



53
2ED

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE PIRROLES 1,3-DISUSTITUIDOS A PARTIR
DE LACTONAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A:

MARCO ANTONIO TAFOYA RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

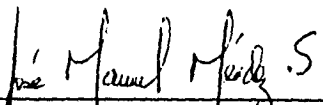
JURADO ASIGNADO

Presidente:	Dra. Gloria Pérez Cendejas.
Vocal:	Dra. Rocío Pozas Horcasitas.
Secretario:	M.C. José Manuel Méndez Stivalet.
Primer suplente:	Q. Fernando León Cedeño.
Segundo suplente:	M.C. Blas Flores Pérez.

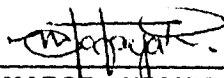
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

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

ASESOR:


M. en C. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET

SUSTENTANTE:


MARCO ANTONIO TAFOYA RODRIGUEZ

DEDICATORIAS.

A la memoria de mi padre:

Antonio Tafoya y German.

A mi madre:

María del Pilar Rodríguez Rodríguez.

A mis Hermanos:

**Luis.
Verónica.
Patricia.**

Quisiera agradecer de manera muy especial a mi madre y a mi padre (dondequiera que este) por sus consejos, por su amistad, por sus sacrificios para poder llegar a ser lo que ahora soy. Gracias por todo.

Luis, Veronica y Patricia, gracias por su apoyo.

A mi abuelita Benita, a mis tíos, Luis, María, Guada, Chayo, Cuca, Salvador, Pablo y Adrián, a mis primos, Fernando, Carlos, Liliana, Karina, Cesar, Mariana, Pablo y Carolina. Gracias por estar siempre cerca de mí.

A la familia Olvera León. Gracias por su confianza, su apoyo y ayuda incondicional.

José Manuel, Fernando, Blas, Hector, Federico, Juan Manuel, Nidia, Martha, Maru, Alenka, Armando, Enrique, Elba, Paty, Lety. Gracias por su amistad.

Angeles, gracias por tu comprensión y apoyo en los momentos difíciles. Gracias por formar parte de mi vida.

No vale un libro por su papel ni por sus tapas. Tampoco el ser humano ha de apreciarse por su cuerpo, por su aspecto o por sus cosas que están a su alrededor; tásalo por sus ideas y sus sentimientos. Lo mismo hace Dios contigo. Procura que el saber y el amor lleguen a tu vida, sean tu camino, brillen en tus actos, te guíen y te rediman. Ama, perdona, comprende, ayuda y compadece.

Vigil C.

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo se llevó a cabo gracias a la colaboración siempre importante de las siguientes personas:

M. C. José Manuel Méndez Stivalet, por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo, por sus enseñanzas, su amistad y apoyo en todo momento.

Q. Fernando León Cedeño, por su grán ayuda en la elaboración de este escrito.

Q. Alejandrina Acosta, por la elaboración de los espectros de RMN'H.

Q. Marisela Gutiérrez Franco y Q. F. B. Graciela Chávez, por la determinación de espectros de IR.

INDICE.

I. OBJETIVO.	2
II. INTRODUCCION.	3
III. ANTECEDENTES.	7
IV. RESULTADOS Y DISCUSION.	18
V. CONCLUSIONES.	34
VI. PARTE EXPERIMENTAL.	35
VII. BIBLIOGRAFIA.	39
VIII. ESPECTROSCOPIA.	41

I. OBJETIVOS.

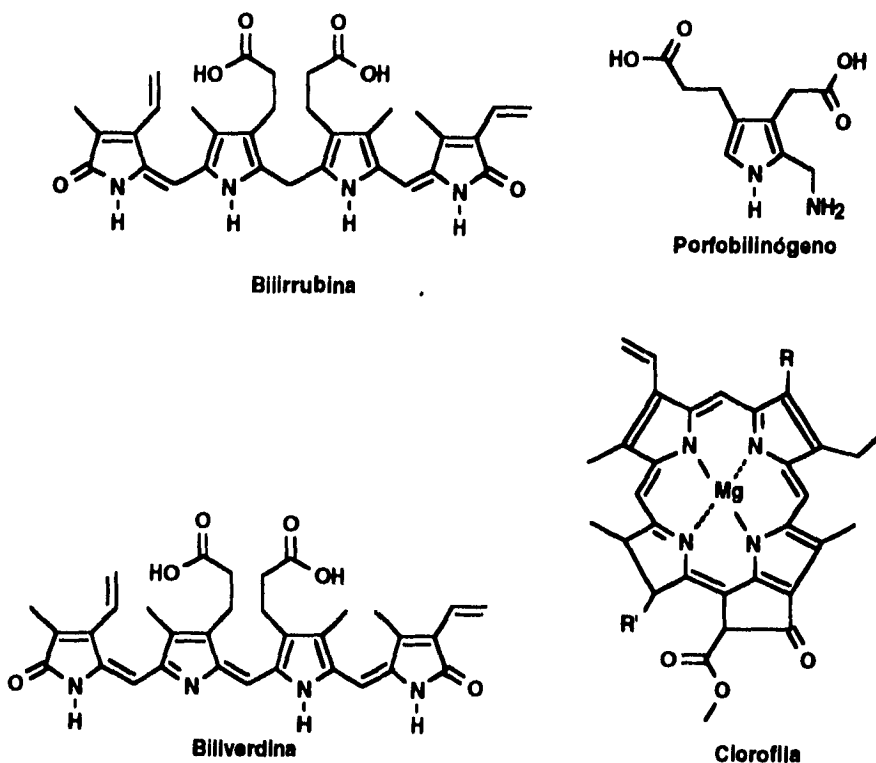
SINTETIZAR MEDIANTE UNA RUTA NO REPORTADA EN LA LITERATURA PIRROLES 1,3-DISUSTITUIDOS QUE CONTENGAN EN LA POSICION TRES UN SUSTITUYENTE FUNCIONALIZADO, EMPLEANDO COMO MATERIA PRIMA UNA LACTONA.

CARACTERIZAR MEDIANTE TECNICAS ESPECTROSCOPICAS LOS PIRROLES 1,3-DISUSTITUIDOS OBTENIDOS POR ESTA NUEVA RUTA DE SINTESIS.

II. INTRODUCCION.

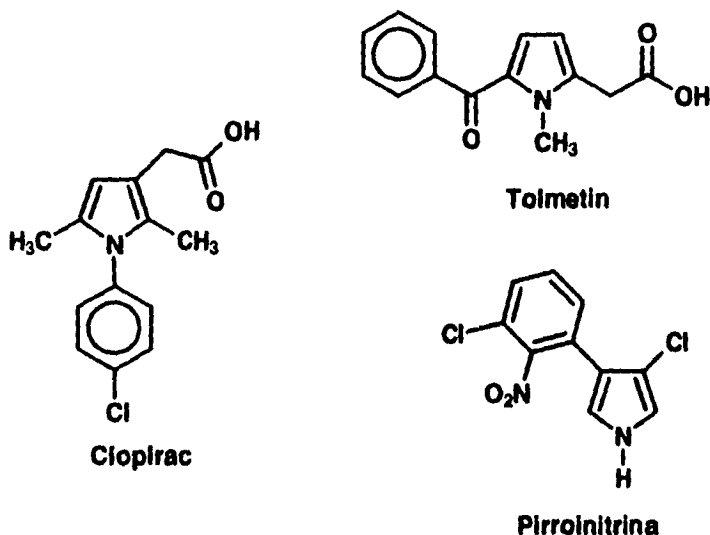
Desde 1834, año en que Runge¹ descubrió el pirrol, a la fecha, se han encontrado un gran número de compuestos donde se observa esta estructura fundamental, por ejemplo, en las porfirinas² cuya unidad fundamental es el porfobilinógeno, en la clorofila, en el grupo prostético hemo de las hemoglobinas y mioglobinas, en la bilirrubina y la biliverdina que se producen en la degradación de las porfirinas y las corrinas. Estos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son esenciales para la vida, ya que juegan un papel muy importante en el metabolismo de todas las células vivientes. Las estructuras de los compuestos antes mencionados se ilustran en el esquema 1.

Esquema 1.



Existen también, un gran número de compuestos farmacológicamente activos como es el caso de la pirrolnitrina, el clopirac y el tolmetin que se ha comparado clínicamente con la aspirina. Estas estructuras se muestran en el esquema 2.

Esquema 2.



Recientemente, la polimerización de pirroles es una alternativa que tiene aplicaciones en el área de electroquímica, donde es una opción importante en la fabricación de materiales conductores^{3,4,5}, o en otros casos se emplean para la protección de los electrodos de la fotodegradación y oxidación durante la electrólisis fotoquímica del agua.

En particular, este trabajo se enfoca a los pirroles 1,3-disustituídos, los que presentan importantes aplicaciones como:

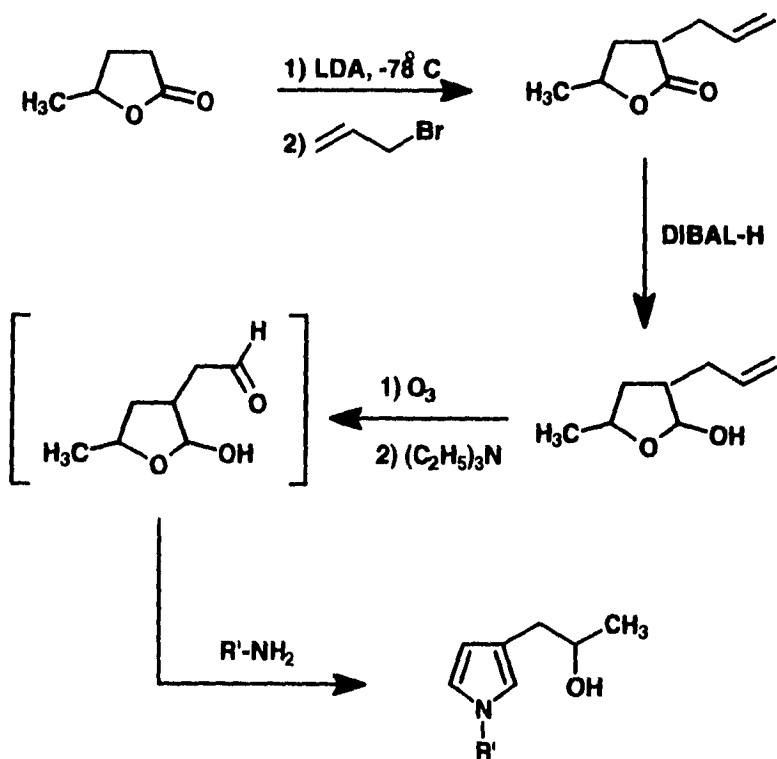
- 1) Metabolitos y principios letales en microorganismos.
- 2) Precursores en la síntesis de otros compuestos.
- 3) Compuestos con actividad biológica.
- 4) Monómeros en estructuras poliméricas.

Se conocen diversos métodos sintéticos para la obtención de estos pirroles sustituidos, ya sea a partir del pirrol mismo mediante la introducción de grupos funcionales en las posiciones 1 ó 2 del anillo, lo que favorece la sustitución en la posición 3, o bien pueden ser transpuestos a esa posición para obtener el pirrol sustituido deseado.

Sin embargo, el método de Paal-Knorr para sintetizar pirroles a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos monosustituídos con aminas primarias alifáticas o aromáticas es bastante bueno. La ciclización procede normalmente con buen rendimiento, reduciéndose el problema a la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico, con el sustituyente adecuado en la posición requerida.

En este trabajo se presenta una nueva ruta para la síntesis de pirroles 1,3- disustituídos a partir de γ -lactonas. La síntesis general se muestra en el esquema 3.

Esquema 3.



Lo novedoso del método es que se pueden obtener pirroles con el sustituyente de la posición 3 funcionalizado con el grupo hidroxilo, empleando reacciones relativamente sencillas ya reportadas en la literatura para otras síntesis, pero que no se habían empleado en conjunto para la obtención de pirroles 1,3-disustituídos.

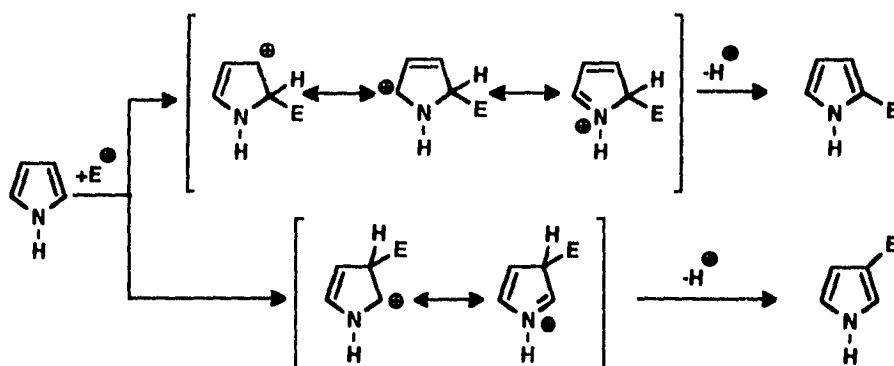
La síntesis propuesta se llevó a cabo a partir de γ -valerolactona y las siguientes aminas primarias:

- a) n-butilamina.
- b) 3-aminopropanol.
- c) terbutilamina.
- d) ciclohexilamina.
- e) anilina.
- f) (R)-(+)- α -metilbencilamina.

III. ANTECEDENTES.

Los pirroles se componen de un sistema de anillo monoheteroatómico insaturado de cinco miembros y tiene un componente cis-dienoide en su estructura. Se clasifican como "π excesivos", y esto significa que son ricos en electrones y en consecuencia reaccionan fácilmente con agentes electrofílicos, principalmente sobre la posición 2, debido a que el ataque en esta posición tiene menor energía que el ataque en la posición 3, pues se presenta mayor estabilización por resonancia⁶, ver el esquema 4. Por ello, la síntesis de pirroles 3 sustituidos es una tarea difícil de realizar.

Esquema 4.

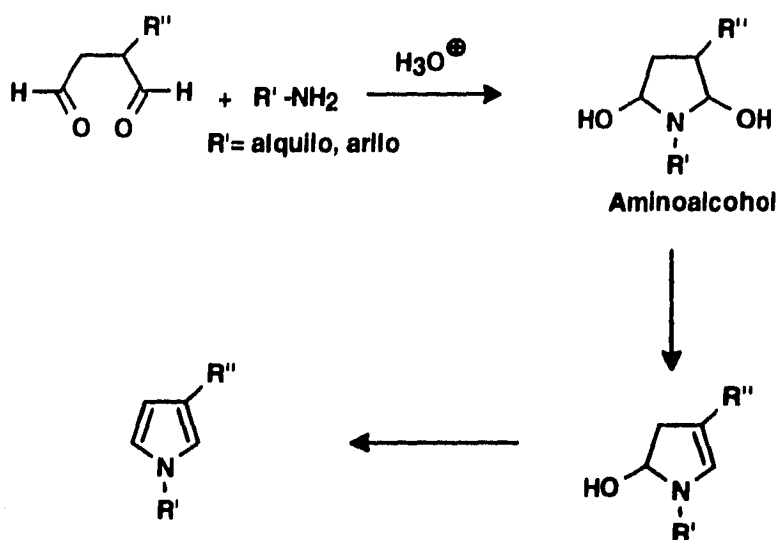


De los métodos más empleados para la síntesis de pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos se pueden mencionar los siguientes:

1) Síntesis de Paal-Knorr⁷.

Esta síntesis implica una ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o una amina primaria. Se ha propuesto que el mecanismo procede a través de la formación de un hemiaminal, posterior formación de la enamina y finalmente la aromatización. Ver esquema 5.

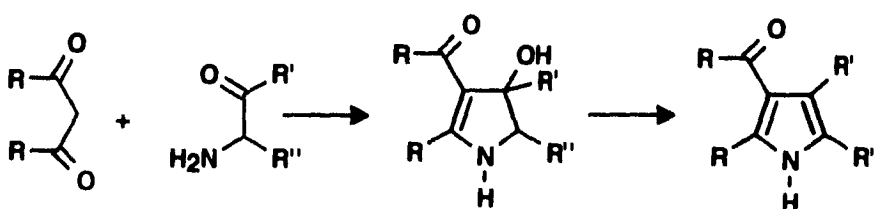
Esquema 5.



