

20
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SINTESIS DE PIRROLES 3-SUSTITUIDOS Y 1,3-DISUSTITUIDOS Y APLICACION DE LOS MISMOS

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A
VENANCIO ANTONIO GUTIERREZ MALDONADO

MÉXICO, D.F.

1997



**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:

Presidente
Vocal
Secretario
1er. Suplente
2do. Suplente

Prof. GLORIA PEREZ CENDEJAS
Prof. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET
Prof. FERNANDO LEON CEDEÑO
Prof. JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA
Prof. BLAS FLORES PEREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO 203, DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE QUIMICA UNAM.

ASESOR: _____


Q. FERNANDO LEON CEDEÑO.

SUSTENTANTE: _____


VENANCIO ANTONIO GUTIERREZ MALDONADO.

AGRADECIMIENTOS:

AGRADEZCO A DIOS POR PERMITIRME LA VIDA.

ESTA TESIS SE LA DEDICO CON TODO MI AMOR Y CARINO A MI HIJO ERIC ALEJANDRO, A MI ESPOSA GREGORIA POR SU APOYO, AMOR Y COMPRESION PARA CONMIGO SIEMPRE.

A MI MADRE JOSEFINA, A MI PADRE FELIPE Y A MI HERMANO RUBEN POR GUARDARME Y DARMME TODA SU COMPRESION EN LOS MOMENTOS QUE MAS LOS NECESITE SIEMPRE.

A FERNANDO LEON POR SUS CONOCIMIENTOS, AMISTAD Y APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A TODOS MIS AMIGOS Y FAMILIARES LES DOY LAS GRACIAS.

AL Dr. EUGENE BRATOFF POR SUS CONSEJOS Y COMPRESION PARA CONMIGO Y MI FAMILIA.

AL Dr. RAFAEL POR BRINDARME SU APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A LA MEMORIA DE DON JESUS SILVA Y A SU HERMANO DON LEOPOLDO SILVA POR BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE LLEVAR A CABO MIS ESTUDIOS DE LICENCIATURA.

Indice

1.-	Introducción.	1
2.-	Métodos de síntesis.	9
3.-	Precusores acíclicos:	13
3.1.-	Aminas vinílogas.	13
3.2.-	Amino metilación.	15
3.3.-	Hidroxilformilación.	19
3.4.-	Acido fenilacético.	22
3.5.-	2-butin 1,4-diol.	23
3.6.-	Dlenos.	26
3.7.-	Aldehidos y cetonas.	31
4.-	Iluros de oxazolinás.	34
5.-	S. E. A.	37
5.1.-	Sustituyente en C-3.	37
5.2.-	Sustituyente en C-2.	40
5.3.-	Alquilación.	44
5.4.-	Trilasopropilsillio	46
6.-	Friedel-Crafts.	50
6.1.-	Cloruro de bencensulfonilo.	50
6.2.-	Reducción y deoxigenación.	51
6.3.-	Formilación Vilsmeier-Haack.	54
6.4.-	Acilación	55
6.5.-	Diisopropil-prenilo.	56
6.6.-	Tosilación.	56

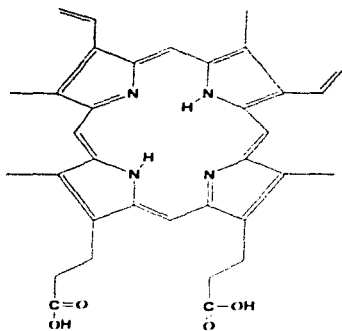
7.-	Transposición ácida.	58
8.-	Transposición básica.	60
9.-	Transposición térmica.	62
10.-	Fotocatálisis.	63
11.-	Cloración del pirrol.	68
12.-	Aniones del pirrol.	70
13.-	Ciclopropeno.	71
14.-	Reacción de Wittig.	75
15.-	Alcoxipirrolidonas.	79
16.-	Paal-Knorr.	81
16.1.-	4-hidroxipirrolidin-2-ona.	91
16.2.-	Ejemplos Paal-Knorr	92
17.-	Succinonitrilos.	98
18.-	Síntesis de Hantzsch.	102
19.-	Ejemplos.	103
19.1.-	Principios Letales.	103
19.2.-	Actividad farmacológica.	104
19.3.-	Productos naturales.	113
19.4.-	Macromoléculas.	114
20.-	Conclusiones.	122
21.-	Bibliografía.	123

INTRODUCCION

El pirrol es uno de los compuestos heterociclicos aromáticos que tienen un gran interés en el área de la síntesis en la química orgánica.

El pirrol fué aislado por primera vez en 1834 por Runge. La importancia de estos compuestos heterociclicos se deriva de las diversas aplicaciones que estos presentan.¹

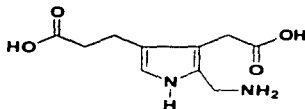
Muchos de estos compuestos llevan a cabo funciones fisiológicas importantes en plantas y animales. Por ejemplo, uno de los compuestos del pirrol que se encuentra presente en los seres vivos es la porfirina hemina, la cual es el grupo prostético de la hemoglobina, y que posee dentro de su estructura un alquilpirrol. La hemina ha desempeñado un papel importante en la elucidación estructural de las porfirinas (Figura 1).²



Hemina el grupo prostético de la Hemoglobina
y de la Mioglobina
Figura 1

Las porfirinas presentan una estructura altamente conjugada de cuatro anillos pirrólicos unidos a través de sus posiciones C-2 y C-5 mediante puentes metínicos (-C=CH-).

La unidad fundamental de la porfirina es el porfobilógeno (Figura 2).¹

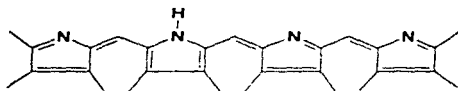


Porfobilógeno
Figura 2

Aunque la porfirina misma no existe en la naturaleza como tal, los derivados de la porfirina (ó los sistemas anulares relacionados) se encuentran en productos naturales importantes, como la hemoglobina, la clorofila y la vitamina B₁₂. El grupo hemo es el causante del color de la sangre, el cual se encuentra en las hemoglobinas, las mioglobinas, los citocromos y las peroxidases.

La clorofila, la cual es un derivado de las porfirinas, es la responsable del color verde en las plantas. En la estructura de la clorofila, los cuatro átomos de nitrógeno de los pirroles están acomplejados con el magnesio (Mg^{II}).

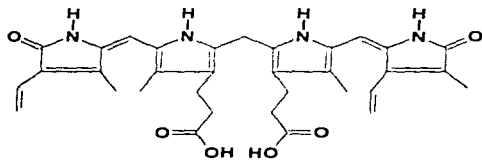
Ciertos pigmentos en la bilis de los mamíferos, los llamados pigmentos biliares, son derivados de los pirroles, (Figura 3). Los pigmentos biliares son un producto de la degradación de la hemoglobina.



Pigmento Biliar

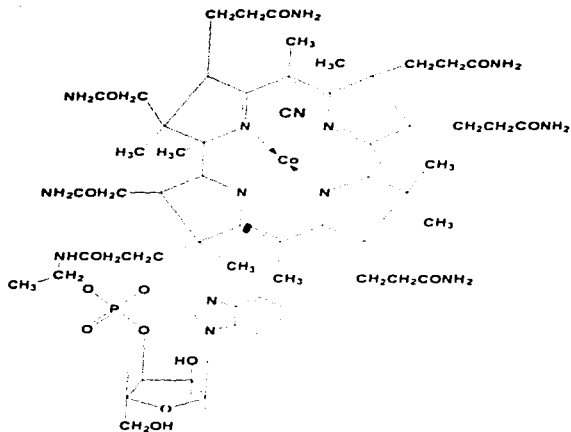
Figura 3

La bilirrubina y la biliverdina son pigmentos biliares, los cuales también se producen por la degradación de las porfirinas y las corinas (Figura 4). Dentro de estos el producto natural más importante es la vitamina B₁₂ ó la cianocobalamina (Figura 5).²



Bilirrubina

Figura 4



Vitamina B₁₂ o Cianocobalamina

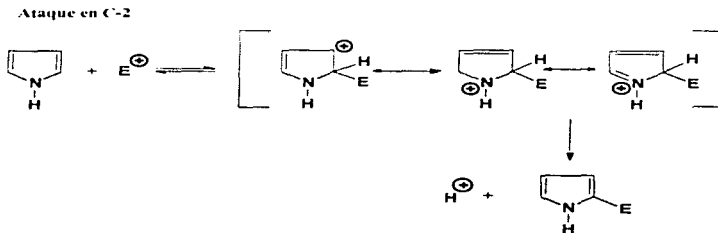
Figura 5

Como se puede observar, el pirrol y sus derivados son el núcleo básico de diversos compuestos naturales de gran importancia.³

Recientemente el uso de los pirroles en la obtención de polímeros conductores, ha incrementado la necesidad de estudiar nuevos métodos de síntesis para este anillo heterocíclico.^{4,5}

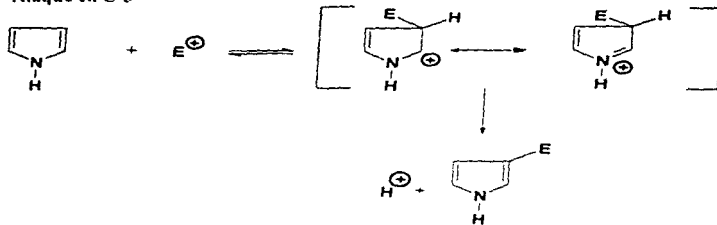
La obtención de pirroles 1,3-disustituídos y 3-sustituídos es difícil de llevar a cabo, ya que estos no se pueden obtener a través de reacciones de sustitución directa.^{6,7}

El anillo del pirrol y sus derivados son clasificados como π -excesivos, es decir ricos en electrones π , y en consecuencia son atacados con facilidad por agentes electrofílicos. En el pirrol el ataque procede preferentemente en la posición C-2, ya que el ataque en esta posición implica la formación de un intermediario en el que la carga positiva está dispersa en cuatro centros Esquema 1, mientras que el ataque en posición C-3 implica un intermediario en el que la carga positiva está dispersa en dos centros Esquema 2. Por esta razón los pirroles 3-sustituídos difícilmente se obtienen a través de reacciones de sustitución directa.⁶



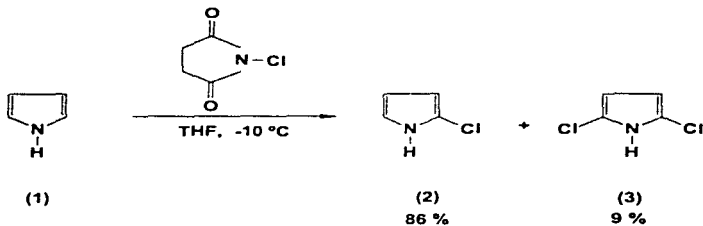
Esquema 1

Ataque en C-3

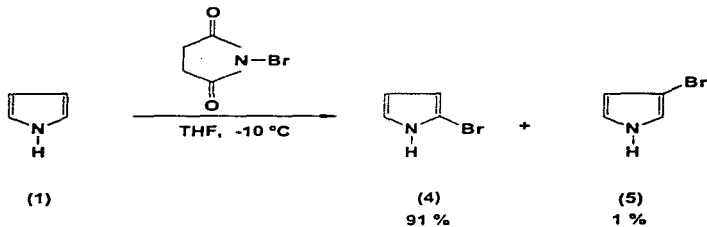


Esquema 2

Por ejemplo en la reacción de cloración del pirrol (1) con la *N*-clorosuccinimida en tetrahidrofurano a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se obtienen únicamente los dos productos de sustitución en la posición α (C-2 y C-5): el 2-cloropirrol (86%) y el 2,5-dicloropirrol (9%) Esquemas 3. En cuanto a la reacción de bromación del pirrol (1), con la *N*-bromosuccinimida en presencia de tetrahidrofurano a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se obtienen los dos posibles productos de mono sustitución: el 2-bromopirrol (91%) y el 3-bromopirrol (1%) Esquema 4.^{8, 9, 10.}



Esquema 3

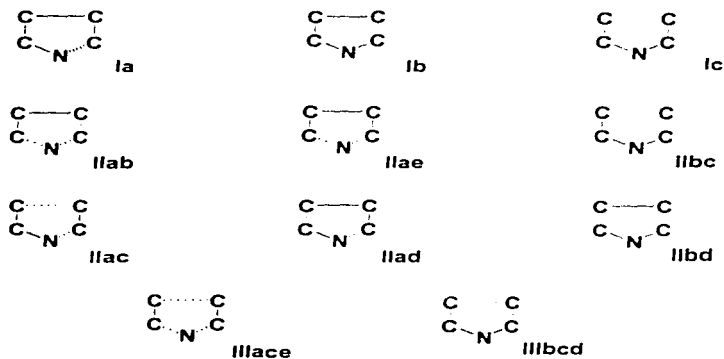


Esquema 4

En el presente trabajo monográfico de actualización, se presenta una recopilación sobre los métodos de síntesis de los pirroles 1,3-disustituídos y 3-sustituídos.

2) METODOS DE SINTESIS DE PIRROLES.

Los métodos sintéticos para llevar a cabo la obtención del pirrol, se pueden clasificar identificando los fragmentos a partir de los cuales se forma el anillo heterocíclico Esquema 5 ²



Formación del anillo pirrólico.

Esquema 5

En la síntesis de los compuestos heterocíclicos, es frecuente la formación de enlaces por la interacción de centros nucleofílicos con centros electrofílicos. Para la síntesis del anillo del pirrol, los electrófilos más utilizados son los grupos carbonilo y los grupos iminio ó imina. Otros métodos dependen de la electrofilia de enlaces múltiples carbono carbono, activados por grupos electroattractores de electrones ó de enlaces carbono halógeno.¹

Los centros nucleofílicos usualmente son aminas ó átomos de carbono nucleofílicos como los enolatos o las enaminas. Frecuentemente uno ó más de los componentes es generado *in situ*.

La formación del anillo heterocíclico se basa en la interacción de estos centros nucleofílicos y electrofílicos, para que a través de una reacción de ciclocondensación, se generen moléculas de agua, de alcoholes ó bien de aminas, las cuales son liberadas usualmente durante la ciclización. La estabilidad aromática del anillo resultante es importante en la direccionalidad (o fuerza motriz) de la reacción.²

Método.	Ejemplos.
IIac	Síntesis de pirroles de Knorr a partir de α -aminocetonas y compuestos β -dicarbonílicos
IIae	Síntesis de pirroles de Paal-Knorr por ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos
IIbd	Síntesis de pirroles por reacciones de cicloadición de iluros de oxazolína.
IIIace	Síntesis de pirroles de Hantzsch a partir de compuestos α -halocarbonílicos ó (compuestos β -dicarbonílicos) y amoniaco

Los pirroles 1,3-disustituídos y 3-sustituídos pueden ser preparados a través de las siguientes reacciones:

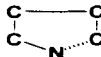
1.) Por reacciones de precursores acíclicos.
2.) Por reacciones de iluros de oxazolina y triazolina.
3.) Por reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EA).
4.) Por reacciones de Friedel-Crafts.
5.) Por reacciones de transposición catalizada por ácido.
6.) Por reacciones de transposición catalizada por base.
7.) Por reacciones de transposición térmica.
8.) Por reacciones de transposición fotocatalizada.
9.) Por reacciones de cloración del pirrol.
- 10.) Por reacciones con aminas del pirrol.
- 11.) Por reacciones de formación de carbenos como intermediarios reactivos.
- 12.) Por reacción de Wittig intramolecular seguida de una deshidrogenación.
- 13.) Por reacciones de alcoxipirrolidonas.
- 14.) Por reacciones de Paal-Knorr.
- 15.) Por reacciones con succinonitrilos.
- 16.) Por la síntesis de Hantzsch.

METODOS DE SINTESIS

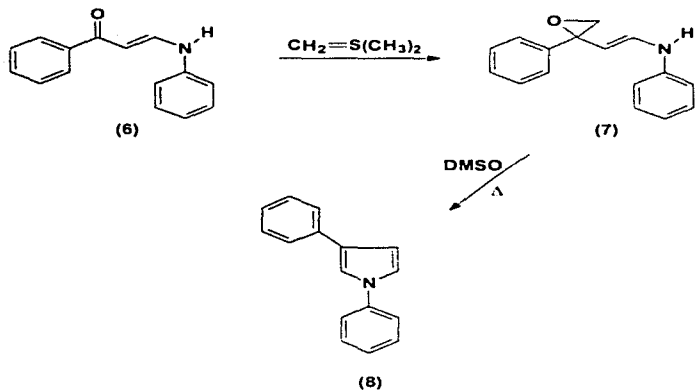
3) A PARTIR DE PRECURSORES ACICLICOS.

3.1) A partir de amidas vinilologas.

Aproximación la

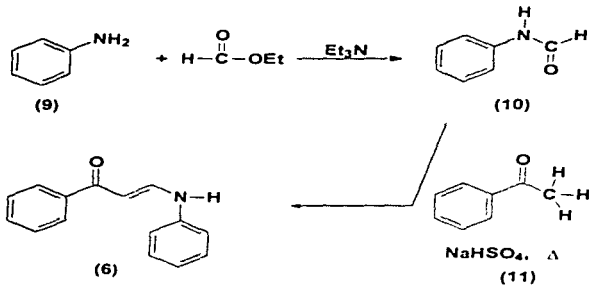


Al reaccionar las amidas vinilologas como el 1-fenil-3-(fenilamino)-1-oxo-2-propeno (**6**) con el metiluro de dimetilsulfonio, se forma el oxirano correspondiente (**7**), el cual al ser calentado a reflujo en presencia de DMSO, da lugar al 1,3-difenilpirrol (**8**) con un rendimiento del 14%.¹¹



Esquema 6

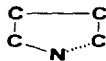
Para obtener la materia prima, el 1-fenil-3-(fenilamino)-1-oxo-2-propeno (6), se hace reaccionar a la anilina (9) con el formiato de etilo, para dar lugar a la formanilida (10). Al reaccionar la amida (10) con la acetofenona (11), en presencia del sulfato ácido de sodio y con calentamiento, se obtiene la materia prima (6).^{12, 13, 14.}



Esquema 7

3.2) A través de una aminometilación.

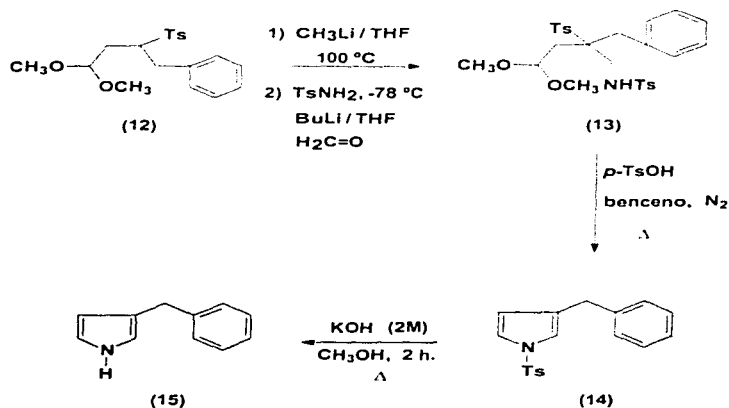
Aproximación la



El dimetilacetal del 4-fenil-3-tosilbutanal (12), se hace reaccionar con metil-litio en tetrahidrofurano, bajo atmósfera de nitrógeno, y una vez que se genera el carbanión, este se trata con la tosiamina y el formaldehído, en presencia de n-butililitio y de tetrahidrofurano a -78°C , para formar el dimetil acetal del 4-fenil-3-

tosilaminometil-3-tosilbutanal (**13**) con un rendimiento del 76%. El compuesto (**13**), al ser calentado a reflujo, en presencia del ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, en atmósfera de nitrógeno y utilizando como disolvente benceno, da lugar al 1-tosil-3-bencilpirrol (**14**) con un rendimiento del 80%.

