

108
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL
1-bencil-2-cloro-3,5-diformilpirrol”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

INGENIERO QUIMICO

P r e s e n t a :

Villasana Díaz Guillermo David

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1990



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 está 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.

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
c	cudruplete
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
c.p.p.	cromatografía en placa preparativa
d	doblete
DMP	dimetilformamida
DMF	dimetilsulfóxido
E.M.	espectro de masas
ir	infrarrojo
m	multiplere
p.f.	punto de fusión
RMN ¹³ C	resonancia magnético nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	resonancia magnético nuclear protónica
s	singulete
t	triplete
U.V.	ultravioleta
ϵ	absortividad (coeficiente de)
λ	longitud de onda

C O N T E N I D O

RECONOCIMIENTO	1
SUMARIO.	2
ABREVIATURAS.	3
INTRODUCCION.	5
RESULTADOS.	8
DISCUSION.	10
CONCLUSIONES.	20
DESARROLLO EXPERIMENTAL.	21
REFERENCIAS.	33

I N T R O D U C C I O N

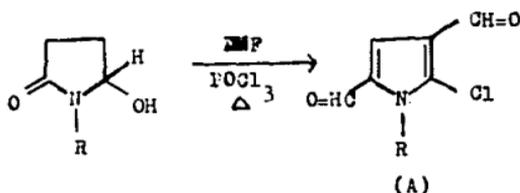
Desde los más primitivos indicios de vida humana, se ha observado la marcada necesidad en el hombre, de una búsqueda y creación de satisfactores tanto primarios como son alimento, vestido, etc.; así como otros de menor prioridad. En el transcurso del tiempo, el hombre ha sido capaz de adoptar, innovar e inventar satisfactores de uso tan determinado y específico como han sido, son y serán los fármacos. Estos han sido capaces de erradicar algunas enfermedades, o mantenerlas bajo control; más sin embargo, se habla de la aparición de algunas de ellas, como causa inevitable de la mutación genética que acompaña a toda especie viviente. Es por ello que la investigación dentro de éste campo es una necesidad de nuestros días.

La investigación farmacéutica se ha encaminado a la obtención de compuestos sintéticos con actividad biológica, capaces de beneficiar al organismo humano sin dañarlo con efectos secundarios. La obtención de un principio activo con tales características, involucra varias etapas de investigación, en las que la pericia humana jamás deja de estar presente.

Una de las finalidades que persigue el presente trabajo de tesis, es la obtención de intermediarios útiles para la preparación de fármacos, lo cual es una de las primeras etapas en el proceso de la investigación farmacéutica.

Como resultado de la necesidad de obtener pirroles sustituidos con diferentes grupos funcionales, a través de rutas más convenientes a las ya reportadas (1,2,3), otros investigadores encontraron que la reacción entre compuestos derivados -

de la succinimida con el reactivo de Vilsmeier Haack derivado de la dimetilformamida (4) daba lugar a ésta clase de sustancias (esquema I).



ESQUEMA I

La estructura de los pirroles obtenidos(A) resulto sumamente interesante, ya que tiene dos grupos funcionales en carbonos adyacentes. Esta clase de moléculas bifuncionales favorecen la combinación bimolecular que da lugar a sistemas bicíclicos. Este tipo de reacciones se han usado extensamente en la síntesis de anillos heterocíclicos fusionados como;



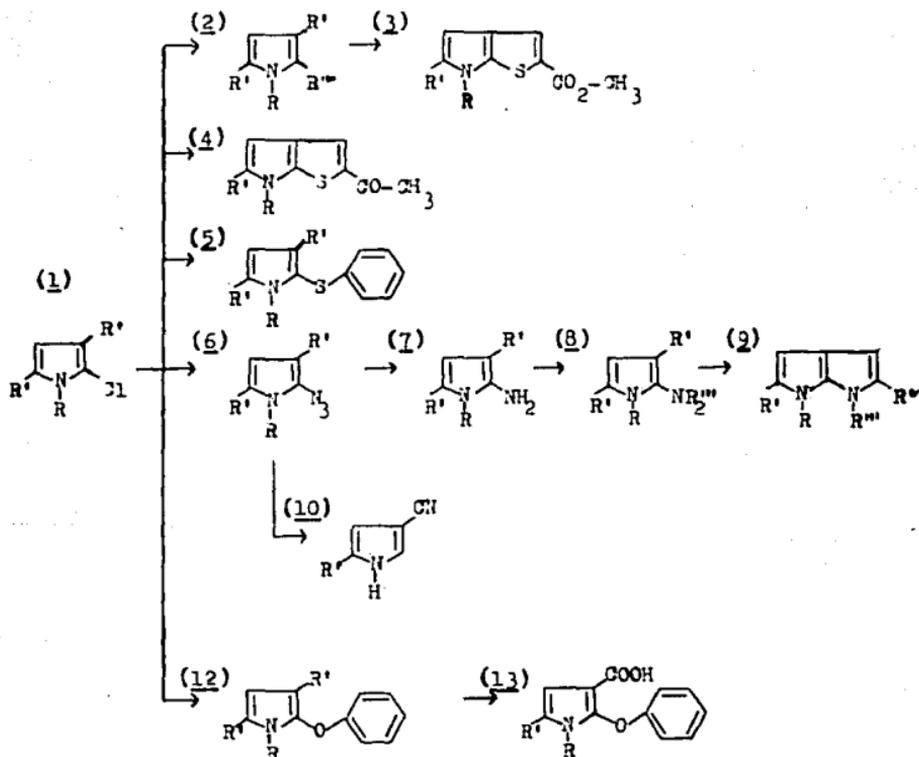
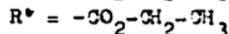
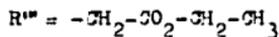
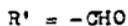
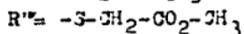
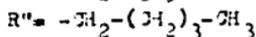
ESQUEMA II

los mostrados en el esquema II; en ellos A, B y C pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta clase de sustancias se encuentran clasificadas dentro del grupo de los heteropentale-

nos. Con el propósito de vislumbrar las propiedades físicas, comportamiento químico y aplicaciones que pudiesen tener algunos de éstos compuestos, se preparo el pirrol(A) en el que R es $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ y se hizo un estudio que cubriera algunos de los puntos antes mencionados. Ello permitirá a otros químicos, -- usar éstos anillos heterociclicos fusionados como origen de -- pequeños fragmentos de valor sintético, e incorporar dichos -- sistemas dentro de una extensa variedad de compuestos con actividad biológica con tendencias a su aplicación industrial -- para la preparación de pesticidas, fármacos y otros productos de interés.

