

8
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

GENERALIZACION DEL METODO DE
ALQUILACION Y CICLACION OXIDATIVA
VIA RADICALES LIBRES, SOBRE
DERIVADOS DE PIRROL Y PIRIDINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A I
GABRIELA CASTILLO REYNA



1992

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	2-11
DISCUSION	12-33
CONCLUSIONES	34
DESARROLLO EXPERIMENTAL	35-62
BIBLIOGRAFIA	63-65

INTRODUCCION

La alquilación de compuestos heterocíclicos aromáticos así como la ciclación intramolecular de los mismos se ha efectuado generalmente mediante la reacción de Friedel y Crafts¹ usando halogenuros de alquilo y ácidos de Lewis; de acuerdo con un mecanismo de reacción de sustitución electrofílica.

Este estudio se refiere a un nuevo método de alquilación y ciclación intramolecular de heteroátomos, en particular de pirrol y piridina; por medio de un mecanismo de reacción en cadena vía radicales libres generados a partir de un oxidante como peróxido de hidrógeno o peróxido de benzóilo con Fe^{2+} y usando como disolvente dimetil sulfóxido o acetonitrilo.

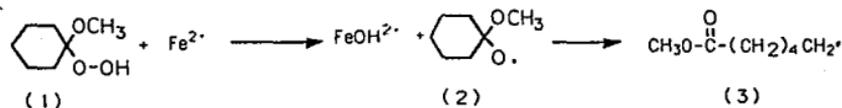
La importancia de éste método radica en que es una nueva posibilidad de obtener compuestos alquilados para fines sintéticos y de investigación con reactivos baratos y bajo un procedimiento sencillo de aplicar.

GENERALIDADES

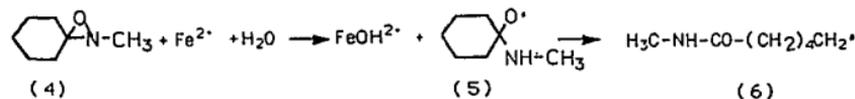
En los últimos años se ha venido desarrollando uno de los métodos de alquilación mas generales, baratos y sencillos en series de compuestos heterocíclicos, obteniendo resultados de gran interés, ya que reproducen la mayor parte de los aspectos de la sustitución aromática de Friedel y Crafts². Los avances mas recientes de éste método se refieren a la generación de radicales libres, mediante la extracción de iodo o hidrógeno o descarboxilación de ácidos carboxílicos²⁻⁴. Estas investigaciones tienen su origen en el año de 1968 cuando F. Minisci y colaboradores⁵ demostraron que se pueden realizar sustituciones selectivas mediante radicales libres con caracter nucleofílico y sustratos deficientes de electrones. Los primeros compuestos utilizados como fuentes de radicales libres son los que se muestran en el esquema 1

Esquema 11,4.

a) Peróxido de ciclohexanona y sulfato ferroso

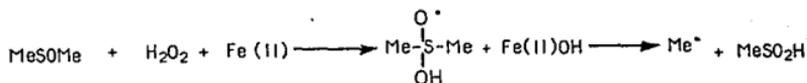


b) 2-Metil-3-3-pentametilenoaziridina y sulfato ferroso



En 1970 K. Torsell y colaboradores⁶ demostraron que la descomposición de peróxido de hidrógeno por sulfato ferroso, en sulfóxidos como disolventes produce radicales alquilo que pueden reaccionar con sustratos adecuados;
 (condiciones tipo Fenton) :

Esquema 11⁶

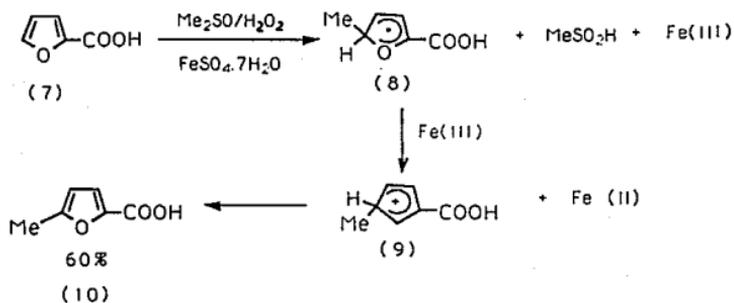


Se examinaron diferentes formas para la descomposición del peróxido de hidrógeno : irradiación con luz ultravioleta, tratamiento con peroxidasa, catalasa, sales de Fe²⁺, Cu⁺, Cr²⁺ y Pt. La sal de Fe²⁺

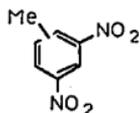
(reactivo de Fenton) da los mejores rendimientos; el uso de irradiación ultravioleta disminuye los rendimientos, las enzimas fueron totalmente activas en disolventes libres de agua pero no dieron ningún producto de metilación; los sulfóxidos sirven tanto como disolventes y como reactivos. Otros disolventes orgánicos como acetona, metanol, t- butanol, dimetilformamida, benceno y ácido acético siempre disminuyen el rendimiento⁶.

Las mejores condiciones de reacción encontradas se aplicaron en compuestos heterocíclicos.

Metilación oxidativa via radicales libres en sistemas aromáticos⁷



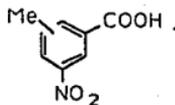
Otros compuestos obtenidos :



40 % . 4

10 % . 2

(11)



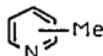
20 % 2 isomeros

(12)



20 %

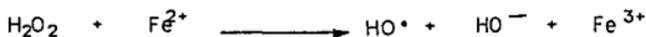
(13)



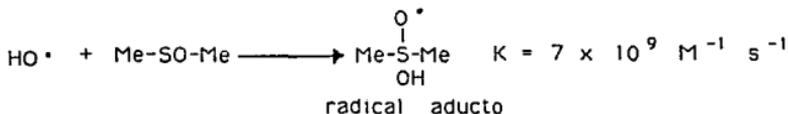
25 % 3 isomeros

(14)

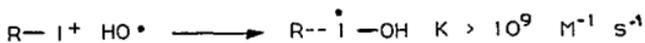
En general el valor de las constantes de reacción del radical hidroxilo con muchos compuestos orgánicos e inorgánicos es alto, por ejemplo este valor para la adición a sistemas insaturados, extracción de hidrógeno, oxidación etc. oscila en el intervalo de $10^7 - 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, por estos motivos podría pensarse que el uso de éste tipo de radicales no es adecuado para síntesis selectivas 2,3; la alta reactividad y baja selectividad de las reacciones de $\cdot\text{OH}$ se ha podido controlar mediante el uso de dimetil sulfoxido (DMSO) como disolvente; los radicales hidroxilo son fácilmente generados por la reacción de descomposición de peróxido de hidrógeno por sales de Fe (II)



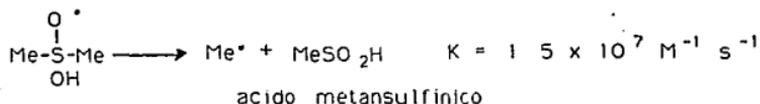
y reaccionan rápidamente con DMSO :



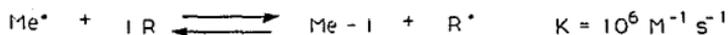
por lo tanto las posibles reacciones de competencia no selectivas con otros sustratos, incluyendo las de ioduros de alquilo como fuentes de radicales libres, también son minimizadas por el exceso de disolvente 2,3 :



El radical aducto experimenta una rápida fisión- β actuando como una fuente selectiva de radicales metilo ²:



Por otra parte, el radical metilo extrae al iodo de ioduros de alquilo de acuerdo al siguiente equilibrio:

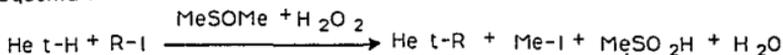


El valor de las constantes para la extracción del iodo generalmente son más altas que la mayoría de las reacciones de competencia del radical metilo y las constantes de equilibrio están fuertemente afectadas por la estabilidad del radical alquilo ^{8,9}: primario, secundario ó terciario.

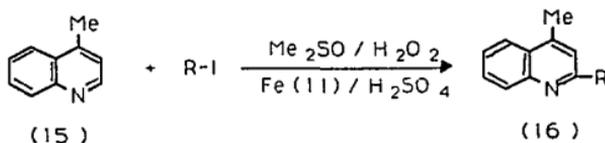
R	K eq.
Et	20
i-Pr	468
t-Bu	17,000

basados en los datos cinéticos y termodinámicos de formación de éste tipo de radicales libres, los investigadores F. Minisci, F. Fontana y E. Vismara² han desarrollado un método general y efectivo de sustitución a bases

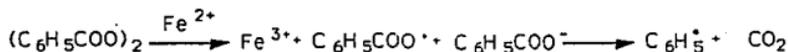
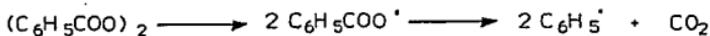
heteroaromáticas protonadas como se muestra en el siguiente esquema :

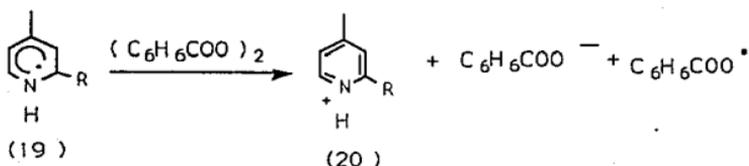
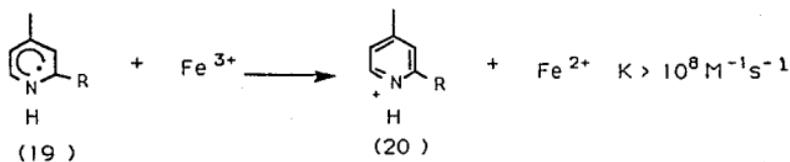
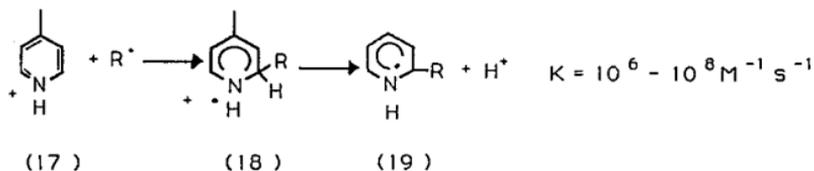


Se ha encontrado que la extracción de iodo de los ioduros de alquilo por el radical metilo es el punto clave de este proceso^{2,3}. La combinación de los efectos entálpicos y polares contribuyen a la alta selectividad. El factor entálpico controla el equilibrio de la extracción del iodo y el factor polar determina la reactividad del anillo heterocíclico protonado^{2,3,10}.



