

2

00573 2E



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

OBTENCION DE PIRROLES 2,4- DISUSTITUIDOS Y 2,3,4- TRISUSTITUIDOS. APLICACIONES A LAS SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS (QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A Q. FERNANDO CORTES GUZMAN

DIRECTOR: DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.



MEXICO, D. F.

1999.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

269309



Universidad Nacional  
Autónoma de México

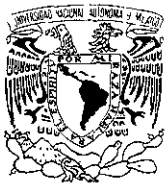


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



FACULTAD DE QUÍMICA  
DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ**  
Director General de la Administración Escolar  
Presente

**AT'N: Lic. Antonio Díaz García**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado.

Me es grato informarle que el alumno **Q. FERNANDO CORTES GUZMAN** presentará próximamente su examen para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas Orientación Química Orgánica, correspondiente al Programa adecuado al Reglamento General de Estudios de Posgrado, ante el siguiente jurado:

Presidente:	Dra. Martha Albores Velasco
Primer Vocal	Dr. Raymundo Cruz Almanza (IQ)
Secretario:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Primer Suplente:	Dr. Francisco Yuste López (IQ)
Segundo Suplente:	Dr. Leonardo Breña Valle (IQ)

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Ciudad Universitaria, D F., 31 de agosto de 1998.

El Director

  
Dr. Enrique R. Bazúa Rueda

C.c.p. Integrantes del Jurado  
C.c.p. Coordinador de Área  
C.c.p. Departamento de Control Escolar  
C.c.p. Interesado  
CAPMDCQ\*ggm

***DEDICATORIAS:***

**A Dios**

**A mi Esposa Rosa María por la vida y el amor que comenzamos  
y por compartir este trabajo**

**A mis padres y a mi hermano por los valores que hemos  
aprendido y por la familia en la que vivimos de la que me siento  
orgullosa**

**A Luis Fer, mis Tíos y primos por el cariño que nos une.**

**A mis amigos, Yuri, Kira, Vanessa, Maru, Juan Pablo y Jaime  
por que nuestra amistad sea cada día más grande.**

## ***AGRADECIMIENTOS:***

**Al Dr. Luis Ángel Maldonado por la dirección de esta Tesis, por sus consejos y por lo que he aprendido en su laboratorio.**

**A mis compañeros y amigos de Laboratorio, Anita, Gustavo, Vicky, Rogelio y Federico, por su ayuda, sus consejos y por hacer amenas las horas de trabajo en el laboratorio.**

**A las personas que realizaron los diferentes espectros necesarios para realizar esta Tesis: Wilbert, Vicky, Isabel, Claudia y Javier.**

**Al Instituto de Química de la UNAM por el apoyo y financiamiento brindado al laboratorio donde se realizó este trabajo.**

**Al CONACyT por la beca de Maestría que me otorgó para realizara mis estudios.**

# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
<b>2.1 PRODUCTOS NATURALES QUE PRESENTAN ANILLOS PIRRÓLICOS.</b>	<b>5</b>
2.1.1 EL COMPONENTE PIRRÓLICO DE LA BATRACHOTOXINA.	5
2.1.2 LA FEROMONA DE SEGUIMIENTO DE LA HORMIGA.	5
2.1.3 LOS ÁCIDOS MAKALÚVICOS.	6
2.1.4 LOS LUKIANOLES	7
2.1.5 LAS LAMELLARINAS.	8
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>4.1 SÍNTESIS DE PIRROLINAS POR DESHIDRATACIÓN DE HIDROXIPIRROLIDINAS.</b>	<b>15</b>
4.1.1 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL-4-HIDROXIPIRROLIDIN-3-CARBOXILATO DE ETILO.	16
4.1.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE ETILO.	21
4.1.3 SÍNTESIS DEL 2,4-DIMETIL-PIRROL-3-CARBOXILATO DE ETILO.	23
<b>4.2 SÍNTESIS DE PIRROLINAS A PARTIR DE VINILFOSFONATOS</b>	<b>24</b>
4.2.1 SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONAMIDOACETOFENONA	27
4.2.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-FENILPIRROL-3-CARBOXILATO DE METILO.	33
4.2.3 INTENTO DE SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL- $\Delta^3$ -PIRROLINA	36
<b>4.3 SÍNTESIS DE PIRROLINAS A PARTIR DE ALQUINOATOS DE ALQUILO.</b>	<b>38</b>
4.3.1 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO Y DEL 4-METIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO	41
4.3.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO Y DEL 4-FENIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO	43
4.3.3 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-METIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO. FEROMONA DE SEGUIMIENTO DE LAS HORMIGAS	46

4.3.4 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^2$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-FENIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO	48
4.3.5 INTENTO DE SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO	50
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>56</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>57</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>70</b>
<b>8. ESPECTROSCOPIA</b>	<b>72</b>

## ABREVIATURAS

THF = Tetrahidrofurano

DBU = Diazobicyclo[5.3.0]undecano

DME = Dimetoxietano

RMN- $^1\text{H}$  = Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno 1

RMN- $^{13}\text{C}$  = Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

IR = Infrarrojo

NOE = Efecto Nuclear de Overhauser

## UNIDADES

Los desplazamientos químicos en resonancia magnética nuclear están dados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz.

En espectroscopía de infrarrojo las señales están en  $\text{cm}^{-1}$ .



# 1. INTRODUCCION

En la naturaleza se han encontrado gran variedad de compuestos en cuya estructura está presente un anillo pirrónico. Algunos ejemplos son las lamellarinas, las makaluvaminas, los ácidos makalúvikos y los lukianoles, aislados todos ellos de esponjas marinas, así como la feromona de seguimiento de la hormiga y el componente pirrónico de la batrachotoxina, veneno de ciertas ranas sudamericanas. Una característica general de estos compuestos es que presentan pirroles con sustituyentes en las posiciones 2 y 4 ó 2, 3 y 4.

Como consecuencia del comportamiento del pirrol frente a la sustitución electrofílica aromática, donde se prefiere la posición dos sobre la tres, se han desarrollado diferentes metodologías con el fin de resolver los problemas sintéticos para obtener pirroles 3-sustituídos, ya sea a partir del pirrol<sup>1</sup> mismo o por la secuencia que involucran la condensación de dos moléculas, seguido del cierre del anillo y de ajustes de funcionalidad.<sup>2</sup>

El trabajo que aquí se presenta contribuye a la síntesis de pirroles, con la aplicación de un método para la síntesis de pirroles 2,4-disustituídos y 2,3,4-trisustituídos a partir de una bencensulfonamidocetona y una olefina electrofílica sintetizada con anticipación o preparada in situ.

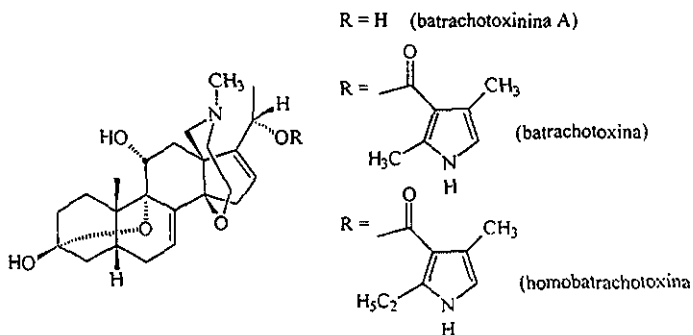
Esta metodología se utilizó para la síntesis de productos naturales de estructura sencilla como la feromona de seguimiento de la hormiga o fragmentos de productos naturales como el componente pirrónico de la batrachotoxina, además de estudiar posibilidades sintéticas para la lamellarina Q de estructura algo más compleja.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 PRODUCTOS NATURALES QUE PRESENTAN ANILLOS PIRRÓLICOS.

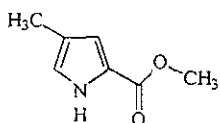
#### 2.1.1 EL COMPONENTE PIRRÓLICO DE LA BATRACHOTOXINA.

La piel de los anfibios produce una amplia gama de alcaloides biológicamente activos. Durante los pasados 30 años, se han detectado e identificado alrededor de 400 alcaloides pertenecientes a unas 20 clases de estructuras diferentes. En una de éstas se incluye a las batrachotoxinas, las cuales son activadores potentes y selectivos de los canales de sodio. Del extracto metanólico de la piel de la *Phylllobates aurotaenia*, una rana negra venenosa nativa de Colombia, se aislaron cuatro alcaloides esteroidales tóxicos<sup>3</sup>. Después de la elucidación estructural los tres alcaloides mayoritarios fueron caracterizados como un aminopolialcohol esteroide (batrachotoxinina A) y sus ésteres en C-21 (numeración del esteroide) con los ácidos 2,4-dimetil-3-pirrolcarboxílico (batrochotoxina) y 2-etil-4-metil-3-pirrolcarboxílico (homobatrochotoxina)<sup>4</sup>.

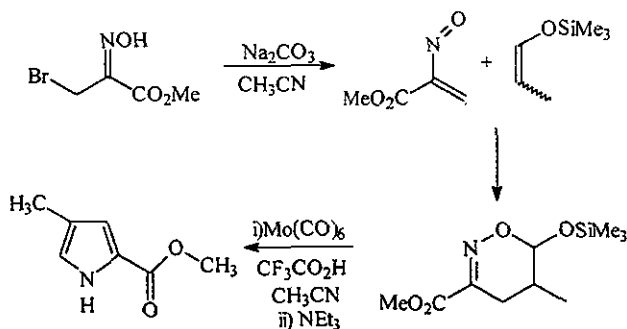


#### 2.1.2 LA FEROMONA DE SEGUIMIENTO DE LA HORMIGA.

Se conocen numerosos informes del aislamiento e identificación de feromonas sexuales de insectos así como de la feromona de seguimiento de las termitas. De las hormigas *Atta texana*, se aisló la feromona de seguimiento y se identificó como el 4-metilpirrol-2-carboxilato de metilo.<sup>5</sup>

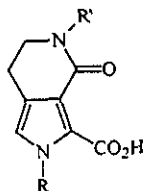


Se han descrito muchas síntesis de este pirrol natural, siendo una de las más recientes la de Zimmer<sup>6</sup>, quien en 1992, sintetizó esta feromona por medio de la transformación de dihidro-1,2-oxazinas en pirroles. En presencia de carbonato de sodio la oxima del bromo piruvato de metilo genera el  $\alpha$ -nitrosoacrilato de metilo, compuesto que sufre una cicloadición [4+2] con el éter de sililenol indicado. La dihidro-1,2-oxazina así obtenida es transformada en la feromona por la reacción con hexacarbonilmolibdeno y ácido trifluoroacético en acetonitrilo.



### 2.1.3 LOS ÁCIDOS MAKALÚVICOS.

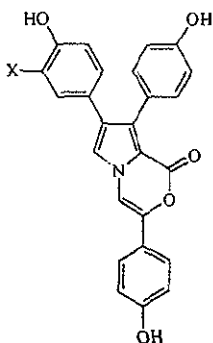
Schmitz y sus colaboradores aislaron los ácidos makalúvicos A y B de la esponja marina *Zyzzya fuliginosus* recolectada en el atolón de Chuuk en Micronesia.<sup>7</sup> Hasta el momento no se ha encontrado en la literatura alguna síntesis de estos productos naturales.



Ácido Makalúvico	R	R'
A	H	Me
B	Me	H

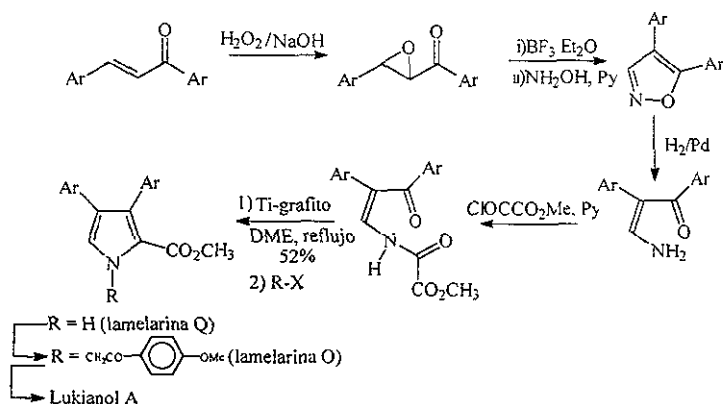
#### 2.1.4 LOS LUKIANOLES

En 1992 se aislaron los Lukianoles A y B de un tunicado no identificado del atolón de Palmira; ambos Lukianoles presentaron actividad citotóxica.<sup>8</sup>

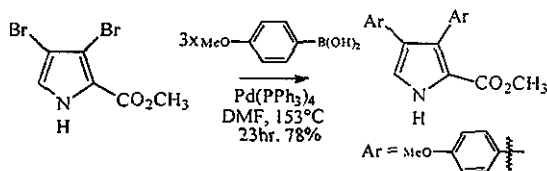


lukianol	X
A	H
B	I

Se han informado dos rutas sintéticas para la obtención del lukianol A. La primera fue de Fürstner en 1995,<sup>9</sup> siendo el paso clave de la síntesis la ciclación inducida por titanio de una ceto-enamida a un pirrol. La N-alquilación de este intermediario y la formación de la lactona de enol completaron la síntesis del lukianol A.



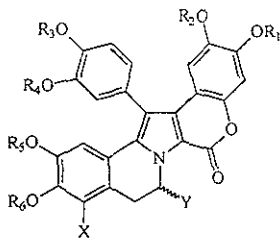
La segunda síntesis fue publicada por Banwell.<sup>10</sup> El autor parte del anillo de pirrol ya construido y utiliza los acoplamientos de Stille, Suzuki o Negishi para introducir los sustituyentes aromáticos. Los pasos finales de esta síntesis son los mismos de la primera.



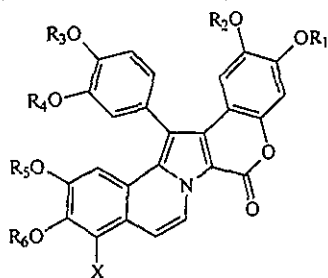
## 2.1.5 LAS LAMELLARINAS.

Las Lamellarinas son un grupo muy numeroso de productos naturales que contienen el anillo de pirrol. Las Lamellarinas A-D fueron aisladas por primera vez en 1985 de un molusco marino de la especie *Lamellaria*.<sup>11</sup> En 1988 se aislaron las Lamellarinas E-H de la ascidio marina *Didemnum chartaceum*.<sup>12</sup> Las Lamellarinas I-N fueron descritas como provenientes de una colonia australiana de ascidio, de la especie *Didemnum*.<sup>13</sup> En 1994 las Lamellarinas O y P fueron aisladas en el sur de Australia de la esponja marina *Dendrilla cactos*.<sup>14</sup> El siguiente año se encontraron en la misma esponja las lamellarinas Q y R<sup>15</sup> y finalmente las lamellarinas T a Y se aislaron de una ascidio del mar de Arabia.<sup>16</sup>

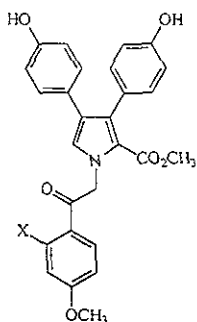
En las siguientes tablas se muestran las estructuras de las diferentes lamellarinas .



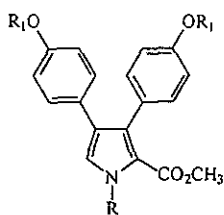
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	X	Y
A	H	Me	H	Me	Me	Me	OMe	OH
C	H	Me	H	Me	Me	Me	OMe	H
E	H	Me	Me	H	Me	Me	OH	H
F	H	Me	Me	Me	Me	Me	OH	H
G	Me	H	Me	H	Me	H	H	H
I	H	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	H
J	H	Me	Me	Me	Me	H	H	H
K	H	Me	H	Me	Me	Me	OH	H
L	H	Me	Me	H	Me	H	H	H
T	H	Me	Me	H	Me	Me	OMe	H
V	H	Me	Me	H	Me	Me	OMe	OH
U	H	Me	Me	HO	Me	Me	H	H
Y	H	Me	Me	HO	H	Me	H	H



	R1	R2	R3	R4	R5	R6	X
B	H	Me	H	Me	Me	Me	OMe
D	H	Me	H	Me	Me	H	H
H	H	H	H	H	H	H	H
M	H	Me	H	Me	Me	Me	OH
N	H	Me	Me	H	Me	H	H
W	H	Me	Me	H	Me	Me	OMe
X	H	Me	Me	H	Me	Me	OH



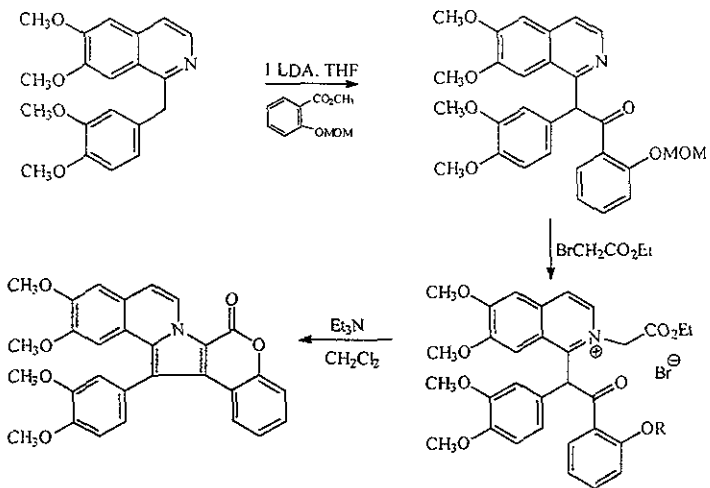
lamellarina	X
O	H
P	OH



	R	R1
Q	H	H
R	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	H

Como se observa, la lamellarina Q es el miembro más sencillo de esta familia y corresponde a un pirrol 2,3,4-trisustituído. Tanto esta lamellarina como la O fueron sintetizados en forma de sus éteres metílicos, como intermediarios durante las síntesis del lukianol A previamente descritas.

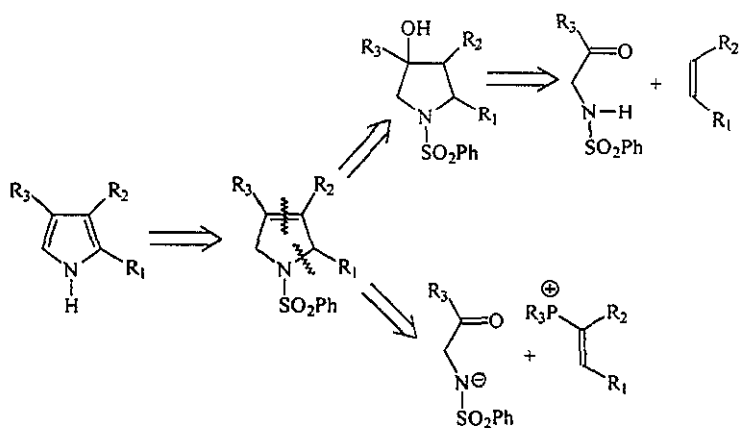
En 1997 Ishihashi sintetizó las lamellarinas D y H a partir de una bencilisoquinolina, siendo el paso clave de la ruta de síntesis la construcción simultánea de los anillos de pirrol y de cumarina.<sup>17</sup>





### 3. OBJETIVOS

El método de síntesis de pirroles que aquí se presenta se basa en la construcción del anillo de cinco miembros mediante la formación de los enlaces N-C<sub>2</sub>(a) y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>(c) del anillo del pirrol. Esta ciclación puede proceder por dos caminos. El primero es aquel en que la reacción se realiza entre una bencensulfonamidocetona y una olefina electrofílica lo que da lugar a una 4-hidroxipirrolidina como resultado de una reacción aldólica intramolecular, que al deshidratarse produce la pirrolina. En el segundo, la bencensulfonamidocetona reacciona con un aceptor de Michael que contenga un grupo que permita realizar una reacción tipo Wittig intramolecular (en lugar de la condensación aldólica intramolecular), dando lugar a la pirrolina en un sólo paso. De esta manera se genera una de las dos dobles ligaduras para obtener el pirrol, la segunda se obtiene al eliminar al grupo bencensulfonilo.

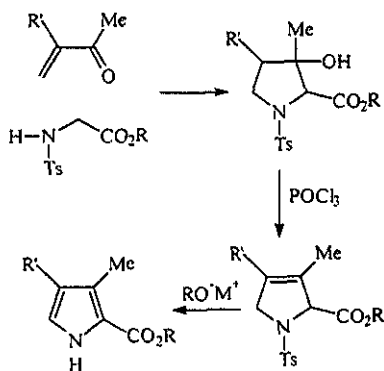


Los objetivos de esta tesis son:

- La síntesis de pirroles 2,3-disustituídos y 2,3,4-trisustituídos a partir de la pirrolina correspondiente y sintetizar esta pirrolina a partir de una bencensulfonamidocetona y el aceptor de Michael apropiado.
- La aplicación de esta metodología a las síntesis de la lamellarina Q, del componente pirrólico de la batrachotoxina y de la hormona de seguimiento de la hormiga.

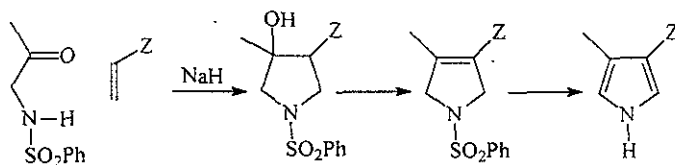
## 4. RESULTADOS

Durante una investigación sobre la síntesis de porfirinas, Terry y sus colaboradores<sup>18</sup>, desarrollaron una vía de síntesis alterna para pirroles 2,3,4-trisustituídos, los cuales no se pueden sintetizar directamente por el método clásico de Knorr. En este método se usa como materia prima inicial un éster de la N-p-toluensulfonilglicina, que con la ayuda del terbutóxido de potasio reacciona con metilvinilcetona para dar un intermediario cíclico. Aunque este intermediario posee 3 centros asimétricos sólo se pudo purificar uno de los diastereoisómeros del producto aceitoso de la reacción. Las dobles ligaduras del sistema pirrólico se introdujeron entonces por una secuencia de dos pasos, primero la deshidratación con cloruro de fosforilo y el segundo la eliminación del grupo p-toluensulfonato con alcóxidos alcalinos. En este método el grupo tosilo muestra por lo tanto una doble función que es la de facilitar la alquilación en el nitrógeno y la de actuar como un buen grupo saliente en la reacción de formación de la segunda doble ligadura. También se puede notar que la construcción del sistema heterocíclico procede a través de la formación de la uniones C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y N-C<sub>5</sub>.



Con el fin de adaptar el método anterior a la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos, en una tesis anterior<sup>19</sup> se descubrió que con un simple reajuste de funcionalidades en las materias primas, era posible lograr la síntesis de estos pirroles. En esta modificación, los reactantes son ahora una  $\alpha$ -arensulfonamidocetona y una olefina electrofílica, los cuales en una primera etapa y al igual que en el método original, reaccionan por una adición tipo de Michael y una aldolización consecutivas para dar una pirrolidina. Esta

pirrolidina aunque diferente a la obtenida por el método de Terry y colaboradores, posee las mismas características funcionales, lo que permite introducir por la misma metodología las dobles ligaduras faltantes y llegar al pirrol.



Con esta simple modificación el sistema heterocíclico se construyó ahora por la vía de formación de las uniones C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y N-C<sub>2</sub> ( o N-C<sub>5</sub> según la numeración usada) quedando los sustituyentes localizados en las posiciones 3 y 4. Como los métodos descritos en la literatura para preparar directamente pirroles 3,4-disustituídos no son muy numerosos nos pareció importante investigar mas a fondo las posibilidades sintéticas de esta nueva ruta.

La generalidad y versatilidad de un método están en función directa del número de casos los más distintos unos a otros que se puedan abarcar, mientras que su alcance y profundidad lo definen las aplicaciones concretas (de preferencia complejas) que es capaz de resolver. Ninguno de estos aspectos se pudo cubrir en nuestra investigación original ya que sólo se pudo completar la ruta para dos ejemplos de pirroles 3,4-disustituídos. Sin embargo, es posible especular sobre las diferentes variantes que valdría la pena evaluar, como por ejemplo:

#### 1. Algunas variantes en la olefina electrofílica.

**1a.** Tipos de electrófilos en la olefina (aldehídos, cetonas, sulfóxidos, fosfonatos, grupos nitro, sales de fosfonio, etc.)

**1b.** Suma de efectos electrofílicos en la olefina ( 2 de los grupos anteriores en el mismo átomo de carbono de la olefina)

**1c.** Resta de efectos electrófilos en la olefina( 2 de los grupos anteriores en carbonos diferentes de la olefina)

**1d.** Efectos estérico de los sustituyentes en las posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$  y en ambas

#### 2. Algunas variantes en el componente arensulfonamido

**2a.** Tipo de sustituyente en el carbonilo (H, alquilo, vinilo, arilo, heteroarilo, etc.)

**2b.** Tipo de sustituyente  $\alpha$  al carbonilo ( los arriba mencionados)

### 3. Algunas variantes del proceso global

3a. Evaluación de diferentes bases en la reacción inicial

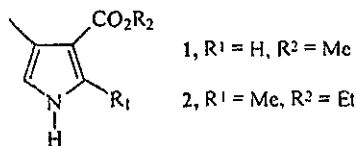
3b. Reducción del número de pasos.

A fin de hacer un estudio completo que incluya todas las posibles combinaciones de variantes, el procedimiento normal a seguir consiste en mantener constante una de ellas cada vez, y modificar las otras. El proceso se repite un número de veces correspondiente al número de variantes existentes hasta completar el ciclo.

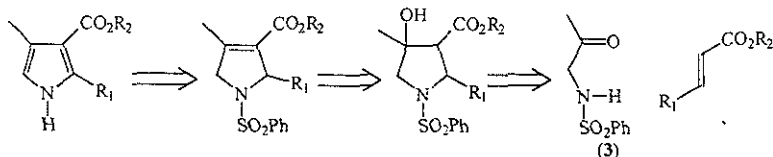
Aunque indiscutiblemente esta forma es la más metódica y científica de realizar un estudio de este tipo, también resulta claro que implica un proceso largo y tedioso para el experimentador. Por lo tanto decidimos utilizar otra táctica en la que inicialmente nos fijáramos como meta las síntesis de algunos productos naturales cuyas construcciones se podrían resolver potencialmente por la aplicación del método bajo estudio. A pesar de elegir al azar, la gran variabilidad estructural de los compuestos seleccionados permitiría que a la hora de elaborar los planes sintéticos correspondientes, se tuvieran que tocar necesariamente algunas de las posibles variantes del método y sobre la marcha se iría averiguando la influencia de estos factores sobre el proceso global. Esta manera de proceder nos iría dando poco a poco y quizás de una manera más interesante, un panorama cada vez más amplio de las características generales del método y las limitaciones encontradas se tratarían de resolver posteriormente de manera particular.

