



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE PIRROLES  
1,3-DISUSTITUIDOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

MARIA ELENA MARGARITA JUAREZ GOMEZ



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA LE ORGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

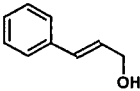
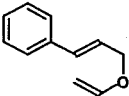
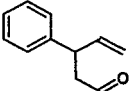
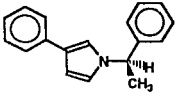
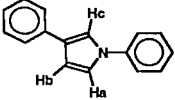
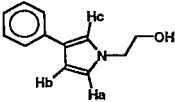
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 DE TEMAS

<b>OBJETIVO</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>9</b>
<b>FUNDAMENTACION DE LA SECUENCIA SINTETICA</b>	<b>33</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSION</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>80</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>82</b>
<b>ESPECTROS</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>99</b>

INDICE DE ESPECTROS POR COMPUESTO

NOMBRE	ESTRUCTURA	ESPECTROS
Alcohol cinámico		1, 2
Éter cinamiloivinílico		3, 4
3-fenil-4-Pentanal		5, 6
1-((R)-1-feniletil)-3-fenilPirrol		7, 8
1,3-difenilPirrol		9, 10
3-fenil-1-(1-hidroxi-etil)Pirrol		11, 12

## **CAPITULO 1**

### **OBJETIVO**

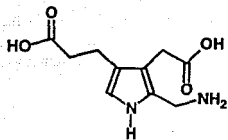
**1. 1.- Sintetizar pirroles 1,3-disustituídos mediante una ruta sintética no descrita en la literatura y caracterizarlos mediante técnicas espectroscópicas.**

## CAPITULO 2

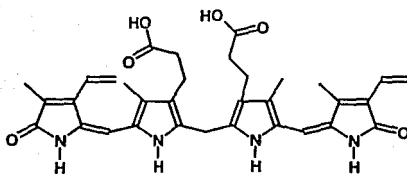
### INTRODUCCION

2. 1.- El pirrol fue aislado por primera vez en 1834 por Runge<sup>1</sup> y posteriormente se encontró que dicha estructura también se encuentra presente en diferentes productos naturales de vital importancia por ejemplo las porfirinas<sup>2</sup> cuya unidad fundamental es el porfobilinógeno. La clorofila, responsable del color verde de las plantas y en los colorantes del grupo hemo causante del color rojo de la sangre, además de constituir el grupo prostético de las hemoglobinas, mioglobinas, citocromos, catalasas y peroxidasas<sup>1</sup>. La bilirrubina y la biliverdina son pigmentos biliares los cuales se producen en la degradación de las porfirinas y las corrinas, de las cuales el producto natural más importante es la vitamina B<sub>12</sub> ó cianocobalamina, son ejemplos de otros productos naturales con el anillo del pirrol.

Las estructuras del porfobilinógeno y la bilirrubina se muestran en el esquema 1.



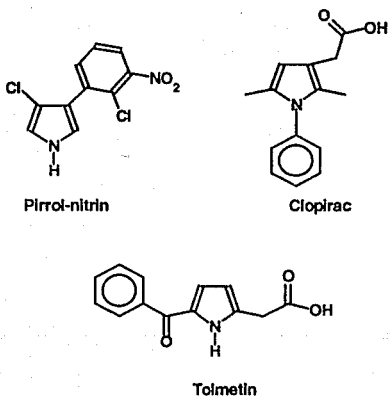
Porfobilinógeno



Bilirrubina

Esquema 1

Por otra parte existen compuestos que presentan actividad farmacológica como es el caso de las pirrolnitrinas, el clopirac y la tolmetina. Este último se ha comparado clínicamente con la aspirina. Las estructuras de los mismos se presentan en el esquema 2.



Esquema 2

Otro campo en el cual los pirroles empiezan a tomar importancia son los polímeros. Se sabe que los pirroles-3-sustituídos pueden formar poli-pirroles de



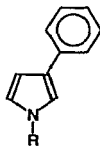
alta conductividad y electroactivos, lo cual permite controlar su carácter hidrofóbico<sup>3</sup>.

En el caso del poli-pirrol éste tiene un potencial de oxidación de -0.1 voltios y presenta buena estabilidad ambiental de su forma oxidada en el estado conductor. Se ha buscado modificar las propiedades del polímero, ya sea cambiando el anión incorporado o bien mediante una modificación química del monómero del pirrol. Originalmente se utilizó la N-sustitución, pero ésta conduce a un decremento en la conductividad y a un incremento en el potencial de oxidación. Por otro lado la sustitución en 3 no tiene tanto efecto sobre la conductividad, obteniéndose polímeros de alta conductividad y electroactivos. El monómero se prepara efectuando una N-tosilación del pirrol, luego una acilación selectiva a 3, seguida de una hidrólisis para separar el grupo tosíl y finalmente la reducción del grupo carbonilo.

Las propiedades electroquímicas de estos polímeros se estudian por voltametría cíclica empleando diferentes electrolitos. El poli-pirrol no sustituido es altamente electroactivo en agua, pero su electroactividad disminuye al incrementarse la lipofiliidad del electrolito. Mientras que los poli-3-alkil-pirroles exhiben en agua una electroactividad que es la mitad del poli-pirrol, en disolventes orgánicos se incrementa el intercambio de carga. Por ejemplo, el poli-3-octil-pirrol es inactivo en agua, pero en disolventes orgánicos es altamente electroactivo y presenta un segundo sistema redox de potencial bajo. Se trata de un polímero que es compatible con su ambiente y que al ser lipofílico tiene afinidad por cationes lipofílicos; se busca aplicarlo para el desarrollo de membranas electroactivas específicas y como materiales electrónicos en procesos superfinos<sup>4</sup>. La polimerización del 3-octil-pirrol se puede llevar a cabo electroquímicamente o por acoplamiento oxidante.

Ante este panorama y dada la amplia distribución y usos de los derivados del pirrol se ha incrementado el número de investigaciones para llevar a cabo las síntesis de los mismos.

**2. 2.-** En el presente trabajo se ilustra una síntesis de pirroles 1,3-disustituídos, a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos-2-fenil-sustituídos; los cuales son materias primas para la reacción de ciclización de Paal-Knorr<sup>5</sup>. Estos compuestos se sintetizan a partir de materias primas accesibles, efectuando una secuencia de reacciones ya conocidas, pero que no se habían empleado en conjunto para llevar a cabo la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. La fórmula general de los pirroles obtenidos se muestra en el esquema 3.



**Esquema 3**

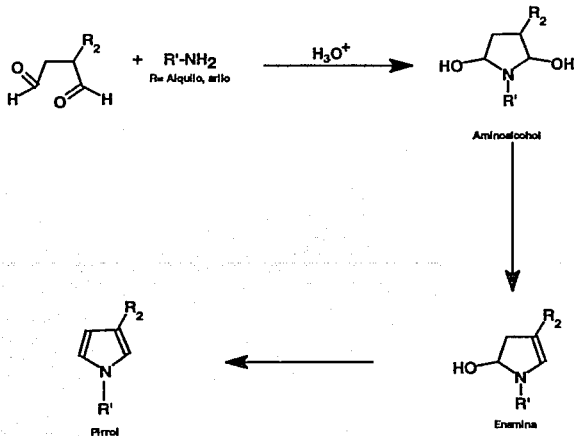
### CAPITULO 3

## ANTECEDENTES

La síntesis de pirroles 1,3-disustituídos se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos, los más empleados se muestran a continuación:

#### 3. 1.- Síntesis de Paal Knorr<sup>5</sup>.

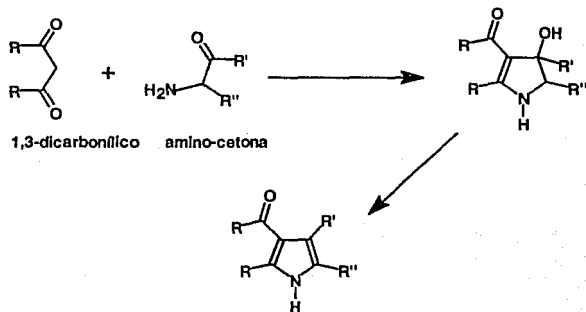
Involucra una condensación ciclizante de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco ó una amina primaria. Se ha propuesto que el mecanismo va a través de la formación de un hemiaminal, su transformación a la enamina correspondiente y finalmente la aromatización. Una discusión amplia del mecanismo se presenta posteriormente (Sección 4.5). (ver Esquema 49.)



Esquema 4

### 3. 2.- Síntesis de Knorr<sup>5</sup>.

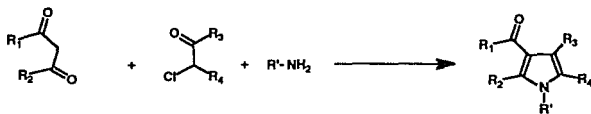
Este método implica la formación del anillo, a través de una condensación ciclizante entre una  $\alpha$ -aminocetona y un  $\beta$ -cetoéster ó un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. La reacción inicial involucra la formación de la enamina y una posterior ciclización (Esquema 5).



Esquema 5

### 3. 3.- Síntesis de Hantzsch<sup>5</sup>.

Se emplean 1,3-dicetonas o  $\beta$ -cetoésteres que se condensan con  $\alpha$ -halocetonas en presencia de amoníaco o una amina primaria.



### 3. 4.- Síntesis a partir del pirrol<sup>6</sup>.

Aquí se utiliza como materia prima al pirrol mismo y sobre él se llevan a cabo diferentes reacciones como:

- a) Introducción directa del sustituyente
- b) Dirección de la sustitución electrofílica aromática por la presencia de un grupo en la posición 2, el cual se puede remover posteriormente.
- c) Orientación en la sustitución electrofílica aromática a la posición  $\beta$  por la presencia de un grupo removible o no en la posición 1.
- d) Migración de un grupo a la posición 3.

#### a.- Introducción directa del sustituyente.

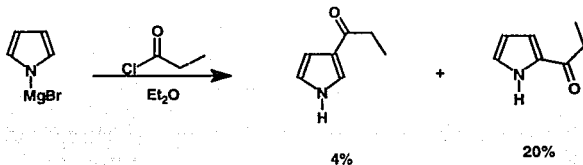
Se ha estudiado el ataque del pirrol por carbocationes generados en fase gaseosa radiolíticamente, y se ha observado una tendencia a que se efectuó la sustitución en la posición 3<sup>6</sup>. Al realizar la alquilación, se obtienen los resultados que se muestran a continuación:

Tabla 1

Reacción	Posición 3 : 2 : 1
Metilación	80 : 13 : 7
T-butilación	72 : 21 : 7

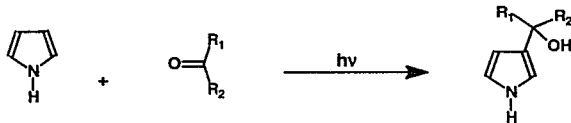
Sin embargo, al efectuar reacciones de nitración, acilación de Friedel-Crafts y cloración, entre otras reacciones, se obtiene menos del 10% del

compuesto sustituido en 3, aproximadamente el 20% del producto sustituido en 2 y el resto es materia prima que se mantiene sin reaccionar<sup>6</sup>. A continuación se muestra un ejemplo. (Esquema 7).



Esquema 7

La adición fotocatalizada de aldehídos y cetonas a pirroles dá como producto principal la sustitución a la posición 3, pero los rendimientos son muy bajos (20% a 30%), requiriendo tiempos de irradiación muy largos. El esquema 8 presenta un ejemplo<sup>7</sup>:



Esquema 8

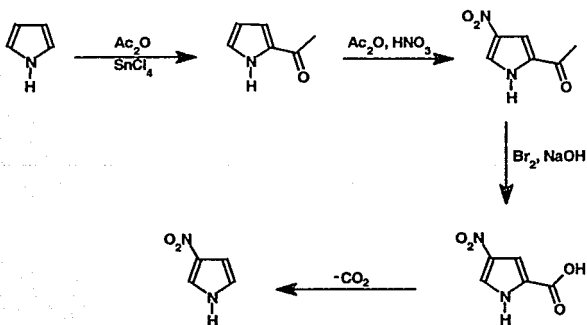
**b.- Dirección de la sustitución electrofílica aromática por la presencia de un grupo en la posición 2, el cual se puede remover posteriormente.**

En estos métodos se parte de un pirrol sustituido en 2, el cual dirige a través de una sustitución electrofílica aromática, la introducción del nuevo grupo a la posición 4 y posteriormente se elimina el grupo de la posición 2.

El tipo de grupo orientador esta limitado a aquellos grupos que se puedan eliminar con facilidad y son electroattractores como: ácido carboxílico, ésteres,

ciano, formilo, acetilo y tricloroacetilo, entre otros<sup>8,9</sup>. Se han llevado a cabo diferentes reacciones de sustitución electrofílica sobre pirroles 2-sustituídos como: la nitración, la halogenación, la alquilación y la acilación de Friedel-Crafts. La cantidad del producto 2,4-disustituído varía de acuerdo al sustrato y a las condiciones de reacción, obteniéndose los mejores resultados con sustratos como: el 2-tricloro-acetil-pirrol y el 2-ciano-pirrol.

Por ejemplo la acetilación del pirrol en la posición 2, seguido de una reacción de nitración (sustitución electrofílica aromática) permite introducir el grupo nitro en la posición 4. El grupo acetilo se transforma al ácido carboxílico vía la reacción del haloformo, el ácido carboxílico se elimina por descarboxilación, para obtener así el pirrol-3-sustituído<sup>6</sup>. La secuencia de reacciones se muestra en el esquema 9.

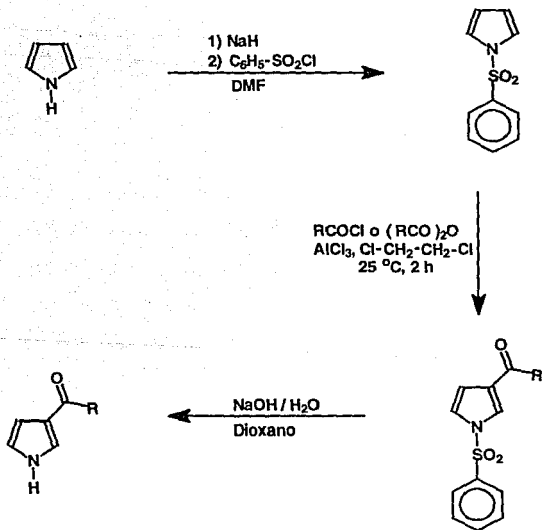


Esquema 9

c.- Orientación a la posición  $\beta$  por la presencia de un grupo removable ó no en la posición 1.

c-1.- Cuando el sustituyente en 1 es un tosilato o fenil-sulfonilo.

Al tratar el N-fenilsulfonilpirrol, bajo condiciones de acilación de Friedel-Crafts y posterior eliminación del grupo fenilsulfonilo; se llega al pirrol-3-sustituido exclusivamente<sup>10</sup>. Esquema 10.



Esquema 10



El grupo fenilsulfonilo actúa desactivando la posición  $\alpha$ , lo cual impide la formación del pirrol-2-sustituído; al mismo tiempo que evita la formación de productos di-acilados.

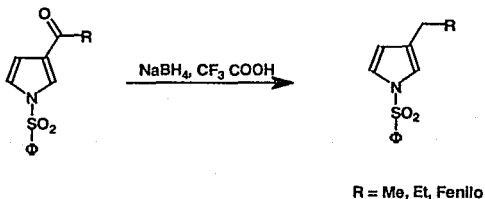
Se han empleado diferentes agentes acilantes como el cloruro de acetilo, el cloruro de benzoilo, y el anhídrido succínico, entre otros. El sitio de acilación depende de la naturaleza del catalizador; por ejemplo al utilizar tricloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) la sustitución ocurre en C-3, pero con trifluoruro de boro en éter ( $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ) la reacción ocurre en C-2. Los rendimientos van de un 96 a 99% del compuesto 1,3-disustituído y del 85 a 93% para el 3-sustituído.

También se obtiene selectivamente el pirrol 3-sustituído al utilizar tetracloruro de titanio o tricloruro férrico como catalizadores<sup>11</sup>. La alquilación directa del 1-fenilsulfonil-pirrol dá bajos rendimientos y produce mezclas de los compuestos sustituidos en 2 y en 3, por lo que para la obtención de 3-alkilpirroles por este método se prefiere la acilación seguida de reducción del grupo carbonilo.

