



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**SINTESIS DE PIRROLES 3-SUSTITUIDOS
Y 1, 3 DISUSTITUIDOS A PARTIR DE NITRILOS**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

Héctor García Ortega

México, D. F.

1993

SECRETARÍA DE PROFESIONALES
DE QUÍMICA

**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.

ANTECEDENTES.....	1
DISCUSION Y RESULTADOS.....	12
PARTE EXPERIMENTAL.....	29
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39
APENDICE.....	43

ANTECEDENTES.

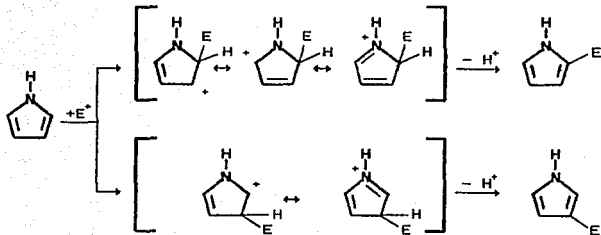
En el campo de la química orgánica, la síntesis de nuevos productos y el desarrollo de nuevos métodos y alternativas sintéticas es una actividad muy importante.

Para la estructura del pirrol, la naturaleza ha asignado un papel fundamental en procesos biológicos tales como la fotosíntesis y la respiración, que son controlados por la clorofila y la hemoglobina (sistemas pirrólicos).¹

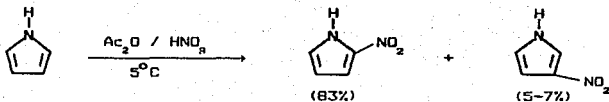
En un principio los pirroles que se sintetizaban eran utilizados para la obtención de porfirinas^{2,3,4} y en la actualidad como muchos compuestos pirrólicos tienen actividad farmacológica se desarrollan activamente metodologías para su obtención.^{5,6,40}

Recientemente la polimerización electroquímica de pirroles es una alternativa muy importante para la fabricación de materiales conductores.^{7,8,9} Aunado a esto, la necesidad de preparar un pirrol específico ha permitido el desarrollo o mejoramiento de métodos sintéticos para la obtención de pirroles.

El pirrol es un sistema de anillo monoheteroatómico insaturado de cinco miembros y contiene un componente cis-dienoide en su estructura. Es altamente nucleofílico por la presencia de 6 electrones π deslocalizados sobre los cinco átomos del anillo, debido a esto sufre reacciones de sustitución electrofílica, principalmente sobre la posición C-2, porque el estado de transición del ataque en este punto tiene menor energía que la posición C-3 (hay mayor estabilización de resonancia).^{10,11}

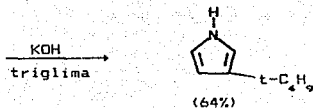
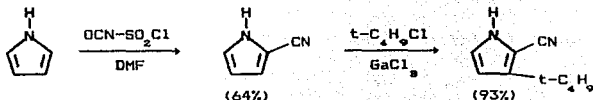


Un ejemplo de lo anterior es la reacción de nitración:¹²

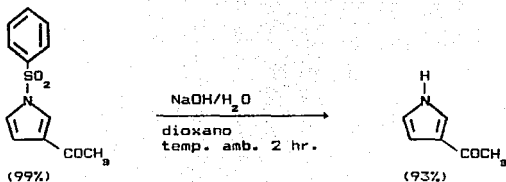
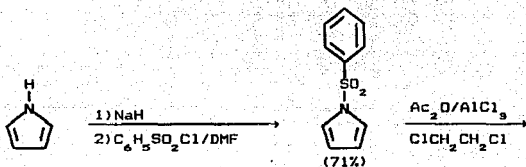


Se han reportado métodos sintéticos de pirroles 3-sustituídos a partir del pirrol, los cuales se basan principalmente en la introducción inicial de un grupo que dirija la sustitución electrofílica hacia la posición C-3 y que en una etapa posterior pueda ser eliminado.^{12,13}

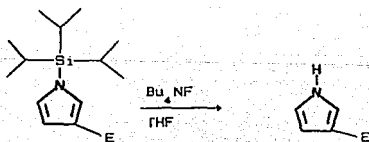
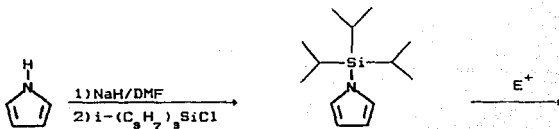
Anderson y Loader describen un método en donde el pirrol de partida se encuentra sustituido por un grupo atractor de electrones en la posición C-2 (NO₂, CD, CN, etc.) y en estos casos la sustitución electrofílica finalmente se lleva a cabo en la posición C-3.^{12,14}



Otra alternativa es la introducción de un grupo voluminoso en la posición 1 del pirrol, el cual puede impedir la reacción normal en la posición C-2 por efectos electrónicos o estéricos, produciendo la activación de la posición C-3. Se ha demostrado que el uso del grupo bencensulfonilo es de los más útiles para este método.¹⁵

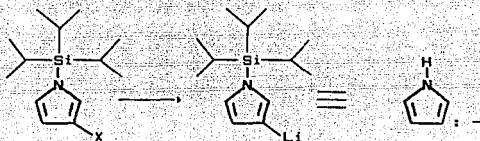


Recientemente se ha reportado que el grupo triisopropilsililo reúne las siguientes características: a) Es introducido fácilmente al heterociclo, b) proporciona una buena selectividad durante la sustitución electrofílica en la posición C-3 con varios reactivos, además de dar estabilidad a los productos formados, y c) es removido fácilmente con fluoruro de tetrabutil amonio dando buenos rendimientos.^{16,17,18}

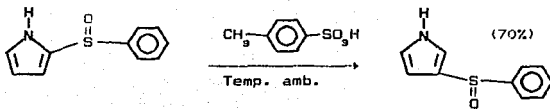


E= I (61%)
 Br (96%)
 RCO (44-77%)
 NO₂ (77%)

La disponibilidad de los 3-halo-1-trisopropilsililo pirroles ha permitido preparar mediante transmetalación, soluciones del 3-litio-1-trisopropilsililo pirrol que es un equivalente sintético del anión en C-3 del pirrol.^{16,19,20,21}



Las reacciones donde ocurren transposiciones también han sido utilizadas para la obtención de pirroles 3-sustituidos. Estas reacciones pueden ser térmicas,²² fotoquímicas,²³ catalizadas por ácidos^{24,25} o bases.²⁶



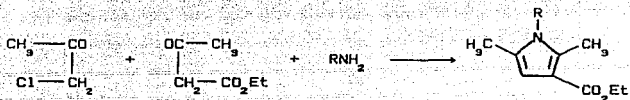
La síntesis de pirroles a partir de intermediarios alifáticos ha proporcionado varias alternativas sintéticas. El problema está en preparar el intermediario necesario para obtener el pirrol sustituido deseado.

La síntesis de Knorr y sus variantes constituyen los métodos importantes para obtener pirroles. El método original consistía en la condensación de una α -amino-cetona con un compuesto β -dicarbónico:²⁷

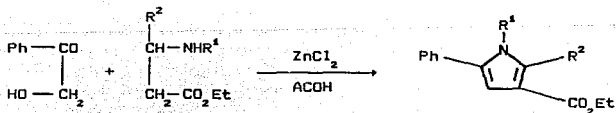


La amino-cetona es obtenida "in situ" por la reducción de un derivado oximino, obtenido por nitrosación de una cetona o un compuesto β -dicarbónico (con nitrito de sodio ó nitrito de pentilo en ácido acético glacial); como agentes reductores se han usado ditionito de sodio y amalgama de sodio.²⁸ Las N-álquil y N-iril amino-cetonas dan el correspondiente pirrol N-sustituido.²⁹

La síntesis de Hantzsch involucra la condensación de α -halocetonas con un β -ceto-éster en presencia de amoníaco o una amina primaria.²⁹

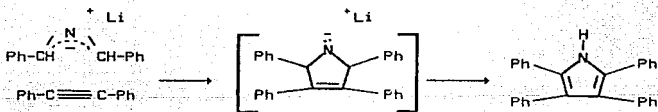


Mc Donald³⁰ amplió este método usando α -haloderivados de aldehídos y Feist condensando aciloinas con éster amino crotonico en ácido acético en presencia de cloruro de zinc.^{31,32}

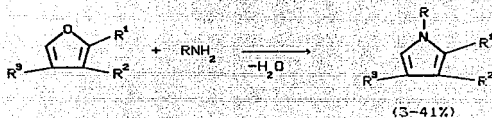


El método sintético de Paal-Knorr involucra la condensación de 1,4-dicetonas con amoníaco o una amina primaria, y en general se obtienen pirroles en buenos rendimientos.³³ Este método está limitado a la facilidad con que se obtengan las γ -dicetonas apropiadas. El uso de hidroxilamina o hidrazina sirve para obtener N-hidroxi- ó N-amino-pirroles.³⁴

Existen métodos sintéticos derivados del pirrol que no tienen mucha aplicación. La síntesis de Piloty en la cual dialquildicetonas bajo una transposición térmica en presencia de cloruro de zinc es un método para obtener pirroles y es análogo a la síntesis de indoles de Fischer.³⁵ Huisgen los obtiene por una adición dipolar de azirinas o de iluros de nitrilo a acetilenos.³⁶



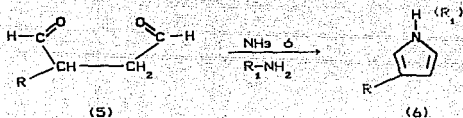
Algunos pirroles han sido sintetizados a partir de furanos y un exceso de amoníaco o una amina primaria a altas temperaturas en fase gaseosa, sobre óxido de aluminio.³⁷



De estos métodos, la ruta sintética de Paal-Knorr abre opciones para la preparación de pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos, y la utilidad de estos métodos dependerá de la facilidad con que se pueda preparar el compuesto 1,4-dicarbónico o algún grupo que pueda generarlo para efectuar la ciclización con amoníaco o aminas primarias.

