



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA.

“Síntesis de *N*-aminopirroles empleando fuentes alternativas de energía.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

Q U Í M I C O

P R E S E N T A :

JESÚS VALERIO SUÁREZ MENESES



MÉXICO D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	José Manuel Méndez Stivalet.
Vocal	Alejandrina Acosta Huerta.
Secretario	María del Carmen V. Ortega Alfaro.
Primer Suplente	Simón Hernández Ortega.
Segundo Suplente	Daniel Méndez Iturbide.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM.

Asesor del tema

Asesor Técnico

Dra. María del Carmen V. Ortega Alfaro.
Cortés.

Dr. José Guadalupe López

Sustentante

Jesús Valerio Suárez Meneses.

Dedicat6rias.

A MIS PADRES

Por el apoyo en cada paso de mi vida y durante todos estos a6os por confiar en m6 y por ser un ejemplo de vida.

A MIS HERMANAS

Que me han demostrado que con esfuerzos y apoyo siempre saldremos adelante.

A MIS TIOS Y TIAS

Por el cari6o y atenci6n que me han brindado cuando me ha hecho falta y las ense6anzas que me han dado.

A TANIA ARIADNA

A ti que haz llegado en el momento m6s adecuado en mi vida y haz llenado estas cabeza de metas y sue6os que espero que los compartamos cada d6a que estemos juntos, gracias por estar a mi lado y por ser mi mejor amiga, compa6era y estar incondicionalmente en la buenas y las malasTE AMO....

A MIS AMIGOS

A Fernando Navarrete, Eduardo Peralta, Jazm6n Matamoros y Ana E. Torres por todos los momentos compartidos dentro y fuera de cada aula, que confiaron en mi para llegar a cumplir esta meta mas de mi vida.

Agradecimientos.

Le agradezco a dios de manera infinita, por todas las oportunidades que me brinda y espero poder saber y valorar.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de obtener los conocimientos necesarios para un mejor desarrollo personal.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por su gran amistad, por su liderazgo y excelencia académica siempre con la intención de beneficiar al equipo de trabajo.

A la Dra. María del Carmen Ortega Alfaro y al Dr. José Guadalupe López Cortes por la asesoría en este trabajo además por brindarme su grandiosa amistad y su por ser parte de mi formación académica.

Al M.C. Cesar Ignacio Sandoval Chávez por lo que me enseñó durante la estancia en el laboratorio y por su amistad.

Y a cada uno de los que integran el gran equipo de trabajo, en el laboratorio de Inorgánica 4 por brindarme su gran amistad y compañerismo.

Al H. jurado por su valiosa colaboración a estas tesis.

Índice.

CONTENIDO

	PÁG
Objetivos	1
Introducción	3
Capítulo 1. Pirrol	4
1.1 Acidez y Basicidad	5
1.2 Reactividad	6
Capítulo 2. Síntesis más conocidas para la obtención de pirroles	8
2.1 Síntesis de Paal Knorr	8
2.2 Síntesis del pirrol de Hantzsch	9
2.3 Síntesis de pirroles de Knorr	10
Capítulo 3. Reactividad del pirrol	12
3.1 Nitración del pirrol	12
3.2 Sulfonación	12
3.3 Alquilación de pirroles	13
3.4 Halogenación	14
3.5 Acoplamiento-Diazo	14
3.6 Metalación del pirrol	15

Capítulo 4. Usos de formas de energía alternativas en síntesis orgánica	17
4.1 Espectro electromagnético	17
4.2 Infrarrojo	18
4.3 Microondas.....	19
Capítulo 5. Materiales y Métodos	24
5.1 Metodología experimental	25
5.1.1 Metodología 1.....	25
5.1.2 Metodología 2.....	26
5.1.3 Metodología 3.....	26
5.2 Síntesis del <i>N</i> -fenilpirrol.....	27
5.3 Síntesis del <i>N</i> -(2-bromofenil)-pirrol.....	28
5.4 Síntesis del <i>N</i> -(2-nitrofenil)-pirrol.....	29
5.5 Síntesis del 1-(<i>N,N</i> -dimetilamino)pirrol	30
5.6 Síntesis del 1-(<i>N,N</i> -difenilamino)pirrol.....	31
5.7 Síntesis del 1-(<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -metilamino)pirrol.....	32
Capítulo 6. Resultados y Discusión	33
Conclusiones	49
Bibliografía	50

Objetivo general:

Obtener *N*-aminopirroles, utilizando una modificación a la síntesis de Paal - Knorr, empleando el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y diferentes aminas primarias, utilizando distintas fuentes de energía como infrarrojo, microondas y térmica.

Objetivos particulares:

Proponer un método alternativo a la reacción de Paal - Knorr para la síntesis *N*-aminopirroles mediante el empleo de diferentes fuentes de energía.

Estudiar las condiciones de reacción necesarias para la formación del *N*-fenilaminopirrol, utilizando diferentes fuentes de energía.

Sintetizar distintos tipos de pirroles con diferentes grupos R en la posición 1 del anillo pirrólico (Compuestos aromáticos, hidracinas. etc.).

Identificar cada uno de los distintos compuestos sintetizados mediante diferentes técnicas espectroscópicas (IR, EM, RMN ^1H , ^{13}C).

Introducción.

Los compuestos heterociclos son compuestos cíclicos que contienen un anillo en el que al menos existe un átomo distinto a carbono.

El pirrol es un heterociclo de gran interés en la química orgánica, ya que puede ser encontrado en varios productos naturales [1] materiales orgánicos [2a-b] y en moléculas bioactivas [3]. Especialmente los pirroles sustituidos presentan actividades como antibacterianos [4a-d], antivirales [5a-b], antiinflamatorios y antioxidante [6].

El estudio de métodos prácticos para la preparación de diversos pirroles se ha convertido en un objetivo fundamental en la síntesis orgánica [7, 8a-d]. Hay varias síntesis de pirroles reportadas en la literatura [9]. El método más utilizado es la síntesis de Paal - Knorr, lo que implica la reacción de compuestos 1,4-dicarbonílicos enmascarados y sus equivalentes, como en el caso del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, con aminas primarias.

En años recientes se ha incrementado el interés por la aplicación de las microondas para favorecer las reacciones en química orgánica, de las cuales se encuentran reacciones de hidrogenación [10], oxidación [11], sustitución electrofílica aromática [12], reacciones pericíclicas [13] y en general muchos procesos de importancia en química orgánica [14].

El uso de microondas para la realización de las reacciones es ventajoso para la síntesis de numerosos compuestos. Esta técnica reduce el tiempo de reacción, las reacciones son más limpias debido a un menor número de reacciones secundarias, y el uso de cantidades mínimas de disolvente [15].

En este trabajo se presenta el estudio de la síntesis para la obtención de *N*-aminopirroles, utilizando una modificación a la síntesis de Paal - Knorr, empleando el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y diferentes hidracinas, la promoción de la reacción se llevó a cabo empleando distintas fuentes de energía como infrarrojo, microondas y térmica.

Como primera parte del trabajo se informa el estudio de la síntesis del *N*-fenilaminopirrol, realizado a través de las tres diferentes metodologías experimentales variando en cada una de ellas la fuente de energía, utilizando como materia prima el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano.

Como segunda parte de este trabajo, se muestra la síntesis de *N*-aminopirroles utilizando diferentes aminas primarias aromáticas y diferentes hidracinas. Todo esto con el objetivo de preparar compuestos que puedan servir como intermediarios en la síntesis de moléculas más complejas.

Capítulo 1. Pirrol.

El pirrol es un compuesto heterociclo aromático de cinco miembros, con un átomo de nitrógeno y con dos dobles enlaces. Aunque puede parecer que sólo hay cuatro electrones π en el pirrol, el átomo de nitrógeno del pirrol tiene una hibridación sp^2 y su orbital p no hibridado se traslapa con los orbitales p de los átomos de carbono para formalizar la resonancia en el anillo (Figura 1).

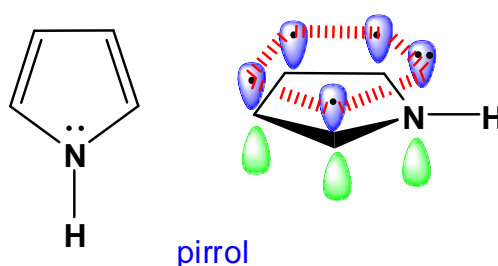
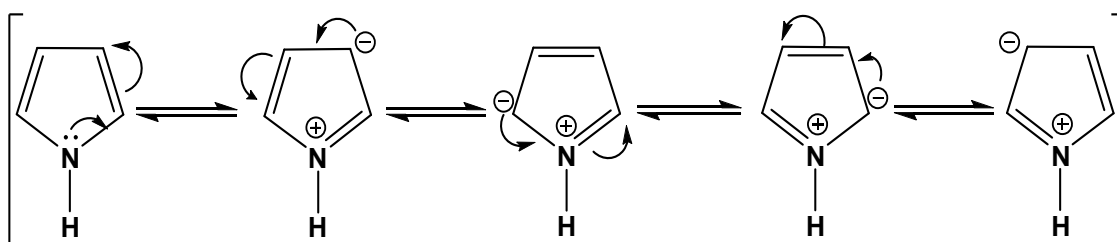


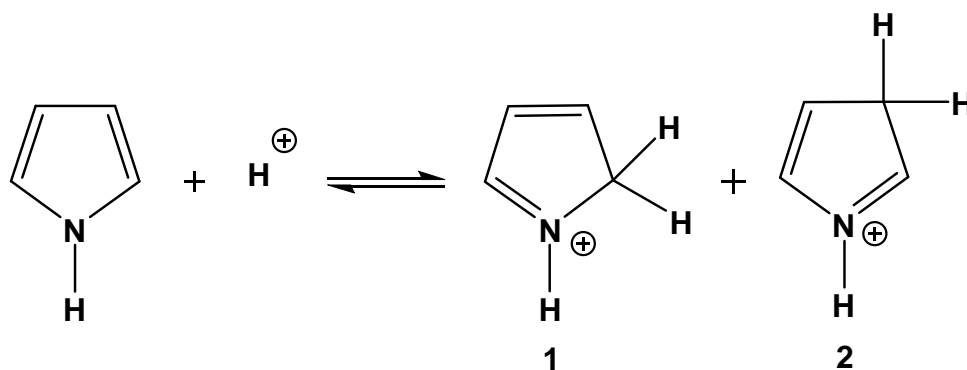
Figura 1. Orbitales moleculares del pirrol.

La deslocalización del par de electrones no compartido del heteroátomo, completa el sexteto de electrones requerido para la aromaticidad (regla de Hückel). Estos heterociclos en los que hay exceso de carga sobre los átomos de carbono se denominan π -excedentes (Esquema 1). El grado de deslocalización, y por tanto la aromaticidad, varía con la electronegatividad del heteroátomo.



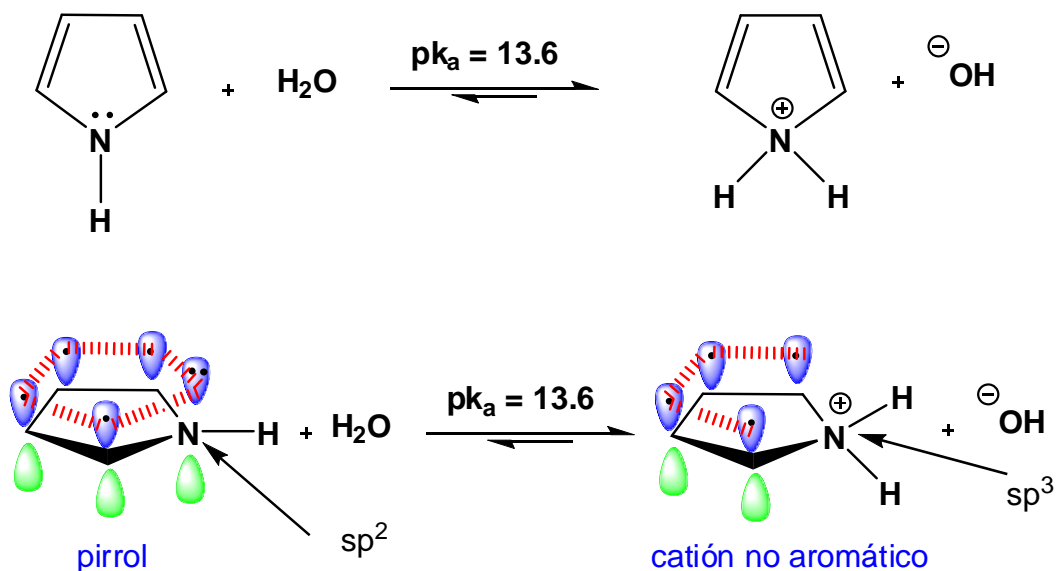
Esquema 1. Estructuras de resonancia del pirrol.

La aromaticidad de este heterociclo depende de los dos electrones del heteroátomo que contribuyen al sistema; por lo que el pirrol es considerado como una base muy débil. En presencia de un ácido fuerte se protona preferentemente el átomo de carbono α del anillo aromático 1 (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de protonación del pirrol.

1.1 Acidez y basicidad.



Esquema 3. Propiedad ácido-base del pirrol.

El pirrol ($pK_a = 13.6$) es una base mucho más débil que la piridina ($pK_a = 8.8$) [16].

Para enlazar el protón, el pirrol necesita usar uno de los pares electrónicos del sexteto aromático. Cuando se protona el pirrol el átomo de nitrógeno cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 y se interrumpe el anillo continuo de densidad electrónica.

El pirrol pierde su aromaticidad al protonarse y por lo tanto la estabilidad asociada a los compuestos aromáticos, lo que explica la baja constante de equilibrio del proceso (*Esquema 3*).

1.2 Reactividad.

La química del pirrol es similar a la de los anillos aromáticos benzenoides activados. Al igual que el benceno, los heterociclos aromáticos de cinco miembros experimentan reacciones de sustitución electrofílica aromática preferentemente en posición α , en lugar de reacciones de adición. En general estos heterociclos son mucho más reactivos que los anillos bencénicos hacia los electrófilos y frecuentemente son necesarias condiciones de reacción a bajas temperaturas para prevenir la destrucción de las materias primas.

La distribución de carga en el anillo del pirrol es asimétrica por lo que los átomos de carbono cercanos tienen una mayor carga negativa en comparación con el benceno, haciéndolo más susceptible al ataque electrofílico en las posiciones 2 y 5 (Figura 2).

