



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE PIRROLES
1.3 -DISUSTITUIDOS"

ESTADIALES
QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA

P R E S E N T A :

MARIA EUGENIA MARTINEZ YEPEZ



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

	PAGINA
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
RESULTADOS Y DISCUSION	39
DESARROLLO EXPERIMENTAL	54
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFIA	65
INDICE ANALITICO	69

1. INTRODUCCION

Los sistemas de anillos monoheteroatómicos insaturados de 5 miembros como el pirrol presentan gran interés ya que se encuentran en muchos compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Por ejemplo, algunos de ellos presentan actividad fisiológica, al estar presentes en el grupo hemo de la hemoglobina y en pigmentos como la clorofila. En ello reside la importancia de desarrollar técnicas eficientes para la síntesis de estos compuestos.

Estos anillos heteroatómicos son clasificados como " π excesivos" es decir, son ricos en electrones y en consecuencia son atacados rápidamente por agentes electrofílicos. En el pirrol el ataque procede preferencialmente en la posición 2 con respecto a la posición 3. Es por esta razón que sintetizar pirroles 3-sustituídos a partir del pirrol mismo es difícil.

Se conocen diversos métodos sintéticos para la obtención de estos pirroles sustituidos a partir del pirrol mismo mediante la introducción de grupos funcionales en las posiciones 1 ó 2 del anillo, los cuales favorecen la sustitución en la posición 3, ó bien pueden ser transpuestos a esa posición para obtener el pirrol 3-sustituído deseado. En los pasos finales se eliminan esos grupos que no se desean en el producto final.

Sin embargo, el método de Paal-Knorr para sintetizar pirroles a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos monosustituídos con aminas primarias alifáticas ó aromáticas es excelente. La ciclización procede normalmente con buen rendimiento y el fácil acceso al compuesto dicarbonílico es de la mayor

importancia en la aplicabilidad de este método. A este respecto, recientemente se han descubierto nuevos métodos de preparación de estos compuestos.

Este trabajo presenta una opción nueva e interesante para la obtención de los compuestos 1,4-dicarbonílicos con sustituyentes en la posición 2, partiendo de un aldehído α,β -insaturado como es la acroleína, y a través de la reacción de Paal-Knorr, obtener pirroles 1,3-disustituídos.

2. ANTECEDENTES

El pirrol y sus derivados han generado una gran cantidad de investigaciones debido a la importante actividad biológica de muchos de estos compuestos.

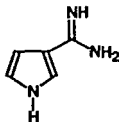
2.1 USOS DEL PIRROL

Concretamente, los pirroles 1,3-disustituídos, compuestos en los cuales se centra el objetivo de este estudio, presentan aplicación práctica como:

- 1) Metabolitos y principios letales en microorganismos.
- 2) Precursores en la síntesis de otros compuestos.
- 3) Componentes de compuestos con actividad biológica.
- 4) Macromoléculas en estructuras poliméricas.

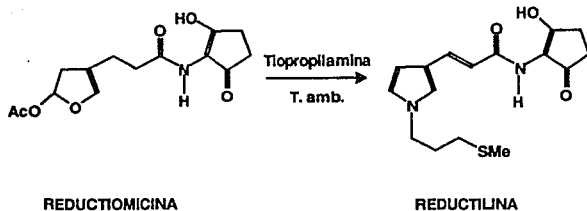
2.1.1) METABOLITOS Y PRINCIPIOS LETALES EN MICROORGANISMOS

La pirrol-3-carbamidina es el principio letal de la *Nierembergia Hippomanica*, una planta común en Argentina, la cual se almacena en el hígado y produce la muerte en animales por ingestión de la misma¹. El compuesto se obtiene por tratamiento metanólico de la planta, seguido de una percolada a través de poliamida en cloroformo (Esquema 1).



ESQUEMA 1

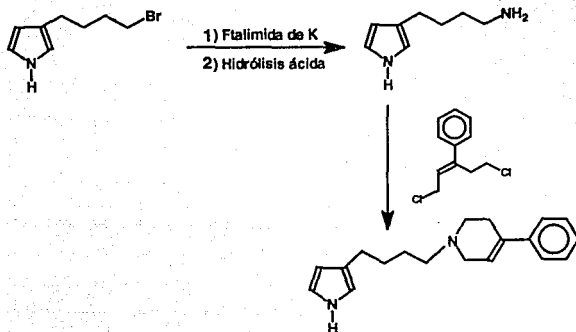
También se ha determinado la estructura del pirrol 1,3-disustituido Reductilina, metabolito de *Streptomyces orientalis*² (Esquema 2). Este compuesto puede obtenerse a partir de la Reduictomicina, antibiótico antitumoral, o bien a partir del 4-cianopropanal.



ESQUEMA 2

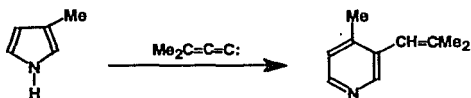
2.1.2) PRECURSORES EN OTRAS SINTESIS

Los pirroles 1,3-disustituidos también son importantes porque pueden ser material de partida para la síntesis de derivados más complejos. Así, un compuesto piridínico que actúa sobre el sistema nervioso central, se obtiene del pirrol 3-(4-bromobutil)-N-sustituido³, como se indica en el Esquema 3.



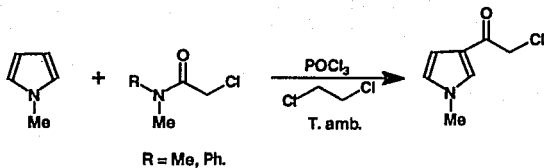
ESQUEMA 3

También se sintetizan 3-vinilpirridinas a partir de metilpirroles, tratándolos con carbenodimetilvinilindeno⁴, según se muestra en el Esquema 4.



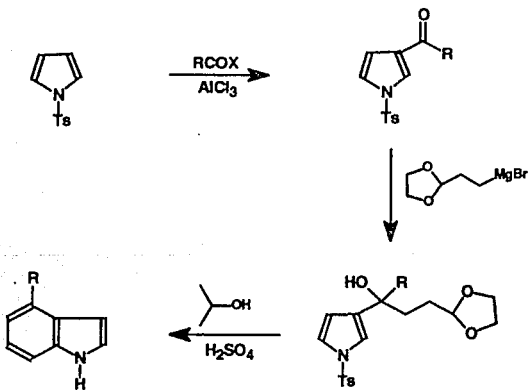
ESQUEMA 4

Las porfirinas pueden sintetizarse a partir de los pirroles-1-sustituídos-3-cloroacetilo, los cuales son obtenidos por reacción del N-pirrol sustituido con N,N-dimetil-2-cloroacetamida en POCl_3 . Estos cloropirroles son intermediarios clave en la síntesis de compuestos farmacológicamente activos⁵(Esquema 5).



ESQUEMA 5

Algunos indoles son sintetizados a partir de pirroles, como el ilustrado en el esquema 6. Los primeros son importantes como unidad estructural para productos con actividad biológica como alcaloides ⁶.



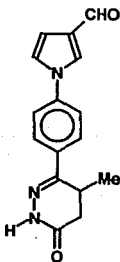
R = metilo, ciclohexilo, etoxicarbonil.

ESQUEMA 6

2.1.3) COMPONENTES DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

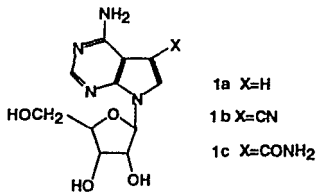
Los pirroles se encuentran formando parte de las estructuras de antibióticos (pirrolnitrilo) que presentan actividad sobre varios microorganismos. Así mismo, presentan aplicación práctica en el área farmacéutica, cuyos derivados sintéticos se han concentrado en dos áreas: drogas antiinflamatorias y drogas con actividad sobre el sistema nervioso central, incluyendo efectos antihipertensivos.

El siguiente pirrol, obtenido a partir de la 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona por tratamiento con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano-3-carboxaldehído, es empleado como antihipertensivo y contractor del miocardio⁷ (Esquema 7).



ESQUEMA 7

Empleando el pirrol-3-carboxilato ó el 3-carbonitrilo⁸ se sintetizan compuestos con acción antitumoral como son la Toyocamicina (1a), la Sanglvamicina (1b) y la Tubercidina (1c), estructuras indicadas en el Esquema 8. El pirrol de partida se somete a ribosilación y posterior tratamiento con hidróxido de amonio y peróxido de hidrógeno.



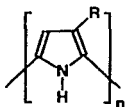
ESQUEMA 8

2.1.4) MACROMOLECULAS EN ESTRUCTURAS POLIMERICAS

Los pirroles-3-sustituídos forman polímeros polipirrólicos de alta conductividad y electroactivos, lo que permite controlar su carácter hidrofóbico. Si se coloca el sustituyente adecuado en la posición 3 se obtiene el polímero de alta conductividad y funcionalizado con actividad electrónica⁹. El monómero se prepara por N-tosilación del pirrol, seguido de acilación selectiva a 3, hidrólisis del grupo tosilo y reducción del 3-acilpirrol. La polimerización se lleva a cabo químicamente en carbonato de propileno, obteniéndose películas homogéneas. Sus propiedades electroquímicas se estudian por voltametría cíclica empleando diferentes electrolitos.

El poli-3-octilpirrol es un polímero conductor soluble en disolventes orgánicos que se busca utilizar como material electrónico en procesos superfinos¹⁰. El monómero se obtiene a partir del N-tosilpirrol por reacción de acilación Friedel-Crafts y posterior reducción con LiAlH₄. El 3-octilpirrol se polimeriza electroquímicamente ó por acoplamiento oxidativo.

Los polímeros de pirrol 3-sustituídos con alquilo, alcoxi, alcoxicarbonil, ariloxocarbonil, alcoxisulfonil, ariloxisulfonil ó amida son empleados como adhesivos y soldadura por su resistencia al calor y para procesos microelectrónicos¹¹, (ESQUEMA 9).



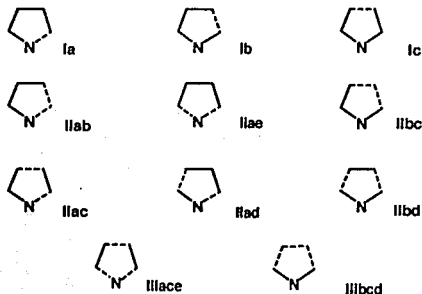
R = alquil, alcoxi, alcoxicarbonil,
ariloxocarbonil, alcoxisulfonil,
ariloxisulfonil, amida.
n = 5 — 1000

ESQUEMA 9

Se conoce una sustancia polimérica, el polipirrol, la cual es sintetizada al depositarse el polímero en los electrodos como una película, por oxidación electroquímica de soluciones que contienen pirrol. El polímero es electroconductor y protege los electrodos de la fotodegradación y oxidación durante la electrólisis fotoquímica del agua.

2.2 METODOS DE SINTESIS DE PIRROLES

Los métodos sintéticos para la obtención del pirrol, pueden clasificarse identificando los fragmentos mediante los cuales se forma el anillo pirrólico¹². En el esquema No. 10 se muestra esta clasificación.



ESQUEMA 10

En base al esquema anterior, la Tabla No. 1 muestra algunos de los muchos métodos sintéticos en términos de sustratos y reactivos, incluyendo los nombres de las reacciones involucradas. La clasificación designa el No. de enlaces formados en la síntesis empleando numeración Romana, e identifica el(los) enlace(s) formado(s) por la letra correspondiente del lado del anillo que se forma.

TABLA No. 1
MÉTODOS DE SÍNTESIS DE PIRROLES

Categoría	Método Sintético
IIac	Síntesis de pirroles de Knorr a partir de α -aminocetonas y compuestos β -dicarbonílicos.
IIae	Síntesis de pirroles de Paal-Knorr por ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos.
IIbd	Síntesis de pirroles por reacciones de cicloadición de iluros de oxazolina.
IIace	Síntesis de pirroles de Hantzsch a partir de compuestos α -halocarbonílicos, compuestos β -dicarbonílicos y amoniaco.

En la síntesis de compuestos heterocíclicos es frecuente la formación de enlaces a través de centros nucleofílicos y centros electrofílicos. Para la síntesis del anillo del pirrol, los electrófilos más importantes son los grupos carbonilo y los grupos iminio ó imina. Otros métodos dependen de la electrofilia de enlaces múltiples carbono-carbono activados por grupos electroattractores de electrones ó de enlaces carbono-halógeno.

Los centros nucleofílicos son usualmente aminas ó carbonos nucleofílicos de enolatos y enaminas. Frecuentemente, uno ó más de los componentes es generado "*in situ*".

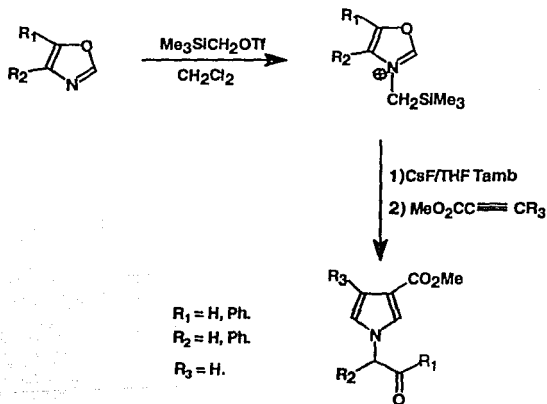
La síntesis que se basa en la reactividad mutua de esos centros nucleofílicos y electrofílicos es clasificada generalmente como "ciclocondensación", en la cual se generan moléculas pequeñas como agua, alcoholes ó aminas, las cuales son liberadas usualmente en la ciclización. La estabilidad aromática del anillo resultante es importante en la direccionalidad de la reacción.

Los pirroles 3 sustituidos pueden ser preparados:

- 1) Por reacción de iluros de oxazolina y tiazolina.
- 2) Por transformación de compuestos acíclicos.
- 3) Por reacciones de sustitución electrofílica aromática en el pirrol.
- 4) Por transformación de otros anillos, por procesos como transposición, expansión ó contracción del anillo.
- 5) Por transformación de precursores como anillos heterocíclicos de 5 miembros con nitrógeno, cuya oxidación proporcione el pirrol.
- 6) Por la síntesis de Paal-Knorr empleando un compuesto 1,4-dicarbonílico monosustituido en la posición 2 y empleando amoniaco ó una amina primaria.

2.2.1) REACCIONES DE ILUROS DE OXAZOLINA Y TIAZOLINA

La síntesis de pirroles a través de la generación de iluros¹³ de la N-(trimetilsililmetil)oxazolina y de la tiazolina, con fluoruro de cesio y una posterior reacción con ésteres acetilénicos genera pirroles 1,3-disustituidos, como lo muestra el Esquema 11.

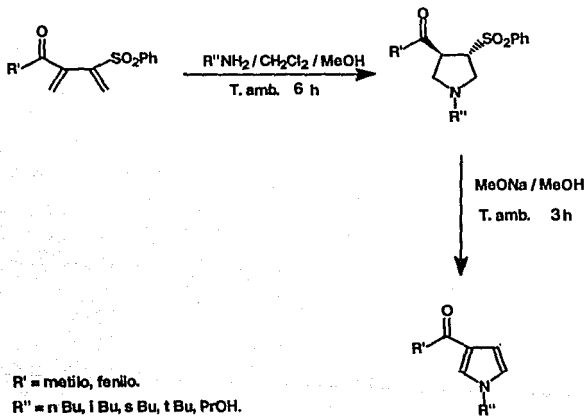


ESQUEMA 11

2.2.2) POR REACCION DE COMPUESTOS ACICLICOS

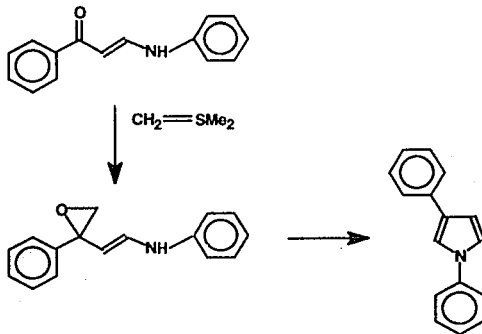
Con respecto a esta aproximación, los pirroles pueden sintetizarse en formas diversas, empleando diferentes materias primas:

2.2.2.1) Un dieno y una amina alifática¹⁴ que por reacción de anilación (4+1) y por tratamiento básico de metanol permite sintetizar el pirrol 3-acilado-1-sustituído en rendimientos del orden de 53-79% (Esquema 12).



