



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE PAAL-KNORR PARA
LA SÍNTESIS DE PIRROLES. ESTUDIO DEL EFECTO
DE LA BASICIDAD DE AMINAS AROMÁTICAS EN
LA OBTENCIÓN DE PIRROLES
2,5-DIMETIL-1-ARILSUSTITUIDOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
JUAN GÓMEZ DUEÑAS



MÉXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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	Prof. Gloria Pérez Cendejas
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Prof. Fernando León Cedeño
1er. suplente	Prof. José Gustavo Avila Zarraga
2do. suplente	Prof. Blas Flores Pérez

Sitio donde se desarrolló la tesis:

Laboratorio 203, Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.

Asesor de Tesis:



Q. Fernando León Cedeño.

Sustentante:



Juan Gómez Dueñas.

A mi Madre;
a ella le debo todo lo que soy.

DEDICATORIAS

A mi madre: Agustina Dueñas Sánchez.

A mis hermanos: Rocio,
Carlos,
Araceli y
Verónica.

A mi sobrino: Luis Manuel
y el que está por llegar.

A la familia Dueñas.

A mis compañeros y amigos del Lab. 203.

A la generación de Químicos '87.

A mis amigos:

Gabriel, Lourdes, Ignacio, Oscar, Lety,

Enrique, Daniel, Elena, Odilia, Martha,

José Luis, Lilia, Griselda, José, Gloria,

Nidia, Maru, Martha, Natalia, Beatriz.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer muy especialmente al Q. Fernando León Cedeño por brindarme la oportunidad de trabajar con él, así como por su amistad, enseñanzas, apoyo y dirección de la presente tesis.

Así mismo agradezco la colaboración siempre importante de las siguientes personas:

A la Q. Alejandrina Acosta Huerta, Irene y el M. en C. Héctor Ríos por la elaboración de los espectros de RMN ¹H.

A la Q. Marisela Gutiérrez Franco y Q.F.B. Graciela Chávez por la determinación de los espectros de I.R.

Al M. en C. Blas Flores Pérez y Margarita Romero Avila por su contribución en el desarrollo de este trabajo.

Al H. Jurado

A la Facultad de Química.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México.**

Esta tesis se realizó gracias al apoyo económico otorgado por la Secretaría de Actualización y Superación Académica dentro del Subprograma 127. "Formación Básica en la Investigación".

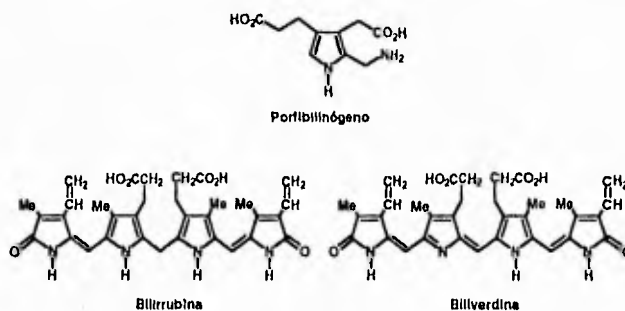
CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCION.....	2
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1 Nucleofilicidad y basicidad.....	6
2.2 Sustitución nucleofílica.....	7
2.3 Teoría de ácidos y bases duros y blandos.....	13
2.4 Propiedades básicas de aminas aromáticas....	15
2.5 Adición nucleofílica.....	19
2.6 Tautomerismo imina-enamina.....	21
2.7 Síntesis de pirroles.....	23
2.7.a. Knorr.....	24
2.7.b. Hantzsch.....	25
2.7.c. Paal-Knorr.....	27
2.8 Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos..	29
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	63
5. CONCLUSIONES.....	78
6. BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXO.	
-Espectros.	81

ESTUDIO DE LA REACCION DE PAAL-KNORR PARA LA SINTESIS DE
PIRROLES. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA BASICIDAD DE AMINAS
AROMATICAS EN LA OBTENCION DE PIRROLES
2,5-DIMETIL-1-ARILSUSTITUIDOS.

1. INTRODUCCION.

El anillo de 5 miembros del pirrol, es uno de los sistemas heterocíclicos que se encuentran con mayor frecuencia en el reino vegetal y animal.¹ Por ejemplo, éste anillo se encuentra formando parte del grupo prostético hemo de la hemoglobina, de pigmentos biliares, así como de la clorofila. Dentro del mismo grupo de productos naturales²⁴, se encuentran los compuestos monopirrólicos que incluyen al porfobilinógeno, el cual es precursor de los pigmentos pirrólicos naturales basados en la porfirina, además de que es un intermediario clave en la biosíntesis del grupo prostético hemo y de la clorofila.² Existen también ciertos pigmentos biliares, productos degradativos de porfirinas, basados en el pirrol tal como la bilirrubina y la biliverdina. Esquema 1.

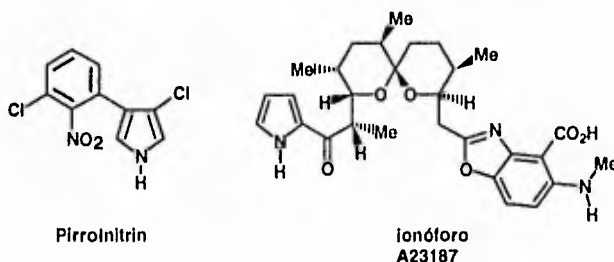


ESQUEMA 1

También se ha encontrado que el anillo del pirrol es parte importante de muchos compuestos que presentan actividad biológica, teniendo su mayor aplicación en el área farmacéutica.¹⁹ Por ejemplo, entre los más simples se encuentra el Pirrolnitrin, el cual es un antibiótico que muestra actividad contra

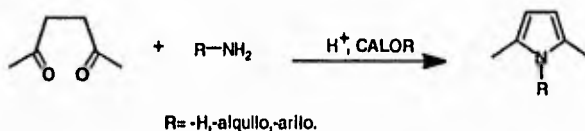
varios microorganismos, y con estructuras más complicadas se encuentran los antibióticos conocidos como ionóforos, como por ejemplo el ionóforo A23187.²

Esquema 2.



ESQUEMA 2

Dentro de los métodos de síntesis del pirrol, la condensación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o aminas primarias, conocido como síntesis de Paal-Knorr^{4,5,6} (Esquema 3), es un método sencillo para obtener pirroles^{3,8}. Sin embargo, el problema de ésta síntesis es la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico.



ESQUEMA 3

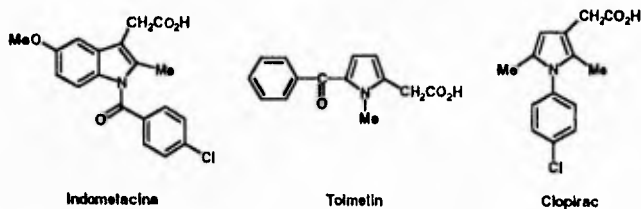
Recientemente se describió que en la síntesis de pirroles de Paal-Knorr^{3,7,8}, la basicidad de la amina tiene una influencia positiva en la velocidad de reacción, reflejándose esto en el rendimiento del pirrol a obtener.

En el presente trabajo se emplea la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles, utilizando aminas aromáticas primarias monosustituídas (anilinas: orto, meta y para sustituidas) para que al reaccionar con la 2,5-hexanodiona (acetilacetona), en condiciones y tiempos de reacción similares, se puedan obtener los correspondientes pirroles 1,2,5-trisustituídos. Los sustituyentes en el anillo son: electrodonadores (activantes) como $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OH$; y electroattractores (desactivantes) como $-Cl$ y $-NO_2$, los cuales presentan diferentes basicidades. Al llevar a cabo estas reacciones bajo las condiciones ya descritas, esto nos permitirá comprobar que tan importante es la influencia de la basicidad de la amina utilizada en la síntesis de pirroles a través de la reacción de Paal-Knorr.

2. ANTECEDENTES.

Entre los diversos rangos de actividad biológica que han sido reportados para los pirrolos, la actividad farmacéutica más importante esta centrada en dos áreas¹. Una de estas es una serie de drogas anti-inflamatorias y la segunda es un grupo de drogas con actividad en el sistema nervioso central, incluyendo efectos antihipertensivos.

La Indometacina es un agente anti-inflamatorio usado en el tratamiento de la osteoartritis. Dos derivados del pirrol de estructura semejante a la Indometacina son el Tolmetin y el Clopirac. El Clopirac, al igual que la Indometacina es un agente anti-inflamatorio, mientras que al Tolmetin se le ha comparado clínicamente con la Aspirina y se ha encontrado que tiene una efectividad comparable con la Indometacina en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero con la ventaja de causar menos lesiones en el tracto digestivo.



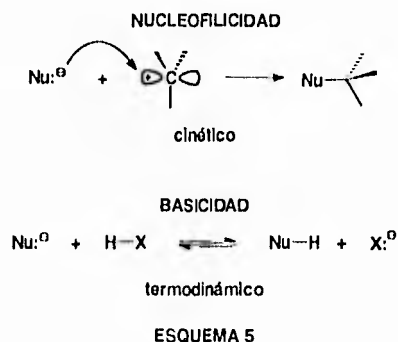
ESQUEMA 4

2.1 NUCLEOFILICIDAD Y BASICIDAD.

Todos los nucleófilos son bases. De hecho, dentro de la definición de Lewis, Nucleofilicidad es Basicidad. Sin embargo, la fisicoquímica-orgánica ha utilizado normalmente la definición de Bases de Brønsted-Lowry, como la afinidad por protones, mientras que la Nucleofilicidad se refiere a la afinidad por los núcleos de otros elementos, frecuentemente por carbono.

El término Nucleofilicidad es referido generalmente al efecto de una base de Lewis sobre la velocidad de reacción en una reacción de sustitución nucleofílica,⁹ es decir, reactivos que aportan un par de electrones para formar un nuevo enlace.¹⁰ Por otro lado, la Basicidad es referida en términos de la posición de una reacción de equilibrio con un protón o algunos otros ácidos; por sí solo es referido a la basicidad con respecto al hidrógeno.

El término Nucleofilicidad, es usado para describir la tendencia en el aspecto cinético de las reacciones y la Basicidad es el aspecto termodinámico de la afinidad relativa por un protón en un equilibrio ácido-base; es decir, la habilidad termodinámica de una base de Brønsted para eliminar un protón de un donador de protones (un ácido de Brønsted). El término Nucleofilicidad es frecuentemente usado en referencia a un ataque sobre el átomo de carbono, la Nucleofilicidad relativa de especies dadas puede diferir de sustrato a sustrato (Esquema 5). A la fecha no ha sido posible el trazar una escala absoluta de Nucleofilicidad. La situación es similar con la Basicidad, la cual es definida con respecto a algún ácido específico.



2.2 SUSTITUCION NUCLEOFILICA.

A principios de la década de 1930 Ingold propuso que las reacciones de desplazamiento nucleofílico se dividen en dos tipos: S_N1 y S_N2 ^{16,17}. Las velocidades de reacción en una Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1) son independientes de la identidad del nucleófilo, ya que no parece influir en el paso determinante de la reacción,¹⁷ por lo que los factores que influyen en la Nucleofiliidad son referidos a las limitaciones en el caso de la Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2), dado que aquí las propiedades del nucleófilo son más aparentes. La velocidad de reacción S_N2 esta directamente relacionada con la efectividad del nucleófilo en desplazar al grupo saliente. La naturaleza del nucleófilo puede afectar la distribución del producto resultante de la partición del intermediario carbocatión entre las diferentes direcciones que puede tomar la reacción en estudio.

Muchas propiedades tienen una influencia sobre la nucleofilicidad, pero las más significantes para una reacción S_N2 son cuatro^{9,17}:

- 1) La energía de solvatación del nucleófilo.
- 2) La fuerza de enlace a formar con el átomo de carbono.
- 3) El tamaño y la electronegatividad del nucleófilo.
- 4) La polarizabilidad del nucleófilo.

1.- Energía de solvatación del nucleófilo.

Una alta energía de solvatación abate la energía relativa del estado basal (si el sustrato y/o nucleófilo tienen cargas) con respecto a el estado de transición, en el cual la carga es más difusa. Esto da como resultado un incremento en la energía de activación. Viéndolo de otra manera, la capa de solvatación puede ser rota al llegar al estado de transición y donar esta energía de des-solvatación a la energía de activación⁹.

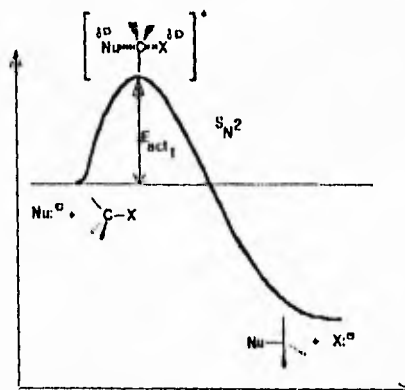


FIGURA 1

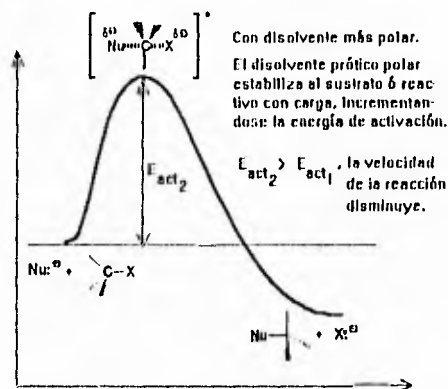


FIGURA 2

Los disolventes polares estabilizan el sustrato con carga, incrementándose la energía de activación, siendo las reacciones mucho más rápidas en disolventes polares apróticos que en disolventes polares próticos. En estos últimos puede realizarse inicialmente la protonación del nucleófilo en lugar de la reacción de sustitución nucleofílica.

Los nucleófilos sin carga no son solvatados, por lo cual no se ven afectados significativamente en su nucleofilicidad por el cambio de disolvente.

2.- Fuerza del enlace formado.

Un enlace fuerte entre el átomo nucleofílico y el átomo de carbono podría ser reflejado en un estado de transición más estable y como consecuencia se presenta una reducción en la energía de activación, incrementándose así la velocidad de la reacción. Puesto que el proceso S_N2 es concertado, la fuerza

del nuevo enlace parcialmente formado podría ser reflejado en la energía del estado de transición⁹.

3.- Tamaño y Electronegatividad del nucleófilo.

Comparando nucleófilos cuyo átomo atacante este en el mismo periodo de la tabla periódica, la nucleofilicidad es aproximadamente del orden de la basicidad¹⁷, aun cuando la basicidad esta termodinámicamente controlada y la nucleofilicidad esta cinéticamente controlada.

De acuerdo con lo anterior; un ejemplo del orden decreciente aproximado de nucleofilicidad sería: $\text{H}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{HO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{NH}_3 > \text{Piridina} > \text{F}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ClO}_4^-$, y otro sería: $\text{R}_3\text{C}^- > \text{R}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{F}^-$.

Descendiendo a través de la tabla periódica, la nucleofilicidad se incrementa, a pesar de que la basicidad disminuye¹⁷. Por ejemplo, en el caso de los halógenos el orden de nucleofilicidad es $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ (este orden depende del disolvente). La razón de esta distinción entre basicidad y poder nucleofílico es que nucleófilos pequeños, cargados negativamente, se encuentran más solvatados por disolventes polares próticos. Por esta razón la carga negativa del Cl^- esta más concentrada que la carga del I^- , encontrándose el Cl^- más solvatado por las moléculas del disolvente, lo cual provoca que esta capa se comporte como una barrera entre este ión y el sustrato, implicando esto que la velocidad de reacción disminuya. En disolventes no polares y polares apróticos las reacciones de sustitución nucleofílica son mucho más rápidas que en disolventes polares próticos aunque el problema, al usar estos disolventes, sería de solubilidad del sustrato o del nucleófilo.

Un átomo más electronegativo tiene sus electrones más unidos que uno menos electronegativo. Dado que los procesos $\text{S}_{\text{N}}2$ requieren de la donación de la densidad electrónica del átomo del nucleófilo (orbital HOMO) a un orbital

de antienlace del sustrato (orbital LUMO), una alta electronegatividad en el átomo del nucleófilo es desfavorable.

4.- Polarizabilidad del nucleófilo.

La polarizabilidad es una medida de la fácil distorsión de la nube electrónica del átomo atacante del nucleófilo. Además, el proceso S_N2 requiere que la formación de enlace sea a través del par electrónico del nucleófilo ubicado en su orbital HOMO. A mayor facilidad de distorsión del átomo es mejor su nucleofilicidad. La polarizabilidad se incrementa con el número atómico y en consecuencia el tamaño, hacia abajo de la tabla periódica.

Un nucleófilo con una carga negativa es siempre un nucleófilo más poderoso que su ácido conjugado. Esto es el ^-OH es más fuerte que el H_2O y el ión NH_2^- es más poderoso que el NH_3 .

Medidas empíricas de nucleofilicidad se obtienen por comparaciones relativas de velocidades de reacción de un sustrato estándar, con varios nucleófilos. En la tabla 1 se enlistan las constantes nucleofílicas (k_n) de diversas especies, de acuerdo a la definición dada por Swain y Scott, empleando la metanólisis del ioduro de metilo a $25^\circ C$ como sistema de referencia. En esta tabla se puede observar que la nucleofilicidad con ioduro de metilo no se correlaciona directamente con la basicidad, ya que por ejemplo el ión azida, el ión fenóxido y ión bromuro son equivalentes en nucleofilicidad, pero difieren grandemente en basicidad. Inversamente, el ión azida y ión acetato son casi idénticos en basicidad, pero el ión azida es mucho más nucleofílico. Entre nucleófilos neutros, como por ejemplo la trietilamina y la trietilfosfina, la primera es más básica que la segunda, sin embargo, la trietilfosfina es un mejor nucleófilo.

Para el caso de los nucleófilos con oxígeno, la nucleofilicidad es paralela a la basicidad, siguiendo el siguiente orden: $CH_3O^- > C_6H_5O^- > CH_3CO_2^- > NO_3^-$; lo mismo ocurre con los nucleófilos neutros del nitrógeno, con excepción del

amoníaco, el cual a pesar de ser uno de los reactivos más básicos, es uno de los menos nucleofílicos.

TABLA 1

NUCLEOFILO	$n_{\text{CH}_3\text{I}}$	pK_b de la base conjugada.
CH_3OH	0.0	-15.70
NO_3^-	1.5	-15.30
F^-	2.7	10.55
CH_3CO_2^-	4.3	9.20
Cl^-	4.4	-19.70
NH_3	5.5	4.75
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	5.7	9.37
N_3^-	5.8	9.26
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	5.8	4.11
Br^-	5.8	21.70
CH_3O^-	6.3	-1.70
HO^-	6.5	-1.70
NH_2OH	6.6	8.20
NH_2NH_2	6.6	6.10
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	6.7	3.30
CN^-	6.7	4.70
I^-	7.4	24.70
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P}$	8.7	5.31
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$	9.9	7.50

2.3 TEORIA DE ACIDOS Y BASES DUROS Y BLANDOS^{8,17}.

La Nucleofilicidad y Basicidad describen un proceso que involucra la formación de un nuevo enlace de un nucleófilo con un electrófilo, a través de la donación de un par electrónico. Hay muchas reacciones en las cuales una especie química dada puede actuar como un nucleófilo o como una base. Para hacer predicciones cualitativas de este tipo de reacciones se puede hacer uso del concepto ácido-base-duro-suave (HSAB). Este concepto propone que las reacciones que ocurren más fácilmente entre especies que son entre sí duras ó suaves. Nucleófilos duros prefieren electrófilos duros, mientras que nucleófilos suaves prefieren electrófilos suaves.

Los ácidos y las bases duros y suaves (Tabla 2), tienen las siguientes características:

- Bases suaves.-** Son átomos donadores de baja electronegatividad, alta polarizabilidad y fáciles de oxidar. Aportan sus electrones de valencia.
- Bases duras.-** Son átomos donadores de alta electronegatividad, baja polarizabilidad y difíciles de oxidar. Retienen sus electrones de valencia.
- Ácidos suaves.-** Son átomos aceptores grandes que tienen una baja carga positiva, son de alta polarizabilidad y baja electronegatividad. Tienen sus pares de electrones sin compartir en su capa de valencia (p ó d, metales de transición principalmente).
- Ácidos duros.-** Son átomos aceptores pequeños con alta carga positiva, son de baja polarizabilidad y alta electronegatividad. No tienen pares de electrones sin compartir en su capa de valencia.

TABLA 2

	DUROS	FRONTERA	SUAVES
BASES	H ₂ O, -OH, F ⁻ , AcO ⁻ , SO ₄ ²⁻ , Cl ⁻ , CO ₃ ²⁻ , NO ₃ ⁻ , ROH, RO ⁻ , R ₂ O, NH ₃ , RNH ₂ .	ArNH ₂ , C ₆ H ₅ N, N ₃ ⁻ , Br ⁻ , NO ₂ ⁻ .	H ₂ S, RSH, RS ⁻ , I ⁻ , R ₃ P, (RO) ₃ P, CN ⁻ , RCN, CO, C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆ , H ⁻ , R ⁻ .
ÁCIDOS	H ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Al ³⁺ , Cr ²⁺ , Fe ³⁺ , BF ₃ , B(OR) ₃ , AlMe ₃ , AlCl ₃ , AlH ₃ , SO ₃ , RCO ⁺ , CO ₂ ⁺	Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Sn ²⁺ , Sb ³⁺ , Bi ³⁺ , BMe ₃ , SO ₂ , R ₃ C ⁺ , NO ⁺ , GaH ₃ , C ₆ H ₅ ⁺ .	Cu ⁺ , Ag ⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺ , Hg ²⁺ , BH ₃ , GaCl ₃ , F ₂ , Br ₂ , CH ₂ (carbenos)

Este concepto puede aplicarse al problema de la competencia entre sustituciones nucleofílicas y des-protonación. Por ejemplo, en la reacción de aniones con halogenuros de alquilo en donde el átomo de carbono sp³ es un electrófilo suave mientras que el protón es un electrófilo duro. De acuerdo a la teoría HSAB, un anión suave actuará primero como un nucleófilo dando el producto de sustitución, mientras un anión duro comúnmente abstraerá un protón dando el producto de eliminación. La propiedad de suavidad se correlaciona con la alta polarizabilidad y la baja electronegatividad. La polarizabilidad es una propiedad atómica que describe la reacción o respuesta de los electrones en átomos adyacentes o cercanos a una carga³⁰. Un átomo es suave o duro dependiendo de la facilidad o dificultad con la que la distorsión electrónica ocurre. Los átomos más electronegativos tienden a ser duros, mientras que los átomos menos electronegativos son suaves. Las especies que tienen una alta

nucleofiliidad hacia el ioduro de metilo incluyen al CN^- , I^- , y $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$. La dureza refleja una alta densidad de carga y es asociada a especies pequeñas altamente electronegativas, como por ejemplo el F^- y CH_3O^- .

