

5  
zei



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DE LA  
"VERRUCARINA E"

**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 :**

JOSE FIDEL GARCIA TEMOLTZI

L



MEXICO, D. F.

1998.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

268304



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

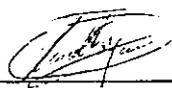
**Presidente:** Profa. Ernestina Cervera Flores  
**Vocal:** Prof. José Manuel Mendez Stivalet  
**Secretario:** Prof. Fernando León Cedeño  
**1er. suplente:** Prof. José Gustavo Ávila Zarraga  
**2do suplente:** Prof. Blas Flores Pérez

**Sitio donde se desarrolló el tema:**  
Laboratorio 203. D. E. Pg., Facultad de Química

Asesor del tema:

  
\_\_\_\_\_  
Q. Fernando León Cedeño

Sustentante:

  
\_\_\_\_\_  
José Fidel García Temoltzi

## **DEDICATORIAS**

A mis padres:

Máximo García Cruz  
Rosa Temoltzi Baez

Por el apoyo, consejos y comprensión que de ellos recibí. Por que a ellos debo todo lo que soy como individuo

A mis hermanos:

J. Ricardo  
Marcelo  
J. Antonio

Quienes me han apoyado a lo largo de mi vida.

A mi sobrino:

Marcel

A mis compañeros y amigos del laboratorio 203.

Al Ing. Alfredo Maciel

A la Generación de químicos '91.

A mis amigos de bachillerato.

A mis amigos de la Facultad de Química.

## AGRADECIMIENTOS.

Agradezco muy especialmente al Q. Fernando León Cedeño por haberme dado la oportunidad de trabajar con él, por sus consejos, por su apoyo y dirección en la presente tesis y sobre todo por haberme brindado su amistad durante el tiempo que he tenido el gusto de conocerlo.

Agradezco la importante colaboración de las siguientes personas

A la Q. Alejandrina Acosta Huerta, a la Q. Irene Audelo Méndez y al Q. Wilber Matus Medina por la elaboración de los espectros de RMN <sup>1</sup>H.

A la Q. Marisela Guitiérrez Franco y a la Q.F.B. Graciela Chávez por la determinación de los espectros de I.R.

A la M. en C. Margarita Romero Ávila por su contribución en el desarrollo de este trabajo.

Al H Jurado

A la Facultad de Química.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

## ÍNDICE.

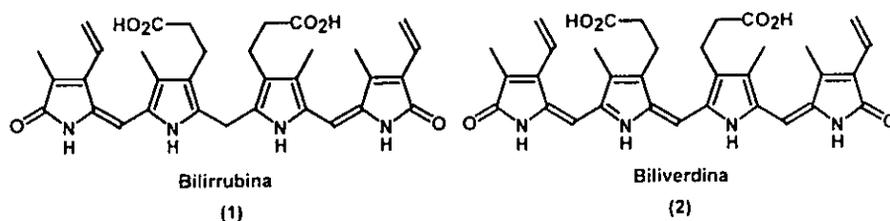
1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Antecedentes	4
3. 1. Sustitución electrofílica aromática	4
3. 2. Síntesis de pirroles	9
3. 2. 1. Paal-Knorr	9
3. 2. 2. Knorr	10
3. 2. 3. Hantzsch	12
3. 3. Síntesis de pirroles 3 sustituidos a partir de pirrol	13
3. 3. 1. A través de reacciones de disustitución ( $S_EA$ ). Introducción del electrófilo en la posición 4 dirigida por un grupo orientador en la posición 2	13
3. 3. 2. Migración de un sustituyente en la posición 2 a la posición 3 con catálisis ácida	14
3. 3. 3. Migración de un sustituyente en la posición 2 a la posición 3 por irradiación con luz UV	15
3. 3. 4. Migración de un sustituyente en la posición 2 a la posición 3 por calentamiento	16
3. 4. Orientación de la sustitución electrofílica aromática a la posición 3 por la presencia de un grupo voluminoso en la posición 1	16
3. 4. 1. Cuando el sustituyente es un grupo alquilo ó arilo en la posición 1	16
3. 4. 2. Cuando el sustituyente es bencensulfonilo en la posición 1	17
3. 4. 3. Cuando el sustituyente es triisopropilsilicio en la posición 1	18
3. 5. Síntesis descritas en la literatura para la Verrucarina E	20

3.	5.	1.	Síntesis de la Verrucarina E utilizando triisopropilsilano en la posición 1 como grupo orientador a las posiciones 3 y 4	20
3.	5.	2.	Síntesis de la Verrucarina E a partir de benciloxiacetaldehído y acetoniliditritifenilfosforano	22
4.			Análisis de resultados y discusión	23
4.	1.		Síntesis propuesta para obtener la verrucarina E	23
4.	2.		Corroboración de la hipótesis propuesta	38
4.	3.		Ruta de síntesis alterna	44
5.			Parte experimental	47
6.			Conclusiones	54
7.			Bibliografía	54
8.			Anexo 1, Espectros	57

## 1. Introducción.

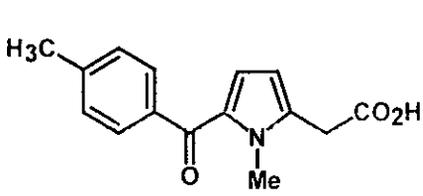
El anillo del pirrol es uno de los sistemas heterocíclicos que con mayor frecuencia se encuentran en el reino vegetal y animal; por ejemplo, éste anillo forma parte del grupo prostético *hemo* de la hemoglobina y también forma parte de la clorofila, que son responsables de la respiración y la fotosíntesis respectivamente. El pirrol es la base de los pigmentos biliares como la *Bilirrubina* (1) y la *Biliverdina* (2)<sup>1</sup>.

### ESQUEMA 1

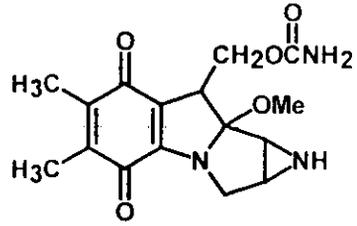


También se ha encontrado el anillo del pirrol en compuestos que presentan actividad biológica contra ciertas enfermedades, por lo que tienen una mayor aplicación en el área farmacéutica, como el *Tolmetin* (3) que es un agente antiinflamatorio. Otros como la *Mitomicina* (4), presentan actividad antitumoral contra cierto tipo de cáncer. En éste grupo es donde cae la *Verrucarina E<sup>24</sup>* (5), la cuál presenta actividad contra los tumores de sarcoma 180<sup>2</sup>, *sarcoma 37* y *sarcoma Yoshida*. Este compuesto fue aislado de un hongo del suelo llamado *Myrothecium Verrucaria*, y forma parte del complejo *Verrucarina*.

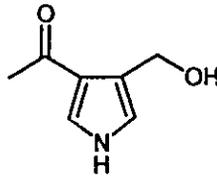
ESQUEMA 2



Tolmetin  
(3)



Mitomicina  
(4)



Verrucarina E  
(5)

## 2. OBJETIVOS

Llevar a cabo la síntesis de la Verrucarina E, por medio de una ruta de síntesis novedosa.

