

52
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

NUEVA ESTRATEGIA PARA LA SINTESIS DE
2,5-DIMETILPIRROLES N-SUBSTITUIDOS EN
MEDIO HETEROGENEO

A R T I C U L O
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
VERONICA SOTO RIVERA

ASESOR: DR. GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271757



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 ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo del

Artículo "A New Strategy for the synthesis of N-Substituted
2,5-dimethylpyrroles in heterogeneous medium"

que presenta la pasante: Verónica Soto Rivera
con número de cuenta: 8929788-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 14 de Agosto de 1998

PRESIDENTE M.C. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL M.C. Guillermo Penieres Carrillo

SECRETARIO M.C. José Luis Arias Téllez

PRIMER SUPLENTE Dra. Olivia García Mellado

SEGUNDO SUPLENTE M.C. Alberto Ramírez Murcia

*NUEVA ESTRATEGIA PARA LA SÍNTESIS DE
2,5-DIMETILPIRROLES N-SUBSTITUIDOS EN
MEDIO HETERÓGENEO*

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Investigación de la Sección de Química Orgánica L-121 de La Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán y en el Laboratorio 2-3 del Instituto de Química U.N.A.M., bajo la dirección del Dr. Guillermo Penieres Carrillo.

Se agradece a DGAPA-UNAM por el apoyo brindado en el proyecto IN204395.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

*Enrique y Carmen, ya que sin
su apoyo, comprensión y sobre todo
el gran amor que me dieron, no hubiera
llegado hasta aquí, especialmente a tí*

Papá

*por alentarme y aconsejarme siempre
acertadamente. Mil Gracias.*

A mi abuelita, hermana y prima:

*Margarita , Angeles y Monserrat ya que son
una parte muy importante en mi vida,
las quiero mucho.*

A mi hijo:

*Oswaldo, que ha sido el motivo de
seguir siempre adelante, el ha dado
sentido a mi vida.*

A una persona especial, Jaime:

*Has estado conmigo en las buenas y en las malas
te lo agradezco mucho, gracias por tu apoyo,
Te quiero mucho.*

Al profesor Guillermo Penieres:

*Por su dirección, apoyo, comprensión y sobre todo
paciencia. Es grato conocer gente como usted.*

“Gracias”.

A mis amigos:

*Carolina, José, Jorge y Benjamín, por esos
momentos que compartimos y disfrutamos*

Juntos..Gracias por su Amistad

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano:

*Por las facilidades prestadas a la
realización de este trabajo.*

A todos mis profesores de Carrera:

*Que fueron un gran escalón para
mi formación profesional.*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	2
II. CARTA DE ACEPTACIÓN	3
III. ARTÍCULO ORIGINAL	5
IV. TRADUCCIÓN	8
V. CONCLUSIONES	11
VI. REFERENCIAS	12

INTRODUCCIÓN

Dentro del área de la Química Heterocíclica uno de los principales intereses, es el hecho de que un gran número de compuestos orgánicos participan dentro procesos bioquímicos tanto en plantas y animales, así como otros que tienen propiedades farmacéuticas, como por ejemplo, el Porfobilinógeno que es un precursor de la clorofila y vitamina B12 y porfirinas es el más importante en la naturaleza; por otro lado, tenemos también el Pyoluteorin producto de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* cuya actividad antibiótica ha sido el objeto de su síntesis, el Tolmetin sodico que posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y con actividad antipirética.

Es por eso que en la UNAM, como un gran equipo de trabajo, se han venido realizando diferentes y variadas reacciones modificadas, como la síntesis o reacciones de compuestos heterocíclicos, buscando mejores alternativas, así como la innovación de muchos procesos para su formación.

El presente trabajo se refiere a la síntesis de Pirroles utilizando una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador en medio seco (estado sólido) y empleando como fuente de energía la luz infrarroja. Las propiedades catalíticas de la bentonita han sido aprovechadas para la elaboración de diversos compuestos heterocíclicos en una forma innovadora, además del manejo de condiciones suaves y tiempos cortos de reacción para la obtención de los mismos con buenos rendimientos.

HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS

An International Journal in Heterocyclic Chemistry

David W. Boykin
Editor for North America
Department of Chemistry
Georgia State University
Atlanta, GA 30303-3083
USA

Tel. 404 651 1800
Fax 404 651 1542
E-mail chedwb@panther.Gsu.EDU

October 23, 1997

Professor Guillermo Penieres
Departamento De Ciencias Quimicas
Facultad De Estudios Superiores Cuautitlan
Universidad Nacional Autonoma De Mexico
Cuautitlan Izcalli, Estado De Mexico
Mexico

Manuscript number 10--1-97-1

Dear Prof. Penieres:

I am pleased to tell you that the reviewers report (enclosed) for the above referenced manuscript is favorable. Since you were so kind to send a disk I have made the minor changes needed and I have forwarded your manuscript to the central office. It will appear in due course. Please complete the enclosed reprint form and **mail it directly to the Publisher** (address on the form)

Thank you for using *Heterocyclic Communications* as a means to publish your work.