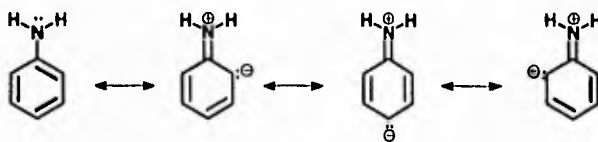
2.4 PROPIEDADES BÁSICAS DE LAS AMINAS AROMÁTICAS.

Las propiedades básicas de las aminas aromáticas dependen de:

- La disponibilidad del par libre de electrones en el nitrógeno.
- El tipo de sustituyentes en el anillo aromático.
- El tipo de sustituyente en el átomo de nitrógeno.

a) Disponibilidad del par de electrones libres.

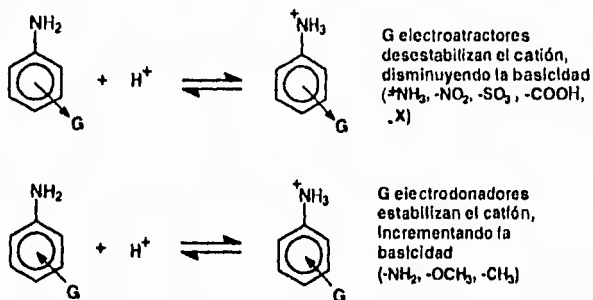
En el caso de la anilina, la disponibilidad del par de electrones en el átomo de nitrógeno es reducida por el efecto de resonancia, causado por la interacción del par de electrones del nitrógeno con los orbitales π deslocalizados del anillo aromático, lo cual provoca que la anilina sea una base más débil comparada con el amoníaco o aminas alifáticas. Por mediciones empíricas de nucleofiliidad se ha encontrado que la anilina es un nucleófilo de fuerza intermedia (Tabla 1) y basándonos en la teoría HSAB, también resulta ser una base intermedia, es decir, no es ni duro ni blando (Tabla 2).



ESQUEMA 6

b) Sustituyentes en el anillo aromático.

La introducción de sustituyentes en el anillo aromático altera la basicidad de la amina, ya que éstos grupos pueden ejercer efectos inductivos (positivos y negativos) y efectos mesoméricos (positivos y negativos), originando un incremento o disminución en la estabilización por resonancia y en consecuencia la fuerza básica de la amina aromática varía considerablemente.



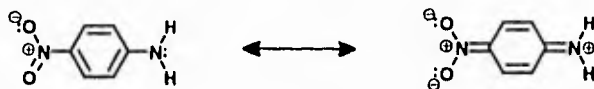
ESQUEMA 7''

Los sustituyentes en el anillo tienen un efecto muy marcado sobre la basicidad de aminas aromáticas. '' Tabla 3.

TABLA 3

pK _b					
H	9.37	H	9.37	H	9.37
p-NH ₂	7.80	m-NH ₂	9.00	o-NH ₂	9.52
p-OCH ₃	8.69	m-OCH ₃	9.69	o-OCH ₃	9.52
p-CH ₃	8.92	m-CH ₃	9.30	o-CH ₃	9.58
p-Cl	10.00	m-Cl	10.52	o-Cl	11.30
p-NO ₂	13.00	m-NO ₂	11.53	o-NO ₂	14.22

La basicidad de aminas aromáticas sustituidas depende de efectos mesoméricos, inductivos y de la posición de la sustitución. Por ejemplo, el grupo metilo ejerce un pequeño efecto inductivo positivo (+I) y cuando es un sustituyente en el anillo aromático se espera un pequeño incremento en la fuerza básica. Esto se observa en los casos de anilinas meta- y para sustituidas, pero no ocurre así con el isómero orto ya que en este último también están involucrados efectos estéricos. Un sustituyente nitro ejerce un fuerte efecto inductivo negativo (-I) y un fuerte efecto mesomérico negativo (-M) dando como consecuencia que las nitroanilinas sean bases más débiles que la anilina. Además de que en el caso de la orto- y para-nitroanilinas hay una estabilización de la amina por resonancia. Esquema 8.



ESQUEMA 8

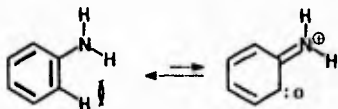
Cuando los sustituyentes son halógenos, estos ejercen un fuerte efecto inductivo negativo y un efecto mesomérico positivo (+M) relativamente fuerte. Esto provoca que las cloroanilinas sean bases mucho más débiles que la anilina.

Solo se ha encontrado el valor de la nucleofilicidad para la anilina que es de 5.7 (ver Tabla 1). Sin embargo, lo anterior que se refiere a Basicidad, puede extrapolarse a Nucleofilicidad.

De acuerdo a la teoría de HSAB, la anilina es una base de fuerza intermedia, el átomo de nitrógeno por si solo es una base dura pero en la anilina esta dureza disminuye por el efecto de resonancia que presenta el anillo aromático del benceno. Sustituyentes electrodonadores hacen que la anilina sea una base más dura, mientras que con sustituyentes electroattractores resulta ser una base más blanda (Esquema 8).

c) Sustituyentes en el átomo de nitrógeno.

Con sustituyentes voluminosos en el átomo de nitrógeno, se pueden presentar interferencias estéricas entre los sustituyentes N-alquilo (tabla 4). Si consideramos los átomos de hidrógeno orto del anillo aromático, estos originan una disminución en la planaridad de la molécula. Este efecto es más pronunciado con el incremento en el número y tamaño de los sustituyentes N-alquilo, provocando una disminución en la resonancia del par de electrones, incrementándose con esto la fuerza básica.



ESQUEMA 9

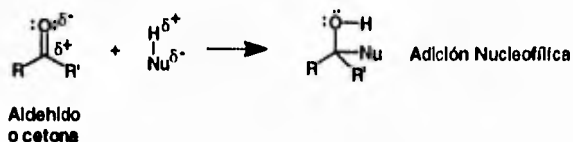
TABLA 4

	PhNH ₂	PhNHMe	PhNMe ₂	PhNHEt	PhNEt ₂	PhNHCHMe ₂	PhN(CHMe ₂) ₂
pK _b	9.37	9.15	8.94	8.89	7.44	8.23	6.63

2.5 ADICION NUCLEOFILICA.

La polarizabilidad del grupo carbonilo en aldehídos y cetonas es el factor responsable en las reacciones que sufren estos compuestos.

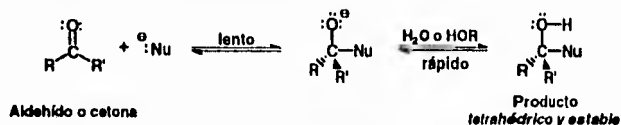
Una reacción típica del grupo carbonilo es la adición del reactivo H-Nu al doble enlace carbono-oxígeno. El protón termina sobre el átomo más electronegativo (oxígeno), mientras que el nucleófilo ataca al átomo deficiente en electrones (carbono del carbonilo); este tipo de adición es llamada Adición Nucleofílica. El paso lento de la reacción es la adición del nucleófilo al átomo de carbono del carbonilo; el oxígeno puede protonarse antes o después de la adición del nucleófilo, dependiendo de las condiciones de reacción.²⁹ Esquema 10.



ESQUEMA 10a

Importancia de la catálisis:

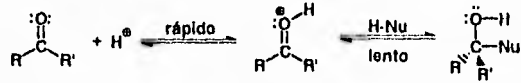
a) Adición nucleofílica en condiciones básicas o neutras:



ESQUEMA 10b

Este tipo de catálisis se ve favorecida al emplear como nucleófilo la base conjugada, la cual es un mejor nucleófilo con respecto a su ácido conjugado.

b) Adición nucleofílica en condiciones ácidas:



Aldehído o cetona

Producto
tetrahédrico y estable

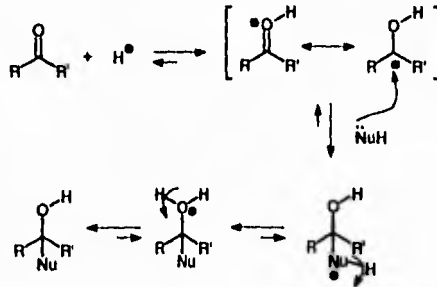
ESQUEMA 10c

Este tipo de catálisis debe considerar dos equilibrios en competencia (Esquema 11). Uno de ellos es la reacción ácido-base, en donde el nucleófilo se protona antes de la reacción de adición nucleofílica (ecuación (a)). Si no se establece el equilibrio, esta reacción se encontrará desplazada hacia la derecha y en consecuencia la adición no se podría realizar. El otro equilibrio es la protonación del compuesto carbonílico (ecuación (b)), donde el átomo que se protona es el oxígeno, lo cual implica que el átomo de carbono sea aún más electrofílico y pueda realizarse la adición nucleofílica más rápidamente.

(a)



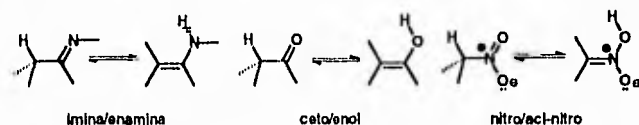
(b)



ESQUEMA 11

2.6 TAUTOMERISMO IMINA-ENAMINA.

El tautomerismo es uno de los procesos fundamentales en química orgánica ya que lo presentan muchas de las reacciones de condensación. Dentro de estos tautomerismos tenemos el equilibrio ceto/enol, el nitro/acil-nitro y el imina/enamina.

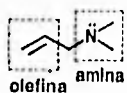


ESQUEMA 12

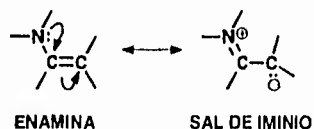
La existencia del tautómero enamina en una molécula, hace posible la existencia de varias estructuras isoméricas.

Las aminas alifáticas, en las cuales el doble enlace está separado del átomo de nitrógeno por un átomo de carbono sp^3 muestra un comportamiento típico de aminas saturadas y olefinas no conjugadas (Esquema 13a). Sin embargo un doble enlace en la posición α,β con respecto al átomo de nitrógeno origina la formación de un nuevo grupo reactivo, en el cual el par libre de electrones del nitrógeno está conjugado con los electrones π del doble enlace. El carácter de los elementos de la estructura original cambia considerablemente. La migración del par libre de electrones de acuerdo a la fórmula mesomérica origina una estructura polarizada con una carga positiva sobre el átomo de nitrógeno (catión iminio). Esquema 13b.

a)



b)



ESQUEMA 13

En general las enaminas son más estables cuando no tienen hidrógenos en el átomo de nitrógeno, de lo contrario la sal de imino es la forma predominante.

Las aminas reaccionan con compuestos carbonílicos a través de una adición nucleofílica. Si la amina es primaria, el producto de adición inicial sufre una deshidratación para formar la imina; si se llegara a formar algo de la enamina, ésta tautomeriza a la forma más estable que es la imina. De igual manera, las aminas secundarias reaccionan con compuestos carbonílicos para dar el mismo tipo de producto inicial; sin embargo, en este caso al no tener el átomo de nitrógeno más hidrógenos, el producto más estable resulta ser la enamina.

2.7 SINTESIS DE PIRROLES.





La construcción del anillo de pirrol a partir de intermediarios alifáticos, se ha estudiado a través de una gran variedad de rutas. El mayor estímulo que ha impulsado estas investigaciones ha sido la necesidad de preparar pirroles como intermediarios para la síntesis de porfirinas y compuestos relacionados de importancia biológica.¹

La síntesis de compuestos heterocíclicos se realiza principalmente por la interacción de centros nucleofílicos y centros electrofílicos. Para la síntesis de pirroles, los compuestos con centros electrofílicos más importantes son los grupos carbonilo y los enlaces imina ó sal de iminio. Otros métodos dependen de la electrolilia de los enlaces múltiples carbono-carbono activados por grupos electroatrayentes y enlaces carbono-halógeno, los cuales reaccionan a través de una sustitución nucleofílica.

Los centros nucleofílicos son generalmente nitrógeno tipo amina o el átomo de carbono nucleofílico de enolatos y enaminas². Frecuentemente uno o más de estos intermediarios son generados en su forma reactiva bajo las condiciones de reacción. La síntesis basada en la mutua reactividad de estos centros nucleofílicos y electrofílicos se clasifica como ciclocondensación, generando agua ó alcoholes ó amlnas, la cuales son moléculas liberadas durante la ciclización.

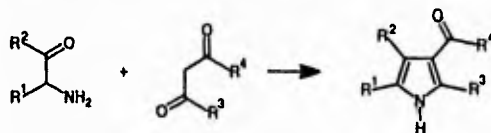
Se pueden clasificar los métodos sintéticos de pirroles en base a el número de enlaces formados² y en término de los sustratos y reactivos empleados para su síntesis, lo cual permite clasificar a los métodos más importantes para obtener pirroles sustituidos. (Tabla 5).

TABLA 5

CATEGORIA		MÉTODO SINTÉTICO
Formación de dos enlaces [3+2]		Síntesis de pirroles de Knorr a partir de compuestos α -aminocetonas y β -dicarbonílicos ó con compuestos acetilendicarboxilatos de metilo.
		Síntesis de pirroles por reacciones de cicloadición de iluros de oxazolina y por el método de Hinsberg
Formación de dos enlaces [4+1]		Síntesis de Paal-Knorr. Condensación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o una amina primaria.
Formación de tres enlaces		Síntesis de pirroles de Hantzsch a partir de compuestos α -halocarbonílicos, β -dicarbonílicos y amoníaco ó aminas primarias.

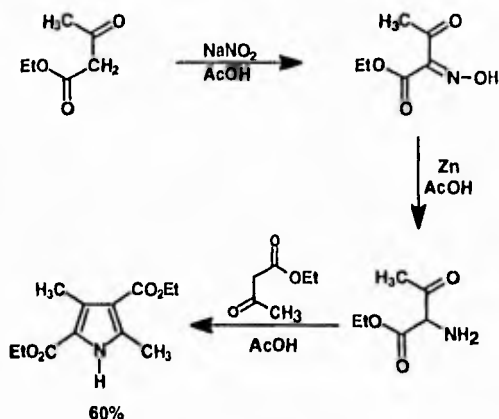
2.7.a. SINTESIS DE KNORR.¹

Este método involucra la condensación de una α -aminocetona con un compuesto 1,3-dicarbonílico.



ESQUEMA 14

Las α -aminocetonas se suelen preparar por nitrosación de β -cetoésteres o β -dicetonas para dar la oxima correspondiente, la cual se reduce a la amina con zinc en ácido acético. Las N-alkil y N-aril aminocetonas formadas dan lugar al correspondiente pirrol N-sustituido, al reaccionar con el otro componente (un β -cetoéster o una β -dicetona). Los rendimientos son generalmente del orden del 40-60%. Pero las reacciones son relativamente fáciles de realizar y las materias primas disponibles.

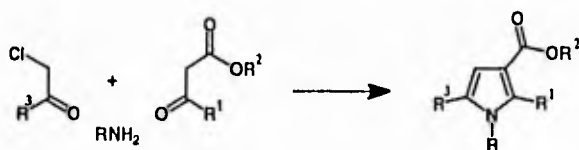


ESQUEMA 15

2.7.b. SINTESIS DE HANTZSCH.¹

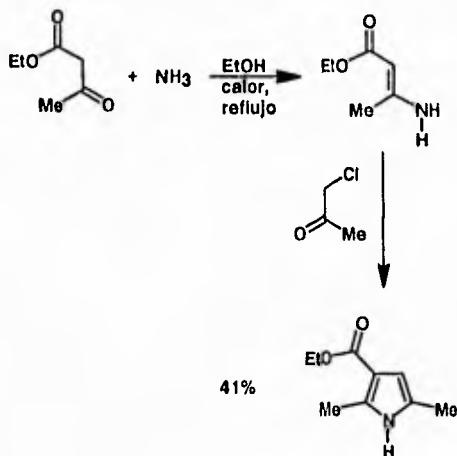
Esta síntesis es una modificación de la obtención de furanos por el método de Feist-Benary²⁹, donde el amoníaco es incorporado al anillo aromático. La síntesis de Hantzsch involucra la condensación de una α -halocetona con un

compuesto 1,3-dicarbonílico (por ejemplo, un compuesto β -cetoéster) en presencia de amoníaco o una amina primaria.



ESQUEMA 16

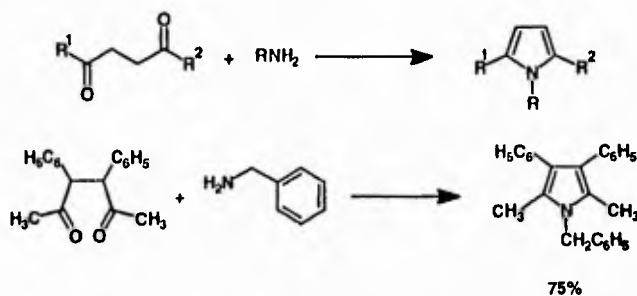
A la síntesis de Hantzsch le ha ensombrecido la síntesis de Knorr^f, pero es útil para la preparación de ésteres 2,5-dialquil- y 2,4,5-trialquilpirrol-3-carboxílicos.



ESQUEMA 17

2.7.c. SINTESIS DE PAAL-KNORR.¹

Este método es uno de los más generales en la síntesis de pirroles, el cual involucra la condensación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o una amina primaria. La formación del pirrol es extremadamente lenta con aminas primarias, pero con catálisis ácida la reacción ocurre satisfactoriamente.³ Esquema 18^{26,27}.

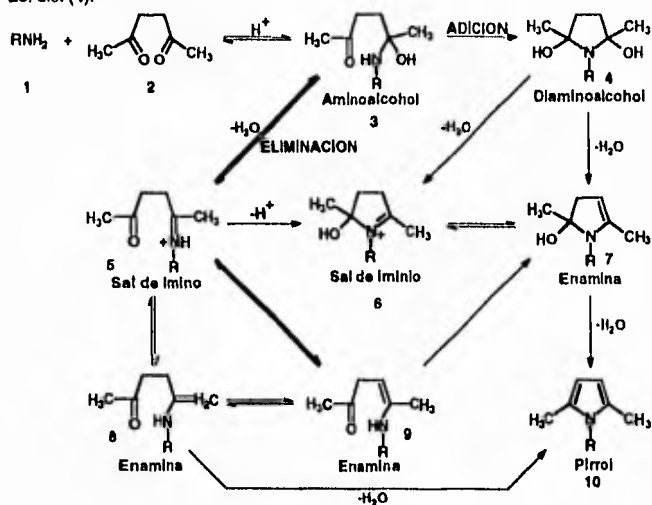


ESQUEMA 18

En cuanto al mecanismo de la síntesis de Paal-Knorr, se han propuesto varios intermediarios (Esquema 19).^{3,4,24} El intermediario sal de imino (5) ha sido detectado por RMN en reacciones que involucran acetilacetona (2,5-hexanodiona) y una amina primaria. También ha sido posible aislar y caracterizar por IR, RMN-¹H y ¹³C el intermediario 2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (sal de iminio)(6), en reacciones que involucran compuestos 1,4-dicarbonílicos y amoníaco líquido.

El mecanismo involucra la formación de intermediarios carbonilamina e imina^{4,23} seguido por la aromatización (Esquema 19). El primer paso en la reacción de Paal-Knorr con catálisis ácida es la adición de la amina a uno de los

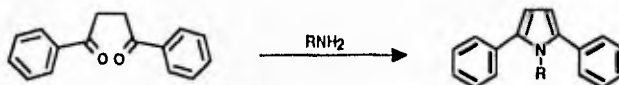
grupos carbonilo formándose el aminoalcohol (3) (hemiaminal). El aminoalcohol (3) puede eliminar agua al formar la sal de imino (5) la cual tautomeriza a la enamina (9), o bien puede sufrir una reacción de adición para formar el anillo de cinco y obtener el diol (4); éste diol (4) puede eliminar una molécula de agua a formar la sal de iminio (6) la cual tautomeriza hacia la enamina (7). Esta enamina (7) es intermediario común entre los dos mecanismos de reacción propuestos, y puede sufrir otra eliminación de agua para obtener el pirrol correspondiente (10). La formación de hemiaminales e iminas son equilibraciones rápidas y reversibles, por lo que el paso limitante de la reacción puede ser el cierre del anillo a partir del intermediario (3), (5) ó (9), ó bien la formación de (9) ó la reacción de eliminación del diol (4).



ESQUEMA 19

Se ha descrito que con el compuesto 1,4-difenil-1,4-butanodiona la velocidad de reacción es positivamente influenciada por la basicidad de la amina.⁸

Esquema 20.



ESQUEMA 20

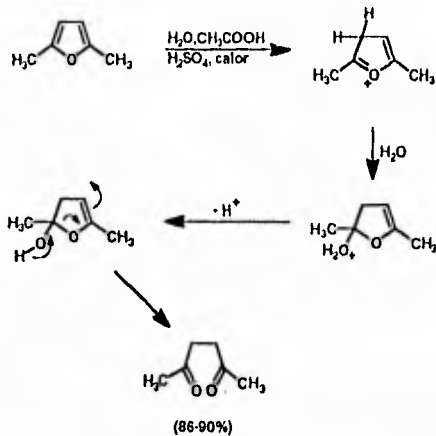
La relación entre la densidad electrónica de la función carbonilo y la velocidad no ha sido, hasta el momento investigado.