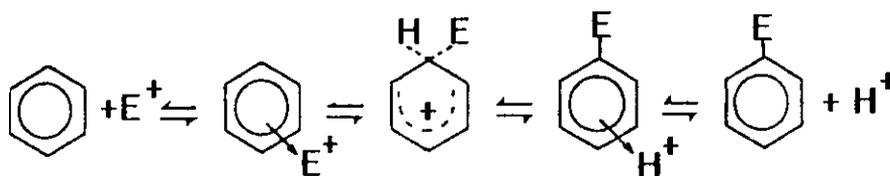
Llevar a cabo la síntesis de pirroles 3 sustituidos a partir de pirroles sustituidos en la posición 1 con el grupo triisopropilsilano.

### 3. ANTECEDENTES.

#### 3.1. Sustitución electrofílica aromática<sup>2-3</sup>.

La sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo a través de dos reacciones elementales: a) una adición y b) una sustitución; la primera reacción procede a través de la formación de un complejo  $\sigma$  y la siguiente reacción (eliminación) ocurre con la consiguiente pérdida del protón del carbono que ha sido atacado para recobrar la aromaticidad en el anillo. La formación del complejo  $\sigma$  tiene lugar cuando el electrófilo ataca al sistema  $\pi$ , lo que origina una perturbación del sistema electrónico. Esta perturbación lleva un reajuste en la distribución electrónica, que implica un cambio en la hibridación del átomo atacado de  $sp^2$  a  $sp^3$ .

ESQUEMA 3



(6)

El paso determinante de la sustitución electrofílica es usualmente la formación del complejo  $\sigma$ . Consecuentemente, la energía de activación crítica corresponde a la formación del estado de transición (b) (Figura 1).

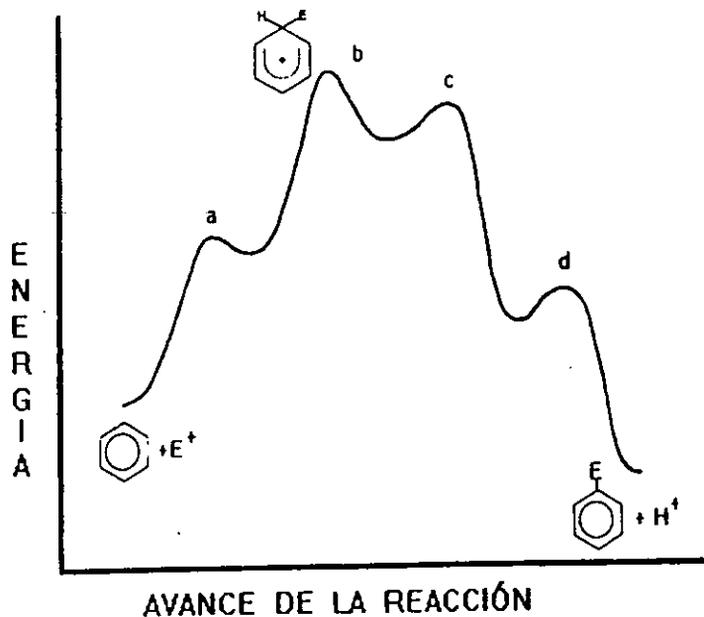
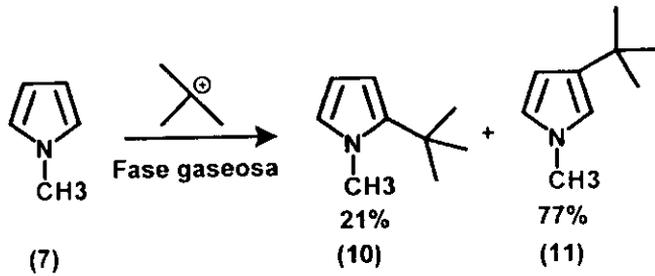
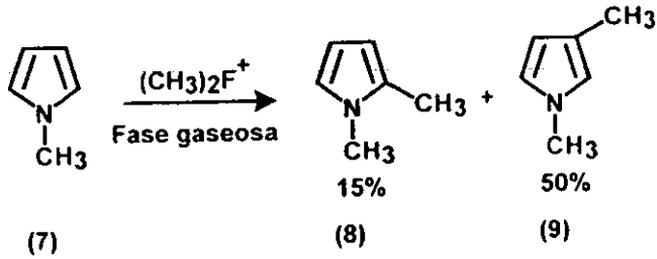


FIGURA 1

El pirrol es mucho más reactivo que el benceno, ya que posee un carácter  $\pi$  excesivo. Esto implica que se observe una diferencia en las energías de resonancia, siendo de 36.6 kcal/mol para el benceno y de 21 kcal/mol para el pirrol. En este último compuesto, por la presencia del heteroátomo, se pueden formar dos productos de monosustitución, el pirrol  $\alpha$ - y el  $\beta$ -sustituido.

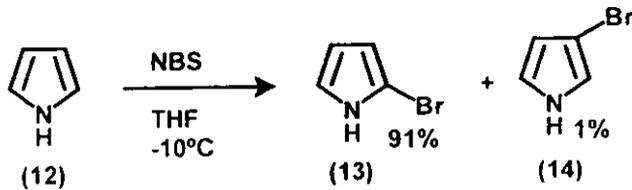
De acuerdo a cálculos teóricos (Hückel O.M.)<sup>11</sup>, los cuales consideran atracciones coulombicas, se predice una mayor densidad electrónica ( $q_T$ ) en la posición  $\beta$  con respecto a la  $\alpha$ , (Esquema 4).

### ESQUEMA 4



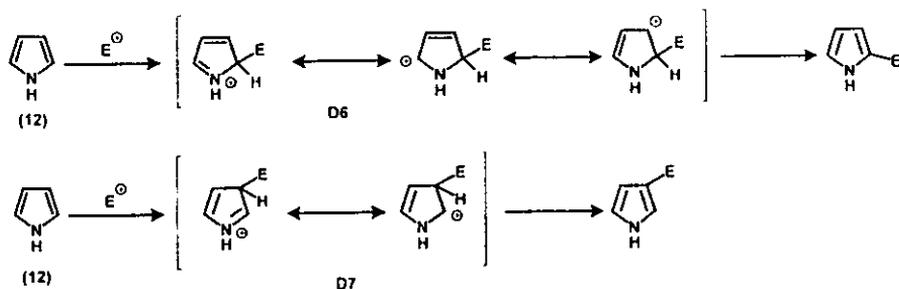
Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en solución, se obtiene como producto mayoritario el pirrol  $\alpha$ -sustituido<sup>12,13</sup> (Esquema 5).

### ESQUEMA 5



Esto último se puede explicar cualitativamente si se analiza la estructura de los intermediarios en la primera reacción de adición cuando se lleva a cabo la sustitución en ambas posiciones.

ESQUEMA 6



Cuando la sustitución se lleva a cabo en la posición  $\alpha$  se presentan tres formas resonantes para el intermediario producto de la sustitución, estando la carga positiva deslocalizada sobre cuatro átomos (intermediario D6), mientras que en el intermediario para la sustitución en la posición  $\beta$ , la carga positiva solo esta deslocalizada sobre dos átomos (intermediario D7). En la Figura 2 se muestran los cambios de la energía potencial del sistema durante el curso de la sustitución electrofílica, y se ha estimado que la formación del intermediario de la reacción de sustitución en la posición  $\alpha$  (D6), requiere de  $18 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos que el intermediario de la reacción para la sustitución en la posición  $\beta$  (D7)<sup>2</sup>.

