básico de innumerables compuestos naturales de gran importancia, por lo que el desarrollo de métodos opcionales de su síntesis con diferentes substituyentes en el anillo ha despertado durante mucho tiempo la imaginación de investigadores de todo el mundo.

Recientemente el uso de pirroles en la obtención de polímeros conductores, ha incrementado la necesidad de estudiar nuevos métodos de síntesis de este heterociclo.

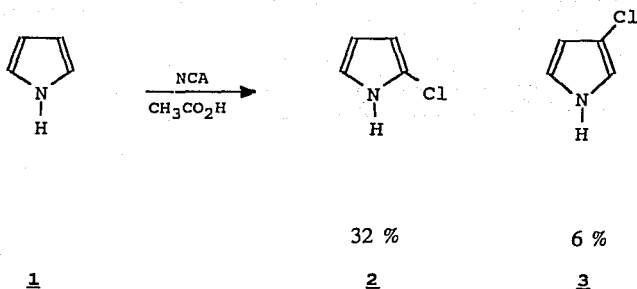
En el presente trabajo se informan los resultados de los estudios tendientes a la obtención de pirroles con substituyentes en la posición β basándonos primeramente en una anilación regioselectiva novedosa de compuestos amino acetilénicos obtenidos a partir de la alquilación de alcoxinitrilos con bromuros propargílicos.

En la segunda parte del presente trabajo se desarrolla un método de preparación de γ -amino aldehídos que permite la obtención de pirroles substituidos en la posición 3.

ANTECEDENTES

El pirrol es un compuesto heterocíclico rico en electrones, debido a esto sufre reacciones de sustitución electrofílica. Los reactivos electrofílicos atacan principalmente la posición C-2 y por esta razón los pirroles 3-sustituidos difícilmente se obtienen en reacciones de sustitución directa¹, como ejemplo tenemos la reacción de cloración² (Esquema 1).

Esquema 1



A pesar de que los pirroles como tales no poseen gran importancia, la química de los mismos continúa desarrollándose³ ya que pueden ser útiles en la preparación de moléculas más complejas⁴⁻⁶.

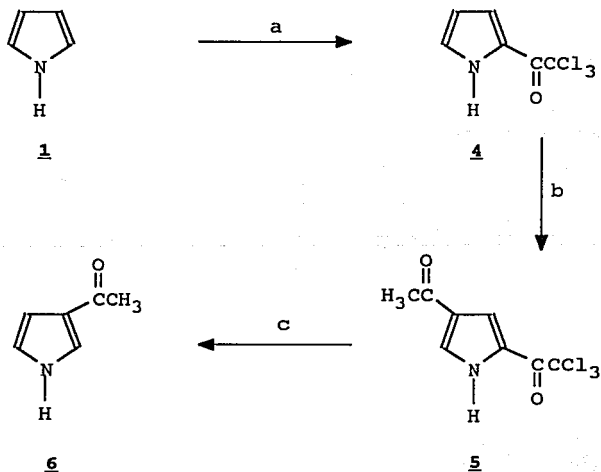
Existen dos métodos generales para preparar pirroles sustituidos en C-3 :

Método I. Partir del pirrol e introducir un sustituyente en el nitrógeno, o en el C-2 que pueda dirigir la sustitución electrofílica hacia la posición C-3 por efectos estéricos o electrónicos y que posteriormente pueda ser eliminado⁷.

a. Substitución electrofílica en pirroles que presentan un sustituyente removible en posición 2.

En general los grupos electrofílicos atacan la posición C-2 del pirrol, por lo que una sustitución electrofílica posterior produce mezcla de pirroles, predominando por lo regular el isómero 2,4 sobre el 2,5 disustituido⁷. El grupo en C-2 debe convertirse fácilmente al ácido carboxílico o bien al aldehído ya que el paso final de la síntesis es la remoción del grupo por medio de una reacción de descarboxilación. Lo anterior limita a que los sustituyentes deban ser ácido, ester, ciano, formilo, acetilo, o tricloro acetilo y en particular los grupos ciano⁸, tricloroacetilo⁹ y los derivados de las sales de azafulvinio¹⁰ conducen a los resultados más satisfactorios, como en el caso de la preparación del 3-acetilpirrol **6**¹¹. (Esquema 2).

Esquema 2

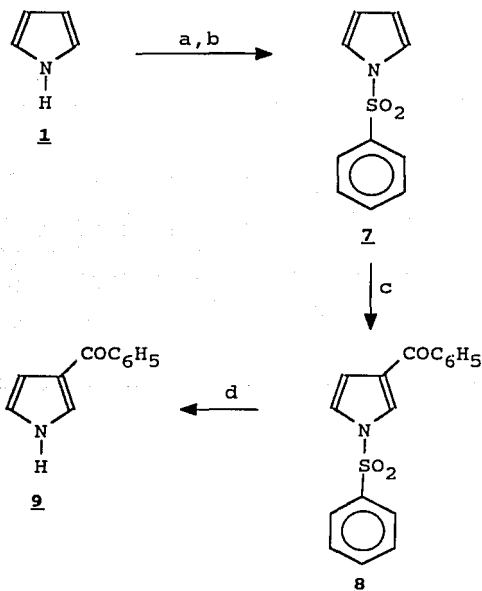


a) ClCOCl_3 ; b) $\text{CH}_3\text{COCl}-\text{AlCl}_3$, 94%; c) hidrólisis y descarboxilación

b. Substitución electrofílica en pirroles que presentan un sustituyente removable en la posición 1.

EL grupo bencensulfonilo es uno de los sustituyentes con mayor aplicación⁶ en la formación de pirroles sustituidos en C-3 debido a que proporciona una buena selectividad durante la sustitución electrofílica y además se puede eliminar fácilmente mediante hidrólisis básica, de esta manera se han preparado una variedad de 3-acilpirroles¹². Ejemplo de ello es la formación del 3-benzoilpirrol¹³ **9**. (Esquema 3).

Esquema 3

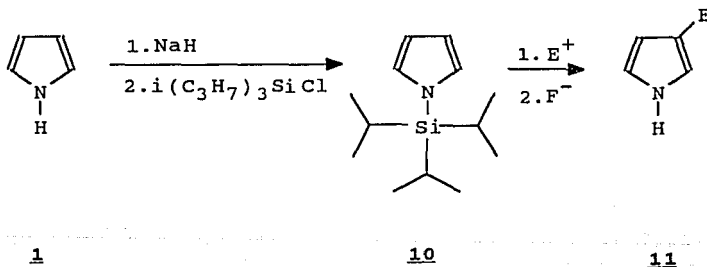


a) NaH; b) C₆H₅SO₂Cl, 71%; c) C₆H₅COCl, 93%; d) NaOH, 93%

Los grupos alquilo voluminosos como el *tert*-butilo¹⁴ y el trifenilmetilo producen el mismo efecto que el grupo bencensulfonilo en la sustitución de la posición C-3 del pirrol, sin embargo no existe un método que permita eliminar el *tert*-butilo una vez efectuada la sustitución, y la remoción del grupo trifenilmetilo requiere condiciones muy drásticas¹⁵ lo cual limita en gran medida este método.

Recientemente se ha informado¹⁶ que el grupo triisopropilsilo en posición 1 además de favorecer la sustitución electrofílica en la posición C-3, se puede remover fácilmente y en buenos rendimientos usando un equivalente de floruro de tetrabutil amonio. (Esquema 4).

Esquema 4

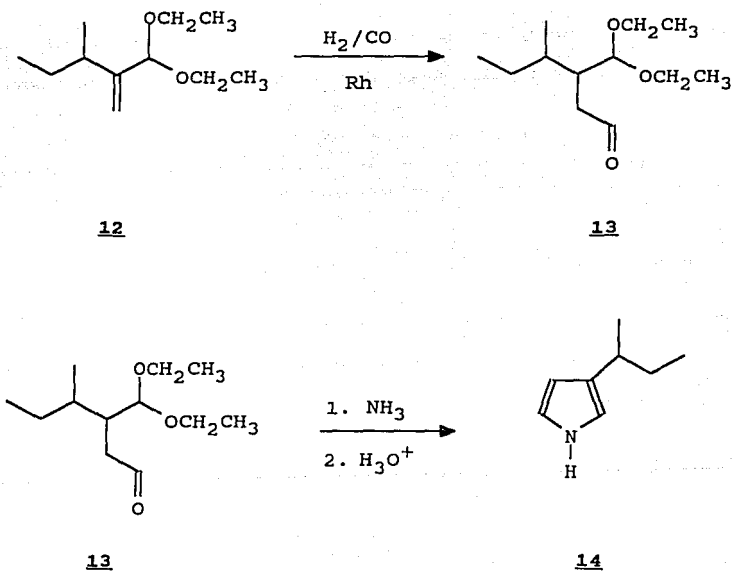


$\text{E} = \text{Br}, \text{NO}_2, \text{RCO}.$

Metodo II. A través de reacciones de ciclización, con el grupo sustituyente ya incorporado, y con frecuencia es necesario remover algún grupo funcional no requerido. Estas ciclizaciones son en realidad modificaciones al método general de Paal-Knorr¹⁷.

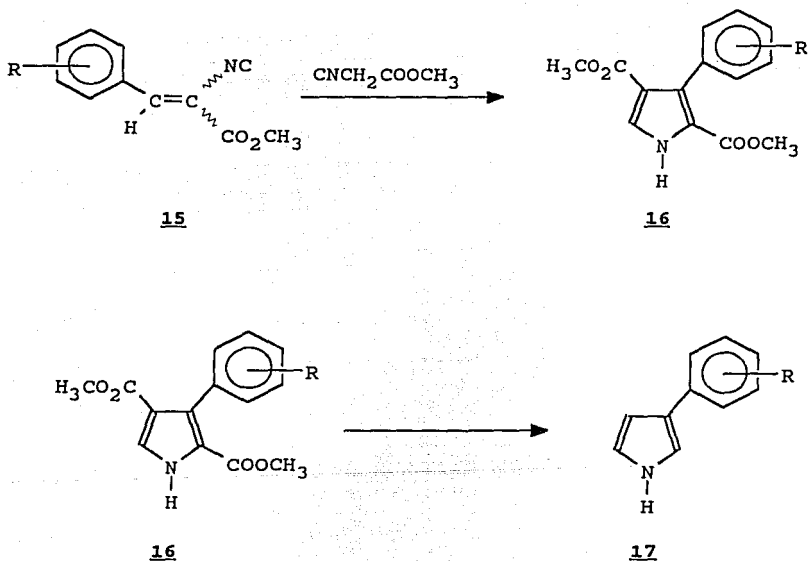
Un ejemplo de síntesis de 3-alkilpirroles¹⁸ se efectúa por ciclización con amoníaco del monoacetal del succinaldehído sustituido generado in situ por formilación catalizada con Rodio de acetales de aldehídos α,β insaturados **12**. (Esquema 5).

Esquema 5.



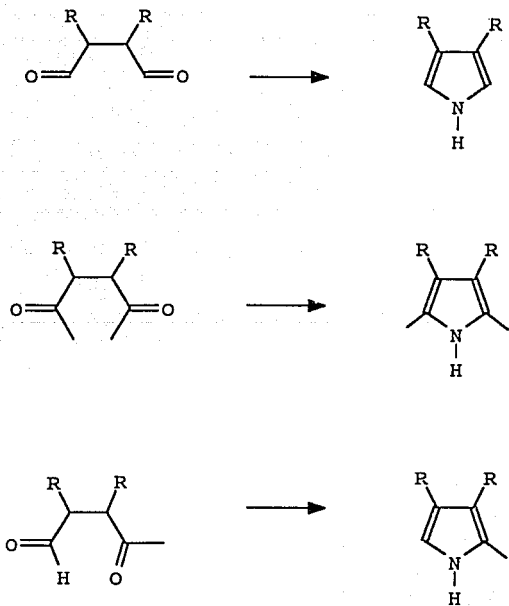
También existen métodos de ciclización con los cuales se producen pirroles sustituidos en C-2, C-3 y C-4 y posteriormente es necesario eliminar los sustituyentes en C-2 y C-4. Como ejemplo tenemos la preparación de 3-aryl pirroles¹⁹ 17. (Esquema 6).

Esquema 6.



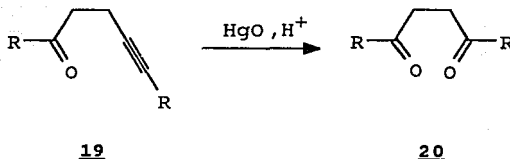
Sin tener que hacer una revisión exhaustiva de los métodos para sintetizar pirroles a través de ciclización, es evidente que la única condición es tener un compuesto 1,4-dicarbonílico o su equivalente y posteriormente realizar el tratamiento con amoníaco o una amina primaria. Por tanto si el compuesto dicarbonílico es un 1,4-dialdehído sustituido, el pirrol resultante será un pirrol 3 ó 3,4 disustituido. De forma similar si el compuesto dicarbonílico es una 1,4-dicetona²⁰ forzosamente el pirrol será al menos 2,5-disustituido. Por supuesto los casos intermedios serán aquellos en los cuales el compuesto dicarbonílico sea un 1,4-cetoaldehído²¹, el pirrol resultante será al menos 2-substituido. (Esquema 7).

Esquema 7



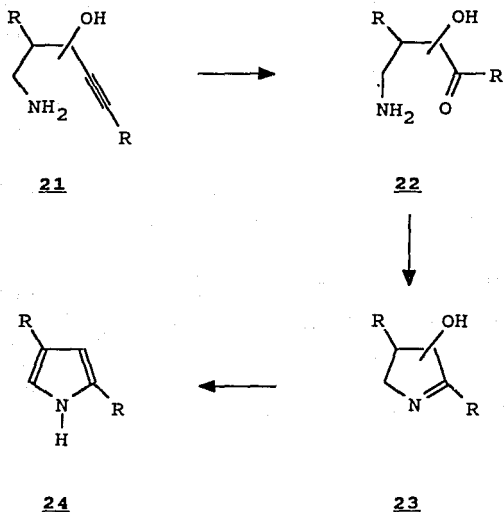
Teniendo en cuenta la gran variedad de métodos²² que existen para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos, es de particular interés para nosotros el método de Stork²³ que consiste en la hidratación regioespecífica de una triple ligadura disubstituida catalizada por sales mercurícas, en donde la participación del oxígeno del grupo carbonilo en un β -acil acetileno **19** induce la formación de una 1,4-dicetona **20**. (Esquema 8).