RESULTADOS

Esquema que ilustra los compuestos obtenidos a partir de (1); en donde $R = -CH_2-C_6H_5$

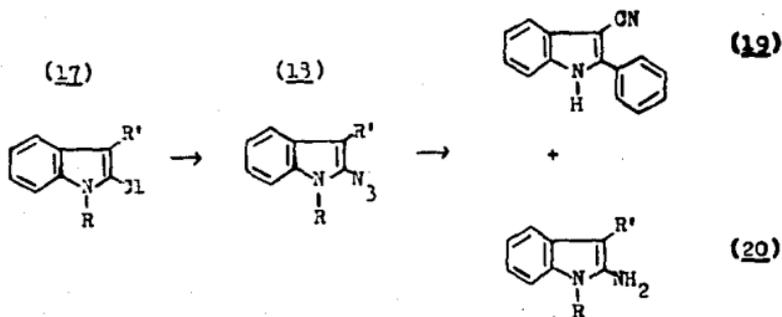
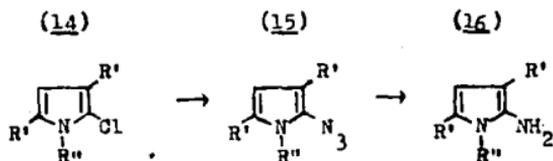


Continuación del esquema de resultados; que ilustra los compuestos obtenidos a partir de (14) y (17), en donde --

R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$;

R' = $-\text{HO}$

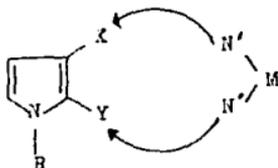
R'' = $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$



DISCUSION

La experiencia adquirida en la investigación en síntesis orgánica ha deotado la conveniencia de la preparación de compuestos heterociclicos en los cuales se encuentren dos grupos funcionales en posiciones adyacentes, ya que en función de la naturaleza química de éstos, tendría lugar reacciones químicas de sustitución nucleofílica, sustitución electrofílica, ciclizaciones intramoleculares, etc. las cuales dan lugar a compuestos de interés. En los Laboratorios SYNTEX se han preparado varias substancias con dichos requerimientos(4); uno de ellos es el 1-bencil-2-cloro-3,5-diformilpirrol(1) el cual contiene en las posiciones C-2 y C-3 grupos fácilmente accesibles a ataques nucleofílicos como son cloro y formilo; éstos en teoría originarían compuestos de relevante importancia. La investigación del curso que toman las reacciones nucleofílicas sobre el compuesto (1), es lo que se describirá en la presente discusión.

Los experimentos realizados fueron enfocados a efectuar desplazamientos nucleofílicos con reactivos bidentados, los cuales a través de dos reacciones sucesivas hicieran posible la obtención de compuestos biciclicos (esquema III).



ESQUEMA III. En donde N' es un agente nucleofílico.

En primera instancia, se trató de efectuar únicamente el desplazamiento del átomo de cloro en C-2. De esta manera, la reacción del pirrol (1) con tioglicolato de metilo en presencia de trietilamina a reflujo durante 24 hr. dió lugar al compuesto (2) en 53% de rendimiento, junto con trazas del sistema heterocíclico fusionado (3). El derivado (2) fué identificado a partir de los datos espectroscópicos obtenidos; el espectro de infrarrojo muestra dos máximos de absorción a 1733 y 1669 cm^{-1} . típicos de los grupos éster y aldehído respectivamente; por otra parte, el espectro de RMN^1H muestra a 3.40 ppm un singulete para los dos protones del $-\text{CH}_2-$ adyacente al grupo éster, y a 3.63 ppm otro singulete para los tres hidrógenos del $-\text{CH}_3$, a 7.50 ppm aparece una señal simple para el protón pirrólico.

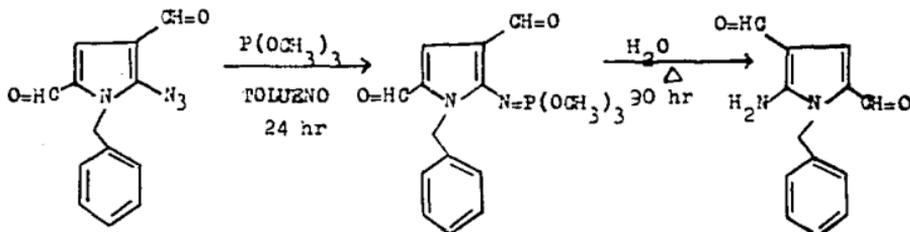
Quando el pirrol (1) se hizo reaccionar con tiofenolato de sodio (tiofenol, hidruro de sodio, dimetoxietano, reflujo-5 hr.) se obtuvo (5) en 30% de rendimiento. El espectro de infrarrojo de esta substancia muestra un máximo de absorción en 1669 cm^{-1} . característico de los grupos formilo presentes; su espectro de RMN^1H tiene un multiplete de 6.97 a 7.23 ppm que integra para los diez protones aromáticos, y en 9.50 y 10.08 ppm singuletes para los hidrógenos aldehídicos de las posiciones 3-3 y 3-5 respectivamente.

El éster (12) se formó también en 80% de rendimiento al tratar el compuesto (1) con fenolato de sodio, bajo condiciones similares a las descritas para el caso anterior. En el espectro de infrarrojo de (12) la absorción del grupo aldehído aparece como un máximo a 1647 cm^{-1} ; el espectro de RMN^1H mues

tra un multiplete de 6.93-7.41 ppm para los protones aromáticos que son un total de once, y como singletes en 9.37 y 9.55 ppm los protones aldehídicos.