2) Síntesis de Knorr⁷.

Este método implica una condensación entre una α -aminocetona o un α -aminoaldehído y un β -cetoéster o un compuesto β -dicarbonílico. La reacción involucra la formación de la enamina y una posterior ciclización. Esquema 6.

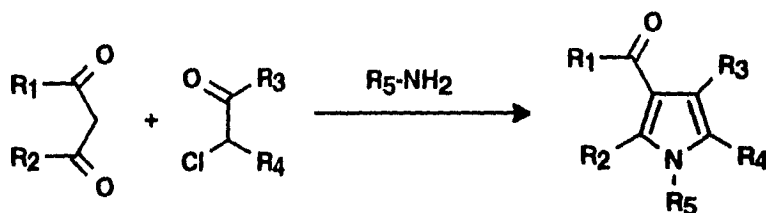
Esquema 6.



3) Síntesis de Hantzsch⁷.

Esta síntesis procede con 1,3-dicetonas o β -cetoésteres y α -halocetonas o α -haloaldehídos en presencia de amoníaco o una amina primaria. Esta síntesis se muestra en el esquema 7.

Esquema 7.

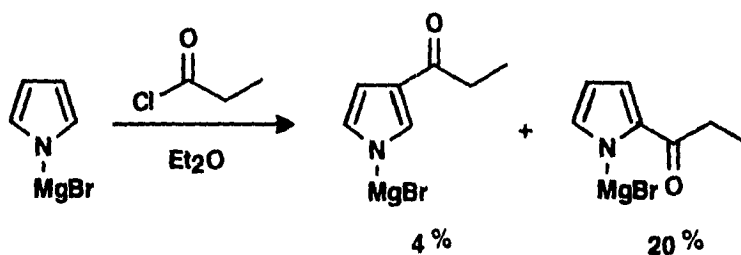


4) Síntesis a partir del pirrol.

a) Introducción directa del sustituyente.

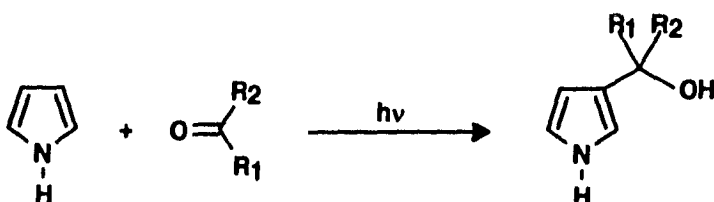
En fase gaseosa, el ataque de carbocationes como el metilo o terbutilo generados radiolíticamente, muestran una tendencia hacia la sustitución en la posición 3 del anillo del pirrol⁸. También, al realizar reacciones de alquilación se obtiene el pirrol 3-sustituído mayoritariamente; pero cuando se efectúan reacciones de nitración, cloración y acilaciones de Friedel-Crafts entre otras, se obtiene menos del 10 % del pirrol 3-sustituído, 20 % del pirrol 2-sustituído y el resto es materia prima sin reaccionar. Así, en el esquema 8 se muestra un ejemplo.

Esquema 8.



También la adición fotocatalizada de aldehídos y cetonas al pirrol, da como producto principal la sustitución en 3, con rendimientos entre 20 y 30 %. Un ejemplo se ilustra en el esquema 9.

Esquema 9.



b) Síntesis dirigidas por sustituyentes en la posición 2.

Se parte de un pirrol 2-sustituído, el cual dirige, a través de una sustitución electrofílica aromática, la introducción del nuevo grupo en la posición 4, y como paso final se elimina el grupo de la posición 2.

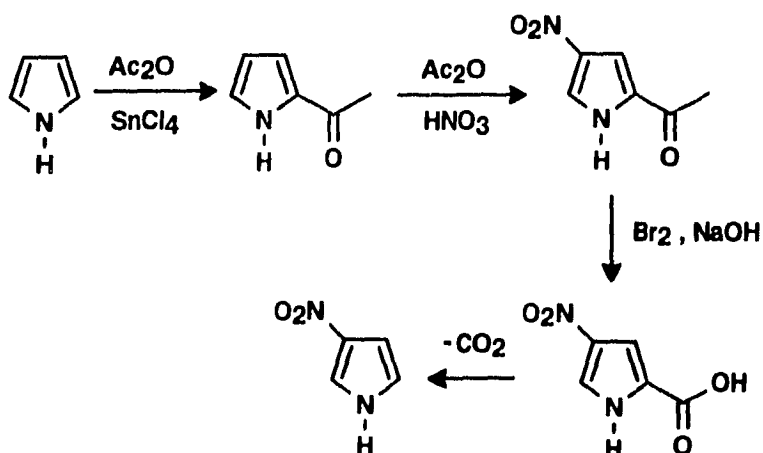
En este caso, el grupo que dirige la sustitución está limitado a grupos electroattractores que se puedan eliminar fácilmente, como los ácidos carboxílicos, ésteres, ciano, formilo, acetilo y tricloroacetilos entre otros^{9,10}.

Sobre estos pirroles 2-sustituídos se han realizado diferentes reacciones de sustitución electrofílica aromática como lo son la nitración, alquilación, halogenación y la acilación de Friedel-Crafts.

La acetilación del pirrol en la posición 2 por ejemplo, seguido de una nitración, permite introducir el grupo nitró en la posición 4.

El grupo acetilo se puede transformar al correspondiente ácido carboxílico, vía la reacción del haloformo, y este ácido se elimina por descarboxilación para así obtener el pirrol 3-sustituído⁸. Ver esquema 10.

Esquema 10.



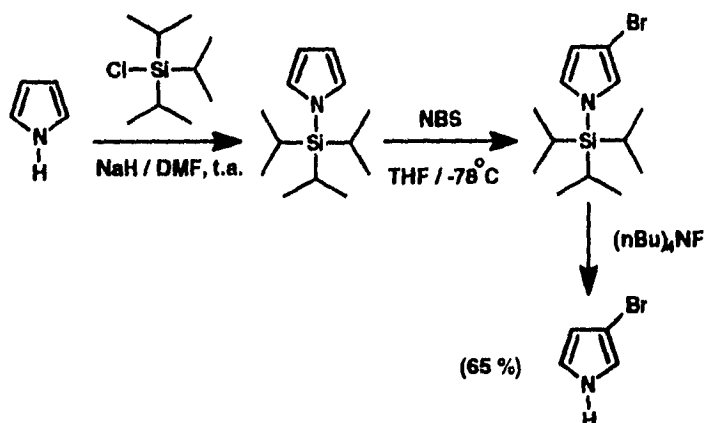
c) Síntesis dirigidas por sustituyentes en la posición 1.

La presencia de grupos en la posición 1 del anillo del pirrol, favorece la sustitución electrofílica en la posición 3, obteniéndose muy buenos rendimientos.

Se han empleado diversos grupos, observándose que los voluminosos como el *ter*butilo o el triisopropilsililo por ejemplo, son los que ofrecen los mejores resultados, y además, son fácilmente removibles por lo que se han utilizado ampliamente.

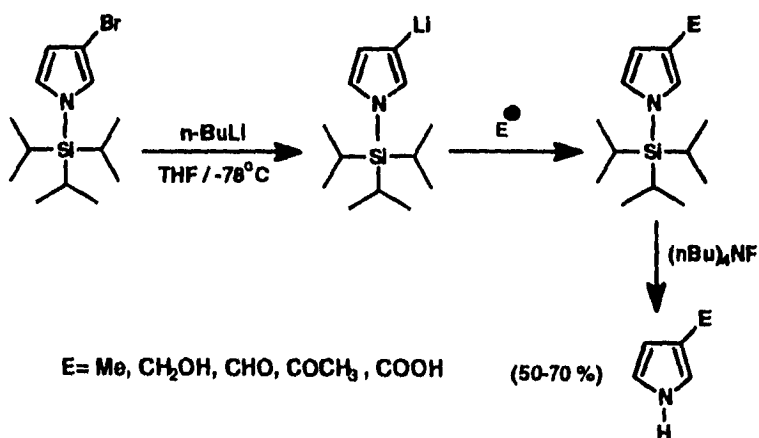
El grupo triisopropilsililo es introducido fácilmente en la posición 1 del anillo¹¹, empleando cloruro de triisopropilsililo y pirrol en presencia de hidruro de sodio en DMF. Este grupo dirige la SEA. a la posición β del anillo. En este caso el efecto estérico es muy importante ya que el 1-trimetilsililpirrol da exclusivamente el derivado bromado en la posición 3 cuando se trata con NBS/THF. La secuencia descrita se muestra en el esquema 11.

Esquema 11.



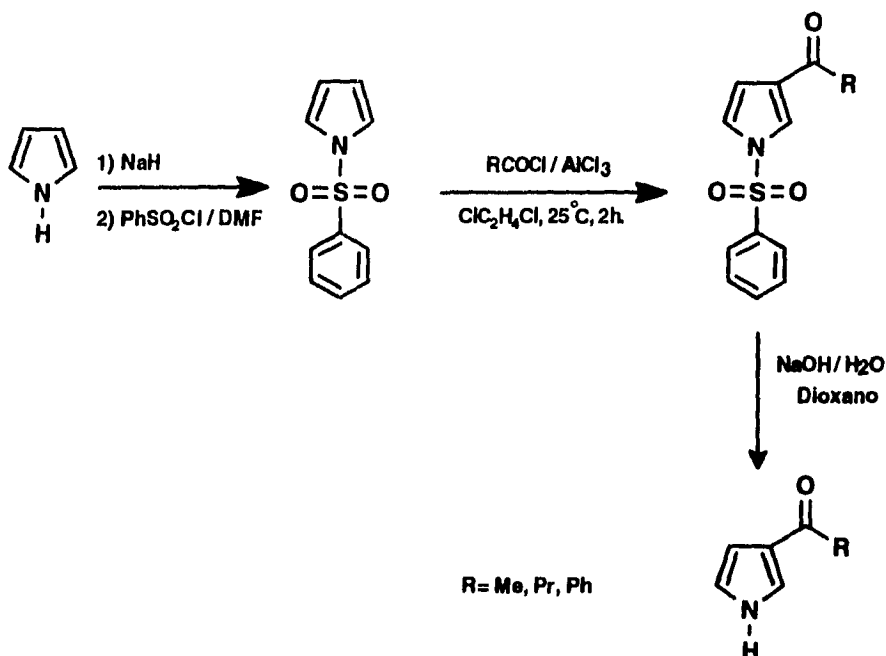
Sobre el 3-bromo-1-triisopropilsillpirrol se pueden efectuar reacciones de intercambio halógeno-metal, seguido de una alquilación y posterior desprotección de la posición 1, para así finalmente obtener el pirrol 3-sustituído correspondiente^{12,13}. Esta síntesis se muestra en el esquema 12.

Esquema 12.



Cuando se emplea el grupo tosilato o bencensulfonilo en la posición 1 del pirrol, se pueden efectuar sobre éste reacciones del tipo Friedel-Crafts y obtener así pirroles 3-sustituídos¹⁴. Esquema 13.

Esquema 13.

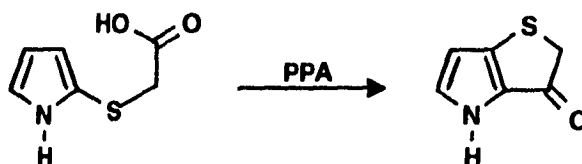


En este caso, el grupo bencensulfonilo actúa como desactivante de la posición α , lo que impide la formación del pirrol 2-sustituído.

5) Síntesis por emigración de grupos.

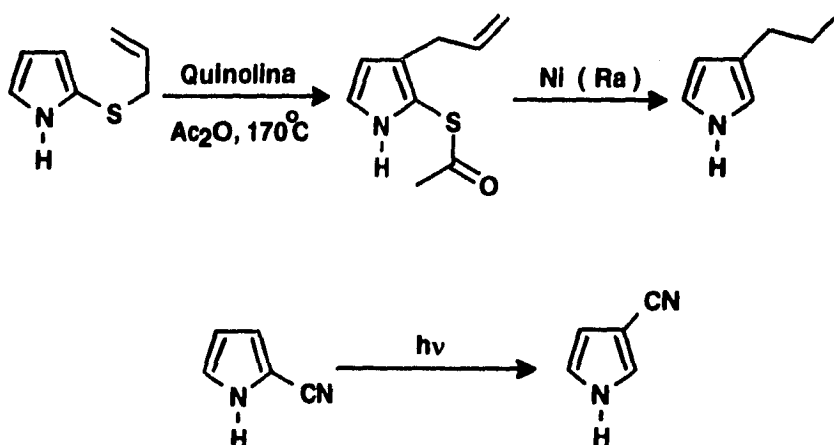
La emigración de grupos hacia la posición 3 puede llevarse a cabo mediante transposiciones en medio ácido o en medio básico. Los mejores resultados se han observado con pirroles 1-sustituídos en condiciones fuertemente ácidas en algunos casos, como en la síntesis de sulfuros de pirrol¹⁵, los cuales se obtienen a partir de los derivados 2-sulfónicos vía reducción¹⁶. Esquema 14.

Esquema 14.



También se pueden efectuar transposiciones térmicas¹⁷ o fotocatalizadas¹⁸, pero los rendimientos son bajos. Ejemplos de este tipo se muestran en el esquema 15.

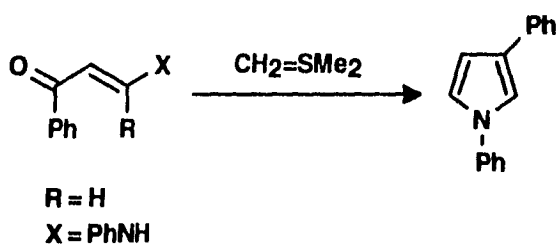
Esquema 15.



6) Otras rutas de Síntesis.

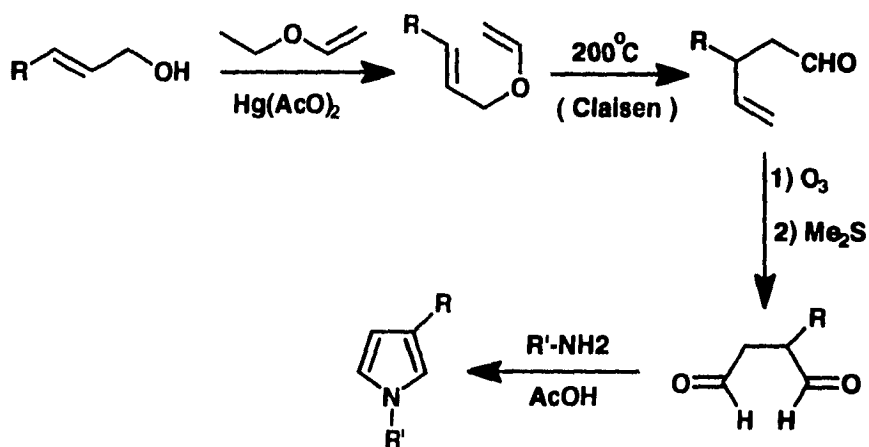
La reacción entre amidas vinílogas y metiluro de dimetilsulfonio produce compuestos heterocíclicos, por ejemplo 1,3-difenilpirrol¹⁹. Ver esquema 16.

Esquema 16.



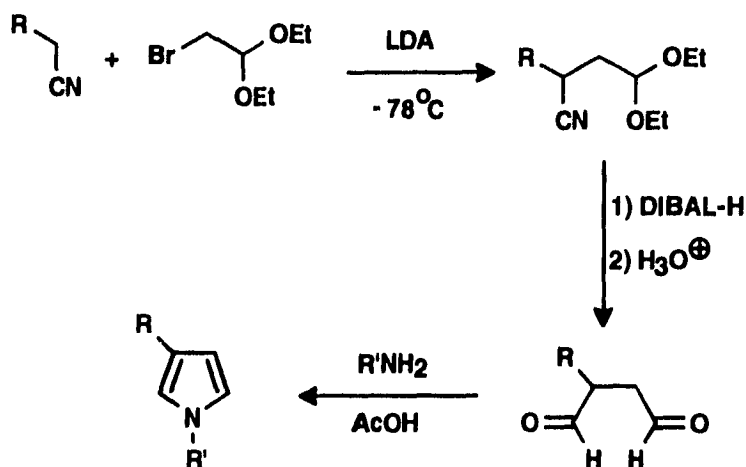
Se pueden obtener 1-alkil-3-fenilpirroles a partir del alcohol cinamílico, vía el 2-fenilsuccinaldehido²⁰. Esta síntesis se muestra en el esquema 17.