Esquema 8



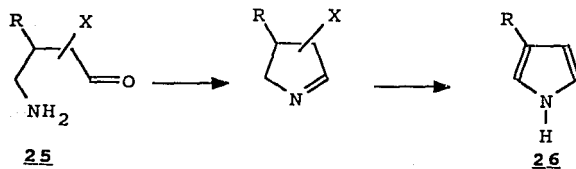
Resultó atractiva la idea de preparar γ -amino acetilenos **21** y estudiar la posible utilidad sintética de este sustrato en la síntesis de pirroles 2,4-disustituidos de tipo **24**, mediante la hidratación regioespecífica de la triple ligadura asistida en este caso por el grupo amino, la cual formaría γ -aminocetona **22** como intermediario que al reaccionar intramolecularmente conduciría a **23**, con la posibilidad de convertirse al pirrol **24** si en la posición 3, 4 ó 5 se tuviese un grupo saliente como el OH, pues dadas las condiciones ácidas de la reacción su eliminación sería favorecida. (Esquema 9).

Esquema 9



Una vez probada la posibilidad de obtener pirroles a partir de compuestos γ -aminocarbonilos, se estudió la obtención de pirroles β -sustituidos **26** por medio de la ciclización de γ -aminoaldehídos **25**. (Esquema 10).

Esquema 10



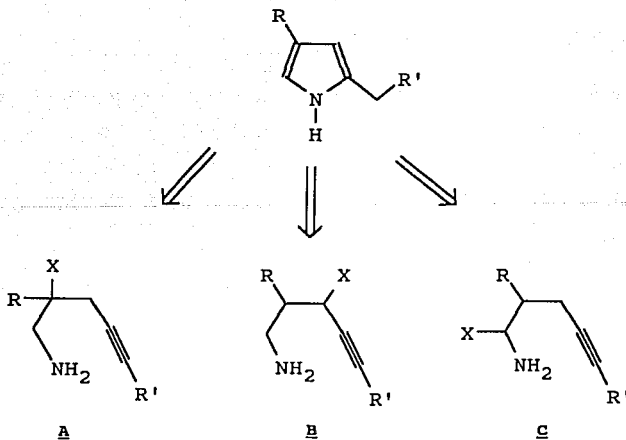
DISCUSION Y RESULTADOS

Este trabajo será dividido en dos partes:

- 1) Obtención de γ -aminoacetilenos para la producción de pirroles 2,4-disustituidos.
- 2) Obtención de γ -aminoaldehdos para la producción de pirroles β sustituidos.

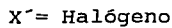
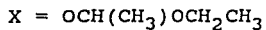
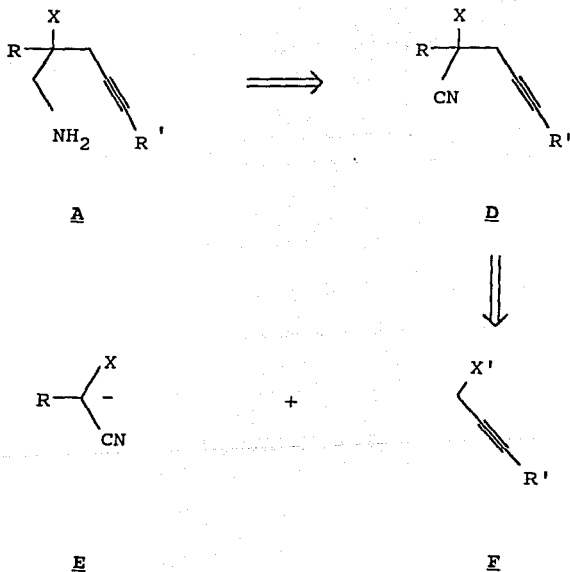
Parte 1.- Obtención de γ -aminoacetilenos. Si se hace un análisis retrosintético de las posibilidades de obtener γ -amino acetilenos con la oportunidad de tener un grupo saliente que proporcione la insaturación necesaria para lograr la síntesis de pirroles, por medio de la hidratación regioselectiva e intramolecular de alquinos, quedamos restringidos a tres precursores: (Esquema 11).

Esquema 11



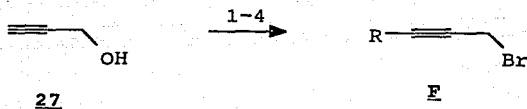
De ellos, el precursor A provendría directamente de la reducción de cianhidrina protegida²⁴ D, que a su vez se puede obtener por la alquilación del alcoxinitrilo E con halogenuros propargílicos F. (Esquema 12).

Esquema 12



El fragmento E se puede formar a partir de una cianhidrina²⁵ y el fragmento F se puede obtener por medio de la serie de reacciones indicadas en el esquema a partir del alcohol propargílico 27. (Esquema 13).

Esquema 13

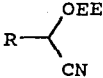
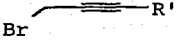
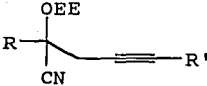




1. $\text{CH}_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_3, \text{H}^+$
2. a) BuLi , b) R-X
3. H_3O^+
4. $(\text{Ph})_3\text{P}, \text{Br}_2/ \text{DMF}$

Una de las ventajas del método que aquí se describe es que necesita como material de partida reactivos accesibles como son las cianhidridras, así como derivados del alcohol propargílico también fáciles de obtener. Cuando diferentes haluros de propargilo F se trataron con aniones de cianhidridras protegidas con éter etil vinílico E, generados a -78°C , en THF anhidro, con diisopropil aminuro de litio, se obtuvieron alcoxinitrilos alquilados D en rendimientos, que se indican en la tabla 1.

Tabla 1

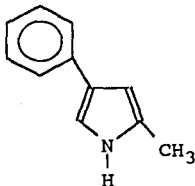
Alquilación de alcoxinitrilos E con haluros de propargilo F.

E	F		D	
				
R	R'	(Rend %)		
	H	<u>31</u>	(35)	<u>32</u>
	$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$	<u>35</u>	(70)	<u>36</u>
C_4H_9	C_4H_9	<u>48</u>	(55)	<u>50</u>
C_2H_5	C_4H_9	<u>48</u>	(54)	<u>54</u>
C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3$	<u>52</u>	(50)	<u>58</u>

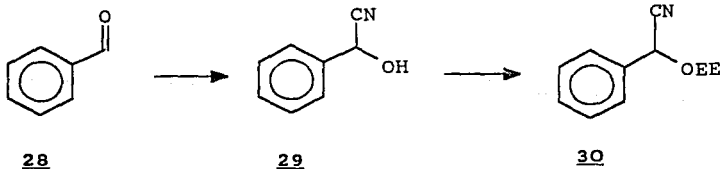
OEE = $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$

Se debe hacer notar que los alcoxinitrilos tienen dos centros asimétricos por lo que el producto obtenido fué mezcla de diastereoisómeros los cuales no se separaron. La identificación de estos productos se realizó por análisis espectroscópico: infrarrojo y resonancia magnética nuclear de hidrógeno. El espectro de RMN proporciona la mejor información respecto a la identidad de los productos de alquilación, debido a que las señales características de los protones diastereoisoméricos α al grupo ciano (la posición de estos protones varía dependiendo del origen del alcoxinitrilo, es decir si el aldehído es aromático o alifático) desaparecen en los espectros de los productos alquilados.

El primer pirrol que se intentó formar fué el 2-metil-4-fenilpirrol **34** debido a la disponibilidad en el laboratorio de benzaldehído **28** y alcohol propargílico **27** que constituyen la materia prima para formar la cianhidrina protegida **30** así como el 3-bromo propino **31**.



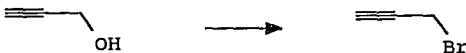
34



28

29

30



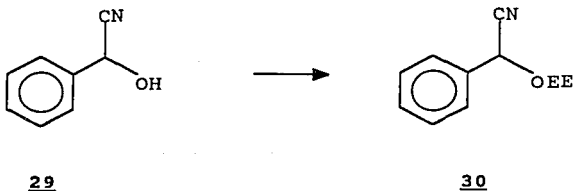
27

31

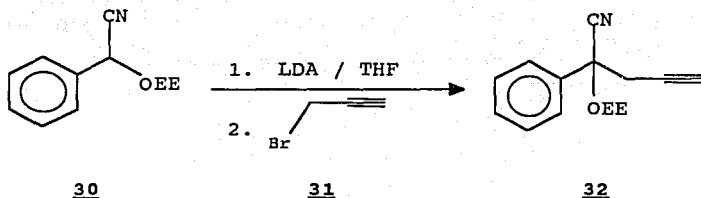
La reacción del alcohol propargílico **27** con tribromuro de fósforo²⁶ en éter condujo al bromuro de propargilo **31** en 31 % de rendimiento, el cual destiló a 45^o C como un líquido incoloro.

En el espectro de RMN del compuesto **31** se observó un doblete en 3.9 ppm (3 Hz) que corresponde al metileno y un triplete en 2.5 (3 Hz) ppm asignado al hidrógeno del triple enlace.

La cianhidrina protegida de benzaldehído **30** se preparó en rendimiento cuantitativo por reacción de cianhidrina de benzaldehído **29** con éter etil vinílico. El espectro de RMN mostró las señales de los protones aromáticos en 7.4 ppm, dos señales sencillas en 5.5 y 5.3 ppm debidas al hidrógeno diastereoisomérico α al nitrilo, en 4.8 y 5.0 ppm dos cuartetos (5 Hz) asignados al metino vecino a los oxígenos y dos señales múltiples en 3.5 y entre 1.4 y 1.0 ppm correspondientes al metileno y metilos del grupo protector.



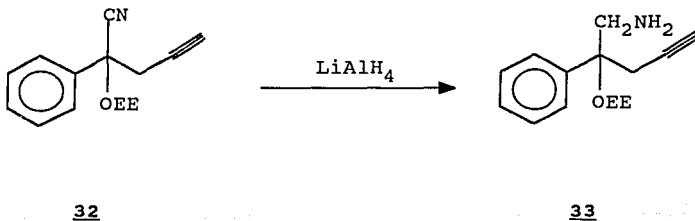
La reacción del anión de la cianhidrina protegida **30** con el derivado bromado **31** se realizó de acuerdo al método descrito por Stork²⁴; sin embargo, en todas las pruebas que se realizaron, además de obtener el producto de alquilación **32**, invariablemente se recuperó materia prima. Estos dos compuestos se separaron por cromatografía flash²⁷, el menos polar corresponde al alcóxinitriloalquilado **32** (35 % de rendimiento).



El alcóxinitrilo **32** presentó en el espectro de IR una banda de absorción del alquino terminal en 3325 cm^{-1} ; el espectro de RMN mostró las señales correspondientes al anillo bencénico en 7.4 ppm, en 5.0 , 4.8 y 3.6 ppm del metino y metileno del grupo protector, el metileno unido al triple enlace se presenta como multiplete en 3.0 ppm y en 2.0 ppm se encuentra una señal triple (2.9 Hz) correspondiente al hidrógeno acetilénico.

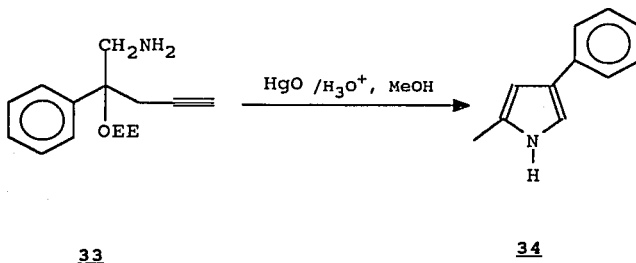
Se debe mencionar que se había previsto el problema de competencia de la reacción de alquilación y la reacción ácido-base entre el anión del alcóxinitrilo y el protón acetilénico del bromuro de propargilo; sin embargo, debido a que la protección de dicho protón involucra varias operaciones, se decidió probar la alquilación directa basándose en la alta reactividad del bromuro de propargilo hacia reacciones de alquilación. Los resultados obtenidos indican que la reacción ácido-base predomina sobre la de alquilación.

No obstante, aún cuando no se tenían los mejores resultados en la reacción de alquilación se consideró conveniente aprovechar el alcóxinitriloalquilado **32** que se tenía sometándolo a reducción con LiAlH_4 , obteniendo de esta forma la alcoamina **33**. En la reacción se formaron varios compuestos de los cuales solamente se identificó el más polar que corresponde a un 10% de rendimiento del producto esperado.



El compuesto **33** mostró en el espectro de IR las bandas de absorción del grupo amino en 3500 cm^{-1} , y en 3320 y 2140 cm^{-1} las bandas del triple enlace carbono-carbono. En RMN el cambio apreciable ocurre entre 3.6 y 3.0 ppm donde además de aparecer la señal múltiple del metileno vecino al oxígeno, se sobrepone la señal del metileno base de la amina, el grupo amino se identifica por una señal ancha entre 1.7-1.3 ppm que desaparece con agua deuterada.

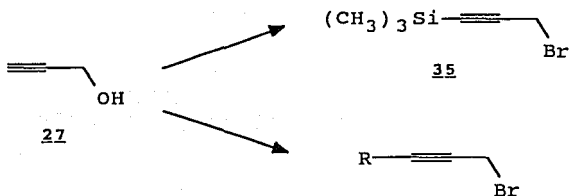
Disponiendo de la alcoxiamina **33** se realizó la reacción de hidratación²⁸ catalizada con HgO y H₂SO₄ en H₂O-MeOH para la obtención de **34**, y resultó agradable observar en c.c.f. la desaparición de la materia prima y la formación de un producto menos polar observable con luz ultravioleta y de color característico al revelarse con sulfato cérico.



El espectro de RMN del producto crudo **34** presenta una señal múltiple en 7.2 ppm asignada a los hidrógenos del fenilo, los dos protones del pirrol aparecen en 6.9 ppm (H-5), 6.0 ppm (H-3), y en 2.0 ppm se observa la señal del metilo. La purificación del compuesto no fué posible dada la pequeña cantidad e inestabilidad conocida de los pirroles sin sustitución en la posición 1.