La sustitución del cloro en 3-2 con sustancias nitrogenadas como la formamida, glicina o derivados de ésta, así como con diferentes aminas, resultó infructuosa; sin embargo, cuando el pirrol (1) se calentó a 40-50°C con azida de sodio durante 4.5 hr. se obtuvo el derivado (6) en 98% de rendimiento. La azida (6) mostró varias alternativas para su tratamiento posterior; una de ellas, la reducción a la amina, se realizó haciendo uso de un agente reductor selectivo como el ácido mercaptoacético en presencia de trietilamina (5). De ésta forma se obtuvo (7) en 73% de rendimiento; la amina (7) también se pudo preparar vía la reducción de Staudinger, dicha reacción comprende a su vez dos reacciones sucesivas, la primera de ellas es una reacción de descomposición de azidas con compuestos fosforados trivalentes, seguida de una hidrólisis (6). Para llevar a cabo ésta reacción se empleó trimetilfosfito, que al reaccionar con el derivado (6) formó el fosforoimidato correspondiente, el cual se hidrolizó calentando con agua. (esquema - IV).

ESQUEMA IV



Bajo las condiciones señaladas, la amina se formó en 35% de rendimiento. El espectro de infrarrojo de (7) muestra un par de bandas en 3472, 3356 cm^{-1} . que tipifican al grupo amino aparte de las correspondientes a los grupos formilo en 1631 cm^{-1} . el espectro de RMN^1H muestra claramente los protones del $-\text{NH}_2$ a 6.00 ppm los cuales intercambian al tratar con agua deuterada.

El compuesto (7) se trató de acetilar, pero los experimentos no tuvieron éxito y los resultados no son dignos de considerar. También se intentó la alquilación con bromoacetato de etilo en presencia de diferentes bases como carbonato de potasio, trietilamina e hidruro de sodio, y en todos los experimentos se obtuvo la amina terciaria (8) y nunca el producto monoalquilado. Las condiciones óptimas de obtención de (8) resultaron ser en presencia de hidruro de sodio, bajo las cuales se obtuvo esta amina en 42% de rendimiento. El espectro de infrarrojo de ésta sustancia denota bandas a 1745 y 1667 cm^{-1} . características de los grupos éster y aldehído; el espectro de RMN^1H muestra un singulete que integra para dos protones de $-\text{CH}_2-$ pertenecientes al bencilo, en 7.38 ppm un singulete para el protón pirrólico y otros dos singuletes en 9.55 y 9.94 ppm para los hidrógenos aldehídicos.

Las azidas orgánicas son materiales sintéticos, que comúnmente no se sintetizan como productos finales, más bien, se emplean como punto de partida para la generación de otros grupos funcionales, por ejemplo aminas, iminas, triazoles, etc. El grupo azida, además de su relativa labilidad térmica y fotoquímica, también es susceptible de sufrir reacciones de reacomodo

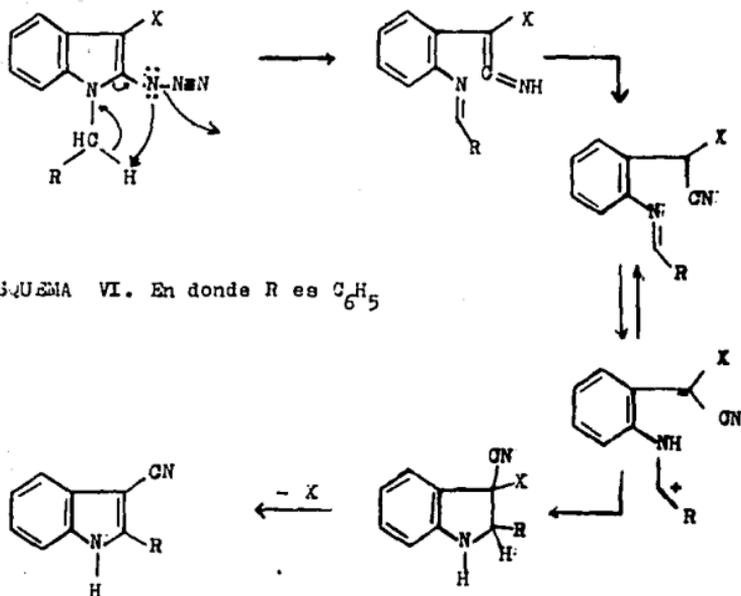
atómico vía la formación de nitrenos como intermediarios. Para efectuar estas transposiciones, es necesario un control cuidadoso de las condiciones de reacción. El efecto de la temperatura, medio de reacción, sustituyentes y naturaleza del impulso inicial (térmico o fotoquímico) para llevar a cabo el rearrreglo azídico, determinan en gran parte la formación del producto de reacción. La naturaleza de la azida juega otro importante papel para determinar el producto de reacción, siendo tan definitivo como en el caso de una cetona (α -azido- α,β -insaturada).



ESQUEMA V

En el esquema V se observa el producto de la transposición azídica, siempre y cuando R sea de naturaleza aromática; cuando R es alquílico no se lleva a cabo el rearrreglo, simplemente se originan azirinas altamente estables.

Resultado de una revisión bibliográfica, se encontró que azidas heterocíclicas substituídas con un grupo aceptor de electrones (X) adyacente, sufrían una transposición interesante al ser calentadas (7). El mecanismo de dicha transposición se describe como una apertura del anillo, acompañado de la liberación de nitrógeno (formación de nitreno) molecular propiciado por el par de electrones libre del nitrógeno α al anillo. Seguido de una reciclización en la que el grupo adyacente actúa como un grupo aceptor de nucleófilos; ver el esquema VI.



Esto nos indujo a efectuar experimentos de este tipo sobre la azida (6). De acuerdo con la referencia (7), la azida (6) se calentó en dimetilsulfóxido entre 40-50°C; el experimento se efectuó en repetidas ocasiones, pero sin obtener resultado alguno. Hasta que en uno de ellos, se agregó a la reacción ácido acético con lo cual se originó el compuesto (10) en 23% de rendimiento y trazas de la amina (7).

