

00573

3
20)



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA
División de Estudios de Posgrado

SINTESIS DE PIRROLES 1,3-DISUSTITUIDOS FUNCIO-
NALIZADOS A PARTIR DE LACTONAS A TRAVES
DE LA REACCION DE PAAL-KNORR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA:

QUIM. HECTOR RIOS OLIVARES



México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



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.

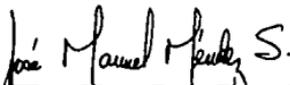
JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Gloria Pérez
Vocal: Dr. Eduardo Díaz
Secretario: Dr. Raymundo Cruz
Primer suplente: Dr. Roberto Martínez
Segundo suplente: M. en C. Baldomero Esquivel

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO 201. DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA. DIVISION
DE ESTUDIOS DE POSGRADO. FACULTAD DE QUIMICA. UNAM.

ASESOR:



M. en C. JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET

SUSTENTANTE:



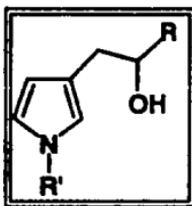
Q. HÉCTOR RÍOS OLIVARES

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I. OBJETIVO	1
II. INTRODUCCION	2
III. ANTECEDENTES	5
3.0.0. Métodos para obtener pirroles	6
3.1.0. Síntesis de pirroles a partir de reacciones de sustitución electrofílica	6
3.2.0. Síntesis de Paal-Knorr	6
3.3.0. Nuevos métodos para obtener pirroles 1,3-disustituídos a través de la reacción de Paal-Knorr	7
3.3.1. Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos a partir de 3-alkil y 3-arylsuccinaldehído	7
3.3.2. Síntesis de pirroles 1,3-disustituídos a partir de 2-metilsuccinaldehído	8
3.3.3. Síntesis de pirroles 1,3-disustituídos a partir de 3-fenilsuccinaldehído	9
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	11
4.1.0. Primera parte: alquilación de γ -lactonas	13
4.1.1. Resultados	13
4.1.2. Discusión	14

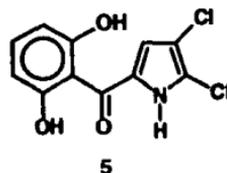
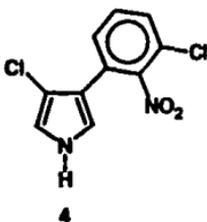
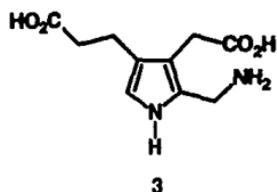
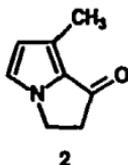
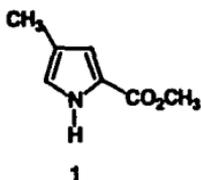
I. OBJETIVO:

EMPLEAR LACTONAS COMO MATERIA PRIMA DE PARTIDA PARA SINTETIZAR PIRROLES QUE TENGAN EN LA POSICION TRES EL SUSTITUYENTE FUNCIONALIZADO, CONTENIENDO ESTE LA FUNCION HIDROXILO.



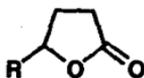
II. INTRODUCCION

Aparte de su gran interés teórico como sistema aromático, el pirrol y sus derivados han sido objeto de estudios en muchos trabajos de investigación debido a la importante actividad biológica que muchos de estos compuestos presentan. En el caso particular de los pirroles 1,3-disustituídos, compuestos en los que se centra este trábajo, tienen aplicación práctica como: (1) Metabolitos y principios activos en insectos y microorganismos^{1,2} **1**, **2**; (2) Precursores en la síntesis de otros compuestos³ **3**; (3) Compuestos con actividad farmacológica^{4,5} **4**, **5**, entre otros.

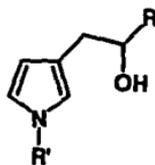


La obtención de pirroles 1,3-disustituídos constituye una de las tareas más difíciles de llevar a cabo en química orgánica heterocíclica, razón por la cual es necesario desarrollar metodologías sintéticas cortas y eficientes para obtenerlos, por lo cual esto ha despertado un gran interés en la síntesis de estos compuestos^{6,7}.

En este trábajo se presenta una interesante y novedosa opción para la obtención de pirroles 1,3-disustituídos **7** a partir de γ -lactonas **6**.



6



7

Lo interesante del método es que permite obtener pirroles con la cadena lateral en la posición C-3 funcionalizada con el grupo hidróxilo utilizando reacciones sencillas y prácticas.

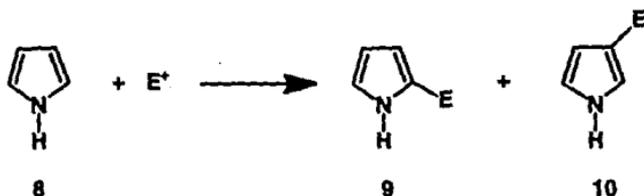
El método se desarrolló con γ -Valerolactona y γ -Caprolactona, y en la etapa de ciclización se utilizaron las siguientes aminas primarias: t-butilamina, metilamina, 3-aminopropanol, m-toluidina, p-toluidina y m-cloroanilina.

III. ANTECEDENTES

3.0.0. METODOS PARA OBTENER PIRROLES

3.1.0. Síntesis de pirroles a partir de reacciones de sustitución electrofílica

Por lo que respecta a sus propiedades químicas, el pirrol es uno de los compuestos que se clasifican como "π excesivos", esto quiere decir, que es rico en electrones y en consecuencia reacciona rápidamente con agentes electrofílicos. De las dos posiciones posibles para que ocurra la sustitución electrofílica, la posición que se sustituye preferentemente es la posición 2 con respecto a la posición 3. Es por esta razón que sintetizar pirroles 3-sustituidos a partir del pirrol mismo es una tarea difícil^{6,9}.

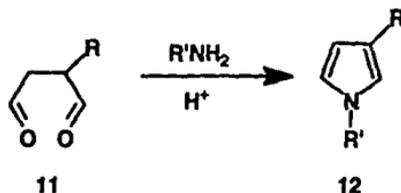


Ante el problema que representa la introducción de un sustituyente en la posición 3 del anillo del pirrol, lo deseable es que en la formación de dicho heterociclo ya se encuentre presente el sustituyente deseado, para evitar el uso de técnicas de protección y desprotección a la vez^{6,7}.

3.2.0. Método de Paal-Knorr

Los métodos generales ampliamente usados para formar el sistema del pirrol, involucran reacciones de ciclización en muchos casos. Dentro de los métodos clásicos de síntesis de pirroles, uno de los más generales y bien establecido es el de Paal-Knorr¹⁰. Normalmente, este método involucra la reacción entre una amina primaria alifática o aromática y un compuesto 1,4-dicarbonílico **11**. La ciclización procede normalmente desde rendimientos modestos a buenos rendimientos, reduciéndose el problema a la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico con el sustituyente apropiado en la posición

requerida. De hecho, cualquier método nuevo para obtener succinaldehídos α -sustituídos representa también un nuevo método para preparar pirroles 3-sustituídos **12**.



3.3.0. Nuevos métodos para obtener pirroles 1,3-disustituídos vía la reacción de Paal-Knorr^{11,12,13}

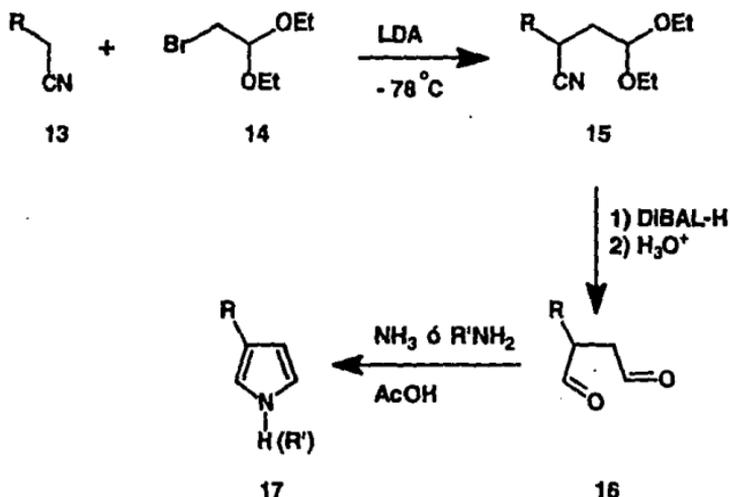
Desde hace algunos años en nuestros laboratorios, se han desarrollado diversas metodologías sintéticas para obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos, las cuales han permitido obtener estos últimos compuestos con el sustituyente funcionalizado en la posición 1. El problema común que antecede a estos métodos es la preparación del succinaldehído α -sustituído, intermediario central en la síntesis de pirroles a través de la reacción de Paal-Knorr.

A continuación se describen algunos de estos métodos, los cuales han dado buenos resultados para obtener pirroles con el sustituyente apropiado en la posición 3.

3.3.1. Método I: Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos a partir de 2-alkil y 2-arisuccinaldehído

Este primer método consiste en la alquilación de una gran variedad de nitrilos **13** con el etil cetal del bromoacetaldehído **14** para obtener el nitrilo alquilado **15** en la posición 2. La reducción posterior del grupo ciano seguido de una hidrólisis ácida permite obtener el α -alkil o α -aril succinaldehído **16**. Finalmente, la ciclización de **16** con amoníaco ó una amina primaria, catalizada en medio ácido conduce a pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos **17**. Esta ruta ha demostrado ser muy corta, fácil y versátil dada la gran disponibilidad de nitrilos

tanto aromáticos como alifáticos, así como la gran variedad de aminas primarias que se pueden emplear (Tabla 1).

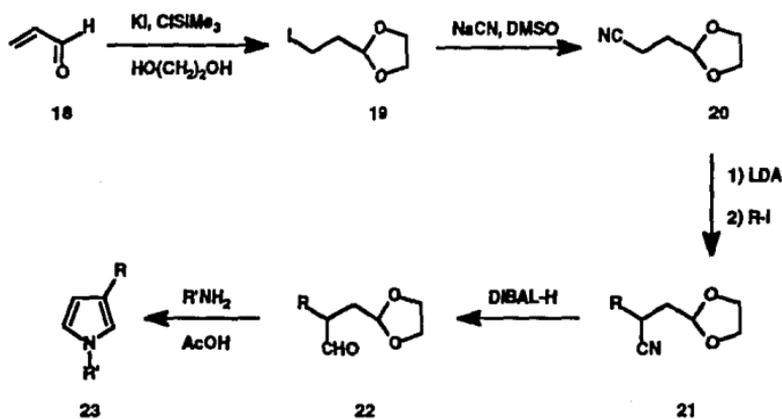


3.3.2. Método II: Síntesis de pirroles 1,3-disustituídos a partir de 2-metilsuccinaldehído

En este método se reporta la obtención de 2-metilsuccinaldehído a partir de acroleína como la materia prima para la síntesis de 1-alquil-3-metilpirroles.

En el primer paso el compuesto 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano **19**, se generó a partir de la acroleína **18**. El segundo paso implicó la sustitución nucleofílica del yodo por el grupo ciano, utilizando cianuro de sodio en dimetilsulfóxido, para obtener así el 2-(2-cianoetil)-1,3-dioxolano **20**. Posteriormente, este compuesto se trató con diisopropilamido de litio (LDA) y yoduro de metilo en condiciones anhidras para sintetizar el 2-(2-ciano-1-propil)-1,3-dioxolano **21** (R= CH₃). La cuarta etapa implicó la reducción de **21** con una solución de DIBAL-H en tolueno, obteniéndose el 2-(2-formil-1-propil)-1,3-dioxolano **22**, el cual es el monoetilenacetal del 2-metilsuccinaldehído. Finalmente, el compuesto **22** se

sometió a la reacción de ciclización con diferentes aminas primarias para obtener los pirroles **23** (Tabla 1).