Best regards.

Sincerely,


David W. Boykin

Heterocyclic Communications

Editor-in-Chief :

Dr. R.R. Gupta

Department of Chemistry, University of Rajasthan
Jaipur-302004, India

Editor for European
Countries:

Prof. Jacques Barbe

Faculté de Pharmacie, 27, Bd. Jean-Moulin
13385 Marseille Cedex 5, France

Editor for North
America:

Prof. David W. Boykin

Department of Chemistry, Georgia State University
University Plaza, Atlanta, Georgia 30303-3083, USA

Editor for Japan:

Prof. S. Eguchi

Institute of Applied Organic Chemistry
Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-01, Japan

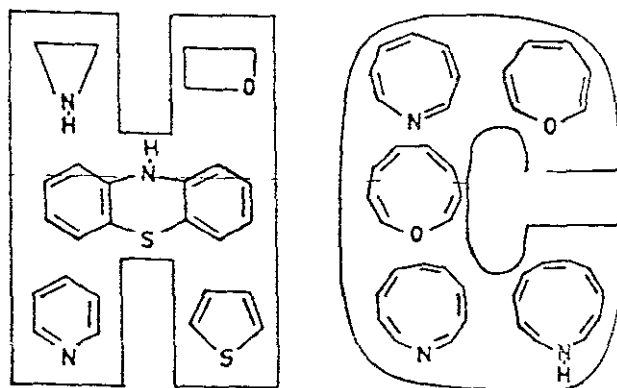
Assistant Editors:

Dr. Vandana Gupta

Department of Chemistry, University of Rajasthan
Jaipur-302004, India

Dr. Mukesh Jain

Department of Chemistry, Malviya Regional Engineering College
Jaipur-302017, India



A NEW STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED 2,5-DIMETHYLPYRROLES IN HETEROGENEOUS MEDIUM.

Guillermo Penieres^a, Verónica Soto^a, C. Alvarez^b, Olivia García^a and José G. García^a

a) Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. C.P. 54740. México.

b) Instituto de Química-UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Coyoacán, México D.F. C.P. 01045. México.

Abstract: A novel preparation in dry medium of N-substituted 2,5-dimethylpyrroles using a clay as catalyst and infrared energy is described.

Introduction.

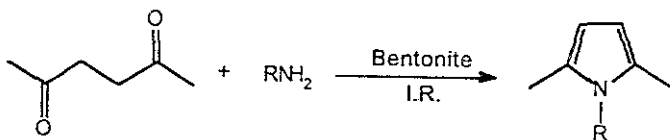
It is well known that the Paal-Knorr reaction is the most general synthetic method to prepare furan, pyrrole and thiophene derivatives (1). This method consists in the reaction of a 1,4-dicarbonyl compound with a dehydrating acid, or ammonia, primary amines, hydroxylamine, hydrazines or an inorganic sulfur salt, respectively. An interesting application of this method is the protection of a primary amine group against attack by strong bases or nucleophiles by incorporation into an N-substituted 2,5-dimethylpyrrole system from which the amine group is regenerated by treatment with hydroxylamine hydrochloride (2).

In previous papers, we described the use of a natural clay as acid catalyst in different organic reactions (3-6). We present in this report the results obtained for the reaction of primary amines with acetylacetone using infrared radiation and a natural clay as catalyst in absence of solvent, as a variation to the Paal-Knorr reaction.

Results and Discussion.

Several N-substituted 2,5-dimethylpyrroles were obtained by the proposed method (Table 1). Because of the short reaction times and the high yield of the obtained products, we believe that this new method can be considered as a simple, efficient and good alternative general route to generate the titled compounds. We observed that when the reactions were repeated following the general procedure without the use of the clay, in the majority of the cases the reaction product was not formed, and only in the case of *p*-methylaniline and benzylamine was the pyrrole derivative formed and in low yield (minor to 20%) and with longer reaction times (more than 30 minutes). Then, the catalyst provides more desirable conditions to this modification for the Paal-Knorr reaction. Furthermore, we hope that this method can be implemented to synthesize homologue structures with other heteroatoms.