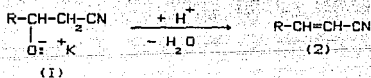
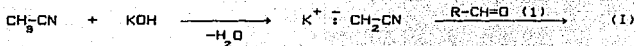
OBJETIVO: Estudiar una ruta sintética para la obtención de succinonitrilos α -sustituídos que sirvan como intermediarios para la síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos.

En base a esta síntesis, cualquier método para obtener succinaldehídos α -sustituídos (5) será una nueva síntesis total formal para preparar pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos (6).



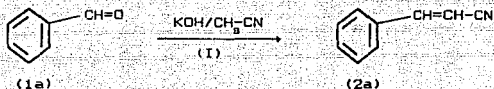
SINTESIS DE NITRILOS α,β -INSATURADOS.

La introducción de un fragmento de dos átomos de carbono es una metodología esencial de síntesis en química orgánica. En este caso la reacción se llevó a cabo como lo indica el procedimiento reportado por S. A. Dibiase *et al.*,³⁰ que consiste en la desprotonación del acetonitrilo con una base (hidróxido de potasio), formando el ión cianometiluro que se condensa con el aldehído (1) para dar el intermediario β -hidroxi-nitrilo que posteriormente se deshidrata para formar el nitrilo α,β -insaturado (2), que se conoce como el producto de Knoevenagel.



Se ha demostrado que los aldehídos aromáticos son excelentes electrófilos para condensaciones catalizadas por bases porque el grupo carbonilo no puede enolizarse, por lo que reaccionan muy bien con el ión cianometiluro y el producto resultante es una mezcla de los isómeros E y Z. Este método para obtener nitrilos α,β -insaturados es bueno porque el trabajo experimental es sencillo y los rendimientos son buenos.

El cinamonitrilo (2a) se obtuvo a partir de la condensación de Benzaldehído (1a) con acetonitrilo, usando el mismo acetonitrilo como disolvente y calentando a reflujo. El compuesto puro es un líquido amarillo y el rendimiento de la reacción fue del 81%. El cinamonitrilo se caracterizó por I. R. (Espectro I) y RMN¹H. Se obtuvo la mezcla de los isómeros E (66%) y Z (34%).



RMN¹H, Cinamonitrilo: Espectro II.

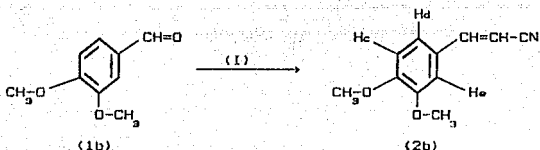
Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
Aromáticos	7.45	s	5
φ-CH=C	7.38	d	1
=CH-CN	5.435	d	1
ψ-CH=C	7.18	d	1
=CH-CN	3.38	d	1

} isómero E
 } isómero Z

J_{ab} = 18 Hz (isómero E).

J_{ab} = 12 Hz (isómero Z).

El 3,4-dimetoxibenzaldehído (1b) se trató en las mismas condiciones que el compuesto (1a) y el rendimiento de la reacción para este caso fue del 93%, obteniéndose el 3-(3,4-dimetoxi)fenilacrilonitrilo (2b). Este compuesto es un sólido blanco con un punto de fusión de 86-88°C y se caracterizó por I. R. (Espectro II) y RMN¹H. Se obtuvo la mezcla de isómeros E (78%) y Z (22%).



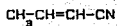
RMN¹H, 3-(3,4-dimetoxi)fenilacrilonitrilo: Espectro IV.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.	
CH ₃ -O-	3.90	s	6	
Hc	6.95	dd	1	
Hd	7.05	dd	1	
He	7.00	d	1	
Ar-CH=C	7.35	d	1] isómero E
=CH-CN	5.75	d	1	
Ar-CH=C	6.90	d	1] isómero Z
=CH-CN	5.30	d	1	

Jab = 18 Hz (isómero E).

Jab = 12 Hz (isómero Z).

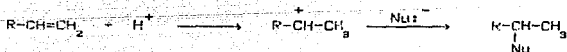
Esta reacción presenta problemas para aldehídos alifáticos, porque este tipo de compuestos pueden enolizarse y sufrir reacciones de condensación aldohólica, obteniéndose varios productos y bajando el rendimiento del nitrilo α,β -insaturado. El crotonitrilo (2c) utilizado se consiguió de Aldrich y es una mezcla de los isómeros E y Z.



(2c)

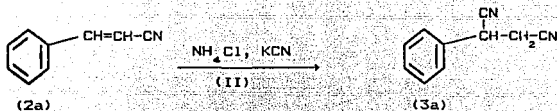
SINTESIS DE SUCCINONITRILOS.

La adición de reactivos no simétricos a un alqueno no simétrico puede dar dos productos posibles. Se ha propuesto un mecanismo que se lleva a cabo en dos pasos. La reacción puede iniciarse mediante la adición de un hidrógeno electrofílico a uno de los dos átomos de carbono del doble enlace, produciendo el ión carbocation más estable principalmente. La reacción de este ión carbónico con el nucleófilo da origen al producto. Este tipo de adiciones se conoce con el nombre de la "Regla de Markovnikov".



Esta reacción se ha llevado a cabo con acril propiolatos de etilo y α -cianocinamatos de alquilo usando etanol como disolvente pero no han logrado buenos rendimientos (20-64%).³⁹ Por este método logran obtener succinonitrilos α -sustituídos pero la reacción involucra varios pasos y finalmente una descarboxilación.

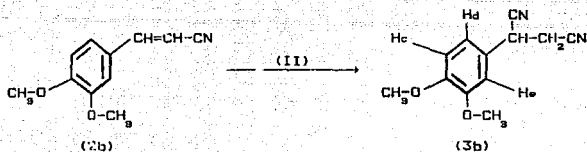
El cinamonitrilo (2a) fue tratado con cianuro de potasio y cloruro de amonio, usando como disolvente una mezcla de N,N-dimetilformamida/agua, 10/1, y calentando a reflujo. De esta forma se pudo obtener el 2-fenilsuccinonitrilo (3a) con un rendimiento del 87%. El compuesto (3a) es un sólido blanco que presenta un punto de fusión de 62-63°C. El producto fue caracterizado por I. R. (Espectro V) y RMN¹H.



RMN¹H, 2-fenilsuccinonitrilo: Espectro VI.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
Aromáticos	7.40	s	5
$\phi-\text{CH}-\text{C}$ CN	4.15	t	1
$\text{C}-\text{CH}_2-\text{CN}$	2.90	d	2

De la misma forma se obtuvo el 2-(3,4-dimetoxi)fenil-succinonitrilo (3b) usando en este caso 3-(3,4-dimetoxi)fenil-acrilonitrilo (2b). Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 106-107°C. El rendimiento de la reacción fue del 92%. El compuesto se caracterizó por I. R. (Espectro VII) y RMN¹H.



RMN¹H, 2-(2,3-dimetoxi)fenilsuccinonitrilo: Espectro VIII.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
CH ₃ -O-	3.89-3.91	2 s	6
H _c	6.90	d	1
H _d	6.96	dd	1
H _e	6.87	d	1
Ar-CH-C CN	4.10	t	1
C-CH ₂ -CN	2.95	dd	2

Al tratar en las mismas condiciones el crotonitrilo (2c) se obtuvo el 2-metilsuccinonitrilo (3c), que es un líquido amarillo, con un rendimiento del 65%. El compuesto se caracterizó por I. R. (Espectro IX) y RMN¹H.

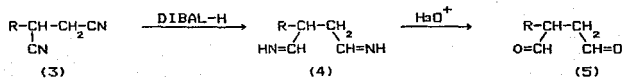


RMN¹H, 2-metilsuccinonitrilo: Espectro X.

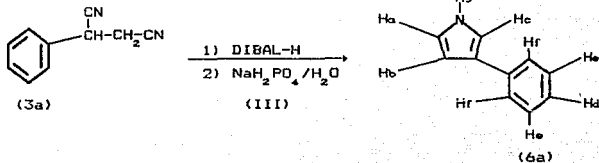
Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
CH ₃ -C	2.50	d	3
C-CH-C CN	3.50	m	1
C-CH ₂ -CN	2.75	d	2

REDUCCION Y CICLIZACION.

