



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INVESTIGACION SOBRE UN NUEVO METODO PARA  
LA SINTESIS DE PIRROLES 3,4 DISUBSTITUIDOS.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**Q U I M I C O**

**P R E S E N T A**

**FERNANDO CORTES GUZMAN**



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON  
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:**

<b>Presidente:</b>	<b>Prof. Luis Ángel Maldonado Graniel</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Prof. José Manuel Méndez Stivalet</b>
<b>Secretario:</b>	<b>Prof. Fernando León Cedeño</b>
<b>1er. Suplente:</b>	<b>Prof. Ana Luisa Silva Portillo</b>
<b>2do. Suplente:</b>	<b>Prof. Blas Flores Pérez</b>

**Sitio donde se desarrollo el tema:**

- Laboratorio 205, División de estudios de posgrado, Facultad de Química, Ciudad Universitaria México D.F.
- Laboratorio 1-1, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, México D.F.

Asesor

  
Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel

Sustentante

  
Fernando Cortés Guzmán

*A mis Padres y a mi hermano  
por los valores que aprendimos  
por la familia en que vivimos  
de la que me siento orgulloso*

*A Mayra por los ideales  
y la vida compartida*

*A Dios y por su Reino*

## AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Luis Ángel Maldonado por su paciencia y su asesoría tanto en este trabajo como en las materias*

*A Gustavo por sus consejos y ayuda en los experimentos*

*A mis compañeros y amigos de laboratorio por hacer más amenas las horas de trabajo*

*A mis amigos químicos de la generación 90 con los que compartí estos cinco años*

*A la Universidad, en la que todavía me queda mucho por hacer.*

Este trabajo se realizó dentro del Programa Fundación UNAM de Iniciación Temprana a la investigación y a la Docencia

## ÍNDICE

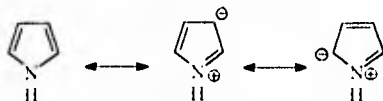
---

1. Introducción.....	2
2. Antecedentes	
2.1 Síntesis de pirroles 3-sustituidos a partir de pirroles.....	4
2.2 Síntesis de pirroles por cierre de anillos	
2.2.1 Formación de los enlaces N-C <sub>2</sub> (a) Y C <sub>3</sub> -C <sub>1</sub> (c).....	6
2.2.2 Formación de los enlaces N-C <sub>2</sub> (a) Y C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> (d).....	9
2.2.3 Formación de los enlaces C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> (b) Y C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> (d).....	10
2.2.4 Formación de los enlaces C <sub>5</sub> -N-C <sub>2</sub> (a y e).....	11
3. Propuestas de síntesis.....	12
4. Objetivos.....	16
5. Resultados y Discusión	
5.1 Síntesis de 1-Bencensulfonantido-2-propanol.....	17
5.2 Síntesis de pirroles 3,4 disustituidos	
5.2.1 Síntesis del 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo.....	26
5.2.2. Síntesis del 4-metil-3-ciano-pirrol.....	31
5.3 Análisis estereoquímico de la reacción de Ciclación.....	35
6. Parte experimental.....	41
7. Conclusiones.....	47
8. Bibliografía.....	48
9. Anexo (Espectroscopía).....	50

## 1. INTRODUCCIÓN

---

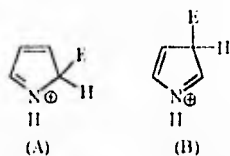
Los Pirroles son sistemas aromáticos de cinco miembros que contienen dos dobles enlaces y un heteroátomo, en este caso el nitrógeno, que posee un par de electrones libres. El anillo tiene cinco orbitales p que pueden superponerse para crear cinco nuevos orbitales, tres de enlace y dos de antienlace. Los seis electrones ocupan los orbitales de enlace y así constituyen el sexteto aromático. El pirrol tiene una energía de resonancia de 21 Kcal/mol y su aromaticidad se puede mostrar por sus formas canónicas:



Los pirroles se preparan comercialmente a partir de los furanos correspondientes, los cuales se hacen pasar junto con amoníaco y vapor de agua sobre un catalizador de alúmina a 400°C. En estas condiciones el oxígeno se intercambia por nitrógeno vía un intermediario 1,4-dicarbonílico para dar el pirrol.

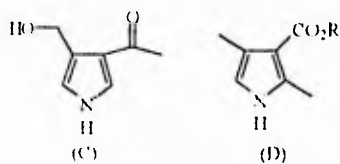
También se pueden preparar pirroles a partir del compuesto 1,4-dicarbonílico directamente con amoníaco o aminas primarias, siguiendo el método de Paal-Knorr. Por otro lado la reacción de amoníaco o de una amina primaria con un dieno conjugado da como resultado un pirrol<sup>1</sup>.

Los pirroles son considerablemente más reactivos frente a la sustitución electrofílica que el benceno, mostrando una reactividad aproximada a la anilina o al anión fenóxido. Esta sustitución ocurre preferentemente en la posición 2 más que en la posición 3, lo que refleja que el intermediario de la sustitución en la posición 2 (A) es energéticamente más favorecido que el correspondiente intermediario de la sustitución en la posición 3 (B). Como consecuencia de lo anterior, la sustitución electrofílica aromática del pirrol no da como resultado pirroles sustituidos en la posición 3.



Por tanto, los pirroles 3-sustituídos deben prepararse por condensación de 2 ó más moléculas, seguido del cierre del anillo y ajustes en la funcionalidad, aunque también existen métodos especiales a partir del pirrol o de pirroles monosustituídos<sup>2</sup> (ver el capítulo de antecedentes).

Esta tesis contribuye en este sentido, con el desarrollo de un método de síntesis de pirroles 3,4-disustituídos a partir de una  $\alpha$ -arensulfonamidoacetona y un aceptor de Michael. Aunque este proyecto comenzó con la síntesis de la  $\alpha$ -bencensulfonamidoacetona, (preparada de 1-amino-2-propanol) creemos que el método es suficientemente versátil como para poder usar una gran variedad de  $\alpha$ -arensulfonamidoacetonas, lo que hace a este proyecto útil a futuro en la síntesis de productos naturales como la Verrucaina E (C) y el componente pirrólico de la batrocobovina (D).





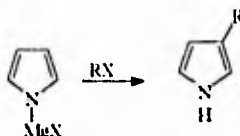
## 2. ANTECEDENTES

---

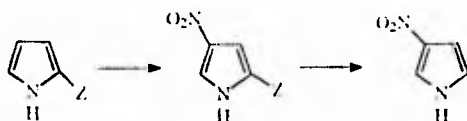
### 2.1 SÍNTESIS DE PIRROLES 3-SUSTITUIDOS A PARTIR DE PIRROLES.

Los pirroles 3-sustituídos pueden ser sintetizados a partir de pirroles a pesar de su tendencia natural a reaccionar con electrófilos en la posición 2. Esto se puede realizar por medio de reactivos de Grignard, grupos directores apropiados en las posiciones 1 y 2, por migración de grupos del carbono 2 del anillo al carbono 3 y por metalación de la posición 3<sup>1</sup>.

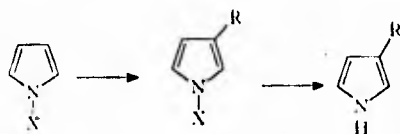
Las sales de halomagnesio de los pirroles dan rendimientos modestos del producto 3-sustituído con pocos reactivos electrofílicos<sup>4</sup>. Así por ejemplo el bromuro de 1-pirrolilmagnesio al ser calentado a reflujo, reacciona con el cloruro de propanoilo o el óxido de etileno para dar mayoritariamente el pirrol sustituido en 3 y una pequeña proporción del isómero en 2.



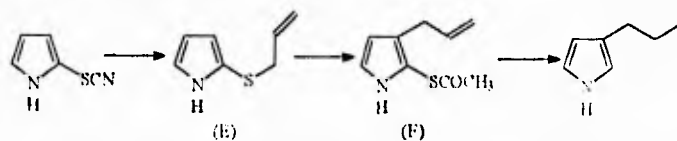
Grupos electroattractores (Z) en la posición 2 del pirrol permiten que reacciones como la nitración<sup>5</sup>, la halogenación<sup>6</sup> y la alquilación<sup>7</sup> y la acilación<sup>8</sup> de Friedel-Crafts, den como resultado el pirrol 2,4 disustituído predominantemente. La remoción del grupo Z produce finalmente el pirrol 3-sustituído. Aunque muchos grupos electroattractores pueden ser colocados en la posición 2, no todos dan buenos rendimientos en la sustitución electrofílica ni tampoco todos son fácilmente removibles. Los grupos más usados con el fin anterior son el 2-tricloroacetilo, el 2-ciano y el 2-azafulvenio<sup>9</sup>.



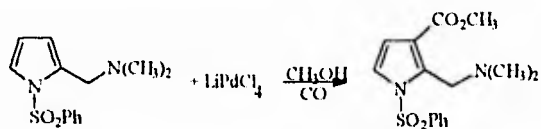
Si se sustituye la posición 1 del pirrol con un grupo voluminoso (X) se puede favorecer la sustitución electrofílica en la posición 3 en lugar de la posición 2 en reacciones como la bromación, la nitración y la acilación. Entre estos grupos X se han utilizado al isopropilo, al *ter*butilo<sup>10</sup>, al *tri*fenilmétilo, al *tri*isopropilsililo<sup>11</sup> y al bencensulfonilo<sup>12</sup>, los cuales pueden ser removidos en la etapa final de la secuencia.



Existen varios trabajos en los que se reportan migraciones de grupos del carbono 2 al carbono 3, en diferentes medios de reacción. Por ejemplo, la transposición térmica del grupo alilo en posición 2 (E) es del tipo *thio*-Claisen. El 2-tiocianopirrol es obtenido a partir del pirrol y puede ser convertido al 2-tioalilpirrol en 80% de rendimiento. Este compuesto a 170°, en presencia de Ac<sub>2</sub>O forma (F) que al ser tratado con níquel Raney produce el 3-propilpirrol.<sup>13</sup>



Con el nitrógeno del anillo bloqueado por el grupo bencensulfonilo, es posible usar el par de electrones libres del nitrógeno de la cadena en (G) para metalar la posición 3 del pirrol. La carbonilación posterior en presencia del MeOH produce el éster metílico en C-3<sup>14</sup>.

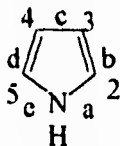


G

## 2.2 SÍNTESIS DE PIRROLES POR CIERRE DE ANILLOS

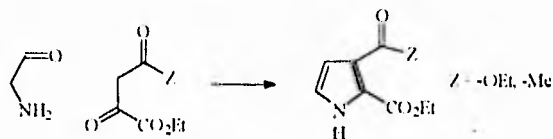
Se han desarrollado varios métodos para la síntesis de pirroles 3-sustituídos a través del cierre de anillos que involucran la formación de los enlaces en el anillo del pirrol:

1. N-C<sub>2</sub>(a) y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>(c)
2. N-C<sub>2</sub>(a) y C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>(d)
3. C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>(b) y C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>(d)
4. C<sub>3</sub>-N-C<sub>2</sub>(a y e)

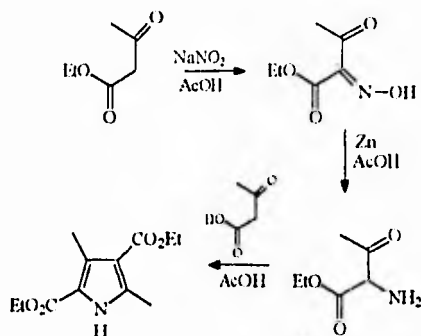


### 2.2.1 FORMACIÓN DE LOS ENLACES N-C<sub>2</sub>(a) Y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>(c)

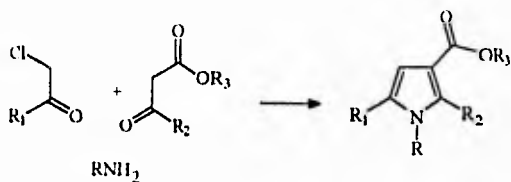
La primera ruta sintética exitosa fue la desarrollada por Rinkes<sup>15</sup> en la que el oxalacetato de dietilo es condensado con el aminoacetaldehído para dar el pirrol-2,3-dicarboxilato de dietilo en bajo rendimiento. Si se reemplaza el oxalacetato de dietilo por la carboxiacarbonilcetona se obtiene el cetoéster pirrólico correspondiente en un 16% de rendimiento<sup>4</sup>.



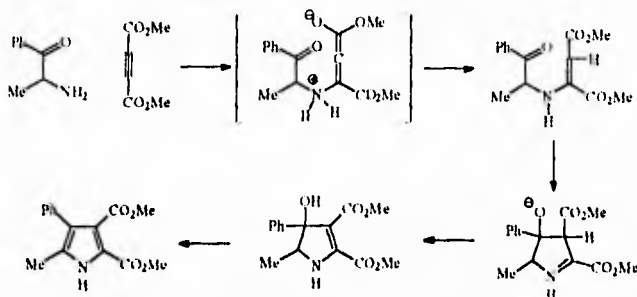
Un método importante en la síntesis de pirroles es la síntesis de Knorr que consiste en la condensación de una  $\alpha$ -aminocetona y un compuesto  $\beta$ -dicarbónico. La  $\alpha$ -aminocetona es preparada por la nitrosación de un compuesto  $\beta$ -dicarbónico (que puede ser igual o diferente al primero) para dar la oxima correspondiente que es reducida por  $Zn^{0}$ .



Otra síntesis importante de pirroles 3-sustituídos es la síntesis de Hantzsch, la cual consiste en la condensación de una  $\alpha$ -halocetona con un compuesto 1,3 dicarbónico en presencia de amoníaco o una amina primaria.



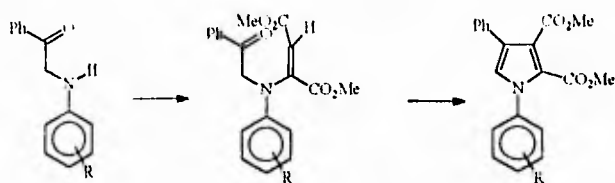
En una investigación realizada por Hendrickson<sup>17</sup> se encontró que la reacción de una  $\alpha$ -amino cetona, como la  $\alpha$ -aminopropiofenona, con acetilendicarboxilato de dimetilo se obtiene como producto un aducto de Michael, que en presencia de ácido malónico se cicla para formar el pirrol. En este último paso se encontró que la reacción de ciclación no es directa sino que procede a través de un intermediario estable, el cual se pudo aislar.



En una serie de reacciones relacionadas Winterfeldt y Dillinger<sup>18</sup> mostraron que el N-etilglicinato de metilo reacciona con el acetilendicarboxilato de dimetilo para dar el 1-etil-4-hidroxipirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo. También probaron la reacción de la N,N-dimetil- $\alpha$ -aminoacetofenona con el propiolato de metilo, a través de la cual se produce el 1-etil-4-fenilpirrol-3-carboxilato de metilo.

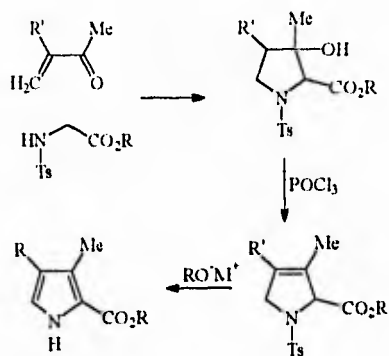
De igual forma George<sup>19</sup> y sus colaboradores examinaron la reacción de la fenacilanilina con el acetilendicarboxilato de dimetilo en metanol para dar el fenacilanilino fumarato de dimetilo en 53% de rendimiento. El tratamiento de este fumarato en ácido metanólico produce la ciclación y la formación del 1,4-difenilpirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo en un 21% de rendimiento. Al sustituir la anilina con los grupos *o*-CH<sub>3</sub>, *o*-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y *p*-Cl se obtuvieron los fenacilanilino fumaratos correspondientes en rendimientos de 54%, 70% y 72% respectivamente. Esta reacción se estudió en varios disolventes como el benceno, el

cloroformo, el THF y el metanol. Se observó que en disolventes próticos como el metanol, el producto formado es el fumarato, mientras que en disolventes no próticos como el benceno, en cloroformo o el THF, se obtiene el pirrol directamente.