Esquema 17.



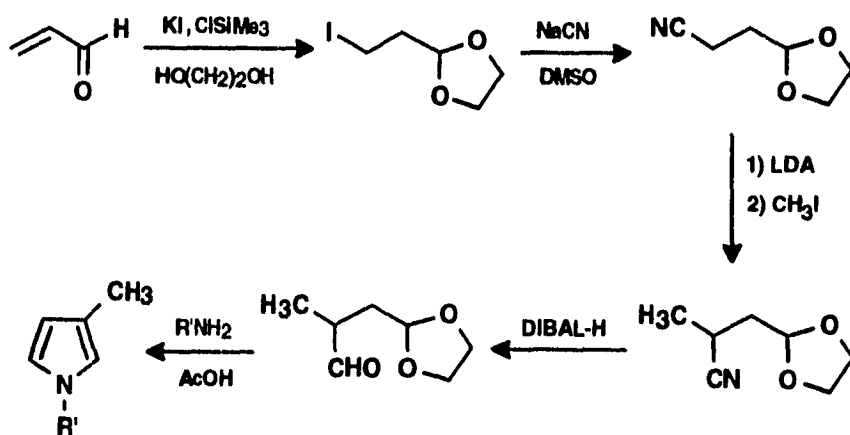
A partir de nitrilos y con el dietilacetal del bromoacetaldehido vía 3-fenilsuccinaldehido²¹ se pueden obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos. Ver esquema 18.

Esquema 18.



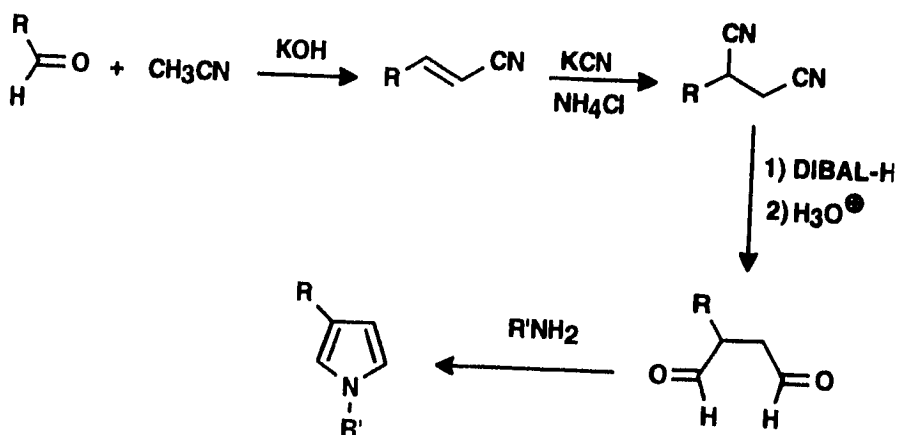
Se pueden obtener 1-alkil-3-metilpirroles a partir de acroleína, obteniendo como intermediario el 2-(2-formil-1-propil)-1,3-dioxolano, el cual es el monoetilenacetal del 2-metilsuccinaldehído²². El esquema general de la síntesis se muestra en el esquema 19.

Esquema 19.



También, a partir de un aldehído y acetonitrilo se pueden obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos, teniendo en este caso como intermediario un succinonitrilo α -sustituído²³. Ver esquema 20.

Esquema 20.

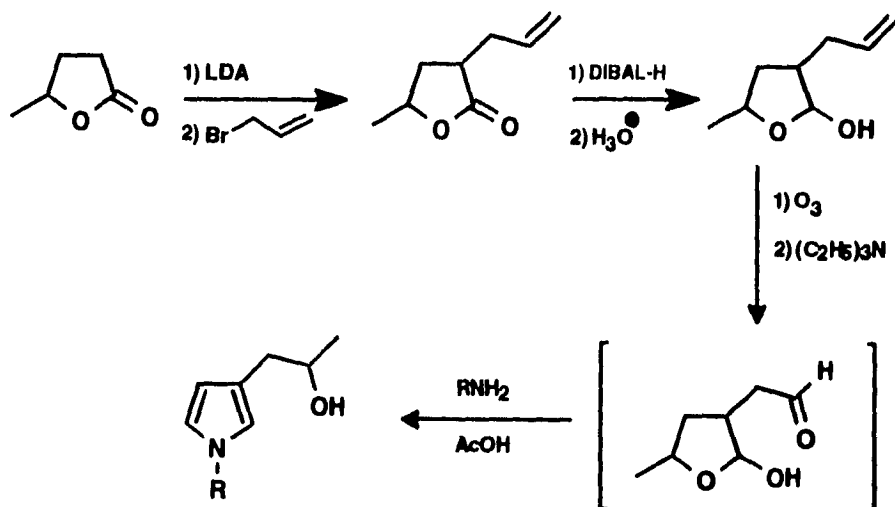


IV. RESULTADOS Y DISCUSION.

Como ya se mencionó con anterioridad, este trabajo presenta una nueva metodología para la síntesis de pirroles, donde además la cadena lateral en la posición 3 del pirrol está funcionalizada con el grupo hidroxilo.

Para lograr este propósito se emplea como materia prima una lactona, la cual mediante una serie de reacciones sencillas como lo son: alquilación, reducción, ozonización y finalmente una ciclización es transformada al pirrol correspondiente. El esquema general de la síntesis se muestra a continuación: Esquema 21.

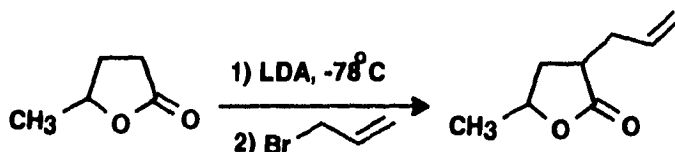
Esquema 21.



1. ALQUILACION.

El primer paso de la secuencia sintética propuesta fue la alquilación de la γ -valerolactona con bromuro de alilo, empleando como base 1.5 equivalentes de diisopropilamido de litio (LDA) en THF anhidro y a -78°C , obteniéndose así la α -alil- γ -valerolactona correspondiente. Esquema 22.

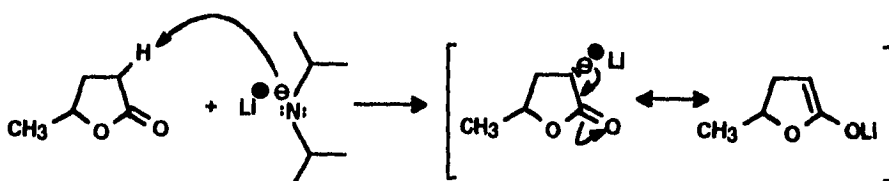
Esquema 22.



Este proceso de alquilación involucra una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) entre la lactona y el bromuro de alilo.

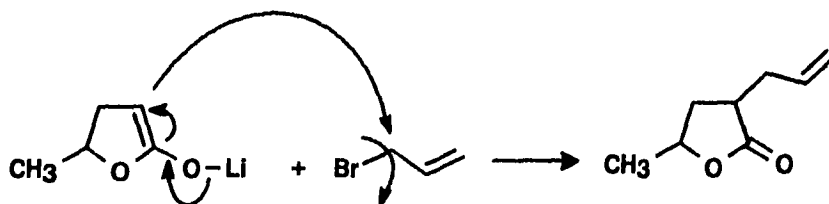
La generación del carbanión se llevó a cabo vía la deprotonación de uno de los hidrógenos ácidos α al grupo carbonilo, es decir, una reacción ácido-base entre la lactona y el LDA, donde el grupo carbonilo puede deslocalizar la carga negativa por resonancia, formándose así el enolato correspondiente. Ver esquema 23.

Esquema 23.



En el momento que se adiciona el bromuro de alilo a la mezcla de reacción, este es atacado por el carbanión de la lactona, formándose así el producto de sustitución deseado. Esquema 24.

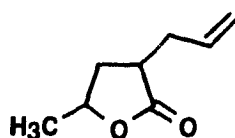
Esquema 24.



El rendimiento obtenido en este primer paso de la secuencia sintética fue del 86 %, el cual es bastante aceptable.

La estructura propuesta para este intermediario es apoyada por el análisis espectroscópico de infrarrojo (IR.) y resonancia magnética protónica (RMN¹H) que se muestra a continuación. Figura 1. Espectros 1 y 2.

Figura 1.



α -allyl- γ -valerolactona

IR. (película, cm^{-1}):

1768 ($\text{C}=\text{O}$); 1642 ($\text{C}=\text{C}$); 3078 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 1178 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$).

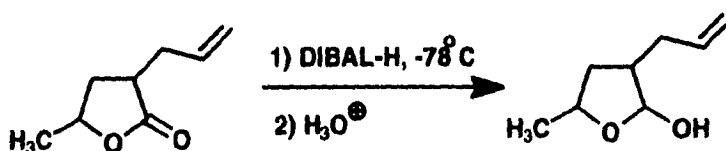
RMN¹H (CDCl_3 , ppm):

1.25 (d, 3H); 1.8-2.8 (m, 5H); 4.5 (q, 1H); 4.8 (dd, 1H); 5.25 (dd, 1H); 5.4-5.9 (m, 1H).

2. REDUCCION.

En el segundo paso de la secuencia sintética se llevó a cabo la reducción de la α -alil- γ -valerolactona, para generar el lactol correspondiente, es decir, el 2-hidroxi-3-alil-5-metiloxolano, empleando para ello 1.5 equivalentes de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), y efectuando la reacción a -78°C . Esquema 25.

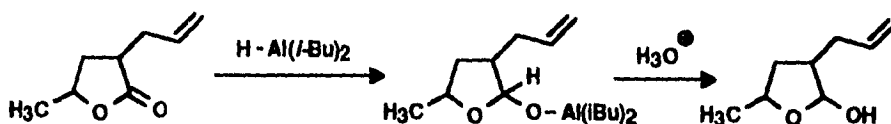
Esquema 25.



El lactol se obtiene con un 85% de rendimiento y su punto de ebullición es de 55°C (5 mm Hg).

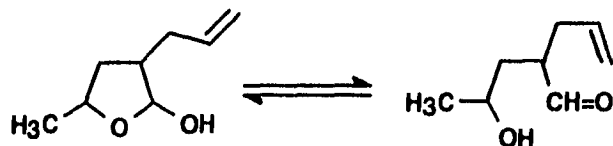
Este proceso de reducción involucra una reacción de adición nucleofílica del hidruro de aluminio hacia el carbono del grupo carbonílico de la lactona, formando el complejo de aluminio correspondiente, el cual es liberado por la adición de ácido clorhídrico al medio de reacción, obteniéndose así el producto deseado. Esquema 26.

Esquema 26.



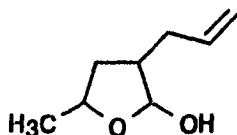
Se puede observar que el lactol contiene un grupo carbonilo protegido en forma de hemiacetal, que es la forma más estable. Esquema 27.

Esquema 27.



El análisis espectroscópico de infrarrojo y resonancia magnética protónica confirman la estructura cíclica pues en el espectro de IR. hay ausencia total de la señal correspondiente al grupo carbonilo, y en el espectro de RMN¹H no se observa la señal para el protón base del aldehído. Figura 2. Espectros 3 y 4.

Figura 2.



2-hidroxi-3-aili-5-metiloxolano

IR. (película, cm⁻¹):

3400 (–OH); 1642 (C=C); 3076 (CH₂=C); 996 (C–O).

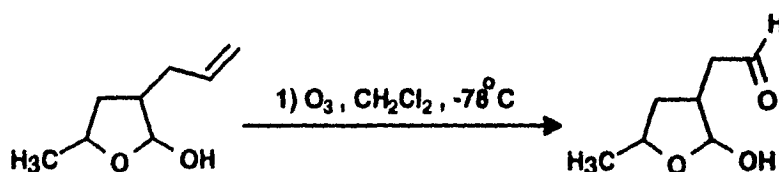
RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.2 (d, 3H); 1.7-1.9 (m, 2H); 2-2.3 (m, 3H); 3.9-4.5 (m, 2H); 4.9 (dd, 1H); 5.1 (dd, 1H); 5.5-6 (m, 1H).

3. OZONIZACION.

Como ya es sabido, la reacción de alquenos con ozono constituye un método importante para la ruptura de dobles enlaces carbono-carbono, y en este caso en particular se llevó a cabo la ozonólisis del grupo alilo del lactol, y posteriormente la mezcla de reacción tratada con trietilamina condujo a la formación del 2-hidroxi-3-(2'-oxoetil)-5-metiloxolano, obteniéndose éste con un 82% de rendimiento y con un punto de ebullición de 69°C (5 mm Hg). Esquema 28.

Esquema 28.



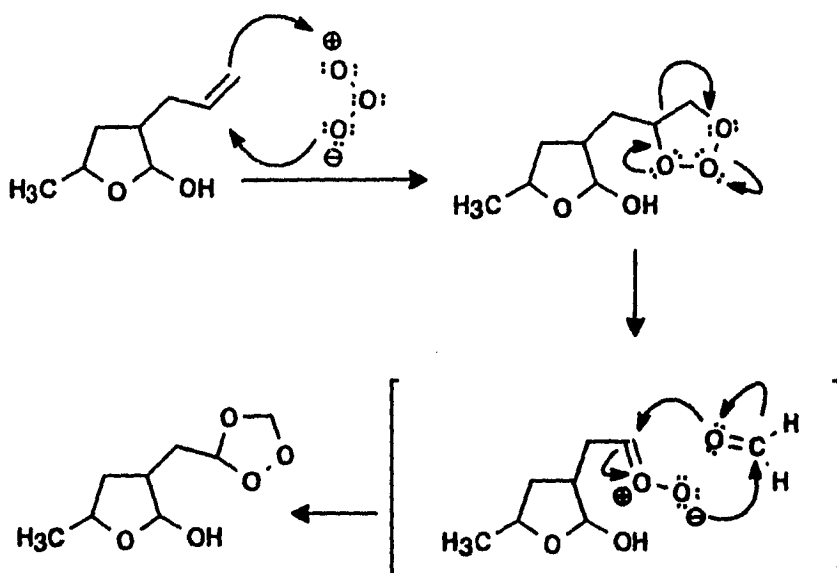
La reacción de ozonólisis se llevó a cabo empleando un generador de ozono de arco eléctrico. El lactol en una disolución de diclorometano y a -78°C se le hizo pasar una corriente de ozono por varios minutos, hasta que la disolución adquirió una coloración azul intenso.

Esta reacción no presentó problemas, ya que es bastante eficiente y fácil de llevar a cabo; de lo único que se debe tener cuidado es mantener la temperatura adecuada y constante, pues ya que a temperaturas mayores puede volverse explosiva la mezcla de reacción.

En este caso el ozono reaccionó con el doble enlace del lactol a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, para formar un aducto conocido como molozónido, el cual es muy inestable (altamente reactivo) y se transpone rápidamente en el ozónido más estable, a través del óxido de carbonilo.

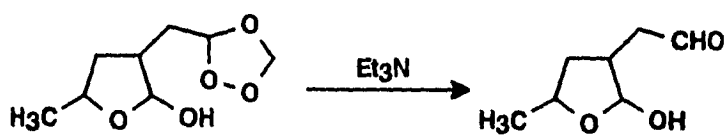
El mecanismo más aceptado para explicar la formación del ozónido es el atribuido a Criegee²⁴, y se muestra en el esquema 29.

Esquema 29.



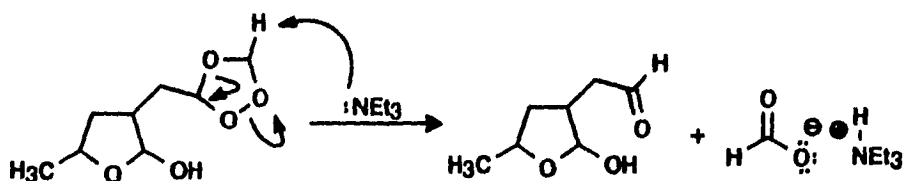
Una vez formado el ozónido se le burbujeó nitrógeno para eliminar el exceso de ozono, y a temperatura ambiente se le adicionaron 2 equivalentes de trietilamina, lo que llevó a la formación del aldehído correspondiente, es decir el 2-hidroxi-3-(2'-oxoetil)-5-metiloxolano. Ver esquema 30.

