

32
24.



Universidad Nacional
Autónoma de México

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA



EXÁMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

**ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS DE PIRROLES
DE CLAUSON-KAAS**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O
PRESENTA:**

ENRIQUE MORALES ZAMUDIO



FACULTAD DE QUÍMICA

MEXICO, D.F

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado

Presidente: Prof. **Guillermina Salazar Vela**
Vocal: Prof. **Elvira Santos Santos**
Secretario: Prof. **Ernestina Cervera Flores**
1er Suplente: Prof. **José Manuel Méndez Stivalet**
2do Suplente: Prof. **Fernando León Cedeño**

Sitio donde se desarrollo el tema: Lab. 203 Depto. Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M


Asesor del tema
Dra. Elvira Santos Santos


Sustentante
Enrique Morales Zamudio

A BHOSS

**SIN QUIEN NADA SERIA POSIBLE
POR SU AMOR Y COMPRENSION**

A MIS PADRES
LUZ MA. ZAMUDIO Y ENRIQUE MORALES
CON TODO MI AMOR Y AGRADECIMIENTO POR HABERME BRINDADO LA
OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS
**GUADALUPE, MIGUEL, JUANA, ALDO, ELISA, LALO, JONATHAN,
MIGUELITO Y LA NENITA**
CON TODO MI CARIÑO Y AGRADECIMIENTO POR SU APOYO CONSTANTE

A MI NUEVA FAMILIA
**SR. ROBERTO Y SRA. POLA
VERO, MIGUEL, ÁNGEL, PAMELA, SUSY, LUIS,**
POR SU APOYO SU AYUDA Y CARIÑO

QUIERO DAR UN PROFUNDO AGRADECIMIENTO A TODAS LAS PERSONAS QUE
CONTRIBUYERON DE ALGUNA MANERA DURANTE EL DESARROLLO DE ESTA
TESIS ESPECIALMENTE A

DRA. ELVIRA SANTOS
DE QUIEN HE RECIBIDO TODO EL APOYO Y CONOCIMIENTOS

Q. FERNANDO LEÓN
POR SU VALIOSA COLABORACIÓN EN ESTE TRABAJO DE TESIS

Q. IRMA GAVILÁN
POR SU AYUDA DESINTERESADA, MIL GRACIAS

A LOS QUÍMICOS '91:
JULIA, AGUEDA, GERARDO, JULIO, YAMILET, TEMO, SERGIO, RUTH E. , LEONARDO

A LOS HOOLIGANS:
ARMANDO, NESTOR, LILI, ABRAHAM, AARON, LUIS, LILIAN, ETC.

A MIS COMPAÑEROS DEL LABORATORIO 203
ALENKA, NIDIA, MATHA, NATALIA, MARTIN, DANIEL, JUAN

IN MEMORIAM

DR. SALVADOR LÓPEZ GUTIÉRREZ †

**POR SU INFINITA SABIDURÍA
Y POR CONFIAR EN MI COMO PROFESIONISTA**

Contenido

Introducción	Página
	3
1. Objetivos	4
2. Antecedentes	5
2.1 Importancia de los Pirroles	5
2.1.1 Pirrol	7
2.1.2 Algunos compuestos con estructuras pirrónicas	7
2.2 Síntesis de Pirroles	10
2.2.1 Síntesis de Knorr	10
2.2.2 Síntesis de pirroles de Paal-Knorr	11
2.2.3 Síntesis de Hantzsch	14
2.2.4 Síntesis de Clauson-Kaas	15
2.2.5 Síntesis de Fisher-Fink	16
2.3 Reacciones de Sustitución Nucleofílica	18
2.3.1 Tipos básicos de reacción	18
2.3.2 Sustitución Nucleofílica alifática	18
2.3.2.1 Sustitución Nucleofílica Bimolecular	20
2.3.2.1 Sustitución Nucleofílica Unimolecular	23
2.4 Basicidad de aminas aromáticas	26
2.4.1 Teoría HSAB	26
2.4.2 Basicidad de aminas aromáticas	27
2.4.3 Relación entre Nucleofiliidad y Basicidad	30
3. Parte Experimental	32
4. Resultados	36
4.1 Tabla de Rendimientos	36

5. Discusión de resultados	43
6. Conclusiones	46
7. Anexo	48
8. Bibliografía	59

Introducción

La estructura del pirrol es una unidad fundamental de algunos compuestos naturales como la clorofila y la hemoglobina; así mismo los compuestos pirrólicos son las bases estructurales de diversos compuestos con actividad biológica, como el pirrolnitrín, que sirven como principio activo en diversos medicamentos.

Para preparar pirroles existen varios métodos de síntesis, la selección más adecuada dependerá, de los grupos sustituyentes y de sus posiciones en el pirrol deseado. Para obtener pirroles 2,3,4,5-alquilsustituídos se emplea frecuentemente la síntesis de Knorr, si se requieren pirroles 2,5-dialquilsustituídos, se puede emplear la síntesis de Paal-Knorr, pero para preparar pirroles 1-sustituídos se utiliza el método de síntesis de Clauson-Kaas.

Para cada una de las síntesis mencionadas, el rendimiento del pirrol deseado, depende de la naturaleza de los sustituyentes presentes en cada una de las materias primas requeridas y de su posición relativa a los centros reactivos.

Cuando se conoce la relación entre las estructuras y la reactividad se facilita el sintetizar nuevas moléculas y con buenos rendimientos; en el caso de los pirroles estos estudios son muy convenientes debido a la importancia biológica de los mismos.

El objetivo de este trabajo de tesis es realizar un estudio de estructura reactividad en la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas, haciendo reaccionar el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con aminas primarias aromáticas sustituidas en la posición para, con diferentes sustituyentes.

Las diferencias de reactividad se medirán comparando los rendimientos obtenidos de cada uno de los productos, después de 6.5 horas de reacción, utilizando ácido acético como medio de reacción y catalizador, y una relación molar de 1 a 1 de amina-tetrahydrofurano.

1. Objetivos

Objetivo general

Realizar un estudio de estructura reactividad en la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas, haciendo reaccionar el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano con aminas primarias aromáticas sustituidas en la posición para, con diferentes sustituyentes.

Objetivos particulares

- Obtener los siguientes cinco pirroles 1-fenilpirrol, (p-metil)-1-fenilpirrol, (p-metoxi)-1-fenilpirrol, (p-cloro)-1-fenilpirrol, (p-nitro)-1-fenilpirrol, mediante la síntesis de Clauson-Kaas, bajo condiciones de reacción iguales para todos.
- Realizar el aislamiento, purificación, caracterización y cuantificación del rendimiento obtenidos para cada uno de ellos.
- Llevar a cabo un análisis de los resultados para determinar si existe alguna relación entre la estructura y la reactividad de las aminas aromáticas p-sustituidas utilizadas, mediante la reacción de obtención de pirroles de Clauson-Kaas.

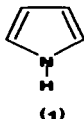
2. Antecedentes-

2.1 Importancia de los Pirroles

2.1.1 Pirrol ^{2, 13, 20, 21}

El pirrol es un aceite amarillento insoluble en agua de sabor picante. Es soluble en alcohol, éter y ácidos diluidos. Tiene un punto de ebullición de 200 °C. Se polimeriza por acción de la luz y se emplea frecuentemente en la síntesis de fármacos ^{2, 21}. Tiene la siguiente estructura

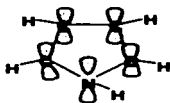
Esquema 1:
Estructura del pirrol²⁰



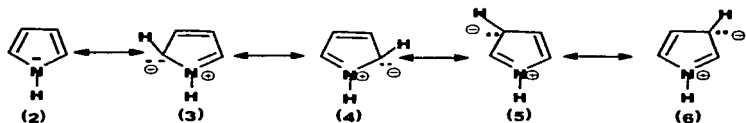
Desde el punto de vista del orbital molecular, la estructura del pirrol puede describirse como por un pentágono planar con átomos de carbono con hibridación sp^2 . Cada uno de los cuatro átomos de carbono tiene un electrón en el orbital p_z y el heterátomo tiene dos electrones en su orbital p_z . Estos orbitales p se superponen produciéndose nubes π por encima y por debajo del anillo; como la nube π contiene seis electrones, existe una capa estable y cerrada de electrones (el sexteto aromático) que da carácter aromático al anillo²⁰

Otra descripción desde el punto de vista del enlace de valencia considera a esta molécula como un híbrido de resonancia de diversas estructuras. Esta descripción explica gráficamente el resultado de la deslocalización del par de electrones no compartidos del heteroátomo, es decir, la dispersión de una carga negativa sobre los átomos de carbono del anillo²⁰ (Esquema 3) y fijando una carga positiva sobre el nitrógeno.

Esquema 2
Estructura mostrando los orbitales p_z
de los 5 átomos del pirrol²⁰



Esquema 3
Descripción desde el punto de vista del enlace de Valencia:
Híbridos de Resonancia²⁰



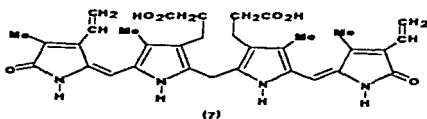
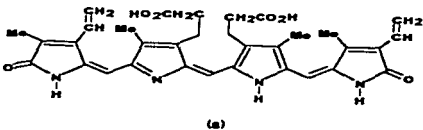
La aromaticidad de este heterociclo depende de los dos electrones que el heteroátomo aporta a el sistema π y esto impide que el nitrógeno tenga en vez del par de electrones comúnmente asociados a las aminas orgánicas una deficiencia de carga. En consecuencia el pirrol sólo puede formar una sal a expensas de su carácter aromático; lo que lo hace una base muy débil (pK_a - 0.4), en realidad se protona de preferencia en un átomo del carbono del anillo y solamente en presencia de un ácido fuerte, además de que en estas condiciones se polimeriza probablemente por el ataque de una molécula de pirrol no protonada sobre su ácido conjugado^{13, 20}.