La síntesis de pirroles a través de la reacción de Paal-Knorr es un método muy limitado por la disponibilidad de las 1,4-dicetonas apropiadas. Si el compuesto dicarbonílico es disponible, la ciclización procede normalmente obteniéndose generalmente pirroles con buenos rendimientos. A continuación se mencionan algunos métodos de obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

2.8 OBTENCION DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONILICOS.

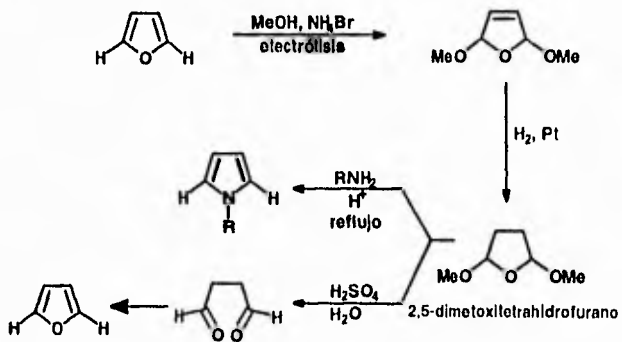
-A partir de furanos:^{12,21}

Un método sencillo para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos con buenos rendimientos, es por medio de una hidrólisis suave de furanos en ácidos minerales diluidos.



ESQUEMA 21

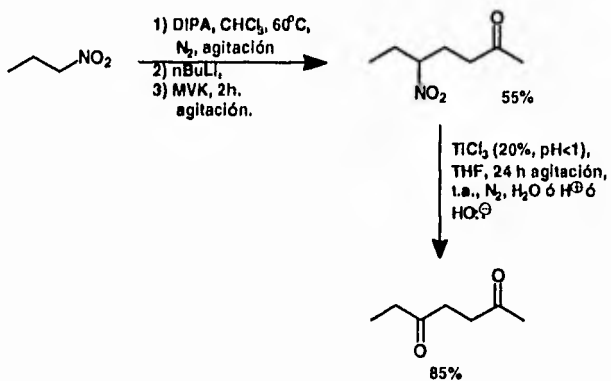
- Obteniendo el compuesto 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (compuesto 1,4-dicarbonílico protegido).



ESQUEMA 22

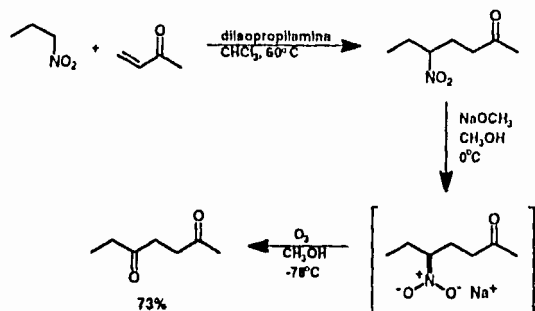
-Por conversión de grupos nitro a grupos carbonilo.^{13,22}

Cuando un compuesto nitro, primario o secundario, es tratado con TiCl_3 acuoso, se reduce dando una imina, la cual se hidroliza a la correspondiente cetona o aldehído. Una gran variedad de grupos funcionales como cetonas, éster, nitrilo, cetil e hidroxilo soportan las condiciones de reacción. Los rendimientos de la reacción obtenidos son del 45 al 90%.



ESQUEMA 23

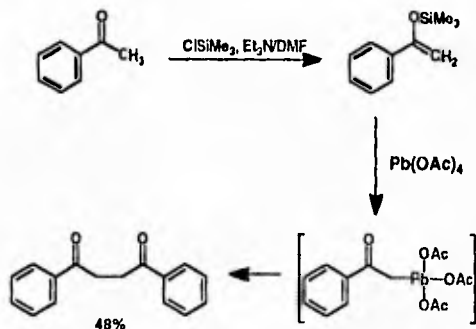
Por ozonolisis:¹⁴



ESQUEMA 24

Por reacción de copulación de éteres de enol de trimetil silicio con tetraacetato de plomo:¹⁵

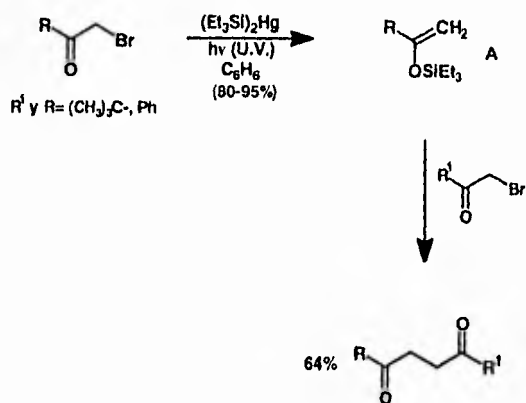
La síntesis de 1,4-dicetonas por la reacción de éteres de enol de trimetilsilicio²⁰ de acetofenona con tetraacetato de plomo en diclorometano y THF, se ejemplifica en el Esquema 25.



ESQUEMA 25

A partir de α -haloacetonas:¹⁶

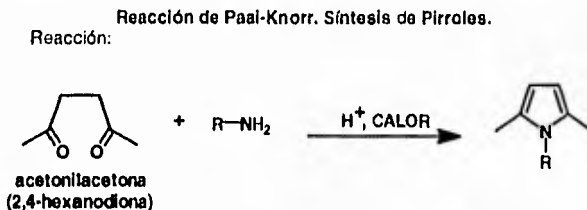
Una α -haloacetona se hace reaccionar con $(Et_3M)_2Hg$ (donde: M=Si ó Ge) en benceno, bajo irradiación ultravioleta para dar el intermediario A, el cuál al reaccionar con otra molécula de la α -haloacetona, da el compuesto 1,4-dicarbonílico correspondiente con rendimientos \approx 64%. Esquema 26.



ESQUEMA 26

3. RESULTADOS Y DISCUSION.

La síntesis de Paal-Knorr es uno de los métodos más generales para obtener pirroles, ya que como se mencionó anteriormente, solo se necesita el compuesto 1,4-dicarbonílico adecuado para que reaccione con la amina apropiada y así obtener en pirrol correspondiente. Esquema 27.



En este caso se utilizó como materia la 2,4-hexanodiona ó acetoniacetona y las aminas que se utilizaron fueron la anilina y derivados de la misma con sustituyentes electroattractores o electrodonadores. Como ya se comentó en los Antecedentes, estos grupos afectan la basicidad de la amina aromática, dependiendo de la posición y tipo de sustituyente tomando como referencia la basicidad de la anilina. Las consideraciones hechas también se pueden aplicar a la Nucleofilicidad de estos compuestos.

Como se puede ver en la tabla 6, grupos electrodonadores sobre el anillo aromático, como -OH, -OCH₃, -CH₃, incrementan la basicidad de la amina y grupos electroattractores como es el caso del -Cl, -NO₂, disminuyen la basicidad (tomando siempre como referencia el pK_b de la anilina), pero la posición del

sustituyente también es importante, y dependiendo si el sustituyente se encuentra en posición orto, meta o para tendrá un valor de basicidad dado.

Tabla 6

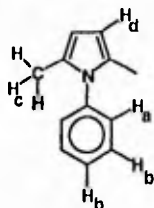
Derivados de la anilina	pK _b		
	orto	meta	para
-H	9.37		
-OH	4.30	5.84	8.18
-NH ₂	9.52	9.00	7.85
-OCH ₃	9.52	9.69	8.69
-CH ₃	9.58	9.30	8.92
-Cl	11.30	10.52	10.00
-NO ₂	14.22	11.53	13.00

La acetoniacetona se hizo reaccionar con la anilina o el correspondiente derivado de la misma para obtener así el pirrol correspondiente⁶, el cual se caracterizó por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética protónica (RMN-¹H), obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 7. Cada uno de los productos obtenidos se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

1) 2,5-DIMETIL-1-FENILPIRROL

Espectro 1

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3050, 2000-1660 (sobretonos), 1596, 1492, 740, 714 (Ar-monosustituido;Ar-H); 2920, 1440, 1400 (-CH₃); 1318 (C_{arom.}-N).



Espectro 2

RMN ^1H (CDCl_3).

Ha 7.10 δppm . (m, 2H).

Hc 2.00 δppm . (s, 6H).

Hb 7.35 δppm . (m, 3H).

Hd 5.80 δppm . (s, 2H).

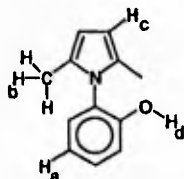
2) 2,5-DIMETIL-1-(o-HIDROXIFENIL)PIRROL

Espectro 3

IR (pastilla KBr); cm^{-1} ~3000, 2000-1660 (sobretonos), 1590, 1500, 760

(Ar. o-sustituido; Ar-H), 2978, 1464, 1398 ($-\text{CH}_3$); 1232 ($\text{C}_{\text{arom}}-\text{N}$); 3396.

1190 ($-\text{OH}$ fenólico)



Espectro 4

RMN ^1H (CDCl_3).

Ha 7.03 δppm . (m, 4H).

Hc 5.86 δppm . (s, 2H).

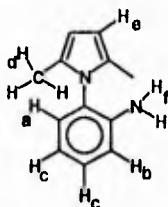
Hb 1.93 δppm . (s, 6H).

Hd 5.40 δppm . (ancha, 1H).
(Desaparece con D_2O)

3) 2,5-DIMETIL-1-(*o*-AMINOFENIL)PIRROL

Espectro 5

IR (pastilla KBr); cm^{-1} -3000, 2000-1660 (sobretonos), 1588, 1504, 770
(Ar. *o*-sustituido; Ar-H); 2916, 1458, 1400 (-CH₃); 1318, 1250 (C_{arom.}-N);
3394, 3308, 1624 (amina 1a., NH₂).



Espectro 6

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 6.70 δ ppm. (m,2H).

Hb 6.90 δ ppm. (m,1H).

Hc 7.15 δ ppm. (m,1H).

Hd 1.95 δ ppm. (s,6H).

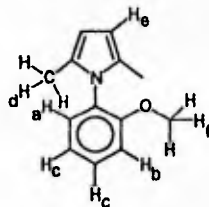
He 5.86 δ ppm. (s,2H).

Hf 3.33 δ ppm. (s,2H).
(Desaparece con H₂O).

4) 2,5-DIMETIL-1-(*o*-METOXIFENIL)PIRROL ¹⁸

Espectro 7

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1598, 1502, 746
(Ar. *o*-sustituido; Ar-H); 2964, 1462, 1400, (-CH₃); 1274 (C_{arom.}-N); 2834,
1240, 1022 (Ar-O-CH₃)



Espectro 8

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.00 δppm. (m, 1H).

Hd 2.03 δppm. (s, 6H).

Hb 7.36 δppm. (m, 1H).

He 5.93 δppm. (s, 2H).

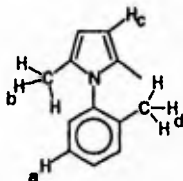
Hc 7.10 δppm. (m, 2H).

Hf 3.76 δppm. (s, 3H).

5) 2,5-DIMETIL-1-(o-METILFENIL)PIRROL ¹⁰

Espectro 9

IR (película); cm⁻¹ 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1582, 1490, 752
(Ar. o-sustituido; Ar-H); 2976, 2920, 1460, 1400 (-CH₃); 1318 (C_{arom}-N);
1520 (C=C acoplado C-N).



Espectro 10

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.16 δppm. (m, 4H).

Hc 8.85 δppm. (s, 2H).

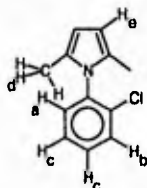
Hb 1.90 δppm. (s, 6H).

Hd 1.92 δppm. (s, 3H).

6) 2,5-DIMETIL-1-(o-CLOROFENIL)PIRROL ¹⁸

Espectro 11

IR (película); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1588, 1488, 740 (Ar. o-sustituido; Ar-H); 2976, 2918, 1440, 1398 (-CH₃); 1324 (C_{arom.}-N); 1524 (C=C acoplado C-N); 762 (C-Cl).



Espectro 12

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.28 δ ppm. (m, 1H).

Hd 1.96 δ ppm. (s, 6H).

Hb 7.53 δ ppm. (m, 1H).

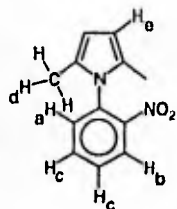
He 5.93 δ ppm. (s, 2H).

Hc 7.36 δ ppm. (m, 2H).

7) 2,5-DIMETIL-1-(o-NITROFENIL)PIRROL

Espectro 13

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1606, 1494, 766 (Ar-o-sustituido; Ar-H); 2920, 1438, 1398, (-CH₃), 1298, 852 (C_{arom.}-N); 1522, 1358 (Ar-NO₂); 658 (C-N-O).



Espectro 14

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.30 δppm. (m, 1H).

Hd 1.93 δppm. (s, 6H).

Hb 7.88 δppm. (m, 1H).

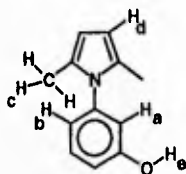
He 5.83 δppm. (s, 2H).

Hc 7.57 δppm. (m, 2H).

8) 2,5-DIMETIL-1-(m-HIDROXIFENIL)PIRROL ¹⁹

Espectro 15

IR (película); cm⁻¹ ~3098, 2000-1660 (sobretonos), 1600, 1492, 760, 692
 (Ar. m-sustituido; Ar-H); 2920, 1458, 1404 (-CH₃); 1252 (C_{arom}-N); 3412,
 1186 (-OH fenólico).



Espectro 16

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.20 δppm. (m, 1H).

Hd 5.83 δppm. (s, 2H).

Hb 6.66 δppm. (m, 3H).

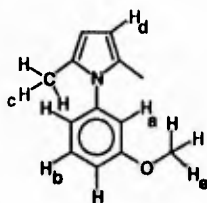
He 4.66 δppm. (ancha, 1H).
(Desaparece con D₂O)

Hc 2.00 δppm. (s, 6H).

9) 2,5-DIMETIL-1-(m-METOXIFENIL)PIRROL

Espectro 17

IR (película); cm⁻¹ 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1601, 1491, 755, 692
(Ar. m-sustituido; Ar-H); 2920, 1456, 1400, (-CH₃); 1282 (C_{arom}-N); 2835,
1247, 1034 (Ar-O-CH₃).



Espectro 18

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.36 δppm. (m, 1H).

Hd 5.93 δppm. (s, 2H).

Hb 6.90 δppm. (m, 3H).

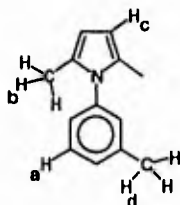
He 3.83 δppm. (s, 3H).

Hc 2.12 δppm. (s, 6H).

10) 2,5-DIMETIL-1-(m-METILFENIL)PIRROL

Espectro 19

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1604, 1480, 794, 748 (Ar. m-sustituido; Ar-H); 2920, 1436, 1396 (-CH₃); 1320 (C_{arom}-N); 1518 (C=C acoplado C-N).



Espectro 20

RMN ¹H (CDCl₃).

Ha 7.10 δppm. (m, 4H).

Hc 5.80 δppm. (s, 2H).

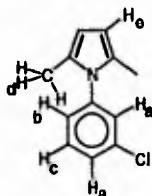
Hb 1.98 δppm. (s, 6H).

Hd 2.32 δppm. (s, 3H).

11) 2,5-DIMETIL-1-(m-CLOROFENIL)PIRROL

Espectro 21

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3048, 2000-1660 (sobretonos), 1592, 1477, 780, 686 (Ar. m-sustituido; Ar-H); 2918, 1426, 1396 (-CH₃); 1320 (C_{arom}-N); 1523 (C=C acoplado a C-N); 760 (C-Cl).



Espectro 22

RMN ¹H (CDCl₃).

H_a 7.33 δppm. (m, 2H).

H_d 1.98 δppm. (s, 6H).

H_b 7.03 δppm. (m, 1H).

H_e 5.83 δppm. (s, 2H).

H_c 7.16 δppm. (m, 1H).

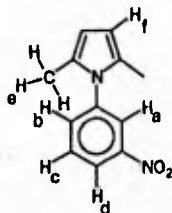
12) 2,5-DIMETIL-1-(m-NITROFENIL)PIRROL

Espectro 23

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1600, 1483, 808,

717 (Ar. m-sustituido; Ar-H); 2915, 1450, 1397 (-CH₃); 1320, 872 (C_{arom}-N);

1530, 1349 (Ph-NO₂), 676(C-N-O).



Espectro 24

RMN ¹H (CDCl₃).

H_a 7.53 δppm. (s, 1H).

H_d 8.23 δppm. (m, 1H).

H_b 8.06 δppm. (t, 1H).

H_e 2.10 δppm. (s, 6H).

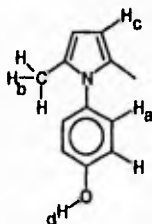
H_c 7.63 δppm. (c, 1H).

H_f 5.93 δppm. (s, 2H).

13) 2,5-DIMETIL-1-(p-HIDROXIFENIL)PIRROL ¹⁹

Espectro 25

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3052, 2000-1660 (sobretonos), 1598, 1514, 840
(Ar. p-sustituido; Ar-H); 2920, 1440, 1408 (-CH₃); 1222 (C_{arom}-N), 3282,
1096 (OH, fenólico).



Espectro 26

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB'

Ha 6.93 δppm. (m, 4H).

Hc 5.86 δppm. (s, 2H).

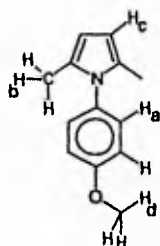
Hb 2.03 δppm. (s, 6H).

Hd 5.20 δppm. (ancha, 1H).
(Desaparece con D₂O)

14) 2,5-DIMETIL-1-(p-METOXIFENIL)PIRROL

Espectro 27

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3060, 2000-1660 (sobretonos), 1600, 1510, 842
(Ar. P-sustituido; Ar-H); 2922, 1448, 1404 (-CH₃); 1294 (C_{arom}-N); 2842,
1242, 1036 (Ar-O-CH₃)



Espectro 28

RMN ^1H (CDCl_3).

Sistema AA'BB'

H_a 6.96 δ ppm. (m, 4H).

H_c 5.80 δ ppm. (s, 2H).

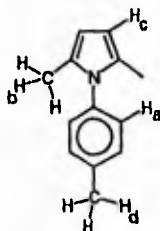
H_b 1.98 δ ppm. (s, 6H).

H_d 3.76 δ ppm. (s, 3H).

15) 2,5-DIMETIL-1-(p-METILFENIL)PIRROL

Espectro 29

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1580, 1514, 828
 (Ar. p-sustituido; Ar-H); 2924, 1406 ($-\text{CH}_3$); 1328 ($\text{C}_{\text{arom}}-\text{N}$); 752 (aromático;
 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$).



Espectro 30

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB'

Ha 7.13 δppm. (m, 4H).

Hc 5.83 δppm. (s, 2H).

Hb 2.03 δppm. (s, 6H).

Hd 2.36 δppm. (s, 3H).

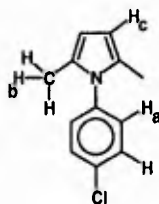
16) 2,5-DIMETIL-1-(p-CLOROFENIL)PIRROL

Espectro 31

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1590, 1480, 840

(Ar. p-sustituído; Ar-H); 2974, 2918, 1436, 1402, (-CH₃); 1320 (C_{arom}-N);

1522 (C=C acoplado a C-N); 1086 (C=C-H); 758 (C-Cl).



Espectro 32

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB'

Ha 7.23 δppm. (m, 4H).

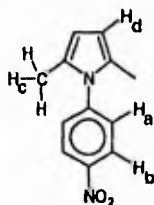
Hc 5.86 δppm. (s, 2H).

Hb 2.03 δppm. (s, 6H).

17) 2,5-DIMETIL-1-(p-NITROFENIL)PIRROL

Espectro 33

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1660 (sobretonos), 1594, 1492, 854
(Ar. p-sustituido; Ar-H); 2920, 1440, 1398 (-CH₃); 1300, 870 (C_{arom}-N); 1518,
1336 (Ph-NO₂); 620 (C-N-O).



Espectro 34

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB'

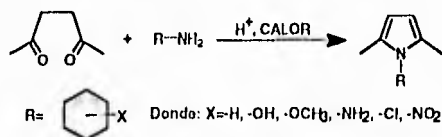
Ha 7.20 δppm. (m, 2H).

Hc 2.03 δppm. (s, 6H).

Hb 8.16 δppm. (m, 2H).

Hd 5.76 δppm. (s, 2H).

Reacción de Paal-Knorr. Síntesis de Pirroles.



ESQUEMA 28
TABLA 7

amínia	pK _n	rendimiento (%)	p.f. (°C)	R _F ^a
anilina	9.37	80.40	49	0.750
o-amínofenol	4.30	87.00	92-93	0.532
o-anisidina	9.52	98.68	63-64	0.683
o-toluidina	9.58	74.38	líq.	0.737
o-fenilendiamina	9.52	19.66	44-46	0.425
o-cloroanilina	11.30	86.88	líq.	0.425
o-nitroanilina	14.22	1.87	88-90	0.633
m-amínofenol	5.84	44.51	71	0.305
m-anisidina	9.69	46.62	líq.	0.734
m-toluidina	9.30	61.06	51-53	0.775
m-cloroanilina	10.52	83.25	44-45	0.734
m-nitroanilina	11.53	80.08	84-85	0.613
p-amínofenol	8.18	98.33	106-108	0.237
p-anisidina	8.69	83.64	55	0.658
p-toluidina	8.92	54.31	46-47	0.660
p-cloroanilina	10.00	94.00	43.44	0.857
p-nitroanilina	13.00	69.57	148-150	0.718

^a Los valores de R_F se determinaron utilizando cromatoplaques cubiertas con sílica-gel 60 GF 254 como adsorbente, una mezcla de Hexano-Acetato de etilo (80/20) como eluyente y vapores de iodo como revelador.

TABLA 8

Derivados de la anilina	RENDIMIENTO		
	(%)		
-H	80.40		
	orto	meta	para
-OH	87.00	44.51	98.33
-NH ₂	19.66	--	--
-OCH ₃	98.68	46.62	83.64
-CH ₃	74.38	61.06	54.31
-Cl	86.88	83.25	94.00
-NO ₂	1.87	89.08	69.57

En las tablas 7 y 8 se muestran los rendimientos obtenidos de la reacción de Paal-Knorr al utilizar la amina indicada, así como el punto de fusión y R_f determinados.

En la gráfica 1 (Rendimiento obtenido en función de pK_b), se puede observar que no existe ninguna relación entre el rendimiento del pirrol obtenido y la basicidad de la amina aromática. Trazando una gráfica de rendimiento en función de la posición de sustitución de la amina aromática (isómeros: orto, meta y para), se aprecia mejor la independencia que hay entre la basicidad de las aminas aromáticas y el rendimiento del pirrol a obtener. Gráfica 2.