Esquema 30.



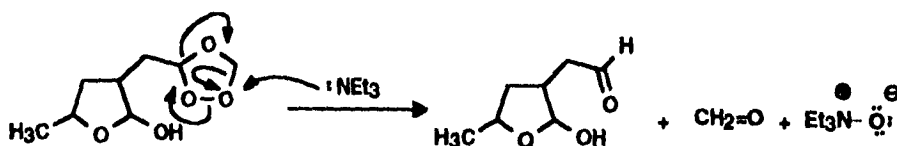
En el esquema 31 se muestra el mecanismo de reacción propuesto en la literatura²⁵, para la obtención del aldehído correspondiente.

Esquema 31.



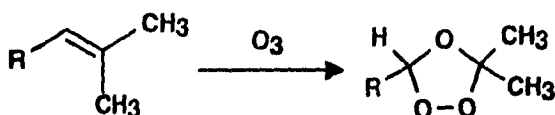
Aunque estos autores postulan este mecanismo, pensamos que la siguiente posibilidad es también químicamente lógica y correcta. Esquema 32.

Esquema 32.



Para descartar entre ambas posibilidades, en un futuro se tiene pensado efectuar la ozonólisis de sustratos del siguiente tipo: (Esquema 33).

Esquema 33.



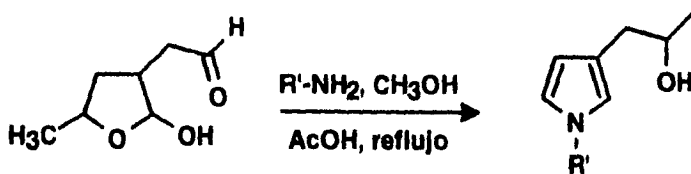
Si la ruptura del ozónido ocurre para dar el correspondiente aldehído y acetona, el primer mecanismo pudiera no ser cierto, y el segundo mecanismo se vería apoyado, por supuesto si la ruptura del ozónido diera el correspondiente ácido carboxílico y acetona, entonces la propuesta de los autores podría ser la correcta.

Así, de esta manera se obtuvo el compuesto 1,4-dicarbonílico en su forma de hemiacetal a partir del cual, mediante una reacción de Paal-Knorr se llegó finalmente a la síntesis de los pirroles 1,3-disustituídos correspondientes.

4.CICLIZACION.

La ciclización del compuesto 1,4-dicarbonílico obtenido en la etapa anterior se realizó con diferentes aminas primarias, tanto alifáticas como aromáticas, calentando a reflujo la mezcla de reacción en metanol y catalizada con unas gotas de ácido acético, de acuerdo con la reacción general de Paal-Knorr²⁶ para la síntesis de pirroles 1,3 disustituídos, este último paso se muestra en el esquema 34.

Esquema 34.



Esta metodología se llevo a cabo con las siguientes aminas primarias:

- a) n-butilamina.
- b) 3-aminopropanol.
- c) terbutilamina.
- d) ciclohexilamina.
- e) anilina.
- f) (R)-(+)- α -metilbencilamina.

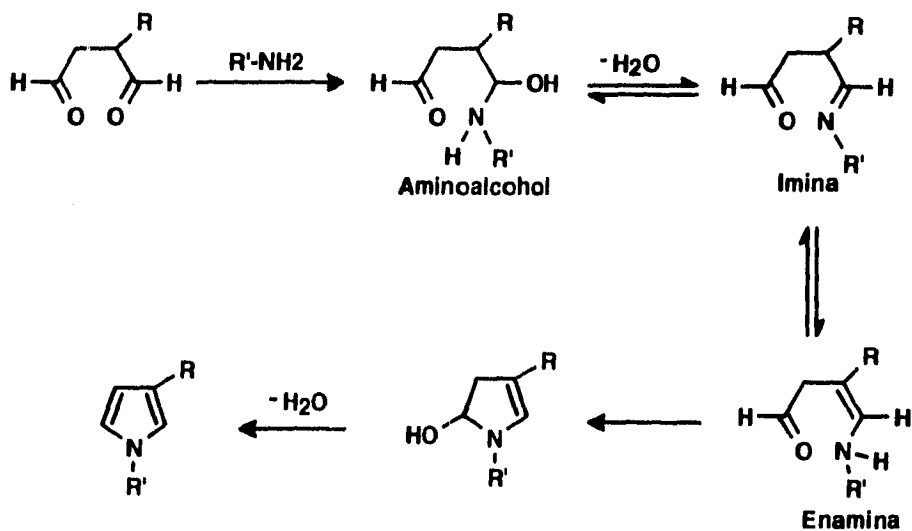
Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

R	R'	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2.0	40
	-(CH ₂) ₃ OH	2.0	33
	-C(CH ₃) ₃	3.0	43
	-C ₅ H ₁₁	2.0	39
	-C ₆ H ₅	3.0	36
	-CH(CH ₃) C ₆ H ₅	3.0	46

Se han propuesto diversas rutas para el mecanismo de reacción de la ciclización, pero la más aceptada es la que involucra la formación del hemiaminal, y de acuerdo con estudios cinéticos, la especie sobre la cual ocurre la ciclización es la enamina, siendo este el paso determinante de la reacción²⁷. Esquema 35.

Esquema 35.



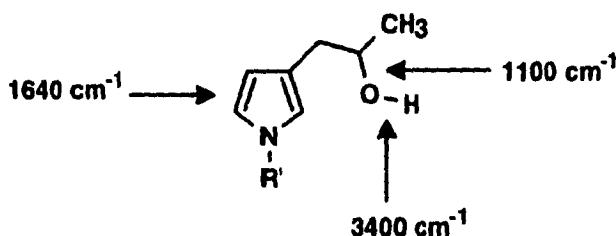
ANALISIS ESPECTROSCOPICO.

El análisis espectroscópico de IR. y RMN¹H presentan una serie de señales características y similares en los seis pirroles obtenidos por la ruta sintética desarrollada en este trabajo.

En los espectros de IR. podemos observar la banda correspondiente al alargamiento del enlace O-H. Esta es generalmente una banda ancha que se observa aproximadamente en 3400 cm⁻¹, típica para un alcohol.

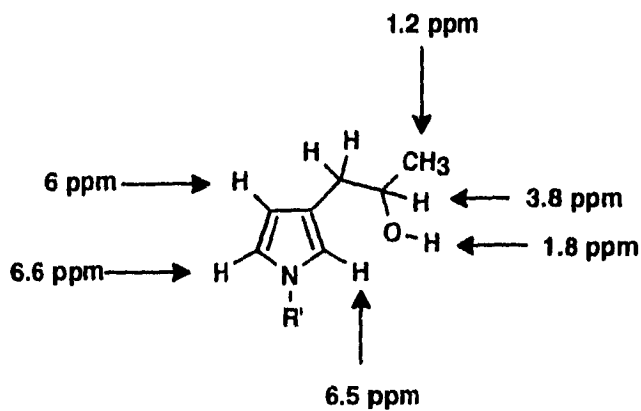
La banda originada por el alargamiento del doble enlace carbono-carbono se localiza aproximadamente en 1640 cm⁻¹ y es intensa y delgada. Finalmente, aparece aproximadamente en 1100 cm⁻¹ la banda correspondiente al alargamiento del enlace carbono-oxígeno, que es característica para un alcohol secundario. Ver figura 3.

Figura 3.



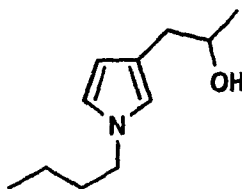
En lo que respecta a la resonancia magnética protónica, podemos observar las señales características para los protones del sistema aromático heterocíclico que aparecen entre 6.0-7.0 ppm. También es característica la señal para el protón base del grupo hidroxilo que se puede observar alrededor de 3.8 ppm. en forma de un multiplete. Aproximadamente en 1.8 ppm. se puede observar un singulete ancho, que corresponde al protón hidroxílico, el cual desaparece del espectro cuando se intercambia con deuterio. Ver la figura 4.

Figura 4.



El resto de las señales de cada espectro dependen de la amina primaria alifática o aromática que se haya utilizado en la etapa de ciclización. Ver los espectros 5-16.

1-butil-3-(2-hidroxipropil)pirrol.



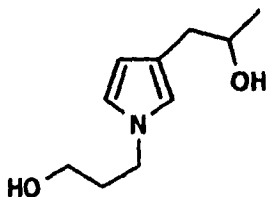
IR. (película, cm^{-1}):

3404 (-OH); 1654 (C=C); 1114 (C-O)

RMN¹H (CDCl_3 , ppm):

0.9 (d, 3H); 1.2 (d, 3H); 1.25 (m, 2H); 1.7 (q, 2H); 2.0 (s, + D_2O , 1H); 2.4 (dd, 1H); 2.6 (d, 1H); 3.75 (t, 2H); 3.6-4.0 (m, 1H), 5.9 (t, 1H) 6.4 (t, 1H); 6.5 (t, 1H).

1-(3-hidroxiopropil)-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.



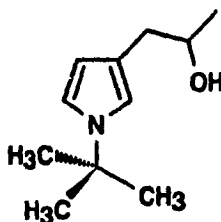
IR. (película, cm^{-1}):

3358 (-OH); 1656 (C=C); 1060 (-CH₂OH); 1118 (-CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.25 (d, 3H); 1.7 (s, +D₂O, 2H); 1.95 (q, 2H); 2.4 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 3.6 (t, 2H); 3.95 (t, 2H); 3.7-4.1 (m, 1H); 6.0 (t, 1H); 6.5 (t, 1H); 6.6 (t, 1H).

1-tButil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.



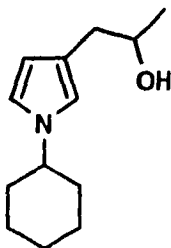
IR. (película, cm^{-1}):

3416 (-OH); 1372 (tBu); 1120 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.2 (d, 3H); 1.5 (s, 9H); 2.15 (s, +D₂O, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.7 (dd, 1H); 3.9 (m, 1H); 6.1 (t, 1H); 6.7 (t, 1H); 6.8 (t, 1H).

1-ciclohexil-3-(2-hidroxipropil)pirrol.



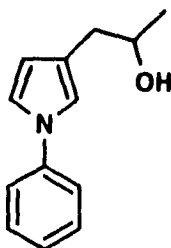
IR. (película, cm⁻¹):

3406 (-OH); 1658 (C=C); 1114 (C-O); 770 ((CH₂)_n).

RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.2 (d, 3H); 1.4-2.1 (m, 10 H); 1.9 (s, +D₂O, 1H); 2.35 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 3.5-4.1 (m, 2H); 5.9 (t, 1H); 6.5 (t, 1H); 6.6 (t, 1H).

1-fenil-3-(2-hidroxipropil)pirrol.



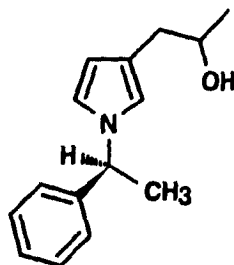
IR. (película, cm⁻¹):

3400 (OH); 3062 (C=C); 1122 (CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.25 (d, 3H); 1.8 (s, +D₂O, 1H); 2.5 (dd, 1H); 2.7 (dd, 1H); 3.85 (m, 1H); 6.2 (t, 1H); 6.9 (t, 1H); 7.0 (t, 1H); 7.35 (s, 1H).

1-((R)-2-feniletil)-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.



IR. (película, cm^{-1}):

3406 (-OH); 1668 (C=C); 1374 (-CH₃); 1072 (-CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm):

1.2 (d, 3H); 1.8 (d, 3H); 2.4 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 2.5 (s, +D₂O, 1H);
3.6-4.2 (m, 1H); 5.35 (c, 1H); 6.1 (t, 1H); 6.6 (t, 1H); 6.7 (t, 1H); 7.1 (t, 2H);
7.3 (t, 3H).

V. CONCLUSIONES.

- 1). A partir de γ -valerolactona y mediante una serie de reacciones sencillas se sintetizaron pirroles 1,3-disustituídos funcionalizados en la posición 3 con un grupo hidroxilo.
- 2). Los rendimientos de los intermediarios de esta ruta sintética fueron bastante buenos, y aunque en la etapa final de ciclización estos se redujeron, este método es práctico y relativamente rápido para preparar pirroles 1,3-disustituídos funcionalizados en el sustituyente de la posición 3.
- 3). A través de este método se puede lograr la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos que presenten actividad óptica, donde para lograr esto sólo es necesario emplear como materia prima una lactona ópticamente activa y/o utilizar una amina adecuada en el último paso de la secuencia sintética propuesta. Además, este método se puede generalizar empleando otras lactonas dada la gran disponibilidad de ellas.
- 4). Este método aporta una ruta nueva y original a los métodos ya reportados para la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos. Además, dada la funcionalidad en la cadena lateral, estos compuestos pueden servir como materia prima en la síntesis de otros productos de interés.

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR. se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 559-B de rejilla y FTIR 1600. Las determinaciones se hicieron en película, las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN¹H fueron registrados en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando como disolvente CDCl_3 y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) , relativas al TMS, utilizando el parámetro δ . Los datos son informados de la siguiente manera: Desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, quintuplete; dd, doble doblete; m, multiplete.

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

Las purificaciones se hicieron por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice 60 (mallas 230-400) Merck y alúmina neutra Brockman I (malla 150) Aldrich.

Las materias primas fueron adquiridas comercialmente de Aldrich.

1. ALQUILACION.

En un matraz redondo de 250 ml de tres bocas, provisto de un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 10.4 ml (0.075 mol) de diisopropilamina disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo seco-acetona a -78°C . A través de una jeringa se agregaron gota a gota 47 ml (0.075 mol) de n-BuLi en hexano y la disolución resultante se mantuvo en agitación durante 15 min. En seguida, 4.73 ml (0.05 mol) de lactona, disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano se adicionaron con jeringa y gota a gota a la mezcla de reacción, y se continuó con la agitación por 15 minutos más. A continuación, se agregaron 17.3 ml (0.143 mol) de bromuro de alilo y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a -78°C y con agitación constante por 1.5 horas.

Una vez transcurrido el tiempo descrito, 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 fase 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.

α -alil- γ -valerolactona.

IR. (película, cm^{-1}): 1768 (C=O); 1642 (C=C); 3078 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 1178 (-C-O-C-).

RMN'H (CDCl_3 , ppm): 1.25 (d, 3H); 1.8-2.8 (m, 5H); 4.5 (q, 1H); 4.8 (dd, 1H); 5.25 (dd, 1H); 5.4-5.9 (m, 1H).

2. REDUCCION.

En un matraz de 2 bocas de 100 ml, provisto de un agitador magnético, y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.045 mol de lactona alquilada disuelta en 40 ml de tolueno, y la disolución se enfrió en un baño de hielo seco-acetona a - 78°C. A continuación se agregaron 42 ml de una disolución de DIBAL-H en tolueno (1.5 M) con una jeringa y gota a gota. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante una hora y después se agregaron 50 ml de una disolución de HCl 2M y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente.

Las 2 fases formadas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos se juntaron con la fase orgánica y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml), y después con una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml). El extracto final se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

2-hidroxi-3-ali-5-metiloxolano.

IR. (película, cm^{-1}): 3400 (-OH); 1642 (C=C); 3076 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 996 (C-O).

RMN'H (CDCl_3 , ppm): 1.2 (d, 3H); 1.7-1.9 (m, 2H); 2-2.3 (m, 3H); 3.9-4.5 (m, 2H); 4.9 (dd, 1H); 5.1 (dd, 1H); 5.5-6 (m, 1H).

3. OZONIZACION.

En un aparato para burbujear gases se colocaron 0.035 mol 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 intensa. Después se burbujó 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 agregaron 7.5 ml (0.06 mol) 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 (2 x 50 ml), los extractos se juntaron con la fase orgánica y se lavaron con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y después con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente.