También se ha usado peróxido de benziloil $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ como fuente de radicales libres^{2,11} :





El punto clave es la extracción del iodo por el radical fenilo, el valor de la constante es tres veces mayor que para la adición del radical fenilo sobre el anillo, al igual que para la mayoría de las reacciones de competencia³:

La adición rápida y selectiva de los radicales alquilo sobre anillos heterocíclicos y la rápida oxidación del radical aducto piridinil, contribuyen a la realización de un proceso efectivo en cadena de amplio interés sintético^{2-5,12}.

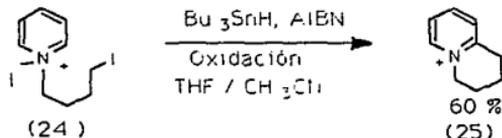
Algunos compuestos obtenidos bajo estas condiciones son los siguientes:

Sustrato	Radical	Posición de sustitución (%)	Rendimiento
4 - Cianopiridina (21)	n - Bu	2 (75), 2,6 (25)	96
	i - Bu	2 (58), 2,6 (42)	98
	i - Pr	2 (66), 2,6 (34)	100
Isoquinolina (22)	Et	1 (100)	85
	Ciclohexilo	1 (100)	92
Lepídina (23)	n - Bu	2 (100)	88
	i - Pr	2 (100)	88
	Ciclohexil	2 (100)	95
	EtOOCCH ₂ CH ₂ -	2 (100)	93
	2-Hidroxiciclohexil	2 (100)	85

La polaridad de los sustratos es fuertemente incrementada por la protonación³; las bases heterocíclicas son sustratos deficientes en electrones que pueden ser muy reactivas ante agentes nucleofílicos; el incremento de la reactividad nucleofílica de las bases heteroaromáticas protonadas no puede ser aprovechada por especies nucleofílicas iónicas, ya que ocurre la desprotonación de la base como primer efecto; esta incompatibilidad no ocurre con radicales nucleofílicos, por lo cual es posible obtener ventajas del incremento en el carácter nucleofílico por protonación, obteniendo una amplia variedad de sustituciones

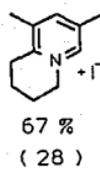
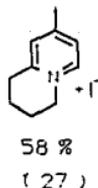
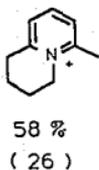
caracterizadas por la alta selectividad química y en consecuencia de amplio interés sintético, ya que logra la reproducción de numerosos aspectos de la sustitución aromática de Friedel y Crafts pero con reactividad y selectividad contrarias debido al carácter nucleofílico de los radicales 2,3,10

En 1990 J. A. Murphy y M. S. Sherburn¹¹ realizaron estudios sobre la ciclación intramolecular via radicales libres^{13,14} sobre sales cuaternarias de piridinio obteniendo buenos rendimientos.



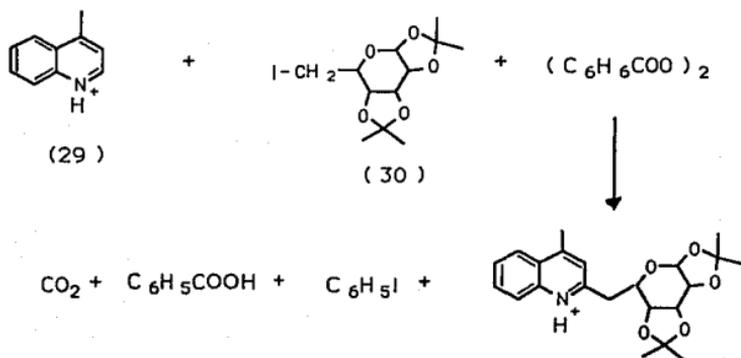
No se obtuvieron otros productos de sustitución.

Otros productos obtenidos



Todas las bases heteroaromáticas, incluyendo compuestos de amplio interés biológico como nucleósidos, bases púricas, pteridinas, etc. en los cuales la última posición alfa o gama está libre, son sustratos adecuados para la sustitución selectiva²; también se han utilizado otros sustratos complejos como iodoazúcares, con buena selectividad, por ejemplo: la 6-iodo-1,2,3,4,-diisopropilideno α -galactosa reacciona con lepidina dando el correspondiente C-nucleósido²:

Se usó como catalizador Fe (II) ó Cu (I).

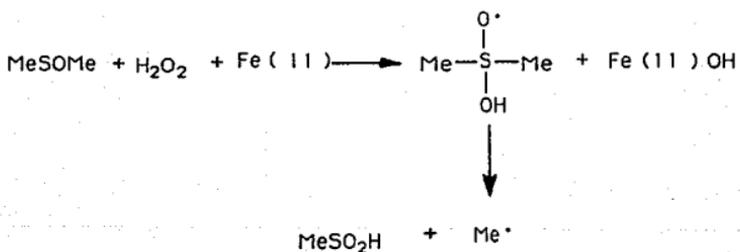


DISCUSION

DISCUSION

El objetivo de éste estudio fué la alquilación oxidativa, vía radicales libres, de compuestos 2-pirrol sustituidos por grupos carbonilo, carboxilo y sulfona. Se pretende generalizar el método de alquilación mediante radicales libres, generados a partir de ioduros primarios, secundarios y terciarios con el sistema: dimetil sulfóxido, peróxido de hidrógeno y sulfato ferroso heptahidratado (reactivo de Fenton)⁷. El mecanismo de formación de radicales libres se describe en el esquema I.

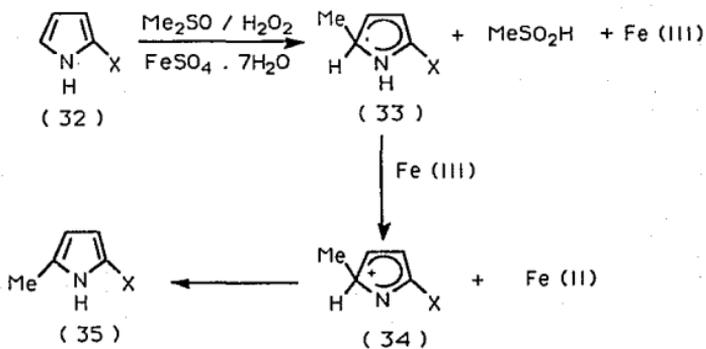
Esquema I



donde R = Et, I-Pr, t-Bu.

El mecanismo de reacción propuesto se describe en el esquema II.

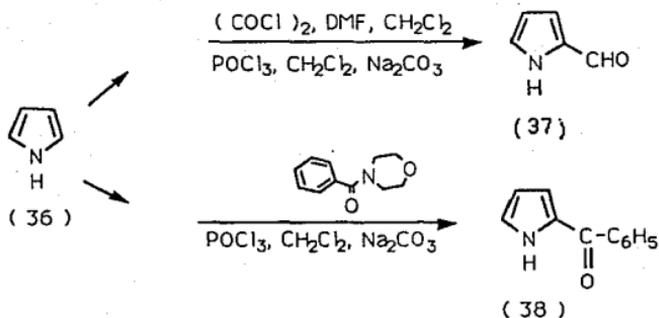
Esquema II :



donde X = CHO, COMe, COC₆H₅, CO₂R, SO₂R.

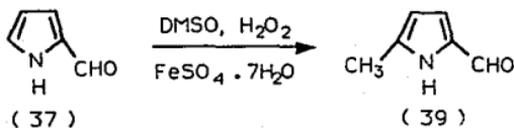
En primera instancia se llevó al cabo la síntesis de materias primas:

.Esquema III



Los compuestos (37) y (38) fueron preparados de acuerdo con los métodos reportados en la literatura^{15,16}.

Los primeros ensayos se hicieron sobre el compuesto (37) bajo las condiciones del reactivo de Fenton:



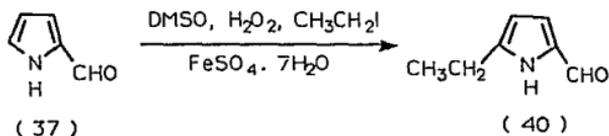
Se hicieron varios experimentos a diferentes temperaturas con el fin de obtener el compuesto (39) ¹⁷ en la tabla I se presentan los mejores resultados obtenidos:

Tabla I

Materia prima	T (°C)	tipo de agitación	% de (39) obtenido	% de (37) recuperado	subproducto
(37)	T. a. - 40	magnética	7	75	(CH ₃) ₂ SO ₂
	60 - 70	Magnética	6	20	(CH ₃) ₂ SO ₂
	50 - 60	Ultrasonido	9	28	(CH ₃) ₂ SO ₂

En todos los casos se usaron 0.2 equivalentes de sulfato ferroso heptahidratado, 3 equivalentes de peróxido de hidrógeno al 30 % y como disolvente dimetil sulfóxido destilado. Se pudo observar que al aumentar la temperatura no aumenta el rendimiento del compuesto (39) y sí la descomposición de la materia prima. También se obtuvieron mejores resultados al usar agitación magnética en comparación con ultrasónica¹⁸. El compuesto (39) se logró sintetizar en muy bajo rendimiento, 7 % , considerándose como mejores condiciones cuando la temperatura máxima es 40°C, ya que se recupera mayor cantidad de materia prima, el compuesto obtenido es un sólido muy inestable de color amarillo que al descomponerse se torna café. El análisis espectroscópico del compuesto mostró en IR las mismas señales características de la

materia prima, en RMN de hidrógeno se observó a 2.35 ppm un singulete correspondiente a un grupo metilo que no aparece en la materia prima, se observó la desaparición de la señal correspondiente al protón H-5 en 7.2 ppm, las señales para H-3 y H-4 aparecieron a 6.05 y 6.9 ppm respectivamente con una constante de acoplamiento de $J = 3.89$ Hz, correspondiente al acoplamiento de los protones β y β^1 pirrólicos. Se hizo un nuevo intento por alquilar el compuesto (37) agregando al medio de reacción un ioduro de alquilo primario.