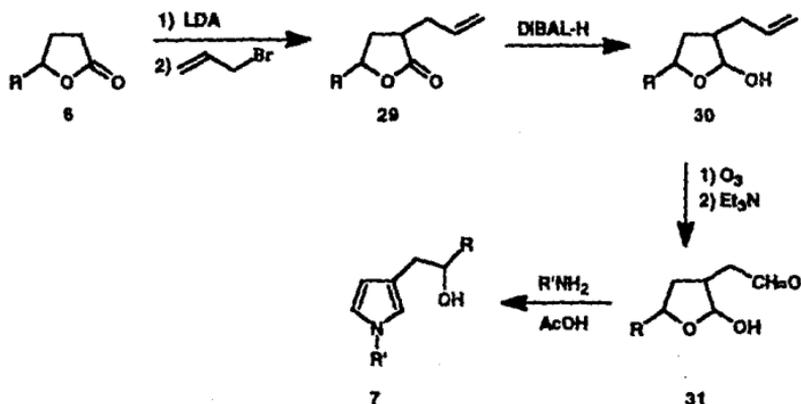
3.3.3. Método III: Síntesis de pirroles 1,3-disustituídos a partir de 2-fenilsuccinaldehído

En este método se describe la preparación de 1-alkil-3-fenilpirroles desde el alcohol cinamfílico vía el 2-fenilsuccinaldehído.

Así, el éter vinilcinamfílico **25** se preparó mediante la reacción de transesterificación a partir del alcohol cinamfílico **24** (R= C₆H₅) y el éter vinililfílico en presencia de acetato de mercurio. El 3-fenil-4-pentalen **26**, se obtuvo a través de la reacción de Claisen, calentando a 200°C el éter **25** en decalina. La ozonólisis del compuesto **26** y el tratamiento posterior con dimetilsulfuro para oxidar el ozónido formado, condujo al 2-fenilsuccinaldehído **27**, el cual se hizo reaccionar, en medio ácido, con diferentes aminas primarias (Tabla 1) para obtener los pirroles **28**.

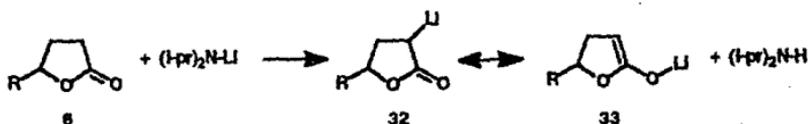
IV. RESULTADOS Y DISCUSION

Debido al éxito obtenido en la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos con los métodos antes expuestos, se pensó en diseñar una nueva metodología que condujera a la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos, pero que mostrara una variante interesante y novedosa en relación a los métodos anteriores. La variante nueva que muestra este método es que ahora la cadena lateral en la posición 3 del pirrol está funcionalizada con el grupo hidróxilo Z . Para lograr este propósito se pensó en utilizar lactonas como materia prima 6 , las cuales fueron transformadas en los pirroles correspondientes en cuatro etapas mediante una serie de reacciones sencillas, de acuerdo al siguiente esquema general de síntesis.

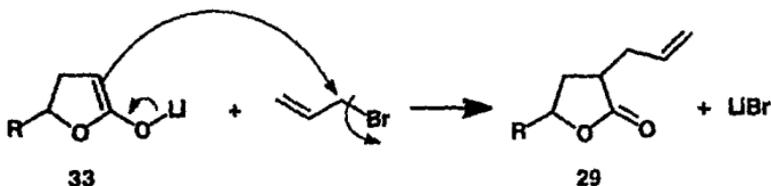


4.1.2. Discusión de Resultados

El proceso global de alquilación implica la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (SN₂) entre la lactona y el bromuro de alilo. La formación del nucleófilo (**32** y **33**) se llevó a cabo a través de la reacción ácido-base entre la lactona **6** y el diisopropilamido de litio (LDA) a -78°C.



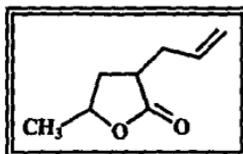
Cuando se agregó el bromuro de alilo al medio de reacción, éste, sufre el ataque nucleofílico del carbanión de la lactona para formar el producto de sustitución deseado **29**.



Los rendimientos obtenidos en esta etapa son bastante aceptables; 91 % para α -alil- γ -valerolactona y 88% para α -alil- γ -caprolactona. Los productos fueron caracterizados satisfactoriamente con las técnicas de infrarrojo y

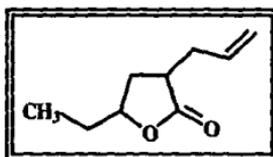
resonancia magnética protónica, los datos espectroscopicos justifican las estructuras de los productos **29a** y **29b**.

29a. α -allyl- γ -valerolactona



IR (cm⁻¹: Película)	1768; 1642; 1178
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.3 (d, 3H); 1.8-2.8 (m, 5H); 4.55 (sex, 1H); 4.95 (dd, 1H) 5.05 (dd, 1H); 5.5-5.9 (m, 1H)

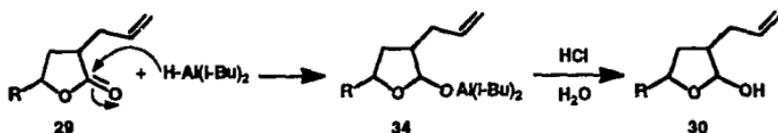
29b. α -allyl- γ -caprolactona



IR (cm⁻¹: Película)	1764; 1640; 1160
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	0.95 (t, 3H); 1.4-2.8 (m, 7H); 4.45 (q, 1H); 5.05 (dd, 1H); 5.15 (dd, 1H); 5.5-6.0 (m, 1H)

4.2.2. Discusión de Resultados

La etapa de la reducción implica, en primer lugar, la reacción de adición nucleofílica por parte del hidruro hacia el grupo carbonilo de la lactona **29** para dar el complejo con aluminio **34**. Después, el complejo se liberó agregando ácido clorhídrico acuoso a la mezcla de reacción, y así se obtuvo el producto **30**.



El producto de la reducción fue identificado como el hemiacetal cíclico **30**, esto demuestra que bajo las condiciones en que se aislaron y purificaron estos productos la forma cíclica es más estable que la correspondiente forma acíclica **35** que también se podría esperar para este tipo de compuestos de acuerdo al equilibrio intramolecular que se podría establecer.



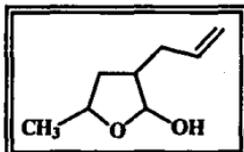
Este hecho se hace evidente en el espectro de infrarrojo debido a la ausencia total de señales para el grupo carbonilo de **35** y también en el espectro de resonancia donde la señal para el protón del aldehído esta ausente.

El espectro de resonancia magnética protónica del producto muestra varios juegos de señales que tienen desplazamientos químicos similares, lo que hace obvio que el producto aislado debe estar formado por una mezcla de

diastereoisómeros, lo cual es de esperarse porque las estructuras de estos compuestos tienen tres carbonos asimétricos.

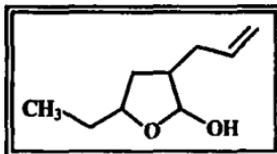
De este modo se formo el primer grupo "carbonilo", necesario en la ruta sintética propuesta para pirroles. Los datos espectroscópicos obtenidos con las técnicas de infrarrojo y resonancia magnética protónica son acordes con las estructuras **30a** y **30b**.

30a. 2-hidroxi-3-allyl-5-metil oxolano



IR (cm⁻¹: Película)	3400; 1642; 1080
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.2 (d, 3H); 1.65-2.3 (m, 5H); 3.9 (s, +D ₂ O, 1H); 4.3 (sex, 1H); 4.9 (dd, 1H); 5.1 (dd, 1H); 5.3 (d, 1H) 5.5-6.0 (m, 1H)

30b. 2-hidroxi-3-allyl-5-etil oxolano



IR (cm⁻¹: Película)	3402; 1640; 1090
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	0.9 (t, 3H); 1.2-2.3 (m, 7H); 3.6 (s, +D ₂ O, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.85 (dd, 1H); 5.0 (dd, 1H); 5.3 (d, 1H) 5.4-6.0 (m, 1H)

4.3.0. TERCERA PARTE: OZONOLISIS DE LACTOLES

4.3.1. Resultados Obtenidos

La ozonólisis del grupo alilo de los lactoles se llevó a cabo, disolviendo el compuesto en diclorometano y, enfriando la disolución a -78°C se hizo pasar una corriente de ozono durante varios minutos. El tratamiento de la mezcla de reacción con trietilamina condujo a la formación de 2-hidroxi-3-oxoetil-5-metiloxolano **31a** y 2-hidroxi-3-oxoetil-5-etiloxolano **31b**. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 4.

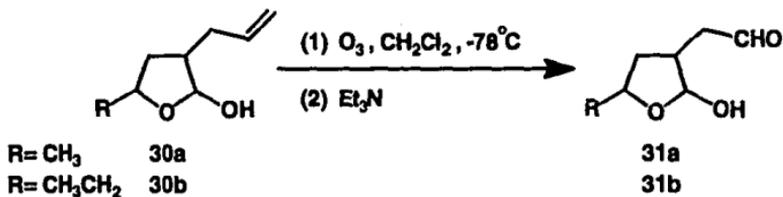
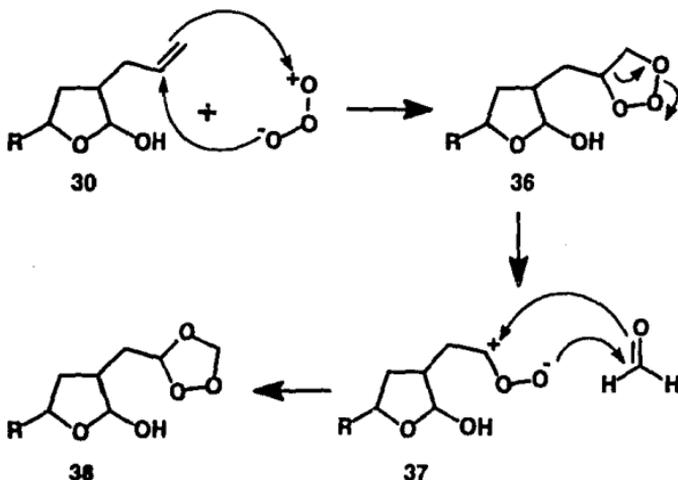


Tabla 4. Resultados obtenidos en la ozonólisis de lactoles.

LACTOL OZONIZADO	(%) DE PRODUCTO OBTENIDO	P. e ($^{\circ}\text{C}$; 5 mm-Hg)
30a	31a: 83	69
30b	31b: 88	76

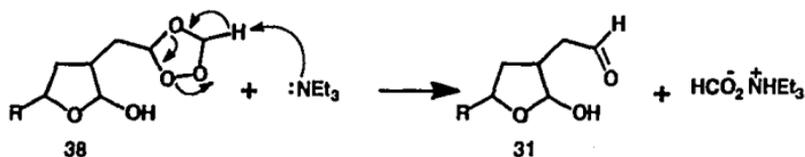
4.3.2. Discusión de Resultados

El ozono reaccionó con el lactol **30** a través de una reacción de adición al doble enlace para formar el molozónido **36**, el cual es muy inestable en el medio de reacción y se traspone rápidamente en el ozónido más estable **38**. La formación del ozónido se supone que se llevó a cabo de acuerdo al mecanismo general aceptado para la reacción de ozonólisis¹⁶, el cual se muestra a continuación.

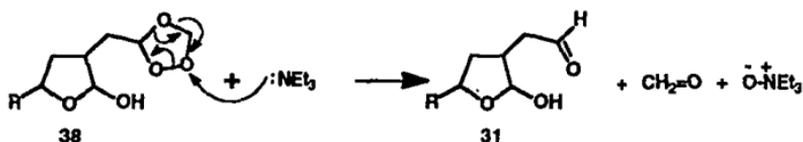


El ozónido **38**, se trató directamente con 2 equivalentes de trietilamina a temperatura ambiente. De este modo se obtuvo el compuesto **31**, intermediario común para la preparación de pirroles funcionalizados a través de la reacción de Paal-Knorr de acuerdo al método general propuesto anteriormente.

Resultados reportados en la literatura¹⁷, empleando este método, muestran que el papel de la trietilamina en esta reacción es fundamentalmente como base, la cual lleva a cabo la deprotonación de los hidrógenos del ciclo del ozónido.

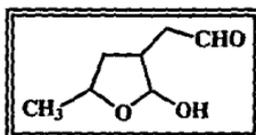


Sin embargo, se conoce que las aminas terciarias también pueden desempeñar el papel de agente reductor en la reacción con ozonídos¹⁶ actuando sobre el oxígeno electrofílico. Por lo tanto, se puede tener otra posibilidad de que el compuesto **31** se forme también como se muestra a continuación.