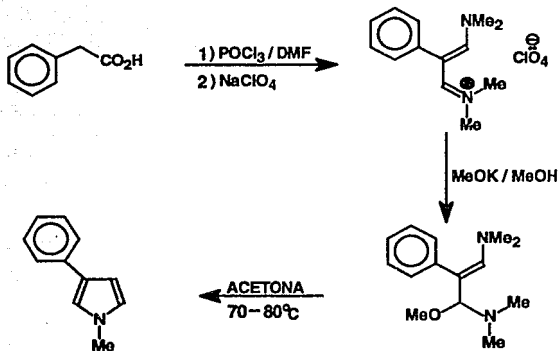
ESQUEMA 12

2.2.2.2) Por la reacción de amidas vinílicas con metiluro de dimetilsulfonio¹⁵. Así, en DMSO la 1-fenil-3-anilino-2-propen-1-ona proporciona el compuesto 1,3-difenilpirrol (Esquema 13).



ESQUEMA 13

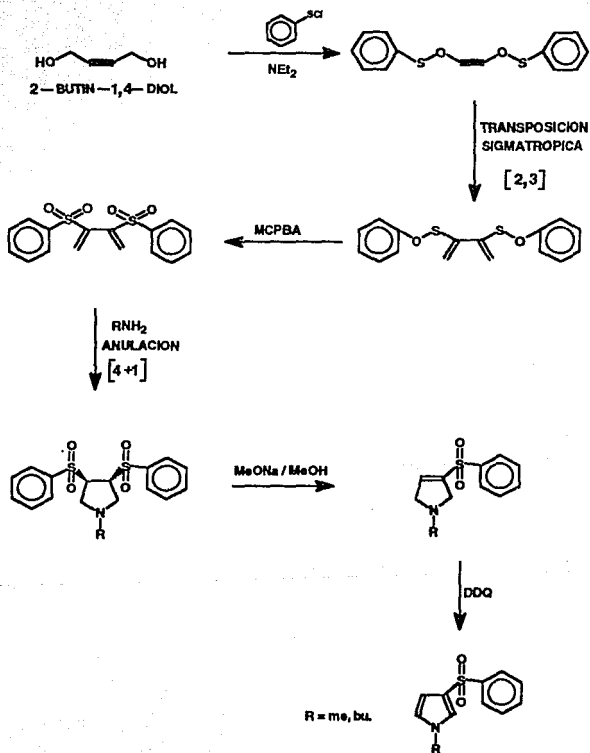
2.2.2.3) A partir del perclorato de 2-aryl-3-dimetilaminoalilindeno (dimetil) amonio¹⁶ por tratamiento alcalino de metóxido de potasio/metanol permite sintetizar pirroles 3-aryl-1-sustituídos. Es una síntesis regioespecífica que proporciona rendimientos de producto entre 5-60% (Esquema 14).



ESQUEMA 14

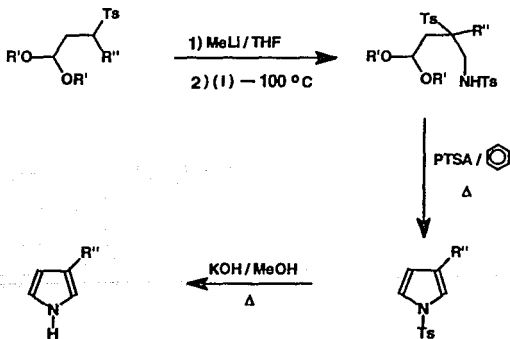
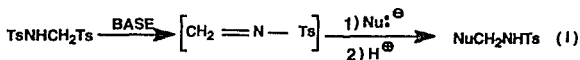
2.2.2.4) Por la condensación del oxaloacetato de etilo con aminoacetaldehído, que tras una posterior descarboxilación e hidrólisis da lugar al ácido-3-pirrolil-carboxílico¹⁷.

2.2.2.5) Por reacciones de cicloadición partiendo de 2-butin-1,4-diol vía una transposición sigmatrópica (2,3), como se ejemplifica en el esquema 15. Se obtienen pirroles N-alkilados-3-disustituídos¹⁸.



ESQUEMA 15

2.2.2.6) Por aminometilación¹⁸ usando N-(p-toluensulfonilmetil)-p-toluensulfonamida que por tratamiento básico produce la N-metilen-p-toluensulfonamida, la cual reacciona con los carbaniones de acetal sulfonas produciendo los acetales-N-tosil-aminometilados correspondientes que permiten obtener los pirroles 1,3-disustituídos por tratamiento ácido, como se muestra en el esquema 16. Los rendimientos son del orden del 80%.



R' = metilo, etilo.

R'' = bencilo, n-undecilo, etilfenilo.

ESQUEMA 16

2.2.3) REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILICA AROMATICA EN EL PIRROL

Los pirroles 1,3-disustituídos se pueden obtener de acuerdo a las estrategias sintéticas siguientes:

- 1) Introducción directa en el pirrol.
- 2) Dirigidas por sustituyentes en la posición 2.
- 3) Dirigidas por sustituyentes en la posición 1.
- 4) Por migración de grupos hacia la posición 3.
- 5) Por metalación directa en la posición 3.

2.2.3.1) INTRODUCCION DIRECTA EN PIRROL.

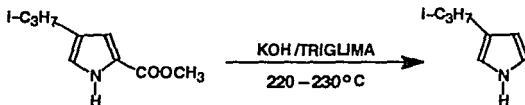
En fase gaseosa, el ataque de carbocationes como el metilo y el terbutilo generados radiolíticamente, muestran una tendencia hacia la sustitución en la posición 3 del anillo del pirrol²⁰. Empleando terbutanol/amberlita 15 se introduce el grupo en la posición 3 en proporción mínima. También la adición fotocatalizada de aldehídos y cetonas al pirrol conlleva a la obtención del producto 3-sustituído en rendimientos del 20-30% requiriéndose tiempos de irradiación largos.

2.2.3.2) SINTESIS DIRIGIDAS POR SUSTITUYENTES EN POSICION 2.

Las reacciones de obtención de pirroles 1,3-disustituídos dirigidas por sustituyentes previamente introducidos en el anillo en la posición 2 permiten lograr la orientación requerida en la posición 4, para que, una vez removido el grupo en posición 2, se obtenga el producto sustituido en posición 3²¹.

El grupo de la posición 2 debe ser fácilmente convertido al ácido carboxílico para facilitar su remoción por descarboxilación. Esto limita los grupos orientadores a ácidos ó ésteres, nitrilos, formilo, acetilo y derivados tricloroacetilados. Los derivados de acetilo, formilo y tricloroacetilo son los que ofrecen los mejores resultados; con los derivados de nitrilo y éster como alternativas razonables.

Por otra parte, la eliminación del grupo orientador ofrece los mejores resultados cuando se trabaja con derivados 4-sustituidos-2-tricloroacetilados ya que estos son fácilmente convertidos al ácido carboxílico (Esquema 17).



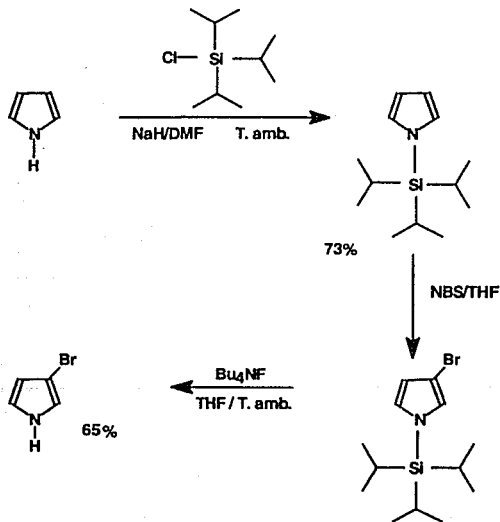
ESQUEMA 17

2.2.3.3) SINTESIS DIRIGIDAS POR SUSTITUYENTES EN LA POSICION 1.

La presencia de grupos orientadores en la posición 1 del anillo de pirrol, favorece la sustitución electrofílica en la posición 3, obteniéndose altas proporciones de este producto. Se han estudiado diversos grupos, observándose que los voluminosos (como el *terbutilo* y el *triisopropilsililo*), son los que ofrecen los mejores rendimientos. Adicionalmente estos grupos son

fácilmente removibles por lo que se han utilizado ampliamente con este propósito.

El grupo triisopropilsililo es introducido fácilmente en la posición 1 del anillo²² usando el cloruro de triisopropilsililo y el pirrol en presencia del hidruro de sodio en DMF (Esquema 18). Este grupo favorece la sustitución en β . El efecto estérico es importante ya que el 1-trimetilsililpirrol da exclusivamente el derivado 3-bromado.

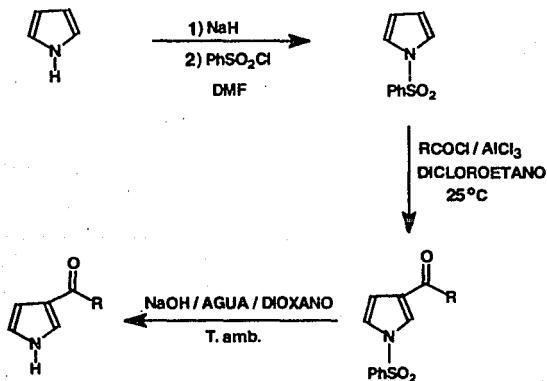


ESQUEMA 18

Otra propuesta es emplear el grupo bencensulfonilo²³ para ocupar la posición 1 y obtener pirroles 3-sustituídos mediante una benzoilación de Friedel-Crafts.

Empleando este sustrato 1-sustituído en reacciones de acetilación Friedel-Crafts y glioxalitación se obtiene una mezcla de pirroles 2 y 3-monosustituídos. Sin embargo, la formilación de Vilsmeier da el producto 2-sustituído exclusivamente

Se ha descrito²⁴ que empleando el pirrol N-fenilsulfonilado bajo condiciones de acilación de Friedel-Crafts se obtiene exclusivamente el producto 3-sustituído, como lo muestra el Esquema 19.



R = Me, Ph, Pr.

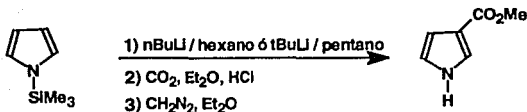
ESQUEMA 19

El grupo fenilsulfonilo desactiva la posición α , e impide la formación de productos diacilados. A su vez, reportan que si se emplea otro ácido de Lewis²⁵ se obtienen otros productos. Se recomienda el uso de AlCl_3 , TiCl_4 y FeCl_3 para la síntesis de 3-acilpirroles. El tratamiento posterior del derivado acilado con NaOH 5N en dioxano a 25 °C y 17h de agitación, da los pirroles 3-acilados correspondientes, mientras que empleando borohidruro de sodio en presencia de ácido trifluoroacético ó eterato del trifluoruro de boro permite obtener el producto 3-alkilado con rendimientos del 43-88%²⁶.

Se informa a su vez²⁷ que el ácido de Lewis altera la direccionalidad de la sustitución electrofílica esto es, si se emplea SnCl_4 se obtiene el producto sustituido en α .

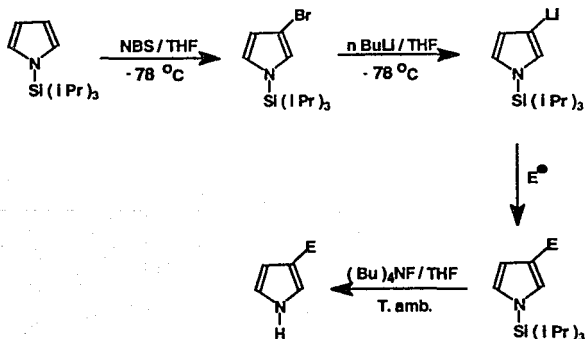
Aparte de los grupos directores ya mencionados, se ha trabajado también con los grupos isopropilo, terbutilo y trifenilmetilo. El primero es un orientador pobre y los restantes dan lugar a sustituciones en la posición 3 en reacciones de formilación tipo Vilsmeier.

Otras reacciones empleando derivados 1-sustituidos son la litación de 1-trialquilsililpirroles²⁸, e intercambio halógeno-metal del 3-bromo-1-(triisopropil)pirrol^{29,30}. En estas reacciones de metalación se obtiene el producto 3-sustituido deseado por reacción del 3-litiopirrol 1-sustituido intermedio con electrófilos apropiados. Así por ejemplo el tratamiento del 1-trimetilsililpirrol con $n\text{-BuLi}$ /hexano ó $t\text{-BuLi}$ /pentano produce la especie 3-litiada que al tratar con CO_2 , y después diazometano da el ester metílico en aproximadamente 25%. El grupo orientador en la posición 1 se pierde en el trabajo de la reacción (Esquema 20).



ESQUEMA 20

En el segundo caso se parte del derivado 1-triisopropilsililpirrol, el cual da el correspondiente derivado-3-bromado por tratamiento con NBS. Este experimenta un rápido intercambio metal-halógeno con *n*-BuLi/THF para generar el 3-litopirrol. Este, mediante el tratamiento con varios electrófilos produce los correspondientes pirroles 1,3-disustituídos. El tratamiento con *n*-Bu₄NF/THF permite obtener el pirrol 3-sustituído en rendimientos del 50-70% (Esquema 21).



E = Me, SiMe₃, COOH, CHO, COCH₃, CH₂OH.

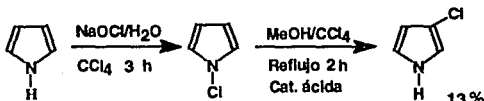
ESQUEMA 21

Estudios en fase gaseosa del ataque electrofílico de iones como MeH^+ , $\text{CH}_3\text{FCH}_3^+$ y $\text{t-C}_4\text{H}_9^+$ en pirroles 1-sustituídos³¹ indican que la posición β presenta mayor tendencia hacia la sustitución lo cual se corroboró a través de cálculos de potenciales moleculares de estado. Además, por cálculos MNDO³² se concluyó que la posición 3 presenta una mayor densidad electrónica en sustituciones hidrógeno-deuterio en el pirrol empleando ácido trifluoroacético.

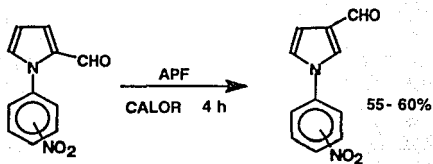
2.2.3.4) POR MIGRACION DE GRUPOS.

La migración de grupos hacia la posición 3 procede a través de: Transposición ácido-base.- Se obtienen mejores resultados empleando pirroles N-sustituídos, en condiciones fuertemente ácidas en algunos casos, como en la síntesis de sulfuros de pirrol³³, partiendo de derivados 2-sulfónicos³⁴ vía reducción. Los 2-sulfóxidopirroles son transformados en los derivados 3-sustituídos por calentamiento.