La reacción se hizo a temperatura ambiente y sólo se observó materia prima por lo que se calentó a 50°C y a ésta temperatura se observó la aparición del compuesto (40) que se obtuvo con un rendimiento de 2 % y se recuperó 17 % de materia prima. Se observó al igual que en casos anteriores la formación de dimetil sulfona, los productos de descomposición de la reacción no fueron extraídos. El análisis espectroscópico IR para el compuesto (40) mostró una señal media a 3420 cm^{-1} correspondiente al grupo NH, a 3220 cm^{-1} una señal tenue para la vibración H-O y a 1665 una señal intensa correspondiente al aldehído, el análisis de RMN mostró la aparición a 1.3 ppm de un triplete que integra para tres protones correspondientes a un metilo y en 2.7 ppm

un cuarteto que integra para dos protones de un grupo metileno, en 7.2 ppm se observó un multiplete que integra para dos protones pirrólicos, H-3 y H-4.

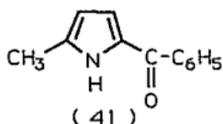
Pensando que el compuesto (37) no hubiera sido la mejor elección debido a su inestabilidad, se procedió a experimentar bajo las mismas condiciones de reacción, con el compuesto (38). Los mejores resultados obtenidos están detallados en la tabla II.

Tabla II.

Materia	EQ. Fe ²⁺	EQ. H ₂ O ₂	T (° C)	% de (41)	% de (38)
prima		30 %		obtenido	recuperado
	0.2	3.0	T.a. - 40	---	93
(38)	1.0	10	T.a. - 40	11	72
	2.0	10	T.a. - 40	10	73
	0.2	3.0	50 - 60	---	93
	0.3	10	60 - 70	12	36

En los experimentos descritos se usó agitación ultrasónica¹⁸, en algunos casos se agregó 0.2 eq. de H₂SO₄ sin que esto mejorara los resultados obtenidos, se aceptaron como mejores resultados aquellos donde la temperatura exotérmica máxima fué 40°C obteniéndose el producto (41) en un 11 % de rendimiento y recuperándose 72 % de (38).

Se obtuvo también dimetil sulfona como producto de oxidación del disolvente.



El análisis espectroscópico de (41) mostró en IR a 3280 cm^{-1} una banda intensa correspondiente al NH y en 1598 cm^{-1} la banda característica del grupo carbonilo, en RMN (200 MHz) se observó la aparición de un singulete a 2.4 ppm correspondiente a un metilo y la desaparición del H-5 del pirrol, los protones H-3 y H-4 pirrólicos aparecieron en forma de dobletes a 6.1 y 6.8 ppm con una constante de acoplamiento $J = 3.6\text{ Hz}$; el espectro de masas presentó un ión de $m / z = 185$ correspondiente al ión molecular.

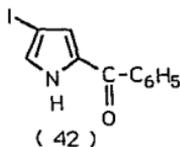
El siguiente experimento se realizó agregando al medio de reacción un ioduro de alquilo secundario, esperando mejores resultados debido a la formación de radicales libres, más estables. Los resultados obtenidos se expresan en la tabla III.

Tabla III.

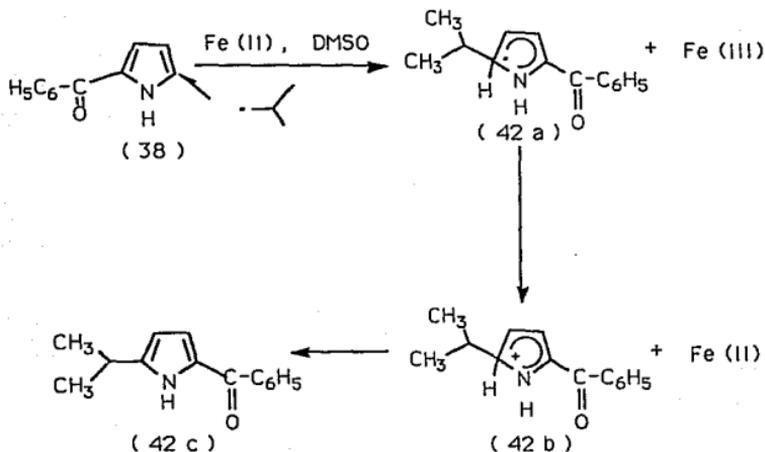
Materia prima (38)	EQ. de Fe^{2+}	EQ. H_2O_2 30 %.	EQ. de A	T (°C)	% de (42) obtenido	% de (38) recup.
	1.0	10	10	T.a. - 40	47	51
	1.0	10	10	50 - 65	43	56

A = Ioduro de isopropilo

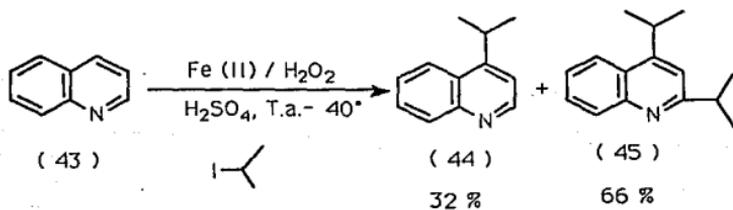
Las dos reacciones se hicieron con agitación ultrasónica, en el segundo caso se agregaron 0.2 eq. de H_2SO_4 , y ésta reacción da resultados aceptables tanto a temperatura ambiente como a la temperatura inicial de $50^\circ C$. Bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto (42) ligeramente menos polar que la materia prima, a diferencia de los compuestos metilados obtenidos anteriormente. Se observó también la formación de dimetil sulfona.



El análisis espectroscópico mostró en IR las bandas características del pirrol y el grupo carbonilo. En RMN se observó la desaparición del H-4 pirrólico, a 7.0 ppm se observó un triplete para H-3 y a 7.2 ppm un multiplete para H-5 pirrólicos. No se observó la aparición de metilos ó metilenos, mientras que el análisis de halógeno indicó 43.52 % de iodo en la molécula (teóricamente 43.22 %). El espectro de masas presentó un ión $m/z = 297$ correspondiente al peso molecular de (42). El compuesto obtenido no corresponde al esperado ya que ésta reacción se predijo bajo el siguiente mecanismo:



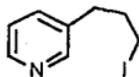
El hecho de que los radicales alquilo se formen a partir del reactivo de Fenton se pudo comprobar mediante la siguiente reacción ya reportada, usando como sustrato quinolina³:



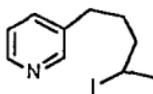
Estos resultados obtenidos difieren de los reportados en la literatura por F. Minisci³. En éste caso se mejoró el rendimiento del compuesto (45) de un 39 % a un 66 %, el rendimiento obtenido para el compuesto (44) coincide con el reportado pero no se obtuvo el compuesto monoalquilado en la posición dos, reportado con un 25 % de rendimiento. De estos

resultados se deduce que el pirrol no es un buen sustrato, a diferencia de la quinolina.

Como una extensión para éste tema se pensó en la piridina como un nuevo sustrato por lo cual se decidió usar los compuestos (51) y (61):

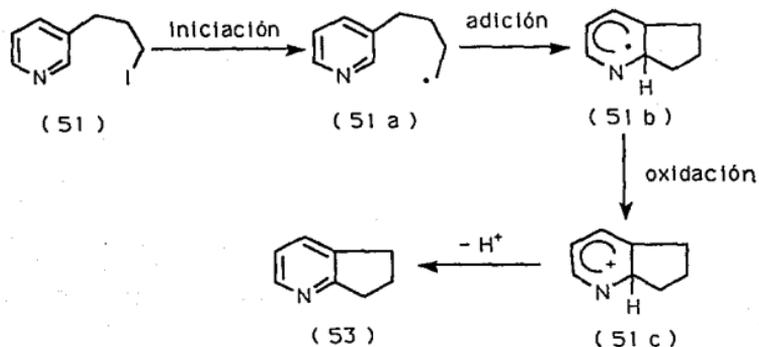


(51)