Analizando individualmente el tipo de sustituyente, en este caso los aminofenoles, se observa que la basicidad decrece con la posición de la

sustitución, con el siguiente orden: orto>meta>para (gráfica 3). El o-aminofenol tiene un pK_b de 4.30 y el rendimiento obtenido del pirrol fue del 87%, para el m-aminofenol ($pK_b=5.84$) el rendimiento fue del 44.51% y para el p-aminofenol ($pK_b=8.18$) del 98.33%. Si la basicidad tuviera una influencia en el rendimiento de la reacción, éste seguiría el orden creciente de la basicidad, es decir, al aumentar el pK_b de la amina aromática, se observaría una disminución del rendimiento, sin embargo se obtienen mejores rendimientos con los isómeros para- y orto-aminofenol, observándose una disminución del rendimiento en el caso del m-aminofenol.

En el caso de las toluidinas (gráfica 4), la tendencia de la basicidad es: para>meta>orto, lo cual es contrario al caso de los aminofenoles. En esta serie de compuestos se observa un aumento del rendimiento de la reacción, al disminuir la basicidad, lo cual contradice el hecho de que la basicidad favorece positivamente el rendimiento del pirrol obtenido por el método de Paal-Knorr.⁶

Para las anisidinas (gráfica 5), la tendencia de la basicidad es: para>orto>meta, pero esta tendencia no se refleja en el rendimiento de la reacción, ya que con la o-anisidina se obtuvo con un rendimiento mayor, a pesar de que presenta una basicidad media. La m-anisidina es la menos básica y se obtiene con el menor rendimiento, pero esto no se podría generalizar.

De estos tres grupos de sustituyentes electrodonadores (-OH (aminofenoles), -CH₃ (toluidinas) y -OCH₃ (anisidinas)), se observa claramente que el isómero meta es el que en general presenta rendimientos bajos (Gráfica 2),

en comparación a los isómeros orto y para, ya que con estos isómeros los rendimientos son superiores al obtenido para la anilina sin sustituir (con excepción de las toluidinas). Esto posiblemente es causado por efectos inductivos, ya que este tipo de sustituyentes (electrodonadores) estabilizan a la sal de iminio (6) Esquema 19.

En el caso de las cloroanilinas (gráfica 6), las cuales tiene basicidades mucho menores a la anilina, tampoco se observa relación entre la Basicidad y el rendimiento de la reacción. A pesar de que estas son bases más débiles y se esperaban rendimientos bajos, esto no ocurrió y en todos los casos se obtuvieron rendimientos superiores al obtenido para la anilina sin sustituir, siendo estos superiores al 83%.

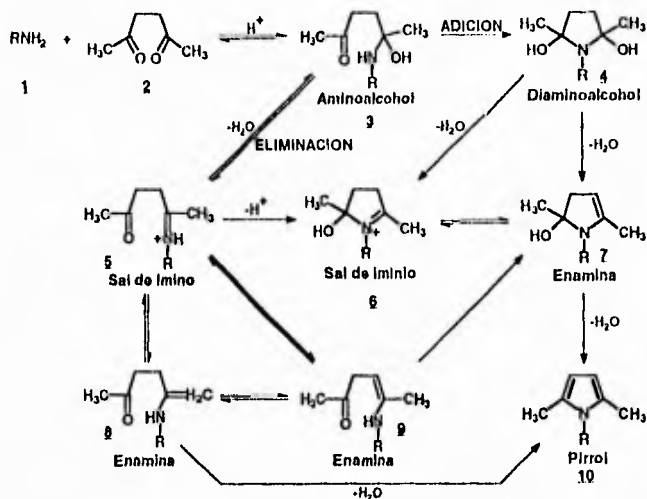
Con respecto a las nitroanilinas (gráfica 7), dentro de este grupo de isómeros se observa un incremento del rendimiento al aumentar la basicidad, siendo esta: meta>para>orto. Sin embargo, como en el caso de los sustituyentes electrodonadores, esto no se puede generalizar, ya que en el caso del isómero orto de la nitroanilina también están presentes efectos estéricos, los cuales se reflejarían en el rendimiento de la reacción. Los rendimientos obtenidos fueron: con o-nitroanilina ($pK_b = 14.22$) 1.87%; con m-nitroanilina ($pK_b = 11.53$) 89.08% y con p-nitroanilina ($pK_b = 13.00$) 69.57%.

Observando los resultados obtenidos, queda claro que la basicidad de la amina aromática no influye en el rendimiento de la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles 2,5-dimetil-1-arisustituidos, por lo que deben existir otros factores que influyan, ya que en base a estos resultados se ve que la adición de la amina al grupo carbonilo es el paso lento de la reacción, lo cual viene a confirmar el hecho de que la basicidad de la amina no es importante en la

reacción de Paal-Knorr, y que los diferentes sustituyentes presentan un efecto diferente en la formación ó reactividad de los diferentes intermediarios mostrados en el esquema 19.

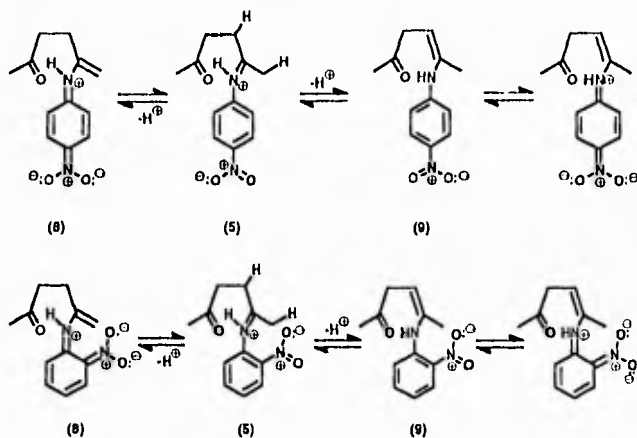
Así, al analizar el mecanismo (Esquema 19), cuando la amina aromática, en este caso la anilina, tiene como sustituyente un grupo electrodonador (-OH, -CH₃, -OCH₃), el mecanismo que posiblemente este operando es el de la reacción de adición nucleofílica a partir del aminoalcohol (3) para formar el diol (4), esto a causa de que el sustituyente dona densidad electrónica al anillo y por efecto inductivo provoca que el derivado de la anilina sea más básica y en este caso más nucleofílica para así atacar al átomo de carbono del carbonilo, por lo que el mecanismo seguiría la formación de los intermediarios (3)→(4)→(6),(7)→(10).

Viéndolo con otra perspectiva, sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático de la anilina, hacen que esta sea una base más dura por lo que el mecanismo más probable es la ciclización del intermediario (3) a (4), ya que al ser el nucleófilo más duro prefiere reaccionar con un electrófilo duro como lo es el átomo de carbono del carbonilo (Teoría HSAB). Como la reacción se realiza en condiciones de catálisis ácida el carbono del carbonilo es un centro electrofílico más duro. Es decir, cuando la anilina tiene sustituyentes electrodonadores, estos al ceder su densidad electrónica hacen que el nucleófilo sea un centro mas duro y así éste reacciona más rápidamente con un electrófilo duro, que en este caso es el átomo de carbono del carbonilo. Así se corrobora que el mecanismo de reacción más probable es a través de la siguiente secuencia (3)→(4)→(6),(7)→(10).



ESQUEMA 19

En el caso de sustituyentes electroattractores como el NO_2 , este tipo de sustituyentes jalan la densidad electrónica del anillo, provocando con esto que el mecanismo posiblemente sea a través de una reacción de eliminación a partir del intermediario (3) para dar la imina (5), la cual al sentir la atracción de electrones del grupo nitro, pasa a formar la enamina conjugada (8),(9), disminuyendo por la misma conjugación la Energía de Activación de este paso, siguiendo la siguiente secuencia de pasos (o reacciones elementales) (3)→(5),(6),(8),(9)→(7)→(10). El bajo rendimiento obtenido para el isómero orto de la nitroanilina puede atribuirse a efectos estéricos como se puede observar en el Esquema 29.



ESQUEMA 29

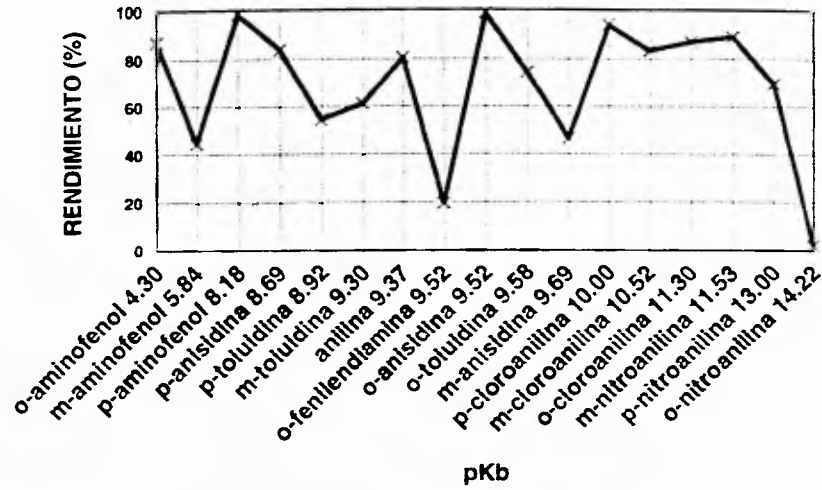
Por la teoría de HSAB, los sustituyentes electroattractores en la anilina bajan densidad electrónica haciendo que las anilinas con este tipo de sustituyentes sean nucleófilos más suaves, por lo que en el mecanismo de reacción más probable es vía la reacción de eliminación de (3) a (5) ya que por esta teoría, la reacción entre base suave y ácido duro, o bien, nucleófilo suave y electrófilo duro no es la más favorable, por lo que se realiza primero la reacción de eliminación que la de adición nucleofílica, la secuencia de pasos (o reacciones elementales) más probable es la siguiente (3)→(5),(6),(8),(9)→(7)→(10). Los dos mecanismos propuestos tienen en común el Intermediario enamina (7), pero en este caso su formación está determinada por una reacción ácido base y no por su dureza o suavidad.

De este modo se puede decir que sustituyentes electrodonadores sobre la anilina hacen que en el mecanismo de reacción se favorezca vía la reacción de adición nucleofílica y sustituyentes electroattractores favorecen primero la reacción de eliminación.

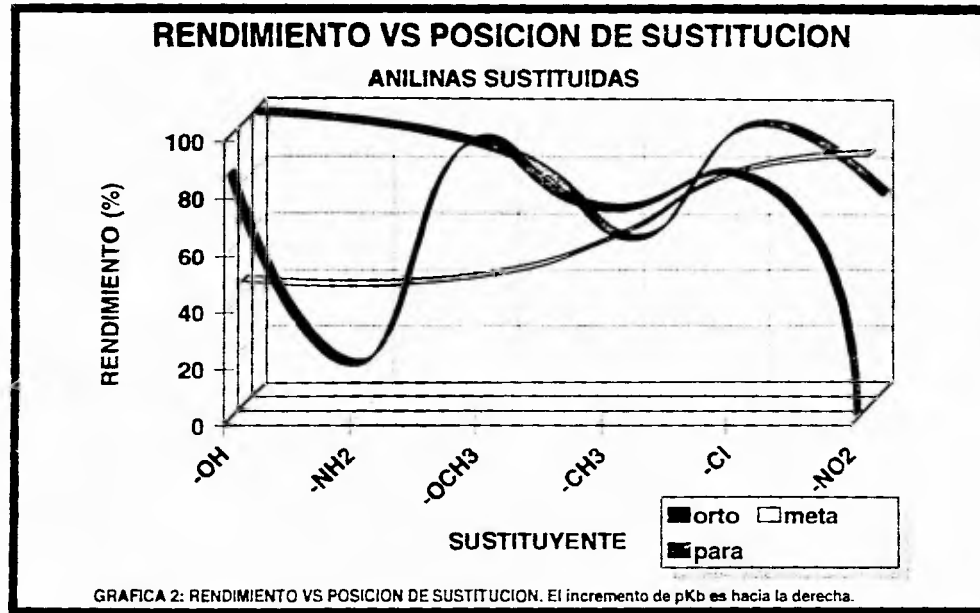
Al tomar en cuenta la Basicidad, en ambos casos el paso determinante de la reacción sería la reacción de ciclización, de (3)→(4), (5)→(6) y el de (9)→(7). Si la reacción fuera favorecida por el incremento de basicidad los rendimientos de reacción mostrarían esta tendencia. Sin embargo, esto no fué lo observado, lo cual muestra que existen otros factores que influyen en la reacción, como las tautomerías ceto-enólicas (imina-enamina o sal de iminio-enamina), o bien la dureza o suavidad de los sustratos.

RENDIMIENTO vs pKb

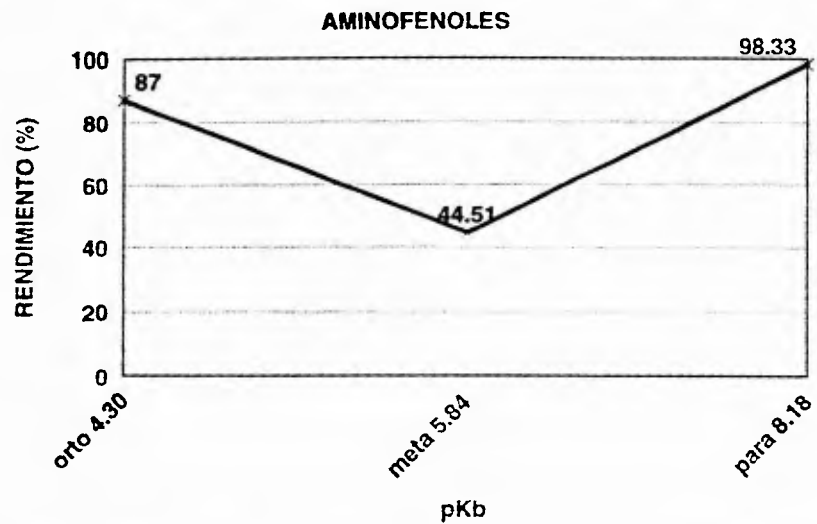
ANILINAS SUSTITUIDAS



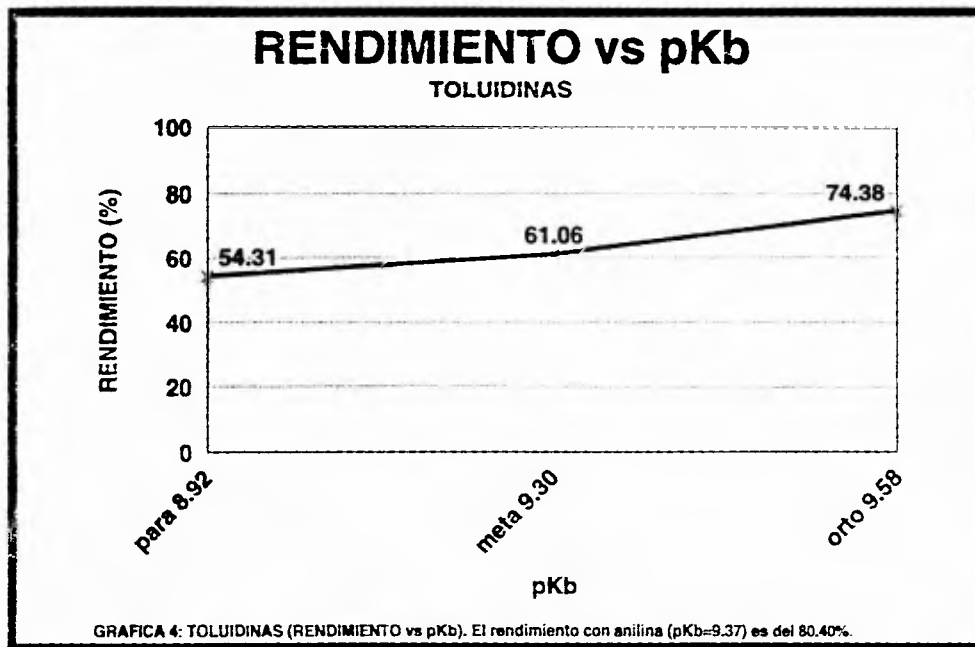
GRAFICA 1: RENDIMIENTO vs pKb. No existe efecto de la basicidad sobre el rendimiento obtenido.



RENDIMIENTO vs pKb

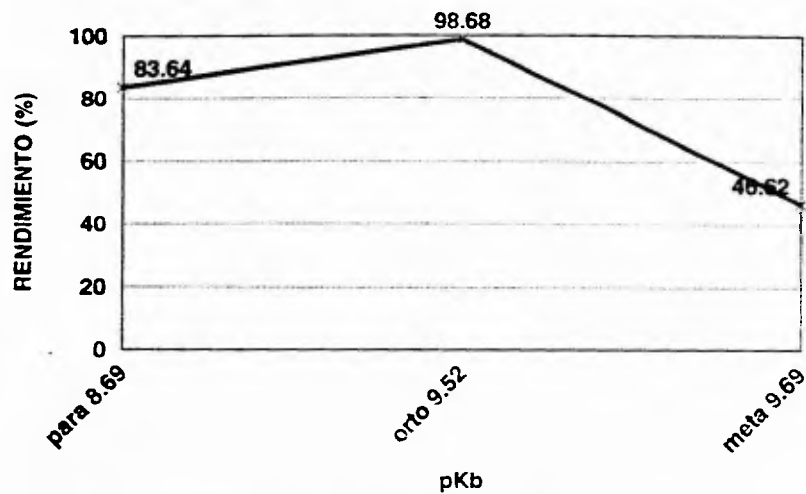


GRAFICA 3: AMINOFENOLES (RENDIMIENTO vs pKb). El rendimiento con anilina (pKb=9.37) es del 80.40%.

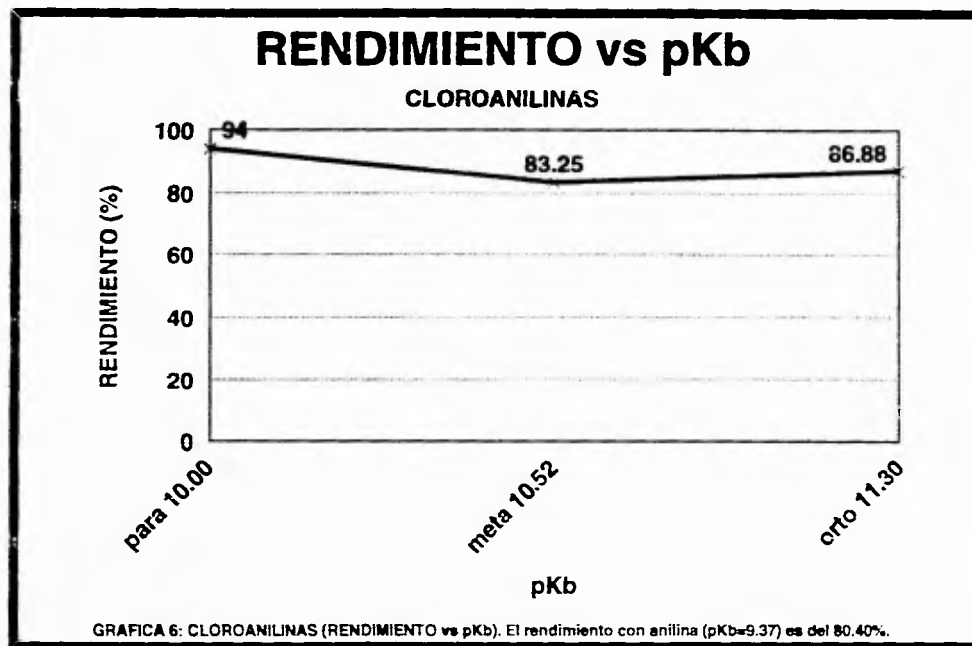


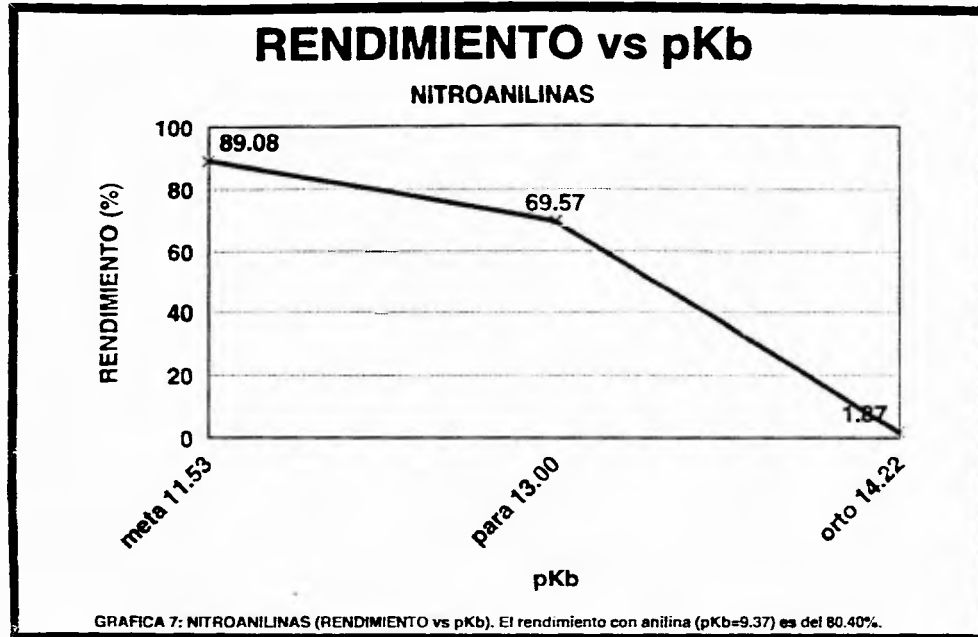
RENDIMIENTO vs pKb

ANISIDINAS



GRAFICA 5: ANISIDINAS (RENDIMIENTO vs pKb). El rendimiento con anilina (pKb=9.37) es del 80.40%.





4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos:

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN-¹H) se determinaron en un Espectrómetro Varian EM-390, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm), relativas al TMS, tomando el parámetro δ.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron en un Espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Las determinaciones se realizaron en película ó en pastilla de KBr, las unidades se expresan en cm⁻¹.