2.1. 2 Algunos compuestos con estructuras pirr6licas^{3, 7, 13, 16}

- En la naturaleza el pirrol libre se encuentra en cantidades peque1as en el alquitr1n de hulla. Sin embargo por ser la unidad fundamental del sistema de la porfirina se encuentra, en la clorofila y la hemoglobina¹⁰, los cuales son muy abundantes en los vegetales y animales respectivamente. Existen ciertos pigmentos biliares, productos de la degradaci6n de porfirinas, que tambi6n contienen pirrol tal como la bilirrubina (7), y la biliverdina (8)^{7, 13} (Esquema 4)
- El pirrol se encuentra formando parte de muchos compuestos que presentan actividad biol6gica, por lo que tiene suma importancia en el 1rea farmac6utica^{7, 10}. (Esquema 5).

Esquema 4

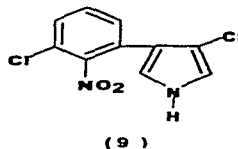
Estructuras de compuestos naturales en los que se encuentra el pirrol

Bilirrubina^{7, 16}Biliverdina^{7, 16}

Esquema 5
 Fármacos que contienen estructuras pirrómicas^{3, 16}

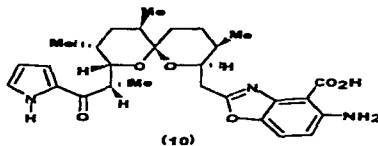
Pirrolnitrin

El Pirrolnitrin (9) es un antibiótico que muestra actividad contra varios microorganismos³



Ionóforo (6)

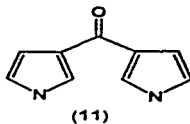
Es un antibiótico, con una estructura más compleja¹⁶



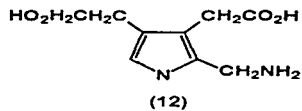
- Hay compuestos pirrómicos de estructuras sencillas que sirven como precursores de estructuras pirrómicas más complejas. Como los dipirrolcetonas (11), que se emplean para la formación de porfirinas y el porfobilanógeno (13), que es intermediario en la biosíntesis de los grupos hemo y clorofila¹³. (Esquema 6)

Esquema 6

Dipirrolcetona



Porfobilinógeno

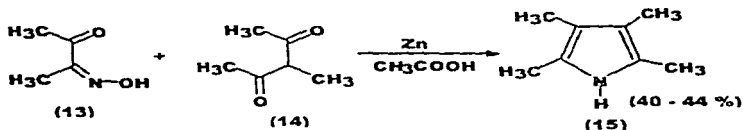


2.2 Síntesis de pirroles

2.2.1 Síntesis de Pirroles de Knorr^{13, 20}

La condensación de una α -aminocetona (o un α -amino- β -cetoéster) con una cetona (o cetoéster) en presencia de reactivos como el ácido acético (con frecuencia) o álcalis (con menos frecuencia), es conocida como la reacción de Knorr, y constituye el método para sintetizar pirroles del tipo más general aplicable en la mayoría de los casos. Las α -aminocetonas se suelen preparar por nitrosación de β -cetoésteres (o β -dicetona) para dar la oxima correspondiente, la cual posteriormente se reduce con zinc en ácido acético. Generalmente el anillo se cierra de manera más conveniente, preparando y condensando la α -aminocetona en la misma operación, las condiciones de reducción no afectan al correactivo. (Esquema 7)

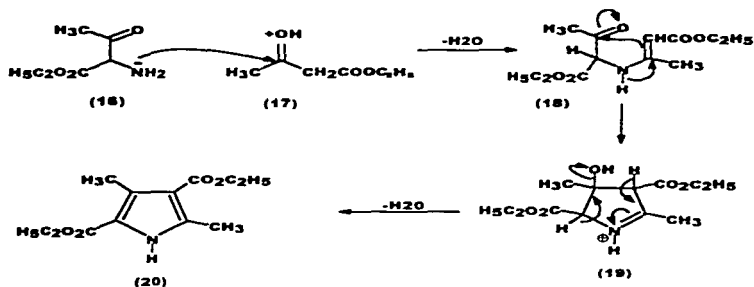
Esquema 7
Síntesis de Pirroles de Knorr



Se han efectuado muchas variaciones de esta reacción; la limitación primaria reside en la propensión de la α -aminocetona a dimerizarse.

El mecanismo más probable de la Síntesis de Pirroles de Knorr es el siguiente (Esquema 8):

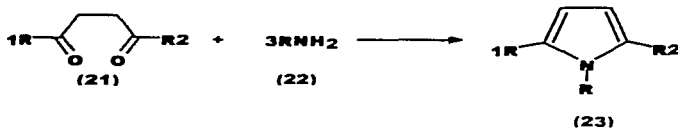
Esquema 8
Mecanismo de la Síntesis de Pirroles de Knorr²⁰



2.2.2 Síntesis de Pirroles de Paal-Knorr^{11, 13, 20}

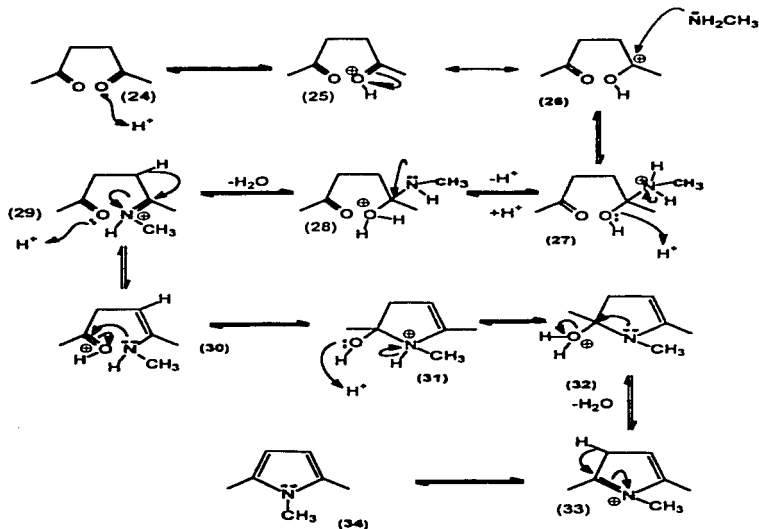
La Síntesis de Pirroles de Paal-Knorr se lleva a cabo calentando un compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable, con un agente deshidratante, (H_2SO_4 , P_2O_5 , ZnCl_2)²⁰ para formar furanos, o bien con amoniaco o una amina primaria eliminando dos moléculas de agua, para formar pirroles trisustituidos en las posiciones 1,2, y 5^{11, 13, 20} (Esquema 9)

Esquema 9
Pirroles 1,2,5 trisustituidos

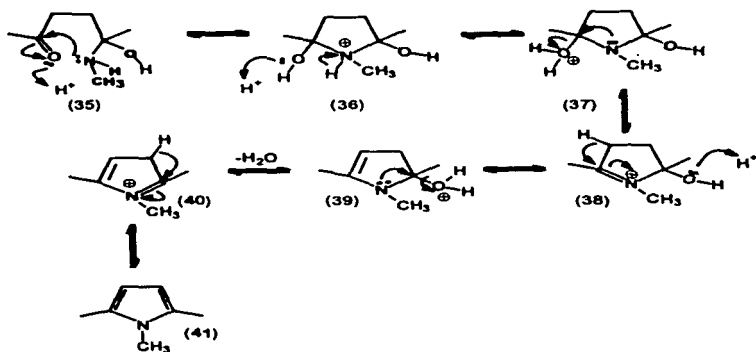


En los esquemas 11 y 12 se muestran 2 distintas formas en que podría darse el mecanismo de la Reacción de Paal-Knorr.

Esquema 11
Mecanismo de la Síntesis de Paal-Knorr
Intermediario: Sal de iminio



Esquema 12
Mecanismo de la Síntesis de Paal-Knorr
Intermediario: Diol



En los mecanismos anteriores la diferencia se encuentran en la formación del intermediario, el cual puede ser una sal de iminio (29) (esquema 11), o bien un diol(36), (esquema 11). se han realizado observaciones experimentales, a través de las cuales se ha detectado la presencia del diol (36)¹¹.

2.2.3 Síntesis de Hantzsch^{11, 13}

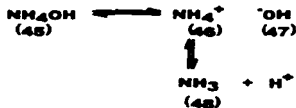
Cuando en una solución de amoníaco (o de una amina primaria) ocurre la condensación de una α -halocetona con un β -cetoéster, se produce un pirrol y esta reacción es conocida como la *Síntesis de Hantzsch*. (Esquema 13)^{11, 13}

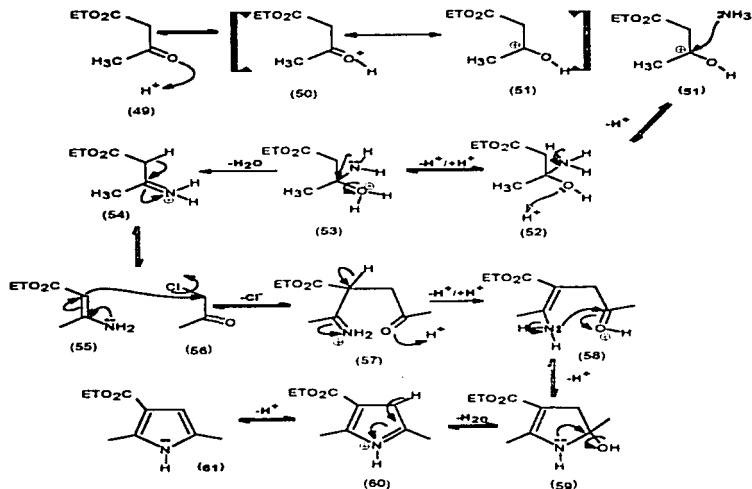
Esquema 13
Síntesis de Hantzsch



En el primer paso de la reacción se lleva a cabo la formación de una enamina (55), la cual a través de una reacción de alquilación se desplaza el halogeno para dar 1,4-dicetona (56), y seguir con un cierre del anillo de tipo Paal - Knorr. (Esquema 13).