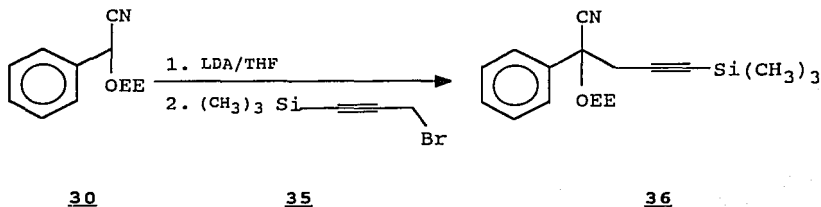
En virtud de los inconvenientes presentados en la reacción de alquilación se decidió incorporar en la molécula del haluro de propargilo **31** un grupo que substituyera al protón del alquino terminal de tal forma que no existiera la posibilidad de substracción del mismo.

Se tenían dos opciones: la primera consistía en formar el trimetilsilil derivado del bromuro de propargilo **35**, o bien substituir el protón acetilénico por un grupo alquilo. La primera opción resultaba interesante puesto que la substitución del grupo trimetilsililo por un hidrógeno es un proceso fácil y bien conocido²⁹, lo que permitiría obtener el mismo pirrol **34** del proceso anterior.



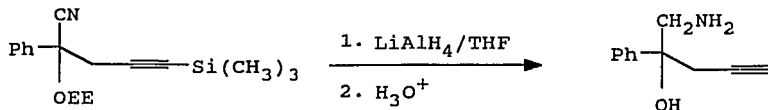
La preparación del derivado bromosililado **35** se realizó de acuerdo a un método descrito en la literatura³⁰ con un rendimiento del 50%. Su espectro de RMN muestra una señal sencilla en 3.7 ppm asignada al metileno, usando como referencia los nueve hidrógenos de los metilos unidos al silicio.

La reacción de alquilación del anión de la cianhidrina protegida de benzaldehído **30**, con el derivado **35** permitió obtener el producto **36**, en un 70 % de rendimiento.



En el espectro de IR del alcoxinitrilo **36** se observó una banda de absorción del triple enlace C-C en 2185 cm^{-1} , y las del enlace Si-C en 1255 y 850 cm^{-1} . En el espectro de RMN se observa una señal múltiple en 7.0 ppm asignada a los protones aromáticos, en 5.0 y 4.7 ppm dos cuartetos (5 Hz) correspondientes al metino del grupo protector, un cuarteto en 3.5 ppm (6 Hz) debido al metileno contiguo al oxígeno, multiplete en 2.9 ppm asignado al metileno inmediato a la triple ligadura, siendo todas las posiciones anteriores con referencia a la señal de los 9 hidrógenos de los metilos unidos al silicio (0.0 ppm).

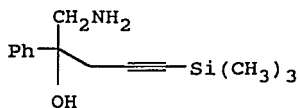
La reducción del grupo nitrilo en **36** se realizó con LiAlH_4 en THF, el producto crudo **37** se sometió a un tratamiento ácido acuoso con lo que se deseaba desproteger al alcohol y simplificar lo complejo de la mezcla de reacción, sin embargo también se perdió parte del grupo trimetil silicio obteniéndose una mezcla de **38** y **39**. Con objeto de obtener un producto homogéneo, se trató la mezcla de reacción con una cantidad catalítica de KF en $\text{H}_2\text{O-MeOH}$.



36

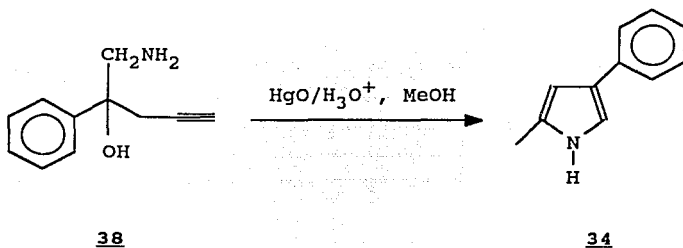
38

+

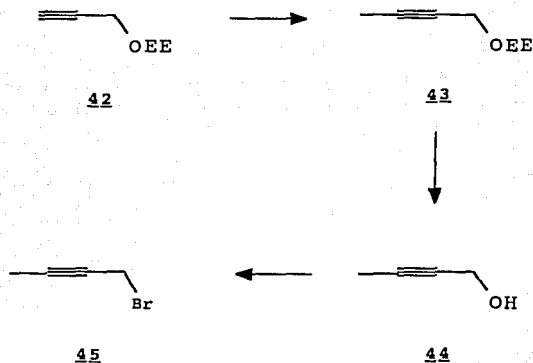


39

El último paso de esta secuencia se realizó al tratar **38** con HgO, H₂SO₄ en H₂O-MeOH, lo que produjo el mismo producto menos polar **34** obtenido anteriormente. Se pudo corroborar que esta substancia corresponde al 2-metil-4-fenilpirrol por medio del espectro de RMN del producto crudo de reacción, el cual muestra señales en 7.2 ppm para los protones del fenilo, los hidrógenos pirrólicos originaron dos señales en 6.9 ppm (H-5) y en 6.0 ppm (H-3), el metilo se presentó como un singulete en 2.0 ppm.



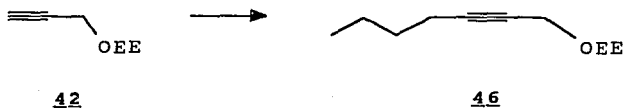
La purificación del compuesto no fué posible por las mismas razones expuestas anteriormente. El problema de descomposición del pirrol es mayor cuando está sustituido por un grupo donador de electrones como el fenilo, por tanto, se decidió preparar la cianhidrina de pentanal y al mismo tiempo alargar la cadena del bromuro propargílico usado como agente alquilante. Se procedió a preparar el 1-bromo-2-butino **45**, para lo cual el alcohol propargílico protegido **42** se trató con butil litio en THF a -78° C, posteriormente se adicionó yoduro de metilo, y se obtuvo el producto **43** en 95% de rendimiento. La protección del alcohol se hidrolizó en medio ácido y debido a su solubilidad en el agua se extrajo con éter de manera continua por cuatro días; sin embargo, los rendimientos así obtenidos del 2-butinol **44** fueron modestos (24% fué el mejor rendimiento) y no pudieron ser mejorados probablemente por la solubilidad antes mencionada, además debido a la pérdida por arrastre al evaporar el éter.



El compuesto 44 presenta en IR banda de absorción en 3400 cm^{-1} para el grupo OH, en 2250 cm^{-1} banda características de triple ligadura disubstituida y no simétrica. En el espectro de RMN se observan las siguientes señales: cuarteto en 4.1 ppm (2.7 Hz) correspondiente al metileno, el hidrógeno unido al oxígeno da una señal sencilla en 2.7 ppm que desaparece con agua deuterada, y un triplete en 1.8 ppm (2.7 Hz) asignado al grupo metilo.

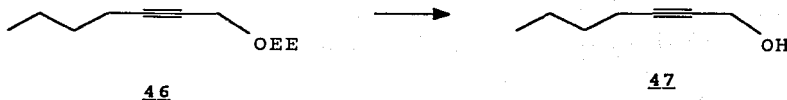
Los resultados anteriores mostraron que no era conveniente continuar trabajando con el alcohol 44 para convertirlo al derivado bromado 45 y se optó por alargar con cuatro átomos de carbono la cadena del alcohol propargílico protegido 42.

La reacción del anión de 42 con n-bromobutano condujo al compuesto 46 en 95 % de rendimiento.



El alquino **46** muestra en IR bandas de absorción en 2260 cm^{-1} del triple enlace C-C. En RMN presentó un cuarteto en 4.9 ppm (5 Hz) correspondiente al metino del acetal, una señal múltiple en 3.6 ppm debida al metileno unido al oxígeno, triplete en 4.2 ppm (2.7 Hz) asignado al metileno contiguo a la triple ligadura y vecino al oxígeno, en 2.2 ppm un multiplete para el metileno de la cadena alquilo adyacente al triple enlace, y un conjunto de señales entre 1.6-0.7 ppm asignadas a los metilos del grupo protector así como para metilo y metilenos de la cadena.

La hidrólisis ácida (HCl:10% en H₂O-MeOH) de **46** produjo el alcohol **47** en rendimiento cuantitativo.



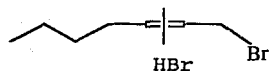
EL compuesto **47** muestra en IR una banda en 3480 cm^{-1} indicativa de la presencia del grupo OH, y en 2260 cm^{-1} de la triple ligadura C-C. Su espectro de RMN presentó un triplete en 4.2 ppm (2.7 Hz) para el metileno base del alcohol, multiplete en 2.2 ppm asignado al metileno vecino a la triple ligadura, singulete en 1.6 ppm intercambiable con D₂O debido al protón del alcohol y un conjunto de señales entre 0.9-1.3 ppm asignadas a los metilenos y metilo de la cadena.

En la transformación de **47** al haluro **48** se emplearon dos procedimientos, de ellos, el método que consiste en tratar el alcohol **47** con tribromuro de fósforo no funcionó adecuadamente aún cuando los experimentos se realizaron en presencia de bases como piridina y trietil amina; se modificó la temperatura desde -30°C hasta temperatura ambiente y la velocidad de adición del tribromuro de fósforo. El tratamiento del alcohol bajo las condiciones descritas no produjo el derivado halogenado **48** en buen rendimiento, pues en todos los casos parte del ácido bromhídrico generado en la reacción se adicionó al triple enlace formando 1,2 y 1,3-dibromo-2-hepteno **49**, además del producto deseado **48**.



47

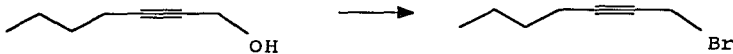
48



49

La purificación de estos dos compuestos no se logró empleando métodos convencionales ya que ambos tienen el mismo r_f por lo que la separación por cromatografía no fue posible, además, sus puntos de ebullición son muy cercanos, destilan entre 52 y 62^o C a 1 mm/Hg. Por estos motivos se modificó la manera de preparación del 1-bromo-2-heptino 48.

El segundo método para efectuar la transformación deseada consistió en tratar el alcohol 47 con un agente halogenante preparado a partir de trifeníl fosfina y bromo según la técnica empleada por Hann³⁰, y se obtuvo el producto esperado en un 48.9% de rendimiento.

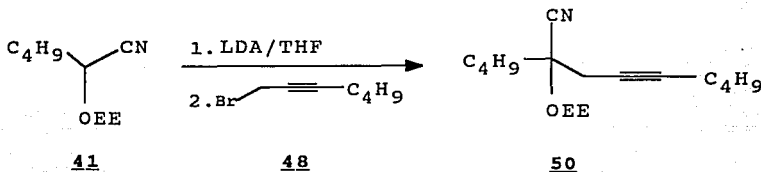


47

48

En el espectro de IR el compuesto 48 muestra bandas de absorción en 2250 cm^{-1} del triple enlace C-C, y en 620 cm^{-1} del enlace C-Br. En el espectro de RMN se observa un triplete (2.7 Hz) en 3.9 ppm que corresponde al metileno unido al bromo, una señal compleja en 2.1 ppm asignada al metileno adyacente a la triple ligadura, un multiplete para los dos metilenos restantes en 1.5 ppm y en 0.9 ppm una señal triple debida al grupo metilo.

La alquilación del alcoxinitrilo **41** se realizó empleando 1.3 equivalentes de LDA observándose una coloración amarilla en la mezcla de reacción indicativa de la formación del anión y 1.3 equivalentes de **48** como agente alquilante, obteniéndose el producto **50** en 54.7 % de rendimiento.



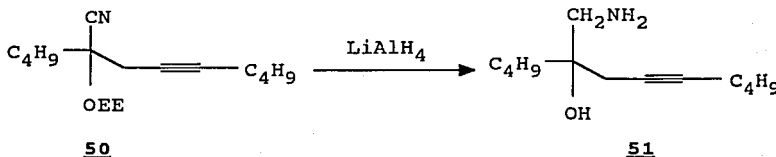
En el espectro de IR el compuesto **50** mostró la banda de absorción de la triple ligadura en 2240 cm⁻¹. En el espectro de RMN se observaron las señales correspondientes al grupo protector del alcohol en 5.0 y 3.5 ppm, los protones del carbono contiguo a la triple ligadura y al carbono cuaternario forman una señal triple en 2.6 ppm (3 Hz), el metileno adyacente a la triple ligadura y vecino al metileno de la cadena alquilo, al igual que el metileno unido al carbono cuaternario se aprecian como una señal múltiple en la región de 1.8 a 2.1 ppm y entre 0.6 y 1.5 ppm se observa una señal múltiple correspondiente a los metilenos y metilos restantes.

Continuando la secuencia de reacciones para la formación del pirrol, se realizaron experimentos para tratar de reducir el grupo nitrilo en **50**, ya que en las dos pruebas anteriores para la reducción de **32** y **36** se obtuvo la alcoxiamina correspondiente en rendimiento muy pobre.

El aducto **50** se hizo reaccionar con 1.25 eq. de LiAlH₄ en THF seco, a temperatura ambiente durante cuatro horas, el resultado fué recuperación de la materia prima. Existen informes en la literatura³¹ donde se describe que la adición de AlCl₃ al LiAlH₄ permite la obtención de aminas a partir de nitrilos que presentan dificultad para reducirse, por lo cual la reacción se realizó adicionando 1 o 2 equivalentes de AlCl₃, 4 y 8 eq. de LiAlH₄ tanto en éter como en THF anhidros.

Los espectros de IR del producto de cada una de estas pruebas mostraron la presencia de amina sin embargo en placa se observó una mezcla de productos muy compleja la cual no se intentó aislar ni identificar.