4. CICLIZACION CON AMINAS PRIMARIAS.

En un matraz de dos bocas, provisto con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 3 mmol del aldehído, 10 ml de metanol, 1.5 equivalentes de la amina primaria y unas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se puso a reflujo y el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:2 (v/v). Una vez que la reacción se completó, el metanol se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de diclorometano, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 ml), y después con (3 x 10 ml) de solución saturada de cloruro 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. Los pirroles obtenidos fueron líquidos, ligeramente amarillos, los cuales se fueron descomponiendo con el paso del tiempo.

1-butil-3-(2-hidroxi)propil)pirrol.

IR. (película, cm^{-1}): 3404 (-OH); 1654 (C=C); 1114 (C-O)

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 0.9 (d, 3H); 1.2 (d, 3H); 1.25 (m, 2H); 1.7 (q, 2H); 2.0 (s, +D₂O, 1H); 2.4 (dd, 1H); 2.6 (dd, 1H); 3.75 (t, 2H); 3.6-4.0 (m, 1H), 5.9 (t, 1H); 6.4 (t, 1H); 6.5 (t, 1H).

1-(3-hidroxiopropil)-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.

IR. (película, cm⁻¹): 3358 (-OH); 1656 (C=C); 1060 (-CH₂OH); 1118 (-CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 1.25 (d, 3H); 1.7 (s, +D₂O, 2H); 1.95 (q, 2H); 2.4 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 3.6 (t, 2H); 3.95 (t, 2H); 3.7-4.1 (m, 1H); 6.0 (t, 1H); 6.5 (t, 1H); 6.6 (t, 1H).

1-tButil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.

IR. (película, cm⁻¹): 3416 (-OH); 1372 (tBu); 1120 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 1.2 (d, 3H); 1.5 (s, 9H); 2.15 (s, +D₂O, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.7 (dd, 1H); 3.9 (m, 1H); 6.1 (t, 1H); 6.7 (t, 1H); 6.8 (t, 1H).

1-ciclohexil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.

IR. (película, cm⁻¹): 3406 (-OH); 1658 (C=C); 1114 (C-O); 770 ((CH₂)_n).

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 1.2 (d, 3H); 1.4-2.1 (m, 10 H); 1.9 (s, +D₂O, 1H); 2.35 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 3.5-4.1 (m, 2H); 5.9 (t, 1H); 6.5 (t, 1H); 6.6 (t, 1H).

1-fenil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.

IR. (película, cm⁻¹): 3400 (OH); 3062 (C=C); 1122 (CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 1.25 (d, 3H); 1.8 (s, +D₂O, 1H); 2.5 (dd, 1H); 2.7 (dd, 1H); 3.85 (m, 1H); 6.2 (t, 1H); 6.9 (t, 1H); 7.0 (t, 1H); 7.35 (s, 1H).

1-((R)-2-feniletil)-3-(2-Hidroxiopropil)pirrol.

IR. (película, cm⁻¹): 3406 (-OH); 1668 (C=C); 1374 (-CH₃); 1072 (-CH-OH).

RMN¹H (CDCl₃, ppm): 1.2 (d, 3H); 1.8 (d, 3H); 2.4 (dd, 1H); 2.65 (dd, 1H); 2.5 (s, +D₂O, 1H); 3.6-4.2 (m, 1H); 5.35 (c, 1H); 6.1 (t, 1H); 6.6 (t, 1H); 6.7 (t, 1H); 7.1 (t, 2H); 7.3 (t, 3H).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. H. J. Anderson; M. Artico; G. P. Bean; D. J. Chadwich; N. Dennis; A. Gossaver; A. H. Jackson; C. E. Loader; P. Nesvadba; M. P. Sames. Pyrroles, Part One. Chapter 2, 105-293 (1990). John Wiley and Sons.
2. A. R. Katritzky; C. W. Rees. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4, part 3, 377-442 (1984). Pergamon Press, N. Y.
3. M. Salmón; M. Saloma., Electrochimica Acta., **34**, 117 (1989).
4. P. Andrieux; P. Audebert; P. Hapiot; J. M. Saveant., J. Am. Chem. Soc. **112**, 2439 (1990).
5. Ch. R. Martín; L. S. Yan Dyke; Z. Cai; W. Liang. J. Am. Chem. Soc. **112**, 8976 (1990).
6. L. A. Paquette. Fundamentos de Química Heterocíclica. Ed. Limusa, México, 1987.
7. A. R. Katritzky; C. W. Rees. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4, part 3, 313-376 (1984). Pergamon Press, N. Y.
8. H. J. Anderson; Loader; E. Charles. Synthesis, 353-364 (1985).
9. D. M. Bailey; R. E. Johnson. Org. Synth. **51**, 100 (1971).
10. J. W. Harbuck; H. J. Rapoport. J. Org. Chem. **37**, 3610 (1972).
11. J. Muchowski; D. R. Solas. Tetrahedron Lett. **24** (33), 3455 (1983).
12. A. P. Kozkowsky; X. Cheng. J. Org. Chem. **49**, 3239 (1984).
13. D. R. Solas; T. Tidwell; D. R. Artis; J. M. Muchowski. J. Org. Chem. **55**, 6317 (1990).
14. J. Rokach; P. Hamel; M. Kakushima; G. M. Smith. Tetrahedron Lett. **22**, 49, 4901 (1981).
15. M. Kakushima; R. Frenette. J. Org. Chem. **49**, 2025 (1984).
16. J. Muchowski; De Sales; R. Greenhouse. J. Org. Chem. **47**, 3668 (1982).

17. K. E. Teo; G. Barnett; H. Anderson; C. Loader. Can. J. Chem. **56**, 221 (1978).
18. H. J. Hiraoka. Chem. Soc. Chem. Comm. 1306 (1970).
19. T. Nishio; M. Sugawara; Y. Omote. J. Het. Chem. **16**, 815 (1979).
20. M. Juárez Gómez . Tesis Profesional: Síntesis de Pirroles 1,3-disustituídos. México, D. F. 1993.
21. B. Flores Pérez. Tesis de grado: Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos. México, D. F. 1992.
22. M. Martínez Yepes. Tesis Profesional: Síntesis de pirroles 1,3 disustituídos. México, D. F. 1993.
23. H. García Ortega . Tesis Profesional: Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3- disustituídos a partir de nitrilos. México, D. F. 1993.
24. P. S. Bailey. Ozonation in Organic Chem. Vol. I and II. Academic Press. N. Y.
25. Yung-Son. Synth. Comm. **23**, 1543 (1993).
26. T. L. Gilchrist. Heterocyclic Chem. 2nd Edition. Longman Scientific and Technical. Hong Kong (1992).
27. V. Amarnath; D. Anthony; D. Graham. J. Org. Chem. **56**, 6924 (1991).

VIII. ESPECTROSCOPIA.

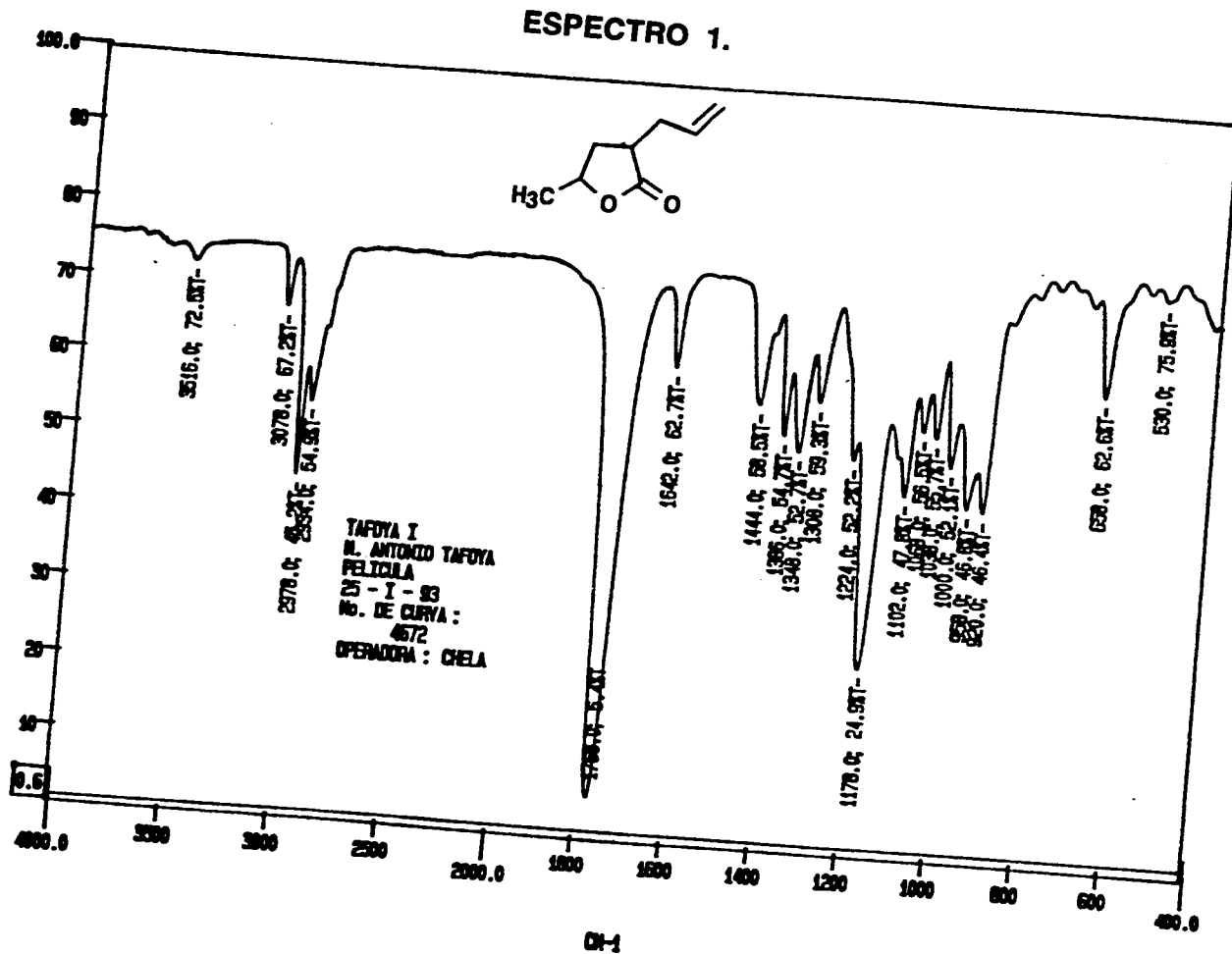
ESPECTRO 1.	α -alil- γ -valerolactona.	IR.
ESPECTRO 2.	α -alil- γ -valerolactona.	RMN'H
ESPECTRO 3.	2-hidroxi-3-alil-5-metiloxolano.	IR.
ESPECTRO 4.	2-hidroxi-3-alil-5-metiloxolano.	RMN'H
ESPECTRO 5.	1-butil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 6.	1-butil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H
ESPECTRO 7.	1-(3-hidroxiopropil)-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 8.	1-(3-hidroxiopropil)-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H
ESPECTRO 9.	1-tButil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 10.	1-tButil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H
ESPECTRO 11.	1-ciclohexil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 12.	1-ciclohexil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H
ESPECTRO 13.	1-fenil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 14.	1-fenil-3-(2-hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H
ESPECTRO 15.	1-((R)-2-feniletil)-3-(2-Hidroxiopropil)pirrol.	IR.
ESPECTRO 16.	1-((R)-2-feniletil)-3-(2-Hidroxiopropil)pirrol.	RMN'H