Algunas purificaciones se realizaron por Cromatografía en Columna utilizando Alúmina Básica (Óxido de Aluminio, activada, básica, Brockmann I, grado estándar, ~150 mesh, 58 Å, CAMAG 5016-A-I.) como soporte y como eluyente, mezclas de Hexano-Acetalo de Etilo en las proporciones indicadas para cada caso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y las Cromatografías en capa fina se realizaron con placas de vidrio de 19.5 x 5.0 cm cubiertas con sílica-gel 60 GF 254 como adsorbente y vapores de yodo como revelador.

Los reactivos empleados fueron Merck y Aldrich, purificándose por recristalización ó destilación según el caso.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE PIRROLES 2,5-DIMETIL-1-ARILSUSTITUIDOS.

En un matraz de fondo redondo, se colocan 1.94g (2.00 ml, 17 mmol) de 2,5-hexanodiona (acetonilacetona), 17 mmol de la amina aromática correspondiente (ver tabla), 1 ó 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado (HCl), 15 ml de alcohol etílico y piedras de ebullición. Se adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo, y se calienta a ebullición por 2 horas. Al finalizar el tiempo de calentamiento, se vierte la solución caliente en un matraz Erlenmeyer que contenga una mezcla de 50 ml de agua y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado.²⁵ Se aísla el producto y se purifica por recristalización o por cromatografía en columna según sea el caso (ver detalles en la tabla 9), al producto obtenido se le determina su punto de fusión y se le aplica el análisis correspondiente para su determinación espectroscópica de IR y RMN-¹H.

Nota: Las reacciones pueden realizarse en ausencia de disolvente (alcohol etílico), pero los rendimientos obtenidos disminuyen, ya que el disolvente ayuda a tener los reactivos en solución.

TABLA 9

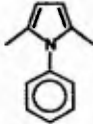
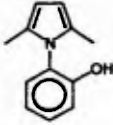
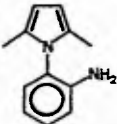
amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
anilina	 <p>2,5-dimetil-1-fenilpirrol</p>	Se aisló el producto por filtración, lavandose con agua fría. Se purificó por recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (50ml-5ml). ²⁵	80.40	49
o-aminofenol	 <p>2,5-dimetil-1-(o-hidroxifenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por filtración, lavandose con agua fría. Se purificó por recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (30ml-3ml).	87.00	92-93
o-fenilendiamina	 <p>2,5-dimetil-1-(o-aminofenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por filtración, lavandose con agua fría. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y una mezcla de Hexano-Acetato de Etilo (95:5) como eluyente.	19.66	44-46

TABLA 9 (continuación).

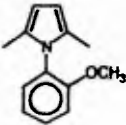
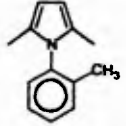
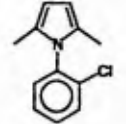
amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
o-anisidina	 <p>2,5-dimetil-1-(o-metoxifenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó por recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (25ml-2ml).	98.68	63-64
o-toluidina	 <p>2,5-dimetil-1-(o-metilfenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por extracción, utilizando éter como fase orgánica, concentrándose en el rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y Hexano como eluyente.	74.38	liq.
o-cloroanilina	 <p>2,5-dimetil-1-(o-clorofenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por extracción, utilizando éter como fase orgánica, concentrándose en el rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y Hexano como eluyente.	86.88	liq.

TABLA 9 (continuación).

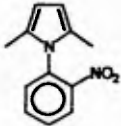
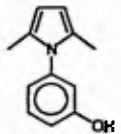
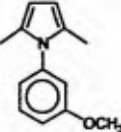
amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
o-nitroanilina	 2,5-dimetil-1-(o-nitrofenil)pirrol	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y Hexano como eluyente	1.87	88-90
m-aminofenol	 2,5-dimetil-1-(m-hidroxifenil)pirrol	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y la mezcla de Hexano-Acetato de Etilo (95:5) como eluyente.	44.51	71
m-anisidina	 2,5-dimetil-1-(m-metoxifenil)pirrol	Se aisló el producto por extracción, utilizando éter como fase orgánica y concentrándose en el rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y Hexano como eluyente.	46.62	líq.

TABLA 9 (continuación).

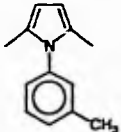
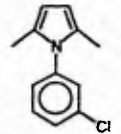
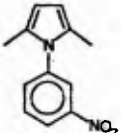
amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
m-toluidina	 2,5-dimetil-1-(m-metilfenil)pirrol	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó recristalizando por par de disolventes, usando etanol-agua (20ml-3ml)	61.06	51-53
m-cloroanilina	 2,5-dimetil-1-(m-clorofenil)pirrol	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó recristalizando por par de disolventes, usando etanol-agua (30ml-3ml)	83.25	44-45
m-nitroanilina	 2,5-dimetil-1-(m-nitrofenil)pirrol	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se recristalizó por par de disolventes, utilizando etanol-agua (15ml-2ml).	89.08	84-85

TABLA 9 (continuación).

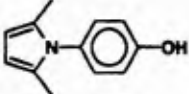
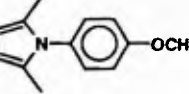
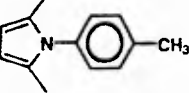
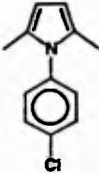
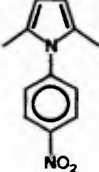
amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
p-aminofenol	 <p>2,5-dimetil-1-(p-hidroxifenil)pirrol</p>	Se aisló el compuesto por filtración, lavando con agua fría. el producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando alumina básica como soporte y la mezcla de Hexano-Acetato de Etilo (90:10) como eluyente.	98.33	106-108
p-anisidina	 <p>2,5-dimetil-1-(p-metoxifenil)pirrol</p>	Se aisló el compuesto por filtración, lavando con agua fría. Se recristalizó por par de disolventes, utilizando etanol-agua (20ml-2ml).	83.64	55
p-toluidina	 <p>2,5-dimetil-1-(p-metilfenil)pirrol</p>	Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó por recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (20ml-3ml)	54.31	46-47

TABLA 9 (continuación).

amina	pirrol obtenido	aislamiento y purificación del producto	rendimiento (%)	p.f. (°C)
<p>p-cloroanilina</p>	 <p>2,5-dimetil-1-(p-clorofenil)pirrol</p>	<p>Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó por recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (30ml-3ml).</p>	<p>94.00</p>	<p>43.44</p>
<p>p-nitroanilina</p>	 <p>2,5-dimetil-1-(p-nitrofenil)pirrol</p>	<p>Se aisló el producto por filtración, lavando con agua fría. Se purificó recristalizando por par de disolventes, utilizando etanol-agua (50ml-5ml).</p>	<p>69.57</p>	<p>148-150</p>

Los productos obtenidos se caracterizaron por IR y RMN ¹H.

- 1) Síntesis de 2,5-dimetil-1-fenilpirrol. Se obtuvieron cristales de color blanco, con un p.f. de 49°C y un rendimiento del 80.40% (2.3374 g.).

Espectro 1

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3050, 2920, 2000-1660, 1596, 1492, 1440, 1400, 1318, 740, 714.

Espectro 2

RMN ¹H (CDCl₃); δppm. 7.35 (m, 3H); 7.10 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 2.00 (s, 6H).

- 2) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-hidroxifenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color rosado con un p.f. de 92-93°C y un 87.00% (2.7657 g.) de rendimiento.

Espectro 3

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3396, ~3000, 2978, 2000-1660, 1590, 1500, 1464, 1398, 1232, 1190, 760

Espectro 4

RMN ¹H (CDCl₃); δppm. 7.03 (m, 4H); 5.86 (s, 2H); 5.40 (ancha, 1H); 1.93 (s, 6H).

- 3) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-aminofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido en forma de agujas ligeramente amarillas con un p.f. de 44-46°C y un rendimiento del 19.65% (0.6215 g.).

Espectro 5

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3394, 3308, ~3000, 2916, 2000-1660, 1624, 1588, 1504, 1458, 1400, 1318, 1250, 770

Espectro 6

RMN ¹H (CDCl₃); δppm. 7.15 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.70 (m, 2H);
5.86 (s, 2H); 3.33 (s, 2H); 1.95 (s, 6H).

- 4) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-metoxifenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color blanco-rosado con un p.f. de 63-64°C y un 98.68% (3.3743 g.) de rendimiento.

Espectro 7

IR (pastilla KBr); cm⁻¹ 3100-3000, 2964, 2834, 2000-1660, 1598, 1502, 1462, 1400, 1274, 1240, 1022, 746.

Espectro 8

RMN ¹H (CDCl₃); δppm. 7.36 (m, 1H); 7.10 (m, 2H); 7.00 (m, 1H);
5.93 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 2.03 (s, 6H).

- 5) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-metilfenil)pirrol. Se obtuvo un líquido de consistencia aceitosa incolora con un rendimiento del 74.38% (2.3394 g.).

Espectro 9

IR (película); cm⁻¹ 3100-3000, 2976, 2920, 2000-1660, 1582, 1520, 1490, 1460, 1400, 1318, 752.

Espectro 10

RMN ¹H (CDCl₃); δppm. 7.16 (m, 4H); 5.82 (s, 2H); 1.92 (s, 3H); 1.90 (s, 6H).

- 6) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-clorofenil)pirrol. Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento del 86.88% (3.0345 g.).

Espectro 11

IR (película); cm⁻¹ 3100-3000, 2976, 2918, 2000-1660, 1588, 1524, 1488, 1440, 1398, 1324, 762, 740.

Espectro 12

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.53 (m, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 5.93 (s, 2H); 1.96 (s, 6H).

- 7) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(o-nitrofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido color amarillo ocre, el cual funde a una temperatura de 88-90°C y un rendimiento del 1.87% (0.0687 g.).

Espectro 13

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2920, 2000-1660, 1606, 1522, 1494, 1438, 1398, 1358, 1298, 852, 766, 658.

Espectro 14

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.88 (m, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 5.83 (s, 2H); 1.93 (s, 6H).

- 8) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(m-hidroxifenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color blanco-amarillento con un p.f. de 71°C y un rendimiento del 44.51% (1.4149 g.).

Espectro 15

IR (película); cm^{-1} 3412, -3098, 2920, 2000-1660, 1600, 1492, 1458, 1404, 1252, 1186, 760, 692

Espectro 16

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.20 (m, 1H); 6.66(m, 3H); 5.83 (s, 2H); 4.66 (ancha, 1H); 2.00 (s, 6H).

- 9) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(m-metoxifenil)pirrol. Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento del 46.62% (1.5942 g.).

Espectro 17

IR (película); cm^{-1} 3100-3000, 2920, 2835, 2000-1660, 1601, 1491, 1456, 1400, 1282, 1247, 1034, 755, 692.

Espectro 18

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.36 (m, 1H); 6.90 (m, 3H); 5.93 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.12 (s, 6H).

- 10) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(m-metilfenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color blanco-grisáceo, con un p.f. de 51-53°C y un rendimiento del 61.07% (1.9205 g.).

Espectro 19

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2920, 2000-1660, 1604, 1518, 1480, 1436, 1396, 1320, 794,748.

Espectro 20

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.10 (m, 4H); 5.80 (s, 2H); 2.32 (s, 3H); 1.98 (s, 6H).

- 11) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(m-clorofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color blanco con un p.f. de 44-45°C y un rendimiento del 83.25% (2.9075 g.).

Espectro 21

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3048, 2918, 2000-1660, 1592, 1523, 1477, 1426, 1396, 1320, 780, 760, 686.

Espectro 22

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.33 (m, 2H); 7.16 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 5.83 (s, 2H); 1.98 (s, 6H).

- 12) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(m-nitrofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido en forma de agujas de color amarillo brillante con un p.f. de 84-85°C y un 89.08% (1.9221g.) de rendimiento.

Espectro 23

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2915, 2000-1660, 1600, 1530, 1483, 1450, 1397, 1349, 1320, 872, 808, 717, 676.

Espectro 24

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 8.23 (m, 1H); 8.06 (t, 1H); 7.63 (c, 1H); 7.53 (s, 1H); 5.93 (s, 2H); 2.10 (s, 6H).

- 13) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(p-hidroxifenil)pirrol. Se obtuvo un sólido de color crema, el cual funde a una temperatura de 106-108°C y un 98.33% (3.1259g.) de rendimiento.

Espectro 25

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3282, 3052, 2920, 2000-1660, 1598, 1514, 1440, 1408, 1222, 1096, 840

Espectro 26

RMN ^1H (CDCl_3); Sistema AA'BB'; δ ppm. 6.93 (m, 4H); 5.86 (s, 2H); 5.20 (ancha, 1H); 2.03 (s, 6H).

- 14) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(p-metoxifenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo, el cual funde a una temperatura de 55°C y un rendimiento del 83.64% (2.8602 g.).

Espectro 27

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3060, 2922, 2842, 2000-1660, 1600, 1510, 1448, 1404, 1294, 1242, 1036, 842

Espectro 28

RMN ^1H (CDCl_3); Sistema AA'BB'; δ ppm. 6.96 (m, 4H); 5.80 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 1.98 (s, 6H).

15) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(p-metilfenil)pirrol. Se obtuvo un sólido cristalino de color blanco, el cual funde a una temperatura de 46-47°C y un rendimiento del 54.31% (1.7080 g.).

Espectro 29

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2924, 2000-1660, 1580, 1514, 1406, 1328, 828, 752.

Espectro 30

RMN ^1H (CDCl_3); Sistema AA'BB'; δ ppm. 7.13 (m, 4H); 5.83 (s, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.03 (s, 6H).

16) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(p-clorofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido de color rosado, el cual funde a una temperatura de 43-44°C y un rendimiento del 94.00% (3.2830 g.).

Espectro 31

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2974, 2918, 2000-1660, 1590, 1522, 1480, 1436, 1402, 1320, 1086, 840, 758.

Espectro 32

RMN ^1H (CDCl_3); Sistema AA'BB'; δ ppm. 7.23 (m, 4H); 5.86 (s, 2H); 2.03 (s, 6H).

17) Síntesis de 2,5-dimetil-1-(p-nitrofenil)pirrol. Se obtuvo un sólido en forma de escamas de color amarillo brillante, el cual funde a una temperatura de 148-150°C y un rendimiento del 69.57% (2.5545 g).

Espectro 33

IR (pastilla KBr); cm^{-1} 3100-3000, 2920, 2000-1660, 1594, 1518, 1492, 1440, 1398, 1338, 1300, 870, 854, 620.

Espectro 34

RMN ^1H (CDCl_3): Sistema AA'BB'; δ ppm. 8.16 (m, 2H); 7.20 (m, 2H); 5.76 (s, 2H); 2.03 (s, 6H).

5. CONCLUSIONES

- 1.- Por medio de la Síntesis de Paal-Knorr se sintetizaron los correspondientes 2,5-dimetil-1-arilpirroles.
- 2.- La rendimientos obtenidos en la mayoría de los casos son superiores al 80%.
- 3.- No existe relación alguna entre la basicidad de la amina aromática (anilinas monosustituidas) y en rendimiento de la reacción en la síntesis de pirroles por el método de Paal-Knorr.
- 4.- La basicidad de la amina no un es factor importante en el comportamiento de la síntesis de Paal-Knorr de los correspondientes pirroles.
- 5.- Los diferentes sustituyentes (electrodonadores y electrotractores) presentan un efecto diferente en la formación o reactividad de los diferentes intermediarios para la síntesis de pirroles por el método de Paal-Knorr.

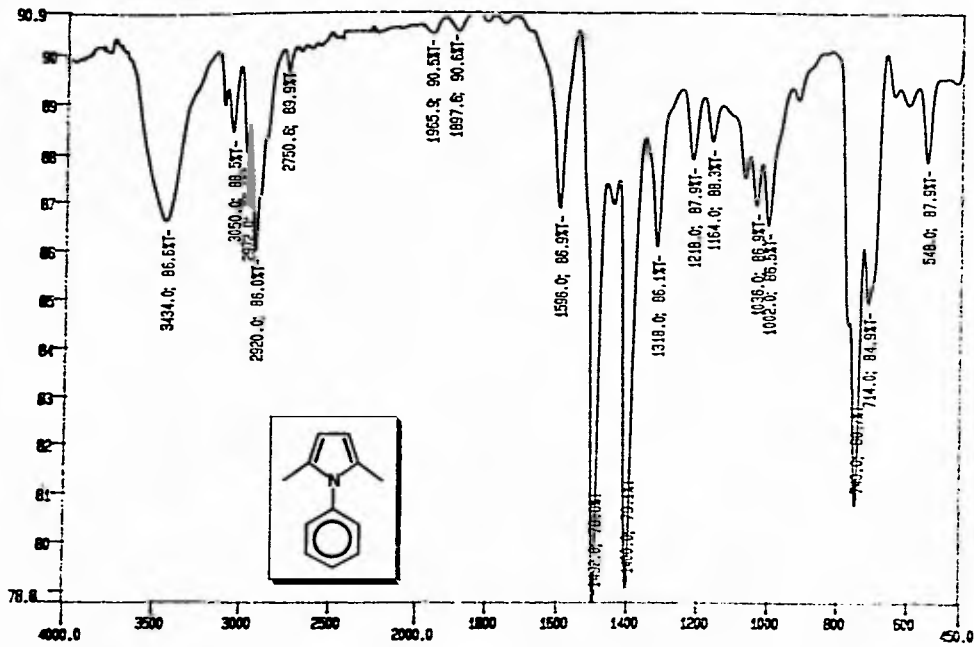
6. BIBLIOGRAFIA:

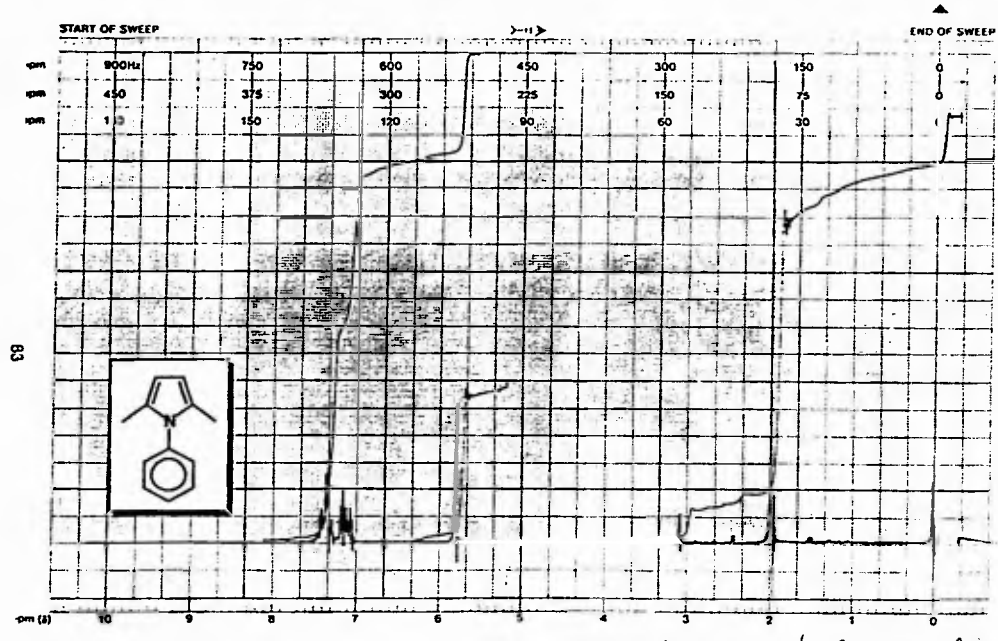
- 1.- Barton, D. and Ollis, D. *Comprehensive Organic Chemistry*. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Vol. 2; pp 150-153 y Vol 4; pp 276, 296-300. Pergamon Press, England 1979.
- 2.- Katritzky, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds. Vol. 4; Part 3; pp 314-316, 370-376. Pergamon Press, England 1984.
- 3.- Amarnath, V.; Anthony, D.C.; Amarnath, K.; Valentine, W.M.; Wetterau, L.A.; and Graham, D.G. *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6924.
- 4.- C. Paal, *Ber.*, 1885, **18**, 367; y Knorr, L. *Ber.*, 1885, **18**, 299.
Wolthius, E.; *J. Chem. Educ.*, 1979, **56**, 343-344.
- 5.- Al-awar, R.; and Wahl, G.; *J. Chem. Educ.*, 1990, **67**, 265-266.
- 6.- Shaw, D.; and Wood, W.; *J. Chem. Educ.*, 1992, **69**, A313.
- 7.- Zeng, G.Z.; Yan, J.S.; Shen, D.Z.; *Acta Chem. Sin.*, 1991, **39**, 215;
Chemical Abstracts Vol. 1981, **95**, 149476d.
- 8.- Chiu, P. and Sammes, M.P., *Tetrahedron*, 1988, **44**, 3531.
- 9.- Carey, F.A. and Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 3rd. Edition. Part A: Structure and Mechanisms. Plenum Press, pp 284-290, USA 1993.
- 10.- Harris, J.M. and McManus, S.P.; *Nucleophilicity*, Advances in Chemistry Series 215, Ed. American Chemical Society, Washington, D.C.; 1987.
- 11.- Morrison, R.T., and Boyd, R.N., *Química Orgánica*, 2a. edición, Addison-Wesley Iberoamericana, pp 910-914, México 1987.
- 12.- Paquette, Leo A. *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Ed. Limusa, 1a. reimpression, pp. 115, México (1990). y Young, D.M y Allen, C. F.H, *Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, pp. 219 (1943).
- 13.- McMurry, J., E., y Melton, J., *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4367.
- 14.- McMurry, J., E.; Mellon, J; y Padgett, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 259. y McMurry, J., E.; Melton, J; *Organic Synthesis* Vol. 56, pp 36-39.