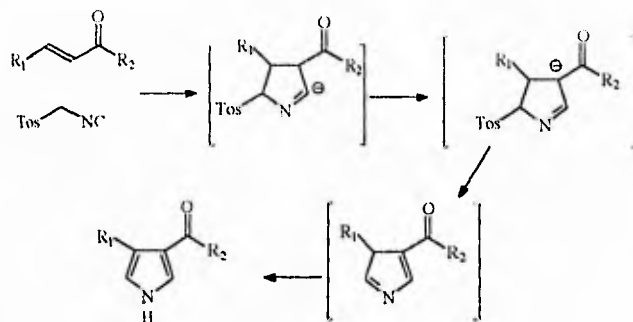
### 2.2.2 FORMACIÓN DE LOS ENLACES N-C<sub>2</sub>(a) Y C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>(d)

Terry y sus colaboradores<sup>20</sup>, durante una investigación sobre la síntesis de porfirinas, desarrollaron una vía de síntesis alterna para pirroles 2,3,4-trisustituidos, los cuales no son posibles de sintetizar directamente por el método de Knorr. En este método se usa como material inicial la *p*-toluensulfonilglicina, que con la ayuda del terbutóxido de potasio reacciona con la metilvinilcetona para dar el intermediario cíclico. En este paso sólo se pudo purificar uno de los estereoisómeros del producto aceitoso de la reacción. Las dobles ligaduras del sistema pirrólico se introdujeron entonces por pasos, la primera por deshidratación con cloruro de fosforilo y la segunda por eliminación del grupo *p*-toluensulfinato con alcóxidos alcalinos. El grupo tosilo muestra por lo tanto una doble función que es la de facilitar la alquilación en el nitrógeno y la de actuar como un buen grupo saliente en la reacción de formación de la segunda doble ligadura.



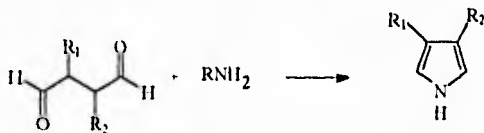
### 2.2.3 FORMACIÓN DE LOS ENLACES C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>(b) Y C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>(d)

Van Leusen<sup>21</sup> y sus colaboradores reportaron la reacción entre el isocianuro de tosilmetilo (TosMIC) con cetonas, ésteres y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio básico para formar los correspondientes 3-acilpirroles, pirrol-3-carboxilatos y 3-ciano-pirroles respectivamente via la respectiva pérdida de ácido p-toluensulfónico. Los rendimientos más altos se encontraron cuando la insaturación presenta un sustituyente arilo. En esta reacción, en la que se forma en un sólo paso el pirrol, los carbonos del aceptor de Michael se convierten en los carbonos C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> del pirrol y los enlaces formados son los C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (b) y C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (d).



#### 2.2.4 FORMACIÓN DE LOS ENLACES C<sub>3</sub>-N-C<sub>2</sub> (a y e).

La síntesis de Paal-Knorr consiste en la condensación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o una amina primaria. Esta reacción procede satisfactoriamente con catálisis ácida suave como el ácido acético<sup>22</sup>.

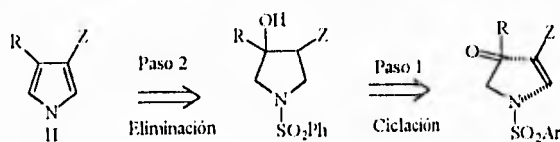


Para el caso particular de pirroles 3-sustituidos el compuesto 1,4-dicarbonílico es un succinaldehído sustituido en 2 y la preparación eficiente de éstos es la principal limitación. Méndez y León han realizado investigaciones de las que se obtuvieron procedimientos eficientes para la preparación de pirroles 3-sustituidos mediante la síntesis de Paal-Knorr. A partir de la adición 1,4 de ácido cianhídrico a nitrilos  $\alpha,\beta$  insaturados para obtener lo correspondientes succinonitrilos sustituidos. La reducción de estos compuestos con DIBAL-H, seguida de la hidrólisis ácida en presencia de amoníaco o una amina primaria conduce a los pirroles 3-sustituidos.<sup>23</sup>

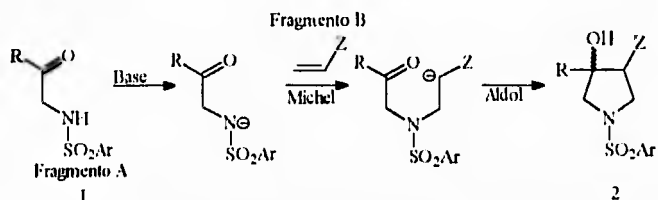


### 3. PROPUESTA DE SÍNTESIS

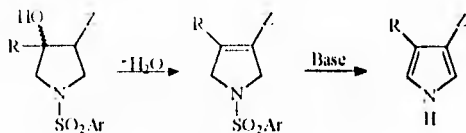
El método de síntesis de pirroles 3,4 disustituídos que aquí se presenta se basa en un procedimiento de construcción del anillo de 5 miembros mediante la formación de los enlaces N-C<sub>2</sub> (a) y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (c) del anillo del pirrol.



Nuestra hipótesis consistió en suponer que en medio básico una arenesulfonamidocetona **1** se podría adicionar a olefinas electrofílicas para dar pirrolidinas funcionalizadas en el N, en C<sub>3</sub> y en C<sub>4</sub> como resultado de una secuencia de reacciones tipo Michael y una aldolización intramolecular consecutivas.



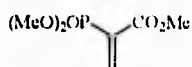
Las pirrolidinas **2** poseen grupos funcionales que pueden proveer las dos dobles ligaduras faltantes para terminar la construcción del anillo del pirrol. Así, por ejemplo la deshidratación del alcohol terciario proporcionaría una doble ligadura, mientras que la otra se generaría por la eliminación del grupo arenesulfonato.



Dada la similitud que existe entre el método de Terry que se mencionó en los antecedentes (pag. 9) y el que aquí proponemos, resulta importante hacer las siguientes observaciones\*.

Aunque ambos métodos hacen uso de las mismas reacciones y en el mismo orden a) Reacción de Michael, b) condensación aldólica intramolecular, c) Deshidratación y d) Eliminación básica del grupo arenosulfinato, el hecho de utilizar materias primas diferentes tiene consecuencias importantes.

1. En ambos métodos una de la uniones del anillo heterocíclico es formada entre N-C<sub>2</sub> (unión a), pero mientras que el de Terry forma la segunda unión entre C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub> (unión d), el que nosotros proponemos lo hace entre C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (unión c). Por lo tanto conceptualmente cada método se puede considerar como complementario del otro.
2. En el método que aquí presentamos es posible realizar los pasos a,b y c en una misma reacción si se utilizan aceptores de Michael con un sustituyente que permita realizar una reacción tipo Wittig en lugar de la condensación aldólica intramolecular<sup>21</sup>. En esta posibilidad estamos trabajando actualmente.



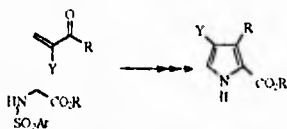
3. Los sustituyentes que van a aparecer en las posiciones 3 y 4 del pirrol final se encuentran distribuidos en las materias primas de forma diferente. Así, en el método de Terry los dos sustituyentes se encuentran incluidos en una sola

\* Puesto que ambos métodos no se han estudiado extensamente, las comparaciones que siguen probablemente sean especulaciones. Sin embargo, aún y cuando existe mucho por hacer experimentalmente nos atrevemos a adelantar algunas conclusiones al respecto de ellos con todo el riesgo que ello implica.

materia prima (la vinilcetona), mientras que en el nuestro están repartidas en los 2 reactivos (uno en la arenulfonamidoacetona y el otro en la olefina electrofílica). Ambas situaciones presentan ventajas y desventajas. El tener los 2 sustituyentes dentro de un sólo sustrato tiene la ventaja de requerir la preparación de una sola materia prima (la otra es siempre constante). Sin embargo, no necesariamente una sola síntesis es más fácil de realizar que dos, ya que la suma de complejidades de los 2 sustituyentes presentes en un sólo sustrato podría rebasar en dificultad su síntesis, comparado con la síntesis independiente de 2 sustratos cada uno con un sólo sustituyente.

4. El tipo de sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del pirrol resultante es otra diferencia importante entre ambos métodos. Mientras que el de Terry sólo parece poder acomodar sustituyentes alquílicos o arílicos<sup>25</sup>, en el propuesto por nosotros cuando menos uno de ellos está funcionalizado lo que resulta en productos más versátiles para ser usados como punto de partida de síntesis de múltiples pasos.
5. En realidad el método de Terry es un procedimiento para la síntesis de pirroles 2,3,4-trisustituídos no pudiendo adaptarse para preparar directamente pirroles 3,4-disustituídos. Es cierto que el sustituyente en C<sub>2</sub> de los pirroles obtenidos en el método de Terry puede ser eliminado con cierta facilidad (por saponificación y descarboxilación) para dar pirroles 3,4-disustituídos, pero esto añadiría 2

\* En realidad esto no es absolutamente cierto ya que el uso de vinilcetona con un sustituyente electrofílico adicional(Y) en la síntesis de Terry podría permitir la introducción de sustituyentes funcionalizados en el C<sub>2</sub>:



Sin embargo, es conocido que este tipo de olefinas son extraordinariamente reactivas siendo difíciles de preparar y manejar. Es poco probable que en las condiciones reportadas por Terry este tipo de olefinas puedan sobrevivir, aunque faltarían por probar experimentalmente nuestras sospechas en este sentido.

pasos extras a la secuencia, haciéndolo menos atractivo desde el punto de vista práctico.

6. El método que nosotros proponemos parecer más general que el de Terry, pues en principio puede ser modificado para incluir cualquier tipo de sustitución en pirrol final. Apparently, el poder hacer variaciones estructurales en nuestros 2 sustratos aumenta el número de combinaciones posibles con respecto a las posibilidades del método de Terry que sólo puede hacer variaciones en un sustrato.

Aunque probablemente existan otras diferencias entre los 2 métodos, de momento consideramos que son suficientes las antes expuestas y dejemos que investigaciones futuras determinen el valor real de cada método.

#### 4. OBJETIVOS:

---

Para nuestras investigaciones iniciales decidimos utilizar sustratos lo más simples posibles y cuyas características estructurales fueran tales que su participación en reacciones laterales se viera minimizada. Por esta razón se consideran grupos alcansulfonamido (p. ej. metasulfonamidas) en el fragmento A, con el fin de evitar la participación de los hidrógenos ácidos  $\alpha$  al grupo  $\text{SO}_2$  en este tipo de derivados. Igualmente nos pareció que un sustituyente  $-\text{CH}_3$  como grupo R en el mismo fragmento A nos brindaría en el grupo  $\text{C}=\text{O}$  la reactividad suficiente para que la reacción de aldolización intramolecular ocurriera con facilidad sin tener problemas de tipo estérico como los que generaría otro tipo de sustituyente más grande.

Por el lado del fragmento B, como existen muchas olefinas electrofílicas que están comercialmente disponibles, para este estudio inicial pensamos en utilizar simplemente aquellas que estuvieran a nuestro alcance.

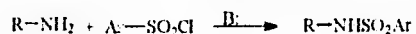
Con estas consideraciones nuestros objetivos iniciales para empezar esta investigación fueron:

- Sintetizar la bencensulfonamidocetona 1, a partir del l-amino-2-propanol para ser usada como materia prima en la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos.
- Obtener pirroles 3,4-disustituídos por un nuevo método de tres pasos a partir de 1 y aceptores de Michael.
- Probar la metodología con diferentes aceptores de Michael

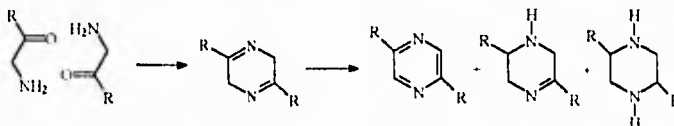
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.1 SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONAMIDO-2-PROPANONA

El método más simple y general para preparar una bencensulfonamida consiste en la bencensulfonación de la amina correspondiente en medio básico<sup>26</sup>:

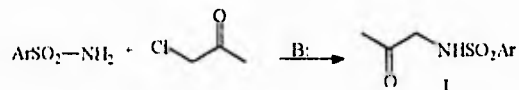


Sin embargo, para el caso que nos ocupa la amina necesaria es una  $\alpha$ -aminocetona (la 1-amino-2-propanona) compuestos que son inestables debido a su tendencia a dimerizarse y los dímeros resultantes a desproporcionarse:



En base a estos antecedentes se abandonó esta idea inicial y se buscaron otras posibilidades.

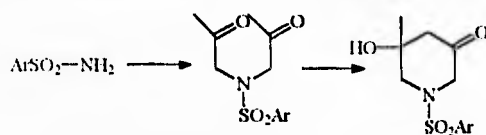
Aprovechando la acidez de los protones del grupo bencensulfonamina ( $pK_a=10$ )<sup>27</sup>, se intentó preparar la 1-bencensulfonamido-2-propanona (**1**) por la reacción entre la cloroacetona y la bencensulfonamida en medio básico. Se probaron diferentes medios y condiciones para esta reacción:



<sup>27</sup> A diferencia de las  $\alpha$ -aminocetonas, que son inestables, sus sales son estables lo que abre la posibilidad de usar a estas como precursoras de aquellas durante la reacción de N-bencensulfonación. Como esta reacción ocurre en medio básico, la  $\alpha$ -aminocetona se iría generado in situ e inmediatamente sería atrapada por el cloruro de bencensulfonio. Esta interesante posibilidad no hemos tenido la oportunidad de probarla experimentalmente todavía.

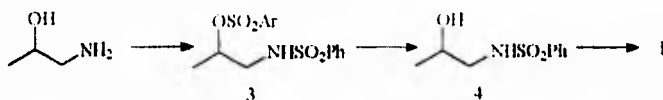
Base	Disolvente	Condiciones
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	acetona	Temperatura ambiente (T.A.) reflujo
NaOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> T.A.
NaOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup> T.A.
NaOH/Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	tolueno	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup> reflujo
NaOH	tolueno	reflujo

En las primeras tres condiciones sólo se recuperó materia prima mientras que en las dos últimas además de materia prima se obtuvo un compuesto que en RMN de <sup>1</sup>H presenta señales de hidrógenos aromáticos, de un metileno (3.8 ppm) y de un metilo (1.25ppm). Sin embargo se descartó que fuera la cetona buscada ya que la señal del metilo no corresponde con la señal para una metil cetona (2 ppm). Por la misma razón también se descartó que este compuesto fuera la bencensulfonamida N,N-dialquilada. Posteriormente se pensó en que una vez dialquilada la bencensulfonamida se hubiera ciclado en una reacción aldólica, intramolecular.



Pero aunque la señal del metilo si corresponde a un metilo vecino a un alcohol y la otra señal (3.9 ppm) si podría corresponder con uno de los metilenos del supuesto anillo formado, no se observan las señales para otros dos metilenos. Con lo anterior se procedió a buscar otra vía para sintetizar la cetona requerida.

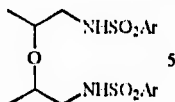
El siguiente método que se probó para preparar 1, y el cual resultó ser el adecuado, utilizó como materia prima el 1-amino-3-propanol 2. Inicialmente 1 se preparó como indica el esquema:



La bencensulfonación de 2 con exceso de cloruro de bencensulfonilo en piridina produjo el derivado N,C-dibencensulfonado 3 en un rendimiento casi cuantitativo. El compuesto 3 es un sólido amarillo (pf.=101°C) que presenta un espectro de RMN<sup>1</sup>H en el que se observan los hidrógenos del metilo en 1.23 (d,3H,J=6.41 que se encuentra en un sistema AX<sub>3</sub>, en 3.11 (m,2H,J<sub>AB</sub>=4.2,J<sub>AX</sub>=2.2,J<sub>BX</sub>=13.4.) se presentan los hidrógenos del metileno que forma parte de un sistema ABX con el hidrógeno de la base del éster sulfónico que se encuentra en 4.65 (m,1H), además en 4.91 se observa un triplete que corresponde al hidrógeno del nitrógeno (J=6.7). Los hidrógenos aromáticos presentan señales en 7.55 (m,3H) y 7.9 (m,2H).

La saponificación de 3 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dio el compuesto N-bencensulfonado 4 como una miel espesa y cuya espectroscopia se analiza en la página 21.