Una vez obtenidos los succinonitrilos (3a, 3b y 3c) se pudo llevar a cabo la reducción y la formación de los pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos. Los grupos ciano pueden ser reducidos a los correspondientes iminas en presencia de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a bajas temperaturas, y las iminas por hidrólisis son transformadas a aldehídos. En este paso no es necesario aislar los intermediarios (4) y (5), la reducción y la ciclización se pueden realizar en una sola operación sintética facilitando el trabajo experimental.



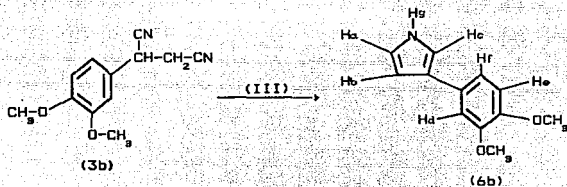
Para destruir el exceso de DIBAL-H e hidrolizar el intermediario de reacción (4), se utilizó $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.5 M) y obtener el α -fenil succinaldehído (5a) y el α -(3,4-dimetoxi)fenil succinaldehído (5b). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por una hora, obteniéndose así el 3-fenilpirrol (6a), caracterizándose por I. R. (Espectro XI) y RMN¹H. El compuesto se obtuvo como un líquido amarillo y con un rendimiento del 50%.



RMN¹H, 3-fenilpirrol: Espectro XII.

Hidrógeno	Posición (ppm)	Señal	Integración.
H _a	6.50	dd	1
H _b	6.80	dd	1
H _c	7.05	dd	1
H _d	7.25	m	1
H _e	7.35	m	1
H _r	7.50	m	1
H _g	8.30	sa	1

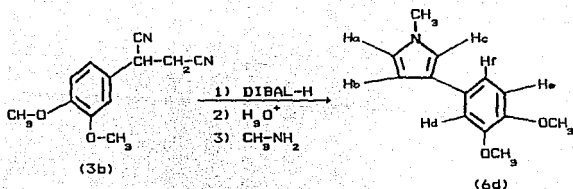
De la misma forma se pudo obtener el 3-(3,4-dimetoxifenil)pirrol (6b), como un sólido blanco con punto de fusión de 139-141°C y con un rendimiento del 40%. Se caracterizó por I. R. (Espectro XIII) y RMN'H.



RMN'H, 3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol: Espectro XIV.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
H _a	6.70	dd	1
H _b	6.40	dd	1
H _c	6.90	m	1
H _d	6.80	m	1
H _e	7.95	m	1
H _r	6.80	m	1
H _g	8.20	sa	1
CH ₃ -O-	3.8	2 s	6

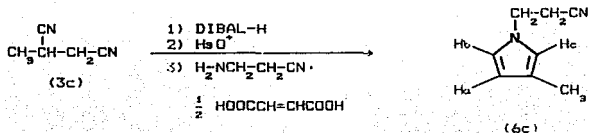
Para el caso de los pirroles 1,3-disustituídos, después de hidrolizar el intermedio de reacción, el compuesto 1,4-dicarbonílico se hizo reaccionar inmediatamente con aminas primarias. El α -(3,4-dimetoxi)fenilsuccinaldehído (5b) se hizo reaccionar con metilamina usando HCl como catalizador para obtener el 1-metil-3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol (6d) como un sólido amarillo con un punto de fusión de 89-91°C y con un rendimiento del 44%. El compuesto se caracterizó por I. R. (Espectro XVII) y RMN¹H.



RMN¹H, 1-metil-3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol: Espectro XVIII.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
Ha	6.55	t	1
Hb	6.30	t	1
Hc	6.70	t	1
Hd	6.75	d	1
He	6.90	d	1
Hr	7.00	dd	1
CH_3	3.60	s	3
$\text{CH}_3\text{O}-$	3.80	2 s	6

El α -metil succinaldehído (5c) se hizo reaccionar con fumarato de 3-aminopropionitrilo, sirviendo el propio ácido fumárico como catalizador. Se pudo obtener el 1-(3-propionitril)-3-metilpirrol (6c) como un líquido amarillo y con un rendimiento del 36%. El compuesto se caracterizó por I.R. (Espectro XV) y RMN¹H. La importancia de este pirrol radica en que está funcionalizado por un grupo ciano en la cadena lateral de la posición uno, dando posibilidades de ser manipulado químicamente. Un caso muy especial es la preparación de la feromona de la mariposa monarca, por medio de una reacción de Hoesch, para obtener una cetona bicíclica que posee el esqueleto de la pirrolizidina.



RMN¹H, 1-(3-propionitril)-3-metilpirrol: Espectro XVI.

Hidrógeno (s)	Posición (ppm)	Señal	Integración.
H _a	5.95	t	1
H _b	6.55	t	1
H _c	6.45	dd	1
N-CH ₂ -C	4.05	t	2
C-CH ₂ -CN	2.65	t	2
CH ₃	2.05	s	3

La siguiente tabla muestra las materias primas utilizadas y los compuestos obtenidos con sus rendimientos:

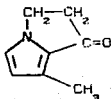
ALDEHIDO	NITRILIO α,β -INSATURADO
Benzaldehído (1a)	Cinamonitrilo (2a) 81%
3,4-dimetoxibenzaldehído (1b)	3-(3,4-dimetoxi)fenil acrilonitrilo (2b) 93%
	Crotonitrilo (2c)

	SUCCINONITRILIO α -SUSTITUIDO	PIRROL
2a	2-fenilsuccinonitrilo (3a) 89%	3-fenilpirrol (6a) 50%
2b	2-(3,4-dimetoxi)fenil succinonitrilo (3b) 92%	3-(3,4-dimetoxi)fenil pirrol (6b) 40%
		1-metil-3-(3,4-dimetoxi) fenilpirrol (6d) 44%
2c	2-metilsuccinonitrilo (3c) 65%	1-(3-propionitrilo)- 3-metilpirrol (6c) 36%

La característica de este método propuesto es la obtención de succinonitrilos α -sustituídos. Este tipo de compuestos se pueden obtener por otra ruta, pero el rendimiento es muy bajo porque involucra una serie de reacciones a partir de reactivos muy funcionalizados y las condiciones de las reacciones no son muy adecuadas.

La obtención de pirroles 1-sustituídos y 1,3-disustituídos a partir de los succinonitrilos presenta la ventaja de no aislar los succinaldehídos formados y llevar a cabo la ciclización en una sola operación. Los rendimientos no son muy altos debido a que los succinaldehídos son muy inestables y ocurren reacciones colaterales y se obtienen varios subproductos.

Para ilustrar la utilidad de esta metodología, se trató el 2-metilsuccinonitrilo para obtener el 1-(3-propionitril)-3-metilpirrol, abriendo las posibilidades para sintetizar la 2,3-dihidro-7-metil-1H-pirrolizin-1-ona (danaidona) que es una feromona secretada por la *Danaus gilippus berenice* (Mariposa Monarca). Además este método proporciona nuevas alternativas para preparar pirroles que presentan actividad farmacológica.



Danaidona

PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de I. R. se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 559-B de rejilla y FTIR 1600. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en centímetros⁻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, utilizando el parámetro δ . Los datos son informados de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; dd, doble doblete; m, multiplete; sa, señal ancha. La constante de acoplamiento se abrevia como J.

La pureza de los productos y el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de silicagel 60 F 254 Aldrich como adsorbente y vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25) como reveladores.

Las purificaciones se hicieron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 60 (mallas 230-400) Merck y alúmina neutra Brockmann I (malla 150) Aldrich. Las mezclas de disolventes usados como eluyentes se indican con la proporción en que se usaron.

Las materias primas y los disolventes empleados fueron adquiridos comercialmente de Aldrich.

Cinamonitrilo (2a). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador, septum y barra magnética se colocaron 2.511 g (44.7×10^{-3} moles) de hidróxido de potasio en 20 ml de acetonitrilo, se purgó con nitrógeno y se mantuvo en esta atmósfera. La mezcla se puso a agitar y se calentó a reflujo. Se adicionaron 3 ml (29.6×10^{-3} moles) de benzaldehído (1a) disueltos en 5 ml de acetonitrilo, se continuó la agitación por 5 minutos. Pasado este tiempo se dejó enfriar un poco y la mezcla se agregó en un vaso con hielo. La mezcla fue extraída con cloruro de metileno (3x10 ml), las fases orgánicas se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío quedando un líquido café. El producto fue separado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/eter etílico, 8/2. Se obtuvo (2a) como un líquido amarillo (3.105 g, 81% de rendimiento), que corresponde a los isómeros E (66%) y Z (34%).

I. R., (película, cm^{-1}): 3060 (-C=C-); 3020 (=C-H); 2215 (-C≡N); 1617, 1490 y 1448 (anillo aromático); 1575 (-C=C- conjugadas); 966 (-C=C- trans); 700 (-C=C- cis); 748 y 689 (benceno monosustituido). Espectro I.