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

FALLA DE ORIGEN

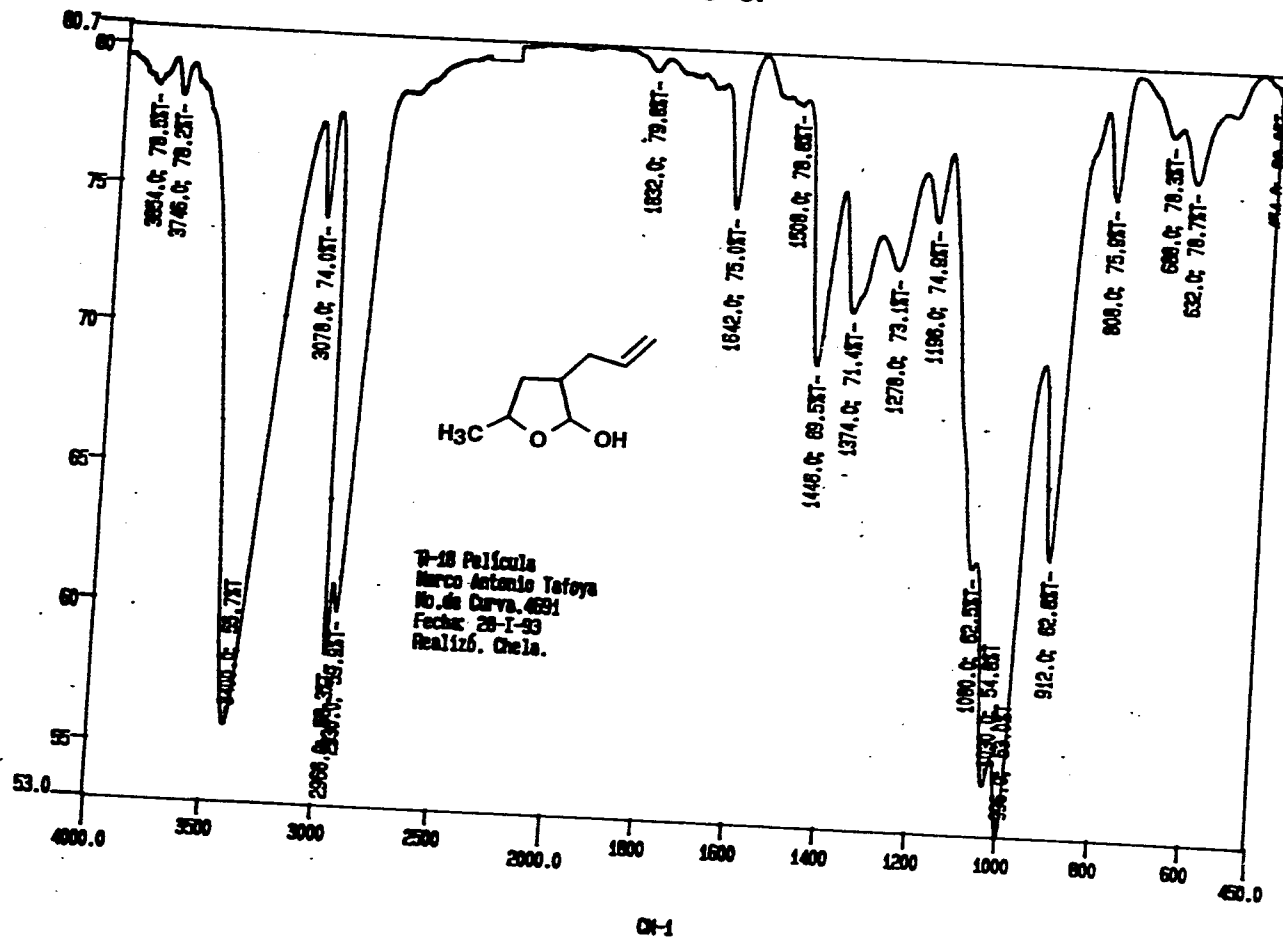
87



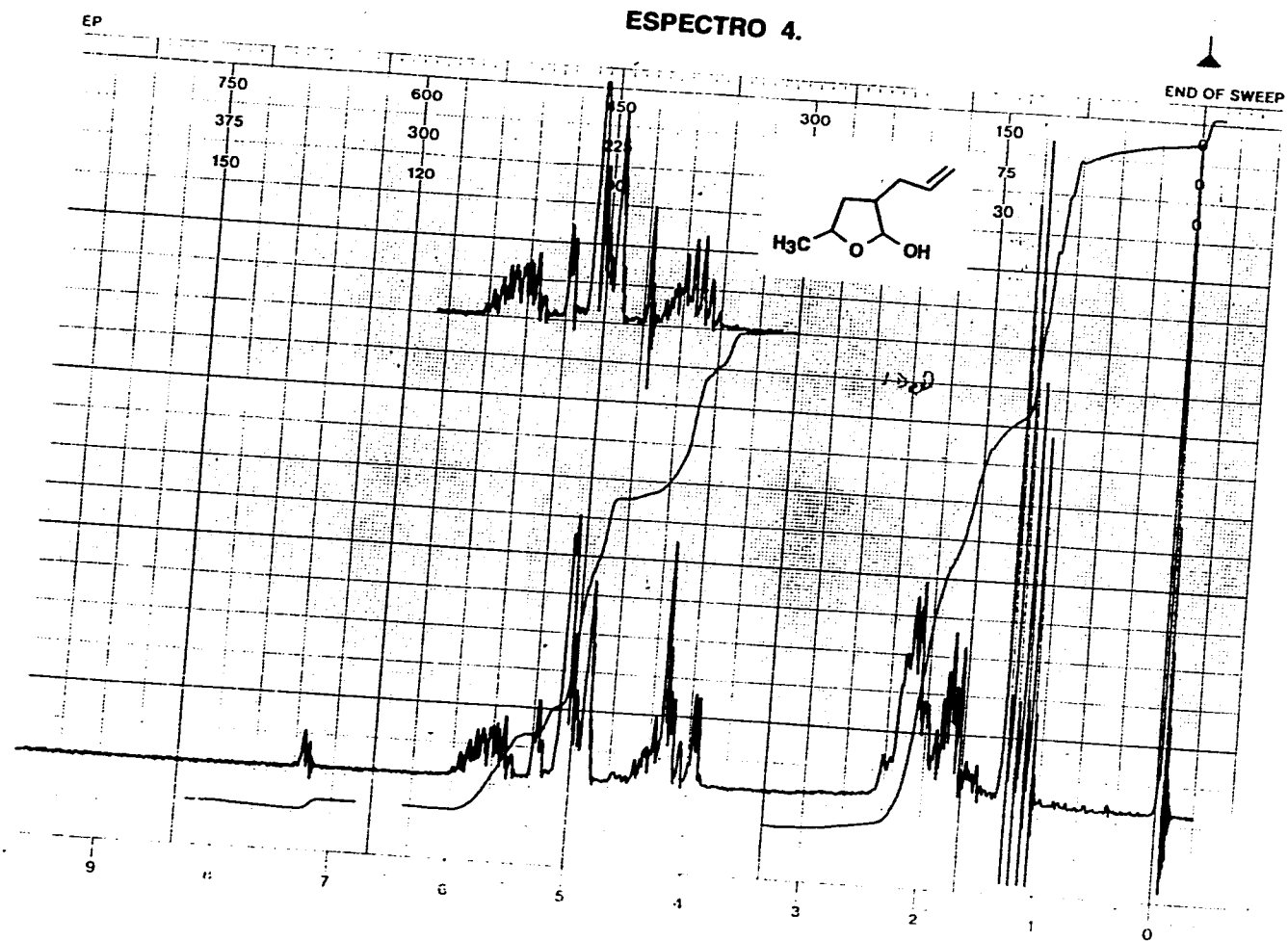
FALLA DE ORIGEN

ST

ESPECTRO 3.

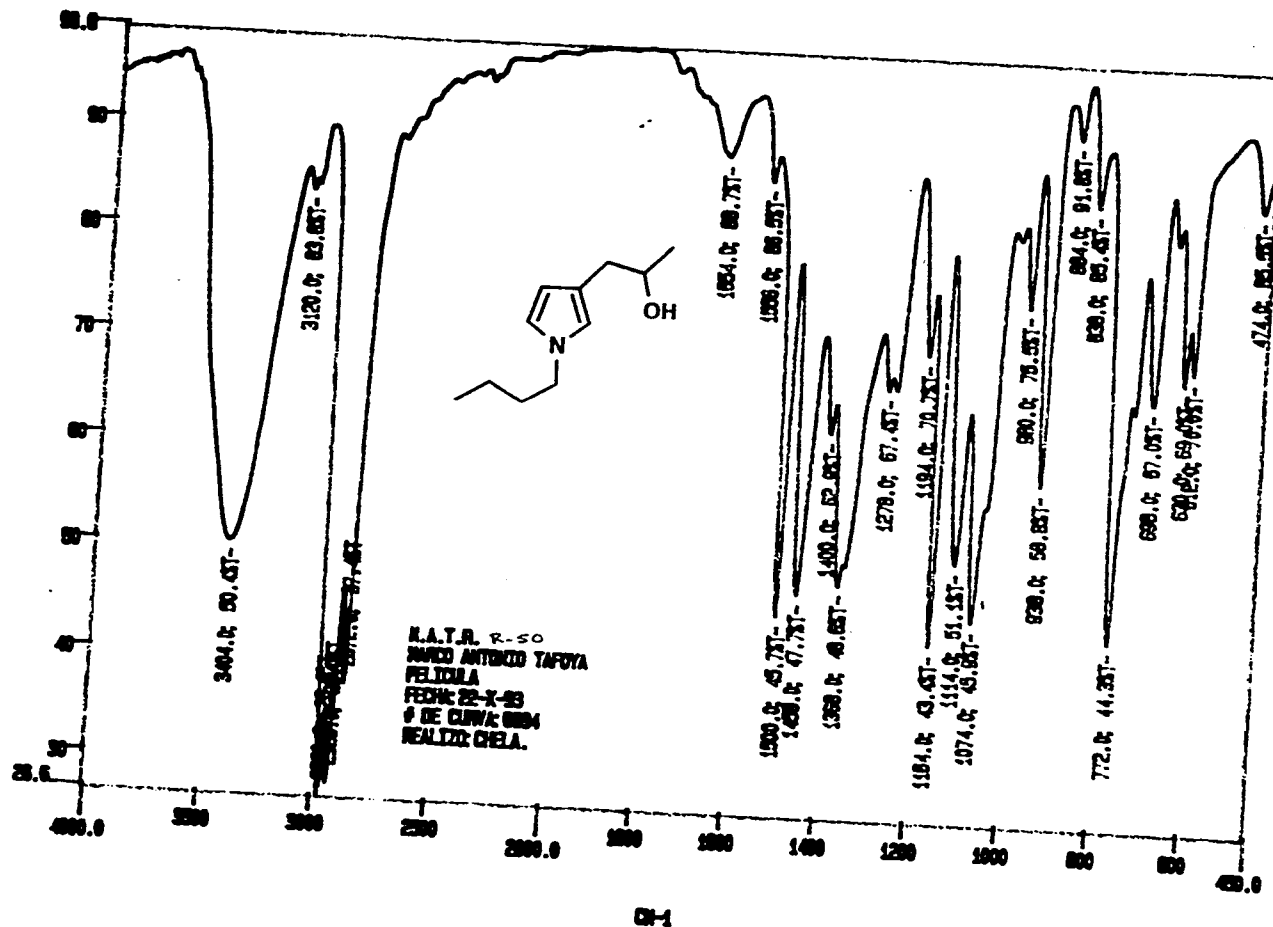


FALLA DE ORIGEN



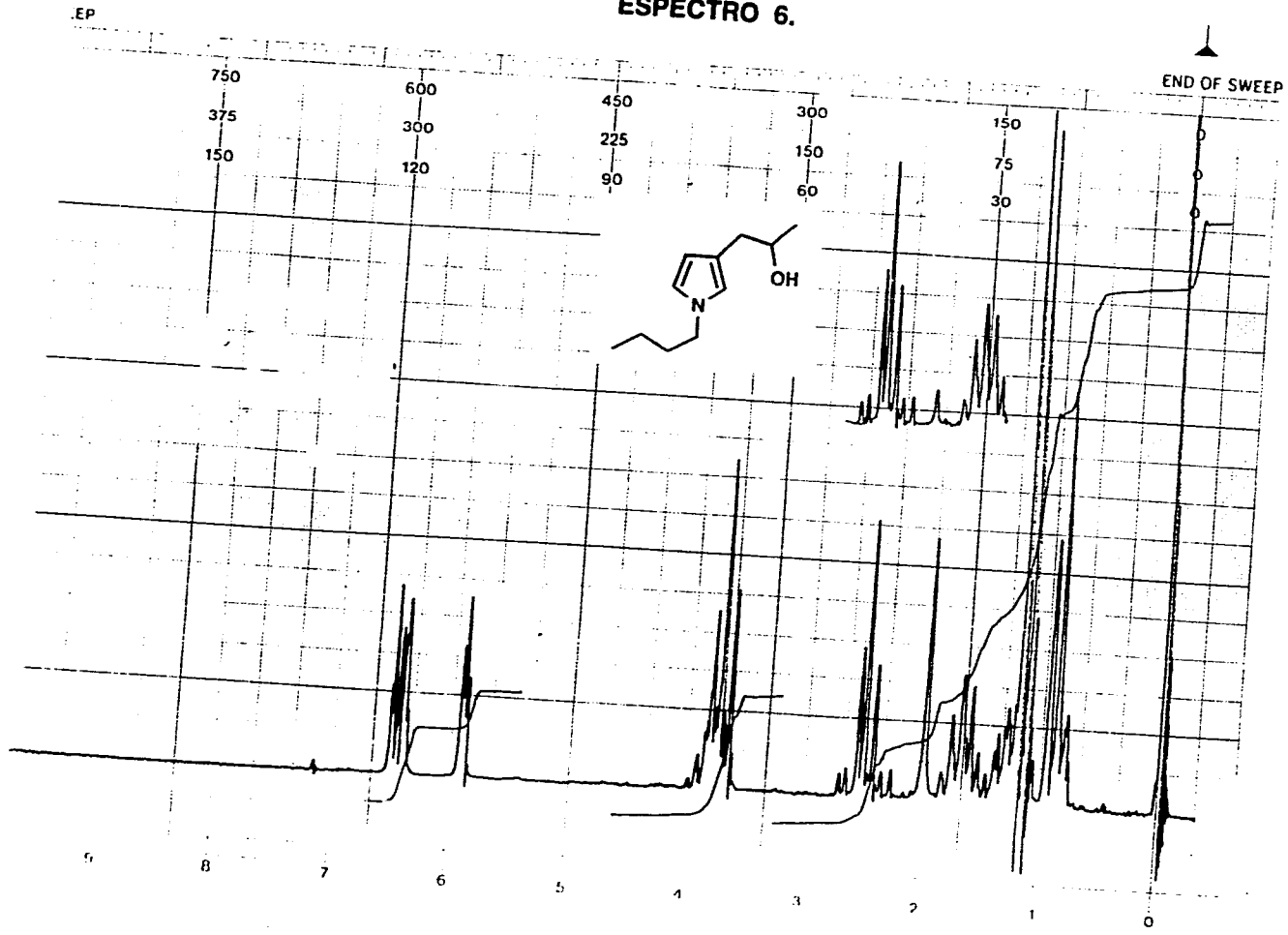
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 5.



FALLA DE ORIGEN

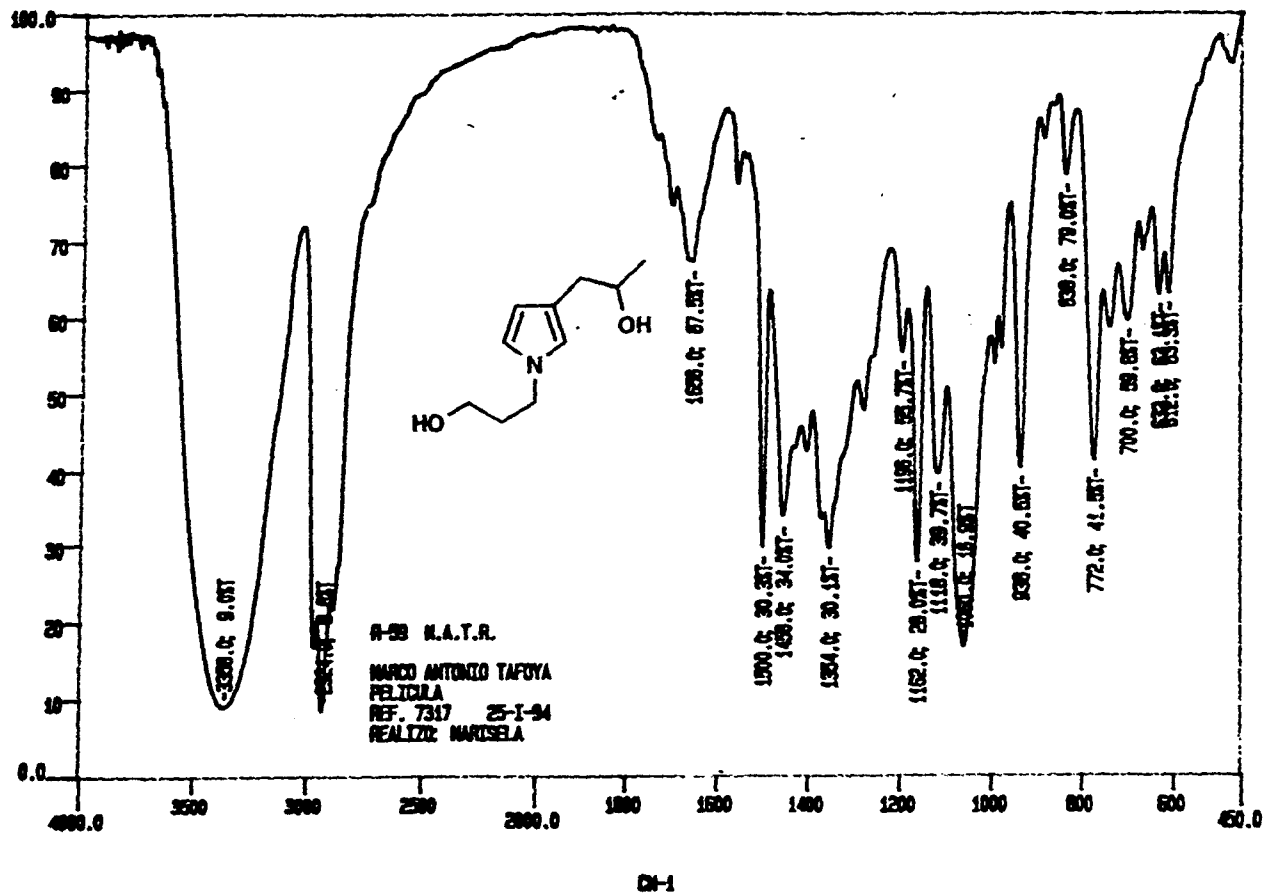
ESPECTRO 6.