Esquema 13
Mecánismo de la Síntesis de Hantzsch

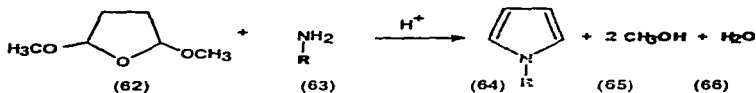




2.2.4 Síntesis de Clauson-Kass^{5,6,11}

En 1952 Clauson-Kaas reportó la obtención de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, por una oxidación del furano seguida de una hidrogenación al dihydrofurano resultante, el cual puso a reaccionar con diferentes aminas primarias, en ácido acético, para obtener diferentes pirroles 1-sustituidos^(5,6,11). (Esquema 14). La transformación de furanos a pirroles a partir del 2,5-dialcoxitetrahydrofuranos ha sido hasta ahora usada para la preparación de diferentes pirroles, dichas síntesis se han llevado a cabo frecuentemente en ácido acético aunque también han sido reportadas en fase líquida sin solvente, o en fase vapor sobre óxido de aluminio^{5,6}. (Esquema 14).

Esquema 14



En 1962 D. Josey y L. Jenner de Du Pont Company, reportaron la gran importancia de la síntesis de Clauson-Kaas en la obtención de pirroles 1-sustituídos, donde resaltaron la importancia de poder obtener pirroles con diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno, al emplear diferentes aminas primarias, lo suficientemente básicas¹³

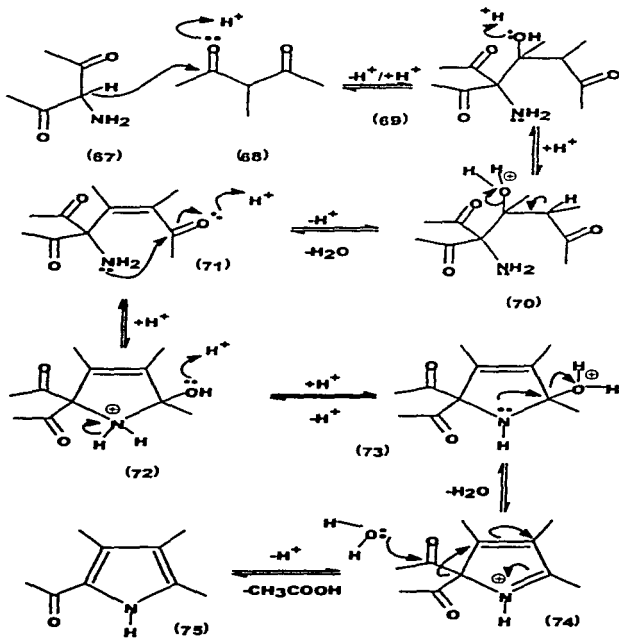
En lo que respecta al mecanismo de reacción se ha encontrado reportado que la transformación del 2,5-dialcoxitetrahidrofurano ocurre a través del compuesto 1,4-dicarbonílico y después procede como un mecanismo tipo Paal-Knorr⁵, pero no se han encontrado evidencias, de ello.

2.2.4 Síntesis de Fisher-Fink ¹¹

El uso de una β -dicetona en la condensación con una α -amino cetona, da la alternativa de cerrar el anillo a través del grupo carbonilo de la β -dicetona y el carbono α de la amino cetona (Síntesis de Knorr). Cuando la aromatización ocurre por la pérdida del grupo acilo (estructura 74), o carboxilo se denomina *Síntesis de Fischer-Fink*.

El mecanismo sugerido, involucra la formación de un enlace carbono-carbono por una condensación aldólica del carbono α de la aminocetona con el compuesto dicarbonílico¹¹. (Esquema 15)

Esquema 15
Mecanismo de la Síntesis de Fisher-Fink¹¹



2.3 Reacciones de sustitución nucleofílica

2.3.1 Tipos básicos de reacción^{4, 18}

En una sustitución Nucleofílica son necesarios un Sustrato, un Nucleófilo y un disolvente¹⁸.

El *Sustrato* se puede dividir en dos partes: un grupo alquilo y un grupo saliente. El nucleófilo por su parte se caracteriza por tener un par de electrones y el grupo saliente es un nucleófilo más débil¹⁸. Entre los mejores *grupos salientes* podemos citar a los halogenuros y/o, arilsulfonatos ($-\text{ArSO}_3^-$)¹⁸.

Los *Nucleófilos* pueden ser aniones como el ion hidróxido, los alcoholóxidos, el cianuro y algunos halogenuros, todos ellos tienen dos electrones no compartidos¹⁸ y pueden actuar como tales.

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica involucran diferentes combinaciones entre especies reactivas, las 4 combinaciones básicas se ilustran en el Esquemas 16. Las ecuaciones ilustran la relación que existe entre reactivos y productos en las reacciones de Sustitución Nucleofílica, pero no nos dicen nada acerca de los mecanismos posibles.

2.3.2 Sustitución Nucleofílica Alifática¹⁸

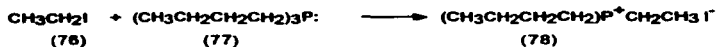
En 1935 Hughes e Ingold utilizaron el orden cinético y la reactividad relativa de sustratos (primarios, secundarios y terciarios), para elaborar una teoría sobre la sustitución Nucleofílica alifática. La piedra angular de su teoría fue que la sustitución Nucleofílica alifática puede proceder por mecanismos distintos. Los diferentes sustratos reaccionan con ordenes cinéticos diferentes porque están reaccionando a través de mecanismos diferentes¹⁸.

Esquema 16
Reacciones de Sustitución Nucleofílica⁴

A. Sustrato Neutro + Nucleófilo Neutro



Ejemplo:



B. Sustrato neutral + Nucleófilo aniónico



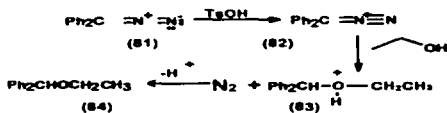
Ejemplo:



C. Sustrato catiónico + Nucleófilo neutro



Ejemplo:



D. Sustrato Catiónico + Nucleófilo aniónico



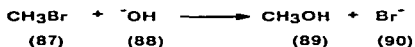
Ejemplo:



2.3.2.1 Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2)^{4, 12, 17, 18, 20}

La reacción entre el bromuro de metilo y el ion hidróxido para dar metanol sigue una cinética de segundo orden, es decir, depende de la concentración de los dos reactivos.^{4, 17, 18} (Esquema 17)

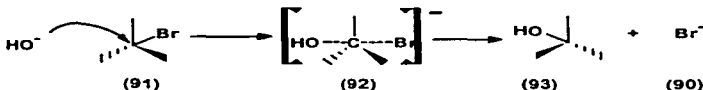
Esquema 17
Reacción entre Bromuro de metilo e hidróxido



$$\text{velocidad} = k [\text{CH}_3\text{Br}] [\text{}^-\text{OH}]$$

La forma más simple de interpretar la cinética es suponer que la reacción requiere de una colisión entre el ion hidróxido y la molécula de bromuro de metilo. Se sabe que el ion hidróxido permanece lo más alejado posible del átomo de bromo, por lo que el ion hidróxido ataca a la molécula por atrás. Cuando el ion hidróxido choca con la molécula de bromuro de metilo por el lado opuesto del átomo de bromo, y con la energía suficiente, se forma el enlace C-OH y se rompe el enlace C-Br, liberándose el ion bromuro^{17, 18, 20}. Esquema 18

Esquema 18
Choque entre el ion hidróxido y la molécula de bromuro de metilo

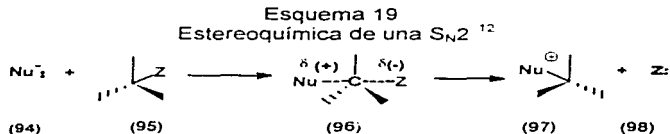


El estado de transición puede representarse como una estructura en la que el carbono está parcialmente unido tanto al $-\text{OH}$ como al $-\text{Br}$; aun no se ha formado por completo el enlace C-OH y aun no se ha roto por completo el enlace C-Br.

Este mecanismo es denominado S_N2 : *Sustitución Nucleofílica Bimolecular*. Se emplea el término bimolecular, porque la etapa que determina la velocidad implica la colisión de dos partículas¹⁸.

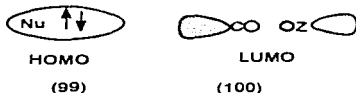
Una cinética de segundo orden, muestra la dependencia de un par de nucleófilos y un sustrato, esto es lo que se observa en una reacción de Sustitución Nucleofílica S_N2 , pero esto no constituye una evidencia suficiente para este mecanismo¹².