## 4.1 SÍNTESIS DE PIRROLINAS POR DESHIDRATACIÓN DE HIDROXIPIRROLIDINAS.

El fragmento de un producto natural que se escogió para ser sintetizados por el método bajo estudio, fue el componente pirrólico de la batrachotoxina.



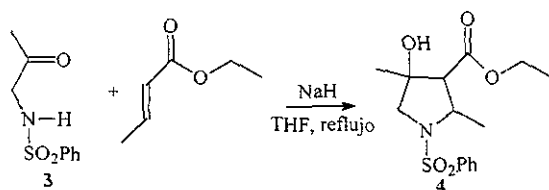
Haciendo a un lado el tipo de éster presente, la estructura de este pirrol viene a ser la de un homólogo metilado en C<sub>2</sub> del pirrol **1**, compuesto preparado en nuestra investigación inicial. Por lo tanto se deriva fácilmente el siguiente esquema retrosintético para su preparación:



es decir, el simple cambio de un éster acrílico ( $\text{R}^1=\text{H}$ ) por un éster crotonico ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ) nos permitiría preparar este pirrol. Nótese que aparte del interés particular de obtener el pirrol **2**, durante la ejecución experimental de la síntesis, se estaría evaluando también la reactividad de los N-aniones de las bencensulfonamidocetonas hacia ésteres insaturados con sustituyentes en  $\beta$ , lo cual en caso de tener éxito sería de utilidad para prepara pirroles 2,3,4-trisustituídos en general.

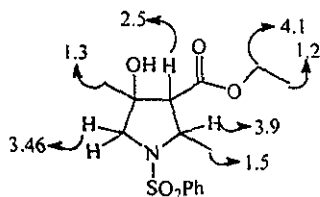
#### 4.1.1 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL-4-HIDROXIPIRROLIDIN-3-CARBOXILATO DE ETILO.

Con base en nuestro trabajo anterior el primer paso para la síntesis del componente pirrólico de la batrachotoxina consistió en hacer reaccionar la 1-bencensulfonamido-2-propanona con un equivalente de crotonato de etilo en THF seco en presencia de NaH. No del todo inesperado, la reacción no procedió a  $0^\circ\text{C}$  ni a temperatura ambiente, lo cual simplemente confirmó la sospecha que las razones estéricas y eléctricas del sustituyente donador de electrones en la posición  $\beta$  de la olefina electrofílica debería reducir su reactividad hacia las adiciones tipo Michael. Afortunadamente a la temperatura de reflujo del THF la reacción sí procedió aunque lentamente, ya que después de 12 h. en estas condiciones, se observó cualitativamente por cpf la presencia de  $\approx 50\%$  de la materia prima **3** en el medio de reacción. Se agregó entonces otro equivalente de crotonato de etilo para compensar cualquier posible pérdida (por ejemplo, descomposición por reacciones de polimerización en competencia) y se completaron 24 h de calentamiento a reflujo. Después del aislamiento y purificación del crudo de reacción se obtuvo **4** como un sólido blanco en 32% de rendimiento.

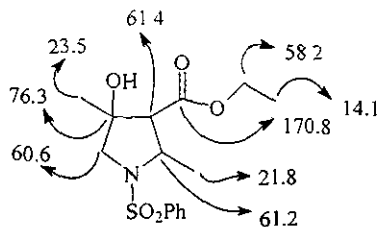


El espectro de infrarrojo (IR) de **4** presenta en 3502 la banda característica del alcohol y en 1714 la banda del carbonilo de éster.

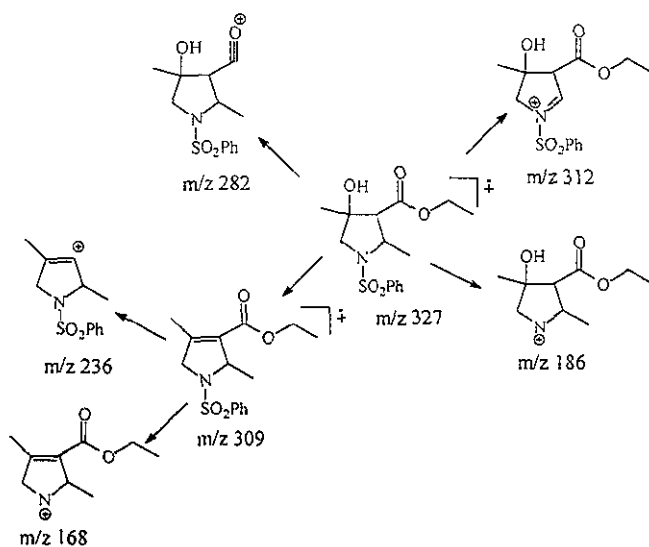
El espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-<sup>1</sup>H) presenta un triplete (J=7.1) en 1.26 debido al metilo del éster etílico; en 1.3 presenta la señal del metilo de la posición 4 del anillo de pirrolidina como un singulete; el metilo de C2 se encuentra en 1.5 como un doblete (J=6.2); el protón de la posición 3 se presenta como un doblete en 2.5 (J= 9.6); el sistema AB de los hidrógenos en C5 se encuentra centrado en 3.46, (J= 12.1); el hidrógeno del carbono 2 presenta un cuarteto dobleteado en 3.9 con una constante de acoplamiento de 6.1 que lo relaciona con el metilo de esa posición y otra de 9.6 resultado de su acoplamiento con el metino en C3; en 4.1 se presenta un cuarteto (J=7.1) debido al metileno del éster etílico. Finalmente los protones aromáticos del grupo bencensulfonilo se presentan como señales complejas en 7.5 (hidrógenos en meta y para) y 7.8 (hidrógenos en orto) y en 2.6 hay una señal que desaparece con agua deuterada que corresponde al alcohol terciario de la posición 4.



De los datos del espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-<sup>13</sup>C) y con la ayuda de un experimento DEPT se pudieron asignar los desplazamientos químicos a de los distintos carbonos de la pirrolidina. Así, los metilos de las posiciones 2 y 4 corresponden con las señales 21.8 y 23.5 respectivamente; el C4 que sostiene al grupo hidroxilo se encuentra en 76.3; el metileno 5 se presenta en 60.6; los metinos de las posiciones 2 y 3 aparecen en 61.2 y 61.4 respectivamente; el carbonilo del éster aparece en 170.8 y su grupo etilo muestra en 58.2 el metileno y en 14.1 el metilo. Finalmente el anillo aromático presenta en 137.6 el carbono ipso, en 127.8 los carbonos orto, en 128.8 los meta y en 132.7 el para.



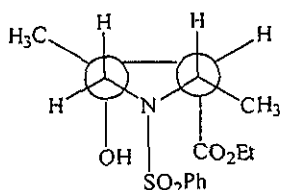
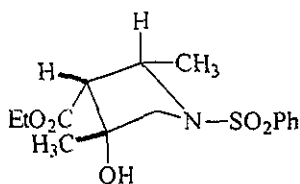
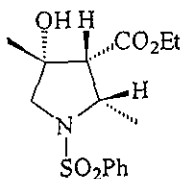
El espectro de masas obtenido por impacto electrónico (EMIE) no presenta al ión molecular; los primeros fragmentos se deben a la pérdida del metilo en C2 y a la deshidratación del alcohol. El pico base (186) es producido por la pérdida del fragmento  $\text{SO}_2\text{Ph}$ .



#### 4.1.1.1 ESTEREOQUÍMICA DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL-4-HIDROXIPIRROLIDIN-3-CARBOXILATO DE ETILO

La pirrolidina **4** posee 3 centros quirales y por lo tanto desde el punto de vista estereoquímico, durante su formación puede dar lugar a 4 pares diastereoisoméricos. Sin embargo su espectro de RMN- $^1\text{H}$  muestra claramente que en la reacción anterior se obtuvo sólo uno de ellos, por lo que decidimos hacer un estudio adicional que nos permitiera aclarar su estereoquímica. Para este fin se realizó un experimento de NOE

diferencial a 500MHz obteniéndose los siguientes resultados. Cuando se irradió la señal en 1.3 que corresponde al metilo en la posición 4 se observaron interacciones con las señales en 2.5 (el hidrógeno de la posición 3) y en 3.9 (el hidrógeno de la posición 2). Al irradiar la señal del metilo del carbono 2 en 1.5 se encontraron respuestas en uno de los hidrógenos gem (C5) y en el hidrógeno de la posición 3 en 2.5. Cuando se irradió esta señal se pudieron ver interacciones tanto con el metilo 4 como con los dos grupos de la posición 2. Finalmente la irradiación de la señal en 3.9, que corresponde al hidrógeno en el carbono 2, muestra interacciones con el metilo gem y el hidrógeno de la posición 3. Con lo anterior se puede concluir inequívocamente que el hidrógeno 3 y el metilo 4 se encuentran del mismo lado. La relación estereoquímica que guarda el hidrógeno 2, con los sustituyentes anteriores resulta más difícil de establecer ya que desafortunadamente el hidrógeno en 3 presentó señales de interacción con ambos sustituyentes de la posición 2 (el H y el CH<sub>3</sub>) lo que indica que está equidistante a esos dos grupos. Sin embargo, la interacción a distancia entre el CH<sub>3</sub> en C4 y el H en C2 estarían de acuerdo con la estructura siguiente:



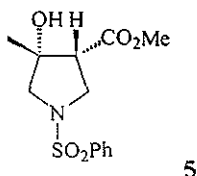
La estereoquímica encontrada para los sustituyentes en 3 y 4 de esta pirrolidina resultó opuesta que la de los mismos sustituyentes de la pirrolidina 5. Como en aquella ocasión la propuesta de la estereoquímica sólo se hizo en base al análisis de modelos moleculares de los diferentes posibles estados de transición y sin ningún apoyo espectroscópico, fue necesario efectuar también en ella un experimento NOE diferencial. Este experimento resultaba interesante de realizar no tanto para saber si



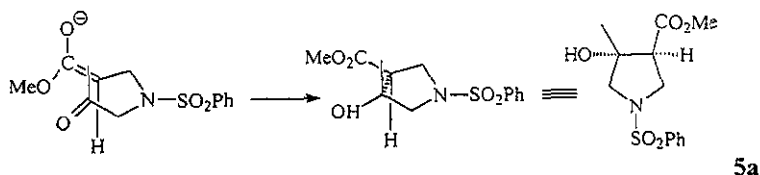
habíamos tenido o no razón en nuestra asignación, sino más bien para conocer si se repetiría la relación estereoquímica de los sustituyentes en dichas posiciones.

En este experimento, cuando se irradió el hidrógeno en la posición 3 se observó interacción con el metilo en C4 y los hidrógenos de la posición 2. Al irradiar al metilo en C4 se encuentra interacción con los hidrógenos en C2 y C3.

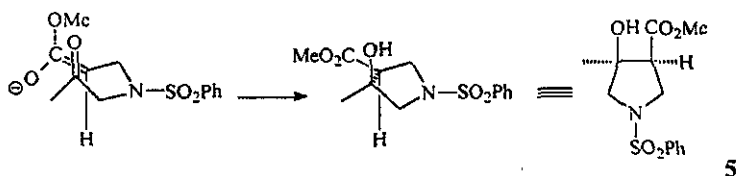
Los datos anteriores sólo pueden acomodar para una estructura como **5**, es decir contraria a nuestra asignación original.



Con anterioridad nuestra explicación para asignar la estereoquímica se basó en la suposición que de los 2 posibles enolatos de éster, por razones estéricas solo el E se formaría, lo cual conduce al isómero con la estereoquímica equivocada **5a**.



Sin embargo, como la estereoquímica del producto se tuvo que corregir, se hace necesario postular ahora al enolato Z como precursor de la pirrolidina **5b**, lo que desde nuestro punto de vista sería difícil de justificar\*.



Por lo tanto hemos preferido elaborar otra hipótesis que consiste en suponer que el producto final aislado es el termodinámicamente más estable, aunque no necesariamente tenga la misma estereoquímica que la del producto inicialmente formado. En efecto,

\*Cada uno de los enolatos anteriores se puede representar en otra conformación que en teoría conduce al estereoisómero alternativo. Sin embargo, como en estos nuevos conformeros no existe la disposición anti requerida entre las cargas negativas del enolato del éster que se aproxima y la del alcóxido resultante, las hemos eliminado de la discusión.

aunque nunca se ha dicho, la propuesta arriba indicada presupone que una vez formada la unión C-C del anillo de pirrolidina, ésta es termodinámicamente estable y ya no sufre ningún cambio estereoquímico adicional. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que las condiciones básicas del medio de reacción\* pueden inducir equilibrios en el grupo éster presente, lo que finalmente se traduciría en el aislamiento del producto termodinámicamente más estable.

Adicionalmente a las condiciones básicas de reacción en las que se genera el aducto inicial, otros criterios que apoyan la idea de que la estereoquímica de **5** corresponde con la del estereoisómero más estable son: 1) de tipo estérico, ya que el grupo CH<sub>3</sub> es más voluminoso que el OH y 2) la estabilidad adicional que le confiere a la molécula el puente de hidrógeno que debe existir entre el OH y el carbonilo del éster. Este último factor debe ser muy importante para la molécula, ya que para el caso de **5** en donde el grupo éster estuvo forzado a elegir con cual de los dos grupos CH<sub>3</sub> quedar SYN, prefirió aquel que le permitió formar el puente de hidrógeno con el OH vecinal.

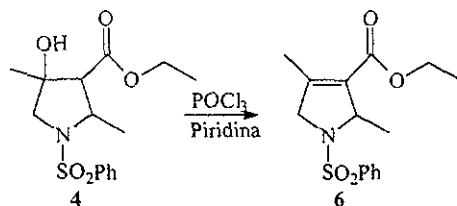
Finalmente se debe hacer notar que en la presente reacción, los dos casos de ésteres como olefinas electrofílicas estudiados por nosotros han producido compuestos con la misma estereoquímica en C3 y C4. Si esta observación es general, la reacción podría tener aplicaciones importantes en la síntesis estereo y/o enantioselectiva de algunas pirrolidinas naturales.

#### **4.1.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE ETILO.**

El siguiente paso en la obtención del componente pirrólico **2** de la batrachotoxina consistió en la deshidratación de la pirrolidina **4** a la pirrolina **6**, la cual se llevó a cabo con oxiclорuro de fósforo en piridina seca, a temperatura ambiente por 12 h. Una vez aislado y purificado de la mezcla de reacción, se obtuvo un aceite transparente en 60.2% de rendimiento.

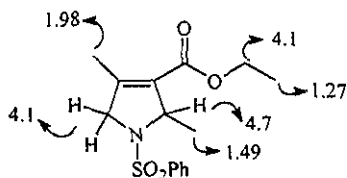
---

\* Esto podría ser ocasionado por algún ligero exceso de NaH ó más simplemente por alcóxido generado durante la creación de la unión C-C

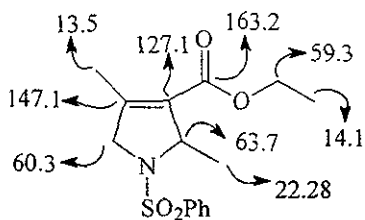


En el espectro de IR de **6** se observa en 1708 la banda del carbonilo del éster  $\alpha,\beta$  insaturado.

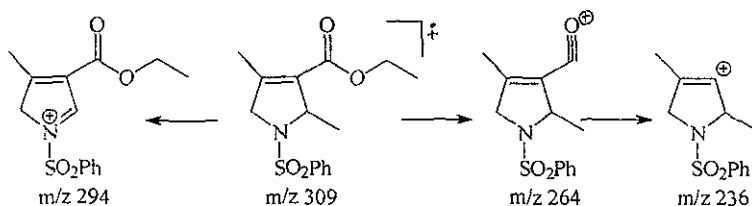
El espectro de RMN-H de **6** presenta en 1.27 el metilo del éster etílico como un triplete ( $J=7$ ), en 1.49 se observa un doblete ( $J=6.2$ ) asignado al metilo C2; en 1.98 encontramos al metilo 4 como un doblete ( $J=1.3$ ), desplazamiento químico que está de acuerdo con el esperado para un metilo en el carbono  $\beta$  de un sistema de carbonilo  $\alpha,\beta$  insaturado; los hidrógenos 5 se presentan en 4.1 como un multiplete debido a las interacciones con el  $\text{CH}_2$  vinílico y con el hidrógeno 2 a través de 4 enlaces en  $w$ ; con este mismo desplazamiento químico se encuentra sobrepuesta la señal del metileno de éster etílico como un cuarteto ( $J=7$ ); en 4.7 se encuentra el hidrógeno en C2 como un multiplete debido a las interacciones antes mencionadas. Finalmente los protones aromáticos del grupo bencensulfonilo se presentan en 7.5 (meta y para) y en 7.8 (orto).



El espectro de RMN- $\text{C}^{13}$  muestra el metilo del C2 en 22.28 y al carbono 2 en 63.7; en 127.1 aparece el carbono 3; en 147.1 se encuentra el carbono 4 y en 13.5 el metilo de la misma posición; el metileno C5 lo encontramos en 60.3; el éster muestra para el carbonilo una señal en 163.2, mientras que para el metileno está en 59.3 y para el metilo en 14.1. El fenilo muestra el carbono ipso en 137.8, los carbono orto en 127.5, los meta en 128.9 y el para en 132.7.

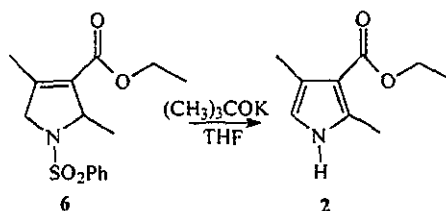


El EMIE muestra el ión molecular en 309; la pérdida del metilo de C2 se observa en 294, la pérdida del etóxilo en 264 y la del éster completo en 236. El fragmento en 141 se debe al ión  $+SO_2Ph$  y el 77 a la pérdida de  $SO_2$  del fragmento anterior.



#### 4.1.3 SÍNTESIS DEL 2,4-DIMETIL-PIRROL-3-CARBOXILATO DE ETILO.

El producto final de esta síntesis se obtuvo mediante la reacción de la pirrolina 6 con terbutóxido de potasio en THF seco, con agitación a temperatura ambiente por 12 h. Después de tratar y purificar la reacción se obtuvo 2 como un sólido blanco en 81% de rendimiento.

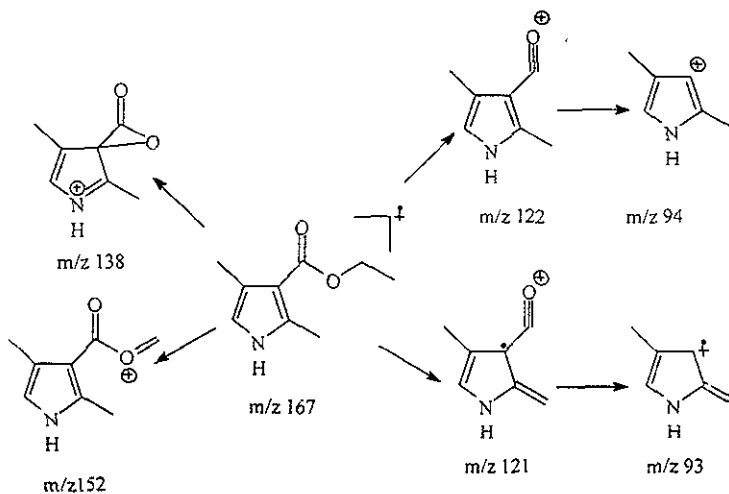


El espectro de IR de 2 muestra en 3467 la banda debida al enlace N-H del pirrol mientras que en 1688 se observa la del carbonilo del éster.

El espectro de RMN- $^1H$  de 2 presenta en 1.3 un triplete para el metilo del éster etílico ( $J=7.1$ ); en 2.2 y 2.4 se observan singuletes asignados a los metilos en 4 y 2 respectivamente; el metileno del éster se observa como un cuarteto ( $J=7.1$ ) en 4.2 y el hidrógeno 5 del pirrol se encuentra como singulete en 6.35.

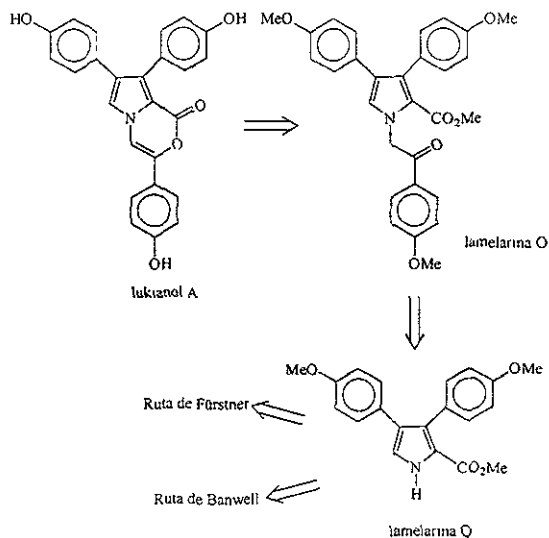
El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **2** presenta los metilos de C2 y C4 en 12.6 y 14.5 respectivamente; el metilo del éster se observa en 14.1 mientras que el metileno se encuentra en 59; el C5 se observa en 114.1 mientras que los C2, C3 y C4 en 121.6 y 135.8; y finalmente el carbonilo se presenta en 166.2.

Los picos más importantes observados en el EMIE de **2** se les pueden atribuir a los siguientes orígenes de acuerdo a la fragmentación indicada. El fragmento 138 se explica por la pérdida del etilo y los fragmentos 121 y 93 se explican por una transposición de McLafferty y la pérdida de CO.



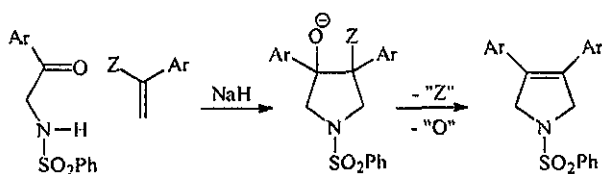
## 4.2 SÍNTESIS DE PIRROLINAS A PARTIR DE VINILFOSFONATOS

Como se mencionó en los antecedentes, se han informado dos síntesis totales del lukianol A procediendo ambas a través de los éteres de las lamelarinas Q y O.



En nuestra búsqueda de productos naturales pirrólicos que potencialmente se pudieran sintetizar utilizando el presente método, fijamos nuestra atención en los compuestos anteriores. Sin embargo, para estos sustratos la aplicación de nuestro método no es del toda obvia y de hecho parecería imposible ya que una característica de él es la de producir un pirrol con grupo electrotractor en C3 (o C4) y estos productos naturales lo presentan en C2.

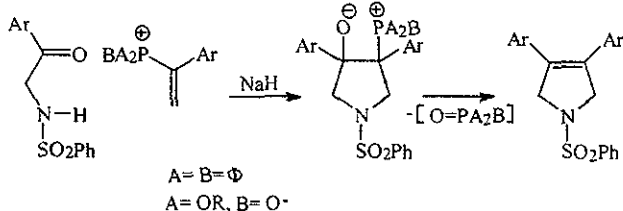
A pesar de la observación anterior nos pareció que existía una posibilidad oculta que en principio nos permitiría sintetizar estos productos naturales. Esta posibilidad consiste en usar una olefina electrofílica  $\alpha,\alpha$ -disustituída con un grupo arilo y un electrotractor que tuviera la doble función, por un lado activar la doble ligadura durante la adición de Michael inicial y por otro la de formar la doble ligadura de la pirrolina junto con el oxígeno en el intermediario pirrolidínico:



Z = Grupo electrotractor

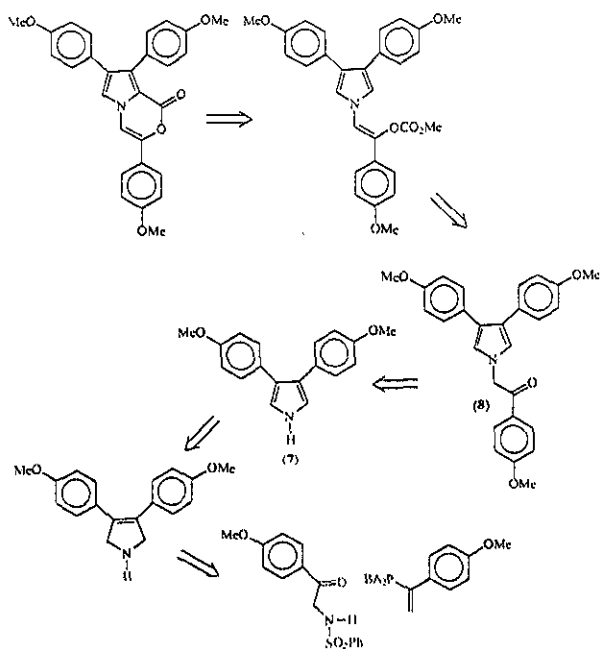
Aunque se pueden considerar algunas posibilidades para Z, la forma más directa y simple la dan los grupos fosforados como el  $\Phi_3P^+$  o  $P(O)(OR)_2$  ya que entonces el

intermediario pirrolidínico sería el mismo que para una reacción tipo Wittig generándose espontáneamente la doble ligadura:



En realidad la estrategia anterior para preparar compuestos heterocíclicos con una doble ligadura endocíclica, mediante una reacción de Wittig intramolecular ya es conocida y se ha explorado con anterioridad tanto en la serie oxigenada<sup>20,21</sup> como en la azufrada<sup>22</sup>. Por el contrario, en la serie nitrogenada los ejemplos son más escasos y sólo durante el transcurso de nuestras investigaciones fue que se publicaron resultados similares a los encontrados por nosotros en el campo de las pirrolinas.<sup>23,24</sup>

De acuerdo con la discusión anterior se planteó el siguiente esquema retrosintético para el lukianol A que a diferencia de las síntesis previas no pasaría por las lamelarinas Q y O como intermediarios.