Otros ejemplos de obtención de pirroles 3-sustituídos por transposiciones de este tipo son la síntesis del 3-cloropirrol³⁵ y la isomerización ácida del 1-(3 ó 4-nitrofenil)-2-pirrolcarboxaldehído³⁶ (Esquemas 22 y 23, respectivamente):



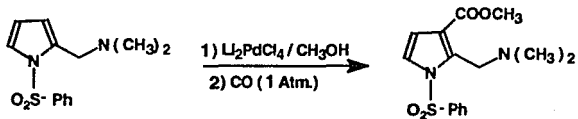
ESQUEMA 22



ESQUEMA 23

2.2.3.5) SINTESIS POR METALACION DIRECTA.

La metalación directa proporciona productos sustituidos en las posiciones 2 y 3 empleando paladio, talio y N-metil ó bencensulfonilpirrol (Esquema 24).



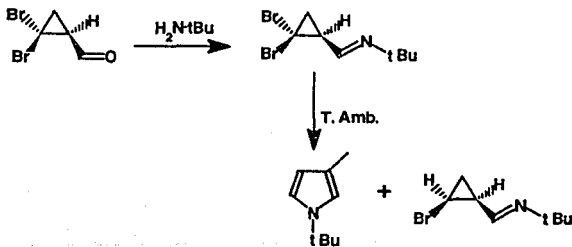
ESQUEMA 24

Todos los métodos anteriores implican una serie de pasos adicionales, después de la ruta sintética empleada para la obtención del anillo de pirrol, para obtener el producto 1,3-disustituido. Es por esto que es importante tener una

técnica más sencilla y directa que proporcione en una sólo secuencia sintética el pirrol disustituido deseado.

2.2.4) TRANSFORMACION DE OTROS ANILLOS POR PROCESOS COMO TRANSPOSICION, EXPANSION O CONTRACCION DEL ANILLO

Un método de estas características para obtener pirroles 1,3-disustituídos consiste en la transposición carbeno-carbeno³⁷, la cual da lugar a la formación de 1-t-butil-3-metilpirrol por reacción entre la imina y el metilíto, como se muestra en el Esquema 25:

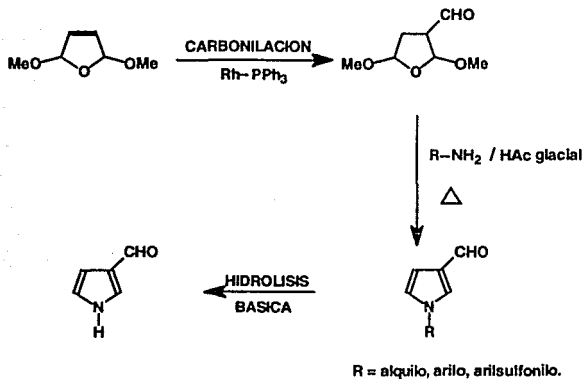


ESQUEMA 25

Si se emplea una temperatura de -78°C disminuye la formación del pirrol 1,3-disustituido.

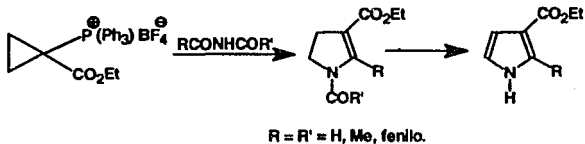
Por otra parte, los pirroles 1-sustituídos-3-carboxaldehído se obtienen por tratamiento de tetrahidrofuranos trisustituídos con aminas primarias (alquilo,

arilo, arilsulfonilo) en AcOH glacial y calentamiento a reflujo³⁸. Los rendimientos fluctúan entre el 40-60% (Esquema 26).



ESQUEMA 26

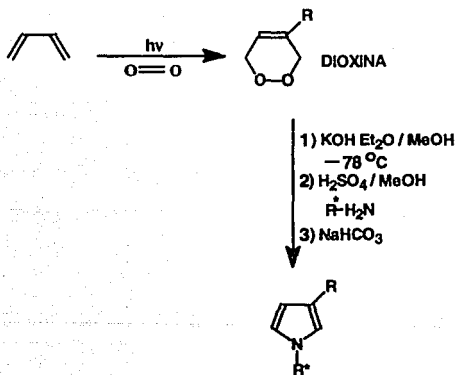
Los 3-carbetoxipirroles se obtienen por reacción de la sal de fosonio, al tetrafluoroborato de 1-etoxicarbonilciclopropiltrifenilfosfonio, con imidas acíclicas RCONHCOR' (R,R'=H, Me, fenilo), las cuales tras una posterior deshidrogenación dan lugar al 3-carbetoxi-1-acilpirrol³⁹ (Esquema 27).



ESQUEMA 27

También se obtienen pirroles 1,3-disustituídos por reacción de piridizanonas con 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carboxaldehído.

Empleando las 3,6-dihidro-1,2-dioxinas se obtienen los pirroles 1,3-disustituídos por tratamiento básico de hidróxido de potasio/metanol y posterior reacción en medio ácido con una amina primaria⁴⁰. Los rendimientos fluctúan entre 47-91% (Esquema 28).



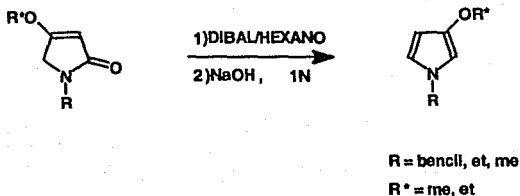
R = metilo, fenilo, tbu.

R' = fenilo, bencilo, H.

ESQUEMA 28

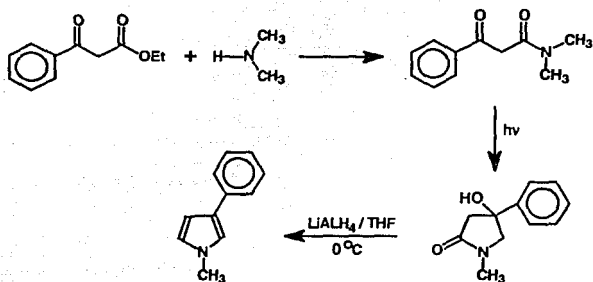
2.2.5) TRANSFORMACION DE OTROS ANILLOS HETEROCICLOS COMO PRECURSORES

En esta síntesis puede incluirse el método por tratamiento de 4-alcoxi- δ -3-pirrolin-2-onas⁴¹ que con exceso de Dibal-H seguido de tratamiento alcalino proporciona el pirrol 3-alcoxi-1-sustituido (Esquema 29).



ESQUEMA 29

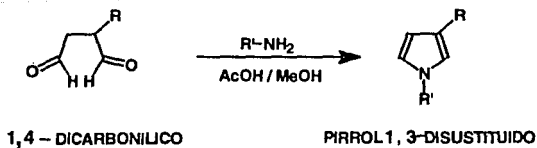
Los rendimientos fluctúan entre el 40-80%. También, a partir de las 4-hidroxipirrolidin-2-onas se obtienen los 3-arilpirroles vía el tratamiento con LiAlH_4 en THF seco a 0 °C⁴². El pirrol deseado se obtiene con rendimiento del 47% (Esquema 30).



ESQUEMA 30

2.2.6) SINTESIS DE PAAL-KNORR

Esta síntesis, la cual consiste en la ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco ó una amina primaria es una alternativa adecuada para la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos, empleando un compuesto dicarbonílico monosustituído en la posición 3, como se indica en el Esquema 31.



ESQUEMA 31

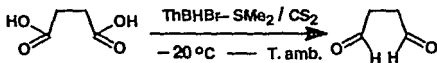
Se obtienen los pirroles 1,3-disustituídos calentando una solución metanólica del compuesto 1,4-dicarbonílico y la amina primaria, en presencia de cantidad catalítica de ácido acético.

2.3.SINTESIS DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONILICOS.

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos derivados del succinaldehído pueden sintetizarse de la siguiente manera:

2.3.1) REDUCCION DE ACIDOS CARBOXILICOS

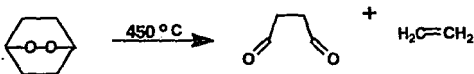
La reducción de ácidos carboxílicos saturados e insaturados⁴³ proporciona los correspondientes aldehídos, empleando sulfuro de dimetilteixilborano como agente reductor (Esquema 32). El reactivo es selectivo, convirtiendo ácidos y sus sales en los aldehídos sin dañar otras funciones orgánicas.



ESQUEMA 32

2.3.2) REACCION DE PIROLISIS.

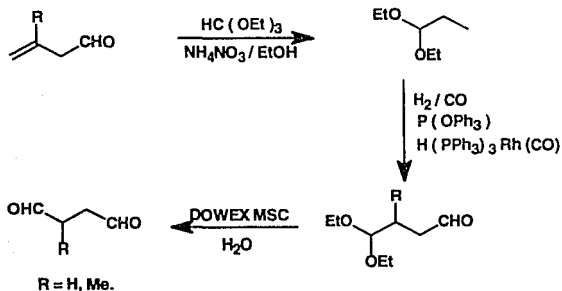
Por pirólisis de peróxidos bicíclicos⁴⁴ calentando a 450 °C en fase vapor (Esquema 33). Los rendimientos fluctúan entre 50-80%.



ESQUEMA 33

2.3.3) REACCION DE HIDROFORMILACION.

Por reacción de hidroformilación⁴⁵ de acetales de acroleínas empleando catalizador de rodio y fosfinas para dar el 4,4-dialcoxibutiraldehído, que tras hidrólisis produce los succinaldehídos en rendimientos del 80%, método que se indica en el Esquema 34. También a través de una reacción de hidroformilación y una posterior hidrólisis de compuestos del tipo CH:C(R)CH(COR')_2 ⁴⁶ se obtienen los 2-alkilsuccinaldehídos.



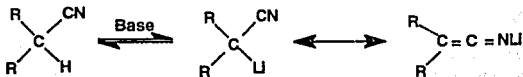
ESQUEMA 34

En su mayoría los métodos descritos anteriormente requieren condiciones extremas para la síntesis del compuesto 1,4-dicarbonílico derivado del succinaldehído. Además, sólo algunos de ellos permiten obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico 2-sustituído.

Por ello, este trabajo propone una opción nueva e interesante para la síntesis del compuesto 1,4-dicarbonílico monosustituído en la posición 2, que hace uso de reacciones sencillas y ya descritas en la literatura.

2.4 REACCIONES DE ALQUILACION EN NITRILOS

Las reacciones de adición y sustitución en nitrilos⁴⁷ dependen en gran medida del carbanión estabilizado por las estructuras resonantes siguientes (Esquema 35):



ESQUEMA 36

Para carbaniones de litio ó sodio derivados del acetonitrilo ha sido posible determinar los espectros de IR, lo cual es una prueba concluyente de la existencia de estas estructuras. La eliminación del protón α de nitrilos primarios ó secundarios con una base constituye el método más conveniente para generar los monoaniones de nitrilos. La elección de la base está en función con los valores de pKa de los nitrilos, los cuales se ven modificados por grupos electroattractores de electrones ó por grupos alquilo ó arilo.

La selección de una base apropiada garantiza una concentración alta del carbanión de nitrilo estabilizado y evita ciertas reacciones colaterales cuando el nitrilo y su anión coexisten en solución. En general, los nitrilos más ácidos incluyendo los arilacetonitrilos y sus derivados heteroatómicos requieren bases menos fuertes, particularmente hidróxido de sodio bajo condiciones de

transferencia de fase. Por otro lado, los nitrilos alifáticos, poco ácidos, requieren como bases amidas de metales alcalinos y compuestos organometálicos.

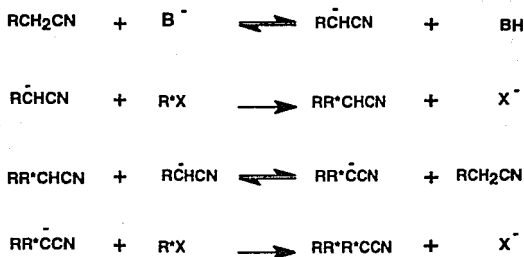
Los compuestos organometálicos, incluyendo metililitio, n-butilitio, terbutilitio, fenilsodio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio y bromuro de n-butilmagnesio son usados para metalar nitrilos. Su uso puede ser complicado por las adiciones competitivas del reactivo organometálico al carbono del nitrilo. La relación de eliminación de protón:adición, está en función de la porción alquílica y el contraión en el reactivo organometálico.

Las amidas de metales alcalinos son las bases más comunes para efectuar alquilaciones, arilaciones y acilaciones de nitrilos primarios y secundarios. El voluminoso grupo dialquilamiduro evita reacciones colaterales como la formación de amidinas en contraste con el uso de amidas sencillas.

Por otra parte, la sustitución nucleofílica y las reacciones de adición de carbaniones estabilizados depende de la naturaleza del electrófilo. La evidencia reportada indica que la alquilación de aniones de nitrilo sigue un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (SN_2). Como consecuencia, la relación del agente alquilante que reacciona con el anión de nitrilo, la estereoquímica esperada para esas reacciones y la influencia del disolvente reflejan comportamientos observados en otras reacciones tipo SN_2 .

La principal limitación de los procedimientos para efectuar la monoalquilación de nitrilos primarios es la formación de productos dialquilados. El fundamento de estas reacciones competitivas reside en el equilibrio entre el producto monoalquilado y el anión del reactivo ó de la base. En casos donde se

emplean equivalentes molares de base y agente alquilante, la formación del producto dialquilado es acompañada de una cantidad equivalente de material no alquilado (Esquema 36).



ESQUEMA 36

Las monoalquilaciones exitosas de nitrilos primarios emplean bases fuertes como hidruros de metales alcalinos, amidas, dialquilamidas, ó bis(trimetilsilil)amidas para generar concentraciones elevadas del anión del nitrilo requerido y haluros o sulfonatos de alquilo primarios ó secundarios para reaccionar con los aniones de nitrilo. Las excepciones a esta generalización incluyen la monoalquilación de arilacetónitrilos usando hidróxido de sodio en condiciones de transferencia de fase ó empleando haluros de alquilo secundarios donde la dialquilación es evitada por interacciones estéricas entre el producto monoalquilado y una segunda molécula de haluro de alquilo.

La dialquilación de nitrilos primarios es posible en reacciones donde ambos grupos alquilo a introducir son idénticos ó cuando se usan α,ω -dihaloalcanos como electrofilos. Este problema también existe cuando se emplean cantidades elevadas de bases como amidas de sodio y dialquilamidas de litio.

En el proceso de monoalquilación de nitrilos, pueden presentarse reacciones laterales diversas. Afortunadamente, muchas de estas reacciones pueden eliminarse empleando las condiciones experimentales adecuadas. Las reacciones laterales competitivas que consumen el haluro de alquilo involucran dehidro-halogenación ó sustitución con bases nucleofílicas. El uso de bases no nucleofílicas como el diisopropilamido de litio ó el bis(trimetilsilil)amido de sodio genera altas concentraciones del anión nitrilo e impide la formación de subproductos. En ciertas ocasiones, el consumo de un exceso de base por el haluro de alquilo protege el producto deseado de posibles alquilaciones no deseadas. En los casos donde se emplea un exceso de amida de sodio se obtiene un buen rendimiento del producto alquilado.

Los agentes electrofílicos provocan reacciones intra ó intermoleculares en la alquilación provocando productos no esperados. Otras reacciones laterales que afectan al nitrilo en las reacciones de alquilación son la condensación del nitrilo con bases ó con otra molécula del anión de nitrilo. El nitrilo es susceptible de autocondensarse cuando coexisten en solución éste y su anión. La reacción intramolecular de esta reacción es conocida como condensación Thorpe-Ziegler.