Al reaccionar el 1-tosil-3-bencilpirrol (**14**) con hidróxido de potasio y metanol, con calentamiento a reflujo por 2 h., se lleva a cabo la hidrólisis de la sulfonamida, formándose así el 3-bencilpirrol (**15**) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.^{15, 16}

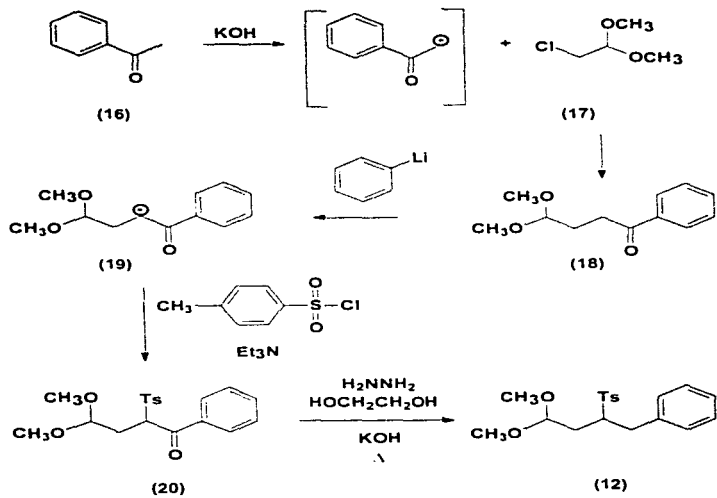


Esquema 8

La obtención de la materia prima (12) se lleva a cabo a partir de la acetofenona (16), la cual se hace reaccionar con una base para generar el carbanión correspondiente.

La reacción de este carbanión con el dimetil acetal del cloroacetaldehído (17), da lugar al dimetilacetal del 4-fenil-4-oxo-butanal (18), Esquema 9.

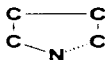
Al reaccionar el dimetilacetal (18) con fenillitio, se genera el carbanión (19). La adición del cloruro de *para*-toluensulfonilo sobre el carbanión (19) da lugar al compuesto (20). Al llevar a cabo una reducción Wolff-Kishner sobre el compuesto (20), a través de la modificación de Huang-Minlon, se obtiene el dimetilacetal del 4-fenil-3-tosilbutanal (12).^{17, 18}



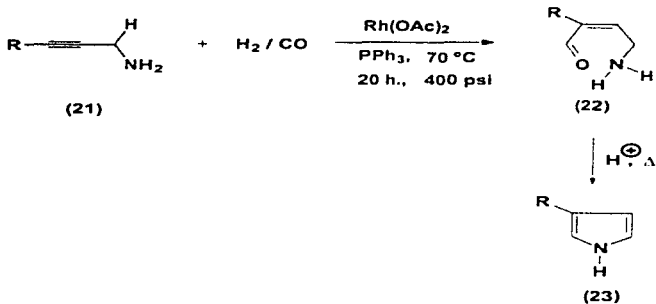
Esquema 9

3.3) A través de una hidroformilación.

Aproximación la



A través de una reacción de hidroformilación se obtienen los pirroles 3-sustituídos (**23**), los cuales se forman al hacer reaccionar a la β -alquilamina (**21**) con el gas de síntesis (hidrógeno-monóxido de carbono) en presencia del acetato de rodio y de la trifenilfosfina a 70 °C durante 20 h, para formar el aldehído 4-amino-2,3-insaturado-2-sustituído (**22**), el cual se cicliza en medio ácido para formar los pirroles 3-sustituídos (**23**) correspondientes, obteniéndose estos compuestos con buenos rendimientos Tabla 1 .¹⁹

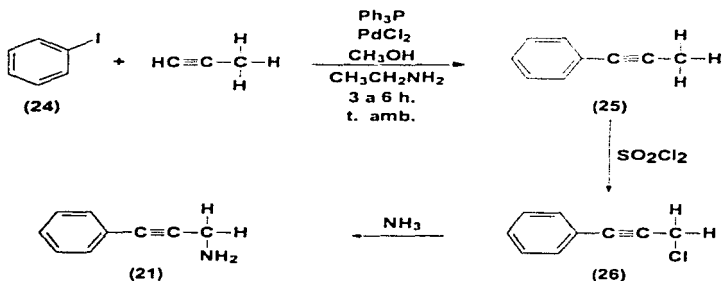


Esquema 10

Tabla 1

R:	% Rendimiento:
Ph	85
<i>p</i> -CH ₃ Ph	90
Bu	50

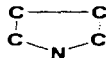
La obtención de la materia prima para la ruta sintética anterior el 1-fenil-3-amino-1-propino (21), se lleva a cabo al hacer reaccionar al iodobenceno (24) con el 1-propino en presencia de la trifenilfosfina, del cloruro de paladio, del metanol y la etilamina por 6 h, obteniendo el 1-fenilpropino (25), el cual al reaccionar con cloruro de sulfurilo da lugar al compuesto clorado en la posición 3 (26). Al hacer reaccionar al compuesto (26) con amoníaco, se obtiene la materia prima (21).^{20, 21.}



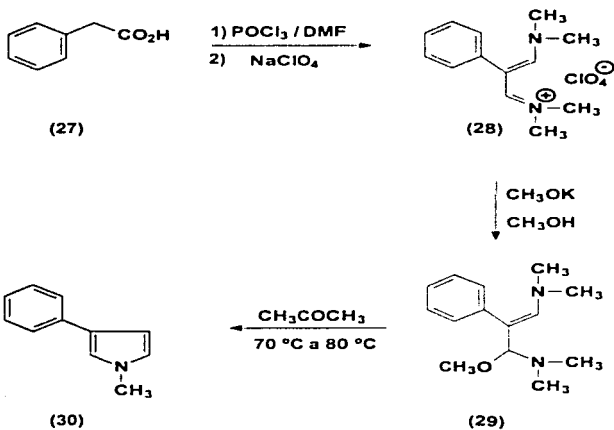
Esquema 11

3.4) A partir del ácido fenilacético.

Aproximación Ib



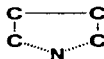
Los 3-anilpirroles se pueden sintetizar a través de una reacción de ciclización, partiendo del ácido fenilacético (27) el cual se hace reaccionar con el oxiclورو de fosforo (Cl_3PO) y la dimetilformamida (DMF), para que a través de la reacción de formilación de Vilsmeier-Haack, se forme la sal de iminio correspondiente, la cual al ser tratada con el perclorato de sodio (NaClO_4), da lugar al perclorato de 2-fenil-3-(dimetilamino)alidien-(N,N-dimetil)amonio (28). El compuesto (28) se hace reaccionar con el metóxido de potasio (CH_3OK) en metanol, para dar lugar a la enamina (29), la cual al calentarse con acetona entre 70 y 80 °C forma un metiluro. Este metiluro a través de una reacción de ciclocondensación, da lugar al 1-metil-3-fenilpirrol (30), con un rendimiento del 70%.²²



Esquema 12

3.5) A partir del 2-butin-1,4-diol.

Aproximación Ilae.



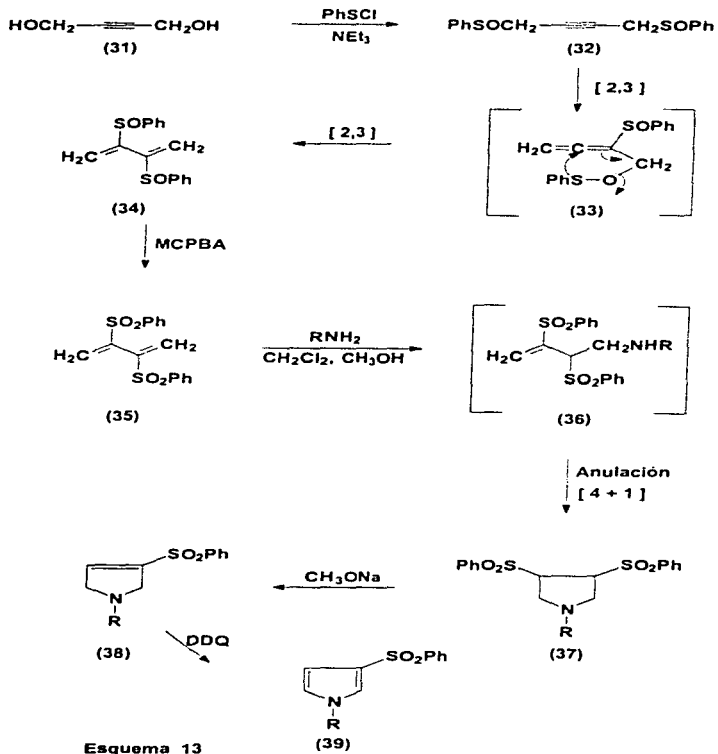
Al tratar el 2-butin-1,4-diol (**31**) con el cloruro de bencensulfenilo, se forma el éster disulfenato intermediano (**32**), el cual sufre rápidamente una doble transposición sigmatrópica-[2,3] (**33**), para dar lugar al disulfóxido (**34**)

El compuesto (**34**) es oxidado fácilmente al compuesto (**35**) con ácido *m*-cloro-perbenzoico (MCPBA) con un excelente rendimiento. El compuesto (**35**), al ser tratado con varias aminas primarias usando como disolvente una mezcla de cloruro de metileno y metanol (1:1), da lugar al compuesto (**36**), llevándose a cabo una reacción de anulación [4+1], a través de la cual se obtiene la pirrolidina (**37**).

Cuando el compuesto (**37**) es tratado con metóxido de sodio, (CH_3ONa), da lugar a la Δ^3 -3-sulfonil- Δ^1 -pirrolina (**38**), la cual al ser calentada en presencia de DDQ, forma el pirrol correspondiente (**39**), con un buen rendimiento Tabla 2.²³

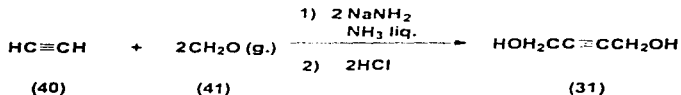
Tabla 2

R:	% Rendimiento:
CH_2Ph	100
<i>n</i> -Bu	93
$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	92
$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	98
$\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_4$ ó OCH_3	90



Esquema 13

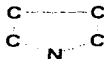
El 2-butin-1,4-diol (31) se puede obtener a través de la reacción del acetileno (40) con la sodamida y una vez que se genera el acetiluro, se pasa a través de la solución formaldehído gaseoso (41), amoníaco y ácido clorhídrico, para obtener 2-butin-1,4-diol (31).^{24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}



Esquema 14

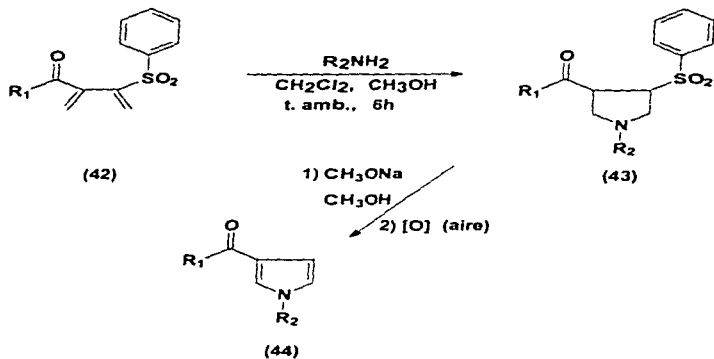
3.6) A partir de dienos.

Aproximación IIae



Utilizando como materia prima un 1,3-butadieno sustituido (42), este se hace reaccionar con una amina alifática, empleando como disolventes diclorometano/metanol, se forma como intermediario la γ^3 -pirrolina (43), la cual se purifica por cromatografía en columna. Antes de que se descomponga, se deshidrosulfona con metóxido de sodio/metanol y después de una oxidación

aérea, se obtiene el 3-acil-1-alquilpirrol (44) con rendimientos que van del 53% al 79% Tabla 3.³¹



Esquema 15

Tabla 3

R ₁ :	R ₂ :	% Rendimiento:
CH ₃	Bu	60
CH ₃	<i>i</i> -Bu	53
CH ₃	<i>s</i> -Bu	58
CH ₃	<i>t</i> -Bu	60
CH ₃	PhCH ₂	55
CH ₃	CH ₂ (CH ₂) ₂ OH	56
Ph	<i>i</i> -Bu	79
Ph	<i>t</i> -Bu	76

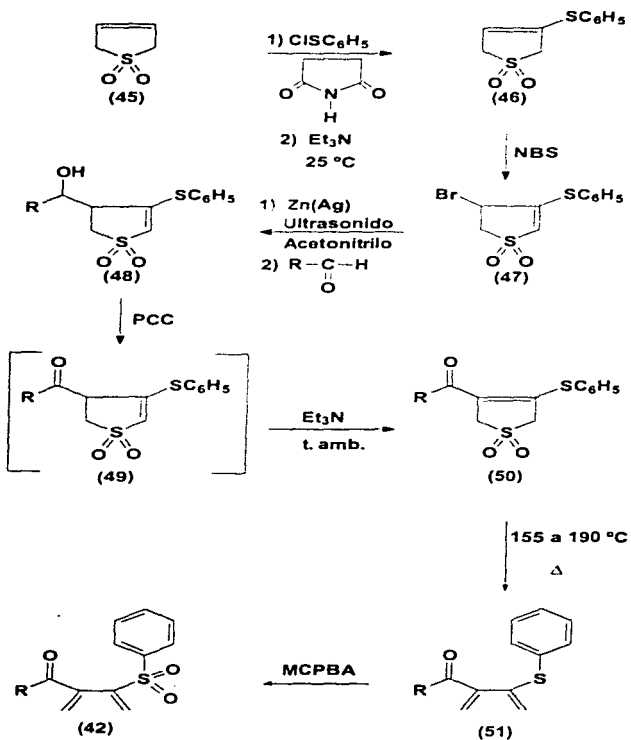
La materia prima del Esquema 15, el compuesto (42), se puede obtener a través de la secuencia sintética mostrada en el Esquema 16. La materia prima que se utiliza es la sulfona (45), la cual se hace reaccionar con el cloruro de bencensulfenilo en presencia de la succinimida y después con la trietilamina, para formar la sulfona sustituida (46). Al llevar a cabo la reacción de bromación con la N-bromosuccinimida sobre el compuesto (46), se obtiene la sulfona bromada (47).

A continuación se lleva a cabo la formación de un compuesto organo zinc, al tratar a la sulfona con una aleación de zinc-plata y al hacer reaccionar a este carbanión con diferentes aldehidos se obtiene el alcohol (48). La oxidación del alcohol con clorocromato de piridinio da lugar a la enona (49), la cual es un compuesto poco estable, por lo que una vez que se genera *in situ* se hace reaccionar con trietilamina a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (50). Por pirólisis de la sulfona (50) a 155 - 190 °C, se obtiene el correspondiente dieno (51), el cual al reaccionar con el ácido *meta*-cloroperbenzoico da lugar al 1,3-butadieno-2,3-disustituido correspondiente (42), con buenos rendimientos

Tabla 4.^{32, 33}

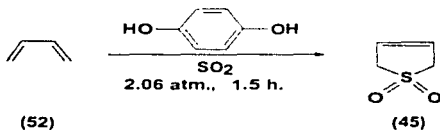
Tabla 4

R:	Alcohol %	Enona %	Dieno %
CH ₃	88	81	80
CH ₃ CH ₂	92	90	92
(CH ₃) ₂ CH	88	93	94
C ₆ H ₅	85	86	64
(CH ₃) ₃ C	61	74	80



Esquema 16

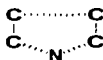
La sulfona (45) se puede obtener a partir del butadieno (52), el cual se hace reaccionar con el dióxido de azufre a presión reducida y a una temperatura de 100 °C por 1.5 h. en presencia de hidroquinona como antioxidante, para obtener así la sulfona (45).^{34, 35.}



Esquema 17

3.7) A partir de Aldehídos y Cetonas.

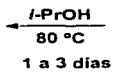
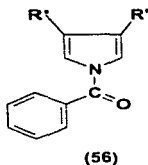
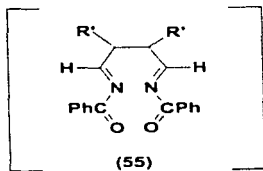
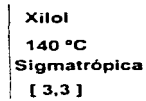
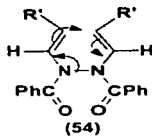
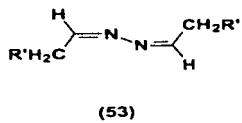
Aproximación IIIace.



Las azinas enolizables de aldehidos ó cetonas (53) (las cuales se obtienen a partir de los compuestos carbonilicos apropiados y la hidrazina), sirven como materias primas para formar las N,N-dibenzoiliminas (55), las cuales se forman *in situ* a partir de las azinas (53), que al ser tratadas con cloruro de benzoilo en presencia de piridina, forman las N,N-dibenzoildienaminas (54). Estas dienaminas al ser calentadas a reflujo con xileno (140 °C), a través de una reacción permatrópica [3,3], da lugar al compuesto (55). Al tratar el compuesto (55) con isopropanol, a 80 °C de 1 a 3 días, se obtiene el 1-benzoilpirrol sustituido (56) en las posiciones 3 y 4 Tabla 5.³⁶

Tabla 5

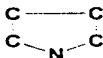
Compuesto Carbonilico R':	Rendimiento del Pirrol %:
Ciclohexanona	90
Acetona	30
Propanal	20
Butanal	35



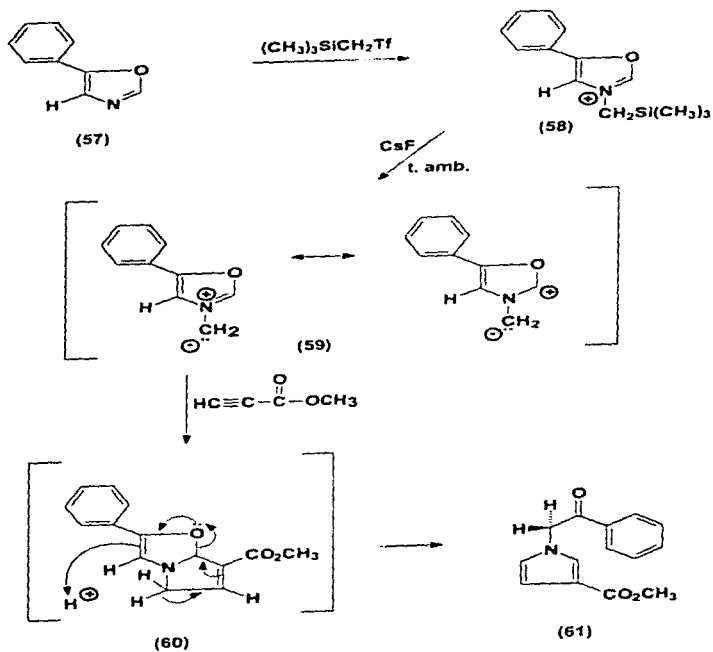
Esquema 18

4) ILUROS DE OXAZOLINA Y TIAZOLINA.