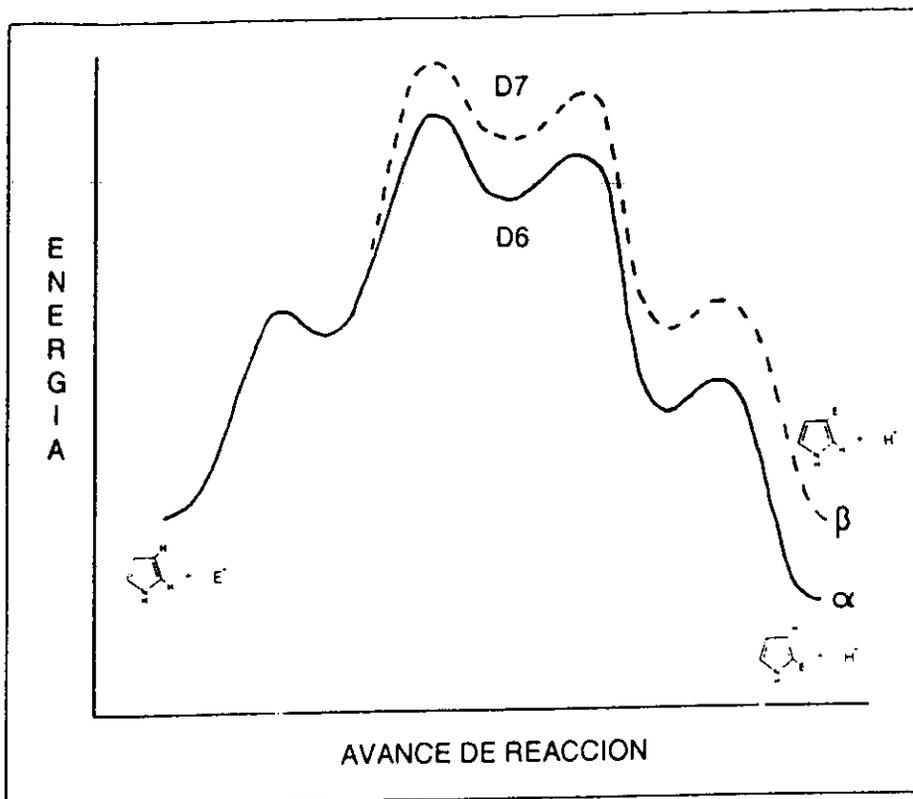


FIGURA 2

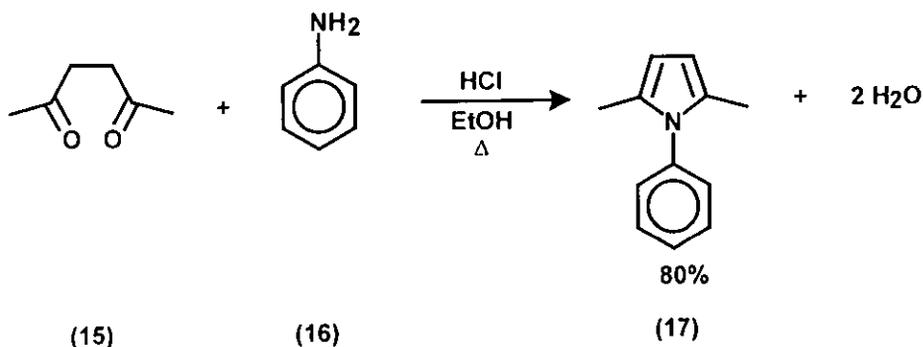
En conclusión, no se pueden obtener con rendimientos sintéticos aceptables los pirroles sustituidos en la posición 3 a través de reacciones de SEAr directas. Para obtener este tipo de compuestos se han desarrollado diversas estrategias sintéticas, las cuales se comentan más adelante.

### 3.2 Síntesis de pirroles<sup>2-3, 14</sup>.

#### 3.2.1. Paal-Knorr.

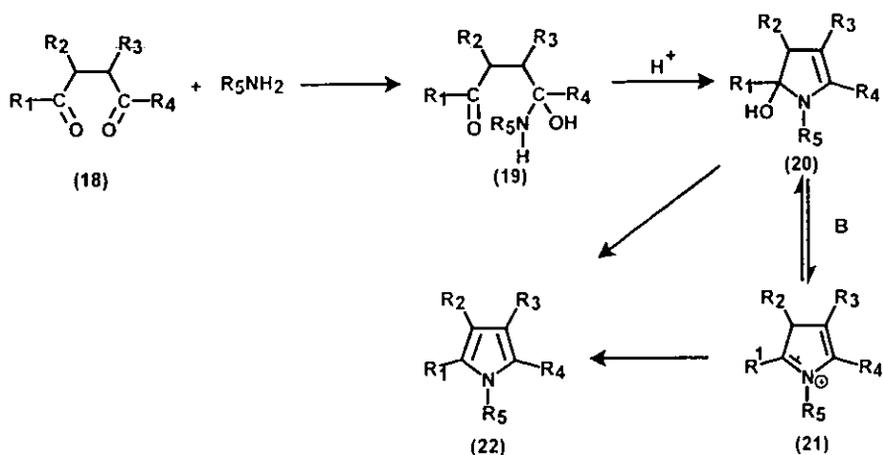
Esta síntesis involucra una reacción a través de una condensación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco ó una amina primaria (Esquema 7).

ESQUEMA 7



Se ha propuesto que el mecanismo va a través de la formación de un hemiaminal, el cual se transforma a la enamina correspondiente y finalmente se lleva a cabo la pérdida de otro grupo hidroxilo en forma de agua para que ocurra la aromatización del anillo.