Existen diferentes métodos para llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo a metileno, por ejemplo: las reducciones de Clemensen, Wolff-Kishner, Huang-Minlon (modificación a la reacción de Wolff-Kishner); así como el uso de hidruros metálicos.

Acerca de éste último se ha propuesto emplear el complejo borano-terbutilamina en presencia de tricloruro de aluminio<sup>12</sup>, el cual permite obtener

buenos rendimientos y se lleva a cabo selectivamente. Los rendimientos van del 50 al 90 %. Esquema 11.

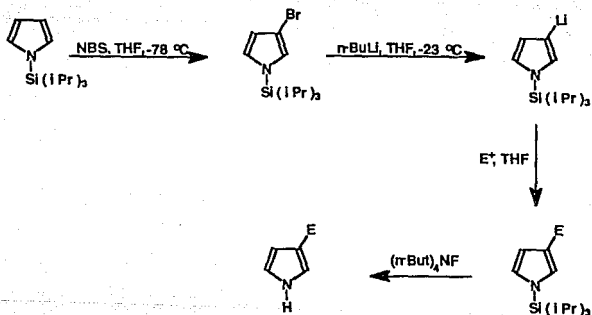


**Esquema 11**

### **c-2.- Cuando el sustituyente es trisopropilsililo**

La presencia de grupos voluminosos en la posición 1, dirigen la sustitución electrofílica aromática a la posición  $\beta$  del anillo. Aunque estudios de intercambio Hidrógeno-Deuterio en pirroles sustituidos en las posiciones 1, 2, 3 empleando catálisis ácida, indicaron que el intercambio en la posición 2 es más rápida que en 3, al tener sustituyentes voluminosos en 1 se tiene mayor preferencia por la posición 3<sup>13</sup>.

Se pueden sintetizar pirroles 3-sustituidos a través de un intercambio de halógeno-metal en el 3-bromo-1-trisopropilsililpirrol seguido de alquilación del 3-metalo-1-trisopropilsililpirrol intermediario y desprotección del nitrógeno. Esta secuencia se muestra en el esquema 12 para el caso de la litiación<sup>14, 15</sup>.

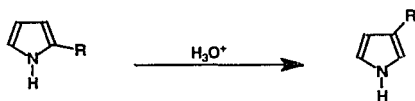


Esquema 12

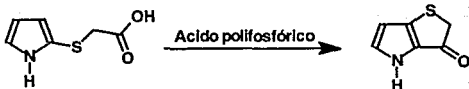
**d.- Migración de un grupo funcional presente en la posición 2 hacia la posición 3.**

Estas transposiciones se llevan a cabo en pirroles- 2-sustituídos y se pueden emplear diferentes condiciones<sup>6</sup>.

**d. 1.- Transposición catalizada por ácido.-** En este caso se obtienen mezclas del pirrol 2 y 3 sustituido. Se utilizan diferentes ácidos minerales para efectuar esta transposición. En el esquema 13 se indica únicamente  $H_3O^+$ , por la gran diversidad de ácidos que se pueden emplear y se da un ejemplo.



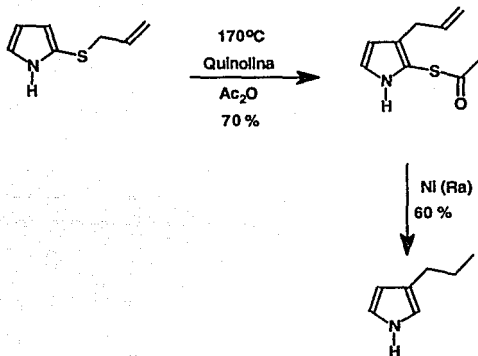
Por ejemplo si  $R = S-CH_2-COOH$  :



**Esquema 13**

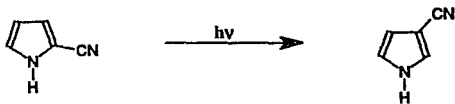
d. 2.- Transposición térmica.- Se obtienen rendimientos del 20% al 30%.

Esquema 14.



Esquema 14

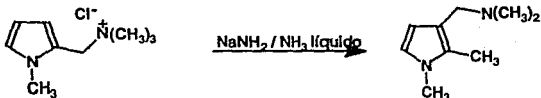
d. 3.- Transposición fotocatalizada.- En este caso también los rendimientos son muy bajos al trabajar con pirroles-2-alkilados o 2-acilados. Ver Esquema 15.



Esquema 15

**d. 4.- Transposición catalizada por base.**

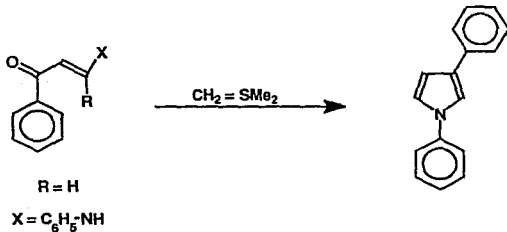
Estas transposiciones son del tipo Sommelet-Hauser, pero se llega al producto 1,2,3-trisustituido. Esquema 16.



Esquema 16

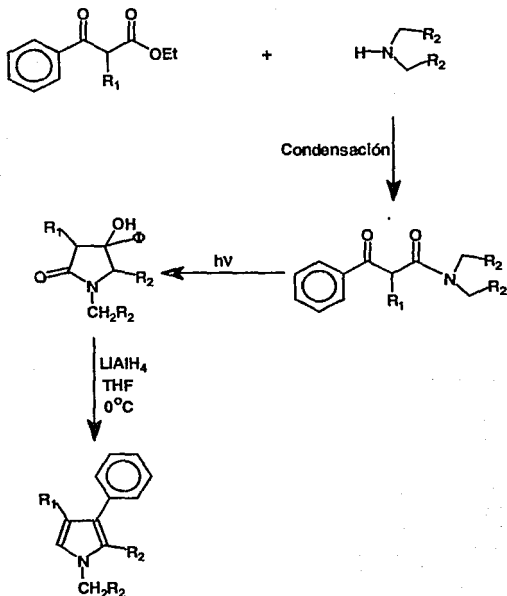
**3. 5.- Cierre de anillo a partir de diferentes sustratos**

a.- La reacción entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados- $\beta$ -heteroatómicos y metiluro de dimetilsulfonio (DMSM) produce compuestos heterocíclicos por ejemplo el 3-fenilfuranó y el 1,3-difenilpirrol<sup>16</sup>. La preparación de este último ( $R=H$ ,  $X=C_6H_5-NH$ ) se muestra en el esquema 17.



Esquema 17

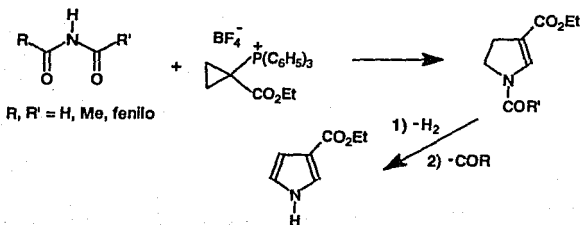
b.- Cuando se hace reaccionar un  $\beta$ -cetoéster con una amina secundaria se forman N,N-dialquilbenzacetamidas que por reacción fotoquímica forman 4-hidroxipirrolidin-2-onas. Al tratar este compuesto con hidruro de litio y aluminio se llega a los pirroles correspondientes con rendimientos globales del 47%<sup>17</sup>. (Esquema 18.)



Esquema 18

### c.- A partir de ciclopropanos

El 3-carbetoxipirrol, se puede obtener por la reacción entre formimididas acíclicas y el tetrafluoroborato de 1-etoxicarbonilciclopropiltrifenilfosfonio de tetrafluoroborato, obteniéndose primero la pirrolina que por deshidrogenación conduce al pirrol<sup>18</sup>. Esquema 19.

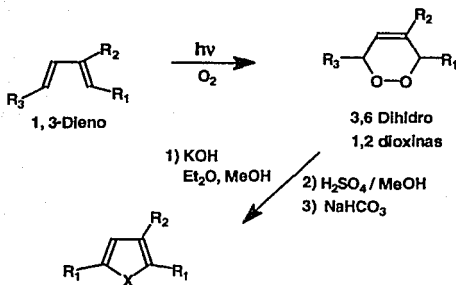


Esquema 19

d.- Otra forma de obtener anillos heterocíclicos de 5 miembros es la que se muestra en el esquema 20. A partir de un 1,3-dieno bajo condiciones de reacción fotoquímica en presencia de oxígeno, se forman 3,6-dihidro-1,2-dioxinas, las cuales por tratamiento básico, luego ácido y finalmente



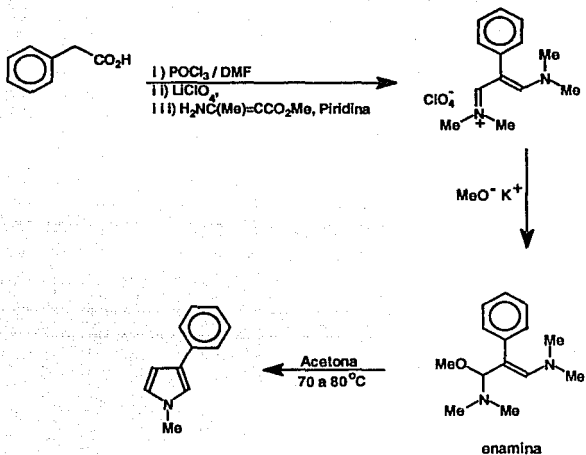
neutralización se llega al compuesto heterocíclico<sup>19</sup>. Si el tratamiento básico es en presencia de una amina primaria se forma el pirrol.



Esquema 20

Los rendimientos obtenidos para furanos 3-sustituídos son de 60 a 90 %; para los pirroles correspondientes, los rendimientos son más bajos. (del 45 a 80 %.)

e.- El tratamiento del ácido fenilacético con oxiclورو de fósforo en dimetil-formamida, seguido de tratamiento con perclorato de litio y el éster-3-metil-3-amino-2-propen-metílico permite formar una sal de iminio. Esta por la acción de una base fuerte como el metóxido de potasio, se transforma en la enamina correspondiente que por calentamiento se cicliza para formar el 3-aril-1-alquilpirrol<sup>20</sup>. La reacción se ejemplifica en el esquema 21.

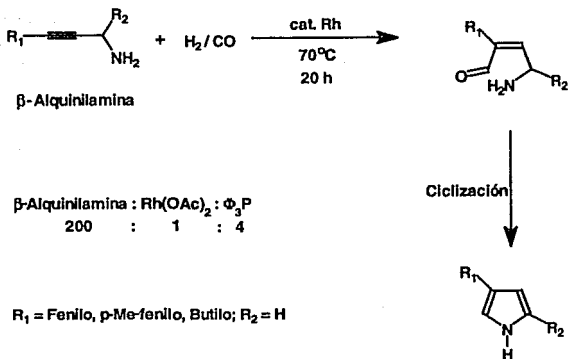


Esquema 21

Esta síntesis es regioespecífica y la ventaja es que se lleva a cabo en dos pasos; los rendimientos son de 47 a 60 %.

f.- La hidroformilación es otra reacción que conduce a pirroles-3-sustituídos. Estos se obtienen cuando se hacen reaccionar  $\beta$ -alquilil-aminas con gas de síntesis (hidrógeno-monóxido de carbono) en presencia de acetato

de rodio y trifenilfosfina a 70 °C durante 20 horas. Se forma primero un aldehído-γ-amino-α,β-insaturado-2,4-disustituído, el cual se cicliza para formar los pirroles 2,4-disustituídos o 3-sustituídos<sup>2f</sup>. (Ver Esquema 22.)



Esquema 22

La relación adecuada de reactivos es: 200 mol de β-alquinil-amina por un mol del catalizador de rodio, por 4 mol de trifenilfosfina y una presión de 400 psi de CO/H<sub>2</sub>. Los rendimientos son del 80 a 96 %.

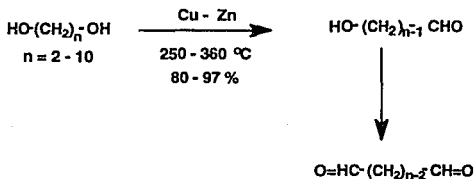
Es importante recalcar que se ha desarrollado un gran número de métodos para obtener pirroles 3- sustituidos, pero hasta el momento no hay uno que sea general, y que permita llegar a 3-fenil-pirroles sustituidos en 1.

## Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos se pueden obtener a partir de diversas materias primas. A continuación se presentan diferentes métodos reportados en la literatura.

### 3. 6. 1.- A partir de alcoholes.

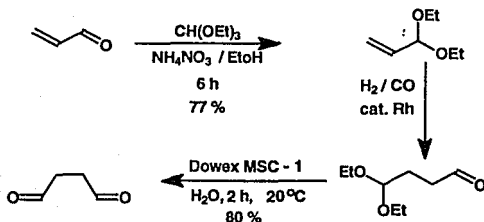
La reacción de deshidrogenación de díoles alifáticos saturados en fase de vapor a presión reducida y en presencia de una aleación de Cu-Zn, produce  $\omega$ -hidroxialdehídos que posteriormente forma el dialdehído con rendimientos del 80% al 97%<sup>22</sup>. (Esquema 23).



Esquema 23

### 3. 6. 2.- A partir de compuestos carbonílicos

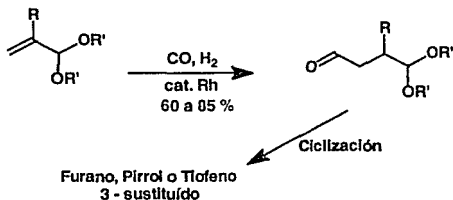
a) La acroleína se puede convertir fácilmente al 3,3-dialcoxi-1-propeno, el cual se somete a hidroformilación en presencia de catalizadores de rodio y fosfinas, para formar el 4,4-dialcoxiбутanal, cuya hidrólisis produce succinaldehído<sup>23</sup>. La secuencia de reacciones descrita se muestra en el esquema 24.



Esquema 24

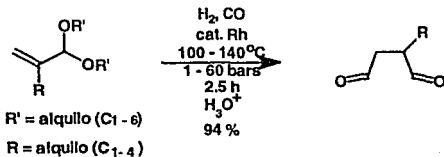
b) En el caso de la acroleína no se tienen sustituyentes en ninguna de las posiciones por lo que el compuesto 1,4-dicarbonílico resultante es el succinaldehído. A continuación se presenta una modificación del método

anterior que permite obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico con un sustituyente en la posición 2, el cual al efectuar la ciclización permite llegar al compuesto heterocíclico 3-sustituído. Los rendimientos totales varían del 40 al 80% para el caso de los furanos, del 50 al 60% para el caso de los tiofenos, mientras que en el caso de los pirroles los rendimientos son muy bajos (24%). Los grupos sustituyentes que se han empleado son el fenilo y el sec-butilo<sup>24</sup>. Esquema 25.



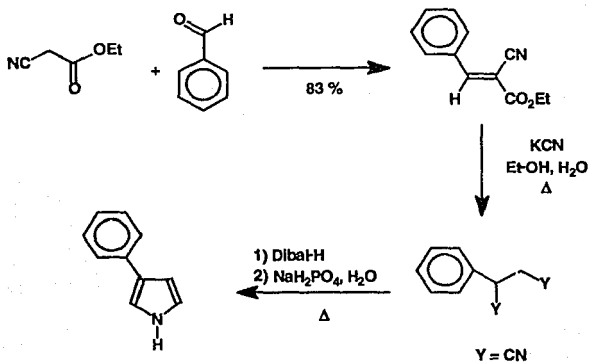
Esquema 25

c) Una variante del método anterior es emplear compuestos 1,3-dicarbonílicos- $\beta,\gamma$ -insaturados, como sustratos en la reacción de hidroformilación y posterior hidrólisis. La ventaja de este método es que el compuesto formado tiene un sustituyente en la posición 2<sup>25</sup>. (Esquema 26.)