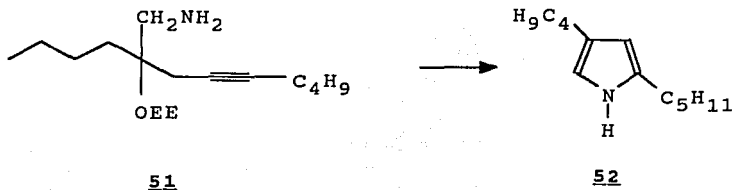
Este mismo tipo de pruebas se efectuaron con NaBH_4^{32} sin obtener el producto de reducción. Posteriormente se realizaron experimentos para tratar de reducir el nitrilo de **50**, empleando LiAlH_4 de reciente adquisición en THF seco y se determinó que la relación más apropiada de LiAlH_4 para efectuar la transformación deseada, es de 8 eq. de hidruro por cada equivalente de alcoxinitrilo alquilado. De esta manera se obtuvo el producto **51** en un 30 % de rendimiento.



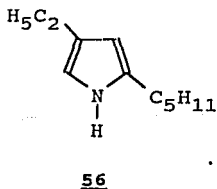
El compuesto **51** mostró en el espectro de IR una banda de absorción del grupo alcohol en 3450 cm^{-1} . En el espectro de RMN se observa en 3.5 ppm una señal que desaparece con agua deuterada asignada al protón unido al oxígeno, el metileno base de la amina se presenta en 2.8 ppm, una señal ancha en 2.3 ppm asignada al metileno vecino al carbono cuaternario y al triple enlace, una señal compleja en 2.1 ppm correspondiente al metileno unido a la triple ligadura, los hidrógenos del grupo amino se observan en 1.8 ppm como una señal ancha intercambiable con D_2O .

El último paso de la síntesis de **52** consistió en la formación del anillo de pirrol, para lo cual la alcoxiamina **51** se sometió a un tratamiento ácido con cantidad catalítica de H_2SO_4 y HgO en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, se mantuvo a reflujo durante 45 minutos, posteriormente se llevó a pH ligeramente básico y se extrajo con AcOEt ; sin embargo, la descomposición del producto se produce rápidamente en las condiciones de reacción.

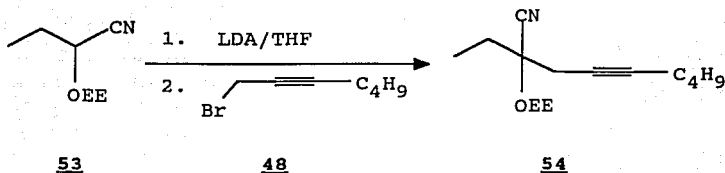
En el espectro de RMN del crudo de reacción se observaron las señales del pirrol en 6.4 (H-5) y 5.7 ppm (H-3), los metilenos como una señal múltiple comprendida entre 1.8 y 1.0 ppm y los protones de los metilos en 0.9 ppm.



Aún cuando los resultados no eran muy estimulantes, se demostró que se obtenía el ciclo pirrólico, por tanto se procedió a intentar la preparación del 2-pentil-4-etilpirrol **56**, debido a que se contaba con el alcoxinitrilo **53** y con el halogenuro **48**.

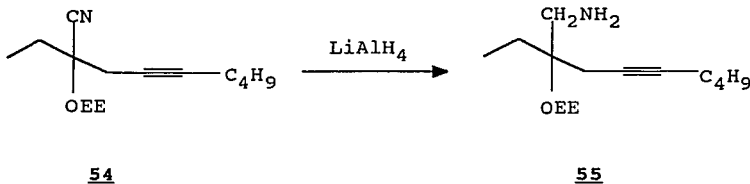


La reacción del alcoxinitrilo **53** con el haluro de alquilo **48** empleando como base LDA en THF a -78°C condujo al compuesto **54** en un 54 % de rendimiento después de purificación por cromatografía flash.

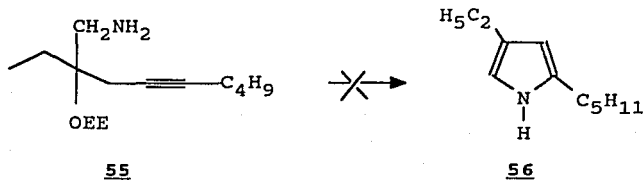


En el espectro de IR del compuesto **54** mostró banda de absorción en 2240 cm^{-1} del triple enlace C-C. En el espectro de RMN muestra a campo bajo un cuarteto en 5.0 ppm (5 Hz) correspondiente al hidrógeno base del acetal, en 3.6 ppm un multiplete asignado al metileno vecino al oxígeno, una señal triple en 2.7 ppm (2.7 Hz) que corresponde al metileno unido al triple enlace y al carbono cuaternario, en 2.2 ppm se observó una señal múltiple debida al metileno de la cadena vecino al triple enlace, las señales de los hidrógenos restantes de la molécula se presentan sobrepuestas entre 2.0 y 0.8 ppm.

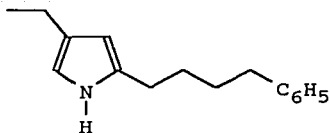
El tratamiento con LiAlH_4 en THF del alcoxinitrilo alquilado **54** produjo la alcoxiamina **55** en un rendimiento del 30%, probando su identidad por espectroscopía de IR, que presentó las bandas de absorción del grupo amino en 3420 y 3345 cm^{-1} , y por espectroscopía de RMN en donde se observaron dos señales múltiples en 5.0 y 3.5 ppm debidas al metino y metileno del grupo protector, en 2.7 ppm la señal asignada al metileno base de la amina, en 2.4 y 2.1 ppm los metilenos adyacentes al triple enlace, una señal múltiple en 1.8 ppm que desaparece con agua deuterada correspondiente a los protones del grupo amino, el resto de los metilos y metilenos se presentan de manera conjunta entre 1.7 y 0.7 ppm como una sobreposición de señales que integran para 18 hidrógenos.



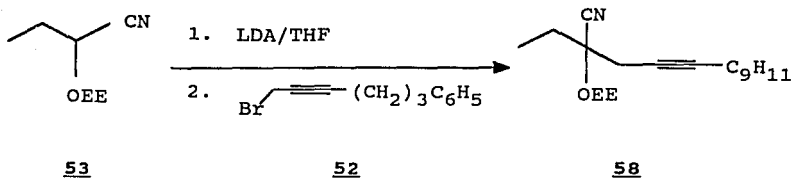
En la última etapa de esta síntesis el compuesto **55** se sometió a las condiciones de ciclización descritas anteriormente, el curso de la reacción se siguió por c.c.f. e indicó una transformación total a un compuesto menos polar; sin embargo, aún cuando la reacción se trabajó con el mayor cuidado posible, el producto **56** fué inestable y no se pudo conservar.



Hasta el momento los resultados indicaban que, aunque el método de obtención de pirroles tenía éxito, el problema radicaba en la inestabilidad de los mismos, por tanto se decidió preparar otro pirrol más esperando (sin una razón fundamentada) que el simple cambio de sustituyentes pudiera proporcionarle alguna estabilidad. Con este propósito se procedió a preparar el 2-(4-fenilbutil)-4-etilpirrol **60**.



Para este fin se formó el anión de la cianhidrina de **53** y se alquiló con el derivado halogenado **52**, siguiendo las condiciones ya establecidas para las cianhidrinas protegidas mencionadas anteriormente, obteniendo el compuesto **58** en un 50 % de rendimiento.



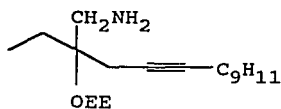
El espectro de RMN del compuesto **58** presenta en 7.1 ppm una señal sencilla asignada a los protones aromáticos, en 4.9 y 3.5 ppm las señales de los protones del grupo protector, el metileno bencílico así como el metileno unido a la triple ligadura y al carbono cuaternario aparecen en 2.7 ppm como una señal múltiple, en 2.1 ppm se observa una señal múltiple asignada al metileno de la cadena vecino al triple enlace, en 1.8 ppm multiplete correspondiente al metileno del grupo etilo y entre 1.5 y 0.9 ppm se aprecia una sobreposición de señales debidas a los protones metílicos y homobencílicos.

Posteriormente el compuesto **58** se redujo con LiAlH_4 para dar lugar a la formación de **59** obteniendo un 30 % de rendimiento.

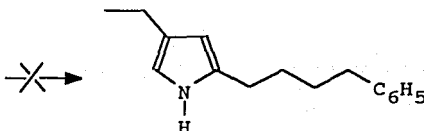


El espectro de IR del compuesto **59** mostró en 3420 y 3340 cm^{-1} la banda de absorción del grupo amino. En el espectro de RMN de esta sustancia, se observa a campo bajo una señal sencilla en 7.1 ppm asignada a los protones aromáticos, en 4.9 y 3.4 ppm las señales características de la protección del alcohol, una señal múltiple en 2.8 ppm (8 Hz) que integra para cuatro protones, asignada a los hidrógenos benéficos, y al metileno base de la amina, multiplete en 2.4 ppm debido al metileno α unido al carbono cuaternario, las señales del metileno unido al triple enlace y contiguo al metileno de la cadena así como los protones unidos al nitrógeno se sobreponen en 2.1 ppm, el metileno del etilo se observa en 1.7 ppm como una señal múltiple y entre 1.4 y 0.7 ppm se presenta una sobreposición de señales correspondiente a los 11 hidrógenos faltantes.

En la etapa de ciclización del compuesto **59**, al igual que como sucedió en intentos anteriores de formación de otros pirroles, se transformó en un producto menos polar **60** que revela con sulfato cérico sin calentamiento, desafortunadamente resultó con menor estabilidad que los anteriores por lo cual no se obtuvo su espectro de RMN.



59



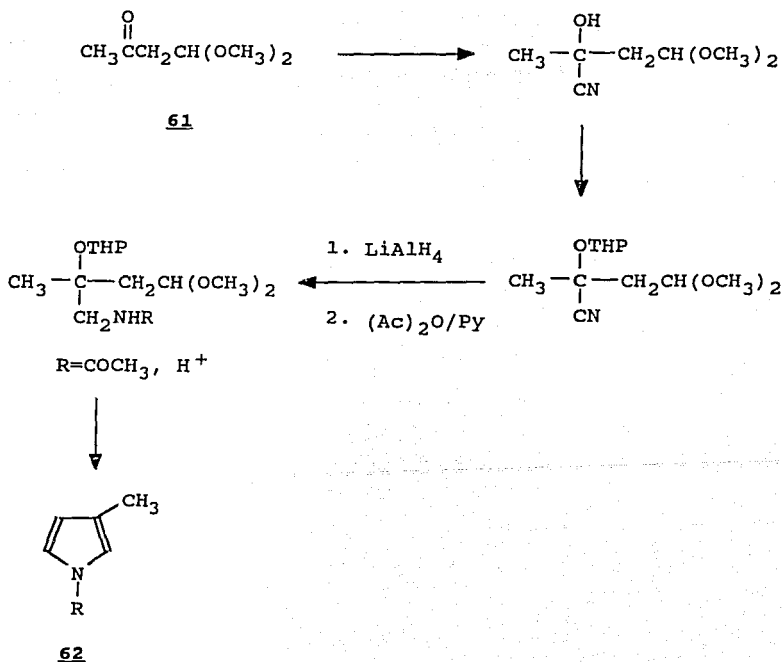
60

Los resultados anteriores confirman que en las condiciones empleadas, aún cuando se forma el pirrol este sufre una rápida descomposición que impide su purificación. Por las razones anteriores, se decidió suspender los experimentos por este método de ciclización regiocontrolada.

Parte 2.- Obtención de γ -amino-aldehídos.

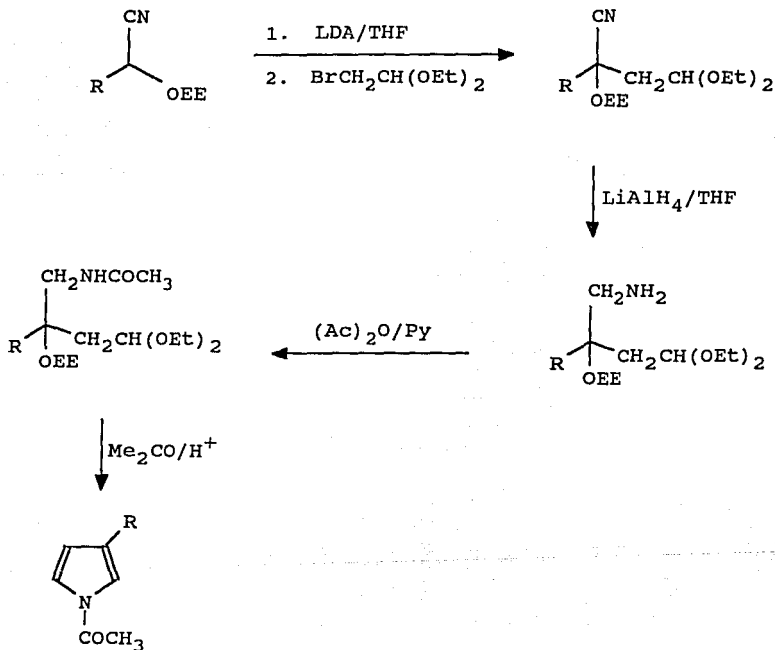
Aprovechando los alcoxinitrilos que se prepararon en la parte 1 se decidió obtener pirroles β -sustituídos utilizando un método³³ que solo puede ser aplicado al β -cetobutiraldehído dimetilacetal **61** para la obtención de 3-metilpirrol **62** (Esquema 13).

Esquema 13



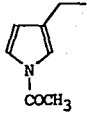
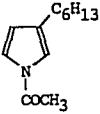

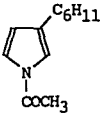

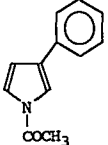
Nuestra modificación consiste en la alquilación de cianhidrinas protegidas, con dietilacetal del bromoacetaldehído como se muestra en el esquema 14.

Esquema 14



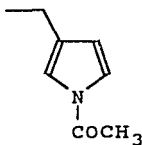
Por este método se prepararon cuatro pirroles β sustituidos mediante la secuencia de reacciones indicadas en la tabla II.

