



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS FORMAL DE LA FEROMONA  
2,3-DIHIDRO-7-METIL-1H-PIRROLIZIDIN-1-ONA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
Q U I M I C O  
P R E S E N T A :  
ARTURO ALEJANDRO GONZALEZ HUERTA



MEXICO, D. F.



1999

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado Asignado**

Presidente  
Vocal  
Secretario  
1er. Suplente  
2do. Suplente

Prof: Rocío Pozas Horcasitas.  
Prof : Jose Manuel Méndez Stivalet.  
Prof : Fernando León Cedeño.  
Prof : Alejandrina Acosta Huerta.  
Prof : Mario Alberto Maldonado Tapia.

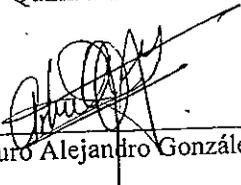
**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Lab. 203, DEPg., Facultad de Química.

Asesor del Tema: \_\_\_\_\_

  
Quím. Fernando León Cedeño.

Sustentante : \_\_\_\_\_

  
Arturo Alejandro González Huerta.

## DEDICATORIA

Mi madre por su amor, por sus consejos para seguir adelante y que siempre me apoyó.

Ing. Juan Pérez de la Fuente (QEPD) por ser la primera persona que confió en mí.

Mi esposa Irma por darme un hijo maravilloso.

Mi hijo Oswaldo que sea ejemplo a seguir.

Mis hermanas.

Ivonne, Iván e Ivette por los momentos que compartimos juntos.

Ángeles M.G.A. por su amistad y en algún lugar del espacio debe encontrarse.

Roberto 'Boyle' Juárez por purificar uno de los intermediarios.

Patty por leer la introducción y sus comentarios.

Prof. Stivalet por las enseñanzas de los mecanismos de reacción, y que influyeron por el gusto de la Química Orgánica Heterocíclica.

Prof. Fernando por la oportunidad de trabajar con él, por la paciencia de enseñarme los pasos de la experimentación en Química Orgánica.

Albert Einstein (1879-1955).  
In Memoriam.

"El mayor triunfo no consiste en no caer jamás  
sino en levantarse cada vez que uno cae."  
Vincent Lombardi.

... years of my life and still  
I'm trying to get up that great big hill  
of hope  
for a destination...  
L. Perry

... Recuerda  
que detrás de las nubes  
hay un cielo claro  
cargado de luz;  
que siempre contarás  
conmigo...  
G. Treviño

... It's in your eyes,  
the love you hide away.  
You can't disguise  
The things you feel, that things  
You say ...  
P. Collins

" Que Dios salve a las Bandas"  
Banda Bostik

## El barco azul.

Mi voz  
desafinada suena ya  
y mi guitarra la acompaña  
en este viejo barco azul  
donde cantaría un blues  
Venimos  
a esta vida un momento  
a ser parte de una historia  
que Dios describió en el cielo  
y en donde al fin no lo sabemos  
en este viejo barco azul  
Me voy  
pues la muerte vino a verme  
y yo también la afrontare  
si ya se que he pecado  
y al infierno quizás me ire  
en este viejo barco azul  
donde cantare mi blues  
Mis notas  
ya suenan tan inquietas  
como queriendo ya gritar  
y mi corazón no late  
en este viejo barco azul  
donde el viento huele a tumba  
también a huesos sin sabor  
y solamente digo adiós  
Si una lagrima veo en tus ojos  
espero que sea por amor  
y no por lastima a falsedad  
por compromiso hipocresía  
pues yo te dejo mi canción  
y solamente digo adiós  
en este viejo barco azul  
Solamente digo adiós  
Solamente digo adiós

A. Lira

## INTRODUCCIÓN.

El comportamiento de la mariposa durante el cortejo previo al acto de la copulación llamó la atención de la biología, poco desarrollada en este campo. La mariposa tiene unas alas que exhiben a menudo de brillantes colores. El color y tono de los dibujos, desempeñan un papel clave en el reconocimiento y cortejo de la pareja. Además poseen unas antenas muy plumosas donde segregan una poderosa señal química llamada feromona, sustancia olorosa que afecta la conducta de los insectos y animales y la cual tiene función para traer al macho desde grandes distancias y llevar a cabo la copulación. Hasta hace algunos años en la literatura no se habían reportado estudios sobre la naturaleza química de las secreciones de estas antenas.

La feromona esta presente en todos los seres vivos y probablemente sea la comunicación mas antigua entre los insectos y animales. Algunas especies la usan con fines de reproducción.

La feromona de la mariposa Monarca tiene dentro de su estructura un pirrol, el cual es un compuesto heterocíclico aromático de gran utilidad en síntesis orgánica. Es parte fundamental en sistemas fisiológicos de animales y humanos, de utilidad en síntesis de fármacos y polímeros.

Se propuso como investigación la síntesis de los intermediarios para obtener el 1-cianoetil-3-metilpirrol, de la 2,3-dihidro-7-metil-1H-pirrolizidin-1-ona a partir de 3-metilpirrol. La ruta inicial utiliza como materia prima bromuro de etilo y cianuro de sodio para obtener el propionitrilo, por medio de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ).

Al hacer reaccionar el propionitrilo con el dietilacetal del bromo acetaldehído para llevar a cabo una reacción de alquilación. A través de una reducción con DIBAL-H, se obtiene el compuesto 1,4-dicarbonílico, el cual corresponde al monoacetal del  $\alpha$ -metilsuccinaldehído.

Por otra parte, se realizó una segunda síntesis, la cual utiliza como materia prima el  $\beta$ -aminopropionitrilo, que se obtuvo a partir del hidróxido de amonio y acrilonitrilo. En condiciones de la reacción de Paal Knorr se hacen reaccionar el monoacetal del  $\alpha$ -metilsuccinaldehído y el  $\beta$ -aminopropionitrilo, para obtener el 1-cianoetil-3-metilpirrol.

Todos los compuestos fueron identificados con base en sus propiedades espectroscópicas en el Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear (RMN- $^1$ H).

La ruta inicial se tuvo que cambiar, debido a que presento bajos rendimientos y problemas experimentales en la parte de alquilación. En la segunda ruta sintética se hizo reaccionar la acroleína con cloruro de trimetilsilicio y con yoduro de potasio, para obtener el 2-(-2-yodoetil)-1,3-dioxolano con DIBAL-H se redujo el grupo ciano al aldehído correspondiente y bajo condiciones de reacción de Paal Knorr *in situ* con el  $\beta$ -aminopropionitrilo se obtuvo el 1-cianoetil-3-metilpirrol con rendimiento aceptable.

Con la obtención del 1-cianoetil-3-metilpirrol se cumplió el objetivo y además que se demostró que se puede obtener en el laboratorio un compuesto sintetizado en la naturaleza.

## INDICE

Tema	Pág.
1.- ANTECEDENTES.	4
1.1.- FEROMONAS.	4
1.2.- SUSTITUCION ELECTROFILICA AROMATICA	5
1.3.- SÍNTESIS DIRIGIDAS POR UN SUSTITUYENTE EN LA POSICIÓN 2 DEL ANILLO DEL PIRROL.	7
1.4.- SÍNTESIS DE PIRROLES EN BASE AL ANÁLISIS RETROSINTETICO.	8
1.4.1.- FORMACIÓN DEL ENLACE a ENTRE LOS ÁTOMOS NITRÓGENO-CARBONO (2).	9
1.4.2.- FORMACIÓN DEL ENLACE b ENTRE LOS ATOMOS CARBONO(2)-CARBONO(3).	10
1.4.3.- FORMACIÓN DEL ENLACE c ENTRE LOS ATOMOS CARBONO(3)-CARBONO(4).	11
1.4.4.- FORMACIÓN DE LOS ENLACES a y a ENTRE LOS ÁTOMOS NITRÓGENO-CARBONO(2) Y NITRÓGENO-CARBONO(5).	12
1.4.4.1.- SÍNTESIS DE PAAL KNORR.	12
1.4.4.1.1 HIDROFORMILACIÓN DE ACETALES DE ALDEHIDOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS, SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2.	14
1.4.4.1.2 SINTESIS DE ALDEHIDO- $\alpha$ -ALQUILADO.	15
1.4.4.2.- SÍNTESIS DE CLAUSON-KAAS.	15
1.4.4.3.- REDUCCIÓN DE LA 4-HIDROXIPIRROLIDIN-2-ONA.	16
1.4.4.4.- REACCIÓN SUCCINONITRILOS.	16
1.5.- OBTENCIÓN DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS.	17
1.5.1.- REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN OXIDATIVA.	18
1.5.2.- REDUCCIÓN DE GRUPOS NITRO A GRUPOS CARBONILOS.	21
1.5.3.- REACCIÓN DE MICHAEL PARA ÉTERES DE SILIL ENOL.	22
1.5.3.1.- ÉTERES DE SILILENOL.	22

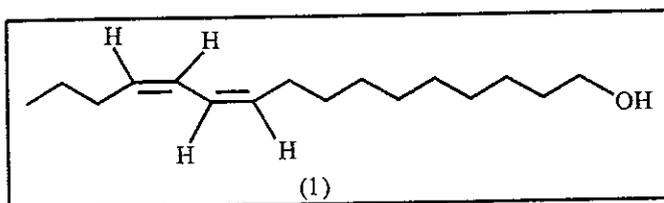
1.5.3.2.- ENOLATOS.	23
1.5.4.- SÍNTESIS DE JASMONAS.	24
1.5.4.1.- SÍNTESIS DE CROMBIE.	24
1.5.4.2.- SÍNTESIS DE BUCHI-WUEST.	25
1.5.4.3.- SÍNTESIS DE CUVIGNY.	26
1.5.5.- FORMACION DE LOS ENLACES a y c, ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2) Y CARBONO(3)-CARBONO(4).	27
1.5.6.- FORMACION DE LOS ENLACES a y c, ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2) Y CARBONO(3)-CARBONO(4).	28
1.5.7.- FORMACIÓN DE LOS b y b ENTRE LOS ÁTOMOS ENLACES CARBONO(2)-CARBONO(3) Y CARBONO(4)-CARBONO(5).	30
1.5.8.- FORMACIÓN DE LOS ENLACES a,c y a ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2), CARBONO(3)-CARBONO(4) Y CARBONO(5)-NITRÓGENO.	32
1.5.8.1.- SÍNTESIS DE HANTZSCH.	33
1.5.8.2.- SÍNTESIS DE PILOTY.	34
1.6.- FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO(2)-CARBONO(3), CARBONO(3)-CARBONO(4) Y CARBONO(4)-CARBONO(5).	35
1.7.- REACCIONES DE PIRROLES 3-SUSTITUIDOS.	36
1.7.1.- SINTESIS DIRIGIDAS POR IMPEDIMENTO ESTERICO USO DEL GRUPO TRIISOPROPILSILICIO.	36
1.7.2.- REACCIÓN CON EL CLORURO DE BENCENSULFONILO,	38
1.7.3.- SÍNTESIS DE LA DANAIDONA.	40
2.- HIPOTESIS	41
2.1.- RUTA SÍNTETICA PROPUESTA A.	41
2.2.- RUTA SÍNTETICA PROPUESTA B.	42
3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	44
3.1.- SÍNTESIS DE PROPIONITRILLO.	44
3.2.- SÍNTESIS DE NITRILLO CETAL.	44
3.3.- SÍNTESIS DEL 2-(2-YODO ETIL)-1,3-DIOXOLANO.	44

3.4.- SÍNTESIS DEL 2-(2-CIANO ETIL)-1,3-DIOXOLANO.	45
3.5.- SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO MODIFICADO.	46
3.6.- ACRILONITRILO.	47
3.7.- SÍNTESIS DEL $\beta$ -AMINOPROPIONITRILO.	48
3.8.- SÍNTESIS DEL ALDEHIDO CETAL.	49
3.9.- SÍNTESIS DE 1-(2-CIANO ETIL)-3-METIL PIRROL.	49
4.- PARTE EXPERIMENTAL.	51
4.1.- SÍNTESIS DE PROPIONITRILO.	51
4.2.- SÍNTESIS DEL ALQUILO NITRILO.	52
4.3.- SÍNTESIS DEL AMINO NITRILO.	52
4.4.- SÍNTESIS DEL 2-(2-YODO ETIL)-1,3-DIOXOLANO.	53
4.5.- SÍNTESIS DE 2-(2-CIANO ETIL)-1,3-DIOXOLANO.	54
4.6.- SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO.	55
4.7.- SÍNTESIS DEL ALDEHIDO CETAL.	57
4.8.- SÍNTESIS DEL 1-(2-CIANO ETIL)-3-METIL PIRROL.	57
5.- CONCLUSIONES.	59
6.- BIBLIOGRAFÍA.	60
7.- ESPECTROSCOPIA	62

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 FEROMONAS.

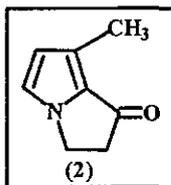
Con el descubrimiento del Bombikol (1), el cual es una feromona del gusano de seda *Bombyx mori*, Karlon y Luuscher<sup>1</sup> acuñaron la propia palabra feromona, del griego *pherim* de transmitir y *hormona* de excitar. Las feromonas constituyen un lenguaje químico de comunicación y éstas son segregadas al exterior por un individuo y recibidas por un segundo individuo de la misma especie, para propiciar una reacción específica. Por ejemplo, para definir un comportamiento o bien responder ante un cambio en el medio ambiente, dando lugar así a un proceso evolutivo.



ESQUEMA 1

La feromona actúa como un atrayente sexual de larvas y mariposas. Es producida por la hembra de la especie, por medio de una glándula localizada en la parte abdominal para atraer al macho, el cual la detecta por medio de sus antenas, aún a grandes distancias. Esta feromona excita al macho para que se de el acto de la copulación y de esta manera ocurre la reproducción de la especie.

Uno de los primeros estudios sobre las feromonas de la mariposa tropical *Licorea Ceres Cramer*, fue realizado por J. Meinwald y C. Meinwald,<sup>2</sup> quienes estudiaron a los machos de esta especie, los cuales poseen unos órganos retráctiles llamados comúnmente antenas. Estos últimos, juegan un papel importante en el cortejo sexual y están relacionados con la reproducción. Los investigadores ya citados, aislaron y caracterizaron la 2,3-dihidro-7-metil-1H-pirrolizidin-1-ona (2).



## ESQUEMA 2

En 1974, J.Meinwald y C.J. Boriack<sup>3</sup> aislaron y caracterizaron la feromona en la especie de la mariposa *Danaid (Amauris y Danaus)*. Estos investigadores encontraron que la feromona actúa como un afrodisiaco, el cual tiene dentro de su estructura un grupo funcional cetona. Así mismo se determinó que las antenas son electrofisiológicamente sensitivas a dicha cetona.

A continuación se explicaran en forma breve las reacciones electrofílicas del pirrol, con N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida, así como los métodos de obtención para pirroles, como por ejemplo la síntesis de Paal Knorr.

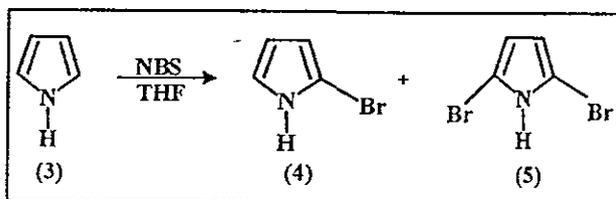
### 1.2 SUSTITUCION ELECTROFILICA AROMATICA EN EL ANILLO DEL PIRROL.

Una de las reacciones clásicas en química orgánica son las reacciones electrofílicas con N-bromosuccinimida (NBS) y N-clorosuccinimida (NCS). Para este trabajo de investigación Gilow y Burton<sup>5</sup> realizaron experimentos con pirrol, metilpirrol y bencilpirrol, en donde se variaron las cantidades de moles en la sustitución, así como los disolventes.

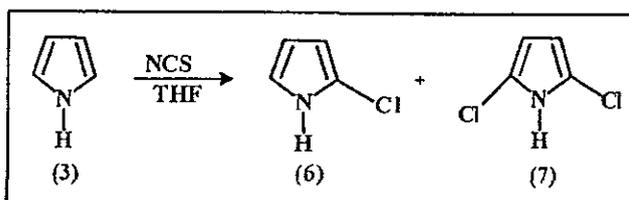
En la tabla (1) se muestran los resultados obtenidos, en donde se observa que hay variación en los porcentajes de las sustituciones con N-bromosuccinimida (NBS) y N-clorosuccinimida (NCS). Esto es debido a que la N-bromosuccinimida es mas selectiva, y que los porcentajes aumentan solo en las posiciones adecuadas para que ocurra la reacción de sustitución. En seguida se dan ejemplos de reacciones electrofílicas:

	NBS			NCS			NBS			NCS		
	2	3	2,5	2	2,5	2,3,5	2	3	2,5	2	2,5	2,3,5
	91		<1	<1	98	2	86		9	25	75	
	99	<1	<1	1	99	<1	89		11	1	100	
	99	<1	<1	1	99	<1	86		6	12	88	

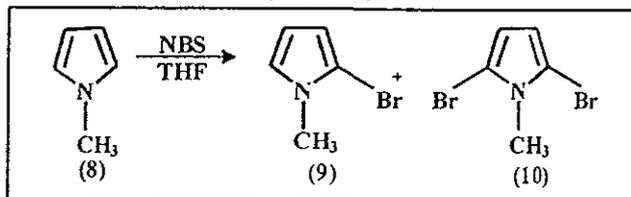
TABLA1



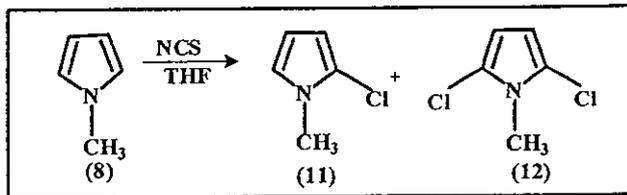
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



ESQUEMA 5



### ESQUEMA 6

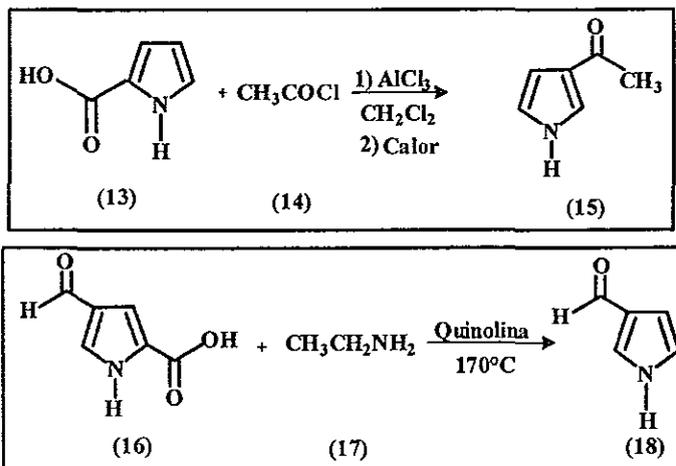
El pirrol sufre principalmente la reacción de sustitución electrofílica en la posición  $\alpha$  (2). Ante esto, muchos investigadores realizaron estudios para obtener pirroles sustituidos en la posición  $\beta$  (3), desarrollándose tres métodos para lograr dicha sustitución:

- a) la utilización de un grupo removible desactivante en la posición 2, (usualmente acilo) para que el electrofilo entre en la posición  $\beta$ ;
- b) por una isomerización ácida para preparar fácilmente  $\beta$ -isómeros y
- c) una sustitución directa del N-(fenilsulfonil)pirrol con ciertos electrófilos .

### 1.3.-SÍNTESIS DIRIGIDAS POR UN SUSTITUYENTE REMOVIBLE Y DESACTIVANTE EN LA POSICIÓN 2 DEL ANILLO DEL PIRROL.

Como ya se comentó, en el anillo del pirrol los electrofilos atacan preferentemente en la posición C-2 ( $\beta$ ) el pirrol (13), por lo que una sustitución electrofílica posterior produce una mezcla de pirroles. Si el grupo presente es un grupo electroattractor, predomina por lo regular el isómero 2,4-disustituído sobre el 2,5-disustituído. El grupo presente en C-2, debe transformarse con facilidad en un ácido carboxílico, o bien al aldehído correspondiente, ya que el paso final de la síntesis consiste en la remoción del grupo orientador por medio de una reacción de descarboxilación. Lo anterior está limitado a los sustituyentes que deben ser buenos grupos removibles, como lo son el ácido carboxílico, el éster, el ciano, el formilo, el acetilo y el tricloroacetilo. En particular, los grupos cianos, tricloroacetilo y los derivados de las sales de azafulvinio, conducen a los resultados más satisfactorios. Por ejemplo, el 3-acetilpirrol (15) se obtiene a partir del ácido 2-pirrolcarboxílico (13) con un

rendimiento del 80% y el 3-formilpirrol (18) a partir del ácido 4-formil-2-pirrolcarboxílico (16) con un rendimiento del 76%<sup>7</sup>.