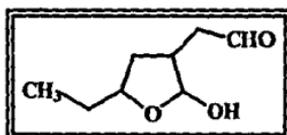
Los productos **31a** y **31b** fueron identificados satisfactoriamente. El espectro de IR muestra la presencia de un grupo carbonilo y de un grupo hidróxilo; también el espectro de RMN¹H muestra las señales típicas de estos grupos funcionales, lo que hace suponer que el grupo carbonilo formado por ozonólisis del grupo alilo se encuentra libre, y el otro grupo "carbonilo" generado por reducción de la lactona se encuentra protegido como el hemiacetal cíclico.

31a. 2-hidroxi-3-oxoetil-5-metiloxolano



IR (cm ⁻¹ : Película)	3504; 2715; 1722; 1113
RMN ¹ H (ppm: CDCl ₃)	1.0 (d, 3H); 1.5-3.2 (m, 5H); 1.8 (s, +D ₂ O, 1H); 4.5 (sex, 1H); 6.15 (d,1H); 9.9 (s, 1H)

31b. 2-hidroxi-3-oxoetil-5-etiloxolano



IR (cm ⁻¹ : Película)	3424; 2740; 1724; 1108
RMN ¹ H (ppm: CDCl ₃)	1.3 (t, 3H); 1.7 (s, +D ₂ O, 1H); 1.8-3.2 (m, 7H); 4.25 (q, 1H); 6.15 (d,1H) 9.9 (s, 1H)

4.4.0. CUARTA PARTE: CICLIZACION CON AMINAS PRIMARIAS

4.4.1. Resultados Obtenidos

La última etapa de esta investigación finalizó con la ciclización de los compuestos **31a** y **31b** con diferentes aminas primarias alifáticas y aromáticas, refluendo la mezcla de reacción en metanol y catalizando con ácido acético, como usualmente se hace la reacción de Paal-Knorr¹⁰, para obtener los pirroles 1,3-disustituidos funcionalizados **7a-g**. Este método se desarrolló utilizando aminas primarias, alifáticas y aromáticas, tales como: metilamina; t-butilamina; 3-aminopropanol; m-toluidina; p-toluidina y m-cloroanilina. Los resultados obtenidos se muestran completos en la tabla 5.

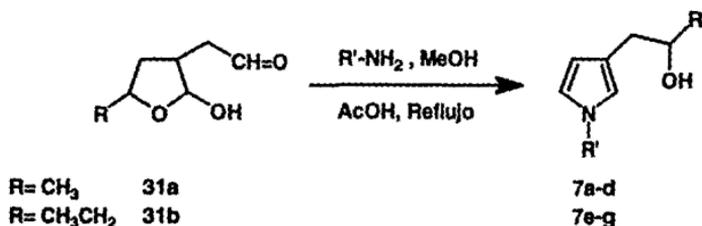
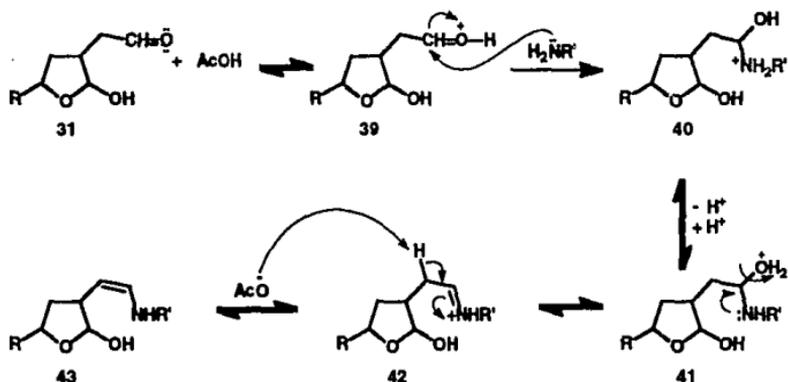


Tabla 5. Resultados experimentales de los pirroles 1,3-disustituidos funcionalizados obtenidos con varias aminas primarias.

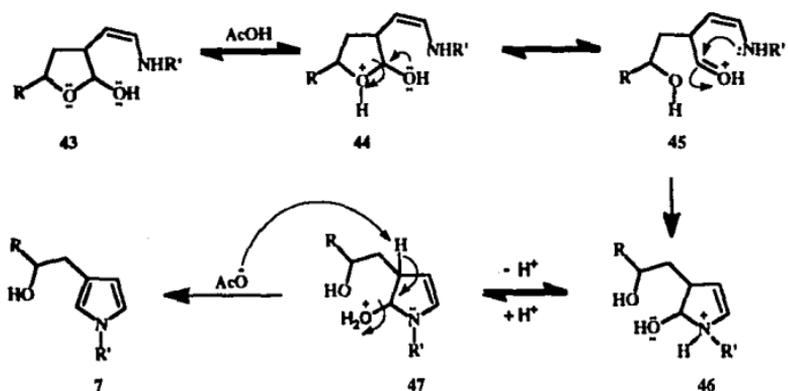
R	R'	TIEMPO DE REACCION (Hrs)	RENDIMIENTO OBTENIDO (%)
31a: CH ₃	7a: CH ₃	3.5	28
	7b: C(CH ₃) ₃	2.5	53
	7c: p-CH ₃ -C ₆ H ₄	6	34
	7d: m-Cl-C ₆ H ₄	6	60
31b: CH ₃ CH ₂	7e: C(CH ₃) ₃	2.5	51
	7f: (CH ₂) ₃ OH	2	39
	7g: m-CH ₃ -C ₆ H ₄	6	36

4.4.2. Discusión de Resultados

Se podría suponer que la ciclización se llevó a cabo de acuerdo al mecanismo general de la reacción de Paal-Knorr más aceptado¹⁸. En este mecanismo se propone que la etapa que determina la velocidad de reacción es el paso que conduce a la formación de la enamina **43** entre el compuesto **31** y la amina primaria.

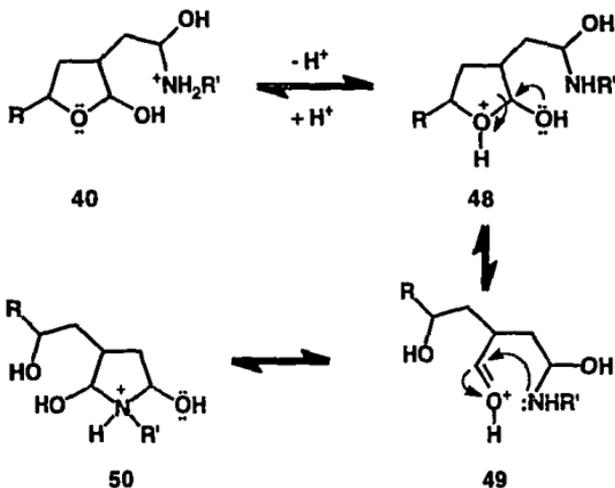


La segunda etapa sería el paso de la ciclización de la enamina que conduce a la formación del pirrol **7**.

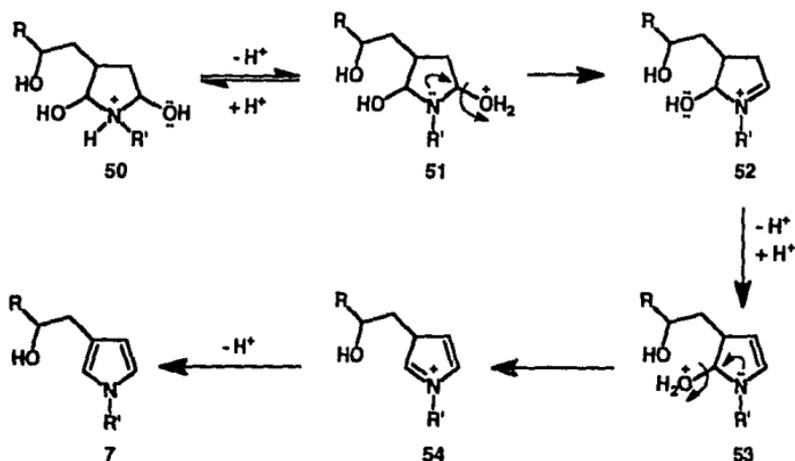


No obstante, dada la naturaleza estructural de **31** probablemente se tendría el problema de la formación de la enamina **43**, la cual requiere tener una geometría cis para que ocurra la ciclización; además, este paso tendría el inconveniente del impedimento estérico debido al gran tamaño del ciclo en el sustrato y del tamaño de la amina misma.

Una segunda posibilidad que podría explicar mejor la etapa de ciclización con este tipo de sustratos implicaría la formación del heterociclo de pirrolidina **50** como intermediario importante, el cual se obtendría desde el hemiaminal **40**.



De esta manera, la aromatización de la pirrolidina **50** a través de reacciones de eliminación, conduciría a la formación del pirrol **7**.



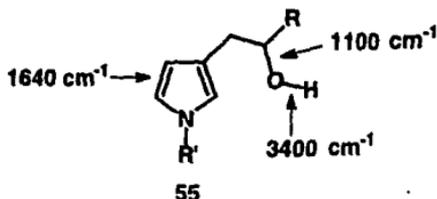
4.4.3. Análisis espectroscópico de productos

Todos los productos fueron caracterizados aceptablemente con las técnicas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono-13. La purificación se llevó a cabo en placa preparativa, empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo como fase móvil. Se obtuvieron rendimientos modestos en general (28-60%); sin embargo, la variedad con que se puede elegir la materia prima, garantiza una aplicación útil y práctica de este método.

4.4.3.1 Espectros de IR

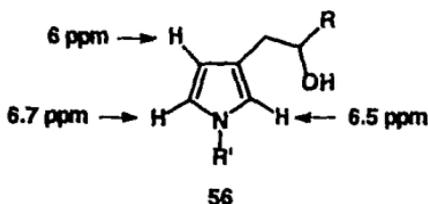
En los espectros de infrarrojo todos los productos muestran las mismas señales relativas a los grupos funcionales más representativos para este tipo de compuestos; el alargamiento del enlace para el grupo hidroxilo se puede observar alrededor de 3400 cm^{-1} como una señal intensa y ancha, típica para un alcohol, la señal debida al alargamiento del doble enlace carbono-carbono se localiza alrededor de 1640 cm^{-1} intensa y delgada, y finalmente, la señal que caracteriza el alargamiento del enlace carbono-oxígeno aparece alrededor de

1100 cm^{-1} , este valor también es acorde con el tipo de alcohol secundario que se tiene en los compuestos.

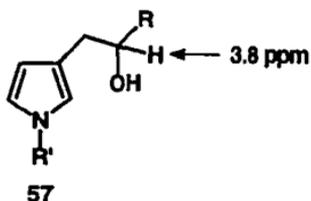


4.4.3.2. Espectros de resonancia de protón

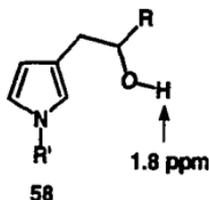
La resonancia magnética protónica muestra tres señales con desplazamientos químicos aproximados de 6.0, 6.5, 6.7 ppm. En la mayoría de los casos la señal de estos protones se observa como un triplete con constantes de acoplamiento de 2.0 Hz aproximadamente. Estos desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento son típicas para los protones del sistema aromático heterocíclico.



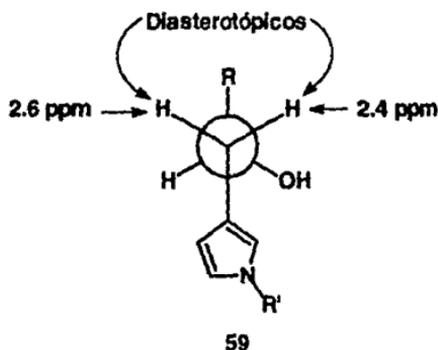
La señal para el protón base del grupo hidroxilo se puede localizar alrededor de 3.8 ppm en forma de una señal multiplete.



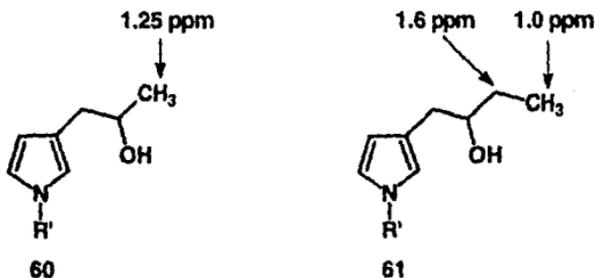
El protón hidroxílico se puede localizar alrededor de 1.8 ppm en forma de una señal ancha, la cual desaparece del espectro cuando éste se intercambia con agua deuterada.