### ESQUEMA 8

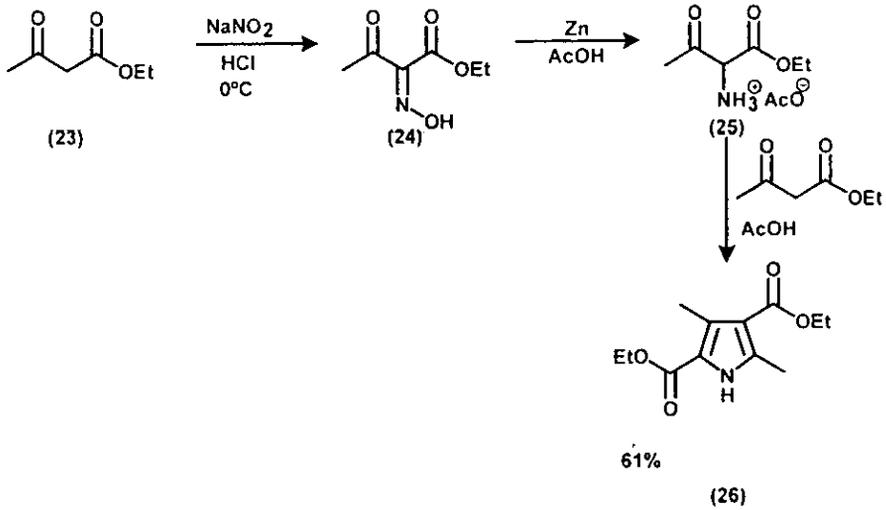


B ocurre cuando R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo o arilo

### 3.2.2 Knorr<sup>2-3, 15</sup>.

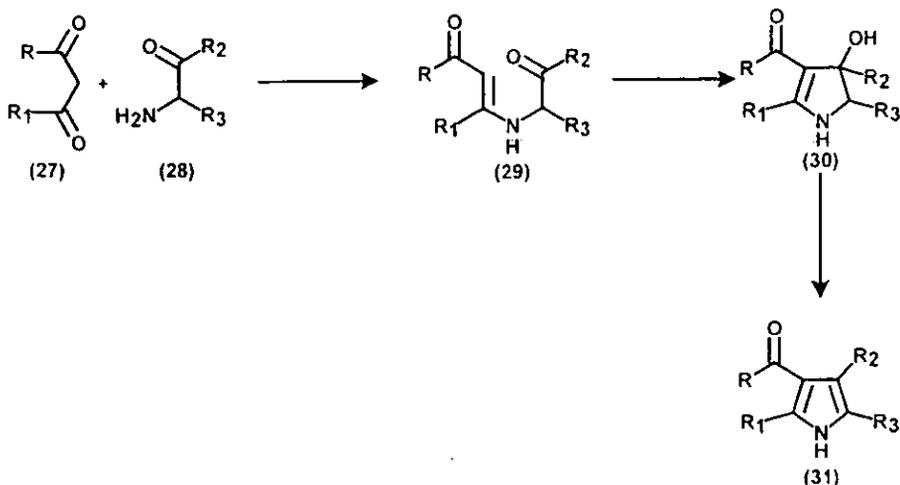
Este es el método más versátil para llevar a cabo la síntesis de derivados del pirrol, y el cual consiste en una reacción de condensación entre una  $\alpha$ -aminocetona y un  $\beta$ -cetoéster (o un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico) (Esquema 9).

### ESQUEMA 9



El mecanismo de reacción a través del cual se explica la formación del pirrol (31), implica una reacción de condensación entre el compuesto 1,3-dicarbonílico (27) y la  $\alpha$ -aminocetona (28), para formar la enamina (29), la cual a través de otra reacción de condensación intramolecular, da lugar al intermediario (30), para que mediante una reacción de deshidratación se obtenga el pirrol (31).

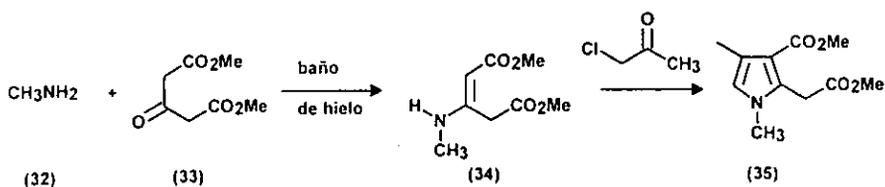
### ESQUEMA 10



### 3.2.3. Hantzsch<sup>2,3, 16</sup>.

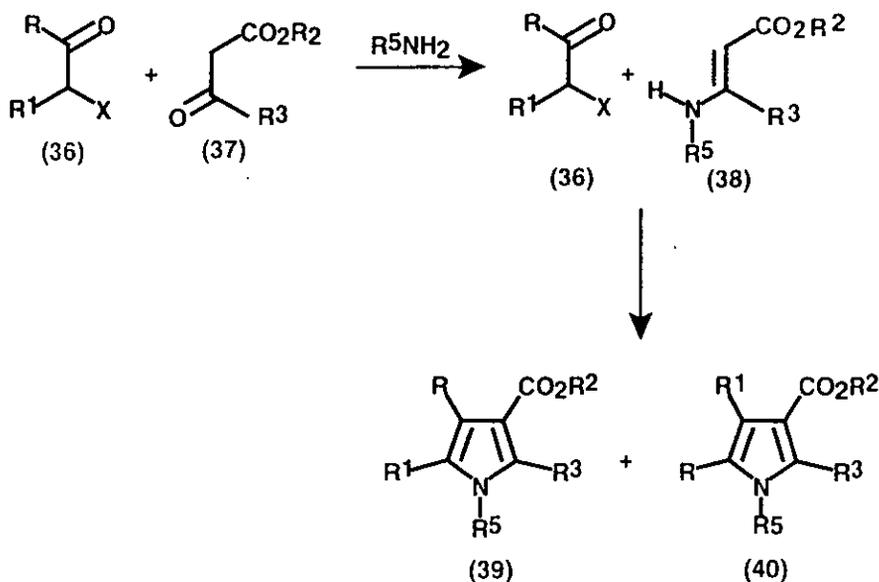
En esta síntesis se emplean  $\beta$ -cetoésteres (33) (acetondicarboxilato de dimetilo) (o bien 1,3-dicetonas), las cuales al hacerlas reaccionar con  $\alpha$ -halocetonas en presencia de amoníaco (o una amina primaria) dan lugar al pirrol correspondiente (Equema 11).

### ESQUEMA 11



En esta reacción, se forma como intermediario un éster  $\alpha,\beta$ -aminocrotónico (38), el cual al reaccionar con la  $\alpha$ -haloacetona (36) da lugar a dos posibles productos en la reacción de condensación (39) y (40).

ESQUEMA 12



### 3.3. Síntesis de pirroles a partir de pirrol

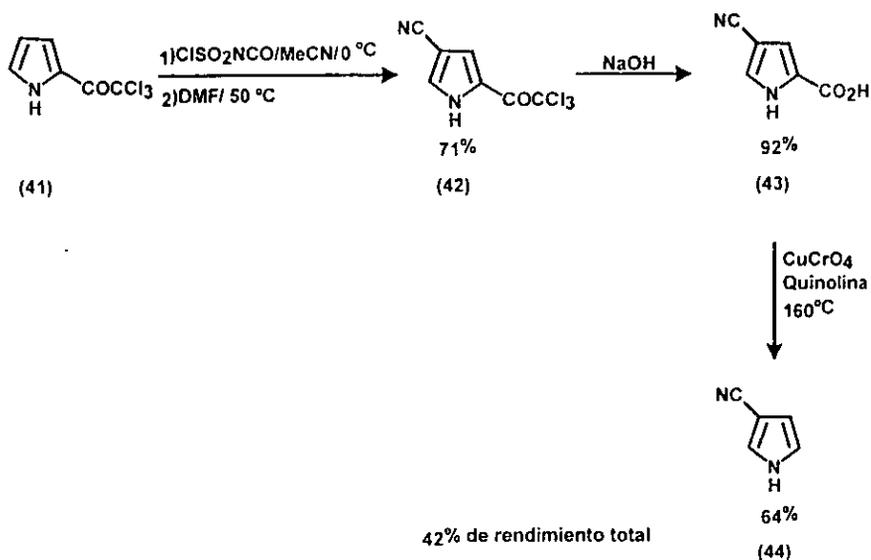
3.3.1. A través de reacciones de disustitución ( $S_NA$ ). Introducción del electrófilo en la posición 4 dirigida por un grupo orientador en la posición 2<sup>17</sup>.

En éste método se tienen dos limitantes:

- Que el grupo orientador se pueda eliminar con facilidad y sea electroatractor, como ácidos carboxílicos, ésteres, nitrilos, formilo, acetilo y tricloroacetilo, entre otros.

b) Que en ocasiones al remover el grupo orientador, se obtiene el producto deseado con bajos rendimientos.

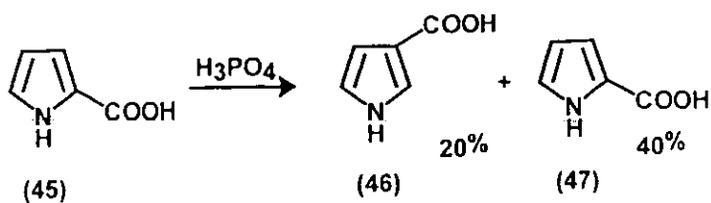
### ESQUEMA 13



### 3.3.2. Migración de un sustituyente en la posición 2 a la posición 3, con catálisis ácida<sup>17-18</sup>.

En éste caso, se lleva a cabo una transposición catalizada por un ácido, el cual puede ser ácido trifluoroacético, ácido polifosfórico ó ácido toluensulfónico. El problema con ésta reacción son los bajos rendimientos, y el hecho de que se obtienen mezclas de productos y la poca variedad de reactivos que se pueden emplear.