Posteriormente se trató de mejorar los rendimientos cambiando las condiciones de reacción, siendo las más óptimas la disolución de la azida (6) en una mezcla ácido acético-dimetilsulfóxido (30:10), enseguida la mezcla se introdujo a un baño

de aceite entre 40-50°C durante 72 hr. Obteniendo trazas de (7) y 35% de rendimiento de (10), el cual presenta en su espectro de infrarrojo una fuerte absorción a 2232 cm^{-1} . propia del grupo nitrilo, además de la que aparece en 1667 cm^{-1} correspondiente al grupo aldehído; el espectro de RMN^1H presenta a 3.44 ppm una banda ancha para el protón del =NH, a 7.43 y 3.00 ppm singletes que integran para un protón cada uno de ellos, correspondientes a los hidrógenos pirrólicos y en 3.65 ppm otra señal simple para el protón aldehídico.

Los resultados obtenidos al efectuar la transposición - ácida, propiciaron la preparación de otras azidas, como son (15) (30%) y (18) (93%) ambas fueron preparadas en solución de dimetilsulfóxido con un exceso de azida de sodio, calentando la mezcla de reacción entre 40-50°C. Las azidas (15) y (19) presentan en el espectro de infrarrojo un máximo de absorción a 2141 cm^{-1} . típica del grupo azida.

La obtención de la azida (18) mostró la utilidad del empleo de los reveladores de placas, ya que tanto producto como materia prima eran compuestos de igual polaridad, y sin embargo, al revelar con solución ácida de cloruro de cobalto claramente se diferenciaban producto (violeta) y materia prima (parda).

He mencionado antes, que la naturaleza de la azida determina en gran medida al producto de reacción, así como las condiciones de reacción. Esto quedó de manifiesto al efectuar el rearrreglo de la azida (15) que es casi idéntica a la azida (6) excepto por el substituyente en el heteroátomo del

pirrol. Al calentar (40-50°C) la azida disuelta en ácido acético-co-dimetilsulfóxido (30:10), la c.c.d. (hexano-AcOEt 1:1) mostraba que la materia prima era consumida, más no aparecían rastros de la formación de un producto de reacción definido. Por ende, se modificaron las condiciones de reacción a un simple calentamiento (40-50°C) de la azida (15) disuelta en dimetilsulfóxido durante 6 hr; condiciones que condujeron a la formación de la amina (16) en 20% de rendimiento; éste compuesto -- presenta en su espectro de infrarrojo dos bandas de absorción en 3484 y 3356 cm^{-1} . correspondientes al grupo amino, el espectro de RMN^1H presenta a 4.16 ppm un triplete que integra para los dos protones del $-\text{CH}_2-$ vecino al heteroátomo del pirrol; -- en 6.18 ppm aparece una señal simple que integra para dos protones del $-\text{NH}_2$, los cuales intercambian al tratar con agua deuterada.

Al tratar la azida (13) con miras a su transposición, no se obtenían resultados satisfactorios bajo las condiciones de reacción en que las azidas (5) y (15) se procedían a formar -- productos de reacción. Esto motivó una vez más que se modificaran las condiciones de reacción. La adición de acetato de sodio a la disolución de la azida (18) en dimetilsulfóxido (40-50°C durante 24 hr.), favoreció la formación del compuesto -- (19) (18%) y la amina (20) (22%). El compuesto (19) fue reportado en 1978 por Goverdhan Mehta (3). El espectro de infrarrojo de (20) presenta dos máximos de absorción en 3356, 1631 cm^{-1} correspondientes a los grupos amino y aldehído respectivamente; el espectro de RMN^1H muestra una banda ancha entre 7.50-7.90 ppm que integra para los dos hidrógenos del $-\text{NH}_2$, los cuales -- intercambian al tratar con agua deuterada; y mediante un singu

lete en 3.34 ppm que integra para el protón del grupo aldehído presente.

La oxidación de Jones del compuesto (12) dió lugar a la formación del ácido monocarboxílico (13) en 60% de rendimiento. Este compuesto presenta las bandas características de los dos grupos carbonilo presentes, en 1701 y 1621 cm^{-1} . para el grupo ácido y aldehído respectivamente, en el espectro de infrarrojo; el espectro de RMN^1H muestra una señal ancha a 3.45 ppm que integra para el protón del grupo ácido, la cual intercambia al agregar agua deuterada; en 5.43 ppm aparece un singulete acorde a los protones del $-\text{CH}_2-$ bencílico y en 9.63 ppm una señal simple para el hidrógeno aldehídico. El espectro de RMN^{13}C permitió establecer la posición del grupo carboxilo.

El ácido carboxílico (13) se trató con cloruro de aluminio, oxiclорuro de fósforo y cloruro cinnúrico; con el objeto de obtener el cloruro de ácido, el cual sabemos que se formó, ya que al tratarlo con metanol caliente se observó en la c.c.d. (AcOEt 100%) la formación del correspondiente éster metílico, como un producto menos polar. Los intentos por llevar a cabo una ciclización interna de tipo Friedel y Craft no tuvieron éxito.

Al tratar el éster (2) con hidróxido de sodio en metanol se obtuvo al heteropentaleno (3) en 38% de rendimiento, su espectro de infrarrojo muestra en 1704 y 1667 cm^{-1} . dos máximos de absorción para los grupos éster y aldehído respectivamente; el espectro de RMN^1H presenta a 7.17 ppm un singulete que integra para un protón (pirrólico) y en 7.80 ppm el correspondien-

te al tieno; en 9.70 ppm un singulete más, que integra para el hidrógeno aldehídico.

La reacción del pirrol (1) en dimetilformamida con mercaptoacetona en presencia de hidruro de sodio originó directamente al sistema heterocíclico fusionado (4) en 33.3% de rendimiento. Su espectro de infrarrojo presenta una banda ancha en 1653 cm^{-1} . atribuida a la absorción de los grupos aldehído y cetona presentes. El espectro de RMN^1H muestra a 5.67 ppm un singulete que integra para los dos hidrógenos del $-\text{CH}_2-$ bencílico, en 7.20 ppm un singulete para el protón pirrólico y un singulete más en 7.70 ppm que integra para el protón del tieno.