Sin embargo, el rendimiento de 4 en esta reacción fue del 70% ya que se obtuvo como subproducto el éter 5, el cual se aisló por cromatografía en columna:



El éter 5 es un sólido blanco (pf.=66°C) que presenta en su espectro de RMN<sup>1</sup>H en 1.47 los hidrógenos de los metilos que se encuentran en un sistema AX<sub>3</sub> (J=6.9), los metilenos se encuentran en 3.05 y en 3.31, los cuales se encuentran dentro de un sistema ABX con el hidrógeno de la base del éter que se presenta en 4.06 (J<sub>AB</sub>=13.5, J<sub>AX</sub>=4, J<sub>BX</sub>=5.8), además en 5.05 se observa un triplete que corresponde al hidrógeno

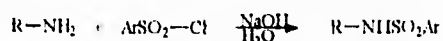


del nitrógeno ( $J=7.8$ ). Los hidrogenos aromaticos presentan senales en 7.55 (m,3H) y 7.9 (m,2H).

Como aparentemente el éter **5** se forma a través de una reacción de Williamson entre el alcohol **4** que se va formando y la materia prima **3** que no se ha saponificado, se pensó que si la saponificación se realizaba en alta dilución podría suprimirse ó al menos disminuir la formación del éter como subproducto. Sin embargo, esto no ocurrió así, obteniéndose casi la misma cantidad de subproducto cuando la reacción se hizo con la solución concentrada.

El problema se resolvió cuando la hidrólisis del éster sulfónico de **3** se realizó en condiciones acidas en medio de dioxano-agua a la temperatura de reflujo. La reacción se llevo a cabo inicialmente sin necesidad de agregar ningún ácido y a medida que progresa la hidrólisis va aumentando la acidez del medio por el ácido bencensulfónico que se va liberando<sup>26</sup>. El rendimiento fue casi cuantitativo.

Aunque con esta última modificación se contaba ya con una preparación eficiente del bencensulfonamido alcohol **4**, la posibilidad de simplificar aún más su preparación a través de las condiciones de Hinsberg llamaron nuestra atención. En las condiciones de Hinsberg una amina y el cloruro de bencensulfonilo en presencia de NaOH acuoso se agitan vigorosamente para formar la bencensulfonamida correspondiente:



Además de su simplicidad experimental, como atractivo adicional para intentar este método se encontraba el hecho de que la amina **2** es insoluble en agua lo que ayudaría al progreso de la reacción. Pero en su contra nos preocupaba la posibilidad de que ocurriera aquí también la reacción de Williamson ya comentada.

Cuando una solución del amino alcohol **2** en NaOH acuoso al 10% se agita vigorosamente en un embudo de separación con 0.6 equivalentes del  $ArSO_2Cl$  se inicia inmediatamente una reacción exotérmica lo cual implica que se requiera

enfriar el embudo de separación con agua corriente de la llave. Una vez que se modera la temperatura de la reacción, se agregan 0.5 equivalentes adicionales de  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  y se continúa la agitación manual vigorosa hasta que ya no se detecta el color característico del  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  y el pH de la solución (ligeramente turbia) se mantiene alcalina. En esta segunda adición de  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  la reacción ya no es tan exotérmica. Después de acidular, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se completa el trabajo usual. El producto se obtuvo en un rendimiento casi cuantitativo y con un alto grado de pureza del bencensulfonamido alcohol 4, el cual fue idéntico al obtenido por el primer método descrito.

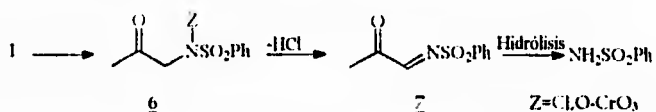
Finalmente hay que hacer notar que en estas condiciones de Hinsberg no se forma el éter 5 como subproducto, a pesar del medio alcalino en que se realiza la reacción. Seguramente con las cantidades limitadas de  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  que se usan (1eq.) el grupo amino por ser más reactivo que el alcohol consume al  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  antes que éste pueda formar el bencensulfonato del alcohol. Al no haber bencensulfonato presente no puede realizarse la reacción de Williamson.

Por razones que no son totalmente claras para nosotros, el paso de la oxidación de 4 para formar 1 (sólido blanco con punto de fusión de  $106^\circ\text{C}$ ) resultó crítico, teniendo que emplearse una gran variedad de oxidantes (reactivo de Jones), el  $\text{NaOCl}$ <sup>19</sup> en  $\text{ACOH}$ , y el clorocromato de piridinio (PCC)<sup>20</sup> antes de encontrarse el oxidante ideal que resultó ser el dicromato de piridinio (PDC)<sup>21</sup>.

Oxidante	Rendimiento	Bencensulfonamida
$\text{NaOCl}$	16.3 %	40% del crudo
Reactivo de Jones	18.2 %	33% del crudo
PCC	68.1 %	10% del crudo
PDC	84.3%	ausente

Con el reactivo de Jones y el NaOCl en ACOH la reacción se detiene cuando llega aproximadamente a un cuarto de la conversión y no avanza más, aún y cuando se agreguen cantidades adicionales de oxidante. Con el clorocromato de piridinio la reacción sí procede hasta completarse, aunque es necesario agregar un exceso de oxidante (4.5 equivalentes en promedio)

Con los tres oxidantes anteriores junto con la obtención de la cetona deseada 1, se obtiene como subproducto la bencensulfonamida, lo que dificulta la purificación de 1 por tener ambos productos Rf muy cercanos. Aunque de una forma simplista resulta atractivo explicar la formación de la bencensulfonamida como una degradación oxidante de la cadena alifática hidrocarbonada (quizás con el reactivo de Jones pudiera ser), pero la suavidad de las condiciones con las que proceden las oxidaciones con hipoclorito de sodio y con el PCC nos lleva a pensar en otra alternativa. Nuestra sugerencia es que quizás se forme con estos oxidantes un intermediario como 6 en el que ha participado el nitrógeno de la sulfonamida interceptando al oxidante. La eliminación 1,2 del grupo Z generaría la bencensulfonilimida 7 cuya hidrólisis produciría finalmente la PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.



Cualquiera que sea la explicación de la formación de la PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> en estas reacciones, hay que hacer la observación de que los tres oxidantes que actúan en condiciones ácidas son los que producen la PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, mientras que el que actúa en condiciones neutras no lo produce. Esta dependencia entre el pH del medio y la formación de la bencensulfonamida habrá que tomarla en cuenta para una descripción más precisa de lo que está ocurriendo en esta reacción lateral.

Resulta interesante comparar los datos espectroscópicos RMN <sup>1</sup>H entre los compuestos de esta secuencia. El alcohol inicial, el 1-amino-2-propanol, presenta

tres hidrógenos en 1.14 ppm como doblete que corresponde al metilo de la posición 3, formando parte de un sistema  $AX_3$  con el hidrógeno base del alcohol de la posición 2 ( $J_{AX}$  de 6.2Hz). Los hidrógenos del  $CH_2$  vecino al nitrógeno no son equivalentes y aparecen formando parte de un sistema ABX con dobletes de dobletes en  $\delta$  2.49 y 2.77 ( $J_{AB}$  de 12.66 ,  $J_{BX}$  de 8.2 y  $J_{AX}$  de 3.4). Por último en 3.704 hay un multiplete que integra para un hidrógeno y que corresponde al metino base del alcohol.

El espectro de RMN  $^1H$  del 1-bencensulfonamido-2-propanol conservan los mismos sistemas de acoplamiento que su precursor con un doblete en  $\delta$  1.15 ( $J=6.4$ ) para el  $CH_3$  secundario (sistema  $AX_3$ ) y dobletes de dobletes en 2.77 y 3.03 ( $J_{AB}=13$ ,  $J_{AX}=3.16$  y  $J_{BX}=8.14$ ) para los hidrógenos del  $CH_2$  vecino a N (sistema ABX). El hidrógeno base del alcohol sigue apareciendo como multiplete en 3.90 y además aparecen los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo con señales en 7.53 (hidrógenos meta y para) y 7.87 (hidrógenos orto). Los datos del espectro anterior se tomaron después del intercambio con  $D_2O$  ya que antes de éste existe un acoplamiento adicional con los hidrógenos del  $CH_2$  vecino al N y el NH resultando un espectro más complicado.

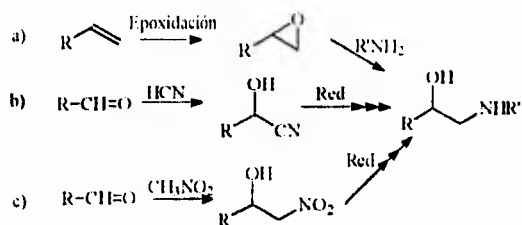
Finalmente el espectro de RMN  $^1H$  de la 1-Bencensulfonamido-2-propanona resultó ser el más sencillo, presentando señales en  $\delta$  2.1 (s,3H) que corresponde a la metilcetona, en 3.9 (s,2H), y en 5.4 (s,1H) que es la señal del hidrógeno de la sulfonamida. Los hidrógenos aromáticos presentan señales en 7.55 (m,3H) y 7.9 (m,2H).

Los datos característicos de los espectros de RMN  $^1H$  de los tres compuestos que se están comparando se muestran en la tabla:

	1-amino-2-propanol	1-bencensulfonamido-2-propanol	1-bencensulfonamido-2-propanona
-CH <sub>3</sub>	d, 1.14	d, 1.15	s, 2.1
-CH(OH)-	m, 3.7	m, 3.9	ausente
-CH <sub>2</sub> (H <sub>A</sub> -)	dd, 2.49; dd, 2.77	dd, 2.77; dd, 3.03	s, 3.9

La presencia del sistema ABX en 2 y 3 se debe a que los hidrógenos de la posición 1 no son magnéticamente equivalentes debido a su vecindad con el centro quiral en C<sub>2</sub>. También de estos datos espectroscópicos se puede observar la influencia desprotectora que ejerce el grupo bencensulfonamido sobre los hidrógenos de 3, los cuales son desplazados a menor campo con respecto a los correspondientes en el precursor 2. Después de la reacción de oxidación ya no se encuentran los sistemas ABX y AX<sub>3</sub> debido a la pérdida del hidrógeno de la posición 2, lo que hace que los hidrógenos de la posición 1 se vuelvan magnéticamente equivalentes y se observa el desplazamiento del metilo a una posición típica de metilcetona.

Finalmente queremos terminar esta sección haciendo notar que aunque se ha preparado una sola  $\alpha$ -bencensulfonamidocetona por la secuencia aquí descrita, el método es potencialmente general y debe ser útil para preparar casi cualquier tipo de  $\alpha$ -bencensulfonamidocetona, aunque condicionado por supuesto a la disponibilidad del 1-amino-2-alcanol de partida. Algunas de estas material primas son comercialmente disponibles (p. ej. el 1-amino-2-propanol 2 que utilizamos) o bien se puede preparar por alguna de las siguientes rutas:



El método a) resulta interesante por cuanto a que en la apertura del oxirano se podría utilizar el anión de la bencensulfonamida ( $R' = PhSO_2^-$ ) lo que nos llevaría directamente al bencensulfonamido alcohol necesario. Esperamos en un futuro próximo evaluar estas posibilidades.

### 5.2 SÍNTESIS DE PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS.

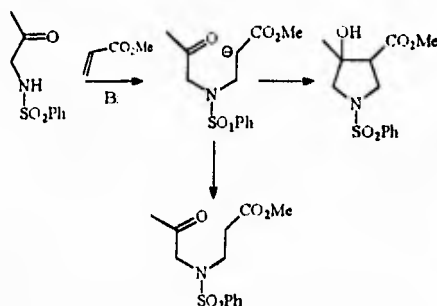
Una vez que se dispuso de cantidades importantes de **1** (fragmento A) intentamos las reacciones que nos condujeran al pirrol 3,4-disustituido. Con este fin se eligieron como olefinas electrofílicas (fragmento B) al acrilato de metilo y al acilonitrilo que son sustancias baratas y fácilmente disponibles, pero sobre todo porque es conocido que poseen una reactividad adecuada para sufrir adiciones tipo Michael y razonablemente estables para permitir su manejo en condiciones normales. Como una ventaja adicional, ambos compuestos son relativamente volátiles lo que facilitaría su remoción en caso de usarse en exceso.

## 5.2.1 SÍNTESIS DEL 4-METIL-PIRROL-3-CARBOXILATO DE METILO.

### 5.2.1.1. Preparación del 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo.

Las 2 primeras reacciones dentro de nuestro esquema propuesto consiste en:

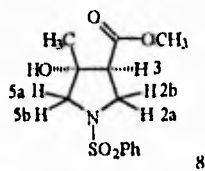
- 1) una adición tipo Michael del fragmento A a la olefina electrofílica (fragmento B)
- 2) una condensación aldólica intramolecular:



Puesto que ambas reacciones necesitan de catálisis básica para que procedan, nos pareció que era muy probable que pudieran ocurrir consecutivamente sin necesidad de aislar el cetoéster intermediario, debido a la facilidad con que se sabe se forman los anillos de 5 miembros.

Existen varias condiciones de reacción bajo las cuales se puede llevar a cabo una adición de Michael. Nosotros elegimos trabajar en condiciones apróticas de acuerdo al criterio que al no existir especies protonantes que destruyeran al enolato del cetoéster (que es el producto inicial de la adición de Michael) éste se verá forzado a reaccionar con el grupo cetónico próximo, facilitando así la ciclación. Después de algunos experimentos preliminares negativos usando aminas terciarias

como base, nos decidimos a usar NaH en un medio aprótico para desprotonar en el nitrógeno a **1** e iniciar la secuencia de reacciones que estábamos buscando. Afortunadamente nuestras expectativas resultaron correctas en un medio de THF/DMSO (1:1) a 0°C donde se combinaron los fragmentos A y B para dar directamente la pirrolidina con un rendimiento aceptable del 60% como un sólo diastereoisómero, como un sólido blanco de punto de fusión de 110°C.



El espectro de infrarrojo muestra una banda en  $3550\text{ cm}^{-1}$  característica para el (-OH) st. El éster presenta señales en  $1727\text{ cm}^{-1}$  de (C=O) st y en  $1165\text{ cm}^{-1}$  de (C-O) st de éster metílico. El R-SO<sub>2</sub>-N presenta en  $1348\text{ cm}^{-1}$  de (-SO<sub>2</sub>-) st y en  $873$  de (S-O) st.

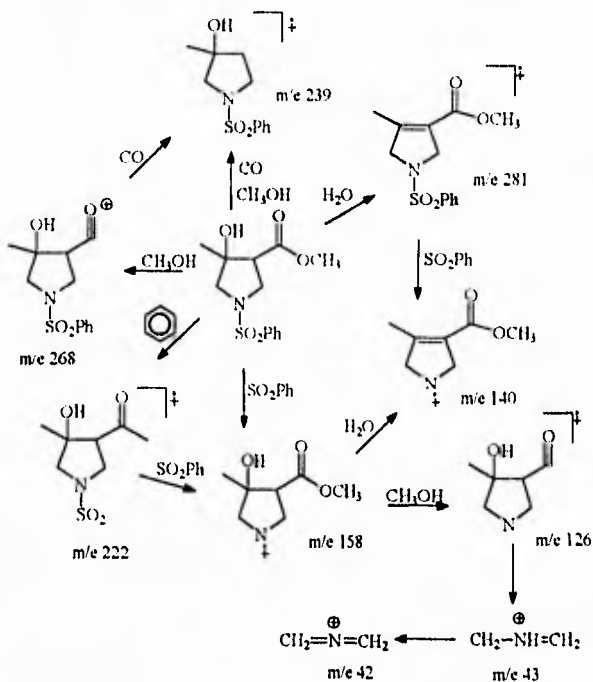
En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H los hidrógenos del metilo aparecen como una señal singlete en  $\delta$  1.4 que integra para 3 hidrógenos. El hidrógeno del alcohol se observa en 1.6 ppm, como una señal que desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O. Los hidrógenos 5a y 5b se presentan en 3.17 y 3.5 ppm respectivamente, como un sistema AB donde  $J_{AB}=10.8$  Hz. Los hidrógenos 2a, 2b y 3 se encuentran en 3.51, 3.73 y 2.84 ppm formando un sistema ABX con  $J_{AB}=9.6$ ,  $J_{AX}=8.4$  y  $J_{BX}=10.2$  Hz. La señal del metoxilo se encuentra en 3.7, integrando para tres hidrógenos. Finalmente los hidrógenos aromáticos (meta y para), aparecen en 7.533 (m,3H), y los orto en 7.874 (m,2H).