TABLE II

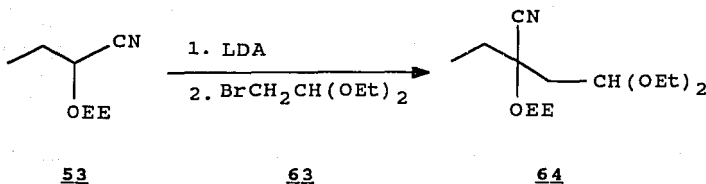
Aldehdo	Alcoxinitrilo	Alcoxinitrilo Alquilado	Alcoxiamina	Alcoxiamida	Pirrol	Rendimiento (%) ^a
R-CHO	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}-\text{C} \\ \\ \text{OEE} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}(\text{OEt})_2 \\ \\ \text{OEE} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}(\text{OEt})_2 \\ \\ \text{OEE} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH Ac} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}(\text{OEt})_2 \\ \\ \text{OEE} \end{array}$		
R=CH ₃ CH ₂	<u>53</u>	<u>64</u>	<u>65^b</u>	<u>66</u>	 COCH_3 <u>67</u>	100
R=C ₆ H ₁₃	<u>68</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>71</u>	 COCH_3 <u>72</u>	28
R= 	<u>73</u>	<u>74</u>	<u>75</u>	<u>76</u>	 COCH_3 <u>77</u>	33
R= 		<u>78</u>	<u>79</u>	<u>80</u>	 COCH_3 <u>81</u>	53

Como se puede observar, una vez reducido el ciano a grupo amino este puede ser acetilado, y puesto que ya se tiene la función aldehído, la insaturación necesaria para formar el pirrol está presente y por tanto solo se necesita un protón sobre el grupo acetamido. Por otro lado, el acetilo sobre el nitrógeno hace más estable al futuro pirrrol.

El primer pirrol que se formó por este método fué el N-acetil-3-etilpirrol **67**. Para lo cual el anión de **53** se generó empleando como base la sal de litio de la diisopropil amina a -78° C en THF como disolvente, la adición de dietil acetal del bromoacetaldehído **63** condujo al producto esperado **64** en un 75% de rendimiento.

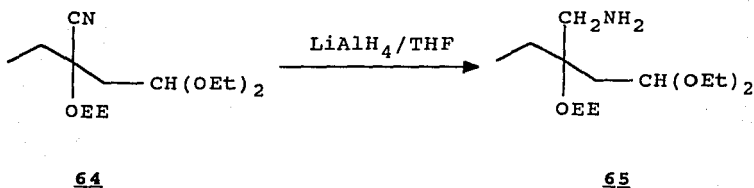


67



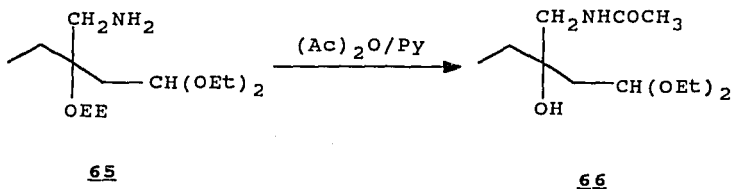
El espectro de RMN del compuesto **64** presenta una señal múltiple en 5.1 ppm correspondiente al protón base del dietilacetal, en 4.8 ppm se localiza el metino de la protección del alcohol, los metilenos vecinos a los oxígenos muestran una señal múltiple en 3.61 ppm, el metileno unido al dietil acetal se presenta como una señal múltiple en 2.1 ppm y entre 1.4 y 1.0 ppm aparece un multiplete para el resto de los protones.

Se realizó la formación de la amina de la molécula **64** con LiAlH_4 , obteniéndose un líquido amarillento que corresponde al compuesto **65** en rendimiento del 21 %.



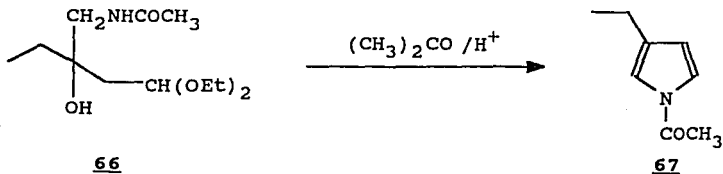
El espectro de IR del producto **65** presenta bandas de absorción del grupo amino en 3380 y 3320 cm^{-1} . En el espectro de RMN se observa una señal múltiple en 4.8 ppm asignada al metino base del acetal, la señal del metino de la protección del alcohol aparece en 4.6 ppm , los protones de los metilenos vecinos a los oxígenos dan una señal múltiple en 3.5 ppm , el metileno base del grupo amino presenta un singulete en 2.6 ppm , una señal múltiple en 1.8 ppm corresponde al metileno unido al dietilacetal, entre 1.3 y 1.7 ppm aparecen sobrepuestas las señales del amino y del metileno de la cadena, los hidrógenos restantes muestran una señal múltiple entre 1.3 y 0.8 ppm .

La acetilación de **65** con anhídrido acético en piridina produce el aminoalcohol **66** en un 90% de rendimiento. Cabe mencionar que esta reacción de desprotección del alcohol no se repitió con otras alcoxiaminas, debido a que se trabajaron de manera distinta, en el caso particular de **65** la piridina se eliminó en medio ácido; por tanto, es posible que bajo estas condiciones haya ocurrido la hidrólisis del acetal.



El espectro de IR del compuesto **66** mostró en 3356 cm^{-1} la banda de absorción del alcohol, y en 1660 cm^{-1} del grupo carbonilo. El espectro de RMN presenta en 6.0 ppm una señal que desaparece con D₂O correspondiente al protón del alcohol, en 4.7 ppm aparece un triplete (6 Hz) para el metino del acetal, una señal en 3.5 ppm debida a los metilenos unidos a los oxígenos, en 3.2 ppm se observa una señal ancha asignada al metileno base de la amida, el protón unido al nitrógeno da una señal en 3.2 ppm que desaparece con D₂O, el metilo del grupo acetilo presenta una señal simple en 1.9 ppm, un doblete en 1.7 ppm (6 Hz) para el metileno vecino al cetal, el metileno de la cadena aparece en 1.4 como un cuarteto (7 Hz) y los hidrógenos faltantes presentan una señal múltiple entre 1.3-0.8 ppm.

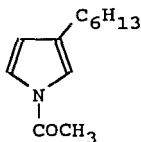
El último paso de la síntesis de **67** consistió en la formación del anillo de pirrol, para lo cual se sometió el compuesto **66** a tratamiento ácido con una cantidad catalítica de ácido p.toluensulfónico en acetona a reflujo obteniéndose de esta manera el producto esperado en rendimiento cuantitativo, el espectro de RMN se obtuvo del producto crudo de reacción.



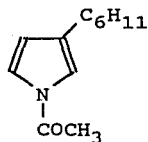
En el espectro de RMN de **67**, se observan las señales debidas al anillo del pirrol en 7.1 (H-5), 7.0 (H-2), y 6.1 ppm (H-4), las señales de metilo del grupo acetilo y el metileno de la cadena se presentan de manera conjunta en 2.4 ppm y el metilo restante forma un triplete en 1.5 ppm (7.5 Hz).

En orden cronológico los siguientes pirroles que se formaron fueron el N-acetil-3-hexilpirrol **72** y el N-acetil-3-ciclohexilpirrol **77**. Para su síntesis se partió de las cianhidrinas protegidas de heptanal **68** y ciclohexanocarboxaldehído **73** respectivamente.

Sobre estas substanciasse realizó la misma secuencia de reacciones descritas para la formación del N-acetil-3-etilpirrol **67**, por lo cual unicamente se hará una reseña de las características espectroscópicas más importantes de cada uno de los aductos que condujeron a la formación del los pirroles **72** y **77**.

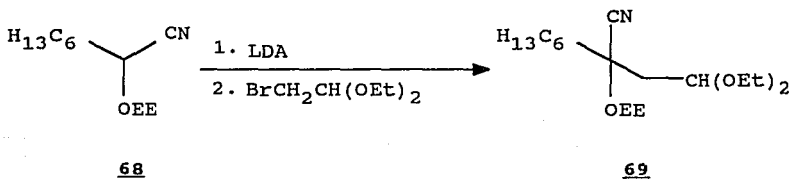


72



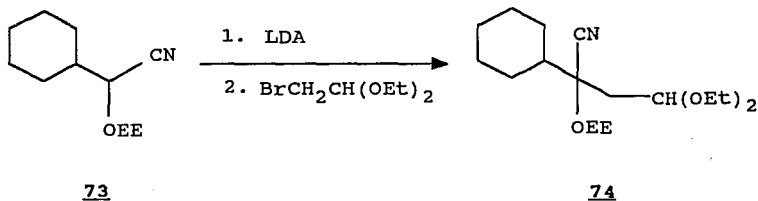
77

Los productos de alquilación de las cianhidrinas protegidas **68** y **73** con el dietil acetal del bromoacetaldehído **63** fueron los alcóxinitrilos alquilados **69** y **74** en rendimientos de 44.4 y 40.0 % de rendimiento respectivamente.



68

69



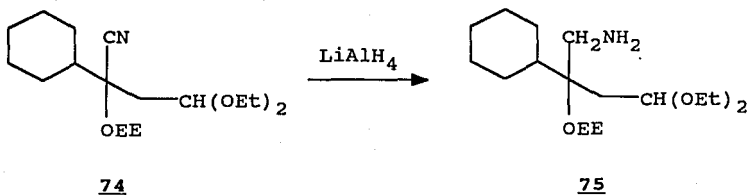
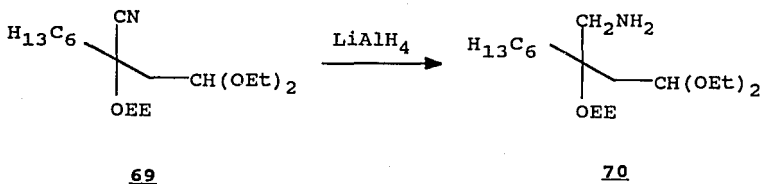
73

74

La espectroscopía de RMN para el compuesto **69** presenta en 5.0 ppm un multiplete del protón base del dietilacetil, en 4.7 ppm aparece un cuarteto (5 Hz) para el metino de la protección del alcohol, los metilenos vecinos a los oxígenos presentan una señal múltiple en 3.5 ppm, el metileno vecino al dietil acetil se puede apreciar por dos dobletes en 2.16 y 2.08 ppm (5.5 Hz) que en conjunto integran para dos protones, en 1.8 ppm se aprecia un multiplete del metileno β al ciano y finalmente entre 1.5-0.8 ppm se observa una señal múltiple que integra para 23 protones correspondiente a los hidrógenos faltantes.

Para el compuesto **74**, la principal diferencia con las señales de RMN ya descritas, es el aumento en la región comprendida entre 2.0-1.5 ppm debida a los hidrógenos axiales del ciclohexilo, los ecuatoriales aparecen de manera conjunta entre 1.4-1.1 ppm con los metilos de los grupos protectores.

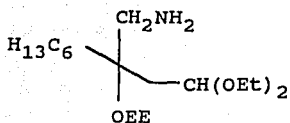
La reducción del grupo nitrilo en **69** y **74** con LiAlH_4 condujo a las alcoxi aminas **70** y **75**.



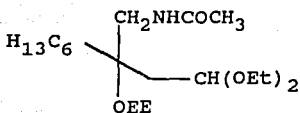
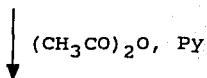
En el espectro de IR del compuesto **70** se observa la banda de absorción del grupo amino en 3395 cm^{-1} . En RMN se observa en 4.7 ppm un multiplete para el metino del dietilacetil, y casi sobrepuesto a el en 4.5 ppm aparece la señal del metino de la protección del alcohol, el sistema de señales típico para los metilenos vecinos a los oxígenos se ubica en 3.5 ppm, la presencia del grupo amino se hace evidente por una señal ancha en 2.7 ppm que desaparece con agua deuterada, el metileno base de la amina se observa como una señal compleja en 2.6 ppm, además en 1.8 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, asignada al metileno vecino al dietilacetil y entre 1.6-0.8 ppm aparecen las señales para el resto de los protones.

Por lo que respecta al compuesto **75**, su espectro de IR mostró la banda de absorción del grupo amino en 3342 cm^{-1} . El espectro de RMN muestra dos señales múltiples en 4.8 y 4.6 ppm debidas a los metinos de la protección del aldehído y alcohol respectivamente, en 3.4 ppm multiplete asignado a los metilenos vecinos a los oxígenos, una señal múltiple comprendida entre 2.9 y 2.7 ppm correspondiente al metileno base de la amina y entre 2.0 y 1.4 ppm se aprecian los protones axiales así como los hidrógenos vecinos al dietilacetil.

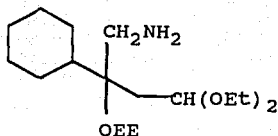
Como producto de acetilación de los compuestos **70** y **75** con anhídrido acético en presencia de piridina se formaron la acetil amina **71** y **76**. La espectroscopía de IR del compuesto **71** muestra en 3333 cm^{-1} banda de absorción para la amida, y en 1660 cm^{-1} para el grupo carbonilo.