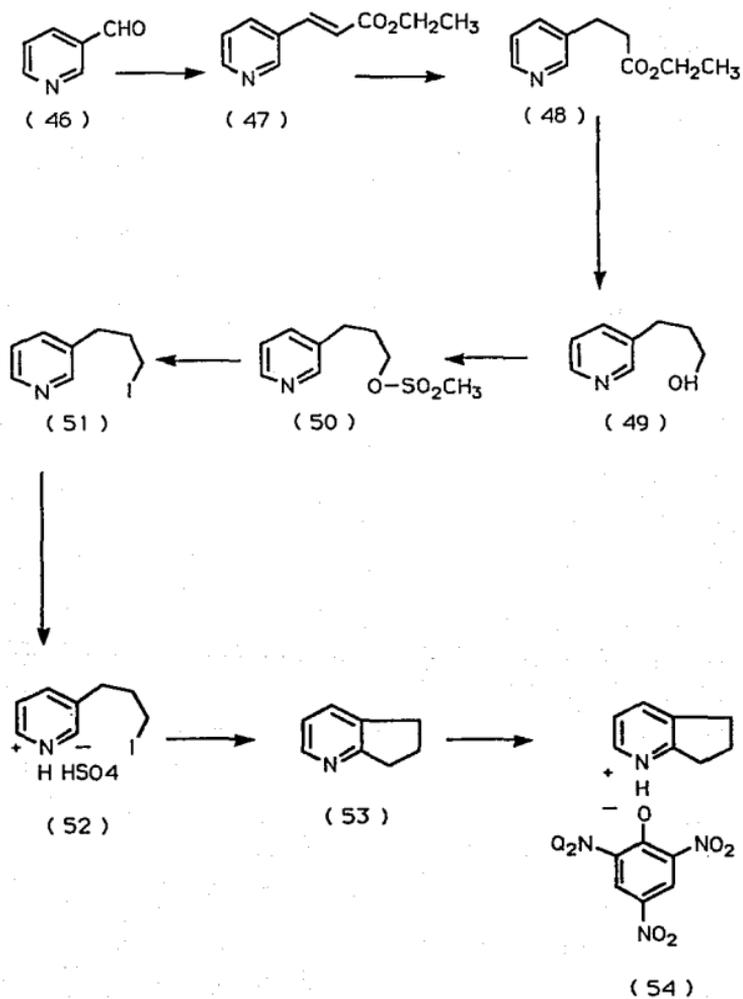
(61)

Esperando que bajo las condiciones del reactivo de Fenton ocurra la ciclación intramolecular de los sustratos (51) y (61) vía radicales libres hacia la posición dos o cuatro de la piridina. En éste caso se predijo el siguiente mecanismo de reacción ilustrado para el compuesto (51) hacia la posición dos.



Para poder cumplir con éste nuevo objetivo fué necesaria la síntesis de materias primas, en el esquema general 1 se muestra la síntesis del compuesto (51).

Esquema general I :



El compuesto (47) se sintetizó mediante una reacción de Wittig²⁰ a partir del aldehído (51) con carbetoxietilén trifenilfosforano en tetrahidrofurano a reflujo por 20 h. Con un rendimiento de 96 %. El análisis espectroscópico mostró en IR a 1713 cm^{-1} una señal intensa característica del grupo éster; en RMN se observó a 1.35 ppm un triplete correspondiente a un grupo metilo y a 4.3 ppm un cuarteto para un grupo metileno, los protones vinílicos aparecieron en forma de dobletes a 6.5 y 7.7 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 16.1\text{ Hz}$ característicos del isómero trans. El espectro de masas presentó un ión $m/z = 177$ correspondiente al ión molecular. La hidrogenación de la olefina (47) usando como catalizador paladio sobre carbón al 5 % en etanol absoluto, produjo el compuesto (48) en un rendimiento de 99 %. El compuesto obtenido es ligeramente más polar que (47); el análisis espectroscópico mostró en IR a 1730 cm^{-1} la presencia de la banda característica para el grupo éster y en RMN se observó la presencia del grupo metilo a 1.2 ppm y de tres grupos metileno a 2.6, 2.95 y 4.15 ppm así como la desaparición de los protones vinílicos.

La reducción del éster (48) con hidruro de litio y aluminio²⁰ en tetrahidrofurano generó el alcohol (49) en un rendimiento de 98 %. El análisis espectroscópico para éste compuesto concuerda con el reportado en la literatura²¹. El tratamiento de una disolución del alcohol (49) en cloruro de metileno, con cloruro de metánsulfonilo, en presencia de trietilamina a -10°C , dió como resultado el mesilato inestable (50), el cual se hizo reaccionar, sin ser purificado, con yoduro de sodio y bicarbonato de sodio en acetona, a reflujo durante 15 minutos, produjo

el yoduro (51) como un aceite amarillo, que también resultó ser inestable, en un rendimiento aproximado de 87 %. En el análisis espectroscópico para éste compuesto, no se observó la presencia de grupos funcionales característicos en IR y en RMN se observaron únicamente los tres grupos metileno y los protones piridínicos. La prueba de halógeno confirmó la presencia de yodo en la molécula. Para purificar y estabilizar el yoduro (51) en forma de sal, se trató con un equivalente de H₂SO₄ en éter anhidro, obteniendo así un compuesto amarillo claro cristalino (52) libre de impurezas.

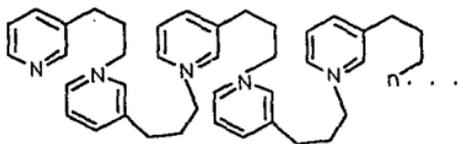
Una vez obtenido el compuesto (52) se hicieron varios experimentos con el fin de encontrar las mejores condiciones de reacción. Los mejores resultados obtenidos están detallados en la tabla IV.

Tabla IV.

Materia	EQ.	EQ. H ₂ O ₂	tipo de	T (°C)	% de (53)	% de (51)
prima	Fe ²⁺	al 30 %	agitación		obtenido	recup.
	1.0	10.0	magnética	T.a. - 40	---	37
	0.24	6.0	magnética	T.a. - 30	14	12
(52)				70 - 90		
	0.24	3.0	ultrason.	40 - 50	13	10
	0.24	3.0	magnética	50 - 70	19	19

El primer experimento se realizó bajo las mismas condiciones reportadas anteriormente para los compuestos (39) y (41) y en éste caso no se obtuvieron resultados. En el segundo experimento se trabajó con las condiciones propuestas en la literatura⁷: 0.12 eq. de Fe (II) y 3 eq. de H₂O₂ 30 % a temperatura ambiente,

la temperatura exotérmica fué 30°C. Se agitó quince minutos y no se observó reacción, se calentó a 70°C, se agregaron tres equivalentes más de H₂O₂ al 30 % y 0.2 eq. de Fe (II), la temperatura máxima fué de 90°C, debido a lo exotérmico de la reacción, se agitó quince minutos y se obtuvo el compuesto (53) en un 14 % de rendimiento, como un aceite ligeramente mas polar que (51), se recuperó 12 % de la materia prima que al descomponerse formó un polímero insoluble en disolventes orgánicos y agua; para éste polímero se sugiere la estructura (55).

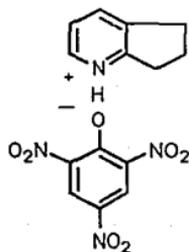


Polímero insoluble

(55)

Un tercer experimento se hizo a temperatura inicial de 40°C y debido a lo exotérmico de la reacción fué de 50°C, mediante la adición lenta de 3 equivalentes de H₂O₂ al 30 % y usando agitación ultrasónica, de esta forma se obtuvo el compuesto (53) con un rendimiento de 13 % y se

recuperó 10 % del compuesto iodado. Este experimento se repitió usando agitación magnética, tomando como temperatura inicial 50°C y debido a lo exotérmico de la reacción fué de 70°C, así se obtuvo el compuesto (53) con un rendimiento de 19 % y se recuperó 19 % del compuesto iodado. El análisis espectroscópico del compuesto (53) mostró en IR la ausencia de grupos funcionales; en RMN se observaron a 2.1 y 3.0 ppm señales para tres grupos metileno, se observó la desaparición de H-2 a 8.5 ppm, los protones H-5, H-4 y H-6 aparecieron a 7.05, 7.5 y 8.35 ppm, de acuerdo con lo descrito en la literatura²². En el espectro de RMN se pudieron observar señales que fueron asignadas a impurezas alifáticas (grasa). Fué necesario formar la sal picrica (54) para purificar y estabilizar a el compuesto (53).

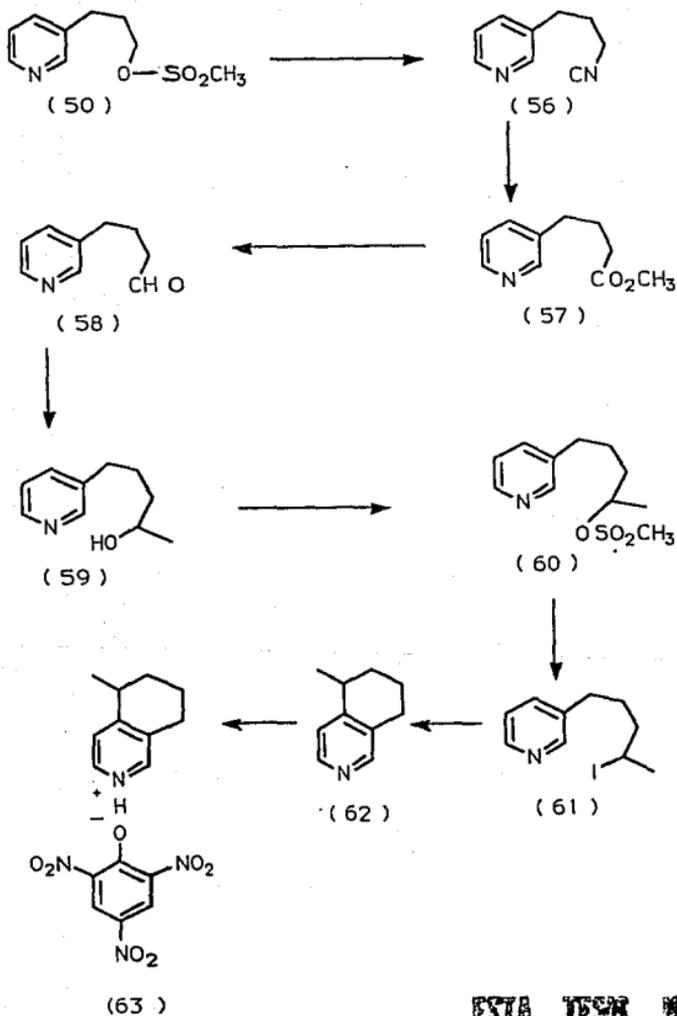


(54)

Las constantes obtenidas para el picrato (54) concuerdan con las reportadas en la literatura ^{23,24}.