La estereoquímica del diastereoisómero aislado se determinó mediante un experimento de RMN<sup>1</sup>H COSY, donde se observa la interacción entre los hidrógenos del metilo y el metoxilo de la molécula, mientras que la señal del alcohol no presenta ninguna interacción. Por lo tanto se puede concluir que el



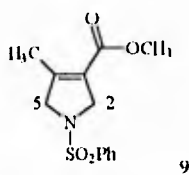
metilo y el ester se encuentran *syn*, y a la vez el alcohol se encuentra *syn* con el hidrógeno 3.

El espectro de masas que se realizó con la técnica de ionización electrónica muestra un patrón de fragmentación en el que no se observa el ion molecular ya que se pierde el alcohol terciario como agua y se observa el ion del compuesto deshidratado en *m/e* 281. La señal más abundante esta en *m/e* 158 que corresponde a la pérdida del grupo  $-SO_2Ph$ . Se presentan además las señales características de la fragmentación de las pirrolidinas en *m/e* 43 y *m/e* 42<sup>12</sup>.



### 5.2.1.2 Preparación del 1-bencensulfonil-4-metil-Δ<sup>2</sup>-pirrolin-3-carboxilato de metilo.

La deshidratación del 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo se realizó con POCl<sub>3</sub> en piridina a temperatura ambiente, con agitación por 4 horas, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 100°C, con un rendimiento del 92%.

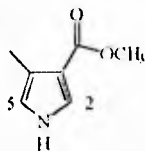


El espectro de infrarrojo muestra señales de C=C en 1667cm<sup>-1</sup> que corresponde a una doble ligadura endocíclica en un ciclo de 5 miembros. En 1446.5 cm<sup>-1</sup> se observa la banda que corresponde al grupo -CH<sub>3</sub> como sustituyente de una olefina. El C=O del ester conjugado a una doble ligadura presenta señales en 1719.5 y 1273 cm<sup>-1</sup> y el grupo R-SO<sub>2</sub>N presenta señales en 1347.1 y 1168.2 cm<sup>-1</sup>.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **9** resulta más simple que el de su predecesor **8**. Este muestra en 2.03 ppm una señal sencilla dividida (probablemente por el acoplamiento con los hidrógenos 2 y 5 que integra para 3 hidrógenos y que se debe al metilo. El hidrógeno 5 presenta su señal en 4.18 ppm como un multiplete integrando para 2 hidrógenos. El hidrógeno 2 aparece en 4.22 ppm, como multiplete y se encuentra a campo más bajo que el hidrógeno 5 por la desprotección que ejerce el carbonilo del éster vecino. Los hidrógenos aromáticos, meta y para se encuentran en 7.533 (m,3H), y los orto en 7.874 (m,2H).

### 5.2.1.3 Preparación del 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo

Para completar la secuencia sintética el 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo se obtuvo en un 62% de rendimiento por eliminación del grupo bencensulfonato con t-BuOK en t-BuOH en agitación por 4 horas, como un sólido rosado con punto de fusión de 50°C. Aunque hay diferentes condiciones y reactivos con los que se pueden utilizar esta eliminación, en este estudio preliminar no quisimos explorar otras posibilidades debido a los buenos resultados obtenidos por Terry con el t-BuOK para una eliminación similar.



10

El espectro de infrarrojo de 10 muestra en  $3356\text{cm}^{-1}$  una señal que corresponde al -NH-, en 1522 la debida al -CH- y en 1714.6 y 1074.3 se presentan las bandas que corresponden al carbonilo del éster.

Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  presenta la señal del metilo en 2.28 como un doblete con  $J=1\text{Hz}$ ; en 6.53 se presenta la señal de H2 como un sextuplete con  $J=1\text{Hz}$ ; en 7.36 se observa H3 como un doblete dobleteado con  $J=1$ . El metilo del éster se encuentra en 3.79 como un singulete.

Si se comparan las bandas en el infrarrojo del carbonilo del éster y la señal del metilo en RMN- $^1\text{H}$  de los 3 compuestos de la ruta sintética se puede observar que el carbonilo se desplaza a una frecuencia más baja y el metilo lo hace a campo más bajo, según se progresa en la secuencia. Esto se debe a que la secuencia se inicia con un compuesto alifático, continúa con una olefina y termina en un anillo aromático.

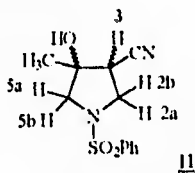
	C=O (IR)	-CH <sub>3</sub> (ppm)
pirrolidina	1727	1.1
N <sup>1</sup> -pirrolina	1719	2
pirrol	1714	2.2

### 5.2.2. SÍNTESIS DEL 4-METIL-3-CIANO-PIRROL.

Con las condiciones de reacción ya establecidas para cada etapa del proceso de síntesis de los pirroles 3,4-disustituidos, se preparó ahora otro pirrol a partir de 1 y el acrilonitrilo como olefina electrofílica.

#### 5.2.2.1 Preparación de la 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina

La reacción de la 1-bencensulfonamido-2-propanona con acrilonitrilo en THF/DMSO (1:1) usando como base el NaH, y en agitación por 8 horas, dio como resultado la 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina como una miel espesa. Con un rendimiento del 59%.



El espectro de infrarrojo muestra señal en 3481.4, la cual corresponde al grupo-OH, en 2249.9 se presenta la señal del grupo -CN mientras que el -CH<sub>3</sub> de la olefina presenta una señal en 1446.5 y las bandas del grupo R-SO<sub>2</sub>N se observan en 1353 y 1172.7 cm<sup>-1</sup>.

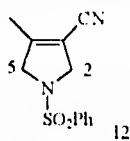
Por la introspección del espectro de RMN-<sup>1</sup>H de este producto se pudo determinar que a diferencia del caso con el éster metílico en que se había formado un sólo diastereoisomero, ahora con el grupo -CN como sustituyente se obtuvo una mezcla de ellos. Esto se pudo establecer con facilidad debido a la presencia de señales repetidas para cada una de las asignaciones de los diferentes hidrógenos. Así en 1.469 y 1.461 ppm se observaron señales singulete para los metilos; en 2.86 y 3.01 ppm se encuentran señales múltiples para los hidrógenos 3; tanto en 3.3 y 3.42 como en 3.31 y 3.43 se presentan los sistemas AB para los hidrógenos 5a y 5b con  $J_{AB}$ =10.6 y 11 Hz respectivamente. En el intervalo de 3.5 y 3.8 se presentan las señales múltiples de los hidrógenos 2a y 2b de ambos diastereoisómeros y finalmente los hidrógenos aromáticos meta y para aparecen en 7.533(m,3H) y los orto en 7.874(m,2H).

Con la ayuda de la integración de las señales para el hidrógeno 3 se calculó la proporción en la que están los diastereoisómeros, siendo la proporción de 1.375:1 en favor del diastereoisómero que tiene al metilo y al ciano del mismo lado ya que en éste el desplazamiento químico del hidrógeno 3 se presenta a campo más alto que en el otro diastereoisómero, debido probablemente a la protección que ejercen los electrones del alcohol *syn* a él.

El espectro de masas que se realizó con la técnica de ionización electrónica muestra el patrón de fragmentación en el que se observa el ion molecular en *m/e* 266, la pérdida del alcohol terciario en *m/e* 249, que después pierde al grupo CN en *m/e* 223. La señal más abundante esta en *m/e* 125 que corresponde a la pérdida del grupo -SO<sub>2</sub>Ph. Se presentan además las señales características de la fragmentación de las pirrolidinas en *m/e* 43 y *m/e* 42<sup>19</sup>.

### 5.2.2.2 Preparación de la 1-bencensulfonil-4-metil-3-ciano- $\Delta^1$ -pirrolina

La deshidratación de la 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-3-cianopirrolidina se realizó con un rendimiento del 90% con POCl<sub>3</sub> en piridina a temperatura ambiente, en agitación durante 4 horas, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 115°C.

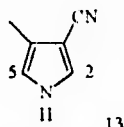


El espectro de infrarrojo muestra señal en 1660 cm<sup>-1</sup> de C=C endocíclica en un ciclo de 5 miembros. En 2225.6 cm<sup>-1</sup> se presenta la señal del grupo -CN conjugado a una doble ligadura mientras que el -CH<sub>3</sub> de la olefina presenta una señal en 1446.5 y las bandas del grupo R-SO<sub>2</sub>N se observan en 1357 y 1168 cm<sup>-1</sup>.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se encuentra a los hidrógenos del metilo en 1.9ppm como un singlete ligeramente dividido (probablemente por acoplamiento con los hidrógenos 2 y 5). La señal de los hidrógenos 2 y 5 se encuentra en 4.24 y 4.16 como multiplete que integran para 2 hidrógenos. Puesto que la diferencia en desplazamientos químicos de esos dos metilenos la deben hacer los sustituyentes en C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>, hemos asignado la señal a campo más bajo al -CH<sub>2</sub>- cercano al grupo -CN que debe ejercer su efecto desprotector sobre él. Finalmente los hidrógenos aromáticos, meta y para aparecen en 7.533 (m,3H), y los orto en 7.874 (m,2H).

### 5.2.2.3. Preparación del 4-metil-3-ciano-pirrol

El 4-metil-3-ciano-pirrol se obtuvo con un rendimiento de 60% por eliminación del grupo bencensulfinato con t-BuOK en t-BuOH en agitación por 4 horas, como un sólido rosado con un punto de fusión de 113°C.



En el espectro de infrarrojo se observa el -NH- en 3310.5 y 1521.2  $\text{cm}^{-1}$ , en 1521.2 y 728.3  $\text{cm}^{-1}$  se observa el -CH-. El -CH<sub>3</sub> unido a una olefina presenta una banda en 1456.9  $\text{cm}^{-1}$ . En 2223  $\text{cm}^{-1}$  el grupo -CN presenta una banda.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra la señal del metilo en 2.19 ppm como un doblete con  $J=1\text{Hz}$ . En 6.56 se presenta un sextuplete de  $J=1\text{Hz}$  que corresponde a H2. H3 se observa en 7.2 ppm como un doblete dobleteado.

Al igual que en la secuencia que condujo al pirrol-3-carboxilato de metilo, en la síntesis del 3-ciano-pirrol, tanto la banda en infrarrojo debida al grupo -CN que se desplaza a frecuencias más bajas, como la señal del grupo metilo en RMN-<sup>1</sup>H lo hace a campos más bajos al pasar por los distintos intermediarios.

	-CN (IR)	-CH <sub>3</sub> $\delta$ (ppm)
pirrolidina	2249	1.4
$\Delta^3$ -pirrolina	2225	1.9
pirrol	2223	2.2

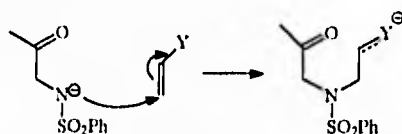
Mediante la comparación de los desplazamientos químicos de la señal en RMN-<sup>1</sup>H del hidrógeno 2 de los diferentes intermediarios en cada secuencia se puede concluir que los dos grupos utilizados en los aceptores de Michael, el -COOCH<sub>3</sub> y el -CN tienen la misma fuerza electroattractora. Esta conclusión puede usarse quizás para explicar la similitud en rendimientos en cada una de las reacciones.

H3	-COOCH <sub>3</sub>	-CN
pirrolidina	3.7	3.8
$\Delta^3$ -pirrolina	4.2	4.2
pirrol	7.3	7.2

### 5.3 ANÁLISIS ESTEREOQUÍMICO DE LA REACCIÓN DE CICLACIÓN.

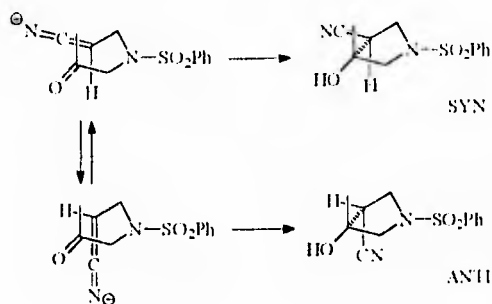
Aunque de poca importancia para los propósitos de este proyecto, no deja de ser tentador el analizar el curso estereoquímico de la reacción de ciclación para los 2 casos reportados en este trabajo. Como ya se mencionó en la página 29 cuando se usó el acrilato de metilo como olefina electrofílica se obtuvo exclusivamente un diastereoisómero identificado como **6**, mientras que la misma ciclación con acrilonitrilo produjo una mezcla cercana a 1:1 de los 2 posibles diastereoisómeros. Nuestra hipótesis para explicar esta diferencia se presenta a continuación.

Con ambos sustratos el intermediario que da lugar a la ciclación es el enolato deslocalizado en el grupo atractor Y (CO<sub>2</sub>Me, ó CN), el cual se formó durante la adición de Michael inicial del anión en el N de **1** a las olefinas electrofílicas correspondientes:

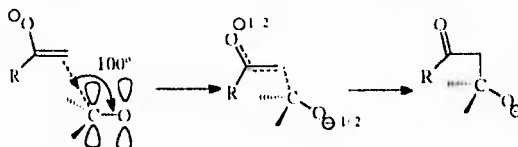


Para el caso del enolato deslocalizado en el grupo CN, aquél debe existir en el medio de reacción como una mezcla de rotámeros A y B cada quién conduciendo a un diastereoisómero.



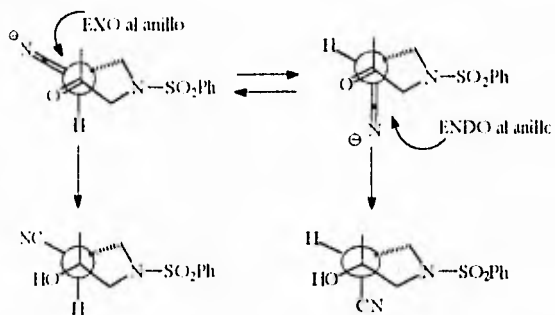


Dos de los factores más importantes que hay que tomar en cuenta durante el proceso de adición de un enolato a un carbonilo son el estereoelectrónico y el estérico. El factor estereoelectrónico nos dice que el enolato atacante se aproximará al carbonilo formando un ángulo cercano a  $100^\circ$  con la unión  $\sigma$  del carbonilo y de manera que la carga eléctrica del enolato que se aproxima y la del alcóxido que resulta del ataque estén lo más apartados posibles (anti de preferencia).



Para el caso que nos ocupa la naturaleza intramolecular de la reacción de ciclación restringe algunas conformaciones lo que resulta en que independientemente del rotámero atacante (A ó B), la carga negativa del enolato deslocalizada en el CN queda equidistante del oxígeno del carbonilo. Por lo tanto, energéticamente la molécula no tiene preferencia sobre que rotámero debe atacar al grupo carbonilo con el resultado que se obtiene una mezcla de diastereoisómeros. La pequeña diferencia a favor del diastereoisómero marcado como SYN probablemente se deba

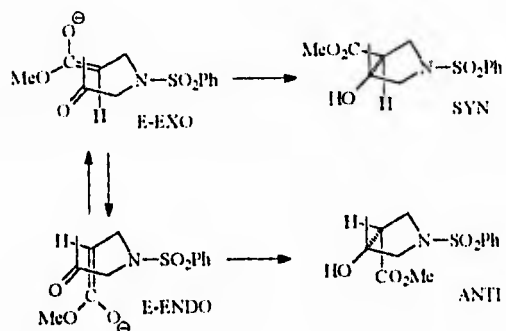
a que el rotámero A parece ser algo más estable que el B debido a la localización del enolato "exo" al anillo en el primero y "endo" al anillo en el segundo. Esto quizás se pueda visualizar mejor usando las proyecciones de Newman que se indican a continuación:



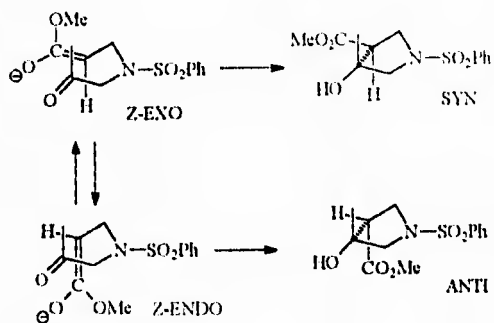
Nótese que con este tipo de representación se visualiza correctamente que la carga negativa del carbanión deslocalizado en el nitrilo está equidistante del oxígeno del grupo carbonilo en ambos rotámeros ( $\approx 60^\circ$ ).