Una evidencia más convincente de que el ataque del nucleófilo es por el lado opuesto del grupo saliente, proviene de la estereoquímica de la reacción. Esto es, la inversión de la configuración que acompaña a la reacción S_N2 , en la cual el nucleófilo entra por el lado opuesto al que se encuentra el grupo saliente provocando que los demás sustituyentes se muevan hacia el lado opuesto, como un paraguas; la estereoquímica muestra que ambos nucleófilos están asociados con el estado de transición¹². (Esquema 19)



El origen de este fenómeno se encuentra en la repulsión electrostática entre el nucleófilo y el grupo saliente. Los orbitales que intervienen en esta reacción son el HOMO del nucleófilo y el LUMO de el sustrato¹². (Esquema 20)

Esquema 20
Orbitales que intervienen en una Reacción S_N2 ¹²


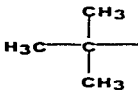


Entre los factores que afectan una reacción de Sustitución Nucleofílica S_{N2} se encuentran :

- El Impedimento estérico
- La influencia del disolvente

a) *Impedimento estérico*¹⁸: Se llevaron a cabo una serie de experimentos en los cuales se realizaron mediciones directas de velocidades S_{N2} para una serie de sustratos. Observándose los siguientes resultados ^{17, 18} (Tabla 1):

Tabla 1
Velocidades Relativas

R:	Krelativa
CH_3^-	37
CH_3CH_2^-	1.0
	0.02
	0.0008

Según lo postulado, la reactividad de los sustratos en la reacción S_{N2} es

Primarios > Secundarios > Terciarios

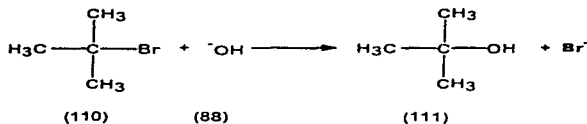
y como es obvio esta diferencia se debe a factores estéricos, es decir, las diferencias de velocidad tienen relación con el volumen del sustituyente. A medida que aumenta el número de sustituyentes unidos al átomo de carbono reactivo, disminuye su reactividad con respecto a la S_{N2} , como lo demuestran los resultados de la (Tabla 1)

b) *Influencia del disolvente*^{4, 17, 18}. Las reacciones S_N2 en disolventes como el dimetilsulfóxido, o la dimetilformamida, son hasta un millón de veces más rápidas que en un alcohol o en una mezcla alcohol-agua. Esto es porque la solvatación más fuerte de aniones se hace a través de puentes de hidrógeno. Algunos disolventes próticos disuelven reactivos iónicos sobre todo por sus enlaces con el catión; por lo que dejan al anión relativamente libre y muy reactivo.

2.3.2.2 Sustitución Nucleofílica Unimolecular: S_N1^{1, 4, 17, 18}

La reacción entre el bromuro de t-butilo y el ion hidróxido para formar el alcohol t-butílico, sigue una cinética de primer orden, es decir la velocidad depende de la concentración de uno de los reactivos: el bromuro de t-butilo¹⁸ (Esquema 22).

Esquema 22
Reacción entre el bromuro de t-butilo y el ion hidróxido¹⁸



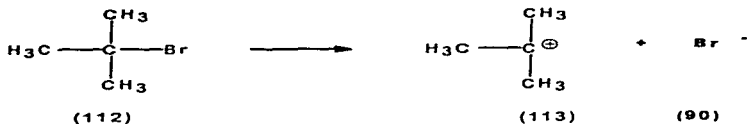
$$\text{Velocidad} = K \left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]$$

Este resultado puede explicarse a través siguiente mecanismo:

Paso 1

El bromuro de t-butilo se disocia lentamente en un ion bromuro y un carbocatión, grupo t-butilo. (Esquema 23)

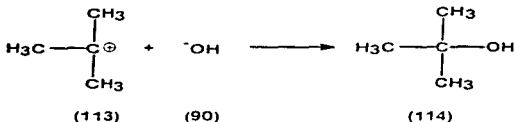
Esquema 23



Paso 2

Este carbocatión se combina ahora con rapidez con el ion hidróxido para generar el alcohol t-butílico. (Esquema 24)

Esquema 24



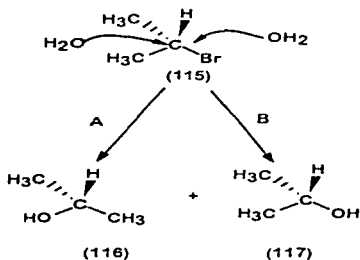
La velocidad de la reacción total queda determinada por la ruptura lenta del enlace C-Br, para formar el carbocatión, el cual una vez formado, reacciona de inmediato para dar el producto, esta reacción elemental cuya velocidad determina la velocidad total de un proceso de varias etapas se denominada *etapa determinante de la velocidad*^{17, 18}.

Este es el mecanismo llamado S_N1: *Sustitución Nucleofílica Unimolecular*. Debido a que la etapa determinante de la velocidad sólo depende de una molécula, en este caso la del sustrato, el bromuro de t-butilo.^{17, 18}

En una reacción S_N1, el nucleófilo no ataca a el sustrato sino al intermediario, el grupo saliente se ha desprendido ya, y podría pensarse que no afecta a la orientación espacial del ataque. Pero el sustrato ópticamente activo se disocia en el primer paso para formar un ion halogenuro y el carbocatión. Luego el nucleófilo, Z, se une al carbocatión, pero puede hacerlo por cualquiera de las caras de este ion plano y dependiendo de la cara que elija, da origen a uno u otro de los productos

enantiómeros. Los enantiómeros juntos (116 y 117), constituyen una mezcla racémica.^{17, 18} (Esquema 25)

Esquema 25
Productos enantiómeros de una S_N1



En la reacción S_N1 el reactivo nucleófilo ataca tanto por el lado de atrás (a), como por el frente del carbocatión (b).

Influencia del disolvente. En la ionización de sustratos orgánicos, la solvatación del catión es relativamente débil cualquiera que sea el disolvente; lo que es especialmente importante es la solvatación del anión^{4, 17, 18}.

2.4 Basicidad de aminas aromáticas

2.4.1 Teoría HSAB ^{7,17,18}

La nucleofilicidad y basicidad describen la formación de un nuevo enlace entre un nucleófilo y un electrofilo. Pero una misma especie química puede actuar como nucleófilo y como base. La Teoría de Ácidos-Bases-Duros-Suaves nos proporciona una excelente guía para realizar predicciones cuantitativas de este tipo de reacciones.

Una especie dura tiende a ser aquella con tamaño pequeño y baja polarizabilidad, mientras que las especies blandas son voluminosas y fácilmente polarizables

Esta teoría sugiere que las reacciones ocurren más fácilmente entre especies que son duras o especies que son suaves. Los Nucleófilos y/o bases duras prefieren electrofilos y/o ácidos duros y los nucleófilos y/o bases suaves prefieren electrofilos y/o bases suaves.

Las bases y ácidos tienen las siguientes características según sean duros o suaves:

- **Ácidos duros.** Son átomos aceptores de tamaño pequeño, con la densidad de carga positiva concentrada, (los ácidos duros típicos son los cationes de los grupos I al IV en sus estados de oxidación más altos), son de baja polarizabilidad y alta electronegatividad. No tienen pares de electrones sin compartir en su capa de valencia
- **Ácidos suaves.** Son átomos aceptores de tamaño grande que tienen una la densidad de carga positiva dispersa, son de alta polarizabilidad y baja electronegatividad. Tienen sus pares de electrones sin compartir en su capa de valencia (los ácidos suaves típicos son los cationes del grupo IB y IIB, en sus estados de oxidación menores, cero o uno)
- **Bases duras.** Son átomos donadores de alta electronegatividad, baja polarizabilidad y difíciles de oxidar. Retienen sus electrones de

valencia. Las duras típicas son las aminas, el amoníaco, el agua, el cloruro y el fluoruro.

- **Bases suaves.** Son átomos donadores de baja electronegatividad, alta polarizabilidad y fáciles de oxidar. Aportan sus electrones de valencia. Las bases suaves típicas son los iones cianuro, tiosulfato, el grupo tioalcóxido y el ión yoduro.

No existe una distinción clara entre las especies duras y blandas y también existen casos intermedios, por ejemplo en el caso de los ácidos, los iones metálicos bivalentes (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+}).

La anilina y la piridina son bases de comportamiento intermedio, pues aunque el amoníaco es típicamente duro, debido a la presencia de los anillos aromáticos, que son fácilmente polarizables, tanto la anilina como la piridina son lo suficientemente blandas como para considerarse bases de comportamiento intermedio¹⁷.

En la tabla 3 se muestran ejemplos de ácidos y bases duros o suaves.

Tabla 2
Ácidos y Bases duros o Suaves¹⁵

	Duros	Frontera	Suaves
Ácidos	RCO^+ , CO_2^+ , Ca^{2+} , Al^{3+} , SO_3 , H^+	Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , NO^+ , C_6H_5^+ , Ni^{2+} , Zn^{2+}	Carbenos, Cu^+ , Ag^+ , Hg^{2+}
Bases	H_2O , $-\text{OH}$, F^- , RO^- , R_2O , NH_3	NO_2^- , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, ArNH_2 , Piridina	R_2S , RSH , H^- , R^- , RCN^- , CN^-

2.4.2 Basicidad de aminas aromáticas^{1, 7, 18}

Al igual que el amoníaco las aminas son convertidas en sus sales por la acción de los ácidos minerales acuosos y se liberan de ellas por hidróxidos acuosos. Por consiguiente al igual que el amoníaco las

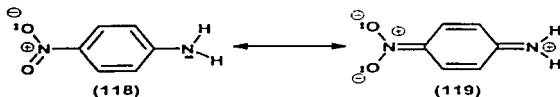
aminas son más básicas que el agua y menos que el ion hidróxido. Las aminas aromáticas son bases más débiles que el amoniaco.

Las propiedades básicas de las aminas aromáticas dependen de:

a) La disponibilidad del par de electrones libres¹⁹.