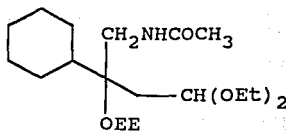
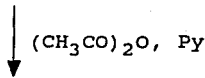
70



71



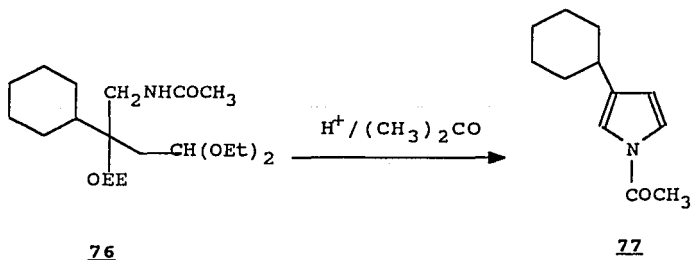
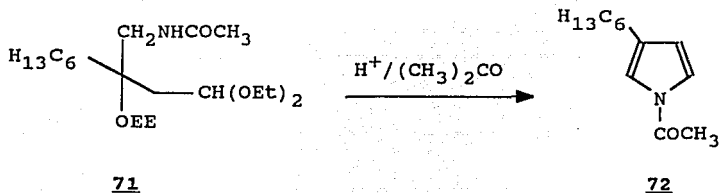
75



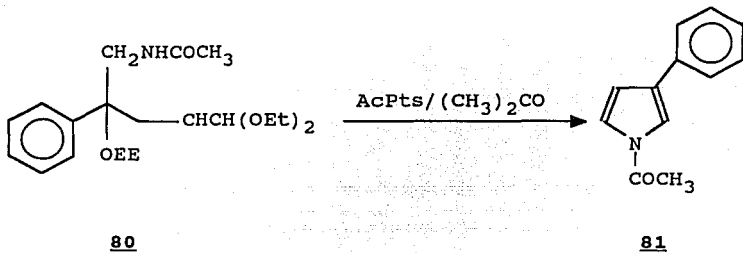
76

En el espectro de RMN se observa una señal ancha entre 6.8 y 6.3 ppm que desaparece con agua deuterada, asignada al protón de la amida, en 4.8, 4.6 y 3.5 ppm aparecen las señales típicas de los metinos y metilenos de las protecciones tanto del alcohol como del aldehído, en 3.1 ppm se observa una señal múltiple del metileno base de la amida, en 1.9 ppm se identifica un singulete que integra para tres hidrógenos y que pertenece al metilo unido al carbonilo, una señal compleja en 1.8 ppm corresponde al metileno vecino al dietilacetral, y a campo alto entre 1.5-0.8 ppm se presentan las señales para los hidrógenos faltantes. En el caso de **76**, el espectro de IR muestra en 3349 cm⁻¹ banda de absorción para la amida y en 1662 cm⁻¹ para el grupo carbonilo. En el espectro de RMN la diferencia apreciable con relación al compuesto anterior es que el metileno base de la amida se desplaza a campo bajo de tal forma que en 3.5 ppm aparece una señal múltiple que integra para 8 hidrógenos, 6 de los metilenos vecinos a los oxígenos y 2 vecinos al nitrógeno.

La etapa que concluye esta síntesis es la reacción de ciclización en la cual los compuestos **71** y **76** se sometieron a un tratamiento ácido con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico en acetona formando los pirroles **72** y **77** en rendimiento del 28 y 33 % respectivamente. En el espectro de RMN del producto **72**, los protones del pirrol se observan en 7.1 ppm (H-5), 7.0 ppm (H-2), y 6.1 ppm (H-3), el metilo de la amida al igual que el metileno unido directamente al heterociclo aparecen en 2.4 ppm como una señal múltiple y entre 1.7 y 0.9 ppm se presentan las señales para los cuatro metilenos y el metilo faltantes. En el caso del compuesto **77** su espectro de RMN muestra una gran similitud con el compuesto anterior, la única diferencia es que el protón de la posición C-2 se desplaza a campo alto observándose una señal múltiple en 6.6 ppm.



Una vez que se completó la síntesis de los pirroles **72** y **77**, se consideró apropiado explorar el comportamiento del aducto **80** en la reacción de ciclización ya que era factible esperar un comportamiento similar al de sus análogos **71** y **76**



Al hacer reaccionar **80** con ácido p-toluensulfónico en acetona, se observó por c.c.f. cambio en la polaridad del compuesto inicial, y su comportamiento de revelado con sulfato cérico indicó la presencia de pirrol. Sin embargo, al igual que en el método de síntesis de la parte 1, en los casos que se tiene fenilo como sustituyente, el pirrol es inestable y se descompone.

Con la finalidad de contar con evidencias inequívocas de la formación-descomposición del 1-acetil-3-fenilpirrol **81**, se realizó una vez más la ciclización de **80**, a diferencia de las pruebas anteriores, en esta ocasión la reacción se efectuó en el tubo de RMN, obteniendo los espectros a diferentes intervalos de tiempo. Este experimento permitió observar la aparición de las señales del pirrol en 6.7 y 7.0 ppm, así mismo se pudo apreciar su desaparición en un tiempo de tres horas después de haber iniciado la reacción.

PARTE

EXPERIMENTAL

Notas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390 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 representen lo siguiente: s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, m = señal múltiple. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 399-B.

El THF se destiló sobre sodio y benzofenona, el éter se destiló sobre hidruro de litio y aluminio.

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 yodo, y una solución de sulfato cérico [25 ml H₂O, 350 g de hielo y 18.8 g de (NH₄)₄Ce(SO₄)₄.2H₂O]. En la purificación de los compuestos por cromatografía flash en capa fina se utilizó sílica gel de 230-400 mallas de Merck.

El término "se trabaja en forma usual" significa que se extrajo con el disolvente indicado, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó la solución con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad.

I. Preparación de cianhidrinas.

Ia. Método general para aldehídos saturados.

1.5 eq. de NaHSO_3 se disuelven en la mínima cantidad de agua, se enfría a 0°C (hielo-agua) y se le agrega lentamente con agitación 1 eq. de aldehído. Después de aproximadamente 30 minutos de agitación, se adiciona poco a poco 3 eq. de cianuro de sodio o de potasio disueltos también en la mínima cantidad de agua posible, la solución adquiere una coloración amarilla. Se deja aumentar la temperatura hasta alcanzar la ambiente, y se mantiene en agitación durante tres horas más, al cabo de las cuales se extrae con AcOEt y se trabaja de la manera usual, tomando la precaución de que la solución acuosa de los lavados adquiera pH 5 mediante la adición de HCl al 10 %. El producto se filtra en una columna empacada con sílica usando hexano: AcOEt (9:1) como eluyente.

Ib. Método para aldehídos insaturados.

Se disuelven en la más pequeña cantidad de agua posible, 1.5 eq. de cianuro de sodio, se le agrega un volumen igual de THF y se enfría la solución a 0°C . Se adiciona lentamente y con agitación magnética 1 eq. del aldehído disuelto en 1.2 eq. de ácido acético, manteniéndose en agitación durante tres horas, la mezcla se diluye con éter, se lava con solución saturada de NaCl , se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora. Al igual que en el método anterior se recomienda filtrar el producto en una columna empacada con sílica, y eluir con hexano:acetato de etilo.

II. Método general para preparación de cianhidrinas protegidas

Se disuelve 1 mol de cualquiera de las cianhidrinas preparadas de acuerdo al método I en un volumen igual de éter, se le agrega una pequeña cantidad de ácido p toluensulfónico y se adiciona gota a gota, controlando que no aumente la temperatura por arriba de 15 a 20°C , 1.2 moles (1.2 eq.) de éter etil vinílico, terminada la adición se mantiene en agitación hasta que la reacción sea completa, se extrae con AcOEt , neutralizando con solución saturada de NaHCO_3 hasta pH ligeramente alcalino y posteriormente se trabaja

en la forma usual. Las cianhidridas protegidas se purifican por destilación a presión reducida o en el caso de las derivadas de benzaldehído o aldehídos similares por cromatografía en columna, usando sílica como soporte, y hexano:AcOEt como eluyente.

III. Método General de alquilación.

A 25 ml. de THF enfriados a 0° C y bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregan 13 mmol (1.3 eq.) de solución de n-BuLi en hexano y 13 mmol (1.3 eq.) de diisopropil amina. Se mantiene en estas condiciones durante 5 minutos; enseguida se disminuye la temperatura a -78° C con un baño de hielo seco-acetona y se agrega gota a gota 10 mmol (1 eq.) de alcóxinitrilodiluido en 10 ml de THF. Después de 15 minutos a la misma temperatura se adicionan 13 mmol (1.3 eq.) del derivado halogenado correspondiente, diluido en THF seco (v/v), se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente espontáneamente y se mantiene en agitación durante 1 a 3 horas más. Se observa el progreso de la reacción por c.c.f. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae en la forma usual (AcOEt). Se purifica por cromatografía flash, eluyéndose con mezclas Hex:AcOEt.

IV. Método general de reducción.

En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo, en cuya boca superior se adapta una trampa de humedad, se adiciona 10 mmol (1 eq.) de alcóxinitrilo alquilado diluido en 10 ml de THF a una solución de 20 mmol (8.0 eq..) de LiAlH₄ en 10 ml de THF. Terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 60° C durante 90 minutos, el curso de la reacción se sigue por c.c.f. hasta desaparición de la materia prima, empleando como eluyente una mezcla de disolventes compuesta por cloroformo:metanol:hidróxido de amonio en relación 60:10:1. Para terminar la reacción se adicionan gota a gota n gr de H₂O, seguidos por la adición de n gr de NaOH al 15% y finalmente 3 n gr de H₂O, el sólido formado se filtra y el disolvente se evapora totalmente. El residuo se purifica por cromatografía flash empleando inicialmente una mezcla de hexano:acetato de etilo en relación 9:1, una vez que se han eluido las fracciones menos polares se aumenta la polaridad del disolvente, a acetato de etilo 100%. n = gr. de LiAlH₄.

V. Método general para preparación de N-acetilderivados.

En un matraz de dos bocas de 50 ml, equipado con agitación magnética, septum para inyectar los reactivos y trampa de humedad; se agrega 10 mmol (1.0 eq.) de alcoxi amina diluida en 50 mmol (5.1 eq.) de piridina seca, se adicionan lentamente 13 mmol (1.3 eq.) de anhídrido acético, manteniéndose en agitación durante dos horas. El curso de la reacción se observa por c.c.f. Consumida la materia prima, se agrega AcOEt y se procede de manera usual en la extracción del producto.

VI. Primer Método general de ciclización

En un matraz de tres bocas, adaptado con agitación magnética, refrigerante y termómetro se adiciona lentamente 10 mmol (1 eq.) de alcoxi amina ó bien de amino alcohol a una solución calentada a 60⁰ C, compuesta por cantidades catalíticas (5 %) de óxido mercuríco, agua y ácido sulfúrico en 20 ml de metanol. Una vez terminada la adición, la reacción se mantiene a reflujo durante 45 minutos, tiempo necesario para que ocurra la reacción, lo cual es notorio porque en c.c.f. se observa la formación de un producto menos polar que la materia prima, el cual revela con luz UV y de manera intensa con solución de CeSO₄ [25 ml H₂O, 350 g de hielo y 18.8 g de (NH₄)₄Ce(SO₄)₄.2H₂O]. La mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de solución saturada de hidróxido de sodio, se extrae con AcOEt y se trabaja de manera usual.

VII. Segundo método general de ciclización.

En un matraz de 25 ml. provisto de agitador magnético y refrigerante en posición de reflujo, se colocan 10 mmol (1.0 eq.) de amina acetilada diluida en 15 ml de acetona y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (5 %), se calienta a reflujo durante de 1 h, siguiendo por c.c.f. la desaparición de la materia prima. Enseguida por medio de una corriente de nitrógeno se evapora la mayor parte de acetona, una vez que se ha enfriado el matraz se añaden 5 ml de AcOEt seguido por la adición de solución de NaOH al 5% hasta alcanzar pH=7.5, se extrae con AcOEt y se lava dos veces con agua, el exceso de humedad se elimina con sulfato de sodio, el disolvente se evapora totalmente. La reacción se trabaja evitando al máximo que la luz incida directamente en el matraz que contiene el producto, lo que se logra cubriéndolo con papel carbón.

Cianhidrina de benzaldehído. 29

Conforme al método Ib se hicieron reaccionar 10.0 g (94 mmol) de **28** obteniéndose 14.0 g de producto crudo, subsecuente purificación en columna, sílica gel, rindió 8.7 g (70%) de producto puro **29**.

IR (película) 3 400, 2240, 15000, 1460.

RMN (CDCl₃): 7.1 (5H, s), 5.2 (1H, s), 4.2 (1H, s desaparece con D₂O).

Cianhidrina protegida de benzaldehído. 30

La protección de 8.6 g (65 mol) del compuesto **29** se efectuó de acuerdo al método II, con 5.6 g (78 mmol) de etil vinil éter para formar en rendimiento cuantitativo el alcóxinitrilo**30**.

IR (película) 3050, 1140, 1080, 1055, 1030, 760, 700.

RMN (CDCl₃): 7.4 (5H, m), 5.5 y 5.3 (1H, s, diastereoisómeros), 5.0 y 4.8 (1H, c, J=5 Hz), 3.5 (2H, m), 1.4-1.0 (6H, m).

Bromuro de propargilo. 31

En un matraz de dos bocas con capacidad de 50 ml adaptado con trampa de humedad, septum y agitador magnético, se colocan 10.0 g (178 mmol) 1 eq. de alcohol propargílico y 20 ml de éter, se enfría a 0^o C y se agregan goteando 16.0 g (59.4 mmol) 3 eq. de PBr₃ diluidos en 10 ml de éter. La reacción se concluye cuando desaparece la materia prima (control por c.c.f.). Se adicionan pequeñas porciones de NaOH al 20 % hasta alcanzar un pH de 7.5, se extrae con cloroformo, procediendo de la manera usual para obtener un líquido incoloro con punto de ebullición de 75^o C, en rendimiento del 31 % . (Lit. p.e. = 88-90^o C).

RMN (CDCl₃): 3.9 (2H, d, J= 3 Hz), 2.5 (1H, t, J= 3 Hz)

2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-fenil-4-pentinitrilo. 32

Siguiendo el método general III, la reacción de 2.3 g (11.6 mmol) del anión de **30** con 2.1 g (18.1 mmol) de bromuro de propargilo **31**, produjeron 1.2 g (32 %) de **32**, que se presentó como un aceite ligeramente amarillo.

IR (película) 3325, 3050, 1060, 1100, 1020, 770, 710.

RMN (CDCl₃): 7.4 (5H, m), 5.0 y 4.8 (1H, m), 3.6 (2H, m), 3.0 (2H, m), 2.0 (1H, t, J=2 Hz), 1.5 y 1.0 (6H, m)

2-Fenil-2-(2-efoxi-1-oxapropil)-4-pentin-1-amina. 33

De acuerdo al procedimiento IV 802 mg (3.2 mmol) de la sustancia 32, se redujeron con 125 mg (6.4 mmol) de LiAlH₄, obteniéndose 280 mg (35%) de un aceite ligeramente amarillo.

IR (película): 3500, 3320, 3050, 2140, 1130, 1100, 1065, 1040, 770, 710.