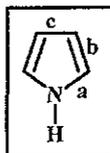


ESQUEMA 7

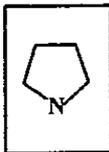
#### 1.4 SÍNTESIS DE PIRROLES CON BASE AL ANÁLISIS RETROSINTÉTICO.

Para llevar a cabo la síntesis de pirroles, se cuentan con diferentes métodos, los cuales hacen uso de un buen grupo saliente como por ejemplo el agua, para lograr la aromatización del anillo heterocíclico. La formación del anillo del pirrol, también se ha llevado a cabo haciendo uso de reacciones de cicloadición.

Para racionalizar las diferentes rutas sintéticas para obtener pirroles, se utiliza una clasificación, la cual hace uso de un número romano y se identifica con una letra que indica los enlaces formados en la construcción del anillo<sup>8</sup>.



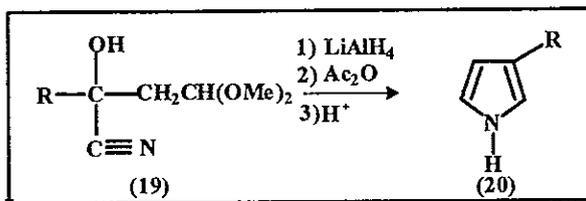
### 1.4.1 FORMACIÓN DEL ENLACE a ENTRE LOS ÁTOMOS NITRÓGENO-CARBONO (2).



Ia

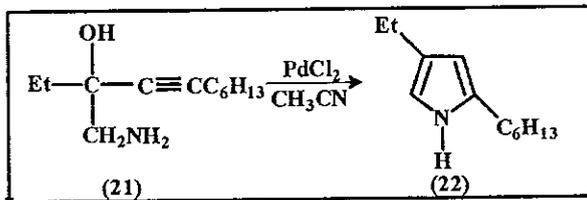
En este tipo de aproximación sintética, la materia prima ya contiene todos los átomos que van a formar el anillo heterocíclico.

Como un ejemplo de esta aproximación se encuentran las ciclizaciones reductivas, en las cuales el intermediario tiene dentro de su estructura un grupo funcional que por reducción da lugar a un grupo amino, en el cual el nitrógeno, que actúa como nucleófilo sobre el grupo carbonilo, forma el anillo heterocíclico.



ESQUEMA 8

El uso de iones metálicos<sup>10</sup>, particularmente paladio, induce la adición nucleofílica a enlaces múltiples, por ejemplo en el alcohol  $\alpha$ -aminometilpropargílico (21), para formar el pirrol correspondiente (22). Así, cuando a una solución de cloruro de paladio ( $\text{PdCl}_2$ ) en acetonitrilo se le adiciona el 3-aminometil-4-undecin-3-ol (21)<sup>9</sup>, y la solución se calienta a reflujo por 3 horas, se obtiene el 4-etil-2-hexilpirrol (22) con un rendimiento del 84 %.



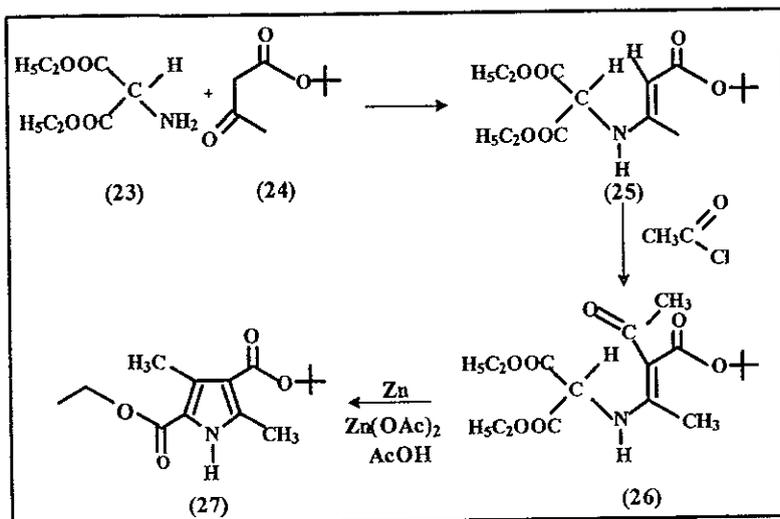
ESQUEMA 9

### 1.4.2 FORMACIÓN DEL ENLACE b ENTRE LOS ATOMOS CARBONO (2)-CARBONO (3).



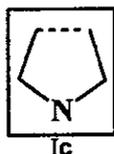
Ib

Cuando la formación del anillo ocurre por formación de un enlace entre los carbonos 2 y 3, se presenta un método para obtener pirroles altamente sustituidos. En esta síntesis se lleva a cabo una condensación aldólica y la aromatización ocurre a través de una descarboxilación. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el  $\alpha$ -amino malonato de dietilo (23) con el acetoacetato de terbutilo (24), se obtiene la enamina correspondiente (25), la cual se hace reaccionar con cloruro de acetilo en cloroformo para dar la amida viniloga (26). Cuando se hace reaccionar la amida (26) con acetato de zinc y polvo de zinc en ácido acético glacial con calentamiento a reflujo por 20 minutos, se obtiene el 2,4-dimetil-2-etoxicarbonil-4-terbutoxicarbonil pirrol<sup>10</sup> (27) con un rendimiento de 31 %.

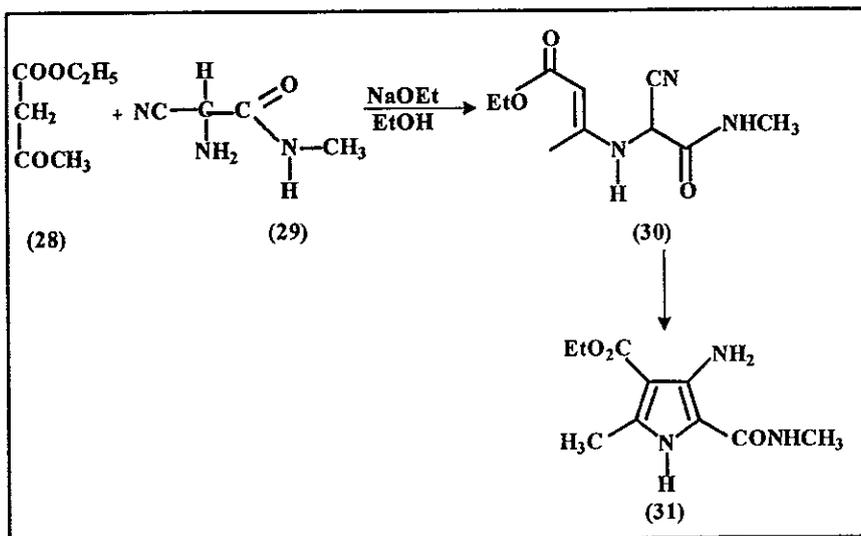


ESQUEMA 10

### 1.4.3 FORMACIÓN DEL ENLACE $\sigma$ ENTRE LOS ATOMOS CARBONO (3)-CARBONO (4).



A través de esta aproximación se obtienen los pirroles correspondientes por medio de reacciones de ciclización, en donde están involucrados los átomos de carbono 3 y 4. La adición nucleofílica intramolecular en nitrilos es una reacción común para formar anillos heterocíclicos con sustituyentes amino. A través de las reacciones intramoleculares de los enamionitrilos<sup>11,12</sup>, se pueden obtener 3-aminopirroles-2-carboxamidas, haciendo uso de una reacción de adición intramolecular de la enamina al grupo ciano. Por ejemplo, la enamina (30) se prepara a través de la condensación del acetoacetato de etilo (28) con la N-metil  $\alpha$ -aminocianoacetamida (29) en presencia de etóxido de sodio en etanol, para que a través de una reacción condensación intramolecular sobre la enamina (30) se forme el 3-amino-4-etoxicarbonil-2-metilaminocarbonil-5-metilpirrol (31) con un rendimiento del 75%.



ESQUEMA 11

#### 1.4.4 FORMACIÓN DE LOS ENLACES a y a' ENTRE LOS ÁTOMOS NITRÓGENO-CARBONO (2) Y NITRÓGENO-CARBONO (5).

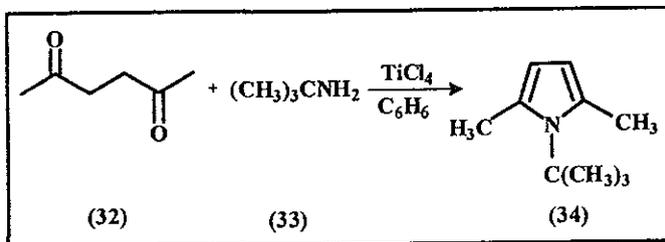


Para obtener pirroles a través de la formación de los enlaces a y a' entre los átomos Nitrógeno-Carbono (2) y Nitrógeno-Carbono (5), se lleva a cabo la reacción de Paal-Knorr.

##### 1.4.4.1 SÍNTESIS DE PAAL-KNORR.

Cuando los compuestos 1,4-dicarbonílicos se hacen reaccionar con amoniaco (o una amina primaria), se llevan a cabo dos reacciones de adición del nitrógeno nucleofílico sobre los dos grupos carbonílicos (centros electrofílicos), seguidos de reacciones de deshidratación, para obtener el pirrol correspondiente. Esta reacción se conoce como la síntesis de Paal-Knorr.

En general el compuesto 1,4-dicarbonílico se calienta con la amina primaria en presencia de un alcohol (o dimetilformamida (DMF)), para obtener el pirrol correspondiente. Por ejemplo, cuando se emplea el cloruro de titanio (IV) como catalizador, en la reacción de la 2,5-hexadiona (32) y la t-butilamina (33), a una temperatura menor de 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se obtiene el 1-t-butil-2,5-dimetilpirrol (34)<sup>13</sup> con un rendimiento del 40%.

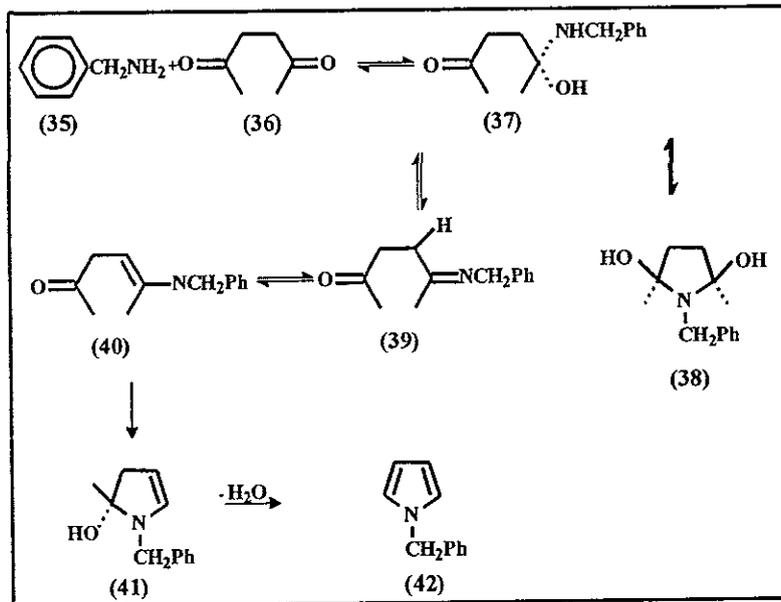


ESQUEMA 12

En 1985, Katritzky y Yousaf<sup>14</sup> reportaron una serie de experimentos para demostrar cual es el mecanismo de reacción para la síntesis de Paal Knorr, haciendo uso de análisis espectroscópicos de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y RMN-<sup>15</sup>N.

Diversas aminas fueron mezcladas con la acetoniacetona (36) en una proporción 1:1, en cloroformo deuterado, y el curso de la reacción fue seguido por espectroscopia RMN-C<sup>13</sup>. Los productos fueron aislados y caracterizados.

En la primera etapa se observó un ataque nucleofílico intermolecular para obtener el intermediario carbinolamina (37), el cual sufre una deshidratación para llegar a la imina (39), la cual es el producto termodinámico. Al llevar a cabo la reacción, se observan las señales que dan evidencia de la formación de los intermediarios (37) y (39), pero no para el (38), que es la 2,5-dihidroxipirrolidina (amino alcohol). La imina se identifico por el carbón sp<sup>2</sup> y el nitrógeno sp<sup>2</sup>, mientras que la pirrolidina (38) no los posee. En el siguiente paso hay un ataque nucleofílico intramolecular para pasar del intermediario (40) al (41). Este paso no es detectado por sufrir una deshidratación, para llegar al compuesto aromático rápidamente.

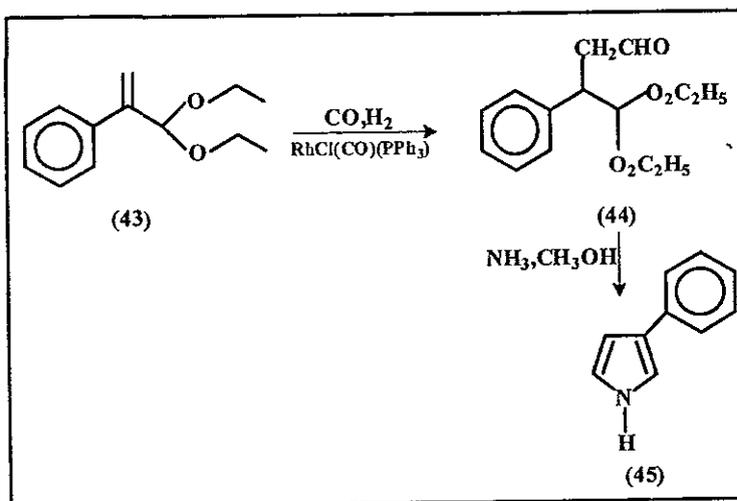


ESQUEMA 13

### 1.4.4.1.1 HIDROFORMILACIÓN DE ACETALES DE ALDEHIDOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2.

A través de una reacción de hidroformilación, los aldehidos  $\alpha,\beta$ -insaturados en la posición 2, se hacen reaccionar con monóxido de carbono en presencia de hidrógeno, trifetilfosfina y empleando como catalizadores sales de rhodio<sup>15</sup>, para producir el monoacetal del succinaldehído con un rendimiento de 60-80%.

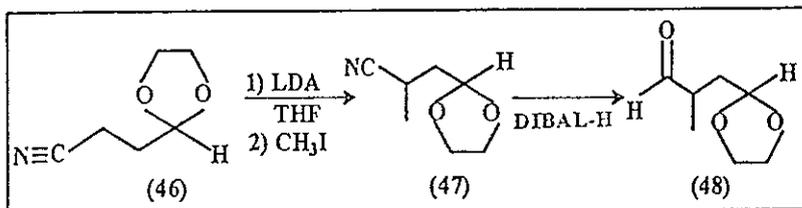
Por ejemplo, en una autoclave se coloca el catalizador  $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  y el acetal del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **(43)** (dietilacetal de la 2-fenilacroleína) en presencia de trietilamina. Se introduce en la solución una mezcla de CO y  $\text{H}_2$ , bajo una presión de 100 de atmósferas, para obtener el aldehído **(44)** con un rendimiento del 60-80%. Cuando el aldehído **(44)** se trata con amoníaco, en una solución de metanol, se obtiene el 3-fenilpirrol **(45)** con un rendimiento del 73 % (Esquema 14).



ESQUEMA 14

#### 1.4.4.1.2 SÍNTESIS DE ALDEHIDO- $\alpha$ -ALQUILADO.

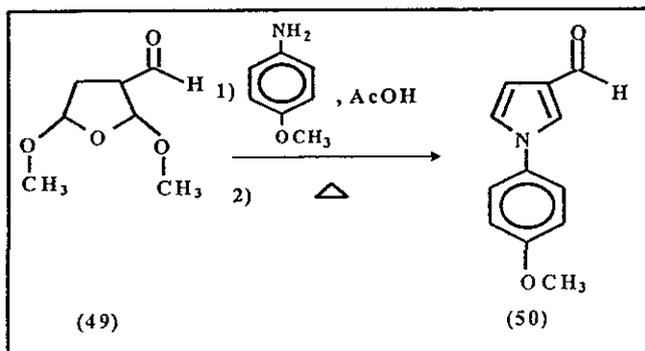
En otro ejemplo de la reacción de Paal Knorr, se utilizó como materia prima el nitrilo (46), el cual se hizo reaccionar con el diisopropilamido de litio (LDA) en presencia de tetrahidrofurano y hexametilfosforotriamida (HMPA). Una vez que se generó el anión, se adicionó yoduro de metilo, para dar el producto de alquilación (47). Al tratar el nitrilo (47) con el hidruro de diisobutilaluminio, se obtuvo el compuesto 1,4-dicarbonílico (48) (2-( $\alpha$ -carboxaldehido)propil-1,3-dioxolano<sup>17</sup>).



ESQUEMA 15

#### 1.4.4.2 SÍNTESIS DE CLAUSON- KAAS.

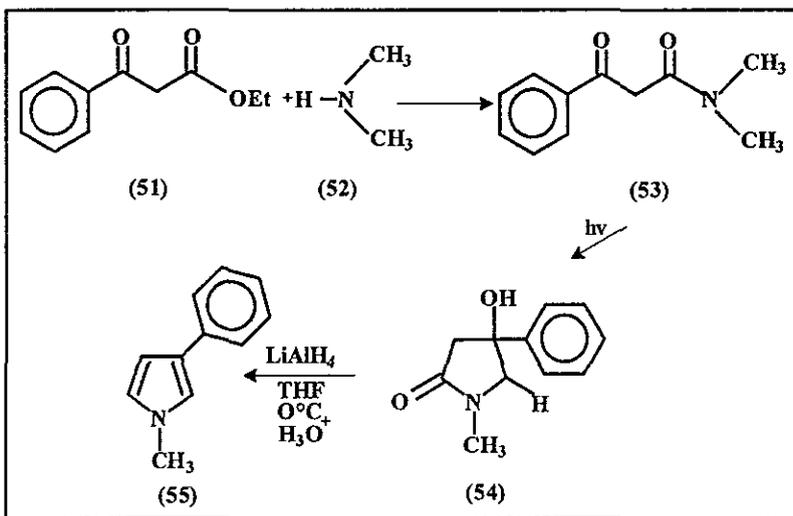
A través de la modificación Clauson-Kaas a la síntesis de Paal Knorr, se pueden obtener pirroles 3-sustituídos, utilizando el derivado apropiado del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (58). Por ejemplo, se pueden obtener 3-formilpirroles, haciendo uso de una reacción de carbonilación sobre el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, para obtener el 3-formil-2,5-dimetoxitetrahidrofurano (49), el cual al ser tratado con aminas primarias, como la *p*-anisidina en medio ácido, da lugar al 1-(*p*-metoxifenil)-3-formil pirrol (50) con un rendimiento del 62 %<sup>16</sup>.



ESQUEMA 16

### 1.4.4.3 REDUCCIÓN DE LA 4-HIDROXIPIRROLIDIN-2-ONA.

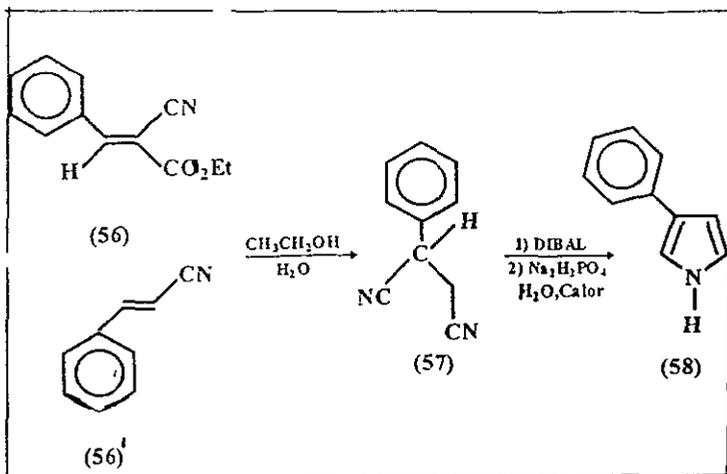
Al hacer reaccionar el fenilacetoacetato de etilo (51) con dimetilamina (52), se forma la N,N-dimetilfenilacetoacetamida (53), la cual al ser irradiada con luz ultravioleta da lugar a la 2-hidroxipirrolidin-2-ona (54) con buenos rendimientos. Al reducir el compuesto con hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano (LiAlH<sub>4</sub>/THF) a una temperatura de 0°C, se forma el 1-metil-3-fenilpirrol(55)<sup>6</sup> con un rendimiento del 47%<sup>7</sup>.