En todos los casos se observa que los protones del metileno α al sistema del pirrol en la posición 3 se multiplica en 8 señales, agrupadas en dos dobletes dobleteados, el primero localizado alrededor de 2.4 ppm con constantes de acoplamiento de 14.0 y 8.0 Hz aproximadamente, y el segundo con desplazamiento químico alrededor de 2.6 ppm y constantes de acoplamiento de 14.0 y 4.0 Hz. Esta multiplicidad observada hace evidente que estos protones no son equivalentes porque tienen diferente entorno químico debido a la presencia del centro quiral en la molécula como se muestra en la conformación de la estructura **59**, y por lo tanto, estos hidrógenos también tienen un comportamiento diasterotópico. Además, es evidente que el acoplamiento geminal da la constante de 14.0 Hz y que los acoplamientos anti y gauche dan las constantes de 8.0 y 4.0 Hz respectivamente.



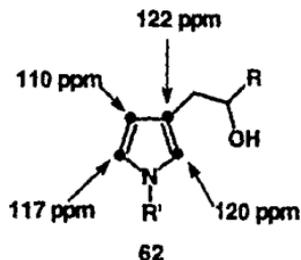
Adicionalmente, se observa la presencia de una señal en forma de un doblete con desplazamiento químico alrededor de 1.25 ppm en los casos cuando $R = \text{CH}_3$ **60**; y dos señales en forma de triplete y quinteto respectivamente con desplazamientos químicos alrededor de 1.0 y 1.6 ppm en los casos en donde $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$ **61**. Para cada caso particular, los espectros muestran todas las señales relativas a cada amina primaria utilizada.



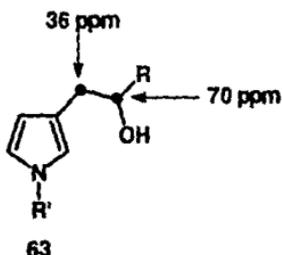
4.4.3.3. Espectros de resonancia de C-13

En los espectros de resonancia magnética de C-13 se observa la presencia de cuatro señales con desplazamientos químicos aproximados de 110, 117, 120

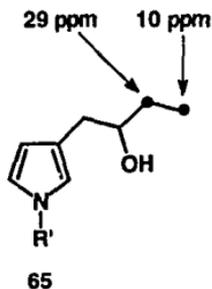
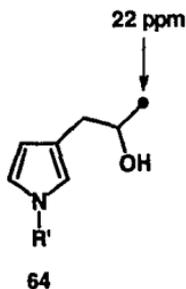
y 122 ppm para todos los casos, lo que justifica la presencia de los cuatro carbonos del sistema aromático del pirrol.



Las señales con desplazamientos químicos alrededor de 70 y 36 ppm se deben, respectivamente, a la presencia del carbono secundario base del grupo hidroxilo y del metileno α al sistema aromático del pirrol.

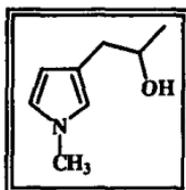


Adicionalmente, se observa la presencia de una señal que tiene desplazamiento químico alrededor de 22 ppm en los casos donde $R = \text{CH}_3$ **64**; y dos señales con desplazamientos químicos alrededor de 29 y 10 ppm relativas a los carbonos alifáticos en los casos cuando $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$ **65**.

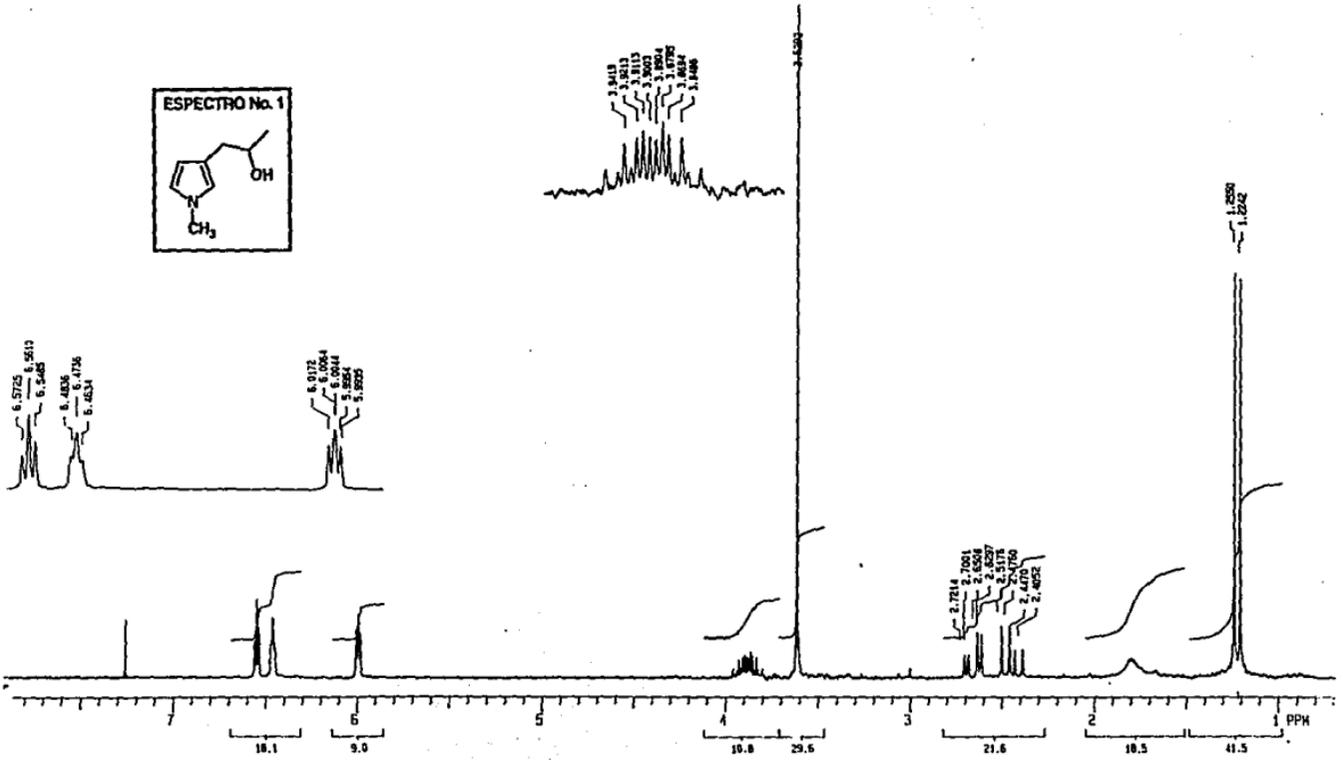
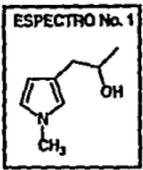


El resto de las señales en cada espectro corresponden a los desplazamientos químicos para cada carbono relativos al grupo R' de la amina primaria alifática o aromática utilizada en la etapa de la ciclización. Los datos espectroscópicos completos para cada pirrol en particular se muestran en las tablas 7a-g, los cuales corresponden a los espectros 1-14 respectivamente.

Tabla 7a. 1-metil-3-(2'-hidroxipropil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3395; 1669; 1077
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.23 (d, 3H, J= 6.2 Hz); 1.8 (s, +D ₂ O, 1H); 2.45 (dd, 1H, J= 14.1, 8.3 Hz); 2.67 (dd, 1H, J= 14.1, 4.2 Hz); 3.62 (s, 3H); 3.8-4.0 (m, 1H); 6.0 (dd, 1H, J= 2.6, 2.1 Hz); 6.47 (t, 1H, J= 2.0 Hz); 6.56 (t, 1H, J= 2.4 Hz)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	22.2 (CH ₃); 37.0 (CH ₂); 46.0 (CH ₃); 68.2 (CH); 109.0 (CH); 119.8 (C); 120.5 (CH); 122.0 (CH)



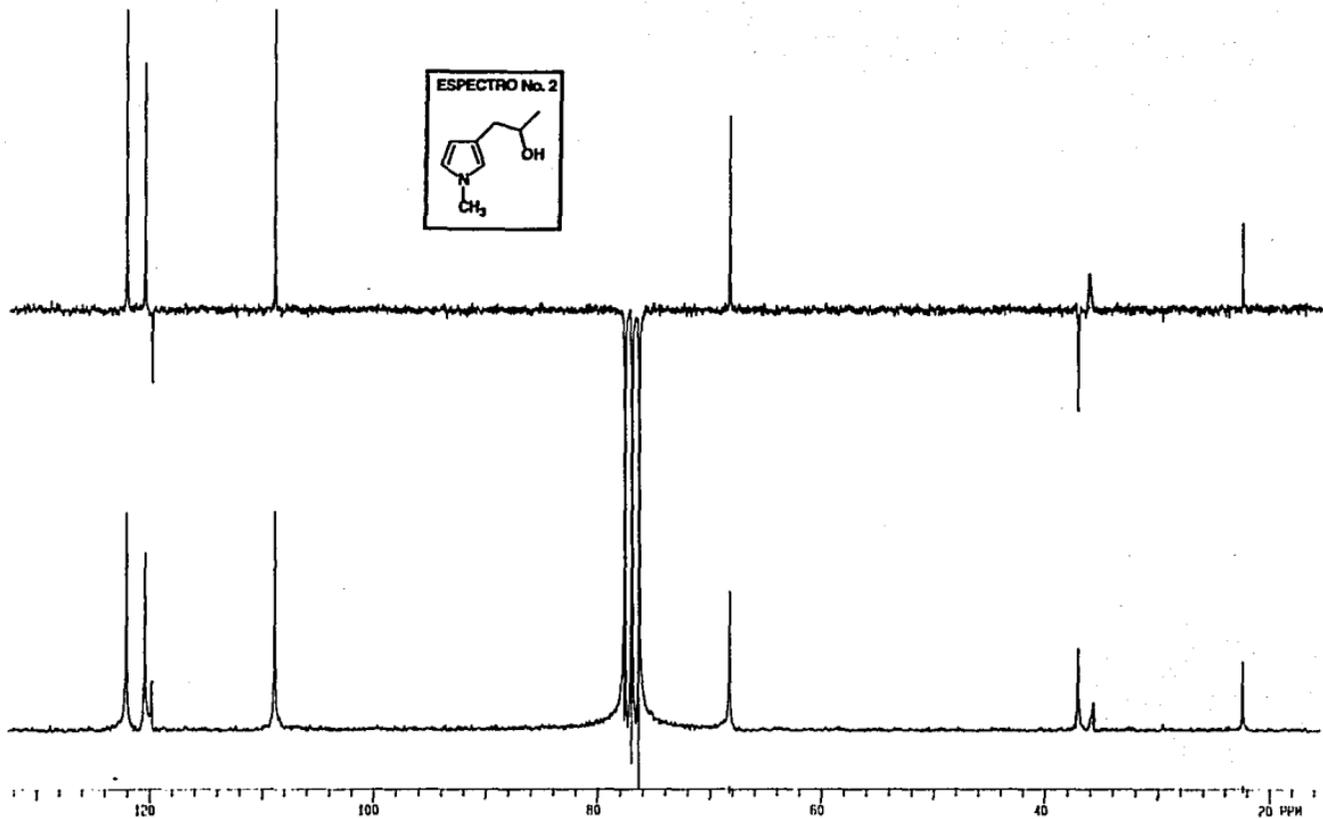
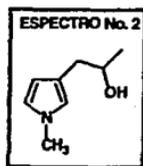
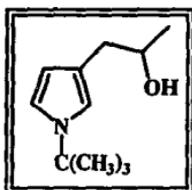
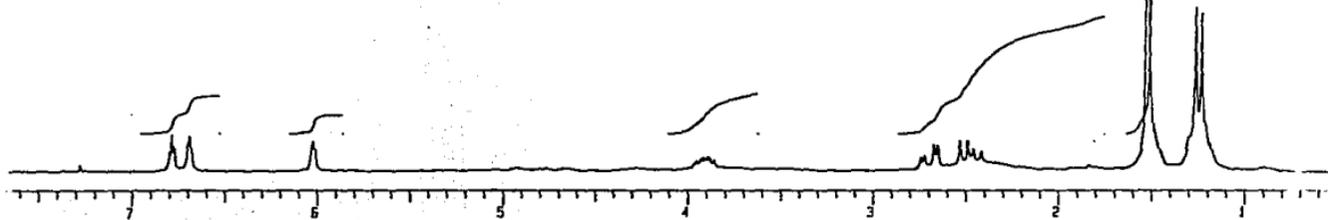
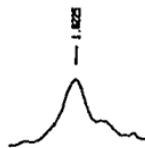
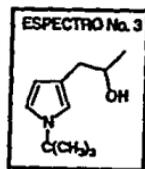
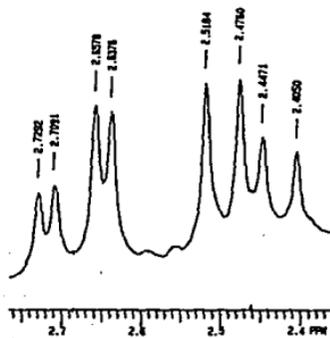
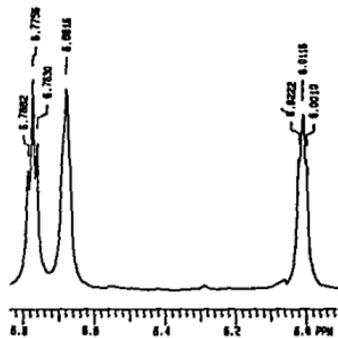