Aproximación IIdb

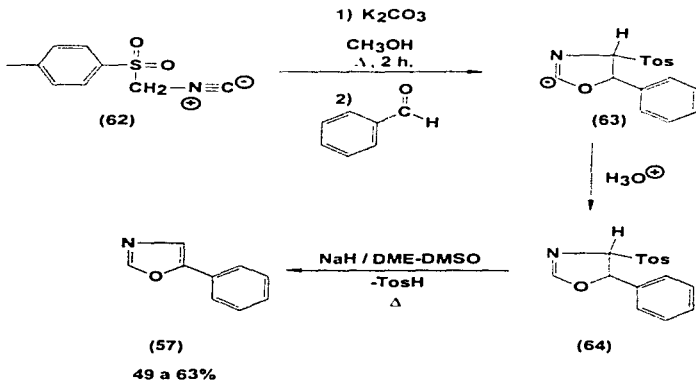


A través de la siguiente secuencia sintética se generan como intermediarios iluros del 5-feniloxazol (**59**), al hacer reaccionar un azol-1,3 (**57**) con el trifluorometilsulfonato de trimetilsilmetilo (ó triflato de trimetilsilmetilo), se forma la sal de iminio correspondiente, el triflato del 5-fenil-3-trimetilsilil metil oxazolio (**58**). Al tratar el compuesto (**58**) con fluoruro de cesio, se obtiene el iluro (**59**), el 3-metiluro del 5-fenil-3-oxazolio, el cual va actuar como un compuesto 1,3-dipolar en una reacción de cicloadición [3+2] con el propiolato de metilo, para dar lugar al producto de cicloadición (**60**), el cual a través de una tautomeria cetoenólica, da lugar al 1-benzoilmetil-3-metoxicarbonilpirrol (**61**) con un rendimiento del 80 al 90%. ^{37, 38.}



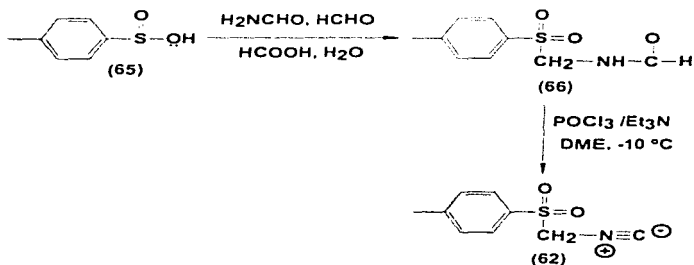
Esquema 19

La materia prima para la aproximación sintética del Esquema 20, se puede obtener a partir del Tosilmetilsocianuro (62), el cual al reaccionar primero con el carbonato de potasio y luego con el benzaldehído, en presencia de metanol con calentamiento a reflujo por 2h., da lugar al anión de la 4-tosil-5-feniloxazolina (63), esta al reaccionar con un ácido da lugar a la 4-tosil-5-feniloxazolina (64). Al hacer reaccionar al compuesto (64) con hidróxido de sodio en dimetoxietano y dimetilsulfoxido, con calentamiento, se obtiene el 5-feniloxazol con un rendimiento del 91% (57).^{39, 40, 41, 42.}



Esquema 20

La materia prima, el tosilmetilisocianuro (**TosMic**) (**62**), se obtiene al hacer reaccionar ácido *para*-toluensulfínico con formaldehído y formamida (**65**), en presencia de ácido acético y agua, para obtener la *para*-N-(tosilmetil)formamida (**66**). Al hacer reaccionar el compuesto (**66**) con oxidloruro de fósforo y trietilamina, en presencia del 1,2-dimetoxietano a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el Tosilmetilisocianuro (**62**).⁴³



Esquema 21

5) SUSTITUCION ELECTROFILICA AROMATICA.

5.1) Introducción directa del sustituyente en C-3.

En fase gaseosa el ataque electrofílico de especies deficientes como el metilo, o bien carbocationes como el etilo, el *ter*butilo y el 2-(fenil)seleno)alilo, los

cuales son generados radiolíticamente, presentan una mayor tendencia hacia la sustitución β (ó posición C-3) del anillo del pirrol. Este comportamiento se ha explicado en base a cálculos de orbitales moleculares.^{44, 45, 46.}

Además por calculos MNDO se encontró que la posición C-3 presenta una mayor densidad electrónica hacia las sustituciones hidrogeno-deuterio en el pirrol, empleando el ácido trifluoroacético en su determinación.^{47, 48, 49.}

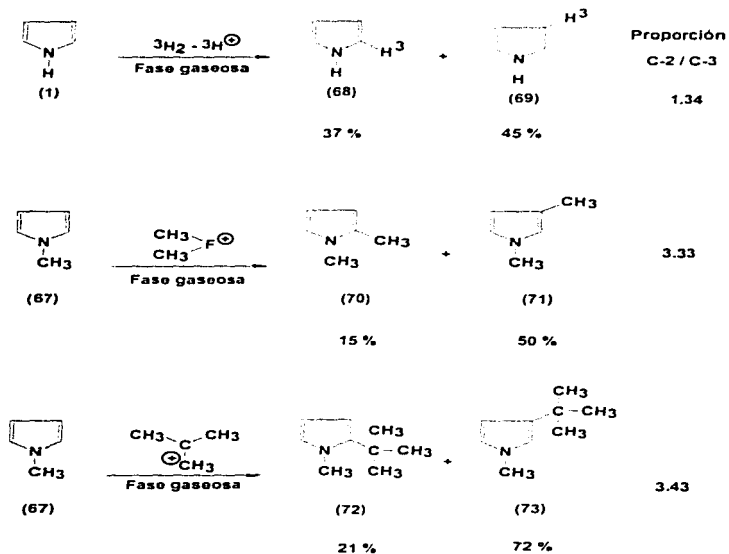
Las densidades electrónicas π calculadas (SCF MO) para el pirrol, son las siguientes:



	N	C-2	C-3
Clark ⁵⁰	1.6553	1.0848	1.0854
Clementi ⁵¹	1.6589	1.0752	1.0953

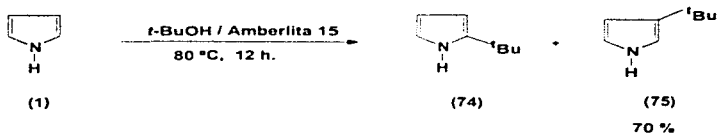
Aunque se observan diferencias en estos datos, los calculos de Clark y Clementi concuerdan que en las posiciones C-3 y C-2 hay una alta densidad electrónica π y en consecuencia se esperaría que la sustitución electrofílica ocurra principalmente en las posiciones C-3 y C-2. Sin embargo, estos cálculos son considerando la reacción en fase gaseosa y precisamente esto es lo que se

observa cuando se llevan a cabo las reacciones de SeA sobre el pirrol en dicha fase.



Esquema 22

Empleando *ter*-butanol y la resina de intercambio iónico Amberlita 15, se introduce el grupo *ter*-butilo en la posición 3 del pirrol (1), obteniéndose el 3-*ter*-butilpirrol (75) con un rendimiento del 70%.^{52, 53}



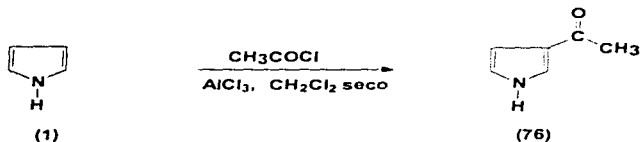
Esquema 23

5.2) Síntesis dirigidas por un sustituyente presente en la posición 2.

Como ya se mencionó anteriormente (pag. 6-7), en general en solución los grupos electrofílicos atacan a la posición C-2 del pirrol, por lo que una sustitución electrofílica posterior produce una mezcla de pirroles. Si el grupo presente en C-2 es electroattractor, predomina por lo regular el isómero 2,4-disustituido sobre el 2,5-disustituido. El grupo presente en C-2 debe transformarse con facilidad al ácido carboxílico, o bien al aldehído correspondiente, ya que el paso final de la síntesis es la remoción del grupo orientador por medio de una reacción de descarboxilación. Lo anterior está limitado a los sustituyentes que deben ser

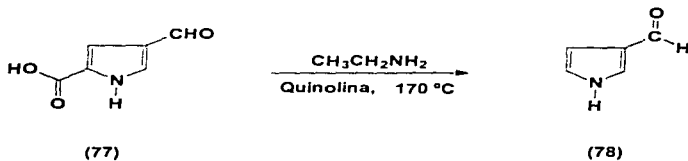
buenos grupos removibles, como el ácido, el éster, el ciano, el formilo, el acetilo y el tricloroacetilo. En particular los grupos ciano, tricloroacetilo y los derivados de las sales de azafulvinio conducen a los resultados más satisfactorios, como se muestra en la preparación del 3-acetilpirrol, del 3-formilpirrol y del 3-cianopirrol.^{7,54.}

55



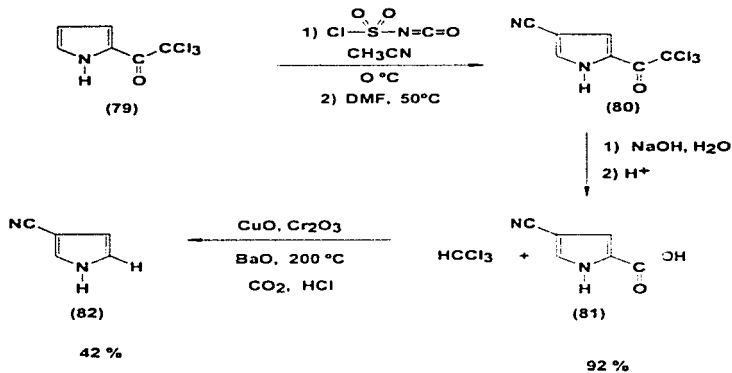
El 3-acetilpirrol (76) se obtiene con un rendimiento del 80%

Esquema 24



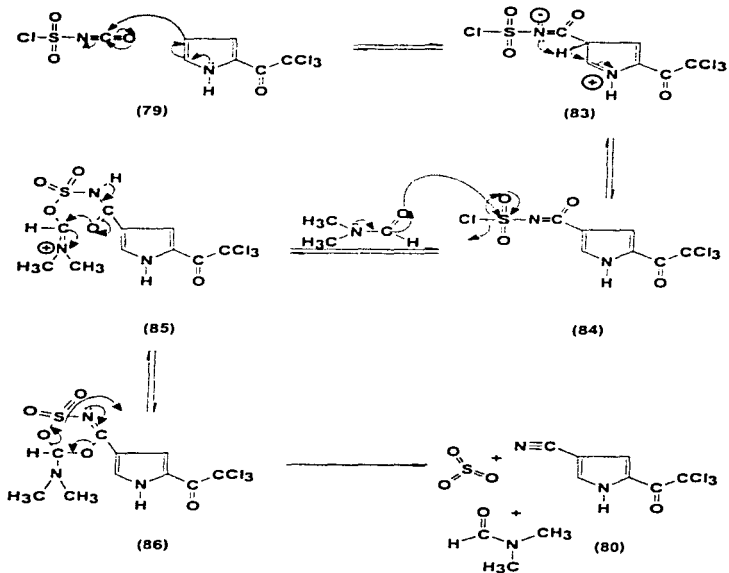
El 3-formilpirrol (78) se obtuvo con un rendimiento del 76%

Esquema 25



Esquema 26

La formación del 4-ciano-2-tricloroacetilpirrol (80), a partir del 2-tricloroacetilpirrol (79), por la reacción de este último con el isocianato de clorosulfonilo, se explica a través del mecanismo de reacción que se muestra en el Esquema 27.⁵⁶
57.



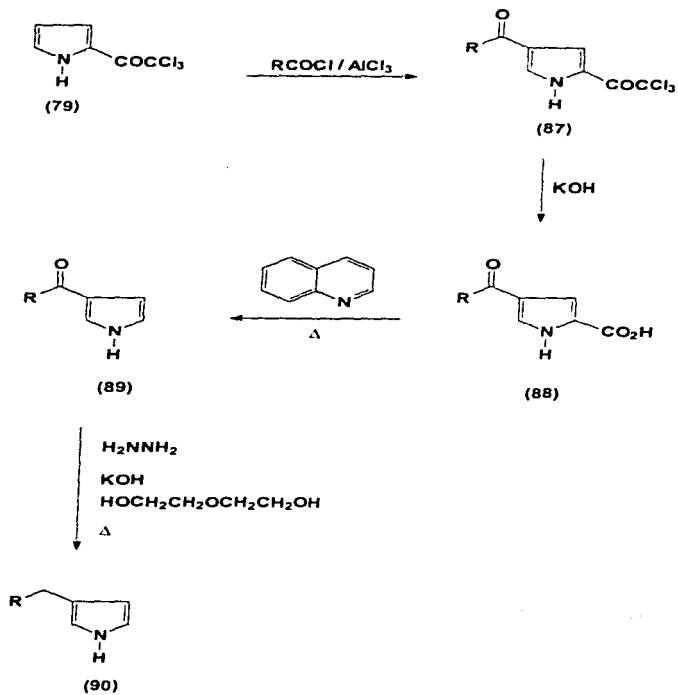
Esquema 27

5.3) Alquilación.

En el Esquema 28 se muestra una ruta sintética para obtener 3-alquilpirroles, a partir del tricloroacetilpirrol (79), el cual a través de una reacción de acilación de Friedel-Crafts, da lugar al 3-acil-2-tricloroacetil pirrol (87) (ver inciso 5.4), el compuesto (87) al reaccionar con el hidroxido de potasio (KOH) da lugar al ácido 3-acil-2-pirrolcarboxílico (88). La de carboxilación del compuesto (88) se lleva a cabo en presencia de la quinolina o del etilenglicol al vacío, dando el 3-acilpirrol (89). Con el 3-acilpirrol (89) se lleva a cabo la modificación de Huang-Minlon a la reducción de Wolf-Kishner, para formar el 3-alquilpirrol (90) correspondiente, Tabla 6.⁵⁸

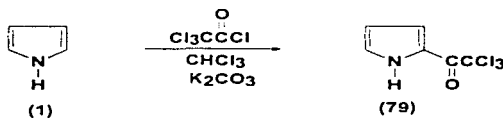
Tabla 6

R:	% Rendimiento
H	73
CH ₃	49
C ₂ H ₅	46
n-C ₃ H ₇	53
n-C ₄ H ₉	45
n-C ₅ H ₁₁	44



Esquema 28

La materia prima para la síntesis del Esquema 28, el tricloroacetilpirrol (79), se puede obtener al hacer reaccionar al pirrol (1) con el cloruro de tricloroacetilo en presencia de cloroformo y de carbonato de potasio.⁵⁹



Esquema 29

5.4) Reacción con el grupo triisopropilsililo.

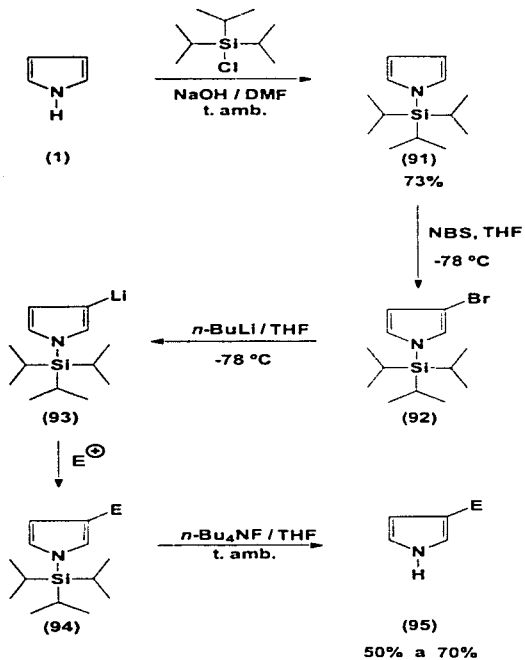
En otra estrategia sintética para obtener pirroles 3-sustituídos, se ha utilizado el grupo triisopropilsililo, como un grupo orientador de la SeA hacia el carbono 3, el cual se introduce en la posición 1 del anillo del pirrol. La formación del 1-triisopropilsililpirrol (92), se lleva a cabo al reaccionar cloruro de triisopropilsilicio y pirrol (1), en presencia de hidruro de sodio en dimetilformamida (DMF). Al llevar a cabo una reacción de sustitución electrofílica, esta ocurre

principalmente en la posición β , debido al impedimento estérico que presenta el grupo triisopropilsililo, gracias al cual se ven protegidas las posiciones α frente al ataque del electrófilo.

Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el 1-trisopropilsililpirrol (**91**) con N-bromosuccinimida, en tetrahidrofurano, a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se forma el derivado 3-bromotrisopropilsililpirrol (**92**) con un rendimiento del 65%.


Este derivado 3-bromado experimenta un intercambio rápido metal-halógeno con *n*-butilitio en presencia de tetrahidrofurano para formar el compuesto 3-litiotrisopropilsililpirrol (**93**). El pirrol litiado en la posición 3, al ser tratado con un agente electrofílico, como el yoduro de metilo, ó el cloruro de trimetilsililo, ó el cloruro de acetilo, ó la dimetilformamida, forma el compuesto correspondiente (**94**).

Al hacer reaccionar al compuesto (**94**) con el fluoruro de tetra-*n*-butilamonio ($n\text{Bu}_4\text{NF}$) en tetrahidrofurano, se forma el fluoruro de triisopropilsililo, obteniéndose el pirrol 3-sustituido correspondiente (**95**), con rendimientos del 50 al 70% Esquema 30 Tabla 7.^{60, 61, 62, 63, 64, 65.}



Esquema 30

Tabla 7

E:	% Rendimiento:
CH ₃	92
Si(CH ₃) ₃	87
COOH	88
CHO	82
COCH ₃	61
CH ₂ OH	73
C ₁₈ H ₁₇	88
C(OH)C ₅ H ₅	48
	69

6) REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS.

6.1) A partir del 1-bencensulfonilpirrol.

En otra aproximación, el grupo bencensulfonilo se introduce en la posición 1 del pirrol. La presencia de dicho grupo, da lugar a una disminución en la reactividad del anillo heterocíclico.

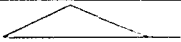
El grupo bencensulfonilo es uno de los sustituyentes con mayor aplicación en la formación de pirroles sustituidos en la posición C-3, debido a que proporciona una buena selectividad durante la sustitución electrofílica y además se puede eliminar fácilmente mediante una hidrólisis básica. De esta manera se han preparado una gran variedad de 3-acilpirroles.⁶⁶

La reacción de acilación se lleva a cabo utilizando catalizadores tales como el tricloruro de aluminio ($AlCl_3$), el tetracloruro de titanio ($TiCl_4$) y el cloruro férrico ($FeCl_3$).

La formación del 1-bencensulfonilpirrol (**96**), se lleva a cabo al reaccionar el cloruro de bencensulfonilo con el pirrol (**1**), en presencia del hidruro de sodio en dimetilformamida, para formar el compuesto (**96**). El grupo bencensulfonilo, aparte del impedimento estérico, disminuye la reactividad del anillo heterocíclico, debido a la formación del grupo sulfonamida. Al reaccionar el compuesto (**96**) con los agentes acilantes como los cloruros de ácido ($RCOCl$) ó los anhídridos de ácido ($(RCO)_2O$) en presencia de tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) como catalizador y de

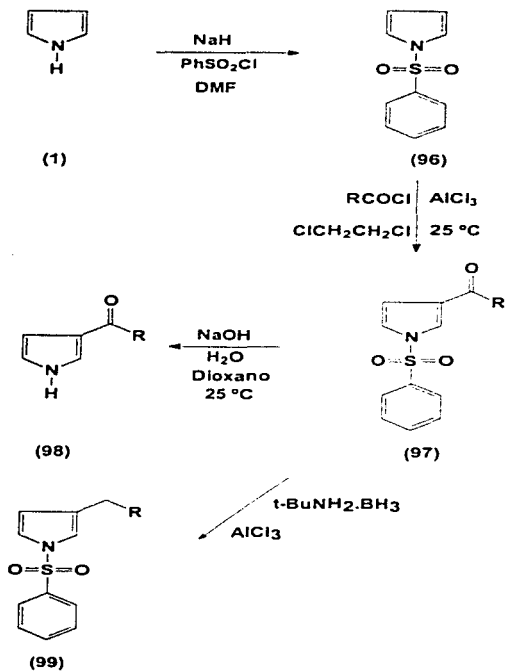
dicloroetano como disolvente, se forma el compuesto 3-acil-1-bencensulfonilpirrol (**97**). A partir del compuesto (**98**), el grupo bencensulfonilo es removido fácilmente mediante una reacción de hidrólisis básica, produciendo el pirrol 3-sustituido (**98**) con un rendimiento prácticamente cuantitativo Esquema 31 Tabla 8.^{67, 68, 69}

Tabla 8

R:	% Rendimiento
-CH ₃	93
-Ph	93
	100

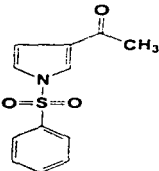
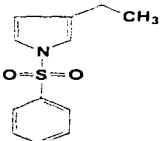
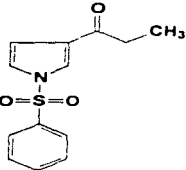
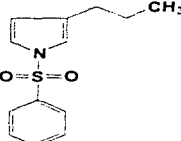
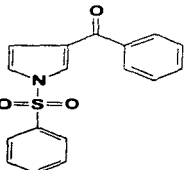
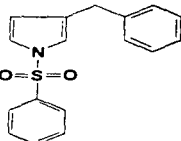
6.2) Reducción ó desoxigenación de la cadena lateral.