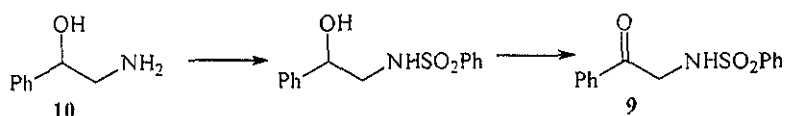


Con respecto a este esquema retrosintético es importante hacer notar que al menos en teoría, es posible obtener también las lamelarinas Q y O por la simple introducción del CO<sub>2</sub>Me en la posición C2 de los intermediarios pirrólicos 7 y 8. Por lo tanto la ruta propuesta no perdería versatilidad en cuanto a que se podría usar para preparar los mismos tres productos naturales como en las síntesis de Fürstner y de Banwell.

#### 4.2.1 SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONAMIDOACETOFENONA

La primera reacción por probar necesita por un lado de una 1-bencensulfonamidoacetofenona y por otro de un estireno con un derivado fosforado como sustituyente en  $\alpha$ . Aunque para el caso del lukianol A se necesitaría ambas materias primas con sustituyentes oxigenados en la posición para, con el propósito de probar primero si la reacción clave que estábamos proponiendo tendría éxito, decidimos usar inicialmente compuestos modelo en los que el sustituyente no estuviera presente.

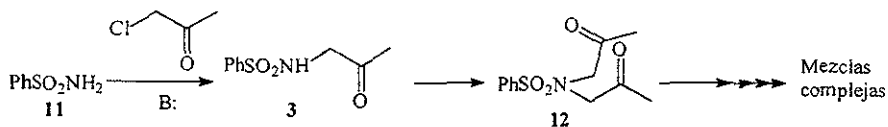
Con respecto a la 1-bencensulfonamidoacetofenona, en principio se podría preparar siguiendo un camino similar al utilizado para la obtención de la 1-bencensulfonamido-2-propanona ya que el 2-amino-1-feniletanol es un producto comercial:



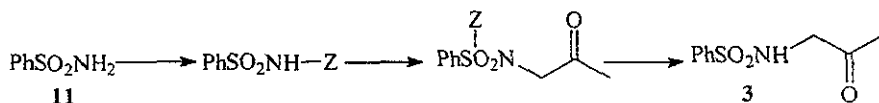
Sin embargo, a parte de que no disponíamos de esta materia prima, nos pareció que el método sería difícil de generalizar para otras acetofenonas, ya que las materias primas como 10 con diferentes sustituyentes en el grupo arilo, en general no son comerciales<sup>25,26</sup>. Por otro lado se buscaron otras alternativas que consideramos podrían ser generales y que utilizaran materias primas asequibles.

En nuestro trabajo previo, durante los intentos de preparación de la 1-bencensulfonamido-2-propanona se había probado sin éxito la reacción de desplazamiento del halógeno de la cloroacetona por el N-anión de la bencensulfonamida. Las diferentes condiciones de reacción utilizadas produjeron siempre mezclas complejas que aunque no se pudieron caracterizar, mostraron evidencia que entre las causas de estos resultados está la formación del producto dialquilado:

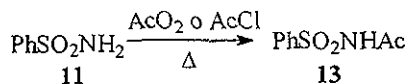




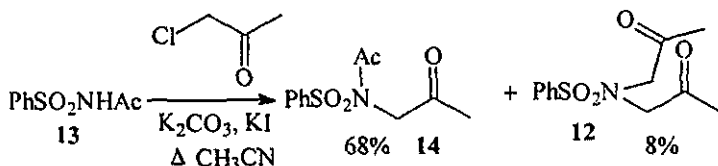
De ser cierta esta hipótesis, una forma de evitar la obtención de producto dialquilado podría ser introduciendo un sustituyente en el N de la bencensulfonamida de manera que solo pudiera haber monoalquilación y después remover ese sustituyente:



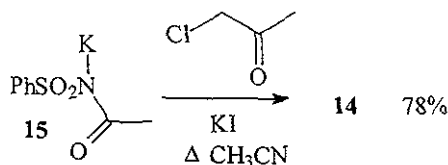
El derivado de la bencensulfonamida que nos pareció ideal para poner en práctica esta idea fue la N-acetilbencensulfonamida **13** (Z=Ac), por ser un compuesto cristalino estable que se prepara fácilmente de la bencensulfonamida y  $\text{AcO}_2$  ó  $\text{AcCl}$  a las temperaturas de reflujo correspondientes por varias horas.



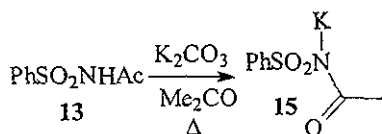
En un primer experimento, la reacción de alquilación con cloroacetona se hizo con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro y KI en acetonitrilo seco a la temperatura de reflujo para dar, después de separar por cromatografía en columna, el compuesto esperado **14** junto con el derivado dialquilado **12** como aceites amarillo pálidos en 68 y 8% de rendimiento respectivamente. Además se obtuvo una pequeña cantidad de un producto no caracterizado:



Posteriormente encontramos que si la reacción se hace igual que antes pero con la sal de potasio **15** preformada, el rendimiento de **14** subía a 78% y no se obtenía el derivado dialquilado **12**:



La sal de potasio **15** también es un sólido estable fácilmente obtenido por la reacción de **13** con 0.55 equivalentes molares de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en acetona a la temperatura de reflujo:



El  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se disuelve rápidamente con desprendimiento de  $\text{CO}_2$  y es sustituido por un polvo blanco que se filtra y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para eliminar cualquier traza de materia prima sin reaccionar, la sal así obtenida es estable en condiciones ordinarias, aunque nosotros la conservamos en un desecador para evitar la presencia de humedad en la reacción de alquilación.

El compuesto monoalquilado **14** presenta en el IR bandas en 1737 y 1704 asignadas a los carbonilos y en 1362 y 1169 para el grupo  $\text{SO}_2\text{N}$ .

Su espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  presenta singuletes en 2.22(3H), 2.30(3H) y 4.67(2H) asignados a los 2 grupos de acetilo y al  $\text{CH}_2$  respectivamente y los hidrógenos aromáticos aparecen como multipletes centrados en 7.60 (3H, los 2 meta y el para) y 7.99 (los dos orto).

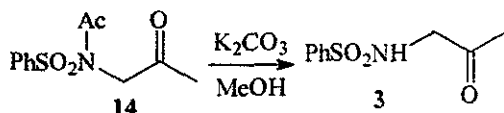
Por su parte el compuesto dialquilado **12** presenta en el IR una banda de carbonilo en 1732 y a del grupo  $\text{SO}_2\text{N}$  en 1343 y 1160.

Su espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  presenta singuletes en 2.14 (6H) y 4.16 (4H) asignados a los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  respectivamente de los grupos acetilos y multipletes en 7.55 (3H) y 7.89 (2H) para los hidrógenos aromáticos.

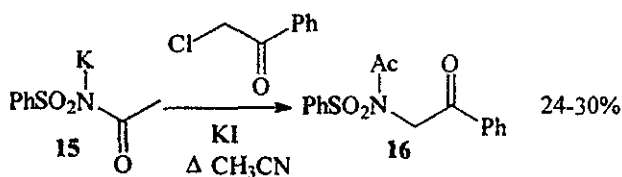
Lógicamente este compuesto dialquilado se debe haber obtenido por la alquilación de **3**, el cual a su vez se formó por la pérdida del grupo acetilo de **14**<sup>\*</sup>. Probablemente el ligero exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  utilizado, así como la presencia involuntaria de humedad en el medio de reacción hayan generado el nucleófilo ( $\text{OH}^-$ ) responsable de esta ruptura.

<sup>\*</sup> Alternativamente, la doble alquilación de  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$  presente como contaminante en la N-acetilbencensulfonamida de partida, también podría explicar la formación de este subproducto

Para completar la preparación de **3** era necesario remover el grupo acetilo de **14** y esto se hizo en 82% de rendimiento con  $K_2CO_3$  anhidro en MeOH seco a temperatura ambiente por 2 h:

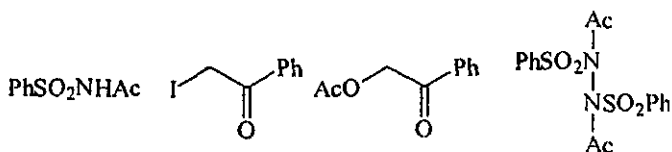


El producto obtenido resultó idéntico al preparado por el método de nuestro trabajo original, usando los criterios convencionales de pf sólo y mixto. cpf, IR y RMN- $^1\text{H}$ . Habiendo probado de esta manera la viabilidad de la ruta, aplicamos el método al caso de la obtención de **9**. Para nuestra sorpresa la reacción de alquilación de la sal de potasio **15** con la 2-cloroacetofenona en las mismas condiciones que fueron satisfactorias para la cloroacetona, procedió en rendimientos de solo 24-30% y el producto **16** se aisló con dificultad por cromatografía en columna debido a las complejas mezclas de productos resultantes:



Aunque se hicieron algunas modificaciones experimentales menores como el cambiar de catalizador (de KI a LiBr) o el disolvente (de  $\text{CH}_3\text{CN}$  a EtOH), no se logró incrementar el rendimiento anterior.\*

Dada la complejidad de las mezclas resultantes no fue posible hacer un estudio completo de la reacción, pero hasta ahora se han podido identificar los siguientes compuestos:



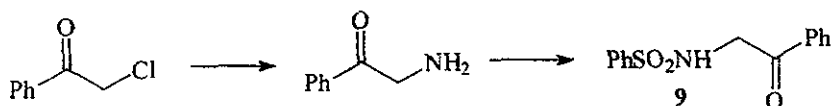
\* El cambio de catalizador tenía la intención de evitar que se liberara yodo en el medio de reacción, mientras que el uso de EtOH como disolvente se hizo porque en este medio las reacciones de desplazamiento de la 2-cloroacetofenona con  $\text{AcOK}$  ó  $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{K}$  proceden con excelentes rendimientos ( $\approx 90\%$ )

Como la caracterización de estos compuestos es irrelevante para los propósitos que se perseguían en este estudio, las pruebas químicas que apoyan estas estructuras así como sus datos espectroscópicos no se discutirán aquí.

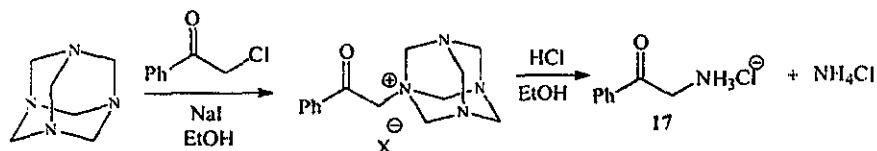
El compuesto alquilado **16** es un sólido blanco que presenta en su espectro de IR bandas de carbonilos en 1736 y 1685 y en 1350 y 1165 para el grupo SO<sub>2</sub>N.

Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H presenta singuletes en 2.34 (3H) y 5.38 (2H) para el CH<sub>3</sub> del grupo acetilo y el CH<sub>2</sub> del grupo fenacilo respectivamente y señales múltiples centradas en 7.60 (6H, 4 meta y 2 para) y en 8.00 (4H orto) para los 2 grupos fenilo.

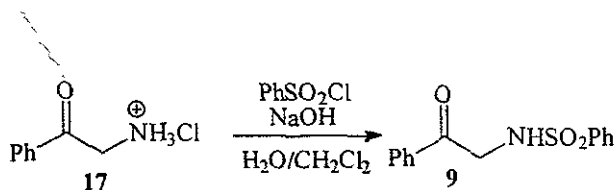
Dado el resultado desfavorable anterior, se abandonó este estudio y nos dedicamos a buscar otra alternativa, el siguiente método que se probó y que finalmente fue el apropiado, consistió en preparar primero la 2-aminoacetofenona a partir de la 2-cloroacetofenona e introducir entonces el grupo bencensulfonilo.



Sin embargo, como es bien conocido que las  $\alpha$ -aminocetonas primarias son inestables pero sus sales no lo son, la reacción de introducción del grupo amino se escogió de manera que aquella se pudiera aislar en forma de alguna sal. Con este fin se hizo reaccionar a temperatura de reflujo la 2-cloroacetofenona con hexametilentetraamina en EtOH absoluto y en presencia de NaI como catalizador. Se obtuvo de esta manera la sal de amonio cuaternaria esperada, la cual se hidrolizó con HCl concentrado en EtOH para dar el clorhidrato de la 2-aminoacetofenona **17** (reacción de Delépine), separado por cristalización fraccionada del NH<sub>4</sub>Cl simultáneamente formado:

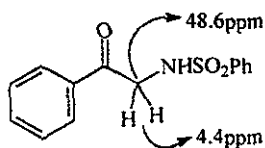


Finalmente la liberación de la  $\alpha$ -aminocetona con NaOH acuoso en presencia de cloruro de bencensulfonilo produjo la 2-bencensulfonamidoacetofenona deseada **9** en  $\approx$ 53% de rendimiento total:

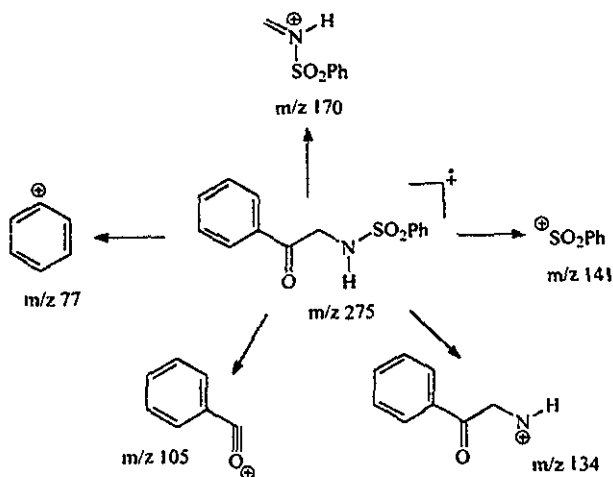


El espectro de IR de **9** muestra la señal del carbonilo en 1694 y en 3343 la del enlace N-H de la sulfonamida.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **9** muestra como señal característica un doblete ( $J=4.54$ ) que integra para dos protones en 4.4, la cual se convierte en singulete al intercambiar el protón de la amida con agua deuterada. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra como señales características las debidas al metileno  $\alpha$  al carbonilo en 48.6 y la del carbonilo en 192.



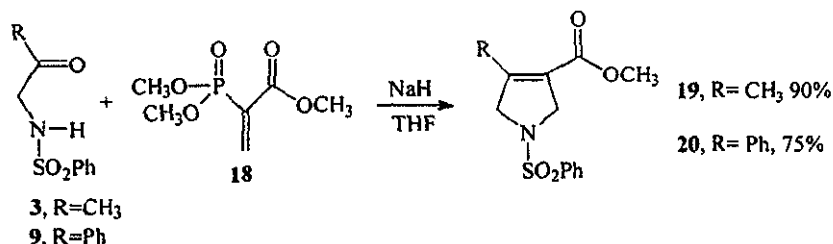
El EMIE muestra el ión molecular en 275, y el pico base en 105. Los picos más importantes de este espectro se pueden explicar por fragmentaciones  $\beta$  a los heteroátomos.



#### 4.2.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-FENILPIRROL-3-CARBOXILATO DE METILO.

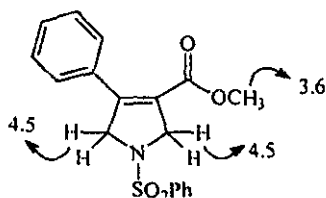
Para probar la síntesis directa de  $\Delta^3$ -pirrolinas a través de una reacción tipo Wittig intramolecular elegimos como olefina fosforada electrofílica al 2-fosfonoacrilato de trimetilo **18** y como bencensulfonamidocetonas, los compuestos **3** y **9**. Aunque esta olefina no era el modelo ideal que sirviera como guía para una eventual síntesis del lukianol A, se disponía de ella y además nos permitiría establecer los parámetros experimentales que fueran necesarios antes de intentar algún otro modelo más cercano al producto natural.

Afortunadamente las condiciones experimentales encontradas desde nuestro trabajo anterior (NaH en THF) resultaron también adecuadas con esta nueva olefina electrofílica, obteniéndose en excelentes rendimientos las correspondientes  $\Delta^3$ -pirrolinas tanto con **3** (90%), como con la 2-bencensulfonamido acetofenona **9** mucho menos reactiva (75%).

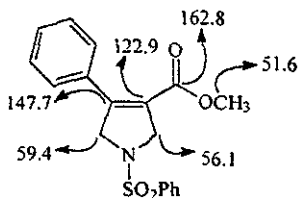


La  $\Delta^3$ -pirrolina **19** es un compuesto previamente preparado por nosotros, no así **20** que se caracterizó por sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR de **20** se observa la banda de carbonilo en 1726.

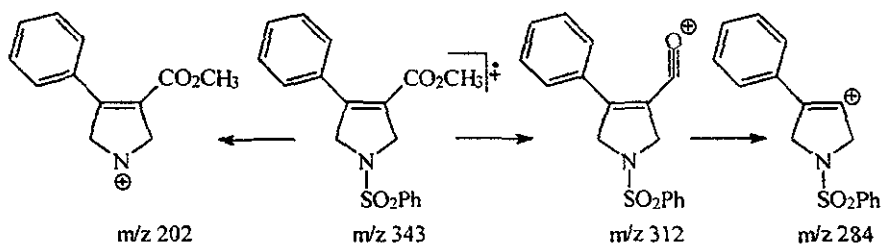
Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra en 3.6 el singulete del metoxilo del éster y los hidrógenos de los metilenos 2 y 5 se presentan como multipletes sobrepuestos en 4.5.



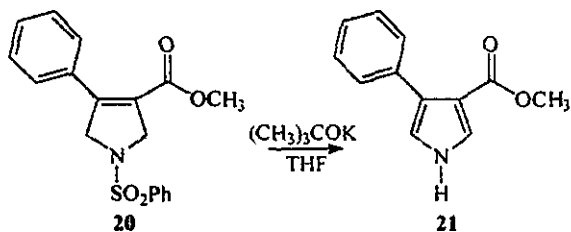
Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C presenta el metilo del éster en 51.6, el metileno 2 en 56.1 y el de la posición 5 en 59.4. El carbono  $\alpha$  al carbonilo se presenta en 122.9, el  $\beta$  en 147.7 y el del carbonilo en 162.8.



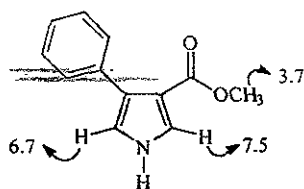
El EMIE muestra las pérdidas de los iones metoxilo, metilo, carbonilo y fenil sulfonilo.



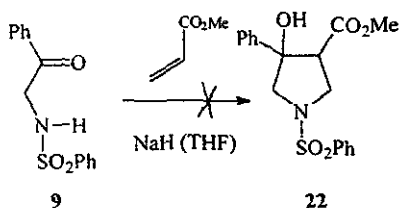
Para completar la secuencia hasta el 4-fenilpirrol-3-carboxilato de metilo, esta  $-\Delta^3$ -pirrolina se hizo reaccionar con terbutóxido de potasio en THF (65% de rendimiento).



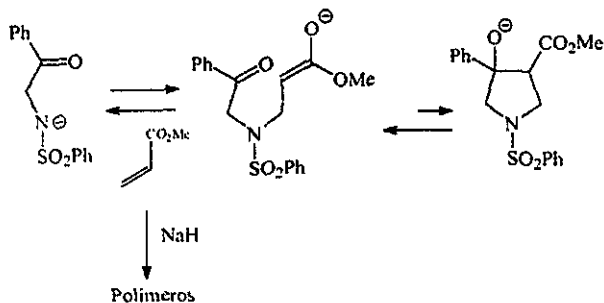
El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra el singulete del metoxilo en 3.7, el hidrógeno 5 del pirrol como un triplete ( $J=2.44, 4.88$ ) en 6.7 debido a las interacciones con el hidrógeno en C2 y con el N-H y en 7.5 se encuentra el hidrógeno 2 del pirrol también como un triplete producto de las mismas interacciones. Finalmente en 7.3 y 7.4 se observa las señales debidas a los hidrógenos aromáticos.



Las preparaciones tanto de la  $\Delta^3$ -pirrolina **20** como la del pirrol **21** resultaron importantes ya que no fue posible obtenerlos por el método original. Así, la reacción de **9** con acrilato de metilo con NaH en THF no produce el aldol **22** recuperándose la 2-bencensulfonamidoacetofenona casi en su totalidad y destruyéndose el acrilato:



Por las características reversibles de las reacciones involucradas en esta transformación (Michael y aldolización) y por los antecedentes de que se dispone, creemos que la adición de Michael inicial ocurrió normalmente pero que en la aldolización subsecuente el equilibrio sea desfavorable, revertiéndose a los reactantes iniciales:

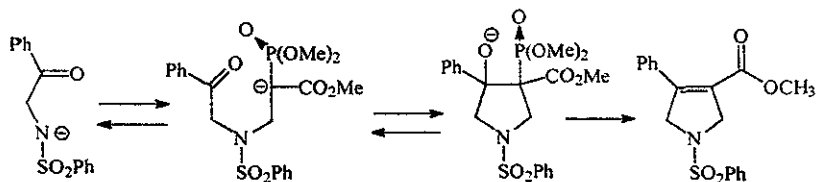


Es un hecho bien conocido que el efecto estérico es un factor muy desfavorable en las reacciones de aldolización y pensamos que aquí también está operando. Por otro lado, al estarse regenerando continuamente la olefina electrofílica, el medio básico en que permanece induce poco a poco su destrucción vía la polimerización.

Aunque una explicación alternativa basada en la falta de reactividad del carbonilo de la acetofenona nos llevaría al mismo resultado final, creemos que esto no es así por el hecho de haberse obtenido satisfactoriamente la  $\Delta^3$ -pirrolina **20** en la reacción de **9** con



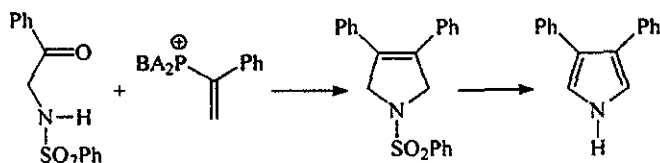
la olefina electrofílica disustituída **18**. En este caso tuvo que ser atacado el carbonilo de la acetofenona por el enolato del éster fosfonato, incluso a pesar de la más baja reactividad de este último (más estabilizado y estéricamente más impedido):



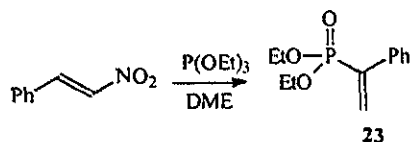
La diferencia está en que aunque con mayor dificultad, el aducto cíclico que se forma produce irreversiblemente la olefina por la reacción tipo Wittig intramolecular, mientras que en el caso del aldol **22** no existe ninguna posibilidad de estabilización, excepto haciendo reversible la adición.

#### 4.2.3 INTENTO DE SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL- $\Delta^3$ -PIRROLINA

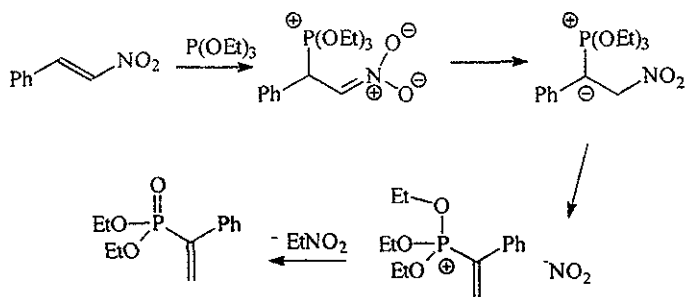
Animados por los resultados anteriores se pensó en preparar por el mismo método el 3,4-difenilpirrol el cual sería un modelo apropiado para la síntesis del lukianol A según se mostró en el esquema retrosintético de la página 25.



De las dos posibilidades de olefina electrofílica ahí mostradas, nos inclinamos por **23** debido a la simplicidad de su preparación según el excelente método de Krueger<sup>27</sup> a partir de  $\beta$ -nitroestireno y fosfito de trietilo en DME.



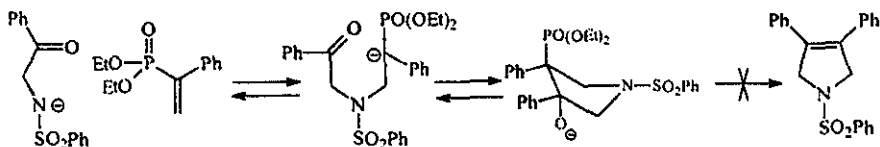
Aunque existen otras posibilidades mecanísticas, la forma más simple de explicar esta transformación consiste en una adición tipo Michael del fosfito al  $\beta$ -nitroestireno, seguida de un intercambio de protón, eliminación del ión  $\text{NO}_2^-$  y descomposición de la sal resultante a  $\text{EtNO}_2$  (y/o  $\text{NO}_2\text{Et}$ ) y al  $\alpha$ -estirilfosfonato:



Desafortunadamente la olefina **23** resultó ser un aceptor de Michael muy malo para el anión de **9**, tanto en las condiciones generales de NaH en THF a temperatura ambiente, así como después de hacer cambios en la temperatura, en el tiempo de reacción ó en el disolvente.

También hay que tomar en cuenta que además de la esperada menor reactividad del  $\alpha$ -estirilfosfonato **23**, en caso de que ocurriera la adición de Michael inicial, el intermediario cíclico por el que se necesita pasar para que ocurriera la reacción de Wittig intramolecular debe estar estéricamente impedido y de hecho los grupos fenilos deben preferir quedar en una relación ANTI para evitar la interacción entre ellos. Como esta disposición preferida implica al mismo tiempo que los grupos por eliminarse (O<sup>-</sup> y O-P(OEt)<sub>2</sub>) queden en una relación igualmente ANTI, la formación de la doble ligadura no ocurre, pero si la reversión a las materias primas iniciales.

Aunque ambos factores parecen igualmente importantes para explicar el que la reacción no haya procedido, de momento carecemos de evidencias que favorezcan a uno sobre el otro.