ESQUEMA 17

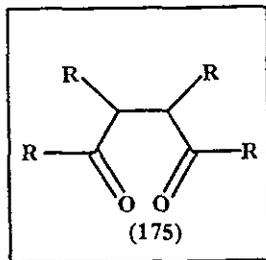
### 1.4.4.4 REACCIÓN CON SUCCINONITRILOS.

En otro ejemplo de la reacción de Paal Knorr, el  $\alpha$ -cianocinamato de etilo (56) ( o bien con el cinamanonitrilo (56) ) se hace reaccionar con cianuro de potasio, para que a través de una adición-1,4 se forme el producto de adición (57). Al reducir parcialmente el compuesto (57) con el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) se obtiene la 1,4-diimina, la cual al ser hidrolizada con el fosfato monobásico de sodio en agua, produce el 3-fenilpirrol (58) con un rendimiento del 51%<sup>17</sup>.



ESQUEMA 18

### 1.5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS.



ESQUEMA 19

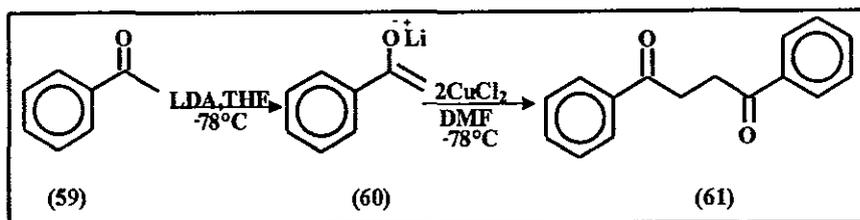
Los compuestos 1,4-dicarbonílicos tienen grupos funcionales carbonilos en posiciones relativas entre sí 1 y 4, como por ejemplo el compuesto (175).

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos son intermediarios claves para llevar a cabo síntesis de diversos productos naturales y de compuestos relacionados con la ciclopentenona, así como los anillos heterocíclicos de 5 miembros con 1 heteroátomo: furano, pirrol y tiofeno a través de la reacción de Paal Knorr.

Las reacciones siguientes son ejemplos de obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos

### 1.5.1 REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN OXIDATIVA.

Existe una gran variedad de métodos sintéticos para obtener 1,4-dicetonas. Por ejemplo tenemos la dimerización oxidativa, la cual es un método de formación de enlaces carbono-carbono muy usado en síntesis orgánica, y el cual consiste en preparar una solución de diisopropilamido de litio con una cetona enonizable en tetrahidrofurano (THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y cloruro cuproso en dimetilformamida, para formar el enolato de la cetona y llevar a cabo la copulación oxidativa.



ESQUEMA 20

El enolato de litio (60) se genera *in situ* a  $-78^{\circ}\text{C}$  a partir de la acetofenona (59), la cuál se hace reaccionar el diisopropilamido de litio (LDA) en tetrahidrofurano (THF). El enolato se hace reaccionar con cloruro cuproso  $\text{CuCl}_2$  en presencia de dimetilformamida (DMF) para obtener la 1,4-difenil-butan-1,4-diona (61) con un rendimiento del 95 %. En la tabla 2 se observa que a medida que la cetona tiene mas sustituyentes, disminuye el rendimiento con el que se obtienen las 1,4-dicetonas, ya que hay al menos átomos de hidrógeno enolizable, así como impedimento estérico.

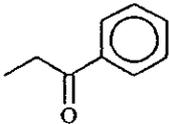
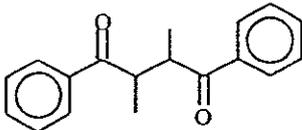
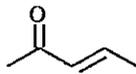
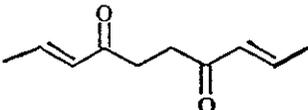
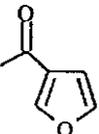
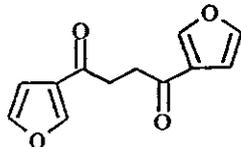
CETONAS	1,4-DICETONAS	REND.
		28 %
		46 %
		41 %

TABLA 2

Otro método hace uso de las sales de cobre<sup>19</sup>. Por ejemplo se usó la acetofenona para ser dimerizada a la 1.4-dicetona con buen rendimiento.

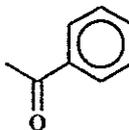
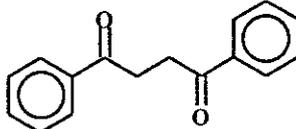
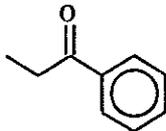
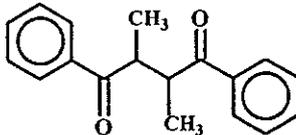
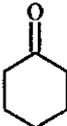
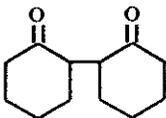
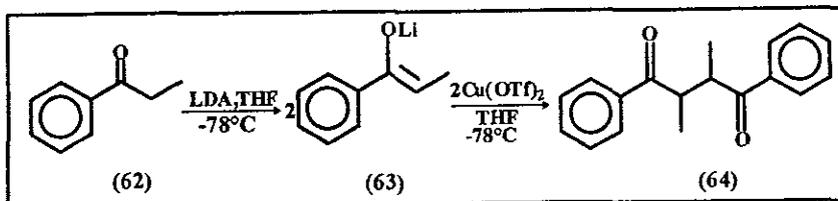
CETONAS	1,4-DICETONAS	REND.
		83 %
		63 %
		73 %

TABLA 3

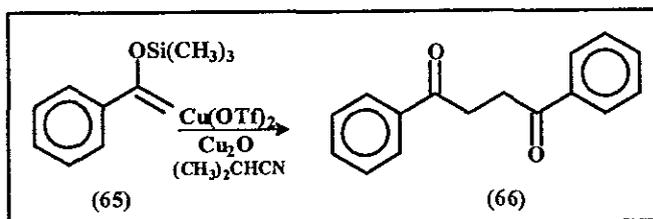
Para obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico se prepara una solución del enolato de litio de la propiofenona (62) en presencia de tetrahidrofurano. Este enolato fue generado a partir de la propiofenona y del diisopropilamido de litio a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y

sobre la sal (63) se adiciona una solución de triflato de cobre  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en presencia de isobutironitrilo a  $-78^\circ\text{C}$ , para obtener 1,4-difenil-2,3-dimetilbutan-1,4-diona (64) con un rendimiento de 80%.



ESQUEMA 21

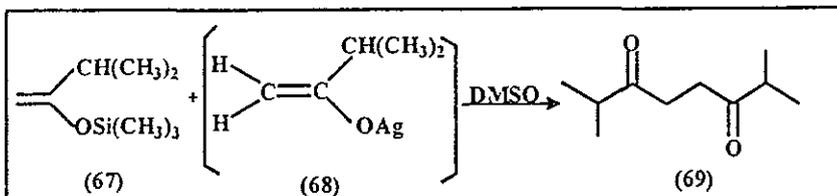
Este resultado muestra que no obstante que la cetona tiene sustituyentes alquilo en el átomo de carbono  $\alpha$ , se lleva a cabo la reacción de dimerización para formar las 1,4-dicetonas correspondientes con buenos rendimientos. Se ha observado que el isobutironitrilo como cosolvente hace más efectiva la reacción de dimerización. Cuando se hizo reaccionar el éter de enol (65) con triflato cúprico  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en presencia de óxido cuproso ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ) en isobutironitrilo a  $0^\circ\text{C}$ , se obtuvo la 1,4-difenil-butan-1,4-diona (66) con un rendimiento del 55%.



ESQUEMA 22

El  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  es un reactivo efectivo para la reacción de copulación oxidativa de los enolatos de cetona y de éteres de silileno para dar lugar a la 1,4-dicetona correspondiente. Yoshihiko Ito<sup>18</sup> reportó la síntesis de 1,4-dicetonas usando éteres de silileno, los cuales se hacen reaccionar con óxido de plata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ), en presencia de dimetilsulfóxido, donde se observa la formación regioespecífica del

intermediario de enolato de plata (68), para obtener la 2,7-dimetil-3,6-octanodiona (69) con un rendimiento del 81%.

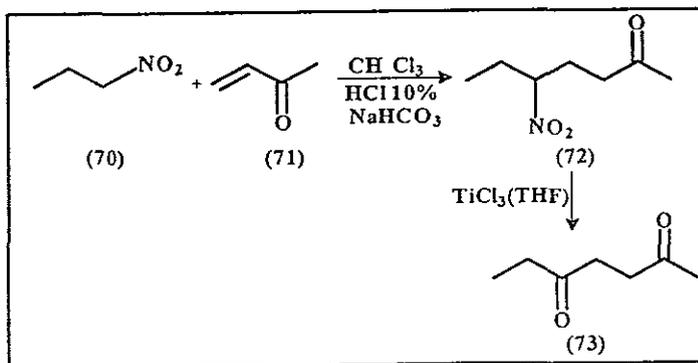


### ESQUEMA 23

#### 1.5.2 REDUCCIÓN DE GRUPOS NITRO A GRUPOS CARBONILOS.

El grupo nitro tiene una gran importancia en síntesis orgánica, ya que a partir de él se pueden obtener aldehidos, cetonas, ésteres, nitrilos y acetales.

La reacción procede a través de un intermediario nitroso, el cual es tautomerizado a la oxima, siendo esta última reducida a la imina correspondiente. Los nitroalquenos son excelentes sustratos para llevar a cabo las reacciones de adición-1,4 (tipo Michael). Esto permite introducir diferentes grupos funcionales en el átomo de carbono  $\beta$ . Por ejemplo, cuando el 1-nitropropano (70) y la diisopropilamina<sup>21</sup> se colocaron en una solución de cloroformo bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionó lentamente la metilvinilcetona (MVC) (71), se obtuvo la 5-nitro-2-heptanona (72) con un rendimiento del 55%. Cuando la 5-nitro-2-heptanona (72) se hizo reaccionar con tricloruro de titanio ( $\text{TiCl}_3$ ) en presencia de tetrahidrofurano (al 20%), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente por 24 horas dio lugar a la 2,5 heptanodiona (73) con un rendimiento del 85%.

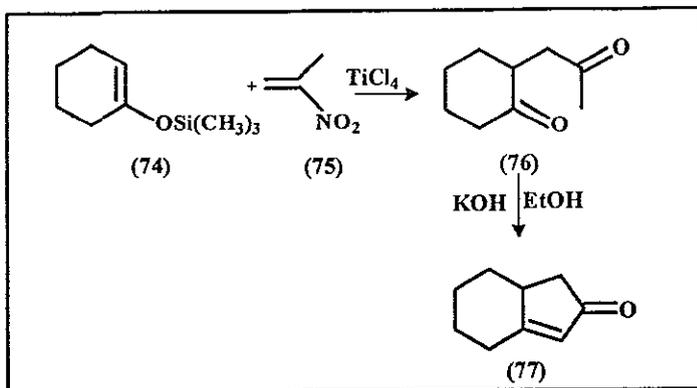


### ESQUEMA 24

### 1.5.3 REACCIÓN DE ADICIÓN MICHAEL DE SILILENOLÉTERES CON NITROOLEFINAS PARA OBTENER 1,4-DICETONAS

#### 1.5.3.1 ETERES DE SILILENOL

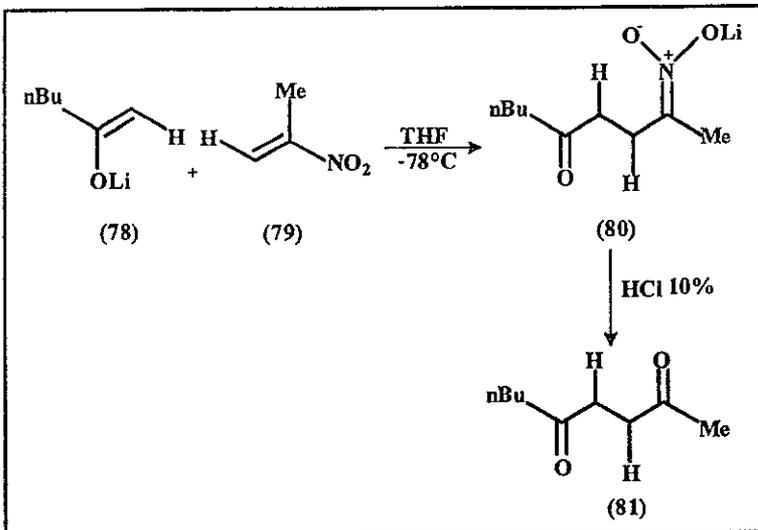
La adición de Michael sobre nitroolefinas conjugadas para obtener compuestos carbonílicos es un método eficiente para llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono. Como los grupos nitroolefínicos tienen un alto potencial sintético, esto los hace ser muy versátiles para llevar a cabo interconversiones de grupos funcionales orgánicos, como por ejemplo en la reacción de Nef. El uso de sililenoéteres<sup>20</sup>, los cuales son compuestos nucleofílicos frente a la nitroolefina, permite obtener el aducto de Michael, que es el sililnitronato, el cual a través de la reacción de Nef produce las 1,4-dicetonas correspondientes. Las 1,4-dicetonas son los precursores potenciales para la obtención de ciclopentanonas, con altos rendimientos. Miyashita y Yanami<sup>22</sup> realizaron la reacción de 1-((trimetilsilil)oxi)-1-ciclohexeno (**74**) con el 2-nitropropeno (**75**) para obtener la 2-(2-oxopropil)ciclohexanona (**76**) con el rendimiento del 83 %. Esta reacción sirve de modelo para que bajo diversas condiciones se puedan obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos (**76**). En la reacción se usa como ácido de Lewis como el tetracloruro de titanio (TiCl<sub>4</sub>), tetracloruro estánico (SnCl<sub>4</sub>), tricloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>) y trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>), dando rendimientos de 83,85 y 70 % respectivamente. Solamente con el trifloruro de boro (BF<sub>3</sub>) no se observó reacción alguna. Se usó el tetracloruro de titanio debido a que es un activador fuerte en las reacciones sililenoéteres y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas para obtener los compuestos 1,4-dicarbonílicos correspondientes.



ESQUEMA 25

### 1.5.3.2 ENOLATOS.

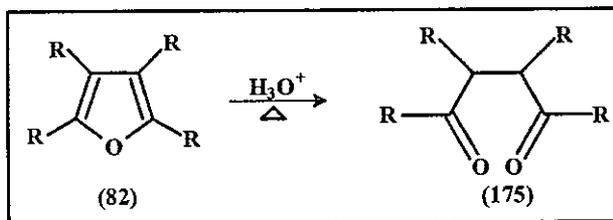
Miyashita y Awen<sup>23</sup> reportan un procedimiento para llevar a cabo la síntesis de 1,4-dicetonas, el cual consiste en la adición-1,4 de enolatos de litio a nitroalquenos, seguida de una hidrólisis ácida del anión nitronato (**79**), para obtener finalmente el compuesto 1,4-dicarbonílico. Los enolatos (**78**) son generados a partir de la cetona correspondiente, al hacerla reaccionar con diisopropilamido de litio (LDA) en presencia tetrahidrofurano (THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se emplearon una gran variedad de nitroalquenos conjugados (**79**) para obtener el aducto de Michael (**80**), el cual cuando se trata con ácido clorhídrico al 10%, a temperatura ambiente durante 4-5 horas, da lugar la 1,4-dicetona (**81**) a través de la reacción de Nef, con rendimientos que van del 60-75%. Las cetonas pueden usarse directamente como sustratos (ver reacción 1.5.3.1), a menos que la transformación sea con los éteres de silifenol. Aunque varios nitroalquenos son fácilmente disponibles a partir de los nitroalcanos, a través de una condensación aldólica con aldehídos y cetonas (reacción de Henry), el presente método es una ruta fácil para obtener las 1,4-dicetonas.



ESQUEMA 26

### 1.5.4 SÍNTESIS DE JASMONAS.

La *cis*-jasmona (88)<sup>24</sup> es un constituyente de la *genus Jasminum* y de la dihidrojasmona, que está presente en aceite de bergamo, el cual es un importante ingrediente en los perfumes. La 1,4-dicetona se puede obtener a partir del furano a través de una reacción de hidrólisis ácida.

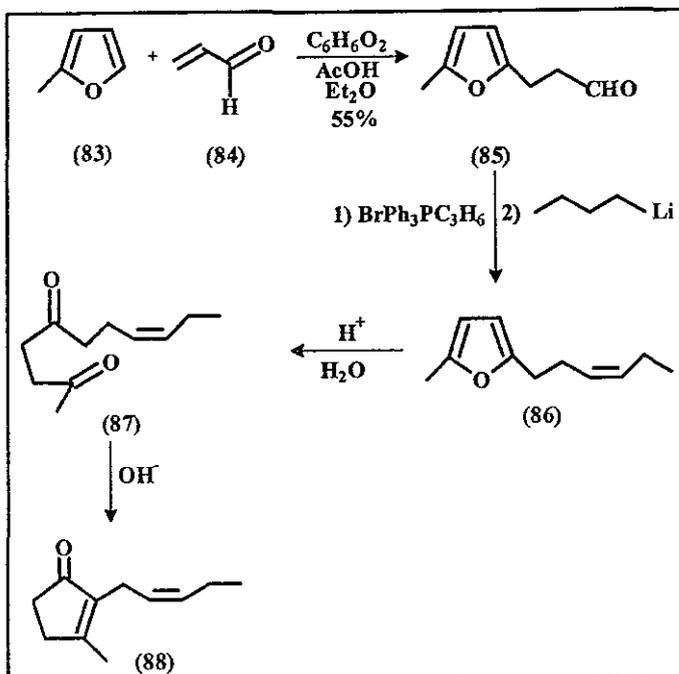


ESQUEMA 27

#### 1.5.4.1 SÍNTESIS DE CROMBIE.

La obtención del 3-(5-metil-2-furil) propionaldehído (85) se llevó a cabo a partir del 2-metilfurano (83) de acuerdo al método de K. Yur've<sup>25</sup>. Este aldehído se hace reaccionar con el bromuro etiltrifenilfosonio, en presencia de *n*-butillitio, para obtener el *cis*-6-(5'-metil-2'-furil)-3-penteno (86). Cuando el furano se hidroliza con ácido acético y ácido sulfúrico, se forma la *cis*-deca-8-en-2,5-diona (87), la cual

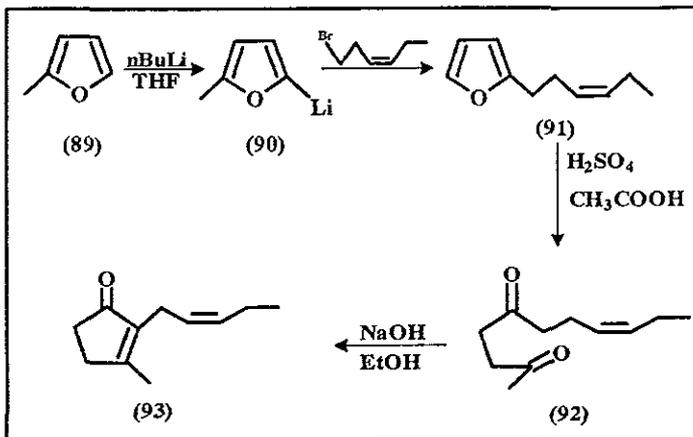
cuando se trata con hidróxido de sodio, da lugar a la *cis*-jasmona (88) con un rendimiento del 88 %.