Tabla 7b. 1-t-butil-3-(2'-hidroxipropil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3433; 1670; 1113
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.25 (d, 3H, J= 6.1 Hz); 1.53 (s, 9H); 1.82 (s, +D ₂ O, 1H); 2.46 (dd, 1H, J= 14.3, 8.4 Hz); 2.69 (dd, 1H, J= 14.3, 4.0 Hz); 3.8-4.0 (m, 1H), 6.01 (t, 1H, J= 2.1 Hz); 6.68 (s, 1H); 6.77 (t, 1H, J= 2.5 Hz)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	22.3 (CH ₃); 31.2 (3 CH ₃); 37.8 (CH ₂); 55.0 (C); 68.7 (CH); 106.6 (CH); 116.1 (CH); 118.5 (CH); 119.4 (C)



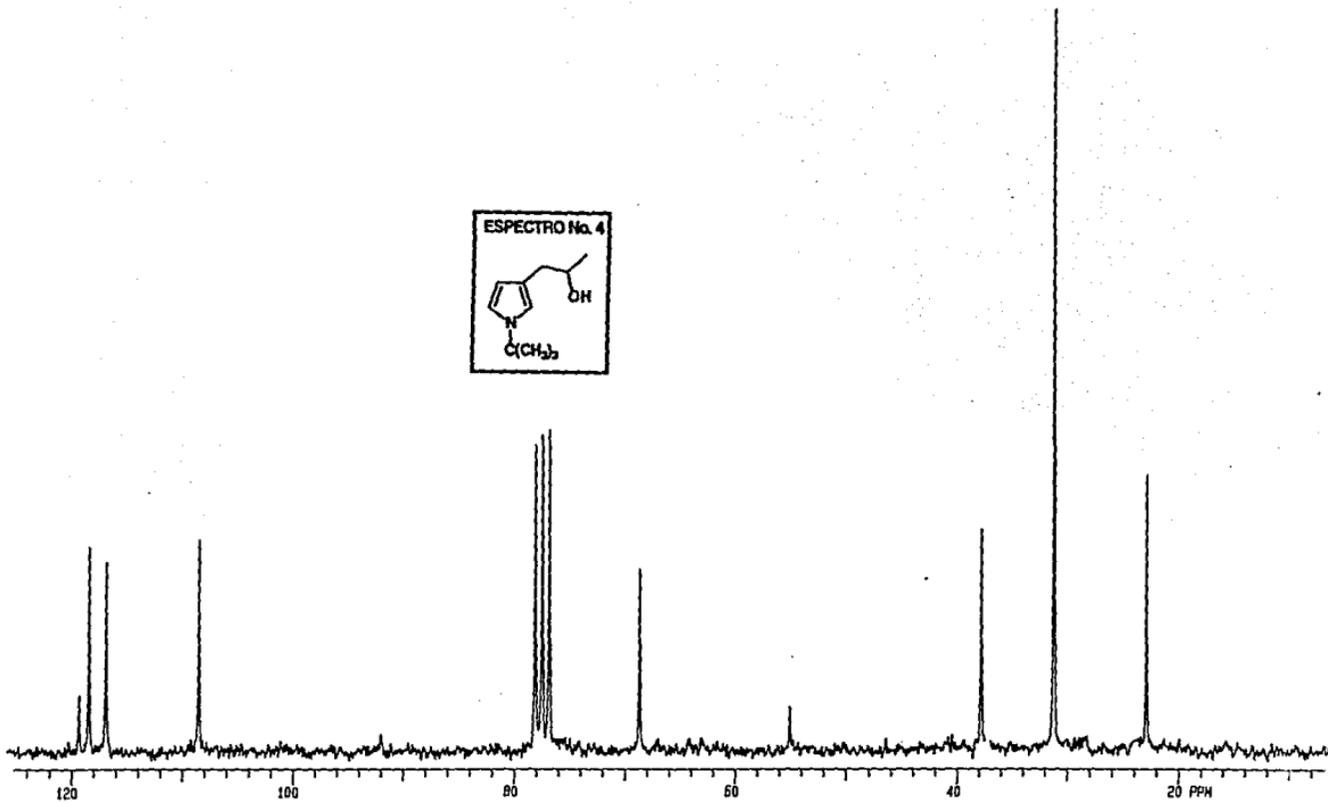
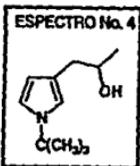
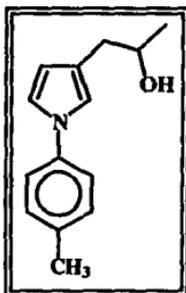
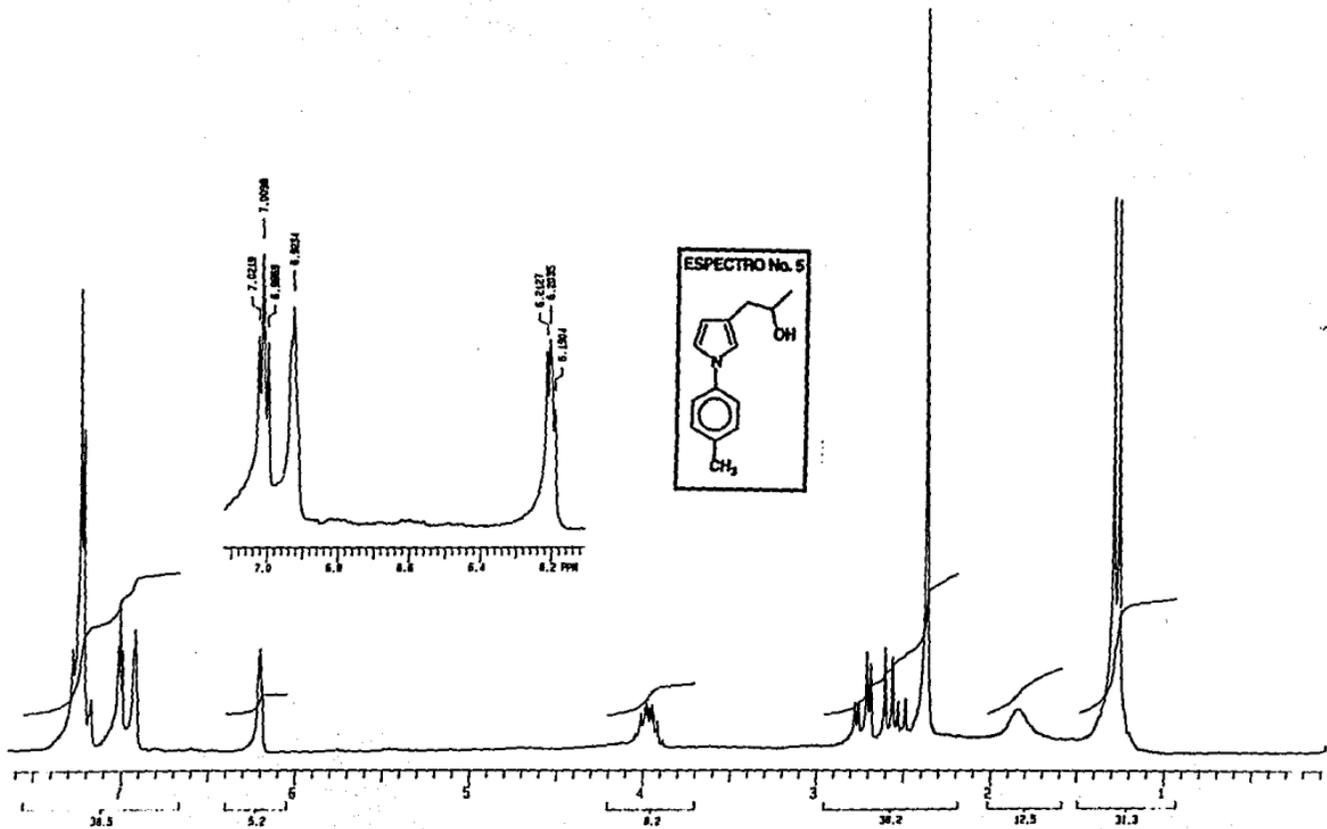


Tabla 7c. 1-(p-metilfenil)-3-(2'-hidroxipropil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3365; 1614; 1078
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.27 (d, 3H, J= 6.2 Hz); 1.84 (s, +D ₂ O, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.55 (dd, 1H, J= 14.0, 8.2 Hz); 2.73 (dd, 1H, J= 14.1, 4.3 Hz); 3.9-4.01 (m, 1H); 6.20 (t, 1H, J= 1.8 Hz); 6.92 (s, 1H); 7.01 (t, 1H, J= 2.4 Hz); 7.18-7.26 (m, 4H)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	20.9 (CH ₃); 22.6 (CH ₃); 37.1 (CH ₂); 68.21 (CH); 110.8 (CH); 117.9 (CH); 119.6 (CH); 120.1 (CH); 121.7 (C); 130.0 (CH); 135.2 (C); 138.3 (C)