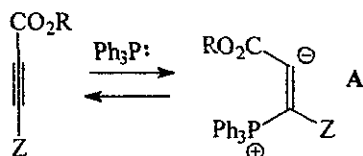


Con la falla de la reacción anterior el siguiente paso lógico a considerar fue el empleo de sales de vinilfosfonio en lugar de los vinil fosfonatos. Posiblemente estas sales fueran más electrofílicas debido a la carga positiva del fósforo, aunque un problema adicional con ellas debe ser el estérico que aparentemente debe ser mayor. De cualquier forma como la única manera de saber si este cambio resultaría benéfico para la reacción sería intentándolo experimentalmente, pasamos a considerar esta nueva posibilidad. Sin

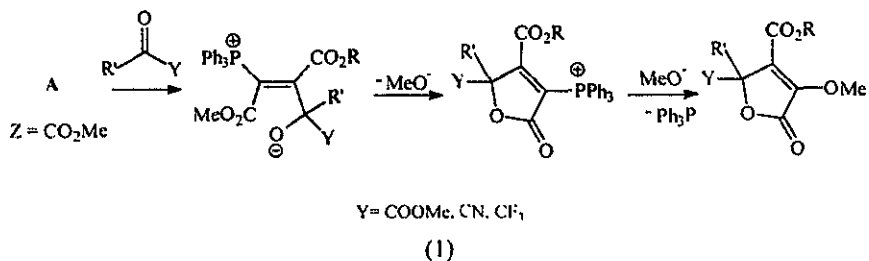
embargo, a la luz de ciertas observaciones recientes, decidimos no preparar estas sales por separado sino generarlas in situ. Los resultados que se obtuvieron de estos estudios se presentan en la siguiente sección.

### 4.3 SÍNTESIS DE PIRROLINAS A PARTIR DE ALQUINOATOS DE ALQUILO.

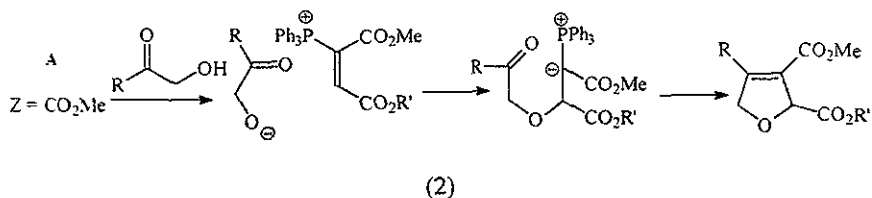
La adición de  $\text{Ph}_3\text{P}$  a alquinos electrofílicos (por ejemplo ésteres) genera reversiblemente una betaína (A) que por un lado es una sal de vinilfosfonio y por otro es un carbanión vinílico:



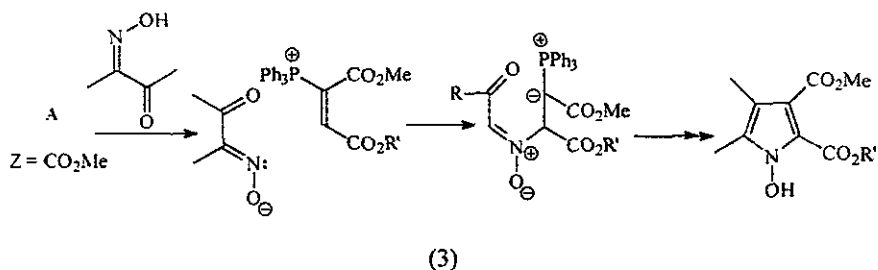
Como es de suponer estas especies son altamente nucleofílicas y básicas, pero solo hasta que se neutraliza esta carga negativa es que se puede manifestar el carácter electrofílico del grupo trifenilfosfonio. Este doble tipo de reactividad consecutiva (primero hacia electrófilos o ácidos y después hacia nucleófilos) ha hecho que estas betaínas sean intermediarios muy versátiles en varias reacciones de las cuales destacan aquellas en las que se producen diferentes compuestos heterocíclicos. Así por ejemplo en presencia de  $\alpha$ -cetoésteres,  $\alpha$ -cetonitrilos y la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacetona se producen butenóidos (Tayaka y Nozaki<sup>28</sup>).



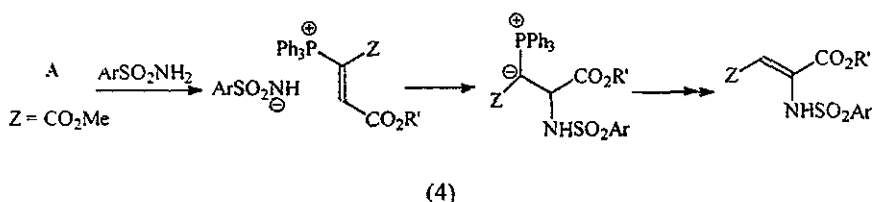
Con  $\alpha$ -hidroxicetonas dan 2,5-dihidrofuranos:



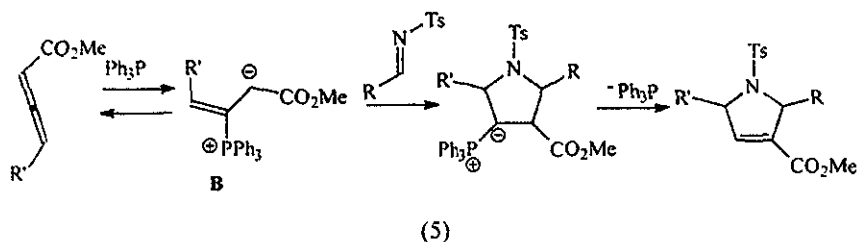
Con la monooxima de la 2,3-butanodiona el producto es un N-hidroxipirrol (Yavari<sup>29</sup>):



y con arenosulfonamidas resultan  $\alpha$ -arenosulfonamido- $\alpha$ -dehidroésteres (Trost<sup>30</sup>):



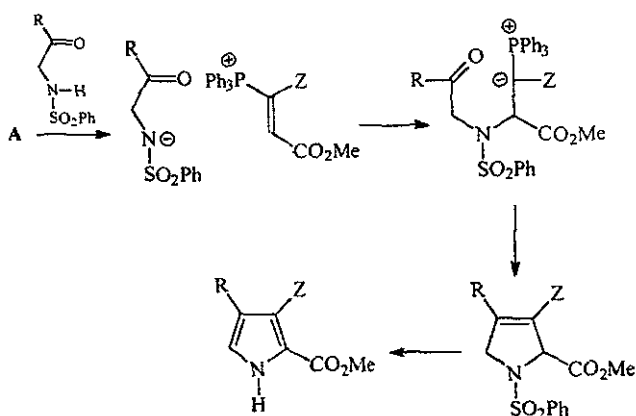
Otras betainas (B) parecidas a (A), aunque el carbanión es ahora saturado, se han podido preparar por la adición reversible de  $\text{Ph}_3\text{P}$  a alenos electrofílicos. En este caso la betaina se comporta como un dipolo pudiendo dar cicloadductos con N-arenosulfoniminas que después de eliminar la  $\text{Ph}_3\text{P}$  producen  $\Delta^3$ -pirrolinas (Xu y Lu<sup>31</sup>):



La conversión de estas pirrolinas en los pirroles correspondientes también se llevó a cabo en esta investigación.

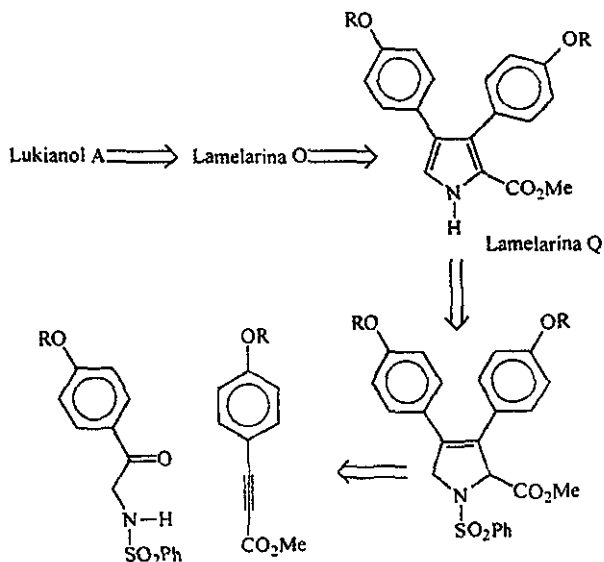
Con base en estos antecedentes, para nuestros propósitos las reacciones (2) y (4) combinadas parecieron especialmente convenientes, ya que es posible imaginar la

siguiente secuencia de cambios entre una betaína como A y bencensulfonamidocetonas como las que hemos estado utilizando:



La  $\Delta^3$ -pirrolina así obtenida se podría convertir fácilmente al pirrol que para el caso en que  $R=Z=Ph$ , representaría un modelo apropiado de la lamelarina Q.

La aplicación de los conceptos anteriores a un esquema retrosintético para la lamelarina Q (y por lo tanto para la lamelarina O y el lukianol A) se muestra a continuación:



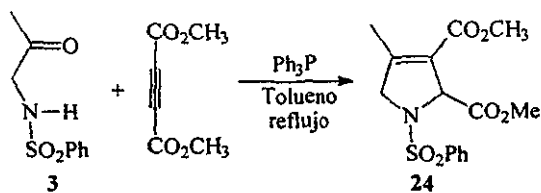
Para probar la reacción clave de esta nueva ruta se pudieron conseguir los 3 siguientes alquinos electrofílicos:



los cuales combinados con las 2 bencensulfonamidocetonas que disponiamos nos permitiría obtener en teoría hasta 6 nuevos pirroles. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

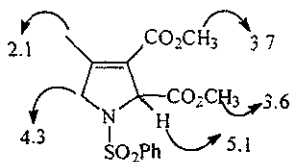
#### 4.3.1 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO Y DEL 4-METIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO

En el primer experimento se hizo reaccionar la 1-bencensulfonamido-2-propanona con el acetilendicarboxilato de dimetilo en presencia de trifenilfosfina en tolueno seco. Después de 2h a la temperatura de reflujo y de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 87%, el cual se identificó como la  $\Delta^3$ -pirrolina esperada.

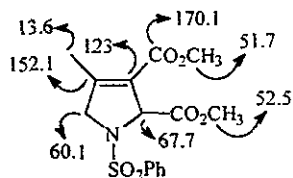


El espectro de IR de **24** muestra las señales correspondientes a los dos ésteres en 1749 para el saturado y en 1722 para el  $\alpha,\beta$ -insaturado.

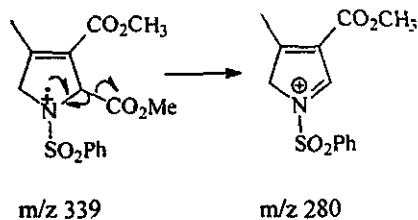
En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **24** se observa en 2.1 un doblete dobleteado que integra para 3 hidrógenos, asignado al metilo de la posición 4. La multiplicidad observada se debe a las interacciones de este metilo con los hidrógenos del metileno (C5) y metino (C2): las constantes de acoplamiento son de 1.0 y 1.6. En 3.6 y 3.7 se presentan los metilos de los ésteres como singuletes. En 4.3 se encuentra un multiplete complicado que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos de la posición 5, y en 5.1 otro multiplete debido al hidrógeno de la posición 2 cuyo desplazamiento químico coincide con el esperado para un grupo hidrógeno flanqueado por los grupos éster y bencensulfonamido. Finalmente se encuentran los protones aromáticos, como 2 multipletes en 7.5 para los hidrógenos meta y para y en 7.8 para los orto.



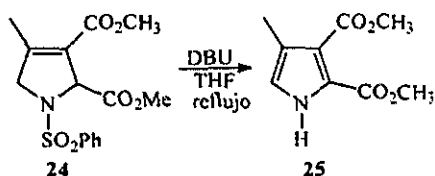
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **24** se observa que el metilo del éster de la posición 2 muestra una señal en 52.5 mientras que el del éster en 3 está en 51.7. El metilo 4 se encuentra en 13.6, el C2 se observa en 67.7 mientras que el metileno 5 en 60.1. El carbono vinílico  $\alpha$  al carbonilo se presenta en 123, el  $\beta$  en 152.1 y los carbonilos en 170.1. El anillo aromático muestra el carbono ipso en 137.5, los orto en 127.4, los meta en 129.2 y el para en 133.1.



El EMIE no muestra el ión molecular y el pico base se debe a la pérdida de 59 unidades (280, M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). También se presentan los fragmentos en 141 y 77 debidos a los iones +SO<sub>2</sub>Ph y +Ph.

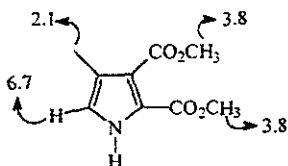


Dada su estructura química, ésta  $\Delta^3$ -pirrolina eliminó con mayor facilidad el grupo bencensulfonato y así a diferencia de las otras pirrolinas, la aromatización al pirrol se pudo realizar con DBU como base a la temperatura de reflujo de THF por 48h. Estas condiciones suaves permitieron obtener directamente el pirrol **25** sin necesidad de purificación.



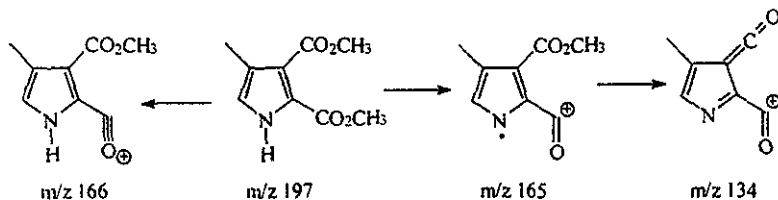
El espectro de IR de **25** muestra la banda debida al enlace N-H en 3448, y las de los carbonilos en 1720 y en 1693. (C2 y C3 respectivamente).

Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra un singulete en 2.1 para el metilo de C4, un singulete en 3.8 para los metilos de los ésteres y un doblete en 6.7 (J=0.88) para el hidrógeno 5 debido al acoplamiento con el NH. Este doblete se convierte en singulete al intercambiar con agua deuterada.



El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **25** presenta el metilo de C4 en 11.02 mientras que los metilos de los ésteres se observan en 51.7 y 51.9. En 120.5 se muestra la señal del C5 y la de los C2, C3 y C4 en 121.8 y 122.5. Finalmente los carbonilos se encuentran en 160.5 y 165.8.

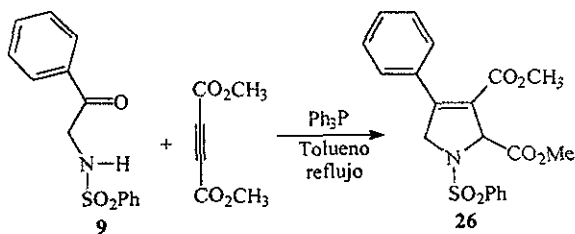
En su EMIE el ión molecular aparece en 197 mientras que el pico base es el fragmento de 165 originado por la pérdida de MeOH.



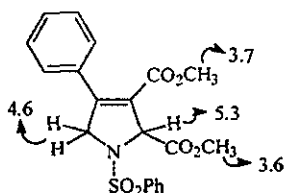
#### 4.3.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO Y DEL 4-FENIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO

Si en la reacción anterior se usa la 2-bencensulfonamidoacetofenona en lugar de la 1-bencensulfonamido-2-propanona y se calienta a reflujo por 6h en tolueno, se obtiene el 1-bencensulfonil-4-fenil- $\Delta^3$ -pirrolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo en 70% de rendimiento.

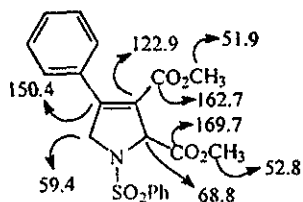




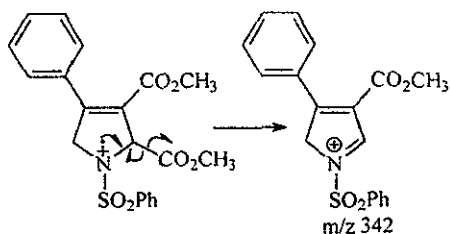
El espectro de IR de la pirrolina **26** así obtenida muestra los grupos carbonilo en 1749. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **26** los metilos de los ésteres se observan como singletes en 3.6 y 3.7. Los hidrógenos de C5 muestran en 4.6 un doblete mientras el hidrógeno de C2 presenta en 5.3 un triplete. El hecho que ambas señales tengan la misma constante de acoplamiento (3.6) indica que los hidrógenos de las posiciones 2 y 5 están acoplados a través del átomo de N. En 7.3 se encuentra un multiplete que integra para 5 hidrógenos y que corresponde al anillo de la posición 4, mientras que el otro fenilo presenta multipletes en 7.5 para los hidrógenos meta y para y en 7.9 para los hidrógenos orto.



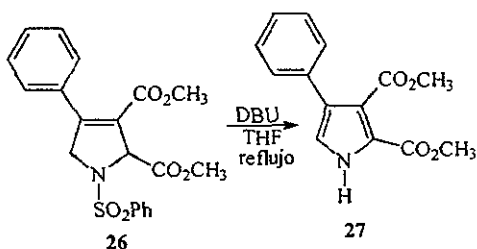
El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **26** muestra el metilo del éster en C2 como una señal en 52.8 mientras que el metilo del éster en C3 da una señal en 51.9. El metino C2 se encuentra en 68.8 mientras que el metileno C5 se observa en 59.4. El carbono vinílico α al carbonilo (C3) se presenta en 122.9 mientras que el vinílico β (C4) en 150.4 y los carbonilos en 169.7 para el éster en C2 y en 162.7 para el éster en C3. Esta asignación se hizo basándonos en la protección que debe estar ejerciendo el fenilo de la posición 4.



Al igual que la pirrolina anterior, tampoco en ésta se observa el ión molecular en su EMIE. El pico base se debe a la pérdida de 59 unidades correspondiente al fragmento -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

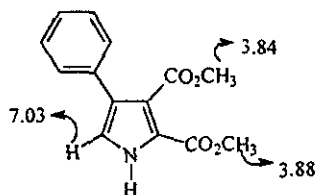


Para obtener el pirrol correspondiente esta pirrolina se trató con DBU en THF a la temperatura de reflujo por 48 h en 61% de rendimiento.



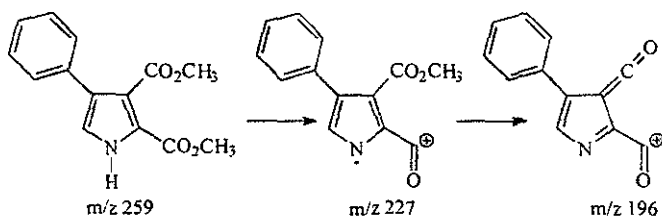
El espectro de IR de 27 muestra en 3445 la banda debida al enlace N-H y en 1730 y 1704 las de los carbonilos de los ésteres en C2 y C3 respectivamente.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 27 muestra los metilos de los ésteres en 3.84 y 3.88 como dos singuletes. En 7.03 se muestra el hidrógeno de C5 como un doblete (J=2.9) el cual se convierte en singulete al intercambiar con agua deuterada. Los cinco protones del fenilo aparecen en 7.3 como un multiplete.



El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 27 muestra en 52.1 y 52.4 los metilos de los ésteres; en 119.1 se observa a C5 mientras que en 121.4 y 126.4 a los carbonos C2, C3 y C4. Los carbonos del fenilo se pueden observar en 127, 127.4, 128.6 y 133.4 y, los de los carbonilos se encuentran en 160.4.

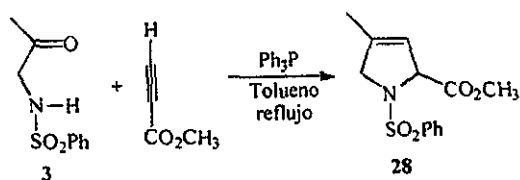
En EMIE se observan como picos importantes, los debidos a las perdidas de metanol y MeO.



### 4.3.3 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-METIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO. FEROMONA DE SEGUIMIENTO DE LAS HORMIGAS

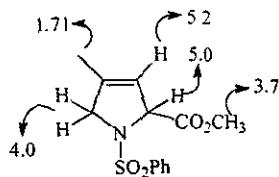
Con el fin de sintetizar la feromona de seguimiento de las hormigas y al mismo tiempo probar un alquinoato sin sustituyente en la posición  $\beta$  se utilizó como sustrato el propiolato de metilo. El experimento no era del todo trivial, ya que dada la esperada mayor reactividad de este alquinoato, existía el peligro latente que en las condiciones usadas se pudiera polimerizar

Afortunadamente esto no fue así y la reacción entre la 1-bencensulfonamido-2-propanona y el propiolato de metilo procedió en 12h a la temperatura de reflujo del tolueno obteniéndose el producto deseado en un 78% de rendimiento. Como una característica no observada antes, esta pirrolina se aromatiza conforme transcurre el tiempo.

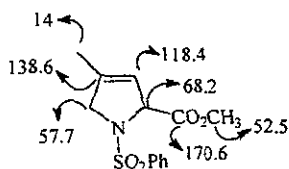


En el espectro de IR de **28** se observa la banda del carbonilo del éster en 1737.

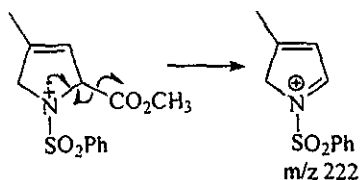
El espectro de RMN- $^1H$  de **28** muestra al metilo de C4 en 1.7 y al del éster en 3.7 como singuletes. Los hidrógenos de C5 y C2 aparecen como multipletes en 4.0 y 5.0 respectivamente y el hidrógeno vinílico se encuentra en 5.2 también como un multiplete. Se observan además los multipletes de los hidrógenos del anillo aromático en 7.5 (los meta y el para) y en 7.9 (los orto).



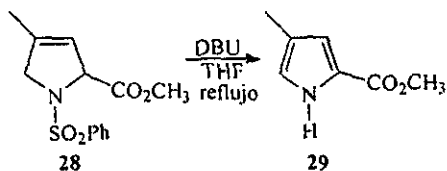
En RMN- $^{13}\text{C}$  se puede observar al metilo de C4 en 14 mientras que el metilo del éster se encuentra en 52.5; el C2 está en 68.2 y el C5 se presenta en 57.7. Los carbonos vinílicos de C3 y C4 se observan en 118.4 y 138.6 respectivamente; el carbonilo se presenta en 170.6. Como los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  antes discutidos, el carbono ipso del fenilo está en 138.2, los carbonos orto en 127.4, los meta en 129 y el para en 132.8.



De acuerdo con el comportamiento general observado, ésta pirrolina no presenta el ión molecular en su EMIE y el pico base se puede justificar. por la pérdida del éster del carbono 2.



La obtención del pirrol natural se hizo por tratamiento de la pirrolina anterior con DBU en THF a la temperatura de reflujo (8h) obteniendo un sólido blanco en 96% de rendimiento.



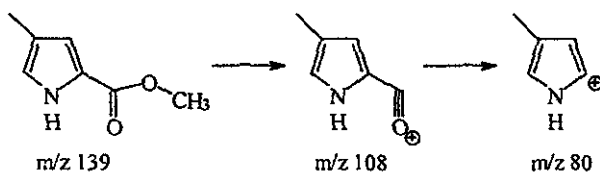
El espectro de IR de **29** muestra las bandas del carbonilo en 1697 y la del enlace N-H como una señal fina en 3462.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **29** presenta singuletes en 2.1 para el metilo de C4 y en 3.8 para el metilo del éster. Los hidrógenos de los C3 y C5 coinciden como dobletes en 6.7

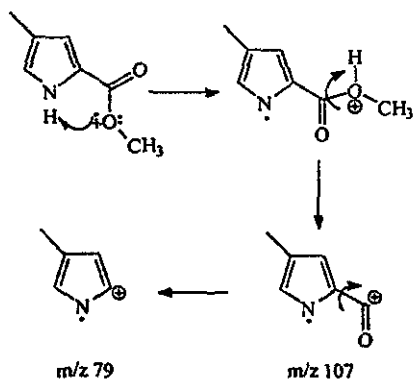
con una  $J=2.6$ . Los datos anteriores estuvieron de acuerdo con los informados en síntesis previas.

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra al metilo en C4 en 11.6 y el metilo del éster en 51.3. Los carbonos C3 y C5 se localizan en 115.9 y 120.9, los carbonos C2 y C4 se observan en 127.8 y 128.7 y el del carbonilo en 161.5.

El EMIE muestra al ión molecular como pico base en 139. El pico en 108 se puede explicar por la pérdida del metoxilo y el de 80 por la del carbonilo.

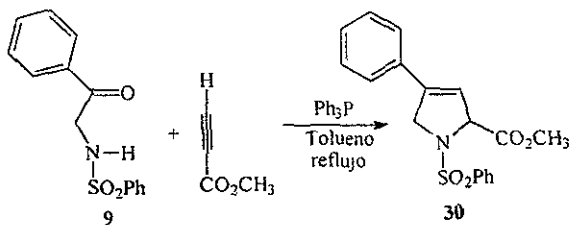


Para explicar los picos en 107 y 79 se propone el siguiente mecanismo de fragmentación.

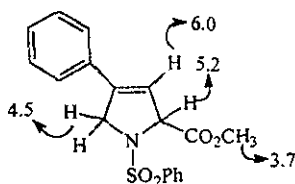


#### 4.3.4 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO Y DEL 4-FENIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO.

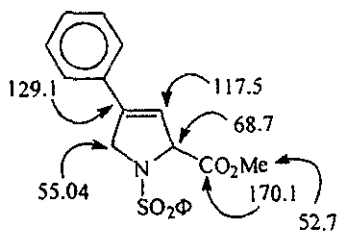
La siguiente pareja de reactantes que se probó fue la 2-bencensulfonamidoacetofenona y el propiolato de metilo. El tiempo de reacción en este experimento fue de 12h y como en el caso de **28**, la pirrolina ahora obtenida también se aromatiza lentamente.



En este compuesto **30** el carbonilo del éster se observa en 1737 en el espectro de IR. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **30** muestra al metilo del éster en 3.7, los protones de C5 como un multiplete en 4.5, el protón del metino de C2 como un multiplete en 5.3 y el protón vinílico se observa en 6.0 como un cuarteto con una constante de acoplamiento J=2.2. En 7.3 se observa el fenilo de C4 y el de la bencensulfonamido presenta sus hidrógenos orto en 7.9 y en 7.5 los meta y el para.