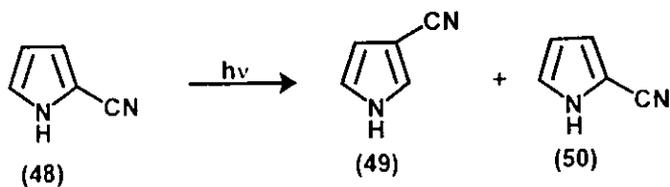
#### ESQUEMA 14



#### 3.3.3. Migración de un sustituyente en la posición 2 a la 3 por irradiación de luz U. V.<sup>17,19</sup>.

En éste método se requieren largos periodos de irradiación y los productos se obtienen con rendimientos bajos.

#### ESQUEMA 15

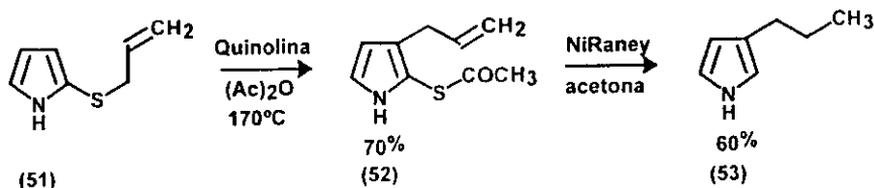


Relación 2 : 5

### 3.3.4. Migración del sustituyente en la posición 2 a la 3 por calentamiento<sup>17, 20</sup>.

Esta reacción consiste en una transposición tipo tio-Claisen.

ESQUEMA 16



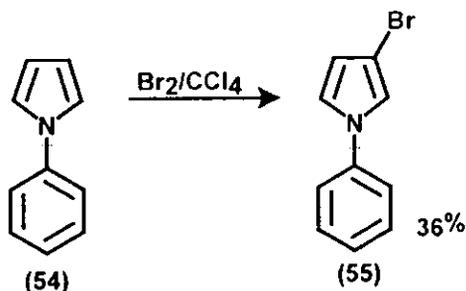
La doble ligadura le puede dar versatilidad para introducir otros grupos funcionales, pero la sustitución en el anillo está limitada a un número pequeño de grupos funcionales, obteniéndose los productos de transposición con bajos rendimientos.

### 3.4. Orientación de la sustitución electrofílica aromática a la posición 3 por la presencia de un grupo voluminoso en la posición 1.

#### 3.4.1. Cuando el sustituyente es un grupo alquilo ó arilo en la posición 1<sup>17, 33</sup>.

Cuando el sustituyente en la posición 1 es un grupo alquilo o arilo, en ocasiones se obtienen buenos resultados. Sin embargo, la desventaja de éste método es que el pirrol no se puede dealquilar en la posición 1.

### ESQUEMA 17

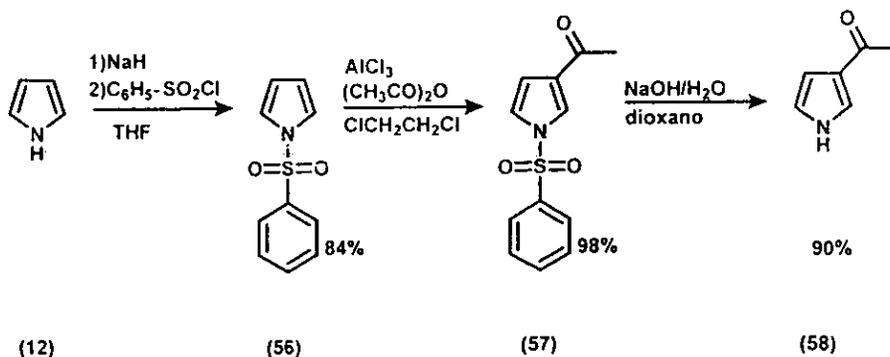


#### 3.4.2. Cuando el sustituyente es el grupo bencensulfonilo en la posición 1<sup>21-23</sup>.

En éste método el sustituyente sobre el nitrógeno es el grupo bencensulfonilo, el cual por impedimento estereoelectrónico desactiva las posiciones 2 y 5 del anillo pirrólico. Este grupo funcional da buenos resultados, pero sólomente con ciertos electrófilos.

Por ejemplo, cuando se trata el pirrol (12) con hidruro de sodio, se forma la base conjugada, la cual al hacerla reaccionar con el cloruro de bencensulfonilo da lugar al 1-bencensulfonilpirrol (56), obteniéndose este compuesto con un rendimiento del 84%; al llevar a cabo la reacción de acilación de Friedel-Crafts sobre el pirrol (56) con anhídrido acético en presencia de tricloruro de aluminio, se forma la cetona (57), el 3-acetil-1-bencensulfonilpirrol, obteniéndose con un rendimiento del 98%. Al llevar a cabo una reacción de hidrólisis básica con el compuesto (58) con hidróxido de sodio, se obtiene el 3-acetilpirrol con un rendimiento del 90%.

### ESQUEMA 18



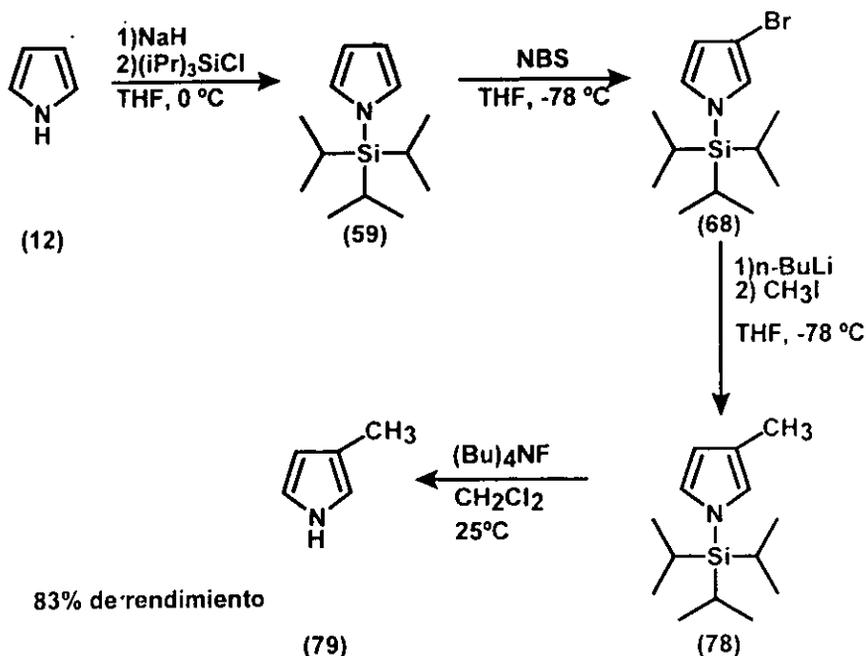
#### 3.4.3. Cuando el sustituyente es el triisopropilsilicio en la posición 1<sup>24,30</sup>.

En este método se emplea como grupo orientador al triisopropilsilano, y en principio es similar al anterior (3.4.2.) en el sentido de que el sustituyente en la posición 1 es un grupo que por efecto estérico desactiva las posiciones 2 y 5, pero tiene la ventaja de que para remover el sustituyente orientador se requieren condiciones de reacción muy suaves, por lo que en general da muy buenos resultados.