Por otro lado el compuesto (**97**) se reduce con el complejo de borano-terbutilamina en presencia de tricloruro de aluminio (t-BuNH₂-BH₃ / AlCl₃), formándose así el 3-alquilpirrol (**99**) con rendimientos del 43 al 88% Esquema 31 Tabla 9.⁷⁰



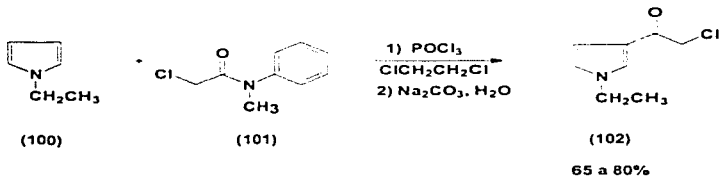
Esquema 31

Tabla 9

Acilpirrol:	Alquilpirrol:	% Rendimiento:
 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-acetylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and an acetyl group (-C(=O)CH₃) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-propylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and a propyl group (-CH₂CH₂CH₃) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	88
 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-propionylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and a propionyl group (-C(=O)CH₂CH₃) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-propylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and a propyl group (-CH₂CH₂CH₃) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	79
 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-benzoylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and a benzoyl group (-C(=O)C₆H₅) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	 <p>Chemical structure of N-phenyl-2-benzylpyrrole-1-sulfonamide. It consists of a pyrrole ring with a phenyl group attached to the nitrogen atom and a benzyl group (-CH₂C₆H₅) attached to the 2-position of the pyrrole ring. A sulfonamide group (-SO₂-) is attached to the nitrogen atom.</p>	43

6.3) Formilación a través de la reacción de Vilsmeier-Haack.

La reacción de formilación de Vilsmeier-Haack sobre derivados del pirrol (**100**), se ha llevado a cabo con el oxiclorigenato de fósforo (Cl_2PO) y derivados N,N-disustituídos del clorocarbamato (**101**). La reacción se lleva a cabo en presencia de 1,2-dicloroetano, por 12 horas. La orientación de la SiA es hacia la posición 3, debido al impedimento estérico del reactivo acilante. El producto de la SeA se hidroliza con una solución de carbonato de sodio al 30%, obteniéndose el 3-(2'-cloroacetil-1-etilpirrol) (**102**) con rendimientos del 65 al 80%.⁷¹



Esquema 32

6.4) Acilación.

La acilación de Friedel-Crafts se puede llevar a cabo sobre pirroles que tengan un sustituyente electrotractor como el grupo acilo.

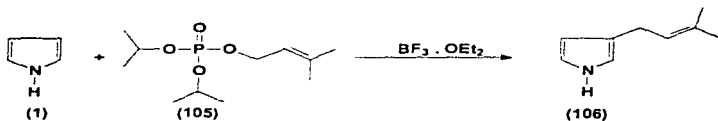
El 1-etil-3-pentanoilpirrol se obtiene cuando se hace reaccionar el 1-etilpirrol (100) con el cloruro de pentanoilo (103), en presencia de tricloruro de aluminio y diclorometano, formándose así el compuesto (104). La reacción de acilación se llevo a cabo en la posición 3, por el impedimento estérico tanto del reactivo acilante como del sustrato.⁷²



Esquema 33

6.5) Reacción con el fosfato de diisopropil-prenilo.

Si se emplea otro ácido Lewis se forman otros productos. Por ejemplo en la alquilación del pirrol (1) con fosfato de diisopropilprenilo (PDIPP) (105) en presencia de eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), se forman el 3-prenilpirrol (106) como producto principal, con un rendimiento del 60% Esquema 34.⁷³

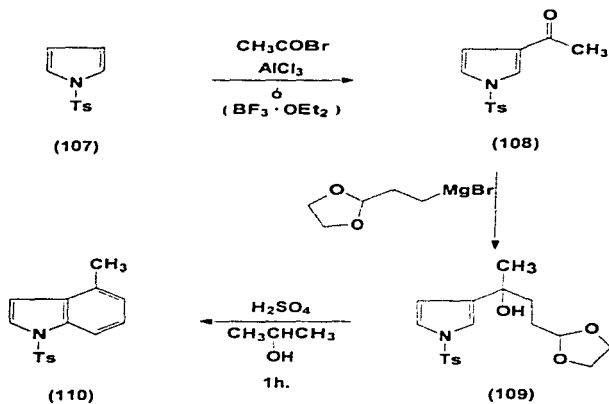


Esquema 34

6.6) N-tosilación.

A partir del 1-tosilpirrol (107), a través de una acilación Friedel-Crafts, se obtiene el 3-acetilpirrol (108), el cual al reaccionar con el reactivo de Grignard (el

bromuro de 2-(1,3-dioxanil)-2'-etilmagnesio se forma el alcohol terciario (109), el cual a través de una hidrólisis ácida y una posterior ciclización, permite obtener el indol (110). La reacción de hidrólisis y ciclización se lleva a cabo con ácido sulfúrico y en presencia del 2-propanol. El indol se obtiene con rendimientos del 66 al 82%.^{74, 75.}

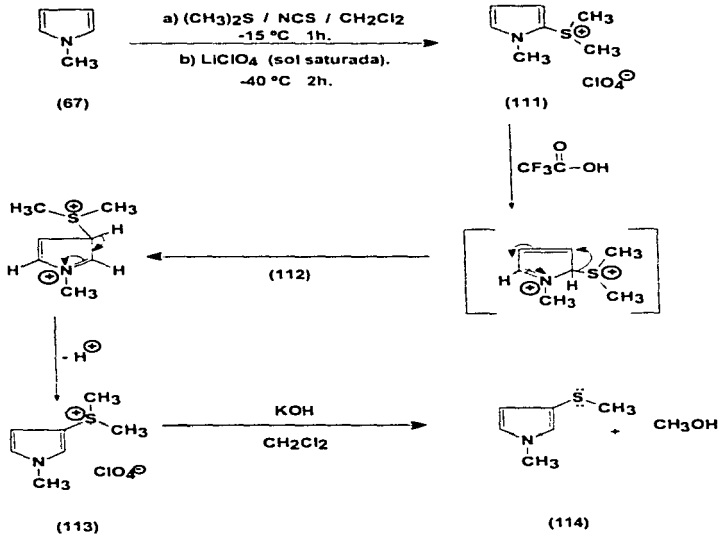


Esquema 35

7) TRANSPOSICION CATALIZADA POR ACIDO.

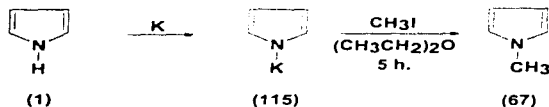
En el anillo del pirrol, la catalisis ácida da lugar a la migración de los grupos acilo, halógeno, sulfonilo, sulfenilo y sulfinilo de la posición C-2 (ó α) a la posición C-3 (ó β). Las condiciones de reacción son drásticas, y requieren de varias horas de calentamiento. Otro factor importante es la naturaleza del ácido que se utiliza para llevar a cabo esta migración.

Por ejemplo en la reaccion de sustitución electrofílica aromática con el 1-metilpirrol (67), en presencia del dimetilsulfóxido y de la N-clorosuccinimida (NCS) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1h. y posteriormente a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2h., en dicloroetano y una solución de perclorato de litio se obtiene la sal del perclorato de 1-metil-2-pirrolsulfonio (111). Este intermediario se calienta a reflujo de 2 a 4 h., en presencia del ácido trifluoroacético, llevándose a cabo en este momento la migración de la posición 2 a la 3 (112). Como se puede ver en el Esquema 36, se forma el intermediario (113). Este intermediario se hidroliza con potasa al 30% en diclorometano, a una temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y por un tiempo de 1.5 h., formándose así el 1-metil-3-(dimetilsulfonio)pirrol (114) con un rendimiento del 57 al 80%. Esta reacción nos indica que el producto cinético es el pirrol-2-sustituído y que el producto termodinámico es el pirrol-3-sustituído.^{76, 77, 78}



Esquema 36

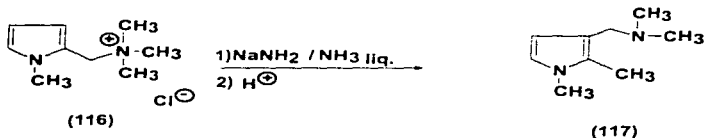
La síntesis de la materia prima del Esquema 36, el N-metilpirrol (67), se obtiene cuando se hace reaccionar al pirrol (1) con potasio, obteniéndose de esta manera el N-anión (115). Este compuesto (115) se hace reaccionar con yoduro de metilo en presencia de eter etílico por 5 h., para que se obtenga el N-metilpirrol con un rendimiento del 50% (67).⁷⁹



Esquema 37

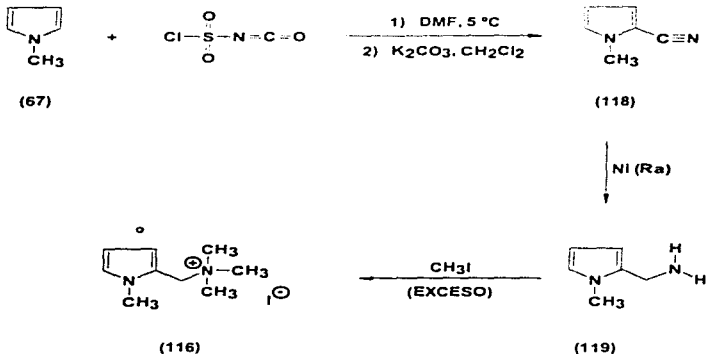
8) TRANSPOSICION CATALIZADA POR BASE.

Esta transposición es del tipo Sommelet-Hauser, pero en los ejemplos descritos se llega al producto 1,2,3-*trans*ustituido (117).⁷



Esquema 38

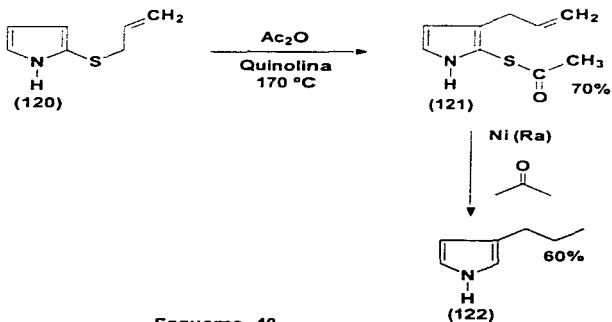
La síntesis de la materia prima del Esquema 38 se lleva a cabo cuando se hace reaccionar el 1-metilpirrol (67) con clorosulfonilisocianato en presencia de dimetilformamida a 5 °C y el aducto así obtenido se trata con carbonato de potasio anhidro en diclorometano, obteniendo el compuesto sustituido en la posición 2 (118). Posteriormente se lleva a cabo una reducción con Niquel Raney, obteniendo el compuesto (119), el cual a través de una reacción de metilación exhaustiva de Hoffman da lugar a la materia prima (116).⁸⁰



Esquema 39

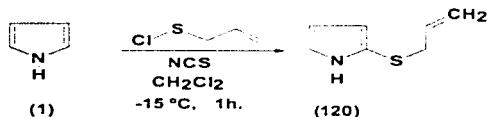
9) TRANSPOSICION TERMICA.

La obtención de pirroles 3-sustituídos a partir de los 2-sustituídos, se puede llevar a cabo a través de una transposición del tipo tio-Claisen, como por ejemplo con el 2-allylpirrol (120), el cual al hacerlo reaccionar con quinolina a 170 °C, en presencia de anhídrido acético, da lugar al producto (121), siendo este un sólido estable, que se obtuvo con un rendimiento del 70%. A través de una reducción con Nickel Raney en acetona, se forma el 3-*n*-propilpirrol (122), con un rendimiento del 60%.⁷



Esquema 40

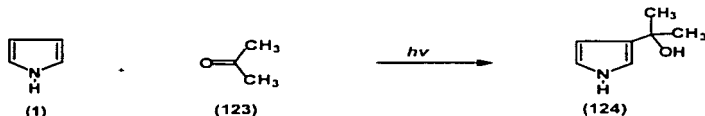
La materia prima del Esquema 40 se puede obtener a través de la reacción del pirrol (1) con el 1-propen-3-clorosulfóxido y la N-clorosuccinimida a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, por una hora en diclorometano, obteniéndose así el sulfuro (120).⁷⁷



Esquema 41

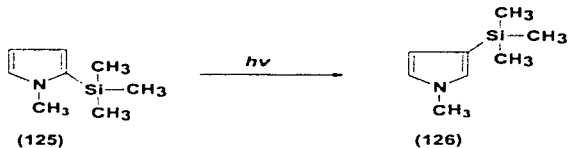
10) TRANSPOSICION FOTOCATALIZADA.

La reacción de adición de aldehídos ó cetonas (123) al pirrol (1), bajo irradiación con luz ultravioleta, da como producto principal el alcohol correspondiente (124), con rendimientos del 20 al 30%. Sin embargo se requieren tiempos de irradiación muy largos.⁸¹



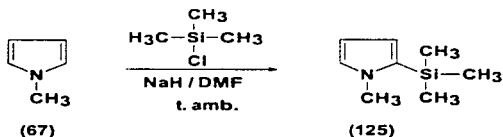
Esquema 42

Por ejemplo, en la reacción de fotólisis del 2-trimetilsilil-1-metilpirrol (**125**) en presencia de pentano desgasado, con una presión media y una lámpara de mercurio, se irradia por 50 minutos, formándose así el 3-trimetilsilil-1-metilpirrol (**126**) con un rendimiento del 84%.⁸²



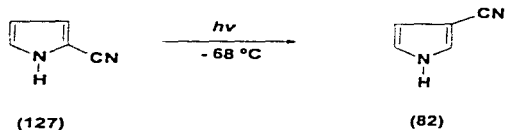
Esquema 43

La síntesis de la materia prima del Esquema 43, el 2-(trimetilsilil)-1-metilpirrol (**125**), se lleva a cabo a partir del 1-metilpirrol (**67**), el cual se hace reaccionar con el cloruro de trimetilsilicio en presencia de hidruro de sodio y dimetilformamida.⁸³



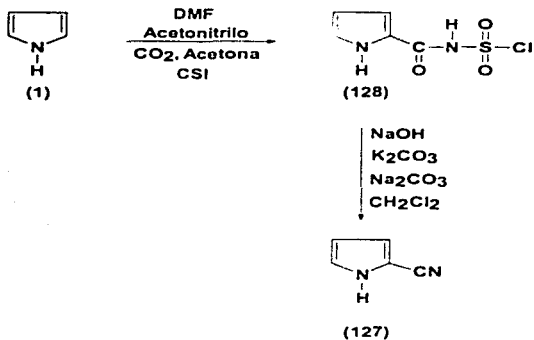
Esquema 44

La irradiación del 2-cianopirrol (127) con luz, da lugar al 3-cianopirrol (82), con un rendimiento del 55%. Para que no ocurra la isomerización del 3-cianopirrol se debe de llevar a cabo la reacción a una temperatura de $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁵⁴



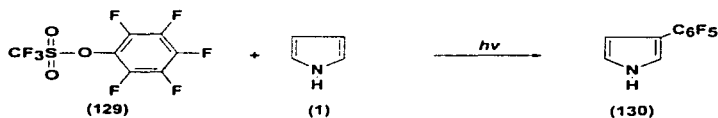
Esquema 45

La síntesis de la materia prima del Esquema 45 se lleva a cabo al reaccionar el pirrol (1) con el isocianato de clorosulfonilo en acetonitrilo, en presencia de dimetilformamida a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose el compuesto (128), el cual se hace reaccionar en presencia de diclorometano, hidróxido de sodio y carbonato de potasio anhidro para obtener el 2-cianopirrol (127) Esquema 27.^{56, 57.}



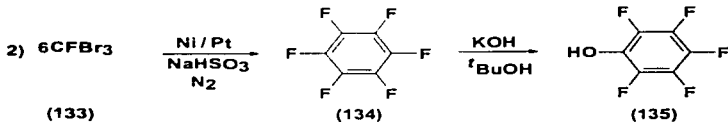
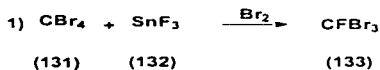
Esquema 46

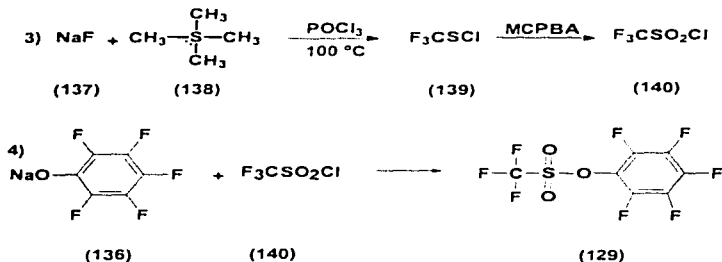
La reacción del trifluorometilsulfonato del pentafluorofenilo (129), con el pirrol (1), a través de una reacción de fotólisis en metanol, por 16 h., da lugar al 3-pentafluorofenilpirrol (130), con un rendimiento del 80%.⁵⁵



Esquema 47

La síntesis de la materia prima del Esquema 47 se lleva a cabo al hacer reaccionar el tetrabromuro de carbono (131) con el trifluoruro de estaño (132) y con bromo, para obtener el tribromofluorometano (133). Al calentar el compuesto (133) en presencia de níquel y platino como catalizadores, y de bisulfito de sodio, bajo una atmosfera de nitrógeno, se obtiene el hexafluorobenceno (134). A través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto (134), la cual se lleva a cabo con potasa en presencia de *ter*-butanol, se obtiene el pentafluorofenol (135). Al hacer reaccionar el compuesto (135) en presencia de bicarbonato de sodio, se obtuvo la sal (136). Por otro lado, se hicieron reaccionar el fluoruro de sodio (137) y el tetrametilsulfurano (138), en presencia de oxiclورو de fósforo, para obtener el cloruro de trifluorometilsulfenio (139), el cual al reaccionar con el ácido metacloroperbenzoico, dió lugar al cloruro de trifluorometilsulfonilo (140). Finalmente el cloruro de trifluorometilsulfonilo (140) se hizo reaccionar con la sal (136), para dar lugar al trifluorometilsulfonato del pentafluorofenilo (129).^{86, 87, 88, 89}



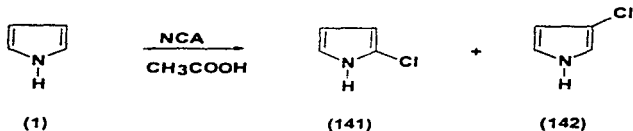


Esquema 48

11) REACCION DE CLORACION DEL PIRROL.

La síntesis del 3-cloropirrol se puede llevar a cabo de dos maneras diferentes.