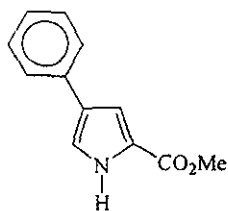


En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **30** se observa al C2 en 68.7, al C5 en 55.04, el carbono vinílico C3 en 117.5 y al C4 en 129.1. El carbonilo está en 170.1 y el metilo en 52.7, además de las señales debidas a los carbonos de los 2 anillos aromáticos.



Al igual que las pirrolinas antes analizadas, el EMIE de ésta presenta la pérdida del carboxilato de metilo por una eliminación β al nitrógeno dando lugar al fragmento 284 como pico base.

El pirrol correspondiente **31**, se obtuvo en 88% de rendimiento de la pirrolina **30** usando como base DBU a la temperatura de reflujo de THF por 48h.



31

En su espectro IR encontramos en 3454 la banda debida al enlace N-H y en 1702 la debida al carbonilo.

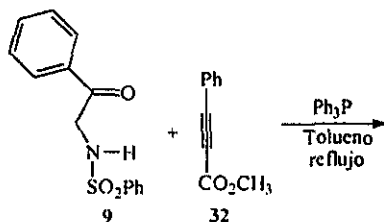
El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **31** muestra la señal del OCH<sub>3</sub> en 3.58 como un singulete. Este espectro muestra que los hidrógenos del pirrol y los del fenilo se encuentran en la misma región.

En su espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra en 51.6 al metilo del éster, en 112.5 y 119.4 se observan los carbonos C3 y C5 y los C2 y C4 están en 123.4 y 126.9. Los carbonos del fenilo aparecen como señales en 125.3, 126.3, 128.7 y 134.4 y el del carbonilo se encuentra en 161.4.

Este pirrol muestra en el EMIE la pérdida de metanol por el mecanismo de fragmentación ya explicado (pág. 48) produciendo el fragmento 169, además del ión molecular en 201 que en este caso también es el pico base.

#### 4.3.5 INTENTO DE SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO

El último alquino electrofilico con que se probó el presente método de preparación de  $\Delta^3$ -pirrolinas fue el fenilpropiolato de metilo **32**. Este experimento representaba para nosotros el más importante de la serie, ya que en caso de tener éxito la reacción con la 2-bencensulfonamidoacetofenona, se podría obtener una pirrolina precursora de un modelo para lamelarina Q.



Siguiendo el procedimiento ya establecido con los otros alquinos, se calentó una mezcla de **9** y **32** en tolueno en presencia de 1.2 equivalentes molares de  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Después de algún tiempo de reacción, se observó consumo lento del alquinoato y la aparición de productos polares, pero la 2-bencensulfonamidoacetofenona no pareció sufrir cambio alguno y de hecho fue el único compuesto que se pudo aislar y caracterizar al trabajar la mezcla de reacción.

Resultados similares se obtuvieron al cambiar la trifenilfosfina por otra fosfina más nucleofílica ( $\text{nBu}_3\text{P}$ ), el disolvente por otro más polar ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), aumentar la temperatura de reacción (xileno) ó usar la otra bencensulfonamidocetona menos impedida y más electrofílica (**3**) de que disponíamos. En la Tabla 1 se reúnen los cambios experimentales realizados en nuestros intentos por hacer reaccionar al fenil propiolato de metilo con las bencensulfonamidocetonas **3** y **9**.

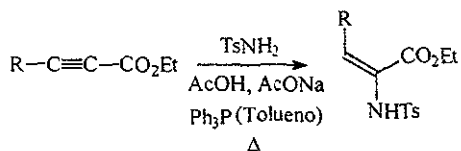
TABLA I

CONDICIONES DE REACCIÓN	RESULTADOS
$\text{PPh}_3$ , tolueno, reflujo	No hubo reacción
$\text{Bu}_3\text{P}$ , tolueno reflujo	No hubo reacción
$\text{Ph}_3\text{P}$ , $\text{CH}_3\text{CN}$	No hubo reacción
$\text{Bu}_3\text{P}$ , $\text{CH}_3\text{CN}$	No hubo reacción
$\text{Ph}_3\text{P}$ , Xileno, reflujo	No hubo reacción

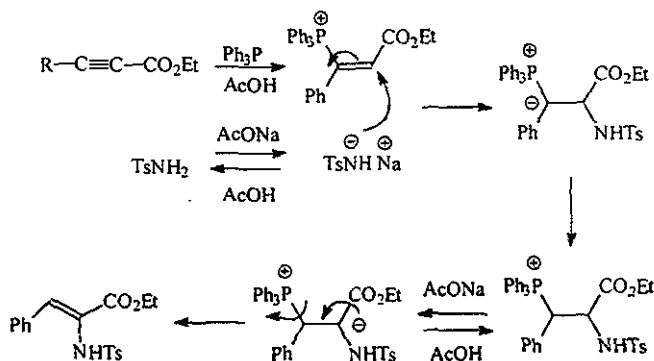
Tomando en conjunto los resultados obtenidos exclusivamente por nosotros, la conclusión a la que llega uno fácilmente es que la presencia del sustituyente fenilo voluminoso en el alquino es el causante de la falla de la reacción. Además, es importante recalcar que en los experimentos efectuados, las bencensulfonamidocetonas usadas se recuperan en alto porcentaje lo que parecería confirmar la sospecha que el problema de la reacción es el alquino (se destruye) y no las bencensulfonamidocetonas (se recuperan).

Sin embargo, los resultados obtenidos por Trost y Dake contradicen esta conclusión ya que estos autores usaron con éxito tanto al fenilpropiolato de etilo como otros arilpropiolatos, en una reacción mecanísticamente parecida a la intentada por nosotros (reacción 4 de la página 38 para el caso en que  $\text{R}=\text{Ph}$  ó arilo en general).



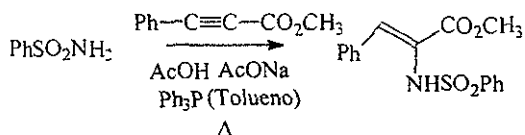


Las principales diferencias experimentales entre las reacciones estudiadas por Trost y Dake y las nuestras, son que aquellos autores usan sólo un 10% molar de  $\text{Ph}_3\text{P}$  (actúa solo como catalizador) y que la reacción se realiza en presencia de  $\text{AcOH}$  y  $\text{AcONa}$ . Aparentemente estos últimos deben actuar como catalizadores ácido-base, asistiendo en varias etapas del mecanismo de reacción según se muestra a continuación para el fenilpropiolato de etilo:



Ya que nosotros no podíamos alterar la relación molar de  $\text{Ph}_3\text{P}$  empleada pues nuestra reacción no es catalítica en este reactivo sino que se consume durante la transformación, la otra variante de las condiciones de Trost y Dake que son el uso de  $\text{AcOH}$  y  $\text{AcONa}$  si nos parecieron aceptables a nuestras necesidades, por lo que decidimos repetir los experimentos en presencia de estos reactivos. Con los otros alquinoatos que habíamos usado esto no fue necesario, pero la no participación del fenilpropiolato nos llevó a recurrir a todo aquello que pudiera ayudar a que ocurriera la reacción.

El primer experimento que se hizo tuvo la intención de conocer si seríamos capaces de reproducir con nuestros reactivos la transformación informada por Trost y Dake. Con este objetivo en mente se hizo reaccionar la  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$  **11** con el fenilpropiolato de metilo en presencia de  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{AcOH}$  y  $\text{AcONa}$  como catalizadores en tolueno a la temperatura de reflujo, obteniéndose el aducto esperado **33** en 70% de rendimiento.

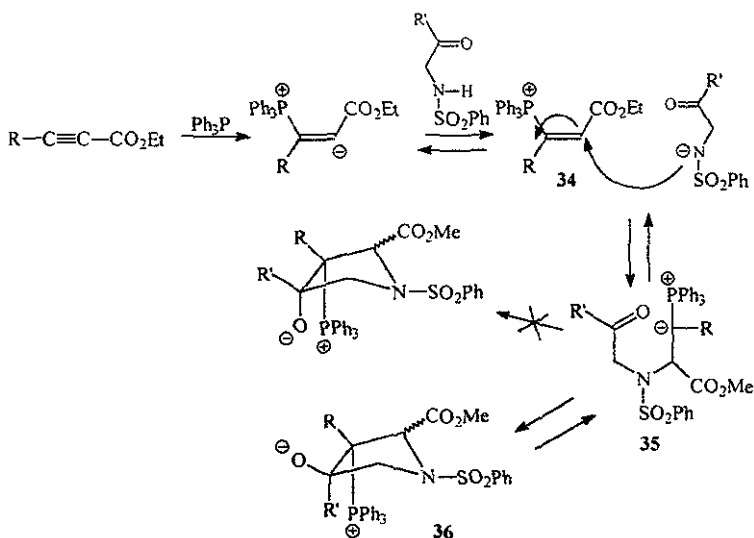


33

Para una transformación parecida en la que se usa  $\text{TsNH}_2$  y fenilpropiolato de etilo, Trost y Dake informaron un 82% de rendimiento. El espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  de **33** presenta al metilo del éster en 3.53 como un singulete, en 7.52 se observa al hidrógeno vinílico también como singulete, la señal del hidrógeno de la amida aparece en 6.18 que desaparece al intercambiarse con agua deuterada. Los hidrógenos del fenilo de la bencensulfonamida se encuentran en 7.6 (orto) y 7.3 (meta y para) y los hidrógenos del fenilo conjugado con el doble enlace aparecen en 7.8 (orto) y 7.2 (meta y para), estos datos concuerdan con los presentados en el trabajo de Trost y Dake.

Se probaron entonces las condiciones anteriores con las 2 bencensulfonamidocetonas **3** y **9**. pero una vez más se obtuvieron los mismos resultados negativos. De nuevo se observa la desaparición del alquinoato pero no de la bencensulfonamidocetona empleada.

Basados en los otros ejemplos estudiados antes por nosotros con alquinos electrofílicos que sí dieron la reacción y por las analogías mecánicas de ella con la transformación estudiada por Trost y Dake, creemos que en el caso del fenilpropiolato de metilo si se llega al intermediario **35** ( $\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$ ) pero que éste no puede dar lugar a la reacción de Wittig intramolecular por las mismas razones ya mencionadas para una conversión similar (pág. 36 y 37):



Al ser reversible estas transformaciones y no poder proceder más allá del intermediario **35** ( $R=R'= Ph$ ), la olefina electrofílica **34** ( $R= Ph$ ) formada in situ, busca otras alternativas para reaccionar terminando por destruirse.

Debemos reconocer sin embargo, que esta explicación no es del todo convincente ya que para el caso de la reacción con la bencensulfonamido-2-propanona, el intermediario **35** ( $R'= CH_3$ ,  $R= Ph$ ) que parece estéricamente más accesible, tampoco parece haberse formado. Finalmente y para complicar todavía más cualquier explicación posible basada en efectos estéricos. hay que recordar (página 44) que la pirrolina **26** si se pudo preparar satisfactoriamente lo que significa que el intermediario **35** ( $R=CO_2Me$ ,  $R'= Ph$ ) si se forma a pesar de que parecería estéricamente más impedido que **35** ( $R'= CH_3$ ,  $R=Ph$ ) que no lo hizo.

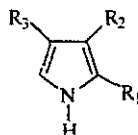
Los diferentes aspectos que se trataron en esta tesis tales como la síntesis de dos productos naturales pirrólicos sencillos, así como la disminución en el número de pasos y el establecimiento de la estereoquímica de las pirrolidinas intermediarias en el método original. representan avances importantes en el estudio de la síntesis de pirroles que estamos evaluando. Por otro lado el aspecto más negativo encontrado hasta ahora es el efecto estérico que ejercen los sustituyentes en los C3 y C4 de la pirrolina intermediaria y representa la limitación más seria del método.

A pesar de todo. en la medida que se vayan encontrando nuevas mejoras y optimizaciones al procedimiento, éste deberá hacerse cada vez más atractivo y en este

sentido las contribuciones de esta tesis nos permiten disponer ahora de una ruta más corta a estos pirroles lo que en el futuro no muy lejano permitirá el acceso a productos naturales con estructuras más complejas en este sistema heterocíclico.

## 5. CONCLUSIONES

- Se extrapoló el método de síntesis de pirroles a la utilización de aceptores de Michael  $\beta$ -sustituídos,  $\alpha$ -fosfonatos y sales de  $\alpha$ -trifenilfosfonio obtenidas *en situ* a partir de alquinoatos y  $\text{Ph}_3\text{P}$  con buenos resultados.
- Se obtuvieron los siguientes pirroles:



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>
H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Ph

- Se sintetizaron de manera simple y en buenos rendimientos un producto natural: la feromona de seguimiento de la hormiga y el componente pirrólico de la batrachotoxina.
- Se establecieron las estereoquímicas de las pirrolidinas 4 y 5 mediante experimentos NOE diferenciales, corrigiéndose la proposición original para el caso de 5.
- Se discuten los resultados proponiendo mecanismos de reacción de algunas transformaciones para justificar aquellas reacciones que no procedieron.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### DATOS GENERALES

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

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

Todos los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se realizaron a 200MHz en un espectrómetro Varian Gemini 200 utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los de  $^{13}\text{C}$  a 50MHz usando espectrómetros Varian Gemini 200. El disolvente empleado fue siempre  $\text{CDCl}_3$ . El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro  $\delta$ .

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna usando gel de sílice Merck 60 F-254 (con vacío) ó Merck 60 de 230-400 mallas (tipo flash).

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

La frase "se trabajó de la forma usual" se refiere a lavar la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor.

### 5.1 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL-4-HIDROXIPIRROLIDIN-3-CARBOXILATO DE ETILO (4).

En un matraz de bola de 50ml se colocaron 0.0409g(0.933mmol) de NaH al 50%, recién lavado tres veces con hexano, bajo atmósfera de argón y se le agregó 0.2g (0.93mmol) de 1-bencensulfonamida-2-propanona disuelta en THF seco. La mezcla se agitó por 20 min. a temperatura ambiente, se adicionaron 0.15 ml (1.12mmol) de crotonato de etilo y la reacción se calentó a reflujo por 12 h. Se agregaron 0.15 ml (1.12 mmol) de crotonato de etilo y se continuó el reflujo por otras 12 h.

Se dejó enfriar, se agregó ácido acético diluido (10%) a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con cloruro de metileno y se trabajó de forma usual. El crudo se purificó por cromatografía flash.

Se obtuvieron 0.095g (32%) de 4 como un producto cristalino con punto de fusión de 85°C.

IR 3502(-OH), 1714(C=O)

RMN-<sup>1</sup>H δ 1.26 (t,3H,J=7.14), 1.3 (s, 3H), 1.51 (d,3H,J=6.2), 2.5 (d, 1H, J=9.6), 3.46 (dd,2H, J=12.1), 3.94 (qd,1H,J=6.22, J=9.7), 4.17 (q,2H,7.1), 4.8 (s,1H), 7.5 (m,3H), 7.8 (m,2H)

RMN-<sup>13</sup>C δ 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 58.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH), 61.4 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 132.7 (C), 137.6 (CH), 170.8 (C=O).

EM: 245(M), 170(M<sup>+</sup>-105), 141(M<sup>+</sup>-134), 134(M<sup>+</sup>-141), 105(M<sup>+</sup>-170), 77(M<sup>+</sup>-198).

## 5.2 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-2,4-DIMETIL-Δ<sup>3</sup>-PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE ETILO (6).

En un matraz de 50 ml se disolvieron bajo atmósfera de argón 0.1793g (0.54mmol) del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxi-pirrolidin-3-carboxilato de metilo en 5ml de piridina seca. Se le agregaron 0.08ml (0.82mmol) de POCl<sub>3</sub> con agitación y enfriando en un baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Se adicionó agua a la reacción, se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó primero con HCl al 20% (x3) y después con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía flash, obteniendo 0.102g (60.2%) de un aceite transparente.

IR: 1708(C=O)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 1.27 (t,3H,J=7), 1.49 (d,3H,J=6.2), 1.98 (d,3H,J=1.3), 4.17 (m,2H), 4.7 (m,1H), 7.5 (m,3H), 7.8 (m,2H).

RMN-<sup>13</sup>C: δ 13.5 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH), 127.1 (C), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 132.7 (CH), 137.8 (C), 147.1 (C), 163.2 (C=O).

EM: 309(M),294(M<sup>+</sup>-15),264(M<sup>+</sup>-45),236(M<sup>+</sup>-73),222(M<sup>+</sup>-87), 141(M<sup>+</sup>-168),77(M<sup>+</sup>-232)

### 5.3 SÍNTESIS DEL 2,4-DIMETIL-PIRROL-3-CARBOXILATO DE ETILO (2)

En un matraz bola de 50ml se disolvieron 0.076g (0.24 mmol) de 1-bencensulfonyl-2,4-dimetil- $\Delta^3$ -pirrolina-3-carboxilato de etilo en THF seco bajo atmósfera de argón. Con agitación se le agregaron 0.0276g (0.24mmol) de terbutóxido de potasio, y la mezcla se calentó a reflujo por 12 h. Se agregó agua, se eliminó el disolvente a presión reducida, se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (x3), con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x3) y se le secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía flash obteniendo 0.0282g (81%) de 2 como un producto sólido con punto de fusión de 60°C.

IR: 3467 (N-H), 1688 (C=O)

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  1.3 (t,3H,J=7.1), 2.2 (s,3H), 2.4 (s,3H), 4.2 (q,2H,J=7.1), 6.35 (s,1H).

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  166.2 (C), 135.8 (C), 121.6 (2xC), 114.1 (CH), 59 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>).

EM: 167 (M), 152 (M<sup>+</sup>-15), 138 (M<sup>+</sup>-29), 122 (M<sup>+</sup>-45), 121 (M<sup>+</sup>-46), 94 (M<sup>+</sup>-73), 93 (M<sup>+</sup>-74).

### 5.4 N-ACETILBENCENSULFONAMIDA (13)

Se suspendieron 5g (0.0251mol) de la bencensulfonamida 11 en 9 ml (9.72g, 0.0953 mol) de Ac<sub>2</sub>O y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 130° durante 3-4 h. La bencensulfonamida se disuelve rápidamente en el Ac<sub>2</sub>O caliente dejando una solución incolora ó ligeramente amarilla. Se dejó enfriar y los volátiles se removieron a presión reducida (bomba de vacío) usando un baño de agua caliente ( $\approx$ 60°) durante 15 min. y se dejó reposar toda la noche a temperatura ambiente. Se volvieron a eliminar los volátiles a presión reducida, usando la bomba de vacío para remover las últimas trazas de material volátil obteniéndose un residuo mieloso que solidificó espontáneamente. Se agregó una mezcla 1:1 de Et<sub>2</sub>O-hexano, se rompieron los trozos del sólido y se filtró, lavando los cristales con la mezcla fría de Et<sub>2</sub>O-hexano. Se obtuvieron 5.78g (95% de rendimiento) de cristales incoloros muy densos, p.f. 115-116°C

Este compuesto es un poco más polar que la bencensulfonamida de partida (hexano3:AcOEt 2, 5 eluciones)



IR. (KBr) NH(3183.92), C=O (1688.16), SO<sub>2</sub>(1464.93, 1166.37)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 2.08 (s,3H), 7.54-7.70 (m,3H), 8.05-8.08 (m,2H), 8.58 (s ancho.NH)

### **5.5 N-ACETILBENCENSULFONAMIDURO DE POTASIO (15).**

A una solución de 2.674 g (0.0134mol) de **13** en 20 ml de acetona, se le agregaron 1.043g (0.0075mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido anhidro finamente pulverizado y la suspensión se calentó en un baño de aceite a 55° por 10 h. Casi inmediatamente que se llega a la temperatura de reflujo de la acetona, se nota un vigoroso desprendimiento de CO<sub>2</sub> cambiando la apariencia del sólido a la de un polvo blanco ó crema claro. Se evaporó a sequedad a presión reducida (precaución: proyección del sólido) y el residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se lavó repetidas veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fresco. Después de secar al aire y dejar en el desecador, el polvo pesó 2.823g. (88.7% de rendimiento). Por las relaciones molares de los reactantes usados en su preparación, esta sal potásica debe estar contaminada con pequeñas cantidades de KHCO<sub>3</sub> (y/o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

### **5.6 N-ACETIL-N-ACETONILBENCENSULFONAMIDA (14)**

a) Usando la sal de potasio **15** preparada in situ: Una mezcla de **13** (0.081g., 0.00502mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0.7062 g., 0.00512 mol) y KI (0.467 g., 0.00281 mol) se suspendieron en 12 ml de CH<sub>3</sub>CN seco y se calentó en un baño de aceite a 90°C por 30 min., notándose un desprendimiento vigoroso de CO<sub>2</sub>. A la suspensión caliente anterior se le agregó gota a gota, en un periodo de 5-10 min., la cloroacetona neta (1.3ml al 90%, ≈1.34g., 0.0144 mol) notándose exotermia en el medio de reacción. Al final de la adición la suspensión era amarilla clara, continuándose el calentamiento a 90°C por 6 h más. Se enfrió, se agregó una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 20% y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 20% con agua y se trabajó de forma usual para dar 1.486 g. del producto crudo. La separación y purificación se hizo por CC de SiO<sub>2</sub> fina (4.5g) con presión de aire para dar 0.88 g (68% de rendimiento) de **14** (fracciones 13-22, eluyente hexano 7: AcOEt 3), 0.112 g. (8% de rendimiento) de **12** (fracciones 26-32 eluyente hexano 7:AcOEt 3) y 0.074 g de un producto más polar no identificado (eluyente 6: AcOEt 4). Todos estos compuestos fueron aceites amarillos claros.

#### Compuesto 14

IR (película): 1737 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 1704 (N-CO). 1362 y 1169 (SO<sub>2</sub>N)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 2.22 (s, 3H), 2.30 (s,3H), 4.67 (s,2H), 7.60 (m,3H), 7.99 (m,2H)

#### N,N-diacetonilbencensulfonamida 12

IR (película): 1732 (C=O), 1343 y 1160 (SO<sub>2</sub>N)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 2.14 (s,6H), 4.16 (s,4H), 7.55(m,3H), 7.89 (m,2H)

b) Usando la sal de potasio 15 preparada por separado: Una suspensión de la sal de potasio 15 (0.988 g., 0.00417 mol), KI (0.4 g., 0.00241mol) y cloroacetona (1 ml al 90%, ≈ 1.044 g., 0.0112 mol) en 8 ml de CH<sub>3</sub>CN se calentaron a la temperatura de reflujo por 9 h. usando un baño de aceite a 90°C. El color del líquido se tornó amarillo crema desde el principio del calentamiento y al final ya era café claro. Se enfrió, se agregó una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 20% y se lavó con salmuera para dar 0.998 g. de producto crudo después del trabajo usual. La purificación se hizo como en el método (a) por CC de SiO<sub>2</sub> fina (3.5 g.) obteniéndose 0.829 g. (78% de rendimiento) de 14 al eluir con hexano 8-AcOEt 2.

### 5.7 BENCENSULFONAMIDO-2-PROPANONA (3).

A 0.9 g. (0.00353 mol) de la N-acetil-N-acetonilbencensulfonamida 14 disueltos en 10 ml de MeOH, se le agregó 0.5 g. (0.00362 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y se agitó a la temperatura ambiente por 2 h. La solución se enturbia rápidamente mientras el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se va incorporando lentamente al medio de reacción. Se aciduló cuidadosamente (precaución: espuma) agregando gota a gota una solución de HCl al 10% y se diluyó con agua (≈ 10 ml) precipitando el producto como un sólido blanco. Se filtró, se lavó con agua y se dejó secar al aire obteniéndose 0.62g. (82%) de 3 identificada por los procedimientos usuales (p.f. 106°C).

### 5.8 N-ACETIL-N-FENACILBENCENSULFONAMIDA (17)

Se usó el método b empleado para la preparación de 14 con algunas ligeras variantes en las relaciones molares: En un baño de aceite a 90°C se calentó durante 8 h. una suspensión de la sal de potasio 15 (1.009 g., 0.00425 mol), el KI (0.156 g., 0.00093 mol)

y el cloruro de fenacilo (0.701 g., 0.00453 mol) en 8 ml de CH<sub>3</sub>CN seco. A las 4 y 6 h. de calentamiento se agregó en cada ocasión 1.5 ml de CH<sub>3</sub>CN para hacer más fluida la mezcla. Se enfrió, se diluyó con una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 10% y la solución se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 10% (15ml) y con salmuera (2x15). Después del trabajo usual, el residuo (1.56 g.) se purificó por CC usando SiO<sub>2</sub> fina (5.5 g.) y presión de aire para ayudar a eluir. Las fracciones 13-28, eluidas con hexano 8-AcOEt 2, se reunieron y evaporaron para dar una mezcla de un aceite amarillo y un sólido blanco (0.737 g.). Se agregó Et<sub>2</sub>O para disolver el aceite y los cristales se filtraron y lavaron con Et<sub>2</sub>O para dar 0.37 g, pf. 116-117°C.

IR: 1701 (C=O), 1356, 1164 (SO<sub>2</sub>N)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 2.34 (s,3H), 5.38 (s,3H), 7.60 (m,6H), 8.00 (m,4H)

### 5.9 SÍNTESIS DE LA 2-BENCENSULFONAMIDOACETOFENONA (9)

En un matraz de 250ml se disolvieron 2g (12.9mmol) de 2-cloroacetofenona, 1.8g (12.9mmol) de hexametilentetraamina y 1.9g (12.9mmol) de yoduro de sodio en 10 ml de etanol absoluto. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 48h. bajo atmósfera de argón y en la oscuridad. La sal de amonio así formada, se filtró al vacío el y se lavó con etanol absoluto.

En un matraz de 250ml se suspendió la sal de amonio anterior en 15 ml de etanol absoluto, se agregaron 6ml de HCl concentrado y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 24h. La hidrólisis se completó calentando a reflujo por 2h. Después de enfriar, la solución se filtró para remover el NH<sub>4</sub>Cl formado, el filtrado se concentró a presión reducida y se enfrió, cristalizando el clorhidrato de la 2-aminoacetofenona (1.6g, 74% de rendimiento). A 1g (4.9mmol) del clorhidrato de la 2-aminoacetofenona en 8 ml de agua se le agregó 1ml (1.5g, 6.9mmol) de cloruro de bencensulfonilo disuelto en 8 ml de cloruro de metileno. Se adicionaron a la mezcla 0.52g (6.4mmol) de hidróxido de sodio, y se agitó a temperatura ambiente por 12h. Se separaron las fases y la orgánica se trabajó de la forma usual. El producto crudo se recrystalizó de cloruro de metileno y hexano, obteniéndose 1.1426g de 9 (71.2% de rendimiento).