Cuando se utiliza como olefina electrofílica al acrilato de metilo la situación cambia radicalmente por el cambio de geometría del enolato del éster que ahora es trigonal contra el del enolato del nitrilo que es diagonal. Este cambio de geometría tiene como consecuencias inmediatas la aparición de isómeros geométricos en el enolato del éster (Z y E) y sus mayores requerimientos estéricos con respecto al enolato del nitrilo. Los cuatro posibles estados de transición que se pueden presentar para el enolato del éster son los siguientes:

ENOLATO-E



ENOLATO-Z



En este caso nuestra hipótesis es que los enolatos Z no contribuyen a la formación de producto y por tanto deben ser eliminados de la discusión final. Las razones por las que creemos que esto debe ser así son que si la molécula puede elegir cual enolato le conviene más energéticamente hablando, éste debe ser el enolato E por razones estéricas (en el enolato Z los grupos voluminosos  $\text{CH}_2$  y  $\text{OCH}_3$  están cis).

Pero sobre todo, en los estados de transición a través de los enolatos Z, la carga negativa del oxígeno del enolato y el oxígeno del carbonilo se eclipsan lo que origina situaciones incómodas para la molécula que buscará otras alternativas que energéticamente le sean más favorables (a través del enolato E).

De los estados de transición que nos quedan (a través del enolato E) desde el punto de vista estereoelectrónico ninguno de los rotámeros presentan ventajas sobre el otro ya que en ambos casos no hay eclipsamiento entre el oxígeno cargado negativamente del enolato y el oxígeno del carbonilo. Sin embargo, por las mismas razones que se mencionaron cuando se analizó el caso del grupo CN, preferimos el rotámero E-exo sobre el E-endo, ya que en éste último se presentan más interacciones anulares (particularmente en el CH<sub>2</sub> vecino al carbonilo) que los que posee el rotámero E-exo (por la localización del enolato del éster alejada del anillo que evita tales interacciones).

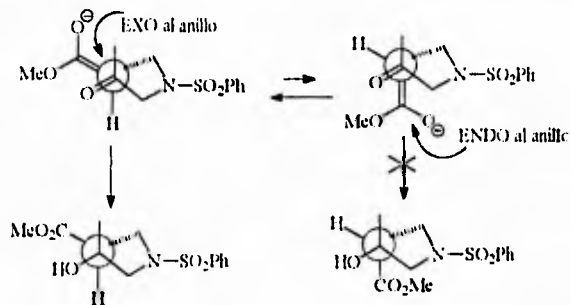
Utilizando otro lenguaje podemos decir que en el rotámero E-exo el grupo enolato de éster ocupa una posición "cuasi ecuatorial", mientras que en el rotámero E-endo la posición ocupada es "cuasi axial". Es bien conocido que las posiciones axiales están sujetas a interacciones más fuertes que las ecuatoriales.

Por las razones antes discutidas creemos que para el caso del enolato del éster el único enolato que está operando para formar el producto es el E-exo el cual conduce al hidroxíéster con la estereoquímica observada (grupos CH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, "syn"). Es importante remarcar que la razón de eliminar "completamente" al enolato E-endo del éster como participante en la formación del producto, mientras que el mismo rotámero endo pero del enolato del CN sí alcanza a participar parcialmente es una consecuencia del tamaño relativo de los 2 grupos. Siendo el enolato del éster mucho mayor que el enolato del CN, con el primero habrá mayores estorbos y eclipsamientos que para el segundo.

---

\* Hemos cuando entrecorriar la palabra "completamente" pues aunque nosotros sólo hemos aislado un diastereoisómero, no se puede descartar que algo del otro también se haya formado y no lo hayamos detectado.

Finalmente queremos presentar en proyecciones de Newman a los rotámeros E-exo y E-endo del enolato del éster, de igual forma a como lo hicimos para el caso del enolato del ciano:



Y para concluir podemos mencionar que quizás cálculos teóricos apropiados de estos 2 enolatos (ó quizás los 4 originales) pudieran ayudar a aclarar si la hipótesis aquí presentada tiene alguna validez.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

---

### DATOS GENERALES.

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Fisher-Johns, y están dados en grados centígrados.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X y/o en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, empleando la técnica de solución en cloroformo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$ ) se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini 2000 utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro  $\delta$ .

La purificación de los productos se realizaron por cromatografía en columna empleando sílice gel Merck 60 F-254.

El avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina analítica con gel de sílice F-254 tipo 60 Merck, usando como revelador luz ultravioleta

### OBTENCIÓN DEL 1-BENCENSULFONAMIDO-2-PROPANOL.

#### Procedimiento A:

El 1-amino-2-propanol (0.5g, 6.6mmol) se disolvió en piridina seca, se agregó el cloruro de bencensulfonilo (2.33g, 13.2mmol) y la mezcla se colocó en agitación a temperatura ambiente por 12 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con cloruro de metileno. Esta fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico al 10% (3x20ml), después con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3x20ml) y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto 3 es un sólido amarillo con punto de fusión de 101°C y

un rendimiento casi cuantitativo (2.31g, 5.94mmol) RMN-<sup>1</sup>H 1.23 (d sistema AX<sub>3</sub>, 3H, J=6.4), 3.11 (m, sistema ABX, 2H, J<sub>AB</sub>=4.2, J<sub>AX</sub>=2.2, J<sub>BX</sub>=13.4.), 4.65 (m, sistema ABX, 1H), 4.91 (t, 1H, J=6.7), 7.55 (m, 3H) y 7.9 (m, 2H).

El producto de esta reacción se calentó a reflujo en dioxano-agua por 12hrs para llevar a cabo su hidrólisis. Se eliminó el disolvente, se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto es el 1-bencensulfonamido-2-propanol. Esta reacción tiene un rendimiento cuantitativo.

#### Procedimiento B:

El alcohol (1g, 13.31mmol) se disolvió en 10ml de una solución de NaOH al 10%, la mezcla se colocó en un embudo de separación y se agregó el cloruro de bencensulfonilo (2.58g, 14.64mmol) en dos porciones con agitación vigorosa durante 10 minutos entre cada uno, enfriando con agua. Conforme avanzó la reacción en el embudo desapareció la emulsión que se produjo al inicio. La mezcla de reacción se aciduló y se extrajo con cloruro de metileno. Esta fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El rendimiento fue del 90% (2.58g, 12mmol).

1-amino-2-propanol: d 1.14 (d, sistema AX<sub>3</sub>, 3H, J<sub>AX</sub>=6.2), 2.49 (dd, sistema ABX, 1H, J<sub>AB</sub>=12.66, J<sub>BX</sub>=8.2), 2.77 (dd, sistema ABX, 1H, J<sub>AX</sub>=3.4), 3.704 (m, sistemas AX<sub>3</sub>+ABX, 1H).

1-bencensulfonamido-2-propanol: d 1.15(d,sistema AX<sub>3</sub>, 3H, J<sub>AX</sub> =10.4), 2.77(dd, sistema ABX, 1H, J<sub>AB</sub>=13, J<sub>BX</sub>=8.14), 3.03(dd,sistema ABX, 1H, J<sub>AX</sub>=3.16), 3.9(m, sistemas AX<sub>3</sub>+ ABX, 1H), 7.533(m,3H), 7.874(m,2H).

#### OBTENCIÓN DE LA 1-BENCENSULFONAMIDO-2-PROPANONA.

#### Procedimiento A:

El alcohol (1g, 4.65mmol) se disolvió en acetona, se le agregó ácido acético glacial y se añadió gota a gota una solución al 6% de hipoclorito de sodio. Durante

la adición se mantuvo la temperatura en aproximadamente en 20°C con un baño de hielo. El NaOCl se agregó hasta que el color verde de la solución se conservó por varios minutos. Se agregaron gotas de una solución saturada de bisulfito de sodio hasta que el color verde desapareció y la mezcla de reacción dio prueba negativa con el papel de yodo y almidón. Se evaporó el disolvente y el producto de reacción se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El rendimiento fue del 16.3% (0.161g, 0.758mmol)

#### Procedimiento B:

El alcohol (1g, 4.65mmol) se disolvió en acetona y a temperatura ambiente, se añadió gota a gota el reactivo de Jones ( $\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ ), siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Al detenerse la reacción se agregó isopropanol para consumir el exceso de reactivo de Jones, se agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno. Esta solución se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El rendimiento fue de 18.2% (0.18g, 0.846mmol).

#### Procedimiento C:

Se disolvió el PCC (3g, 13.95mmol, 4.5eq) en cloruro de metileno y con agitación, a temperatura ambiente, se adicionó el alcohol (1g, 4.65mmol) disuelto en cloruro de metileno. Después de 30 minutos se agregó  $\text{NaHCO}_3$  en solución hasta neutralizar, se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno y la fase orgánica con agua. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El rendimiento fue del 68.1% (0.674g, 3.16 mmol)

#### Procedimiento D:

Se suspendió el PDC (2.15g, 6.22mmol, 4eq) en cloruro de metileno y se agregó en un periodo de 15 min el alcohol disuelta en cloruro de metileno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 hrs. y se filtró en un embudo buchner con



celita y SiO<sub>2</sub> fina como filtro y se concentró. El rendimiento fue del 84.3% (0.835g, 3.92mmol).

El producto de cualquiera de los cuatro procedimientos se decoloró con carbón activado en acetona y se recrystalizó de acetona-hexano, obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de 106°C.

1-Bencensulfonamido-2-propanona: RMN-<sup>1</sup>H δ 2.1(s,3H), 3.9(s,2H), 5.4(s,1H), 7.55(m,3H), 7.9(m,2H)

#### OBTENCIÓN DEL 1-BENCENSULFONIL -4-METIL -4-HIDROXI- PIRROLIDIN-3-CARBOXILATO DE METILO

A una suspensión de NaH (0.042g, 1.759mmol previamente lavado con hexano para remover el aceite mineral) en THF, enfriado en un baño de hielo, se le agregó gota a gota una solución de **1** (0.25g, 1.173mmol) y acrilato de metilo ( 0.201g, 0.211ml, 2.346mmol) en 20ml de una mezcla 1:1 de THF-DMSO secos. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 8hrs en atmósfera inerte a 0°C. Se aciduló con ácido acético, se evaporó el THF, se agregó agua y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Se obtuvo un líquido viscoso color café oscuro después de concentrar.

El producto deseado se purificó en columna con silica para placa y como eluyente una mezcla 30%acetato de etilo y 70% hexano, obteniendo un sólido blanco con punto de fusión 110°C y con un rendimiento del 60%(0.210g, 0.70mmol).

IR:3550(-OH)1727(C=O)1165(C-O)1348(-SO<sub>2</sub>-)873(S-O).

RMN <sup>1</sup>H: δ 1.4(s,3H)1.6(s,1H)3.17 (sistema AB, J<sub>AB</sub>=10.8Hz)m 3.5(sistema AB)3.51 (sistema ABX, J<sub>AB</sub>=9.6, J<sub>AX</sub>=8.4, J<sub>BX</sub>=10.2) 3.73 (sistema ABX), 2.88(sistema ABX), 7.55(m,3H), 7.9(m,2H).

OBTENCIÓN DE LA 1-BENCENSULFONIL-3-CIANO-4-METH-4-HIDROXI-PIRROLIDINA

Se siguió el mismo procedimiento que antes con las siguientes cantidades, de 1 (0.25g, 1.173mmol), de acrilonitrilo (0.124g, 2.346mmol, 0.15ml) y de NaH(0.042g, 1.759mmol). Se obtuvo un líquido viscoso color café oscuro después de concentrar.

El producto deseado se purificó en columna con sílica para placa y como eluyente una mezcla 30% acetato de etilo y 70% hexano. Obteniendo una miel viscosa clara. Con un rendimiento del 59% (0.184g, 0.692mmol).

IR: 3481(-OH)2249(-CN)1353,1172(R-SO<sub>2</sub>-N) RMN <sup>1</sup>H 1.469(s,3H), 1.461(s,3H), 2.86(m,sistema ABX,1H), 3.01(m,sistema ABX,1H), 3.3(dd, sistema AB,1H, J<sub>AB</sub>=10.6), 3.42(dd, sistema AB,1H, J<sub>AB</sub>=10.6), 3.31(dd, sistema AB,1H, J<sub>AB</sub>=11), 3.43(dd, sistema AB,1H, J<sub>AB</sub>=11), 3.5(m,sistema ABX,2H), 3.8(m,sistema ABX,2H) 7.533(m,3H), 7.874(m,2H).

OBTENCIÓN DE LA 1-BENCENSULFONIL-4-METIL-4-HIDROXI-PIRROLIDINA-3-CARBOXILATO DE METILO.

Se disolvió la 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (0.1g, 0.334mmol) en piridina seca y a temperatura ambiente se agregó gota a gota el POC<sub>l</sub> (0.102g, 0.668mmol, 0.062ml) La mezcla reacción se agito por 3hrs y se agregó agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó con una solución al 10% de HCl (2x20ml) para eliminar la piridina, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. La disolución se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 100°C y con un rendimiento del 92% (0.086g,0.307mmol).

IR:3064,1667(C=C) 1446(CH<sub>2</sub>-C=C), 1719(C=O), 1273(C-O), 1347,1168(R-SO<sub>2</sub>-N).  
RMN<sup>1</sup>H: δ 2.03(m,3H), 4.18(m,2H), 4.22(m,2H) 3.71(s,3H), 7.55(m,3H), 7.9(m,2H).

#### OBTENCIÓN DE LA 1-BENCENSULFONIL-3-CIANO-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLINA

Se siguió el mismo procedimiento que antes con las siguientes cantidades: de 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina (0.1g, 0.375mmol) y de  $\text{POCl}_3$  (0.115g, 0.751mmol, 0.069ml). Se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de  $116^\circ\text{C}$  y con un rendimiento de 90% (0.083g, 0.338mmol).

IR: 3063, 1660 (C=C), 1446( $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$ ), 2225 (-CN), 1357, 1168 (R-SO<sub>2</sub>-N)

RMN<sup>1</sup>H:  $\delta$  1.9(m,3H), 4.16(m,2H), 4.24(m,2H), 7.55(m,3H), 7.9(m,2H).

#### OBTENCIÓN DEL 4-METIL-PIRROL-3-CARBOXILATO DE METILO.

A una solución de 1-bencensulfonil-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolina-3-carboxilato de metilo (0.1g, 0.355mmol) en 50ml de terbutanol y unas gotas de THF. Se le agregó 0.3ml de una solución 1M de terbutóxido de potasio en terbutanol. Se agitó la mezcla de reacción por 12hrs a temperatura ambiente. Se aciduló con ácido acético, se eliminó el THF, se agregó agua y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Después de secar con sulfato de sodio anhidro y concentrar se obtuvo un sólido color rosado con punto de fusión de  $50^\circ\text{C}$ . El rendimiento fue del 62% (0.03g, 0.22mmol).

IR: 3356(-N-H), 1522(C-H), 1456( $\text{CH}_3$ ), 1714(C=O), 1074(C-O).

RMN<sup>1</sup>H:  $\delta$  2.28(d,3H,J=1Hz), 3.79(s,3H), 6.53(sex,1H,J=1), 7.36(dd,1H,J=2.4).

#### OBTENCIÓN DEL 3-CIANO-4-METIL-PIRROL.

Se siguió el mismo procedimiento que antes con 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolina (0.1g, 0.403mmol). Se obtuvo un sólido color rosado con punto de fusión de  $113^\circ\text{C}$  y con un rendimiento del 60% (0.025g, 0.241mmol)

IR: 3310(N-H), 1521(C-H) 1456 ( $\text{CH}_3$ ), 2223(CN).

RMN<sup>1</sup>H:  $\delta$  2.19(d,3H,J=1), 6.56(sex,1H,J=1), 7.2(dd,1H,J=2.4).