Table 1. Synthesis of N-Substituted 2,5-Dimethylpyrroles



R	t (min)	Yield (%)
Ph	3	92.8
<i>p</i> -MePh	2	93.1
<i>m</i> -NO ₂ Ph	7	88.0
<i>m</i> -CNPh	3	97.6
Bz	1	93.6
2-CH ₂ Py	4	97.6

Experimental.

A general procedure was to mix 1 mmol of acetylacetone, 1 mmol of amine with 2g of a Mexican bentonitic clay. The flask, fitted with reflux condenser, with this mixture was irradiated with an infrared commercial lamp of 250 W. Reaction progress was monitored by thin layer chromatography. The reaction mixture was poured into a Buchner funnel containing celite, washed with acetone and concentrated under vacuum. After purification, the resulting pyrrole was identified by spectroscopic techniques (IR, NMR, MS-EI), and melting point. The yield was measured by gas chromatography.

Acknowledgment. We appreciate to DGAPA-UNAM for the financial support to project IN204395.

References.

1. a) C. Paal, *Chem. Ber.*, **17**, 2757 (1884); b) L. Knorr, *ibid*, **17**, 2863 (1884).
2. S. Breukelman, G. Meakins and M. Tirel, *Chem. Commun.*, 800 (1982).
3. M. Salmón, G. Penieres, R. Miranda and C. Alvarez, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1475 (1981).
4. F. Delgado, C. Alvarez, O. García, G. Penieres and C. Márquez, *Synth. Commun.*, **21**, 2137 (1993).
5. G. Penieres, O. García, K. Franco, O. Hernández and C. Alvarez, *Heterocyclic Commun.*, **2**, 359 (1996).
6. G. Penieres, R. Miranda, J. García, J. Aceves and F. Delgado, *ibid*, **2**, 401 (1996).

Received on October 23, 1997

Heterocyclic Communications, Vol. 4, No. 1, 1998

Contents

	1	Contributors to this Issue.
	2	Graphical Abstracts.
Z. Lin and P.K. Kadaba	7	Aminoalkylpyridines 2 ⁺ . Molecular modification by N-acylation of amino group and effect on anticonvulsant activity.
K. Zhao and J.W. Lown	11	Synthesis of bioreductively activated alkylating Hoechst 33258 analogues.
M. Vargas, G.A. Arroya, R. Miranda, J.M. Aceves, J. Valera and F. Delgado	21	A facile method to obtain oxathiolanes by bentonitic earth (TAAF) catalyst.
M. Yoshida, S. Tsuboi, K. Kosim, Y. Takaguchi, S. Imai and H. Yamada	25	A relationship between chemiluminescence and reactivity of Wittig type reactions of phosphonate carbanions.
J. M. García, J. Sosa, E. Alvarado, M. García and J.G. García	31	A new strategy for the synthesis of N-substituted 2,5-dimethylpyrroles in heterogeneous medium.
M. J. Gómez, J. O. Domínguez, M. J. Sosa, M. J. Rodríguez, M. J. Gómez, M. J. P. Sosa and P. A. Carrero	33	Unusual one-pot "substitution" of 3- acetyl and 3-ethoxycarbonyl functions for cyano group in coumarins.
J. C. García, M. H. P. de A. N. S. and J. Q. de A. N. S.	39	Correlation analysis of IR and NMR spectral characteristics of glycidyl ethers.
	45	Addition of diazomethane to 3 and 4-nitrophthalodinitriles.
C. G. S. Mader, E. Mesáros and G. Ple	53	Synthesis and stereochemistry of some new 1,3-dioxane derivatives of o-phthalaldehyde.
C. Olier-Bouchet, D.J. Aizen, and H.-P. Huisson	59	Synthesis of C-ring aza-analogues of Tamoxifen.
S. Anguille, P. Brun and R. Grollemundt	63	New ferrocenyl-naphthopyrans with original photochromic behaviour.
M. Ghenour, Y. Blache, O. Chauvignon, J.-C. Teulade and J.-P. Chapat	71	Synthesis of 4,5-disubstituted 2-piperidinones from 4-piperidinones
R. G. Pardasani, P. Pardasani, S. Mukawat, R. Ghosh and F. Mukherjee	77	Synthesis of heteroacyl-1,4-quinones as precursors heteroanthra-cyclitones.
A. Lattassa, D. Prati and G. Kirsch	81	Preparation and characterization of new substituted phenylthienyl acetylenes : Comparison of three possible pathway.
	95	Notes for the preparation of manuscript.

NUEVA ESTRATEGIA PARA LA SÍNTESIS DE 2,5- DIMETILPIRROLES N-SUSTITUIDOS EN MEDIO HETERÓGENEO.