RMN¹H (CDCl_3 , ppm): δ 5.85 (d, 1H) y 7.38 (d, 1H) con J=18Hz, 5.38 (d, 1H) y 7.18 (d, 1H) con J=12Hz, 7.45 (s, 5H). Espectro II.

3-(3,4-dimetoxi)fenilacrilonitrilo (2b). Se siguió un procedimiento análogo al anterior. Se usaron 1.550 g (27.6×10^{-3} moles) de hidróxido de potasio en 20 ml de acetonitrilo y 3.015 g (18.1×10^{-3} moles) de 3,4-dimetoxibenzaldehído (1b) disueltos en 10 ml de acetonitrilo. Se obtuvo un sólido café. El producto fue separado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo, 6/4. Se obtuvo (2b) como un sólido blanco con un punto de fusión de $86-88^{\circ}\text{C}$, (3.192 g, 93% de rendimiento), que corresponde a los isómeros E (78%) y Z (28%).

I. R., (pastilla KBr, cm^{-1}): 3040 ($-\text{C}=\text{C}-$); 2980, 2920, 2820, 1500 y 1250 ($\text{CH}_2-\text{O}-$); 2190 ($-\text{C}\equiv\text{N}$); 1605 y 1450 (anillo aromático); 1570 ($-\text{C}=\text{C}-$ conjugadas), 950 ($-\text{C}=\text{C}-$ trans) 740 ($-\text{C}=\text{C}-$ cis). Espectro III.

RMN¹H (CDCl_3 , ppm): δ 5.75 (d, 1H) y 7.35 (d, 1H) con $J=18\text{Hz}$, 5.3 (d, 1H) y 6.9 (d, 1H) con $J=12\text{Hz}$, 3.9 (s, 6H), 6.95 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H). Espectro IV.

2-feniluccinonitrilo (3a). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador, septum y barra magnética se colocaron 1.113 g (8.6×10^{-3} moles) de cinamonitrilo (2a), 1.127 g (17.3×10^{-3} moles) de cianuro de potasio y 0.710 g (13.2×10^{-3} moles) de cloruro de amonio en 30 ml de una mezcla de N,N-dimetilformamida/agua (10/1). Se purgó con nitrógeno y se mantuvo en esta atmósfera. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo por 17 horas. La mezcla se enfrió y se colocó en 40 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con eter etílico (5x10 ml). Las fases etereas se juntaron y se filtraron a través de celita. Los filtrados se lavaron con 3 porciones de agua (3x10 ml) y una porción de solución saturada de cloruro de sodio. La solución eterea fue descolorizada con carbón activado y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío quedando un sólido amarillo. El producto fue separado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (3a) como un sólido blanco (1.197 g, 89% de rendimiento) con un punto de fusión de 62-63°C.

I. R., (pastilla KBr, cm^{-1}): 3040, 1490 y 1430 (anillo aromático); 2240 ($-\text{C}\equiv\text{N}$); 760 y 700 (benceno monosustituido). Espectro V.

RMN¹H (CDCl₃, ppm): δ 2.9 (d, 2H), 4.15 (t, 1H), 7.4 (s, 5H). Espectro VI.

2-(3,4-dimetoxi)fenilsuccinonitrilo (3b). Se siguió un procedimiento análogo al anterior. Se usaron 2.031 g (10.7×10^{-3} moles) de 3-(3,4-dimetoxi)fenilacrilonitrilo (2b), 1.376 g (21.1×10^{-3} moles) de cianuro de potasio y 0.857 g (16.0×10^{-3} moles) de cloruro de amonio. Se obtuvo un sólido amarillo. El producto fue separado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (3b) como un sólido blanco (2.135 g, 92% de rendimiento) con un punto de fusión de 106-107°C.

I. R., (pastilla KBr, cm^{-1}): 3000, 1590 y 1500 (anillo aromático); 2960, 2840, 1520 y 1260 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 2260 ($\text{-C}\equiv\text{N}$). Espectro VII.

RMN¹H (CDCl₃, ppm): δ 2.95 (dd, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.1 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H). Espectro VIII.

2-metilsuccinonitrilo (3c). Se siguió el mismo procedimiento del compuesto (3a). Se usaron 1.5 ml (18.2×10^{-3} moles) de crotonitrilo (2c), 2370 g (36.6×10^{-3} moles) de cianuro de potasio y 1.308 g (24.4×10^{-3} moles) de cloruro de amonio. Se obtuvo un líquido amarillo. El producto fue separado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (3c) como un líquido amarillo (1.115 g, 65% de rendimiento).

I. R., (película, cm^{-1}): 2250 y 1672 ($\text{-C}\equiv\text{N}$). Espectro IX.

RMN¹H (CDCl₃, ppm): δ 2.5 (d, 3H), 2.75 (d, 2H), 3.5 (m, 1H). Espectro X.

3-fenilpirrol (6a). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador, septum y barra magnética, se colocaron 0.229 g (1.4×10^{-3} moles) de 2-fenilsuccinonitrilo (3a) en benceno anhidro (10 ml). Se purgó con nitrógeno y se mantuvo en esta atmósfera. La mezcla se agitó y se enfrió a -78°C . Se adicionaron, gota a gota, 2.5 ml (3.75×10^{-3} moles) de una solución de DIBAL-H (1.5 M) en tolueno. La mezcla se agitó por dos horas alcanzando y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se agregaron 10 ml de una solución de fosfato diácido de sodio monohidratado (1.5 M) para destruir el exceso de hidruro e hidrolizar el intermediario de reacción. La mezcla se calentó a reflujo por 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de éter, se filtró para remover las sales insolubles, se lavó con 2 porciones de solución saturada de cloruro de sodio. La fase etérea fue separada y secada con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío quedando un líquido café. El producto fue separado por cromatografía en capa fina de alúmina neutra eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (6a) como un líquido amarillo (0.104 g, 50% de rendimiento).

I. R., (película, cm^{-1}): 3420 (-N-H); 3140 (-C-H); 1610 y 1510 (-C=C-); 1430 (anillo aromático); 760 (benceno monosustituido). Espectro XI.

RMN¹H (CDCl_3 , ppm): 6.6.5 (dd, 1H), 6.8 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.3 (sa, 1H). Espectro XII.

3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol (6b). Se siguió un procedimiento análogo al anterior. Se usaron 0.643 g (2.9×10^{-3} moles) de 2-(3,4-dimetoxi)fenilsuccinonitrilo (3b), 5 ml (7.5×10^{-3} moles) de DIBAL-H. Se obtuvo un sólido café. El producto fue separado por cromatografía en capa fina de alúmina neutra eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (6b) como un sólido blanco (0.241 g, 40% de rendimiento) con un punto de fusión de 139-141°C. I. R., (pastilla KBr, cm^{-1}): 3362 (-N-H); 2934 y 2838 (CH_2 -); 1586 y 1460 (-C=C-); 1244 (=C-N-). Espectro XIII. RMN¹H (CDCl_3 , ppm): δ 3.8 (2 s, 6H), 6.4 (dd, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.2 (sa, 1H). Espectro XIV.

1-(3-propionitril)-3-metilpirrol (6c). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador, septum y barra magnética, se colocaron 0.501 g (5.3×10^{-3} moles) de 2-metilsuccinonitrilo (3c) en 10 ml de benceno anhidro. Se purgo con nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera. La mezcla se agitó y fue enfriada a -78°C y se adicionaron, gota a gota, 4.5 ml (6.75×10^{-3} moles) de DIBAL-H (1.5 M) en tolueno. La mezcla se agitó por dos horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico (2 N), poco a poco, hasta disolución de las sales de aluminio. Se agregaron 1.123 g (8.7×10^{-3} moles) de fumarato de 3-aminopropionitrilo disueltos en 5 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. Después de este tiempo se enfrió la mezcla. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (3x5 ml). Las fases orgánicas fueron juntadas y se lavaron con 15 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 10 ml de agua. El disolvente se eliminó al vacío quedando un líquido café. El producto se separó por cromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo con hexano/acetato de etilo, 98/2. Se obtuvo (6c) como un líquido amarillo (0.257 g, 36% de rendimiento).

I. R., (película, cm^{-1}): 3090 ($-\text{C}=\text{C}-$); 2926 (CH_3); 2870 ($-\text{CH}_2$); 2250 ($-\text{C}\equiv\text{N}$); 1254 ($=\text{CH}-\text{N}$); 1184 ($-\text{CH}_2-\text{N}$). Espectro XV.

RMN^1H (CDCl_3 , ppm): δ 2.05 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 5.95 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H). Espectro XVI.

1-metil-3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol (6d). Se siguió un procedimiento análogo al anterior. Se usaron 0.456 g (2.1×10^{-3} moles) de 2-(3,4-dimetoxi)fenilsuccinonitrilo (3b), 3.5 ml de DIBAL-H (1.5 M) y 5 ml (6.4×10^{-3} moles) de una solución acuosa de metilamina al 40%. Se obtuvo un sólido café. El producto se separó por cromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo con hexano/acetato de etilo, 8/2. Se obtuvo (6d) como un sólido amarillo (0.202 g, 44% de rendimiento) con un punto de fusión de 89-91°C.