- 15.- Moriarty, R. M.; Penmasta, R. y Prakash, I. *Tetrahedron Letters*, 1987, 28, 873.
- 16.- *Chemical Abstracts* 1993, 118, 254485x, New method of χ -diketone synthesis. Zh.Obshch. Khim 1992, 62(9), 2095-9 (Russ).
- 17.- March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4th edition, John Wiley & Sons, pp 227-229, 348-352, USA 1992.
- 18.- Vorkapic-Furac, J. ; Mintas, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1989, 713.
- 19.- Buu-Hoi, NG. PH.; Xuong, NG.D. and Gazave, J.M., *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 639.
- 20.- Moriarty, R., Prakash, O.; and Duncan, M.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1987, 559-561.
- 21.- Ho, T.; *Synthetic Communications*, 1974, 4, 265-287.
- 22.- Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*. pp 635-637, Ed. Longman, London 1979.
- 23.- Lammertsma, K and Prasad, B.V. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 642-650.
- 24.- Katritzky, A.; Yousaf, T.; and Chi Chen, B., *Tetrahedron*, 1986, 42, 623-628.
- 25.- Woltzius, E., Vanderjagt, D., Mels, S., and DeBoer, A., *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 109.
- 26.- Szakál-Quin, G.; Graham, D.G.; *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 621-624.
- 27.- Young, D.M.; Allen, C.F.H.; *Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, pp. 219 (1943).
- 28.- Wingrove, A.S.; and Caret, R. L.; *Organic Chemistry*., Ed. Harper & Row., pp 818-821, 947, New York (1981).
- 29.- Joule, J.A.; Smith, G.F.; *Heterocyclic Chemistry*., Van Nostrand Reinhold, 2a. Edición pp. 312-215. Gran Bretaña, 1989.
- 30.- Juaristi, E. *Fisicoquímica Orgánica*. pp 167-169, México, 1994.

**ANEXO.
ESPECTROS.**

82 14





← POS. ppm SPECTRUM AMPL. 4 x 100 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹³C

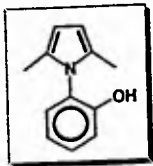
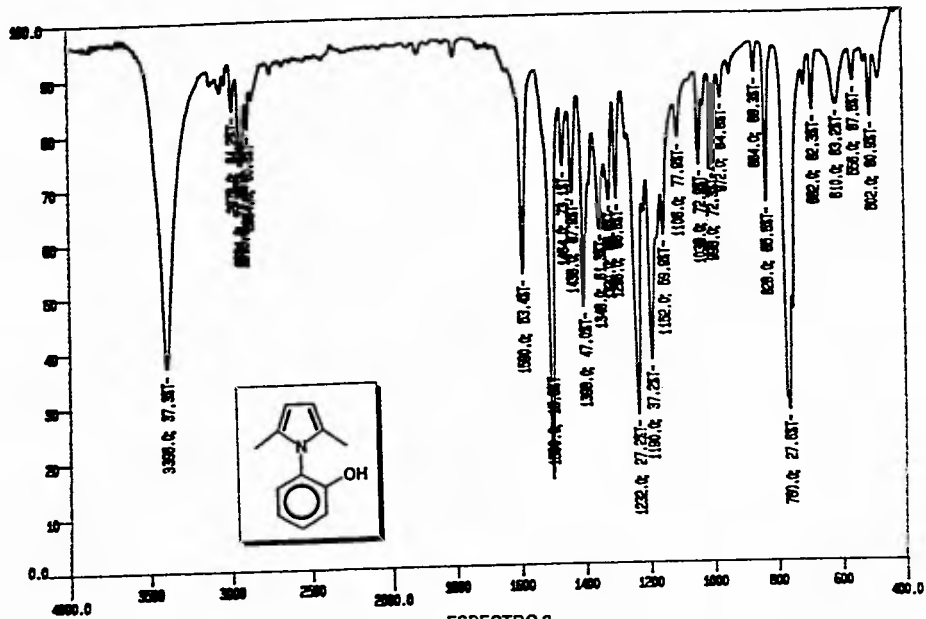
← POWER mG FILTER 4.27 sec SWEEP WIDTH 1 2.05

↑/↓ POS ppm

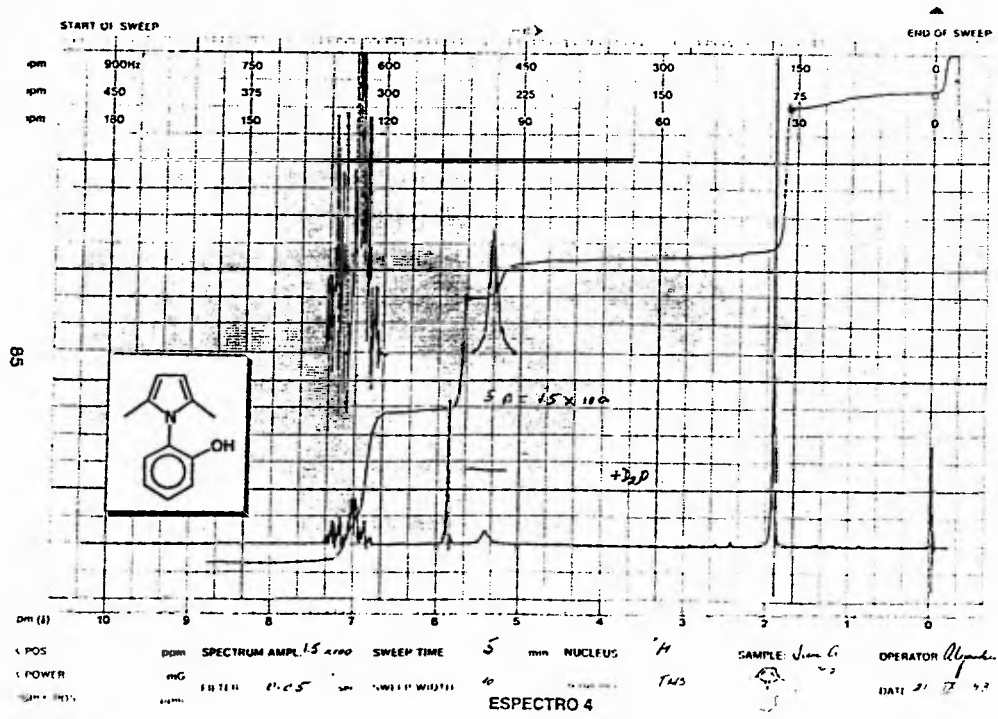
SAMPLE *6* OPERATOR *Alj...* DATE *2/1/5*

ESPECTRO 2

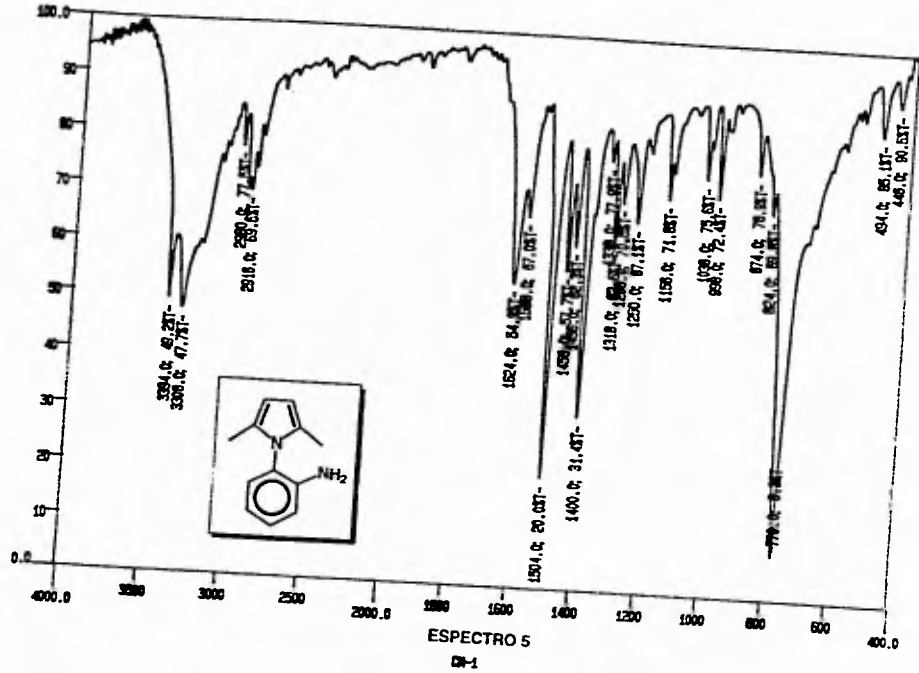
84 IN



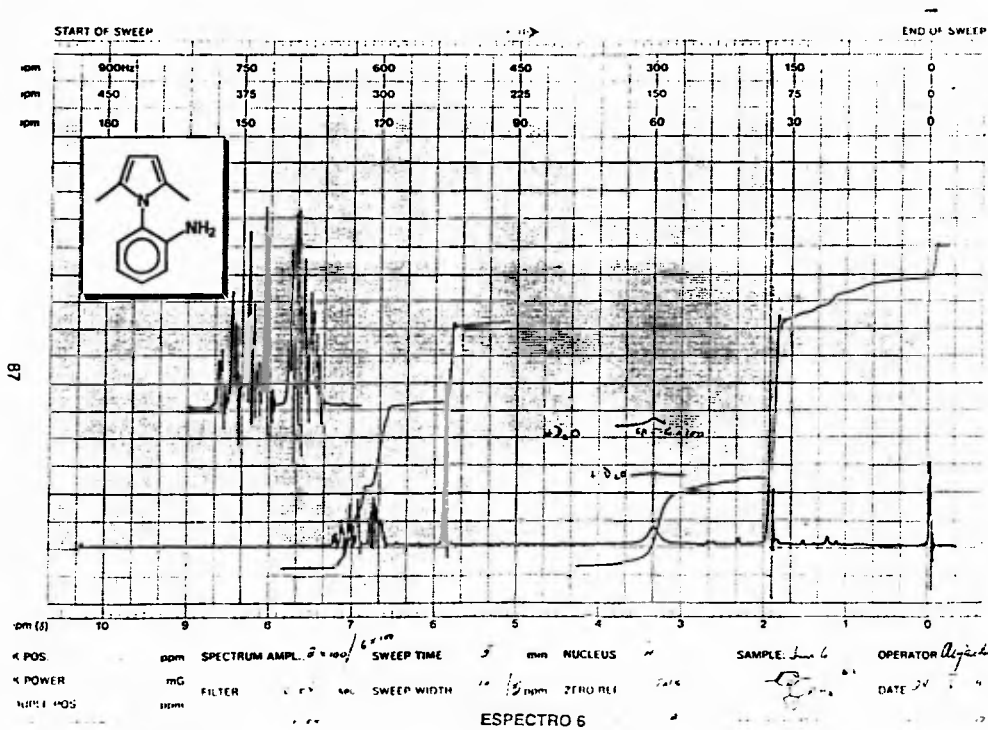
FALLA DE ORIGEN



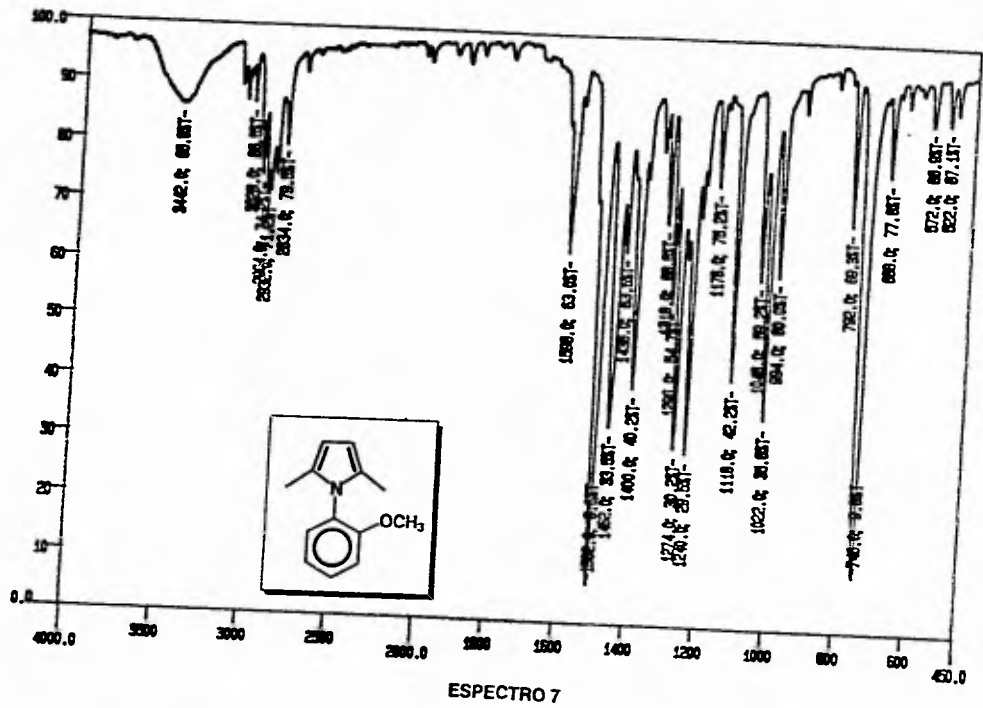
2498



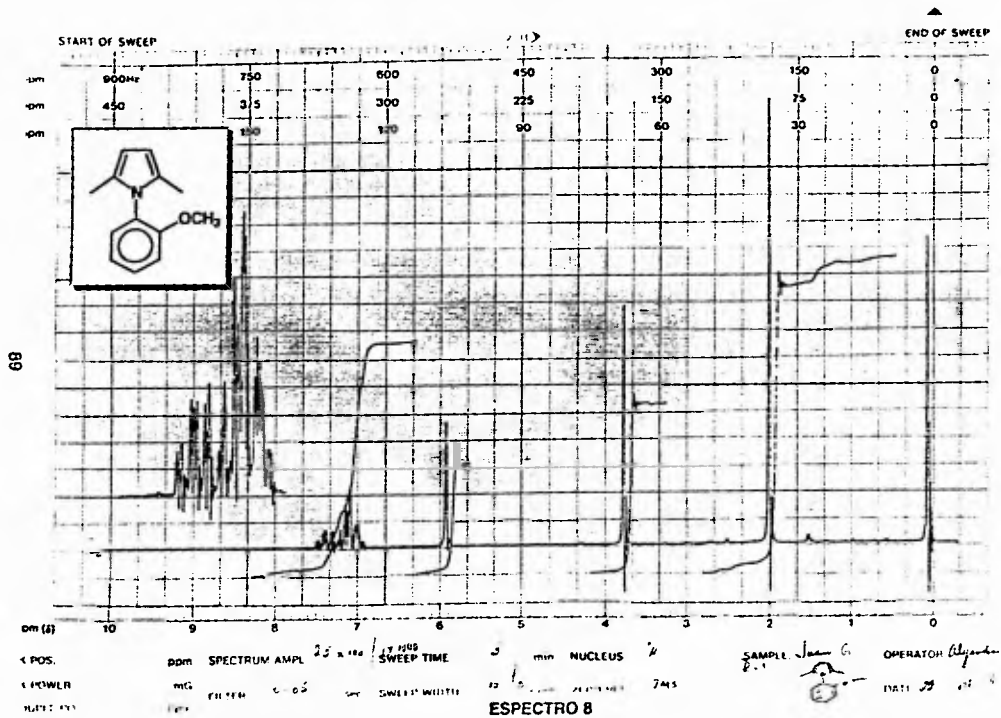
FALLA DE ORIGEN



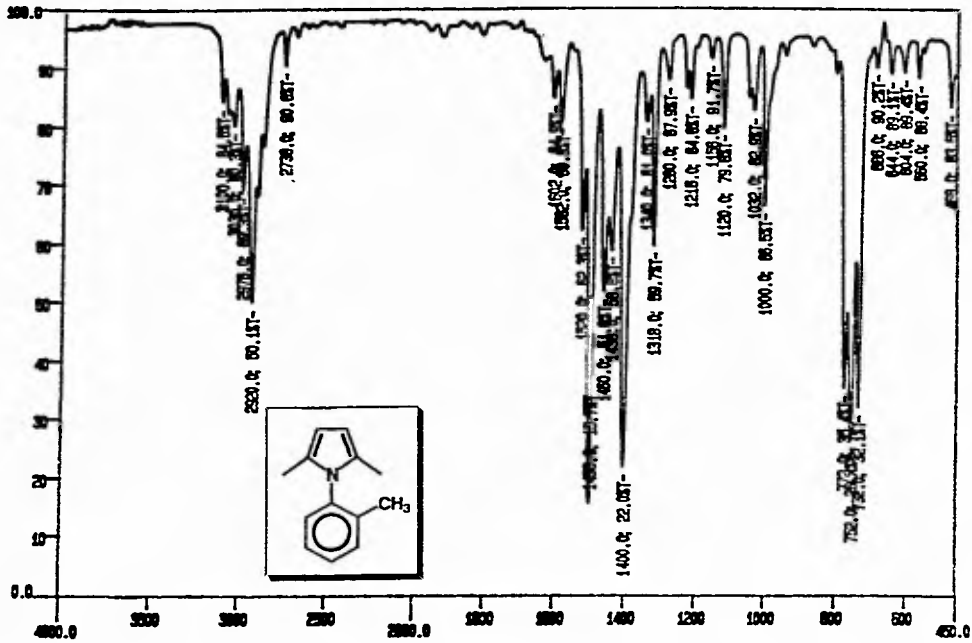
488



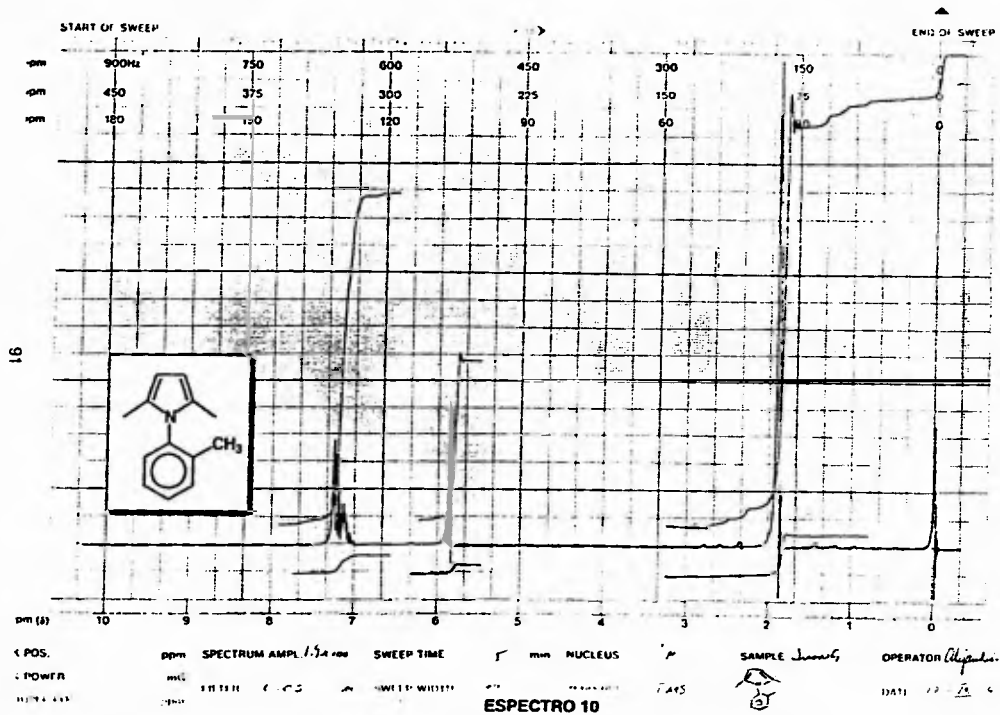
FALLA DE CHELEN

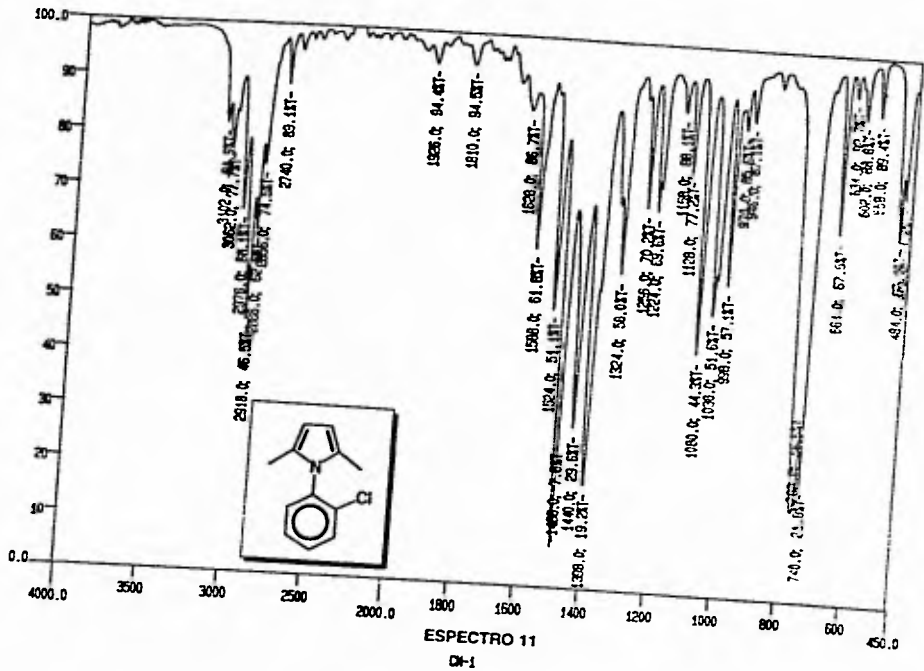


06 04

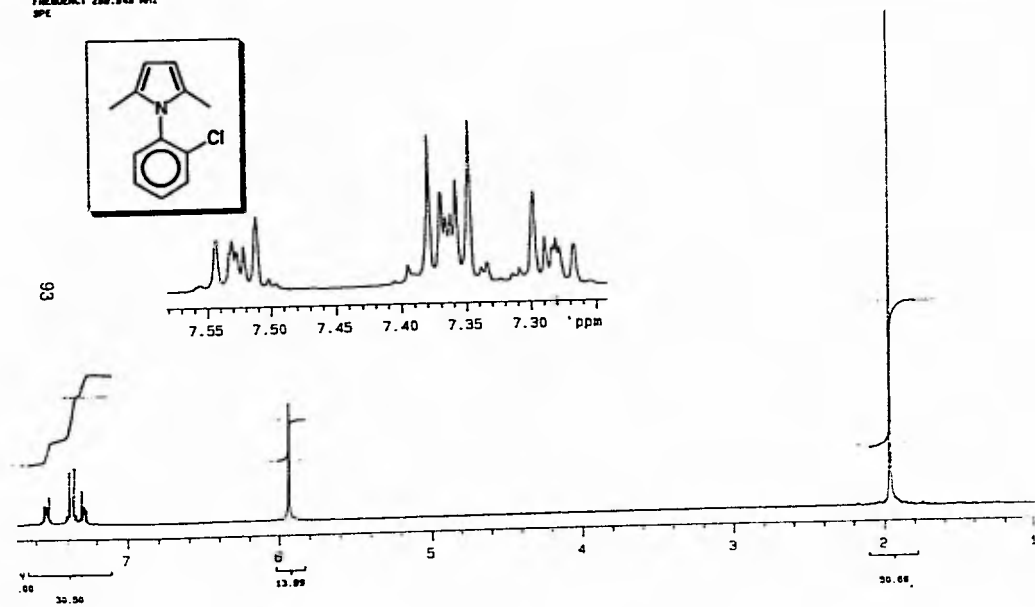
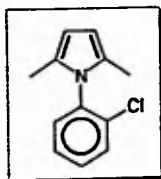