Al reaccionar la amina terciaria (8) con etóxido de sodio (sodio metálico, alcohol etílico), se llevo a cabo una ciclización intramolecular, la cual originó un compuesto menos polar (9) en 75% de rendimiento, el espectro de infrarrojo presenta tres máximos de absorción en 1748, 1689 y 1658 cm^{-1} . para los grupos éster y aldehído presentes; el espectro de RMN^1H muestra en 5.05 ppm un singulete que integra para dos protones atribuidos al $-\text{CH}_2-$ al nitrógeno de la posición 6, en 5.88 ppm otro singulete para el hidrógeno del grupo aldehído.

CONCLUSIONES

El 1-bencil-2-cloro-3,5-diformilpirrol fué tratado con reactivos nucleofílicos, cuyo átomo atacante era azufre, nitrógeno y oxígeno; en función de ésto, el átomo de cloro en el pirrol (1) se desplazó de acuerdo al siguiente orden creciente de afinidad, N, O y S. En el caso del ataque nucleofílico con compuestos que contenían azufre se obtuvieron los derivados -- (2), (5); cuando las condiciones permitían la formación de carbaniones, éstos atacaron al grupo formilo en la posición C-3, dando lugar a la formación de los heteropentalenos (3) y (4). El único compuesto nitrogenado capaz de substituir al cloro -- del pirrol (1), fué la azida de sodio, originando al derivado (6), también se prepararon las azidas (15) y (18). Las azidas (6) y (18) sufren transposiciones vía la apertura del anillo para producir los nitrilos (10) y (12); y las aminas (7) y (22). La azida (15), bajo las condiciones de transposición únicamente da la amina (16).

La gran mayoría de los compuestos, excepto por las materias primas (1), (14) y (17), y los derivados (10), (19); se prepararon por primera vez.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Malt-Temp / no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo (ir) se determinaron en solución de cloroformo, empleando poliestireno como referencia en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420. Los espectros de ultravioleta (U.V.) se efectuaron en metanol en un espectrofotómetro Beckman DU-7. Los espectros de resonancia magnético nuclear protónica (RMN¹H) se obtuvieron de cloroformo deuterado en un espectrómetro Varian EM-390 a 90 MHz, siendo tetrametilsilano la referencia interna. Los espectros de masa fueron hechos en el Departamento Analítico de SYNTEX RESEARCH en Palo Alto, Cal; U.S.A. en un espectrómetro Bruker WM-300.

Los Análisis Elementales fueron hechos en Midwest-Micro-lab 7212 N, Shadeland Ave. Indianapolis In. 46250 U.S.A.

Las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa delgada (c.c.d.) eluyendo con disolventes apropiados y empleando como reveladores luz ultravioleta, vapores de yodo y/o solución ácida de cloruro de cobalto. Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética.

Las cromatografías en placa preparativas (c.p.p.) se realizaron en capas delgadas fijas de gel de sílice GF 254 tipo 60-G de Merck sez. Stahl, con 0.2 mm. de espesor sobre soportes rígidos de 30x20 cm².

(2). 1-bencil-2-tionacetometoxi-3,5-diformilpirrol

236 mg (1 mmol) del pirrol (1) se disolvieron en 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro, enseguida se adicionaron 0.24 ml (3.4 mmol) de trietilamina y 0.2 ml (2 mmol) de tiocticolato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 hr. al cabo de las cuales la c.c.d. (hexano-AcOEt 60:40) indicó que la materia prima se había agotado. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 60:40). Se obtuvieron 133.4 mg de (2) como un aceite amarillo oro en 53% de rendimiento; ir 1733, 1663 cm^{-1} ; U.V. λ máx 244.5, 289 nm (ϵ 21900, 13300); RMN^1H 3.40(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.63(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 5.30(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6.97-7.35(m, 5H, aromáticos); 7.50(s, H, pirrólico); 9.67(s, H, $-\text{CHO}$); 10.30 ppm (s, H, $-\text{CHO}$).-- E.M. m/z 317(M^+). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (317.37).

(3). (2,3-b)tienc-5-metilcarboxil-1-bencil-2-formilpirrol

100 mg (0.32 mmol) del compuesto (2) se disolvieron en 2 ml de metanol R.A. y se les agregaron 15 mg (0.32 mmol) de hidróxido de sodio; la reacción se agitó durante 15 min; se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío. Se obtuvieron 31 mg (36%) del heteropentaleno (3). La muestra analítica se preparó cristalizando de acetona-hexano; p.f. 137°C; ir 1704, 1667 cm^{-1} ; U.V. λ máx 267, 325 nm (ϵ 26000, 23700); RMN^1H 3.35(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 5.67(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7.17(s, H, pirrólico); 7.33(s, 5H, aromáticos)

cos); 7.30(s, H, tieno); 9.70 ppm(s, H, -CHO). E.M. m/z 299 -
(M⁺). Análisis calculado para C₁₆H₁₃NO₃ (299.35): C, 64.19;
H, 4.39; N, 4.63. Encontrado: C, 64.37; H, 4.33; N, 4.64.

(4). (2,3-b)tieno-5-acetil-1-bencil-2-formilpirrol

Se suspendieron 23 mg (0.466 mmol) de hidruro de sodio (suspensión en aceite al 50%) en 3 ml de dimetilformanida anhidra; enseguida se agregaron 39.2 mg (0.424 mmol) de mercaptoacetona. Después de agitar 30 min a 0°C se adicionaron 100 mg (0.424 mmol) del compuesto (1). La reacción se continuó -- agitando durante 3 hr. a temperatura ambiente (c.c.d. hexano-AcOEt 60:40). La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de -- agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml); los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se -- secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío. El resi-- duo se purificó por cromatografía en placa preparativa (CH₂Cl₂ -AcOEt 97:3). Se obtuvieron 41 mg (33.3%) de (4). Este com-- puesto se cristalizó de acetona-hexano; p.f. 138°C; ir banda ancha 1653 cm⁻¹; U.V. λ máx 272.5, 339.5 nm (ε 25300, 22000); R_{MN}¹H 2.33(s, 3H, -CH₃); 5.67(s, 2H, -CH₂-); 7.20(s, H, pirrólico); 7.32(s, 5H, aromáticos); 7.70(s, H, tieno); 9.71 ppm (s, H, -CHO). E.M. m/z 333 (M⁺). Análisis calculado para -- C₁₆H₁₃NO₃ (333.35): C, 67.92; H, 4.62; N, 4.34. Encontrado: -- C, 67.62; H, 4.63; N, 4.37.