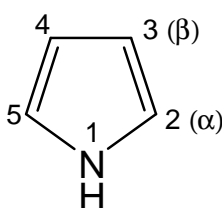
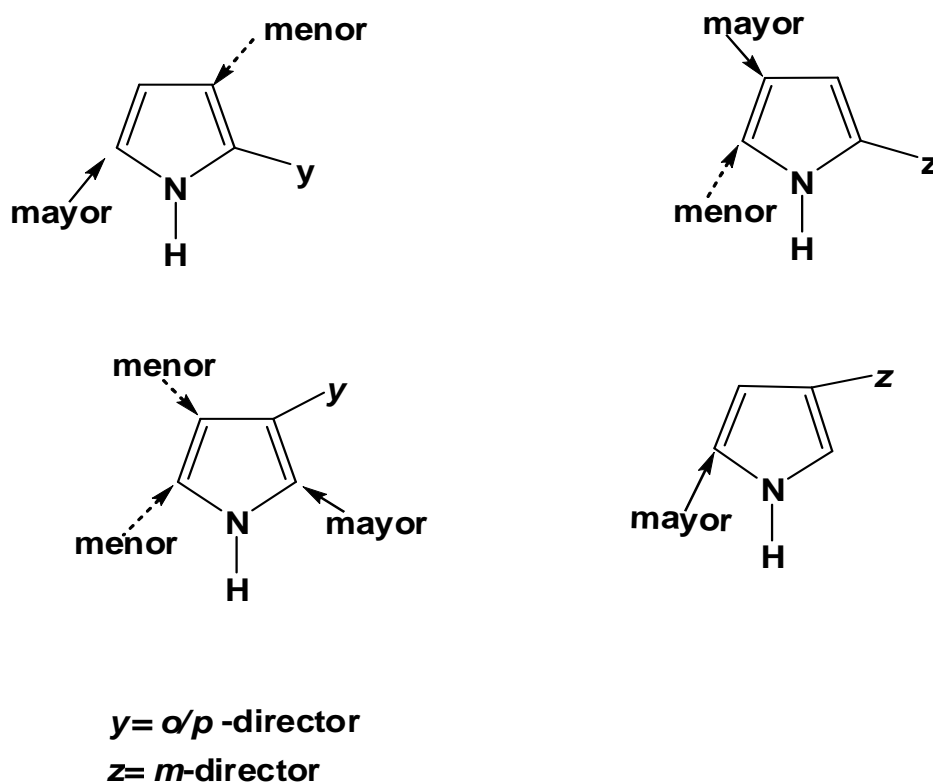


Figura 2. Estructura del pirrol.

Los sustituyentes en anillos heterociclos de cinco miembros tienen efectos electrónicos comparables a los que ejercen sobre el anillo de un benceno. Grupos alquilo, por ejemplo, dirigen el ataque a las posiciones α y grupos nitro, a los átomos de carbono β (Esquema 4) [17].



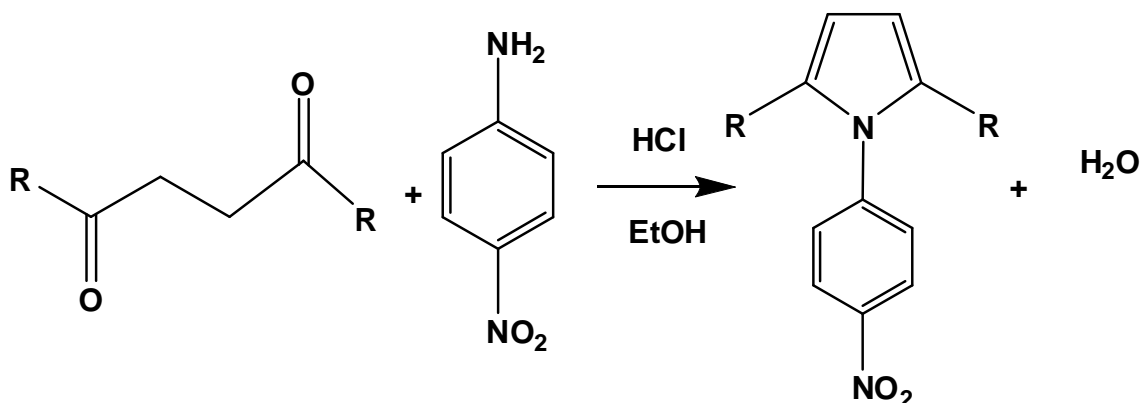
Esquema 4. Principales ataques electrofílicos que sufre un anillo pirrolico.

Capítulo 2. Síntesis más conocidas para la obtención de pirroles.

2.1 Síntesis de Paal - Knorr.

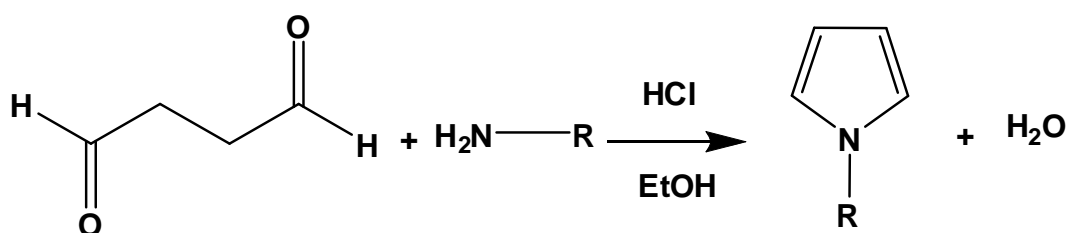
Existen diversos métodos generales para la obtención de pirroles y cada año surgen nuevas estrategias para prepararlos, sin embargo la mayoría de ellas están basadas en los métodos clásicos, los cuales se mencionan brevemente a continuación.

Un método general para la síntesis del pirrol es la síntesis conocida como Paal - Knorr [18]. La molécula deseada se obtiene a partir de un compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable por tratamiento con una amina (para pirroles), ó P_2O_5 (para furanos) ó P_2S_5 (para tiofenos). Formalmente el proceso puede considerarse como una deshidratación de un doble enol intermediario (o su equivalente con nitrógeno o azufre) para dar el heterociclo (*Esquema 5*).



Esquema 5. Reacción de Paal Knorr.

La aplicación general de esta reacción está algo limitada por el hecho de que los compuestos 1,4-dicarbonílicos no siempre son fáciles de conseguir, la mayoría se obtienen a partir de derivados del furano. En la síntesis de Paal - Knorr se emplea el dialdehído succínico y se obtienen los heterociclos sin sustituir (*Esquema 6*).

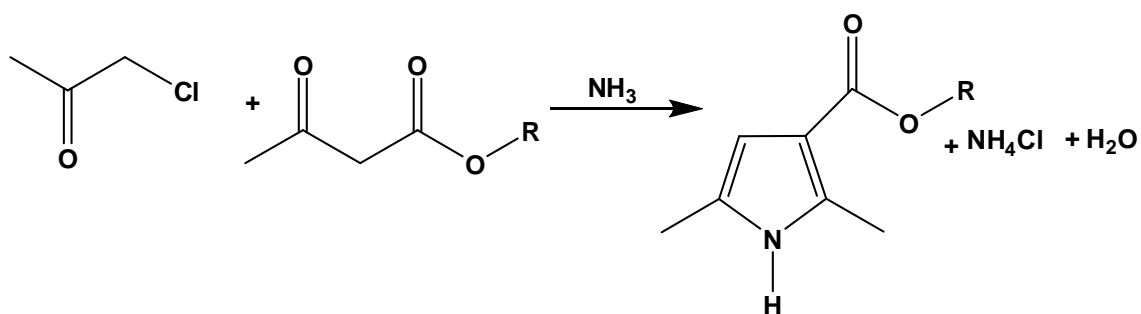


Esquema 6. Empleo de dialdehído succínico en la reacción de Paal Knorr.

2.2 Síntesis de pirrol de Hantzsch.

Mediante una reacción de condensación y partiendo de una α -clorocetona y un β -cetoéster con una base apropiada es posible obtener diferentes heterociclos. Según el tipo de base utilizada se obtienen el pirrol (Síntesis del pirrol de Hantzsch) [19] o el furano (Síntesis de Feist - Benary) [20] (Esquema 7).

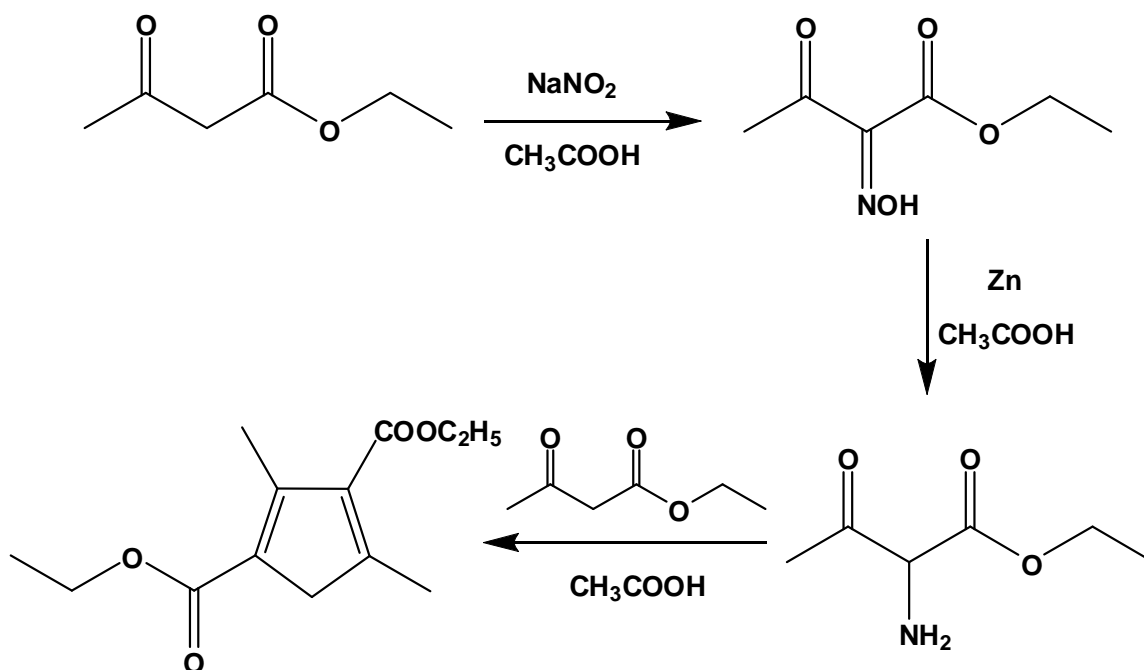
El amoníaco reacciona en primer lugar con el β -cetoéster y a continuación tiene lugar la condensación con la α -clorocetona, si se emplea piridina como base, la forma enólica del β -cetoéster se adiciona a la halocetona, ya que la piridina al ser una amina terciaria, no puede adicionarse al β -cetoéster.



Esquema 7. Reacción de Hantzsch.

2.3 Síntesis de pirroles de Knorr.

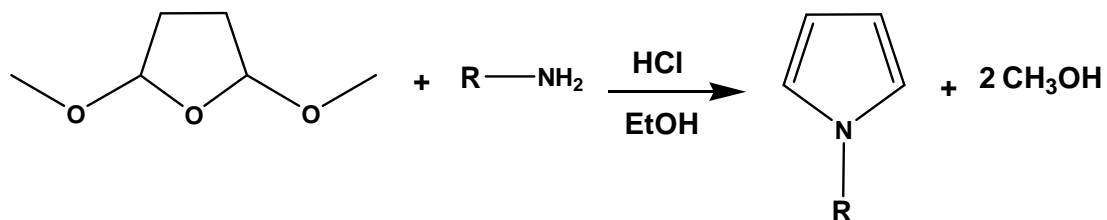
La condensación de una α -aminocetona o un α -amino- β -cetoéster con una cetona o cetoéster en presencia de reactivos como ácido acético (con frecuencia) [17] o álcalis (con menor frecuencia) [17] produce pirroles con buenos rendimientos. La reacción de Knorr constituye el método más general para sintetizar pirroles. Las α -aminocetonas pueden prepararse por reducción de oximas preparadas por nitrosación de β -cetoésteres o β -dicetonas, la reducción se hace generalmente con zinc en ácido acético por lo que el anillo pirrólico se cierra *in situ* (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de Knorr.

Una modificación a la síntesis de Paal - Knorr es la condensación de aminas primarias con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano para dar pirroles *N*-sustituidos, este método es aplicable para una gran variedad de aminas alifáticas y aromáticas y fue desarrollado por Clauson - Kaas [21].

Usualmente esta reacción es efectuada usando ácido acético como disolvente y catalizador, el empleo de otros ácidos no es común ya que normalmente se obtienen bajos rendimientos (*Esquema 9*).



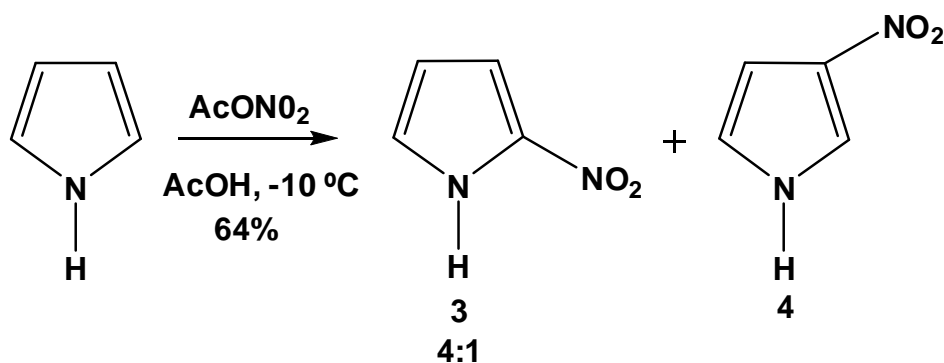
Esquema 9. Reacción de Clauson - Kaas.

Otro reactivo que se ha utilizado para esta reacción es el pentóxido de fósforo, sobre todo cuando se utilizan aminas aromáticas o sulfonamidas y amidas [22].

Capítulo 3. Reactividad del pirrol.

3.1 Nitración del pirrol.

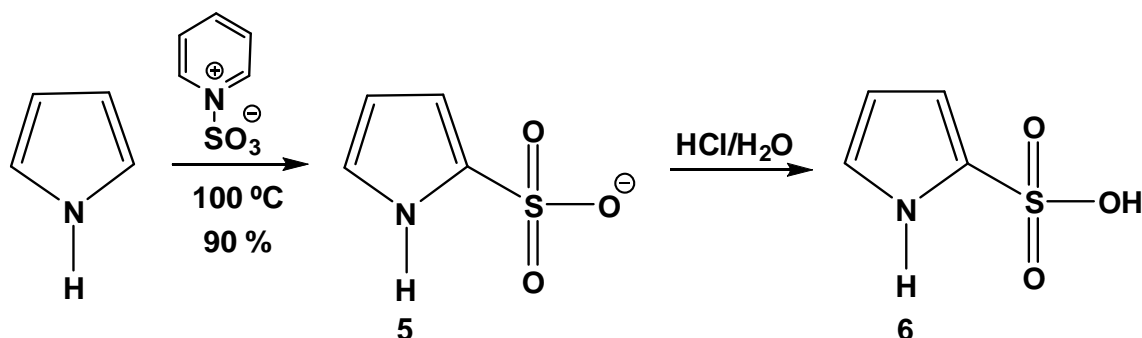
Las mezclas nitrantes comúnmente usadas para nitrar compuestos bencénicos generalmente causan la descomposición del pirrol, sin embargo, con nitrato de acetilo a baja temperatura se forma fácilmente el 2-Nitropirrol (3). Este agente nitrante está formado por la mezcla de ácido nítrico fumante con anhídrido acético. En la nitración de pirrol con este reactivo se ha demostrado que la nitración en C-2 es 1.3×10^5 y en C-3 es 3×10^4 veces más rápida que en el benceno [23] (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción de nitración del pirrol.

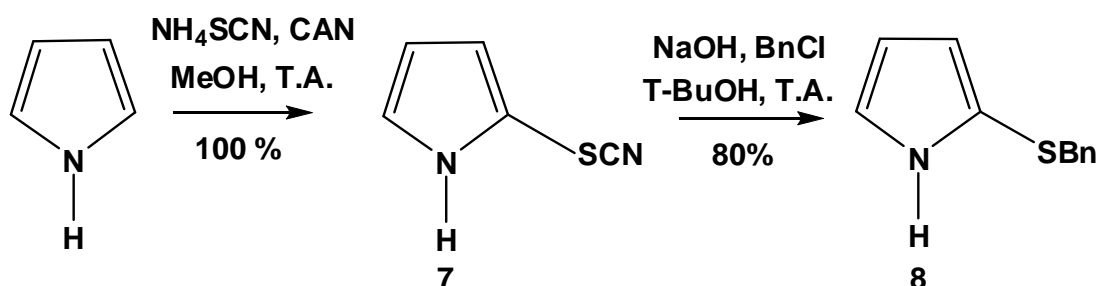
3.2 Sulfonación y reacciones con otros electrófilos que contienen azufre.