Para el caso de la anilina, la disponibilidad del par de electrones libres en el átomo de nitrógeno es reducida por el efecto de resonancia, el cual es causado por la interacción del par de electrones del nitrógeno con los electrones de los orbitales π , deslocalizados en el anillo aromático, lo cual provoca que la anilina sea una base más débil comparada con el amoniaco o aminas alifáticas. Por mediciones empíricas de la basicidad se ha encontrado que la anilina es una base de fuerza intermedia. 1(Esquema 26)

Esquema 26
Disponibilidad del par de electrones libres¹⁸



Por lo tanto la baja basicidad de las aminas aromáticas se debe, al hecho de que la amina comparte sus electrones produciendo al ion anilinio.

b) Sustituyentes en el anillo aromático¹⁸

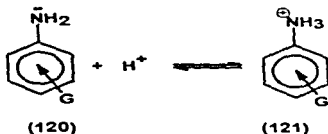
La introducción de sustituyentes en el anillo aromático altera la basicidad de las aminas aromáticas. Un sustituyente liberador de electrones, como $-CH_3$, aumenta la basicidad de la anilina, mientras que uno que la atrae, como $-NO_2$, la disminuye (esquema 26).

Esto se debe a que:

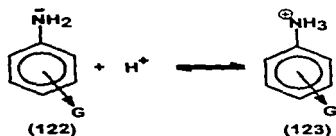
- Una liberación de electrones tiende a dispersar la carga positiva del ion anilinio, por lo que este se estabiliza en mayor grado, en comparación con la anilina. (Esquema 27)
- La atracción de electrones, en cambio, tiene a intensificar la carga positiva de ion anilinio; por lo que este se desestabiliza en comparación con la anilina. (Esquema 27)

La basicidad depende de la posición del equilibrio, y en consecuencia, de las estabilidades relativas de reactivos y productos.

Esquema 27
Influencia de los Sustituyentes¹⁴



G electrodonadores estabilizan el catión incrementando la basicidad (NH₂, ⁻OCH₃, ⁻CH₃), desplazando el equilibrio hacia el ion anilinio.



G electroattractores desestabilizan el catión disminuyendo la basicidad (NH₂, ⁻NO₂, ⁻SO₂, ⁻COOH, ⁻X), desplazando el equilibrio hacia la anilina.

Efecto Orto. Cuando están los sustituyentes en posición orto con respecto al grupo amino estos debilitan la basicidad incluso cuando son

electrodonadores. Los que atraen electrones lo hacen en escala mucho mayor desde la posición orto que desde la meta o la para. (Tabla 3)

Tabla 3
Valores de pK_a de algunas Aminas Aromáticas¹⁹

Sustituyente	Posición para	Posición meta	Posición orto
NH ₂	140X10 ⁻¹⁰	10X10 ⁻¹⁰	3X10 ⁻¹⁰
OCH ₃	20x10 ⁻¹⁰	2	3
CH ₃	12	5	2.6
Cl	1	0.3	0.05
NO ₂	0.001	0.029	0.00006

c) Sustituyentes en el átomo de nitrógeno^{1, 7, 19}

Con sustituyentes voluminosos en el átomo de nitrógeno, se pueden presentar interacciones en los sustituyentes N-alquilo. Un grupo donador de electrones sobre el átomo de nitrógeno aumenta la basicidad, al contribuir a la dispersión de la carga positiva del catión. A causa de esta dispersión de carga positiva, el catión se encuentra más estabilizado, provocando una disminución en la resonancia del par de electrones, incrementándose así la fuerza básica.

2.4.3 Relación entre Basicidad y nucleofilicidad^{7, 4, 8}

Existe una relación entre las propiedades de basicidad y nucleofilicidad, ambas describen el proceso de formación de un nuevo enlace con un electrófilo por donación de un par de electrones^{1, 8}.

El término nucleofilicidad es usado para describir la tendencia en el aspecto cinético de las reacciones y la basicidad es el aspecto termodinámico de la afinidad relativa por un protón en un equilibrio ácido base; es decir la habilidad termodinámica de una base de Bronsted para eliminar un protón de un donador de protones (un ácido de Bronsted)^{1, 8}.

En el siguiente Esquema (28) se muestra cuando una especie química actúa como base o como nucleófilo⁴.

Esquema 28
Nucleoficidad versus Basicidad⁴

$Y:^- \text{ actúa como Nucleófilo}$ Sustitución SN_1	$Y:^- \text{ actúa como Base}$ Eliminación e_1
$Y:^- + \text{C(CH}_3)_2^{\oplus} \longrightarrow \text{C(CH}_3)_2Y$ <p>(124) (125)</p>	$Y:^- + \text{C(CH}_3)_2^{\oplus} \longrightarrow \text{C(CH}_3)=\text{C} + \text{HY}$ <p>(126) (127)</p>
$Y:^- + \text{C(CH}_3)_2\text{Br} \longrightarrow \text{C(CH}_3)_2Y + \text{Br}^-$ <p>(128) (129)</p>	$Y:^- + \text{C(CH}_3)_2\text{Br} \longrightarrow \text{C(CH}_3)=\text{C} + \text{Br}^- + \text{HY}$ <p>(130) (131)</p>
<p>Adición Nucleofílica a carbono de carbonilo</p> $\text{C(CH}_3)_2\text{C(=O)CH}_3 + Y:^- \longrightarrow \text{C(CH}_3)_2\text{C(O}^-\text{)CH}_2Y$ <p>(120) (121)</p>	<p>Formación del enolato</p> $\text{C(CH}_3)_2\text{C(=O)CH}_3 + Y:^- \longrightarrow \text{C(CH}_3)=\text{C(O}^-\text{)CH}_2 + \text{HY}$ <p>(122) (123)</p>

3. PARTE EXPERIMENTAL

Los compuesto empleados como materia prima para la síntesis fueron de grado reactivo de las compañías Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados para las columnas de cromatografía fueron de grado técnico y purificados en el laboratorio.

Para determinar el tiempo de reacción, se siguió el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina, usando cromatoplaques Merck de sílica gel, 60 F₂₅₄ (0.2mm de espesor, y aproximadamente 1.5 cm de ancho y 5.0 cm de largo) y como reveladores se emplearon luz ultravioleta o vapores de yodo. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns

La Espectroscopía de Infrarrojo se realizó en las siguientes condiciones:

Espectrofotómetro: Perkin Elemer 559-B
Se realizaron en pastilla de bromuro de potasio
Los espectros están reportados en % de Transmitancia vs centímetros⁻¹

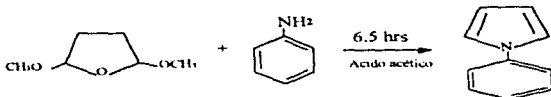
La espectroscopía de RMN ¹H se realizó en las siguientes condiciones:

Se obtuvieron los espectros de RMN-¹H en un equipo:
Espectrofotómetro Varian EM-390
Disolvente: cloroformo deuterado
Referencia interna: Tetrametilsilano

Los desplazamientos químicos están dados en ppm, relativas al tetrametilsilano, y reportados como el parámetro δ .

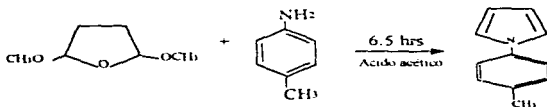
Los rendimientos obtenidos se determinarán por pesada, después de su purificación por cromatografía en columna.

- 1-fenil pirrol



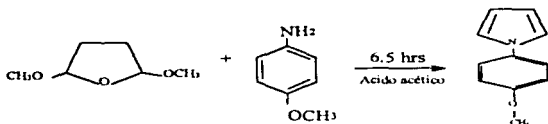
En un matraz bola de 50 mL de una boca, se colocan 0.01 mol de anilina, 0.01 mol de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6.5 hrs. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción, fue disuelta en acetona y posteriormente adicionada en un vaso de precipitados con 5g de sílica gel, para aislar y purificar por cromatografía en columna, el 1-fenilpirrol, eluyendo con Hexano-acetato de etilo (95-5).

- Obtención de (*p*-meti)-1-fenilpirrol



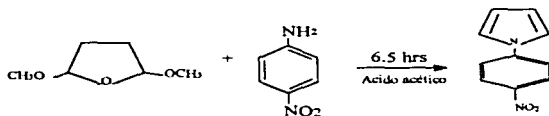
En un matraz bola de 50 mL de una boca, se colocan 0.01 mol de *p*-toluidina, 0.01 mol de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6.5 hrs. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción, fue disuelta en acetona y posteriormente adicionada en un vaso de precipitados con 5g de sílica gel, para aislar y purificar por cromatografía en columna el (*p*-meti)-1-fenilpirrol, eluyendo con Hexano-acetato de etilo (95-5).

- *(p-metoxi)-1-fenilpirrol*

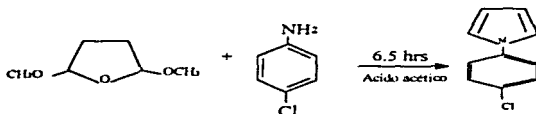


En un matraz bola de 50 mL de una boca, se colocan 0.01 mol de *p*-anisidina, 0.01 mol de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6.5 hrs. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción, fue disuelta en acetona y posteriormente adicionada en un vaso de precipitados con 5g de silica gel, para aislar y purificar por cromatografía en columna el *(p-metoxi)-1-fenilpirrol*, eluyendo con Hexano-acetato de etilo (90-10).

- *(p-nitro)-1-fenil pirrol*



En un matraz bola de 50 mL de una boca, se colocan 0.01 mol de *p*-nitroanilina, 0.01 mol de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6.5 hrs. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción, fue disuelta en acetona y posteriormente adicionada en un vaso de precipitados con 5g de silica gel, para aislar y purificar por cromatografía en columna el *(p-nitro)-1-fenil pirrol*, eluyendo con Hexano-acetato de etilo (95-5).