ESQUEMA 28

#### 1.5.4.2 SÍNTESIS DE BUCHI-WUEST.

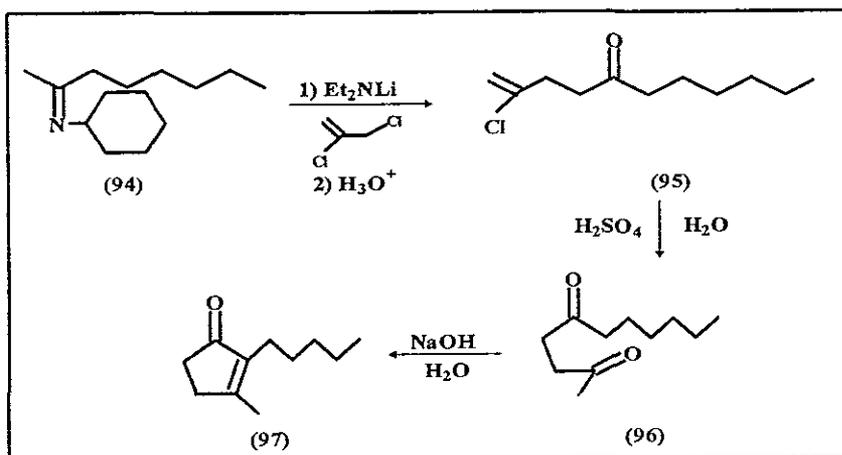
En otro método para obtener la *cis*-jasmona (88), se parte del 2-metil furano (89)<sup>26</sup> el cual se trata con butillitio en THF, para formar el 2-litio-5-metil-furano (90). Al hacer reaccionar el anión (90) con (cis)-1-bromo-3-hexeno, se obtiene el (cis)-5-metil-2-(hex-2'-enil)furano (91). Cuando el furano se trata con una mezcla de ácido acético/ácido sulfúrico, se obtiene la *cis*-8-undecen-2,5-diona (92). Cuando la dicetona (92) se hace reaccionar con hidróxido de sodio, se obtiene la *cis*-jasmona (93) con un rendimiento del 55 %.



ESQUEMA 29

### 1.5.4.3 SÍNTESIS DE CUVIGNY.

Se ha utilizado otra aproximación para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, la cual hace uso de las reacciones típicas de iminas. Cuando se hace reaccionar la N-ciclohexilimina (94) de la 2-octanona con el 2,3-dicloropropeno en presencia del dietilamido de litio, se obtiene el 2-cloro-5-oxo-undeceno (95) con un rendimiento del 73 %. El compuesto (95) se trata con ácido sulfúrico concentrado a  $0^\circ\text{C}$ , para obtener la 1,4-dicetona (96) con un rendimiento del 80 %. Cuando el compuesto (96) se trata con una base, se obtiene la dihidrojasmona<sup>27</sup> (97) con un rendimiento del 80%.



ESQUEMA 30

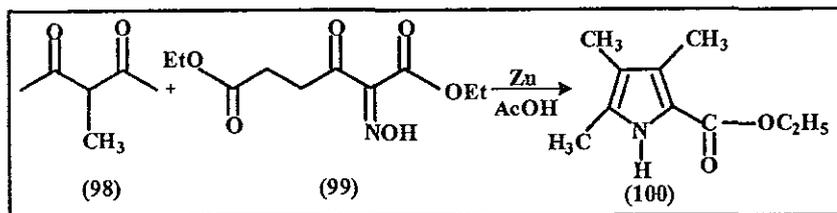
1.5.5 FORMACION DE LOS ENLACES a y c, ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2) Y CARBONO(3)-CARBONO(4).



IIac

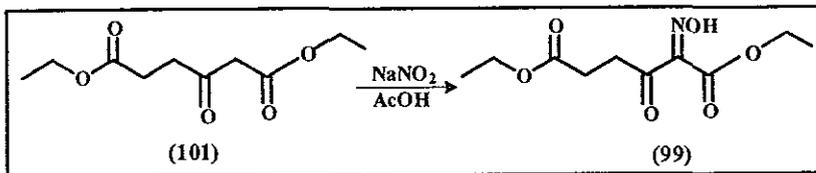
Las reacciones de ciclización en donde se forman los enlaces a y c entre los átomos de Nitrógeno-Carbono 2 y Carbonos 3 y 4 son ejemplos de la síntesis de Knorr.

Por ejemplo, cuando la 3-metil-2,4-pentadiona **(98)**<sup>28</sup> se hizo reaccionar con el 2-oximinio-3-oxoadipato de dietilo **(99)**, en presencia de ácido acético, acetato de sodio y zinc metálico, se obtuvo el 2-etoxicarbonil-3,4,5-trimetilpirrol **(100)** con un rendimiento del 40%.



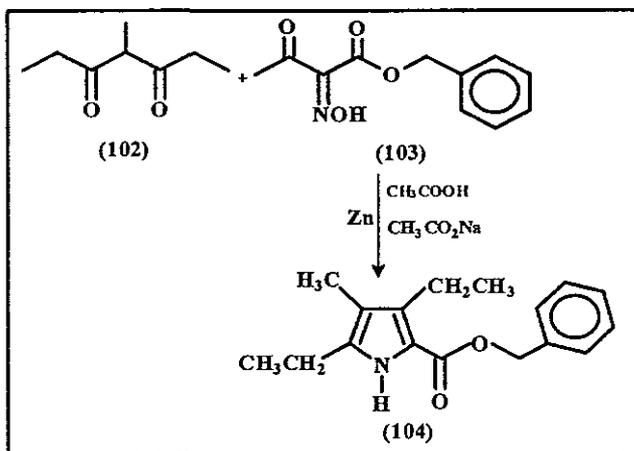
ESQUEMA 31

El 2-oximinio-3-oxo-adipato de etilo **(99)** se obtuvo a través de la reacción de nitrosación del 3-adipato de dietilo, al tratar el compuesto **(101)** con nitrito de sodio en presencia de ácido acético.



ESQUEMA 32

Por ejemplo, sí se coloca la 4-metilheptan-3,5-diona (102) en ácido acético, y se adiciona la oxima del acetoacetato de bencilo (103) en ácido acético, la cual se mezcla con zinc en polvo y acetato de sodio anhidro a 70°C, y se calienta a reflujo por una hora, se obtiene el 3,5-dietil-4-metilpirrol-2-carboxilato de bencilo (104) con un rendimiento de 10%<sup>29</sup>.



ESQUEMA 33

Es importante señalar que en esta reacción se genera *in situ* una  $\alpha$ -aminoacetona a partir de la oxima, presentando dicha cetona un centro nucleofílico (el grupo amino) y un centro electrofílico (el grupo carbonilo). La reacción de ciclización se da al reaccionar dicha  $\alpha$ -aminoacetona con el compuesto 1,3-dicarbonílico, el cual provee un grupo carbonilo electrofílico y un carbón nucleofílico.

En general la reacción de condensación de Knorr involucra la interacción entre compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos y compuestos 1,3-dicarbonílicos. Estas condensaciones involucran enaminas como intermediarios, las cuales pueden ser aisladas en condiciones especiales.

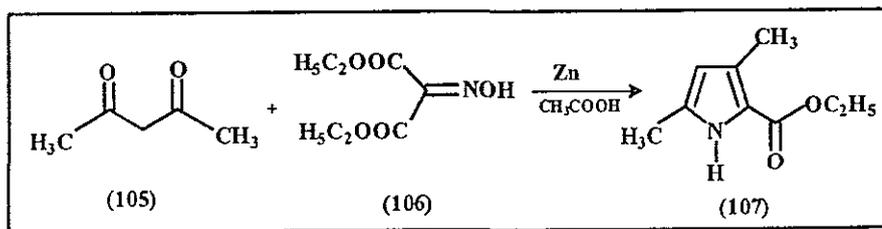
### 1.5.6 FORMACIÓN DE LOS ENLACES a y b ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2) Y CARBONO(4)-CARBONO(5).



IIad

En estas reacciones de ciclización se forman los enlaces a y b entre los átomos de Nitrógeno-Carbono (2) y Carbono (4) y (5). El fragmento del carbono 3 se une para formar un enlace con el Carbono (2) - Nitrógeno, para que al final se lleve a cabo la ciclización del pirrol como en el caso de la síntesis de Paal-Knorr, en donde el nitrógeno es el nucleófilo y el carbono 3 es el electrófilo. Como se puede observar se presenta una doble funcionalidad en los dos fragmentos: una para que se lleve a cabo la ciclización y otra para que se lleve a cabo la aromatización. Ejemplos de compuestos con esta funcionalidad son: los compuestos 1,3-dicarbonílicos y los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Así, si a una solución de la 2,4-pentanodiona (**105**) en ácido acético se le adiciona acetato de sodio y zinc en polvo a 80°C, y posteriormente se le agrega una solución de oximino malonato de dietilo (**106**) en ácido acético durante 40 minutos y después se calienta a 100°C, se obtiene el 2-carbetoxi-3,5-dimetilpirrol (**107**) con un rendimiento de 60 %.



ESQUEMA 34

1.5.7 FORMACIÓN DE LOS ENLACES  $\beta$  y  $\gamma$  ENTRE LOS ÁTOMOS CARBONO(2)-CARBONO(3) Y CARBONO(4)-CARBONO(5).

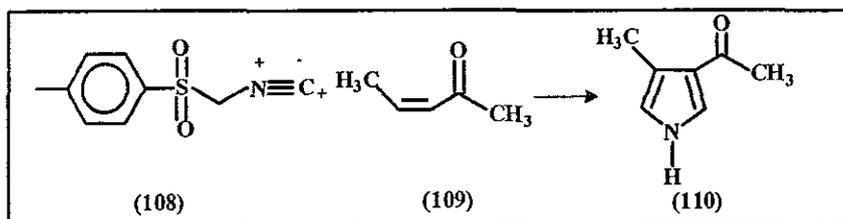


IIbd

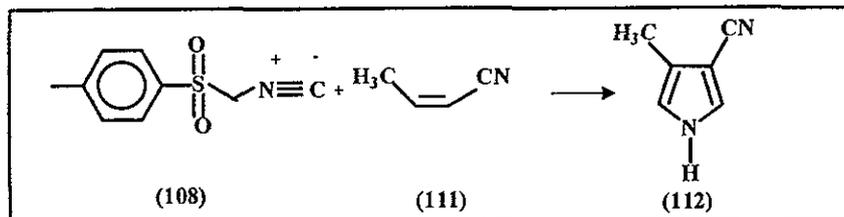
Las reacciones de ciclización en las que se forman los enlaces Carbono 2-Carbono 3 y Carbono 4 - Carbono 5, son las condensaciones con catálisis básica del isocianato de tosilmetilo con alcanos sustituidos con grupos aceptores de electrones. La aromatización se da gracias a la eliminación del ácido bencensulfónico. Esta estrategia puede ser aplicada para llevar a cabo la síntesis de pirroles 2,3,4-trisustituídos, usando un isocianato de tosilmetilo o S-metil tioimidatos de N-tosilmetilo.

Por ejemplo, en las reacciones del isocianato de tosilmetilo<sup>31</sup> con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (éteres o nitrilos) se forman los 3-acilpirroles correspondientes (o bien los -3-carboxilatos pirroles o 3-cianopirroles respectivamente) ver esquema 35.

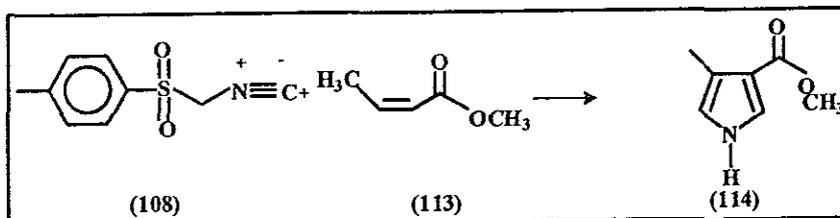
OBTENCIÓN DE 3-ACILPIRROLES



OBTENCIÓN DE 3-CIANOPIRROLES

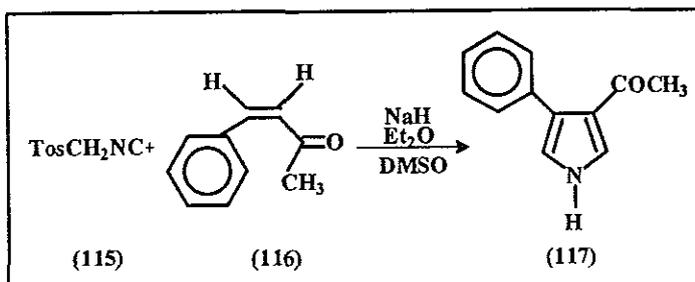


## PIRROLES -3-CARBOXILATOS



**ESQUEMA 35**

Por ejemplo, a una mezcla del isocianato de tosilmetilo (115) y la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (116) en éter dietílico y dimetilsulfóxido, se adiciona hidruro de sodio en éter dietílico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 15 minutos, obteniéndose el 3-metoxicarbonil-4-fenil-pirrol<sup>32</sup> (117) con un rendimiento del 70 %.

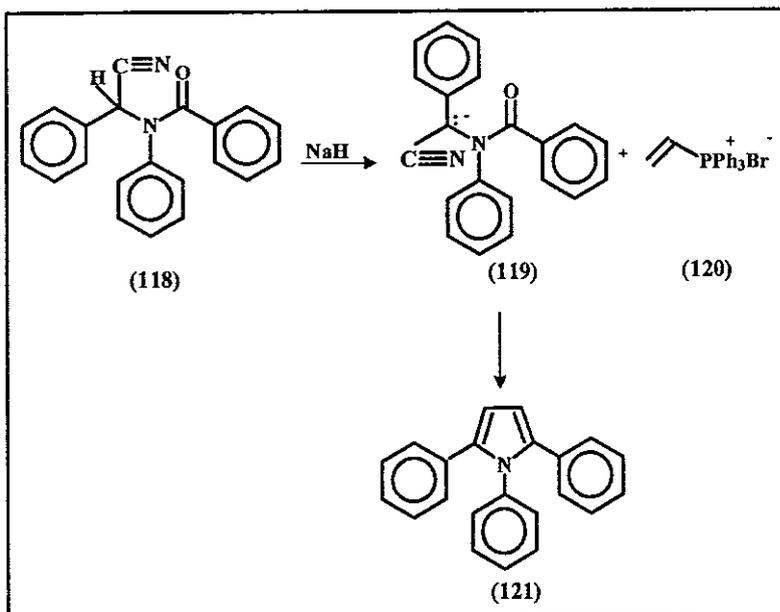


**ESQUEMA 36**

Se pueden obtener los 2,5-diarilpirroles a partir de las  $\alpha$ -cianoamidas y sales de vinil fosonio. Las reacciones proceden a través de una reacción de adición nucleofílica de la sal de vinilfosonio, seguida de una ciclización intramolecular de tipo Wittig<sup>35</sup>.

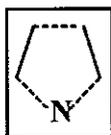
Así, el análogo de Reissert (118) en dimetilformamida, se adiciona a una solución de hidruro de sodio bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se le

adiciona una solución de bromuro de viniltrifenilfosfonio (**119**) en dimetilformamida, para obtener el 1,2,3-trifénilpirrol (**121**)<sup>36</sup> con un rendimiento del 100 %.



ESQUEMA 37

1.5.8 FORMACIÓN DE LOS ENLACES a, c y a ENTRE LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO-CARBONO(2), CARBONO(3)-CARBONO(4) Y CARBONO(5)-NITRÓGENO.



IIace

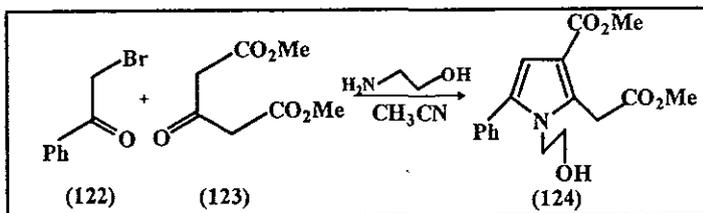
A este tipo pertenece la síntesis de Hantzsch. La reacción es similar a la síntesis de Knorr en cuanto a la adición de las  $\alpha$ -haloacetonas y los  $\alpha$ -haloaldehídos (tales como el 1,2-dicloroacetato de etilo, el 1,2-dibromoacetato etilo ó el 1,2-dicloroetil

éter) y compuestos dicarbonílicos. Se cree que la etapa inicial de estas reacciones consiste en la formación de la enamina estabilizada, por la reacción entre la amina y el compuesto dicarbonílico. Una ambigüedad estructural se presenta cuando hay competencia entre la alquilación del Carbono y el Nitrógeno de la enamina.

### 1.5.8.1 SÍNTESIS DE HANTZSCH.

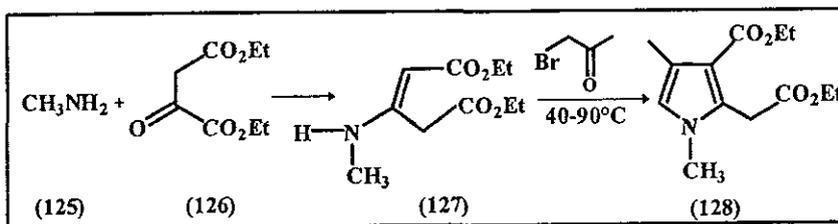
En esta reacción se utilizan como materias primas  $\alpha$ -haloaldehídos (ó  $\alpha$ -haloacetonas), amoniaco (o una amina primaria) y un compuesto 1,3-dicarbonílico. Esta es una reacción muy útil, pero tiene la desventaja de que se pueden formar pirroles isoméricos, dependiendo del orden de adición de los reactivos.

a) La amina se adiciona a la mezcla de los compuestos  $\alpha$ -halocarbonílico y el 1,3-dicarbonílico, en condiciones no acuosas<sup>33</sup>:



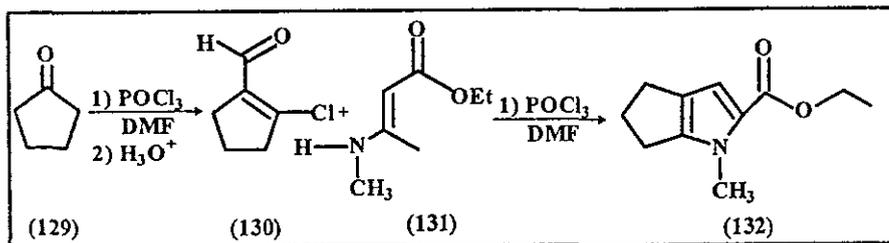
ESQUEMA 38

b) Se mezclan previamente la amina y el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico y posteriormente se adiciona la  $\alpha$ -haloacetona<sup>37</sup>.



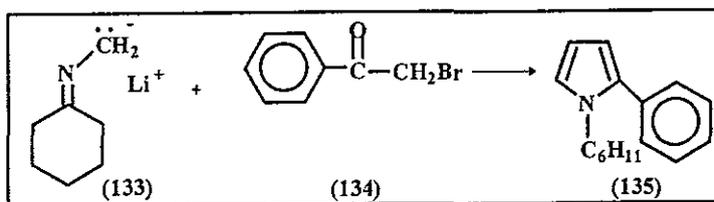
ESQUEMA 39

Al hacer reaccionar el 2-cloro-1-ciclopentencarboxaldehído (130) con el N-metilglicinato de etilo (131) se obtiene el pirrol correspondiente (132) con un rendimiento del 45%.<sup>38</sup>



ESQUEMA 40

Se pueden obtener pirroles di y trisustituídos a través de las sales de litio de bases de Schiff<sup>36</sup>, las cuales se hacen reaccionar con  $\alpha$ -halocetonas. El tipo de sustitución del pirrol depende de los grupos unidos con la base de Schiff y a la  $\alpha$ -halocetona. Por ejemplo, la reacción de la sal de litio de la etilenciclohexilamina (133) con la  $\alpha$ -bromoacetofenona (134) permite obtener el 2-fenil-N-ciclohexilpirrol (135) con un rendimiento del 51%.



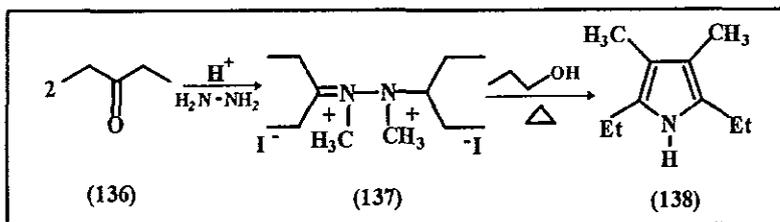
ESQUEMA 41

### 1.5.8.2 SÍNTESIS DE PILOTY.

Por calentamiento de azinas de cetonas enolizables, con catálisis ácida (usando cloruro de zinc o ácido clorhídrico) se obtiene el pirrol correspondiente.

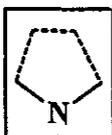
Cuando la dietilcetazina se trató con yoduro de metilo<sup>37</sup>, bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente por cinco días, se obtuvo el yoduro de N-metildietilcetazinio (137) con un rendimiento del 98 %. El compuesto (137) se hizo

reaccionar con 1-propanol para obtener, finalmente por medio de una destilación, el 2,5-dietil-3,4-dimetilpirrol (**138**) con un rendimiento del 38 %.