Esquema 26

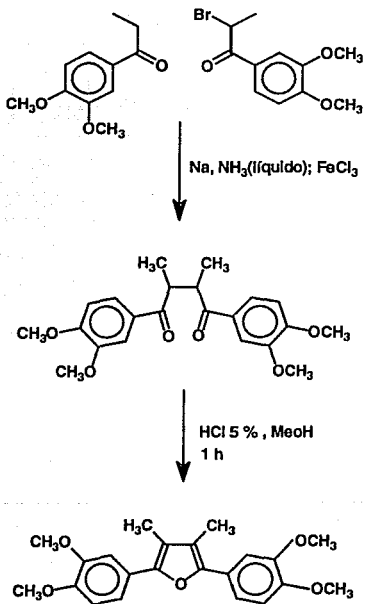
d) A través de una condensación de Knoevenagel, el cianoacetato de etilo se hace reaccionar con benzaldehído para formar el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado. Si este último se trata con cianuro de potasio, se lleva a cabo la adición 1,4 (tipo Michael) obteniendo el  $\beta$ -cianopropionitrilo, el cual se hace reaccionar con DIBAL- H para obtener el pirrol-3-sustituído<sup>26</sup>. (Esquema 27).



Esquema 27

e) La alquilación de la 3,4-dimetoxi-propiofenona con la  $\alpha$ -bromo-3,4-dimetoxipropiofenona en presencia de sodamida (NaNH<sub>2</sub>) en amoníaco líquido produce la 1,4-dicetonatetrasustituída indicada en el esquema 28.

Dependiendo de las condiciones de reacción se puede formar un furano ó una piridazina<sup>27</sup>.



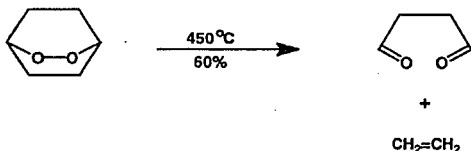
Esquema 28



### 3. 6. 3.- A partir de peróxidos cíclicos

Por la termólisis (400 °C) de peróxidos bicíclicos saturados, se obtienen compuestos dicarbonílicos, en rendimientos que van del 60% al 90%<sup>28</sup>.

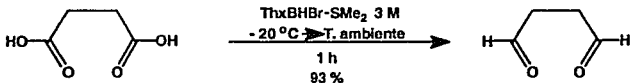
Esquema 29.



Esquema 29

### 3. 6. 4.- A partir de ácidos carboxílicos

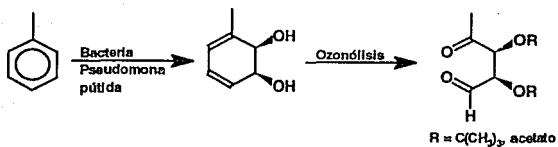
El esquema 30 muestra la reducción selectiva del grupo ácido-1,4-dicarboxílico para llegar al 1,4-dialdehído correspondiente utilizando como agente reductor el sulfuro de dimetil-tetoxicloroborano. Este reactivo se genera por hidroborcación del 2,3-dimetil-2-buteno en cloruro de metileno con monoborano en sulfuro de dimetilo<sup>29</sup> y su principal característica es que no reduce a otros grupos funcionales, los cuales con otros reactivos, serían susceptibles de reaccionar. Los rendimientos son del 90%.



Esquema 30

### 3. 6. 5.- A partir de tolueno

La oxidación selectiva del tolueno mediante la acción de la bacteria *Pseudomona pútida* produce el 3-metil-3,5-ciclohexadien-1,2-diol, el cual por ozonólisis forma el compuesto 1,4-dicarbonílico<sup>30</sup>. Esquema 31.

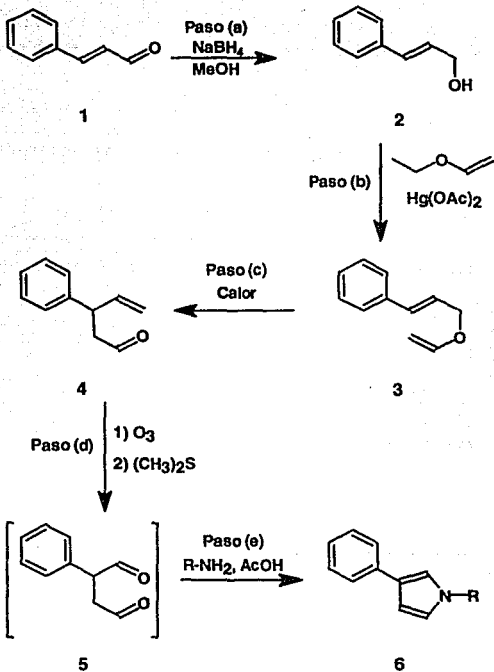


Esquema 31

## **CAPITULO 4**

### **FUNDAMENTACIÓN DE LA SECUENCIA SINTÉTICA**

A continuación se presenta la secuencia sintética (Esquema 32) propuesta en este trabajo y se mencionan algunas opciones para la realización de cada una de las reacciones. En la parte experimental se indican las condiciones de trabajo. Aquí es importante recalcar que aún cuando no se desarrollaron reacciones nuevas, sino que ya son conocidas; lo novedoso de nuestra proposición es que en conjunto nos llevan a obtener los compuestos 1,4-dicarbonílicos, materias primas para la ciclización de Paal-Knorr.



Esquema 32

## **Paso a**

### **4.1.- Reducción**

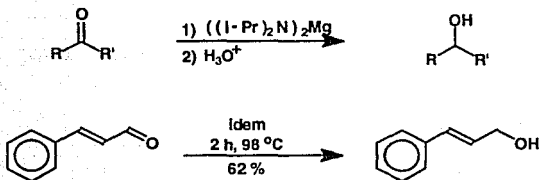
**4. 1. 1.-** El alcohol cinámico **2** se puede obtener por reducción del cinamaldehído **1** con hidruros metálicos. De estos uno de los reductores más conocidos es el hidruro doble de litio y aluminio. Sin embargo, es también uno de los menos selectivos. Por esta razón se investigaron las propiedades reductoras de los borohidruros de aluminio, galio, berilio, litio y sodio. El de mayor interés práctico por ser barato es el de sodio, el cual anteriormente se había empleado para la reducción de sustratos inorgánicos o bien con fines analíticos.

De esta forma la reducción de aldehídos y cetonas se lleva a cabo en disolventes próticos, lo cual no se puede hacer al emplear hidruro doble de litio y aluminio<sup>31</sup>. Los rendimientos reportados para la obtención de cinamaldehído son del orden del 97%.

**4. 1. 2.-** La reducción también se puede efectuar por transferencia de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio soportado sobre fosfato de aluminio, mezclas de dióxido de silicio-fosfato de aluminio o bien trióxido de aluminio-fosfato de aluminio<sup>32</sup>. La fuente de hidrógeno es el formiato de trietilamonio generado *in situ* y la reacción procede por calentamiento a reflujo con agitación durante 8 horas.

**4. 1. 3.-** El uso del diisopropilamido de magnesio en ciclohexano para la reducción de aldehídos y cetonas al alcohol correspondiente, también es una buena opción y procede con buenos rendimientos<sup>33</sup>.

Para el cinamaldehído se le adiciona al sustrato el reactivo organometálico y se calienta a reflujo durante 2 horas, hidrolizando posteriormente con HCl 2M. El rendimiento es de 62%. (Esquema 33).



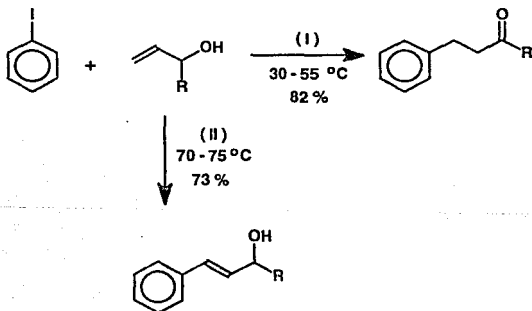
Esquema 33

4. 1. 4.- También se han efectuado reducciones de compuestos dicarbonílicos a compuestos hidroxi-carbonílicos y de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados a alcoholes alílicos, empleando metalocenos del grupo IV A, como los bis- $\eta^5$ -ciclopentadienil-dihidruros de Zirconio o Hafnio<sup>34</sup>. En una solución del sustrato en 2-propanol, se adiciona el compuesto organometálico y se calienta a 130 °C durante 8 horas en atmósfera inerte. Aunque el rendimiento para el cinamaldehído es de 90-91% y la reducción es quimioselectiva es un método costoso, debido a la preparación del metaloceno.

4. 1. 5.- Otro reactivo organometálico que se ha empleado es el tetrabromoborano-sulfuro de dimetilo que permite reducir ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a los alcoholes alílicos. Para el ácido cinámico el rendimiento es de 99%<sup>35</sup>.

4. 1. 6.- La conversión aeróbica de halogenuros orgánicos a alcoholes, se ha llevado a cabo con el bromuro de (E)-cinamilo. Cuando este sustrato disuelto en tolueno a 0 °C se trata con hidruro de tributil-estaño, posteriormente se deja burbujear aire por 24 horas a 15-20 °C. Y finalmente se reduce con el borohidruro de sodio, se obtiene alcohol (E)-cinamílico. El producto se purifica por cromatografía en columna con sílica-gel. Al emplear ultrasonido la reacción se lleva a cabo más rápidamente<sup>36</sup>.

4. 1. 7.- La arilación de alcoholes alílicos catalizada por paladio, es un proceso altamente selectivo, que permite obtener compuestos β-carbonilaromáticos, ó alcoholes α,β-insaturados-β-aromáticos (alcoholes cinamílicos) (Esquema 34). En ambos casos el catalizador es el Pd(OAc)<sub>2</sub> aunque las condiciones de reacción son diferentes para obtener uno ú otro compuesto<sup>37</sup>.



I.- Pd(OAc)<sub>2</sub> / NaHCO<sub>3</sub> / n-Bu<sub>4</sub>NCl / DMF (0.25 eq / 2.5 eq / 1 eq)

II.- Pd(OAc)<sub>2</sub> / (Φ)<sub>3</sub>P / AgOAc / DMF (0.25 eq / 0.05 eq / 1 eq)

Esquema 34

## **Paso b**

### **4.2.- Transesterificación**

**4. 2. 1.-** La reacción entre el acetato de vinilo y los alcoholes alifáticos puede seguir tres rutas diferentes<sup>36</sup>:

**a)** En presencia de catalizadores básicos, el acetato de vinilo actúa como agente acetilante.

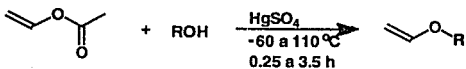
**b)** Con ácidos fuertes como catalizadores, se obtienen mezclas de acetales y productos de transesterificación con bajos niveles de conversión.

**c)** Empleando ácidos fuertes en presencia de sales de mercurio de ácidos fuertes como catalizador, el porcentaje de conversión se incrementa y también la cantidad de acetal.

Así, al llevar a cabo la reacción con sulfato de mercurio a temperatura baja (-60 a -10 °C) en períodos de tiempo de 0.25 a 3.5 horas se forma el éter vinílico del alcohol correspondiente. Esta reacción representa un buen método para la transesterificación de sustratos sensibles al calor, ya que otros métodos como el de Reppe (que emplea el alcohol y acetileno) ó bien los que utilizan bases fuertes como catalizadores ó sales de zinc ó cadmio a temperatura y presión alta, pueden dañar al sustrato. Cuando se lleva a cabo la reacción se debe cuidar que los tiempos de reacción sean cortos y que la temperatura sea baja (aproximadamente -22 °C) porque a 0 °C se forma el acetal como consecuencia de la adición de otra molécula de alcohol al éter vinílico intermediario. Los rendimientos de esta reacción son muy variables yendo de

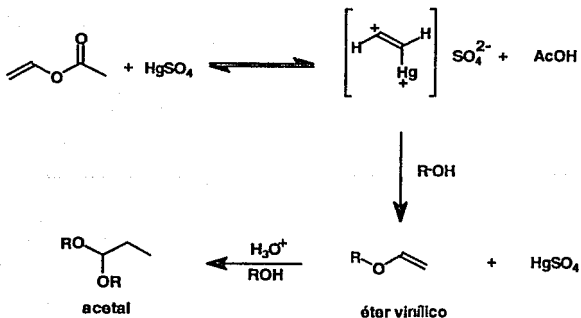


muy buenos (90%) a regulares (34%) y malos (12%). La reacción se muestra a continuación:



El mecanismo propuesto se muestra en el esquema 35, donde se observa el porqué después de formar el éter vinílico se forma el acetal.

Mecanismo



Esquema 35

Normalmente se forman acetales al hacer reaccionar los éteres vinílicos con alcoholes primarios a temperatura baja en presencia de ácidos protónicos como catalizadores. Sin embargo al trabajar en condiciones más suaves de temperatura y acidez en vez del acetal se forma el éter vinílico correspondiente. Se ha llevado a cabo la reacción con éteres n-butil-vinílico y etil-vinílico que son comerciales y en presencia de sulfato de mercurio como catalizador.

Así mismo existen diferentes reacciones catalizadas específicamente por sales de mercurio. Hay un importante grupo en el cual una función olefínica unida a oxígeno en un éster o éter se transfiere a otro átomo de oxígeno en otro éster o éter. Por ejemplo las sales de mercurio de ácidos fuertes catalizan la transferencia de vinilo, ó vinil-isopropenilo, ó isopropenil ésteres a ácidos carboxílicos para formar nuevos ésteres vinílicos o isopropenilícos. Se ha descrito que las sales de mercurio de ácidos carboxílicos débiles eran particularmente efectivas para catalizar la transferencia de grupos vinilo de éteres vinílicos a alcoholes<sup>36</sup>.

La reacción se ha llevado a cabo utilizando como catalizadores sales de mercurio derivadas de ácidos débiles ( $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ), sales de otros metales (cobalto, cadmio, cobre (I y II), hierro (II y III), plomo, plata, níquel y zinc) no mostraron actividad. Los rendimientos van de muy bajos a excelentes, pero la ventaja es que la síntesis es en un paso. La reacción general se muestra a continuación:



De acuerdo con la ecuación 1, se sabe que la reacción de transesterificación vinílica es reversible y por ello se deben establecer las condiciones adecuadas para desplazar el equilibrio en el sentido deseado. Así, si se desea obtener el éter vinílico en buen rendimiento, se le puede ir retirando de la mezcla de reacción (por ejemplo destilación fraccionada) según se vaya formando. Es por esta razón que idealmente es necesario que el éter vinílico que se usa para transesterificar, tenga un alto punto de ebullición y que el alcohol a vinilar tenga un punto de ebullición bajo. En la mayoría de los casos el éter vinílico que se forma tiene un punto de ebullición de 10 a 30 °C menor que el alcohol del cual se deriva. A continuación se presentan dos métodos para efectuar la reacción:

#### **Método (A)**

Consiste en poner el acetato de mercurio, adicionar el éter vinílico y el alcohol alílico secos y se calienta la mezcla de reacción a reflujo, destilando el compuesto formado; se requieren tiempos de destilación del orden de 6 a 14 horas. Este método permite obtener buenos rendimientos porque el equilibrio continuamente se desplaza hacia productos y el éter vinílico formado permanece por un lapso de tiempo muy corto en la mezcla de reacción, minimizándose las reacciones colaterales. La reacción se ha probado con 9 alcoholes diferentes. Variando los rendimientos de pobres a muy buenos.

#### **Método (B)**

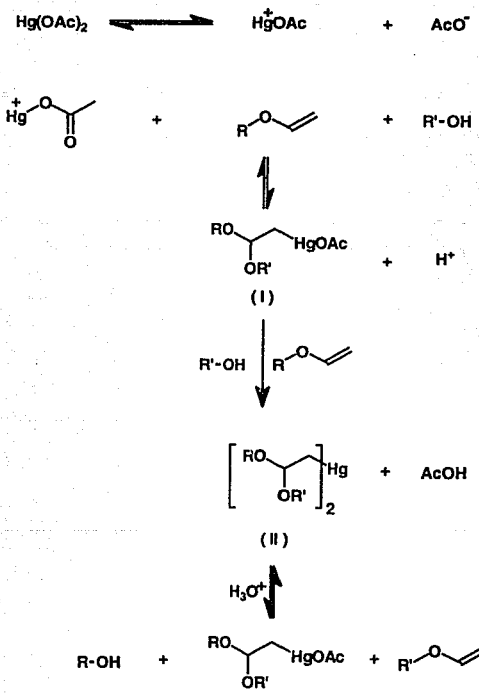
En este caso se colocan el acetato de mercurio, el alcohol alílico y el éter vinílico en exceso y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2.5 a 7 horas; al término de este tiempo se elimina por destilación el alcohol formado y

el exceso del agente vinilante empleado. Este método es más flexible y general pero los rendimientos no son muy altos (20-40%). Las ventajas son que no hay restricción en el punto de ebullición del éter vinílico empleado para vinilar y se trabaja a temperaturas relativamente bajas (calentamiento a reflujo), lo cual permite llevar a cabo la reacción en materiales termolábiles.