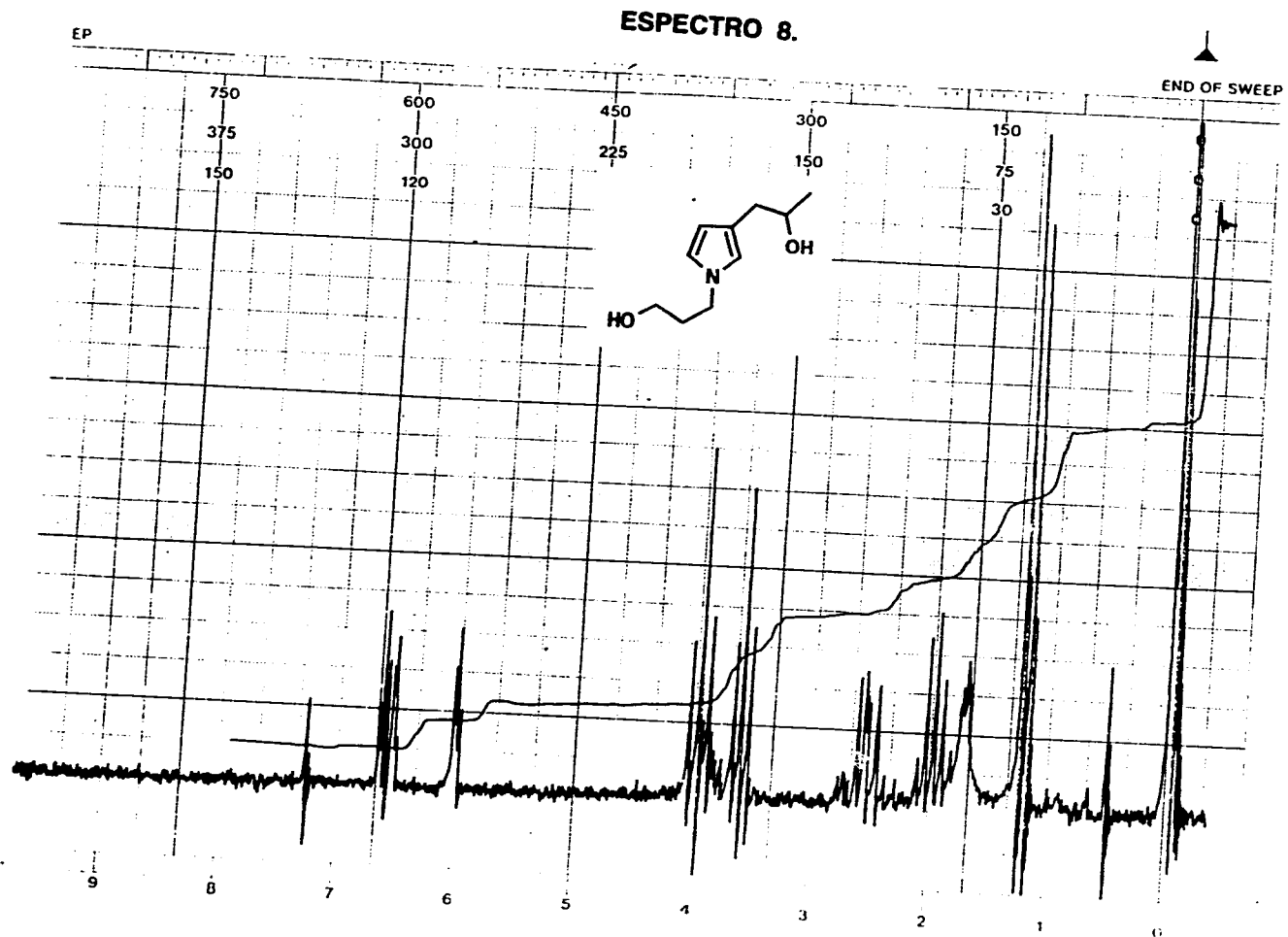
FALLA DE ORIGEN

87

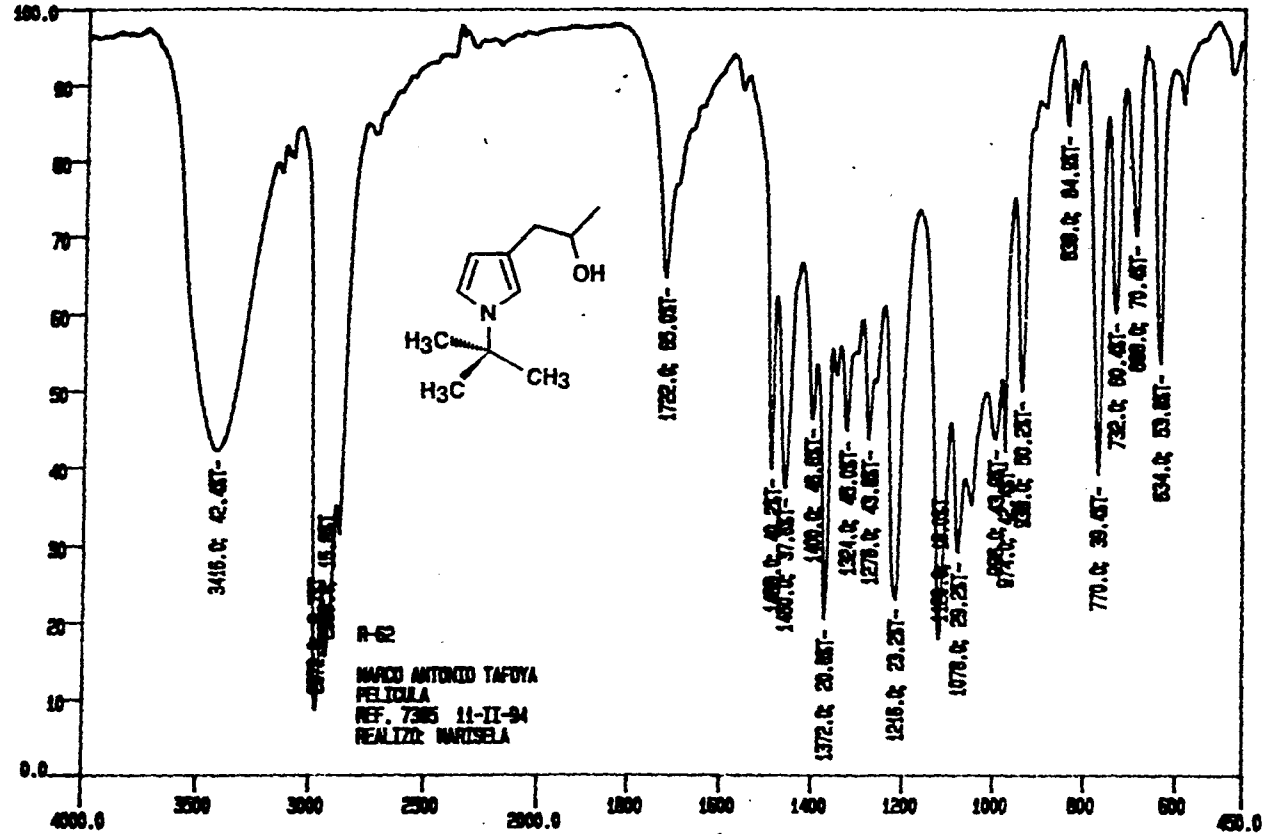
ESPECTRO 7.



FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO 9.

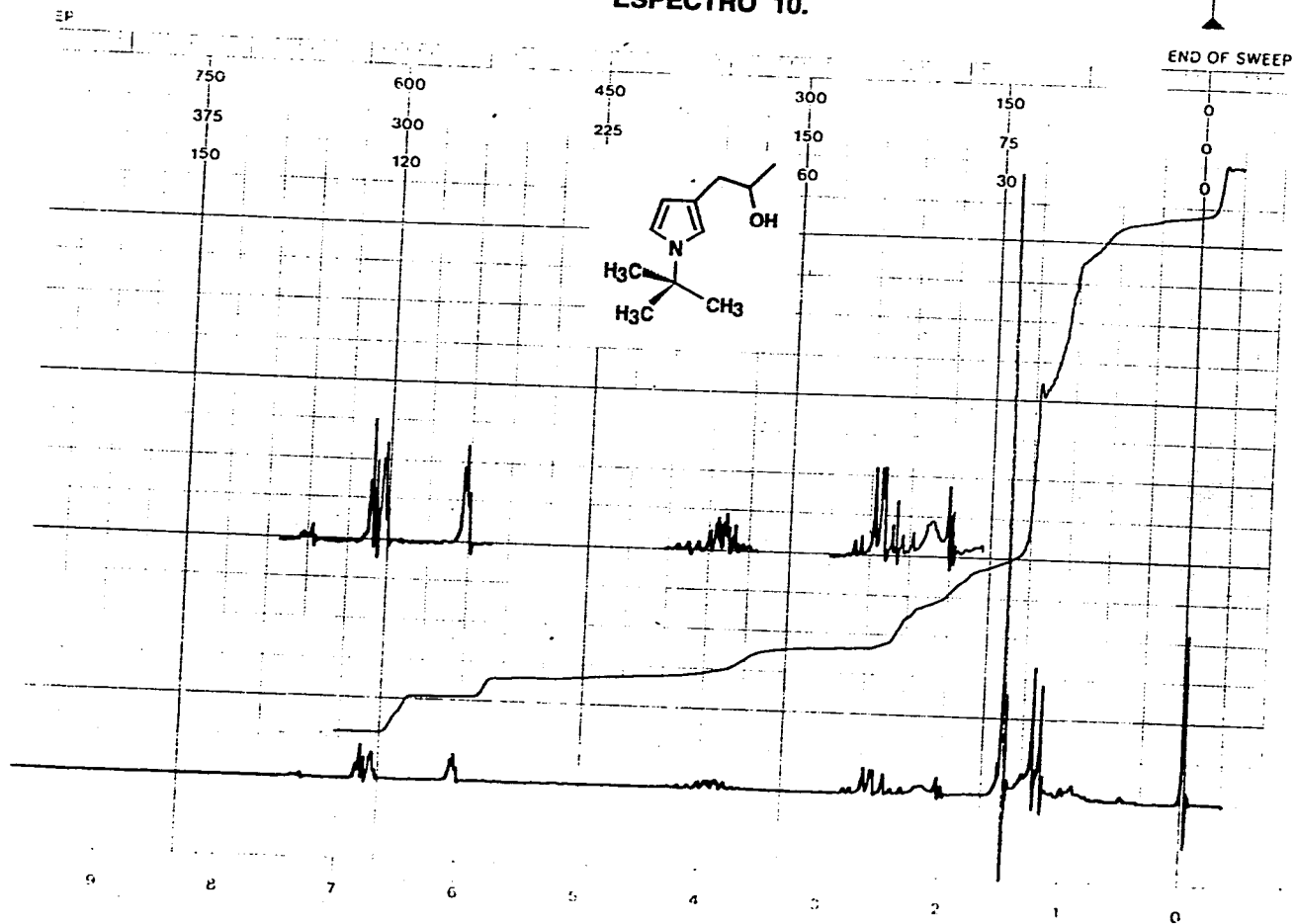


F. R.
 MARCO ANTONIO TAFUYA
 PELICULA
 REF. 7385 11-II-94
 REALIZO: MARISOLA

FALLA DE ORIGEN

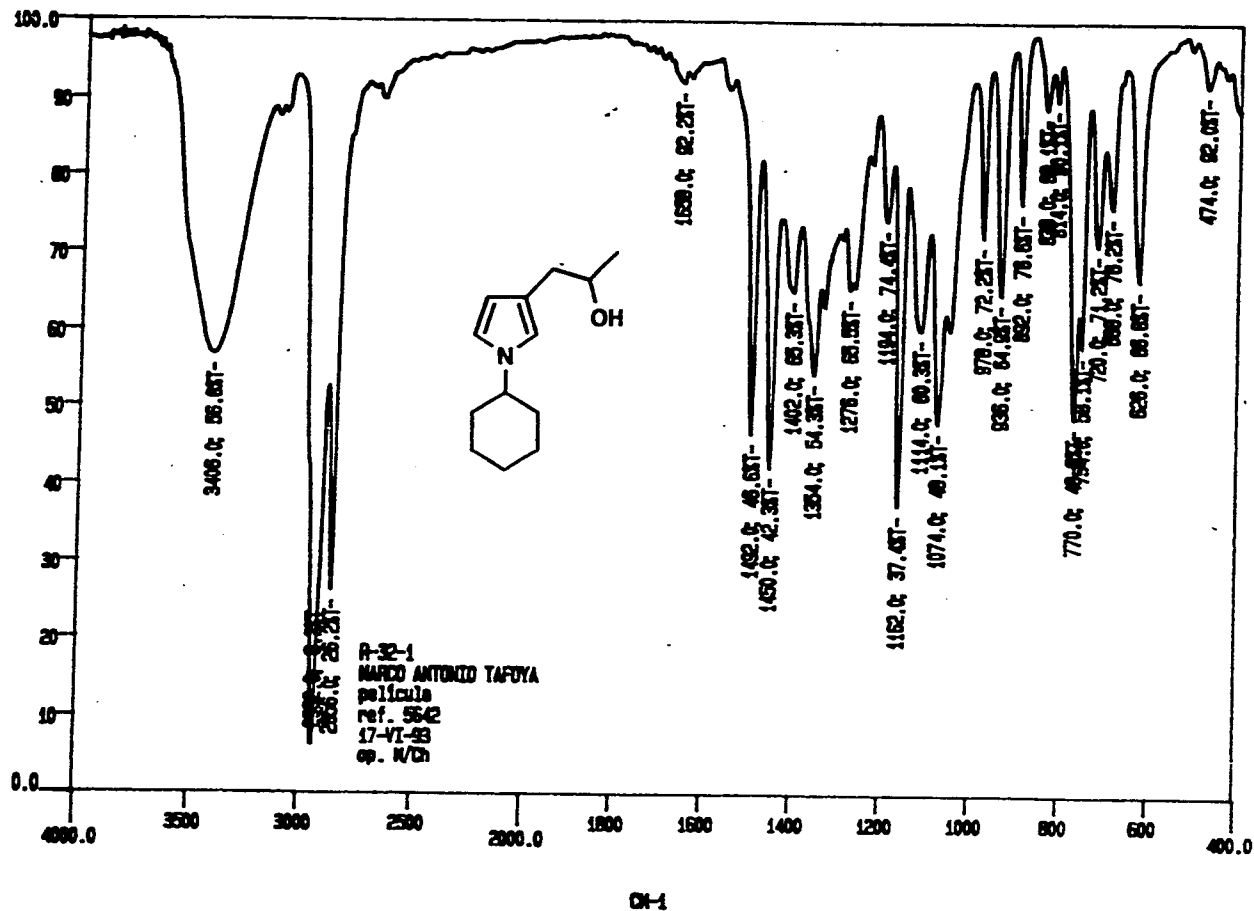
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 10.

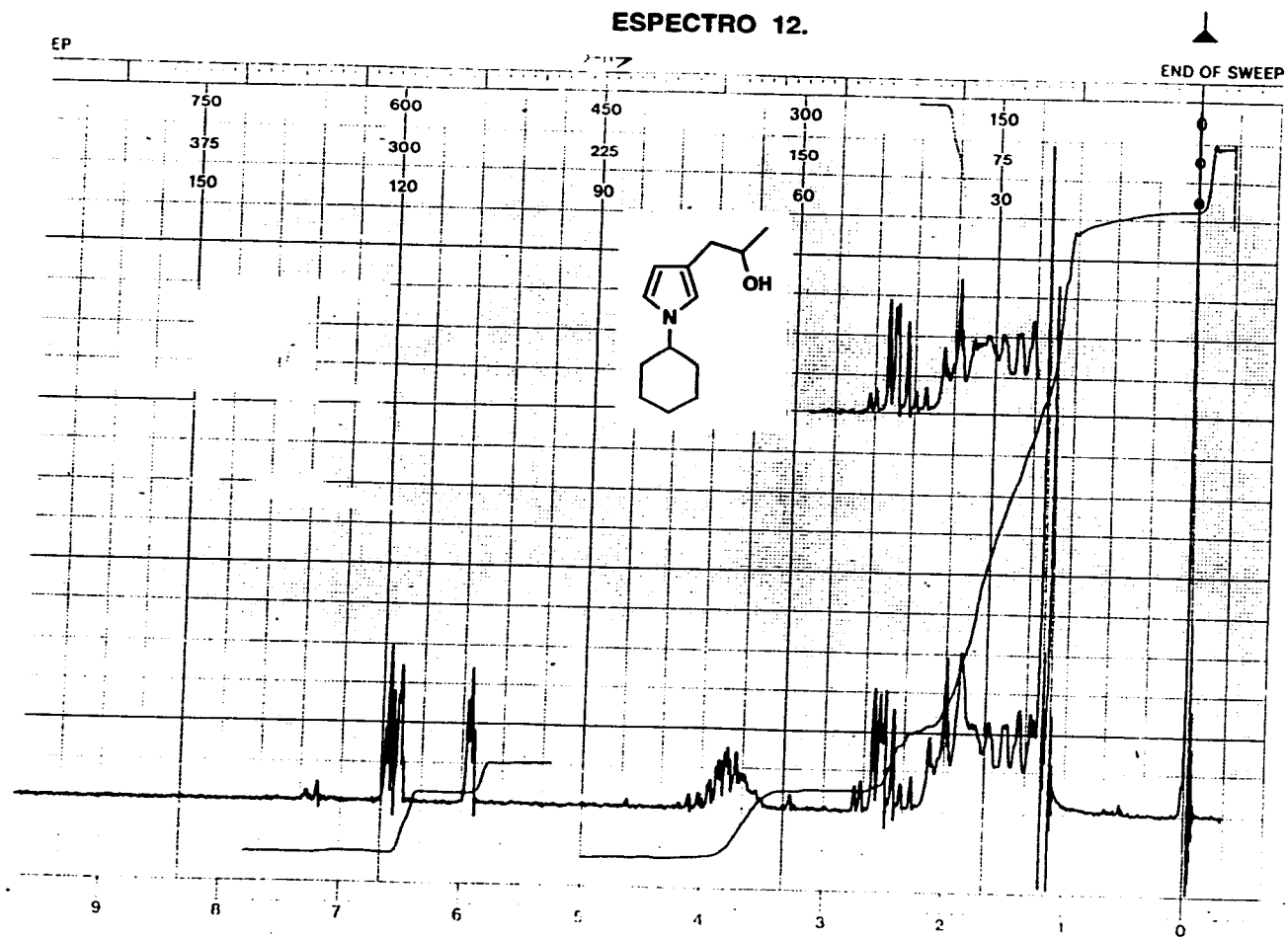


FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 11.