I. R., (pastilla KBr, cm^{-1}): 3080, 1688 y 1586 ($-\text{C}=\text{C}-$); 2996, 2936 y 2834 ($\text{CH}_2-\text{O}-$); 1586 y 1506 ($\text{N}-\text{CH}_2$); 1236 ($=\text{CH}-\text{N}$). Espectro XVII.

RMN¹H (CDCl_3 , ppm): δ 3.60 (s, 3H), 3.80 (2 s, 6H), 6.30 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H). Espectro XVIII.

CONCLUSIONES.

La reacción de condensación de aldehídos aromáticos con acetonitrilo es un método muy eficiente para la obtención de nitrilos α,β -insaturados que sirven como materia prima para la síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos.

El método propuesto para llevar a cabo la síntesis se succinonitrilos α -sustituídos es sencillo y se logran mejores rendimientos que los métodos anteriormente reportados. Se lograron sintetizar el 2-fenilsuccinonitrilo, el 2-(3,4-dimetoxi)fenil succinonitrilo y el 2-metilsuccinonitrilo.

La obtención de los pirroles a partir de estos compuestos es eficiente, lográndose obtener 3-fenilpirrol, 3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol, 1-metil-3-(3,4-dimetoxi)fenilpirrol y 1-(3-propionitril)-3-metilpirrol.

Se desarrolló un método nuevo y corto para obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos a partir de succinonitrilos; la aplicación de este método en la síntesis de productos naturales está actualmente en desarrollo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Trofimov, B. A., Russian Chemical Reviews 58 (10), 967 (1989).
- 2) Rothmund, P., Menotti, A. R., J. Am. Chem. Soc. 63, 267 (1941).
- 3) Collman, J. P., Gagne, R.R., Reed, C. A., Halbert, T. R., Lang, G., Robinson, W. T., J. Am. Chem. Soc. 97, 1427 (1975).
- 4) Cheng, D. G., Le Goff, E., Tetrahedron Lett. 1469 (1977).
- 5) Arima, K., Imanska, H., Kosaka, M., Fukuta, A., Tamura, G., Agric. Biol. Chem. 28, 575 (1964).
- 6) Sakai, K., Suzuki, M., Nunami, K., Yoneda, N., Onoda, Y., Iwasawa, Y., Chem. Pharm. Bull. 28, 2384 (1980).
- 7) Salmón, M., Saloma, M., Electrochimica Acta 34, 117 (1989).
- 8) Andrieux, C. P., Audebert, P., Hapiot, P., Saveant, J. M., J. Am. Chem. Soc. 112, 2439 (1990).
- 9) Martin, Ch. R., Yan Dyle, L. S., Cai, Z., Liang W., J. Am. Chem. Soc. 112, 8976 (1990).
- 10) Paquette, L. A., Fundamentos de Química Heterocíclica. Ed. Limusa, México, 1987.

- 11) Rokach, J., Hamel, P., Kakushima, M., *Tetrahedron Lett.* 22, 4901 (1981).
- 12) Anderson, H. J., Loader, C. E., *Synthesis*, 353 (1985).
- 13) De Sales, J., Greenhouse, R., Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* 47, 3668 (1982).
- 14) Groves, J. K., Anderson, H. J., Nagy, H., *Can. J. Chem.* 49, 2427 (1971).
- 15) Anderson, H. J., Ru, X. X., Gogan, N. J., Loader, C. E., Mc Donald, R., *Tetrahedron Lett.* 22, 4899 (1981).
- 16) Bray, B. L., Muchowski, J. M., Mathies, P. H., Naef, R., Solas, D. R., Tidwell, T. T., Artis, D. R., *J. Org. Chem.* 55, 6317 (1990).
- 17) Corey, E. J., Cho, H., Rucker, C., Hua, D. H., *Tetrahedron Lett.* 22, 3455 (1981).
- 18) Muchowski, J. M., Solas, D. R., *Tetrahedron Lett.* 24, 3455 (1983).
- 19) Berts, S. H., Gibson, C. P., Dabbag, G., *Tetrahedron Lett.* 28, 4251 (1987).
- 20) Lipshutz, B. H., Wilhem, R. S., Kozlowski, J. A., *Tetrahedron* 40, 5005 (1984).
- 21) Lipshutz, B. H., *Synthesis*, 325 (1987).

- 22) Teo, K. E., Barnett, G. H., Anderson, H. J., Loader, C. E.,
Can. J. Chem. 56, 221 (1978).
- 23) Hiraoka, H. J., Chem. Soc. Chem. Commun., 1306 (1970).
- 24) Palmer, M., Leitch, D. S., Greenhalgh, C. W., Tetrahedron 34,
1015 (1978).
- 25) Carmona, D., Greenhouse, R., Larderos, R., Muchowski, J. M.,
J. Org. Chem. 45, 5336 (1980).
- 26) Paul, R., Tchelitcheff, S., Bull. Soc. Chim. Fr., 2134 (1968).
- 27) Fischer, H., Org. Synth. 15, 17 (1935) y 17, 96 (1937).
- 28) Treibs, A., Schmidt, R., Zinsmeister, W., Chem. Ber. 90, 79
(1957).
- 29) Barton, D., Ollis, W. D., Comprehensive Organic Chemistry,
Vol. 4, 296. Pergamon Press, Great Britain, 1979.
- 30) Mac Donald, S. F., Knomi, M. W., Can. J. Chem. 48, 1689
(1970).
- 31) Mukinon, D. M., Can. J. Chem. 43, 2628 (1965).
- 32) Feist, F., Stenger, E., Ber. 35, 1558 (1902).
- 33) Broadbent, Cf. H. S., Burhan, W. S., Olsen, R. K., Sheeley, R.
M., J. Heterocyclic Chem. 5, 757 (1968).

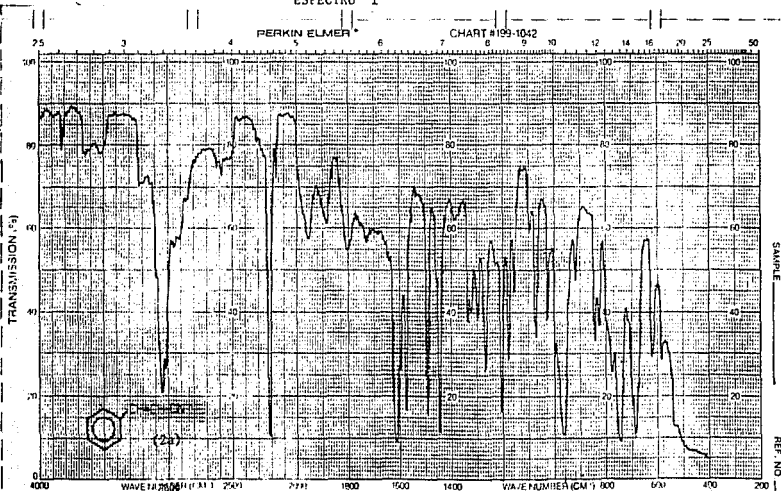
- 34) -Keller-Schierlein, W. Mihailovic, M. L., Prelog, V., *Helv. Chim. Acta* 41, 220 (1958).
-Ramasseul, R., Rassat, A., *Bull. Soc. Chim. France*, 4320 (1970).
- 35) Baumes, R., Jacquier, R., Tarrago, G., *Bull. Soc. Chim. France*, 1147 (1974).
- 36) -Gotthardt, H., Huisgen, R., Bayer, H. O., *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4340 (1970).
-Huisgen, R., Gotthardt, H., Bayer, H. O., Schaefer, F. C., *Chem. Ber.* 103, 2611 (1970).
- 37) Elming, N., Clauson-Kaas, N., *Acta Chemica Scandinavica* 6, 867 (1952).
- 38) Dibiase, S. A., Lipisko, B. A., Haag, A., Wolak, R. A., Gokel, G. W., *J. Org. Chem.* 44, 4640 (1979).
- 39) -Babler, J. H., Spina, K. P., *Tetrahedron Letters* 25, 1659 (1984).
-Mowry, D. T., *J. Amer. Chem. Soc.* 68, 2108 (1946).
- 40) Flores P., B., *Síntesis de Pirroles 3-Sustituídos y 1,3-Disustituídos. Tesis UNAM, México, 1992.*

APENDICE.