• (*p*-cloro)-1-fenilpirrol

En un matraz bola de 50 mL de una boca, se colocan 0.01 mol de *p*-cloroanilina, 0.01 mol de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6.5 hrs. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción, fue disuelta en acetona y posteriormente adicionada en un vaso de precipitados con 5g de sílica gel, para aislar y purificar por cromatografía en columna el (*p*-cloro)-1-fenilpirrol, eluyendo con Hexano-acetato de etilo (90-10).

4.1 Tabla de Rendimientos

Tabla
Rendimientos

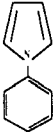
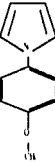
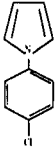

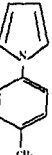
Pirrol	Serie 1			Serie 2			Serie 3		
	Gramos	% Ren.	P.F	Gramos	%Ren	P.F	Gramos	%Ren	P.F
	0.685 g	47	50-51	1.145	80	50-51	1.188	83	48-50
	0.365	52	93-95	0.258	15	93-95	0.713	40	82-84
	1.12	63	82-83	0.4159	24	82-83	1.069	61	93

Tabla
Rendimientos

Pirrol	Serie 1			Serie 2			Serie 3		
	Gramos	% Ren.	P.F	Gramos	%Ren	P.F	Gramos	%Ren	P.F
 <chem>C1=CN=C1c2ccccc2</chem>	0.69	39		0.67	38		0.65	37.28	
 <chem>C1=CN=C1c2ccccc2Cl</chem>	1.19	75	74-75	1.04	66	74-75	1.02	65	74-75

Los espectros se encuentran en el anexo A

• 1-fenilpirrol

Espectro 1

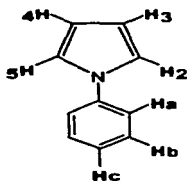
IR

Pastilla KBr

Señales en cm^{-1}

3400-3000 (C=N del pirrol), 3100-3000 (=C-H) aromático, 2000-1600 (sobre tonos), 1694-1640 (C=N) anillo pirrólico, 1602, 1514 (Nucleofenónico), 758 y 688 (aromático monosustituido),

Espectro 2
RMN- ^1H



H _a , H _b , H _c	7.40 δ pp (4H)	
H _{3,4}	6.30 δ pp (2H)	$J_{2,5} = 3 \text{ Hz}$
H _{2,5}	7.10 δ pp (2H)	$J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$

• (p-metil)-1-fenilpirrol

Espectro 3

IR

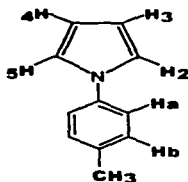
Pastilla Kbr.

Señales en cm^{-1}

3400-3000 (C=N del pirrol), 3100-3000 (=C-H) aromático, 2000-1750 (sobre tonos), 1320 (C=N) anillo pirrólico), 2911 y 1380 (metilo), 820 (aromático p-sustituido), 1252 (C-N aromático)

Espectro 4

RMN- ^1H



Ha, Hb

H₃₋₄

H₂₋₅

Hc

7.3 δ pp (4H)

6.3 δ pp (2H)

7.0 δ pp (2H)

2.35 δ pp (3H)

J₂₋₃ = 3 Hz

J₃₋₄ = 4 Hz

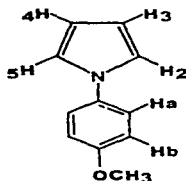
J₄₋₅ = 3 Hz

• (p-metoxi)-1-fenilpirrol

Espectro 5
IR
 Pastilla KBr
 Señales en cm⁻¹

3440-3000 (C=N del pirrol), 3139-3000 (=C-H) aromático, 1708-1606 (sobre tonos), 1310 (C=N) anillo pirrólico), 2956 (metilo), 1606 y 1520 (núcleo aromático), 826 (aromático p-sustituido), 1252 (C-N aromático), 2836 (Aromático-OCH₃)

Espectro 6
 RMN-¹H



H _a	6.3 δ ppm (2H)	J _{2,3} = 3 Hz
H _b	7.0 δ ppm (2H)	J _{4,5} = 3 Hz
H ₂₋₅	7.0 δ ppm (2H)	J _{3,4} = 4 Hz
H ₃₋₄	6.2 δ ppm (2H)	
H _c	2.4 δ ppm (3H)	

• (p-cloro)-1-fenilpirrol

Espectro 7

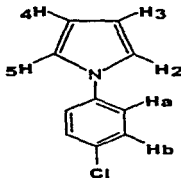
IR

Pastilla KBr

Señales en cm^{-1}

3500-3000 (C=N del pirrol), 3100-3000 (=C-H) aromático, 1890-1620 (sobre tonos), 1328 (C=N) anillo pirrólico), 1596-1504 (núcleo aromático), 824 (aromático p-sustituido), 800-600 (C-Cl anchas), 1252 (C-N aromático)

Espectro 8

RMN- ^1H 

Ha, Hb

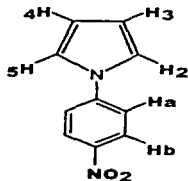
H₃₋₄H₂₋₅7.3 δ ppm (4H)6.3 δ ppm (2H)7.0 δ ppm (2H) $J_{3-4} = 4 \text{ Hz}$ $J_{2-3} = 3 \text{ Hz}$ $J_{4-5} = 3 \text{ Hz}$

• (p-nitro)-1-fenilpirrol

Espectro 9
IR
 Pastilla KBr Señales
 en cm^{-1}

3500-3400 (C=N del pirrol), 3100-3000 (=C-H)
 aromático, 2000-1600 (sobre tonos), 1592-1500
 (núcleo aromático), 746 y 680 (aromático p-
 sustituido), 1310 (nitro, banda intensa)

Espectro 10
 RMN- ^1H



Ha	7.5 δ ppm (2H)	$J_{4,5} = 3$ Hz
Hb	8.3 δ ppm (2H)	$J_{2,3} = 3$ Hz
H ₃₋₄	6.3 δ ppm (2H)	$J_{3,4} = 4$ Hz
H ₂₋₅	7.2 δ ppm (2H)	

5. DISCUSION DE RESULTADOS

En la tabla 4, se han ordenado los resultados obtenidos en este trabajo, junto con otros resultados reportados en la literatura acerca del rendimiento en la obtención de pirroles por la síntesis de Clauson-Kaas, bajo las mismas condiciones de reacción.

Tabla 4

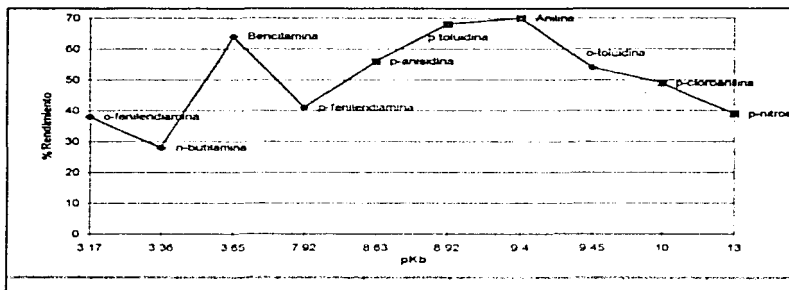
Amina	pK _B	Rendimiento
o-fenilendiamina ¹⁰	3.17	38
n-butilamina ⁵	3.36	28
bencilamina ¹³	3.65	64
Amoniaco ⁵	4.76	53
p-fenilendiamina ¹⁰	7.92	41
p-anisidina	8.63	56
p-toluidina	8.92	68
Anilina	9.4	70
o-Toluidina	9.45	54
p-cloroanilina	10	49
p-nitroanilina	13	39

Los datos de la tabla 4, se muestran a continuación en forma gráfica, en la gráfica 1.

En la gráfica 1, se puede observar que hay un máximo rendimiento en la obtención del pirrol correspondiente cuando la amina utilizada es la anilina (70%), la cual tiene un pK_B de 9.4 y no presenta sustituyente alguno.

Por el lado izquierdo de la curva se encuentran las aminas aromáticas con grupos electrodonadores de electrones, en este extremo la tendencia en el aumento del rendimiento en la obtención de pirroles en la síntesis de Clauson-Kaas, es conforme disminuye su fuerza básica, (p-fenilendiamina 41% de rendimiento y un pK_B de 7.92 y p-Toluidina un rendimiento de 68% y un pK_B de 8.92), esto en la serie de aminas aromáticas para sustituidas.

Gráfica 1



Mientras que por el extremo derecho de la curva se encuentra ubicadas las aminas aromáticas p-sustituidas con grupos electroattractores de electrones, en este extremo de la curva el rendimiento en la obtención de pirroles en la síntesis de Clauson-Kaas, disminuye conforme disminuye la fuerza básica, esto en la serie de aminas aromáticas para sustituidas (p-cloroanilina genera un rendimiento de 49% y tiene un valor de pKb de 10, mientras que la p-nitroanilina genera un rendimiento de 39% y su pKb es de 13)..

De tal manera que podemos decir que el rendimiento en la obtención de pirroles por la síntesis de Clauson-Kaas, empleando aminas aromáticas p-sustituidas tiene su máximo rendimiento cuando la amina empleada no tiene ningún grupo sustituyente, es decir, es la anilina. Cuando se emplean aminas aromáticas p-sustituidas tienen grupo electrodonadores el rendimiento aumenta conforme disminuye su fuerza básica; mientras que con las aminas que tienen grupo electroattractores como sustituyentes, el rendimiento disminuye conforme disminuye su fuerza básica.

Las amina alifáticas como lo son la bencilamina y la n-butilamina, con valores de pKb 3.36 y 3.65 respectivamente, los rendimientos parecen

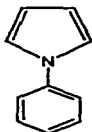
tener un orden, con respecto a la basicidad, mayor rendimiento pero en forma muy marcada.