La utilización de bases nucleofílicas como la amida de sodio ó alcóxidos de sodio, ocasionalmente produce conversiones secundarias de un nitrilo a la amidina ó el iminoéster respectivamente. El empleo de bases no nucleofílicas como el diisopropilamido de litio, el bis(trimetilsilil)amido de sodio, el hidruro de sodio ó el trifenilmetiluro de litio evitan mayormente las reacciones laterales y es por esta razón su uso común en reacciones de alquilación y acilación de nitrilos.

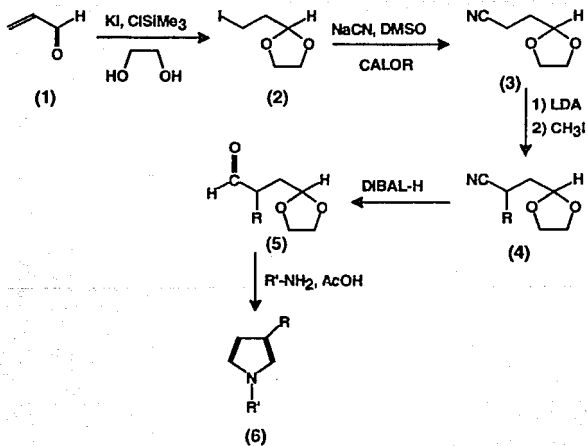
Finalmente, se conocen algunos métodos por medio de los cuales es posible llevar a cabo la monoalquilación como un proceso alternativo. La condensación de nitrilos con aldehídos ó cetonas para dar derivados de acrilonitrilo y la subsecuente reducción del doble enlace carbono-carbono es un ejemplo. Esta aproximación tiene la ventaja de no presentar el problema de la dialquilación, la cual es común en la monoalquilación de nitrilos.

Las modificaciones de esta aproximación emplean varios alcóxidos de sodio para la alquilación reductora. Compuestos organoboranos atrapan aniones de α -cloronitrilos para producir así otra ruta alternativa para la alquilación y acilación de aniones de nitrilo.

3. RESULTADOS Y DISCUSION

La secuencia sintética planteada para la obtención de los pirroles 1,3-disustituidos se presenta a continuación:

ESQUEMA SINTEICO



3.1. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

En el primer paso, el compuesto (2), el 2-(2'-yodoetil)-1,3-dioxolano se generó a partir de acroleína (1); KI y ClSiMe_3 en acetonitrilo⁴⁸. Este método presentó varias ventajas:

- I) Al trabajar con clorotrimetilsilano y yoduro de potasio en acetonitrilo se reducen las dificultades que se tendrían si se utilizara yodotrimetilsilano, una sustancia altamente reactiva.
- II) Se genera el cetal cíclico con etilenglicol rápidamente.
- III) Provee una secuencia de reacción rápida y eficiente para la preparación de (2).

El segundo paso implica la sustitución nucleofílica del yodo del compuesto (1) por un grupo nitrilo, utilizando cianuro de sodio en dimetilsulfóxido⁴⁹, para así obtener el 2-(2'-cianoetil)-1,3-dioxolano. Esta reacción es rápida, y permite obtener rendimientos para la síntesis de (3) superiores al 70%.

El siguiente paso involucra el tratamiento del compuesto (3) seco con LDA y un agente alquilante, en condiciones anhidras empleando THF como disolvente, para sintetizar el 2-(2'-alquil-2'-cianoetil)-1,3-dioxolano⁵⁰. El LDA se genera, *in situ* al hacer reaccionar *n*-BuLi con diisopropilamina a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. El agente alquilante empleado hasta el momento ha sido el yoduro de metilo. La función del LDA (diisopropilamido de litio) es la abstracción del protón α al nitrilo para generar así la especie que posteriormente efectúa la sustitución nucleofílica con el agente alquilante, obteniéndose de esta manera el compuesto (4).

El cuarto paso consiste en reducir el compuesto alquilado (4) con una solución de DIBAL-H en TOLUENO con una hidrólisis ácida posterior, para sintetizar el 2-(2'-alquil-2'-formiletil)-1,3-dioxolano. El DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) tiene como objetivo reducir el nitrilo y el tratamiento ácido permite liberar el grupo imino e hidrolizarlo para formar el compuesto (5).

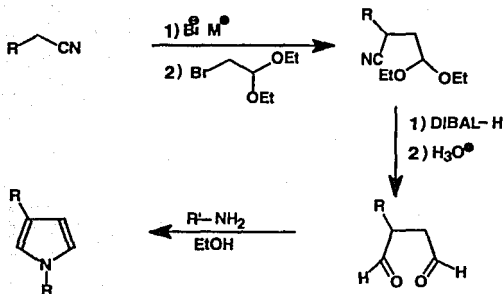
El paso final de este método es la ciclización de (5), compuesto dicarbonílico monosustituido en la posición 2, con una amina primaria para producir así el pirrol 1,3-disustituido.

Una secuencia adicional propuesta consistió en la conversión directa del compuesto (3) al compuesto (5)⁵¹, es decir se obtiene el aldehído α -alquilado tras un tratamiento con LDA-HMPA, el agente alquilante, y posteriormente sin aislar el nitrilo alquilado, tratarlo *in situ* con DIBAL-H. Este es un proceso eficiente que presenta las ventajas siguientes:

- I) Permite obtener el aldehído α -alquilado en un sólo paso.
- II) Utiliza cantidades de materia prima del orden de 10-20 mmol, y
- III) Genera compuestos puros.

La función del HMPA (hexametilfosforamida) es complejar al ión litio para así facilitar la sustitución nucleofílica.

Existen trabajos relacionados⁵², que involucran también la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos mediante la ciclización tipo Paal-Knorr, pero que proponen otra ruta de síntesis para la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico monosustituido en la posición 2. Dicho esquema sintético se muestra a continuación:



Esta secuencia requiere para obtener los succinaldehídos α -sustituídos una α -alquilación de un alquil o bencinitrilo utilizando una base fuerte y el dietil acetal del bromo acetaldehído como agente alquilante; una posterior reducción del grupo ciano con DIBAL-H y a través de una subsecuente hidrólisis obtener el compuesto 1,4-dicarbónico deseado.

En base a esta ruta sintética, para sintetizar los compuestos requeridos, los pirroles 1,3-disustituídos con el metilo en la posición 3, objeto de investigación de este trabajo, se requería propionitrilo, el cual se haría reaccionar con el 2-(2'-yodoetil)-1,3-dioxolano para obtener el precursor adecuado, el cual a través de una reacción posterior con la amina primaria permitiría la obtención de los compuestos heterocíclicos correspondientes.

Sin embargo, al efectuar dicha reacción, el nitrilo resultó ser muy volátil, y en consecuencia esto provocó complicaciones de manipulación importantes que afectaron el proceso experimental para sintetizar los pirroles correspondientes.

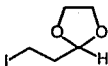
De aquí que la ruta sintética propuesta en este trabajo tomó en consideración este punto, y se optó por emplear un nitrilo que presente el precursor requerido para la formación del pirrol y el cual a través de una reacción de alquilación proporciona la funcionalización necesaria. La posterior reacción de ciclización del aldehído α -alquilado con la amina primaria permite la obtención del pirrol 1,3-disustituido.

Este esquema permite condiciones experimentales más accesibles y menos complicadas que las empleadas en el otro esquema sintético, para los pirroles aquí sintetizados, obtenidos con rendimientos globales, del orden de 73%.

3.2.0. OBTENCION DEL 2-(2'-YODOETIL)-1,3-DIOXOLANO (2)

Esta síntesis fue un paso rápido y sencillo que ocasionó problemas mínimos sólo cuando no se tenían condiciones anhidras adecuadas. El compuesto (2) se obtuvo con rendimiento de producto crudo del 90.0 %, el cual al purificarse por cromatografía en columna dió el compuesto (2) puro, con un rendimiento del 70.0 %.

La caracterización se llevó a cabo por espectroscopía de infrarrojo y de resonancia magnética protónica (Espectros 1 y 2, respectivamente), siendo las señales las siguientes.



IR: Carbono-hidrógeno saturado $2880-2940\text{ cm}^{-1}$.

cetal O-CH-O 2720 cm^{-1} ,

metileno 1440 cm^{-1} , 740 cm^{-1} ,

carbono-yodo 670 cm^{-1} .

RMN H^1 :

metileno α al yodo 3.15 ppm , señal de triplete, 2 H;

metileno β al yodo 2.20 ppm , señal de triplete dobleteado, 2 H;

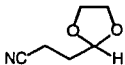
hidrógeno base del cetal 4.8 ppm , señal de triplete, 1 H;

metilenos del cetal cíclico: 3.85 ppm , señal de triplete dobleteado, 4 H.

3.2.1. OBTENCION DEL 2-(2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (3).

Por otra parte, la síntesis del compuesto (3), 2-(2'-cianoetil)-1,3-dioxolano, procedió sin complicación alguna. El compuesto (3) crudo se obtuvo con un rendimiento del 97.99 %. Se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto puro con un rendimiento del 80.60 %.

El compuesto (3) se caracterizó por espectroscopía. En IR (Espectro 3) mostró las siguientes señales:



carbono-hidrógeno saturado $2900-2960\text{ cm}^{-1}$.

cetal O-CH-O 2790 cm^{-1} .

metileno 1480 cm^{-1} y 790 cm^{-1} ,
nitrilo 2240 cm^{-1} .

Las señales obtenidas por RMN -H¹ (Espectro 4) se detallan a continuación:

metileno α al nitrilo 2.4 ppm, señal de triplete, 2 H;
metileno β al nitrilo 2.0 ppm, señal de triplete dobleteado, 2 H;
hidrógeno base del cetel 4.9 ppm, señal de triplete. 1 H;
metilenos de cetel cíclico 3.85 ppm, señal de triplete dobleteado, 4 H.

3.2.2. OBTENCIÓN DEL 2-(2'-ALQUIL-2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (4).

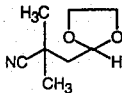
El siguiente paso de la ruta sintética, la obtención del producto monoalquilado (4), el 2-(2'-alquil-2'-cianoetil)-1,3-dioxolano implicó encontrar las condiciones experimentales óptimas en la técnica experimental debido a los problemas que se presentaron durante el trabajo en el laboratorio.

En primer lugar, no se lograba que la alquilación se llevara a cabo en el cianocetal, debido esto a una falta de control en las condiciones anhidras en reactivos y materia prima. Esta se secaba inicialmente con hidruro de sodio calentando a reflujo toda la noche. Esta técnica fue poco satisfactoria ya que no se secaba completamente y se provocaba descomposición del producto. Por esta razón se empleó malla molecular en polvo, previamente activada, lo cual eliminó el problema de humedad.

Sin embargo, el inconveniente de la síntesis no se corrigió, ya que la alquilación procedía, pero se obtenía el producto dialquilado en la posición 2.

La Espectroscopia de IR para este producto no deseado es la siguiente (Espectro 5):

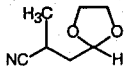
carbono-hidrógeno saturado $2900-2960\text{ cm}^{-1}$,
cetal O-CH-O 2790 cm^{-1} ,
metileno 1480 cm^{-1} y 790 cm^{-1} ,
nitrilo 2240 cm^{-1} .



Mientras que las señales detectadas en RMN de H^1 (Espectro 6):
metilos α al nitrilo 1.45 ppm , señal de singlete, 6 H;
hidrógenos de metileno 1.85 ppm , señal de doblete, 2 H;
hidrógenos del cetal 3.85 ppm , señal de doblete dobleteado, 1 H;
hidrógeno base del cetal 5.0 ppm , señal de triplete, 4 H.

Ya que la técnica de alquilación implica mantener la mezcla de reacción bajo agitación magnética toda la noche, se pensó inicialmente que el tiempo de agitación era excesivo y por consiguiente provocaba la dialquilación del producto. En base a esto, se propuso una primera modificación a la técnica experimental, reduciendo el tiempo de agitación a 2 horas y variando el orden de adición de los reactivos.

De esta manera se obtuvo el compuesto (4) crudo con un rendimiento del 82.27 %. Este se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto puro con un rendimiento del 77.0 %. La espectroscopia de IR y de RMN- H^1 es la siguiente (Espectros 7 y 8 respectivamente):



IR:

carbono-hidrógeno saturado $2900-2960\text{ cm}^{-1}$,

cetal O-CH-O 2790 cm^{-1} ,

metileno 1480 cm^{-1} y 790 cm^{-1} ,

nitrilo 2240 cm^{-1} .

RMN-H¹:

metilo 1.25 ppm, señal de doblete, 3 H;

hidrógeno α a nitrilo 2.3 ppm, señal múltiple (sextuplete), 1 H;

metileno β a nitrilo 1.8 ppm, señal de triplete, 2 H;

hidrógeno base del cetal 4.9 ppm, señal de triplete, 1 H;

metileno de cetal cíclico 3.8 ppm, señal de triplete dobleteado, 4 H.

Tratando de optimizar la reacción se efectuó una modificación a la reacción del alquilación, empleando un método que llevaba a la obtención del aldehído γ -sustituido en un sólo paso, eliminando un paso del método sintético propuesto inicialmente.

Mediante este método, se obtuvo un rendimiento del 25% de producto puro.

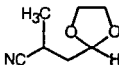
Se pudieron establecer las condiciones experimentales óptimas requeridas para la síntesis del compuesto alquilado. Estos datos se agrupan en la tabla que a continuación se anexa.

**TABLA No. 2- CONDICIONES OPTIMAS PARA LA SINTESIS DE 2-(2'-
ALQUIL-2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO**

REQUERIMIENTO EXPERIMENTAL	CONDICION OPTIMA
Sustrato	2-(2-cianoetil)-1,3-dioxolano
Agente alquilante	Yoduro de metilo
Temperatura de adición del agente alquilante	-78 °C
Relación molar LDA : sustrato : agente alquilante	1 : 1 : 1
Tiempo de agitación	12 horas, a temperatura ambiente.

Bajo las condiciones experimentales anteriores, se sintetizó el compuesto alquilado (4) crudo, con un rendimiento del 76.50 % del cual al ser purificado por cromatografía en columna dió el 56.11 % de rendimiento de producto puro.

La caracterización por espectroscopia de IR de este producto (Espectro 9) señala:



carbono-hidrógeno saturado 2880-2960 cm^{-1} ,

cetal O-CH-O 2790 cm^{-1} ,

metilo y metileno 1460 cm^{-1} ,

nitrilo 2220 cm^{-1} .

La información proporcionada por la espectroscopia de RMN- ^1H (Espectro 10) detalla:

metilo 1.25 ppm, señal de doblete, 3 H;
hidrógeno α a nitrilo 2.3 ppm, señal múltiple (sextuplete), 1 H;
metileno β a nitrilo 1.8 ppm, señal de triplete, 2 H;
hidrógeno base del cetol 4.9 ppm, señal de triplete, 1 H;
metileno de cetol cíclico 3.8 ppm, señal de triplete dobleteado, 4 H.

3.2.3. OBTENCION DEL ALDEHIDO- α -ALQUILADO

El tratamiento del compuesto anterior (4) con DIBAL-H en tolueno y posterior tratamiento ácido permitió aislar el aldehído α -alquilado con un rendimiento de producto crudo del 81.47 %. La labilidad del compuesto complicaba su purificación en columna, por lo que se optó en emplearlo inmediatamente para la ciclización con la amina primaria para obtener el pirrol correspondiente.

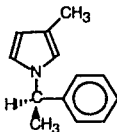
3.2.4. OBTENCION DEL PIRROL 1,3-DISUSTITUIDO

La parte final de esta ruta sintética fué la aplicación de la síntesis de Paal-Knorr para la obtención de pirroles, en este caso concreto disustituídos en las posiciones 1 y 3. La ciclización del compuesto 1,4-dicarbonílico monosustituído en la posición 2 procedió sin inconveniente alguno, lo cual permitió el aislamiento de los pirroles esperados. En la tabla que a continuación se muestra se incluyen los resultados obtenidos.