Para la reacción de sulfonación (Esquema 11), debe emplearse un reactivo suave, de baja acidez, por ejemplo, el aducto piridina-trióxido de azufre sulfona al pirrol generando el ácido 2-Pirrolsulfónico (6) [24].



Esquema 11. Reacción de sulfonación del pirrol.

La sulfonilación del pirrol [25] y la tiocianación del pirrol [26] o del 1-fenilsulfonil-pirrol [27], también son un medio apropiado para la introducción de azufre como electrófilo (Esquema 12) formándose el correspondiente sulfuro 8.



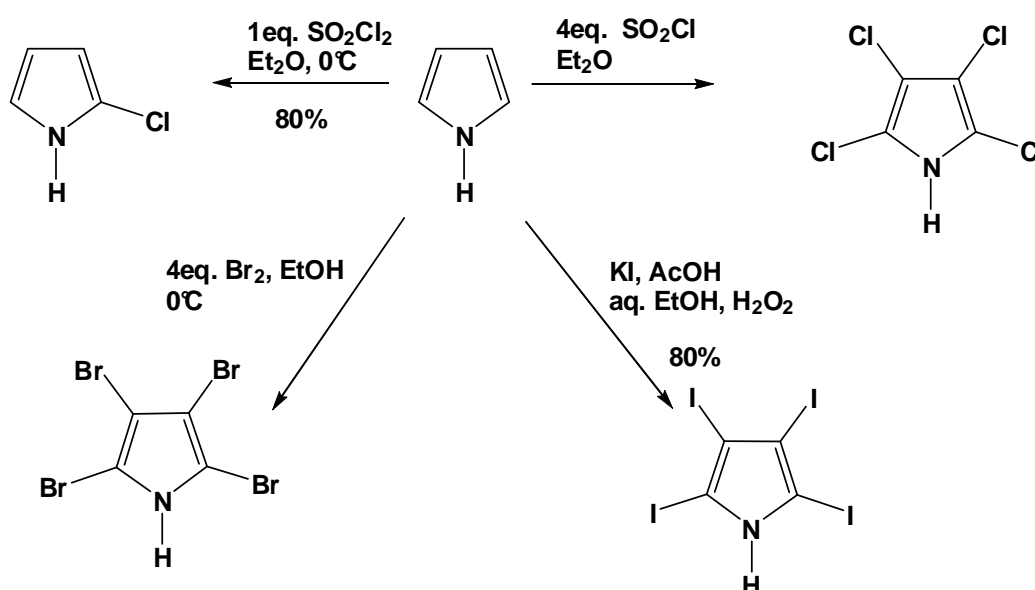
Esquema 12. Reacción de sulfinilación.

3.3 Alquilación de pirroles.

La mono alquilación de pirroles [28] no puede ser lograda por reacciones directas con simples haluros de alquilo, ya sea solo o con un ácido Lewis como catalizador, por ejemplo los pirroles no reaccionan con yoduro de metilo por debajo de los $100\text{ }^\circ\text{C}$ y por encima de unos $150\text{ }^\circ\text{C}$, se produce una serie de reacciones que dan origen a una mezcla compleja de pirroles poliméricos.

3.4 Halogenación.

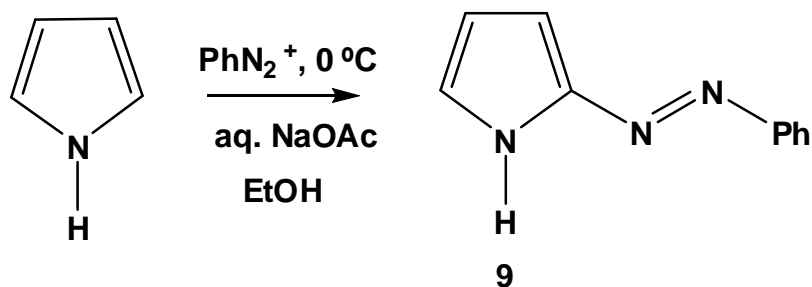
Los pirroles son halogenados tan fácilmente, que si no se utilizan condiciones controladas de reacción, se obtienen como productos estables los tetrahalopirroles [29] (*Esquema 13*).



Esquema 13. Principales reacciones de halogenación del pirrol.

3.5 Acoplamiento-Diazo [30].

La alta reactividad de los pirroles en la SEA, se ilustra por su reacción con sales de bencenodiazonio. El pirrol da un derivado mono-azo al reaccionar como una especie neutra a $\text{pH} = 8$, pero a $\text{pH} = 10$ se forma el anión del pirrilo y la reacción es 10^8 veces más rápida. En condiciones fuertemente alcalinas se forman derivados de 2,5-bis(diazofenil)pirrol (9) (*Esquema 14*).

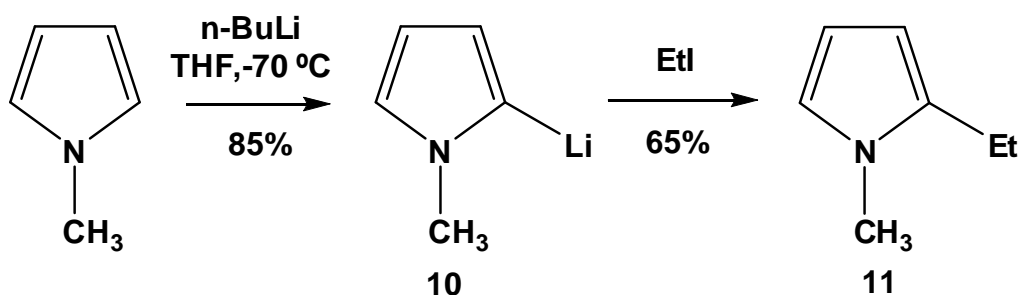


Esquema 14. Reacción de acoplamiento.

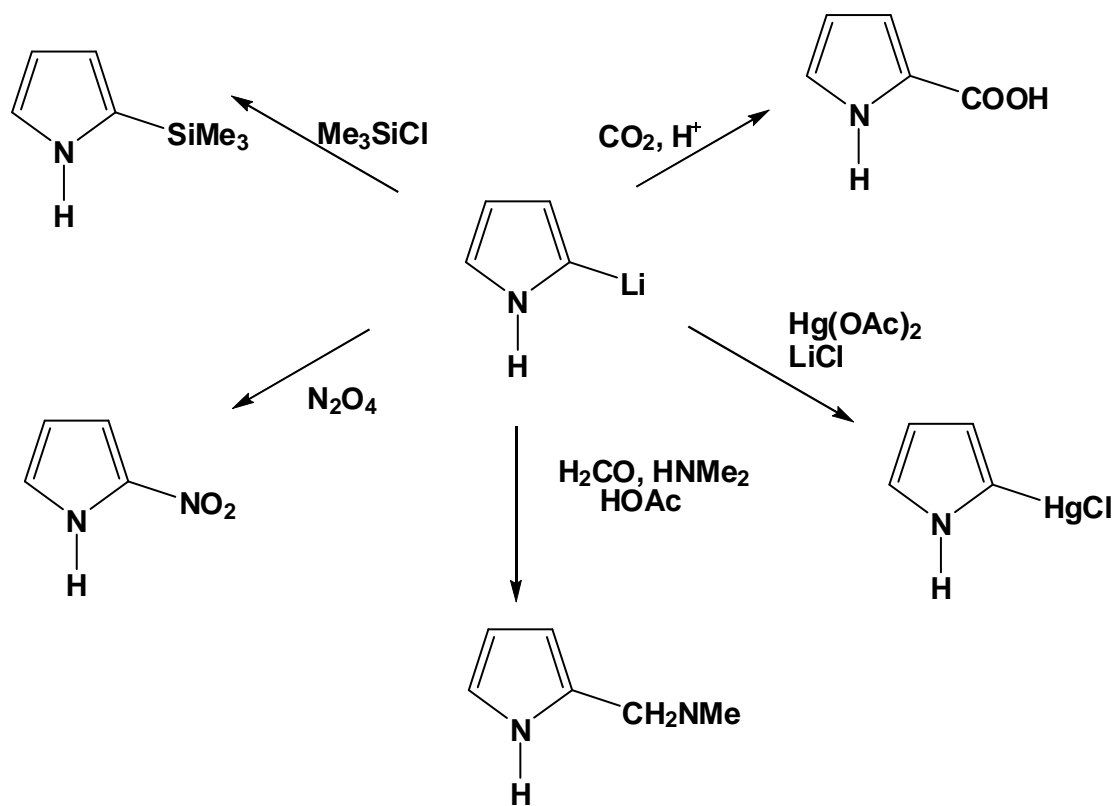
3.5 Metalación del pirrol.

Los pirroles *N*-metalados pueden reaccionar con electrófilos para generar los pirroles *N* ó *C*-sustituidos. De forma general podemos decir que, cuanto más iónico es el enlace del metal-nitrógeno y cuanto mejor el poder de solvatación del disolvente, mayor es el porcentaje del ataque en el nitrógeno [31]. De acuerdo con estos principios, varios métodos están disponibles para la alquilación eficiente de pirroles, incluyendo el uso del hidróxido del potasio en dimetilsulfóxido [32] o en benceno con el éter 18-corona-6 [33] etóxido de Talio usando transferencia de fase [34, 35], o generando el anión pirrilo *in situ* usando *n*-Butil-Litio.

La litiación de pirroles *N*-sustituidos es una reacción muy eficiente y nos permite la introducción de una gran diversidad de grupos funcionales en la posición 2 del anillo pirrólico por reacción con diferentes electrófilos [36, 37] (Esquema 15) o por procesos de acoplamiento basados en química de boro o paladio (Esquema 16) [38].



Esquema 15. Reacción de litiación del pirrol.



Esquema 16. Reacciones más comunes del pirrol

Capítulo 4. Usos de formas de energía alternativas en síntesis orgánica.

Una de las características en síntesis orgánica desde la década de los años setenta [39] ha sido el empleo de varios tipos de radiación (ultravioleta, microondas, láser, radioactiva, ultrasonido, etc.) en sistemas químicos para la inducción, aceleración o modificación de diversos procesos.

El tipo particular de radiación utilizada depende de la naturaleza y estado de agregación de los reactivos.

4.1 Espectro electromagnético.

El espectro electromagnético es el intervalo de todas las frecuencias, desde cero hasta el infinito. En la práctica, el espectro se extiende desde las muy bajas radiofrecuencias, empleadas en las comunicaciones con submarinos, hasta las muy altas frecuencias de los rayos gamma. En la figura 3 se muestran las principales regiones del espectro electromagnético, el cual es continuo y la posición exacta de la división de cada región es arbitraria.

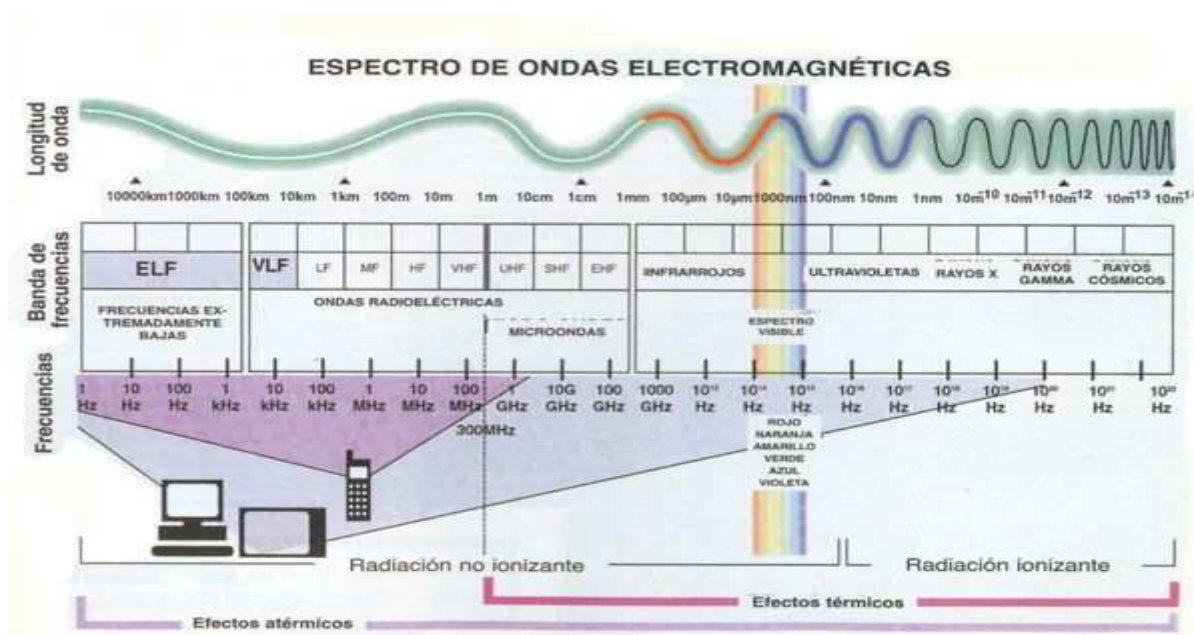


Figura 3. Espectro electromagnético.

4.2 Infrarrojo.

Los rayos infrarrojos fueron descubiertos en 1800 por William Herschel, un astrónomo inglés de origen alemán [40]. Herschel colocó un termómetro de mercurio en el espectro obtenido por un prisma de cristal con el fin de medir el calor emitido por cada color. Descubrió que el calor era más fuerte al lado del rojo del espectro y observó que allí no había luz. Esta es la primera experiencia que muestra que el calor puede transmitirse por una forma invisible de luz. Herschel denominó a esta radiación "rayos calóricos", denominación bastante popular a lo largo del siglo XIX que, finalmente, fue dando paso al más moderno de radiación infrarroja.

Los primeros detectores de radiación infrarroja eran bolómetros, instrumentos que captan la radiación por el aumento de temperatura producido en un detector absorbente.

La radiación infrarroja, radiación térmica o radiación IR es un tipo de radiación electromagnética de mayor longitud de onda que la luz visible, pero menor que la de las microondas. Consecuentemente, tiene menor frecuencia que la luz visible y mayor que las microondas. La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se extiende desde el extremo del rojo del espectro visible hasta la región de las microondas. Esta región incluye longitudes de onda comprendidas entre 0.7 y 500 μm , equivalente a un número de onda entre 14000 y 20 cm^{-1} . La radiación infrarroja es emitida por cualquier cuerpo cuya temperatura sea mayor que 0 Kelvin, es decir, -273 grados Celsius (cero absoluto). Generalmente, esta región es dividida en cercano (13300 a 4000 cm^{-1} de frecuencia y 0.75 a 2.5 μm de longitud de onda), medio ($f = 4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$ y $\lambda = 2.5$ a 25 μm) e infrarrojo lejano ($f = 200 - 10 \text{ cm}^{-1}$ y $\lambda = 2.5 - 15 \mu\text{m}$).

La absorción de radiación infrarroja se limita a gran parte de las especies moleculares en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios.

Para que una molécula pueda absorber este tipo de radiación debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio y rotacional. La rotación de las moléculas no simétricas alrededor de sus centros de masa, produce una fluctuación dipolar periódica, haciendo posible su interacción con la radiación. En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurren a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.

Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de calor, de tal forma que a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja, cuyas ondas son invisibles pero cálidas.

Son pocos los reportes que existen en la actualidad en donde se emplea a la radiación infrarroja como fuente de energía en procesos químicos [41], comparado con el uso de otras formas, como ultrasonido y microondas. En la actualidad, a esta forma energética aplicada a reacciones químicas, se le considera como una forma diferente de “calentar” una mezcla de reacción.