También incluimos 2 aminas aromáticas orto-sustituídas en las cuales la meno básica (o-tolúidina, pK_b 9.45) da el mayor rendimiento (54%), mientras que la o-fenilendiamina con un pK_b de 3.178, da un menor rendimiento (38%), por lo que no se observa una correlación entre el rendimiento y la basicidad, a pesar de tener ambos grupo electrodonadores (los rendimientos obtenidos son muy diferentes).

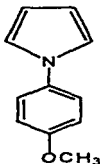
Para complementar el estudio de estructura-reactividad de aminas aromáticas en la síntesis de pirroles Clauson-Kaas, hace falta realizar el mismo estudio para la serie orto y meta, así como el obtener los valores de las constantes de nucleofilicidad, que con excepción de la anilina, no se han descrito en la literatura hasta el momento; las mediciones experimentales se han requerido constituyen un trabajo arduo y preciso y consumen tiempo por lo que se considera un trabajo para tesis de maestría.

6. Conclusiones

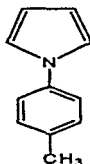
1. Se lograron obtener y caracterizar los pirroles correspondientes por medio de la reacción de Clauson-Kaas



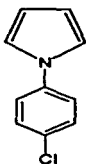
Pirrol



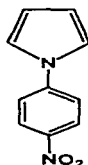
(p-metoxi)-1-fenilpirrol



(p-metil)-1-fenilpirrol



(p-cloro)-1-fenilpirrol



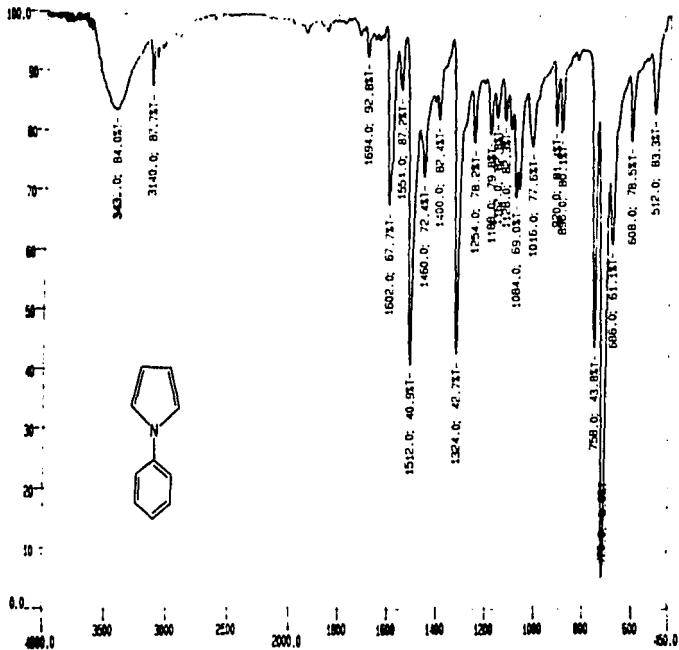
(p-nitro)-1-fenilpirrol

2. Los rendimientos obtenidos varían desde un 36% hasta un 70%. Observándose que el rendimiento más alto obtenido, en la síntesis de Clauson-Kaás, se logró cuando se empleó anilina, con un pKb de 9.4.

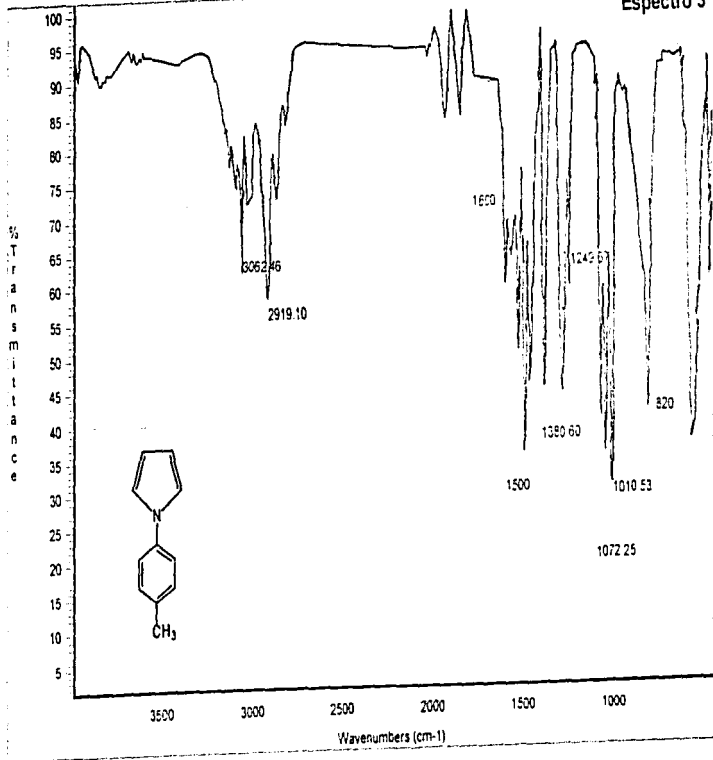
3. Se observa una tendencia hacia el aumento del rendimiento de la reacción, cuando la basicidad disminuye, al tener la amina aromática p-sustituida, un sustituyente electrodonador.
4. Hay una tendencia hacia la disminución del rendimiento de la reacción de obtención de pirroles 1-sustituidos con respecto a la anilina, cuando el sustituyente es un grupo electroattractor, en la amina aromática p-sustituida y disminuye su basicidad.
5. Existe una relación entre el rendimiento obtenido en la reacción de Clauson-Kaas y la basicidad de las aminas aromáticas p-sustituidas con grupos donadores de electrones, y esta depende de la fuerza básica de la amina y por lo tanto del grupo sustituyente (electrodonador o electroattractor).
6. Solamente se tienen resultados para 2 aminas orto sustituidas, la o-fenilendiamina y la o-toluidina, ambas con bajo rendimiento de reacción y muy diferentes fuerzas básicas, la segunda da mayor rendimiento 54% vs. 38% de la primera, y tiene menor basicidad (pK_b : 3.17 y 9.45), no se puede concluir con tan pocos datos por lo que faltan efectuar más reacciones con sustituyentes en orto.

Anexo

Espectro 1



Espectro 3

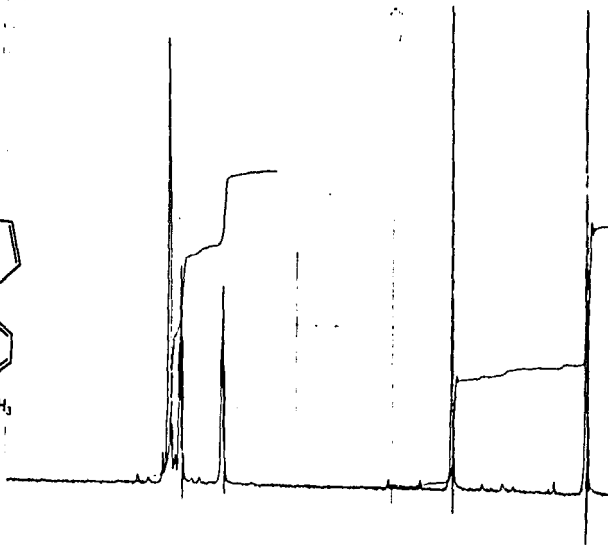
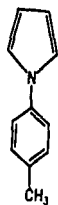