TABLA No. 3.- DATOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS PARA LA SINTESIS DE PIRROLES TIPO PAAL-KNORR

AMINA EMPLEADA	RENDIMIENTO PRODUCTO CRUDO(%)	RENDIMIENTO PRODUCTO PURO(%)
(R)-(+)-Metilbencilamina	95.26	21.40
Etanolamina	90.00	17.60
Ciclohexilamina	96.30	16.30
Anilina	92.20	80.45
N,N-dietiletilendiamina	89.70	----

Los pirroles se caracterizaron por Espectroscopía de IR y de RMN- H^1 1-metilbencil-3-metilpirrol.



ESPECTRO 11.

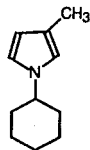
IR:carbono-hidrógeno insaturado 3000 cm^{-1} ,
 nitrógeno-hidrógeno asociado $2850,2940, 2980\text{ cm}^{-1}$,
 carbono-hidrógeno saturado 2980 cm^{-1} ,
 metilo $1450\text{ y }1380\text{ cm}^{-1}$,
 -CH 700 cm^{-1} .

ESPECTRO 12.

RMN-H¹:

- metilo unido a -CH: 1.9 ppm, señal de doblete, 3 H;
- metilo unido a anillo pirrólico: 2.1 ppm, señal de singulete, 3 H;
- hidrógeno de -CH: 5.3 ppm, señal de cuadruplete, 1 H;
- hidrógeno en posición 5 del anillo pirrólico: 6.1 ppm, señal de multiplete, 1 H;
- hidrógeno en posición 2 del anillo: 6.6 ppm, señal de multiplete, 1 H;
- hidrógeno en posición 4 del anillo: 6.7 ppm, señal de multiplete, 1 H;
- hidrógenos de anillo aromático: 7.4 ppm, señal múltiple, 5 H.

1-ciclohexil-3-metilpirrol.



ESPECTRO 13.

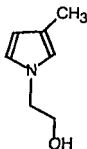
- IR: carbono hidrógeno insaturado 3100 cm^{-1} ,
nitrógeno-hidrógeno asociado 2840 cm^{-1} ,
carbono-hidrógeno saturado $2840\text{-}2920\text{ cm}^{-1}$,
metilo $1450\text{ y }1380\text{ cm}^{-1}$,
metileno 750 cm^{-1} ,
-CH 750 cm^{-1} .

ESPECTRO 14.

RMN-H¹:

- metilo en posición 3 del anillo de pirrol: 2.05 ppm, señal de singulete, 3 H;
- hidrógenos de anillo de ciclohexilo: 3.7 ppm, señal múltiple, 11 H;
- hidrógeno en posición 5 del anillo de pirrol: 6.0 ppm, señal de multiplete, 1 H;
- hidrógeno en posición 2 del anillo de pirrol: 6.5 ppm, señal de multiplete, 1 H;
- hidrogeno en posición 4 del anillo de pirrol: 6.6 ppm, señal de multiplete, 1 H.

1-etanol-3-metilpirrol.



ESPECTRO 15.

- IR:nitrógeno-hidrógeno asociado 2920 cm^{-1} ,
- carbono-hidrógeno saturado 2960 cm^{-1} ,
- metilo y metileno 1460 cm^{-1} ,
- CH 800 cm^{-1} ,
- oxígeno-hidrógeno saturado 3360 cm^{-1} ,
- carbono-oxígeno 1260 y 1050 cm^{-1} .

ESPECTRO 16.

RMN-H¹:

- metilo en posición 3 del anillo: 2.1 ppm, señal de singulete dobleteado, 3 H;
- metileno unido a -OH : 3.85 ppm, señal de doblete, 2 H;
- metileno unido a anillo: 4.0 ppm, señal de triplete, 2 H;

hidrógeno de -OH: 4.5 ppm, señal de singulete, 1 H;

hidrógeno en posición 4 del anillo: 6.05 ppm, señal de multiplete, 1 H;

hidrógeno en posición 2 del anillo: 6.5 ppm, señal de multiplete, 1 H;

hidrógeno en posición 5 del anillo: 6.62 ppm, señal de multiplete, 1 H.

Respecto al pirrol 1-metilbencil-3 metil disustituido se determinaron los datos de polarimetría, siendo estos:

ángulo de rotación = + 0.075

rotación óptica = + 41.2 °.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Las determinaciones se hicieron en película, y las unidades se expresan en cm^{-1}

Los espectros de RMN de hidrógeno fueron registrados en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando como disolvente CDCl_3 y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm), relativas al TMS, tomando el parámetro δ .

La pureza de los reactivos así como el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de vidrio de 19.5 x 5.0 cm cubiertas con gel de sílice 60 GF 254 como adsorbente y vapores de yodo como revelador.

Las purificaciones se hicieron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 60 de diámetros diversos, alúminas neutra y básica. Las mezclas de disolventes empleados como eluyentes se indican en cada caso junto con la proporción en que se usaron.

Las materias primas fueron adquiridas comercialmente (Aldrich). El THF utilizado se destiló sobre hidruro de litio y aluminio, el tolueno sobre sodio, el dimetilsulfóxido y el etilenglicol sobre malla molecular, la diisopropilamina sobre hidróxido de potasio.

4.1. SINTESIS DEL 2-(2'-YODOETIL)-1,3-DIOXOLANO (2)

19.92 g. de KI (120 mmol) y 6.75 ml (5.60 g. 100 mmol) de acroleína en 250 ml. de acetonitrilo se adicionaron con rapidez, bajo agitación vigorosa, en un matraz de 3 bocas bajo atmosfera de nitrógeno y en baño de agua conteniendo 15.3 ml. (120 mmol) de clorotrimetilsilano. La suspensión resultante se agitó por 15 min. y se adicionaron rápidamente 6.69 ml. (120 mmol) de etilenglicol seguido de agitación por 35 min., después de la cual la mezcla de reacción se vertió en 100 ml. de solución de bicarbonato de sodio al 5% cubiertos con 300 ml. de hexano. Esta mezcla contenida en un matraz bola de una boca de 1 l, sobre baño de agua, se agitó durante un lapso de 30 min. Esto dió lugar a 3 distintas fases líquidas después de mezclarlos. La capa acuosa (la inferior) se eliminó y las dos fases orgánicas remanentes se lavaron con 100 ml. de una solución de tiosulfato de sodio al 5% y luego con porciones de 100 ml. de solución saturada de cloruro de sodio. La capa de hexano se secó sobre carbonato de potasio anhidro. La eliminación del disolvente se llevó a cabo a presión reducida empleando aspirador de agua.

El producto obtenido, un líquido amarillo pálido, se purificó por cromatografía en columna de alúmina y hexano, aislándose 16.3 g. de un líquido amarillo claro, que corresponden al 87.30% de rendimiento.

IR: 2880-2940 cm^{-1} , 2720 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 740 cm^{-1} , 670 cm^{-1} .

RMN- ^1H : 3.15 ppm (triplete); 2.20 ppm, (triplete dobleteado); 4.8 ppm, (triplete); 3.85 ppm, (triplete dobleteado).

4.2. SINTESIS DE 2-(2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (3)

Se colocaron en un baño de agua un matraz de 3 bocas de 100 ml con agitación magnética y al cual se adaptó un embudo de adición y un refrigerante en posición de reflujo con trampa de cloruro de calcio, 0.402 g. de cianuro de sodio y 4.02 ml. de dimetilsulfóxido. Se calentó la mezcla en baño de agua a 90 °C. Se adicionaron 1.1 g. del 2-(2'-yodoetil)-1,3-dioxolano lentamente, goteando a través del embudo (ya que la reacción es exotérmica y la temperatura no debe exceder los 150 °C) durante un lapso de 10 min. Posteriormente la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. Se enfrió y se vertió en un embudo de separación; se extrajo con Et₂O (3 x 30) y se lavó con 3 porciones de 30 ml. de solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor.

El producto, un líquido amarillo claro, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 60 (0.2-0.5 mm) y sistema de eluyentes hexano/acetato de etilo en proporción 70:30. Se obtuvieron 0.4836 g. de un líquido amarillo, correspondientes al 80.60% de rendimiento.

IR: 2900-2960 cm⁻¹, 2790 cm⁻¹, 1480 cm⁻¹, 790 cm⁻¹, 2240 cm⁻¹.

RMN-H¹: 2.4 ppm. (triplete); 2.0 ppm. (triplete dobleteado); 4.9 ppm, (triplete); 3.85 ppm, (triplete dobleteado).

4.3. SINTESIS DE 2-(2'-METIL-2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (4)

En un matraz bola de 2 bocas adaptado con refrigerante de aire y atmosfera de nitrógeno a $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de hielo seco-acetona) se inyectaron primeramente 1.465 ml. de diisopropilamina y 7.478 ml. de n-butil litio 1.6 M. gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min. después de los cuales se adicionaron 1.5198 g. de 2-(2'-cianoetil)-1,3-dioxolano en 5 ml. de THF. Esta mezcla se agitó durante un lapso de 20 min. a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se inyectaron 0.74 ml. de yoduro de metilo en solución de 5 ml. de THF. La mezcla se dejó agitando toda la noche. Se procesó adicionando 20 ml. de solución de ácido sulfúrico al 5%, se lavó con 2 porciones de 20 ml. de sol. saturada de NaCl y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después de lo cual el disolvente se evaporó en el rotavapor.

El producto crudo, un líquido naranja oscuro, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y mezcla de hexano/acetato de etilo en proporción 70:30, aislándose 0.9487 g. de un líquido amarillo claro. correspondientes al 56.23 % de rendimiento.

IR: $2880\text{-}2960\text{ cm}^{-1}$, 2790 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 2220 cm^{-1} .

RMN- ^1H : 1.25 ppm, (doblete); 2.3 ppm, (sextuplete); 1.8 ppm, (tripleto); 4.9 ppm, (tripleto); 3.8 ppm, (tripleto dobleteado).

4.4. SINTESIS DEL 2-(2'-METIL-2'-FORMILETIL)-1,3-DIOXOLANO (5)

En un matraz bola de 2 bocas adaptado con refrigerante de aire y atmósfera de nitrógeno a una temperatura de -78 °C se inyectaron 0.736 g. de 2-(2'-metil-2'-cianoetil)-1,3-dioxolano en solución de 5 ml. de tolueno seco.

Inmediatamente se adicionaron 5.2 ml. de DIBAL-H al % en tolueno gota a gota y la mezcla se agitó durante un lapso de 30 a 60 min, hasta la desaparición de materia prima y aparición de producto (proceso seguido por C.C.F.). Se adicionó una sol. de ácido clorhídrico al 5% hasta desaparición de sales y se agitó de 30 a 60 min. a temperatura ambiente.

El producto se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 0. 5073 g. de un líquido rosáceo, correspondientes al 66.50 % de rendimiento.

4.5. SINTESIS DEL PIRROL 1,3-DISUSTITUIDO

Se colocan en un matraz bola de 2 bocas adaptado con un refrigerante de aire y atmósfera de nitrógeno las materias primas que son:

- 1.- 0.1527 g. del compuesto dicarbonílico monoprotegido en solución etanólica y 0.135 ml. de la (R)-(+)-metilbencilamina; a la que se le adiciona una gota de ácido acético glacial;
- 2.- 0.2053 g. del compuesto dicarbonílico monoprotegido y 0.84 ml. de etanolamina;
- 3.- 0.2419 g. del compuesto dicarbonílico monoprotegido y 0.2102 ml. de ciclohexilamina.

En su caso, cada una de estas mezclas se agitó durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó al alto vacío, obteniéndose un líquido amarillo que rápidamente solidifica. Este producto crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina básica y hexano como eluyente, obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA No. 4. RESULTADOS EXPERIMENTALES PARA LA SINTESIS DE LOS PIRROLES DISUSTITUIDOS

PIRROL 1,3-DISUSTITUIDO	PRODUCTO PURO (g.)	RENDIMIENTO (%)
1-metilbencil-3-metilpirrol	0.0414	21.4
1-etanol-3-metilpirrol	0.0308	21.3
1-ciclohexil-3-metilpirrol	0.0441	16.3

1-metilbencil-3-metilpirrol.

IR: 3000 cm^{-1} , 2860, 2940, 2980 cm^{-1} , 2980 cm^{-1} , 1450, 1380 cm^{-1} , 700 cm^{-1} .

RMN- ^1H : 1.9 ppm, (doblete); 2.1 ppm, (singulete); 5.3 ppm, (cuadruplete); 6.1 ppm, (multiplete); 6.6 ppm, (multiplete); 6.7 ppm, (multiplete); 7.4 ppm, (múltiplete).

1-clorohexil-3-metilpirrol.

IR: 3100 cm^{-1} , 2840 cm^{-1} , 2840-2920 cm^{-1} , 1450, 1380 cm^{-1} , 750 cm^{-1} , 750 cm^{-1} .

RMN- ^1H : 2.05 ppm, (singulete); 3.7 ppm, (múltiplete); 6.0 ppm, (multiplete); 6.5 ppm, (multiplete); 6.6 ppm, (multiplete).

1-etanol-3-metilpirrol.

IR: 3100 cm^{-1} , 2920 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 800 cm^{-1} , 3360 cm^{-1} , 1260, 1050 cm^{-1} .

RMN- ^1H : 2.1 ppm, (singulete dobleteado); 3.85 ppm, (triplete); 4.0 ppm, (triplete); 4.5 ppm, (singulete); 6.05 ppm, (multiplete); 6.5 ppm, (multiplete); 6.62 ppm, (multiplete).

4.6. SINTESIS DEL ALDEHIDO- α - ALQUILADO.

En un matraz bola de 100 ml., bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 20 mmol del cianocetal en 5 ml. de éter anhidro. La solución se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron 20 mmol de DIBÁL-H en hexano al %. La solución resultante fué agitada por 30 min. después de los cuáles fueron adicionados 20 mmol de LDA (preparados por adición de 20 mmol de n-BuLi en 12 ml. de hexano a 20 mmol de diisopropilamina en 27 ml. de éter anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). La adición de 25 mmol de HMPA da una solución amarilla clara la cual fué agitada una hora a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción fué enfriada a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron 22 mmol del agente alquilante. La solución resultante fué agitada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 15 horas. Transcurrido este lapso de tiempo, se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora.

Posteriormente se trató con 40 ml. de sol. de ác. sulfúrico al 20% y se destiló por arrastre de vapor. El destilado se extrajo con éter, se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente con el rotavapor, obteniéndose 0.3 g. de líquido blancuzco, correspondientes al 19.73% de rendimiento.

4.7. MONOALQUILACION DE NITRILOS PRIMARIOS

A 1.5 mmol de diisopropilamina en 1.5 ml de THF anhidro a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 1.5 mmol de una solución 0.9 M de n-BuLi en hexano. La solución se agitó por 10 min. Se adicionaron 1.5 mmol del nitrilo en 0.5 ml de THF y la solución se agitó por 5 minutos solamente. Se adicionaron 1.57 mmol de yoduro de metilo en 0.4 ml de THF a -78 °C a la solución del litionitrilo y se agitó por 1 hora a -78 °C y 1 hora a 25 °C.

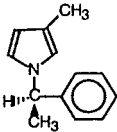
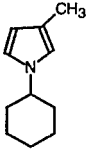
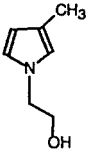
Tras un posterior tratamiento con solución de ácido sulfúrico al 5%, adición de una solución saturada de cloruro de sodio, extracción con éter y una posterior eliminación del disolvente en el rotavapor, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm) y de eluyente mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 70:30, aislándose 0.8977 g. de un líquido amarillo claro, lo que corresponde al 77.0% de rendimiento.