ESPECTRO I

PERKIN ELMER

CHART #199-1042



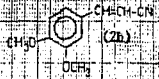
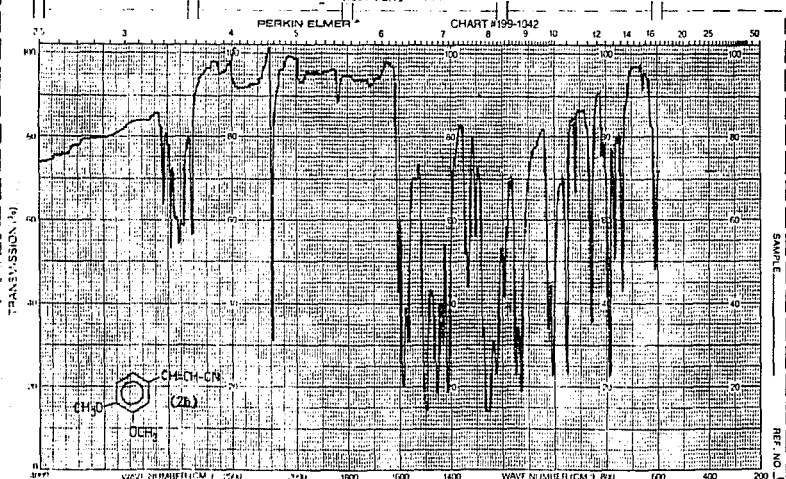
ABSCISSA		ORDINATE	SCAN TIME <i>12</i>	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXPANSION	EXPANSION	%T	MULTIPLIER	TIVE DRIVE	DATE <i>2599</i>
SUPPRESSION <i>CHCA-CBU</i>	%T	ABS	SPLIT PROGRAM <i>N</i>	OPERATOR <i>Chela</i>	DATE <i>2599-91</i>
SAMPLE <i>3</i>	REMARKS <i>pellets</i>	SOLVENT	CELL PATH	REFERENCE <i>one</i>	
ORIGIN <i>Hector Gomez O.</i>		CONCENTRATION			

TRANSMISSION (%)

SAMPLE

REF. NO.

ESPECTRO III

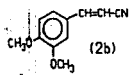
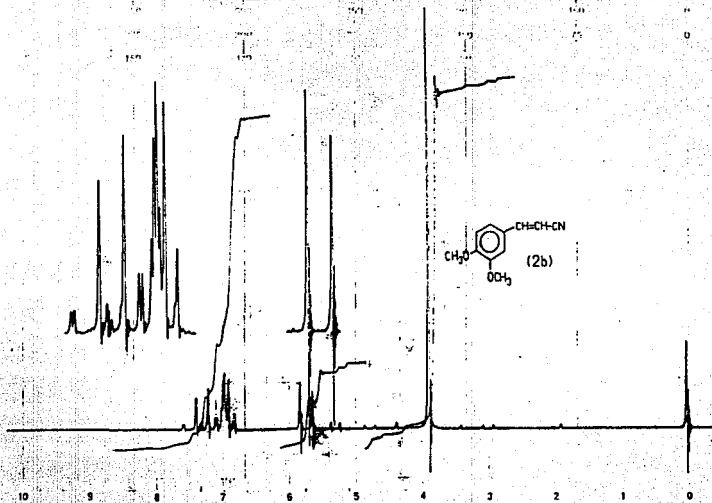


ARCSISSA EXPANSION <u>1</u> MULTIPLIER <u>1</u> SAMPLE <u>CH₃O</u> OPERATOR <u>DLH</u>	ORINATE EXPANSION <u>1</u> MULTIPLIER <u>1</u> SAMPLE <u>CH₃O</u> OPERATOR <u>DLH</u>	SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> LIT PROGRAM <u>0</u> SOLVENT CONCENTRATION	PER SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE <u>10-1-92</u> OPERATOR <u>DLH</u> DATE CELL PATH REFERENCE <u>Air</u>
---	--	--	--

SAMPLE
 REF. NO. DLH 10-1-92

ESPECTRO IV

EMULSIFIED



EM-100 90 MHz NMR SPECTROMETER

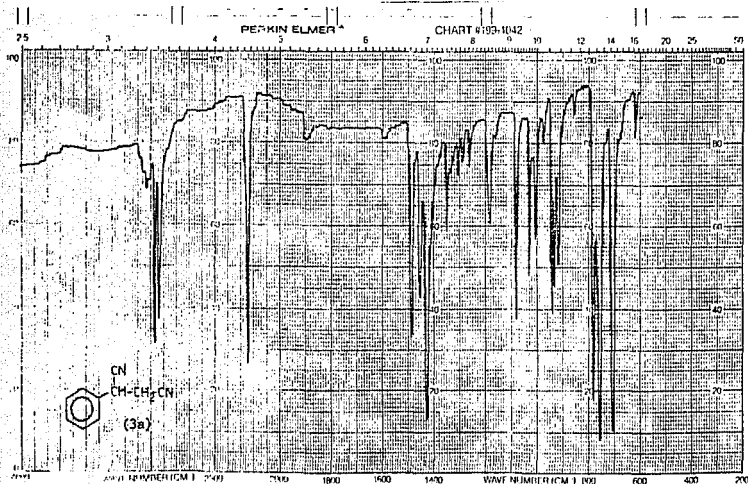
Handwritten note: *100% alcohol*

Vertical text: *Instrument 1111*

0.05 sec SWEEP 10/5
 0.50 sec 0/3
 10/5
 0/3

OPERATOR: *Allegretti*
 DATE: *10-5-62*
 10.2M

ESPECTRO V



ABSCISSA	ORDINATE	SCANTYVE <u>73</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION	EXPANSION	MULTIPLIER <u>1</u>	REP. DRIVE
COMPRESSION	REMARKS <u>785</u>	SPLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Chela</u> DATE <u>29-11-92</u>
SAMPLE LOT	SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH
PREPARE <u>See last page of file</u>			REFERENCE <u>o.s.c</u>

SAMPLE

REF. NO.

3574

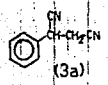
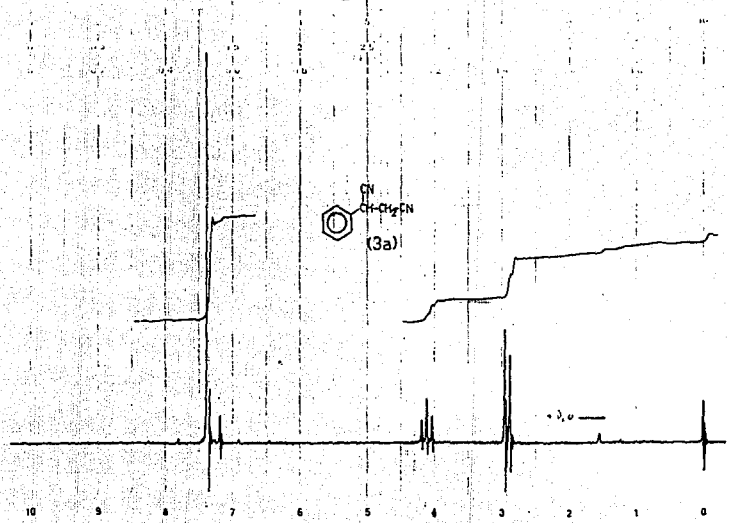
SI. no.

ESPECTRO VI

.....

100%
10000
1000

C. V. Instrumental Division



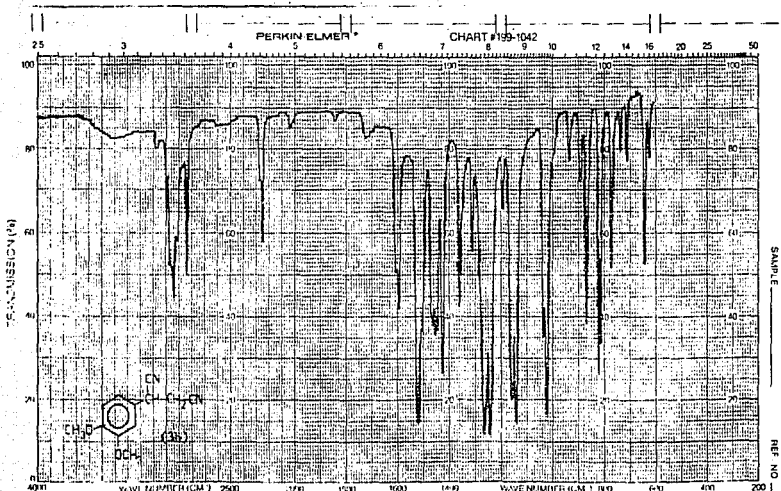
1	5	10	15
100%	10000	1000	100
100%	10000	1000	100
100%	10000	1000	100