La transesterificación vinílica proporciona una síntesis en un paso para formar éteres vinílicos directamente a partir del alcohol y aún cuando por el método (B) los rendimientos no son muy altos, por su versatilidad, es preferible a los métodos en varios pasos. (Por ejemplo ruptura de acetales, deshidrohalogenación de éteres- $\beta$ -haloetílicos, reducción de haloacetales ó bien la vinilación catalizada por base con acetileno a alta presión).

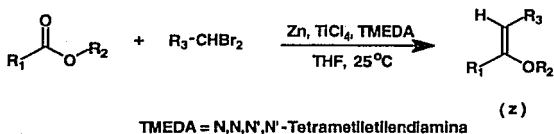
#### 4. 2. 2.- Mecanismo

El mecanismo propuesto es diferente al que ocurre cuando el catalizador es una sal de mercurio de ácido fuerte (Esquema 35), en el cual se proponía la formación de un complejo etileno-sal de mercurio que posteriormente reacciona con el alcohol ó el ácido carboxílico<sup>38</sup>. Esto no sucede con sales de mercurio de ácidos débiles, donde el mecanismo es en esencia una alcóxi-mercuración y un aspecto importante del mismo es la formación de un intermediario simétrico del cual se puede regresar al material de partida o bien ir hacia la formación del producto deseado<sup>39</sup>. El mecanismo se muestra en el esquema 36.



Esquema 36

4. 2. 3.- Un método alternativo para formar éteres vinílicos se muestra en el Esquema 37; consiste en la alquilidenación de ésteres con un dibromuro de alquilideno en presencia de zinc, tetracloruro de titanio y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA). El método forma estereoselectivamente éteres-Z-alquénlicos, porque existen repulsiones estéricas entre los grupos alquilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en atmósfera inerte (Argón)<sup>40</sup>.

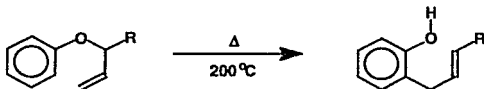


Esquema 37

Paso 2

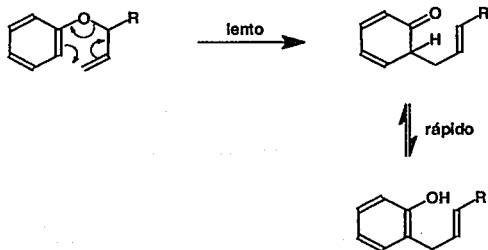
#### 4.3.- Transposición de Claisen

4. 3. 1.- Cuando se calientan éteres-arylalílicos, estos sufren una transposición para formar orto-alil-fenoles. La reacción se conoce como transposición de Claisen<sup>41</sup>. (Esquema 38). En el caso de que ambas posiciones orto estén ocupadas el grupo alilo migra a la posición para.



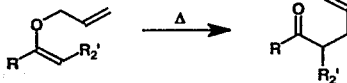
Esquema 38

4. 3. 2.- El mecanismo se muestra en el esquema 39 y es una reacción pericíclica de transposición sigmatrópica [3,3].

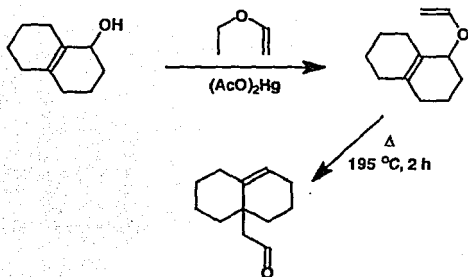


#### 4. 3. 3.- Ejemplos.

Los éteres alil-vinílicos también sufren la transposición de Claisen, para formar compuestos carbonílicos  $\gamma,\delta$ -insaturados. (Esquema 40).



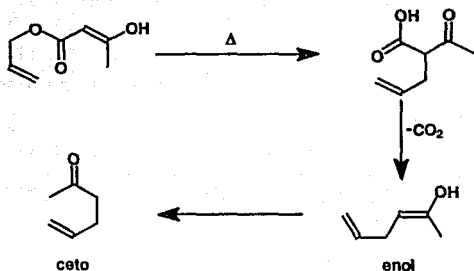
La reacción se ha utilizado para introducir estereoespecíficamente sustituyentes angulares en sistemas policíclicos fusionados, teniendo como reacción competitiva la eliminación. Por ejemplo, si se parte de  $\Delta^{9,10}$ -1-octalol, se lleva a cabo la transesterificación vinílica y luego se piroliza a 195 °C durante 2 horas, de esta manera se obtiene el aldehído con un rendimiento del 80%<sup>42</sup>. Esquema 41.



Esquema 41

Los acetoacetatos de alilo sufren la transposición de Carroll aunque acompañada de la descarboxilación del intermediario inicial para dar como producto final las cetonas  $\gamma$ - $\delta$ -insaturados correspondientes<sup>43, 44</sup>. (Esquema 42).





**Esquema 42**

**4. 3. 4.-** Dauben propone efectuar la reacción de transposición empleando decalina como disolvente poniendo 150 mg del sustrato por 1.5 ml del disolvente, con tiempos de calentamiento de 3 a 5 horas a temperaturas de 195 a 300 °C. Los rendimientos que obtuvo fueron de alrededor del 90%<sup>45</sup>.

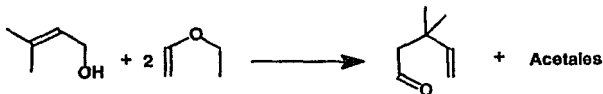
**4. 3. 5.-** La transposición de Claisen ha sido objeto de numerosos estudios, se ha encontrado que los éteres vinílicos de alcoholes cíclicos pueden sufrir dicha reacción en disolventes polares a temperatura baja. Se han hecho experimentos empleando metanol, mezclas de metanol-agua y únicamente agua ya que se piensa en la existencia de un estado de transición con carácter polar<sup>46</sup>. La reacción se efectúa en presencia de una base fuerte como hidróxido de sodio en concentraciones del orden de 1 M a temperaturas de 60 °C, trabajando con tiempos de reacción de 5 horas.

Posteriormente se amplió el uso de bases a la piridina y se encontró que la reacción era útil para sintetizar compuestos que eran inaccesibles porque se descomponían a temperaturas altas. En el caso de que el producto no sea soluble en agua se pueden emplear co-disolventes como metanol, piridina y dimetilsulfóxido, a temperaturas de 60 a 95 °C, con tiempos de reacción desde 3.5 a 24 horas. La concentración del sustrato es de 0.01M y la de la base del mismo orden<sup>47</sup>.

También se ha encontrado que las transposiciones sigmatrópicas [1,3] de éteres alilvinílicos pueden competir con la transposición de Claisen en condiciones especiales como en soluciones de perclorato de litio 3 M en éter a temperatura ambiente. Los rendimientos son del 90 a 98%, con tiempos de reacción que varían de 10 minutos a 24 horas<sup>48</sup>. El proceso [1,3] ocurre cuando el [3,3] está desfavorecido.

4. 3. 6.- La transposición de Claisen también se ha realizado formando *in situ* el éter alilvinílico por adsorción de una mezcla del alcohol alílico y el éter vinílico en un soporte adecuado, en una ampollera cerrada y se somete a radiación de microondas durante 5 minutos a 270 watts. Se han reportado rendimientos de hasta 75% del aldehído en casos donde los métodos convencionales de calentamiento no producen el aldehído<sup>49</sup>. El soporte más usado es la arcilla KSF que es una mortmorilonita ácida tipo filosilicato.

Un ejemplo de este método se observa en el Esquema 43. Aquí es importante recalcar que se llega al compuesto en una sola operación, mientras que por las rutas normales partiendo del alcohol implicaría 2 operaciones.



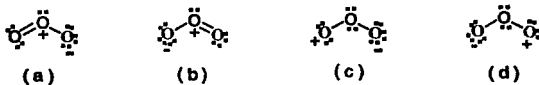
Esquema 43

La reacción de transesterificación vinílica y la transposición de Claisen han sido utilizadas para obtener diversos productos naturales como es el caso del tujopseno<sup>50</sup>, el dendrolasin<sup>51</sup>, y el  $\gamma$ -bisaboleno<sup>52</sup>.

#### Paso d

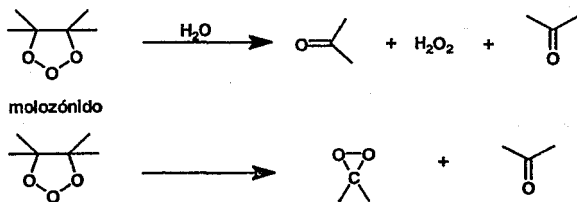
##### 4.4.- Ozonólisis

4. 4. 1.- El método más empleado para generar ozono es la descarga eléctrica. El primer generador de ozono comercial fue desarrollado por von Siemens en 1857. El ozono es una forma alotrópica del oxígeno atmosférico, altamente reactivo, y el cual se considera como un poderoso agente oxidante en la industria química. El ozono se considera como una molécula dipolar, con cuatro formas canónicas; que se muestran en el esquema 44:



Esquema 44

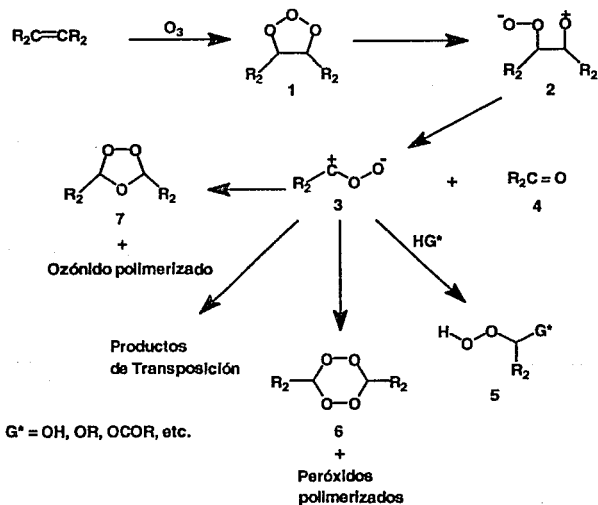
El ozono se adiciona a dobles ligaduras para dar aductos conocidos como molozónidos altamente reactivos. Estos compuestos en ausencia de reductores se descomponen en dos direcciones diferentes; en presencia de agua forman aldehídos y/o cetonas y peróxido de hidrógeno, en ausencia de ella forman un aldehído ó cetona y un peróxido cíclico (dioxirano). Esta descomposición se muestra en el esquema 45.



Esquema 45

#### 4. 4. 2.- Mecanismo

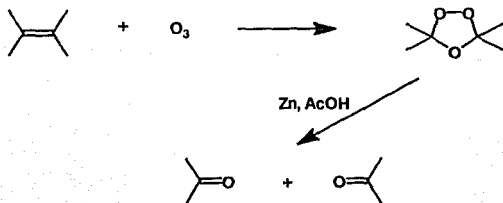
Existen diferentes mecanismos para explicar la ozonólisis siendo el más aceptado el de Criegee<sup>53</sup>. Este investigador realizó un estudio muy amplio de la adición de ozono sobre dobles ligaduras en diferentes disolventes, concluyendo que la reacción se lleva a cabo mediante el mecanismo que se muestra a continuación (Esquema 46):



Esquema 46

El primer intermediario propuesto es el molozónido (1), el cual es muy inestable y se fragmenta para formar el óxido de carbonilo (3) y un compuesto carbonílico (cetona o aldehído) (4), posiblemente a través de (2). El intermediario (3) se puede estabilizar por cuatro formas diferentes: (a) Por reacción con el compuesto carbonílico y pasar al ozónido (7) ó a ozónidos poliméricos (en disolventes apróticos); (b) Por dimerización y polimerización para dar (6) y peróxidos poliméricos, (esta reacción se favorece en disolventes no próticos); (c) reacción con un disolvente prótico para formar (5) y (d) Por transposición para dar productos de ozonólisis anormal<sup>53</sup>.

Como se puede observar la ozonólisis implica la ruptura oxidante del enlace carbono carbono de la olefina, La reacción comúnmente se lleva a cabo a temperaturas bajas y el ozónido que frecuentemente es explosivo se descompone con reductores como el zinc en ácido acético, el fosfito de trimetilo, la tiourea, el sulfuro de dimetilo, la piridina<sup>41</sup> ó la hidrogenación catalítica para dar dos mol de aldehído, 2 mol de cetona o un mol de cada uno según el grado de sustitución de la olefina. La reacción general se observa en el esquema 47.

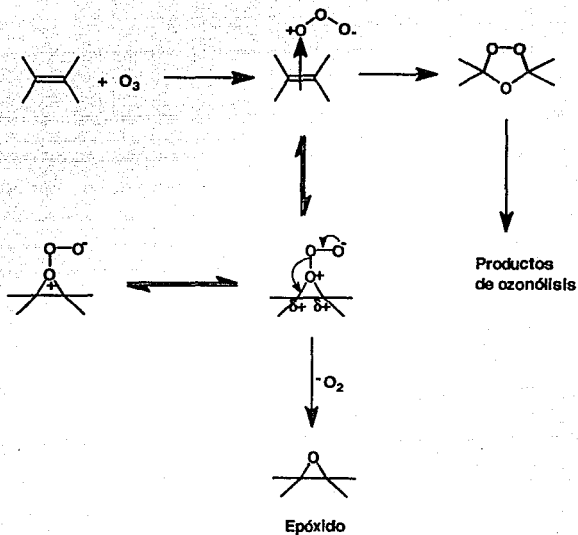


Esquema 47

Por otra parte, los ozónidos también pueden oxidarse con perácidos, o peróxido de hidrógeno para formar cetonas y/o ácidos carboxílicos; ó bien reducirse con hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, boranos o por hidrogenación catalítica para formar 2 mol del alcohol. También se pueden tratar con amoníaco, hidrógeno y un catalizador para obtener aminas; ó bien con un alcohol y ácido clorhídrico anhidro para llegar al éster. Aquí se observa la gran versatilidad de la reacción y su amplia utilidad sintética<sup>47</sup>.

Como ya se indicó la reacción se debe llevar a cabo a temperaturas bajas; se emplea generalmente un baño de acetona-hielo seco para tener una temperatura aproximada de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ya que el ozónido a temperaturas mayores puede volverse explosivo. Pueden usarse disolventes polares próticos, no polares ó mezclas de estos. Cuando se utiliza un disolvente polar prótico este toma parte en la reacción y se considera disolvente participante, esto de acuerdo con el mecanismo de la reacción. Una mezcla de disolventes muy usada es cloruro de metileno-metanol en diferentes proporciones dependiendo de la solubilidad de la olefina que se vá a someter a ozonólisis.

Durante la ozonólisis también pueden ocurrir reacciones competitivas como la epoxidación (Esquema 48). De acuerdo con el mecanismo de reacción se sabe que se forma inicialmente un complejo  $\Pi$ , que pasa al complejo  $\sigma$ , el cual por pérdida de oxígeno dá el epóxido. Esta reacción lateral se dá en olefinas muy impedidas y la formación del epóxido es estereoespecífica<sup>54</sup>.