4.3 Microondas.

Las microondas son una forma de radiación electromagnética, que corresponde a longitudes de onda de 1 cm a 1 m y frecuencias de 30 GHz a 300 MHz. Esta región se encuentra ubicada entre la radiación infrarroja, de menor longitud de onda y las radiofrecuencias. Dentro de la banda de microondas, el intervalo de 1 a 25 cm es empleado para el uso del radar. Por convención internacional las siguientes frecuencias han sido destinadas para uso industrial y científico: 915 ± 25 , 2450 ± 13 , 5800 ± 75 y 22125 ± 125 MHz. De estas frecuencias, la de 2450 MHz es la más comúnmente empleada y es utilizada en todos los hornos de microondas caseros que tienen una potencia de salida de 600 a 700 W.

Esta forma energética se considera como no ionizante y causa un movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos que no altera la estructura molecular.

Es decir, cuando la energía de microondas penetra en la muestra, la energía es absorbida por ella a una velocidad que depende del factor de disipación y del tamaño de la misma. El factor de disipación depende tanto de la capacidad de la muestra para obstruir el paso de las ondas que pasan a través de ella, como la capacidad para disipar esa energía en forma de calor.

Típicamente, la energía de microondas es perdida por la muestra mediante dos mecanismos que pueden ser simultáneos, que son:

- a) **Conducción Iónica.** Es la migración de iones disueltos por efecto de un campo electromagnético aplicado. Por ser partículas cargadas, los iones, al ser desplazados por la acción del campo, presentan una resistencia al movimiento generándose calor. Por lo tanto, esta pérdida debida a la migración iónica depende del tamaño, carga y conductividad de los iones disueltos, así como de otros parámetros, como concentración, movilidad iónica y temperatura de la solución.

- b) **Rotación de Dipolos.** En ausencia de un campo eléctrico, las moléculas de una muestra (incluyendo los respectivos momentos dipolo, que pueden ser permanentes o inducidos) se encuentran en equilibrio térmico, orientados al azar. Conforme se aplica un campo eléctrico, los dipolos se encuentran una mayor parte del tiempo alineados con los polos del campo. Al disminuir éste, el equilibrio térmico es recuperado.

A 2450 MHz, el alineamiento de las moléculas seguido por el retorno al equilibrio térmico (tiempo de relajación), se ha calculado que ocurre unas 4.9×10^9 veces por segundo, resultando un rápido calentamiento el cual esta en función del tiempo de relajación, que a su vez depende de la temperatura y la viscosidad de la muestra.

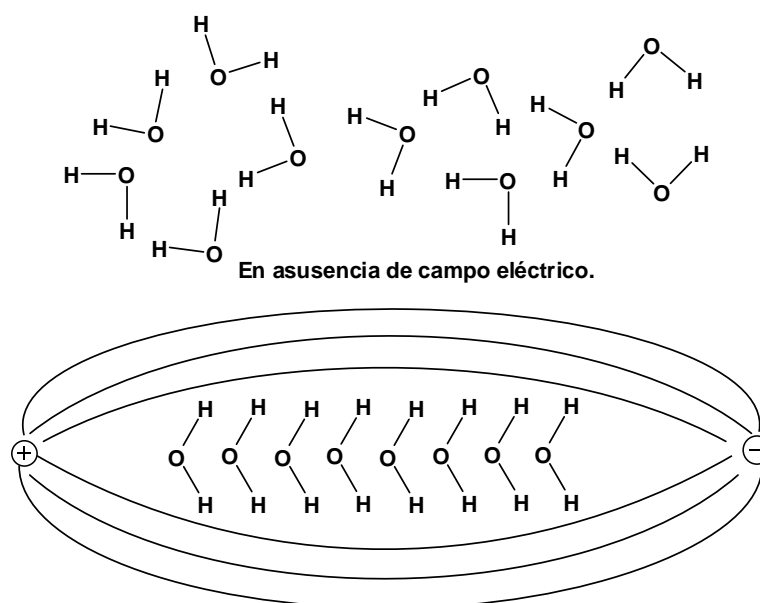


Figura 4. Orientación de dipolos en campo eléctrico.

Existen 3 tipos de materiales de acuerdo a la interacción que presentan con las microondas; reflectivos (como los metales), transparentes (baja pérdida de calor) y absorbivos (alta pérdida de calor).

Las reacciones que se llevan a cabo por el método de microondas son debidas al sobrecalentamiento que sufren las sustancias en tiempos cortos, generando altas presiones en el sistema de reacción. Este efecto se debe a que las microondas involucran directamente la absorción de energía en las moléculas que presentan un dipolo bien definido.

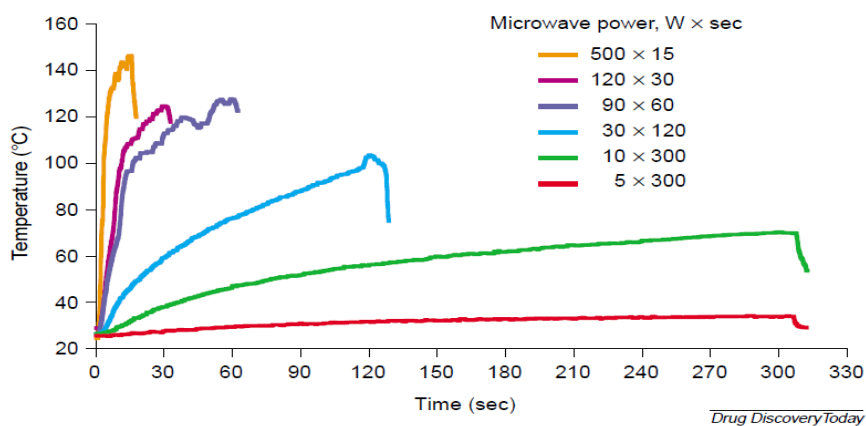


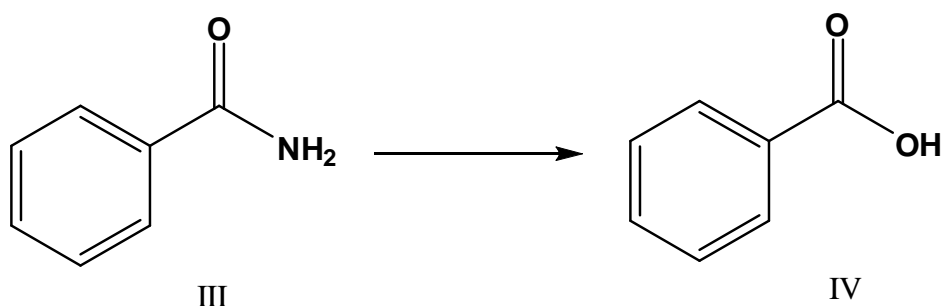
Figura 5. Calentamiento de acetonitrilo utilizando diferentes potencias en el microondas [42].

En la tabla 1 se muestran algunos datos obtenidos al irradiar diferentes disolventes durante 1 minuto, indicando la temperatura alcanzada al final de la irradiación [43-44].

Tabla 1. Temperatura alcanzada de 50 ml de disolvente irradiados con Microondas.

Disolvente.	T °C alcanzada.	P. ebullición.	Cte. Dieléctrica.
Agua	81	100	78.54
Metanol	65	65	32.63
Etanol	78	78	24.30
Acetona	56	56	20.70
Acetato de etilo	73	77	6.00
Cloroformo	49	61	4.80
1,4-Dioxano	53	101	2.20
Hexano	25	68	1.89
Heptano	26	98	1.00

Así, en 1986 Geyde y colaboradores emplean la energía de microondas en síntesis orgánica para la reacción de hidrólisis de la benzamida (III) para producir ácido benzoico (IV), (*Esquema 16*). Comparando los resultados con los obtenidos por calentamiento convencional (*tabla 2*), se estima que éste es el primer trabajo de investigación reportado del uso de las microondas en síntesis orgánica.



Esquema 17. Reacción de hidrólisis de la benzamida.

Tabla 2. Hidrólisis de Benzamida con Microondas.

Método	T (min.)	%
Reflujo	60	90
microondas	10	99

Muchas han sido las investigaciones que se han realizado con el empleo de esta forma energética, encontrándose como común denominador que los tiempos de reacción son abatidos, además de que los rendimientos correspondientes generalmente son superiores a los encontrados por métodos convencionales.

En este sentido se ha pretendido explicar este comportamiento con base en un efecto intrínseco de la irradiación de microondas [45-46], mientras que por otro lado se establece que los resultados obtenidos dependen exclusivamente de la temperatura alcanzada en tiempos cortos y no al modo de calentamiento.

Así, la tendencia actual acerca de la forma de acción de las microondas en síntesis orgánica, señala que se debe a las altas temperaturas que se alcanzan en tiempos cortos, ya que además se ha logrado determinar que la composición de las mezclas de reacción obtenidas por métodos convencionales y por microondas, generalmente difieren muy poco.

Además, se establece que en aquellos casos en donde se llegan a obtener productos de reacción “exclusivos” del método de microondas, es debido a que al alcanzar elevadas temperaturas, se alcanzan también las energías de activación para esos otros procesos y que, por calentamiento térmico convencional estas rutas mecánicas también pueden ser alcanzadas bajo condiciones apropiadas.

Sin embargo, otros investigadores son más conservadores en sus comentarios y dejan a la investigación y a los resultados que se obtengan, la futura y verdadera interpretación de la acción de las microondas en síntesis orgánica.

Capítulo 5. Materiales y Métodos.

Para la obtención de los compuestos sintetizados en este trabajo, se utilizaron reactivos marca Aldrich, los disolventes empleados fueron destilados previamente. Para la técnica de cromatografía en capa fina (ccf) se utilizaron cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (a diferentes concentraciones dependiendo el caso), empleando luz ultravioleta o vapores de yodo como revelador.

Los espectros obtenidos mediante la técnica de Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un equipo marca Varian Unity-300 MHz y JEOL ECLIPSE de 300 MHz. El disolvente empleado fue CDCl_3 , los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS). La Espectrometría de Masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE^+) a un potencial de ionización de 70 eV. El aparato empleado para la espectrofotometría de infrarrojo fue de la marca Perkin-Elmer 283B, utilizando una pastilla de KBr.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna (cc) empleando como fase estacionaria alúmina neutra o gel de sílice (malla 70-230), como sistema eluyente se utilizaron diferentes gradientes de Hexano-Acetato de Etilo. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

Las reacciones se llevaron a cabo, según sea el caso, en un horno de microondas monomodo, un equipo de radiación infrarroja, como el que se muestra en la figura 5, el cual posee una lámpara industrial de infrarrojo OSRAM de 250W.

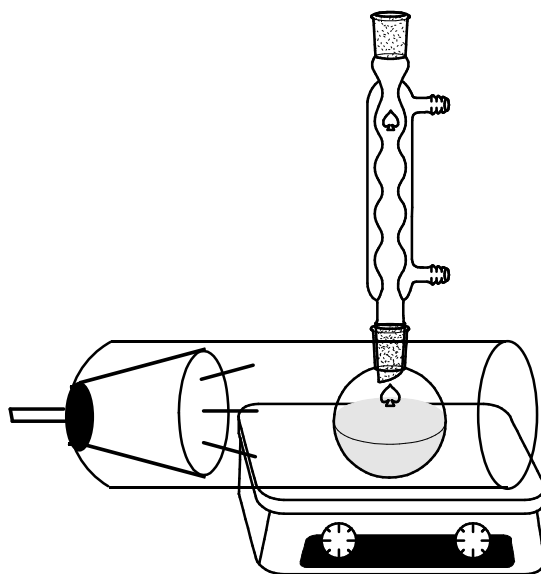


Figura 6. Equipo de radiación infrarroja.

5.1 Metodología Experimental.

El *N*-fenilpirrol fue sintetizado a través de tres diferentes metodologías.

5.1.1 Metodología 1.

En un matraz de bola de 125 mL se adiciona 1 mL (7.73 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano en 10 mL de ácido acético en agitación, posteriormente se agrega 0.7 mL de anilina. Se coloca un refrigerante en posición de reflujo, la mezcla de reacción se calienta por 1 hora, esta reacción es seguida por cromatografía de capa fina. Al término del tiempo de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, una vez obtenida la mezcla de reacción se hacen extracciones sucesivas con una solución saturada de Na_2CO_3 hasta llevar la mezcla de reacción a $\text{pH} = 9$, utilizando como fase orgánica 30 mL de CH_2Cl_2 , esta fase se recolecta y se le agregan 5 g de Na_2SO_4 anhidro y se filtra obteniendo la mezcla del producto de reacción. La purificación del producto se realiza por la técnica de cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y hexano como sistema eluyente.

5.1.2 Metodología 2.

En un reactor para microondas de 125 mL se adiciona 1 mL (7.73 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en 10 mL de ácido acético en agitación, posteriormente se agrega 0.7 mL de anilina. Se coloca un refrigerante en posición de reflujo, para irradiar con microondas a 110 °C durante 10 minutos a 800 RPM. Esta reacción es seguida por cromatografía de capa fina. Al término de este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción, una vez obtenida se hacen extracciones sucesivas con una solución saturada de Na₂CO₃ hasta llevar la mezcla de reacción a pH= 9, utilizando como fase orgánica 30 mL de CH₂Cl₂, una vez recolectada la fase orgánica se le agregan 5 g de Na₂SO₄ anhidro, la mezcla de reacción se filtra y concentra a vacío. La purificación del producto se realiza por la técnica de cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y hexano como sistema eluyente.

5.1.3 Metodología 3.

En un matraz de bola de 125 mL se adiciona 1 mL (7.73 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en 10mL de ácido acético en agitación, posteriormente se agrega 0.7 mL de anilina. Se coloca un refrigerante en posición de reflujo, la mezcla de reacción fue irradiada por una hora con lámpara de infrarrojo. Al término de este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, una vez obtenida la mezcla de reacción se hacen extracciones sucesiva con una solución saturada de Na₂CO₃, hasta llevar la mezcla de reacción a pH= 9, utilizando como fase orgánica 30 mL de CH₂Cl₂, una vez recolectada la fase orgánica se le agregan 5 g de Na₂SO₄ y se filtra obteniendo la mezcla del producto de reacción. La purificación del producto se realiza por la técnica de cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y hexano como sistema eluyente.

5.2 Síntesis del *N*-fenilpirrol.

La síntesis del *N*-Fenilpirrol, se realizó a través de las tres diferentes metodologías experimentales, obteniéndose los diferentes rendimientos mostrados en la *tabla 3* de la parte de discusión y resultados.

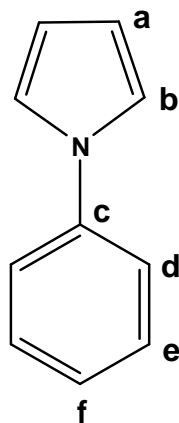


Figura 7. *N*-fenilpirrol (1).

Fórmula molecular: C₁₀NH₉.

Apariencia física: sólido blanco.

Peso molecular: 143.2 g/mol.

Punto de fusión: 58-60 °C.

Rendimiento: 72.31 %.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{\max} (KBr ó Película)/cm⁻¹: 3068 (=C-H), 1599 (C=C), 759-685 (monosustitución).

EM-IE⁺ (*m/z*)(%): 143 (100) [M⁺], 115 (72)[M⁺-CNH₂], 77 (30) [M⁺- C₄NH₄].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.34 (A₂X₂, 2H, H_a, *J*= 2.25 Hz), 7.07 (A₂X₂, 2H, H_b, *J*= 2.25 Hz), 7.18 - 7.24 (m, 1H, H_F), 7.35 - 7.42 (m, 4H, H_d, H_e).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 110.4 (C_a), 119.3 (C_b), 120.5 (C_d), 125.5 (C_f), 129.47 (C_e), 140.8 (C_c).