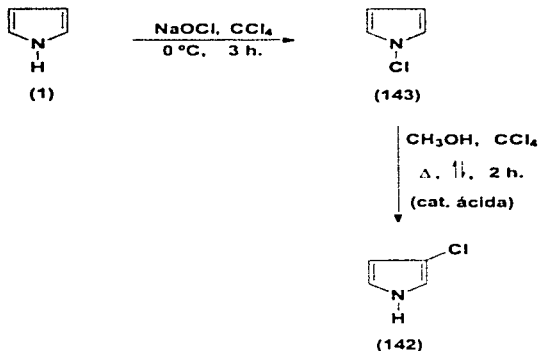
a) A través de la cloración directa del pirrol (1) con la N-cloroacetamida en presencia del ácido acético, formándose el 3-cloropirrol (142) con un rendimiento del 8% y el 2-cloropirrol (141) con un rendimiento del 32%.⁹⁰



Esquema 49

b) La segunda consiste en la reacción del pirrol (1) con una solución acuosa de hipoclorito de sodio a pH=13, en presencia de tetracloruro de carbono (CCl_4), de 2 a 3 h., bajo agitación y a una temperatura de 0 °C. Bajo estas condiciones se forma el compuesto (143), el 1-cloropirrol, con un rendimiento del 65 a 72%.

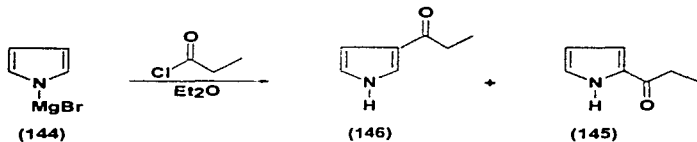
Si el compuesto (143) se trata con una solución de tetracloruro de carbono y de metanol, con calentamiento a reflujo por 2 h., se forma el 3-cloropirrol (142) con un rendimiento del 13%.⁹⁰



Esquema 50

12) REACCION CON ANIONES DEL PIRROL.

Otra aproximación para obtener los pirroles sustituidos en la posición 3, hace uso de aniones del pirrol. Por ejemplo, si se hace reaccionar al pirrol (1) con el bromuro de metilmagnesio, se forma el bromuro de 1-pirrolmagnesio (144), el cual al hacerlo reaccionar con el cloruro de propanoilo, en presencia de éter etílico, da lugar al producto sustituido en posición 2 (145) (aproximadamente en un 20%) y al producto 3-sustituido (146) (aproximadamente en un 6%). El resto es materia prima sin reaccionar.^{91, 92}



Esquema 51

13) FORMACION DEL PIRROL A PARTIR DE CICLOPROPANOCARBOXALDEHIDOS, USANDO CARBENOS COMO INTERMEDIARIOS.

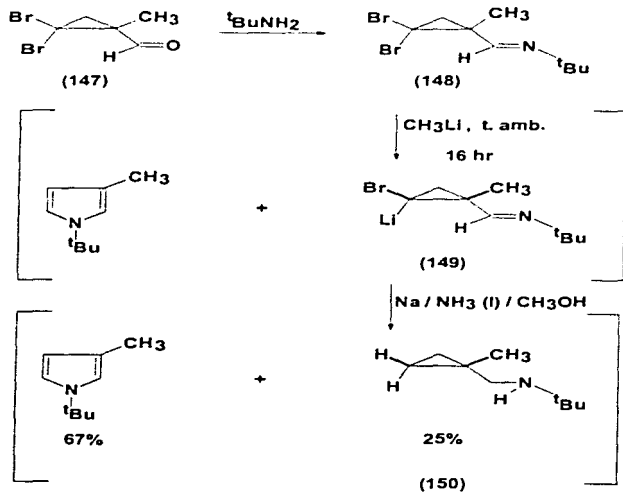
Aproximación Ilae.



Al hacer reaccionar al 2,2-dibromo-1-metilciclopropilaldehído (147), con la *ter*-butilamina, se forma la imina correspondiente (148) con un rendimiento del 68%.

La imina (148) se hace reaccionar a temperatura ambiente con metillitio (CH_3Li) por 16 h., formándose así una mezcla de productos, la cual está

constituida por el pirrol 3-sustituido y el compuesto monobromado (149). Esta mezcla se trata con sodio en presencia de amoníaco líquido, en metanol, para que se obtenga el 1-*ter*-butil-3-metilpirrol y el 1-*ter*-butilaminometil-1-metilciclopropano (150), con un rendimiento del 67% y 25% respectivamente.⁹³

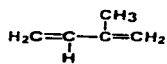


Esquema 52

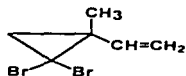
La materia prima para la síntesis del Esquema 52, el 2,2-dibromo-1-metilciclopropilaldehído (147) se puede obtener a partir del 2-metil-1,3-butadieno (151), el cual se hace reaccionar con el dibromocarbeno en presencia de ter-butóxido de potasio, para formar el compuesto (152), el cual por dos rutas sintéticas diferentes, permite obtener el aldehído correspondiente (147)^{94, 95}.

A través de la ruta sintética a), el compuesto (152) reacciona con dióxido de rutenio en presencia de tetracloruro de carbono y *n*-propanol a un pH de 8-9, para obtener el aldehído correspondiente (147).^{96, 97}

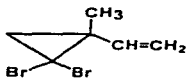
La ruta sintética b), consiste en la ozonización del compuesto (152) con una mezcla de ozono-oxígeno, en presencia de metanol a -78 °C. Una vez que se forma el ozónido correspondiente, la ruptura reductiva de éste con sulfuro de dimetilo, permite obtener el aldehído (147).^{98, 99}



(151)

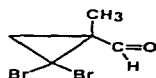
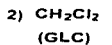
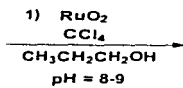


(152)



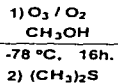
(152)

a)



(147)

b)



Esquema 53

14) REACCION DE WITTIG INTRAMOLECULAR, SEGUIDA DE UNA DESHIDROGENACION.

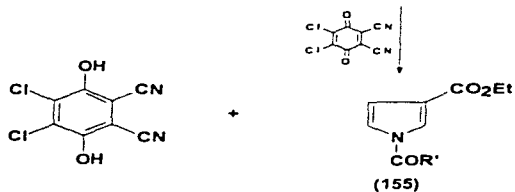
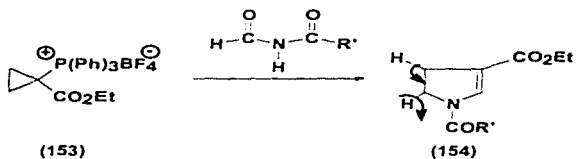
Aproximación IIad.



En esta aproximación sintética se lleva a cabo una reacción de Wittig intramolecular para la formación del anillo heterocíclico. La síntesis comienza cuando se hace reaccionar la sal (153), el trifluoroborato del 1-etoxicarbonil-1-ciclopropiltrifenilfosfonio con imidas acíclicas, para formar las Δ^2 -pirrolinas correspondientes (154). La formación del anillo y del alqueno en la posición 2, se llevan a cabo a través de: **a)** una reacción de adición y **b)** una reacción de Wittig intramolecular. El compuesto (154), a través de una reacción de óxido-reducción con DDQ da lugar al 3-carbetoxi-1-acilpirrol (155) y a la hidroquinona correspondiente. Los rendimientos con que se obtienen los pirroles (155) son excelentes Tabla 10.^{100, 101.}

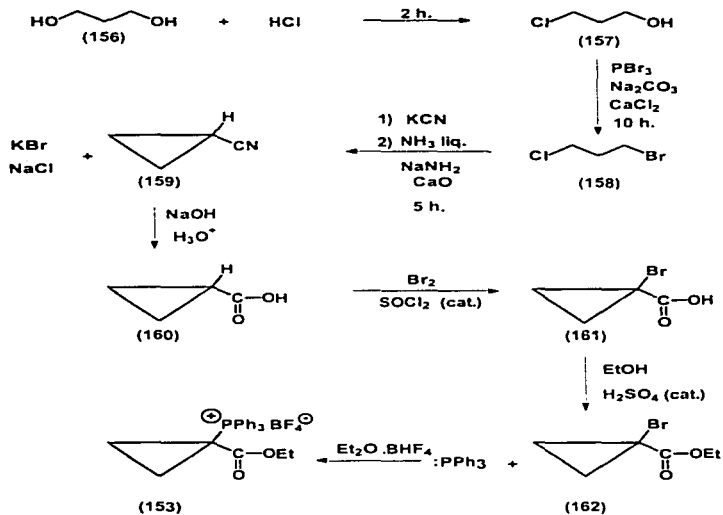
Tabla 10

Donde R':	% Rendimiento:
H	94
CH ₃	96
Ph	98



Esquema 54

La materia prima utilizada en la ruta sintética del Esquema 54, el tetrafluoroborato del 1-etoxicarbonil-1-ciclopropiltrifenilfosfonio (153) se puede preparar a partir del 1,3-propanodiol (156), el cual se hace reaccionar con ácido clorhídrico al 33% por 2 h., para obtener la trimetilenclorhidrina (157). El compuesto (157) se trata con tribromuro de fósforo en presencia de carbonato de sodio y de cloruro de calcio, obteniéndose el 3-bromo-1-cloropropano (158), el cual reacciona con cianuro de potasio en amoníaco líquido en presencia de óxido de calcio y amido de sodio, para dar lugar al cianuro de ciclopropilo (159). Este último compuesto al ser hidrolizado en medio básico da lugar al ácido (160). El ácido (160) al ser tratado con bromo en presencia de cloruro de tionilo como catalizador, da lugar al compuesto bromado (161). Este compuesto (161) se esterifica con etanol en presencia de ácido, para dar el éster correspondiente el 1-bromo-1-etoxicarbonilciclopropano (162). Este éster reacciona con trifenilfosfina en presencia del complejo del ácido tetrafluorobórico con éter etílico, para dar finalmente el tetrafluoroborato de 1-etoxicarbonil-1-ciclopropiltrifenilfosfonio (153).^{102, 103, 104}



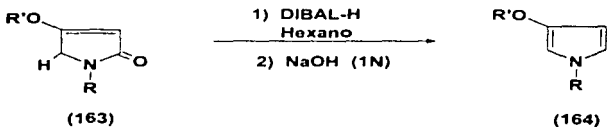
Esquema 55

15) REDUCCION DE ALCOXIPIRROLINONAS.

Aproximación Ilae.



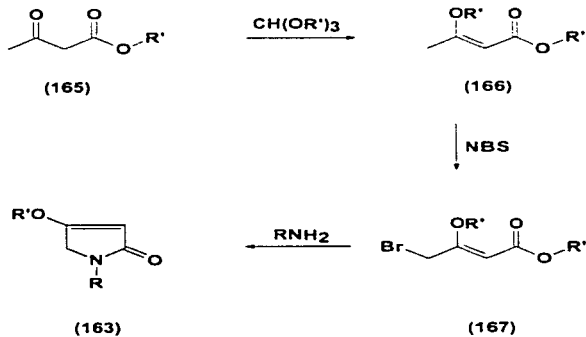
La reacción de la 4-alcoxi- γ -pirrolin-2-ona (163), con un exceso del hidruro de diisobutilaluminio en hexano, seguido de un tratamiento alcalino, da lugar al pirrol 3-alcoxi-1-sustituido (164), con rendimientos aceptables Tabla 11.¹⁰⁵



Esquema 56

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La síntesis de la materia prima del Esquema 56, la 4-alcoxi- Δ^3 -pirrolin-2-ona (163), se lleva a cabo al reaccionar al acetoacetato de alquilo (165) con el ortoformiato de alquilo para dar lugar al éster β -alcoxi- α,β -insaturado (166), el cual al ser tratado con la N-bromosuccinimida da lugar al 4-bromo-3-alcoxi-2-butenolato de alquilo (167). Este éster (167) por reacción con una amina primaria, produce la 4-alcoxi- Δ^3 -pirrolin-2-ona (163).¹⁰⁶



Esquema 57

Tabla 11

R:	R':	% Rendimiento:
CH ₃	CH ₃	45
CH ₃	C ₂ H ₅	62
C ₂ H ₅	CH ₃	52
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	55
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	75
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	83

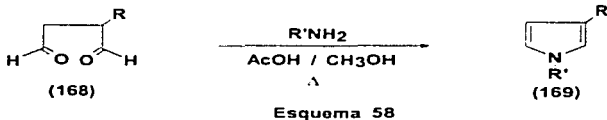
16) PAAL KNORR.

Aproximación Ilae.

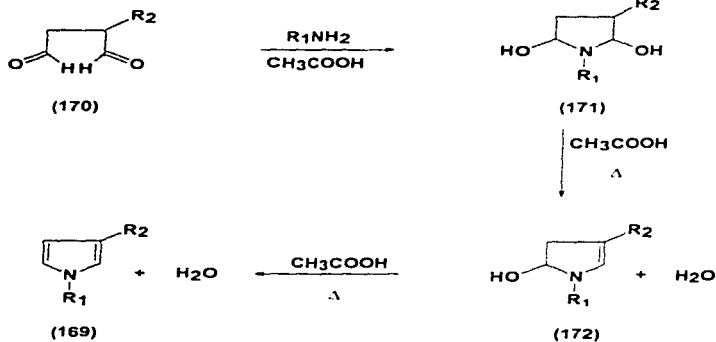


El procedimiento general por medio del cual un compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable se trata con: **a)** un agente deshidratante como: ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc (H₂SO₄, P₂O₅, ZnCl₂,) etc. permite obtener furanos; **b)** con amoníaco, ó una amina primaria, para formar pirroles; **c)** ó un sulfuro inorgánico para formar tiofenos, recibe el nombre de la síntesis de Paal-Knorr. ^{107, 108, 109, 110, 111.}

Para obtener pirroles, el método involucra la reacción entre el amoníaco ó una amina primaria (alifática ó aromática) y un compuesto 1,4-dicarbonílico (168). La reacción de ciclización da lugar al pirrol (169) correspondiente, con rendimientos aceptables.^{112, 113}



La reacción de Paal-Knorr se puede llevar a cabo para obtener pirroles con los derivados apropiados del succinaldehído (170), el cual a través de una condensación con amoníaco ó una amina primaria da lugar al pirrol (169). La primera reacción que se lleva a cabo, consiste en la condensación para formar un hemiaminal (171), el cual se transforma a la enamina correspondiente (172). Finalmente, se lleva a cabo la aromatización a través de una deshidratación, para formar el pirrol (169) Esquema 59 Tabla 12.^{113, 114, 115.}

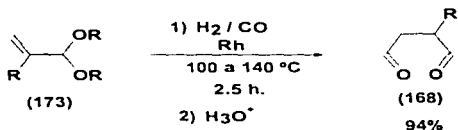


Esquema 59

Tabla 12

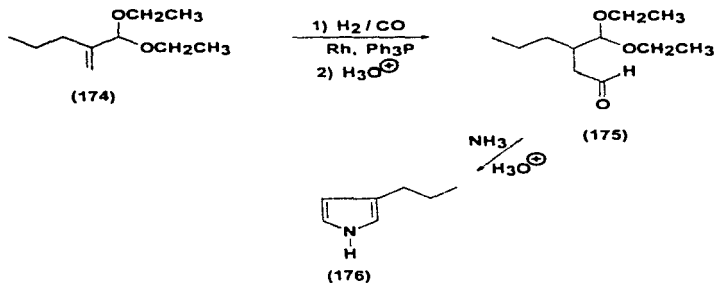
R ₂ :	R ₁ :	% Rendimiento:
CH ₃	Ph	72
Ph	CH ₂ Ph	68
<i>t</i> -Bu	CH ₂ CH ₂ Ph	50
C ₂ H ₅	CH ₃	78

Los succinaldehidos sustituidos se pueden obtener empleando como materia prima a los acetales de aldehidos α,β -insaturados para que a través de una reacción de hidroformilación se forme el monoacetal del succinaldehido y posteriormente a través de una hidrólisis ácida se obtenga el succinaldehido sustituido en la posición α . Esquema 60. La ventaja de este método es que se obtiene el pirrol 3-sustituido con buenos rendimientos.¹¹⁶



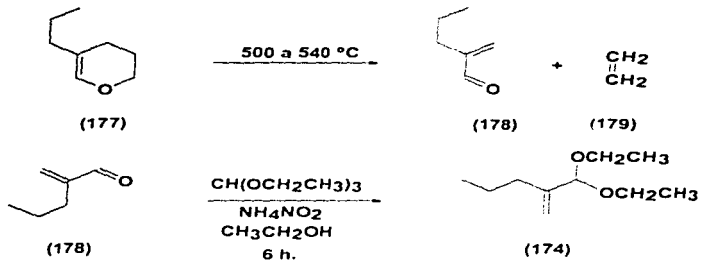
Esquema 60

Por ejemplo, en la síntesis del 3-*n*-propilpirrol (176) se lleva a cabo una reacción de ciclización con amoníaco, utilizando el monoacetal del succinaldehido sustituido (175), generado *in situ* por la formilación catalizada con rodio sobre el acetal del aldehido α,β -insaturado correspondiente (174).^{117, 118, 119, 120.}



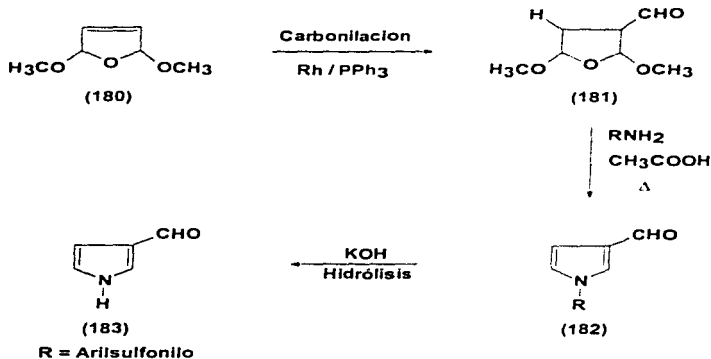
Esquema 61

Para obtener la materia prima, el compuesto (174), se puede utilizar el 2,3-dihidro- γ -pirano (177), el cual a una temperatura de 500 a 540 °C permite obtener derivados de la acroleína (178), los cuales se convierten con facilidad en sus acetales (174) al hacerlos reaccionar con ortoformato de etilo, en presencia de nitrato de amonio y de etanol.¹²¹



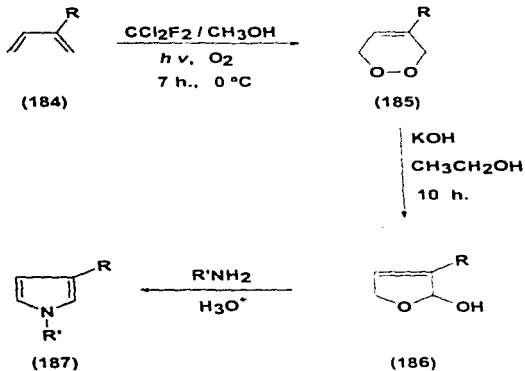
Esquema 62

En otra aproximación para llevar a cabo la síntesis de pirroles 1,3-disustituidos a través de la reacción de Paal-Knorr, con el grupo formilo en la posición 3, se utilizan derivados del 2,5-dihidrofurano (180), el cual a través de una reacción de hidrocarbonilación con rodio y trifenilfosfina, da lugar a los tetrahidrofuranos trisustituidos (181). Al tratar el tetrahidrofurano (181) con aminas primarias (alquilo, arilo, arilsulfonilo) en presencia de ácido acético glacial y con calentamiento a reflujo, se obtienen los correspondientes pirroles 1,3-disustituidos (182), con rendimientos del 40% al 60%. Si R= arilsulfonilo, se puede hidrolizar la sulfonamida para obtener el 3-carboxaldehidopirrol (183).^{122, 123.}



Esquema 63

En otro ejemplo de la síntesis de Paal-Knorr, se utiliza como materia prima el dieno (**184**), el cual reacciona con el oxígeno, con irradiación de luz ultravioleta, en presencia de azul de metileno (ó de rosa bengala) como activador, usando como disolvente difluorodichlorometano en metanol, por 7 h., a 0 °C., formándose así la 3,6-dihidro-1,2-dioxina (**185**), la cual al hacerla reaccionar con hidróxido de potasio en etanol por 10 h., da lugar al compuesto (**186**). La reacción del compuesto (**186**) con una amina primaria en medio ácido, produce los pirroles 1,3-disustituidos (**187**) con buenos rendimientos Tabla 13.^{124, 125.}



Esquema 64

Tabla 13

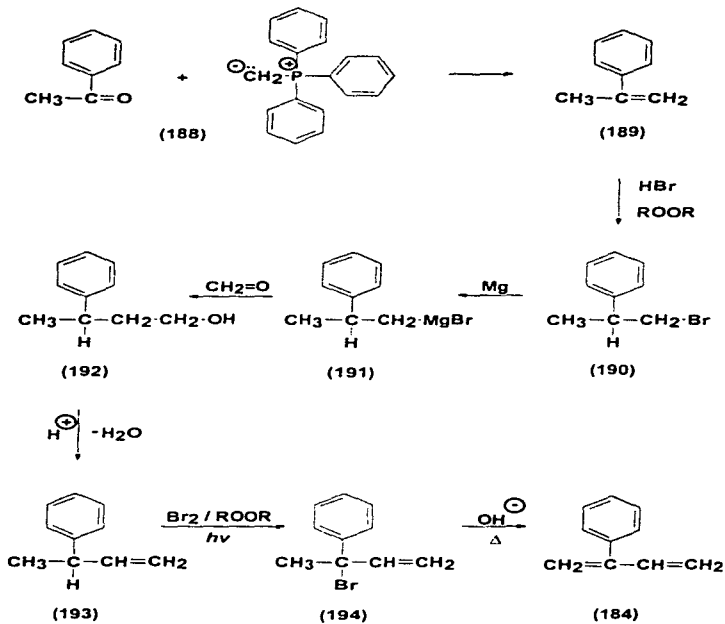
R:	R':	% Rendimiento:
CH ₃	Ph	68
<i>t</i> -Bu	Ph	64
Ph	Ph	56
<i>t</i> -Bu	CH ₂ Ph	47
Ph	CH ₂ Ph	49
<i>t</i> -Bu	H	93
Ph	H	91

La obtención de la materia prima, se puede llevar a cabo a partir de la acetofenona, la cual al hacerla reaccionar con el reactivo de Wittig (188), da lugar al 2-fenil-1-propeno (189). La reacción de este compuesto con un peróxido de alquilo y ácido bromhídrico da lugar al compuesto halogenado en la posición 1 (190).