5 min 100%
 10 min 200%
 15 min 300%

23-72
 24-72

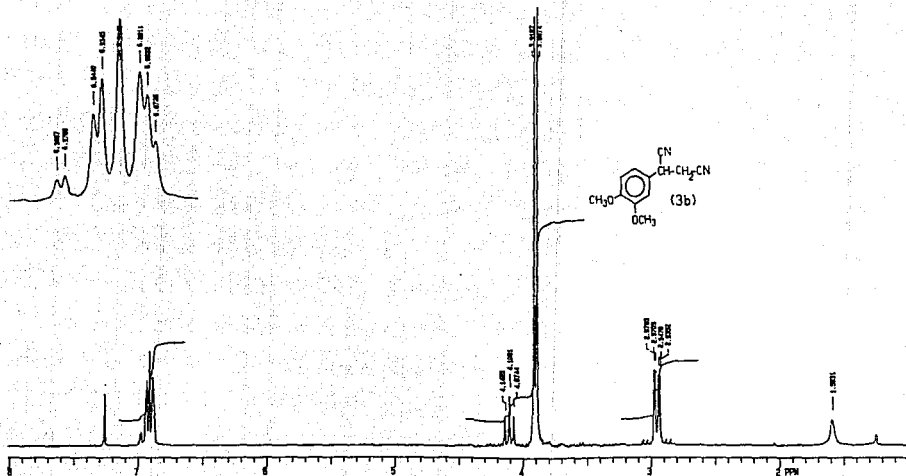
CA

ESPECTRO VII

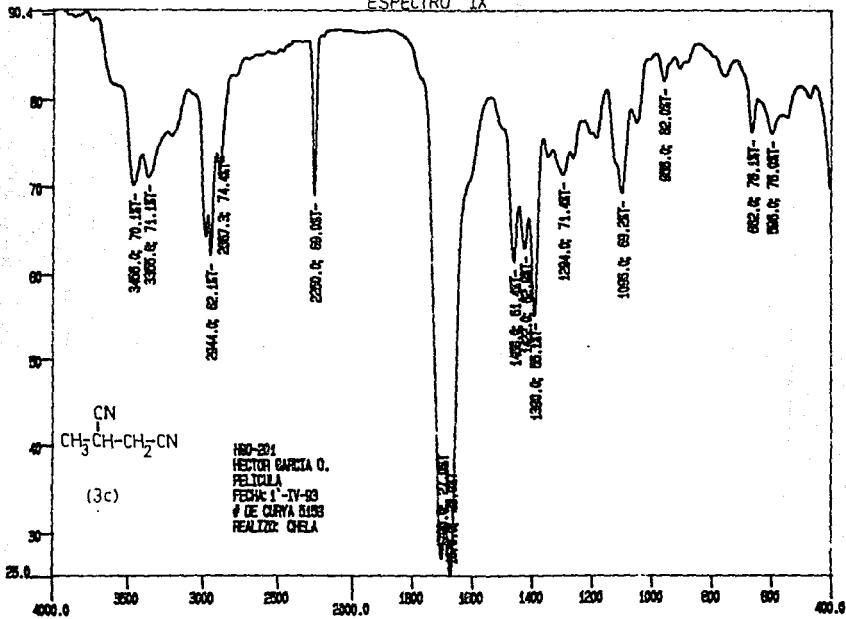


SAMPLE NO. 101

ESPECTRO VIII



ESPECTRO IX

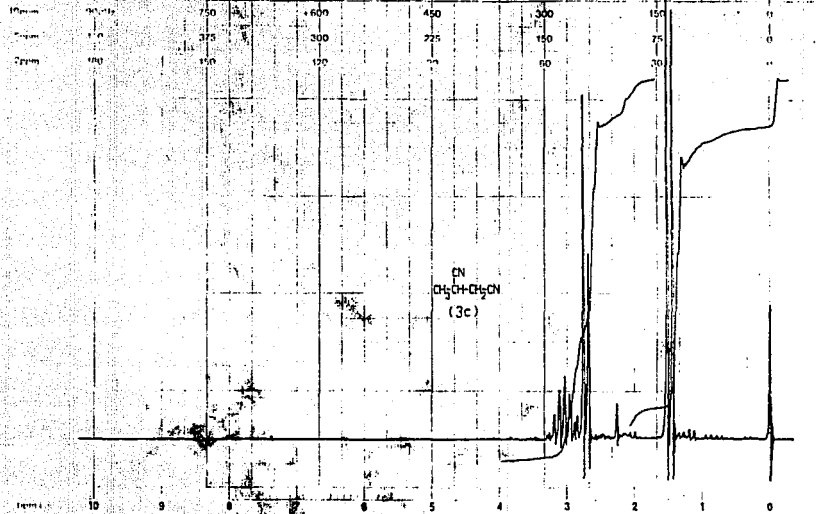


HD-201
 HECTOR GARCIA O.
 PELICULA
 FECHA: 1°-IV-69
 # DE CURVA: 5199
 REALIZO: CHELA

CA

ESPECTRO X

END OF SWEEP

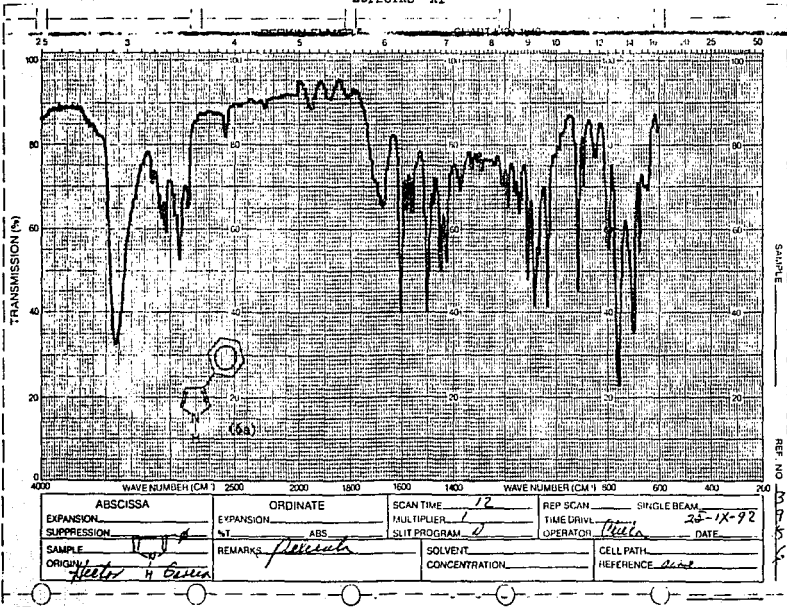


varian instrument division 330 ails 33700-1
 1960 U.S.A.

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK PPM	ppm	SPECTRUM AMP	A	SWEEP TIME	5	NUCLEUS	F	SAMPLE	30146	OPERATOR	<i>[Signature]</i>	
LOCK PPM	ppm	FILTER	0.5	SWEEP WIDTH	10	ZERO PPM	TMS	<chem>CC(C)C</chem>		DATE	10-27-53	
RECORDED PPM	ppm	RF POWER	1.5	MG	END OF SWEEP	0	SAMPLE TEMP	R	SOLVENT	CD ₃	SPECTRUM NO.	17149

ESPECTRO XI

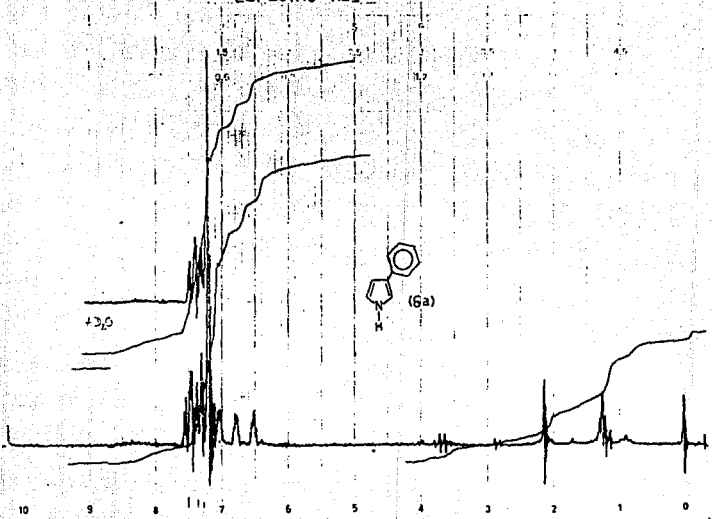


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION	%T	EXPANSION	ABS	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIFT <u>25-IX-92</u>
SUPPRESSION		REMARKS <u>Residual</u>		SLIT PROGRAM <u>0</u>	OPERATOR <u>Mulla</u> DATE
SAMPLE	ORIGIN <u>Heater 4 Genoa</u>	SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REFERENCE <u>acet</u>