RMN (CDCl₃): 7.3 (5H, m), 4.6 (1H, m), 3.6-3.0 (4H, m), 2.8 (2H, m), 2.0 y 1.8 (1H, t, J=2 Hz), 1.7-1.3 (2H, s, señal ancha, desaparece con D₂O), 1.3-0.8 (6H, m).

4-Fenil-2-metilpirrol. 34

Por el método de ciclización VI, se hicieron reaccionar 260 mg (1.0 mmol) del compuesto 33 y se produjo 34, como un líquido ligeramente amarillo que se oscurece rápidamente por la exposición al aire.

RMN (CDCl₃): 7.2 (5H, m), 6.9 (1H, m), 6.0 (1H, m), 2.0 (3H, s).

3-Bromo-1-trimetilsilil-1-propino. 35

La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras, en un matraz de dos bocas de 250 ml provisto de septum, agitador magnético y trampa de humedad. Se inicia por la adición de 7.6 g (59 mmol) 1 eq. de 3-trimetilsilil-2-propin-1-ol diluidos en 20 ml de DMF, a una solución a 0^o C de 38.0 g de trifetil fosfina y 1.6 g (100 mmol) de bromo en 50 ml de DMF. Se mantiene en agitación durante 10 hr, posteriormente se adicionan 20 ml de agua, se extrae con éter procediendo de forma usual. El aceite obtenido fué purificado por cromatografía en columna empacada con SiO₂ y eluída con éter de petróleo, obteniéndose 5.6 g (50 %) de 35, p.e. 44-45^o C / 2 mm Hg.

RMN (CDCl₃): 3.7 (2H, s), 0.0 (9H, s).

2-Fenil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-5-trimetilsilil-4-pentinonitrilo. 36

Conforme al método III, 1.0 g (5.2 mmol) del compuesto 30 se alquiló con 1.2 g (6.2 mmol) de 35 obteniéndose 1.0 g (70%) de producto puro.

IR (película) 3050, 2185, 1200, 1180, 1040, 1260, 850.

RMN (CDCl₃): 7.0 (5H, m), 5.0 y 4.7 (1H, c, J=5 Hz), 3.5 (2H, c, J=6 Hz), 2.9 (2H, m), 1.3 (3H, d, J=5 Hz), 1.1 (3H, t, J=6 Hz), 0 ppm [9H, s, Si(CH₃)₃].

2-Fenil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-5-trimetilsilil-4-pentin-1-amina. 37

Según el método IV, a partir de 960 mg (3.0 mmol) de 36 y 231 mg (6.0 mmol) de LiAlH₄ se obtuvieron dos productos de los cuales el menos polar presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (película) 3300, 3050, 2185, 1130, 1180, 1050, 1260, 850, 765, 700.

RMN (CDCl₃): 7.2 (5H, m), 4.6 y 4.5 (1H, c, J=5 Hz), 3.3-2.9 (4H, m), 2.7 (2H, m), 1.3-0.8 (6H, m), 0 ppm [9H, s, Si(CH₃)₃].

Cianhidrina de pentanal. 40

Se trabajó con 10.0 g (116 mmol) de valeraldehído de acuerdo a la técnica I para obtener 10.5 g, 80% de rendimiento de la cianhidrina correspondiente 40, como un líquido amarillo.

IR (película) 3450, 1070.

RMN (CDCl₃): 4.4 (1H, t, J= 6 Hz), 3.8 (1H, s, señal ancha, desaparece con agua deuterada), 1.8 (2H, m), 1.5 -1.1 (4H, m), 0.8 (3H, m).

Cianhidrina protegida de pentanal. 41

10.0 g (88.4 mmol) de 40 se hicieron reaccionar con 7.0 g (88.4 mmol) de etil vinil éter de acuerdo a la técnica II, produciendo 15.7 g del producto 41 que corresponde a un 96 % de rendimiento de un líquido incoloro con punto de ebullición de 85^o C / 1.5 mm de mercurio.

IR (película) 1180, 1150, 1100, 1020.

RMN (CDCl₃): 4.9 y 4.8 (1H, c, J=5 Hz, diastereoisómeros), 4.4 y 4.2 (1H, t, J=6 Hz, diastereoisómeros), 3.5 (2H, m), 2.0-1.6 (2H, m), 1.6-1.0 (4H, m), 0.7 (3H, t).

4-Metil-3,5-dioxa-7-octino. 42

Se mezclan 18.0 g (323 mmol) 1 eq. de alcohol propargílico en un volumen igual de éter etílico, y unos cristales (5 %) de ácido p-toluensulfónico, se adicionan gota a gota (387 mmol) 1.2 eq. de éter etil vinílico, controlando que no aumente la temperatura arriba de 15-20^o C, siguiéndose el curso de la reacción por c.c.f., observándose un solo producto, la mezcla de reacción se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ hasta pH ligeramente alcalino, se extrae con AcOEt y se trabaja la reacción de manera usual.

IR (película) 3300, 1040, 1080, 1130, 1150.

RMN (CDCl₃): 4.8 (1H, c, J=5 Hz), 4.1 (2H, d, J=3 Hz), 3.5 (2H, m), 2.3 (1H, t, J=3 Hz), 1.0-1.5 (6H, m).

1-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-heptino. 46

En un matraz de dos bocas de 100 ml, equipado con agitación magnética, septum para inyectar reactivos, atmósfera de nitrógeno y sumergido en un baño de hielo seco acetona, se colocan 20 ml de THF anhidro y 5.8 g (6.5 mmol) de alcohol propargílico protegido **42** diluido en 5 ml de THF, posteriormente se gotean 1.2 g (19.03 mmol) 1.1 eq. de BuLi, seguidos por la adición de 9.2 g (51.7 mmol) 1.1 eq. de HMPA, transcurridos 10 minutos se añaden 6.8 g (50.1 mmol) 1.1 eq. de bromobutano diluidos en 5 ml de THF. La reacción se termina 5 horas después, añadiendo 30 ml de agua, el THF se evapora en el rotavapor y la fase acuosa se extrae con AcOEt, procediendo de la manera usual. Se obtuvieron 7.9 g del compuesto alquilado **46** (95 %), p.e. 75^o C / 2 mm Hg.

IR (película) 2260, 1180, 1160, 1050, 1030.

RMN (CDCl₃): 4.9 (1H, c), 4.2 (2H, t), 3.6 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.6-0.7 (13H, m).

2-Heptin-1-ol. 47

En un matraz de 250 ml, equipado con agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo, se colocan 7.9 g (43.3 mmol) de 1-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-heptino **46** diluidos

en un volumen igual de THF, y 15 ml de metanol, se le adiciona una solución de HCl-H₂O (20 %) en cantidad tal que forme una mezcla homogénea, se calienta a reflujo durante el tiempo necesario para que se produzca la hidrólisis total, enseguida se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con AcOEt procediendo de la manera usual, se producen 4.7 g de producto hidrolizado en rendimiento practicamente cuantitativo.

IR (película) 3480, 2260.

RMN (CDCl₃): 4.2 (2H, t), 2.2 (2H, m), 1.6 (1H, s, desaparece con agua deuterada), 1.3 (4H, m), 0.9 (3H, t).

1-Bromo-2-heptino. 48

En un matraz de dos bocas con agitación y trampa de humedad se adicionan 1.1 g (9.9 mmol) de 2-heptin-1-ol **47**, a una solución enfriada a 0° C de 5.5 g (21.6 mmol) de trifenil fosfina y 1.5 g (9.9 mmol) de Br₂ en 25 ml de DMF (anhidra); una vez terminada la adición la reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. Se extrae con éter y procediendo de la manera usual, se obtuvieron 800 mg (50 %) de 1-Bromo-2-heptino.

IR (película) 2250, 620.

RMN (CDCl₃): 3.9 (2H, t), 1.5 (2H, m), 1.1 (4H, m), 0.9 (3H, m).

2-Butil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-4-nononitrilo. 50

Por medio del método general **III** se trató 1.0 g (5.6 mmol) del compuesto **41** con 5.0 g (7.6 mmol) de litio diisopropilamina y 1.3 g (7.6 mmol) de **48**, para dar 1.1 g 75% de rendimiento de un líquido ligeramente amarillento correspondiente al compuesto **50**.

IR (película) 2240, 1140, 1080, 1050.

RMN (CDCl₃): 5.0 ppm (1 H, c, J=5 Hz), 3.5 (2H, m), 2.5 (2H, t, J=2.5 Hz), 2.1-2.0 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.5-1.1 (16H, m), 1.0-0.6 (6H, m).

5-Aminometil-7-undecin-5-ol. 51

Por medio del procedimiento general **IV** se hizo reaccionar 1.0 g (3.5 mmol) del

compuesto **50** que además de reducirse, se hidrolizó directamente para obtener 253 mg, 20 % de rendimiento del compuesto **51** presentándose como un líquido ligeramente amarillo, el cual por exposición con el medio ambiente se oscurece fácilmente.

RMN (CDCl₃): 3.5 (3H, s, señal ancha que desaparece con agua deuterada), 2.8 (2H, m), 2.3 (2H, m), 2.1 (4H, m), 1.8-1.3 (10H, m) 1.1-0.6 (6H, m).

4-Butil-2-pentilpirrol. 52

Aplicando la técnica VI, con 100 mg (0.4 mmol) del compuesto **51**, se obtuvo el pirrol **52** como un líquido ligeramente amarillo.

RMN (CDCl₃): 7.8-6.8 (1H, señal ancha sobre la línea base que desaparece con agua deuterada), 6.4 (1H, m), 5.7 (1H, m), 1.8-1.1 (14H, m), 1.0-0.7 (6H, m).

2-(2-Etoxi-1-oxapropil)-butanonitrilo. 53

Empleando el método II, con 5.0 g (58.8 mmol) de cianhidrina de propanal y 4.2 g. (58.8 mmol) de etil vinil éter se obtiene en rendimiento cuantitativo el alcóxido nitrilo **53** que proporcionó los siguientes datos espectroscópicos.

IR (película) 2250, 1050, 1100, 1180.

RMN (CDCl₃): 4.8 y 4.9 (1H, c, J=5 Hz), 4.4 y 4.2 (1H, t, J=6 Hz), 3.5 (2H, m), 1.8 (2H, c, J=6 Hz), 1.4-0.9 (9H, m).

2-Etil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-4-nononitrilo. 54

Se hizo reaccionar 1.0 g (7.3 mmol) del compuesto **53**, bajo las condiciones descritas en la técnica III para obtener 88 mg del alcóxido nitrilo alquilado **54**, en 54.7% de rendimiento como un líquido ligeramente amarillo.

IR (película) 2240, 1140, 1080, 1050, 1020.

RMN (CDCl₃): 5.0 (1H, c, J=5 Hz), 3.6 (2H, m), 2.7 (2H, t, J=2.7 Hz), 2.2 (2H, m), 2.0-1.2 (6H, m), 1.1-0.8 (12H, m).

2-Etil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-4-nonin-1-amina. 55

Por medio del procedimiento IV se preparó **55** partiendo de 466 mg (1.8 mmol) de **54**,

obteniendo 142 mg, 30 % de rendimiento un líquido amarillo que por exposición al aire se oscurece.

RMN (CDCl₃): 5.0 (1H, m), 3.5 (2H, m), 2.7 (2H, s), 2.4 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.8 (2H, m, desaparece con agua deuterada), 1.7-1.2 (14H, m), 1.0-0.7 (6H, m).

2-Etil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-8-fenil-4-octinonitrilo. 58

Se hicieron reaccionar 300 mg (.002 mol) del compuesto **53**, con 591 mg (.0025 moles) del haluro **57** bajo las condiciones descritas en el método **III** para obtener 110 mg del alcoxinitrilo alquilado **58**, en 40% de rendimiento como un líquido ligeramente amarillo. RMN (CDCl₃): 7.1 (5H, s), 4.9 (1H, c, J= 5 Hz), 3.5 (2H, m), 2.7 (4H, m), 2.1 (2H, m), 1.8 (2H, m), 1.5-0.9 (11H, m).

2-Etil-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-8-fenil-4-octin-1-amino. 59

Por medio del procedimiento **IV** se preparó **59** partiendo de 236 mg (0.75 mmoles) de **58**, obteniendo 69 mg, 30% de rendimiento de un líquido amarillo.

RMN (CDCl₃): 7.1 (5H, s), 4.1 (1H, m), 3.4 (2H, m), 2.8 (4H, m), 2.4 (2H, m), 2.1 (4H, m), 1.7 (2H, m), 1.4-0.7 (11H, m).

2-Etil-4,4-dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-butanonitrilo. 64

Se trabajó con 2.0 g (12.7 mmol) de alcoxinitrilo **53**, y 3.5 g (16.5 mmol) de dietil acetal del bromoacetaldehído **63** de acuerdo a la técnica **III** para formar 2.6 g (75%) de un aceite amarillento que corresponde al compuesto **64**

RMN (CDCl₃): 5.1 (1H, m), 4.8 (1H, C, J=5 Hz), 3.6 (6H, m), 2.2 y 2.0 (2H, d, J=4.5 Hz), 1.4-1.0 (17H, m).

2-Etil-4,4-dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-butanamina. 65

Se siguieron las condiciones de reacción descritas en el método **IV** empleando 924 mg (3.4 mmoles) del compuesto **64**, el producto se purificó por cromatografía flash obteniéndose 199 mg del compuesto **65** con un rendimiento del 21 %.

IR (película) 3320, 3380, 1120, 1100, 1040.

RMN (CDCl₃): 4.8 (1H, m), 4.6 (1H, c, J= 5 Hz), 3.5 (6H, m), 2.6 (2H, s), 1.8 (2H, m), 1.7-1.3 (4H, m), 1.3-1.0 (12H, m), 0.8 (3H, t).

N-Acetil-2-etil-4,4-dietoxi-2-hidroxibutanamía. 66

Se sometieron a reacción 199 mg (0.7 mmol) del compuesto **65**, bajo las condiciones descritas en la técnica V, obteniéndose en rendimiento cuantitativo el producto **66**.

IR (película) 3356, 1660, 1180, 1050.