El siguiente experimento a probar fué usando un Ioduro de alquilo secundario, para este fin se preparó el compuesto (61) cuya síntesis se ejemplifica en el esquema general II

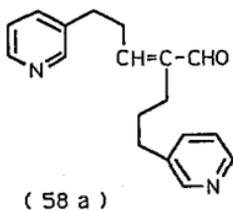
Esquema general II :



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La sustitución nucleofílica²⁵ del mesilato del compuesto (50) en dimetilformamida a 50°C, dió el nitrilo (56) en 65 % de rendimiento. En el análisis espectroscópico del compuesto (56) se observó en IR un pico a 2249 cm⁻¹ la señal característica del grupo nitrilo, y el espectro de masas pesentó un ión m / z = 146 correspondiente al ión molecular. La hidrólisis del nitrilo (56) con una solución saturada de HCl gas en metanol, a reflujo por un tiempo de 3 horas, produjo el éster (57) con un rendimiento de 73 %.

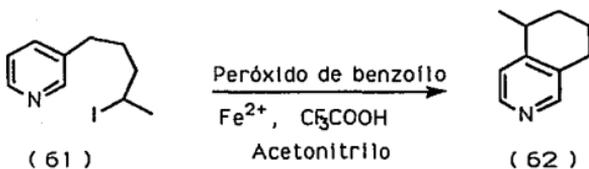
El éster (57) se redujo con diisobutil aluminio²⁶ en tolueno a -70°C, para obtener el aldehído (58) en 97 % de rendimiento. Para purificar el compuesto se usó cromatografía en columna empacada con alúmina, dentro de la columna ocurrió una reacción de condensación aldólica²⁷ obteniéndose el compuesto (58 a);



El compuesto (58) se sintetizó nuevamente y no se purificó, no se obtuvieron sus constantes pero su estructura quedó confirmada al hacerlo reaccionar con bromuro de metil magnesio a -45°C para obtener el alcohol secundario (59) con un rendimiento de 60 %, se recuperó 30 %

de aldehído al purificar por cromatografía en columna con florisil. El análisis espectroscópico de (59) mostró en IR a 3313 cm^{-1} una banda ancha característica para alcoholes y el espectro de masas mostró un ión $m/z = 164$ correspondiente al ión molecular. Otras constantes para este compuesto están detalladas en la parte experimental.

El alcohol (59) fué transformado al éster metansulfónico (60) por medio del mismo procedimiento descrito para el compuesto (50). El mesilato (60) resultó ser muy inestable por lo cuál no fué purificado y se sometió a sustitución nucleofílica con yoduro de sodio en acetona a reflujo, para obtener el compuesto yodado (61) en un rendimiento aproximado de 70 % ya que debido a su inestabilidad no fué purificado. Una vez obtenido el yoduro secundario deseado, se hizo reaccionar bajo las condiciones que se muestran a continuación:



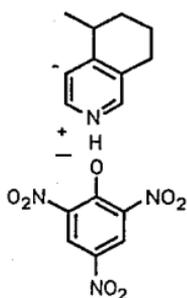
En ésta reacción se sustituyó el peróxido de hidrógeno por peróxido de benzoflona y se usó acetonitrilo como disolvente. Los resultados obtenidos están detallados en la tabla V.

Tabla V.

Materia prima (61)	EQ. de B	EQ. CF ₃ -COOH	EQ. H ₂ SO ₄	EQ. de Fe ²⁺	% de (61) recup.	% de (62) obtenido
	2.5	2.0	---	0.3	4.5	26
	2.5	---	1.0	0.3	---	---

B = Peróxido de benzolío

El compuesto ciclado (62) fué obtenido en un tiempo de 12 h a reflujo en acetonitrilo; en 26 % de rendimiento. Se intentó el mismo experimento sustituyendo al ácido trifluoroacético por ácido sulfúrico, pero la sal formada resultó insoluble en acetonitrilo y no se observó reacción. El compuesto ciclado (62) se purificó por cromatografía en columna de florisil pero a pesar de ésto, en el espectro de RMN se observaron señales de impurezas alifáticas (grasa). Para purificar y estabilizar el compuesto se hizo su sal pícrica y de esta forma se obtuvo el compuesto (63):



(63)

El análisis espectroscópico del compuesto (63) mostró en IR a 1550 cm^{-1} una banda intensa característica de grupos nitro, en RMN se observó a 1.45 ppm un doblete para un grupo metilo, a 2.0 ppm un multiplete correspondiente a dos grupos metileno y a 2.95 ppm un triplete para un grupo metileno, a 3.15 ppm se observó un multiplete para un grupo metileno, a 3.15 ppm se observó un multiplete para un C-H, en la región de los aromáticos se observó la desaparición del protón H-4. En el espectro de masas se observaron dos iones con $m/z = 147$ y $m/z = 229$ que corresponden a los dos compuestos de la molécula; es decir al compuesto ciclado (62) y al ácido pícrico; los cuales tienen peso molecular de 147 y 229 respectivamente.

CONCLUSIONES

De acuerdo con el primer objetivo de este estudio se prepararon los compuestos (37) y (38) y se hicieron reaccionar bajo las condiciones del reactivo de Fenton :

a) Se usó dimetil sulfóxido que actúa como disolvente y como agente alquilante, obteniéndose los compuestos (39) y (41) en rendimientos bajos.

b) Se usó como agente alquilante un yoduro de alquilo primario y los rendimientos disminuyeron; se obtuvo el compuesto (40).

c) Se usó como agente alquilante un yoduro de alquilo secundario y no se obtuvo ningún producto de alquilación; en cambio se obtuvo el compuesto (42), iodado en C-4 con un rendimiento de 47%.

En el segundo objetivo se planteó la posibilidad de una reacción de ciclación intramolecular, vía radicales libres, para lo cual se prepararon los compuestos (51) y (61) y se hicieron reaccionar bajo las condiciones del reactivo de Fenton, obteniéndose los compuestos ciclados (53) y (62) en 19 y 26% de rendimiento respectivamente.

En general los resultados obtenidos en este trabajo , no son buenos en cuanto a rendimientos se refiere; actualmente se investigan las causas del porqué una vez comenzada la reacción que se predice bajo un mecanismo de reacción en cadena, éste se frena por algún motivo.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Melting Point 510 Buchi, están dados en grados centígrados. Los espectros de ultravioleta (uv) se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 ultravioleta visible, usando metanol como disolvente. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1720-X y Perkin-Elmer 1420, usando poliestireno para la calibración del aparato; los espectros se determinaron en pastilla (KBr), película o cloroformo, la intensidad de las bandas se asigna como sigue : d, débil; m, media; i, intensa.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno se determinaron en un espectrómetro analítico Varian Gemini-200 a 200 MHz. y Varian E.M.-390 a 90 MHz. El desplazamiento químico esta expresado en ppm y la referencia interna es tetrametilsilano (TMS). La terminología empleada es : s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; dt, doble triplete; c, cuarteto; m, multiplete. Los disolventes utilizados fueron : cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO} - d_6$) según se indique.

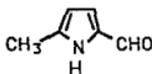
Los espectros de masas (E.Masas) de baja resolución por impacto electrónico a 70 ev. fueron realizados en el departamento analítico de Syntex Research, en Palo Alto, California, U. S. A. Se da el valor del ión molecular M^+ (m / z) y su intensidad relativa (%).

Los análisis elementales se efectuaron en Midwest-Microlab
7212 N Shadeland Ave. Indianapolis, In. 46250, U. S. A.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada (c.c.d.) eluyendo con disolventes apropiados y empleando como reveladores luz ultravioleta, vapores de iodo, solución de cloruro de cobalto y ácido fosfomolibdico.

Las cromatografías en placas preparativas (c.p.p.) se realizaron usando como adsorbente sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck, con 0.2 mm de espesor sobre soportes rígidos de 90 x 20 cm².

La cromatografía en columna (c.c.)²⁸ se llevó al cabo en gel de sílice de 230-400 mallas o bien de 70-230 mallas, en alúmina neutra tipo 507 de Fluka y florisil.



5-Metil 2-formil pirrol (39)

En un matraz de 3 bocas de 500 ml, provisto de termómetro, embudo de adición, agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocaron 250 ml de dimetil sulfóxido 9.51 g (100 mmol) de 2-formil pirrol, 5.56 g (20 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado. A temperatura ambiente se agregó gota a gota una solución de 30.6 ml (300 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% en 30.6 ml de dimetil sulfóxido durante 1 hora manteniendo la temperatura abajo de 40°, se agitó a 40° durante 1 hora, la reacción se siguió por c.c.d. (cloruro de metileno), se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 300 ml de agua fría, se alcalinizó con hidróxido de sodio al 40% hasta pH=13, se extrajo con cloruro de metileno-éter 1:1 (3 x 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio (3 x 100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.p.p. (cloruro de metileno). Se obtuvieron 764 mg (7%) del compuesto deseado como un sólido ligeramente amarillo e inestable recristalizado de hexano $pf=87-89^{\circ}$. Se recuperaron 7.13 g (75 %) de la materia prima.

IR (CHCl₃) 3420, m, NH, 3220, H-O, 1635, i, CHO, cm⁻¹.