**Esquema 48**

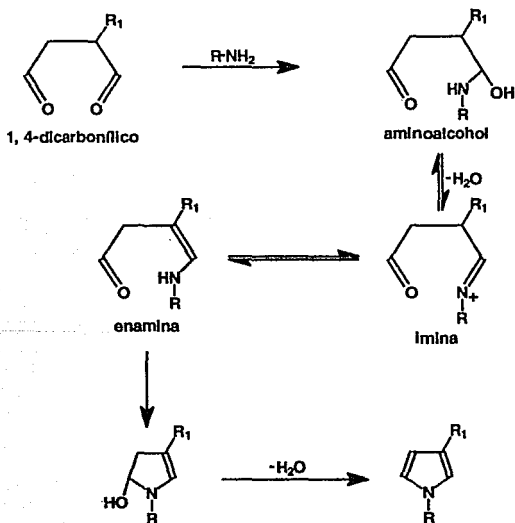
### Paso d

#### **4.5.- Ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos para formar pirroles.** **(Paal-Knorr)**

4. 5. 1.- En esta ciclización el compuesto 1,4-dicarbonílico se coloca en un disolvente adecuado y se hace reaccionar con una amina primaria ó una sal de amonio a temperatura ambiente para dar el pirrol. La reacción se efectúa en



presencia de ácido acético como catalizador y agitación constante en atmósfera de nitrógeno. Usualmente el producto se purifica por cromatografía en columna<sup>55</sup>. En cuanto al mecanismo de la ciclización se han propuesto diversas rutas pero la más aceptada, porque se han detectado los intermediarios, es la que involucra la formación del hemiaminal. De acuerdo con estudios cinéticos la especie sobre la cual ocurre la ciclización es la enamina, siendo este el paso limitante de la reacción<sup>56</sup>. (Esquema 49).

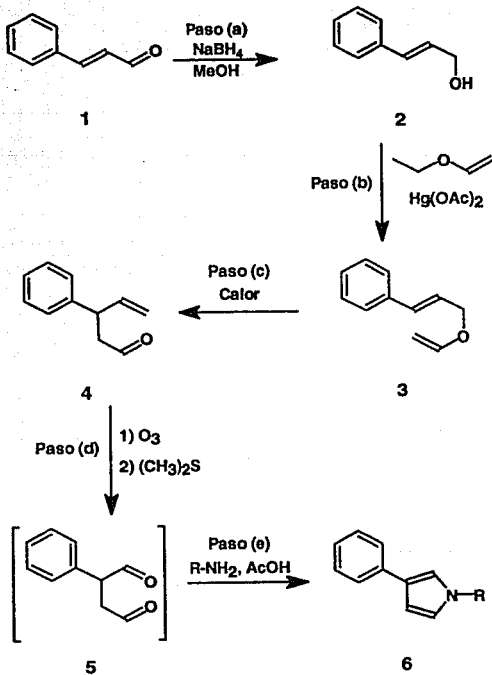


Esquema 49

## **CAPITULO 5**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

**Es importante retomar la secuencia sintética de trabajo y delinear cada una de las reacciones junto con las dificultades que se presentaron y la forma en que fueron resueltas. Esquema 50.**



Esquema 50

## **Paso (a)**

### **5.1.- Obtención del alcohol cinamílico, 2.**

En la introducción se indicó que existen diferentes métodos para llevar a cabo la reducción del cinamaldehído **1** al alcohol cinamílico **2**, (Esquema 50). En este trabajo se efectuó la reducción por vía química, utilizando el borohidruro de sodio, el cual es un reductor selectivo que puede emplearse en presencia de disolventes próticos sin que pierda su poder reductor lo cual no es posible al trabajar con otros hidruros como el de litio y aluminio, para el cual es necesario trabajar en condiciones anhidras con disolventes no próticos. De esta forma la reducción del cinamaldehído se efectuó a temperatura ambiente, empleando metanol como disolvente<sup>3f</sup>, y adicionando el reductor en pequeñas porciones. Uno de los parámetros más críticos fué la temperatura durante la adición del borohidruro de sodio, ya que ésta no debe rebasar los 50 °C; en caso contrario el rendimiento se ve afectado apreciablemente. Por ejemplo la primera vez que se llevó a cabo esta reacción, la adición del reductor se hizo rápidamente sin control de la temperatura y el rendimiento obtenido fué de solo 54%. Posteriormente se repitió la reducción haciendo las adiciones de borohidruro de sodio más lentamente y cuidando la temperatura llegándose a un rendimiento del 92%.

Una característica física que nos permite saber que la reacción ocurre es que al inicio la mezcla de reacción por la presencia del cinamaldehído es de color amarillo, mientras que conforme la reacción va progresando la solución se vá decolorando ya que el alcohol correspondiente es incoloro. Esta sustancia se caracterizó por I.R. y RMN-H<sup>1</sup>.

### **5. 1. 1.- Caracterización del compuesto 2**

#### **a.- Espectroscopía de I.R.**

3100-3570  $\text{cm}^{-1}$ , banda ancha que corresponde a la vibración del enlace O-H

3000-3100  $\text{cm}^{-1}$ , bandas pequeñas debidas a la vibración del enlace C-H insaturado.

2860 y 2920  $\text{cm}^{-1}$ , bandas que indica la presencia de C-H saturado.

1654  $\text{cm}^{-1}$ , esta señal corresponde a C doble ligadura C aromático, junto aparece una banda de C doble enlace Carbono alifático en 1654  $\text{cm}^{-1}$ .

1495 y 1450  $\text{cm}^{-1}$ , se deben a la presencia de metilenos en el compuesto

1092  $\text{cm}^{-1}$  vibración del enlace C-O del alcohol.

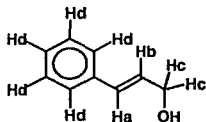
967  $\text{cm}^{-1}$  se observa porque en la molécula hay una doble ligadura cuyo arreglo estereoquímico es trans.

Los sobretonos en la zona de 1600 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ , junto con las señales de 734 y 692  $\text{cm}^{-1}$  indican monosustitución del anillo aromático.

Espectro (1) del apéndice.

**b.- Espectroscopía de RMN- $H^1$**

El esquema 51, muestra la estructura del compuesto con las asignaciones hechas para el mismo.



**Esquema 51**

- 2.9 ppm, banda ancha; integra para un protón, señal debida al hidrógeno del alcohol.
- 4.3 ppm, doblete que integra para 2 protones, que tienen un protón vecino, se indica como  $H_C$ .
- 6 a 6.7 ppm señal múltiple, que presenta 2 tripletes y 2 dobletes superpuestos, integra para 2 protones.  $H_A$  ( $\delta= 6.58$  ppm), se observa constante de acoplamiento de 15 Hz que corresponde a un sistema trans;  $H_B$  ( $\delta= 6.29$  ppm) , la señal corresponde a un doblete tripleteado, presenta 2 constantes de acoplamiento, una de 15 Hz por interacción trans y otra de 4.5 Hz debida a la interacción alílica para un sistema  $ABX_2$ .
- 7.3 ppm, multiplete que integra para 5 protones, ( $H_D$ ); corresponde al anillo aromático monosustituído.

Espectro (2) del apéndice. Tanto las señales de I.R. y RMN- $H^1$  son congruentes con la estructura del compuesto.

## **Paso (b)**

### **5.2.- Obtención del éter cinamílico, 3.**

Inicialmente este compuesto se intentó preparar de acuerdo al método descrito por Watanabe<sup>39</sup>, sin embargo, su procedimiento y resultados no fueron reproducibles, por lo cual se tuvo que estudiar esta reacción.

En la técnica descrita se establece calentar a reflujo la mezcla de reacción alcohol cinámico **2** en éter etilvinílico (Esquema 50), con agitación magnética, adicionando acetato de mercurio cada 2 horas, durante 10 horas y continuar el calentamiento 12 horas más. Al término de éste tiempo, se adiciona a la mezcla de reacción 0.25 mL de AcOH glacial, y se agita por 3 horas. El producto **3**, se aísla por extracción con hexano, para obtenerlo con un rendimiento reportado del 70%. Sin embargo en nuestro caso, al tratar de reproducir ésta técnica se obtuvieron rendimientos muy bajos (9.46%). Por lo que se decidió hacer un estudio de la reacción de transesterificación vinílica.

#### **5. 2. 1.- Estudio del efecto del tiempo de calentamiento en la reacción de transesterificación vinílica**

La reacción se llevó a cabo adicionando acetato de mercurio cada 2 horas; pero en vez de seguir el avance de la misma por cromatografía en capa fina como se hace normalmente en cualquier reacción, se siguió con una técnica analítica más eficiente y cuantitativa como lo es la cromatografía gas-líquido.

Para ello se determinaron previamente los tiempos de retención del alcohol cinamílico y del éter cinamilvinílico, (el éter **3** ya se había obtenido previamente según la técnica de Watanabe, pero con rendimientos bajos) y poderlos usar como referencias en el seguimiento de la reacción. De esta forma se determinó que a un tiempo de calentamiento de 8 horas la cantidad de producto se maximiza (99 a 92%). Puesto que la reacción se realizó por duplicado, una de ellas (reacción B) se trabajó después de este tiempo de calentamiento, por enfriamiento, adición del ácido acético glacial y agitando 2 horas más antes de aislar y purificar. La otra muestra (reacción A) se continuó hasta 10 horas de calentamiento con adición del acetato de mercurio y luego se continuó el calentamiento por 12 horas más después de lo cual se trabajó como en el primer caso. En ambas reacciones se tomaron también alícuotas después de la adición del ácido acético y se analizaron por cromatografía de gases, encontrándose porcentaje menor del producto en la muestra con 12 horas de calentamiento a reflujo (88%) que con la de solo de 8 horas de calentamiento (96%). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Por lo tanto, la variable que se modificó fué el tiempo de calentamiento a reflujo, manteniendo constante la adición del acetato de mercurio cada dos horas. El avance de la reacción, se siguió por cromatografía de gas-líquido hasta encontrar el tiempo en el cual se llega a la máxima concentración del producto **3**. El rendimiento neto para dicho compuesto es del 50% y se caracterizó por I.R. y RMN-H<sup>1</sup>.



**Tabla 2**  
**Efecto del tiempo de calentamiento.**

Tiempo ( horas)	Reacción (A) % de 3	Reacción (B) % de 3
2	42	52
4	77	78
6	89	89
8	99	92
10	97	-
22	88	-

#### 5. 2. 2. - Efecto del disolvente

En los experimentos anteriores hay que hacer notar que el agente vinilante (el éter etilvinílico) además de ser reactivo, es disolvente usándose en una relación alcohol : éter etilvinílico de 1 : 80. A fin de evitar el uso excesivo del éter etilvinílico se intentó llevar a cabo un experimento utilizando un disolvente inerte (dióxano anhidro) disminuyéndose la relación alcohol : agente vinilante a 1 : 20. Sin embargo, nunca se observó la formación del producto por lo cual se siguió utilizando el método ya descrito<sup>39</sup>, con las modificaciones ya indicadas.

### 5. 2. 3.- Caracterización del compuesto 3

#### a.- Espectroscopía de I. R.

3000-3100  $\text{cm}^{-1}$  bandas pequeñas debidas a la vibración de C-H insaturado alifático y aromático.

2856 y 2925  $\text{cm}^{-1}$  bandas pequeñas, vibración de C-H saturado.

1636  $\text{cm}^{-1}$  C=C alifático

1615  $\text{cm}^{-1}$  C=C aromático.

1320, 1450 y 1380  $\text{cm}^{-1}$  indica la presencia de metilenos.

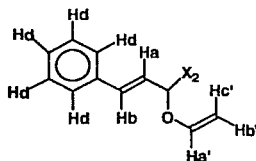
1194  $\text{cm}^{-1}$  banda de la vibración de enlace C-O de un éter

965  $\text{cm}^{-1}$  indica un doble enlace trans

La presencia y la forma de los sobretonos en la zona de 1600 a 2000  $\text{cm}^{-1}$  y las bandas de 691 y 749  $\text{cm}^{-1}$ ; nos revelan la monosustitución del anillo aromático. Espectro (3) del apéndice.

#### b.- Espectroscopía de RMN- $\text{H}^1$

A continuación se presenta la estructura, indicando cada uno de los protones con una letra, para su identificación espectroscópica. (Esquema 52).



Esquema 52

3.9 a 4.1 ppm, integra para 2 protones; la señal observada son 3 dobletes,  $H_b$ , presenta constante de acoplamiento cis ( $J = 6$  Hz) y una constante de acoplamiento gem ( $J = 1.5$  Hz); mientras que el otro protón,  $H_c$ , presenta un acoplamiento gem ( $J = 1.5$  Hz) y un acoplamiento trans ( $J = 15$  Hz).

4.25 ppm la señal integra para 2 protones es un doble de doble, que corresponde a los protones del metileno unido al oxígeno que forma el éter.

6 a 6.65 ppm, esta señal integra para 3 protones, sin embargo presenta una alta multiplicidad. Sólo se pudo definir la constante de acoplamiento trans ( $J = 15$  Hz), los 3 protones están marcados como  $H_a$ ,  $H_b$  y  $H_a'$  en la estructura, para corroborar que se trataba de tales protones se calculó el desplazamiento químico de todos los protones utilizando tablas para que se hiciera una asignación correcta de las señales ( $H_a = 6.58$ ,  $H_b = 6.29$ ,  $H_{x2} = 3.91$ ,  $H_a' = 6.43$ ,  $H_b' = 3.97$ ,  $H_c' = 4.19$ ). Los desplazamientos calculados coinciden con los obtenidos experimentalmente. Es importante recalcar que la interpretación de esta señal se dificulta por los diversos acoplamiento presentes, el sistema  $ABX_2$  y el de la otra ligadura de ABC.

7.25 ppm multiplete que integra para 5 protones, debida al anillo aromático monosustituído ( $H_d$ ).

Puesto que las constantes de acoplamiento ya se habían obtenido de la señal de 3.9 a 4.1 ppm, ya no era primordial obtenerlas de la señal de 6 a 6.65 ppm que es más compleja. Espectro (4) del apéndice.

De acuerdo con la espectroscopía se corroboró la obtención del compuesto **3**.

### **Paso (c)**

#### **5.3.- Obtención del 3-fenil-4-pentenal, **4**.**

##### **5. 3. 1.- Estudio del efecto de tiempo de calentamiento y de la temperatura**

Para la transposición de Claisen también existen diferentes métodos para llevarla a cabo. Sin embargo no todos son tan accesibles, y algunos presentan dificultades en su realización. En primer lugar se trató de llevar a cabo esta reacción de acuerdo con el procedimiento propuesto por Dauben<sup>45</sup>, el cual informa temperaturas de 150 a 300 °C, y tiempos de calentamiento de 3 a 5 horas, indicando además que al usar decalina como disolvente los rendimientos se incrementan. Ante esto, se decidió realizar un estudio del efecto tanto del tiempo de calentamiento como de la temperatura empleando siempre decalina como disolvente. De esta forma se hizo la reacción trabajando primero a diferentes tiempos con una misma temperatura que fué de 200 °C; los resultados se presentan en la tabla 3. Posteriormente se hizo un estudio de la reacción a diferentes temperaturas y con un tiempo de 4 horas que fué el que proporcionó mejores rendimientos; los resultados se pueden ver en la tabla 4.

**Tabla 3**  
**Efecto del tiempo de calentamiento en la**  
**transposición de Claisen.**

<b>Tiempo de calentamiento (horas):</b>	<b>Temperatura (°C):</b>	<b>Rendimiento (%): compuesto 4</b>
3	200	61
4	200	80
5	200	68

**Tabla 4**  
**Efecto de la temperatura en la transposición**  
**de Claisen.**

<b>Temperatura (°C):</b>	<b>Tiempo de calentamiento (horas):</b>	<b>Rendimiento (%): compuesto 4</b>
150	4	74.0
200	4	75.3
250	4	Productos de descomposición.

Como se puede ver en ambas tablas, los rendimientos más altos se obtuvieron calentando a una temperatura de 200 °C durante 4 horas.

El compuesto **4**, se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose bajo dichas condiciones con un rendimiento del 80%. El producto se caracterizó por I.R. y RMN-H<sup>1</sup>.

Para que esta reacción presente buenos rendimientos, es necesario que el éter cinamilvinílico que se va a someter a la reacción de transposición tenga un alto grado de pureza para evitar la formación de subproductos por la presencia de impurezas. Además el uso de la trans-decalina como disolvente favorece la transposición porque es inerte a la reacción que está ocurriendo y permite mantener constante la temperatura durante el tiempo de calentamiento.