El compuesto (190) se trata con magnesio, para formar el reactivo de Grignard correspondiente, el bromuro de 2-fenilpropilmagnesio (191), el cual al reaccionar con el formaldehído da lugar al alcohol (192), el 3-fenilbutanol.

El compuesto (192), a través de una deshidratación, permite obtener el 3-fenil-1-buteno (193), el cual al ser tratado con un peróxido de alquilo, luz ultravioleta y bromo, produce el compuesto bromado, el 3-bromo-3-fenil-1-buteno (194).

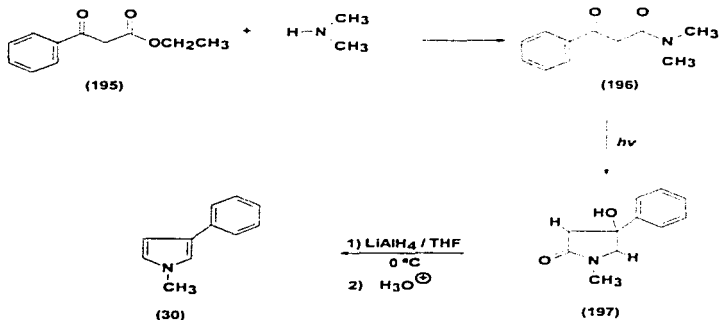
El compuesto (194) a través de una reacción de eliminación con hidróxido de potasio, da lugar al 3-fenil-1,3-butadieno (184). Esta síntesis en particular se puede llevar a cabo con cualquier cetona Tabla 13.¹²⁶



Esquema 65

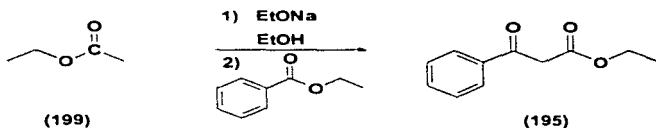
16.1) Reducción de la 4-hidroxipirrolidin-2-ona.

A través de la reacción del benzoiacetato de etilo (195), con dimetilamina, se forma la N,N-dimetilbenzoilacetamida (196), la cual al ser irradiada con luz ultravioleta da lugar a la 2-hidroxipirrolidin-2-ona (197) con rendimientos altos. Al reducir el compuesto (197) con hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano (LiAlH_4 / THF) a una temperatura de 0°C , se forma el 1-metil-3-fenilpirrol (30) con un rendimiento del 47%.¹²⁷



Esquema 66

La obtención del benzoilacetato de etilo (**195**), se lleva a cabo a través de una condensación cruzada de Claisen entre el acetato de etilo (**199**) y el benzoato de etilo, para obtener el compuesto 1,3-dicarbonílico (**195**).^{12a}



Esquema 67

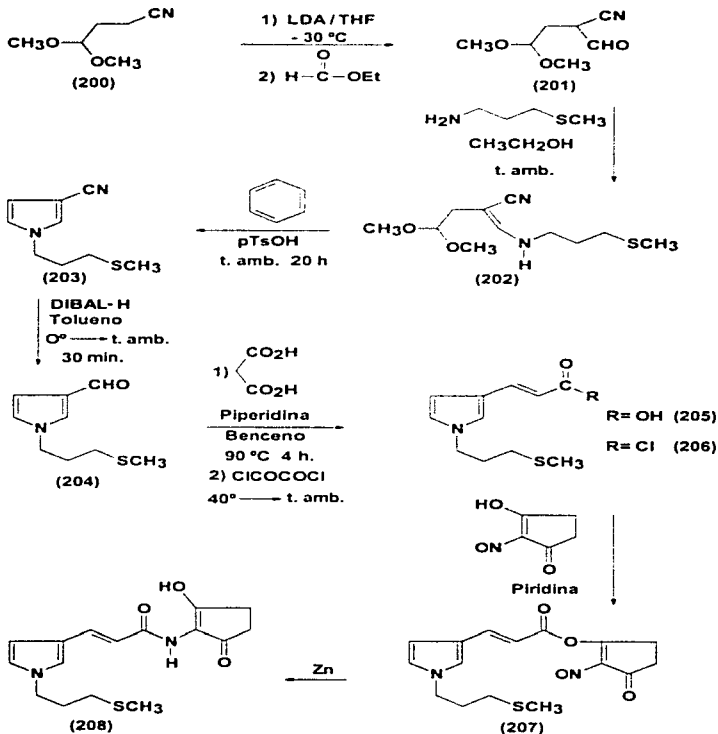
16.2) Ejemplos de síntesis de Paal-Knorr.

El carbanión generado al hacer reaccionar al dimetilacetal del β -cianopropionaldehído (**200**) con el diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, es formulado con formiato de etilo de -20 a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ por 2h., formándose el aldehído (**201**), el cual se hace reaccionar con la 3-(metiltio)propilamina en etanol, a temperatura ambiente y por 40 minutos, para formar así la enamina correspondiente (**202**).

La enamina (**202**) se cicliza en presencia del ácido *para*-toluensulfónico en benceno, a temperatura ambiente por 20 h., formándose así el 3-cianopirrol (**203**).

La reducción del 3-cianopirrol (**203**) con el hidruro de diisobutiraluminio, en tolueno a 0 °C y después a temperatura ambiente por 30 minutos, da lugar al 3-formilpirrol (**204**). La condensación tipo Knoevenagel del 3-formilpirrol (**204**) con ácido malónico, piperidina, piridina a 90 °C por 4h., da lugar al ácido conjugado (**205**).

El ácido (**205**) se trató con *n*-butilitio, en tetrahidrofurano a -78 °C y después a temperatura ambiente por 15 minutos, y luego con cloruro de oxalilo a -40 °C. Posteriormente se dejó a temperatura ambiente por 20 minutos, para obtener el cloruro de ácido (**206**). Al tratar el compuesto (**206**) con la 3-hidroxi-2-nitroso-2-ciclopenten-1-ona, en piridina, acetona y tetrahidrofurano de -30 °C a 0 °C por 20 minutos da lugar al enol-éter (**207**), el cual no se aísla y es reducido con zinc, de -30 °C a temperatura ambiente por 40 minutos, produciéndose así la transacilación del grupo acilo del átomo de O al átomo de N, formándose finalmente la Rutilina (**208**).¹²⁹



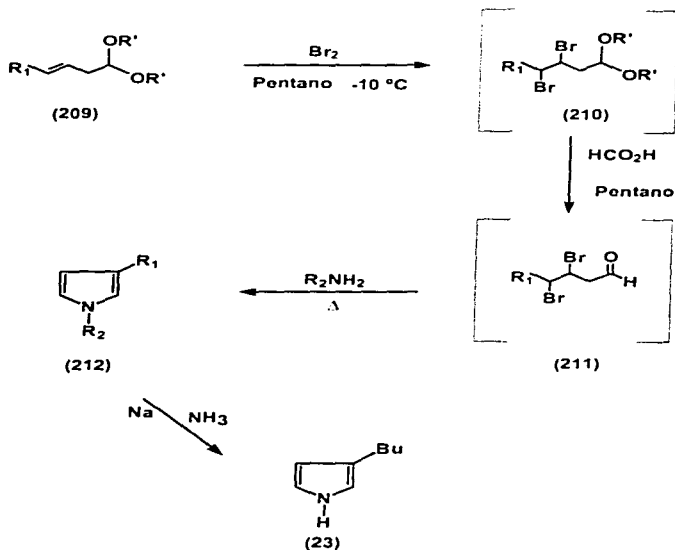
Esquema 68

En otra aproximación para obtener pirroles sustituidos en la posición C-3, se utilizan como materias primas aldehidos- β,γ -insaturados Tabla 14a, los cuales se protegen como sus acetales correspondientes (209). Los acetales (209) se tratan con bromo en una solución de pentano, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, para generar el producto de adición dibromado (210), el cual al ser hidrolizado con ácido fórmico en agua-pentano, dio lugar al aldehido- β,γ -dibromado (211). Cuando se trató el compuesto (211) con una amina primaria, y se calentó la mezcla de reacción, se obtuvo el pirrol 1,3-disustituido correspondiente (212). Los rendimientos con los cuales se obtuvieron los compuestos (209 al 211) se encuentran en la Tabla 14, con referencia al rendimiento de los compuestos (212 y 187).¹³⁰

Tabla 14a

R ₁ :	R ₂ :
H	Et
Et	CH ₃
Bu	CH ₃
C ₇ H ₁₅	CH ₃

Los compuestos (210) y (211) son inestables y no se aislan. Su estructura se determinó mediante RMN-¹H del producto crudo. Los rendimientos obtenidos a través de esta ruta sintética se muestran en la Tabla 14.



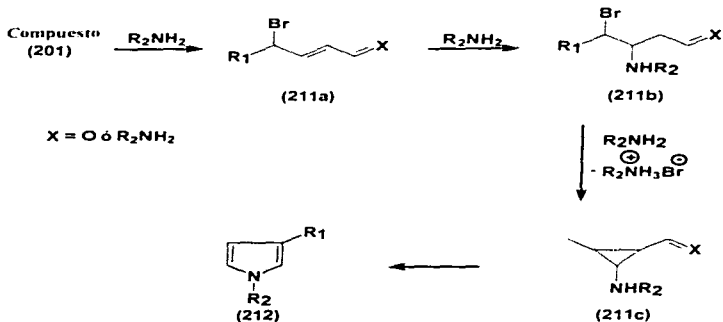
Esquema 69

Tabla 14

R ₁ :	R ₂ :	% Rendimiento :
H	Bu	50
H	CH ₂ Ph	70
H	CH ₂ =CHCH ₂	57
H	CH ₂ CH ₂ OH	53
H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	52
H	(CH ₂) ₆ NH ₂	55
Et	Bu	60
Bu	PhCH ₂	62
C ₇ H ₁₅	PhCH ₂	59

La formación del pirrol a partir del compuesto (211), se explica al considerar que la primera reacción que ocurre es una eliminación, para que se forme el aldehído- γ -bromo- α,β -insaturado (211a) (o bien la imina γ -bromo- α,β -insaturada). Sobre el compuesto (211a) se adiciona la amina primaria a través de una adición-1,4 (de Michael), para formar el producto (211b) y mediante una reacción de

eliminación sobre el compuesto (211b) se forma el ciclopropano (211c), el cual sufre una reacción de transposición para dar el pirrol (212), mediante una reacción tipo Paal-Knorr.

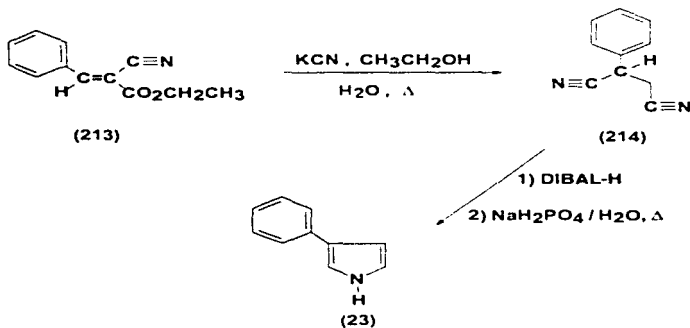


Esquema 70

17) SUCCINONITRILAS.

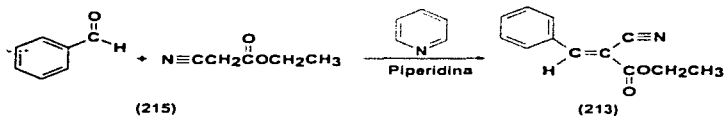
El α -cianocinamato de etilo (213) se hace reaccionar con cianuro de potasio (KCN) en etanol, con calentamiento a reflujo, para dar lugar al producto de

adición-1,4 (214). Al ser reducido el compuesto (214) con el hidruro de diisobutilaluminio se obtiene la 1,4-diimina, la cual al ser hidrolizada con el fosfato monobásico de sodio en agua, produce el 3-fenilpirrol (23), con un rendimiento del 51%.^{131, 132}



Esquema 71

La obtención de la materia prima, el α -ciano cinamato de etilo (213), se puede llevar a cabo a través de una reacción de Knoevenagel, a partir del cianoacetato de etilo, el cual se hace reaccionar con el benzaldehído (215) en presencia de piperidina como catalizador y de piridina como disolvente, para formar el compuesto α,β -insaturado.¹³³



Esquema 72

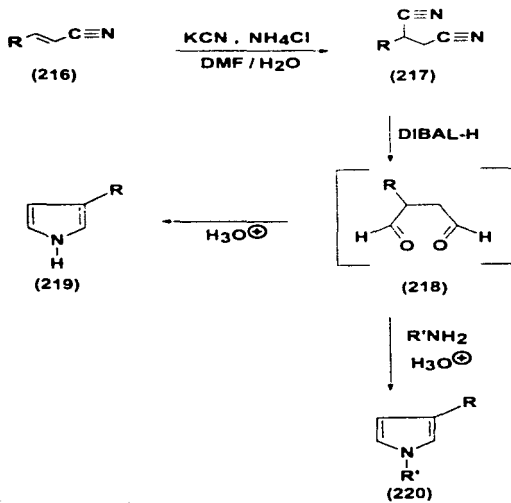
Otra manera de obtener succinonitrilos se muestra en el Esquema 73, la cual consiste en la reacción de adición-1,4 (o adición de Michael) del ión cianuro, sobre un nitrilo α,β -insaturado, lo cual da lugar a los succinonitrilos (216) ó bien los derivados de los succinonitrilos (217), los cuales por reducción parcial con el hidruro de diisobutilaluminio dan lugar a los derivados correspondientes del succinaldehído (218), los cuales sirven como materias primas para formar pirroles 3-sustituídos (219) y 1,3-disustituídos (220) como se muestra en la Tabla 15.¹³⁴

Tabla 15

R:	% Rendimiento:
Ph	89
Ph(CH ₃) ₂	92
CH ₃	65
Ph(OCH ₃) ₂	40
Ph	50

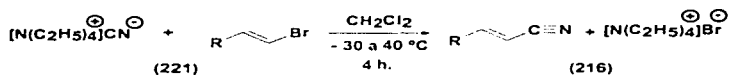
Tabla 15

R:	R':	% Rendimiento:
CH ₃	CH ₃	44
Ph(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CN	36



Esquema 73

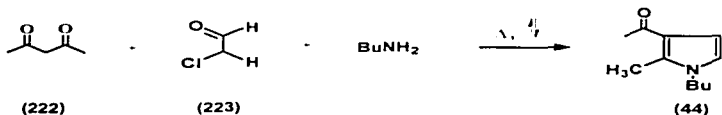
La síntesis de la materia prima del Esquema 73, el nitrilo α,β -insaturado (216), se lleva a cabo, entre otros métodos, a través de la reacción del cianuro de tetraetilamonio con un bromuro de vinilo (221) en presencia de diclorometano por 4 h., a una temperatura de -30 a 40 °C, obteniéndose así el succinonitrilo (216), con un rendimiento del 50 al 74%.¹³⁵



Esquema 74

18) SINTESIS DE HANTZSCH.

La reacción de una α -haloacetona (ó un α -haloaldehído) (222) con un β -ceto-éster ó un compuesto 1,3-dicarbonílico (223), en presencia de amoniaco (ó de una amina primaria), da lugar a la formación del pirrol correspondiente con un rendimiento del 60% (44).¹³⁶

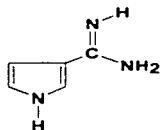


Esquema 75

19) EJEMPLOS.

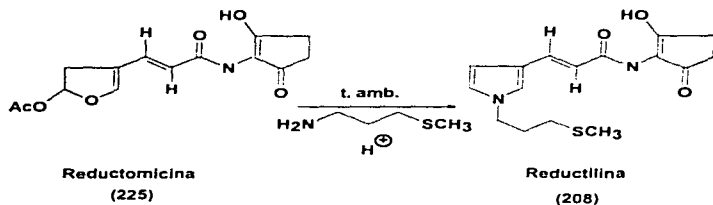
19.1) Metabolitos y principios letales en microorganismos.

La *Nierembergia Hippomaniaca* es una planta común venenosa en Argentina, la cual contiene un principio letal, que se almacena en el hígado y produce la muerte en los animales por la ingestión de la misma. El compuesto activo es la 3-carbamida pirrol (**224**), siendo este metabolito aislado de la planta.^{137, 138}



3-Carbamida pirrol
(**224**)

De *Streptomyces Orientalis* (**208**) se obtiene el metabolito reductomicina (**225**), la cual es un antibiótico antitumoral. A partir de este producto se llevó a cabo, a través de la reacción de Paal-Knorr, la síntesis de la reductilina (**208**) Esquema 76.^{129, 139, 140.}



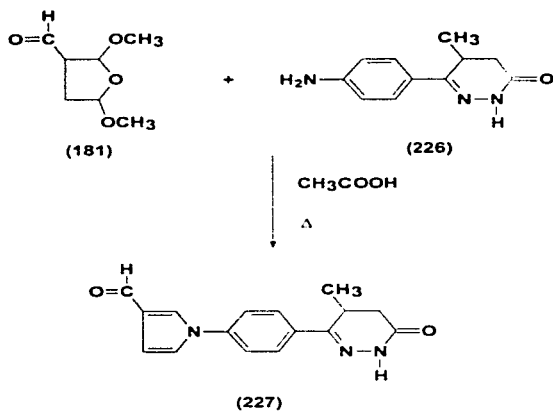
Esquema 76

19.2) Compuestos con Actividad Farmacológica

Por otro lado los pirroles 3-sustituidos presentan aplicación práctica en el área farmacéutica, concentrándose en dos áreas:

- a) Fármacos con actividad antiinflamatoria,
- b) Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central.