Espectro 4

STANFORD, CA

Model: A-60
 Date: 11/1/68
 File: 111

VARIAN INSTRUMENT DIVISION



COUPLING

LOCK TUNING

DECOUPLE PULSES

*** CONTINUE TO ANALYSIS ***

100% NUCLEUS

100% ZERO REF

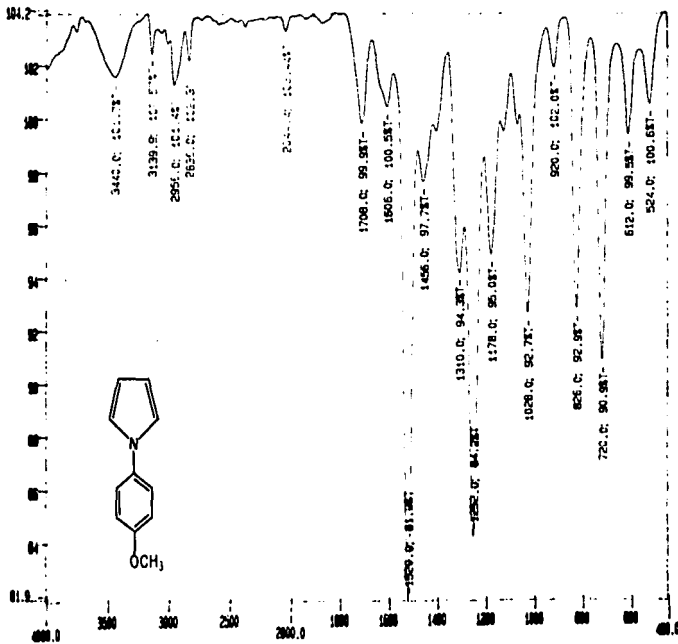
100% SAMPLE TEMP

SAMPLE TEMP

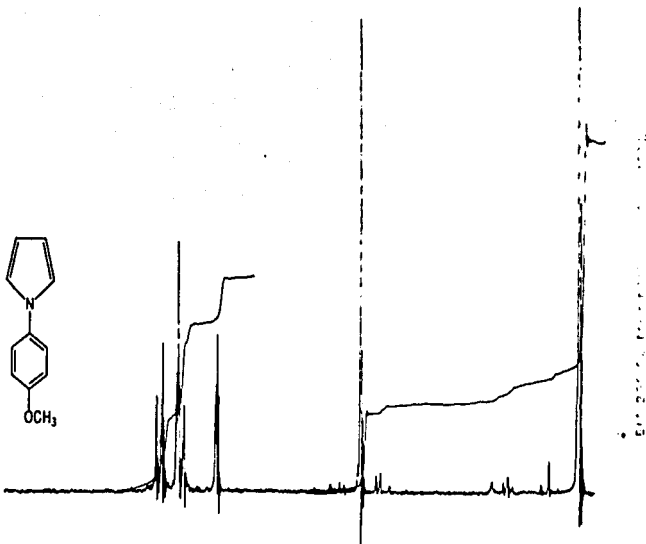
ANALYSIS

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY

Espectro 5



Espectro 6

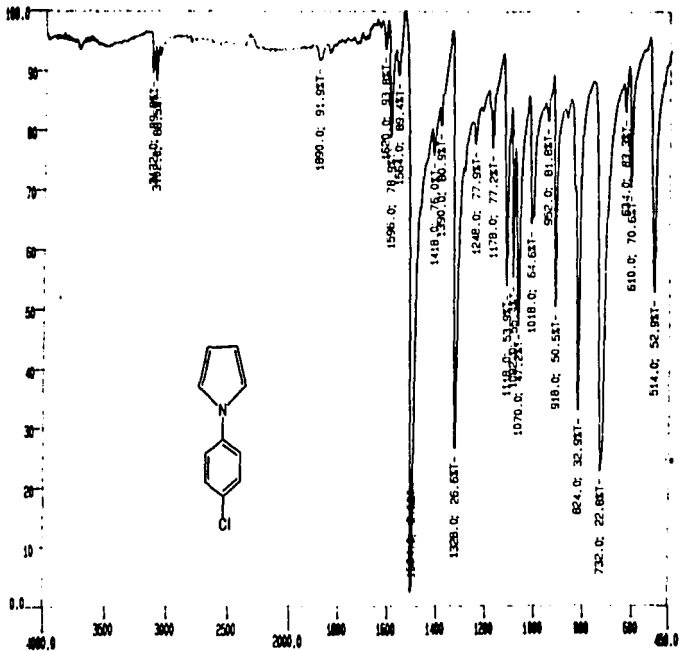


Spin instrument



Spectro 7

51



D-1

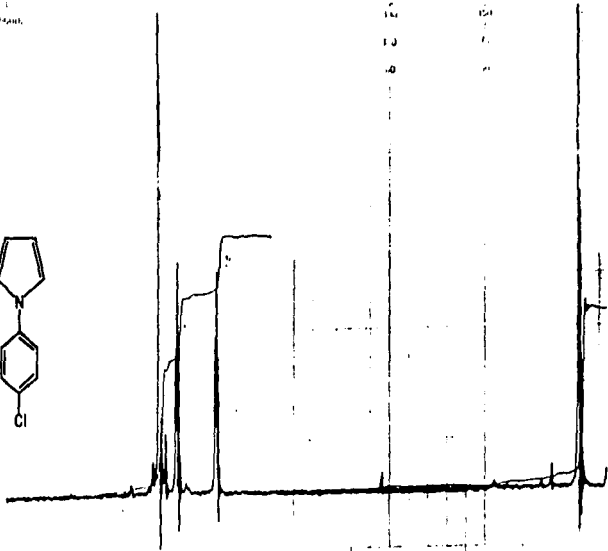
Espectro 8

STARTU: 0.000

Wegm: 100.00
 Segm: 1.00
 Scan: 1.00

60-4011-02

varian instrument division



100 MHz, CDCl₃, 25°C, 100% Me₂SO-d₆

100 MHz

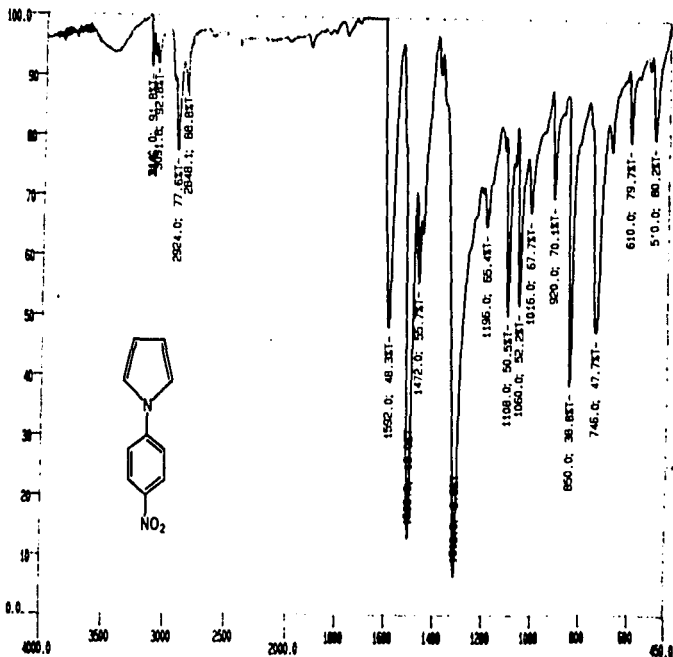
LOCK POS
 LOCK POWER
 DECOUPLE POS

NUCLEUS
 ZERO REF
 SAMPLE TEMP

SAMPLE CONCENTRATION
 OPERATOR
 DATE
 SOLVENT

EXPERIMENT NO 21112

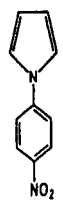
Espectro 9



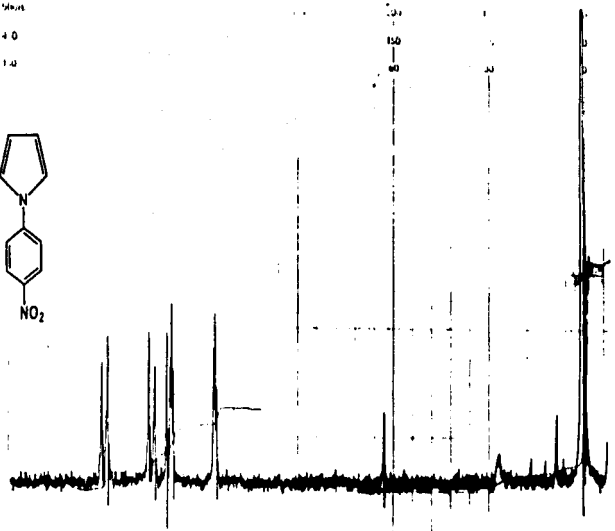
Spectro 10

STANDARD NAME

100um 1.0000
 50um 4.0
 25um 1.0



varian instrument division



100A P02
 100A POWER
 DECOUPLE P02
 PFCOMPL: 15.00

NUCLEUS ¹H
 ZERO REF 100
 SAMPLE TEMP A
 SOLVENT
 SAMPLE NAME
 ANALYST
 DATE

varian instrument division

7. Bibliografía

1. Barton D. and Ollis D., *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds.*, Vol. 2; pp 150-153 y Vol 4; 276, 296-300, Pergamon Press, England.
2. Budavaris S., Et all, *The Merck Index*, Eleven Edition, Merck & CO., Inc., pp 1274, USA 1989.
3. Buu-Hoi, N.G, Xuong, NGD and Gazwe, *J. Org. Chem.*, 20, 639, 1955
4. Carey F., R. Sunderb, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 3th Edition, pp 257-264, 284-290, USA 1990
5. Clauson-Kaas and Tyle Z., *Act.Chem. Scan*, 256, 667-670 (1952)
6. Clauso-Kaas and Tyle Z, *Act.Chem. Scan*, 256, 867-874 (1952)
7. Gomez D. J. ; *Estudio de la reacción de Paal-Knorr para la Síntesis de Pirroles. Estudio del Efecto de la Basicidad de Aminas Aromáticas en la Obtención de Pirroles 2,5-dimetil-1-arilsustituidos*, pp 34, 48-53, 64, 78 México, 1995
8. Harris J. M. Mcmanus s. P., *Nucleophilicity*, Advanced Chemistry, American Chemical Society, pp 76, USA 1987
9. Haine J., *Physical Organic Chemistry*, 2th, Mcgraw-Hil, pp 157-162, USA 1962
10. Jenner E.L and Josey A.D., *J. Org. Chem.*, 27, 2466 (1962)
11. Jones A., *Pyrroles part one. The Synthesis and Chemical Aspects of the Pyrrole Ring*, John Wiley & Sons, pp 33-37, 51-61, 108, 109, 133-135, 187-189, 206, 20, USA 1990.
12. Jones R.A, *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2th edition, pp 141-147, England 1987
13. Josey A.D., et ell, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1597 (1960)
14. Joule J. A., Smith G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 2th Edition Van Nostrad reinhold, pp 212-215, Inglanld 1989.

15. Katritzky, A., **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, vol. 4, par 3, Pergamon Press, pp 372-377, England 1984.
16. Lange N.A, **Lange's Handbook of Chemistry**, Fourteenth edition, McGraw Hill, pp 7.42-7.99, USA 1994
17. Manku G. S., **Principios de Química Inorgánica**, McGraw-Hill, pp 299-302, México 1990
18. March J., **Advanced Organic Chemistry**, 3rd Edition, John Wiley and Sons, pp 227-229, 261-263, 348-352, USA 1985.
19. Morrison, R.T, Boyd R.N, **Química Orgánica**, 2da. Edición, Addison-Wesley Iberoamericana, pp 180-216, 230-238, 910, 914, México 1992
20. Paquette L. A, **Fundamentos de Química Heterocíclica**, Ed. LIMUSA, pp 117-123, México 1992.
21. Parker S.; **Diccionario Mc-Graw-Hill de Química**, Tomo II, McGraw-Hill, pp 212, España 1990.
22. Swain G., Scott C., **J. Am. Chem. Soc.**, 75, 141, (1953)