IR:(CHCl<sub>3</sub>) 3343 (N-H), 1694(C=O), 1345, 1164 (SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H: 4.4 (d,2H), 7.83 (m, 2H), 7.49 (m, 3H)

RMN-<sup>13</sup>C: 48.6 (CH<sub>2</sub>), 127.1, 127.8, 128.9, 129.2, 132.9, 133.7 (C), 134.4, 139.2 (C), 192 (C=O).

EM: 275 (M). 170 (M<sup>+</sup>-105), 141 (M<sup>+</sup>-134), 134 (M<sup>+</sup>-141), 105 (M<sup>+</sup>-170). 77 (M<sup>-</sup>-198).

### **5.10 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL-Δ<sup>3</sup>-PIRROLIN-3-CARBOXILATO DE METILO (20).**

En un matraz de 50ml se suspendió 0.008 g. de NaH (lavado previamente con hexano), en THF seco, se adicionaron 0.05 g. (0.00018 mol) de **9**. Se agitó la mezcla por 20 min. A la suspensión color naranja así producida se le agregó gota a gota 0.3 ml (0.00018 mol, 0.035 g.) de 2-fosfonoacrilato de trimetilo disuelto en 1ml de THF seco, notándose la desaparición de la sal antes formada. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se agregó ácido acético diluido (10%) a la mezcla de reacción, se extrajo con cloruro de metileno y se trabajó de la forma usual. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash.

Se obtuvieron 0.046g (74.7% de rendimiento) de **20** como un producto cristalino con punto de fusión de 96°C.

IR:(CHCl<sub>3</sub>) 1726(C=O)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 3.6 (s, 3H), 4.5 (m, 4H)

RMN-<sup>13</sup>C: δ 51.6 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 122.9 (C), 147.7 (C), 162.8 (C=O).

EM: 343 (M). 312 (M<sup>+</sup>-31), 284 (M<sup>+</sup>-59), 202 (M<sup>+</sup>-141), 170 (M<sup>+</sup>-173), 143 (M<sup>+</sup>-200), 115 (M<sup>+</sup>-228), 77

### **5.11 SÍNTESIS DEL α ESTIRILFOSFONATO DE DIETILO (23).**

A una solución de 0.4g (2.7mmol) de β-nitro-estireno en 3ml de DME se le agregó 1.4ml (1.39g, 8.4mmol) de fosfito de trietilo y la mezcla se agitó por 12h. a temperatura ambiente. Para aislar el producto se evaporaron el disolvente y el exceso de fosfito de trietilo a presión reducida (p.eb. 108-112°C/0.5) obteniéndose un líquido amarillo 0.63g (84.1% de rendimiento).

IR:(CHCl<sub>3</sub>) 1280, 1035, 840

RMN-<sup>1</sup>H: δ 1.19 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.02 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6 (dd, J=1.5, 41Hz), 6.2 (dd, J=1.5, 17Hz). 7.40 (m,5H)

### **5.12 INTENTO DE SÍNTESIS DE LA 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL-Δ<sup>3</sup>-PIRROLINA.**

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 0.0174g(0.39mmol) de NaH, recién lavado tres veces con hexano, bajo atmósfera de argón y se le agregó 0.1g (0.36mmol) de 1-bencensulfonamida-2-acetofenona **9** disuelta en 5 ml de THF seco. La mezcla se agitó por 20 min a temperatura ambiente, se adicionaron 0.1g (0.36mmol) del α-estirilfosfonato de dietilo en 5 ml de THF seco y se calentó a reflujo. A pesar del largo tiempo de reacción (48h), las materias primas no se consumieron y se recuperaron sin haber sufrido ninguna transformación.

### **5.13 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL-Δ<sup>3</sup>-PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO (24).**

En un matraz bola de 50ml se disolvieron 0.095g (0.77mmol) de acetilendicarboxilato de dimetilo y 0.15g (0.7mmol) de 1-bencensulfonamido-2-propanona en 10 ml de Tolueno desgasificado. A la mezcla anterior se adicionaron 0.35g (1.33 mmol) de trifenilfosfina y se calentó a reflujo por 2.5 h. Después de este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en columna flash. Se obtuvo 0.2083g (87.2% de rendimiento) de **24** como un sólido blanco de punto de fusión de 99°C.

IR:(CHCl<sub>3</sub>) 1749 (C=O), 1722 (C=O).

RMN-<sup>1</sup>H: δ 2.1 (dd,3H,J=1,J=1.6), 3.6 (s,3H), 3.7 (s,3H), 4.3 (m,2H), 5.1 (m,1H), 7.5 (m,3H), 7.8 (m,2H)

RMN-<sup>13</sup>C: δ 13.6 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH), 123 (C), 127.4 (2XCH), 129.2 (2XCH), 133.1 (CH), 137.5 (C), 152.1 (C), 170.1 (2XC=O).

EM: 280 (M<sup>+</sup>-59), 141 (M<sup>+</sup>-198),77 (M<sup>+</sup>-262).

#### **5.14 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO (26).**

En un matraz bola de 50ml se disolvieron 0.0852g (0.59mmol) de acetilendicarboxilato de dimetilo y 0.15g (0.54mmol) de 2-bencensulfonamidoacetofenona en 10 ml de tolueno desgasificado. Se adicionó 0.27g (1.03 mmol) de trifenilfosfina y la solución se calentó a reflujo por 6 h. Después de este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en columna flash. Se obtuvo 0.1521g (70% de rendimiento) de 26 como un aceite transparente.

IR:(CHCl<sub>3</sub>) 1749 (C=O).

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  3.6 (s,3H), 3.7 (s,3H), 4.6 (d,2H,J=3.6), 5.3 (t,1H,J=3.7), 7.3 (m,5H), 7.5 (m,3H), 7.9 (m,2H)

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  51.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 68.8 (CH), 122.9 (C), 150.4 (C), 162.7 (C=O), 169.7 (C=O).

EM: 342(M<sup>+</sup>-59).

#### **5.15 ESTERIFICACIÓN DEL ÁCIDO PROPIÓLICO.<sup>32</sup>**

En un matraz de 50 ml se disolvieron 0.75g (1.07mmol) de ácido propiólico en 3 ml de metanol absoluto y se agregaron 0.229g (2.3mmol) de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó por 2 días a temperatura ambiente. Se agregó agua, se extrajo con cloruro de metileno varias veces, la fase orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio al 25% se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se obtuvieron 0.2289g (25%) de propiolato de metilo como un líquido transparente.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 3300 (C<sub>sp</sub>-H), 2956 (C<sub>sp3</sub>-H), 2128 (C $\equiv$ C), 1719 (C=O)

#### **5.16 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-METIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO (28).**

En un matraz bola de 50 ml se disolvieron 0.1g (1.1mmol) de propiolato de metilo y 0.1266g (0.059mmol) de 1-bencensulfonamido-2-propanona en 10 ml de Tolueno desgasificado. Se adicionaron a la mezcla 0.29g (1.1 mmol) de trifenilfosfina y la

solución se calentó a reflujo por 8 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en columna flash. Se obtuvieron 0.1314g (78.6% de rendimiento) de **28** como un aceite transparente.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1737 (C=O).

RMN-<sup>1</sup>H: δ 1.71 (s,3H), 3.7 (s,3H), 4.0 (m,2H,J=0.9), 5.0 (m,1H), 5.29 (m,1H), 7.5 (m,3H), 7.8 (m,2H)

RMN-<sup>13</sup>C: δ 14 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>), 68.2 (CH), 118.4 (C), 127.4 (2xCH), 129 (2xCH), 132.8 (CH), 138.2 (C), 138.6 (C), 170.6 (C=O).

EM: 222 (M<sup>+</sup>-59), 141 (M<sup>+</sup>-140), 77 (M<sup>+</sup>-204).

### **5.17 SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-4-FENIL-Δ<sup>3</sup>-PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO (30).**

En un matraz bola de 50 ml se disolvieron 0.1g (1.1mmol) de propionato de metilo y 0.1543g (0.56mmol) de 2-bencensulfonamidoacetofenona en 10 ml de tolueno desgasificado. Se adicionaron a la mezcla 0.2944g (1.1 mmol) de trifenilfosfina y la solución se calentó a reflujo por 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en columna flash. Se obtuvieron 0.1348g (70% de rendimiento) de **30** como un aceite transparente.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1737 (C=O)

RMN-<sup>1</sup>H: δ 3.7 (s,3H), 4.5 (m,2H), 5.3 (m,1H), 6.0 (dd,1H,J=2.2), 7.3 (m,5H), 7.5 (m,3H), 7.9 (dd,2H)

RMN-<sup>13</sup>C: δ 52.7 (CH<sub>3</sub>), 55.04 (CH<sub>2</sub>), 68.7 (CH), 117.5 (=CH), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (=C), 129.1 (CH), 131.6 (C), 133 (CH), 138.2 (C), 140.3 (CH), 170.1 (C=O).

EM: 284 (M<sup>+</sup>-59).

### **5.18 ESTERIFICACIÓN DEL ÁCIDO FENILPROPIÓLICO.**

En un matraz de 50 ml se disolvieron 0.25g ( 1.7mmol) de ácido fenilpropiólico en 25 ml de acetona seca, se le agregaron 0.15ml (0.2g, 1.6mmol) de sulfato de dimetilo y 0.3g (2mmol) de carbonato de sodio anhidro. La mezcla se calentó a reflujo por 12 h. Se

evaporó la acetona y el crudo se redisolvió en cloruro de metileno. Se filtraron las sales y el filtrado se lavó con una solución de NaOH al 25%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose 0.2637g (96% de rendimiento) de **32** como un aceite transparente

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 2227 (C≡C), 1708 (C=O)

### **5.19 INTENTO DE SÍNTESIS DEL 1-BENCENSULFONIL-3,4-DIFENIL- $\Delta^3$ -PIRROLIN-2-CARBOXILATO DE METILO.**

En un matraz bola de 50ml se disolvieron 0.1g (1.1mmol) de fenilpropiolato de metilo y 0.1543g (0.56mmol) de 2-bencensulfonamidoacetofenona en 10 ml de tolueno desgasificado. Se adicionaron a la mezcla 0.2944g (1.1 mmol) de trifenilfosfina y la solución se calentó a reflujo. A pesar de los largos tiempos (48h) de calentamiento a reflujo empleados, tanto en tolueno como en xileno, no se pudo obtener el producto deseado. Los cambios experimentales de la tabla 1 se hicieron por procedimientos similares al anterior con los mismos resultados.

### **5.20 SÍNTESIS DEL 4-METIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO (25).**

En un matraz bola de 50 ml se disolvieron bajo atmósfera de argón 0.1g (0.295mmol) del 1-bencensulfonil-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo en 15 ml de THF seco y se le agregaron 0.04ml (0.294mmol) de DBU. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h. se evaporó el THF, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se lavó con ácido clorhídrico al 10% (x3) con una solución saturada de bicarbonato de sodio. se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 0.057g (98% de rendimiento) de **25** como un sólido con punto de fusión de 60°C.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 3448 (N-H), 1720 (C=O), 1693 (C=O).

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  2.1 (s,3H), 3.85 (s,3H), 3.88 (s,3H), 6.7 (d,1H).

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  11.02 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 120.2 (CH), 121.8 (C), 122.5 (2xC), 160.5 (C=O), 165.8 (C=O).



EM: 197 (M), 165 (M<sup>+</sup>-32), 134 (M<sup>+</sup>-63), 133 (M<sup>+</sup>-64), 107 (M<sup>+</sup>-90).

### 5.21 SÍNTESIS DEL 4-FENIL-PIRROL-2,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO (27).

Bajo atmósfera de argón se disolvieron en un matraz de 50 ml. 0.15g (0.37mmol) del 1-bencensulfonil-4-fenil- $\Delta^3$ -pirrolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo **26** en 25 ml de THF seco. Se le agregaron 0.11ml (0.1138g, 0.74mmol) de DBU y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h. Se evaporó el THF, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y esta solución se lavó con ácido clorhídrico al 10% (x3) y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0.06g (61% de rendimiento) de **27** como un sólido con un punto de fusión de 103-104°C.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 3445 (N-H), 1730 (C=O), 1704 (C=O)

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  3.84 (s,3H), 3.88 (s,3H), 7.03 (d,1H,J=2.9), 7.3 (m,5H).

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  52.1 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 119.9 (CH), 121.4 (C), 126.4 (C), 127 (CH), 127.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 133.4 (C), 160.4 (C=O).

EM: 259 (M), 227 (M<sup>+</sup>-32), 196 (M<sup>+</sup>-63), 169 (M<sup>+</sup>-90), 140 (M<sup>+</sup>-119).

### 5.22 SÍNTESIS DEL 4-METIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO (29).

0.1g (0.35mmol) del 1-bencensulfonil-4-metil- $\Delta^3$ -pirrolin-2-carboxilato de metilo **28** (en un matraz bola de 50ml bajo atmósfera de argón) se disolvieron en 25 ml de THF seco y se le agregó 0.14 ml (0.0142g, 0.93mmol) de DBU. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h., se evaporó el THF y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Esta solución se lavó con ácido clorhídrico al 10% (x3) y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0.062g (96% de rendimiento) de **29** como un sólido.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1697cm<sup>-1</sup> (C=O), 3462cm<sup>-1</sup> (N-H)

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  2.1 (s,3H), 3.8 (s,3H), 6.7 (d,2H,J=2.6).

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  11.6 (CH<sub>3</sub>), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 115.9 (CH), 120.9 (CH), 127.8 (C), 128.7 (C), 161.5 (C=O).

EM: 139 (M), 108 (M<sup>+</sup>-31), 107 (M<sup>+</sup>-32), 80 (M<sup>+</sup>-59), 79 (M<sup>+</sup>-60).

### **5.23 SÍNTESIS DE 4-FENIL-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILO (31).**

En un matraz bola de 50 ml se disolvieron 0.1g (0.292mmol) del 1-bencensulfonil-4-fenil - $\Delta^3$ -pirrolin-2-carboxilato de metilo **30** en 25 ml de THF seco bajo atmósfera de argón. Se le agregaron 0.07 ml (0.073g, 0.47mmol) de DBU y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h. Se evaporó el THF, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y esta solución se lavó con ácido clorhídrico al 10% (x3) y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, para dar 0.051g (88% de rendimiento) de **31** como un sólido con punto de fusión de 105-107°C.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 3454 (N-H), 1702 (C=O).

RMN-<sup>1</sup>H:  $\delta$  3.88 (CH<sub>3</sub>), 7.2 (m,3H), 7.2 (td,2H,J=1.5,J=7.8), 7.5 (dd,2H,J=1.5,J=6.9).

RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  51.6 (CH<sub>3</sub>) 112.5 (CH), 119.4 (CH), 123.4 (C), 125.3 (2xCH). 126.3 (CH).126.9 (C), 128.7 (2xCH), 134.4 (C),161.4 (C=O).

EM: 201 (M), 169 (M<sup>+</sup>-32), 140 (M<sup>+</sup>-61).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Khan, M.K.A., Morgan, K.J., Morrey, D.P., *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2095
- <sup>2</sup> Gilchrist, T.L., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1998** 615.
- <sup>3</sup> Daly, J.W., *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 162
- <sup>4</sup> Tokuyama, T., Daly, J., Witkop, B., *J. J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *81*, 3931
- <sup>5</sup> Tumlinson, J.H., Silverstein, R.M., Moser, J.C., Brownlee, R.G., Ruth, J.M., *Nature*, **1971**, *234*, 348
- <sup>6</sup> Zimmer, R., Collas, M., Roth, M., Reißig, H.-U., *Liebigs Anns. Chem.*, **1992**, 709
- <sup>7</sup> Fu, M., Ng, P., Schmitz, F. J., Hossain, M. B., Van der Helm, D., Kelly-Borges M., *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1104.
- <sup>8</sup> Yoshida, W. Y., Lee, K. K., Carroll, A. R., Scheuer, P. J., *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 1721
- <sup>9</sup> Fürstner, A., Weintritt, H., Hupperts, A., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6637
- <sup>10</sup> Banwell, M. G., Flynn, B. L., Hamel, E., Hockless D. C. R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 207
- <sup>11</sup> Andersen, R. J., Faulkner, D. J., Cun-Heng, H., Van Duyne, G. D., Clardy, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5492.
- <sup>12</sup> Lindquist, N., Fenical, W., Van Duyne, G. D., Clardy, J., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4570.
- <sup>13</sup> Carroll, A. R., Bowden, B. F., Coll, J. C., *Aust. J. Chem.*, **1993**, *46*, 489.
- <sup>14</sup> Urban, S., Butler, M. S., Capon, R.J., *Aust. J. Chem.*, **1994**, *47*, 1919.
- <sup>15</sup> Urban, S., Hobbs, L., Hooper, J. N. A., Capon R. J., *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1491.
- <sup>16</sup> Reddy, M.V.R., Faulkner, D.J., Venkateswarlu, Y., Rao M.R., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3457.
- <sup>17</sup> Ishibashi, F., Miyazaki, Y., Iwao, M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5951
- <sup>18</sup> Terry, W.G., Jackson, A.H., Kenner, G.W., Kornis, G. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4389.
- <sup>19</sup> Tesis de Licenciatura. Investigación sobre un nuevo método para la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos. Fernando Cortés Guzmán. Facultad de Química. UNAM. **1995**.
- <sup>20</sup> Schweizer, E. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 2744
- <sup>21</sup> Inanaga, J., Baba, Y., Hanamoto, T., *Chem. Lett.*, **1993**, 241
- <sup>22</sup> McIntosh, J.M., Steevensz, R. S., *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 1934
- <sup>23</sup> Burley, I., Hewson, A. T., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7099.
- <sup>24</sup> Kinder, F. R., Jarosinski, M. A., Anderson. W. K. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6475
- <sup>25</sup> Howarth, J., Lloyd, D.G., McCormac, P., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2751
- <sup>26</sup> Somamathan, R., Rivero, I.A., Gama, A., Ochoa, A., Aguirre, G., *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2043
- <sup>27</sup> Krueger, W.E., McLean, M.B., Rizwanivk, A., Maloney, J.R., Bchelfer, G.L., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2877
- <sup>28</sup> Nozaki, K., Sato, N., Ikeda K., Tayaka, H., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4516
- Yavari, I., Mosslemine, M.H., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9169
- <sup>29</sup> Yavari, I., Ramazani, A., Yahya-Zadeh, A., *Synthetic Commun.*, **1996**, *26*, 4495

---

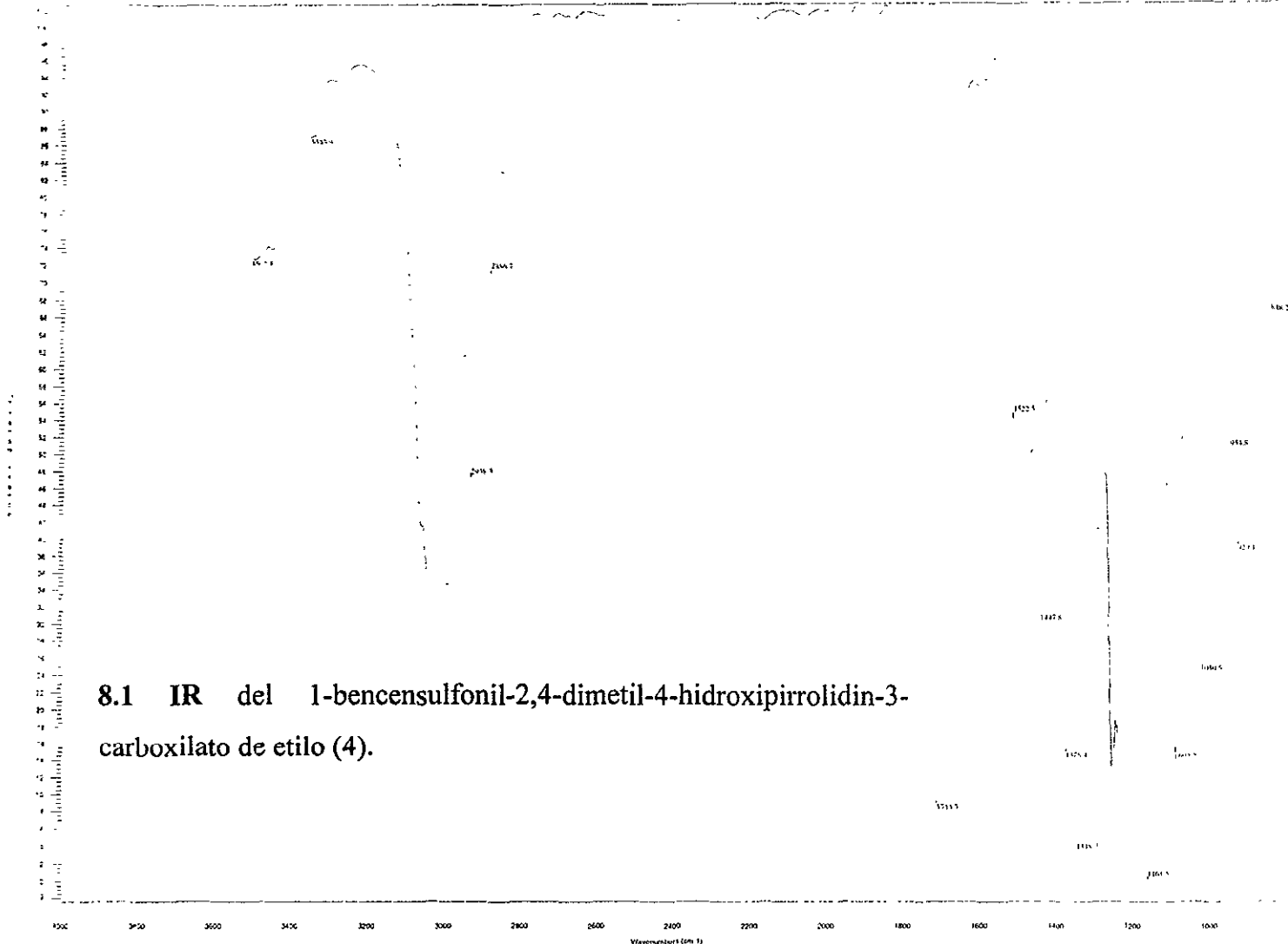
<sup>30</sup> Trost, B. M., Dake, G., R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7595

<sup>31</sup> Xu, Z., Lu, X., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3461; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5031

<sup>32</sup> Perkin, W.H., Simonsen, J.L., *J. Chem. Soc.* **1907**, *91*, 816

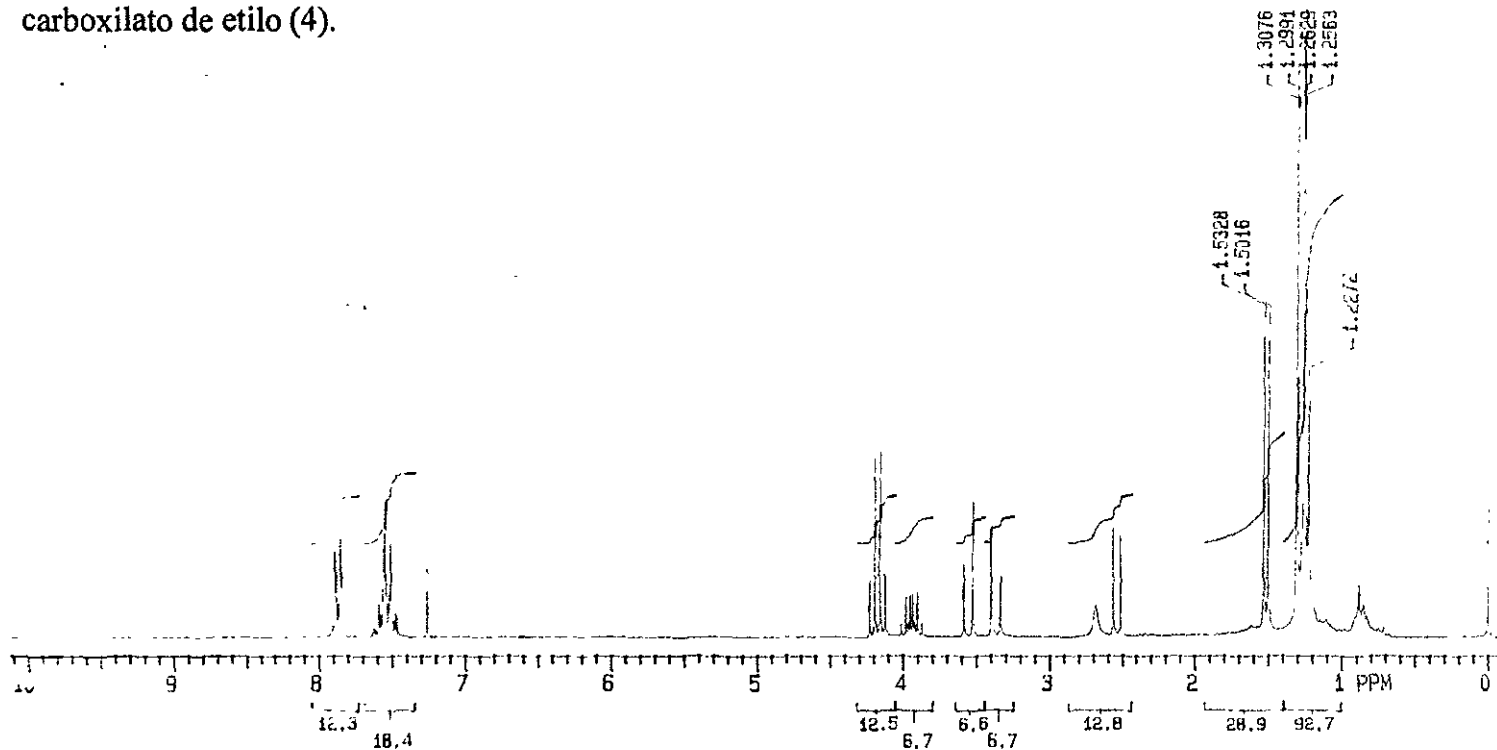
## 8 ESPECTROSCOPIA

- 8.1 IR del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).
- 8.2 RMN-<sup>1</sup>H del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).
- 8.3 RMN-<sup>13</sup>C del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).
- 8.4 EM del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).
- 8.5 NOE del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).
- 8.6 IR del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).
- 8.7 RMN-<sup>1</sup>H del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).
- 8.8 RMN-<sup>13</sup>C del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).
- 8.9 EM del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).
- 8.10 IR del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).
- 8.11 RMN-<sup>1</sup>H del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).
- 8.12 RMN-<sup>13</sup>C del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).
- 8.13 EM del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).