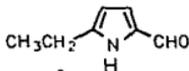
RMN (CDCL₃)¹H δ 2.35 (s, 3H, CH₃)

6.05 (d, H, J = 3.8 Hz, H-3)

6.9 (d, H, J = 3.9 Hz, H-4)

9.3 (s, H, CHO)

10.3-11 (banda ancha, H, NH, intercambia con D₂O)



5- Etil 2-formil pirrol (40)

En un matraz de 3 bocas de 250 ml, provisto de termómetro, embudo de adición, agitación magnética y condiciones anhidras, se colocaron 31 ml de dimetil sulfóxido, 2 g (21 mmol) de 2-formil pirrol, 1.167g (4.2 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado, 10.07 ml (126 mmol) de iodoetano. La mezcla se agitó y calentó a 50°. Se agregó gota a gota una solución fría de 12.86 ml (126 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 % en 12 ml de dimetil sulfóxido, se agitó a 50° por 3 horas y se siguió por c.c.d. (cloruro de metileno). Se agregó 10.7 ml (126 mmol) más de iodoetano y 12.86 ml (126 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 % . La reacción se agitó 2 horas mas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 50 ml de agua fría y se alcalinizó con hidróxido de sodio al 40 % hasta pH = 13. El producto se extrajo con hexano-éter 1:1 (3 x 50 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3x50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.p.p. (cloruro de metileno-éter 97.5 : 2.5). Se obtuvieron 52 mg (2.0 %) del compuesto deseado como un sólido blanco.

Se recuperaron 344 mg (17 %) de la materia prima.

IR (CHCl₃) 3420, m, (NH), 3220, t, H-O, 1655, l, CHO, cm⁻¹

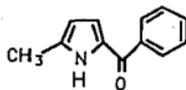
RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.3 (t, 3H, CH₃)

2.7 (C, 2H, CH₂)

7.2 (m, 2H, J=3.6 Hz, H-3, H-4)

9.6 (d, H, CHO)

10.3-11 (banda ancha, H, NH, intercambia con D₂O)



5-Metil 2-benzoil pirrol (41)

En un matraz de 3 bocas de 25 ml, se colocaron 6 ml de dimetil sulfóxido, 806 mg (2.9 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado y se agitó con ultrasonido por 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó gota a gota una solución fría de 2.98 ml (2.9 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 % en 3 ml de dimetil sulfóxido manteniendo la temperatura abajo de 40°, la adición duró 25 minutos, se agitó por 15 minutos más y se vertió sobre 10 ml de agua fría. Se alcalinizó a pH = 13 con hidróxido de sodio al 40 %, se extrajo con cloroformo (4 x 100 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.p.p. (cloruro de metileno-hexano 95:5). Se obtuvieron 58 mg (11%) del compuesto deseado como un sólido blanco, recristalizado de hexano $pf = 138 - 139^\circ$.

Se recuperaron 360 mg (72 %) de la materia prima.

λ_{uv} (CH₃OH) $\lambda_{m\acute{a}x}$. 244, 318, nm ($\epsilon = 7675, 17.562$)

IR (KBr) 3280, 1, NH, 1598, 1, -C=O, cm^{-1}

RMN (CDCl₃) ¹H δ 2.4 (s, 3H, CH₃)

6.1 (d, H, J = 3.7 Hz, H -4)

6.8 (d, H., J = 3.7 Hz, H -3)

7.6 (m, 3H, H-2, H-4, H-6, bencénicos)

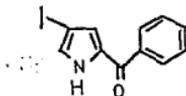
7.09 (m, 2H. H-3, H-5 bencénicos)

E. Masas. m / z (%) M⁺ 185 (100)

ANALISIS

Calculado % : C, 77.81; H, 5.98; N, 7.56.

Encontrado % : C, 78.00; H, 6.01; N, 7.49.



4-iodo 2-benzoil pirrol (42)

En un matraz de 3 bocas de 50 ml, provisto de embudo de adición y termómetro, se colocaron 3 ml de dimetil sulfóxido, 171 mg (1 mmol) de 2- benzoil pirrol, 278 mg (1mmol) de sulfato ferroso heptahidratado, 1.029 ml (10 mmol) de ioduro de isopropilo. La reacción se calentó a 50° por 5 minutos. Se agregó gota a gota una solución fría de 1.03 ml (10 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 % en 2 ml de dimetil sulfóxido durante 30 minutos manteniendo la temperatura abajo de 65°. Se agitó 15 minutos mas a 50°, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre 5 ml. de agua fría y se alcalinizó a pH=13 con hidróxido de sodio al 40 % . El producto se extrajo con cloroformo (3 x 15 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 15 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y el producto obtenido se purificó por c.p.p. (cloruro de metileno). Se obtuvieron 97 mg (43 %) de 4-iodo 2-benzoil pirrol como un sólido amarillo recristalizado en hexano-cloruro de metileno, pf =149-152°.

IR (CHCl₃) 3420, m, (NH), 3240, banda ancha, H-O, 1620, m, C=O, cm⁻¹.

RMN (CDCl₃) ¹H 8.6.98 (d, 1H, J = 1.4 Hz, H-4)

7.45 - 7.6 (m, 3H, H-2, H-4, H-6 bencénicos)

7.85 -7.9 (m, 2H, H-3, H-5 bencénicos)

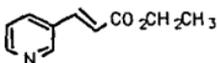
8.7 - 9.6 (banda ancha, H, NH, intercambia con D₂O)

E. Masas m/z (%) M⁺ 297 (100)

ANALISIS

Calculado % : C, 45.06; H, 3.01; N, 4.41; I, 43.22.

Encontrado % : C, 45.22; H, 3.32; N, 4.50; I, 43.52.



Ester etílico del ácido 3- (3'-piridil) trans propenoico (47)

En un matraz de 3 bocas de 2 litros, provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocó 1 litro de tetrahidrofurano, 40g (373.4 mmol) de 3-piridin carboxaldehído y 156g (448 mmol) de carboximetilén trifenilfosforano. La reacción se calentó a reflujo por 20 horas, se dejó enfriar y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en hexano-acetato de etilo 8:2, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó por c.c. (hexano-acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 63.2g (96%) del producto deseado como un aceite amarillo.

uv (CH₃OH) λ_{máx} 257, 280 (h), 297 (h), nm (ε = 17274, 11971, 10149, 6026)

IR (CHCl₃) 1713, l, (-COO-), cm⁻¹

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.35 (t, 3H, J =7.1 Hz, CH₃)

4.3 (c, 2H, J =7.1Hz, CH₂)

6.5 (d, H, J = 16.1 Hz, = C -)

7.35 (dd, H, J = 4.9 Hz, J = 7.8 Hz, H-5)

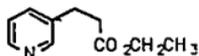
7.7 (d, H, J = 16.1 Hz, = C -)

7.85 (dt, H, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, H - 4)

8.6 (dd, H, J = 4.9 Hz, J = 1.5 Hz, H-6)

8.8 (d, H, J = 2.1 Hz, H-2)

E. Masas. m/z (%) M⁺ 177 (30)



Ester etílico del ácido 3-(3'-piridil) propanoico (48)

En un matraz de 500 ml, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón , se colocaron 200 ml de etanol absoluto, se agregaron 11.96g de paladio sobre carbón (20% de Pd / C al 5%) y 34.8 g (196.3 mmol) de éster etílico del ácido 3- (3'-piridil) propenoico disueltos en 200 ml de etanol absoluto. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente, por un tiempo de 20 horas. La mezcla se filtró sobre celita y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 35g (99%) del producto deseado como un aceite amarillo.

uv (CH₃OH) λ máx 256, 261, 267 nm (ϵ = 2599,2945,2096)

IR (CHCl₃) 1730, l, (C=O-), cm⁻¹

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.2 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃)

2.6 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH₂)

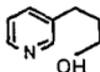
2.95 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH₃)

4.15 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂)

7.2 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J = 7.8 Hz, H - 5)

7.55 (dt, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, H - 4)

8.45 (m, 2H, J = 4.8 Hz, H - 2, H - 6)



3-(3'-piridil) propanol (49)

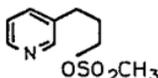
En un matraz de 3 bocas de 2 litros, provisto de agitación magnética, embudo, de adición, termómetro, atmósfera de argón y bajo condiciones anhidras, se colocaron 500 ml de tetrahidrofurano, el disolvente se enfrió a -20° y se agregó cuidadosamente 8.15g (214 mmol) de tetrahidruro de litio y aluminio. Se agregaron gota a gota 35g (195 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3'-piridil) propanoico, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura a -20° . Al término de la adición, se agitó a temperatura ambiente 1 hora más, se enfrió a -20° y se agregó una solución saturada de sulfato de sodio, hasta la formación de sales de litio y aluminio. Se agregó acetona y se filtró sobre celita. Se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío para obtener 26.4 g (98 %) de 3-(3'-piridil) propanol como un aceite amarillo.

uv (CH_3OH) $\lambda_{\text{máx}}$ 215 (h), 256, 262, 268 nm ($\epsilon = 1970, 2575, 2938, 2114$)

IR (CHCl_3) 3300, banda ancha, (OH), 1045, m, (OH), cm^{-1}

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.9 (m, 2H, CH₂)
2.73 (t, 2H, J = 8.1 Hz, CH₂)
2.80 (banda ancha, H, OH)
3.7 (t, 2H, J = 6.4 Hz, CH₂)
7.25 (dd, H, J = 5.0 Hz, J = 8.0 Hz, H-5)
7.55 (m, H, J = 8.0 Hz, H-4)
8.45 (m, 2H, J = 5.2 Hz, H-2, H-6)

E.Masas. m/z (%) M⁺ 137 (18)



Ester metansulfónico del 3-(3'-piridil) propanol (50)

En un matraz de 3 bocas de 500 ml, provisto de agitación magnética, embudo de adición, termómetro y bajo condiciones anhidras, se colocaron 15g (109 mmol) de 3 - (3'-piridil) propanol disueltos en 225 ml de cloruro de metileno. Se agregaron 24.37 ml (174.8 mmol) de trietilamina y se enfrió a -10° . Se adicionaron gota a gota 12.69 ml (164 mmol) de cloruro de metansulfonilo manteniendo la temperatura abajo de 0° . Se agitó 5 minutos más, se siguió por c.c.d. (cloruro de metileno-acetona 8:2), se vertió sobre 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se separó la fase acuosa de la fase orgánica, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío para obtener 21 g (89 %) del producto deseado, como un aceite amarillo-naranja inestable.