(5). 1-bencil-2-tiofenil-3,5-diformilpirrol

50 mg (1.1 mmol) de hidruro de sodio en aceite al 50% se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno en 3 ml de dimetoxietano R.A. A ésta suspensión se agregaron 0.133 ml (1.2 mmol) de tiofenol, la solución así formada agitó durante 1 hr. y se agregaron 236 mg (1 mmol) del pirrol (1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt - 30:20); el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con 12 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml); los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 15 ml), secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 30:20). Se obtuvieron 244.2 mg (80%) del derivado (5), del cual se preparó una muestra analítica cristalizando de metanol; p.f. 73°C; μ 1669 cm^{-1} ; U.V. λ máx 241, h264, 292.5 nm (ϵ 28100, 15600, 11200); RMN^1H 5.75(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6.97-7.28(m, 10H, aromáticos); 7.48 (s, H, pirrólico); 9.50(s, H, $-\text{CHO}$); 10.08 ppm(s, H, $-\text{CHO}$). -- Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (321.40): C, 71.01; H, 4.70 N, 4.36. Encontrado: C, 70.94; H, 4.69; N, 4.29.

(6). 1-bencil-3,5-diformil-2-pirrolilazida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml (con tres bocas) -- provisto de termómetro, se disolvieron 100 mg (0.424 mmol) del compuesto (1) en 4 ml de dimetilsulfóxido R.A; enseguida se adicionaron 140 mg (2.12 mmol) de azida de sodio, la mezcla se calentó entre 40-50°C durante 4.5 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt - 30:20). La reacción se vertió sobre 13 ml de agua y se extrajo

con acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío; el residuo fue cristalizado de acetona-hexano y se obtuvieron 105 mg de la azida (6) en 98% de rendimiento; - p.f. 126°C con descomposición; ir 2146, 1667 cm^{-1} ; U.V. λ máx 243.5, 390 nm (ϵ 20600, 21100); RMN¹H 5.33(s, 2H, -CH₂-); 7.30 (d, 6H, aromáticos); 9.54(s, H, -CHO); 9.87 ppm(s, H, -CHO). -- E.M. m/z 254 (M⁺). Análisis calculado para C₁₃H₁₀N₄O₂ (254.25): C, 61.41; H, 3.96; N, 22.04. Encontrado: C, 61.24; H, 3.87; N, 21.30.

(7). 1-bencil-3,5-diformil-2-pirrolilamina

100 mg (0.393 mmol) de la azida (6) se suspendieron en 3 - ml de alcohol etílico R.A; enseguida se agregaron 0.06 ml (0.43 mmol) de trietilamina y 0.058 ml (0.963 mmol) de ácido mercaptoacético. Después de 10 min la mezcla se vuelve homogénea y la - c.c.d. (hexano-AcOEt 1:1) mostró que la materia prima se había agotado. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y extrajo con -- acetato de etilo (2 x 15 ml); los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por c.p.p. en el sistema de disolventes antes mencionado. Se obtuvieron 70 mg (78%) de - la amina (7).

Preparación de la amina (7) por reducción de azidas empleando la reacción de Staudinger:

En un matraz de fondo redondo (15 ml) se disolvieron 100 -

mg (0.333 mmol) de la amina (6) en 4 ml de tolueno, enseguida se agregaron 0.06 ml (0.413 mmol) de trimetilfosfito. La mezcla se agitó durante 24 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 1:1); el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 5 ml de agua -- con un poco de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 1:1); se dejó enfriar y extrajo con acetato de etilo (1 x 15 ml), la fase orgánica se lavó con agua (1 x 15 ml), se secó con sulfato de sodio y evaporó al vacío; el residuo se purificó por c.p.p. usando hexano-AcOEt (1:1) como eluyente. Se obtuvieron 68 mg (35%) de la amina (7), de ésta se preparó una muestra analítica cristalizando de acetona; p.f. 135°C; μ 3472, 3356, 1631 cm^{-1} ; U.V. λ máx. - 225, 231, 342 nm (ϵ 15700, 8700, 18700); RMN^1H 5.46(s, 2H, $-\text{CH}_2$) 6.90(s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7.03-7.33(m, 6H, aromáticos); 9.23(s, H, $-\text{CHO}$); 9.56 ppm(s, H, $-\text{CHO}$). E.M. m/z 228 (M^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228.25).

(8). 1-bencil-3,5-diformil-2-pirrolil-N,N dietilcarboxiamina

27 mg (0.563 mmol) de hidruro de sodio en aceite al 50% -- suspendidos en 3 ml de dimetilformamida anhidra reaccionaron con 100 mg (0.433 mmol) de la amina (7), se agitó durante 30 min. Se adicionó 0.073 ml (0.657 mmol) de bromoacetato de etilo el avance de la reacción se siguió por c.c.d. (hexano-AcOEt 1:1) la cual a los 45 min ya no mostró progreso alguno. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío, el residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 55:45). Se obtuvieron

73 mg (42%) de un aceite color pardo; ir 1745, 1667 cm^{-1} ; U.V.-
 λ máx 237, 236 nm (ϵ 20600, 13900); RMN^1H 1.03-1.23(t, 6H, $-\text{CH}_3$)
 3.30-4.16(c, 3H, $-\text{CH}_2-$); 5.82(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6.74-7.20(m, 5H, -
 aromáticos); 7.38(s, H, pirrólico); 9.55(s, H, $-\text{CHO}$); 9.94 ppm
 (s, H, $-\text{CHO}$). E.M. m/z 400 (M^+). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (400.44).