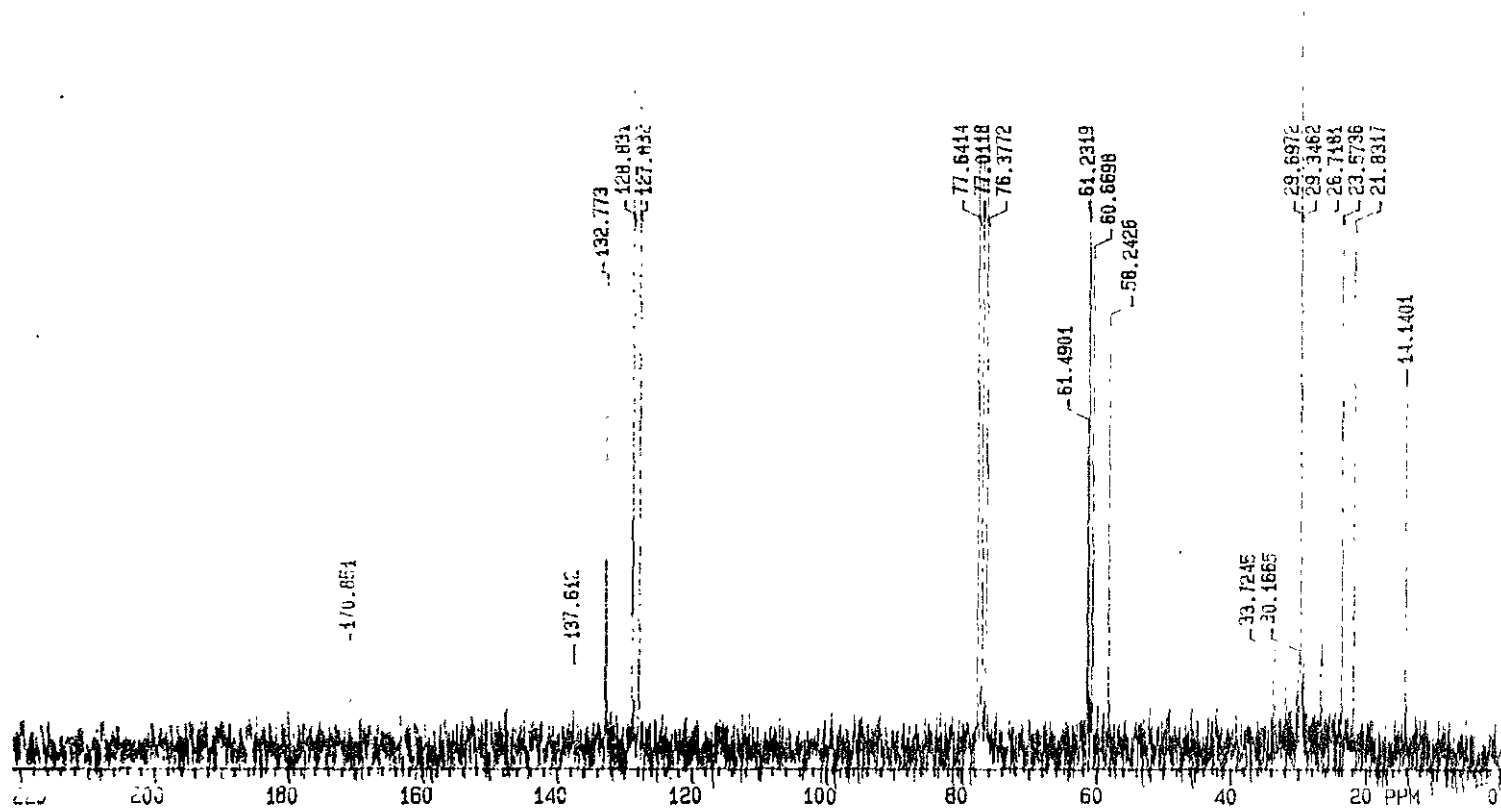


8.1 IR del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxi-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).

8.2 RMN-<sup>1</sup>H del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).

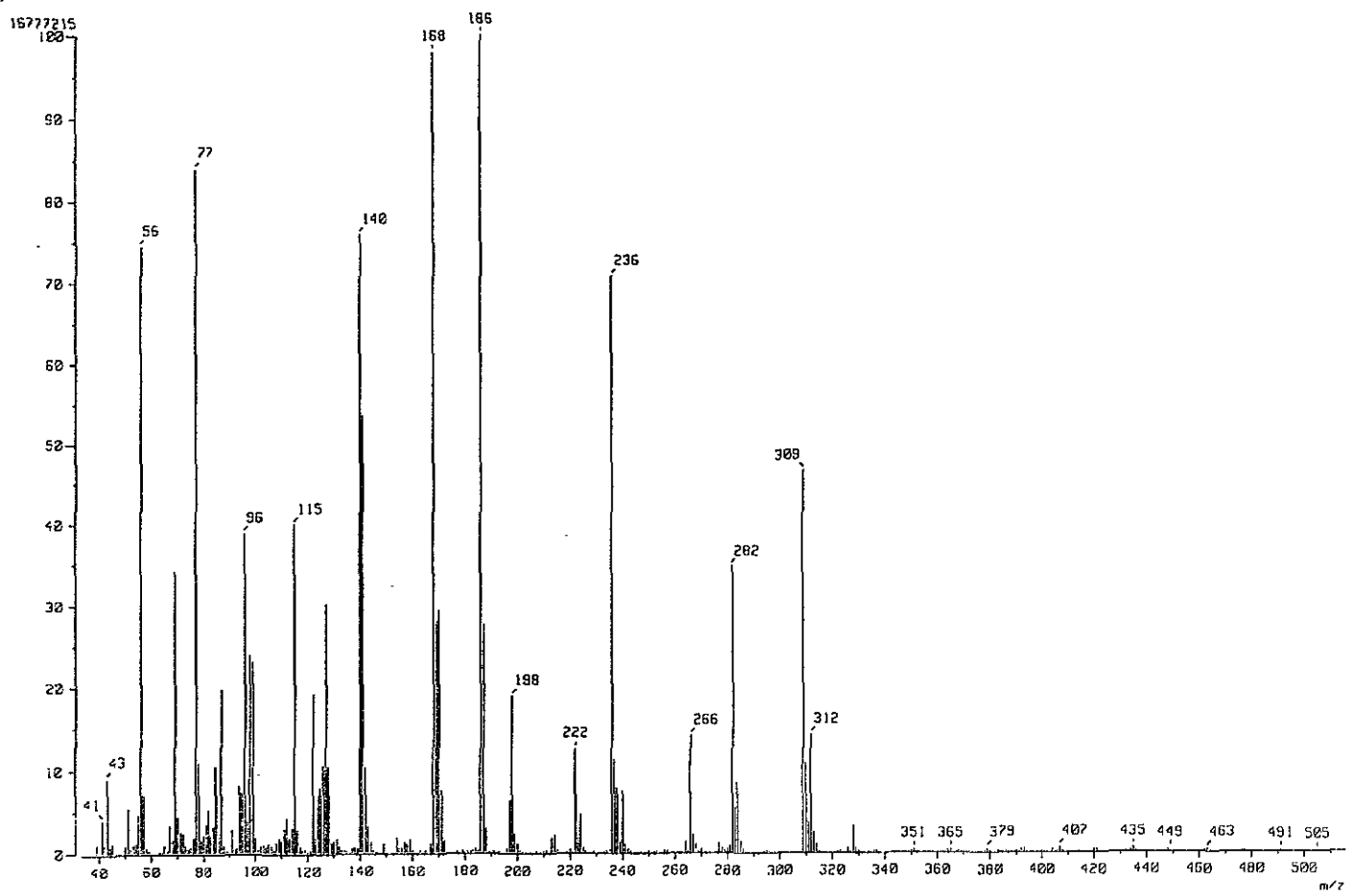


8.3 RMN-<sup>13</sup>C del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).



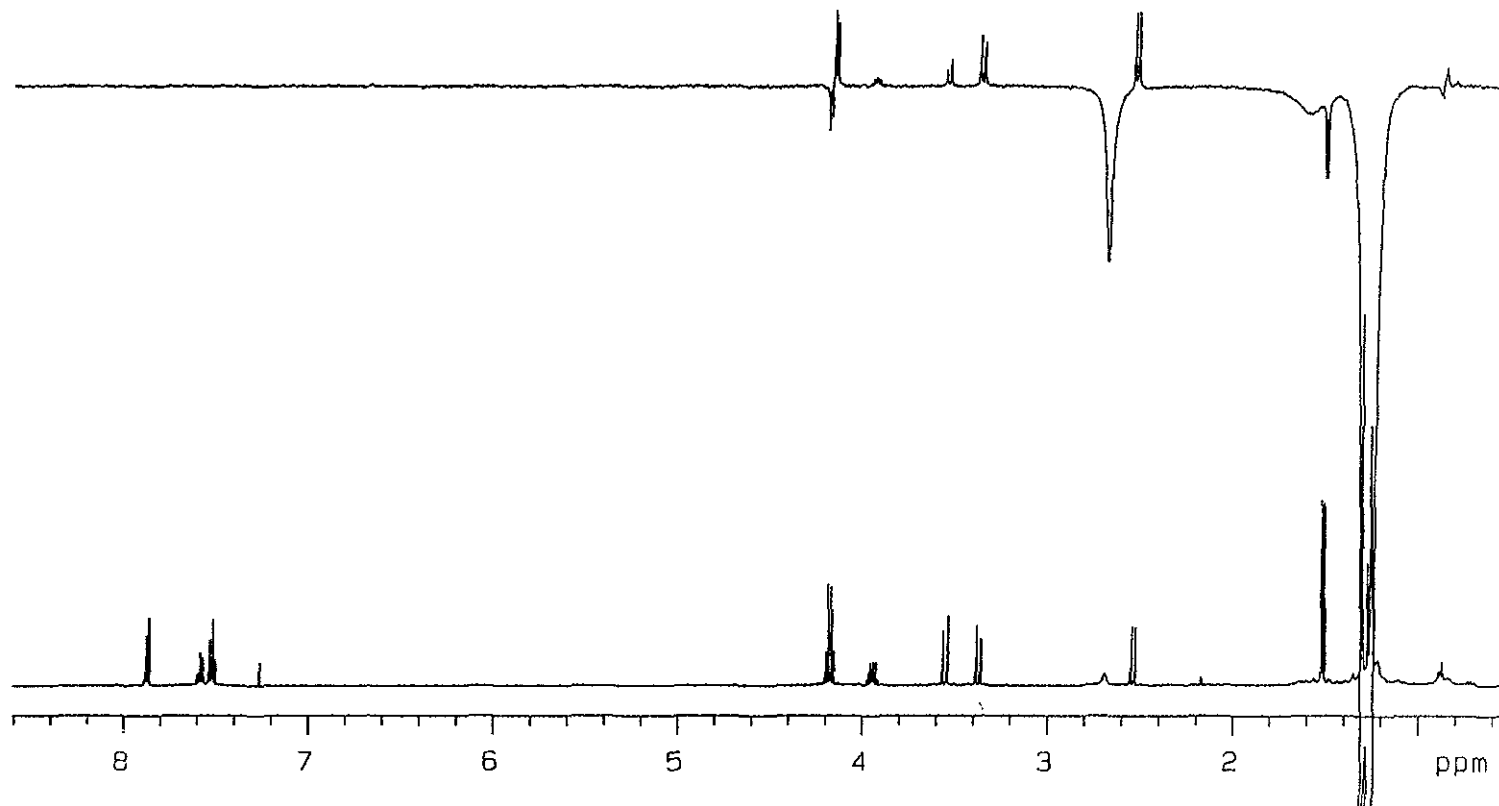


### 8.4 EM del 1-bencensulfonyl-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).

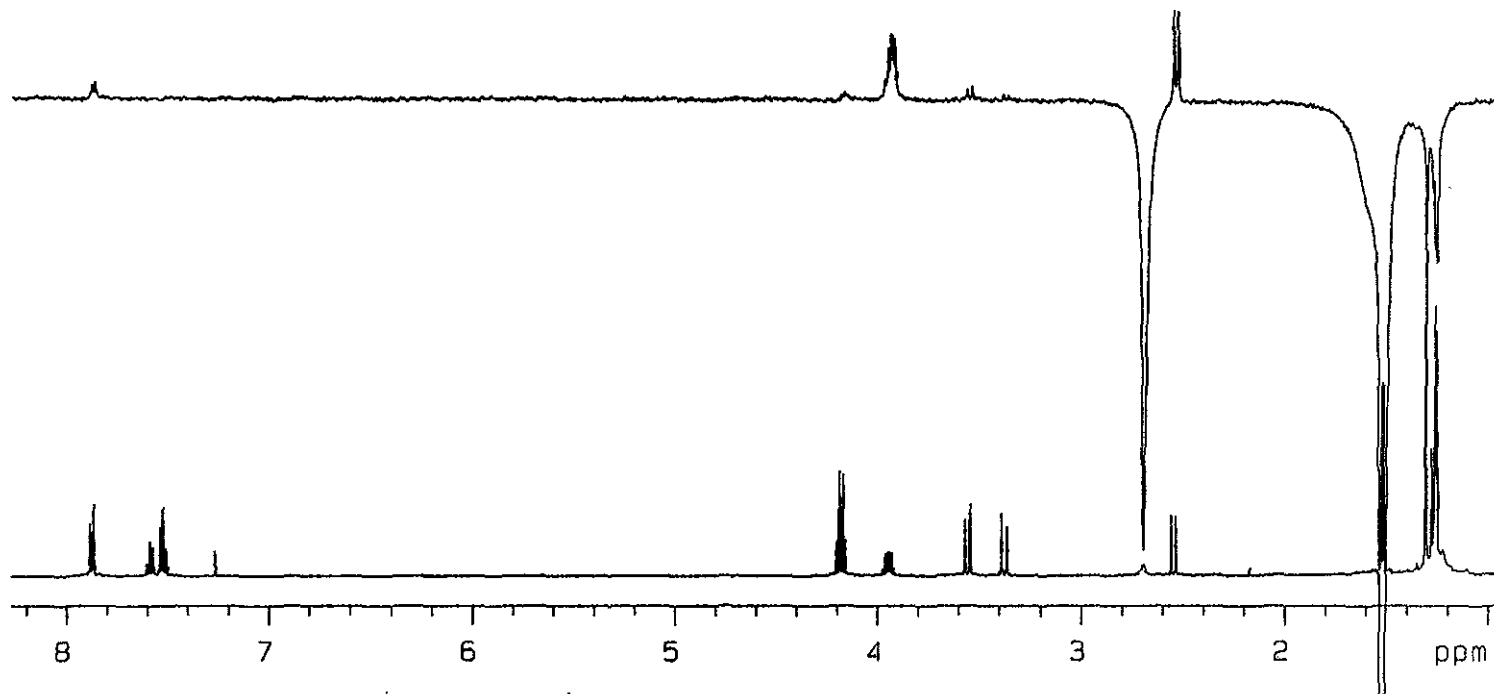


U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. L. A. Maldonado FCG-52-1  
500 MHz  
TCF-1.31.

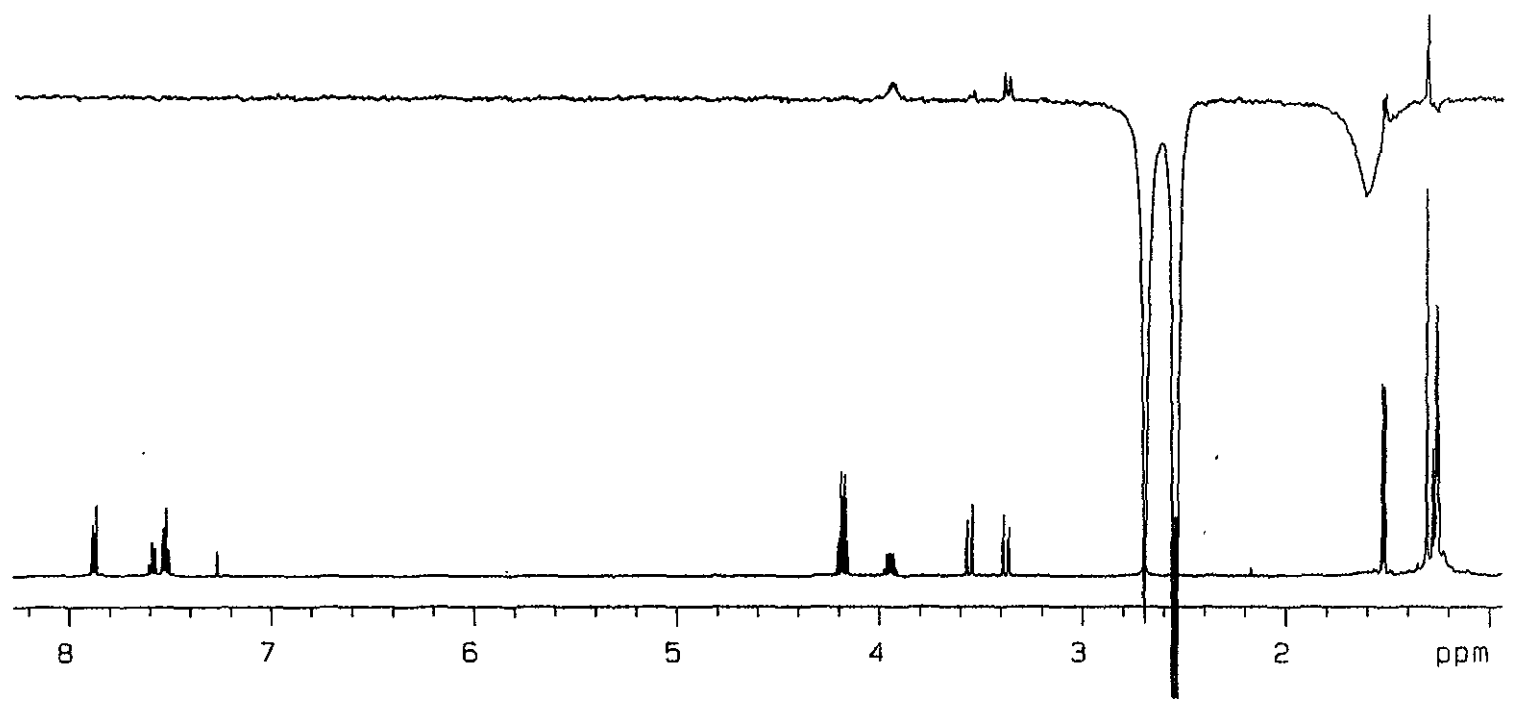
### 8.5 NOE del 1-bencensulfonil-2,4-dimetil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de etilo (4).



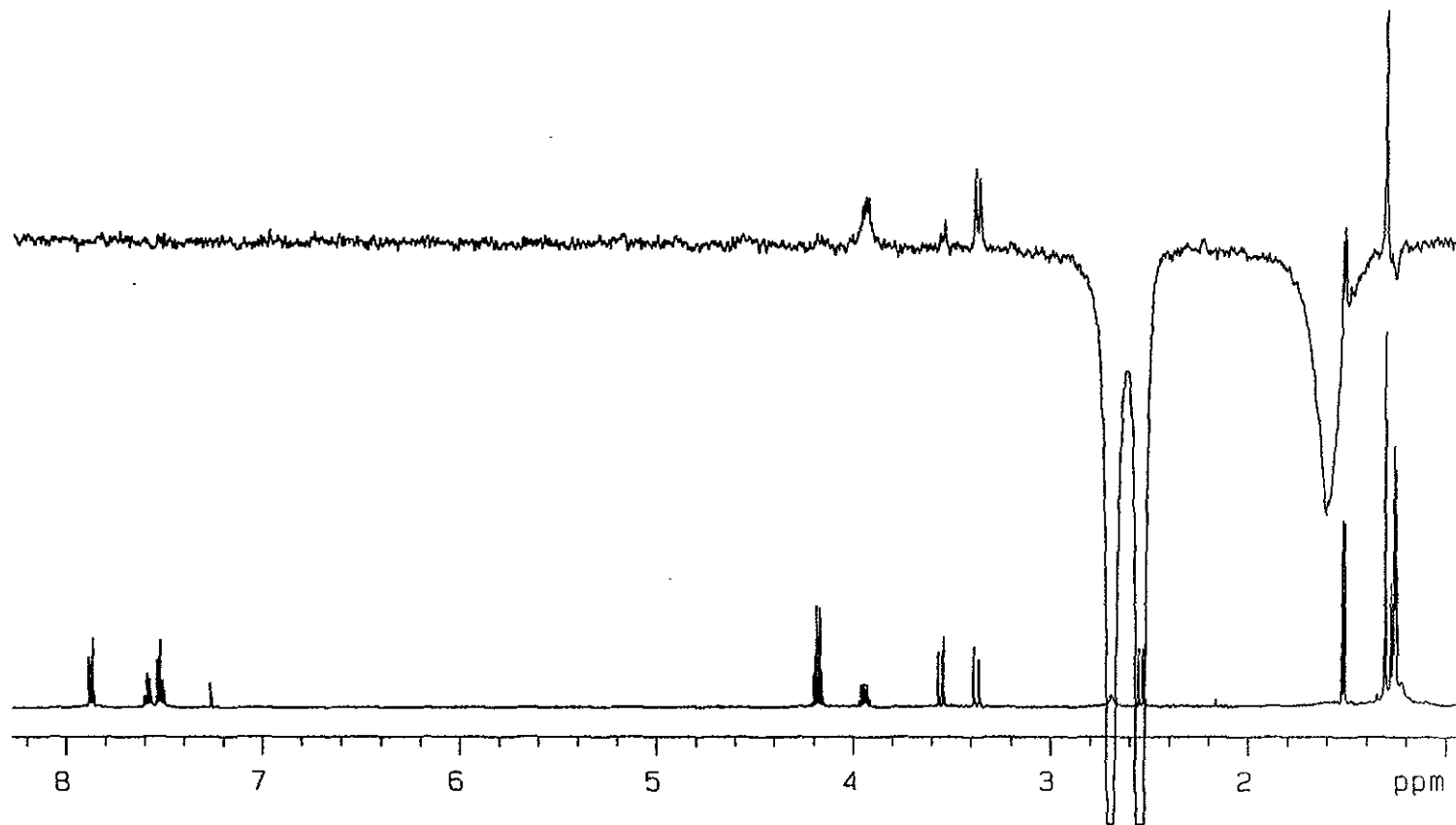
U.N A M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. L. A. Maldonado FCG-52-1  
500 MHz  
noediff.1pp.1.52



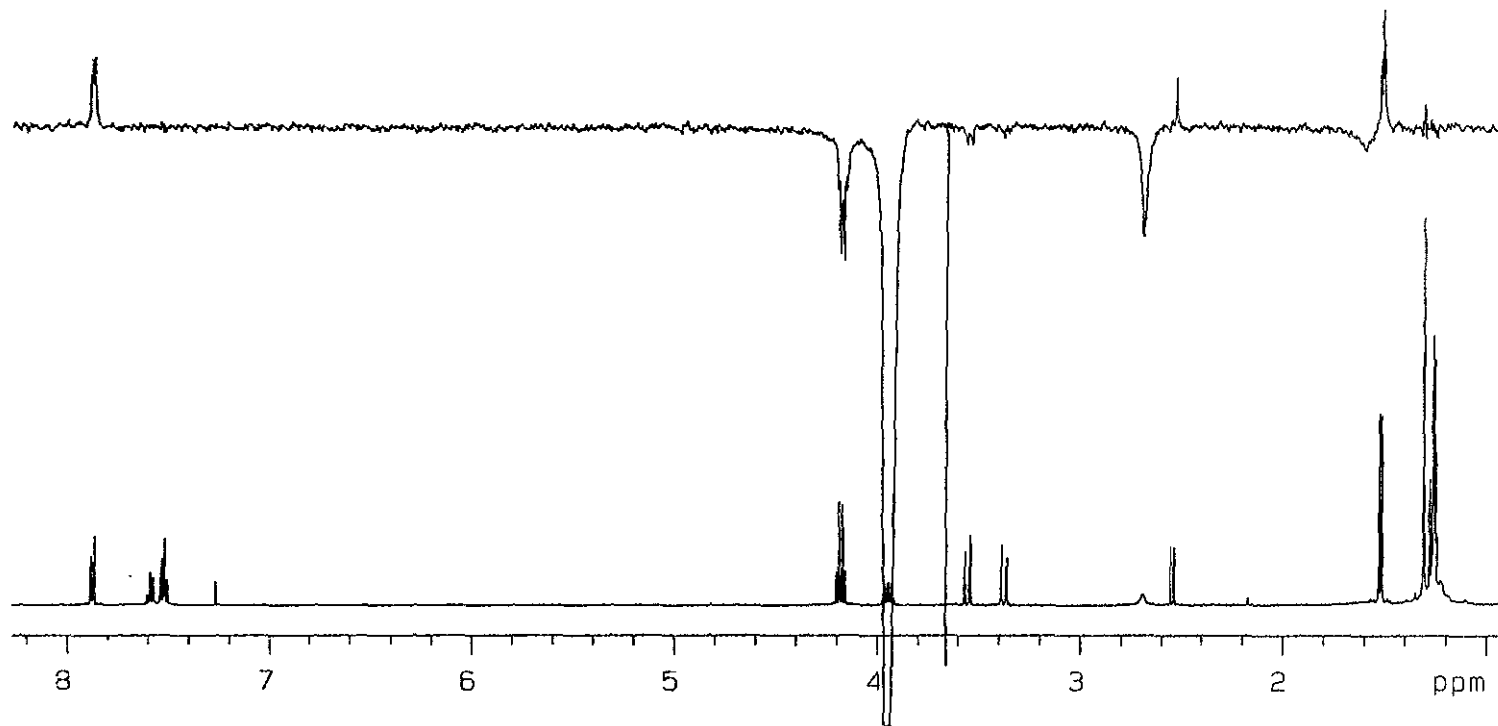
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. L. A. Maldonado FCG-52-1  
500 MHz  
modif. jrr. 2.55