$\mu\nu$ (CH_3OH) $\lambda_{\text{máx}}$ 255 (h), 261, 267 nm ($\epsilon = 2338, 2778, 2241$)

IR (CH_2Cl_2) 1190, m, (s=O), cm^{-1}

RMN (CDCl_3) ^1H δ 2.2 (m, 2H, CH_2)

2.85 (m, 2H, CH_2)

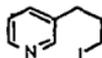
3.0 (s, 3H, CH_3)

4.3 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2)

7.3 (dd, H, J = 5.5 Hz, J = 8.0 Hz, H-5)

7.65 (m, H, J = 8.0 Hz, H-4)

8.9.6 (m, 2H, H-2, H-6)



3-(3'-piridil) iodopropano (51)

En un matraz de 3 bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocaron 1.71g (7.98 mmol) de éster metansulfónico del 3 - (3'-piridil) propanol disueltos en 31 ml de acetona. Se agregaron 670 mg (7.98 mmol) de bicarbonato de sodio y 5.98 g (39.9 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se siguió por c.c.d. (cloruro de metileno- acetona 8 :2), el producto se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 1.27g (87%) de 3 - (3'-piridil) iodopropano como un aceite amarillo inestable que se descompone rápidamente si se seca o deja a temperatura ambiente.

IR (película) 3448, l, 3028, l, 2937, l, 1424, l, cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) ^1H δ 2.1 (m, 2H, CH_2)

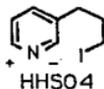
2.7 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH_2)

3.2 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH_2)

7,2 (dd, H, J = 5.8 Hz, J = 7.9 Hz, H-5)

7.55 (m, H, J = 7.5 Hz, H-4)

8.5 (m, 2H, H-2, H-6)



Bisulfato de 3-(3'-piridil) iodopropano (52)

En un matraz de 250 ml con agitación magnética, se colocaron 17 g (72 mmol) de 3 - (3'-piridil) iodopropano. Se agregó lentamente hasta la formación de la sal, una solución de 4 ml (79.2 mmol) de ácido sulfúrico al 98 % en 100 ml de éter anhidro, se filtró y se lavó con éter. Se obtuvieron 18.1 g (79 %) de bisulfato de 3 - (3'- piridil) iodopropano en forma de una sal de color amarillo claro.

IR (KBr) 3059, l , 2929, l, 2619, m , 1545 , m , 1468 , m , . cm⁻¹.

RMN (DMSO) ¹H δ 2.15 (m, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂)

2.9 (t, 2H, J = 7.6 Hz, J = 7.3 Hz, CH₂)

3.3 (t, 2H, J = 6.8 Hz, J = 6.7 Hz, CH₂)

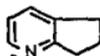
5.0 (banda ancha, H, NH⁺)

8.0 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 8.0 Hz, H-5)

8.5 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-4)

8.8 (d, H, J = 5.5 Hz, H-6)

8.85 (s, H, H-2)



2,3-ciclopenteno piridina (53)

En un matraz de 3 bocas de 50 ml, provisto de agitación magnética y embudo de adición, se colocaron 20 ml de dimetil sulfóxido, 100 mg (0.36 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado y 1 g (3.019 mmol) de bisulfato de 3 - (3'-piridil) iodopropano. La reacción se agitó 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron gota a gota 1.6 ml (15.69 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 %, la temperatura exotérmica fué de 20-30°. La mezcla se agitó 5 minutos, se siguió por c.c.d. (cloruro de metileno 100 %) y se calentó a 50°. Se agregaron 100 mg (0.36 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado más y la temperatura aumentó de 50 a 70°. Se agitó 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua fría y se alcalinizó con hidróxido de sodio al 40 % a pH = 13, el producto se extrajo con éter- hexano 1:1 (3 x 50 ml), en un embudo de separación, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 25 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.p.p. (cloruro de metileno). Se obtuvieron 68 mg (19 %) del compuesto deseado como un aceite amarillo y se recuperaron 145 mg (19 %) de la materia prima.

IR (CHCl₃) 2961, 1, 1422, 1, 1216, 1, cm⁻¹)

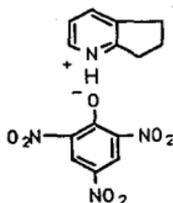
RMN (CDCl₃) ¹H δ 2.1 (m, 2H, CH₂)

3.0 (m, 4H, 2CH₂)

7.05 (dd, J = 5.0 Hz, J = 7.5 Hz, H-5)

7.5 (d, H, J = 7.8, H-4)

8.35 (d, H, J=5.0, H-6)



Sal pícrica de 2-3 ciclopenteno piridina (54)

68 mg (0.57 mmol) de 2-3 ciclopenteno piridina se disolvieron en 1 ml de éter anhidro y se mezclaron con 1 ml de solución saturada de ácido pícrico en etanol absoluto. La mezcla se calentó en baño de agua durante 2 minutos y se enfrió sobre hielo hasta la formación de la sal pícrica. Se filtró y se lavó con éter. Se obtuvieron 183 mg (91 %) de sal pícrica de 2,3-ciclopenteno piridina como una sal de color amarilla de $pf=165-168^{\circ}$.

IR (KBr) 3070, m, NH^+ , 2577, m, H-O, 1552, t, NO_2 , cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3 + DMSO-d_6$) 1H δ 2.4 (m, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2)

3.2 (t, 2H, J = 7.2 Hz, J = 7.6 Hz, CH_2)

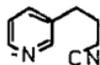
3.5 (t, 2H, J = 6.8 Hz, J = 7.0 Hz, CH_2)

7.7 (t, H, J = 6.2 Hz, J = 7.5 Hz, H-5)

8.23 (d, H, J = 7.7 Hz, H-4)

8.64 (d, H, J = 5.9 Hz, H-6)

8.9 (s, 2H, H-3, H-5 bencénicos)



4-(3'-piridil) propanonitrilo (56)

En un matraz de 3 bocas de 250 ml, provisto de termómetro, agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocaron 50 ml de dimetil formamida y 9.014 g (183.9 mmol) de cianuro de sodio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó 9.9 g (45.99 mmol) de éster metansulfónico del 3- (3'-piridil) propanol y se calentó a 50° durante 3 1/2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua, el producto se extrajo con benceno - éter 1:1 (3 x 50 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml), se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.c. de alúmina (hexano-acetato de etilo 8:2). Se obtuvieron 4.35 g (65 %) del compuesto deseado, como un aceite de color amarillo claro.

uv (CH₃OH) λ máx 251 (h), 256, 267 nm (ϵ = 1994, 2514,2838,2040)

IR (CHCl₃) 2249, m, (CN), cm⁻¹

RMN (CDCl₃) ¹H δ 2.0 (m, 2H, CH₂)

2.35 (t, 2H, J =7.0, CH)

2.79 (t, 2H, J =7.8 Hz, J = 7.3 Hz, CH₂)

7.25 (dd, H, J = 4.8 Hz, J = 7.8 Hz, H-5)

7.51 (d, H, J = 7.7 Hz, H-4)

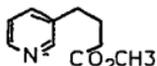
8.5 (m, 2H, H-2, H-6)

E.Masas. m/z (%) M⁺ 146 (34)

ANALISIS.

Calculado % : C, 73.03; H, 6.89; N, 19.06.

Encontrado % : C, 72.80; H, 6.96; N, 18.69.



Ester metílico del ácido 4-(3'-piridil) butanoico (57)

En un matraz de 3 bocas de 250 ml, provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocaron 2 g (13.68 mmol) de 4 - (3'-piridil) butanonitrilo y 60 ml de solución saturada de HCl gas/metanol. La reacción se reflujó durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se alcalinizó a pH=13 con hidróxido de sodio al 40 %. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 25 ml), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 1.797 g (73 %) del compuesto deseado como un aceite amarillo claro.

uv (CH₃OH) 251 (h), 256, 261, 268 nm (ϵ = 1951, 2552, 2902, 2084)
 IR (CHCl₃) 1734, 1, (COO-), cm⁻¹.

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.95 (m, 2H, CH₂)

2.35 (t, 2H, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz, CH₂)

2.65 (t, 2H, J = 7.8 Hz, J = 7.3 Hz, CH₂)

3,7 (s, 3H, CH₃)

7.25 (m, H, H-5)

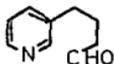
7.5 (d, H, J = 7,6 Hz, H-4)

8.45 (s, 2H, H-2, H-6)

E.Masas. m/z (%) M⁺ 179 (12)

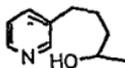
ANALISIS. Calculado % : C, 67.01; H, 7.31; N, 7.92.

Encontrado % : C, 66.96; H, 7.40; N, 7.81.



4- (3'-piridil) butiraldehído (58)

En un matraz de 3 bocas de 500 ml, provisto de agitación magnética, termómetro, atmósfera de argón y bajo condiciones anhidras, se colocaron 1.41 g (7.86 mmol) de éster metansulfónico del 3-(3'-piridil) propanol en 141 ml de tolueno. La mezcla se enfrió a -70° y se agregó gota a gota 12.1 ml (16.5 mmol) de diisobutil aluminio manteniendo la temperatura a -70° . La reacción se agitó 60 minutos, se siguió por c.c.d. (éter-acetona 95:5) y se agregó metanol hasta no observar reacción. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, se agitó 15 minutos, se filtró sobre celita y se seco con sulfato de magnesio. Se evaporó al vacío para obtener 1.14 g (97 %) del compuesto deseado como un aceite ligeramente amarillo.