SAMPLE NO. 100001

CH

ESPECTRO XII



EM360/390 NMR SPECTROMETER

WILSON
195
196

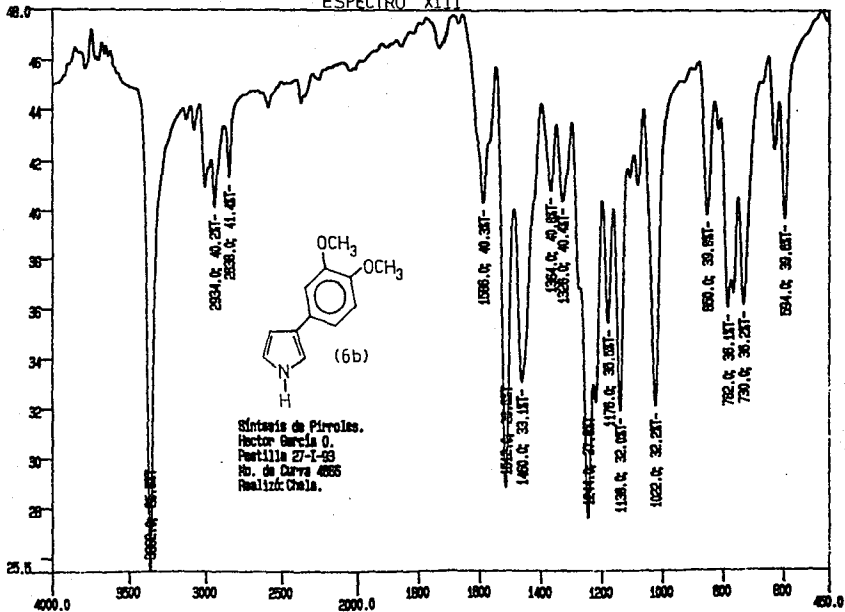
11
195
196

196

196



ESPECTRO XIII



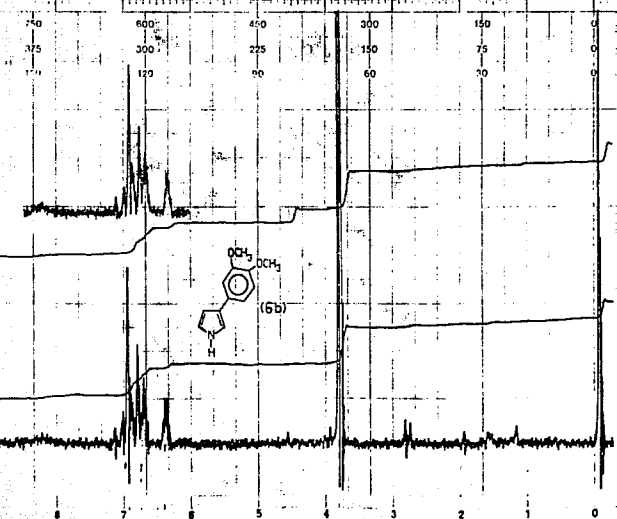
100
100

END OF SWEEP

ESPECTRO XIV

END OF SWEEP

100 ppm
375
150



varian instrument division



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

EXP. NO.
LOCK MARKED
DECODED BY
PROCUREMENT

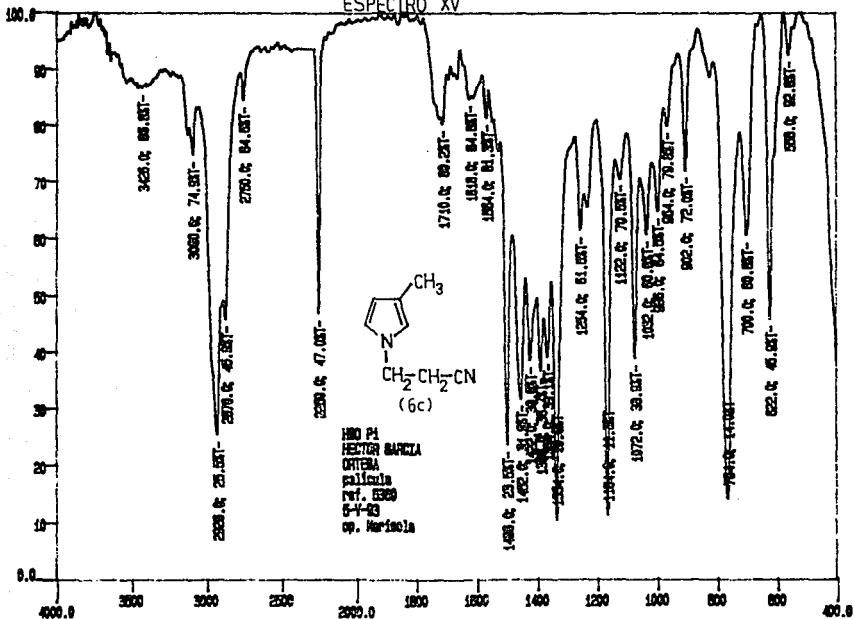
SPT. TRIM AMPL. 10.0
 FILTER 0.01
 REF. 1.000000
 SWEEP TIME 5
 SWEEP WIDTH 10
 END OF SWEEP 0

NUCLES. H
 ZERO REF. TMS
 SAMPLE TEMP. A

SAMPLE: *2,4,6-trimethylphenol*
 SOLVENT: C_6D_6

OPERATOR *W. J. ...*
 DATE 15 Feb 63
 SPECTRUM NO. 17411

ESPECTRO XV

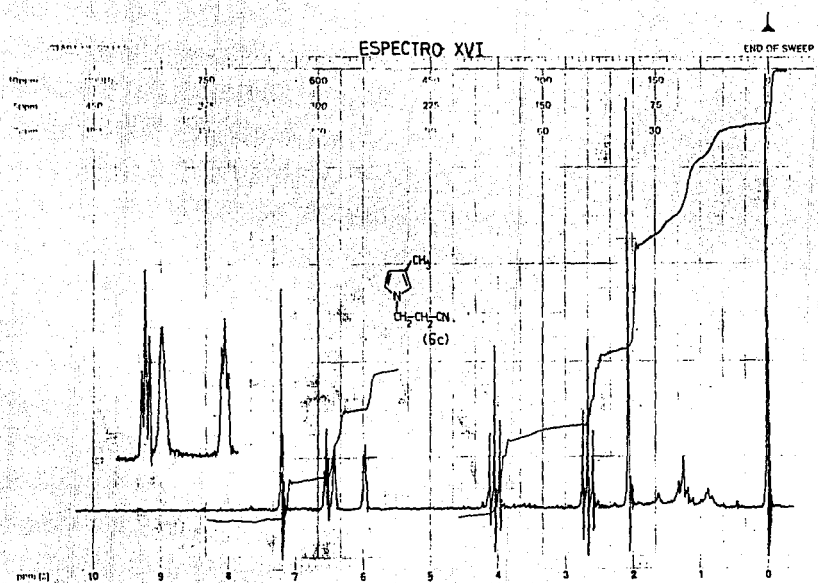


HNO P1
 HESTER BANCIA
 ORTEGA
 CALLEJA
 PAF. 1988
 5-4-83
 sp. Narcosis

54

1-1

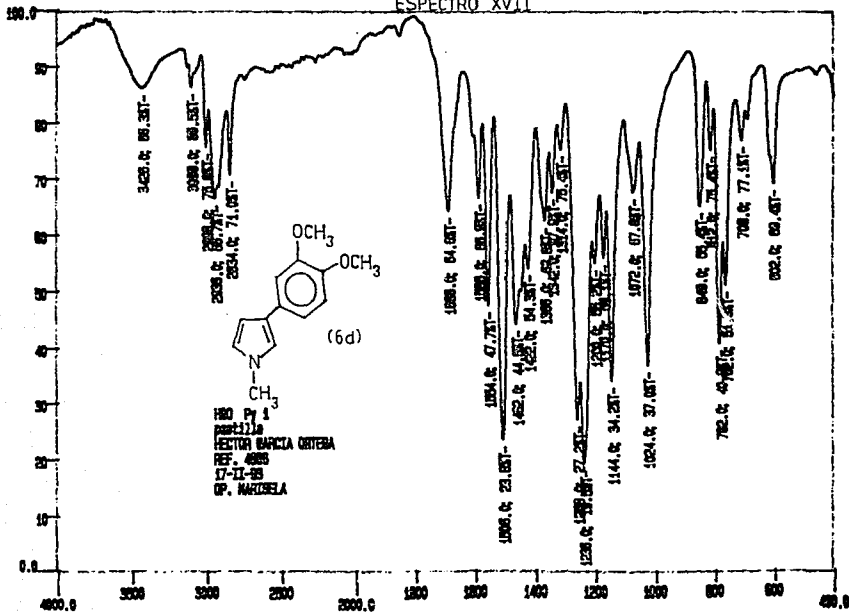
varian instrument division



LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL.	7	MIN	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	¹³ C	SAMPLE	Subst. 6c	OPERATOR	Rejman
LOCK POWER	mW	10	0.05	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS			DATE	25-11-69
RECEIVE PWR	mW				END OF SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP.	B	SOLVENT	CDCl ₃	SPECTRUM NO.	1247

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESPECTRO XVII



Quiero agradecer y dedicar esta tesis a las siguientes personas por su apoyo, aguante y por todo lo que han aportado a mi existencia:

A mis padres y hermanos, a las familias Ortega Olivera, García Santos, Valencia Quiñones y los derivados de ellas, especialmente a mis abuelitas Tomasa y Angélica, y a mi tía Gloria.

A José Manuel Méndez Stivalet por sus enseñanzas y su amistad, y por ser una persona a todo dar.

A Aida, Ana Luisa, Berenice, Haydée, Eduardo, Juan Carlos, Federico, José, Jorge, Marco Antonio y Angeles, Enrique, Ricardo, Griselda, Juan Manuel, Odilia, Margarita, Nidia, Alenka, Blas Flores, Fernando León, Héctor Ríos, Mercedes Llano, Graciela Muller, Luis Manuel Reyes S., Gualito, Laura D., Laura G. y Norma, son ATM.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

there are places i remember
all my life, though some have changed,
some forever, not for better,
some have gone and some remain.

all these places had their moments
with lovers and friends i still can recall
some are dead and some are living
in my life i've loved them all.

...

Lennon-McCartney.