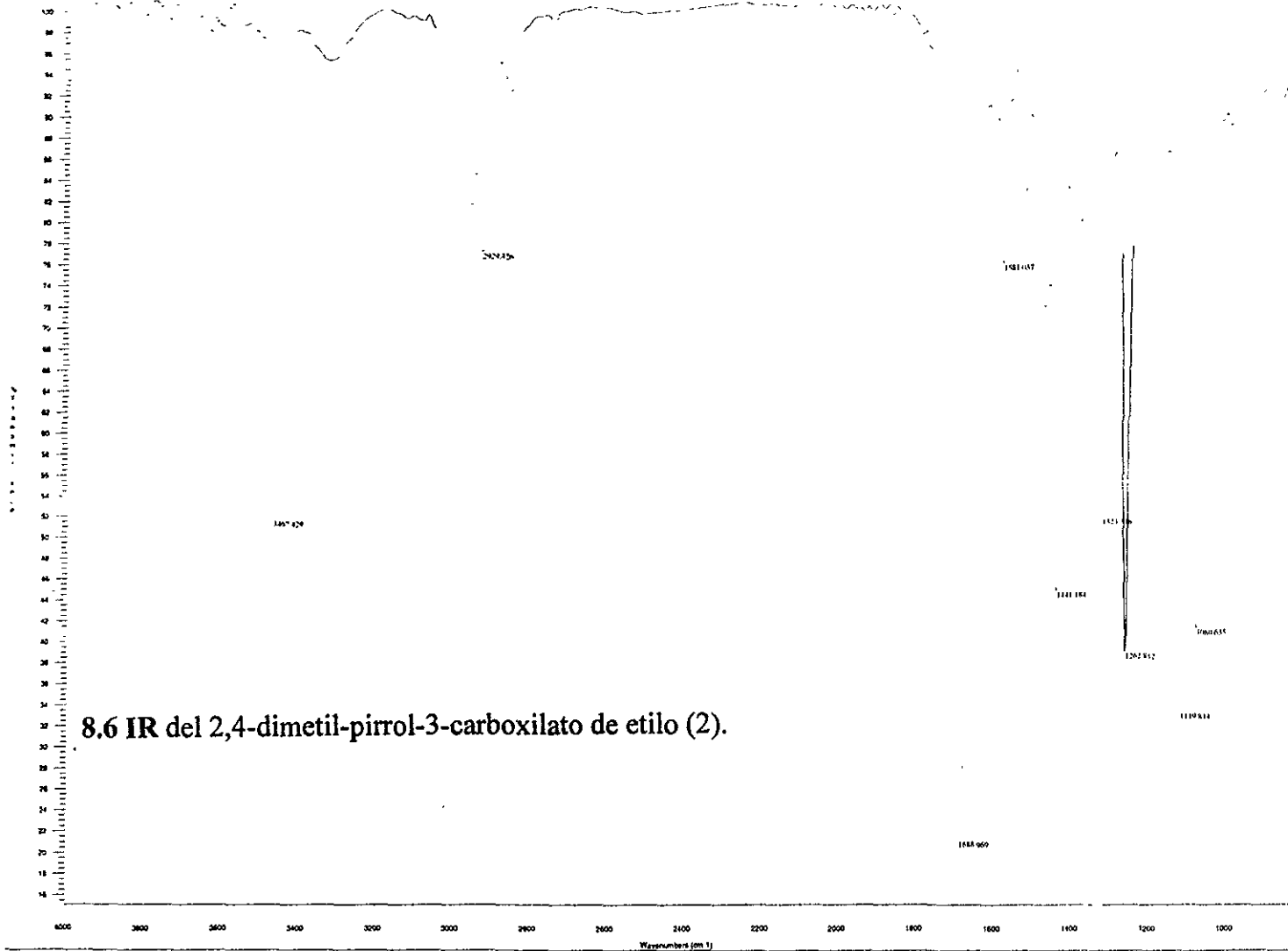


U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. L. A. Maldonado FCG-52-1  
500 MHz  
nodif.irr.2.55



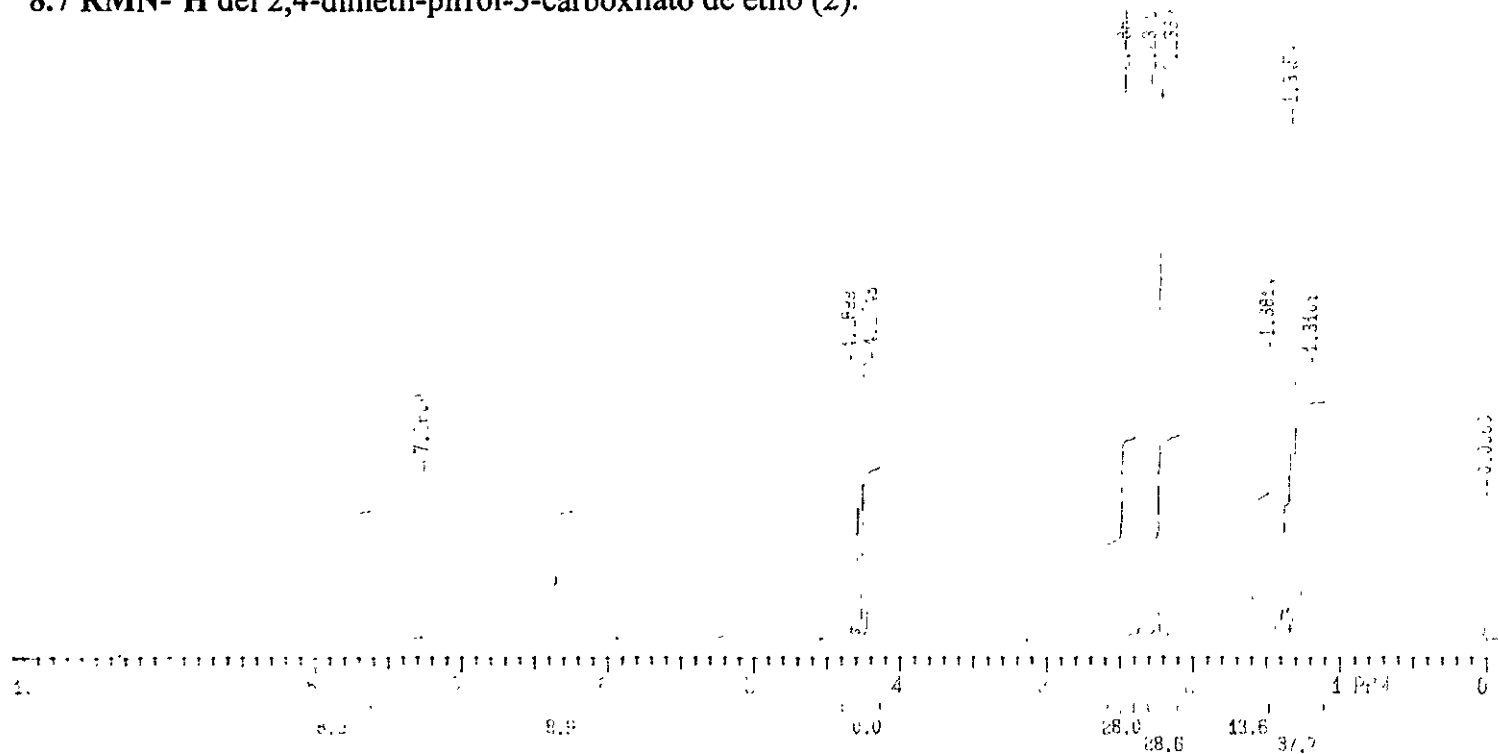
U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. L. A. Maldonado FCG-52-1  
500 MHz  
noediff.irr 3 95





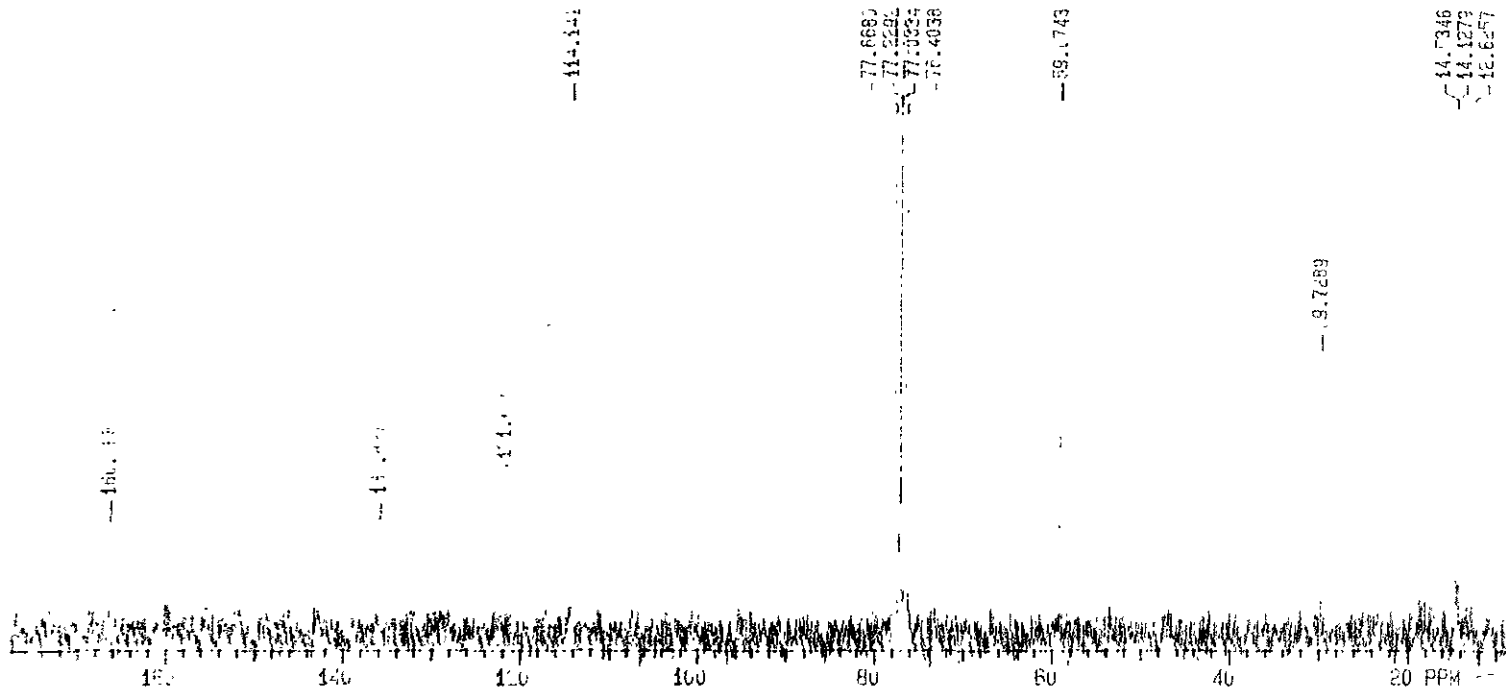
8.6 IR del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).

8.7 RMN-<sup>1</sup>H del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).

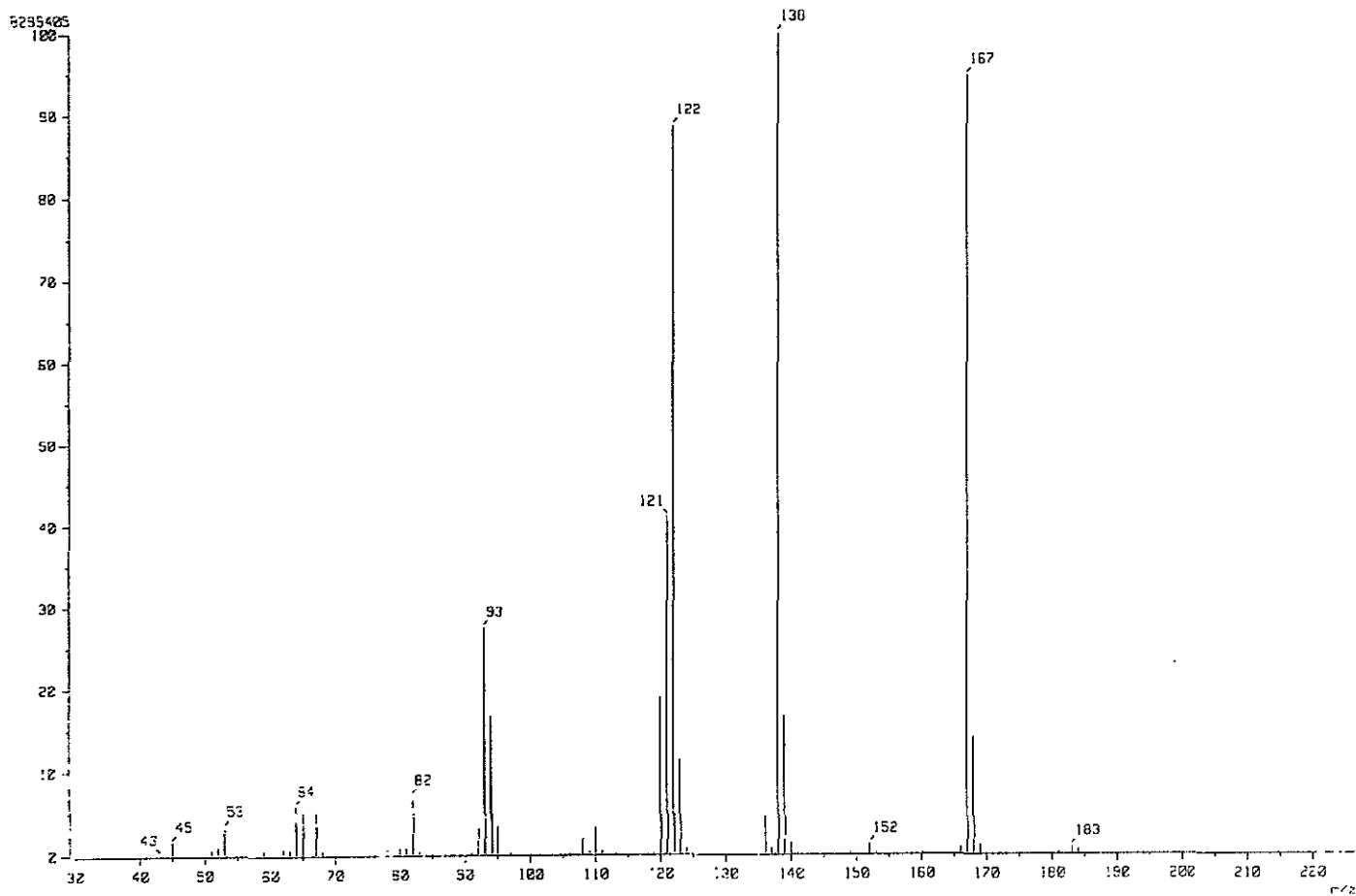


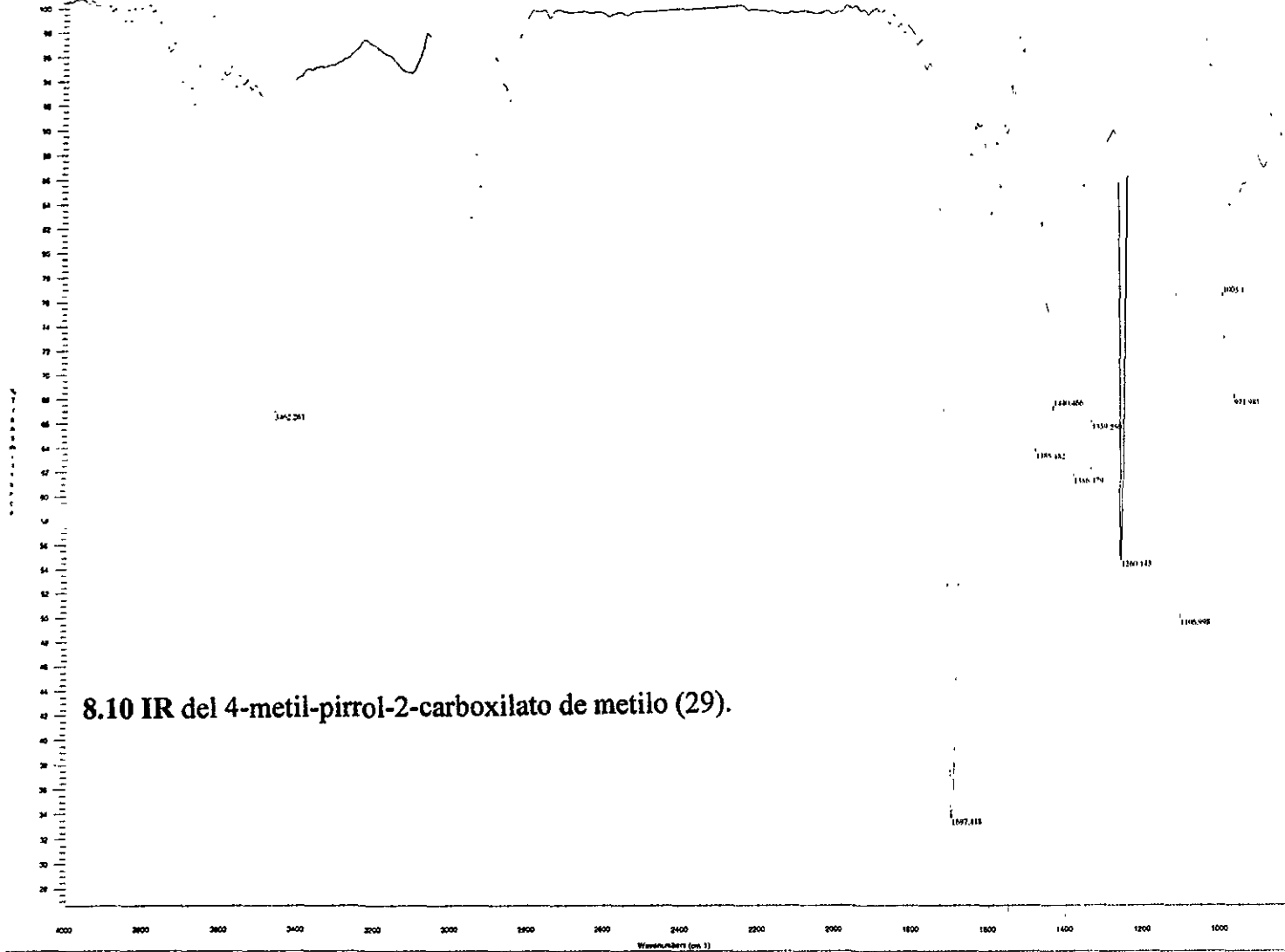


# 8.8 RMN-<sup>13</sup>C del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).



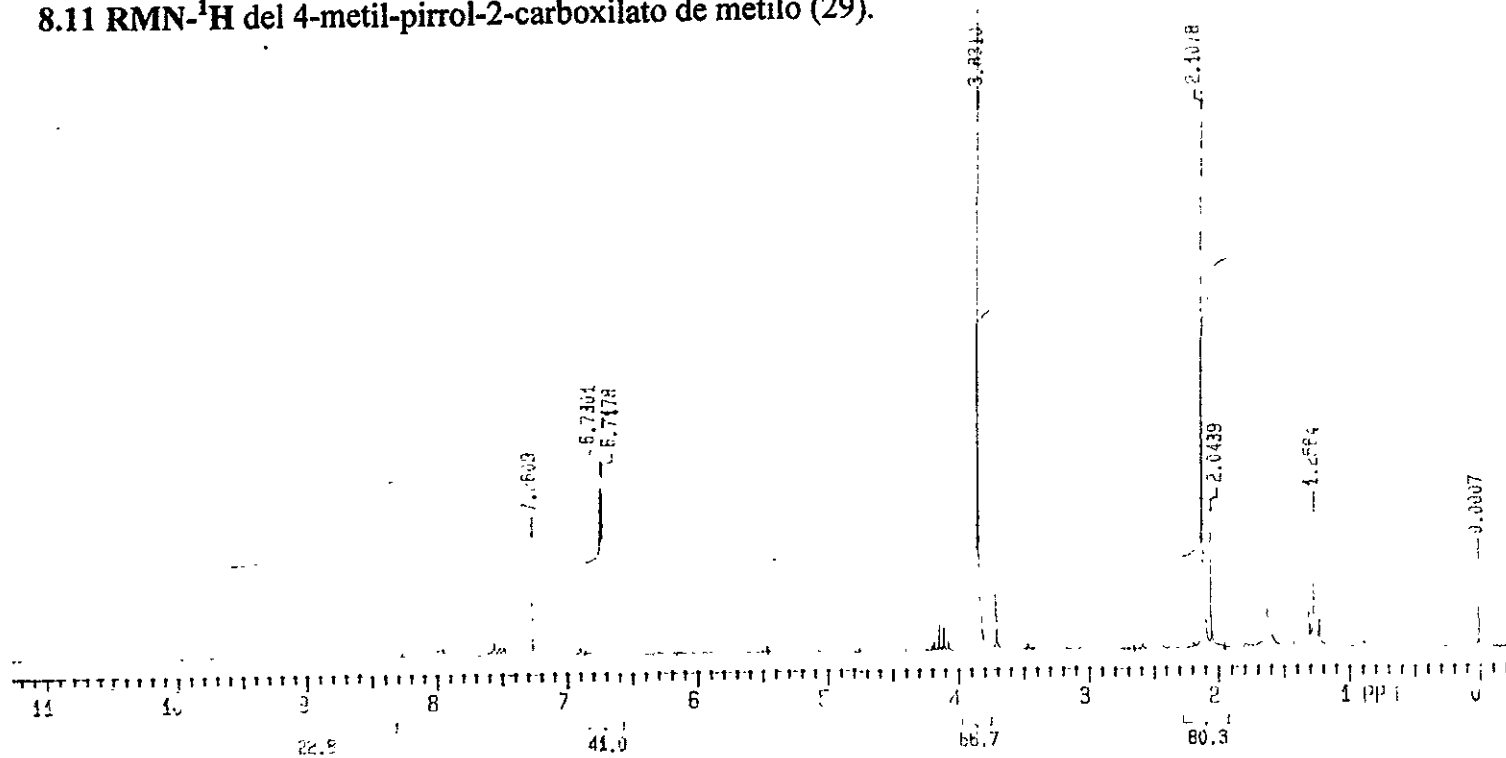
# 8.9 EM del 2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo (2).



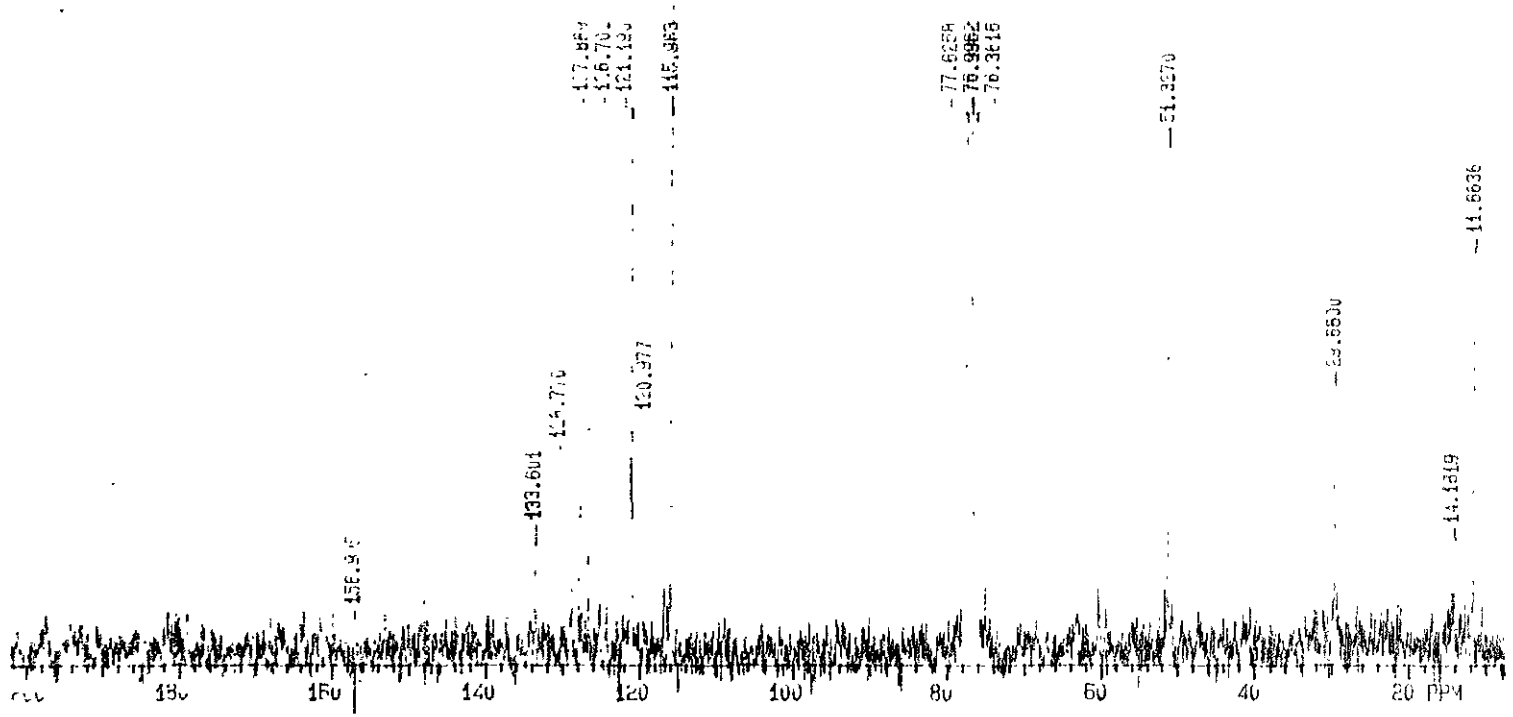


**8.10 IR del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).**

8.11 RMN-<sup>1</sup>H del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).



8.12 RMN-<sup>13</sup>C del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).



### 8.13 EM del 4-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (29).