(2). (2,3-b)pirrolo-1-bencil-2-formil-5-etilcarboxi-6-acetoxi-
 xipirrol

En un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía 4 ml de alcohol etílico R.A; se adicionaron 10 mg (0.325 mmol) de sodio metálico y agitó durante 40 min; enseguida se agregaron 100 mg (0.250 mmol) de la amina terciaria (8). Se dejó agitar otros 40 min (c.c.d. hexano-AcOEt 60:40); la mezcla de reacción se sometió a partición con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y evaporó al vacío. El residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 60:40) obteniendo 72 mg (75%) del sistema heterociclico fusionado (9) el cual se cristalizó de metanol; p.f. 127°C; ir 1743, 1639, 1658 cm^{-1} ; U.V. λ máx 249, 259, 339 nm (ϵ 12700, 13500, 31200); ---
 RMN^1H (DMF30) 0.97-1.33(m, 6H, $-\text{CH}_3$); 3.70-4.30(m, 4H, $-\text{CH}_2-$); -
 5.05(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.38(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6.39-7.34(m, 7H, aromáticos); 9.61 ppm(s, H, $-\text{CHO}$). E.M. m/z 332 (M^+). Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (332.42): C, 65.96; H, 5.80; N, 7.33. Encontrado: C, 65.92; H, 5.69; N, 7.33.

(10). 2-formil-4-cianopirrol

100 mg (0.424 mmol) del derivado (6) se disolvieron en una mezcla de ácido acético-dimetilsulfóxido (30:10), la solución se calentó entre 40-50°C durante 72 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 1:1). La solución se diluyó con 10 ml de agua y extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml); los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 60:40); se obtuvieron 42 mg (35%) del compuesto (10), del cual se preparó la muestra analítica cristalizando de acetona-hexano; p.f. 175°C; ir (KBr) 2232, 1667 cm^{-1} ; U.V. λ máx 213.5, 276.5 - 213.5, 245.5 nm (ϵ 15700, 13300, 14400, 5000); RMN^1H (DMSO) 3.44 (banda ancha, H, -NH); 7.43 (s, H, pirrólico); 8.00 (s, H, pirrólico); 9.65 ppm (s, H, -CHO). E.M. m/z 120 (M^+). Análisis calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$ (120.11): C, 59.99; H, 3.35; N, 23.32. Encontrado: C, 60.00; H, 3.32; N, 23.14. La referencia (9) describe con detalle otro método de obtención para el compuesto (10).

(12). 1-bencil-2-fenoxi-3,5-diformilpirrol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml de tres bocas, se suspendieron en 4 ml de dimetoxietano R.A. bajo atmósfera de nitrógeno 50 mg (1.1 mmol) de hidruro de sodio en aceite al 50%; enseguida se adicionó 105 mg (1.1 mmol) de fenol y se agitó durante 1 hr. Se agregaron 236 mg (1 mmol) del pirrol (1) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 30:20); se evaporó el disolvente y el residuo se mezcló con 10 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml),

los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se se-
caron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío; el residuo se
purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 30:20). Se obtuvo 244 mg (30%)
del compuesto (12), que se cristalizó de metanol, p.f. 59°C; ν
1647 cm^{-1} ; U.V. λ máx 231.5, 276.5, 297.5 nm (ϵ 21600, 12800, _
15400); RMN¹H 5.55(s, 2H, -CH₂-); 6.93-7.41(m, 11H, aromáticos);
9.37(s, H, -CHO); 9.55 ppm(s, H, -CHO). Análisis calculado para
C₁₇H₁₅NO₃ (305.34): C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59. Encontrado: C, _
74.38; H, 4.62; N, 4.62.

(13). ácido-3(-1-bencil-2-fenoxi-5-formil)-pirrólico

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 100 mg (0.311
mmol) del compuesto (12) en 5 ml de acetona libre de reductores
y se agregó de manera periódica 1 ml de reactivo de Jones a in-
tervalos de 5-10 min durante 1.5 hr. hasta que la mezcla de - -
reacción adquirió de manera permanente la coloración rojiza ca-
racterística de las oxidaciones de Jones. Se dejó 2 hr. más agi-
tando c.c.d. mezcla ácida (CH₂Cl₂-CH₃OH-CH₃COOH 60:10:1)-CH₂Cl₂
70:30. Se agregaron unas gotas de isopropanol (coloración ver-
de), se evaporó al vacío el solvente y el residuo fué disuelto
en solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se extrajo
con acetato de etilo (2 x 30 ml) y cristalizó de AcOEt-hexano -
el ácido carboxílico (13); se obtuvieron 59.5 mg en 60% de ren-
dimiento. Se preparó una muestra analítica recristalizando de _
acetona, p.f. 213°C; ν (KBr) 1701, 1621 cm^{-1} ; U.V. λ máx 216.5
h22)5, 232.5 nm (ϵ 13900, 13400, 16300); RMN¹H (DMF0) 3.45(ban
da ancha, H, -COOH); 5.43(s, 2H, -CH₂-); 6.30-7.60(m, 11H, aro-

méticos); 9.63 ppm(s, H, -CHO). E.M. m/z 321 (M^+). Análisis -
calculado para $C_{13}H_{15}N_4O_4$ (321.44): C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36. -
Encontrado: C, 71.32; H, 4.75; N, 4.35.

(15). 1-pentil-3,5-diformil-2-pirrolilazida

100 mg (0.433 mmol) del compuesto (14) se disolvieron en 4 ml de dimetilsulfóxido R.A. y adicionó 143 mg (2.2 mmol) de azida de sodio, la mezcla de reacción se calentó entre 40-50°C durante 11 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 30:20), dicha mezcla se diluyó con 10 ml de agua helada y extrajo con acetato de etilo - (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío; el residuo se purificó por c.p.p. (hexano-AcOEt 30:20). Se obtuvieron 32 mg de la azida (15) en 90% de rendimiento, aceite; -
ir 2141, 1653 cm^{-1} ; U.V. λ máx 243, 299.5 nm (ϵ 19700, 20600); RMN^1H 0.32(t, 3H, $-CH_3$); 1.25-1.87(m, 6H, $-CH_2-$); 4.28(t, 2H, $-CH_2-$); 7.34(s, H, pirrólico); 9.55(s, H, -CHO); 9.86 ppm (s, H, -CHO). E.M. m/z 234 (M^+). $C_{11}H_{14}N_4O_2$ (234.26).