FALLA DE ORIGEN



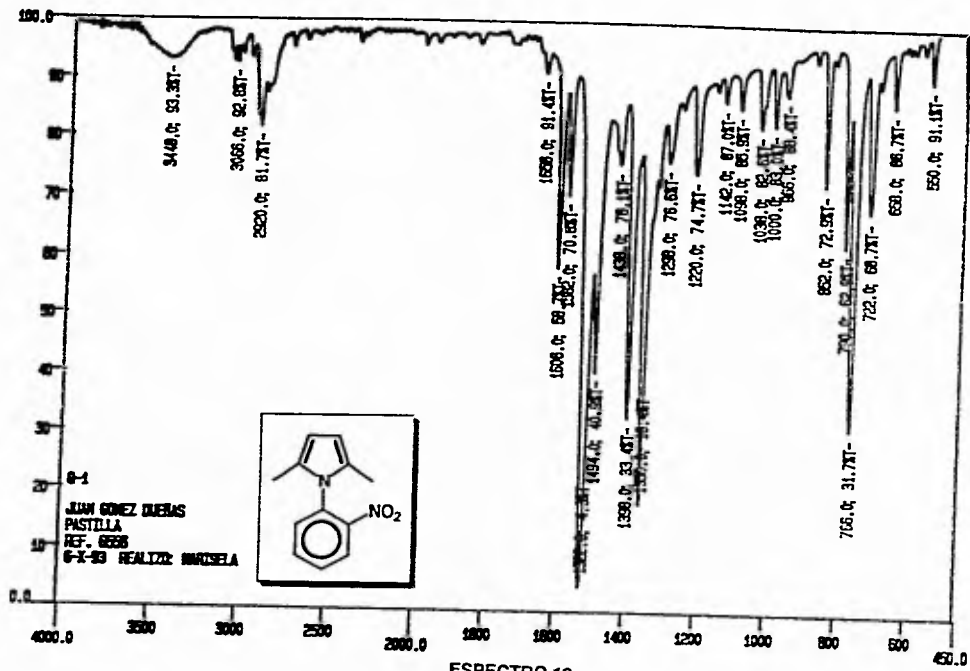


Juan 6007 X-1
OBSERVE H1
FREQUENCY 200.848 MHz
SP1

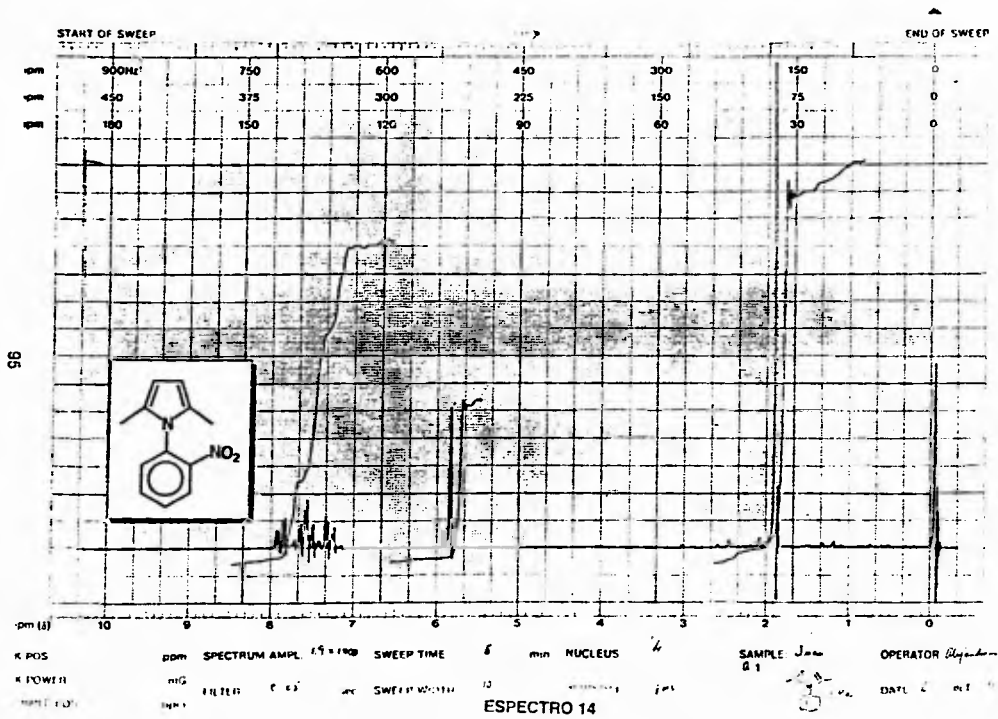


ESPECTRO 12

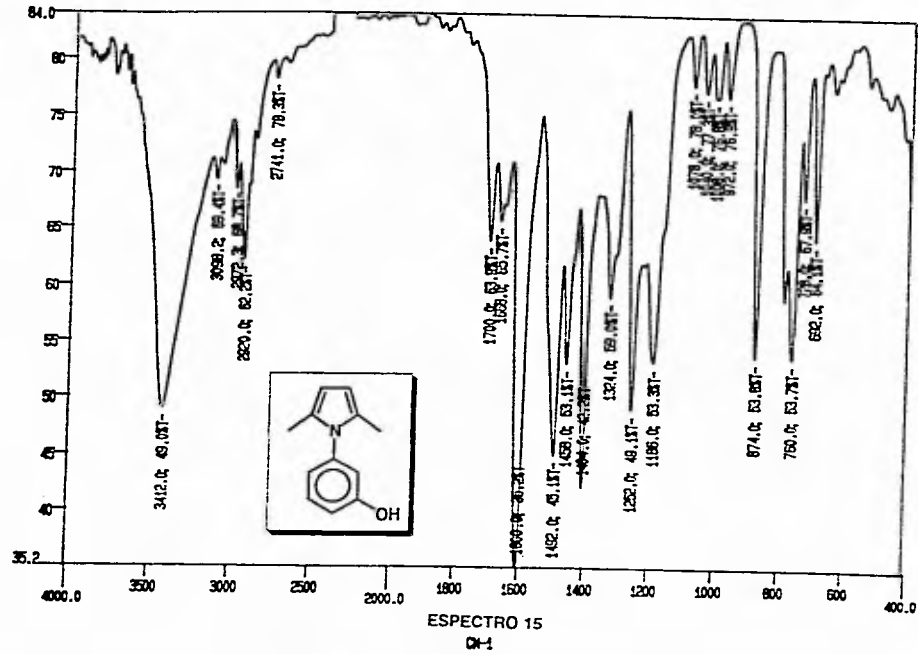
46



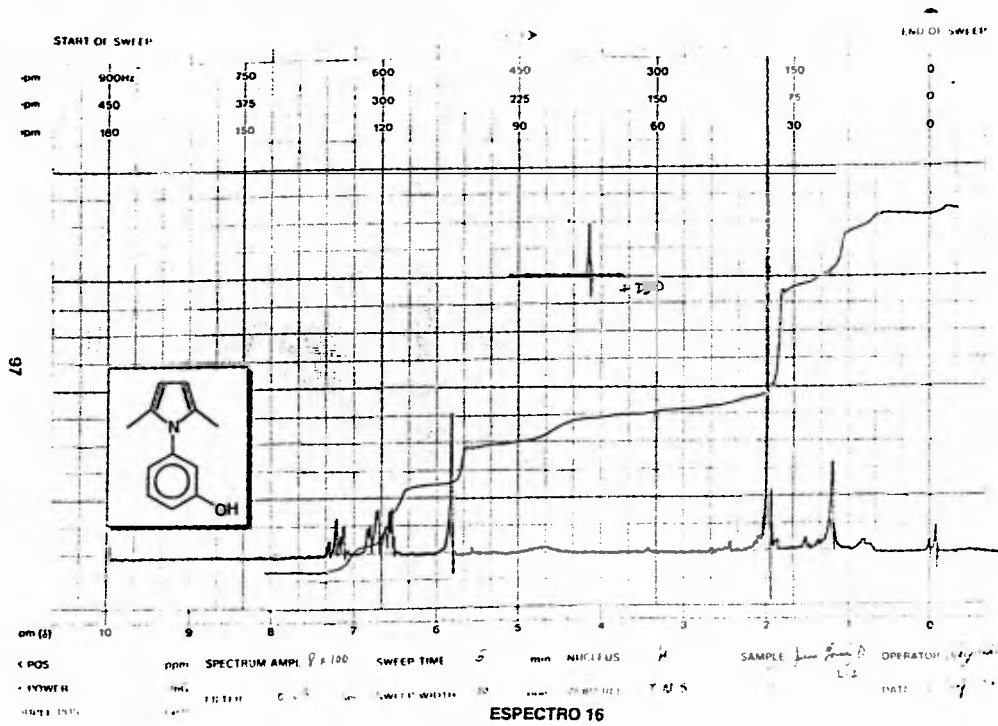
FALLA DE ORIGEN



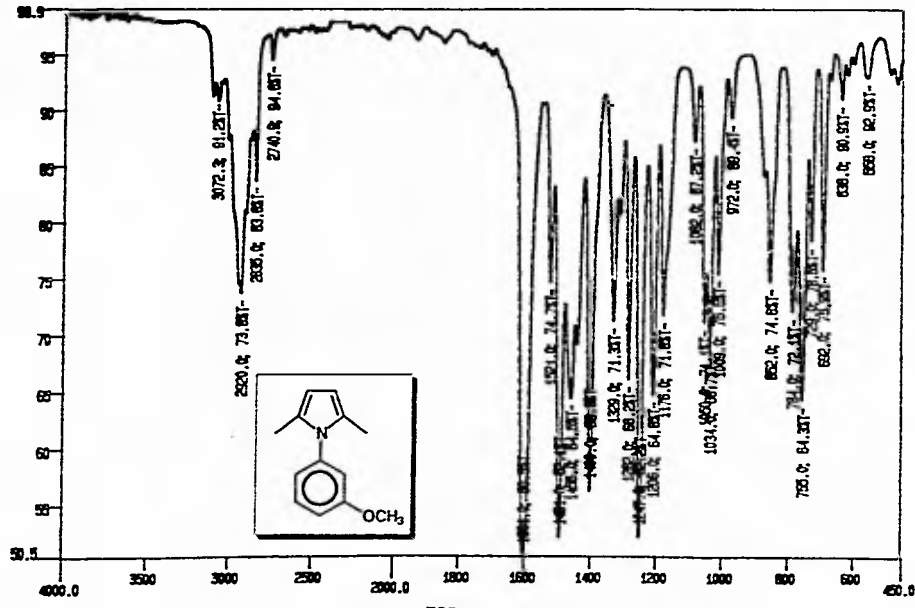
41 96



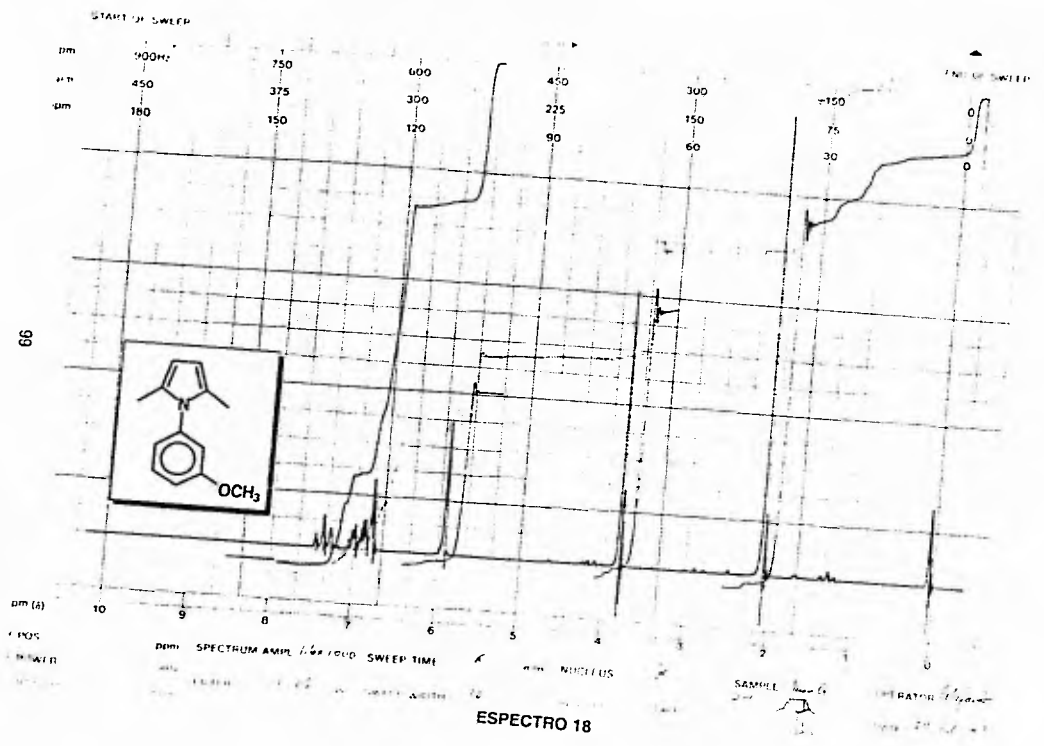
FALLA DE CRISTEN



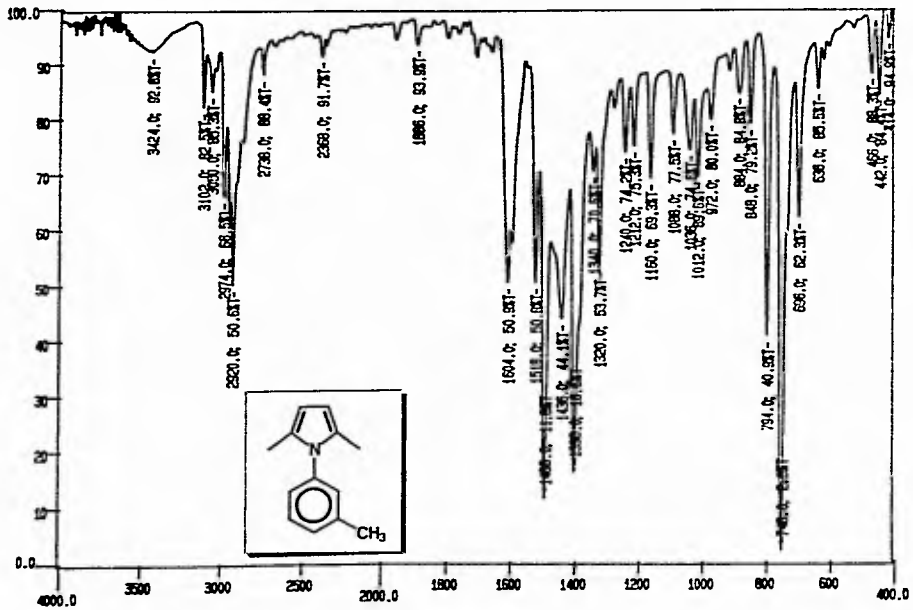
4 86



FALLA DE ORIGEN



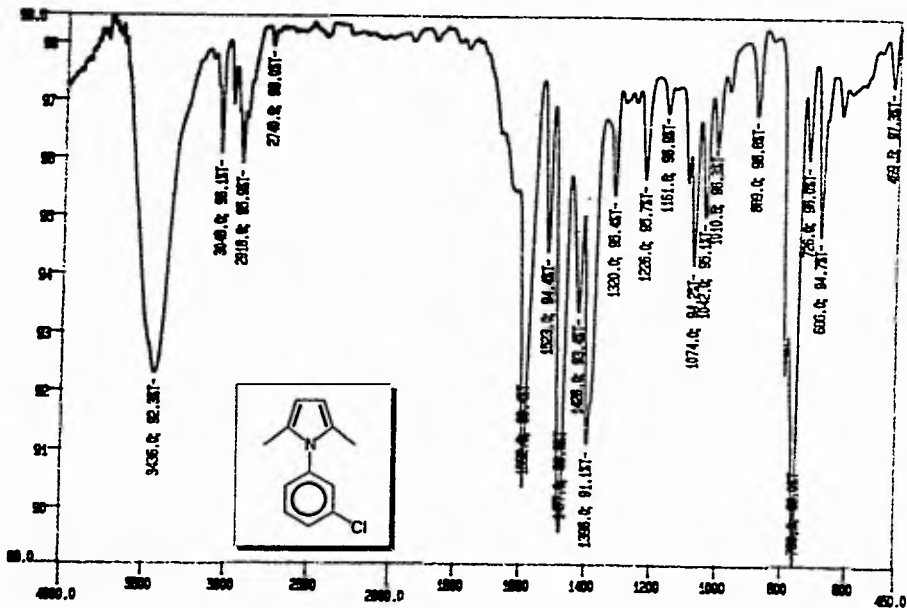
1001

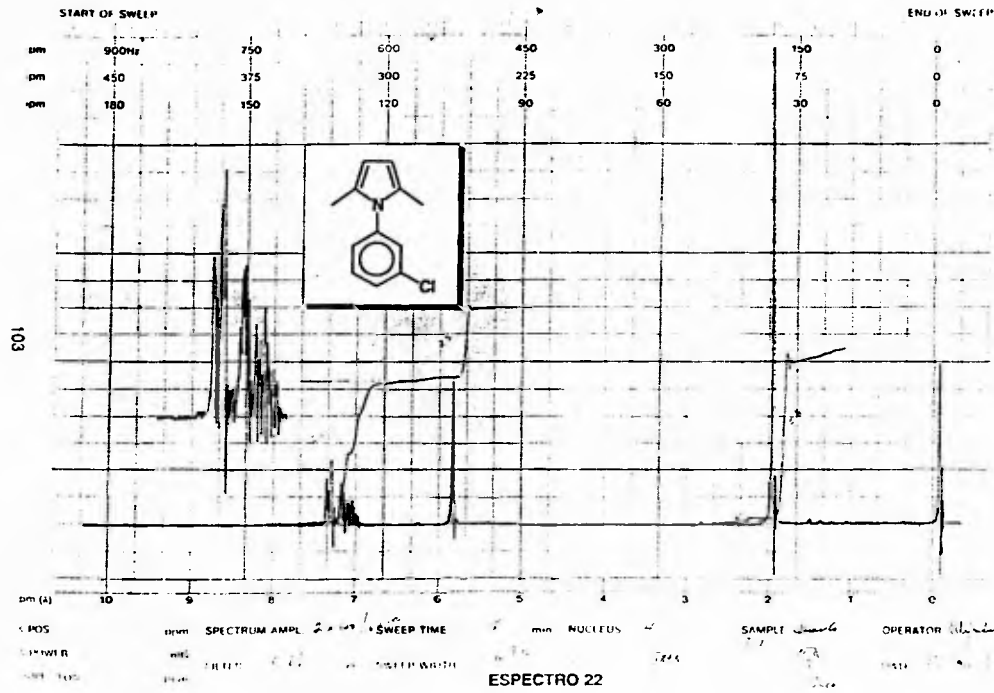


ESPECTRO 19

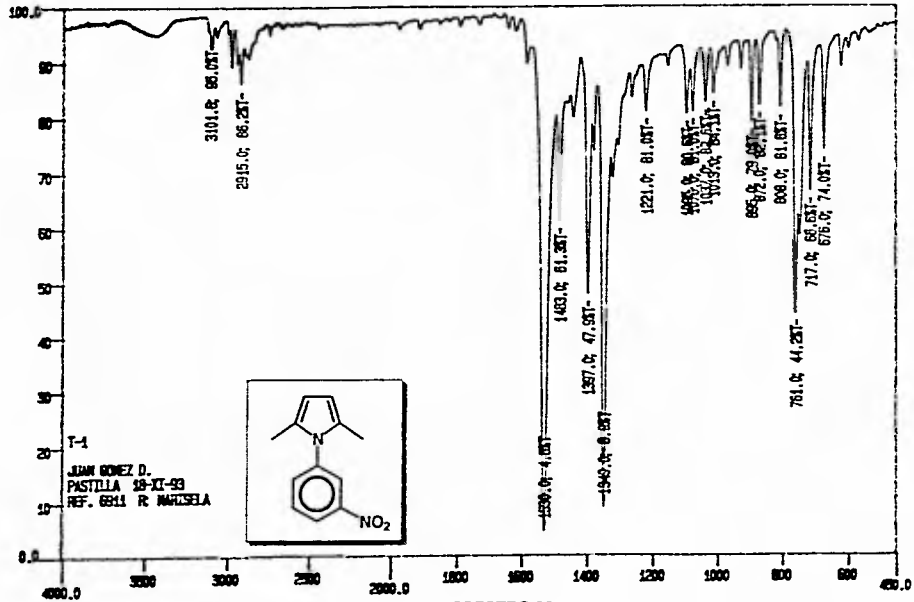
CM-1

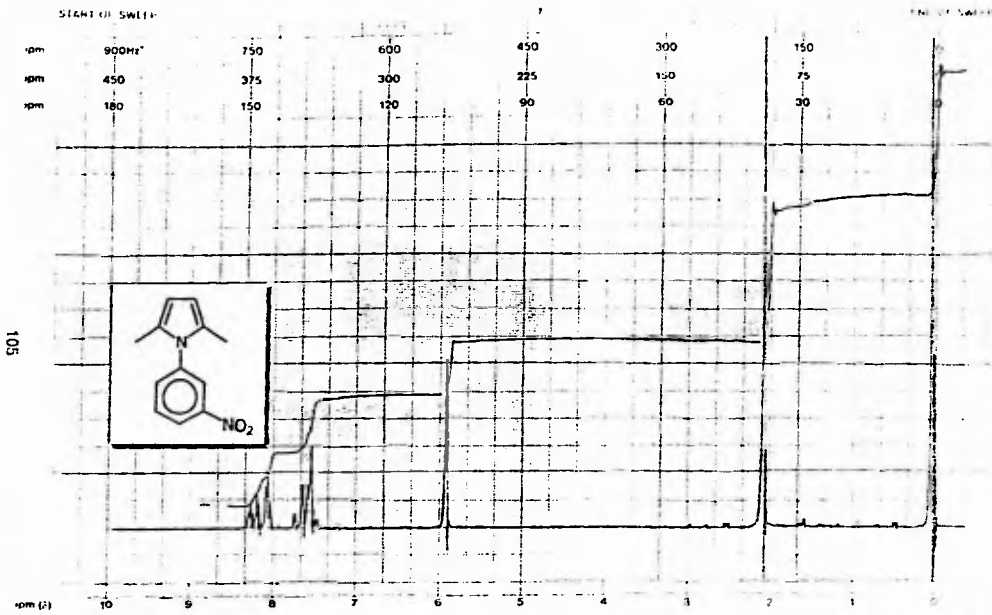
102 H





104





K POS ppm SPECTRUM AMPL 6.6100 SWEEP TIME 6 m n NUCLEUS H

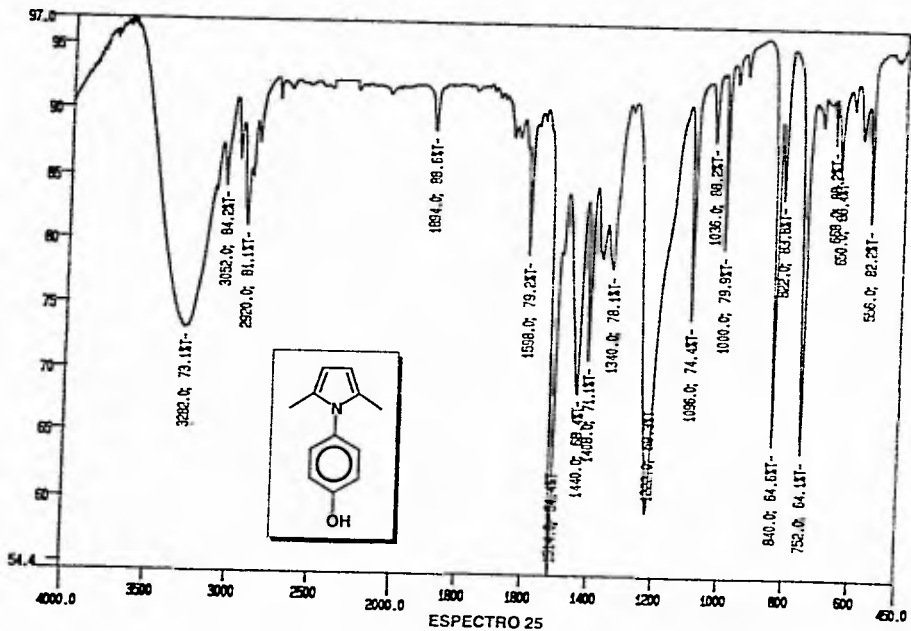
P POWER 1.0000 C 15 SWEEP WIDTH 10 2100.000 T M 5