## 7. CONCLUSIONES

---

- Se comprobó la hipótesis de la obtención de pirrolidinas funcionalizadas como consecuencia de una reacción de Michael y una aldolización intramolecular consecutivas entre la 1-bencensulfonamido-2-propanona y una olefina electrofílica.
- Se analizó el curso estereoquímico de estas ciclaciones y se propuso una hipótesis para explicar las diferentes estereoquímicas en las 2 pirrolidinas funcionalizadas obtenidas.
- Por medio de esta ruta se sintetizaron el 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo y el 4-metil-3-ciano-pirrol con rendimientos globales del 30% aproximadamente.
- El método aquí propuesto parece ser un método general de síntesis de pirroles 3,4-disustituídos, aunque probablemente será necesario buscar las condiciones apropiadas para utilizar esta metodología con aceptores de Michael más reactivos como la metilvinilcetona, la acroleína o la 2-fosfonodimetil acrilato de metilo.
- Se comparan las ventajas de este método con respecto al de Terry que muestra cierta semejanzas con el nuestro.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Shulte, K.E., Reisch, J. and Walker, H. *Chem. Ber.* (1965) 98,98
- <sup>2</sup> Khan, M.K.A., Morgan, K.J. and Morrey, D.P. *Tetrahedron* (1966) 22,2095
- <sup>3</sup> Anderson, H.J., Loader, C.E., *Synthesis*, (1985) 353
- <sup>4</sup> Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J., *J. Org. Chem.* (1958) 23, 823
- <sup>5</sup> Anderson, H.J. *Can. J. Chem.*, (1957) 35,21. Anderson, H.J., *Can. J. Chem.*, (1959) 37,2053. Tirouflet, J., Fournari, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 1631
- <sup>6</sup> Hodge, P., Rickards, R., *J. Chem. Soc.* (1965) 459. Anderson, H.J., Lee, S.-F., *Can. J. Chem.* (1965) 43,409. Farnier, M., Fournari, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1973) 351.
- <sup>7</sup> Anderson, H.J., Hopkins, L.C., *Can. J. Chem.* (1964) 42,1279. Anderson, H.J., Hopkins, L.C., *Can. J. Chem.* (1966) 44,1831. Anderson, H.J., Huang, C.W., *Can. J. Chem.* (1970) 48,1550.
- <sup>8</sup> Anderson, H.J., Huang, C.W., *Can. J. Chem.* (1967) 45,897. Anderson, H.J., Richie, C.R., Costello, T.G., Loader, C.E., Barnett, C.H., *Can. J. Chem.* (1978) 56,654
- <sup>9</sup> Sonnet, P.E., *J. Org. Chem.* (1971) 36,1005
- <sup>10</sup> Candy, C.F., Jones, R.A., Wright, P.H., *J. Chem. Soc. Comm.* (1970) 2563
- <sup>11</sup> Muchowski, J., Solas, D.R., *Tetrahedron Lett.* (1983)24,3455. Bray, B.L., Mathies, P.H., Naef, R., Solas, D.R., Tidwell, T.T., Artis, D.R., Muchowski, J.M. *J. Chem. Org.* (1990) 55, 6317. Shun, P.W., Kozikowski, A.P. *Tet. Lett.* (1990) 31,6785.
- <sup>12</sup> Kakushima, M., Hamel, P., Frenette, R., Rokach, J. *Org. Chem.* (1983) 48,3214
- <sup>13</sup> Teo, K.E., Barnett, G.H., Anderson, H.J., Loader, C.E., *Can. J. Chem.* (1978) 56,221
- <sup>14</sup> Cartoon, M.E.K., Cheeseman, G.W.H., *J. Organomet. Chem.* (1982) 234,123
- <sup>15</sup> I.J. Rinkes. *Rec. Trav. Chim.* (1937) 56, 1224. I.J. Rinkes. *Rec. Trav. Chim.* (1938) 357,423
- <sup>16</sup> Fisher, H., *Org. Synth.*, (1935) 15, 17 y (1937) 17,96. Barton D., Ollis, W.D., *Comprehensive Organic Chemistry*, (1979)4,296. Pergamon Press, GB.

- <sup>17</sup> Hendrickson, J.B., Rees, R. and Templeton, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* (1964) 86,107
- <sup>18</sup> Winterfeldt, E. and Dillinger, H.J. *Chem. Ber.* (1966) 99,1538
- <sup>19</sup> Khetan, S.K., Hiriyakkanavar, J.G. and George, M.V. *Tetrahedron* (1968) 24,1567
- <sup>20</sup> Terry, W.G., Jackson, A.H., Kenner, G.W. and Konis, G. *J.Chem. Soc.* (1965) 4389
- <sup>21</sup> Van Leusen, A.M., Siderius, H., Hoogenboom, B.E. and Van Leusen, D. *Tet. Lett.* (1972) 52,5337
- <sup>22</sup> Broadbent, C.F. H.S., Burhan, W.S., Olsen, R.K., Sheeley, R. M., *J. Heterocyclic Chem.* (1968) 5, 757
- <sup>23</sup> García H., Flores B., León F., Méndez J.M. *Rev. Soc. Quím. Mex.* (1993) 37, 58
- <sup>24</sup> Cameron, A.G. and Hewson A.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, (1983)2979. Burley Y. and Hewson A.T. *Tet. Lett.* (1994) 35, 7099.
- <sup>25</sup> Stanley R.S. and Wolf, K. *Polymer Syntheses*, Academic Press. (1974) 1, 331
- <sup>26</sup> Furnis B.S., Hannaford A.J., Smith P.W.G., Tatchell A.R., *Vogel's Textbook of practical organic chemistry* 5a. edición, (1991) 1275
- <sup>27</sup> Gajda T. y Zawierzak A. *Synthesis Communications*, (1981) 1005
- <sup>28</sup> Roberts J. D., Bennett W., McMahon R.E. and Holroyd E.W. *J. Am. Chem.Soc.* (1952) 74,4283
- <sup>29</sup> Zuczek N.M. Furth P.S. *J. Chem. Ed.* (1952) 58, 824. Perkins, R.A., Chau Felix, J., *Chem. Ed.* (1982) 59, 981. Kauffman J.M., McKee J.R. *J. Chem. Ed.* (1982) 59,862. Mohrig, J.R., Nienhuis, D.M., et al. *J. Chem. Ed.* (1985) 62, 519
- <sup>30</sup> Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M. *Synthesis* (1982) 245
- <sup>31</sup> Corey E.J., Schidt G. *-Tet. Lett.* (1979) 399
- <sup>32</sup> Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H. *Interpretation of mass spectra of organic compounds*. Holden Day. (1964) 98

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## 9. ANEXO (ESPECTROSCOPIA)

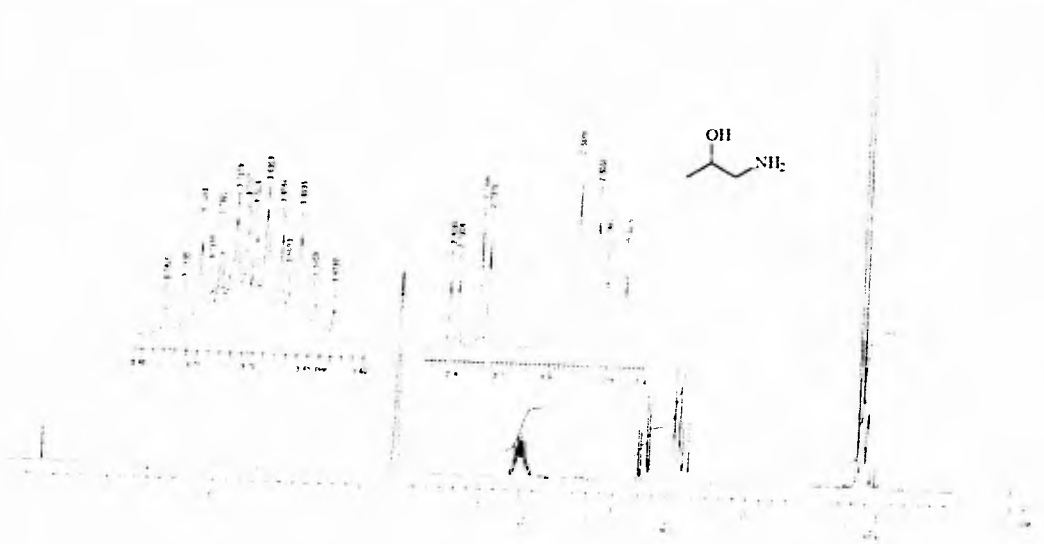
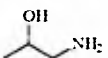
---

1. 1-amino-2-propanol: RMN<sup>1</sup>H
2. Bencensulfonato de 1-bencensulfonamido-2-propilo: RMN<sup>1</sup>H
3. Di (1-bencensulfonamido-2-propil) eter: RMN<sup>1</sup>H
4. 1-bencensulfonamido-2-propanol: RMN<sup>1</sup>H
5. 1-bencensulfonamido-2-propanona: RMN<sup>1</sup>H
6. Bencensulfonamida: RMN<sup>1</sup>H
7. 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo: IR
8. 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo: RMN<sup>1</sup>H
9. 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo: COSY
10. 1-bencensulfonil-4-metil-4-hidroxi-pirrolidina-3-carboxilato de metilo: masas
11. 1-bencensulfonil-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolin-3-carboxilato de metilo: IR
12. 1-bencensulfonil-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolin-3-carboxilato de metilo: RMN<sup>1</sup>H
13. 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo: IR
14. 4-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo: RMN<sup>1</sup>H
15. 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolodina: IR
16. 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolodina: RMN<sup>1</sup>H
17. 1-bencensulfonil-3-ciano-4-metil-4-hidroxi-pirrolodina: masas
18. 1-bencensulfonil-4-metil-3-ciano- $\Delta^3$ -pirrolina: IR
19. 1-bencensulfonil-4-metil-3-ciano- $\Delta^3$ -pirrolina: RMN<sup>1</sup>H
20. 4-metil-3-ciano-pirrol: IR
21. 4-metil-3-ciano-pirrol: RMN<sup>1</sup>H

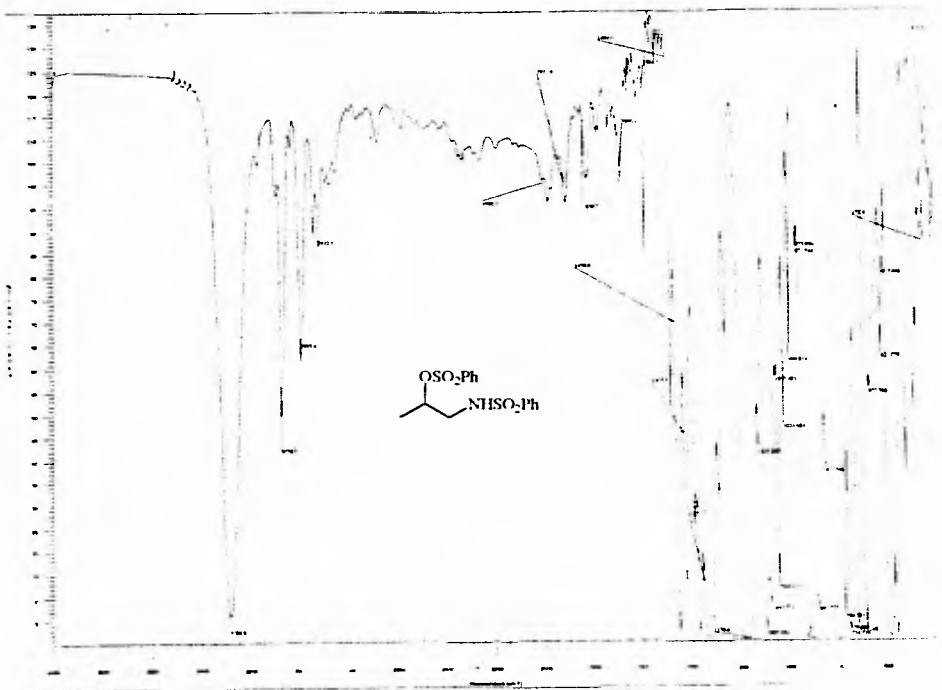
**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**



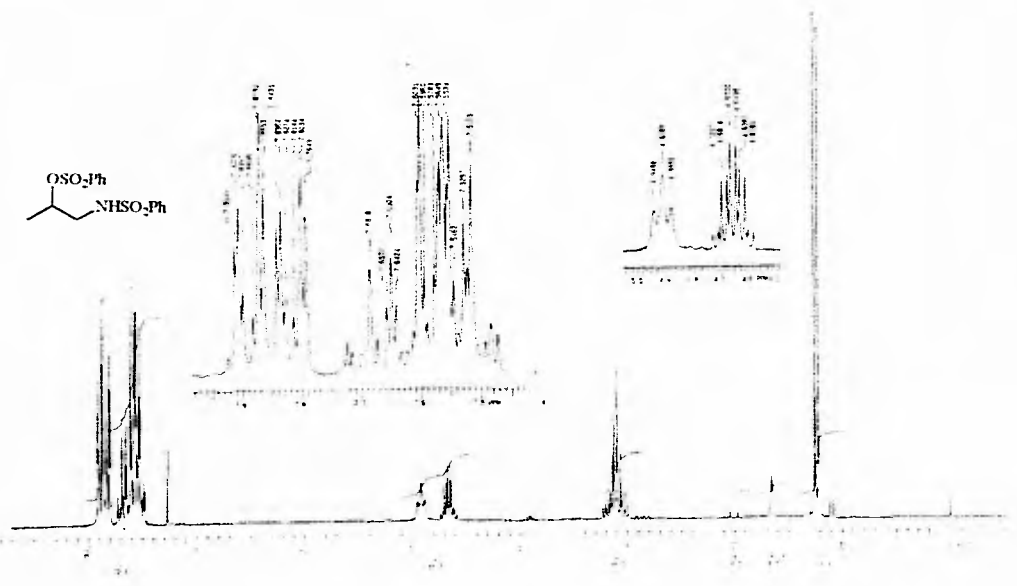
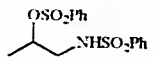