5. CONCLUSIONES

1. Mediante el empleo de una técnica novedosa no reportada en la literatura, se logró la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos monosustituídos en la posición 2. Las reacciones aquí utilizadas ya se encuentran descritas en la literatura, pero no para obtener pirroles 1,3-disustituídos.
2. Se desarrolló la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos aplicando el método de Paal-Knorr, consistente en la ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco ó aminas primarias.
3. Esta ruta sintética permitió la síntesis de pirroles disustituídos en rendimiento global del orden del 73%.
4. Se propone una ruta sintética de pirroles 1,3-disustituídos sencilla que permite el aislamiento de compuestos cuyo tratamiento posterior proporciona productos cuya aplicabilidad es amplia e importante.

5. Se llevó a cabo la síntesis y caracterización de los pirroles siguientes:

TABLA No. 5.- SINTESIS DE PIRROLES 1,3-DISUSTITUIDOS

PIRROLSINTETIZADO	ESTRUCTURA	CARACTERIZACION
3-metil-1-metilbencilpirrol		IR (Espectro 11). RMN-H ¹ (Espectro 12)
3-metil-1-ciclohexilpirrol		IR (Espectro 13). RMN-H ¹ (Espectro 14).
3-metil-1-etanolpirrol		IR (Espectro 15). RMN-H ¹ (Espectro 16).

6. BIBLIOGRAFIA

1. Buschi, Carlos A.; Pomilio, Alicia B., *Phytochemistry*, 26(3), 1987, 863-865.
2. Ojika, Makoto; Shizuri, Yoshikazu; Niwa, Haruki; Yamada, Kiyoyuki; Iwadare, Shiuchi, *Tetrahedron Lett.*, 23(47), 1982, 4977-4780.
3. Boettcher, Henning; Gottschlich, Rudolf; Hausberg, Hans-Heinrich; Seyfried, Christoph; Minck, Klaus Otto, *Ger. Offen. D.E. 3,233,553*, 1982-84.
4. Birtwistle, Ian; Rogers, Vernon. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1987, 1347-1351.
5. Dalla Croce, Piero; La Rosa, Concetta; Ritieni, Alberto. *Synthesis*, 1984, 783-784.
6. Muratake, Hideaki; Natsume, Mitsutaka. *Het.*, 31(4), 1990, 683-690.
7. Geiss, Karl Heinz; Raschack, Manfred; Lehmann, Hans Dieter; Gries, Josef; Ruebsamen, Hans; Schmied, Bernhard, *Ger. Offen. D.E. 3,425,632*, 1984-86.
8. Ramasamu, Kandasamu; Robins, Roland K.; Revankar, Ganapathi R. *Tetrahedron*, 42(21), 1986, 5869-5878.
9. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1989, 475-477.
10. Masuda, Hideyuki; Tanaka, Susumu; Kaeriyama, Kyoji. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1989, 725-726.
11. *Jpn. Kokai Tokkio Koho*, JP 03, 137, 121 (91, 137, 121) (Cl. C08G61/12) 11/Jun/91, JP Appl. 89/158, 026, 19/jun/89.
12. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Parte 3, Pergamon Press, 1a. ed. Gran Bretaña, 1984, pág. 313-316, 329-330, 370-376.
13. Padwa, Albert; Chiachio, Ugo; Venkatramanan, M.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1985, 1108-1109.

14. Chou, Shang-Shing P.; Yuan, Tien-Min. *Synthesis*, 1991, 171-172.
15. Nishio, Tekehiko; Sugawara, Mitsuko; Omote, Yoshimori. *J. Het. Chem.*, 16, 1989, 815-816.
16. Gallagher, Peter T.; Palmer, Jane L.; Morgan, Sarah E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1990, 3212-3214.
17. Khan, M.K.A.; Morgan, K.J.; Morrey, D.P. *Tetrahedron*, 22, 1966, 2095-2105.
18. Padwa, Albert; Norman, Bryan H. *J. Org. Chem.*, 55, 1990, 4801-4807.
19. Kinoshita, Hideki; Inomata, Katsuhiko; Hayashi, Masatoshi; Kondoh, Takeshi; Kotake, Hiroshi. *Chem. Lett.*, 1986, 1033-1036.
20. Anderson, Hugh J.; Loader, Charles E. *Synthesis*, 1985, 353-364.
21. Birkner, Christian; Leyck, Sigord; Christ, Bruno; Kessel-ring, Kurt. *Ger. Offen, DE 3,506,642*. 1985-1986.
22. Muchowski, Joseph; Solas, Dennis R. *Tetrahedron Lett.*, 24(33), 1983, 3455-3456.
23. Xun, Xu Ru; Anderson, Hugh J., Gogar, N., Loader, Charles E.; McDonald, Robert. *Tetrahedron Lett.*, 22(49), 1981, 4899-4900.
24. Rokach, Joshua; Hamel, Pierre; Kakushima, Masatoshi; Smith, Graham M. *Tetrahedron Lett.*, 22(49), 1981, 4901-4904.
25. Kakushima, Masatoshi; Hanel, Pierre; Frenette, Richard; Rokach, Joshua. *J. Org. Chem.*, 48, 1983, 3214-3219.
26. Ketcha, Daniel M.; Carpenter, Kenneth P.; Atkinson, Steven T.; Rajagopalan, Hema R. *Synthetic Commun.*, 20(11), 1990, 1647-1655.
27. Ezaky, Norio; Saka, Shinichiro. *Yakugaku Zasshi*, 104(3), 1984, 238-245.
28. Chadwick, Derek J.; Hodgson, Simon T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1982, 1833-1836.
29. Kozikowski, Alan P.; Cheng, Xue-Min. *J. Org. Chem.*, 49, 1984, 3239-3240.
30. Muchowski, Joseph M.; Naef, Reto. *Helv. Chim. Acta*, 67, 1984, 1168-1172.

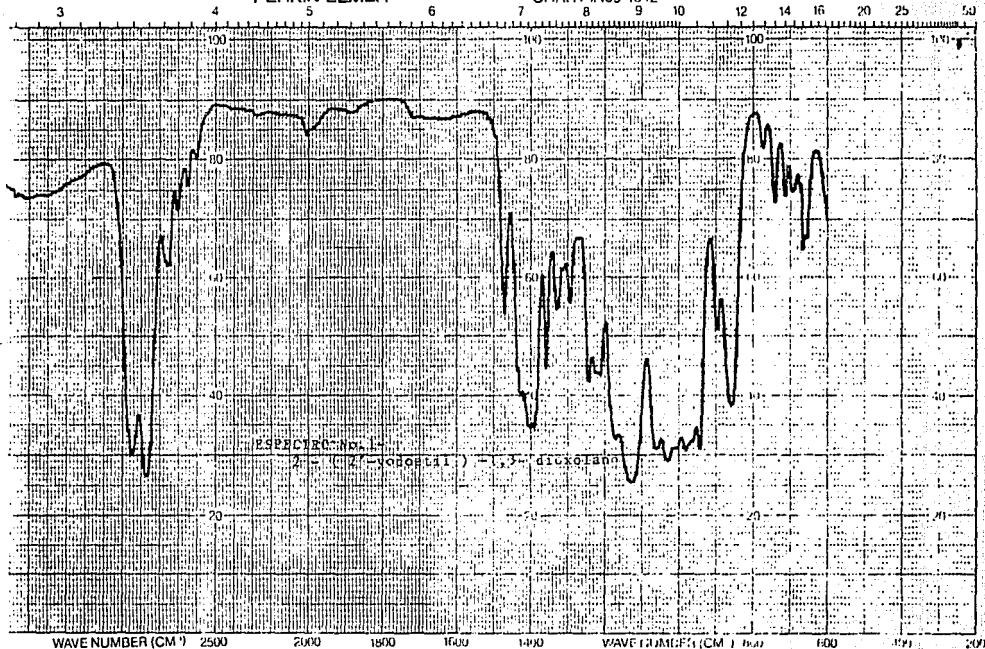
31. Speranza, Maurizio, *J.Chem.Soc.Chem. Commun.*, 1981, 1177-1178.
32. Gilow, Helmuth M.; Hong, Yoon H.; Millrons, Paula L. *J. Het. Chem.*, 23, 1986, 1475-1480.
33. Kakushima, Masatoshi; Frenette, Richard. *J.Org. Chem.*, 49, 1984, 2025-2027.
34. Muchowski, Joseph M.; De Sales, Javier; Greenhouse, Robert. *J. Org. Chem.*, 47, 1982, 3668-3672.
35. De Rosa, Michael. *J. Org. Chem.*, *Journal Org. Chem.*; 47(6), 1982, 1008-1010.
36. Budylin, V.A.; Pina, M. del C.; Bundel, Yu G. *Khim. Geterotsykl Soedin*, 4, 1984; 562.
37. Arct, Jacek; Skattebol, Lars. *Tetrahedron Lett.*, 23, 1982, 113-116.
38. Hamdan, Ali; Wasley, Jan W.F. *Synthetic. Commun.*, 13(9), 1983, 741-744.
39. Flitsch, Wilhem; Pandl, Klaus; Russkamp, Petra. *Liebigs Ann. Chem.*, 4, 1983, 529-534.
40. Kondo, Kiyosi; Matsumoto, Masakatsu. *Chem. Lett.*, 1974, 701-704.
41. Kanwarpal S., Kochhar; Pinnick, Harold W. *J. Org. Chem.*, 49, 1984, 3222-3224.
42. Hasegawa, Tadashi; Nakamura, Fuki; Moribe, Jun-ichi; Yoshioka, Michikazu. *Het. Chem.*, 24, 1987, 829-831.
43. Cha, Jin Soon; Kim, Jin Evog; Lee, Kwang Woo. *J. Org. Chem.*, 52, 1987, 5030-5032.
44. Bloodworth, A.J.; Baker, David S.; Eggerte, Henry J. *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 1034-1036.
45. Andrade, Juan; Prescher, Guenter; Samson, Marc. *Ger. Offen. DE 3, 403, 427*, 1984-85.

46. Andrade, Juan; Prescher, Guenter; Samson, Marc. *Ger. Offen DE 3, 505, 654*, 1985-86.
47. Bittman, Robert; Boswell, George F.; Danisehtsky, Samuel; Dauben, William G.; Gschwend, Heinz W.; Heck, Richard F.; Hirschmann, Ralph F.; Paquette, Leo A.; Posner, Gary H.; Reich, Hans J. *Organic Reactions, "Addition and substitution Reactions of nitrile-stabilized carbanions"*, Vol. 31, John Wiley & Sons, USA, 1985.
48. Larson, Gerald L., Klesse, Ricardo. *J. Org. Chem.* 1985, 3627-3631.
49. Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Group Limited, 4a. ed, USA, 1978, pág. 521.
50. Goering, Harlan L.; Tseng, Chung Chyi. *J. Org. Chem.*, 46, 1981, 5250-5252.
51. Watt, David S. *Tetrahedron Lett.* 9, 1974, 707-710.
52. Flores Pérez, Blas; *Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos*, Tesis grado Maestro en Ciencias Químicas, División de Estudios de Postgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México 1992, D.F.

7. INDICE ANALITICO

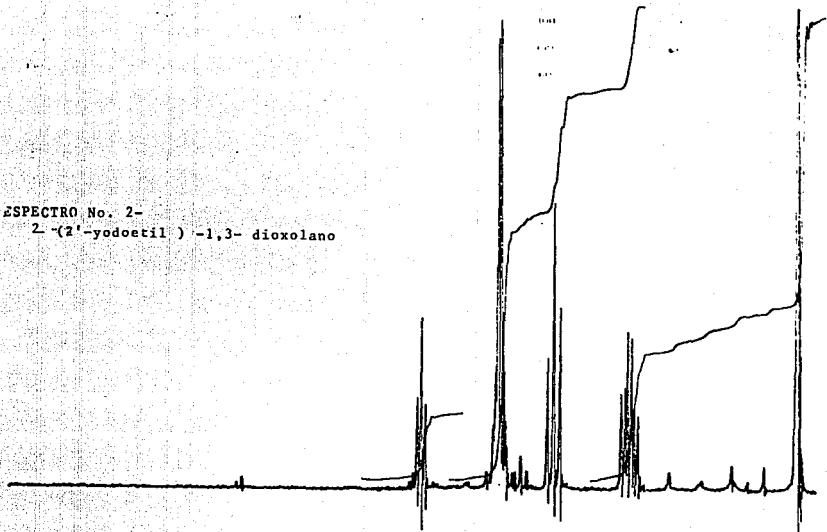
TEMA	PAGINA
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Usos del pirrol	3
2.1.1 Metabolitos y principios letales	3
2.1.2 Precursores en otras síntesis	4
2.1.3 Componentes de compuestos con actividad biológica	7
2.1.4 Estructuras poliméricas	8
2.2 Métodos de síntesis de pirroles	10
2.2.1 Reacciones de iluros de oxazolina y tiazolina	13
2.2.2 Por reacción de compuestos acíclicos.	13
2.2.2.1 Dieno y amina alifática	14
2.2.2.2 Amidas vinílogas	15
2.2.2.3 Percloratos	15
2.2.2.4 Oxaloacetato de etilo	16
2.2.2.5 2-butin-1,4-diol	16
2.2.2.6 p-toluensulfonamida	18
2.2.3 SEA en el pirrol	19
2.2.3.1 Introd. directa	19
2.2.3.2 Dirigida por sust. en 2	19
2.2.3.3 Dirigida por sust. en 1	20
2.2.3.4 Migración de grupos	25
2.2.3.5 Metalación directa	26
2.2.4 Transformación de otros anillos	27
2.2.5 Por anillos heterocícllos diferentes	30
2.2.6 Síntesis de Paal-Knorr	31

2.3 Síntesis del comp. 1,4-dicarbonílico	32
2.3.1 Reducción de ácidos carboxílicos	32
2.3.2 Reacción de pirólisis	32
2.3.3 Reacción de hidroformilación	33
2.4 Alquilación en nitrilos	34
3. Resultados y discusión	39
3.1 Descripción del método	40
3.2 Obtención del 2-(2'-yodoetil)-1,3-dioxolano	43
3.2.1 Obtención del 2-(2'-cianoetil)-1,3-dioxolano	44
3.2.2 Obtención del 2-(2'-alquil-2'-cianoetil)-1,3-dioxolano	45
3.2.3 Obtención del aldehído α -alquilado	49
3.2.4 Obtención del pirrol 1,3-disustituido	49
4. Desarrollo experimental	54
4.1 Síntesis del 2-(2'-yodoetil)-1,3-dioxolano	55
4.2 Síntesis del 2-(2'-cianoetil)-1,3-dioxolano	56
4.3 Síntesis del 2-(2'-metil-2'-cianoetil)-1,3-dioxolano	57
4.4 Síntesis del 2-(2'-metil-2'-formiletil)-1,3-dioxolano	58
4.5 Síntesis del pirrol 1,3-disustituido	59
4.6 Síntesis del aldehído α -alquilado	61
4.7 Monoalquilación de nitrilos	62
5. Conclusiones	63
6. Bibliografía	65



ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	%T _____ ABS _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
ION <u>+</u>	REMARKS <u>patiente</u>	SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Blancisco</u> DATE <u>8/11/92</u>
<u>Juan Gomez</u>	SOLVENT _____	CONCENTRATION _____	CELL PATH _____
			REFERENCE <u>all</u>