5- (3'-piridil)-2-pentanol (59)

En un matraz de 3 bocas de 250 ml, provisto de agitación magnética, termómetro, atmosfera de argón y bajo condiciones anhidras, se colocaron 100 ml de tetrahidrofurano y 1.14 g (7.64 mmol) de 4-(3'-piridil) butiraldehído, la mezcla se enfrió a -45° , se agregó gota a gota 8.75 ml (17.5 mmol) de bromuro de metil magnesio. La reacción se agitó 75 minutos a -45° ; se siguió por c.c.d. (éter-acetona 9:1) y se agregó solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3x25ml) se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó por c.c. con florisil (hexano-acetato de etilo 95 : 5). Se obtuvieron 757 mg (60 %) del producto deseado como un aceite amarillo y se recuperaron 325 mg (30 %) de la materia prima.

uv (CH_3OH) 244 (h), 249 (h), 256, 262, 268 nm ($\epsilon = 1400, 1898, 2746, 3111, 2244$)

IR (CHCl_3) 3313, banda ancha, (OH), cm^{-1}

RMN (CDCl_3) ^1H δ 1.2 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH_3)

1.51 (m, 2H, CH_2)

1.64 - 1.8 (m, 2H, CH_2)

2.64 (t, 2H, J = 7.7 Hz, J = 7.3 Hz, CH_2)

3,8 (c, H, CH)

7.21 (dd, H, J = 4.8 Hz, J = 7,8 Hz, H-5)

7.48 (d, H, J = 7.9 Hz, H-4)

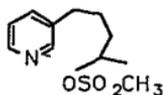
8,45 (m, 2H, H-2, H-6)

E.Masas m / z (%) M⁺ 164 (5)

ANALISIS.

Calculado % : C, 72.19; H, 8.84; N, 8.48.

Encontrado % : C, 71.97; H, 9.28; N, 8.51.



Ester metansulfónico del 5-(3'-piridil) 2-pentanol (60)

Se obtuvo mediante la misma técnica descrita para el compuesto (50), como un aceite de color amarillo - naranja inestable. Con un rendimiento aproximado de 80 %.

uv (CH₃OH) λ máx 256 (h), 262, 267 nm (ϵ =2510,2973, 2289)

IR (CHCl₃) 1175, 1, (S=O), cm⁻¹.

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.45, (d, 3H, J=7.0 Hz, CH₃)

1.85 (m, 4H, CH₂)

2.8 (m, 2H, CH₂)

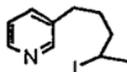
3.1 (s, 3H, CH₃)

4.9 (c, H, CH)

7.85 (dd, H, J=5.5 Hz, J=8.0, H-5)

8.2 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-4)

8.8 (m, 2H, H-2, H-6)



5-(3'-piridil) 2 iodopentano (61)

Se obtuvo por medio del mismo procedimiento descrito para el compuesto (51) en forma de un aceite de color amarillo-naranja muy inestable, con un rendimiento aproximado de 70 %.

IR (CHCl₃) 2941, l, 1425, m, 1262, m.cm⁻¹

RMN (CDCl₃) ¹H δ 1.85 (d, 3H, J=7.0, CH₃)

2.0 (m, 4H, 2 CH₂)

2.7 (m, 2H, CH₂)

4.25 (C, H,CH)

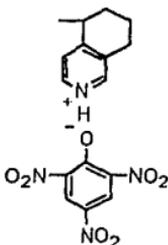
7.25 (dd, H, J=5.5 Hz, J=8.0 Hz, H - 5)

7.55 (d, H, J=8.0, H - 4)

8.5 (m, 2H, H - 2, H - 6)



4-Metil - 4,5,6,7 - tetrahidro - isoquinolina (62)



Sal pícrica de 4 - Metil - 4,5,6,7 - tetrahidro - isoquinolina (63)

En un matraz de 3 bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se colocaron 30 ml de acetonitrilo, 0.5 g (1.81 mmol) de 5-(3'-piridil) 2 iodopentano, 0.28 ml (3.63 mmol) de ácido trifluoroacético, 50 mg (0.18 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado y 657 mg (2.71 mmol) de peróxido de benzóilo. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se siguió por c.c.d. (éter-acetona 95:5), se agregaron 438 mg (1.81 mmol) más de peróxido de benzóilo y 50 mg (0.18 mmol) más de sulfato ferroso heptahidratado. Se calentó a reflujo 4 horas más y se agregaron 50 mg (0.18 mmol) de sulfato ferroso heptahidratado. La reacción se calentó a reflujo 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se alcalinizó con hidróxido de sodio al 40 % hasta pH = 13. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), la fase orgánica se lavó con solución

saturada de cloruro de sodio (2 x20ml) se secó con sulfato de magnesio, se evaporó al vacío y se purificó el producto por c.c. de florisil (éter 100 %). Se obtuvieron 96 mg (36 %) del compuesto (62) como un aceite amarillo claro. Se recuperaron 22 mg (4.5 %) de la materia prima. Para obtener las constantes del compuesto (62) se hizo su sal pícrica (63) por medio del mismo procedimiento reportado para el compuesto (54).

uv (CH₃OH) λ máx 226 (h), 233 (h), 247 (h), 266 (h), 354, 372 (h), 399 (h) nm (ϵ = 15133, 13989, 11067, 6633, 14044, 12131, 9036).

IR (KBr) 1550, 1, NO₂, cm⁻¹.

RMN (CDCl₃)¹H δ 1.44 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃)

2.0 (m, 4H, 2 CH₂)

2.97 (t, 2H, J = 5.9 Hz, J = 6.2 Hz, CH₂)

3.12 (c, H, CH)

7.72 (d, H, J = 5.9 Hz, H - 5)

8.55 (s, H, H - 2)

8.58 (s, H, H - 6)

8.95 (s, 2H, H-3, H-5 bencénicos.)

E. Masas. m / z (%) M⁺ 147 (100) para la base libre
229 (60) para el ácido pícrico

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gilman.; Organic Chem. 2da. edición. v. 1, p. 553.
- 2.- Minisci, F.; et al ; J. Heterocyclic Chem., v. 27, pp. 79 - 96, (1990)
- 3.- Minisci, F.; et al ; J. Org. Chem., v. 54, pp. 5224 - 5227, (1989)
- 4.- Fontana, F.; et al ; Tetrahedron Letters. v. 26, No. 16, pp. 1975 78,
(1989)
- 5.- Minisci, F.; et al; Tetrahedron Letters.No. 54, pp. 5609 - 5612,
(1968)
- 6.- Britt-Marie, Bertilsson.; et al; Acta Chem. Scand. v. 24, No.10, pp.
3590 - 98, (1970)
- 7.- Rudquist, Ulf. and Torszell, Kurt.; Acta Chem. Scandinavica, v. 25,
pp. 2183 - 88, (1971)
- 8.- Minisci, F. and Zammori, P.; Tetrahedron., v. 26, pp. 4153 - 4166,
(1970)
- 9.- Minisci, F. ; et al; J. Am. Chem. Soc. No. 106, pp. 7146 - 7150,
(1984)

- 10.-Castaldi, G.; Tetrahedron Letters., v. 25, No. 35, pp. 3897 - 3900,
(1984)
- 11.-Murphy, J. A.; Tetrahedron Letters., v. 31, No. 11, pp.1625 - 28,
(1990)
- 12.-Snider, B.B. and Kwon, T.; J. Org. Chem. v. 55 pp. 4786 - 88 , (1990)
- 13.-Citterio, A.; et al ; Tetrahedron Letters. V. 30 No. 10, pp. 1289 - 92,
(1989)
- 14.-J. de Pascual, T. ; Tetrahedron Letters., v. 28, No. 7, pp. 821 - 824,
(1987)
- 15.-Rabjohn, N.; Organic Syntheses. , Editorial Board. v. colectivo 4, pp.
832 - 33. (1963)
- 16.-White, J. and McGillivray, G.; J. Org. Chem., v. 42, No. 26, (1977)
- 17.-J - Phloi.; Dictionary of Organic Compounds., Eyre Spottiswoode.
Publishers, v. 4, p. 2319.
- 18.-Steven, V. L.; Ultrasound In Synthesis. Springer - Verlag. New York. p.
228, (1989)

- 19.-March, J.; Advanced Organic Chemistry. John Wiley and Sons. 3ra. ed. pp. 845 -54, (1985).
- 20.-Roberts, J. D. Modern Organic Chemistry. W. A. Benjamin, Inc. p. 379 - 87, (1967)
- 21.-Bell. v. 21, No. 3, p. 549.
- 22.-Pouchert, Ch. J.; The Aldrich Library of NMR Spectra. 2da. ed. v. 2.
- 23.-Arnall, P.; Journal of the Chemical Society. , pp. 1702 - 3, (1958)
- 24.-Arnall, P.; Journal of the Chemical Society., pp. 4040 - 41, (1954)
- 25.-Baumgarten, H. E.; Organic Syntheses., Editorial Board. v. colectivo 5, pp. 709 - 15, (1973)
- 26.-Fieser and Fieser.; Topics In Organic Chemistry. Reinhold Publishing Corporation. p. 441, (1965)
- 27.-Morrison, R. y Boyd, R.; Química Orgánica., 2da. ed. pp. 864 - 77, Fondo Educativo Interamericano. (1985)
- 28.-Still, W. C.; et al ; Am. Chem. Soc., pp. 2923 - 26, (1978)