SAMPLE *3-nitrophenyl pyrrole* OPERATOR *...*

DATE *...*

ESPECTRO 24

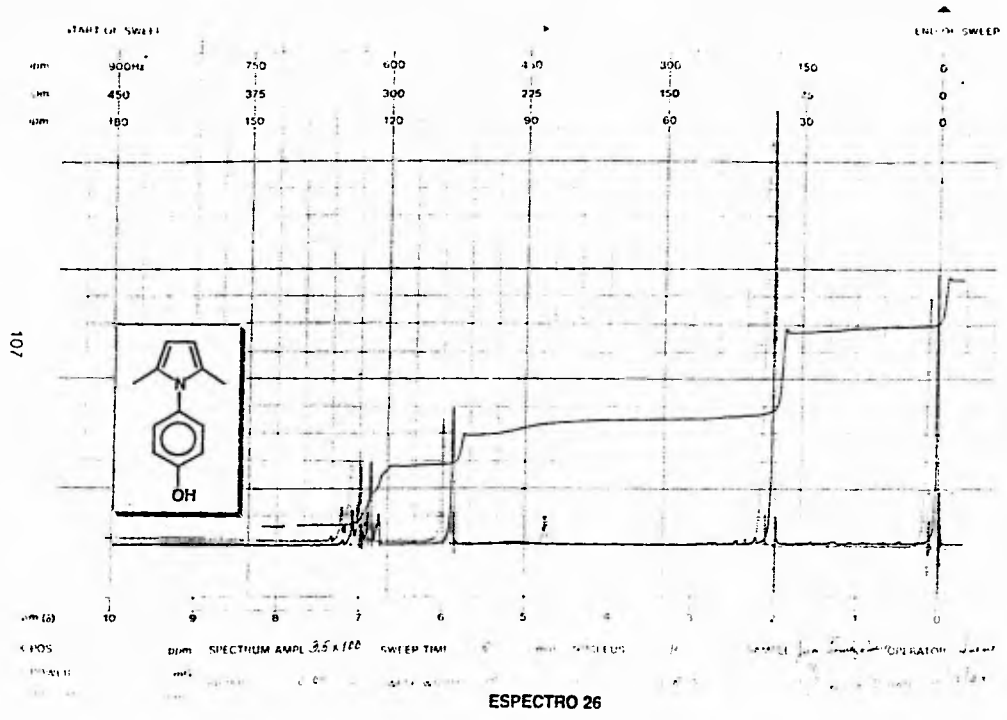
106 H

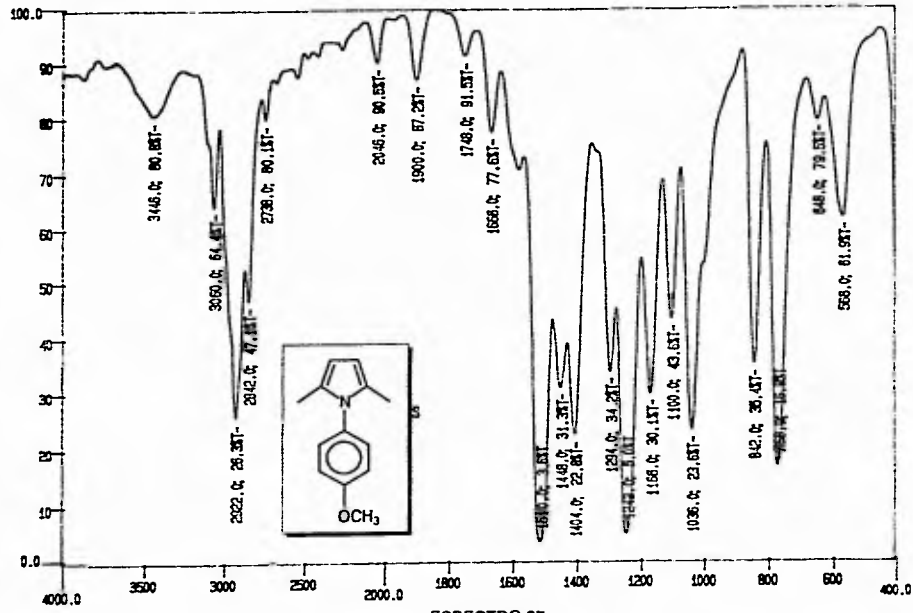


SPECTRO 25

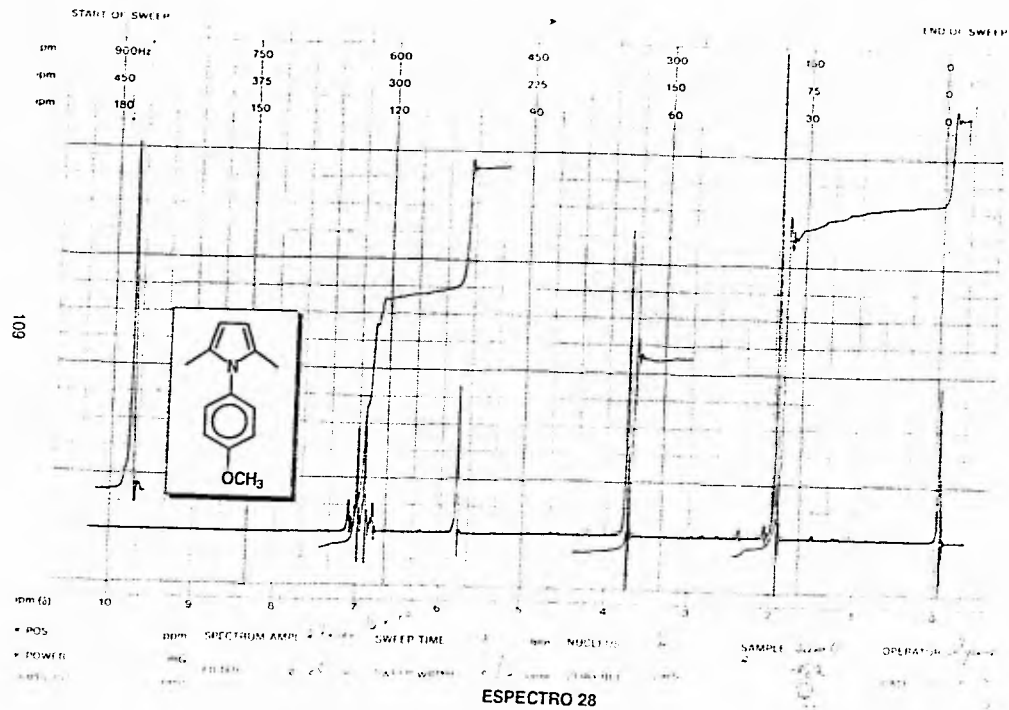
CM-1

FALLA DE ORIGEN

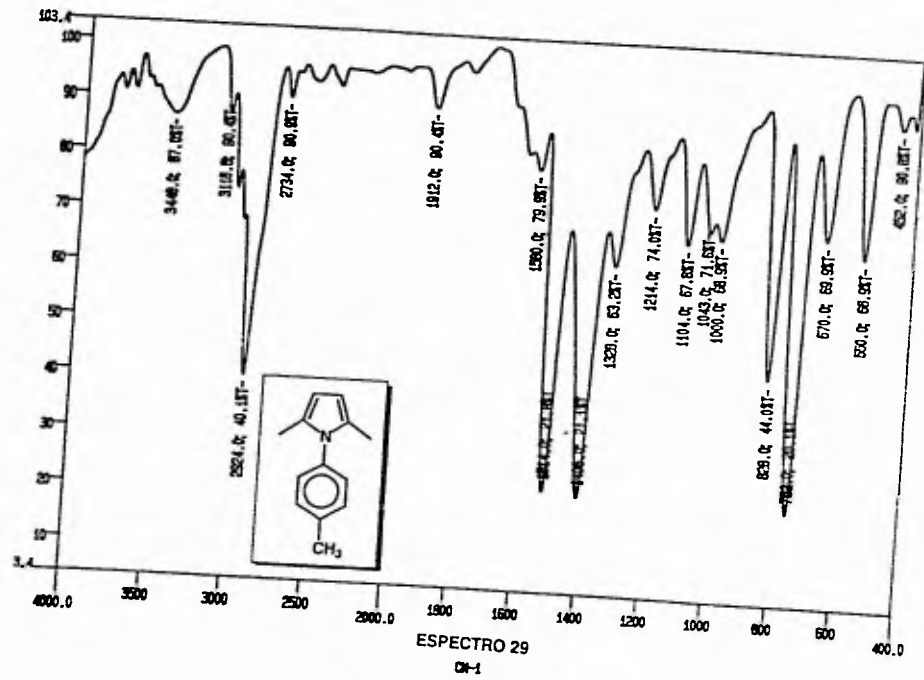




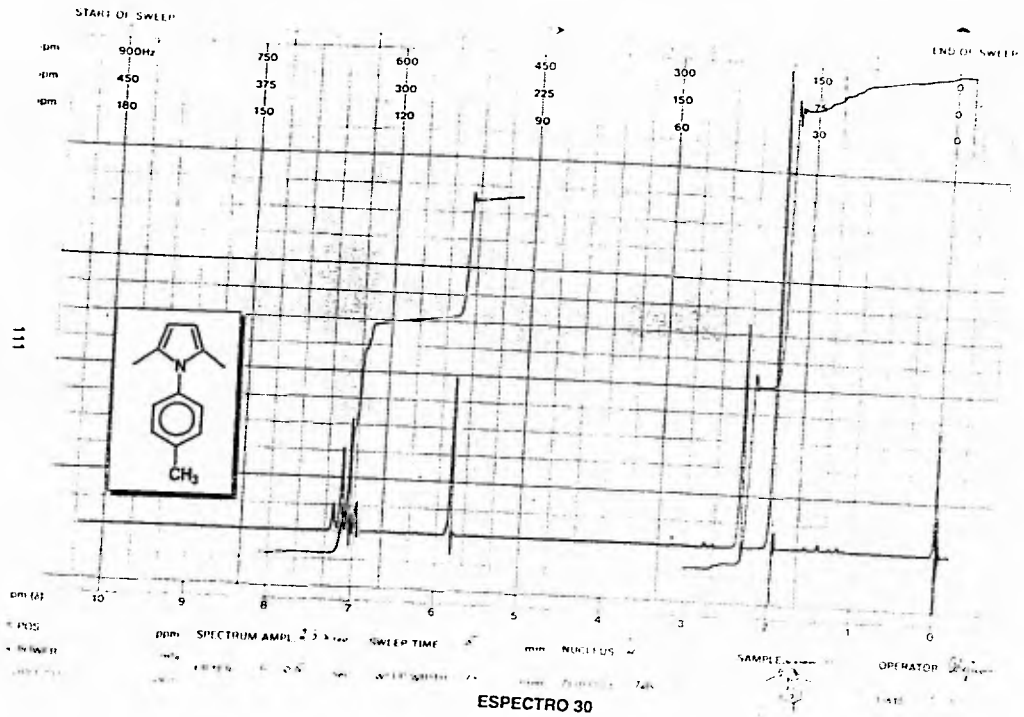
FALLA DE ORIGEN



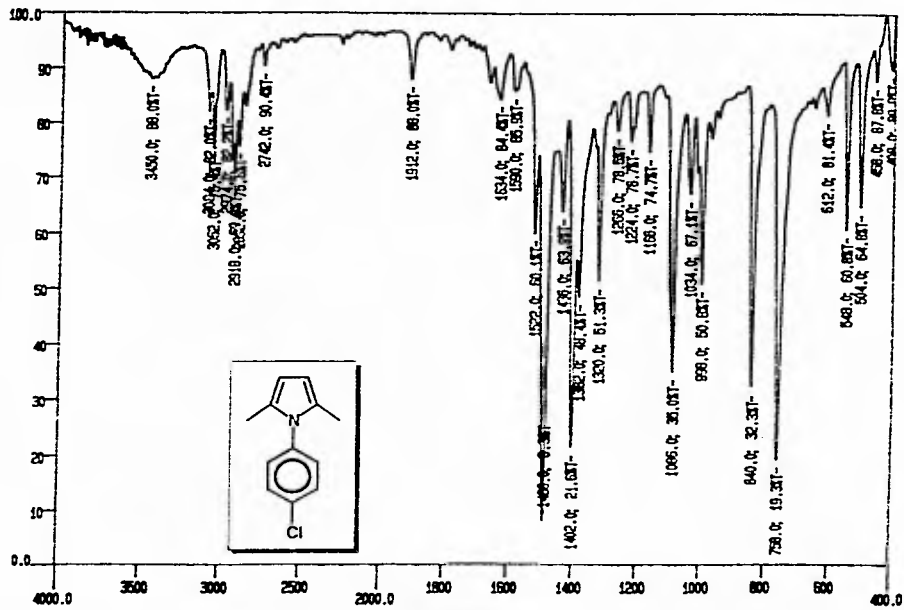
110 11



FALLA DE OPERARI

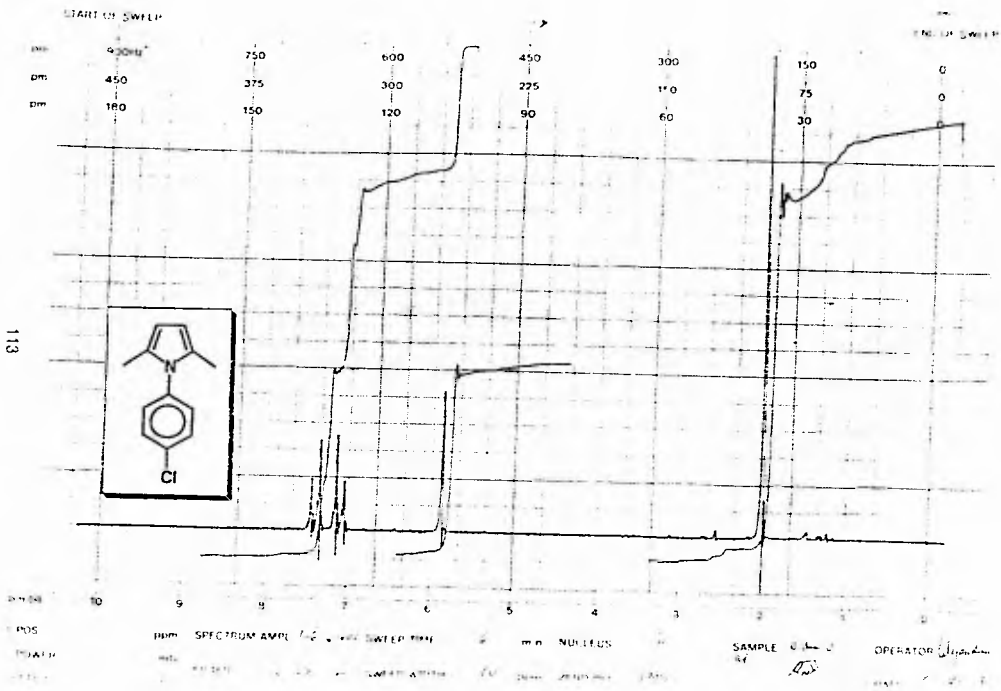


1124



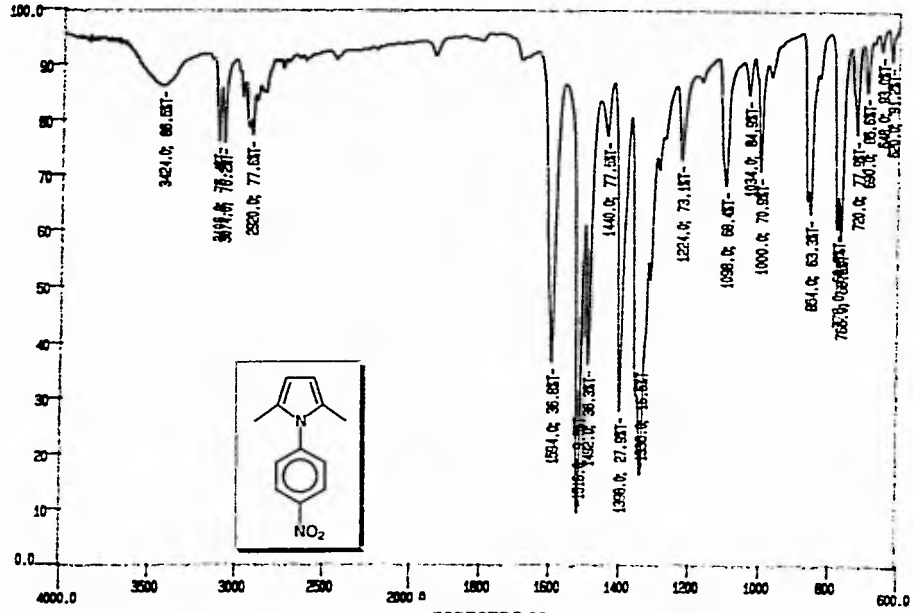
ESPECTRO 31

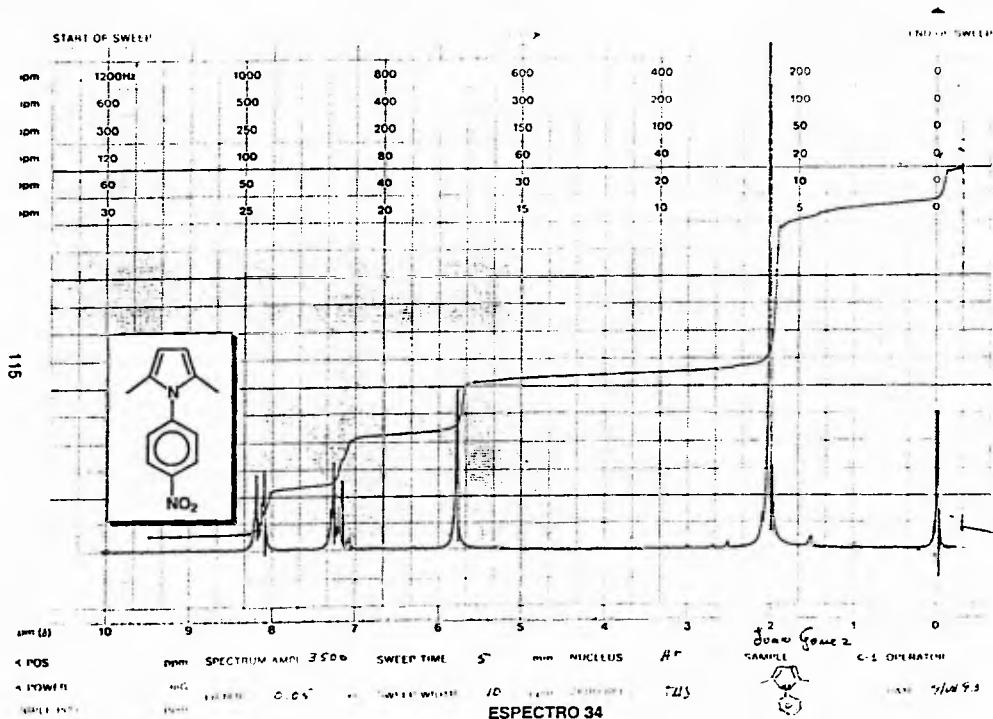
07-1



ESPECTRO 32

11411





+