ESPECTRO No. 2-
 2-(2'-yodoetil) -1,3- dioxolano



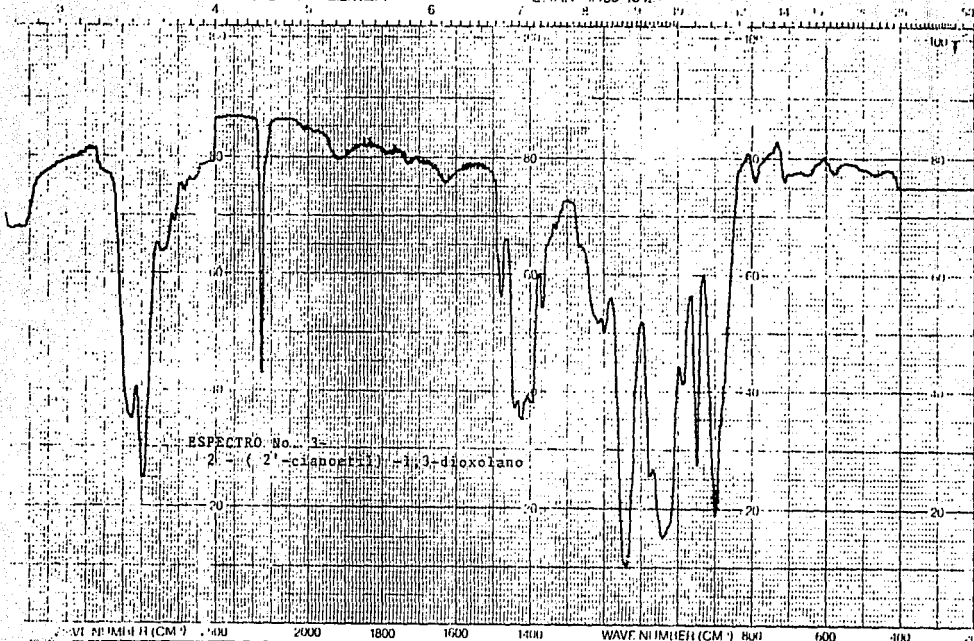
INSTITUTO DE QUÍMICA Y FÍSICA
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Este espectro fue obtenido en el Departamento de Física Nuclear y Física de Partículas
 del Instituto de Química y Física, Universidad Nacional de La Plata, el día 15 de Mayo de 1961.
 El espectro fue obtenido en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear
 de tipo pulso, modelo A-60, construido en el Departamento de Física Nuclear y Física de Partículas.
 El espectro fue obtenido en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear
 de tipo pulso, modelo A-60, construido en el Departamento de Física Nuclear y Física de Partículas.
 El espectro fue obtenido en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear
 de tipo pulso, modelo A-60, construido en el Departamento de Física Nuclear y Física de Partículas.

J. H. ...
 I-84

PERKIN ELMER

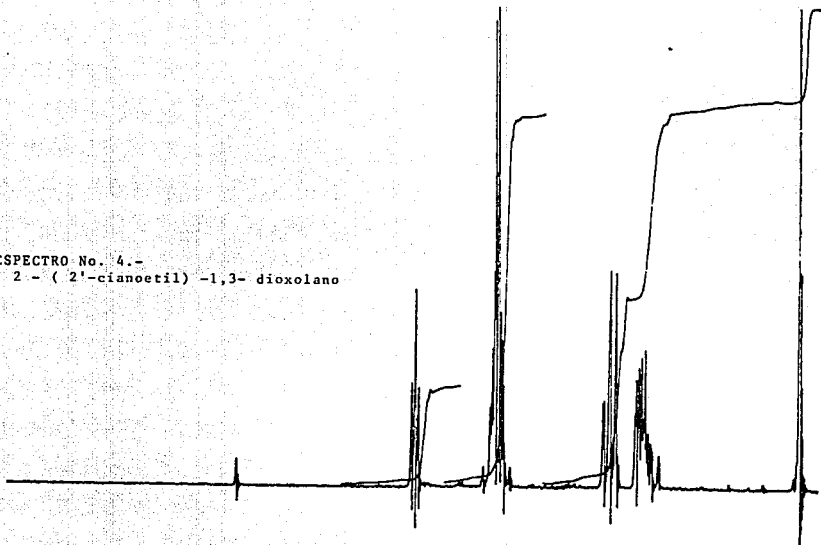
C. 1190 1042



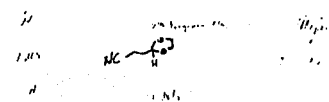
ESPECTRO No. 3
2-(2'-cyanophenyl)-1,3-dioxolane

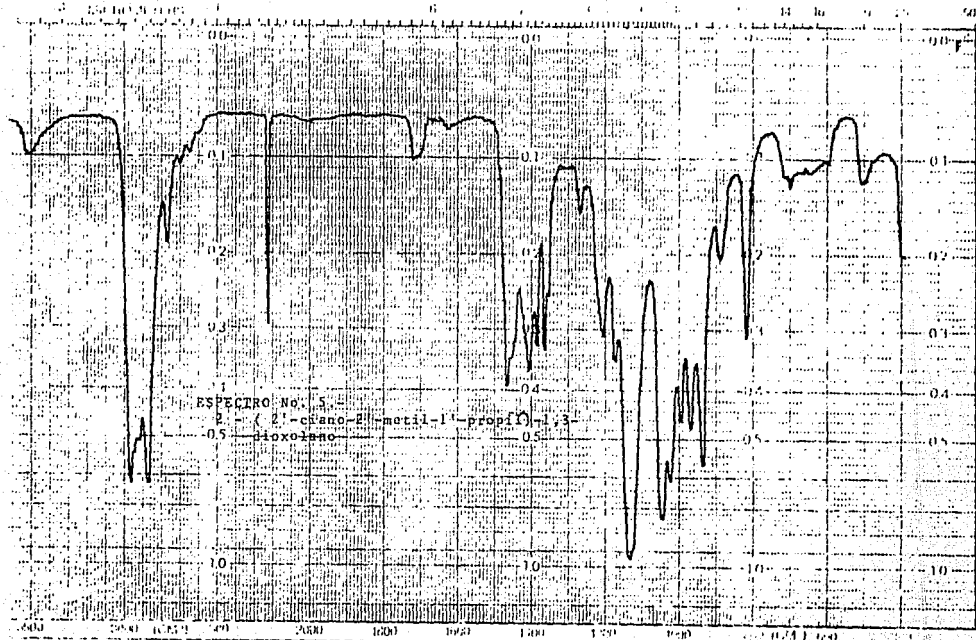
WAVENUMBER (CM ⁻¹)	4000	2000	1800	1600	1400	WAVENUMBER (CM ⁻¹)	800	600	400
ORDINATE		SCAN TIME		REPLICATION		SINGLE BEAM			
EXPANSION		MULTIPLIER		TIME DRIVE		OPERATOR		DATE	
%T		ABS		SLIT PROGRAM		Operator		7-23-72	
REMARKS				SOLVENT		CELL PATH			
p/c/anal				CONCENTRATION		REFERENCE		cell	

ESPECTRO No. 4.-
2 - (2'-cianoetil) -1,3- dioxolano



2.2 ppm
1.0
0.0





ESPECTRO No. 5
 2-(2'-ciano-2'-metil-1'-propil)-1,3-dioxolano

ABSCISSA	ORDINATE	WAVELENGTH	MULTIPLIER
10.000	0.0	10.000	1.0
10.000	0.1	10.000	1.0
10.000	0.2	10.000	1.0
10.000	0.3	10.000	1.0
10.000	0.4	10.000	1.0
10.000	0.5	10.000	1.0
10.000	1.0	10.000	1.0
REMARKS	SOLVENT	CONCENTRATION	DATE
10.000	10.000	10.000	10.000

10.000
 10.000

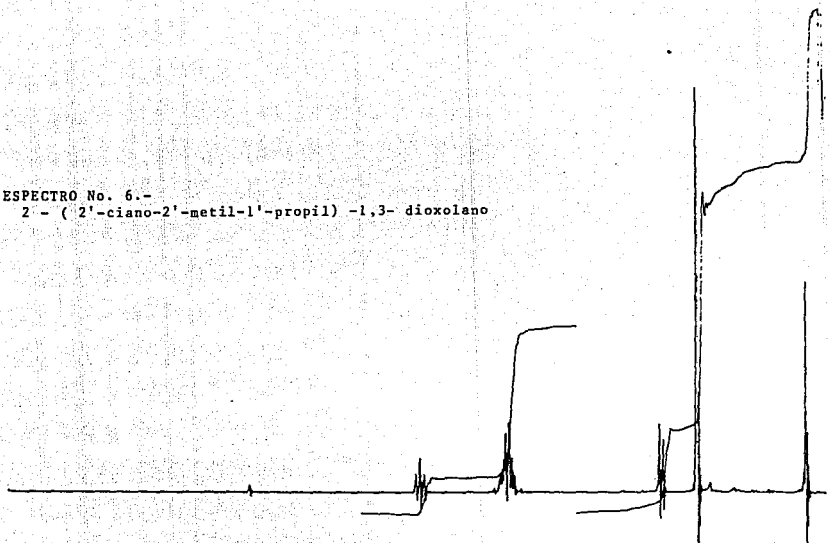
REMARKS *10.000*

SOLVENT
 CONCENTRATION

DATE *10.000*

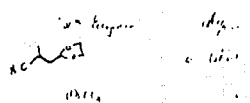
ESPECTRO No. 6.-

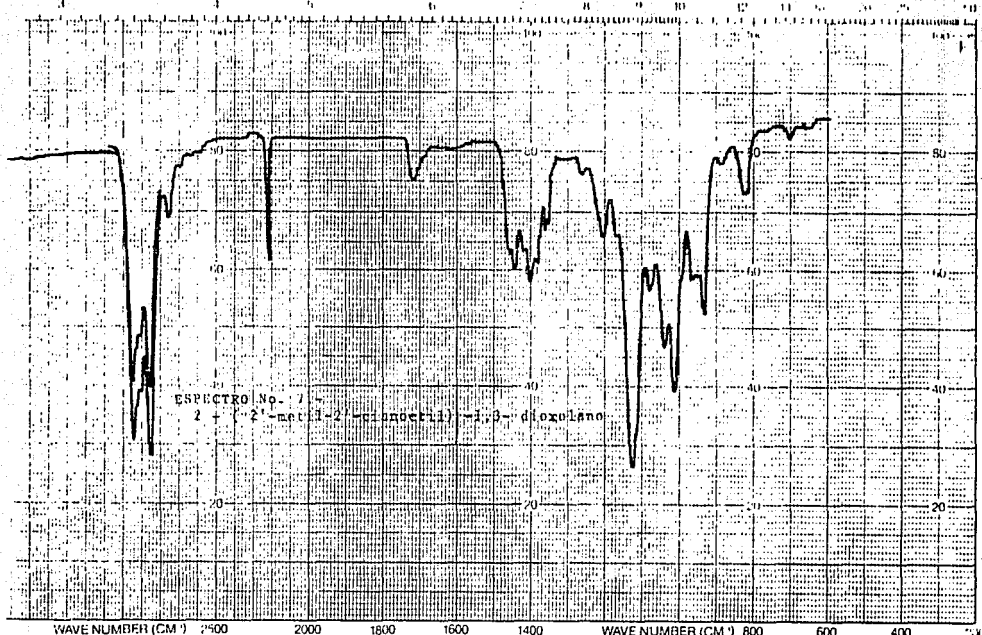
2' - (2'-ciano-2'-metil-1'-propil) -1,3- dioxolano



2.12	5
1.75	10
0.85	0

11
1.15
1





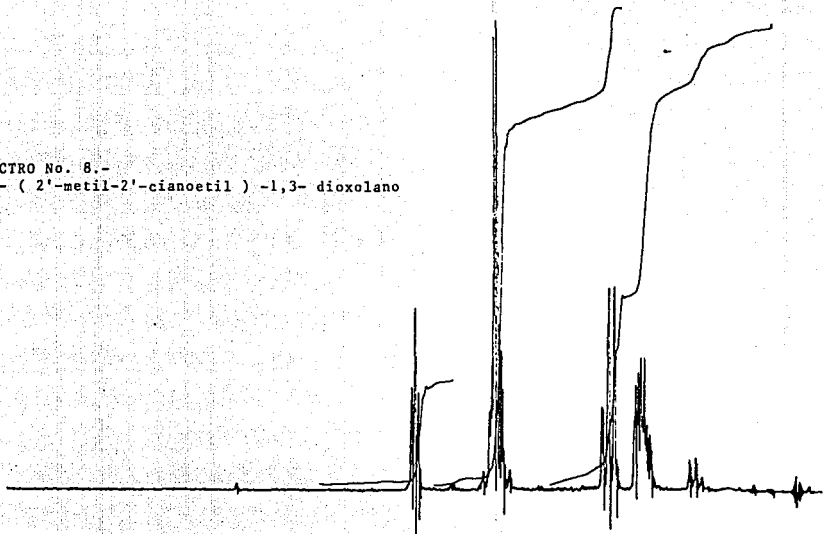
ESPECTRO No. 7
 2-(2'-mercapto-2'-cyanobenzyl)-1,3-dioxolane

ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM _____
ION <u>+</u>	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>4</u>	TIME DRIVE _____	<u>10-11-92</u>
<u>NE</u>	%T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>D</u>	OPERATOR <u>Kassick</u>	DATE _____
<u>Eugenia Bosting</u>	REMARKS <u>Película</u>	SOLVENT _____	CELL PATH _____	REFERENCE <u>ave</u>
		CONCENTRATION _____		

REF. N.º 1066

ESPECTRO No. 8.-

2 - (2'-metil-2'-cianoetil) -1,3- dioxolano



12.400

12.400

12.400

12.400

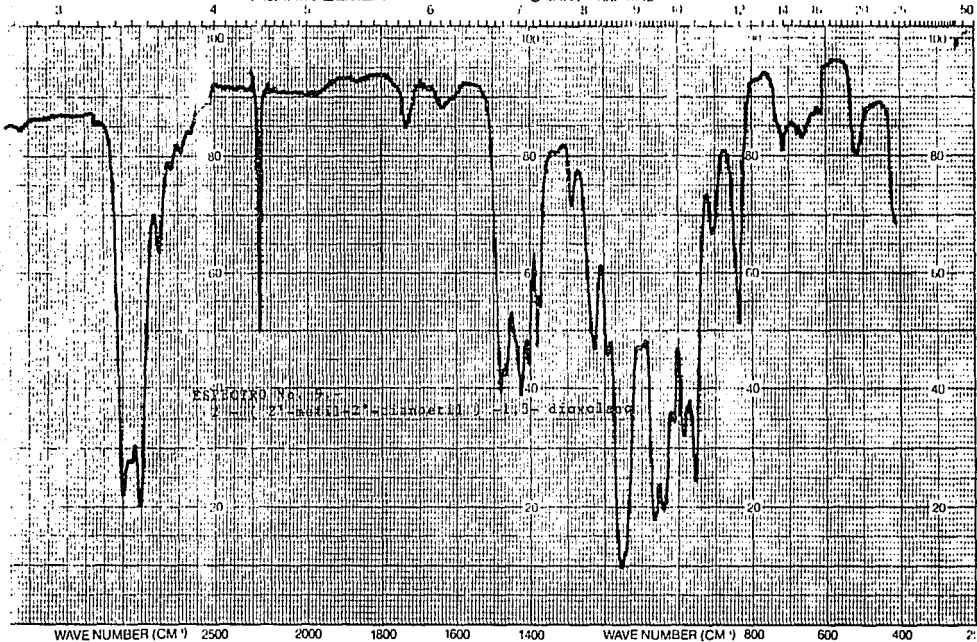
12.400

12.400

12.400

12.400

12.400



ESL 5070 No. 5 -
 2-(2'-methyl-2'-cyanopropyl)-1,3-dioxolane

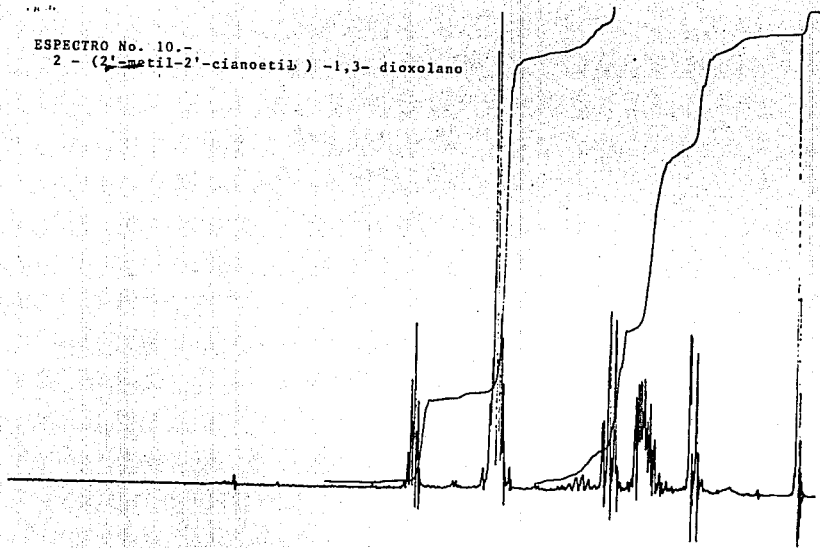
SAMPLE

REF NO

WAVE NUMBER (CM ⁻¹) 2500 2000 1800 1600 1400		WAVE NUMBER (CM ⁻¹) 800 600 400 2x10	
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
ION <u>CS</u>	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
<u>UG</u>	%T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>4</u>	OPERATOR <u>D. J. ...</u> DATE <u>22-11-59</u>
REMARKS <u>pel'cul</u>		SOLVENT _____	CELL PATH _____
<u>iria Eugenia Martinez</u>		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>celle</u>