Al tratar a la 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)piridazinona (**226**) con el 2,5-dimetoxitetrahydrofuran-3-carboxaldehído (**181**) se obtiene el pirrol (**227**), el cual se emplea como un antihipertensivo y un contractor del miocardio.¹⁴¹



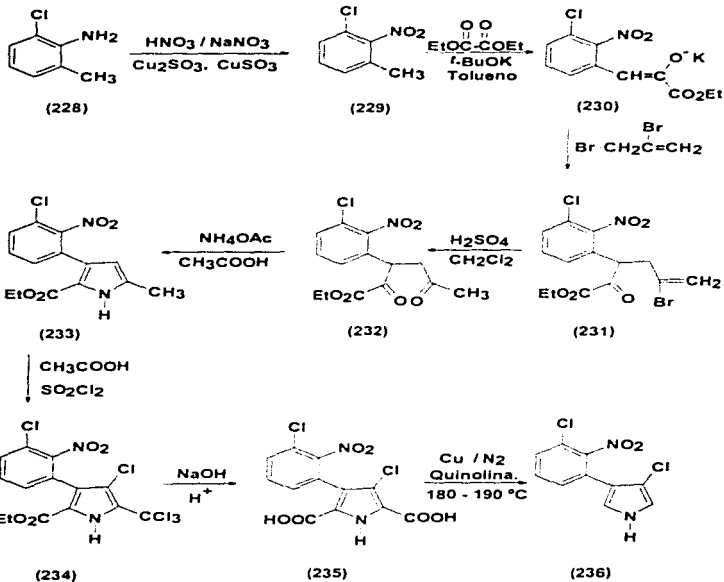
Esquema 77

El pirrolnitrin (**236**) es un antibiótico que presenta actividad farmacológica sobre microorganismos.¹⁴²

La síntesis del compuesto (**236**) se llevó a cabo a partir del 2-amino-3-clorotolueno (**227**), el cual al hacerlo reaccionar con el ácido nítrico y el nitrato de sodio en presencia del sulfito de cuprocuprilo, permite obtener el 2-nitro-3-clorotolueno (**229**).

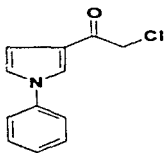
Este compuesto (**229**), al reaccionar con el oxalato de dietilo en presencia de tolueno y terbutóxido de potasio produce el compuesto (**230**). Este compuesto (**230**), se hace reaccionar con el 2,3-dibromo-1-propeno en presencia de hexano-metanol para obtener el derivado bromado (**231**). El compuesto (**231**) por reacción con el ácido sulfúrico en diclorometano a una temperatura de -15 °C, da el compuesto 1,4-dicarbonílico (**232**), el cual al reaccionar con el oxaloacetato de amonio en presencia de ácido acético, permite obtener el 3-(2-cloro-3-nitrofenil)-2-carbetoxi-5-metilpirrol (**233**).

Al tratar el compuesto (**233**), con el cloruro de sulfurilo en presencia de ácido acético, se obtiene el compuesto clorado (**234**). El compuesto clorado (**234**) se hidroliza en medio básico para obtener el ácido (**235**). El ácido al reaccionar con cobre bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 180 a 190 °C, a través de una reacción de descarboxilación, permite obtener el pirrolnitrin (**236**).¹⁴²

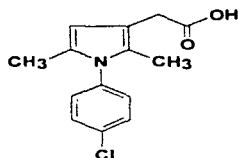


Esquema 78

Los cloropirroles son compuestos clave para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica como son el N-fenilcloroacetilpirrol (237) y el clopirac (238).¹⁴³

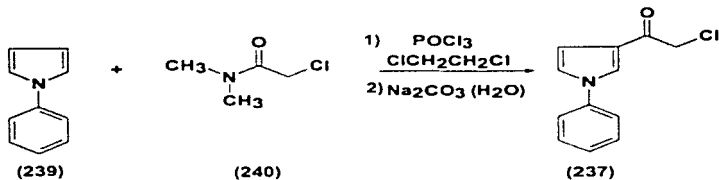


N-fenilcloroacetilpirrol
(237)



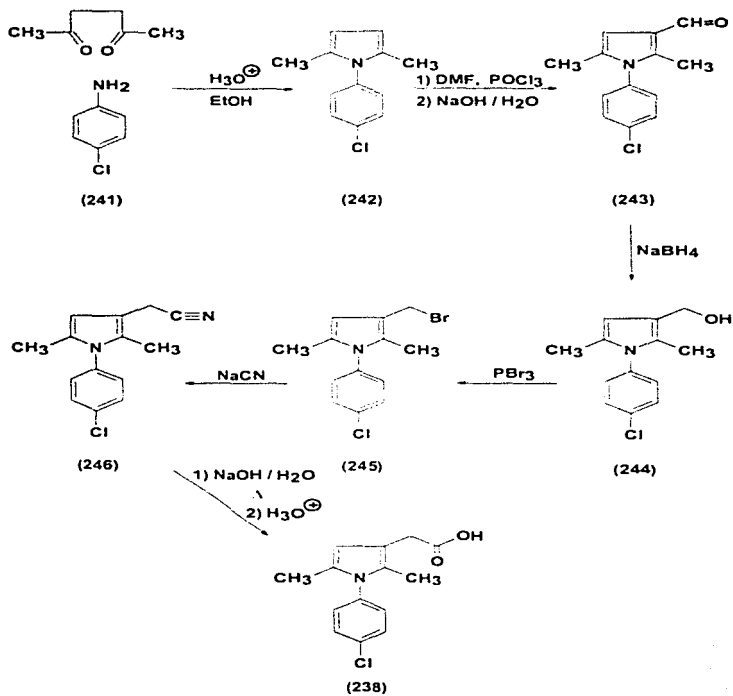
Clopirac
(238)

El N-fenilcloroacetilpirrol (237) se puede sintetizar a partir del 1-fenilpirrol (239), el cual se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo y cloruro de aluminio ó bien mediante una acetilación directa del tipo Vilsmeier-Haack.⁹⁰



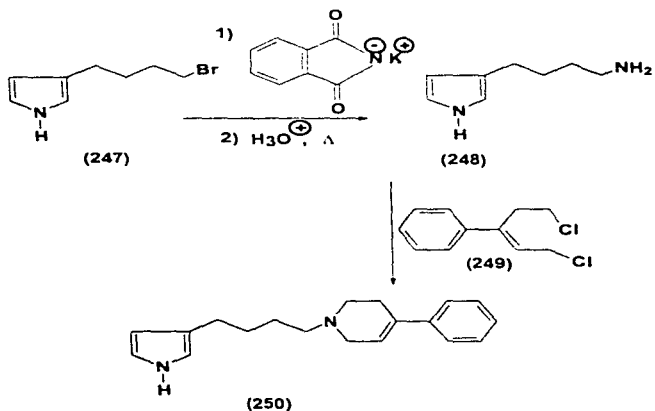
Esquema 79

El clopirac (**238**), se puede obtener a través de la reacción de Paal-Knorr entre la *p*-cloroanilina con el compuesto 1,4-dicarbonílico, la acetilacetona (2,5-hexanodiona) (**241**), en presencia de un ácido como catalizador y de etanol como disolvente, para obtener el 1-(4'-clorofenil)-2,5-dimetilpirrol (**242**). El compuesto (**242**), al reaccionar con la dimetilformamida en presencia de oxiclورو de fósforo, y después de hidrolizar la mezcla de reacción con hidróxido de sodio en agua, se produce el 1-(4'-clorofenil)-3-formil-2,5-dimetilpirrol (**243**). Este compuesto (**243**), al reaccionar con borohidruro de sodio, da lugar al alcohol (**244**). Este alcohol (**244**), con el tribromuro de fósforo, forma el compuesto bromado, el 3-bromometil-1-(4'-clorofenil)-2,5-dimetilpirrol (**245**). El compuesto bromado (**245**), se hace reaccionar con el cianuro de sodio, a través de una sustitución nucleofílica, para dar lugar al nitrilo (**246**), el cual se hidroliza en medio básico para dar lugar al ácido, el clopirac (**238**).¹⁴³



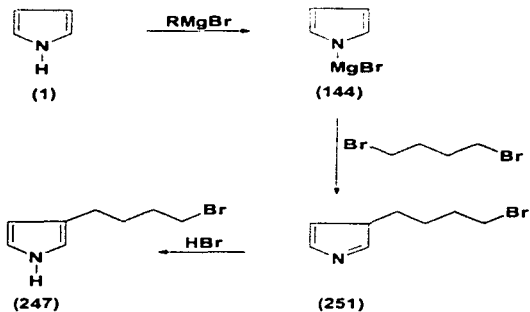
Esquema 80

Un compuesto tetrahidropiridínico que actúa sobre el sistema nervioso central se obtiene a partir del 3-(4'-bromobutil)pirrol (247), el cual a través de una síntesis de Gabriel da lugar al 3-(4-aminobutil)pirrol (248). Al hacer reaccionar el compuesto (248) con el 1,5-dicloro-3-fenil-2-penteno (249), da lugar al compuesto tetrahidro piridínico (250) Esquema 81.¹⁴⁴



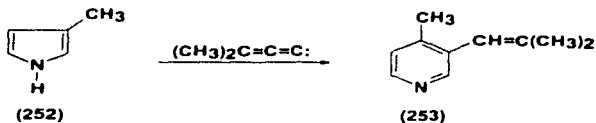
Esquema 81

La síntesis de la materia prima del Esquema 81 se lleva a cabo al hacer reaccionar al pirrol (1) con el reactivo de Grignard, para formar el anión correspondiente (144), el cual por tratamiento con el 1,4-dibromobutano permite obtener la 3-(4-bromobutil)- Δ^1 -pirrolina (251). Este compuesto se hizo reaccionar con el ácido bromhídrico para formar el 3-(4-bromobutil)pirrol (247).¹⁴⁵



Esquema 82

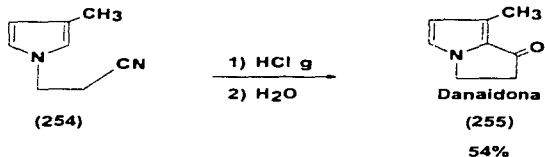
La vinilpiridina (253) se forma a partir del 3-metilpirrol (252), el cual al ser tratado con el dimetilvinilidencarbene ($\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{C}:$) permite obtener los compuestos (253). Estos compuestos presentan actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central.¹⁴⁶



Esquema 83

19.3) Productos Naturales.

La Danaidona (255) es un semioquímico de varias especies de mariposas, la cual se puede obtener a partir del pirrol 1,3-disustituido (254).¹⁴⁷

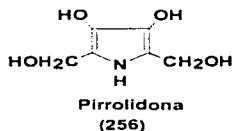


Esquema 84

Las pirrolidonas (256) polihidroxiadas tienen un poder inhibitor de las glucosidrolasas, las cuales son las enzimas responsables de los procesos glicoprotéicos y gastrointestinales del rompimiento de carbohidratos dietéticos.

Estos azúcares tienen un potencial terapéutico útil en el tratamiento de casos como la diabetes, el cáncer o las infecciones virales.⁵⁷

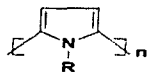
Pero la atención particular esta enfocada al **anti-HIV** con actividad en el área del Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (**SIDA**), porque la función propia de la superficie de la célula glicoprotéica de la partícula del virus es esencial para su infectividad.^{148, 149}



19.4) Macromoléculas de Estructura Polimérica.

El poli-pirrol tiene un potencial de oxidación de -0.1voltios y presenta una buena estabilidad ambiental como su forma oxidada en el estado conductor.

Se ha buscado modificar las propiedades del polímero, cambiando el anión incorporado, o bien mediante una modificación química del monómero del pirrol (**257**). Originalmente se estudió la N-sustitución, pero esta lleva a un decremento en la conductividad y a un incremento en el potencial de oxidación.^{150, 151, 152.}

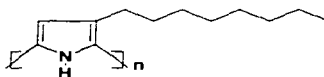


Poli-n-alkilpirrol
(257)

La modificación química del pirrol como su monómero 3-sustituido, resulta en diferentes interfases, generando nuevas propiedades en el material. La conductividad varía dependiendo del monómero del pirrol.^{153, 154}

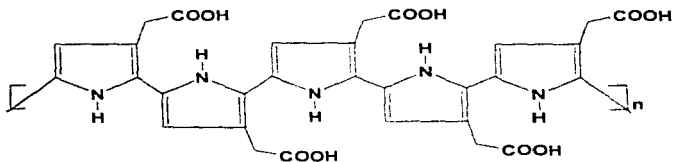
Mientras que los poli-3-alkilpirroles exhiben en agua una electroactividad que es la mitad de la del poli-pirrol, en disolventes orgánicos se incrementa el intercambio de la carga.^{155, 156}

La alquilación también permite un creciente carácter hidrofóbico y este se encuentra regulado por la longitud de la cadena del sustituyente en la posición C-3 (258).^{157, 158, 159}



Poli-n-octilpirrol
(258)

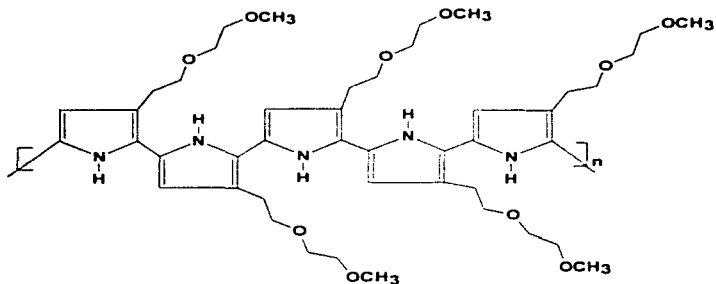
Si los sustituyentes son grupos carboxílicos, estos inducen una línea electroquímica, dependiente del pH y del potencial formal redóx del poli-pirrol (259) en medio ácido.¹⁶⁰



Poli(3-carboximetilpirrol)

(259)

Una cadena poliéter (260) incrementa la reversibilidad del polímero en el sistema redóx del electrolito orgánico y así habilita el poder de la longitud térmica y la estabilidad del pirrol en un electrodo para baterías.¹⁶⁰



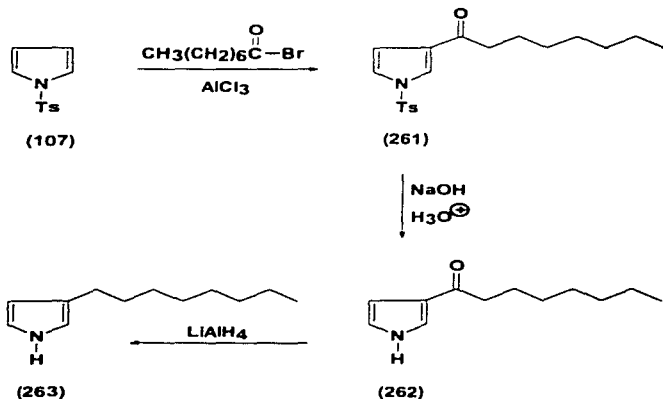
Poli(-3(3,6-dioxaheptil)pirrol)

(260)

Las propiedades electroquímicas de estos polímeros se estudian por Voltametría cíclica, empleando diferentes electrólitos. El poli-pirrol no sustituido es altamente electroactivo en agua pero su electroactividad disminuye conforme se incrementa la lipoficidad del electrólito.^{161, 162, 163, 164.}

La polimerización oxidativa de pirroles sustituidos como los 3-alkilpirroles, el 3,4-cicloalquilpirrol y el 3-metilpirrol han sido objeto de estudios extensos.^{165, 166.}

El 3-*n*-octilpirrol se prepara por una acilación selectiva de Friedel-Crafts en la posición C-3 (**261**) del *N*-tosilpirrol (**107**). Al llevarse a cabo la hidrólisis del grupo tosilo (**262**), seguida de una reducción con hidruro doble de litio y aluminio (LiAlH_4), se obtiene el 3-*n*-octilpirrol (**263**), y este se polimeriza electroquímicamente ó bien por acoplamiento oxidativo.^{167, 168.}

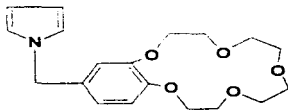


Esquema 85

El poli(3-*n*-octilpirrol) es un conductor soluble en disolventes orgánicos que se utiliza como material electrónico en procesos superfinos.^{169, 170}

Los polímeros con grupos alquilo, alcoxi, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, alcoxisulfonil ó imida, son empleados como adhesivos y como soldaduras por su resistencia al calor y para procesos microelectrónicos.¹⁷⁰

En otro ejemplo la oxidación electroquímica se lleva a cabo en acetonitrilo, en el cual se produce una película de polímero conductor en la superficie del electrodo. Aunque el estudio a través de espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier (Ft-ir) confirma la presencia de grupos benzo-15-corona-5 (264) dentro de la película, esto no se ve por voltametría cíclica ó por dispersiones energéticas del espectro de rayos X, por la incorporación del ión sodio dentro de la película.^{171, 172, 173, 174}

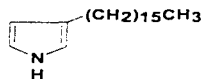


15-(pirrol-1-)metil(benzo-15-corona-5-)

(264)

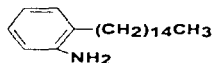
La polimerización tipo Langmuir-Blodgett (LB) de 2 monómeros como son la 2-pentadecilanilina (266) y el 3-hexadecilpirrol (265), dan lugar a los polímeros correspondientes. Ambos monómeros reaccionan para formar polímeros en interfases aire-agua. El monómero anilina presenta una autoaceleración y una sobre polimerización, por lo que este se polimeriza mucho más rápidamente al ser aplicado en una superficie de presión creciente.^{175, 176, 177}

El monómero del pirrol se polimeriza más rápidamente que el monómero anilina, pero presenta una pequeña dependencia en la aplicación de superficie de presión. En la nueva polimerización Langmuir-Blodgett (LB) que experimenta el monómero, este es preorientado en un doble comportamiento durante la polimerización química al que es inducido.



3-Hexadecilpirrol

(265)

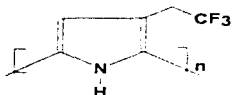


2-Pentadecilanilina

(266)

La síntesis del monómero y las propiedades eléctricas del poli-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol (267) se llevó a cabo a partir del cloruro de trisopropilsililo con el pirrol, hasta obtener el pirrol alquilado deseado.¹⁷⁸

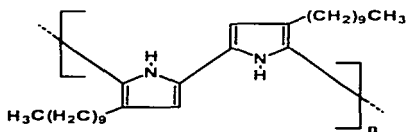
Este polímero oxidado, exhibe una conductividad de 10^{-4} Scm^{-1} , de igual valor al 18% del polímero no oxidado y una estabilidad notable dentro de la ciclización.



Poli-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol

(267)

La primera caracterización elástica que se hizo del polímero, es el procesamiento conductivo eléctrico disipado, obtenido por Brillouin (BS), el cual es medido en el poli-(3-*n*-decilpirrol) (268). De este polímero y sus derivados se obtiene una película delgada. Los parámetros elásticos del polímero son semejantes a las de los modelos de Young's y Poisson's. Los derivados de Brillouin (BS) son discutidos en comparación con otro material polimérico por espectroscopia.^{179, 180, 181, 182, 183}



Poli(3-N-decilpirrol.)

(268)

CONCLUSIONES.

Se puede concluir que las síntesis de pirroles 1,3-disustituidos y 3-sustituidos en los últimos años ha tenido un incremento muy alto, debido a que no se pueden obtener por una sustitución directa sobre el anillo del pirrol.

Se analizaron una gran variedad de síntesis de pirroles 1,3-disustituidos y 3-sustituidos en este trabajo monográfico con aplicaciones y usos diferentes.

Las síntesis analizadas no son complicadas y se pueden llevar a cabo con facilidad para obtener así los pirroles mono-(o di-)sustituidos en las posiciones 1,3 y 3.

La síntesis más utilizadas para la formación de pirroles 1,3-disustituidos y de pirroles 3-sustituidos, son: **a)** las reacciones de Paal-Knorr; **b)** las reacciones con un grupo orientador en la posición 1 que sea fácil de remover; y **c)** las reacciones de sustitución sobre el anillo del pirrol sustituido con un grupo funcional que sea fácil de eliminar.