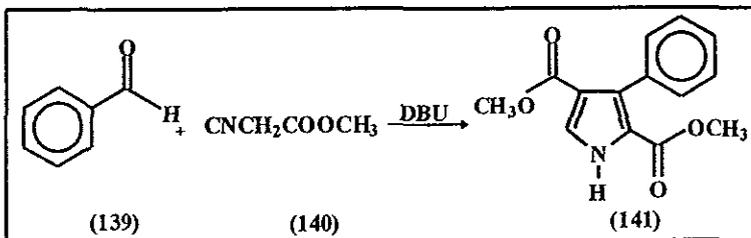
ESQUEMA 42

1.6 FORMACIÓN DE LOS ENLACES b, c y b' CARBONO(2)-CARBONO(3), CARBONO(3)-CARBONO(4) Y CARBONO(4)-CARBONO(5).



IIIbcd

Este es un tipo único de reacción, el cual se lleva a cabo a través de la condensación 2:1 entre un isocianato de alquilo con un aldehído. Un mecanismo de reacción probable es a través de una adición conjugada, seguida de una ciclización aniónica. Por ejemplo, en la reacción de condensación del benzaldehído (**139**) con isocianato de metoxicarbonil metilo (**140**)<sup>38</sup> en THF, usando como base DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-7-undeceno) se obtiene el 2,4-dimetoxicarbonil-3-fenilpirrol (**141**) con un rendimiento del 50 %.

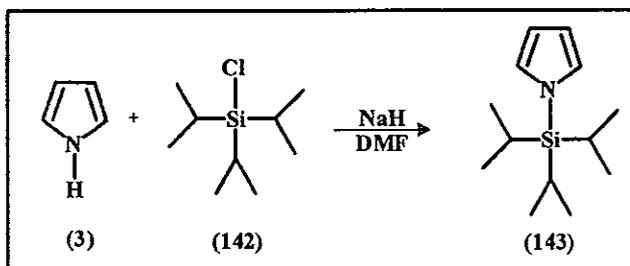


ESQUEMA 43

## 1.7 REACCIONES PARA OBTENER PIRROLES 3-SUSTITUÍDOS.

### 1.7.1 SINTESIS DIRIGIDAS POR IMPEDIMENTO ESTERICO USO DEL GRUPO TRIISOPROPILSILICIO.

Corey sugirió el uso del N-(trisisopropilsilil)-pirrol (pirrol TIPS), en el cual la presencia de un grupo voluminoso (trisisopropilsililo) evita el ataque electrofílico en la posición  $\alpha$  del pirrol por impedimento estérico. El pirrol-TIPS (**143**) se prepara a partir de la sal de potasio (o sodio) del pirrol y del cloruro de trisisopropilsilicio (**142**).

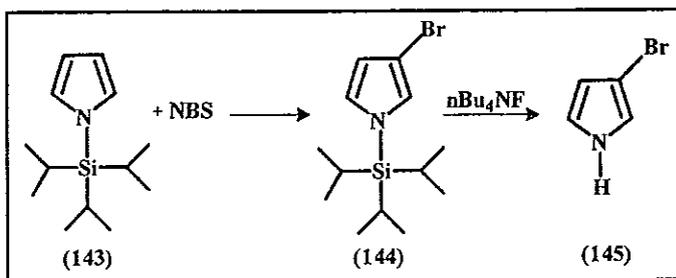


ESQUEMA 44

El uso de pirrol-TIPS esta ejemplificado en las reacciones siguientes:

a) Halogenación.

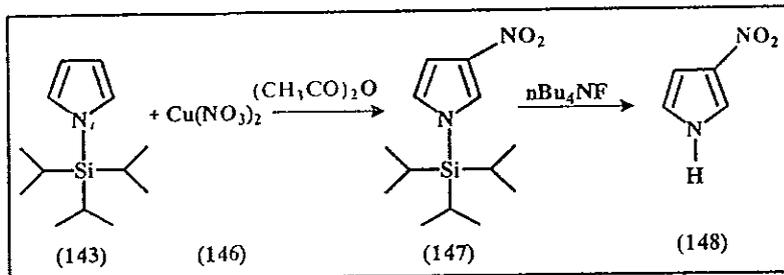
Gilow y Burton<sup>4</sup> reportaron la reacción del pirrol-TIPS con 1 equivalente de N-bromosuccinimida (NBS), a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , a través de la cuál se obtiene el 3-bromo-1-pirrol-TIPS (**144**) con 96 % de rendimiento. La eliminación del grupo trisisopropilsililo se lleva a cabo empleando el fluoruro de tetra n-butilamonio.



ESQUEMA 45

b) Nitración.

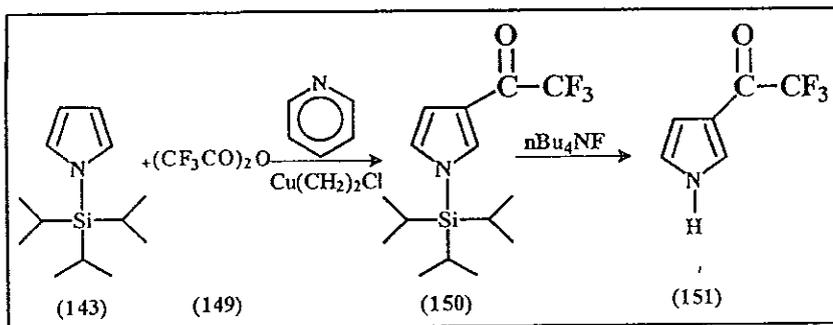
La nitración del pirrol-TIPS (**143**) a 23°C con nitrato de acetilo, el cual se obtiene a partir del nitrato cúprico con anhídrido acético, da lugar a una mezcla del 3-nitro-1-(trisisopropilsilil)pirrol (**147**) con un rendimiento del 77 % y del 2-nitropirrol (**148**).



ESQUEMA 46

c) Trifluoroacetilación.

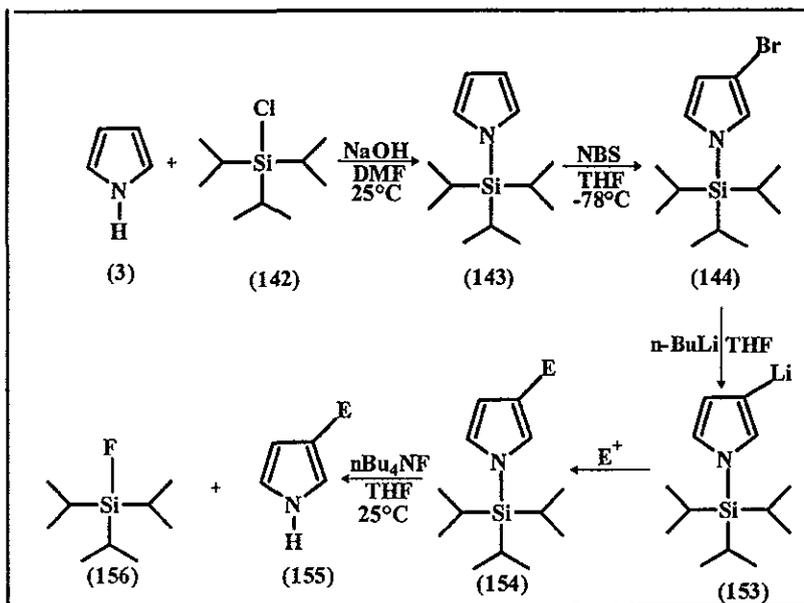
Cuando se hace reaccionar el pirrol-TIPS (**143**) con anhídrido trifluoroacético (**149**) en presencia de piridina, se obtiene el 3-trifluoroacetil-1-(trisisopropilsilil)pirrol (**150**) con un rendimiento de 30%, llevándose a cabo la desprotección con el fluoruro de tetra n-butilamonio en dimetilformamida (DMF), para obtener el 3-(trifluoroacetil)pirrol (**151**).



ESQUEMA 47

Este derivado 3-bromado experimenta un intercambio rápido metal halógeno (transmetalación) con el *n*-butillitio en presencia de tetrahidrofurano, para formar el compuesto 3-litiotriisopropilsililpirrol (**153**). El pirrol litiado en la posición 3, al ser tratado con un agente electrofílico, como el yoduro de metilo, (ó el cloruro de acetilo, ó la dimetilformamida) da lugar al compuesto correspondiente (**154**).

Al hacer reaccionar el compuesto (**154**) con el fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (*n*Bu<sub>4</sub>NF) en tetrahidrofurano, se forma el fluoruro de triisopropilsilicio y el pirrol 3-sustituido <sup>7</sup> correspondiente (**155**) con rendimientos del 50 al 70%.



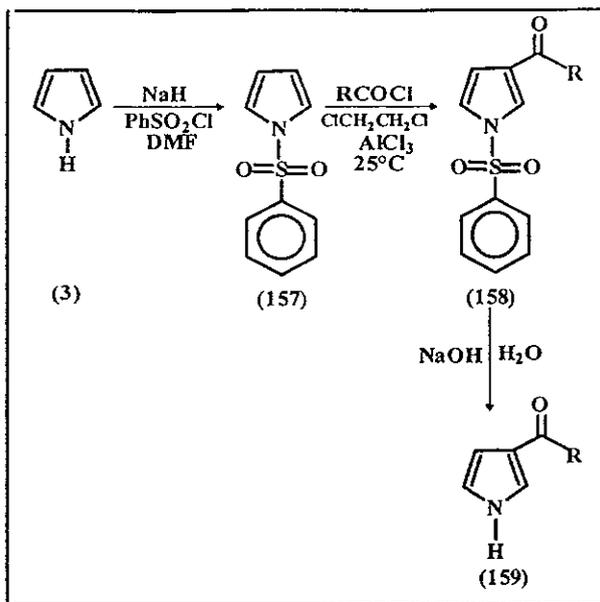
### 1.7.2 REACCIÓN CON EL CLORURO DE BENCENSULFONILO.

El grupo bencensulfonilo se puede introducir en la posición 1 del pirrol (**3**). La presencia de dicho grupo, da lugar a una disminución en la reactividad del anillo heterocíclico.

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

La reacción de acilación se puede llevar a cabo utilizando catalizadores tales como el tricloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ), el tetracloruro de titanio ( $\text{TiCl}_4$ ) y el cloruro férrico ( $\text{FeCl}_3$ ).

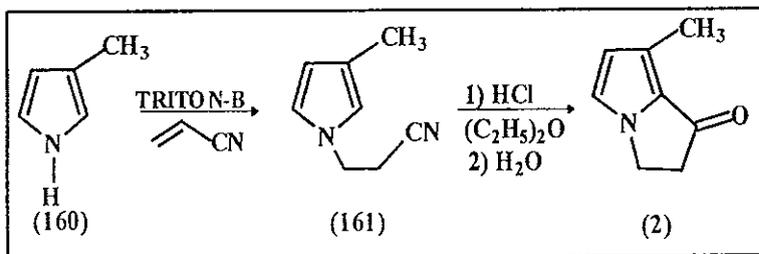
La formación del 1-bencensulfonilpirrol (**157**), se lleva cabo al hacer reaccionar el cloruro de bencensulfonilo con el pirrol (**3**), en presencia del hidruro de sodio en dimetilformamida, para formar el compuesto correspondiente (**157**). El grupo bencensulfonilo, aparte del impedimento estérico, disminuye la reactividad del anillo heterocíclico, debido a la formación del grupo sulfonamida. Al hacer reaccionar el compuesto con los agentes acilantes como los cloruros de ácido ( $\text{RCOCl}$ ) ó los anhídridos de ácido  $(\text{RCO})_2\text{O}$  en presencia de tricloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) como catalizador y de dicloroetano como disolvente, se forma el compuesto 3-acil-1-bencensulfonilpirrol (**158**). El grupo bencensulfonilo es removido fácilmente mediante una reacción de hidrólisis básica, produciendo el pirrol 3-sustituido (**159**) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.



ESQUEMA 49

### 1.7.3 SÍNTESIS DESCRITAS PARA OBTENER LA DANAIDONA.

Hasta el momento en el que se desarrollo este trabajo solo se habia descrito la síntesis de J. Meinwald y C. Meinwald<sup>2</sup>, quienes utilizaron como materia prima el 3-metilpirrol (**160**), el cual se hizo reaccionar con el compuesto (**161**), a través de una reacción de cianoetilación, usando triton B como base para que favorezca la reacción de adición-1,4 (tipo Michael) y se obtenga el N-cianoetil-3-metilpirrol (**161**) con un rendimiento del 60 %. Después se realizo una ciclización en medio ácido con cloruro de hidrógeno en éter anhidro, para que a través de una reacción de S<sub>E</sub>A y una posterior hidrólisis se obtuviera la 2,3-dihidro-7-metil-1-H-pirrolizidin-1-ona (**2**) con un rendimiento de 60 %.

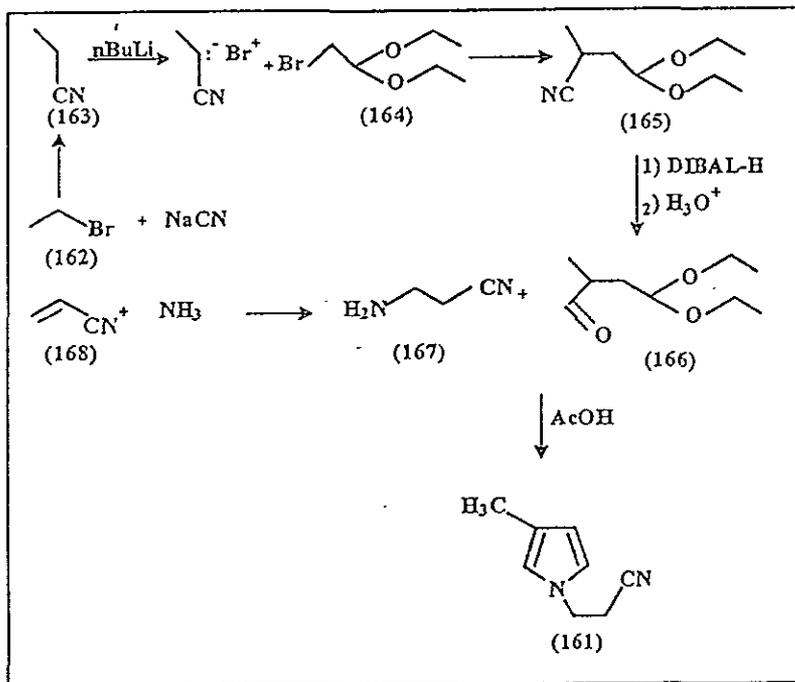


ESQUEMA 50

## 2.- HIPOTESIS.

Comprobar la viabilidad experimental de las siguientes rutas sintéticas para obtener el 1-cianoetil-3-metilpirrol, un intermediario clave para obtener la Danaidona.

### 2.1 RUTA SÍNTETICA PROPUESTA. (A)

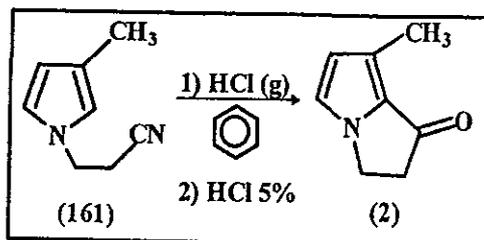


ESQUEMA 51

La ruta sintética utiliza como materia prima el bromuro de etilo (**162**) el cual al hacerlo reaccionar con cianuro de sodio, a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) da lugar a propionitrilo (**163**).

Al tratar el propionitrilo (**163**) con n-butillitio en THF y HMPA, se forma la base conjugada correspondiente y después se adiciona el dietilacetal del bromo acetaldehído (**164**) para que se lleve a cabo una reacción de alquilación para dar lugar al 4,4-dietoxi-2-metilbutironitrilo (**165**).

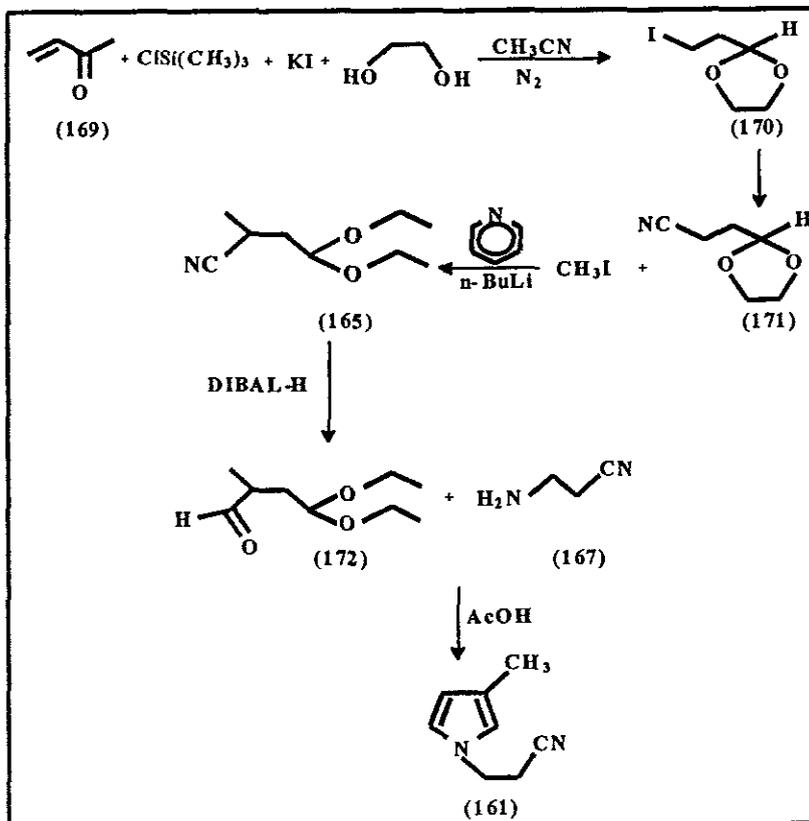
Al reducir parcialmente el nitrilo (**165**) con el hidruro de diisobutilaluminio, seguida de una hidrólisis, se obtendrá el compuesto 1,4-dicarbonílico correspondiente, el monoacetal del  $\alpha$ -metilsuccinaldehído (**166**). Al tratar el compuesto (**166**) con el  $\beta$ -aminopropionitrilo, bajo condiciones de la reacción de Paal Knorr, dara lugar al pirrol (**161**), el 1-(2-cianoetil)-3-metilpirrol, el cual, de acuerdo a la síntesis de Meinwald, se obtiene la Danaidona (**2**). Así la ruta sintética propuesta constituye una síntesis total formal de la Danaidona<sup>2</sup> (**2**).



ESQUEMA 52

## 2.2 RUTA SÍNTETICA PROPUESTA B.

En la otra ruta sintética se utiliza como materia prima la acroleína, la cual se transforma en el 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano (**170**), de acuerdo al procedimiento descrito por G. Larson y R. Klesse<sup>40</sup>. Al tratar el yodo acetal (**170**) con cianuro de sodio, se lleva a cabo una reacción de S<sub>N</sub>2 para obtener el nitrilo acetal (**171**), el 2-(2-cianoetil-1,3-dioxolano). Cuando el nitrilo acetal (**171**) se trata con n-butililitio para formar la base conjugada correspondiente, a la cual se le adiciona el yoduro de metilo para obtener el nitriloacetal metilado (**165**) (el 2-(2-ciano-2-metil)etil)-1,3-dioxolano). La reducción del compuesto (**165**) con el hidruro de diisobutilaluminio, seguida de una hidrólisis ácida, dará lugar al monodietilacetal del  $\alpha$ -succinaldehído (**172**), el cual no se aísla, sino que inmediatamente se hace reaccionar con el  $\beta$ -aminopropionitrilo (**167**), para que bajo condiciones de la reacción de Paal Knorr de lugar al pirrol (**161**).



ESQUEMA 53

### 3. RESULTADOS Y DISCUSION.

#### 3.1 SÍNTESIS DE PROPIONITRILLO (163).



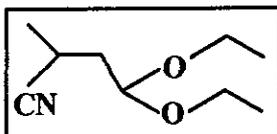
La reacción entre el bromoetano (**162**) y el cianuro de sodio en presencia de dimetilsulfoxido (DMSO), bajo atmósfera de nitrógeno, dio el propionitrilo (**163**), el cual se obtuvo con un rendimiento del 58 %. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

#### Espectro No. 1

IR: Enlace Carbono-Nitrógeno del grupo nitrilo  $2200\text{ cm}^{-1}$

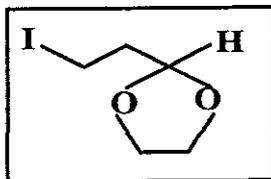
Enlace Carbono-Hidrógeno  $2960\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$

#### 3.2 SÍNTESIS NITRILLO ACETAL(165).



La reacción entre el propionitrilo (**163**), el 2'-bromoetil-1,3-dioxolano y el n-butillitio a  $-78^{\circ}\text{C}$ , para formar el cetal alquilado (**165**) procedió, pero el producto se obtuvo con un rendimiento bajo debido a la alta volatilidad del nitrilo y del producto. Ante este resultado se decidió cambiar a la ruta propuesta B (esquema 53).