### **5. 3. 2.- Transposición a temperaturas bajas, en disolventes polares**

Otra opción que se tenía para efectuar la transposición de Claisen era trabajar en disolventes polares próticos a temperaturas bajas y en presencia de bases<sup>46, 47</sup>. Se probó la reacción empleando como disolventes metanol y mezclas de metanol : agua ( 50 : 50). Al llevar a cabo la reacción con la mezcla de disolventes se presentó la dificultad de que el éter cinamilvinílico no era miscible, por lo que se utilizó una agitación mecánica vigorosa. Se calentó la reacción durante 8 horas, siguiendo el curso de la misma por cromatografía en capa fina, pero en ningún momento se observó la formación del producto de transposición. Al trabajar con metanol ya no se tuvo ningún problema respecto a la solubilidad del compuesto, (solución homogénea); sin embargo después de 5 horas de reacción tampoco se observó la formación de producto. La adición de agua y calentamiento por 4 horas más, tampoco tuvo ningún efecto.

### 5. 3. 3.- Transposición empleando microondas como fuente de energía

Por otra parte también se trató de efectuar la transposición de Claisen empleando microondas y un adsorbente<sup>49</sup>.

Para ello a la mortmorilonita colocada en un ampollita se le adicionó el alcohol cinámico (en tolueno) y después el éter etilvinílico. En este punto se observó una reacción exotérmica que suponemos se debió a que ocurrió alguna reacción. Sin embargo, después de sellar la ampollita e irradiarla con microondas durante 5 minutos, se obtuvo una mezcla muy compleja, sin observar la formación del compuesto buscado. La reacción se repitió varias veces pero nunca se logró llegar al producto deseado.

### 5. 3. 4.- Caracterización del compuesto 4

#### a.- Espectroscopía de I. R.

3000 a 3100  $\text{cm}^{-1}$ , señales que corresponden a la vibración del enlace C-H insaturado.

2700 a 2900  $\text{cm}^{-1}$ , C-H saturado.

2816  $\text{cm}^{-1}$ , es una banda pequeña característica de aldehídos, que corresponde a la vibración C-H saturado cuando el átomo de carbono está unido a oxígeno formando un carbonilo.

1725  $\text{cm}^{-1}$ , banda larga y fina debida al enlace C=O, la posición indica un aldehído.

1636 y 1615  $\text{cm}^{-1}$  C=C, la primera es del alifático y la segunda del aromático,

1450 y 1492  $\text{cm}^{-1}$ , indica la presencia de metilenos.

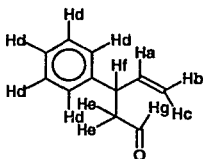
820  $\text{cm}^{-1}$ , se debe al doble enlace cis.

Sobretonos de  $1600$  a  $2000\text{ cm}^{-1}$  junto con las bandas de  $700$  y  $758\text{ cm}^{-1}$  indican monosustitución del anillo aromático.

Espectro (5) del apéndice.

**b.- Espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$**

El esquema 53 muestra la estructura del compuesto con las asignaciones de los protones.



**Esquema 53**

$2.6\text{ ppm}$ ; doble de doble, que integra para 2 protones. Corresponde a los protones del metileno unido al carbonilo, tiene un protón vecino por ello es un doblete pero se desdoble en un doblete por que son diastereotópicos e interaccionan con  $\text{H}_f$ . En la estructura se indican como  $\text{H}_e$ .

$3.8\text{ ppm}$ ; cuadruplete que integra para un protón, tiene 3 protones vecinos. Las señales están ensanchadas esto se puede deber a que haya interacción alílica con los protones de la doble ligadura terminal. Se indica como  $\text{H}_f$ .

$4.96\text{ ppm}$ ; señal compuesta de 3 dobletes de doblete, que integra para 2 protones, el protón marcado como  $\text{H}_c$ , ( $\delta = 4.9\text{ ppm}$ ), presenta una constante de acoplamiento trans ( $J = 15\text{ Hz}$ ) y



una gem ( $J = 1.5\text{Hz}$ ). El otro protón  $H_b$  presenta acoplamientos gem y cis (con  $H_a$ ).

5.85 ppm, multiplete que integra para un protón presenta constantes de acoplamiento cis ( $J = 10\text{ Hz}$ ), acoplamiento trans ( $J = 15\text{ Hz}$ ) y un alílico que no es medible. Esta señal corresponde al protón marcado como  $H_a$ .

7.25 ppm, multiplete que integra para cinco protones, los del anillo aromático monosustituído ( $H_d$ ).

9.6 ppm, triplete que integra para un protón, se trata del protón del aldehído ( $H_g$ ) y la multiplicidad se debe a la interacción con los protones cercanos. Espectro (6).

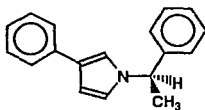
### **Paso (d) y (e)**

#### **5.4.- Obtención del fenilsuccinaldehído 5 y de los pirroles 6a-c.**

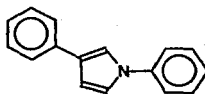
##### **5. 4. 1.- Ozonólisis**

La reacción de ozonólisis se efectuó utilizando un generador de ozono de arco eléctrico. El compuesto 4 se colocó en el disolvente adecuado (mezcla de cloruro de metileno : metanol (80 : 20)) y a una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se hizo reaccionar con el ozono de acuerdo a lo descrito por Bailey<sup>53</sup>. Posteriormente, al ozónido formado se le burbujeó nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y luego se trató con sulfuro de dimetilo a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, para formar el compuesto 5, del cual se observa su formación por el Rf que presenta en cromatografía en capa fina. La reacción de ozonólisis no presentó problemas, ya que se trata de una reacción bastante eficiente y fácil de realizar; lo único que se debe cuidar es que la cantidad de disolvente empleado

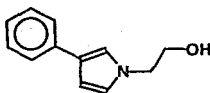
sea la mínima, y que durante el burbujeo de ozono la temperatura se mantenga baja y constante (-78 °C). Además es necesario cuidar el buen funcionamiento del generador de ozono para trabajar en condiciones óptimas. El compuesto **5** no se aisló, sino que se trató con la amina primaria correspondiente en presencia de ácido acético, para formar los pirroles **6a-c**. (Esquema 54).



**6a**



**6b**



**6c**

**Esquema 54**

#### **5. 4. 2.- Obtención del 1-((R)- 1-fenil-metil)-3-fenilpirrol , 6a**

Una vez formado el compuesto 5, se mantuvo en atmósfera de nitrógeno y se adicionó la cantidad estequiométrica de (R)-(+)-  $\alpha$ -metil-bencil-amina.  $[\alpha]_D = +38^\circ$ . El compuesto se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose con un rendimiento del 46% (en base al compuesto 4.) El producto se caracterizó por espectroscopía de I. R. y RMN- $H^1$ . Además se observó que presentaba actividad óptica:  $[\alpha]_D = -25.9^\circ$ .

#### **5. 4. 2. 1.- Caracterización del compuesto 6a**

##### **a.- Espectroscopía de I.R.**

3000 a 3100  $cm^{-1}$  se observan varias bandas debidas a la vibración de la unión C-H insaturado.

2850 a 3000  $cm^{-1}$  también se observan varias bandas, vibración del enlace C-H saturado.

1604  $cm^{-1}$  C=C de tipo aromático.

1554  $cm^{-1}$  enlace C-N del anillo pirrólico.

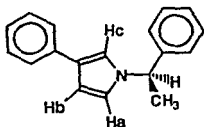
1450 y 1380  $cm^{-1}$  indica la presencia de metilos.

Sobretonos en la zona de 1650 a 2000  $cm^{-1}$ , junto con las bandas de 922, 751 y 695  $cm^{-1}$  indican monosustitución del anillo aromático.

Espectro (7).

### b.- Espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$

El Esquema 55, presenta la estructura del compuesto con las asignaciones para cada uno de los protones.



6a

#### Esquema 55

- 1.8 ppm se observa un doblete ( $J = 12.5$  Hz) que indica la presencia de un CH (metino) vecino e integra para 3 protones; corresponde al metilo unido al carbono del centro quiral.
- 5.15 ppm cuadruplete ( $J = 12.5$  Hz) que indica la presencia de 3H vecinos, integra para un protón y la señal corresponde al protón del centro quiral.
- 6.4 a 7.05 ppm se observan 3 señales que corresponden a los 3 protones del anillo pirrólico, el análisis de cada una se describe a continuación:
- 6.4 ppm se observa un doblete dobleteado, que corresponde al protón marcado como H<sub>b</sub> en la estructura, presenta 2 constantes de acoplamiento;  $J_{ab} = 4.5$  Hz,  $J_{bc} = 2.5$  Hz.
- 6.65 ppm, la señal se observa como un triplete, en donde el pico central está muy ensanchado, por lo cual se puede considerar también como un doblete dobleteado; que por estar muy cercanos se superponen. La señal se debe al

protón H<sub>a</sub>, los valores de las constantes de acoplamiento son: J<sub>ab</sub> = 4.5 Hz, J<sub>ac</sub> = 3.75 Hz.

6.95 ppm, doblete dobleteado bien definido, señal debida al protón H<sub>c</sub> cuyas constantes de acoplamiento son: J<sub>ca</sub> = 3.75 Hz, J<sub>cb</sub> = 2.5 Hz.

7.2 ppm multiplete, esta señal integra para 10 protones de los 2 anillos aromáticos monosustituídos. Cada uno de los protones asignados se indican en el esquema 55. Espectro (B) del apéndice..

#### **5. 4. 3.- Obtención del 1,3-difenilpirrol, 6b**

Se sintetizó primero el compuesto 5 como se indica en la parte experimental; ya formado se adicionó anilina y un poco de ácido acético como catalizador. Se dejó agitando para que proceda la ciclización; el producto se purificó por cromatografía en columna y se obtiene con un rendimiento del 40% (en base al compuesto 4).

#### **5. 4. 3. 1.- Caracterización del compuesto 6b**

a.- Espectroscopía de I. R.

3000 a 3100 cm<sup>-1</sup> C-H insaturado aromático.

1590 cm<sup>-1</sup> C=C aromático.

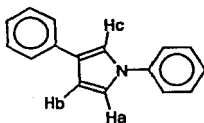
1548 cm<sup>-1</sup> C-N del pirrol.

Sobretonos en la zona de 1650 a 2000 cm<sup>-1</sup>, junto con las bandas de 737 y 681 cm<sup>-1</sup> indican monosustitución del anillo aromático.

Espectro (9).

### b.- Espectroscopía de RMN- $H^1$

La estructura del compuesto se presenta en el esquema 56; se indican las asignaciones para los diferentes tipos de protones.



6b

Esquema 56

6.5 ppm a 7.25 ppm se observan 3 grupos de señales que corresponden al anillo pirrólico, el análisis de cada una de éstas señales se describe a continuación:

6.55 ppm, se observa un doblete dobleteado, corresponde al protón  $H_b$ , que presenta dos constantes de acoplamiento;  $J_{ba} = 4.5$  Hz,  $J_{bc} = 2.5$  Hz.

7.00 ppm, triplete con el pico central ensanchado, sin embargo la distribución de picos no corresponde al triángulo de Pascal, sino que los picos centrales son más altos, por ello se supone que sería doble de doblete y el pico central crece por superposición de señales. Corresponde al protón  $H_a$ , sus constantes de acoplamiento son:  $J_{ab} = 4.5$  Hz,  $J_{ac} = 3.75$  Hz.

7.15 ppm, doble de doble, que integra para un protón y corresponde a

$H_c$ ,  $J_{ca} = 3.75$  Hz, y  $J_{bc} = 2.5$  Hz.

7.3 ppm, multiplete, que integra para 10 protones, de los 2 anillos aromáticos monosustituídos. Espectro (10) del apéndice.

#### **5. 4. 4.- Obtención del 3-fenil-1-(1-hidroxietil)pirrol. 6c.**

Como en los casos anteriores se sintetizó primero el compuesto **5**, al cual se adicionó etanolamina y gotas de ácido acético glacial y se dejó agitando para que proceda la ciclización. El producto se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo con un rendimiento del 30%. El compuesto se caracteriza por espectroscopía de I. R y RMN- $H^1$ .

#### **5. 4. 4. 1.- Caracterización del compuesto 6c**

a.- Espectroscopía de I. R.

3200 a 3650  $cm^{-1}$  se observa una banda ancha, debida a la vibración del enlace O-H.

3000 a 3100  $cm^{-1}$ , C-H insaturado.

2900 a 3000  $cm^{-1}$ , C-H saturado.

1604 y 1615  $cm^{-1}$  C=C aromático.

1450 y 1380  $cm^{-1}$ , indican la presencia de metilenos.

1555  $cm^{-1}$  C-N.

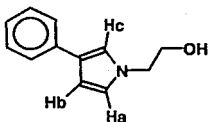
1035  $cm^{-1}$  C-O de alcohol primario.

Sobretonos en la zona de 1650 a 2000  $cm^{-1}$ , junto con las bandas de 751 y 694  $cm^{-1}$  indican monosustitución en el anillo aromático.

Espectro (11).

**b.- Espectroscopía de RMN-H<sup>1</sup>**

El esquema 57, muestra la estructura del compuesto, indicando las asignaciones necesarias.



**6c**

**Esquema 57**

- 2.7 ppm, singlete que integra para un protón corresponde al alcohol.
- 3.95 ppm, triplete, la multiplicidad indica la presencia de dos protones vecinos; integra para 2 protones, corresponde al metileno unido a nitrógeno del heterociclo.
- 4.1 ppm, triplete que integra para 2 protones, metileno unido a otro metileno y sobre el mismo átomo de carbono se tiene el OH del alcohol.
- 6.55 a 7.15 ppm se observan las señales de los protones del anillo pirrólico, se observan como tripletes, sin embargo la distribución de picos no corresponde al triángulo de Pascal, sino que los picos centrales son más altos, por ello se supone que sería doble de doblete y el pico central crece por superposición de señales.
- 6.55 ppm, doblete de doblete, correspondiente al protón H<sub>b</sub>, sus constantes de acoplamiento son: J<sub>bc</sub> = 2.5 Hz, J<sub>ba</sub> = 4.5 Hz.



6.85 ppm, doblete de doblete, señal del protón  $H_a$ , sus constantes de acoplamiento son:  $J_{ab} = 4.5$  Hz,  $J_{ac} = 3.75$  Hz

7.15 ppm, doblete de doblete, para el protón  $H_c$ ,  $J_{ca} = 3.75$  Hz,  $J_{cb} = 2.5$  Hz.

7.45 ppm, multiplete que integra para 5 protones del anillo aromático monosustituído.

Espectro (12) del apéndice.

Los rendimientos obtenidos para los pirroles se muestran en la tabla 5:

**Tabla 5**  
**Pirroles obtenidos.**

Amina utilizada	Pirrol	Rendimiento (%)
(R)-metilbencilamina	6a	46
anilina	6b	40
etanolamina	6c	30

Los rendimientos globales se muestran en la tabla 6:

**Tabla 6**  
**Rendimientos globales.**

Pirrol:	Rendimiento global a partir del cinamaldehído, 1 (%):
6a	17
6b	15
6c	11

## CAPITULO 6

### CONCLUSIONES.

Es importante tomar en cuenta cada una de las reacciones y luego en conjunto.

1) En el caso de la reducción: la reacción se efectúa de una manera sencilla y se obtienen buenos rendimientos.

2) Por lo que respecta a la reacción de transesterificación se logró llegar a las condiciones de reacción adecuadas para su realización, con rendimientos no muy altos, pero si aceptables.

3) Para la reacción de transposición las mejores condiciones fueron 4 horas de calentamiento a una temperatura de 200 °C, los rendimientos obtenidos son bastante altos.

4) La ozonólisis es llevada a cabo de una forma accesible y nos permite llegar al compuesto 1,4-dicarbonílico para efectuar luego la ciclización. La ciclización tampoco presenta problemas y se realiza de una manera sencilla.

De acuerdo con lo anterior se optimizó cada una de las reacciones que se efectúan en la secuencia sintética; con esto podemos decir que se desarrolló una nueva ruta sintética, corta, para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, como precursores en la preparación de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos.