5.3 Síntesis del *N*-(2-bromofenil)-pirrol.

Para la síntesis del 1-(2-Bromofenil)-pirrol se utilizó la metodología 2, empleando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y 2-Bromoanilina, obteniendo un rendimiento de 58.54%.

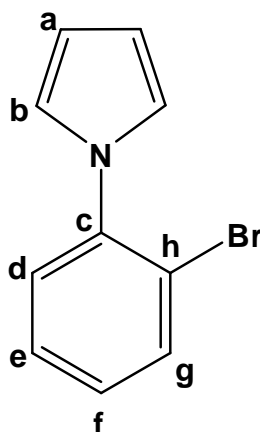


Figura 8. *N*-(2-bromofenil)-pirrol (2).

Fórmula molecular: C₁₀NH₈Br. **Apariencia física:** líquido amarillo claro.

Peso molecular: 222.09 g/mol.

Rendimiento: 58.54 %.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{\max} (KBr ó Película)/cm⁻¹: 3062 (=C-H), 1588 (C=C), 759 - 725 (disustitución).

EM-IE⁺ (m/z)(%): 222 (100) [M⁺], 142 (33) [M⁺-Br], 115 (62) [M⁺-CNHBr].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.30 (A₂X₂, 2H, H_a, J= 2.1 Hz), 6.82 (A₂X₂, 2H, H_b, J= 2.25 Hz), 7.11 - 7.16 (m, 1H, H_d,H_f), 7.23 - 7.31 (m, 1H, H_e), 7.62 (dd, 1H, H_g, J= 7.95 Hz, J= 1.5 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 109.1 (C_a), 119.7 (C_h), 122 (C_b), 127.9 (C_d), 128.1 (C_f), 128.5 (C_e), 133.6 (C_g), 140.2 (C_c).

5.4 Síntesis del *N*-(2-nitrofenil)-pirrol.

La síntesis del 1-(2-Nitrofenil)-pirrol se realizó a través de la metodología experimental 2, utilizando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y *orto*-nitroanilina en ácido acético, obteniéndose el producto en 55.76 % de rendimiento.

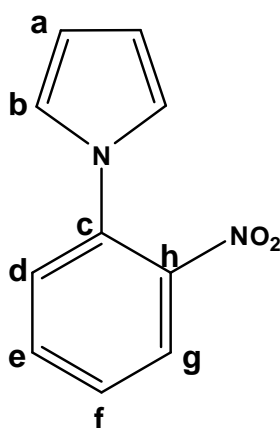


Figura 9. *N*-(2-nitrofenil)-pirrol (3).

Fórmula molecular: $C_{10}N_2H_8O_2$. **Apariencia física:** líquido amarillo fuerte.

Peso molecular: 188.18 g/mol.

Rendimiento: 55.76 %.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{max} (KBr ó Película)/ cm^{-1} : 3107 (=C-H), 1607 (C=C), 1531 (Ph-NO₂), 730 – 706 (disustitución).

EM-IE⁺ (*m/z*)(%): 188 (55) [M⁺], 171 (100) [M⁺-OH], 143 (45) [M⁺ - NO₂], 77 (35) [M⁺ - C₄N₂O₂H₄].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.34 (A₂X₂, 2H, H_a, *J*= 2.1 Hz), 6.81 (A₂X₂, 2H, H_b, *J*= 2.1 Hz), 7.40 - 7.45 (m, 2H, H_f, H_d), 7.6 (t, 1H, H_e, *J*= 7.75 Hz), 7.8 (dd, 1H, H_g, *J*= 8.4 Hz, *J*= 1.5 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 110.8 (C_a), 121.17 (C_b), 124.7 (C_d), 125.9 (C_g), 127.5 (C_f), 133.1 (C_e), 133.9 (C_c) 135.5 (C_h).

5.5 Síntesis del 1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol.

La síntesis del 1-*N,N*-dimetilaminopirrol, se realizó a través de la metodología experimental 2, utilizando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y la *N,N*-dimetilhidracina en medio ácido.

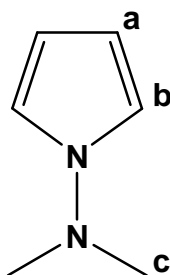


Figura 10. 1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol (4).

Fórmula molecular: $C_6N_2H_{10}$. **Apariencia física:** líquido café fuerte.

Peso molecular: 110.18 g/mol.

Rendimiento: 90%.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{max} (KBr ó Película)/ cm^{-1} : 3102 (=C-H), 2956 (C-H).

EM-IE⁺ (*m/z*)(%): 110 (40) [M^+], 59 (84) [$M^+ - C_4H_4$], 43 (100) [$M^+ - C_4H_5N$].

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.82 (s, 6H, H_c), 6.06 (A_2X_2 , 2H, H_a , $J = 2.3$ Hz), 6.84 (A_2X_2 , 2H, H_b , $J = 2.3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 47.9 (C_c), 105.5 (C_a), 115.9 (C_b).

5.6 Síntesis del 1-(*N,N*-difenilamino)pirrol.

La síntesis del 1-(*N,N*-difenilamino)-pirrol, se realizó a través de la metodología experimental 2, utilizando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y la *N,N*-difenilhidracina en medio ácido.

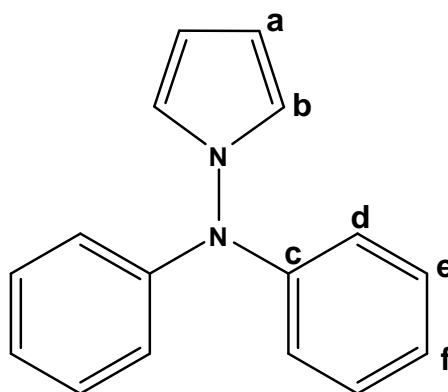


Figura 11. 1-(*N,N*-difenilamino)pirrol (5).

Fórmula molecular: $C_{16}N_2H_{14}$.

Apariencia física: líquido incoloro.

Peso molecular: 234.32 g/mol

Rendimiento: 54 %.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{max} (KBr o Película)/ cm^{-1} : 3037 (=C-H), 1592 (C=C), 720–695 (monosustitución).

EM-IE⁺ (*m/z*) (%): 234 (95) [M^+], 168 (100) [$M^+ - C_4NH_4$].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.21 (A_2X_2 , 2H, H_a , $J = 2.25$ Hz), 6.82 (A_2X_2 , 2H, H_b , $J = 2.25$ Hz), 6.95 (dd, 4H, H_d , $J = 8.7$ Hz $J = 1.2$ Hz), 7.0 (t, 2H, H_f , $J = 7.5$ Hz), 7.25 (t, 4H, H_e , $J = 7.8$ Hz).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): 107.6 (C_a), 119.1 (C_b), 120.9 (C_d), 123.1 (C_f), 129.2 (C_e), 146.1 (C_c).

Síntesis del 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)pirrol.

La síntesis del 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)pirrol, se realizó a través de la metodología experimental 2, utilizando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y la *N*-fenil-*N*-metilhidracina en medio ácido.

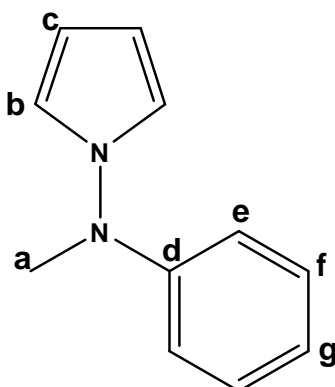


Figura 12. 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)pirrol (6).

Fórmula molecular: C₁₁N₂H₁₂.

Apariencia física: líquido incoloro.

Peso molecular: 172.25 g/mol.

Rendimiento: 89 %.

Datos espectroscópicos:

IR ν_{\max} (KBr ó Pelicula)/cm⁻¹: 3030 (=C-H), 2966 (C-H), 1600 (C=C), 753 – 691 (monosustitución).

EM-IE⁺ (*m/z*)(%): 172 (100) [M⁺], 106 (57) [M⁺- C₄NH₄], 77 (48) [M⁺-C₅N₂H₇].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.31 (s, 3H, H_a), 6.18 (A₂X₂, 2H, H_c, *J*= 2.25 Hz), 6.47 (A₂X₂, 2H, H_e, *J*= 7.95 Hz), 6.74 (t, 2H, H_b, *J*= 2.25 Hz), 6.85 (t, 1H, H_g, *J*= 7.35 Hz), 7.2 (t, 2H, H_f, *J*= 7.35 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 42.3 (C_a), 107.3 (C_c), 113.9 (C_e), 119.6 (C_b), 120.4 (C_g), 129.3 (C_f), 150.7 (C_d).

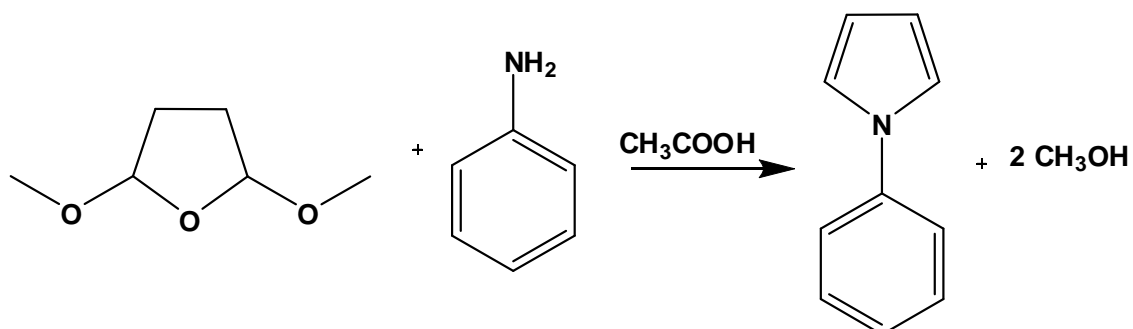
Capítulo 6. Resultados y discusión.

En la actualidad existen varios estudios encaminados hacia la síntesis de pirroles *N*-sustituidos empleando variadas fuentes de energía, a través de diferentes métodos de reacción, dentro de ellos destacan la síntesis de Hantzsch y la síntesis de Paal Knorr, debido a que en ambos casos los sustratos y reactivos son generalmente accesibles. Dentro de este contexto, se está interesado en la síntesis de pirroles *N*-sustituidos variando diferentes fuentes de energía alterna.

En esta tesis se presenta la síntesis de *N*-aminopirroles a través de diferentes fuentes de energía como son el infrarrojo, térmica y microondas. Esto se lleva a cabo basándonos en el método más utilizado que es la síntesis de Paal - Knorr, utilizando la modificación de Clauson - Kaas a esta reacción, ocupando como materias primas el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con diferentes hidracinas.

Como primera parte de este trabajo se investigó en la literatura, con el propósito de encontrar una amina apropiada que genere un pirrol con las características físicas adecuadas para purificarlo fácilmente y así estandarizar las condiciones de reacción, la amina elegida fue la anilina que formaría al *N*-fenilpirrol, que es un compuesto sólido blanco con punto de fusión entre 58-60 °C.

Una vez definidas las materias primas apropiadas se realizó la síntesis del *N*-fenilpirrol mediante la reacción con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano el cual se hace reaccionar con anilina en medio ácido (*Esquema 18*).



Esquema 18. Reacción de estudio.

Como ya se mencionó la síntesis del compuesto **1**, se realizó a través de las tres diferentes metodologías experimentales, en la *tabla 3* se encuentran los rendimientos obtenidos.

Tabla 3. Resultados del estudio de reacción.

<i>Fuente de energía.</i>	<i>Compuesto.</i>	<i>Tiempo (min).</i>	<i>Rendimiento (%).</i>
Térmica	1	60	61.83
microondas	1	10	72.31
infrarrojo	1	60	55.46

Cabe mencionar que los rendimientos reportados son los obtenidos una vez purificado el compuesto por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70/230) y como eluyente hexano; obteniendo como producto un sólido cristalino de color blanco. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, considerando como óptimo el tiempo en que no se detectó la presencia de materias primas en la mezcla de reacción.

En principio cabe destacar, que el mejor método es cuando se utiliza a las microondas como fuente de energía debido a que los tiempos de reacción son más pequeños, aún comparando con los reportados por diferentes grupos de trabajo (45-90 minutos) [17].

La caracterización del compuesto **1** se realizó por técnicas espectroscópicas. En el espectro de infrarrojo del compuesto **1** (Figura 13) se puede apreciar en 3143 cm^{-1} la vibración producida por el enlace =C-H, en 1598 cm^{-1} una banda correspondiente al enlace (C=C), también se observan sobretonos de aromaticidad de 2000 cm^{-1} a 1600 cm^{-1} , además aparece en $759 - 684\text{ cm}^{-1}$ dos bandas, una de intensidad alta y otra de mediana intensidad que corroboran a la monosustitución del anillo bencénico.

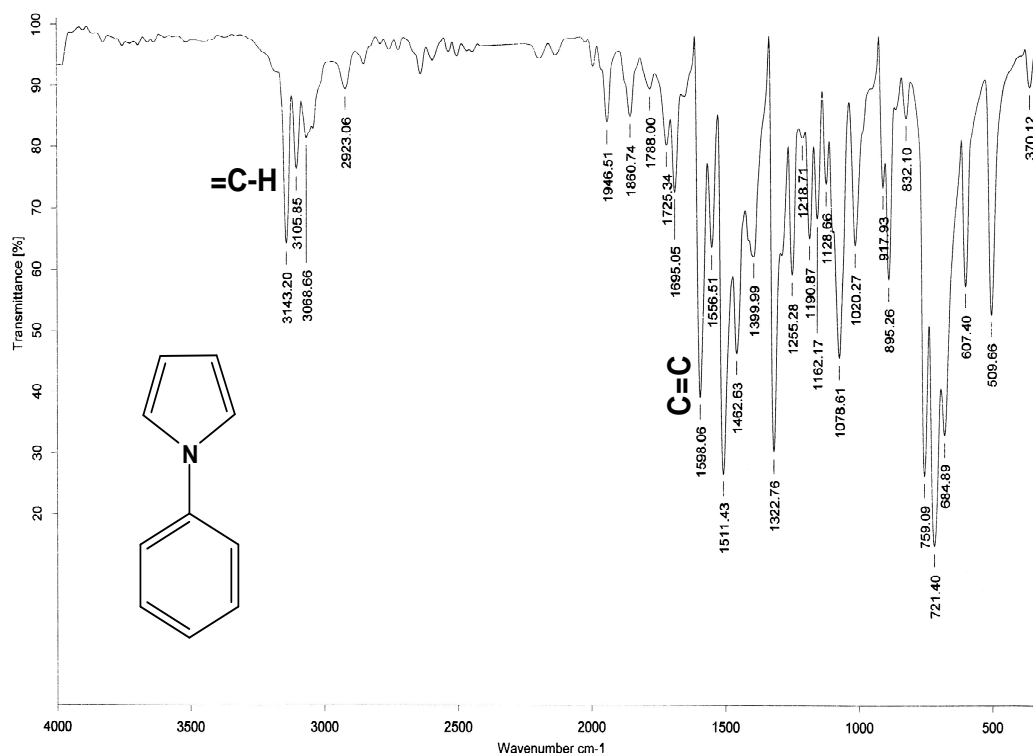


Figura 13. Espectro de Infrarrojo del compuesto 1. Técnica pastilla (KBr).

El análisis de espectrometría de masas (Figura 14) se observa que el ion molecular presenta una relación de masa - carga (m/z) de 143 que concuerda con la masa molecular del compuesto **1**, además este fragmento es el pico base, después se observa la pérdida de un fragmento CNH_2 en m/z 115, por último, se observa el fragmento debido al grupo fenilo en 77 m/z .