#### 3.3 SÍNTESIS DE 2-(2-YODOETIL)-1,3-DIOXOLANO (170).



Este yodo-acetal (**170**) se obtuvo a partir de la acroleína (**169**), la cual se hizo reaccionar con cloruro de trimetilsilicio, yoduro de potasio y etilenglicol, para obtener el 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano (**170**), con un rendimiento de 80 %. El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas.

### Espectro 2

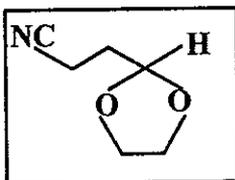
IR: Enlace Carbono-Hidrógeno  $2880\text{ cm}^{-1}$   
Enlace O-C-O del acetal  $2790\text{ cm}^{-1}$   
Enlace C-H del Metileno  $1440\text{ cm}^{-1}$ ,  $740\text{ cm}^{-1}$   
Enlace Carbono-Yodo  $670\text{ cm}^{-1}$

### Espectro 3

RMN- $^1\text{H}$ :

3.2 ppm, señal triplete, 2H; metileno  $\alpha$  al yodo  
2.2 ppm, señal triplete dobleteado, 2H; metileno  $\beta$  al yodo  
4.9 ppm, señal triplete, 1H; hidrogeno del cetal  
3.85 ppm, señal triplete dobleteado, 4H; metilenos del cetal

### 3.4 SÍNTESIS DE 2-(2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (171)



La reacción entre el 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano (**170**) y el cianuro de sodio en presencia de dimetilsulfoxido como disolvente, permitió para obtener el 2-(2-cianoetil)-1,3-dioxolano (**171**), con un rendimiento de 57.74%. El producto se identificó con base a sus propiedades espectroscópicas.

#### Espectro 4

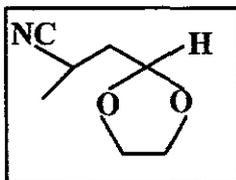
- IR: Enlace Carbono-Nitrógeno del grupo nitrilo  $2200\text{ cm}^{-1}$   
Enlace Carbono-Oxígeno-Carbono del grupo acetal  $1150\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$   
Enlace Carbono Hidrógeno  $2880\text{ cm}^{-1}$   
Enlace Cetal  $2790\text{ cm}^{-1}$

#### Espectro 5

RMN- $^1\text{H}$ :

- 2.4 ppm, señal triplete, 2H; metileno  $\alpha$  al nitrilo  
2.0 ppm señal triplete dobleteado, 2H; metileno  $\beta$  al nitrilo  
4.9 ppm, señal triplete, 1H; hidrógeno base del cetal  
3.9 ppm señal triplete dobleteado, 4H; metilenos del cetal

### 3.5 SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO (165).



La reacción de alquilación se llevó a cabo generando *in situ* el diisopropilamido de litio (LDA) a partir de la diisopropilamina y el n-butillitio, y una vez que se generó el LDA se adiciono el cianocetal (**171**) y posteriormente el yoduro de metilo. Después de llevar a cabo varias pruebas, se determino que el siguiente orden de adición fue el adecuado: primero se forma el carbanión al adicionar a la solución del nitrilo acetal (**171**) y después se adiciona a un segundo matraz que contenga el yoduro de metilo. Se obtuvo el 2-((2'-ciano-2'-metil)etil)-1,3-dioxolano (**165**) con un rendimiento de 65.4%. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

### Espectro 6

IR: Enlace Carbono-Hidrógeno-Saturado ( $sp^3$ ) 2800-2900  $cm^{-1}$ .

Enlace Carbono-Nitrógeno del grupo nitrilo ( $sp^2$ ) 2200  $cm^{-1}$

Enlace Carbono-Hidrogeno Metileno 1400-1450  $cm^{-1}$ ,

Enlace Cetal 2795  $cm^{-1}$

### Espectro 7

RMN- $^1H$ :

1.35 ppm, señal de doblete, integra para 3H; Metilo

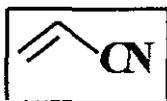
2.0 ppm, señal multiplete (sextuplete), integra para 1H; Hidrógeno  $\alpha$  al nitrilo

1.8 ppm, señal triplete, integra para 2H; Metileno  $\beta$  al nitrilo

5.0 ppm, señal triple, integra para 1H; Hidrógeno base del cetal

3.9 ppm, señal triplete dobleteado, integra para 4H. Metilenos del cetal cíclico.

### 3.6 ACRILONITRILLO (156).

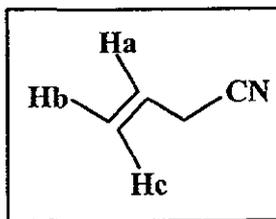


El acrilonitrilo se purificó por medio de una destilación para utilizarlo puro como materia prima en la obtención del  $\beta$ -aminopropionitrilo (167).

### Espectro 10

IR: Enlace doble C=C Ligadura 950  $cm^{-1}$

Enlace Carbono-Nitrógeno del grupo CN 2200  $cm^{-1}$



## Espectro 11

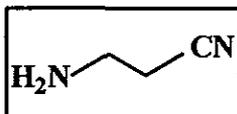
### RMN-<sup>1</sup>H

a 5.68 ppm, señal Hidrógeno (Ha), integra para un hidrógeno, doble de doble,  $J_{cis}$  de 11.6883 Hz y  $J_{trans}$  de 17.982 Hz, Hidrógeno (Ha).

a 6.08 ppm, señal Hidrógeno (Hb), integra para un hidrógeno, doble de doble,  $J_{cis}$  de 11.6883 Hz y  $J_{gem}$  de 0.8991 Hz, Hidrógeno (Hb).

a 6.24 ppm, señal Hidrógeno (Hc), integra para un hidrógeno, doble de doble,  $J_{trans}$  de 17.982 Hz y  $J_{gem}$  de 0.8991 Hz, Hidrógeno (Hc).

### 3.7 SÍNTESIS DE $\beta$ -AMINOPROPIONITRILLO(167).



La reacción entre el acrilonitrilo (**168**) y el hidróxido de amonio dio lugar al  $\beta$ -aminopropionitrilo (**167**), el cual se obtuvo con buenos rendimientos, siempre y cuando se adicione lentamente el hidróxido de amonio, se controle adecuadamente la temperatura y se lleve a cabo una buena destilación a presión reducida para separarlo de los subproductos (aminas secundarias y terciarias). El  $\beta$ -aminopropionitrilo (**155**), se obtuvo con un rendimiento del 67.7%. El producto se caracterizo en base sus propiedades espectroscópicas.

### Espectro 8

IR: Enlace Nitrógeno-Hidrógeno a  $3500\text{ cm}^{-1}$

Enlace Carbono de Metileno-Nitrógeno  $2850\text{ cm}^{-1}$

Enlace Carbono-Nitrógeno del grupo nitrilo  $2250\text{ cm}^{-1}$

Enlace Carbono Hidrógeno Metileno  $1470\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ ,  $720\text{ cm}^{-1}$

## Espectro 9

RMN-<sup>1</sup>H:

1.6 ppm, señal singulete, 2H; Metileno α al amino

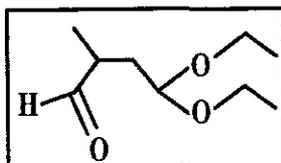
1.6 ppm, señal de singulete, 2H; Metileno β al nitrilo

2.4 ppm, señal triplete, 2H; Hidrógenos del metileno α

2.9 ppm, señal triplete, 2H; Hidrógenos del metileno β

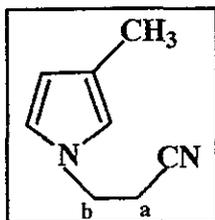
1.6 ppm señal de intercambio con agua deuterada; Nitrógeno-Hidrógeno

### 3.8 SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO-CETAL(172).



La reacción se lleva cabo con el cetal alquilado (153) y el hidruro de diisobutilaluminio (Dibal) bajo atmósfera de nitrógeno. El producto no fue purificado, sino que inmediatamente se hizo reaccionar de acuerdo con el siguiente paso.

### 3.9 SÍNTESIS DE 1-(2- CIANOETIL)-3-METIL PIRROL (161).



La obtención del compuesto (161) se llevó a cabo a partir del aldehído cetal (172), el β-aminopropionitrilo (167), etanol y ácido acético, para que bajo condiciones de la reacción de Paal Knorr, se obtuviera el pirrol (161). El producto se obtuvo con un rendimiento del 80 % y cual se identificó con base a sus propiedades espectroscópicas:

## Espectro 12

RMN H<sup>1</sup>:

2 ppm, señal de singulete de 3H, Metilo

2.65 ppm, señal de triplete de 2H, Hidrogenos de metileno b

4.0 ppm, señal de triplete de 2H, Hidrogenos de metileno a

5.95 ppm, señal de triplete de 1H, Hidrogeno en posición 4

6.4 ppm, singulete de 1H, Hidrogeno en posición 2

6.5 ppm, triplete de 1H. Hidrogeno en posición 5

#### 4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 559-B de rejilla. Las determinaciones se realizaron en película y se expresan en función de  $J$  (No. de onda) en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  se determinaron con un espectrómetro Varian EM-339 y en uno EM-90 MHz, como disolvente se empleo deuterocloroformo  $\text{CDCl}_3$  y como referencia interna tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm), relativas a TMS, tomando el parámetro  $\delta$ .

La pureza de los reactivos, así como el curso de la reacción, fueron determinados en forma cualitativa por medio de la técnica de cromatografía de capa fina, usando placas de gel de sílice 60 GF 254 como adsorbente y como revelador yodo.

Las purificaciones se realizaron por cromatografía de columna usando gel de sílice, alumina neutra ó básica según lo requirieron las mezclas a separar.

##### 4.1 SÍNTESIS DE PROPIONITRILO (163).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, con juntas esmeriladas 24/40, de 100 ml capacidad, se colocaron 150 ml de dimetilsulfóxido con 20 g (183.65 mmoles) de bromoetano. Se adicionaron posteriormente 9 g (183.67 mmoles) de cianuro de sodio, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, y bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas.

Una vez que terminó el tiempo de reacción, se realizó una cromatoplaqueta de sílica gel, usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (80/20%), y se comprobó que se había formado el producto. El producto de reacción se aisló por extracción con éter, el disolvente se eliminó por destilación a presión normal. El producto obtenido es un líquido incoloro, el cual se obtuvo con rendimiento de 10 g (58.7%) y cual fue caracterizado por espectroscopía de IR. (Ver espectro No. 1)

IR ( $\text{KBr, cm}^{-1}$ ): 2200 , 2850-2960

#### 4.2 SÍNTESIS DEL NITRILO CETAL (165).

En un matraz de fondo redondo con dos bocas, juntas esmeriladas 14/20, de 100 ml de capacidad, totalmente seco, al que se le adaptaron dos septums, se adicionaron por medio de una jeringa de 5 ml capacidad (3.86 g, 70.07 mmoles) de propionitrilo en tetrahidrofurano. El matraz se colocó en un baño de hielo seco/acetona hasta alcanzar una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos. Posteriormente se adicionaron 9 ml (95.53 mmoles) de una solución n-butillitio y se dejó la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos.

Finalmente se adicionaron 2.14 g (11.82 mmoles) del dietilacetal del bromoacetaldehído (152) en tetrahidrofurano, dejando la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 2 horas y a temperatura ambiente por 2 horas. Se le realizaron cromotoplasmas de sílica gel usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano (20-80%), donde se observa la diferencia en el  $R_f$  entre la materia prima y el producto final, predominando este último. Por lo tanto en ese momento se dio por terminada la reacción.

Se adicionaron 5 ml de ácido sulfúrico al 5% y se hicieron lavados con una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla de reacción se aisló por extracción con 20 ml de éter, posteriormente se seco con sulfato de sodio anhidro, para eliminar el agua y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida en un rotavapor.

El producto fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel como adsorbente y como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (20-80%).

Se obtuvieron tres productos los cuales fueron caracterizados por medio de  $\text{RMN}^{-1}$ .

La reacción tuvo un rendimiento de 22.8 mg (1.4 %).

#### 4.3 SÍNTESIS DEL $\beta$ -AMINOPROPIONITRILO (167).

Un matraz de fondo redondo con una boca, con junta esmerilada 24/40, de 100 ml de capacidad, se colocaron 12.5 g (235.84 mmoles) de acrilonitrilo. El matraz se sumergió en un baño de agua y se le adicionaron 39 ml (1000 mmoles) de

hidróxido de amonio (28%), lentamente. Se calienta la solución a 40°C e inmediatamente se enfría a 33°C.

La reacción debe agitarse durante 48 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se separó por medio de una destilación fraccionada a presión reducida, obteniéndose tres fracciones.

TEMPERATURA	PRESIÓN REDUCIDA	APARIENCIA
33°C	2.6 mmHg	Incolora
41°C	2.7 mmHg	Incolora
45°C	2.7 mmHg	Incolora

La segunda fracción corresponde al  $\beta$ -aminopropionitrilo, obteniéndose 22.5 g (67.7%) de producto, el cual fue caracterizado por IR y RMN<sup>1</sup>. (Ver espectro No. 8 y 9).

IR(KBr,cm<sup>-1</sup>):2250 , 2850 ,1470-1430 , 720

RMN H<sup>1</sup>:1.6 ppm, (singulete) 2 Hidrógenos ;1.6 ppm, (singulete) 2 Hidrógenos ;2.4 ppm, (triplete) 2 Hidrógenos ;2.9 ppm (triplete) 2 Hidrógenos; 1.6 ppm intercambio con agua deuterada.

#### 4.4 SÍNTESIS DE 2-(2'-YODO ETIL)-1,3-DIOXOLANO (170).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, juntas esmeriladas 24/40, de 500 ml. de capacidad, se colocaron 250 ml de acetonitrilo y 18 g (108.43 mmoles) de yoduro de potasio. Se mantuvo una agitación magnética, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron rápidamente 5.6 g (6.75 ml, 100 mmoles) de acroleína y 15.5 ml (121.56 mmoles) de cloruro de trimetilsilicio. La mezcla de reacción se agitó por 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 6.69 ml (120 mmoles) de etilenglicol, manteniendo la agitación por 15 minutos.

La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 2 litros de capacidad, el cual contenía 100 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5% cubiertos con

300 ml de hexano. La mezcla de reacción fue agitada por 15 minutos. Una vez que terminó el tiempo, se observaron tres fases, la fase más densa fue eliminada. Las fases restantes se lavaron con porciones de 100 ml de una solución de tiosulfato de sodio al 5% y con 10 porciones, de 100 ml cada una, de una solución saturada de cloruro de sodio.

La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío, por medio de un rotavapor.

El producto obtenido fue un líquido con color verdoso, el cual se obtuvo con un rendimiento de 18 g (89.7%). El cetal crudo se purificó por cromatografía en columna usando como fase adsorbente alúmina y como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80-20%). El cetal puro se obtuvo con un rendimiento de 14 g (77.7%). El producto se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas. (Ver espectros No. 2 y 3). Esta reportado en la literatura referencia num. 40.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2880, 12790, 1440, 740, 670

RMN  $^1\text{H}$  : 3.2 ppm, (triplete) 2 Hidrógenos; 2.2 ppm, (triplete dobleteado) 2 Hidrógenos ; 4.9 ppm, (triplete) 1 Hidrógeno; 3.85 ppm, (triplete dobleteado) 4 Hidrógenos.

#### 4.5 SÍNTESIS DEL 2-(2'-CIANO ETIL)-1,3-DIOXOLANO (171).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con tres juntas esmeriladas 14/20 de 100 ml de capacidad, bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 40 ml. de dimetil sulfóxido, con 5 g (21.93 mmoles) de yodo cetal y se agita vigorosamente, e inmediatamente se adicionaron 1.82 g (37.13 mmoles) de cianuro de sodio. La reacción se dejó bajo atmósfera de nitrógeno por 15 horas. Se adicionaron 10 ml. de agua y 10 ml. de una solución saturada de cloruro de sodio, agitando la mezcla de reacción durante por 10 minutos.

Se realizaron tres extracciones con éter, y las cuales se colectaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío. Se obtuvo un líquido de color amarillo con un rendimiento de 2.05 g (57.74%). Fue purificado por cromatografía en columna, usando como adsorbente sílica gel

y como eluyente una mezcla de hexano-acetato etilo (80-20%). El producto se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas. (Ver espectros No. 4 y 5 ).

IR(KBr,cm<sup>-1</sup>) : 2200 , 1150-1070 , 2880 , 2790 .

RMN H<sup>1</sup>:2.4 ppm, (triplete) 2 Hidrógenos ;2.0 ppm, (triple dobleteado) 2

Hidrógenos ; 4.9 ppm, (señal triplete) 1 Hidrógenos ;3.9 ppm, (triple dobleteado) 4

Hidrógenos.

#### 4.6 SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO (165).

a) En un matraz de fondo redondo con dos bocas, juntas esmeriladas 14/20, de 100 ml de capacidad, bajo una atmósfera de nitrógeno y sumergido en un baño de hielo seco/acetona a -78° C, se adicionaron 0.825 ml (3.93 mmoles) de diisopropilamina en tetrahidrofurano, manteniendo la solución con agitación vigorosa e inmediatamente se adicionaron 3.93 ml (16.14mmoles) de n-butillitio, dejando bajo agitación la mezcla reacción por 5 minutos. Después se adicionaron 0.5 g (3.93 mmoles) de cianoacetal (171) en THF, dejando la mezcla de reacción por 1 hora a -78°C.

Finalmente se agregaron 0.241 ml. (3.93 mmoles) de yoduro de metilo en tetrahidrofurano, se dejó bajo agitación por 1 hora a -78°C, y posteriormente se dejó agitando la reacción por toda la noche. Se adicionó una solución de ácido sulfúrico al 5 %, la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente se adicionó una solución saturada de cloruro de sodio bajo las condiciones anteriores.

La mezcla de reacción se aisló por extracción líquido-líquido con éter, la fase orgánica se seco sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío por medio del rotavapor.

El compuesto alquilado se obtuvo con un rendimiento de 0.193 g. (35.4 %), y fue purificado por cromatografía en columna usando como adsorbente silica gel y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (80/20).

b) En un matraz de fondo redondo con dos bocas, juntas esmeriladas 14/20, de 100 ml de capacidad, bajo una atmósfera de nitrógeno y sumergido en un baño de hielo seco/acetona a una temperatura aproximada de  $-78^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron 2.72 ml (12.99 mmoles) de diisopropilamina en tetrahidrofurano, inmediatamente se agitó vigorosamente, y se adicionaron lentamente 15 ml (12.98 mmoles) de n-butillitio en hexano y manteniendo la temperatura a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se adicionaron 1.65 g (12.9 mmoles) de cetral (**171**) contenidos en 20 ml de tetrahidrofurano, la solución se agitó por 5 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

En un segundo matraz de fondo redondo de una boca, con junta esmerilada 14/20, de 100 ml capacidad, se colocaron 1.84 g (12.99 mmoles) de yoduro de metilo en 20 ml de tetrahidrofurano a  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo una atmósfera de nitrógeno, e inmediatamente se adicionó la solución del carbanión al nitrilo. Una vez que se terminó la adición del anión, la mezcla se dejó bajo agitación durante una hora a  $-78^{\circ}\text{C}$  y una hora a  $25^{\circ}\text{C}$ . Se adicionó una solución de ácido sulfúrico al 5% con agitación, por 30 minutos y después se adicionó una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla de reacción se aisló por extracciones con éter, las fases se colectaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, eliminando el disolvente por evaporación al vacío por medio de un rotavapor.

Se obtuvo el compuesto alquilado (**165**) con un rendimiento de 1.14 g (62.59 %) y el cual fue purificado por cromatografía en columna usando como adsorbente sílica gel y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (80/20%), para obtener el producto puro con un rendimiento de 0.75 g (40.9 %). El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas. (Ver espectros No. 6 y 7).

IR(KBr): 2800-2900 ,2200 ,1400-1450 ,2795 .