Se observó que las principales aplicaciones de los pirroles 1,3-disustituidos y 3-sustituidos, son en la actualidad como productos farmacéuticos con diversas actividades, como productos naturales y como polímeros para la aplicación como adhesivos y soldaduras, por su resistencia al calor y procesos microelectrónicos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Anderson, H. J., Artico, M., Been, G. P., Chadwick, D. J., Dennis, N., Grossaven, A., Jackson, A.H., Loader, C.E., Nesvadba, P., Sammes, M. P., **Pyrroles**. Part one, Chapter 2 . Ed. John Wiley and Sons. 1990, 105-293.
2. Katritzky, A. R., Rees, C.W., **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Vol 4 Part 3, 1^o Ed. Pergamon Press, Great Britain, 1984, 313-376.
3. Gosteli, J., **Helv. Chim. Acta**. 1972, **55**, 451.
4. Roppoport, H., Bordner, J., **J. Org. Chem. Soc.** 1969, **29**, 2727.
5. Heinwald, J., Meinwald, Y. C., **J. Am. Chem. Soc.** 1966, **88**, 1305.
6. Jones, R. A., Bean, G. R., **The Chemistry of Pirroles**. Ed. Academic Press, London, 1977, 108-177.
7. Anderson, H. J., Loader, E. C., **Synthesis**. 1985, 353-364.
8. Gilow, H. M., Burton, D. E., **J. Org. Chem.** 1981, **46**, 2221.
9. Aiello, E., **J. Heterocyclic Chem.** 1982, **19**, 977.
10. Halazy, S., Hevesi, L., **J. Org. Chem.** 1983, **48**, 5242-5244.
11. Nishio, T., Sugawara, M., Omote, Y., **J. Heterocyclic Chem.** 1979, **16**, 815-816.
12. Fieser, L., F. M., **Organic Chemistry**. Ed, Heath & Company, Boston, 1944, 225-250.
13. Severin, T., Poelmann, H., **Chem. Ber.** 1977, **110**, 491-499.
14. Moriarty, P., Duncan, M. P., **J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)** 1987, 559-561.
15. Gaoni, Y., **Tetrahedron Letters**. 1982, **23**, 2051-2052.
16. Kinoshita, H., Inomata, K., Hayashi, M., Kondo, T., Kotake, H., **Chemistry Letters**. 1986, 1033-1036.

17. Warren, H. W., Colon, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 2828-2833.
18. Pridgen, L. N., Jones, S. S., *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 1590-1592.
19. Campi, E. M., Jackson, W. R., Nilsson, Y., *Tetrahedron Letters*. 1991, **32**, 1093-1094.
20. Stephens, R. D., Castro, C. E., *J. Org. Chem.* 1963, **28**, 3313.
21. Sohogashira, K., Tohda, Y., *Tetrahedron Letters*. 1975, **50**, 4467-4470.
22. Gallagher, P. T., Palmer, J. L., Morgan, S. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1990, 3212-3214.
23. Padwa, A., Norman, B. H., *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 4801-4807.
24. Henion, G. F., Pillar, C. L., *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**, 5317-5318.
25. Hennion, G. F., Davis, R. B., *J. Org. Chem.* 1951, **16**, 1289-1296.
26. Hennion, G. F., Malonies, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**, 4735-4737.
27. Hennion, G. F., Eugene, G. T., *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 1653-1654.
28. Hennion, G. F., Eugene, G. T., *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 4297-4300.
29. Hennion, G. F., Kupieki, F. P., *J. Org. Chem.* 1953, **18**, 1601-1609.
30. Dupont, G., Dulou, R., Lefebvre, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1954, 816-820.
31. Chou, S. S. P., Yuan, T. M., *Synthesis*. 1991, 171-172.
32. Chou, S. S. P., Sun, D. J., Wey, S. J., *Synthetic Communications*. 1989, **19**, 1593-1602.
33. Petrzilka, M., Grayson, J. I., *Synthesis*. 1981, 753-786.
34. Chou, T. S., Lee, S. J., Peng, N. L., Sun, D. J., Chou, S. S. P., *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 3027-3030.
35. Hopkins, P. B., Fuschs, P. L., *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 1208-1217.
36. Baldwin, J. E., Bottaro, J. C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 624-625.
37. Padwa, A., Chiachio, N., Venkatramanan, N. K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1108-1109.
38. Crose, P. D., Gariboldi, P., La Rosa, C., *J. Heterocyclic Chem.* 1987, **24**, 1793-1797.

39. van Leusen, A. M., Siderius, H., Hoogeboom, B. E., *Tetrahedron Letters*. 1972, 5337-5340.
40. van Leusen, A. M., Hoogeboom, B. E., Siderius, H., *Tetrahedron Letters*. 1972, 2369-2372.
41. Houwing, H. A., Wildeman, J., van Leusen, A. M., *Tetrahedron Letters*. 1976 143-146.
42. van Leusen, A. M., Bouma, R. J., Pospel, O., *Tetrahedron Letters*. 1975, 3487-3488.
43. van Leusen, A. M., Boerma, G. J. M., Helmholtz, H., *Tetrahedron Letters*. 1972, 2367-2368.
44. Speranza, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1177-1178.
45. Halazy, J., Hevesi, L., *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 5242-5246.
46. Gilow, H. M., Hong, Y. H., Millirons, P. L., *J. Heterocyclic Chem.* 1986, **23**, 1475-1480.
47. DePuy, C. H., Kass, S. R., Bean, G. P., *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 4427-4433.
48. Hickson, C. L., Mc Nab, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1988, 339-342.
49. Laguzzi, G., Bucci, R., Grandinetti, F., Speranza, M., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 3064-3068.
50. Clark, D. T., *Tetrahedron*. 1968, **24**, 4689.
51. Clementi, E., *J. Chem. Phys.* 1967, **46**, 4725.
52. Lukevic, E., Ignatovich, L. M., Golberg, Y. S., *Chem. Heterocyclic Comp.* 1986, **22**, 678-680.
53. Iovel, I., Golber, Y., Shymanska, M., Lukevic, E. C., *Synthetic Communications*. 1988, **18**, 1261-1266.
54. Anderson, H. J., Clase, A. J., Loader, E. C., *Synthetic Communications*. 1987, **17** (4), 401-407.
55. Khan, M. K., Morgan, K. J., Morrey, D. P., *Tetrahedron*. 1966, **22**, 2095-2105.

56. Barnet, G., Anderson, H. J., Loader, C., *Can. J. Chem.* 1980, **58**, 409-411.
57. Loader, C. E., Anderson, H. J., *Can. J. Chem.* 1981, **59**, 2673-2676.
58. Alon, G. D., Buldain, G., Ojeda, Ma., Frydman, B., *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 403-407.
59. Harbuck, J. W., Rapoport, H., *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 3618-3622.
60. Muchowski, J. M., Solas, R. D., *Tetrahedron Letters*. 1983, **24**, 3455-3456.
61. Kozikowski, A. P., Cheng, X. M., *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 3239-3240.
62. Muchowski, J. M., Naef, R., *Helvetica Chimica Acta*. 1984, **67**, 1168-1172.
63. Stefan, K. P., Schuhmann, W., Parlar, H., Korte, F., *Chem. Ber.* 1989, **122**, 169-174.
64. Artis, D., Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 6317-6328.
65. Xun Xu, R., Anderson, H. J., Gogan, J. N., Loader, E. C., McDonald, R., *Tetrahedron Letters*. 1981, **22**, 4899-4900.
66. Rokach, J., Hamel, P., Kakushima, M., *Tetrahedron Letters*. 1981, **22**, 4901-4904.
67. Kakushima, M., Hamel, P., Frenette, R., Rokach, J., *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 3214-3219.
68. Anderson, H. J., Loader, E. C., Xun Xu, R., Niall, J., Le, N., McDonald, R., Edwards, L. G., *Can. J. Chem.* 1985, **63**, 896-902.
69. Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 2961-2965.
70. Ketcha, D. M., Carpenter, K. P., Atkinson, S. T., Rajagopalan, H. R., *Synthetic Communications*. 1990, **20**, 1647-1655.
71. Croce, D. P., La Rosa, C., Ritiene, A., *Synthesis*. 1989, 783-784.
- 72.. Candamuro, S., Degani, I., Dughera, S., Fochi, R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1993, 273-283.
73. Araki, S., Manabe, S., Butsugan, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, **57**, 1433-1434.
74. Muratake, H., Mitsutaka, N., *Heterocycles*. 1990, **31**, 683-690.

75. Gilow, H. M., Brown, C. S., Copeland, J. N., Kelly, K. E., *J. Heterocyclic Chem.* 1991, **28**, 1025-1034.
76. Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 3668-3672.
77. Kakushima, M., Frenette, R., *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 2025-2027.
78. Wendebourg, H., Hartke, K., *Synthesis*, 1989, 329-331.
79. Fournari, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 488-499.
80. Tchelitcheff, S., Paul, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 2134.
81. Aoyama, H., Nishio, T., Hirabayashi, Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1975, 298-301.
82. Barton, J. T., Hussman, P. G., *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 5881-5882.
83. Chadwick, D. J., Hodson, S. T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1982, 1833-1836.
84. Behrens, S., Jug, K., *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 2288-2294.
85. Chen, Q., Li, Z., *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2599-2604.
86. Birch, J. M., Haszeldine, R. N., *J. Chem. Soc.* 1959, 13-17.
87. Tullock, C. W., Coffman, D. D., *J. Org. Chem.* 1960, **25**, 2016-2019.
88. Chen, Q. Y., Chen, M. F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (2)* 1991, 1071-1075.
89. Stang, P. J., Hanack, M., Subamanian, L. R., *Synthesis*, 1982, **85**, 126.
90. De Rosa, M., *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 1008-1010.
91. Gilow, H. M., Burton, D. E., *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 2221-2223.
92. Crose, D. P., Ferraccioli, R., Ritreni, A., *Synthesis*, 1982, 212-213.
93. Arct, J., Skattebol, L., *Tetrahedron Letters*, 1982, **23**, 113-116.
94. Hine, J., *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**, 2438-2445.
95. Hine, J., Dowell, A. M., *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 2688-2694.
96. Hine, J., Dowell, A. M., Singley, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 479-482.
97. Woodworth, R. C., Skell, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 2542-2544.
98. Skattebol, L., *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 2951-2956.

99. Holm, K:H., Lee, D. G., Skattebol, L., *Acta Chem. Scand.* 1978, B32, 693-695.
100. Flitsch, W., Rujkamp, P., *Liebigs, Ann. Chem.* 1983, 4, 521-528.
101. Flitsch, W., Pandl, K., Rujkamp, P., *Liebigs, Ann. Chem.* 1983, 4, 529-534.
102. Cloke, B. J., Anderson, R. J., Lachmann, J., Smiyh, G. E., *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 2791-2797.
103. Bilomonist, A. T., Buck, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 672-676.
104. Cohen, S., Yogen, A., *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2013-2014.
105. Kochhar, K. S., Pinnick, W. H., *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3222-3224.
106. Braat, K., Pinnick, w. H., *Tetrahedron Letters.* 1984, 25, 1871-1874.
107. Ohsawa, A., Itho, T., Igeta, H., *Heterocycles.* 1987, 26, 2677-2681.
108. Newkome, G. R., Pandier, W. W.; *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Ed. John Wiley & Sons, New York, 1982, 18.
109. Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*, Ed. Pitman, London, 1985, 128-130..
110. Paquete, L. A., *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Ed. Limusa, México, 1987, 119-120.
111. Acheson, R. M., *Química Heterocíclica*, Ed. *Publicaciones Cultural*, 1981, págs. 119-121.
112. Bloodwarth, A. J., Baker, S. D., Eggelte, J. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1034-1038.
113. Juárez, M. E. M., León, F., Flores, B., Méndez, J. M., *Memorias VII Simposio de Estudiantes de Posgrado en Química. FERNANDO ROMO.* 1994, 299-305.
114. Chiu, P., Sammes. P. M., *Tetrahedron*, 1988, 44, 3531-3538.
115. Katritzky, A. R., Yousaf, T. Y., Chen, B. C., Guang-Zhi, Z., *Tetrahedron.* 1986, 42, 623-628.
116. Andrade, J., Prescher, G., Samson, M., *Ger. Offen. D. E.* 3505654 (1985) **C. A.**1986, 105:225780r.

117. Bottechi, C., *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 2361-2365.
118. Bottechi, C., *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 5816-5819.
119. Lardicci, L., Menicagali, R., Bottechi, C., *Tetrahedron*. 1991, **47**, 3935-3946.
120. Kondo, K., Matsumoto, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1332.
121. Andrade, J., Prescher, G., Samson, M., *Ger. Offen. D. E.* 3403427 (1984) **C. A.** 1986, **104**:88120p.
122. Hamdam, A., Wasley, J. W. F., *Synthetic Communications*. 1983, **13**, 741-744.
123. McIntosh, M. J., *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 447-448.
124. Kondo, K., Matsumoto, M., *Chemistry Letters*. 1974, 701-704.
125. Kondo, K., Matsumoto, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1332.
126. Audreux, C. P., Audebert, P., Hapiot, P., Savéant, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 2439-2441.
127. Hasegawa, T., Nakamura, F., Maribe, J., Yoshioka, M., *J. Heterocyclic Chem.* 1987, **24**, 829-831.
128. Venkataraman, A., Douglas, C., Kalyani, A., William, M.V., Lawrence, A., Doyle, G. G., *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 6924-6931.
129. Ojika, M., Shizuri, Y., Niwa, H., Yamado, K., Iwadore, S., *Tetrahedron Letters*. 1982, **23**, 4977-4980.
130. Kulinkovitsch, O. G., Sorokin, L. S., Azzuz, A., Sviridov, V. S., Masalov, V. N., *Synthesis*. 1993, 1059-1060.
131. Babler, J. H., Spina, K. P., *Tetrahedron Letters*. 1984, **25**, 1659-1660.
132. Baker, W., Leeds, W. G., *J. Chem. Soc.* 1948, 974-976.
133. Mowry, D. T., *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 2108.
134. García, H., Flores, B., León F., Méndez, J. M., *Rev. Soc. Quím. Méx.* 1996, **40**, 27- 32.
135. Simchem, G., Kobler, H., *Synthesis*. 1975, 605-607.
136. Fuhrhop, J., Penzlin, G., *Organic Synthesis*. 2°Ed. Beilstein- Institut Für Literatur. 1986, 136-137. Germany.
137. Gonzales, M.D., Pomilio, A.B., *Phytochemistry*. 1982, **21**, 757-759.

138. Buschi A. C., Pomilio, A. B., *Phytochemistry*. 1987, **26**, 863-865.
139. Shizuri, Y., Ojika, M., Yamada, K., *Tetrahedron Letters*. 1981, **22**, 4291-4294.
140. Ojika, M., Niwa, H., Shizuri, Y., Yamada, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 628-629.
141. Geiss, K. H., Raschack, M., Lehrman, H., Griesw. J., Ruebsamens, H., Schmied, B., *Ger. Offen. D. E.* 3425632, (1984) *C. A.* 1986, **105**:428281.
142. Gosteli, J., *Helvetica Chimica Acta*. 1972, **55**, 451-460.
143. Lednicer, D., *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. Vol 2. Ed. John Wiley & Sons. 1980, 235.
144. Boettcher, H., Gottschlich, R., Hausberg, H., Sey Fried, C., Minch, K., *Ger. Offen. D. E.* 3233553 (1982) *C. A.* 1984, **101**:210990c.
145. Skell, P.S., Bean, G. P., *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**, 4655-4661.
146. Birtwistle, I., Rogers, V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1987, 1347-1351.
147. Meinwald, J., Meinwald, Y. C., *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 1305.
148. Reitz, A. B., Baxter, E. W., *Tetrahedron Letters*. 1990, **31**, 6777-6780.
149. Fabiano, E., Golding, B. T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1)* 1991, 3371-3375.
150. Tourillon, G., Garnier, F., *J. Electroanal. Chem.* 1982, **135**, 173-178.
151. Charles, R. M., Leon, S., Zhihua, C., *Electrochimica Acta*. 1992, **37**, 1611-1613.
152. Hyodo, E., Omaha, M., *Electrochimica Acta*. 1990, **35**, 1245-1250.
153. Mendes, V. M. F., Genies, E. M., Foutier, M., Vieil, E., *Electrochimica Acta*. 1992, **37**, 513-522.
154. Pei, Q., Renguan, Q., *Electrochimica Acta*. 1992, **37**, 1075-1081.
155. Roncali, J., Garreau, R., Yassar, A., Marque, P., Ganier, F., Lemaire, M., *J. Phys. Chem.* 1987, **91**, 6706-6714.
156. Lemaire, M., Garreau, R., Garnier, F., Roncali, J., *New J. Chemistry*. 1987, **11**, 703-708.

157. Barone, V., Michino, C., Russo, N., Toscano, M., *Gazzeta Chimica Italiana*, 1988., **118**, 753-756.
158. Delabouglise, D., Roncali, J., Lemaire, M., Garnier, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 475-477.
159. Lemaire, M., Garreau, R., Delabouglise, D., Roncali, J. K., Youssoufi, H. K., Garnier, F., *New J. Chem.* 1990, **14**, 359-364.
160. Delabouglise, D., *Synthetic Metals*. 1992, **51**, 321-327.
161. Zhang, W., Dong, S., *Electrochimica Acta*, 1993, **38**, 441-445.
162. Cristensen, D. A., Hamnett, A., *Electrochimica Acta*. 1991, **36**, 1263-1286.
163. Higgins, J., Hamnett, A., *Electrochimica Acta*. 1991, **36**, 2123-2134.
164. Agostiano, A., Caseli, M., Della Monica, M., Laera, S., *Electrochimica Acta*. 1993, **38**, 2581-2588
165. Berendrecht, E., Vork, F. T. A., *Electrochimica Acta*. 1990, **35**, 567-575.
166. Schmidt, V. M., Hetbanm, J., *Electrochimica Acta*. 1993, **38**, 349-356.
167. Masuda, H., Tanaka, S., Kaeriyama, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 725-726.
168. Berlin, A., Pagani, G. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. (2)* 1990, 699-704.
169. Kajiya, Y., Tsuda, R., Yoneyama, H., *J. Electroanal Chem.* 1991, **301**, 155-164.
170. Deronzier, A., Devaux, R., Limosin, D., Latour, J. M., *J. Electroanal Chem.* 1992, **324**, 325-337.
171. Zotti, G., Schiavon, G., Comisso, N., *Electrochimica Acta*. 1990, **35**, 1815-1819.
172. Beck, F., Oberst, M., Jansen, R., *Electrochimica Acta*. 1990, **35**, 1841-1848.
173. Bartlett, P. N., Benniston, L., Chung, Y., Dawson, D. H., Moore, P., *Electrochimica Acta*. 1991, **36**, 1377-1379.
174. Novac, P., *Electrochimica Acta*. 1992, **37**, 1227-1230.
175. Musiani, M., *Electrochimica Acta*. 1990, **35**, 1665-1670.
176. Toshicatsu, S., *Electrochimica Acta*. 1992, **37**, 555-563.

177. Duran, R. S., Zhou, H. C., *Polymer*. 1992, **33**, 4019-4023.
178. Ho-Hoang, A., Fache, F., Lemaire, M., *New J. Chem.* 1992, **16**, 1017-1018.
179. Cagnolati, R., Fioretto, D., Runggeri, G., Socino, G., *Synthetic Metals*. 1993, **60**, 255-258.
180. Baker, P., Matthews, D., Hope, A., *Aust. J. Chem.* 1994, **47**, 1-6.
181. Digar, M. L., Battacharyya, S. N., Mandal, B. M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 18-20.
182. Lin, Y., Wallace, G. G., *Electrochimica Acta*. 1994, **39**, 1409-1413.
183. Pickett, C. J., Ryder, K. S., Moutet, J. C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 694-697.