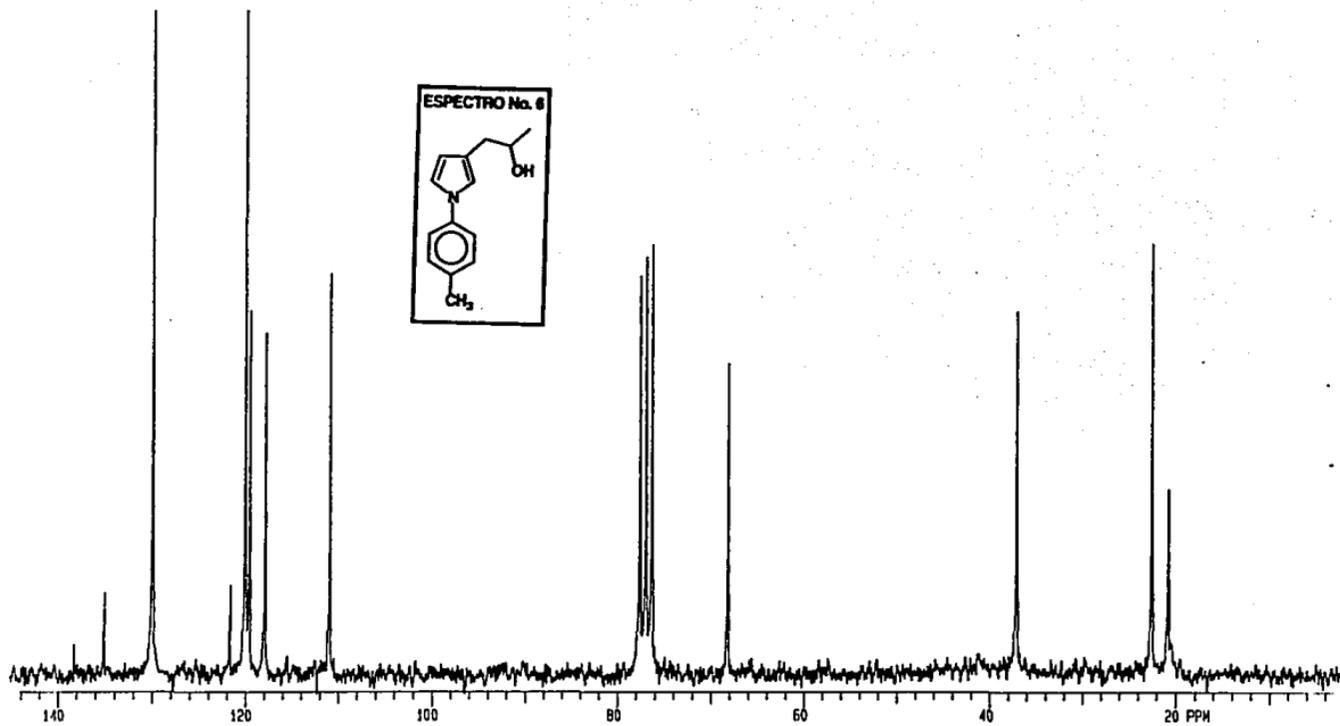
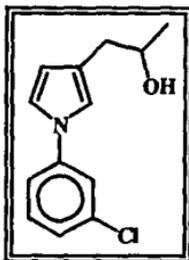
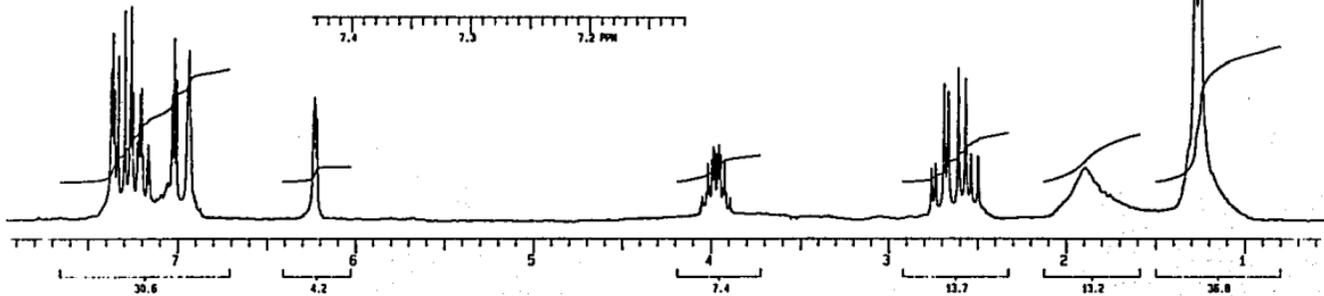
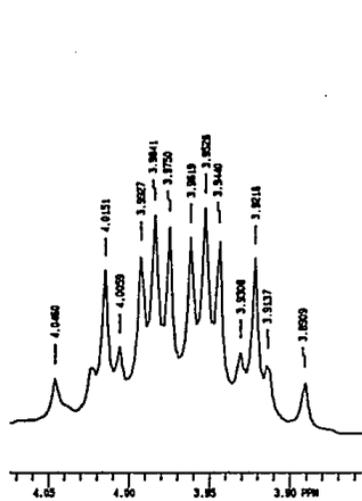
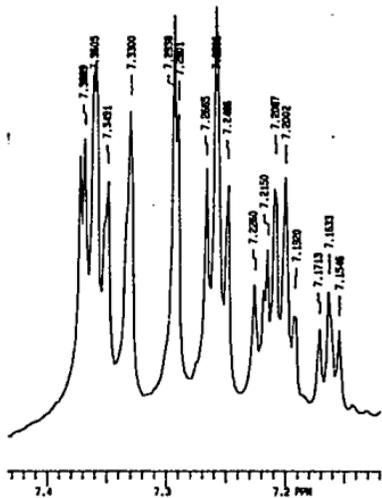
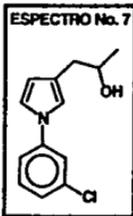


Tabla 7d. 1-(m-clorofenil)-3-(2'-hidroxipropil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3397; 1594; 1093
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.26 (d, 3H, J= 6.2 Hz); 1.88 (s, +D ₂ O, 1H); 2.55 (dd, 1H, J= 14.1, 8.2 Hz); 2.70 (dd, 1H, 14.2, 4.3); 3.9-4.1 (m, 1H); 6.22 (dd, 1H, J= 2.2, 1.8 Hz); 6.93 (t, 1H, J= 1.8 Hz); 7.02 (t, 1H, J= 2.5 Hz); 7.1-7.4 (m, 4H)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	22.6 (CH ₃); 37.0 (CH ₂); 68.1 (CH); 111.9 (CH); 117.6 (CH); 117.7 (CH); 119.4 (CH); 120.1 (CH); 122.7 (C); 125.3 (CH); 130.5 (CH); 135.1 (C); 141.5 (C)



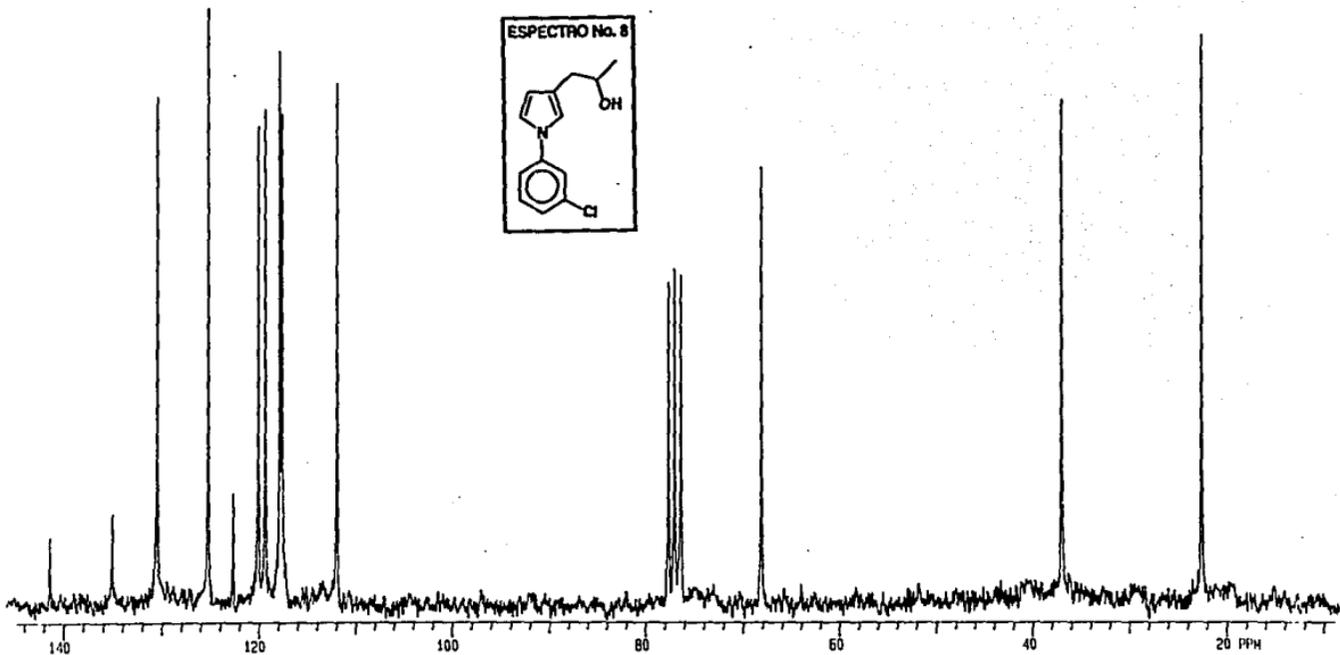
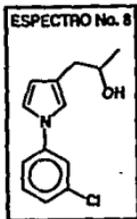
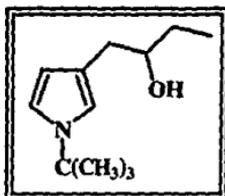
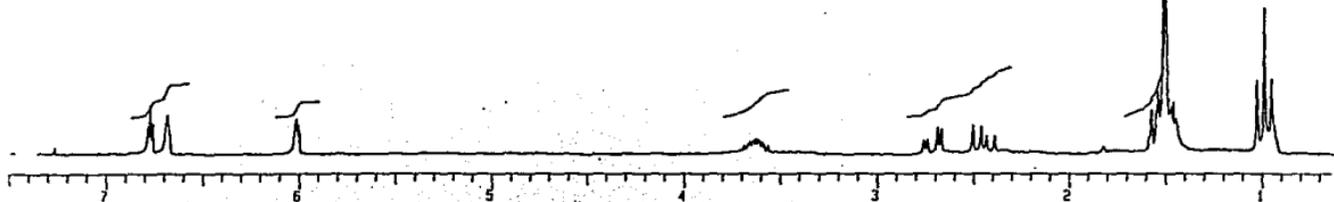
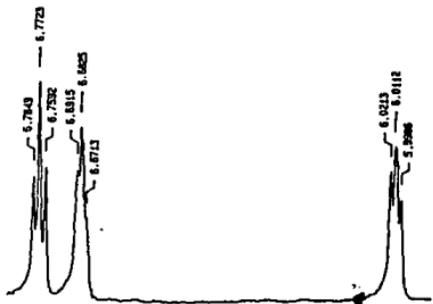
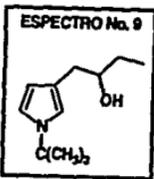


Tabla 7e. 1-1-butil-3-(2'-hidroxibutil) pirrol



IR (cm ⁻¹ : Película)	3475; 1670; 1120
RMN ¹ H (ppm: CDCl ₃)	0.97 (t, 3H, J= 7.5 Hz); 1.4-1.6 (m, 2H); 1.5 (s, 9H); 1.82 (s, +D ₂ O, 1H); 2.45 (dd, 1H, J= 14.2, 8.6 Hz); 2.70 (dd, 1H, J=14.1, 3.9 Hz); 3.5-3.9 (m, 1H); 6.01 (t, 1H, J= 2.1 Hz); 6.68 (t, 1H, J= 2.0 Hz); 6.77 (t, 1H, J= 2.3 Hz)
RMN ¹³ C (ppm: CDCl ₃)	10.1 (CH ₃); 29.3 (CH ₂); 30.6 (3 CH ₃); 34.7 (CH ₂); 54.5 (C); 73.3 (CH); 106.0 (CH); 116.3 (CH); 117.9 (CH); 118.8 (C)