RMN  $\text{H}^1$ : 1.35 ppm, (doblete) 3 Hidrógenos; 2.0 ppm, (multiplete) 1 Hidrógeno; 1.8 ppm, (tripleto) 2 Hidrógenos; 5.0 ppm, (tripleto) 1 Hidrógeno; 3.9 ppm (tripleto) 4 Hidrógenos.

#### 4.7 SÍNTESIS DEL ALDEHIDO CETAL (172).

En un matraz de fondo redondo con dos bocas, juntas esmeriladas 14/20, de 100 ml de capacidad, bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 0.5 g (3.54 mmoles) del cetal alquilado en tetrahidrofurano. Inmediatamente después se adicionaron 3.02 ml (3.54 mmoles) del hidruro de diisobutilaluminio (Dibal-H) a temperatura ambiente. Se dejó que la reacción se llevara a cabo a temperatura ambiente por 2 horas.

Se adicionó ácido clorhídrico 2N, dejándolo bajo agitación por 45 minutos. La mezcla de reacción se aisló por extracción con éter, las fases orgánicas fueron recolectadas y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado por evaporación al alto vacío por medio del rotavapor. El aldehido cetal (160) fue obtenido con un rendimiento de 0.2042 g (39.9 %), no fue caracterizado por espectroscopía debido a que es inestable.

#### 4.8 SÍNTESIS DE 1-(2-CIANOETIL)-3-METILPIRROL (161).

En un matraz de fondo redondo de una boca, junta esmerilada 14/20, de 100 ml capacidad, se colocaron 0.2042 g (1.41 mmoles) del aldehido cetal (172) y 3 ml de etanol, se agitó la mezcla vigorosamente, y después se adicionaron unas gotas de ácido acético y 0.1488 g (2.12 mmoles) del  $\beta$ -aminopropionitrilo (167) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Por medio del rotavapor se eliminó el disolvente (etanol), se adicionaron 5 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, la mezcla de reacción se aisló por extracción con éter. Las fases orgánicas se colectaron y se secaron con sulfato de sodio. Finalmente se eliminó el disolvente por evaporación al vacío por medio del rotavapor, y se obtuvo el pirrol (161) con un rendimiento de 88.4 mg (46.52%).

El pirrol fue purificado por cromatografía en columna, usando como adsorbente alúmina y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (80/20%), obteniéndose un producto líquido incoloro que peso 10 mg (11.31%).

El pirrol fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas. (Ver espectro No. 12 ).

**RMN  $H^1$ :** 4.0 ppm(triplete) 2 Hidrogenos; 2.65 ppm(triplete) 2 Hidrógenos 2 ppm(singulete) 3 Hidrógenos; 5.95ppm(triplete) 1 Hidrógeno; 6.4 ppm(singulete) 1 Hidrógeno; 6.5 ppm(triplete) 1 Hidrógeno.

## 5.-CONCLUSIONES.

5.1.-Con esta síntesis se demostró que se puede obtener, el intermediario de la feromona, 1-(2-cianoetil)-3-metilpirrol cual constituye una síntesis total formal de la Danaidona.

5.2.-Que la ruta de obtención del 1-(2-cianoetil)-3-metilpirrol es usada como un método novedoso que no estaba reportado en la literatura, hasta el momento en el que se realizó experimentalmente esta tesis.

5.3.-Que a través de la reacción de Paal Knorr se pueden obtener pirroles 1,3-disustituidos. La ruta sintética desarrollada permite obtener diferentes derivados del pirrol lo que además sirvió como base para trabajos posteriores en nuestro grupo de investigación en la síntesis de pirroles.

5.4.-En este trabajo se utilizaron 2 rutas sintéticas: la ruta A propuesta inicialmente para la obtención del 1-(2-cianoetil)-3-metilpirrol, se inicio a partir del propionitrilo y el 2-bromoetil-1,3-dioxolano para obtener el cetal alquilado. Sin embargo los rendimientos no fueron los esperados, esto probablemente fue debido a que son necesarias las condiciones de reacción totalmente anhidras y cualquier indicio de humedad en la reacción origina el bajo rendimiento. Así mismo, fue la alta volatilidad del propionitrilo y de su producto de alquilación (el 2-(2-ciano-2-metil-1,3-dioxolano). Por esto se cambio por la ruta B, en donde la reacción de alquilación se llevó al cabo entre el yoduro de metilo y 2-(2-cianoetil)-1,3-dioxolano para obtener el cetal alquilado, el rendimiento fue el adecuado para la reacción siguiente. Los demás pasos se conservaron de la ruta original A.

5.5.-Los compuestos sintetizados no están reportados en la literatura, con excepción del 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano, ya descritos por Larson y Klesse<sup>40</sup>.

ESTE DOCUMENTO NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## 6.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.-ApSimon, J.W. **The Total Synthesis of Natural Products** 4,2-3,1981.
- 2.-Meinwald, J., Meinwald, I., **J. Am. Chem. Soc.** 1966, 88:6, 1305-1310.
- 3.-Meinwald, J., Boriack, C.J. **Experientia** 1974, 30(7)721-723.
- 4.-Gilow, H.M., Burton, D.E., **J. Org. Chem.**, 1981, (46) 2221-2225.
- 5.-Bray, B.L., Mathies, P.H., **J. Org. Chem.**, 1990 (55) 6317-6328.
- 6.-Anderson, H.J., **Synthesis**, 1985, 353-364.
- 7.-Gutierrez, V., **Trabajo Monográfico de Actualización. Síntesis de Pirroles 3-Sustituídos y 1,3-Disustituídos y aplicación de los mismos.** Tesis de Licenciatura, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México 1997, D.F.
- 8.-Katritzky, A., Rees, C., **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Vol. 4 Parte 3, Pergamon Press, 1a. ed, Gran Bretaña, 1984, pág 313-316, 370-376.
- 9.-Utimoto, K., Miwa, H., **Tetrahedron Letters**, 1981, (43), 22, 4277-4278.
- 10.-Plieninger, H., Hussein, H., **Synthesis**, 1985, 353-364.
- 11.-Murata, T., Ukawa, K., **Chem. Pharm. Bull.**, 1974, 22, 240-241.
- 12.-Murata, T., Sugawara, T., Ukawa, K., **Chem. Pharm. Bull.**, 1973, 21, 2571-2575.
- 13.-Patterson, J., **Synthesis.**, 1976, 281-304.
- 14.-Katritzky, A., Yousaf, T., **Tetrahedron Letters**, 1986, (42), 623-628.
- 15.-Botteghi, C., Lardicci, L., **J. Org. Chem.**, 1973, 38, (13) 2361-2365.
- 16.-Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z.; **Acta Chem. Scand.**, 1952, 6, 667.
- 17.-García, H., **Síntesis de Pirroles 3-Sustituídos y 1,3 Disustituídos a partir de Nitrilos.** Tesis de Licenciatura, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México 1993, D.F.
- 18.-Ito, Y., Konoike, T., Saegusa, T., **J. Amer. Chem. Soc.** 1977, 99.5 1487-1493.
- 19.-Kobayashi, Y., Taguchi, T. **Tetrahedron Letters**, 1977, 42, 3741-3742.
- 20.-Ito, Y., Konoike, T. **J. Amer. Chem. Soc.** 1975, 97, 649-651.
- 21.-McMurray, J., Melton, J., **J. Org. Chem.** 1973, 38(26) 4367-4373.
- 22.-Miyashita, M., Yanami, T., **J. Am. Chem. Soc.** 1984, 106, 2149-2156.
- 23.-Miyashita, M., Yoshikoshi, A. **Synthesis**, 1990, 563-564.

- 24.-Tse-Lok,H.,**Synthetic Communications**,1974,4(5),265-287.
- 25.-Crombie,L.,Hemesley,P.,**J.Chem.Soc.** 1969,(c),1024-1027.
- 26.-Buchi,G.,Wuest,H.,**J.Org.Chem.** 1966,31,977-978.
- 27.-Cuvigny,Th.,Larcheveque,M., **Tetrahedron Letters**,1974,14,1237-1240.
- 28.-Harbuck,J.,Rapoport,H.,**J. Org. Chem.**, 1971,36,(6),853-855.
- 29.-Cox,M.T.,Jackson,A.H.,**J. Chem. Soc. (c)**,1971,1974-1980.
- 30.-Kleinspehn,G.,G.,**J.Am. Chem. Soc.**1955,77,1546-1548.
- 31.-Leusen,A.M.,Siderius,H.,**Tetrahedron Letters**,1972,(52),5337-5340.
- 32.-Cooney,J.,McEwen,W.,**J. Org. Chem.**,1981,46,2570-2573.
- 33.-Witting,G.,Roderer,R.,Fischer,S., **Tetrahedron Letters**,1973,3517.
- 34.-Carpio,H.,**Can.J.Chem.**,60,2295,1982.
- 35.-M.J.,Dagani,**US pat.4,388,468**(1983).C.A. 99.105120m )1983).
- 36.-Hauptmann,S. **Tetrahedron Letters**,1968,1317.
- 37.-Posvic,H.,Dombo,R.,Hiroyasu,I.,**J. Org. Chem.**,1974,(39),2575-2580.
- 38.-Suzuki,M.,Miyoshi,M.,Matsumoto,K., **J. Org. Chem.**,1974,39,(13),1980-1981.
- 39.-Martinez,M.E.,**Síntesis de Pirroles 1.3-Disustituidos**. Tesis de Licenciatura, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México 1993,D.F.
- 40.-Larson, Gerard; Klesse, Ricardo. **J. Org. Chem.** 1985, 3627-3631.
- 41.-Umio,S.,Kariyone,K.,Tanaka,K.,**Chem. Pharm. Bull.**1969,17(3),559-566.
- 42.-Chiu,P.K.,Sammes,M.P.,**Tetrahedron**,1988,44(12),3531-3538.
- 43.-Rokach,J.,Hamel,P.,Kakushima,M., **Tetrahedron Letters**,1981,22,(49),4901-4904.
- 44.-McIntosh,J.M.,**J.Org.Chem.**,1988,53,447-448.
- 45.-Babler,J.H.,Spina,K.P.,**Tetrahedron Letters**,25,(16),1659-1660.
- 46.-Xun,R.X.,Anderson,H.J.**Tetrahedron Letters**,1981,22,(49),4899-4900.

## **7. ESPECTROSCOPIA.**

**SÍNTESIS PROPIONITRILLO (163).**

**Espectro 1**

**SÍNTESIS DE 2-(2-YODOETIL)-1,3-DIOXOLANO (170).**

**Espectro 2**

**Espectro 3**

**SÍNTESIS DE 2-(2'-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO (171).**

**Espectro 4**

**Espectro 5**

**SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO (165).**

**Espectro 6**

**Espectro 7**

**SÍNTESIS DE AMINOPROPIONITRILLO(167).**

**Espectro 8**

**Espectro 9**

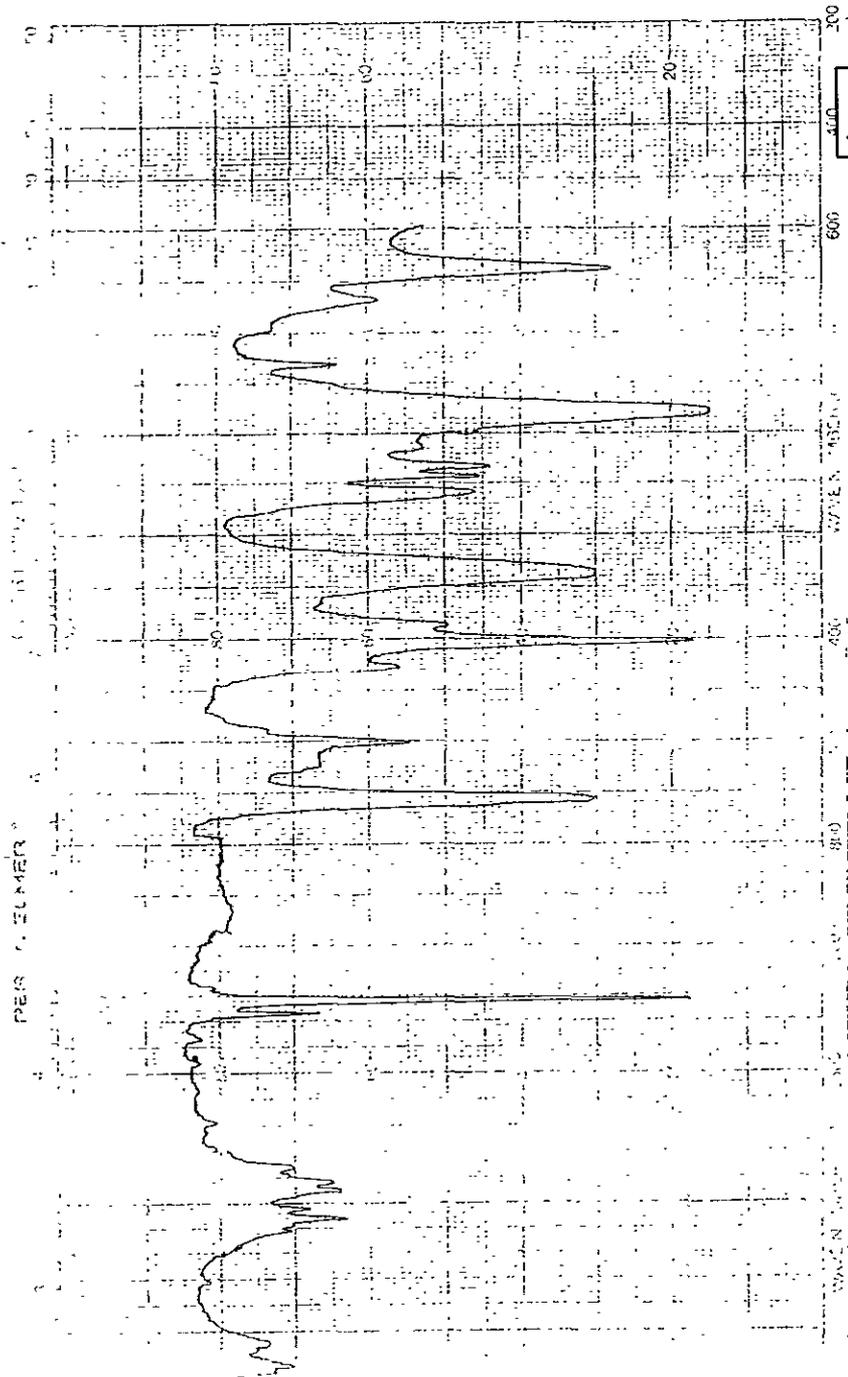
**ACRILONITRILLO (156).**

**Espectro 10**

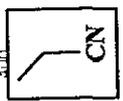
**Espectro 11**

**SÍNTESIS DE 1-(2- CIANOETIL)-3-METIL PIRROL (161).**

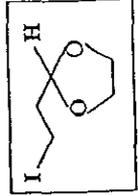
**Espectro 12**



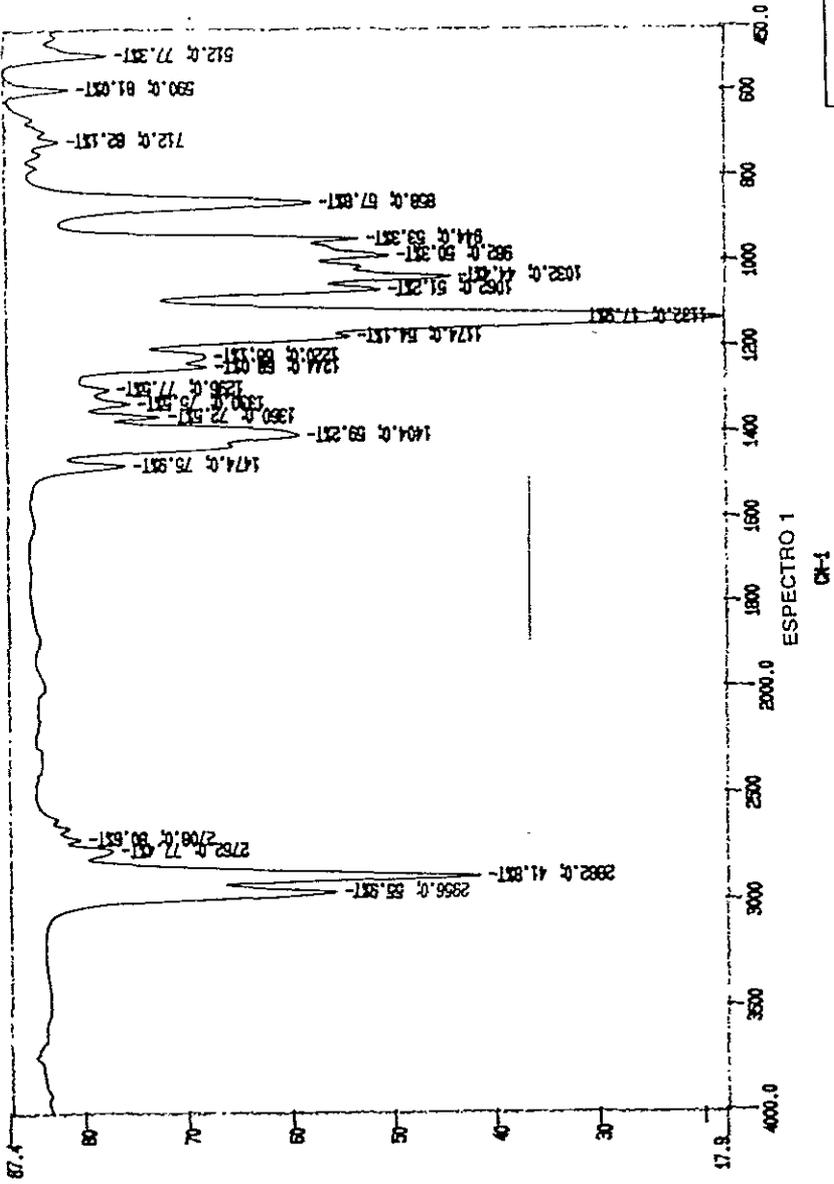
1264



SÍNTESIS DE PROPIONITRILLO

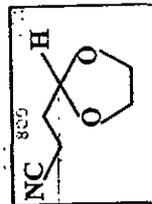
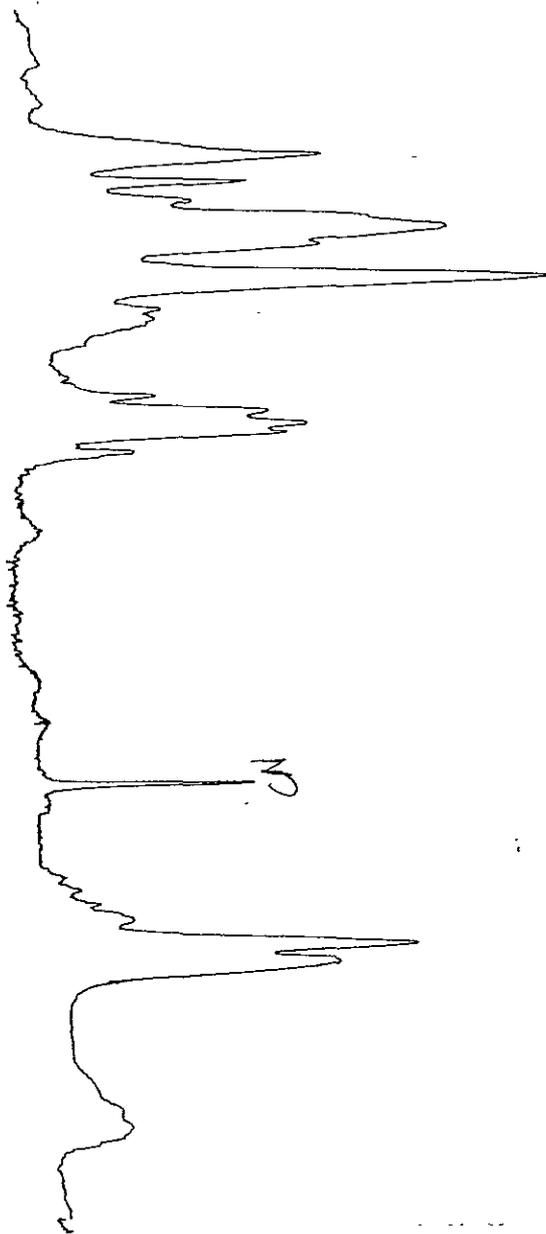