Dicha secuencia de reacciones nos permite llegar al anillo heterocíclico 1,3-disustituído que por otros métodos sería difícil obtener.

Dicha secuencia de reacciones nos permite llegar al anillo heterocíclico 1,3-disustituido que por otros métodos sería difícil obtener.

Lo más novedoso es que se emplean reacciones ya conocidas para la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico, pero que en ningún trabajo anterior se habían realizado con este fin.

A nivel experimental todas las reacciones se llevan a cabo fácilmente, lo cual incrementa la utilidad de la secuencia sintética, además que se puede emplear para la síntesis de otros compuestos, además del pirrol.

La utilidad de la secuencia sintética se comprobó sintetizando 3 pirroles 1,3-disustituídos, los cuales se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas como es el Infrarrojo y la resonancia magnética protónica.

## CAPITULO 7

### PARTE EXPERIMENTAL.

#### 7. 1.- Características de los equipos y reactivos empleados.

Los espectros de I.R. de los intermediarios y los productos terminales (pirroles) se obtuvieron corriendo película en cristal de KBr en un equipo Nicolet 730-FTIR. Los espectros de RMN- $H^1$  se obtuvieron en un equipo de resonancia magnética protónica Varian EM-390. Los reactivos utilizados fueron de grado R. A., pero en el caso del éter etilvinílico y de las aminas, se destilaron antes de utilizarse. El acetato de mercurio se recristalizó para emplearse en la reacción de transesterificación vinílica.

#### 7. 2.- Obtención del alcohol cinamílico, 2.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocaron 24.8 mL (26 g, 196 mMol) de cinamaldehído, se adicionaron 50 mL de metanol seco, y bajo agitación magnética vigorosa, se adicionaron 2.5 g (65.43 mMol) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones. Al finalizar la adición, se agitó la solución por 1 hora a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (cinamaldehído,  $R_f = 0.53$ , alcohol cinamílico,  $R_f = 0.32$ , eluyente hexano/acetato de etilo 80/20, revelador  $I_2$ , placas de sílica gel). Al finalizar la agitación, se adicionó a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de sodio, y se extrajo con éter (3 lavados de 50 mL c/u). La fase orgánica así obtenida se lavó con agua destilada hasta tener un pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión

reducida. El producto crudo (31 g), se purificó por destilación al alto vacío (utilizando un equipo Kugelrohr), obteniéndose 24.36 g (182 mMOL, 92.6%) del alcohol cinamílico

El producto se caracterizó por espectroscopía:

I.R. señales características ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 1654, 1092.

RMN- $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 2.9 (señal ancha, 1H, desaparece al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH); 4.30 (d, 2H,  $J = 4\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ); 6.10-6.80 (m, 2H,  $J_{\text{trans}} = 15\text{ Hz}$ ); 7.10-7.35 (m, 5H).

### 7.3.- Obtención del éter cinamilvinílico, **3**.

En un matraz de fondo redondo, de 2 bocas esmeriladas 24/40, se colocaron 2.56 g (19.14 mMol) de alcohol cinamílico, **2**, 200 mL (150.8 g, 2904 mMol) de éter etilvinílico, y se adicionaron 0.56 g de acetato de mercurio. La solución se calentó a reflujo, y cada 2 horas se adicionó la misma cantidad de acetato de mercurio. Bajo estas condiciones se continuó el reflujo por 8 horas, se enfrió la mezcla de reacción, y se adicionaron 0.25 mL de AcOH glacial. La mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora, se adicionó hexano para diluir al doble del volumen inicial y se agregaron 50 mL de KOH al 5%. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con hexano (3 porciones de 50 mL c/u). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 4.5 g de producto crudo. El cual se purificó por cromatografía en columna, utilizando Florisil de 100 a 200 mallas como soporte, y hexano como eluyente, obteniéndose 1.5 g del compuesto **3** puro.

El producto se caracterizó por espectroscopía:

I.R. (película, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): señales características 1636, 1625, 1194.

RMN- $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 3.90-4.10 (m, 2H); 4.25 (2H), 6.00-6.65 (m, 3H); 7.10-7.30 (m, 5H).

#### 7.4.- Obtención del 3-fenil-4-pentalenol, **4**.

En una ampollita de pared gruesa, se disolvieron 0.3115 g (1.95 mMol) del compuesto **3**, en 3.15 ml de *trans*-decalina. Se selló la ampollita, y se calentó durante 4 horas a 200 °C en un horno de Carius. (El compuesto **4** presentó por cromatografía en capa fina un  $R_f = 0.53$ , mientras que el compuesto **3**, presentó un  $R_f = 0.76$ , hexano/acetato de etilo 80/20, revelador  $I_2$ ). Se enfrió la ampollita, se abrió, no se evapora la *trans*-decalina. El compuesto **4** se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 0.2434 g (1.94 mMol, 80%).

El producto se caracterizó por espectroscopía:

I.R. (película, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): señales características 1720 (carbonilo del  $-\text{CH}=\text{O}$ ), 1625 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

RMN- $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 2.70 (dd,  $J_1=3\text{Hz}$ ,  $J_2=6\text{Hz}$ , 2H); 3.80 (c, 1H); 4.85 a 5.10 (m, 2H); 5.85 (m, 1H); 7.25 (m, 5H); 9.65 (t,  $J=3\text{Hz}$ , 1H).

#### 7.5.- Obtención del fenilsuccinaldehído, **5**.

En un frasco lavador de gases, se colocaron 0.8484 g del compuesto **4**, disueltos en 20 mL de una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  80/20. La temperatura de la mezcla de reacción se disminuyó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , (con baño de acetona-hielo seco) y a ésta temperatura se pasó una corriente de  $\text{O}_3$  hasta que la solución tomó un ligero color azul. El exceso de ozono se eliminó pasando una corriente de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se colocó en un matraz esférico de 100 mL con 2 bocas esmeriladas 14/23, y en atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 0.45 mL (6,24 mMol) de sulfuro de dimetilo, a temperatura ambiente bajo agitación magnética vigorosa. La formación del compuesto **5**, se determinó por cromatografía en capa fina ( $R_f = 0.23$ , eluyente Hexano/AcOEt (80/20), revelador  $I_2$ ). Este

producto sin purificación posterior, se sometió a la reacción de formación de los pirroles correspondientes.

#### 7. 6.- Formación de los pirroles 6a-c. (Método de Paal-Knorr)

La formación de los pirroles se llevó a cabo, en todos los casos de la siguiente manera:

Ya formado el compuesto 5 de la manera descrita previamente, se hizo reaccionar con la amina primaria correspondiente en presencia de ácido acético glacial como catalizador, bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación magnética vigorosa y a temperatura ambiente. En todos los casos, el tiempo de reacción fué de 12 horas. Al término de éste tiempo, se eliminaron los disolventes a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando alúmina básica como soporte y diferentes condiciones de elución según fué requerido.

#### 7. 6. 1.- Obtención del 1-((R)-1-feniletil)-3-fenilpirrol, 6a.

Se utilizaron 0.8484 g (5.23 mMol) del compuesto 4, y después de la reacción de ozonól por el procedimiento ya descrito se le adicionó al compuesto 5, crudo 0.67 mL (0.63 g, 5.2 mMol) de (R)-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +38° y se dejó reaccionar según 7.6.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna (eluyente hexano 100%), y se obtuvo con un rendimiento del 46% (en base al compuesto 4). Este compuesto presenta actividad óptica: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -25.9°. (19.3 mg/10 mL de CHCl<sub>3</sub>).

El producto se caracterizó por espectroscopía:

I.R. (película, KBr, cm<sup>-1</sup>): señales características 3028, 2978, 1604, 751, 684.

RMN-H<sup>1</sup>. ( $\delta$  (ppm), TMS como referencia interna, CDCl<sub>3</sub>): 1.80 (3H, d), 5.15 (1H, q), 6.40 (1H, dd, J<sub>ba</sub> = 4.5 Hz, J<sub>bc</sub> = 2.5 Hz, ); 6.65 (1H, dd, J<sub>ac</sub> = 3.75 Hz, J<sub>ab</sub> = 4.5 Hz, ); 6.95 (1H, dd, J<sub>ca</sub> = 3.75 Hz, J<sub>bc</sub> = 2.5 Hz); 7.10-7.60 (10H, m).

### 7. 6. 2.- Obtención del 1,3-difenilpirrol, 6b.

Se utilizaron 0.9639 g (6.02 mMol) del compuesto 4, y se sometió al procedimiento ya descrito con anterioridad. Al compuesto 5 crudo se le adicionaron 0.70 mL (0.67 g, 7.24 mMol) de anilina según la técnica general 7.6.

Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (eluyente hexano/acetato de etilo, 98/2), y se obtuvo con un rendimiento del 40% (en base al compuesto 4).

El producto se caracterizó por espectroscopía:

I.R. (película, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): señales características 1548, 737,681.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  (ppm), TMS como referencia interna,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.55 (1H, dd,  $J_{\text{BC}} = 2.5$  Hz,  $J_{\text{BA}} = 4.5$  Hz, ); 7.00 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 4.50$  Hz,  $J_{\text{AC}} = 3.75$  Hz); 7.15 (1H, dd,  $J_{\text{AC}} = 3.75$  Hz,  $J_{\text{CB}} = 2.5$  Hz); 7.3 (10H, m).

### 7. 6. 3.-Obtención del 3-fenil-1-(1-hidroxietil)pirrol, 6c.

Se utilizaron 1.0355 g (6.47 mMol) del compuesto 4, y éste se sometió al procedimiento ya descrito con anterioridad. Al compuesto 5 crudo se le adicionaron 0.50 mL (0.47 g, 7.76 mMol) de etanolamina según la técnica general 7.6.

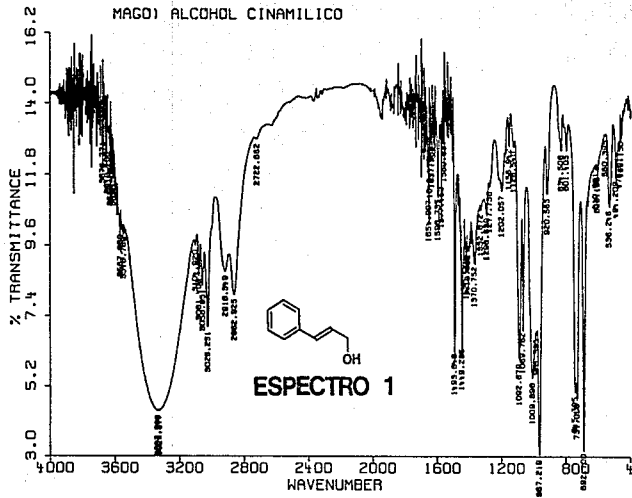
Este compuesto se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente hexano/acetato de etilo, 90/10), y se obtuvo con un rendimiento del 30% (en base al compuesto 4).

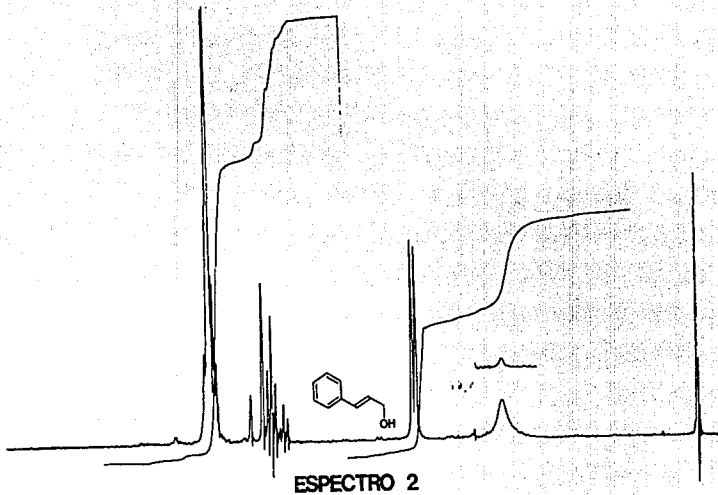
El producto se caracterizó por espectroscopía:

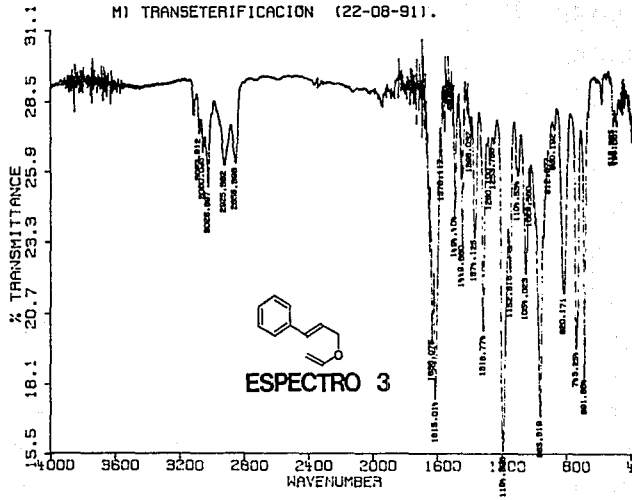
I.R. (película, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): señales características 3400 (-OH), 1600, 750, 690.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  (ppm), TMS como referencia interna,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.70 (1H, del OH); 3.95 (2H, t); 4.10 (2H, t); 6.55 (1H, dd,  $J_{\text{BC}} = 2.50$  Hz,  $J_{\text{BA}} = 4.50$  Hz); 6.85 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 4.50$  Hz,  $J_{\text{AC}} = 3.75$  Hz); 7.15 (1H, dd,  $J_{\text{CA}} = 3.75$  Hz,  $J_{\text{CB}} = 2.50$  Hz); 7.45 (5H, m).

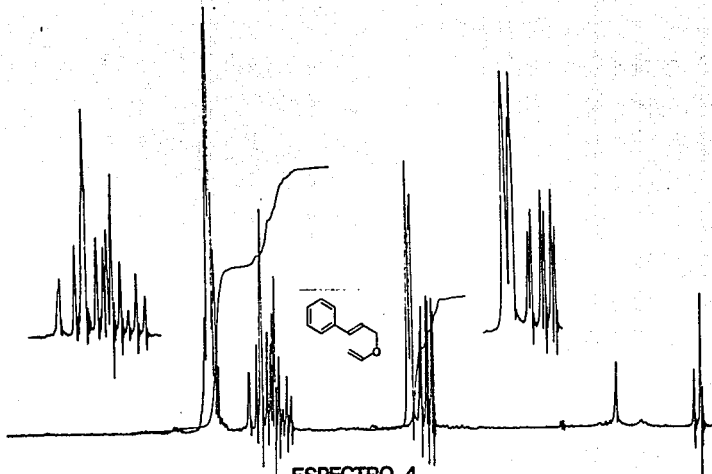








08



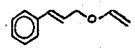
ESPECTRO 4

NAME: ...  
NO. ...  
EL. ...  
The ...