Por ejemplo, cuando se trata el pirrol (12) con hidruro de sodio, se forma la base conjugada correspondiente, la cual al hacerla reaccionar con el cloruro de triisopropilsilicio da lugar al pirrol Tips, el 1-triisopropilsililpirrol (59). Cuando el pirrol (59) se trata con 1 equivalente de N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de tetrahidrofurano (THF) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se obtiene una mezcla de productos, en donde el producto mayoritario es el 3-bromo-1-triisopropilsililpirrol (68), el cual se obtiene con un rendimiento del 78%.

Cuando se trata el compuesto (68) con *n*-butillitio, ocurre una reacción de transmetalación para generar el anión correspondiente, el cual puede reaccionar con diferentes electrófilos. En este caso en particular se ejemplifica con el yoduro de metilo para dar el 3-metil-1-(triisopropilsilil)pirrol (78). Este último producto, al tratarlo con fluoruro de tetra-(*N,N,N,N*-*n*-butil)amonio en presencia de cloruro de metileno a temperatura ambiente, permite obtener el 3-metil-1-*H*-pirrol (79) con un rendimiento del 83%.

### ESQUEMA 19



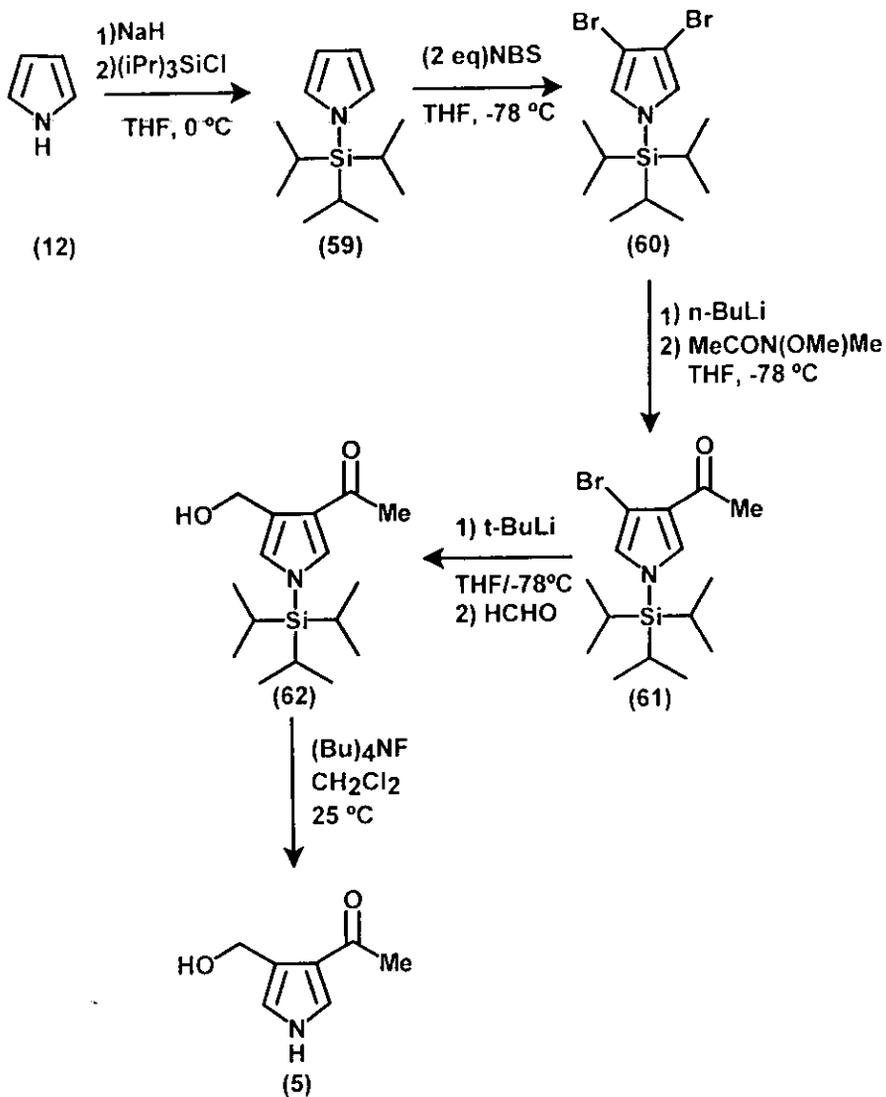
### **3. 5. Síntesis descritas en la literatura para obtener la Verrucarina E.**

#### **3. 5. 1. Síntesis de la Verrucarina E utilizando el grupo triisopropilsilano en la posición 1 como grupo orientador a las posiciones 3 y 4<sup>24</sup>.**

En este método se emplea como grupo orientador al triisopropilsilano, y es el descrito en el punto anterior (3.4.3.), siendo esta una aplicación del método anterior, ya que se enfoca a la síntesis de un fármaco y que ilustra las ventajas que tiene este grupo protector.

Cuando se trata el pirrol (12) con hidruro de sodio, se forma la base conjugada correspondiente, la cual al hacerla reaccionar con el cloruro de triisopropilsilicio da lugar al pirrol Tips, el 1-triisopropilsililpirrol (59). Cuando el pirrol (59) se trata con 2 equivalentes de N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de tetrahidrofurano (THF) a -78 °C, se obtiene una mezcla de productos, en donde el producto mayoritario es el 3,4-dibromo-1-triisopropilsililpirrol (60), el cual se obtiene con un rendimiento del 78%. Al tratar el compuesto (60) con 1 equivalente de n-butillitio, ocurre una reacción de transmetalación para generar el anión correspondiente, el intermediario anterior al reaccionar con: 1) N-metoxi-N-metilacetamida, 2) dos equivalentes de t-butillitio y formaldehído gaseoso en exceso, da lugar al pirrol (62). Al tratar el pirrol (62) con fluoruro de tetra-(N,N,N,N-n-butil)amonio en presencia de cloruro de metileno a temperatura ambiente, se obtiene el 3-acetil-4-hidroximetil-1-H-pirrol (5), la Verrucarina E. Para la síntesis de éste compuesto en particular, no se indica el rendimiento con el que se obtuvo, y solamente se menciona que el producto se pudo aislar y caracterizar.

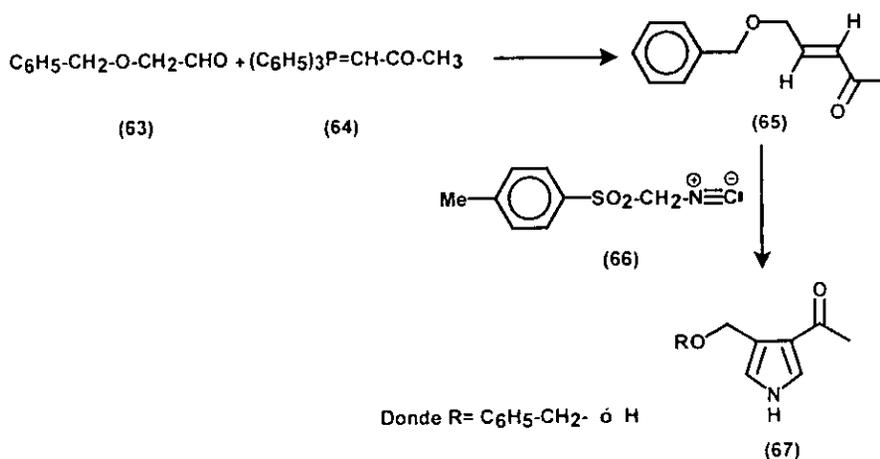
ESQUEMA 20



### 3.5.2. Síntesis de la Verrucarina E a partir del benciloxiacetaldehído y del acetilidentrifenilfosforano<sup>7</sup>.