SÍNTESIS DE 2-(2-YODOETIL)-1,3-DIOXOLANO





MICRO

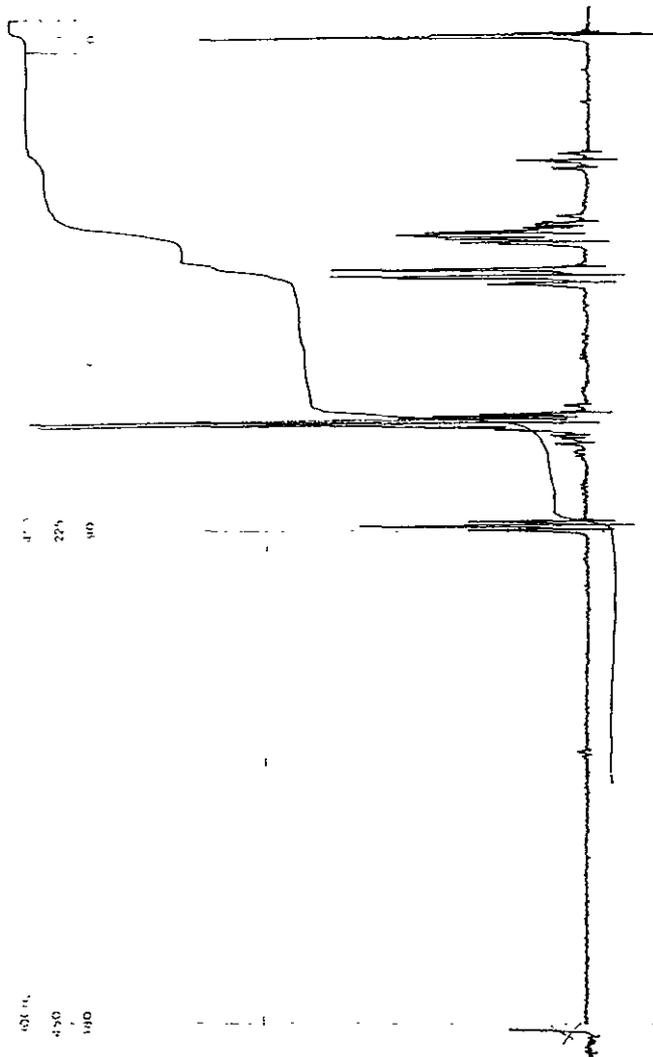


4000 3500 3000 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000  
WAVENUMBER (CM<sup>-1</sup>)

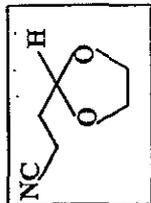
SÍNTESIS DE 2-(2-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO

100% TMS

400 MHz  
450  
100



Varian Instrument Division

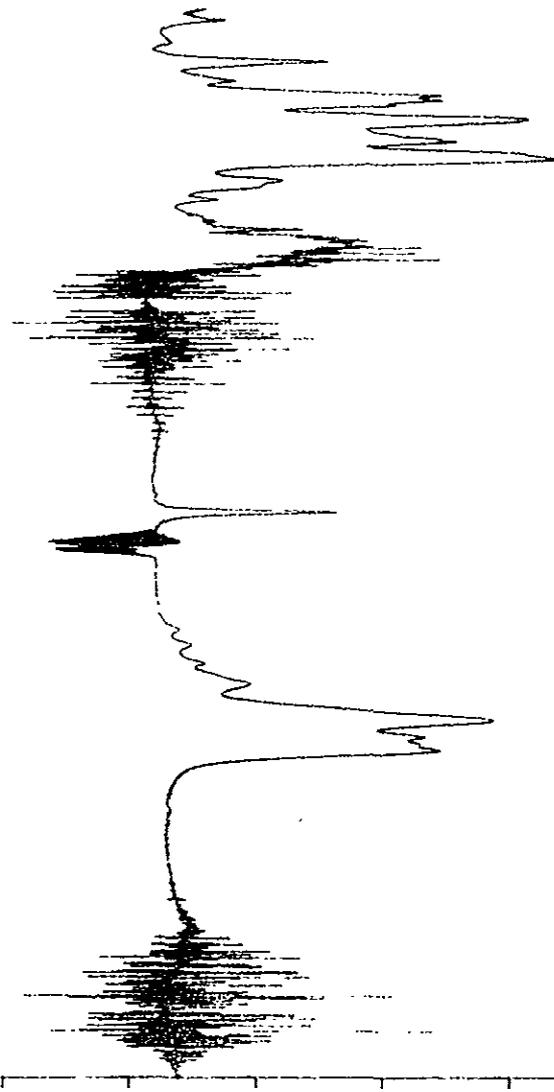


### SÍNTESIS DE 2-(2-CIANOETIL)-1,3-DIOXOLANO

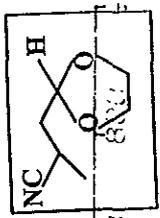
100  
100

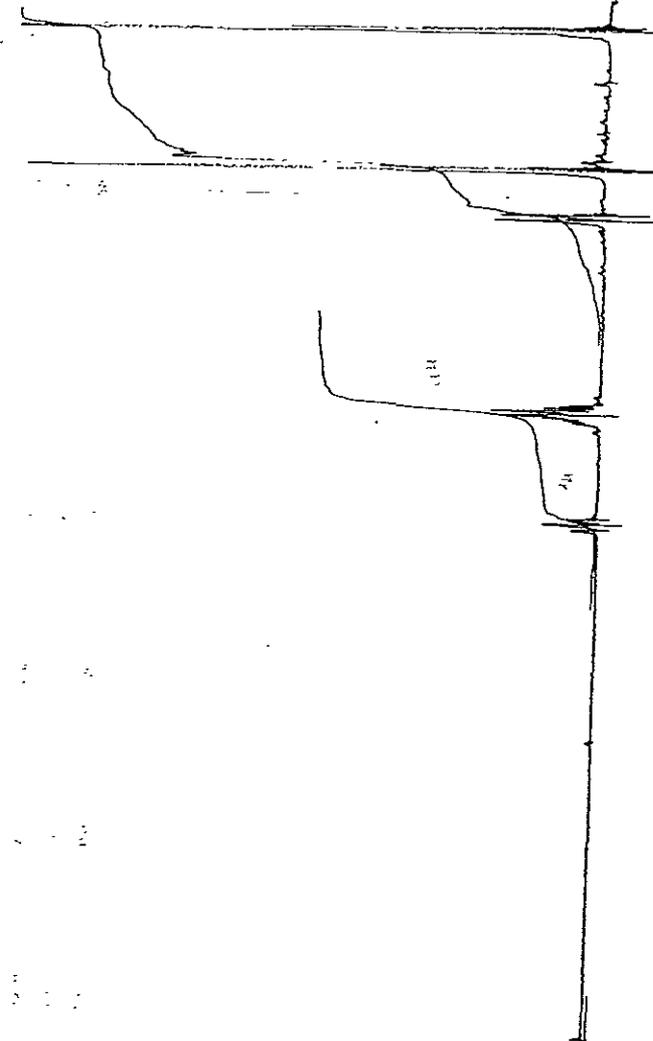
(11)

% TRANSMITTANCE  
44.9 36.9 29.5 22.1 19.7 17.9



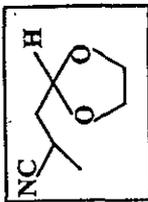
4000 3600 3200 2800 2400 2000 1600 1200  
SÍNTESIS DEL CETAL ALCQUILADO MODIFICADO





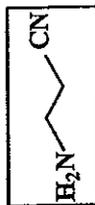
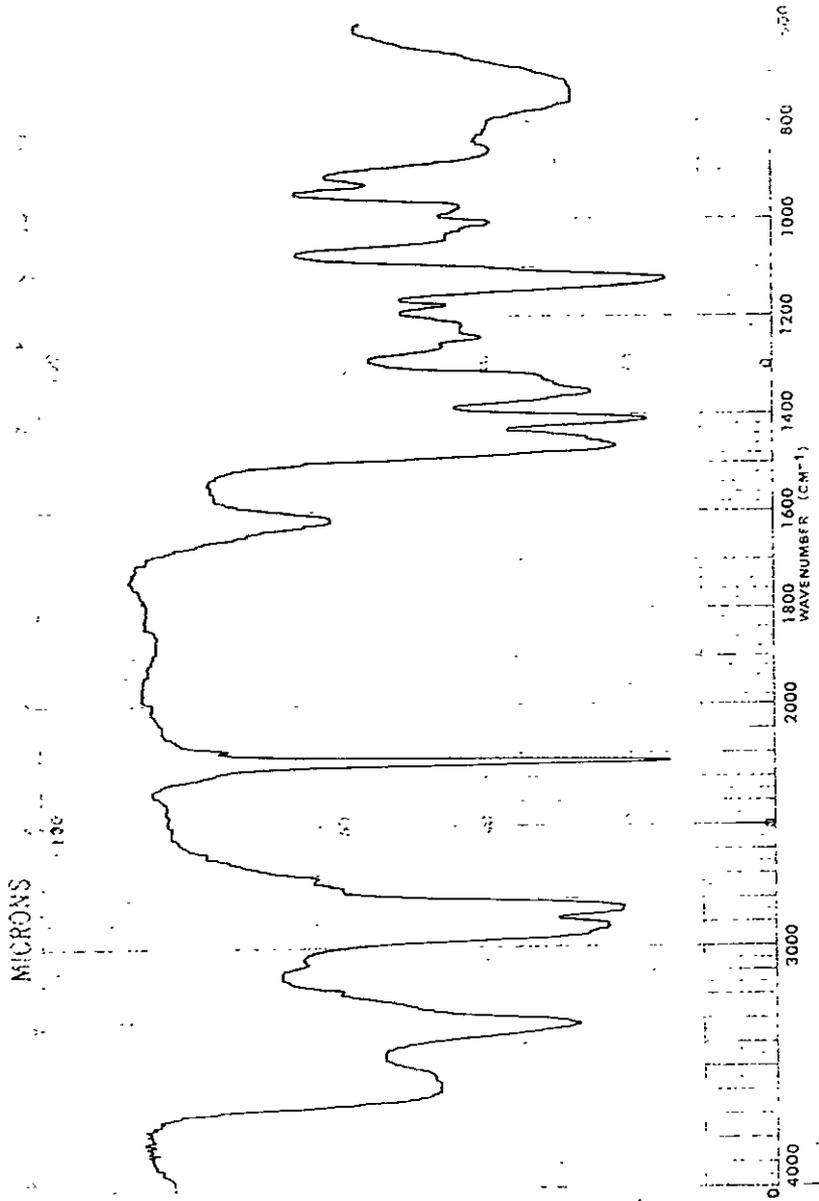
FROM 13  
 100% TMS  
 20°C  
 100 MHz

1.2 ppm  
 3.0-4.5 ppm  
 6.1 ppm  
 6.8 ppm



**SÍNTESIS DEL CETAL ALQUILADO MODIFICADO**

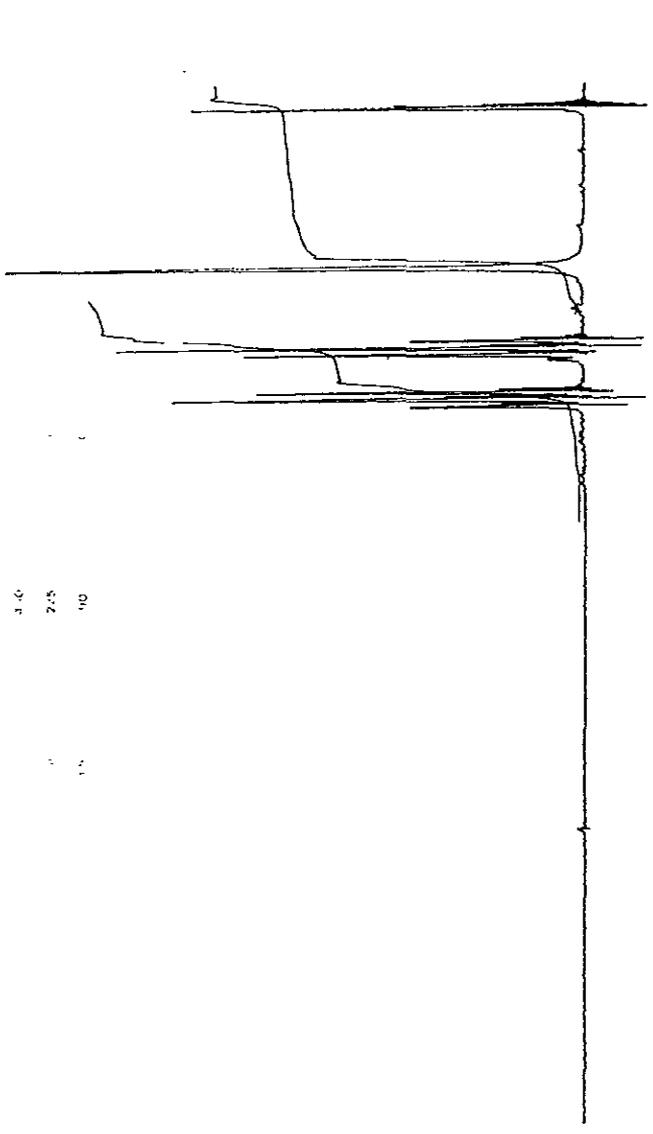




SÍNTESIS DE AMINOPROPIONITRILLO

100  
1  
100

3.6  
2.5  
10



1.13 & 1.08  
2.05  
0.02

3.6  
2.5  
1.0

40  
700  
0

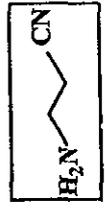
4000  
3000  
2000

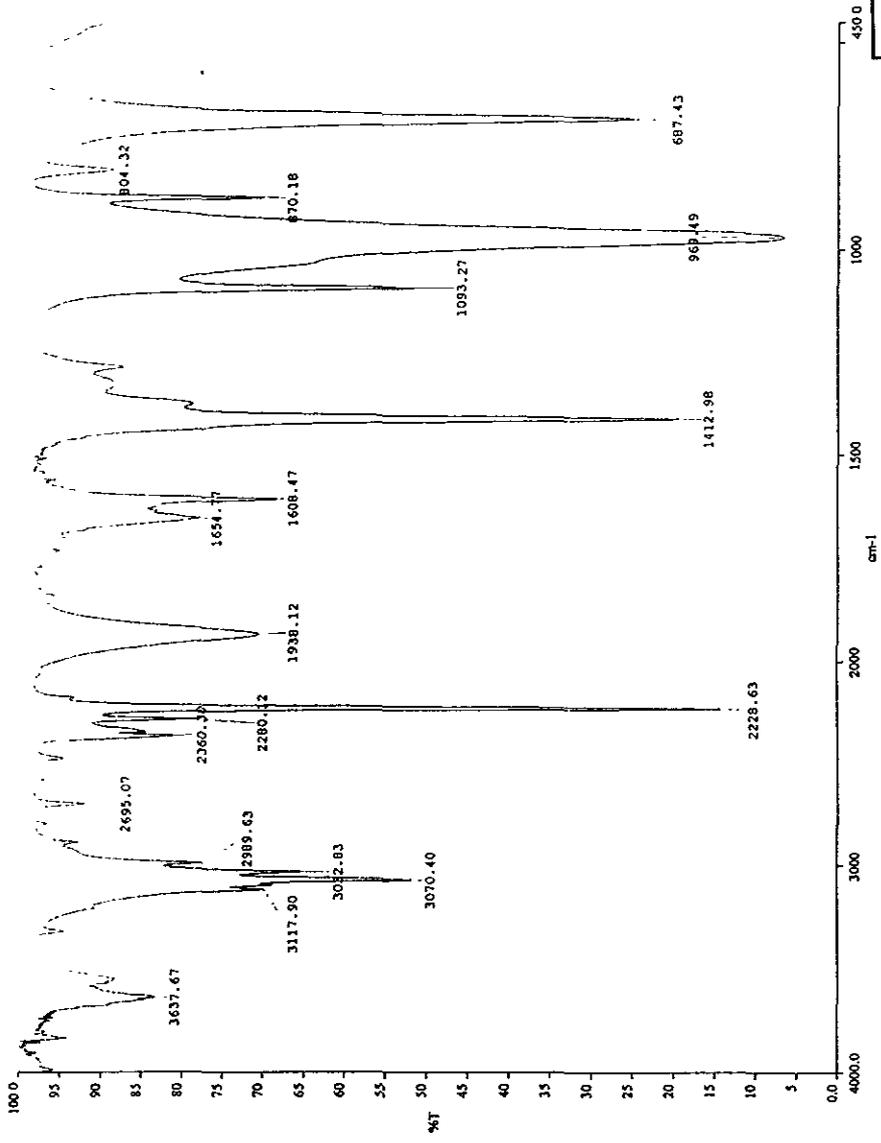
1000  
500

1000  
500

MA Instrument division

SÍNTESIS DE AMINOPROPIONITRILLO





ACRILONITRILLO

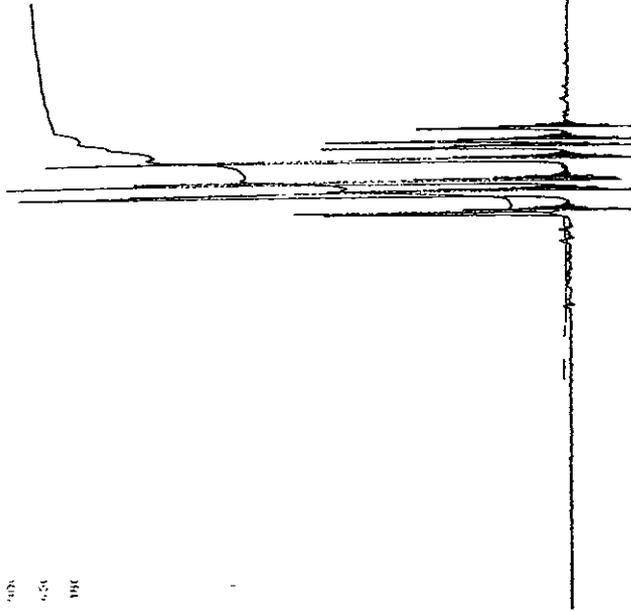
a:\spectral\arh.003

100000

1000

100

10



10

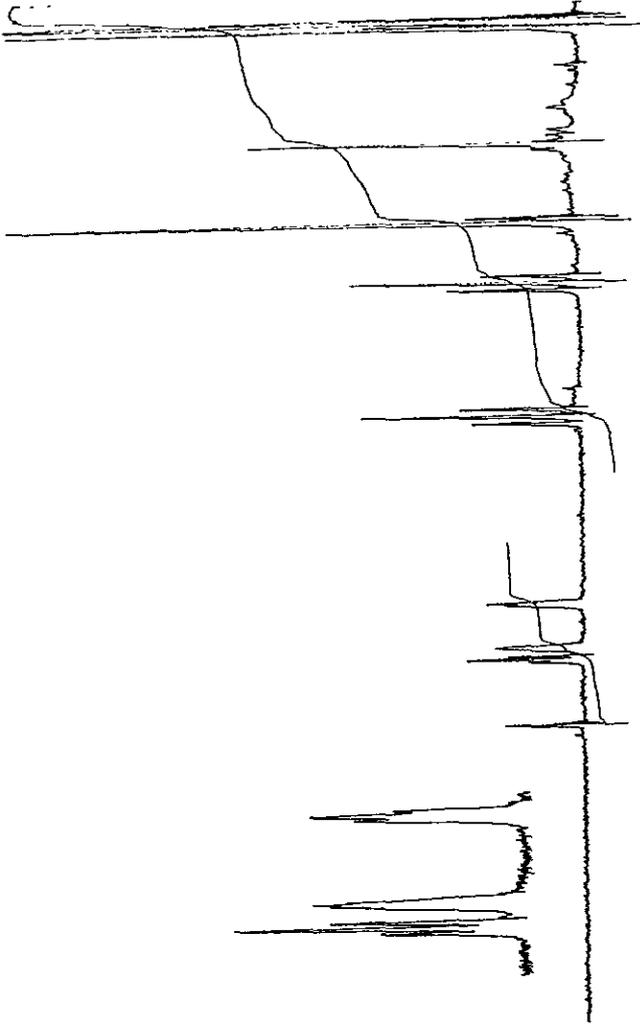
100000  
1000  
100  
10

100000  
1000  
100  
10

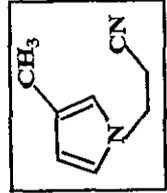
100000  
1000  
100  
10



ACRILONITRILIO



1-(2-cyanoethyl)-3-methylpyrrole  
 1.000 g (5.0 mmol) in 10 mL of CDCl<sub>3</sub>  
 400 MHz, 25 °C  
 Integration: 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00



SÍNTESIS DE 1-(2- CIANOETIL)-3-METIL PIRROL