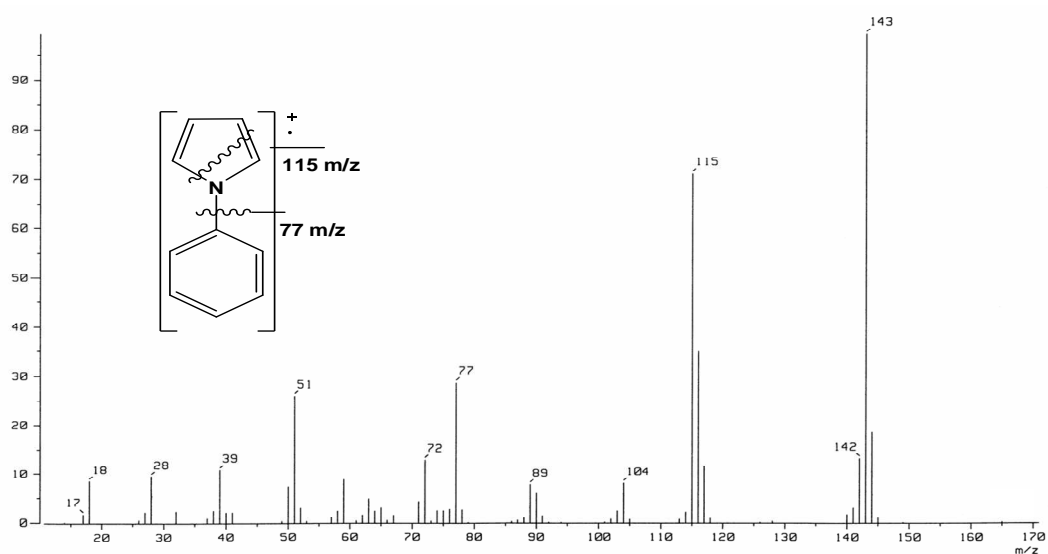


Figura 14. Espectro de Masas (IE⁺) del compuesto 1.

En el espectro de RMN de ¹H del compuesto 1 (Figura 15) se observa un sistema A₂X₂ [47] en 6.34 y 7.07 ppm que integra para 4 átomos de hidrógeno, los cuales corresponden a los hidrógenos α y β del anillo pirrólico.

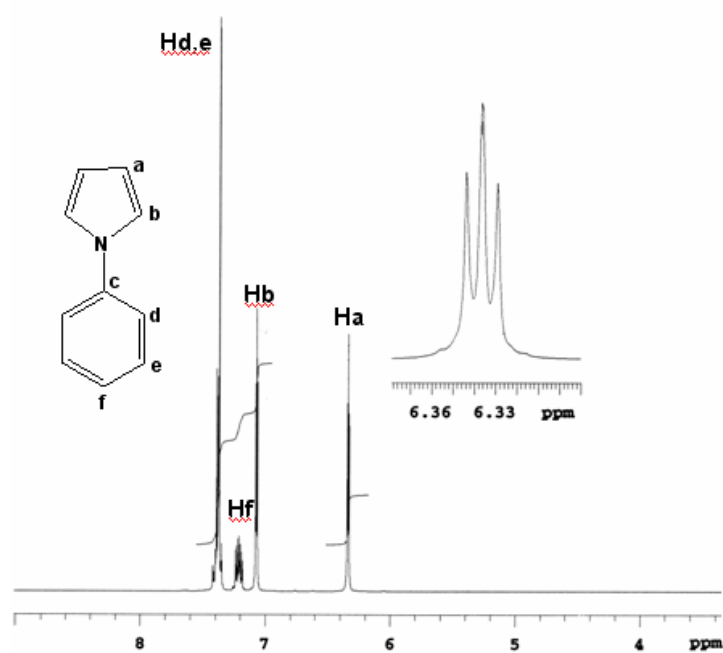


Figura 15. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto 1.

Mientras que en 7.18 - 7.24 se observa una señal múltiple que integra para un átomo de hidrógeno y corresponde al átomo de hidrógeno Hf, por último en 7.35 - 7.42 se observa una señal múltiple que se debe a los cuatro átomos de hidrógeno del grupo fenilo Hd y He.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **1** (Figura 16) se observa la presencia de una señal en 110.4 ppm que corresponde a los átomos de carbono β del anillo pirrólico (**Ca**), así mismo se puede ver una señal en 119.3 ppm asociada a los átomos de carbono α unidos al átomo de nitrógeno del anillo pirrólico (**Cb**). En esta misma región, también se observan cuatro señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo, las cuales se asignan de la siguiente forma, los átomos de carbonos *orto* (**Cd**) se encuentran en 120.5 ppm, en 129.5 ppm los átomos de carbonos meta (**Ce**), en 125.5 ppm el átomo de carbono *para* (**Cf**), hacia campo bajo en 140.7 ppm se puede observar una señal pequeña para el carbono *ipso* del grupo fenilo unido al pirrol **Cc**.

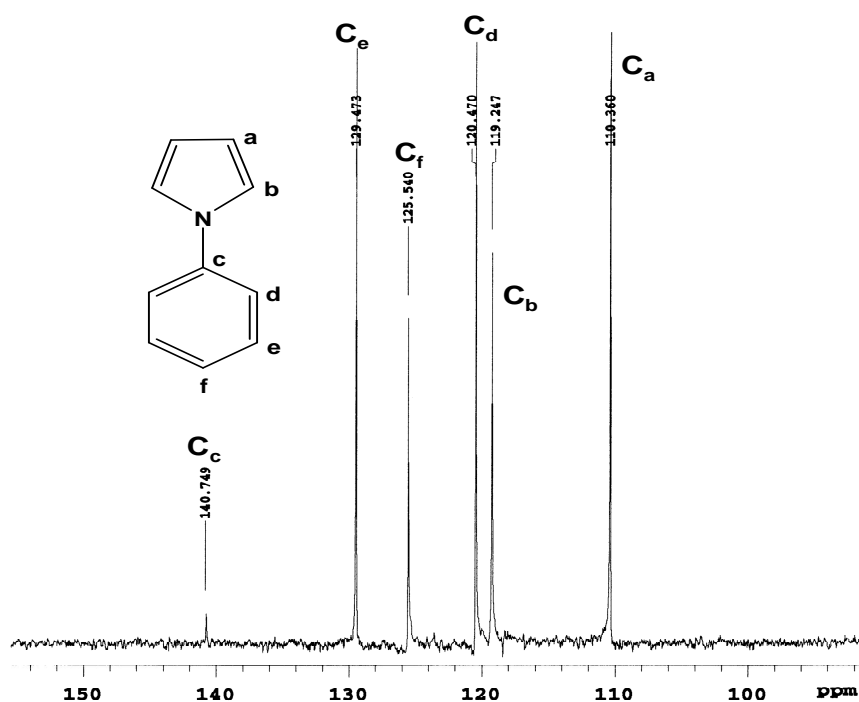


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃) del compuesto 1.

Una vez obtenida la metodología adecuada (Microondas) se decidió generalizar la reacción sintetizando pirroles N-sustituidos con diferentes grupos R en la posición 1 del anillo pirrólico. Primeramente, y con el propósito de introducir grupos funcionales electroattractores en el anillo aromático se decidió preparar dos análogos el *N*-(2-nitrofenil)-pirrol y el *N*-(2-bromofenil)-pirrol, esto se realizó utilizando como materia prima el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y la anilina con el sustituyente apropiado en la posición *orto*, en medio ácido.

La síntesis de estos compuestos fue exitosa, obteniéndose los pirroles **2** y **3** en buen rendimiento (*Tabla 4*), ambos pirroles se caracterizaron por técnicas espectroscópicas, debido al parecido de ambos pirroles, solo se discute la espectroscopia del *N*-(2-nitrofenil)-pirrol.

Tabla 4. Resultados obtenidos.

<i>Metodología.</i>	<i>Compuesto.</i>	<i>Tiempo (min).</i>	<i>Rendimiento (%).</i>
2	2	10	58.54
2	3	10	55.76

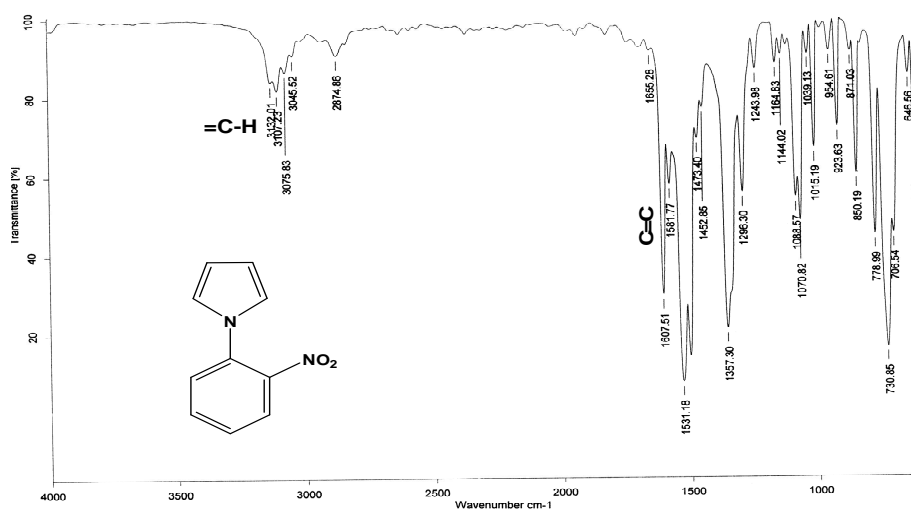


Figura 17. Espectro de Infrarrojo del compuesto 3. Técnica película.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3** (Figura 17) se observa el mismo patrón de señales que para el compuesto **1**, cabe destacar la señal en 1531 cm^{-1} debida a la vibración del grupo nitro y la banda de intensidad alta en 730 cm^{-1} característica de una disustitución del anillo bencénico.

En el análisis de espectrometría de masas se observa que el ion molecular presenta una relación de masa-carga (m/z) de 188 que concuerda con la masa molecular del compuesto **3**, después se observa una pérdida de 17 unidades de masa/carga debido a la pérdida del fragmento OH, generando así el pico base en 171 m/z , posteriormente se observa en $m/z\ 143$ el fragmento generado por la pérdida del grupo nitro.

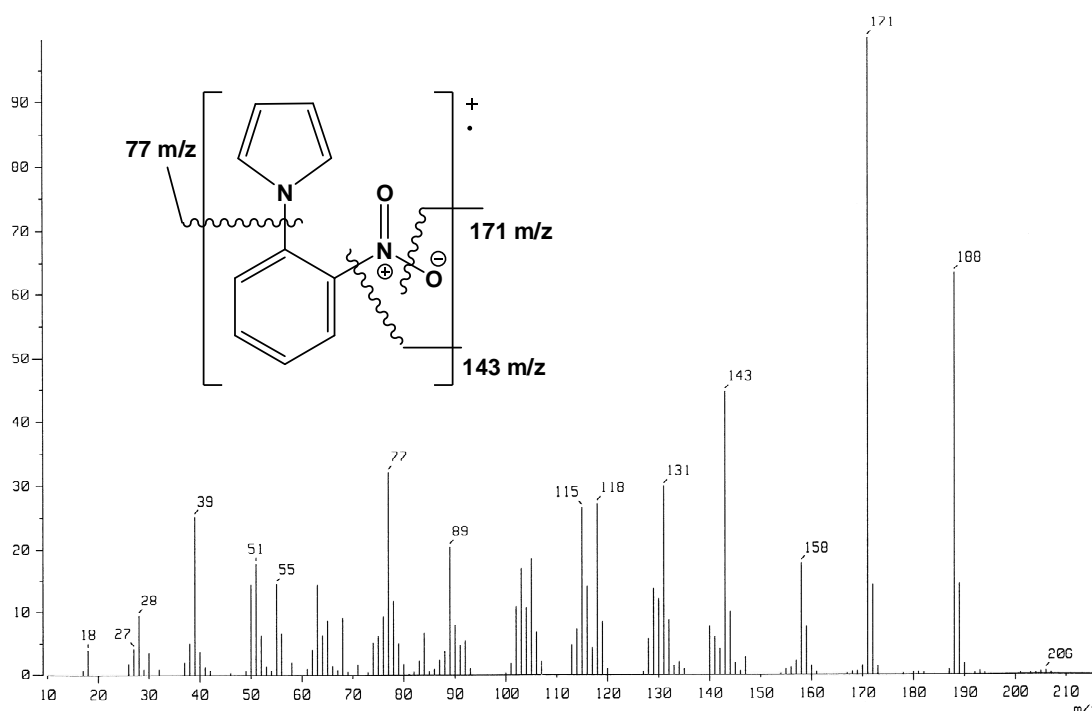


Figura 18. Espectro de Masas (IE^+) del compuesto **3**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** (Figura 19) se observa un sistema A_2X_2 [47] situado en 6.34 y 6.81 ppm ($J = 2.1\text{ Hz}$) que integra para 4 átomos de hidrógeno, el cual corresponde a los hidrógenos α y β del anillo pirrólico.

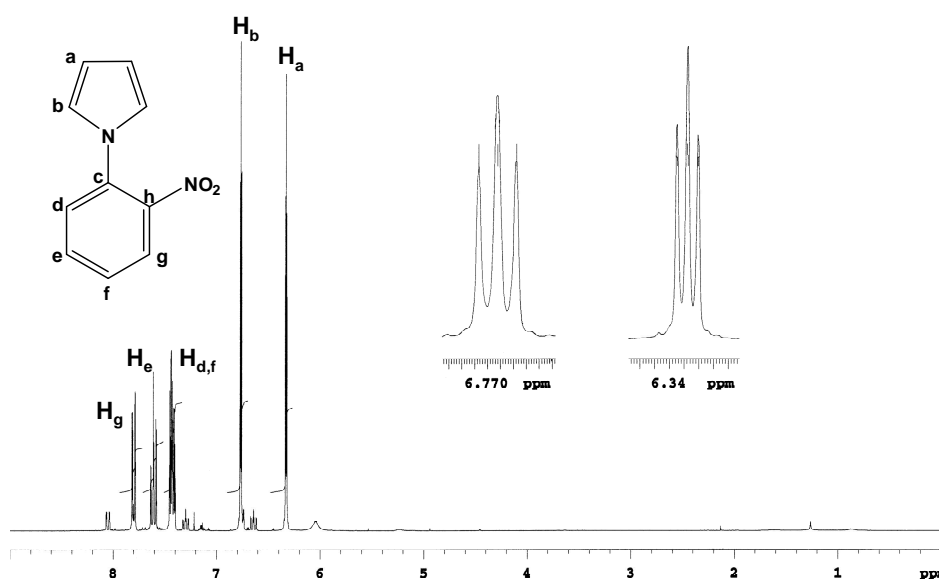


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 3.

Así mismo en 7.40 - 7.45 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos átomos de hidrógeno, la cual es debida a los átomos que se encuentran en posiciones *orto* y *para* con respecto al pirrol Hf y Hd, en 7.6 ppm ($J= 7.75$ Hz) se observa una señal de un triplete que integra para un hidrógeno y que corresponde al átomo de hidrógeno He, por último, en 7.8 ppm ($J= 8.4$ Hz, $J= 1.5$ Hz) se observa una señal doble de dobles que integra para un átomo de hidrógeno que corresponde al átomo de hidrógeno Hg.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 3 (Figura 20) se observa una señal en 110.8 ppm que corresponde a los átomos de carbono β del anillo pirrólico **Ca**, una señal en 121.2 ppm que corresponde a los átomos de carbono α del anillo pirrólico **Cb**. De igual forma se observan las seis señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo; en 124.7 ppm el carbono **Cd**, en 125.9 ppm el carbono **Cg**, en 127.5 ppm el carbono **Cf**, 133.1 ppm el carbono **Ce**, hacia campo bajo en 133.9 ppm se puede observar una señal pequeña asociada al carbono (**Cc**) del grupo fenilo unido al pirrol, y en 135.46 ppm la señal para el carbono (**Ch**) del grupo fenilo unido el grupo nitro.