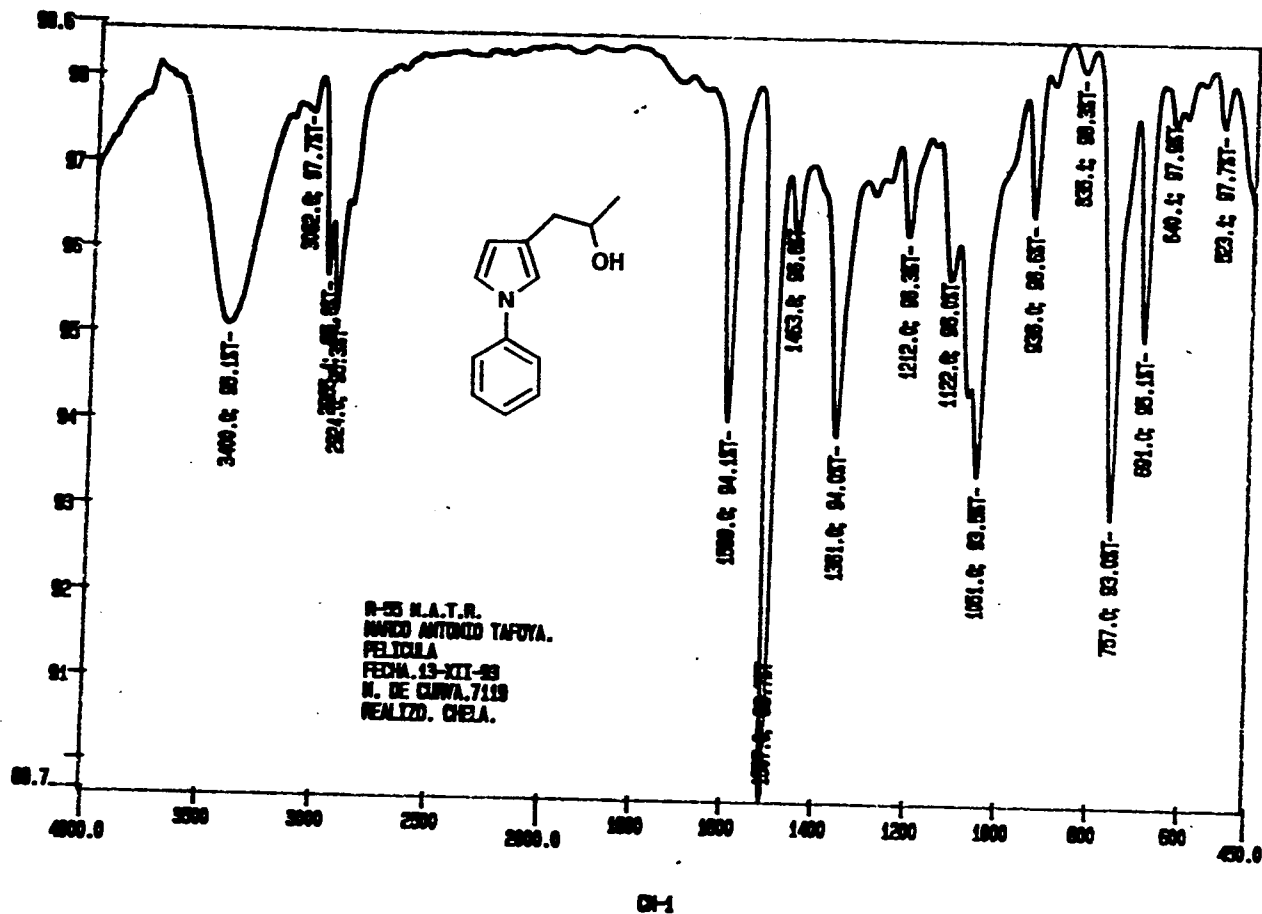


FALLA DE ORIGEN

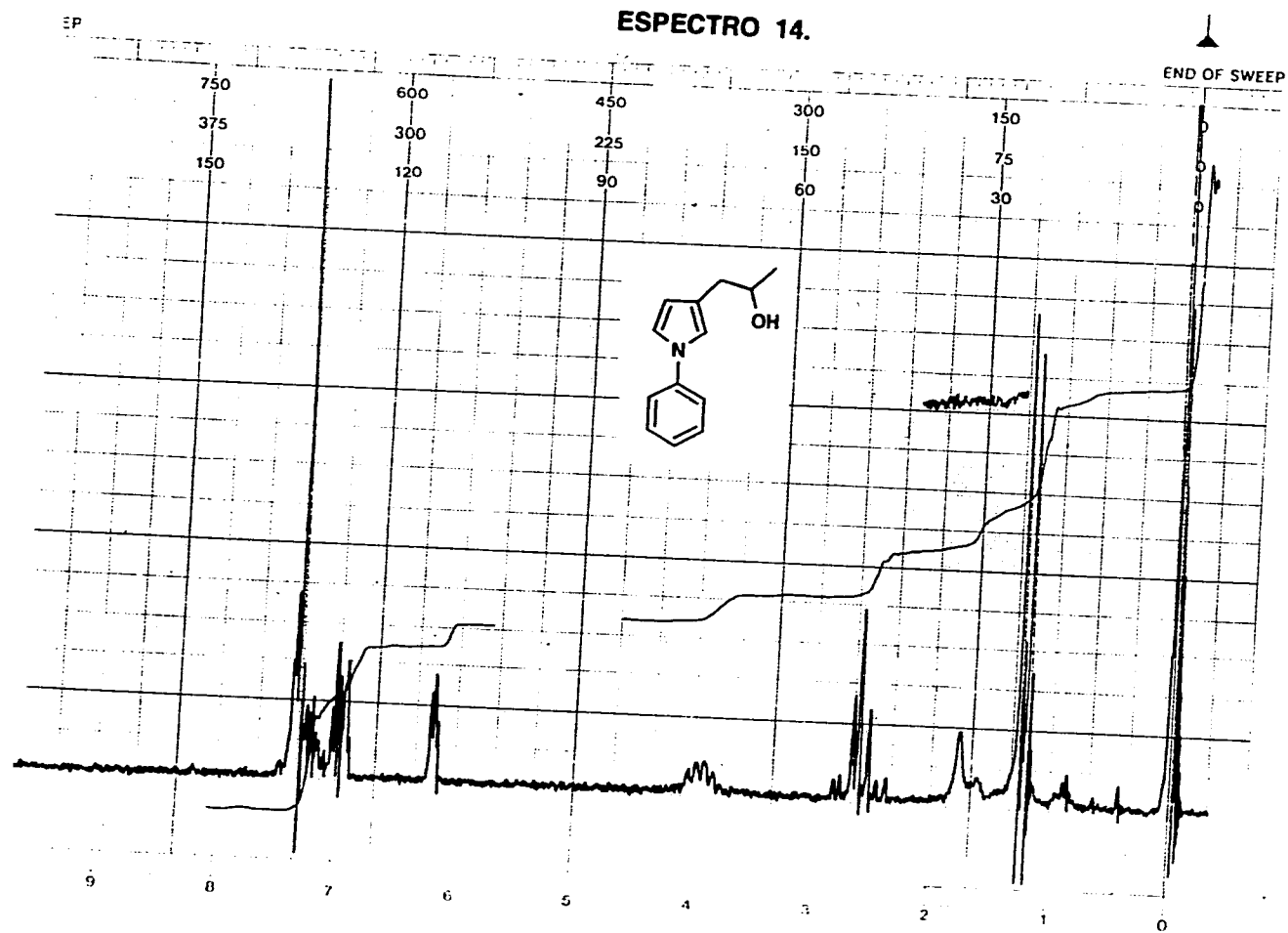


FAJLA DE N

ESPECTRO 13.



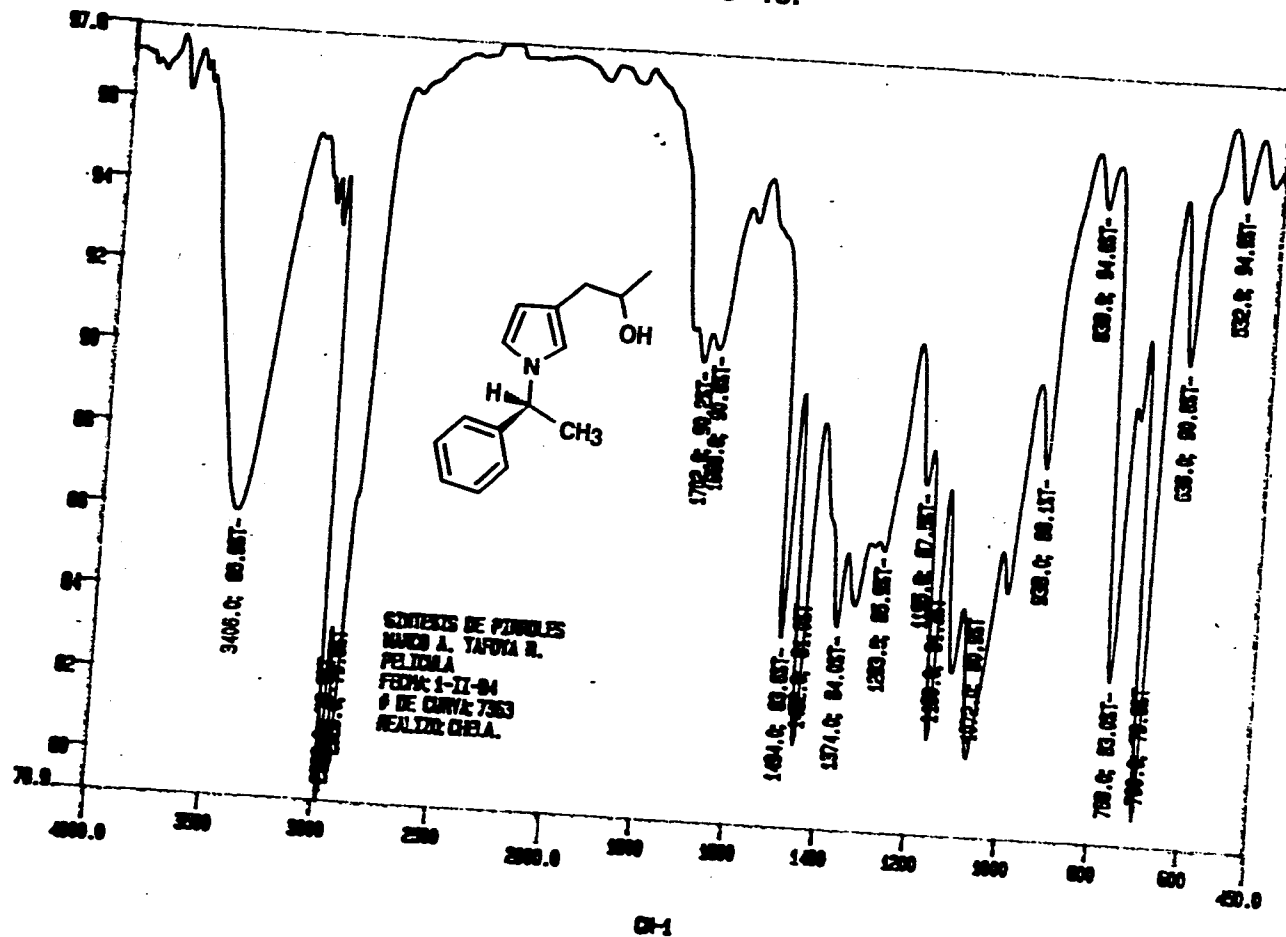
FALLA DE OMIS.



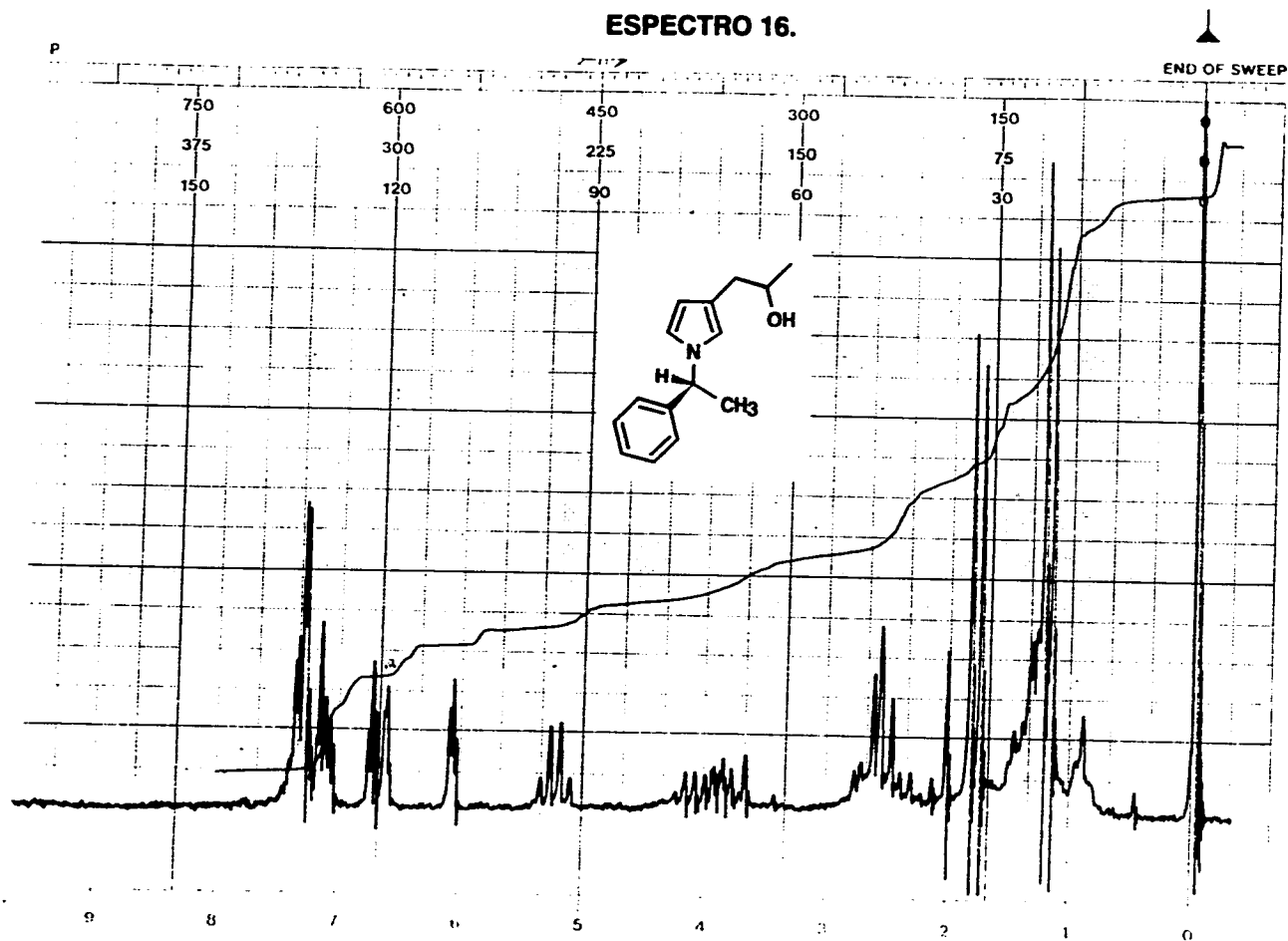
FALLA DE OMIC

27

ESPECTRO 15.



ESPECTRO 16.



FALLA DE ORIGEN