FALLA DE ORIGEN

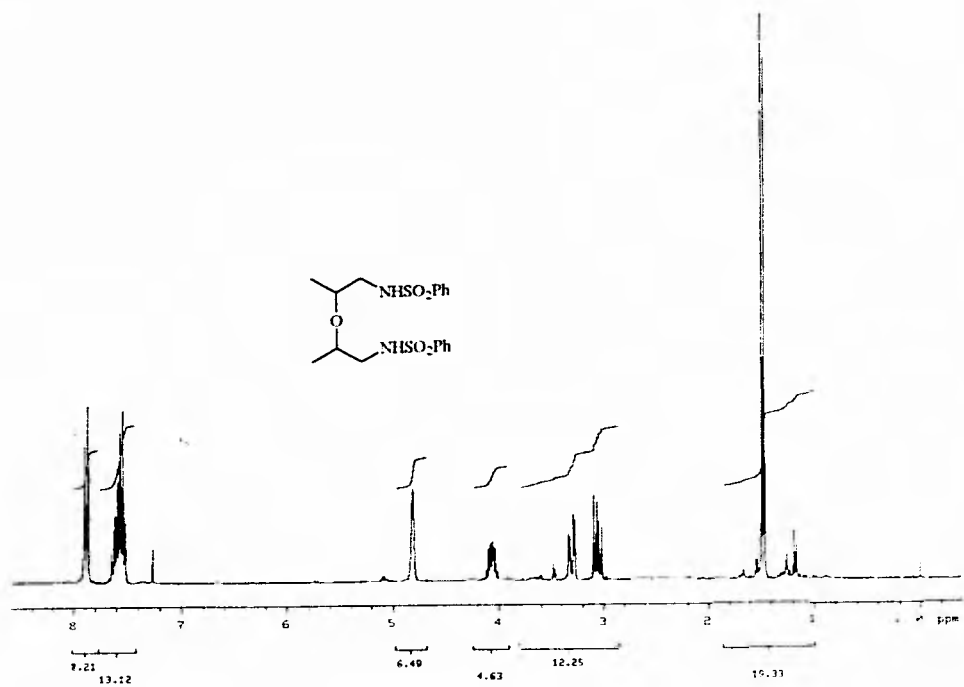


FALLA DE ORIGEN

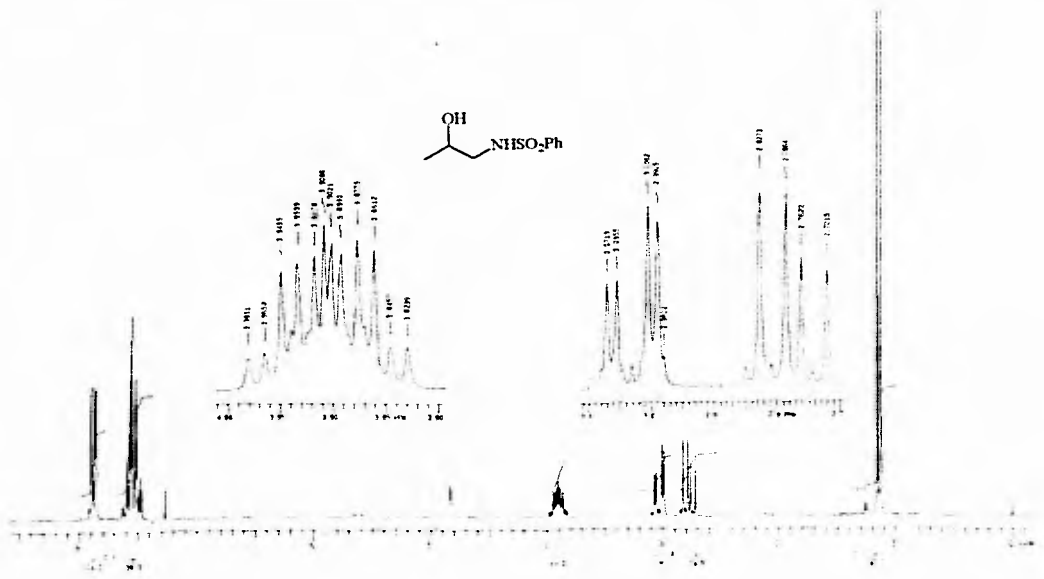
FALLA DE ORIGEN



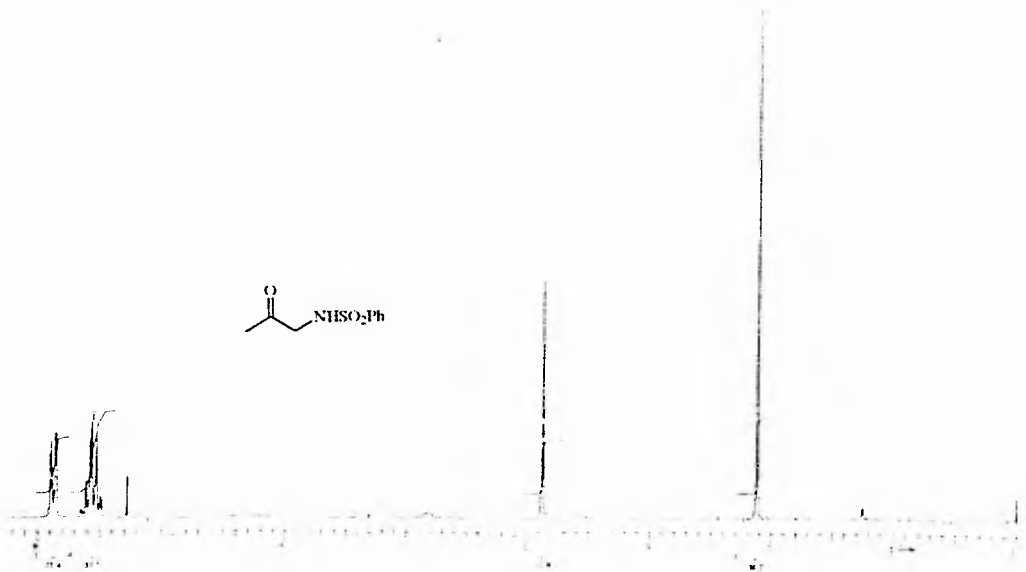
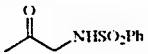
FALLA DE ORIGEN



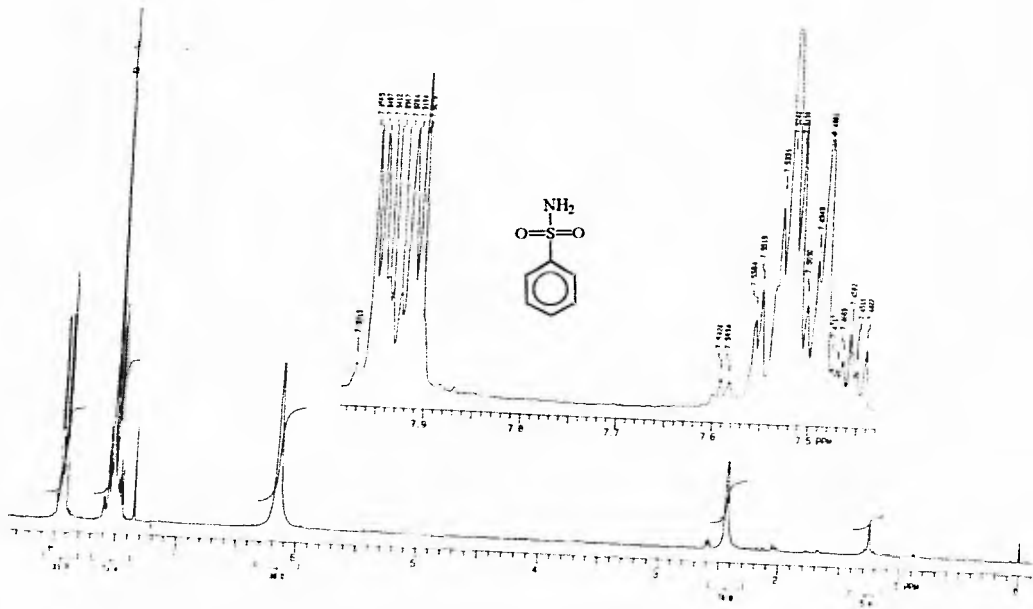
FALLA DE ORIGEN

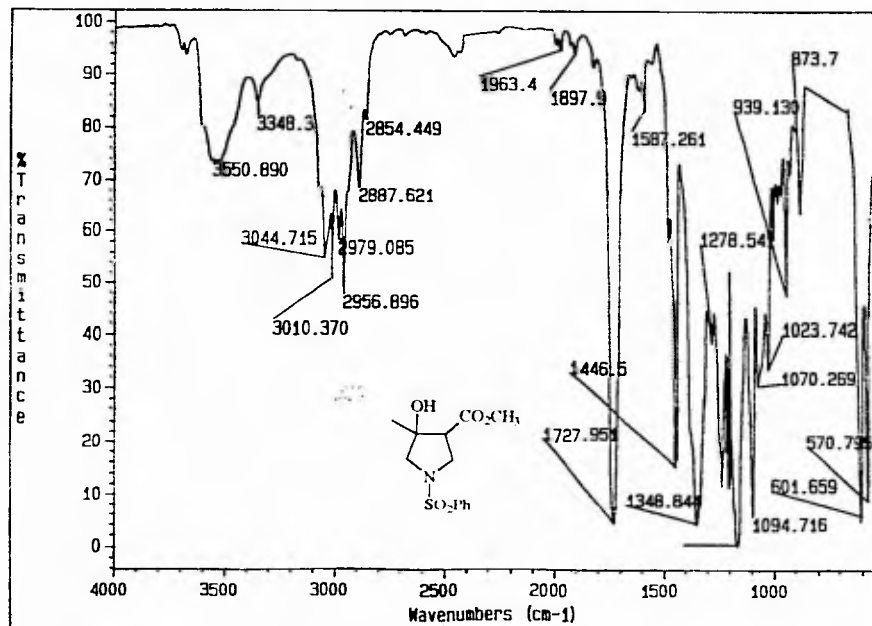


FALLA DE ORIGEN



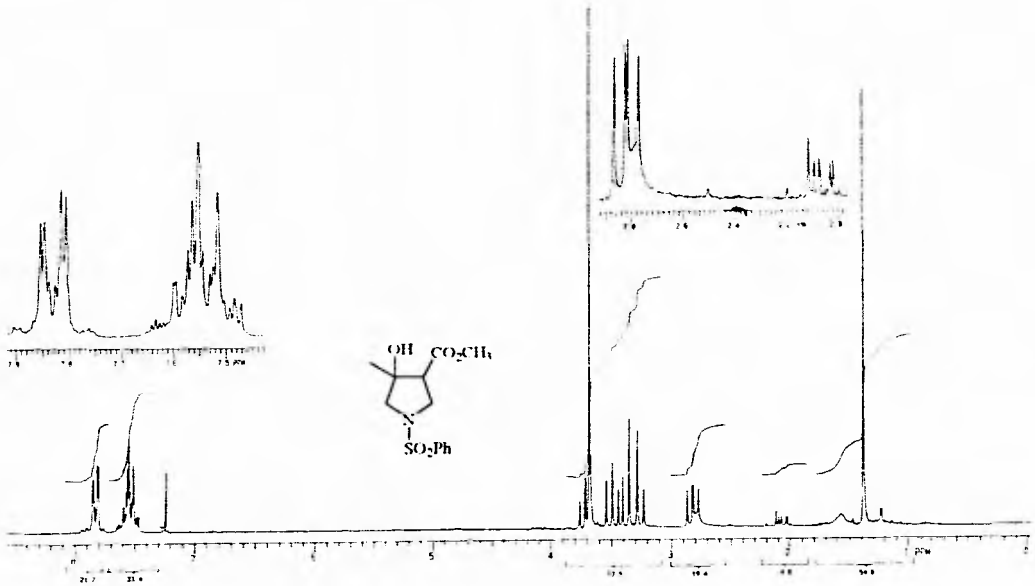
FALLA DE ORIGEN



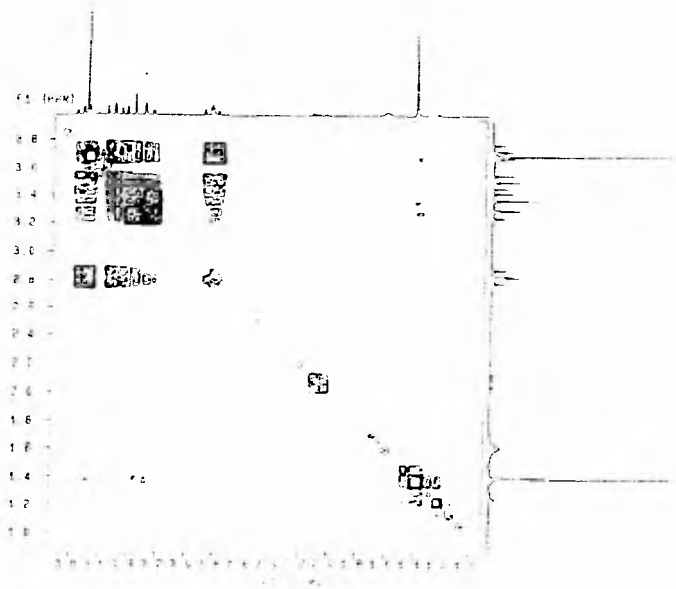
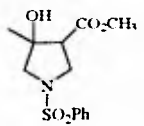