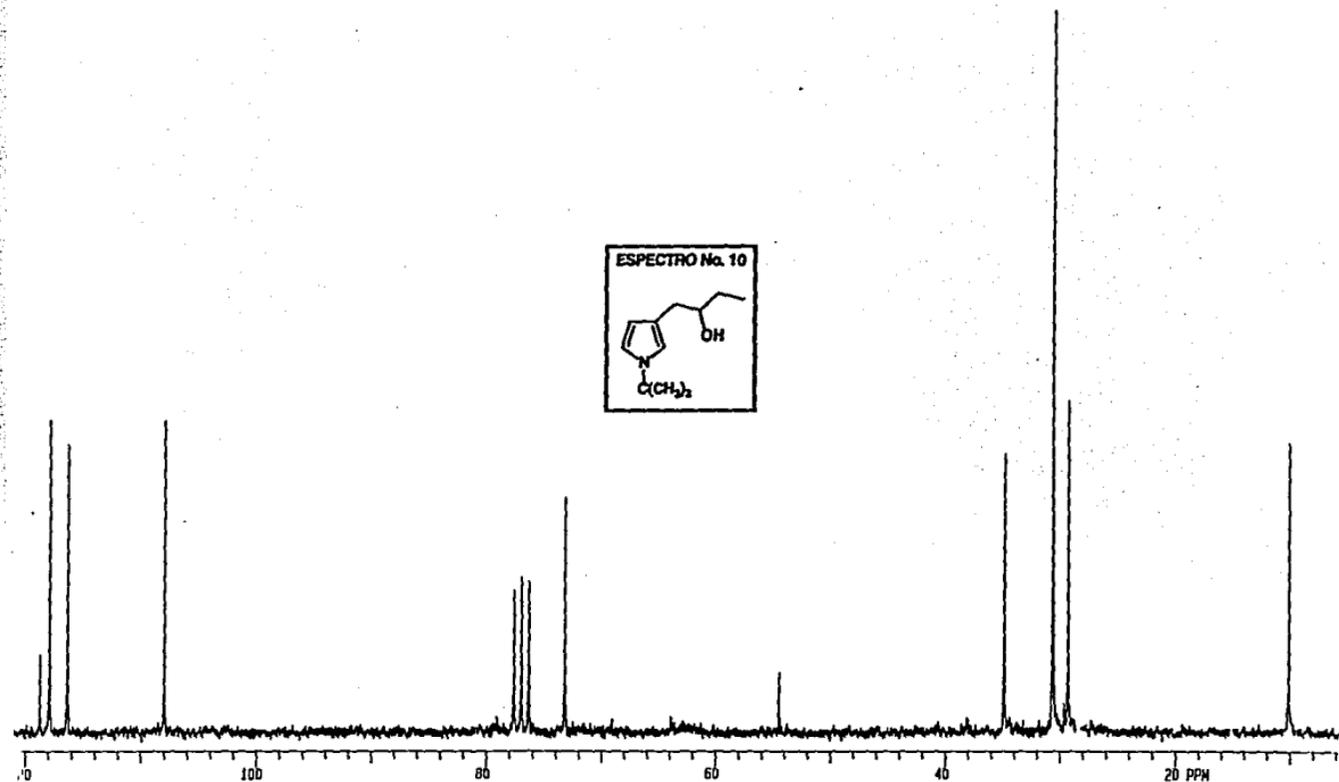
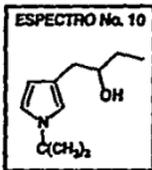
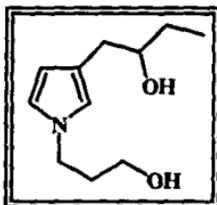
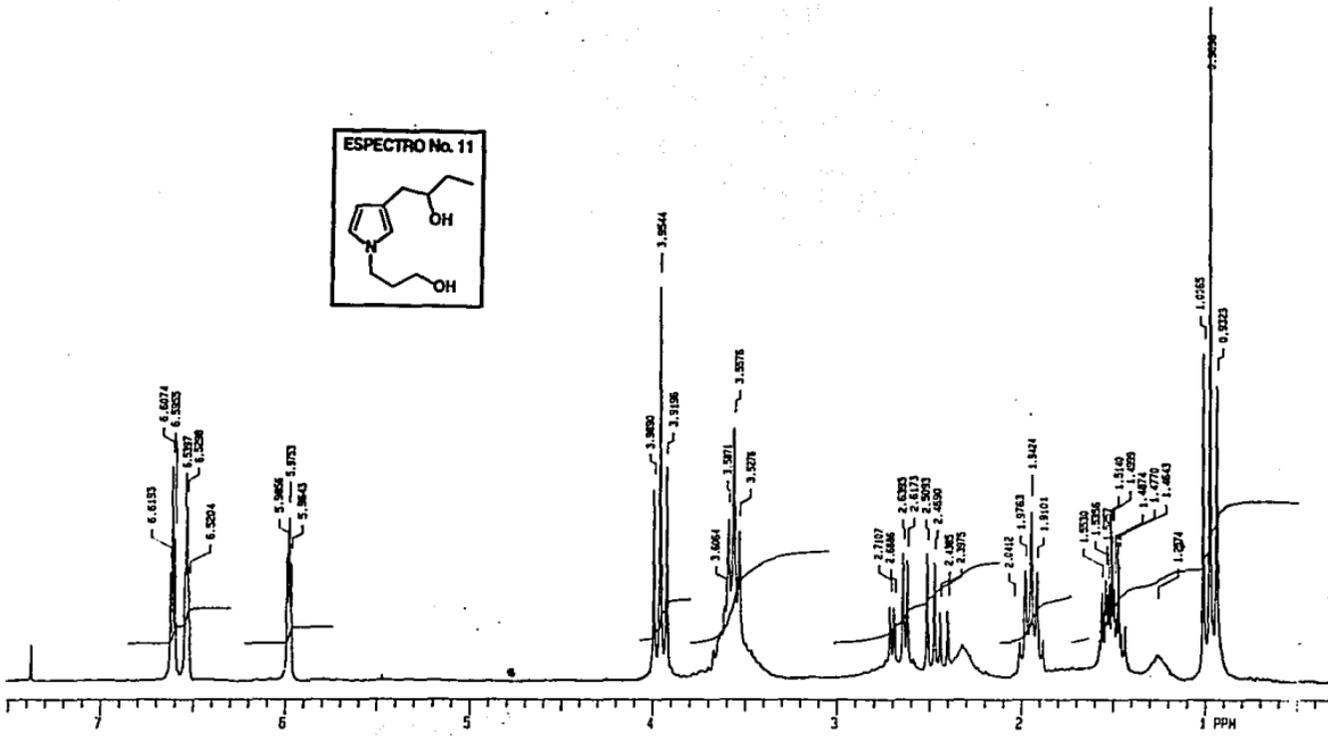
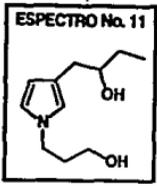


Tabla 7f. 1-(3'-hidroxipropil)-3-(2''-hidroxibutil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3394; 1652; 1120; 1050
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	0.96 (t, 3H, J= 7.5 Hz); 1.26 (s, +D ₂ O); 1.49 (q, 2H, J= 7.1 Hz); 1.94 (q, 2H, J= 6.8 Hz); 2.32 (s, +D ₂ O, 1H); 2.45 (dd, 1H, J= 14.2, 8.2 Hz); 2.66 (dd, 1H, J= 14.1, 4.4 Hz); 3.55 (t, 2H, J= 6 Hz); 3.4-3.7 (m, 1H); 3.95 (t, 2H, J= 6.9 Hz); 5.97 (t, 1H, J= 2.2 Hz); 6.53 (t, 1H, J= 1.9 Hz); 6.60 (t, 1H, J= 2.4 Hz)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	9.8 (CH ₃); 29.0 (CH ₂); 33.9 (CH ₂); 34.5 (CH ₂); 45.8 (CH ₂); 58.7 (CH ₂); 73.0 (CH); 108.4 (CH); 119.1 (CH); 119.2 (C); 120.6 (CH)



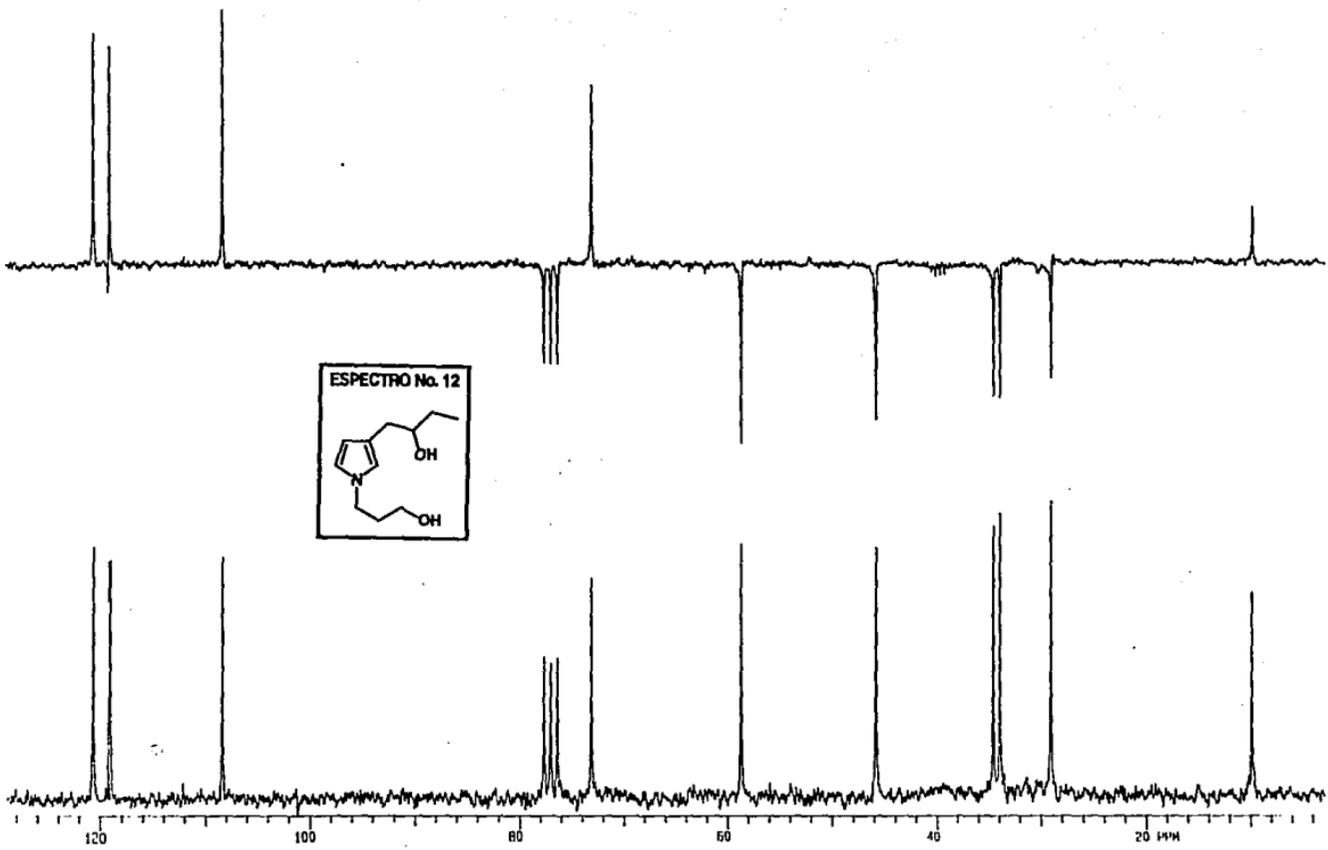
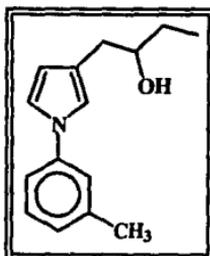
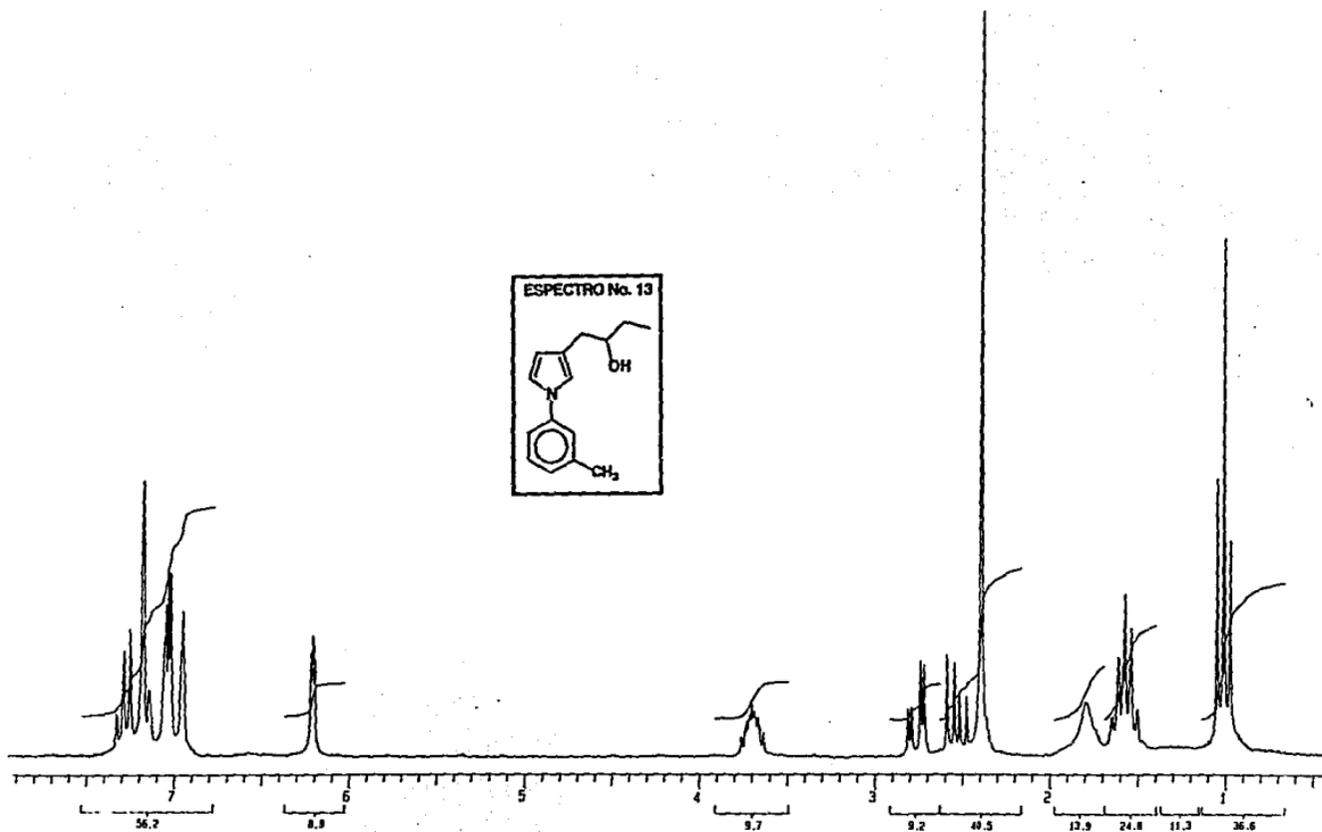
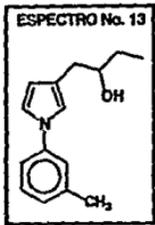
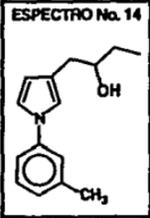
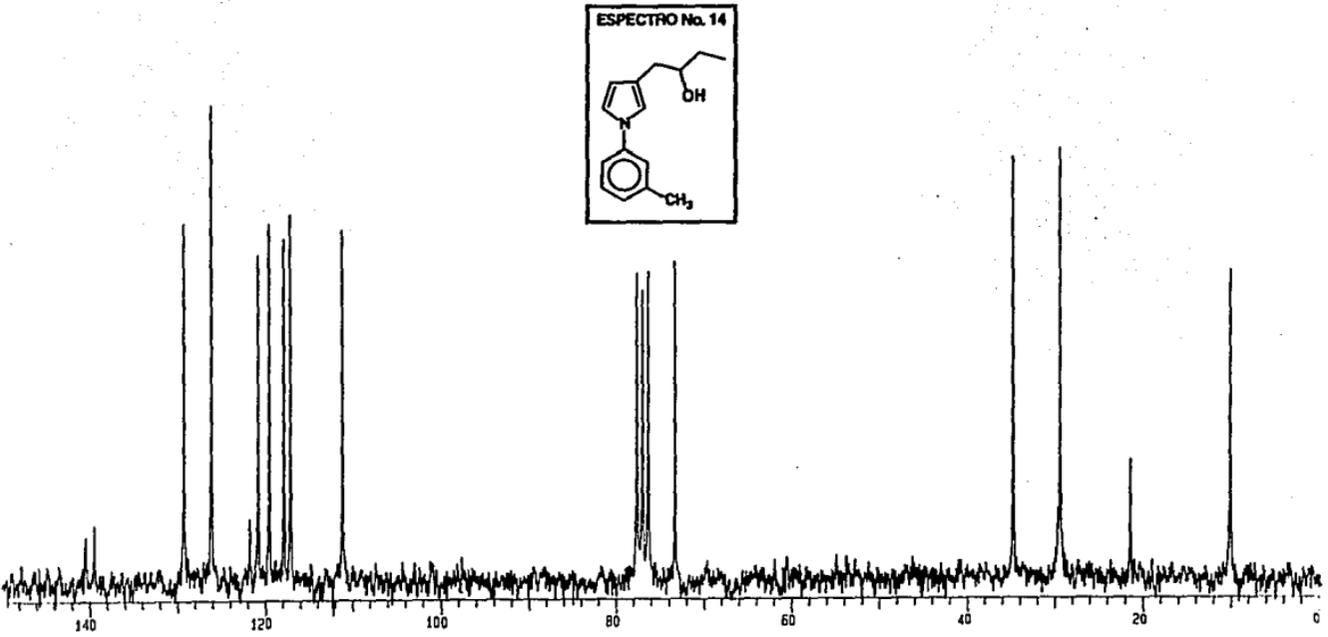