Guillermo Penieres ^a, Verónica Soto ^a, C. Álvarez ^b, Olivia García ^a y José G. García ^a.

a) Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. C.P 54740. México.

b) Instituto de Química-UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Coyoacán, México D.F. C.P 01045. México.

Resumen: Se describe la preparación en medio seco de 2,5-dimetilpirroles

N-sustituídos usando una arcilla como catalizador y energía de infrarrojo.

Introducción.

Es bien conocido que la reacción Paal-Knorr es el método sintético más general para preparar derivados del furano, pirrol y tiofeno (1). Este método consiste en la reacción de un compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable con un ácido deshidratante, o amoníaco, aminas primarias, hidroxilaminas, hidrazinas o una sal de azufre inorgánica, respectivamente. Una aplicación interesante de este método es la protección de un grupo amino primario contra bases fuertes o nucleófilos, mediante formación en un sistema 2,5-dimetilpirrol N-sustituído, desde el cual el grupo amino es regenerado por el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina. (2).

En artículos previos, nosotros describimos el uso de una arcilla natural como catalizador ácido en diferentes reacciones orgánicas. (3-6). En este trabajo presentamos los resultados obtenidos para la reacción de aminas primarias con acetilacetona usando radiación infrarroja y una arcilla natural como catalizador en ausencia de disolvente, como una variación la reacción de Paal-Knorr.

Resultados y discusión.

Varios 2,5-dimetilpirroles N-sustituídos fueron obtenidos por el método propuesto (Tabla 1). Debido a los cortos tiempos de reacción y el alto rendimiento de los productos obtenidos, creemos que este método puede ser considerado como una simple, eficiente y buena ruta alternativa general para generar los compuestos nombrados. Observamos que cuando las reacciones fueron repetidas siguiendo el procedimiento general sin el uso de la arcilla, en la mayoría de los casos el producto de reacción no fue formado, y sólo en el caso de *p*-metilanilina y benzilamina el derivado del pirrol fue formado en bajo rendimiento (menor al 20%) y con un tiempo de reacción más grande (más de 30 minutos). Así, el catalizador provee condiciones más deseables para esta modificación a la reacción de Paal-Knorr. Además, esperamos que este método pueda ser implementado para la síntesis de estructuras homólogas con otros heteroátomos.

Tabla 1. Síntesis de 2,5-dimetilpirroles N-sustituídos

R	t (min)	%Rendimiento
C_6H_5	3	92.8
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2	93.1
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7	88.0
<i>m</i> -CNC ₆ H ₄	3	97.6
CH ₂ C ₆ H ₅	1	93.6
2-CH ₂ Py	4	97.6

EXPERIMENTAL.

El procedimiento general fue el mezclar 1 mmol de acetilacetona, 1 mmol de amina con dos gramos de la arcilla bentonítica, la mezcla colocada en un matraz con un condensador a reflujo, fue irradiada con una lámpara comercial infrarroja de 250W. El seguimiento de la reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción fue filtrada usando en un embudo Buchner conteniendo celita, lavada con acetona y concentrada bajo vacío. Después de la purificación, el pirrol resultante fue identificado por técnicas espectroscópicas (IR, RMN, EM-IE), y punto de fusión. El rendimiento fue medido por cromatografía de gases.

CONCLUSIONES.

La presente modificación a la síntesis de Paal-Knorr es una forma sintética, novedosa, diferente y eficaz para la síntesis de Pirroles N-sustituídos, en medio seco (estado sólido) y usando como fuente de energía la luz infrarroja, empleando una arcilla de origen nacional como catalizador.

Por otro lado, el uso de la bentonita como catalizador presenta ventajas como el ahorro de energía y tiempos de reacción, así como la obtención de altos rendimientos.

Considerando los resultados obtenidos se sugiere generalizar esta nueva alternativa hacia la obtención de otras estructuras homólogas .

REFERENCIAS.

1. a) C. Paal, *Chem. Ber*, 17,2757 (1884), b) L. Knorr, *ibid*, 17,2863 (1884).
2. S. Breukelman, G. Meakins and M. Tirel, *Chem. Commun.*, 800 (1982).
3. M. Salmón, G. Penieres, R. Miranda and C. Alvarez, *J. Heterocyclic Chem.*, 18,1475 (1981).
4. F. Delgado, C. Alvarez, O. García, G. Penieres and C. Marquez, *Synth. Commun* 21,2137 (1993).
5. G. Penieres, O. García, K. Franco, O. Hernández and C. Alvarez, *Heterocyclic Commun*,2,359 (1996).
6. G. Penieres, R. Miranda, J. García, J. Aceves and F. Delgado, *ibid*, 2,401 (1996).