En esta síntesis se lleva a cabo una reacción de Wittig entre el benciloxiacetaldehído (63) con el acetilidentrifenilfosforano (64), lo cual da lugar a la (E)-5-benciloxi-3-penten-2-ona (65), la cual se hace reaccionar con el isocianato de tosilmetilo (66) para dar la O-bencil-Verrucarina E (67) con un rendimiento de 82 %.

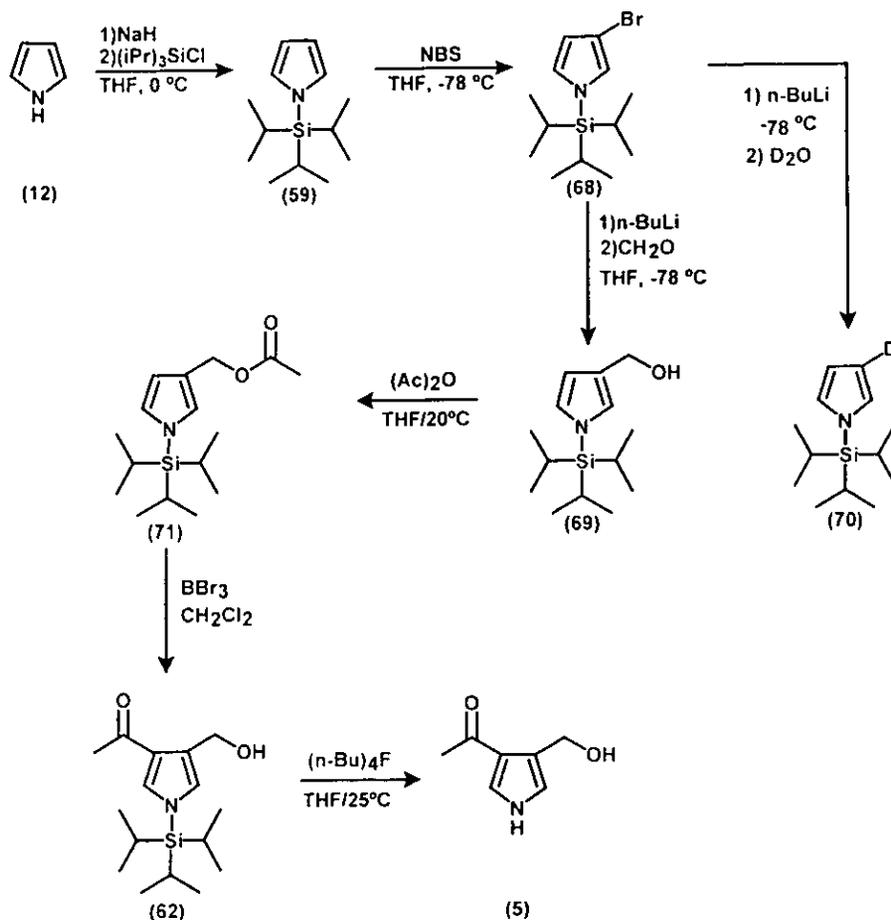
#### ESQUEMA 21



## 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 4.1. SÍNTESIS PROPUESTA PARA OBTENER LA VERRUCARINA E.

ESQUEMA 22



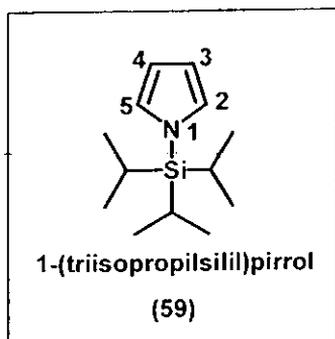
La estrategia planteada es la siguiente: primero se va a sintetizar el pirrol TIPS (**59**), a partir del pirrol y del cloruro de triisopropilsilicio, en medio

básico. Una vez que se genere el pirrol TIPS, este se hace reaccionar con NBS para formar el 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (68)<sup>11</sup>, el cual con el n-butillitio va a generar la sal de litio del pirrol TIPS en la posición 3, a través de una reacción de transmetalación. Este intermediario es un anión muy fuerte, el cual reacciona con diferentes electrófilos. En este caso en particular se hará reaccionar con el formaldehído, para formar el 3-(hidroximetil)-1-(triisopropilsilil)pirrol (69)<sup>12</sup>, y para comprobar la generación del anión en la posición 3, se hará reaccionar con agua deuterada para dar el 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70). El compuesto (69) se acetilará, y una vez acetilado se va a hacer reaccionar con un ácido de Lewis para llevar a cabo una acilación intramolecular<sup>13</sup> para obtener el 3-acetil-4-(hidroximetil)-1-(triisopropilsilil)pirrol (62). La remoción del grupo triisopropilsilano se hará con el fluoruro de tetra-(N,N,N,N-n-butil)amonio; esta reacción se llevará a cabo bajo condiciones suaves, por lo que no repercutirá en los rendimientos para obtener el producto final: 3-acetil-4-hidroximetil-1-H-pirrol (5), la "Verrucarina E".

Al desarrollar la ruta sintética mostrada en el Esquema 17, se obtuvieron los siguientes resultados:

**a) Síntesis del 1-(triisopropilsilil)pirrol (59).**

El pirrol (59) se sintetizó al hacer reaccionar el pirrol (12) con hidruro de sodio para generar el anión; una vez que se ha formado el anión, se adiciona el cloruro de triisopropilsilicio para generar el pirrol TIPS (59) con un rendimiento de 88.21%.



El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

## IR.

### Espectro 1

Señal en  $3140\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp^2$ );  $1508$  y  $1464\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=C;  $2940$  y  $2868\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp^3$ );  $1386\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo;  $1214$  y  $884\text{ cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

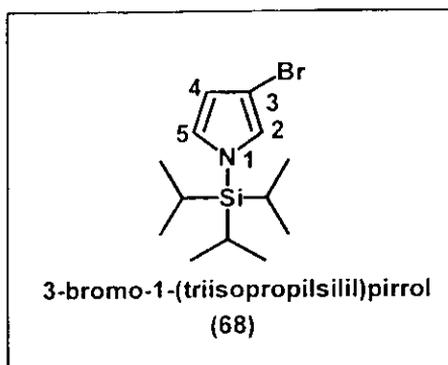
## RMN $^1\text{H}$

### Espectro 2

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
6.84	multiplete	2	$2.02_{2,3,2,4}$ $1.98_{4,3,3}$	C 2 y C 5
6.36	multiplete	2	$2.16_{3,4,3,3}$ $1.8_{3,2,3,4}$	C 3 y C 4
1.5	multiplete	3		metino del isopropilo
1.1	doblete	18		metilo del isopropilo

## b) Obtención del 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (68).

Para obtener el pirrol (68), se hizo reaccionar el pirrol Tips (59) con N-bromosuccinimida en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ , dando como resultado el pirrol (68) con un rendimiento del 81.3%.



El producto se caracterizó de acuerdo a sus propiedades espectroscópicas.