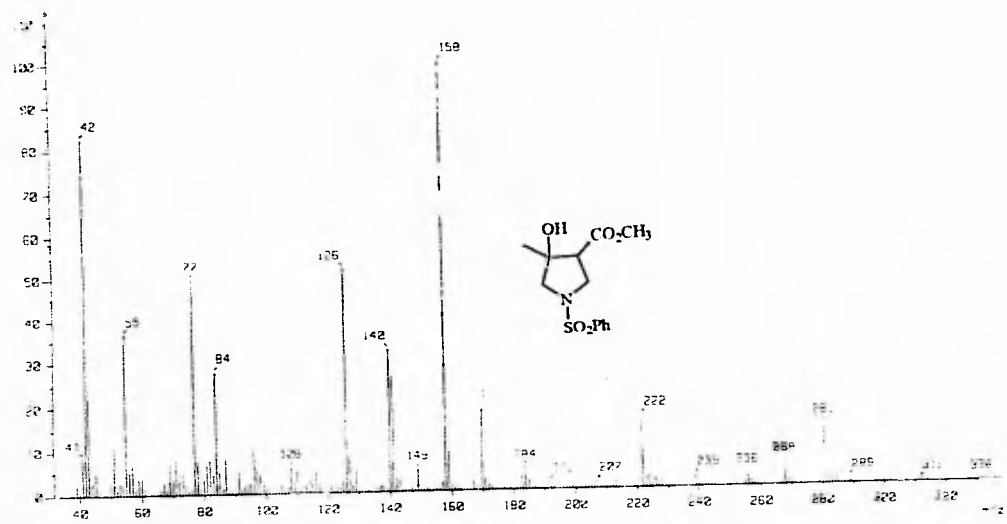
FALLA DE ORIGEN



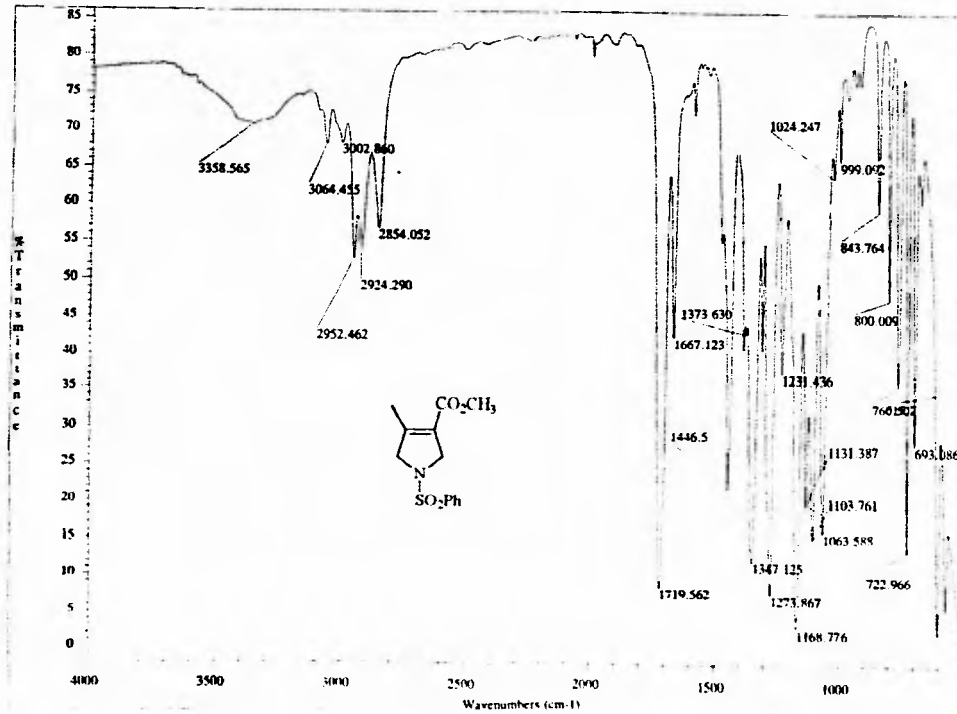
FALLA DE ORIGEN



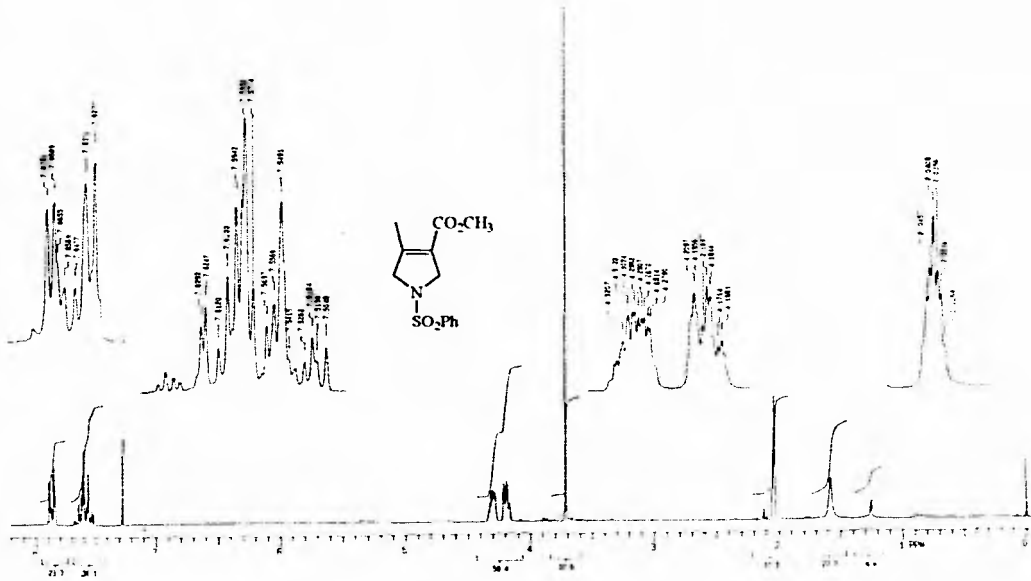
FALLA DE ORIGEN



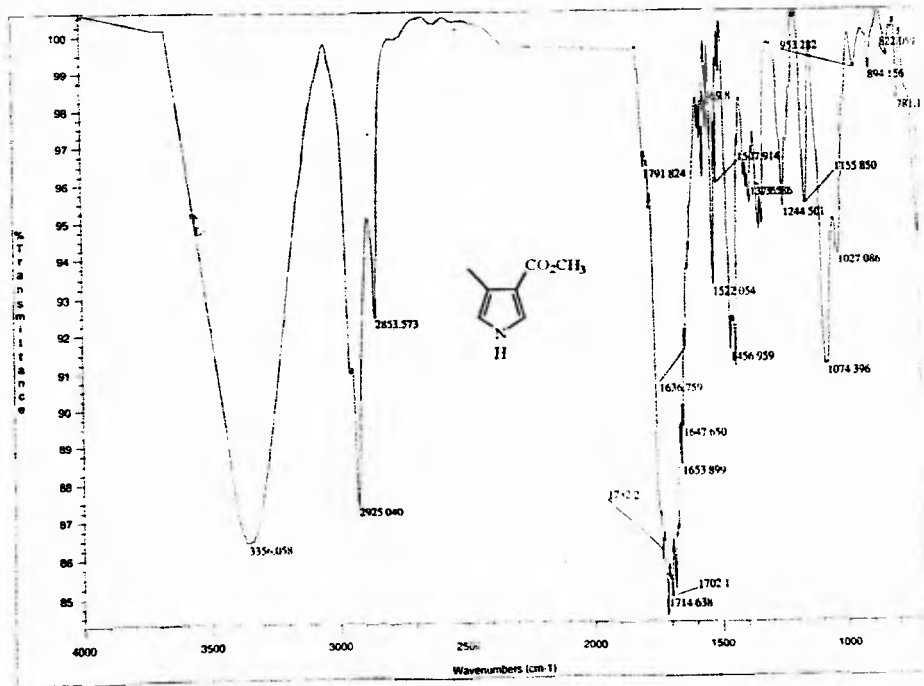
FALLA DE ORIGEN



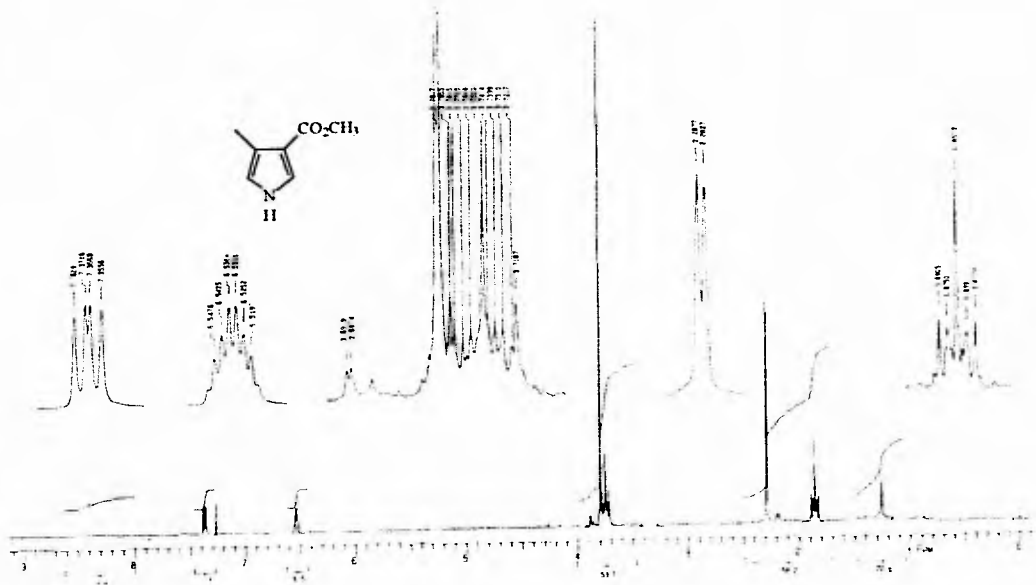
FALLA DE ORIGEN



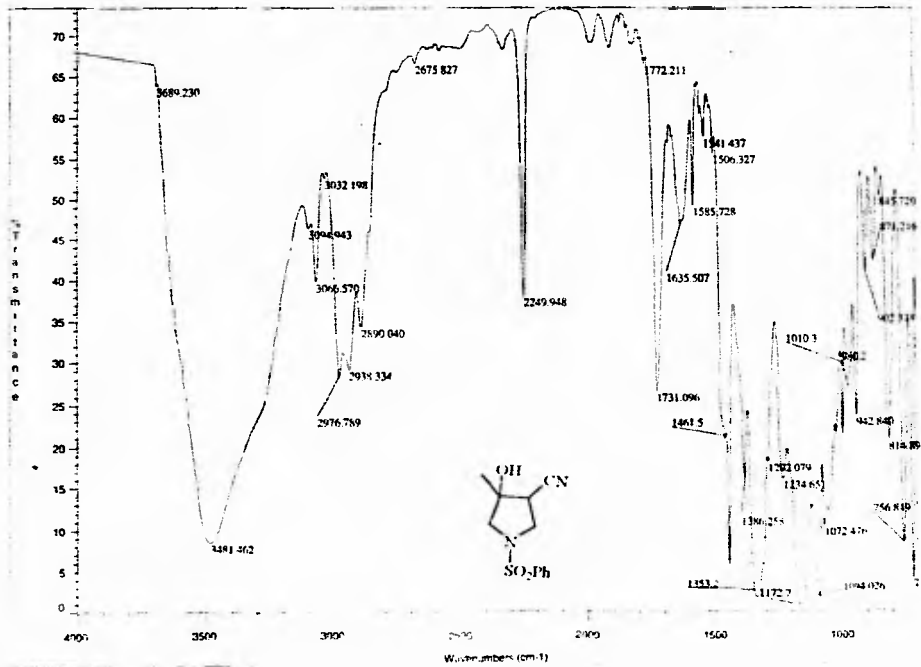
FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN

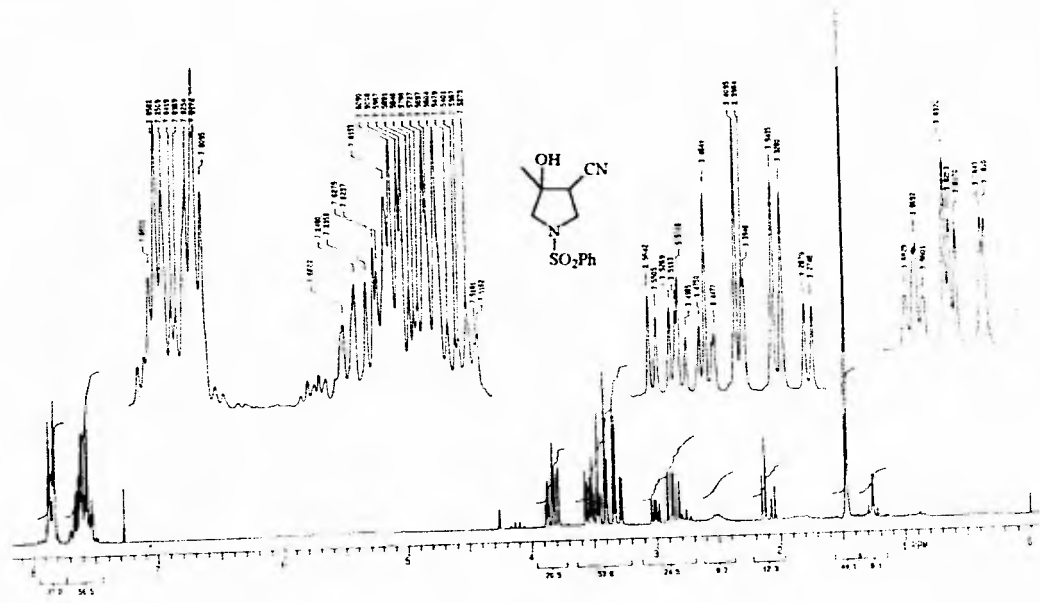


FALLA DE ORIGEN

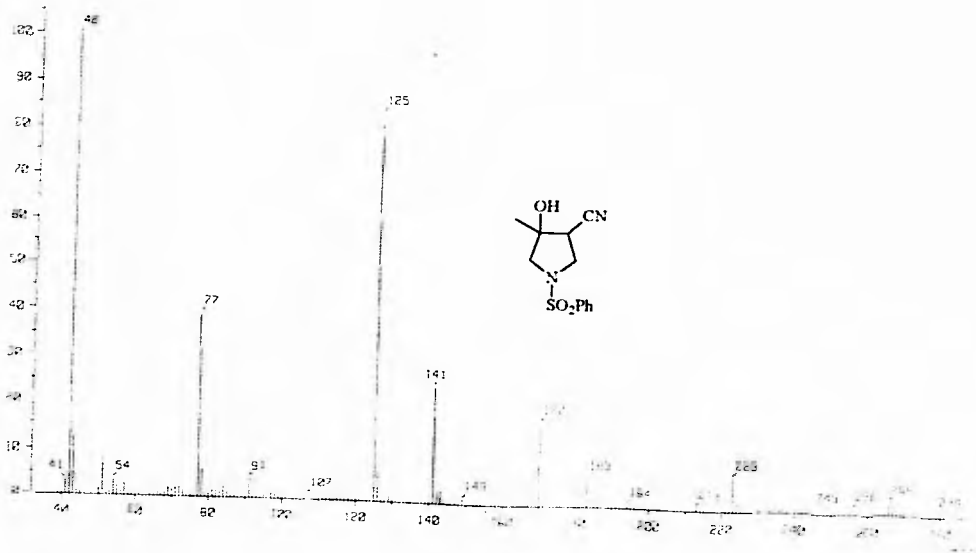


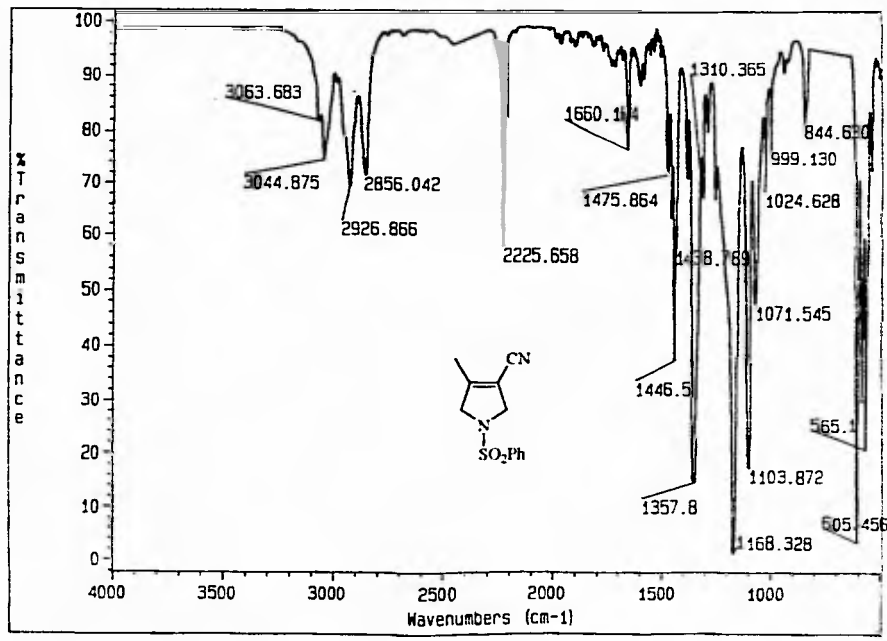


FALLA DE ORIGEN

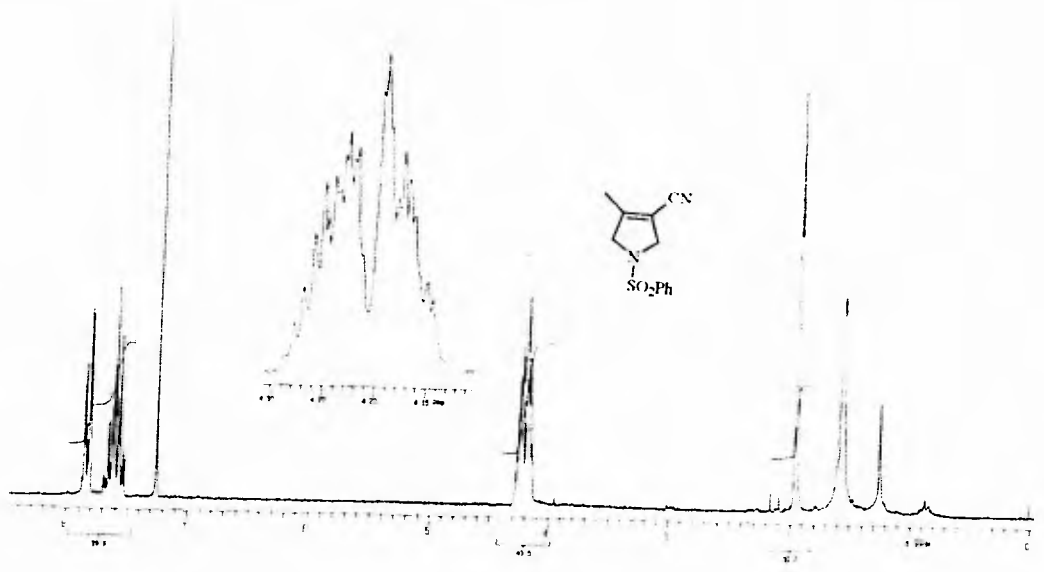


FALLA DE ORIGEN

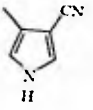




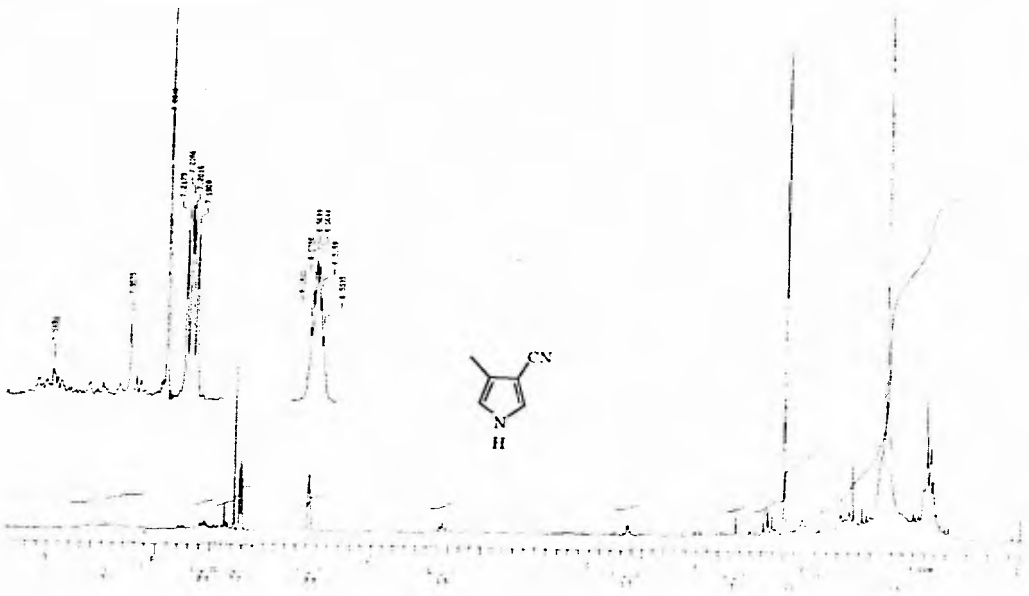
FALLA DE OXIGEN



FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN



┌

┐

└

┘