(16). 1-pentil-3,5-diformil-2-pirrolilamina

En un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de -
termómetro, se disolvieron 100 mg (0.427 mmol) de la azida(15)
en 4 ml de dimetilsulfóxido R.A; el matraz se introdujo a un -
baño de aceite capaz de mantener una temperatura de 40-50°C en
el interior del matraz, se calentó durante 6 hr. (c.c.d. hexa-

no-AcOEt 70:30); la solución se diluyó con 10 ml de agua helada y extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío, el residuo se purificó por c.p. p. (hexano-AcOEt 70:30). Se obtuvieron 17.77 mg de un aceite color pardo correspondiente a la amina (16) en 20% de rendimiento; ir 3434, 3356, 1701, 1626 cm^{-1} ; U.V. λ máx 226, h243, 290, 342 nm (ϵ 10400, 4200, 6600, 14200); RMN^1H 0.90(t, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.31(m, 6H, $-\text{CH}_2-$); 4.16(t, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6.18(s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7.08(s, H, pirrólico); 9.23(s, H, $-\text{CHO}$); 9.66 ppm(s, H, $-\text{CHO}$). E.M. m/z 203 (M^+). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (203.12).

(13). 1-bencil-3-formil-2-indolilazida

100 mg (0.371 mmol) del indol (17) se disolvieron en 4 ml de dimetilsulfóxido R.A; enseguida se agregaron 120 mg (1.655 mmol) de azida de sodio, la mezcla así preparada se calentó entre 40-50°C durante 3 hr. (c.c.d. hexano-AcOEt 70:30); la solución se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio y concentraron al vacío. El residuo se cristalizó de acetona-hexano, obteniendo 274 mg del compuesto (13) en 33% de rendimiento, p.f. 84°C con descomposición; ir (KBr) 2141, 1647 cm^{-1} ; U.V. λ máx 208.5, 255.5, 276.5, 303 nm (ϵ 33600, 20300, 3600, 3100); RMN^1H (DMSO) 5.33(s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7.32(s, 3H, aromáticos); 8.10(t, H, aromáticos); 10.32 ppm(s, H, $-\text{CHO}$). E.M. m/z 275 (M^+). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (275.30).

(19). 2-fenil-3-cianoindol

(20). 1-bencil-3-formil-2-indolilamina

60 mg (0.217 mmol) de la azida (18) se disolvieron en 4 ml de dimetilsulfóxido R.A; enseguida se agregaron 20 mg (0.239 mmol) de acetato de sodio, la mezcla así preparada se calentó entre 40-50°C durante 24 hr; al cabo de éstas la c.c.d. (hexano -AcOEt 65:35) indicaba que la materia prima se había agotado, entonces la solución se mezcló con 10 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio y evaporaron al vacío; el residuo se purificó por c.p.p. en el sistema de disolventes antes mencionado. Se obtuvieron dos productos, del compuesto más polar se obtuvieron 11.5 mg (22%) correspondientes a la amina (20), de ésta se preparó una muestra analítica cristalizando de acetona-hexano, p.f. 165°C; ir (KBr) 3356, 1631 cm^{-1} ; U.V. λ máx 212, 255.5, h269.5, h303.5, 319.5 nm (ϵ 21400, 14000, 3800, 7500, 9700); RMN¹H 5.33(s, 2H, -CH₂-); 6.30-7.40(m, 9H, aromáticos); 7.50-7.90(banda ancha, 2H -NH₂); 9.34 ppm (s, H, -CHO). E.M. m/z 250 (M⁺). C₁₆H₁₄N₂O (250.30). Del compuesto menos polar (19) se obtuvieron 8.5 mg en 13% de rendimiento, del compuesto (19) se preparó una muestra analítica cristalizando de acetona-hexano, p.f. 235-237°C; ir (KBr) 3205, 2208, 1505 cm^{-1} ; U.V. λ máx 213, 233, 308 nm (ϵ 24500, 15300, 13500); RMN¹H 7.35-8.06(m, 9H, aromáticos); señal fuera de campo a 12 ppm(banda ancha, H, =NH). E.M. m/z 218 (M⁺) C₁₅H₁₀N₂ (218.35).

REFERENCIAS

1. H.M. Gilow, D.E. Burton, J. Org. Chem; **46**, 2221-2225 (1981).
2. G. A. Cordell, J. Org. Chem; **40**, 3161-3169 (1975).
3. H. H. Corwin "Heterocyclic Compounds" 1a. ed. Vol I. R. C. _
Eldelfield Ed. Wiley, New York, U.S.A. p. 314 (1950).
4. Moises Romero, "Reacción de cicloimidias y derivados con reactivos de Vilsmeier-Haack" Tesis, México (1980).
5. Jnan S. Nikam, Ranjan K. Snastrí, Ajit D. Sahasrabudhe, Venkatesan A. Mudumbai, Sivaramakrishna Ramanathan, Chem. Ind; **720** (1982).
6. H. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, Tetrahedron Lett; **24** (8), 763-764 (1983).
7. Josefina García, Robert Greenhouse, Joseph M. Muchowski, José Antonio Ruiz, Tetrahedron Lett; **26** (15), 1827-1830 (1985).
8. Goverdhan Mehta, D. H. Dar, S. G. Suri, Synthesis, 374 (1978)
9. Philip E. Sonnet, J. Heterocyclic Chem; **10**, 113-114 (1973).
10. R. A. Abramovitch and E. P. Kyba, "The chemistry of azido - group", Saul Patai Ed. John Wiley and Sons. Great Britain - (1971).
11. H. F. Ebel, C. Blefert and W. E. Russey, "The art of scientific writing, VCH Publishers, Federal Republic of Germany (1987).