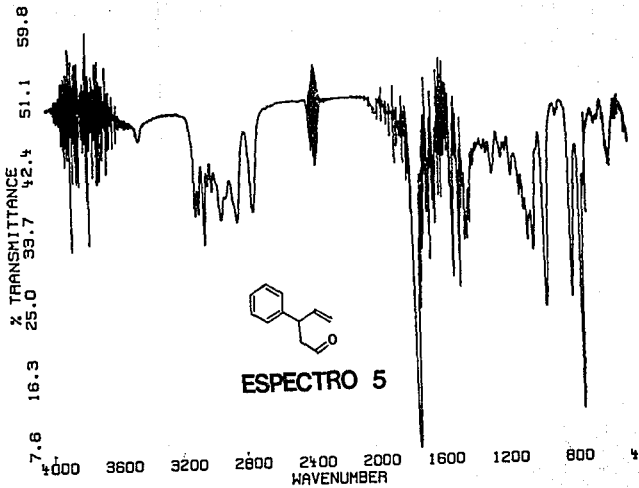
3.00

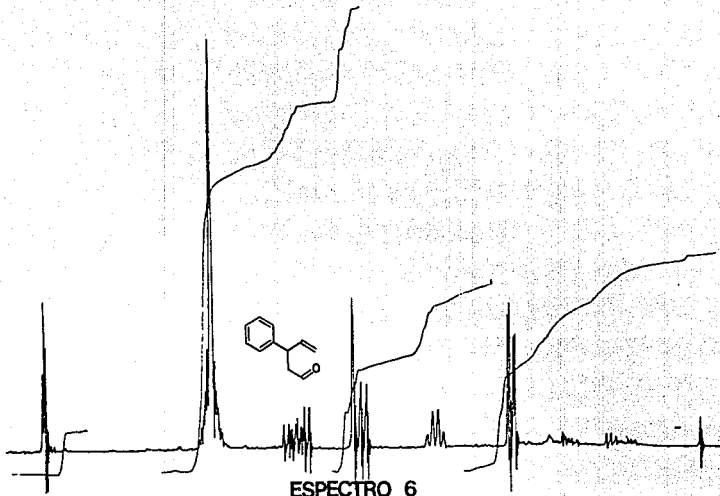
6.00

6.00



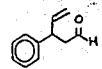
3.00

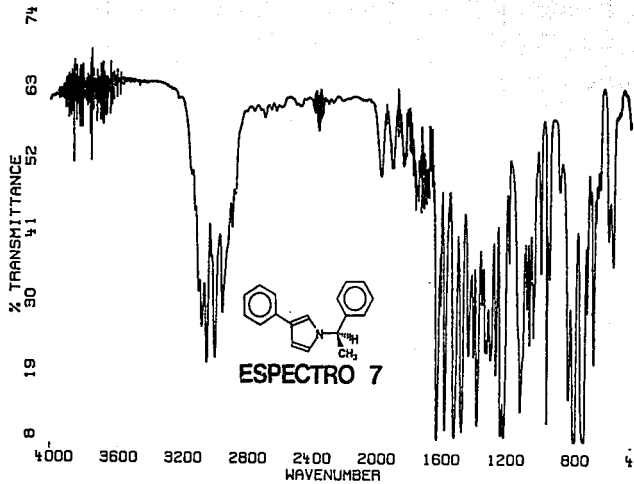


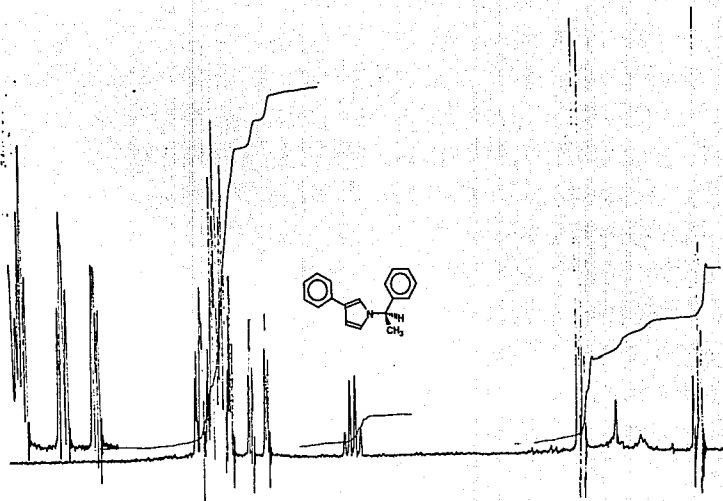


ESPECTRO 6

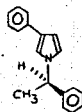
5.14



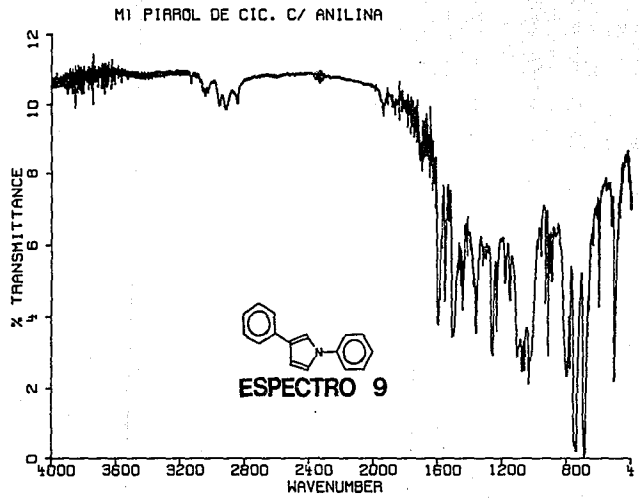


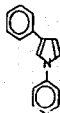
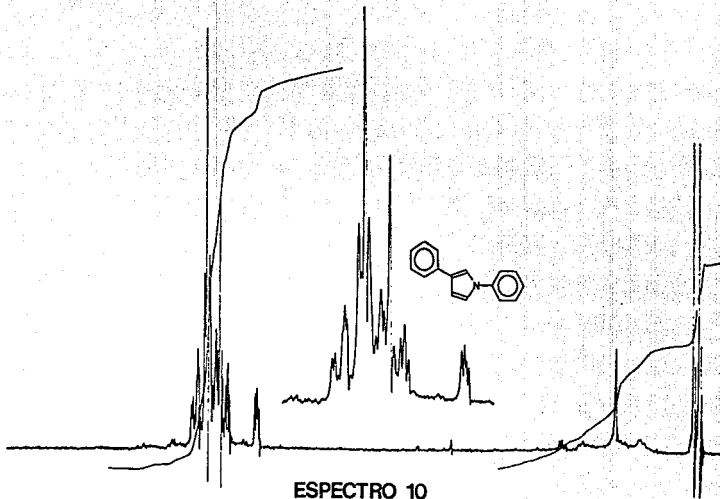


ESPECTRO 8

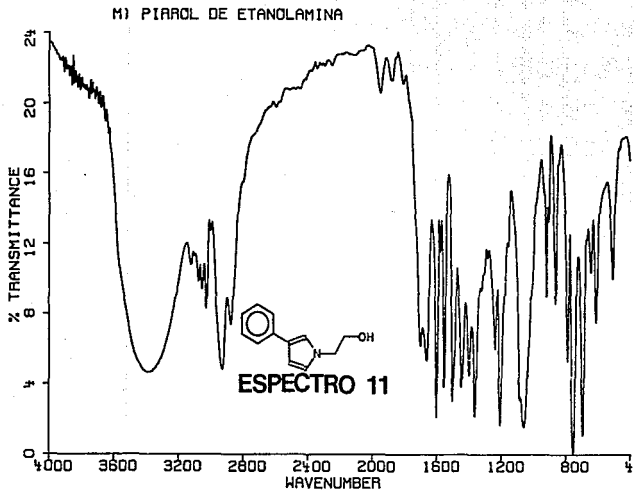






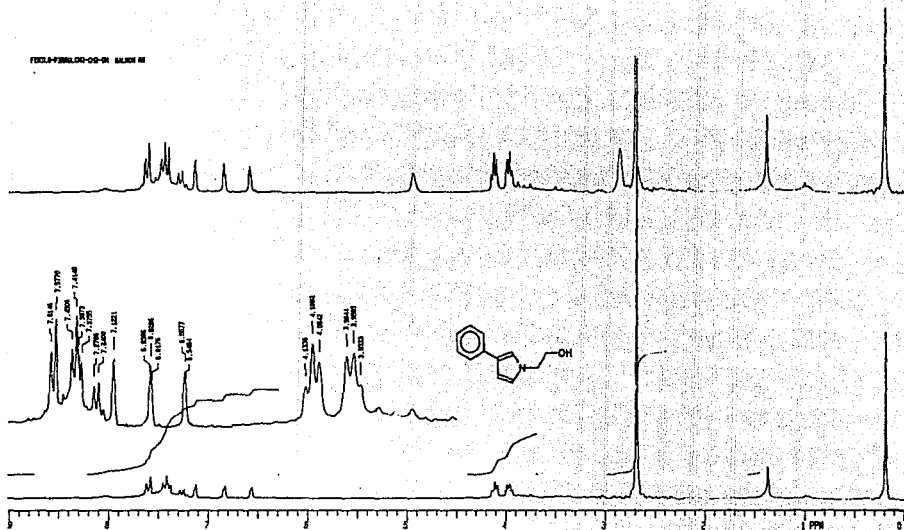


*illegible*



F0024-F000102-00-00 SALUD 00

86



ESPECTRO 12

## CAPITULO 8

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- H. J. Anderson; M. Artico; G. P. Bean; D. J. Chadwick; N. Dennis; A. Gossaver; A. H. Jackson; C. E. Loader; P. Nesvadba; M. P. Sammes. *Pyroles*, Part One. Chapter 2, 105 - 293, (1990). Ed. John Wiley and Sons.
- 2.- A. R. Katritzky; C. W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4, Part 3, 377 - 442, (1984). Ed Pergamon Press.
- 3.- D. Delabouglise; J. Roncali; M. Lemaire and F. Garnier. *J. C. S. Chem. Commun.* 1989, 475 - 477.
- 4.- H. Masuda; S. Tanaka; K. Kaeriyama. *J. C. S. Chem. Commun.* 1989, 725 - 726.
- 5.- A. R. Katritzky; C. W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4, Part 3, 313 - 376, (1984). Ed Pergamon Press.
- 6.- H. J. Anderson; C. E. Loader; *Synthesis*, 1985, 353 - 364.
- 7.- G. H. Jones; H. M. Gilow; J. Low. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2949.
- 8.- D. M. Bailey; R. E. Johnson. *Org. Synth.* 1971, 51, 100.
- 9.- J. W. Harbuck; H. J. Rapoport. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3610.
- 10.- J. Rokach; P. Hamel; M. Kakushima; G. M. Smith. *Teth. Letters*, 1981, 22, No. 49, 4901 - 4904.
- 11.- M. Kakushima; P. Hamel; R. Frenette; J. Rokach. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3214 - 3219.
- 12.- D. M. Ketcha; K. P. Carpenter; S. T. Atkinson, and H. R. Rajagopalan. *Synth. Comm.* 1990, 20, No. 11, 1647 - 1655.
- 13.- H. M. Gilow; Y. H. Hong; P. L. Milliron; R. C. Snyder, and W. J. Casteel Jr. *J. Het. Chem.* 1986, 23, 1475 - 1480

- 14.- A. P. Kozkowski and X. Cheng. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3239 - 3240.
- 15.- D. R. Solas; T. T. Tidwell; D. R. Artis; J. M. Muchowski. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6317 - 6328.
- 16.- T. Nishio; M. Sugawara and Y. Omote. *J. Het. Chem.* 1979, 16, 815 - 816.
- 17.- T. Hasegawa; F. Nakamura; J. Moribe, and M. Yoshioka. *J. Het. Chem.* 1987, 24, 829 - 831.
- 18.- W. Flitsch; K. Panoll; P. K. P. Russ. *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 4, 529 - 534.
- 19.- K. Kondo and M. Matsumoto. *Chemistry Letters*, 1974, 701 - 704.
- 20.- P. T. Gallagher; J. L. Palmer and S. E. Morgan. *J. C. S. Perkin Trans 1*, 1990, 3212 - 3214.
- 21.- E. M. Campi; W. R. Jackson, and Y. Nilsson. *Teth. Letters*, 1991, 32, No. 8, 1093 - 1094.
- 22.- N. Masato; F. Yoshinito; K. Daigaku. *Kogakubu Kenkyu Hokoku*, 1981, 15, 25 - 29.
- 23.- *Patente*. J. Andrade; Prescher; Guenter; Samson. Marc. Ger Offen D. G. 3, 403, 427, (1984 - 1985).
- 24.- C. Botteghi; L. Lardicci and R. Menicagli. *J. Org. Chem.* 1973, 38, No. 13, 2361-2365.
- 25.- *Patente*. J. Andrade; Prescher; Guenter; Samson. Marc. Ger. Offen. D. E. 3, 505, 654, (1985 - 1986).
- 26.- J. H. Babier, and K. P. Spina. *Teth. Letters*, 1984, 25, No. 16, 1659 - 1660.
- 27.- F. A. M. Hasson and R. Soliman. *J. Het. Chem.* 1987, 24, 1745 - 1748.
- 28.- A. J. Blodworth; D. S. Baker; H. J. Eggerte. *J. C. S. Chem. Comm.* 1982, 1034 - 1036.
- 29.- C. J. Soon; K. J. Evog; K. K. Lee. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5030 - 5032.

- 30.- T. Hudlicky; H. Luna; G. Barbieri, and L. D. Kwart. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4735 - 4741.
- 31.- S. W. Chaikin, and W. G. Brown. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 122 - 125.
- 32.- M. A. Aramedia; V. Borau; C. Jimenez, and J. M. Marinas. *Gazzeta Chimica Italiana*, 1984, 114, 451 - 455.
- 33.- R. Sanchez, and W. Scott, *Teth. Letters*, 1988, 29, No. 2, 139 - 142.
- 34.- T. Nakano; S. Umano; Y. Kino; Y. Ishii, and M. Ogawa. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3752 - 3757.
- 35.- J. S. Cha; J. E. Kim; K. W. Lee. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5030 - 5032.
- 36.- E. Nakamura; T. Inubushi; S. Aoki, and D. Machii. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8980 - 8982.
- 37.- T. Jeffery. *Teth. Letters*, 1991, 32, No. 19, 2121 - 2124.
- 38.- R. L. Adelman. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2678 - 2682.
- 39.- W. H. Watanabe, and L. E. Conlon. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2828 - 2833.
- 40.- T. Okazoe; K. Takai. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4410 - 4412.
- 41.- J. March. *Advanced Organic Chemistry*. Reactions, Mechanism, and Structure. 1992, 4th. Edition. Ed. John Wiley and Sons.
- 42.- W. H. Watanabe and L. E. Conlon. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3151.
- 43.- A. W. Burgstahler and I. C. Nordin. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 198 - 206.
- 44.- B. P. Mundy, and M. Ellerd. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*. Ed. John Wiley and Sons. New York N. Y. 1988.
- 45.- W. G. Dauben, and T. J. Dietsche. *J. Org. Chem.* 1972, 37, No. 8, 1212 - 1216.
- 46.- E. Brandes; P. A. Grieco; J. J. Gajewski. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 515 - 516.

- 47.- P. A. Grieco; E. B. Brandes; S. McCann, and J. D. Clark. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5849 - 5851.
- 48.- P. A. Grieco; J. D. Clark, and C. T. Jagoe. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5488 - 5489.
- 49.- D. Michael; P. Mingos; D. R. Baghurst. *Chem. Soc. Reviews*, 1991, 20, 1 - 47.
- 50.- G. Büchi, and J. D. White. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 2884 - 2887.
- 51.- O. P. Vig; O. P. Chugh; V. K. Handa, and A. K. Vig. *J. Indian Chem. Soc.*, 1975, 52, 199 - 202.
- 52.- D. J. Faulkner; L. E. Wolinsky. *J. Org. Chem.* 1975, 40, No. 3, 389 - 391.
- 53.- P. S. Bailey. *Ozonation in Organic Chemistry*. Vol. I y II Ed. Academic Press. N. Y. 1978 .
- 54.- P. S. Bailey; H. H. Hwang; C. Y. Chiang. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 231 - 34.
- 55.- G. Szakál-Quin; D. E. Graham; D. S. Millington; D. A. Maltby; A. T. McPhail. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 621 - 624.
- 56.- V. Amamath; D. C. Anthony; K. Amamath; W. M. Valentine; L. A. Wetterau; D. G. Graham. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6924 - 6931.



**Quiero dedicar esta tesis a las siguientes personas que por su apoyo, cariño y enseñanzas ocupan un lugar importante en mi persona:**

**A mis padres y hermanos por ser las personas de quienes he recibido cariño, atención y una buena parte de su tiempo, a la memoria de mi abuelito Ruperto Juárez, a mi abuelito Natalio Gómez, a mi abuelita Elena Montiel, y a mi tía Teresa.**

**A Fernando León Cedeño por sus enseñanzas, sus consejos, su apoyo en todo momento y sobretodo por su amistad incondicional.**

**A Enrique, Federico, Alejandra Enríquez., Héctor, Richie, Jorge, Elenita, Alenka por ser mis superamigos.**

**A José Manuel Mendéz Stivalet y Blas Flores.**

**Agradecimientos:**

**A la Q. Patricia Elizalde y a la Q. Eiba Rojas por las determinaciones de pureza realizadas.**

**A la Q. Alejandrina Acosta por los espectros de RMN-H<sup>1</sup>.**

**A la Q.F.B. Blanca López por las facilidades prestadas para las determinaciones de espectroscopía de I.R.**