RMN (CDCl₃): 6.0 (1H, señal ancha, desaparece con agua deuterada), 4.7 (1H, t, J=6 Hz), 3.5 (4H, m), 3.2 (2H, s), 3.2 (1H, s), 1.9 (3H, s), 1.7 (2H, d, J=6 Hz), 1.4 (2H, c, J=7 Hz), 1.3-0.8 (9H, m).

1-Acetil-3-etilpirrol. 67

Por medio del método VII, se trataron 87 mg (0.3 mmol) del compuesto **66**, obteniéndose en rendimiento cuantitativo (34 mg) el pirrol **67**.

RMN (CDCl₃): 7.1 (1H, m), 7.0 (1H, s), 6.1 (1H, m), 2.4 (5H, m), 1.1 (3H, t).

2-Hidroxiocetanonitrilo. 68'

Se trabajó con 5.0 g (44.5 mmol) de heptanal de acuerdo a la técnica I, para obtener 7.6 g de la cianhidrina **68'**, que se presentó como un líquido amarillo en un rendimiento del 60 %.

IR (película) 3450.

RMN (CDCl₃): 4.4 (1H, t, J=6 Hz), 2.1 (1H, s, señal ancha que desaparece con agua deuterada), 1.8 (2H, m), 1.1-1.0 (8H, m), 0.8 (3H, t, J=7.5 Hz).

2-(2-Etoxi-1-oxapropil)-octanonitrilo. 68

Se siguieron las condiciones descritas en el método II, con 3.6 g (26 mmol) de la cianhidrina **68** obteniéndose en rendimiento cuantitativo la cianhidrina protegida **68**.

IR (película) 1130, 1120, 1080, 1060.

RMN (CDCl₃): 4.9 (1H, m), 4.4 y 4.3 (1H, t, J=6 Hz), 3.6 (2H, m), 2.0-1.6 (2H, m), 1.5-1.0 (14H, m), 0.9 (3H, t).

2-(2-Dietoxietil)-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-octanonitrilo. 69

Se trabajó con 1.8 g (8.4 mmol) de alcoxinitrilo **68**, y 2.1 g (11.0 mmol) de dietil acetal del bromoacetaldehído **63** de acuerdo a la técnica **III** para formar 1.2 g (44.4 %) de **69**, aceite ligeramente amarillo.

RMN (CDCl₃): 5.0 (1H, m), 4.7 (1H, c, J=5 Hz), 3.5 (6H, m), 2.1 y 2.0 (2H, d, J=6 Hz), 1.8 (2H, m), 1.5-1.0 (20H, m), 0.8 (3H, t).

2-(2-dietoxietil)-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-1-octanamina. 70

Aplicando la técnica **IV** se hicieron reaccionar 178 mg (5.4 mmol) de **69**, se obtuvieron 58 mg (32 %) de la amina **70**.

IR (película) 3395, 1119, 1084, 1056, 1000.

RMN (CDCl₃): 4.7 (1H, m), 4.5 (1H, m), 3.5 (6H, m), 2.7 (2H, s, señal ancha que desaparece con agua deuterada), 2.6 (2H, m), 1.8 (2H, m), 1.6-1.0 (20H, m), 0.8 (3H, t).

N-Acetil-2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-1-octanamina. 71

El tratamiento de 450 mg (1.3 mmol) del compuesto **70** de acuerdo a la técnica **V**, produjo **71** en rendimiento de 90 %.

IR (película) 3333, 1660, 1120, 1056, 1000.

RMN (CDCl₃): 6.8-6.3 (1H, señal ancha desaparece con agua deuterada), 4.8 (1H, m), 4.6 (1H, m), 3.5 (6H, m), 3.1 y 3.0 (2H, m), 1.9 (3H, s), 1.8 (2H, m), 1.5-1.0 (22H, m), 0.8 (3H, t).

N-Acetil-3-hexilpirrol. 72

Siguiendo las condiciones de reacción descritas en el método **VII**, se hicieron reaccionar 190 mg. (0.5 mmol) del compuesto **71**, obteniéndose 35 mg (28 %) del pirrol **72**.

RMN (CDCl₃): 7.1 (1H, m), 7.0 (1H, s), 6.1 (1H, m), 2.4 (5H, m), 1.7-1.1 (8H, m), 9.0 (3H, t).

2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-ciclohexilacetoni-trilo. 73

La reacción de 6.5 g (47.4 mmol) de la cianhidrina de ciclohexanocarboxaldehído con 3.7 g (54.1mmol) de etil vinil éter siguiendo las condiciones de reacción del método II, producen 10.0 g de producto crudo, que al purificarse pesa 9.3 g (93%) de un líquido incoloro que corresponde al compuesto 73.

RMN (CDCl₃): 4.8 y 4.7 (1H, c, J=5 Hz), 4.1 y 4.0 (1H, d, 4.5 Hz), 3.5 (2H, m), 2.0-1.5 (6H, m), 1.4-1.0 (11H, m).

4,4-Dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-ciclohexilbutanonitrilo. 74

2.7 g (13.0 mmol) de 73, se alquilaron con 3.3 g (16 mmol) de dietil acetal del bromoacetaldehído 63, por el método general de alquilación III, se obtuvieron 1.8 g (40 %) de un líquido transparente que proporcionó los siguientes datos espectrocópicos:

IR (película) 1125, 1100, 1045.

RMN (CDCl₃): 5.0 (1H, m), 4.7(1H, m), 3.5 (6H, m), 2.1 y 2.0 (2H, d, J=6 Hz), 2.0-1.5 (6H, m), 1.4-1.0 (17H, m).

2-(2-Dietoxietil)-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-ciclohexiletanamina. 75

Se trabajó con 2.9 g (8.9 mmol) de 74, y 679 mg (17.9 mmol) de LiAlH₄ de acuerdo a la técnica general de reducción IV, se obtiene un 11 % de rendimiento del producto esperado más una pequeña cantidad 4.6 % de un producto más polar que corresponde al compuesto reducido pero sin la protección del alcohol. La separación de ambos productos se realizó por cromatografía flash, el producto menos polar 76 presentó las siguientes características estectrocópicas.

IR (película) 3342, 1119, 1080, 1055.

RMN (CDCl₃): 4.8 (1H, m), 4.6 (1H, m), 3.4 (8H, m), 2.8 (2H, m), 1.9 (2H, m), 1.5 (6H, m), 1.1-1.3 (17H, m).

N-Acetil-4,4-dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-ciclohexilbutanamina. 76

Se trabajó con 124 mg (0.37 mmol) de 75, de acuerdo a la técnica V, para obtener el producto 76 en 85 % de rendimiento.

IR (película) 3349, 1662 , 1118, 1081, 1054, 1030.

RMN (CDCl₃): 7.1-6.8 (1H, s, señal ancha, desaparece con agua deuterada), 4.8 (2H, m), 3.5 (8H, m), 1.9 (5H, m), 1.6 (6H, m), 1.4-0.9 (17H, m).

N-Acetil-3-ciclohexilpirrol. 77.

Aplicando la técnica VII con 124 mg del compuesto 76, se obtuvo 20 mg (53 %) del pirrol N-acetilado 77.

RMN (CDCl₃): 7.1 (1H, m), 6.6 (1H, m), 6.1 (1H, m), 2.4 (3H, s), 2.0-1.0 (11H, m).

4,4-Dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-fenilbutanonitrilo. 78

Siguiendo las condiciones descritas en el método III, se hizo reaccionar 1.0 g (5.2 mmol) del compuesto 30, con 1.2 g (6.7 mmol) de dietil acetal del bromoacetaldehído 63 formándose 1.0 g (70 %) de 78 que se presentó como un líquido ligeramente amarillo.

RMN (CDCl₃): 7.4 (5H, m), 5.0 y 4.8 (2H, m), 3.5 (6H, m), 1.8 (2H, m), 1.3-0.9 (12H, m).

4,4-Dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-fenil-1-butanamina. 79

De acuerdo al método IV se hicieron reaccionar 855 mg (2.6 mmol) de 78 con 197 mg (5.2 mmol) de LiAlH₄, obteniendo 173 mg de producto 79 en 20 % de rendimiento.

IR (película) 3300 y 3360, 3050, 1205, 1060, 1040 , 1025, 750, 700

RMN (CDCl₃): 7.3 (5H, m), 4.6 (1H, c, J=5 Hz), 4.4 (1H, c, J=5 Hz), 3.3 (6H, m), 2.7 (2H, m), 2.6 (2H, s, desaparece con agua deuterada), 1.7 (2H, m), 1.3-0.8 (12H, m).

N-Acetil-4,4-dietoxi-2-(2-etoxi-1-oxapropil)-2-fenilbutanamina. 80

La reacción de acetilación de 176 mg del compuesto 79, se realizó siguiendo la metodología V, obteniendo 74 mg, 90 % de rendimiento del derivado acetilado 80.

IR (película) 3350, 3050, 1655, 1200, 1130, 1080, 1045, 760, 700.

RMN (CDCl₃): 7.3 (5H, m), 6.5-5.9 (1H, señal ancha desaparece con agua deuterada), 4.6 (2H, m), 3.8-3.0 (8H, m), 1.9 (5H, m), 1.4-0.8 (12H, m).

N-Acetil-3-fenilpirrol. 81

A una solución de 37 mg de **80** en $(CD_3)_2CO$, en un tubo de resonancia, se agregaron 2 mg de ácido p-toluensulfónico. Se agitó manualmente y transcurridos 60 minutos se corrió el segundo espectro de una serie de seis, en el cual se puede apreciar claramente la formación del pirrol y la posterior descomposición del mismo.

RMN ($CDCl_3$): 7.0 (7H, m), 6.7 (1H, m), 2.0 (3H, s).

CONCLUSIONES

Se obtuvieron 5 diferentes γ -aminoacetilenos por la reducción de ciano acetilenos obtenidos por alquilación de alcoxnitrilos con halogenuros propargílicos.

Se demuestra la anillación regiodiferenciada de γ -amino acetilenos para formar el heterociclo de cinco miembros, produciendo pirroles 2,4-disustituidos.

Las condiciones de la anillación regioselectiva son demasiado drásticas para mantener la integridad de los pirroles 2,4-disustituidos, debido al carácter electrodonador de los sustituyentes.

La obtención de pirroles 3-sustituidos por alquilación de alcoxnitrilos con el dietil acetal del bromoacetaldehído es un método general puesto que las condiciones de reacción son compatibles con una gran cantidad de funcionalidades. Quizá el principal problema del método se encuentra en el paso de alquilación debido a que el agente alquilante es poco reactivo (en las condiciones usadas para los alcoxnitrilos) y por tanto los rendimientos no son altos; sin embargo, esto se compensa con la accesibilidad de las materias primas.

La etapa de reducción del grupo ciano a amino es difícil de repetir y se observó que es dependiente de la calidad del hidruro de litio y aluminio que se use, algunas veces se obtiene la amina sin el grupo etoxietilo y en otras ocasiones se conserva. Lo anterior se puede deber a que en la molécula que contiene el nitrilo están presentes funcionalidades oxigenadas, favoreciendo la interacción con el aluminio.

El paso final para la obtención de los pirroles se lleva a cabo en buenos rendimientos como lo demuestra el obtenido con el pirrol 67 y que la estabilidad de los pirroles incrementa al tener un grupo acetilo sobre el nitrógeno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones, R. A.; Bean, G. R. "The Chemistry of Pyrroles", Academic Press, London (1977).
- 2.- De Rosa, M. *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 585 (1982).
- 3.- Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev.* **58**, 1703 (1989).
- 4.- Shum, P. W.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **31**, 6785 (1990).
- 5.- Patil, A. O.; Heger, A. J.; Wuld, F. *Chem. Rev.* **88**, 183 (1988).
- 6.- Collard, D. M.; Fox, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 9415 (1991).
- 7.- Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Synthesis*. 353 (1985).
- 8.- Anderson, H. J.; Riche, C. R.; Costello, T. G.; Loader, C. E.; Barnett, G. H. *Can. J. Chem.* **56**, 654 (1978).
- 9.- Barker, P.; Gendler, P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **43**, 4849 (1978).
- 10.- Sonnet, P. E. *J. Org. Chem.* **37**, 924 (1972).
- 11.- Bélanger, P. *Tetrahedron Lett.* 2505 (1979).
- 12.- Rocach, J. Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron Lett.* **22**, 4901 (1981).
- 13.- Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **48**, 3214 (1983)
- 14.- Candy, C. F.; Jones, R. A.; Wright, P. H. *J. Chem. Soc. (c)* 2563 (1970).
- 15.- Chadwick, D. J.; Hodgson, S. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 93 (1983).

- 16.- 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).
- 17.- Bean, G.B.; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol 48, Wiley Interscience, New York (1990), págs 105-294.
- 18.- Lardicci, L.; Menicagli, R. *J. Org. Chem* **38**, 2361 (1973).
- 19.- Sakai, M. K.; Suzuki, A.; Nunami, K.; Yoneda, N.; Onoda, Y.; Iwasawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2384 (1980).
- 20.- Miyashita, M.; Awen, B. Z. E.; Yoshikoshi, A. *Synthesis.* 563 (1990).
- 21.- Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis.* 833 (1988).
- 22.- a) Corey, E. J.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4926 (1969).
- b) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Engl.* **15**, 639 (1976).
- c) Miyashita, M.; Yanami, T.; Kumasawa, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 2149 (1984).
- 23.- Stork, G.; Borch, R. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 935 (1964).
- 24.- Stork, G.; Maldonado, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5286 (1971).
- 25.- Mowry, D. T. *Chem. Rev.* **42**, 189 (1948).
- 26.- Henry, L. *Ber.* **7**, 753 (1874).
- 27.- Still, W. C.; Kaham, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 28.- Stacy, G. W.; Miculec, R. A. *Org. Synth., Coll.*, **4**, 13 (1963).

- 29.- Colvin, E. W. *Chem. Soc. Rev.* 7, 15 (1978).
- 30.- Han, M.M.; Sammes, P.G.; Kenewel, P.D.; Taylor, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 307 (1982).
- 31.- Nystrom, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2544 (1955).
- 32.- Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2582 (1956).
- 33.- a) Plieninger, H.; Bauer, H.; Buhler, W.; Kurze, J. *Ann.* 69 (1964).
- b) Plieninger, H.; Buhler, W. *Angew. Chem.* 71, 163 (1959).