Tabla 7g. 1-(m-metilfenil)-3-(2'-hidroxibutil) pirrol



IR (cm⁻¹: Película)	3409; 1610; 1061
RMN¹H (ppm: CDCl₃)	1.01 (t, 3H, J= 7.3 Hz); 1.58 (q, 2H, J= 7.7 Hz); 1.79 (s, +D ₂ O, 1H); 2.39 (s, 3H); 2.53 (dd, 1H, J= 14.0, 8.4 Hz); 2.76 (dd, 1H, J= 14.1, 3.8 Hz); 3.6-3.7 (m, 1H); 6.21 (t, 1H, J= 1.8 Hz); 6.95 (t, 1H, J= 1.7 Hz); 7.04 (dd, 1H, J= 2.2, 2.5); 7.1-7.3 (m, 4H)
RMN¹³C (ppm: CDCl₃)	10.1 (CH ₃); 21.4 (CH ₂); 29.4 (CH ₃); 34.8 (CH ₂); 73.3 (CH); 111.2 (CH); 117.2 (CH); 117.9 (CH); 119.6 (CH); 120.8 (CH); 121.8 (C); 126.2 (CH); 129.3 (CH); 139.5 (C); 140.5 (C)





ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

V. CONCLUSIONES

(1) Se sintetizaron los pirroles 1,3-disustituídos con la cadena lateral en la posición 3 funcionalizada con el grupo hidroxilo partiendo de γ -valerolactona y γ -caprolactona respectivamente, en cuatro etapas y utilizando reacciones prácticas y sencillas como se propuso inicialmente.

(2) Los intermediarios de las etapas de: alquilación, reducción y ozonólisis; se obtuvieron con rendimientos bastante buenos; y aunque los productos finales de la etapa de ciclización se obtuvieron con rendimientos modestos, este método resulto ser rápido y práctico para sintetizar pirroles funcionalizados en el sustituyente de la posición 3. Además, dada la gran cantidad de lactonas disponibles, con toda seguridad bastaría con elegir la lactona adecuada para aplicar este método de manera general.

(3) La posibilidad de obtener pirroles 1,3-disustituídos que presenten actividad óptica, donde uno o ambos sustituyentes estén funcionalizados, se presenta con un panorama claro y prometedor a través de este método; para lograr este objetivo bastaría con emplear como materia prima una lactona ópticamente activa y utilizar una amina primaria apropiada en el último paso de la ciclización.

(4) Este método contribuye con una aportación novedosa, interesante y original a los métodos ya existentes para obtener pirroles 1,3-disustituídos. Además, dada la funcionalidad en la cadena lateral, estos compuestos pueden servir como modelo o como materia prima en la síntesis de productos de interés que presenten una estructura semejante, tales como: productos naturales derivados del pirrol o compuestos que presenten actividad farmacológica.

VI. SECCION EXPERIMENTAL

6.1. Alquilación de γ -lactonas

En un matraz redondo de 250 ml de 2 bocas, con un embudo de adición y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 47 ml (0.075 moles) de n-BuLi en hexano y se enfrió en un baño de hielo seco-acetona a -78°C . A través de un embudo de adición se agregaron, gota a gota, 10.5 ml (0.075 moles) de diisopropilamina disuelta en 75 ml de tetrahidrofurano, el embudo se lavó con 5 ml de tetrahidrofurano y la disolución resultante se agitó durante 20 minutos. Después, 0.05 moles de la lactona disuelta en 25 ml de tetrahidrofurano se colocaron en el embudo y se agregaron en un período de 40 minutos y se continuo la agitación durante 20 minutos más. Se agregó 17 ml (0.198 moles) de bromuro de ailio aproximadamente en 20 minutos y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 minutos manteniendo la temperatura a -78°C . En seguida, se agregaron 40 ml de HCl 2M y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se juntaron los extractos con la fase orgánica y se lavaron con 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y después con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y el producto crudo se purificó por destilación fraccionada a presión reducida. Los productos obtenidos fueron líquidos incoloros (tabla 2).

6.2. Reducción de α -alil- γ -lactonas

En un matraz de dos bocas de 100 ml, con un embudo de adición y bajo atmósfera de nitrógeno; se colocaron 0.04 moles de la lactona alquilada disuelta en 40 ml de tolueno. La disolución se enfrió en un baño de hielo seco y acetona a -78°C . En el embudo se colocaron 40 ml de DIBAL-H (solución en tolueno 1.5 M) y se agregaron en 40 minutos. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante una hora y después se agregaron 50 ml de HCl 2M y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Las dos fases formadas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo utilizando 50 ml cada extracción, los extractos se juntaron con la fase orgánica y se lavaron dos veces con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se volvió a lavar con solución saturada de cloruro de sodio dos veces con 50 ml cada vez. El extracto final se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. Los productos crudos se

purificaron por destilación fraccionada bajo presión reducida, los cuales fueron líquidos incoloros (tabla 3).

6.3. Ozonólisis de lactoles

En un aparato para burbujear gases se colocaron 0.03 moles del lactol disuelto en 200 ml de diclorometano, se enfrió a -78°C y se hizo pasar una corriente de ozono a través de la solución hasta que se obtuvo una coloración azul. Después, se burbujeo nitrógeno durante unos minutos para eliminar el exceso de ozono en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción obtenida se colocó en un matraz de 250 ml y se concentró a la quinta parte de su volumen utilizando vacío. Se agregó 7.5 ml (0.06 moles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Después, se agregaron 30 ml de HCl 2M, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces con 50 ml cada una, los extractos se juntaron con la fase orgánica y se lavaron con 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y después con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio. El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y el residuo se destiló bajo presión reducida. Los productos fueron líquidos incoloros ligeramente viscosos (tabla 4).

6.4. Ciclización con aminas primarias

En un matraz de una boca de 50 ml se colocó una mezcla de 3 mmoles del aldehído previamente obtenido; 10 ml de metanol; 1.5 equivalentes de la amina primaria; y una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se refluxó y el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (utilizando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo de 3:2 v/v) hasta que fue completa (tabla 5). Después que la reacción fue completa, el metanol se eliminó utilizando rotavapor, el residuo se redisolvió en 20 ml de diclorometano y se lavó con HCl al 5% helado tres veces con 5 ml cada una y finalmente con 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro; después de eliminar el disolvente, el producto se purificó en placa preparativa de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo 7:3 (v/v). La mayoría de los pirroles obtenidos fueron líquidos ligeramente amarillos, los cuales fueron inestables con el paso del tiempo.

VII. REFERENCIAS

1. Ropoport, H.; Bordner, J., J. Org. Chem., **29**, 2727 (1964)
2. Meinwald, J., Meinwald, Y. C., J. Am. Chem. Soc., **88**, 1305 (1966)
3. Jackson, A. H., MacDonal, S. F., Can. J. Chem., **35**, 715 (1957)
4. Gosteli, J., Helv. Chim. Acta., **55**, 451 (1972)
5. Birchall, G.R., et al., Tetrahedron Lett., 4879 (1970)
6. Brag, B.L., Mathies, P.H., Naef, R., Solas, D.R., Tidwell, T.T., Artis, D.R., Muchowski, J.M., J. Org. Chem., **55**, 6317 (1990).
7. Muchowsky, J.M., Solas, D.R., Tetrahedron Lett., **24**, 3455 (1983).
8. Newkome, G.R., Padle, W.W. Contemporary Heterocyclic Chemistry. John Wiley & Sons, N.Y. Pag. 95-110 (1982).
9. Gilchrist, T.L. Heterocyclic Chemistry., 2nd Ed. Longman Scientific & Technical. Hong Kong. Pag. 189-201 (1992).
10. Katritzky, A.R., Rees, C.W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 4. Pergamon press, N.Y. Pag. 329-330 (1984).
11. Flores, B. Tesis de grado: "Síntesis de Pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos". Facultad de Química. UNAM., México, D.F. 1992.
12. Martínez, M.E. Tesis profesional: "Síntesis de Pirroles 1,3-Disustituídos". Facultad de Química. UNAM., México, D.F. 1993.
13. Juárez, M.E.M. Tesis Profesional: "Síntesis de pirroles 1,3-Disustituídos" Facultad de Química. UNAM., México, D.F. 1993.
14. Posner, G.A., Loonis, G.L., Chem. Comm., 892 (1972).
15. Grieco, P.A., Poyonowski, Ch. S., J. Org. Chem., **40**, 542 (1975).
16. Bailey, P.S. Ozonation in Organic Chemistry. Vol I. Academic Press. N.Y. (1978).
17. Yung-son, H., Synth. Comm., **23**, 1543 (1993).
18. Amarnath, V., Anthony, D.C., J. Org. Chem., **56**, 6924 (1991)