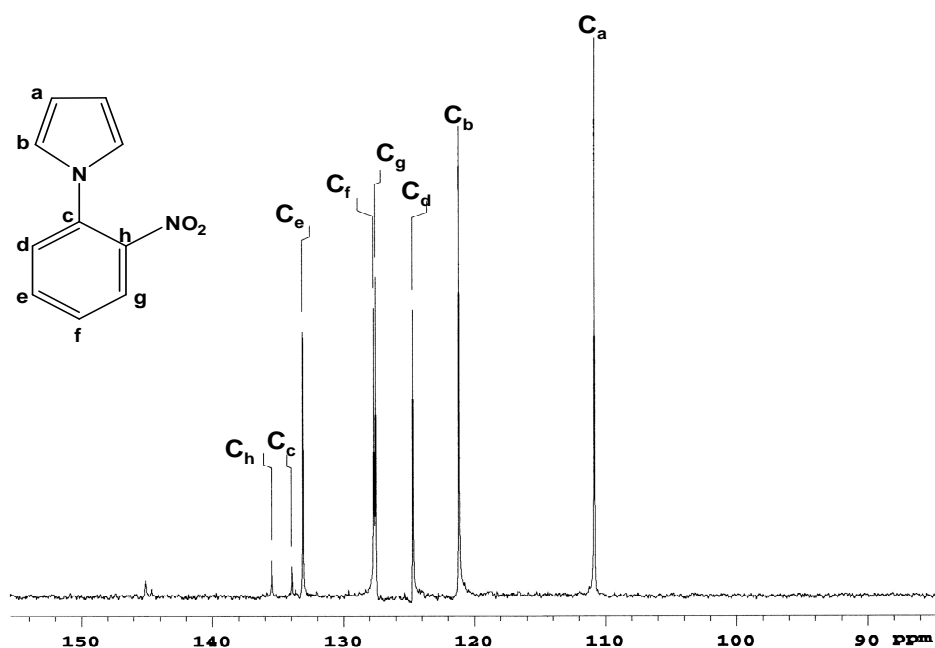

 Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 3.

Tabla 5. Asignaciones de infrarrojo para los compuestos 1, 2 y 3.

Vibración del enlace	Compuesto 1 (cm^{-1})	Compuesto 2 (cm^{-1})	Compuesto 3 (cm^{-1})
=C-H	3068	3060	3107
C=C	1598	1588	1607
monosustitución	759-684	-----	-----
disustitución	-----	759-725	730-706
Ph- NO_2	-----	-----	1531

 Tabla 6. Asignaciones de RMN ^1H para los compuestos 1, 2 y 3.

Hidrogeno	Compuesto 1 (δ ppm)	Compuesto 2 (δ ppm)	Compuesto 3 (δ ppm)
H_a	6.33	6.30	6.34
H_b	7.07	6.82	6.81
H_d	7.35-7.42	7.11-7.16	7.42
H_e	7.35-7.42	7.23-7.31	7.6
H_f	7.18-7.24	7.11-7.16	7.42
H_g	-----	7.62	7.80

Tabla 7. Asignaciones de RMN ^{13}C para los compuestos 1, 2 y 3.

Carbono	Compuesto 1 (δ ppm)	Compuesto 2 (δ ppm)	Compuesto 3 (δ ppm)
C_a	110.4	110.8	109.1
C_b	119.3	121.2	122
C_c	140.8	133.9	140.3
C_d	120.5	124.7	127.9
C_e	129.5	133.1	128.5
C_f	125.5	127.7	128.1
C_g	----	127.5	133.6
C_h	----	135.5	119.6

Una vez sintetizados los pirroles con las aminas aromáticas planteadas en este trabajo, nos dimos a la tarea de extender la reacción utilizando diferentes hidracinas variando los sustituyentes en cada una de ellas para obtener pirroles con un grupo amino en la posición 1, este grupo funcional nos permitirá funcionalizar al pirrol en una reacción posterior, formando moléculas más complejas. En la *tabla 8* se muestran los resultados obtenidos al utilizar diferentes hidracinas.

Tabla 8. Resultados de la síntesis de pirroles utilizando diferentes hidracinas.

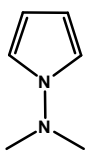
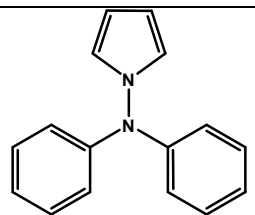
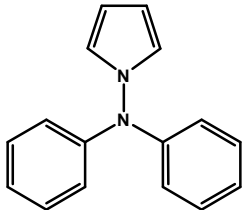
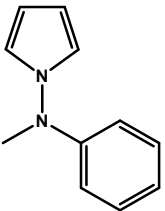
Compuesto.	Rendimientos.	Características.
	90 % Microondas CH₃COOH	Aceite café Viscoso.
	53.7 % Microondas HCl/EtOH	Aceite incoloro viscoso.

Tabla 8. Resultados de la síntesis de pirroles utilizando diferentes hidracinas.

Compuesto.	Rendimientos.	Características.
	28.9 % Microondas CH ₃ COOH	Aceite incoloro viscoso.
	89 % Microondas CH ₃ COOH	Aceite viscoso incoloro.

La caracterización de los productos se realizó por las técnicas espectroscópicas adecuadas (Tablas 9, 10 y 11). Debido a que los tres compuestos son similares, únicamente se discutirá la asignación del compuesto 6. El espectro de infrarrojo del compuesto 6 (Figura 21) es similar al los discutidos previamente para el compuesto 1, observándose las señales típicas para esta clase de compuestos.

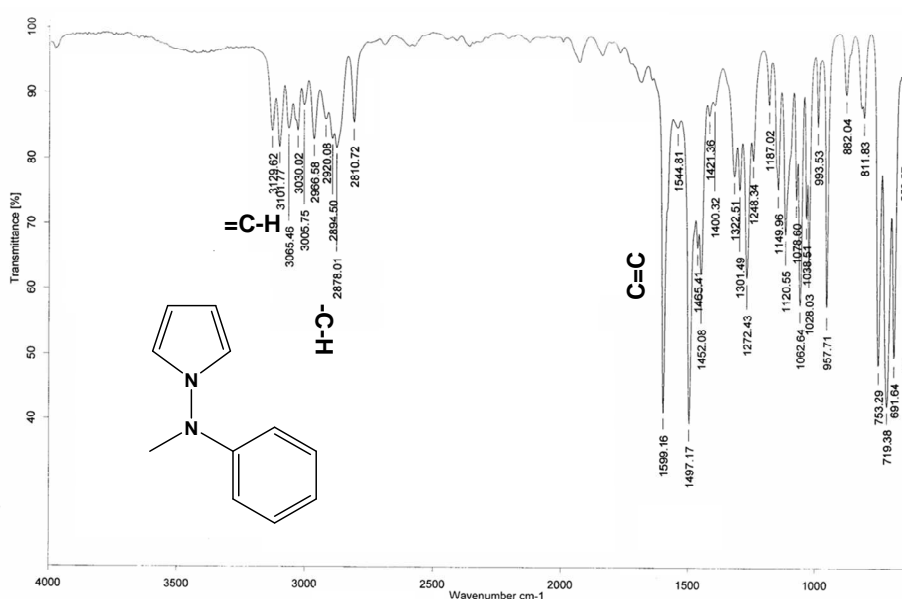


Figura 21. Espectro de Infrarrojo del compuesto 6. Técnica película.

El análisis de espectrometría de masas (*Figura 22*) se observa que el ion molecular presenta una relación de masa-carga (m/z) de 172 que concuerda con la masa molecular del compuesto **6**, este además es el pico base, observándose la pérdida de un fragmento C_4NH_4 en m/z 106, de igual forma se puede ver el fragmento fenilo en $77 m/z$.

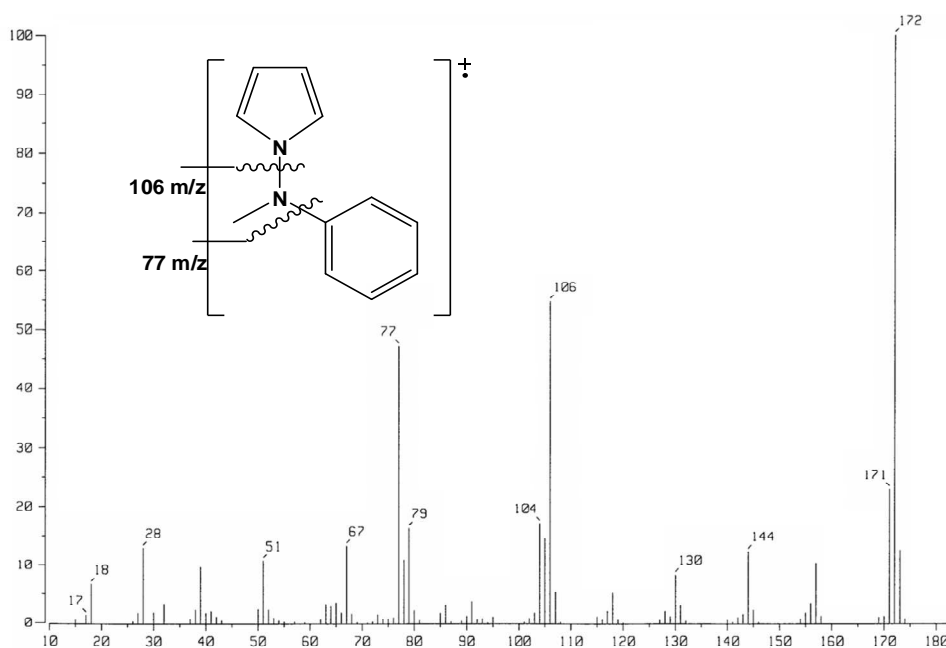


Figura 22. Espectro de Masas (IE^+) del compuesto 6.

En el espectro de RMN de 1H del compuesto **6** (*Figura 23*) se observa una señal simple desplazada hacia campo alto en 3.31 ppm que integra para 3 átomos de hidrógeno asignada al hidrógeno Ha, se observa un sistema A_2X_2 [47] en 6.18 y 6.74 ppm ($J= 2.25$ Hz) los cuales corresponden a los hidrógenos α y β del anillo pirrólico. Este sistema integra para 4 átomos de hidrógeno.

Así mismo, en 6.47 ppm se observa una señal doble que integra para dos átomos de hidrógeno que corresponden al hidrógeno He, en 6.85 ppm ($J= 7.35$ Hz) se observa un multiplete que integra para un átomo de hidrógeno Hg y por último en 7.2 ppm ($J= 7.35$ Hz) se observa una señal triple que integra para los dos átomos de hidrógeno que corresponde a los átomo de hidrógeno Hf.

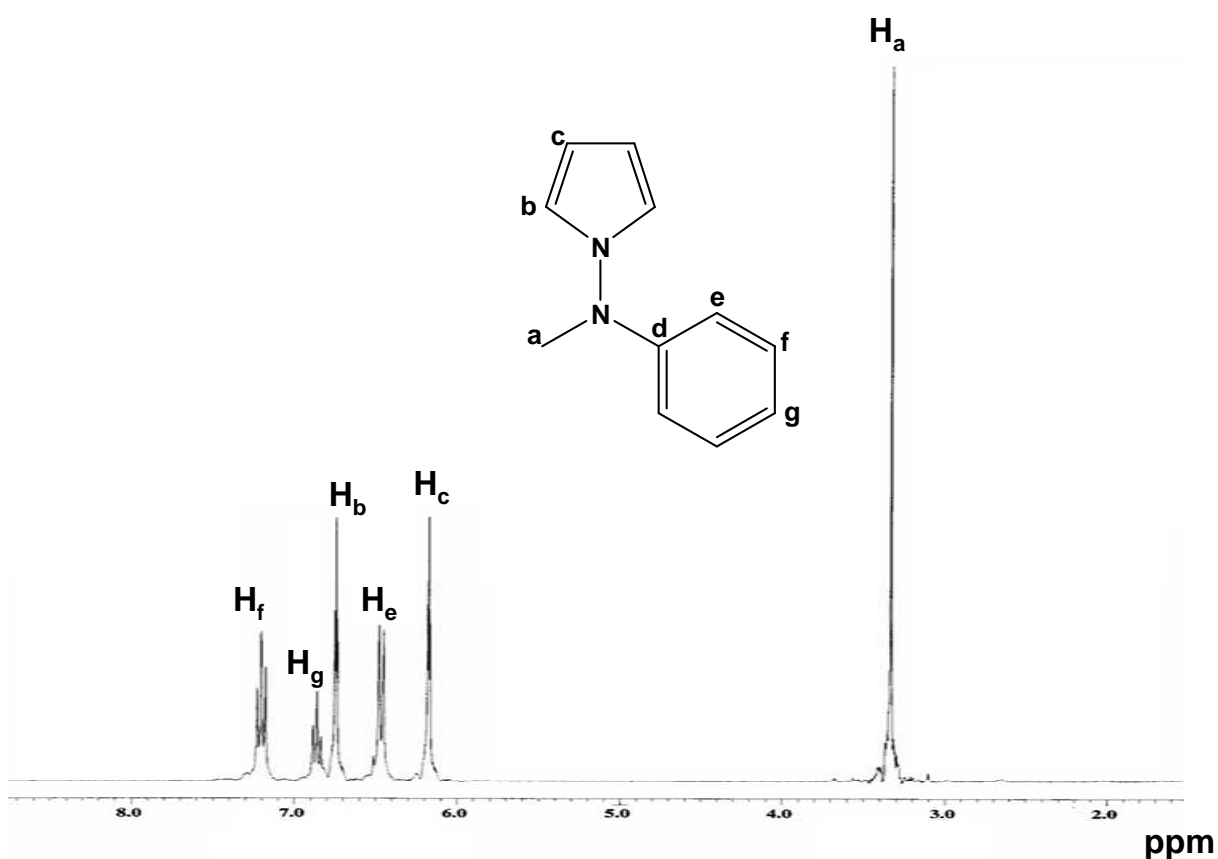


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 6.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 6 (Figura 23) se observa una señal simple en 42.3 ppm que corresponde al átomo de carbono del grupo metilo **Ca**, también podemos observar el desplazamiento a 107.3 ppm que corresponde a los átomos de carbono β del anillo del grupo pirrólico **Cc**, y otra señal en 119.6 ppm que corresponde a los átomos de carbono α del anillo pirrólico **Cb**, por otra parte se observan cuatro señales correspondientes al grupo fenilo; vemos en 113.9 ppm la señal del átomo de carbono **Ce**, una señal en 120.45 ppm del carbono **Cg**, en 129.3 ppm la señal del átomo de carbono **Cf**, en 150.7 ppm se puede observar una señal pequeña para el carbono *ipso* del grupo fenilo unido al pirrol **Cd**.