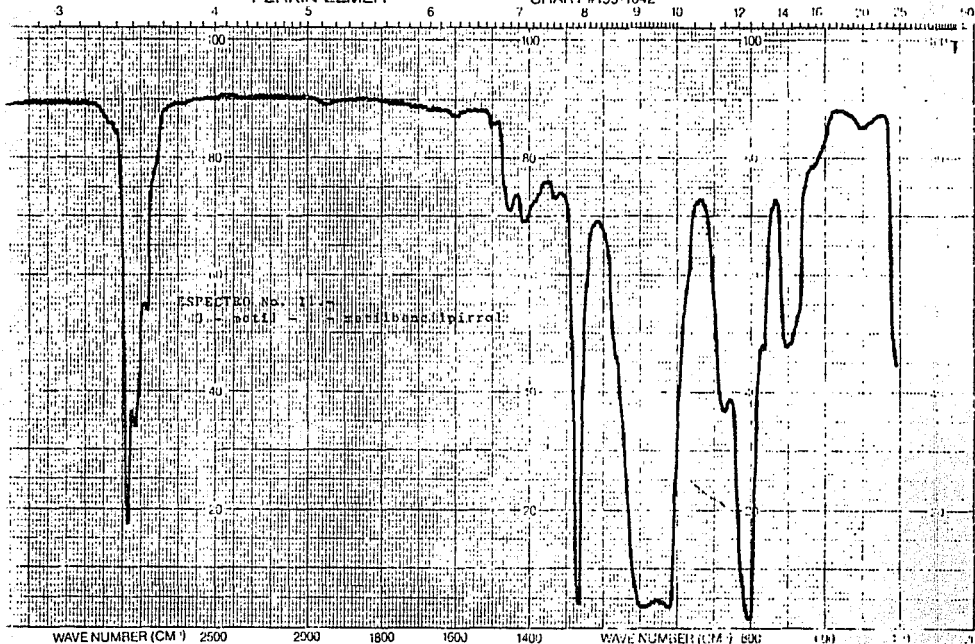
DATA

ESPECTRO No. 10.-
2 - (2'-metil-2'-cianoetil) -1,3- dioxolano



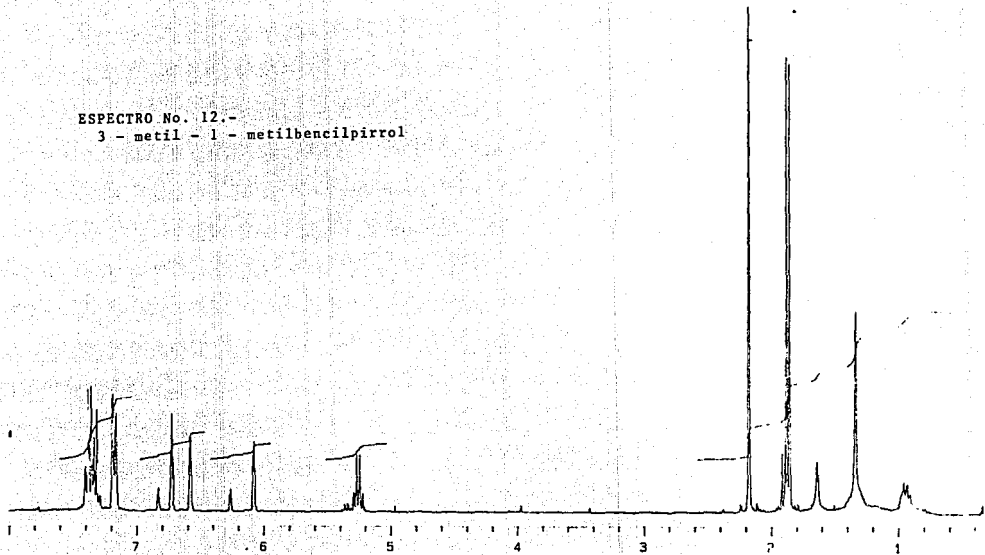
6.110 3
6.05 10
6.01

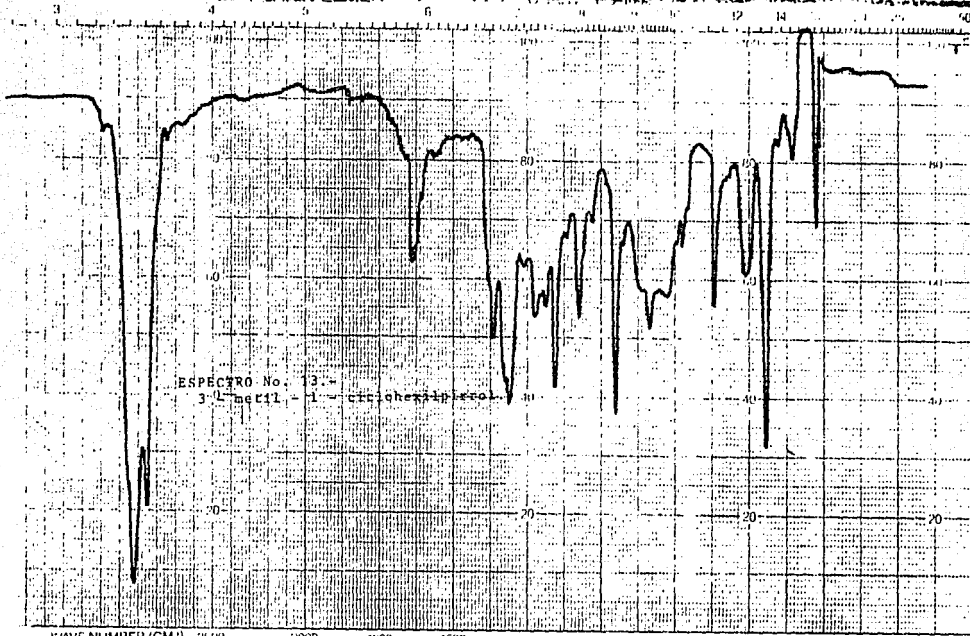
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	DIR. SCAN. _____	OPTIC. BEAM _____
N _____		EXPANSION _____		MULTIPLIER _____	TRAC. DRIVE _____	
ION _____		%T _____ ABS _____		SLIT PROGRAM <u>A</u>	OPERATOR: <u>P. de la</u> PAGE 1 OF 22	
RE MARKS <u>pectil</u>				SOLVENT _____	CELL PATH _____	
<u>g. E. de la H. S.</u> <u>g. E. de la H. S.</u>				CONCENTRATION _____	REFERENCE _____	

ESPECTRO No. 12.-
3 - metil - 1 - metilbencilpirrol





ESPECTRO No. 13 -
3-methyl-1-cyclohexylpropanol

SAMPLE

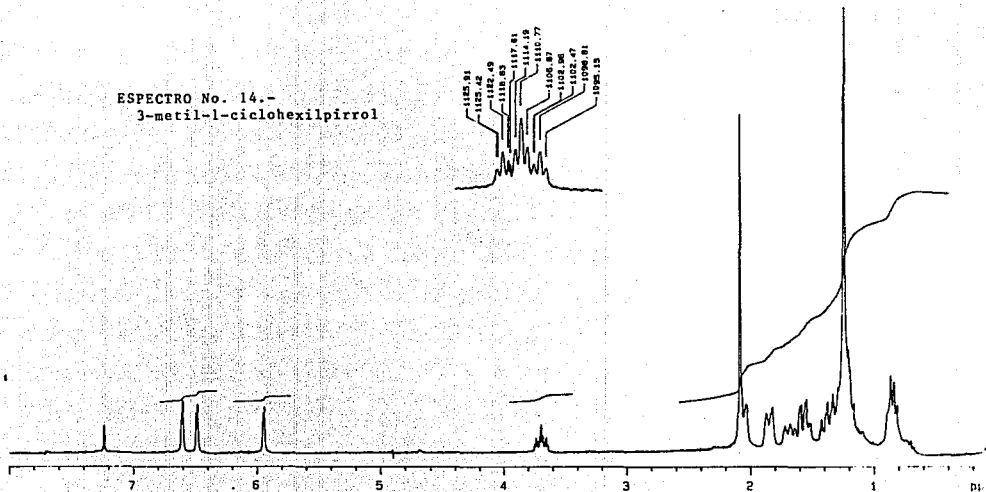
REF NO
4951

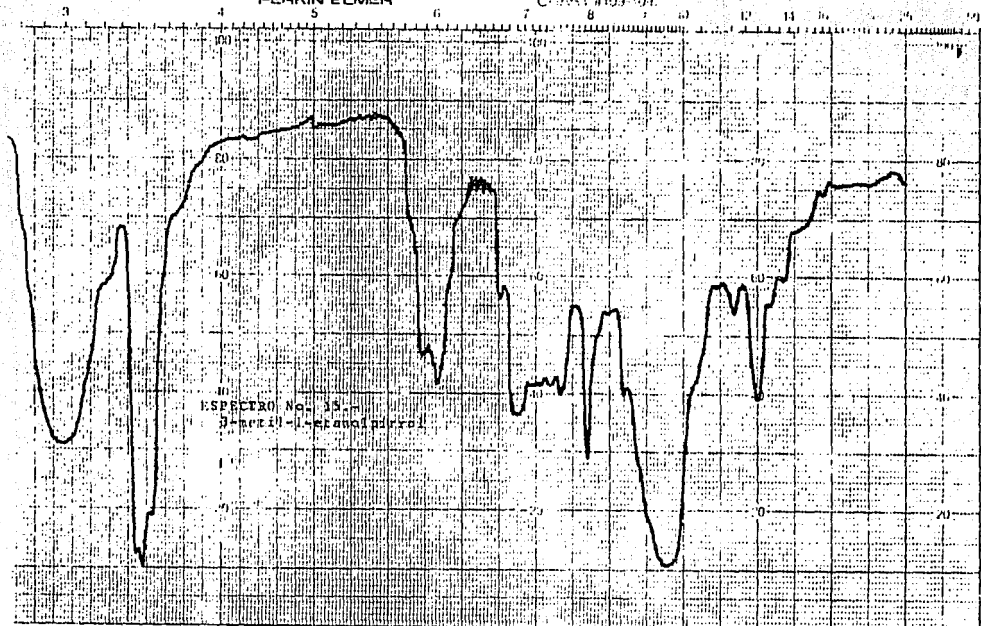
WAVE NUMBER (CM ⁻¹) 2400 2000 1800 1600 1400		WAVE NUMBER (CM ⁻¹) 800 600 400	
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12X9</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	%T _____ ABS _____	MULTIPLIER <u>4</u>	TIME DRIVE _____ <u>12-8-97</u>
<u>3-methyl-1-cyclohexylpropanol</u>	REMARKS <u>plate ready</u>	SLIT PROGRAM <u>11</u>	OPERATOR <u>Chiba</u> DATE _____
		SOLVENT _____	CELL PATH _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>ccr</u>

puroran J0000215 pg

OBSERVE M1
FREQUENCY 200.04d MHz
SPECTRAL WIDTH 4000.0 Hz
ACQUISITION TIME 5.000 sec
RELAXATION DELAY 0.000 sec
PULSE WIDTH 12.3 usec

ESPECTRO No. 14.-
3-metil-1-ciclohexilpirrol



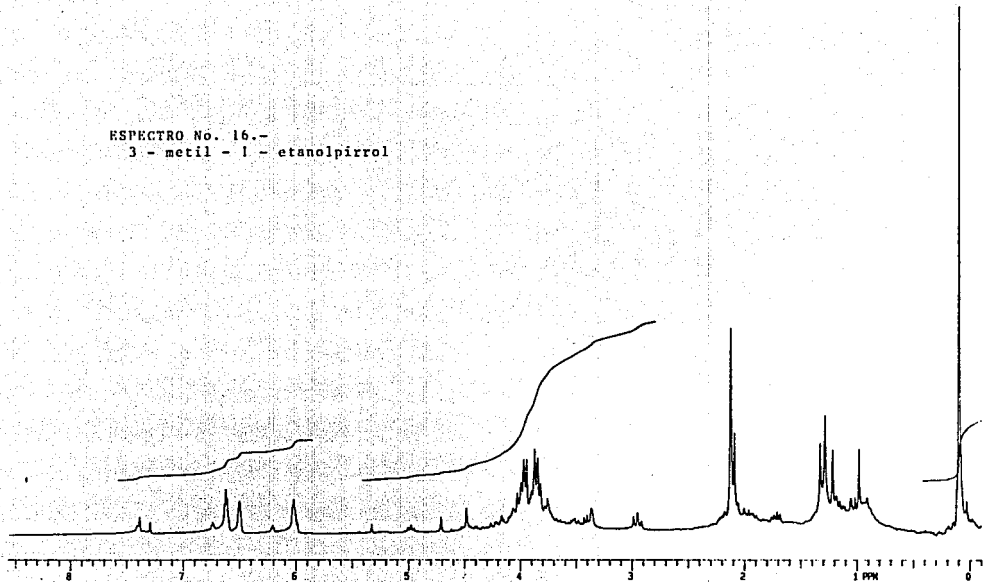


SPECTRO No. 15-
 9-ethyl-1-phenylpropanol

WAVE NUMBER (CM ⁻¹)		2500	2000	1800	1600	1400	WAVE NUMBER (CM ⁻¹)	800	600	400	
ABSCISSA	ORDINATE				SCAN TIME: 12x4	REP. SCAN SINGLE BEAM					
N	EXPANSION				MULTIPLIER: 4	TIME DRIVE					
ION	%T ABS				SLIT PROGRAM: L	OPERATOR: M. G. L.			DATE: 5-1-61		
REMARKS: 1st Sample / 2nd					SOLVENT			CELL PATH			
					CONCENTRATION			REFERENCE: air			

REF. NO.

ESPECTRO No. 16.-
3 - metil - 1 - etanolpirrol



11971
2014-11-
0203
J.P.M.