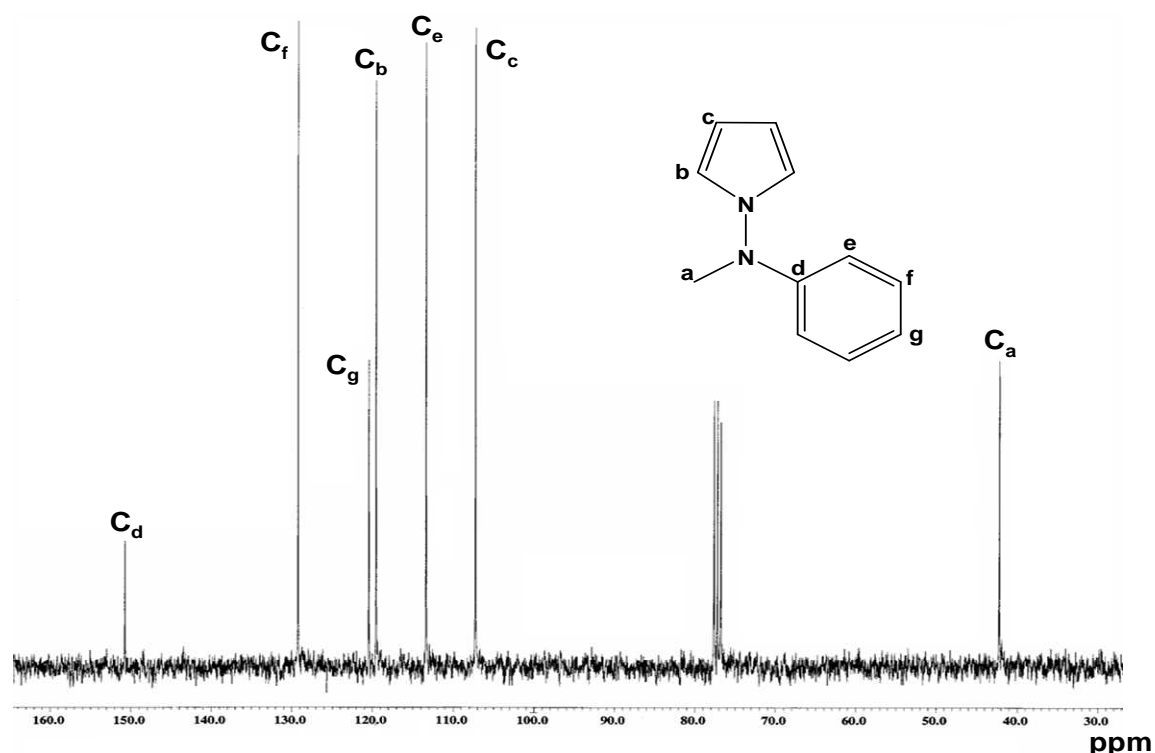
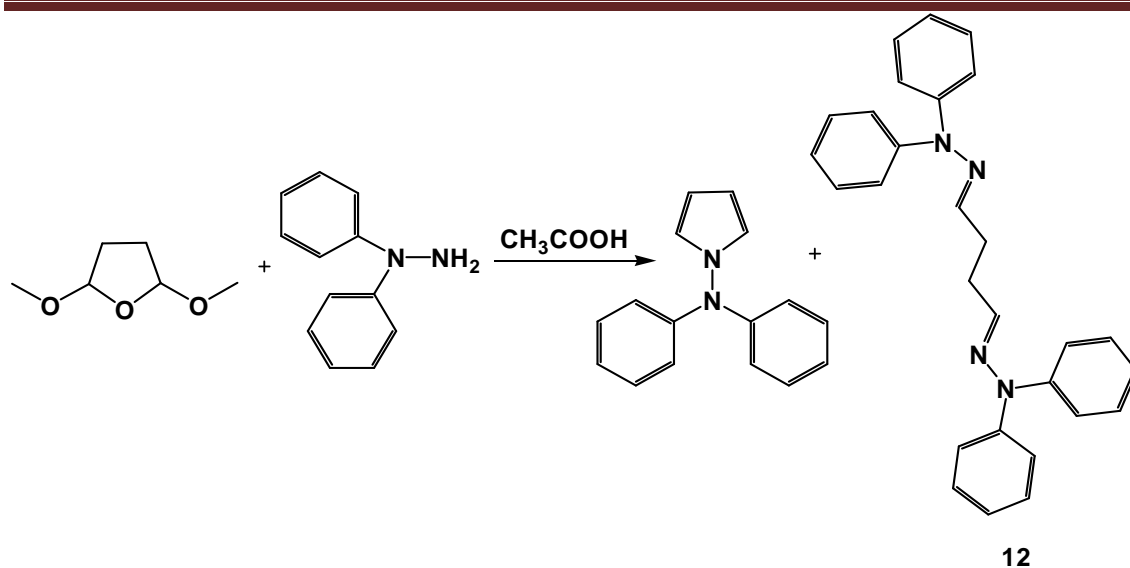


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **6**.

Una vez realizada la síntesis de los compuestos **4**, **5** y **6** nos podemos dar cuenta que el rendimiento decae al ir variando el tamaño del sustituyente. Otra observación importante, es que al hacer la reacción para obtener el compuesto **5** en ácido acético glacial los rendimientos fueron muy bajos, es por esto que la reacción se repitió ahora usando como disolvente etanol y como catalizador ácido clorhídrico (*Tabla 8*), en este experimento el rendimiento mejoró sustancialmente, aunque también se observó la presencia de un subproducto, que según el espectro de masas es la dihidrazona **12**, formada por una reacción de competencia promovida por ácido clorhídrico.



Esquema 19. Reacción de Clauson-Kaas utilizando difenilhidracina.

La identificación de estos compuestos se realizó por las diferentes técnicas espectroscópicas. Los datos asignados del pirrol **4** y **5** se reportan en la tabla 9, 10 y 11.

Tabla 9. Asignaciones de infrarrojo para los compuestos 4, 5 y 6.

Vibración del enlace	Compuesto 4 (cm ⁻¹)	Compuesto 5 (cm ⁻¹)	Compuesto 6 (cm ⁻¹)
=C-H	3102	3037	3030
C=C	-----	1592	1600
-C-H	2956	-----	2960
monosustitución	-----	720 – 694	753-691

Tabla 10. Asignaciones de RMN ¹H para los compuestos 4, 5 y 6.

Hidrógeno	Compuesto 4 (δ ppm)	Compuesto 5 (δ ppm)	Compuesto 6 (δ ppm)
H _a	6.06	6.21	3.31
H _b	6.84	6.82	6.74
H _c	2.82	-----	6.18
H _d	----	6.95	-----
H _e	----	7.25	6.47
H _f	----	7.0	7.2
H _g	----	-----	6.85

Tabla 11. Asignaciones de RMN ^{13}C para los compuestos 4, 5 y 6.

Carbono	Compuesto 4 (δ ppm)	Compuesto 5 (δ ppm)	Compuesto 6 (δ ppm)
C_a	105.5	107.6	42.3
C_b	115.5	119.1	119.6
C_c	47.9	146.1	107.3
C_d	-----	120.9	150.7
C_e	-----	129.1	113.9
C_f	-----	123.1	129.3
C_g	-----	-----	120.5

Una vez analizados los resultados, podemos decir que en este trabajo se realizó una modificación al método propuesto por Clauson-Kaas, para la obtención de pirroles, el cual generó dichos compuestos en buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción, se obtuvo además el 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)-pirrol, el cual hasta nuestro conocimiento no había sido reportado previamente en la literatura, esta tesis será continuada en un trabajo posterior con la finalidad de obtener pirrolo fosfinas, que puedan ser útiles como ligantes en la química de coordinación.

Conclusiones.

Se llevó a cabo un estudio comparativo en la síntesis del compuesto modelo 1-(*N*-fenilamino)-pirrol obteniendo buenos rendimientos y optimizando el tiempo de reacción a través de diferentes fuentes de energía.

Se observó que la mejor fuente de energía para la obtención del pirrol es microondas, con lo cual se logro optimizar el tiempo de reacción.

Se logró la síntesis de tres pirroles, de los cuales hasta nuestro conocimiento el 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)-pirrol no ha sido reportado en la literatura.

- 1-(*N*-fenil-*N*-metilamino)-pirrol
- 1-(*N,N*-Dimetilamino)-pirrol
- 1-(*N,N*-Difenilamino)-pirrol

Se logró confirmar la estructura de cada uno de los compuestos sintetizados a través de las diferentes técnicas espectroscópicas.

Bibliografía

- [1] Lindel, T.; Breckle, G.; Hochgürtel, M.; Volk, C.; Grube, A.; Köck, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8149.
- [2] (a) Novák, P.; Müller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas, O. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 207; (b) Higgins, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 247.
- [3] Snyder, L. B.; Meng, Z.; Mate, R.; D'Andrea, S. V.; Marinier, A.; Quesnelle, C. A.; Gill, P.; DenBleyker, K. L.; Fung-Tomc, J. C.; Frosco, M. B.; Martel, A.; Barrett, J. F.; Bronson, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4735.
- [4] (a) Silvestri, R.; Artico, M.; La Regina, G.; De Martino, G.; La Colla, M.; Loddo, R.; La Colla, P. *Farmaco* **2004**, *59*, 201; (b) Dannhardt, G.; Kiefer, W.; Krämer, G.; Maehrlein, S.; Nowe, U.; Fiebich, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 499; (c) Ragno, R.; Marshall, G. R.; Santo, R. D.; Costi, R.; Massa, S.; Rompei, R.; Artico, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1423; (d) Unverferth, K.; Engel, J.; Höfgen, N.; Rostock, A.; Günther, R.; Lankau, H. J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Müller, B.; Hofmann, H. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 63.
- [5] (a) Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Supino, S.; Forli, S.; Rovini, M.; Cappelli, A.; Manetti, F.; Botta, M.; Sautebin, L.; Rossi, A.; Pergola, C.; Ghelardini, C.; Vivoli, E.; Makovec, F.; Anzellotti, P.; Patrignani, P.; Anzini, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5403; (b) Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4876.
- [6] Lehuédé, J.; Fauconneau, B.; Barrier, L.; Ourakow, M.; Piriou, A.; Vierfonf, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 991.
- [7] Revisiones recientes: (a) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Arkivoc* **2007**, *10*, 121; (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213.
- [8] (a) Kassaei, M. Z.; Masrouri, H.; Movahedi, F.; Partovi, T. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 227; (b) Bhatt, U.; Duffy, B. C.; Guzzo, P. R. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2793; (c) Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacan, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9746; (d) Vizer, S. A.; Dedeshko, E. H.; Yerzhanov, K. B.; Dembitsky, V. M. *Heteroat. Chem.* **2007**, *18*, 220.

- [9] (a) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3513; (b) Jefford, C. W.; Naide, F. V.; Sienkiewicz, K. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1069; (c) Bird, C.; Cheeseman, G. W. H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon: Oxford*, **1994**; Vol. 4.
- [10] Ertl, P.; Puciova, M.; Toma, S.; *Czech. Chem. Commun.*, **1994**, 59,175.
- [11] Danks, N. T.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3957.
- [12] Abramovith, R. A.; Bulman, A.; *Synlett*, **1992**, 795
- [13] Banik, B.K.; Bose, A.K.; Barakat, K.J.; Kaluza, Z.; Manhas, M.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3603.
- [14] Khadilkar, B.M.; Madyar, V.R.; *Organic Process Research & Development*, **2001**, *5*, 452.
- [15] (a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9199; (b) Lindstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9225; (c) Jiao, G. S.; Castro, J. C.; Thorensen, L. H.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3675.
- [16] Wade L. G. "Química Orgánica" Pearson, 5ª., **2004**, p.p. 1219.
- [17] Paquette; Leo, A. *Fundamentos de Química Orgánica Heterocíclica*; Limusa; Ohio; **1987**; pp. 117- 127.
- [18] (a) C. Paal, *Ber.* **1885**18, 367; (b) L. Knorr, *ibid.* 299.
- [19] Hantzsch, A. *Ber.* **1890**, *23*, 1474.
- [20] Feist, F., *Ber.* **1920**, *35*, 1537; Bénary, E., *Ber.* **1911**, *44*, 489.
- [21] (a) N. Elming, N. Clauson-Kass, *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867-874, (b) Clauson-Kaas, N.; Limborg, F.; Kakstorp, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 157-159.
- [22] Fang, Y.; Leysen, D.; Ottenheijm, H.C.J. Scientific Development Group, NV Organon, Oss, Neth. *Synthetic Commun.*,**1995**, *25*, 1857.
- [23] Cooksey, A. R.; Morgan, K. J. and Morrey, D. P., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5001.
- [24] A. P. Terentév. and M. A. Shadkhina.; *Compt. Rend. Acad.Sci. U.R.S.S.*, **1947**, *55*, 227 (*Chem. Abstr.*, **1947**, *41*, 5873).
- [25] Carmona, O.; R. Greenhouse.; R. Landeros, and J. M. Muchowski.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5336.

- [26] Nair. V.; T. G. George. and S. B. Panicker.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1195.
- [27] Kakushima. M. and Frenette R., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2025.
- [28] Hayakawa, K.; Yodo, M.; Ohsuki, S. and Kanematsu, K. *J. Am.; Chem, Soc.* **1984**, *106*, 6735.
- [29] Treibs. A. and H. G.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *614*, 176.
- [30] Fischer, O. and Hepp, E. *Chem. Ber.*, **1886**, *19*, 2252; Butler, A. R.; Pogorzelec, P. and Shepherd, P. T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, *2*, 1452.
- [31] Hobbs, C. F.; McMillin C. K.; Papadopoulos, E. P. and Vander Werf, C.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 43.
- [32] Heaney H. and S. V. Ley.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1973**, *L* , 499.
- [33] Santaniello, E.; Farichi, C. and Ponti F.; *Synthesis*, **1979**, 617.
- [34] Candy, C. F., Jones, R. A., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3993.
- [35] Jonczyk, A. and Makosza, M., *Rocz. Chem.*, **1975**, *49*, 1203; N. C. Wang.; K. E. Teo and H. J Anderson.; *Can, J. Chem.*, **1977**, *55*, 4112; T. Hamaide.; *Synth. Commun.*, **1990**, 2913.
- [36] Brittain, J. M.; Jones, R. A.; Arques, J. S. and Saliente, T. A. *Synth. Commun.*, **1982**, 231.
- [37] Gharpure, M; Stoller, A.; Bellamy, F.; Firnau, G. and Snieckus, V.; *Synthesis*, **1991**, 1079.
- [38] Sotoyama, T.; Hara, S. and A. Suzuki.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 1865; Marinelli, E. R. and Levy, A. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2313; Minato, A.; Tamao K.; Hayashi T.; K. Suzuki and Kumada, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5319.
- [39] Penieres Carrillo, J.G.; Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonitica en ausencia de disolventes. Tesis de Doctorado. Doctor en Ciencias Químicas. Facultad de Química UNAM, 1999.
- [40] Conn G.K. and Avery D.G., *Infrared Methods. Principle and Applications*, Academic Press, New York, **1960**.

- [41] Smith, R.A., Jones. F.E. and Chasmar, R.P., *The Detection and Measurement of Infrared Radiation*, Oxford at the Clarendon Press, London, **1958**.
- [42] Revisiones recientes: Larhed, M.; Hallberg A.; *Drug Disc. Today*, **2001**, *6*, 1735.
- [43] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Humera, A.; Baldisera, L.; Laberge, L. Rousell, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *26*, 279-282.
- [44] Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan S.M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4945.
- [45] Sun, W.C., Guy, P., Jahngen, J.H. Rossomando, E.F. and Jahngen, E.G., *J. Org. Chem.* **1988**, *56*, 4414.
- [46] Pollington, S.D., Bond, G. Moyes, R.B. Whan, D.A. Candlin, J.P. and Jennings, R. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1313.
- [47] Joseph - Nathan Pedro, Diaz T. Eduardo. *Introduccion a la Resonancia Magnetica Nuclear*. Limusa; México; **1970**; pp. 50.