### IR.

#### Espectro 3

Señal en  $3128\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_2$ );  $1560$  y  $1466\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=C;  $2948$  y  $2868\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_3$ );  $1386\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo;  $1214$  y  $884\text{ cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

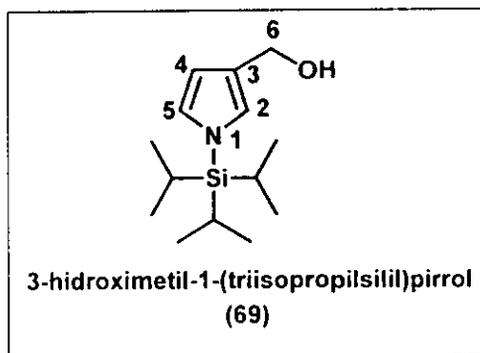
## RMN <sup>1</sup>H

### Espectro 4

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
6.66	multiplete	1	2.2 ... 1.4 ..	C 2
6.59	multiplete	1	2.5 ... 2.3 ..	C 5
6.21	multiplete	1	2.7 ... 2.7 ..	C 4
1.35	multiplete	3		metino del grupo isopropilo
1.0	doblete	18	7.22	metilo del grupo isopropilo

### c) Síntesis del 3-hidroximetil-1-(trisisopropilsilil)pirrol (69).

Para obtener el pirrol (69) se hizo reaccionar el pirrol (68) con n-butillitio para generar la sal de litio en la posición 3 mediante una reacción de transmetalación. Una vez que se ha formado el anión a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se satura la mezcla de reacción con formaldehído gaseoso para obtener el pirrol (69) con un rendimiento del 95.07%.



El compuesto se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas.

## IR.

### Espectro 5

Señal en 1660 y 1564  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C=C; 2946 y 2860  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $\text{sp}^3$ ); 1386  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo; 3352  $\text{cm}^{-1}$  del enlace O-H del alcohol primario; 1288 y 884  $\text{cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

## RMN $^1\text{H}$ .

### Espectro 6

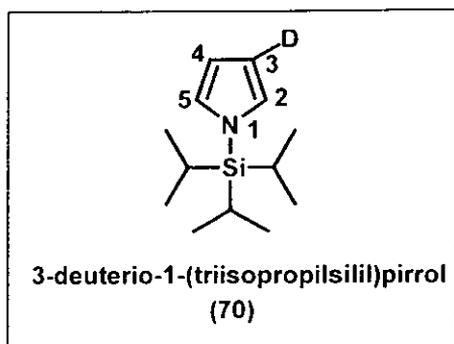
$\delta$ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
6.75	multiplete	1	1.5 <sub>2,3</sub> 1.5 <sub>2,3</sub>	C 2
6.73	multiplete	1	2.3 <sub>4</sub> 2.6 <sub>4,2</sub>	C 5
6.3	multiplete	1	2.7 <sub>4,2</sub> 2.5 <sub>4,2</sub>	C 4
4.58	singulete	2		C 6
*1.45	multiplete	3		metino del grupo isopropilo
1.1	doblete	18	7.22	metilo del grupo isopropilo

\*Con  $\text{D}_2\text{O}$  el heptuplete integra para 3 protones (Espectro 6A)

### d) Síntesis del 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70).

Con el objetivo de comprobar la formación del anión (3-litio-1-(triisopropilsilil)pirrol), se llevó a cabo la síntesis del 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol.

Para sintetizar el 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70), se hizo reaccionar el 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol con n-butilitio para generar la sal de litio del pirrol, que es un anión muy fuerte, el cual se hace reaccionar con agua deuterada para obtener el 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70) con un rendimiento del 92%.



El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

## IR.

### Espectro 7

Señal en  $3102\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp^2$ );  $1688$ ,  $1560$  y  $1464\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=C;  $2946$  y  $2860\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp^3$ );  $1388\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo;  $1210$  y  $884\text{ cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

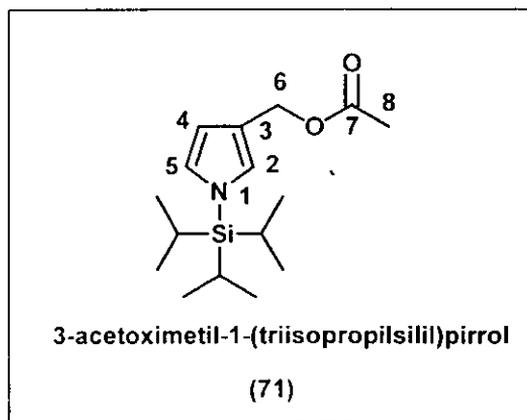
## RMN <sup>1</sup>H

### Espectro 8

δ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	Posición de H
6.7	multiplete	2	3 <sub>2,3,2,5</sub> 3 <sub>5,6,2</sub>	C 2 y C 5
6.25	multiplete	1	7.5 <sub>4,2</sub> 2.5 <sub>4,5</sub>	C 4
1.4	multiplete	3		metino del grupo isopropilo
1.1	doblete	18	9	metilo del grupo isopropilo

#### e) Síntesis del 3-(acetoximetil)-1-(triisopropilsilil)pirrol (71).

Para sintetizar el pirrol (71), se hizo reaccionar el pirrol (69) con anhídrido acético en THF y en presencia de piridina, la cual que actúa como base, a temperatura ambiente. Se obtiene el 3-(acetoximetil)-1-(triisopropilsilil)pirrol (71) con un rendimiento del 89.87%.



El compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

IR.

### Espectro 9

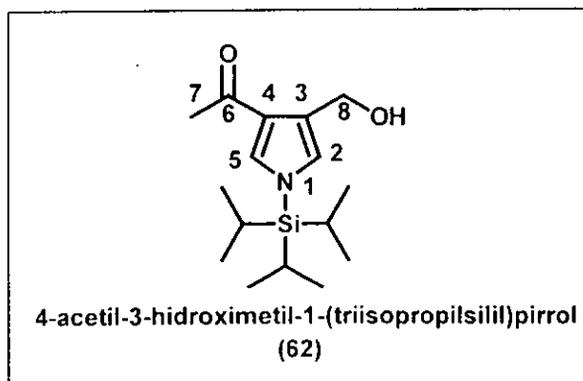
Señal en  $3138\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_2$ ):  $1566$  y  $1466\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=C:  $2948$  y  $2868\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_3$ ):  $1380\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo:  $1738$  y  $1244\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=O,  $1244$  y  $884\text{ cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

### RMN $^1\text{H}$

#### Espectro 10

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
6.7	multipléte	2	$6_{2,4,2}, 5_{4,2}$	C 2 y C 5
6.21	multipléte	1	$2.7_{1,2}, 2.7_{4,5}$	C 4
4.9	singulete	2		C 6
1.95	singulete	3		C 8
1.3	multipléte	3		metino del grupo isopropilo
1.0	doblete	18	9	metilo del grupo isopropilo

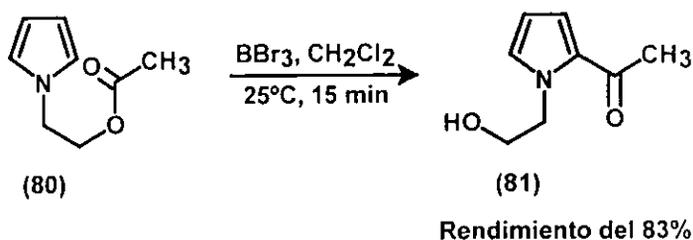
#### f) Síntesis del 4-acetil-3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (62).



A través de una reacción de acilación intramolecular sobre el pirrol (71) utilizando como catalizador el tribromuro de boro<sup>31-32</sup>, se esperaba obtener el 4-acetil-3-hidroxi metil-1-(triisopropilsilil)pirrol (62), en lo que sería el paso clave de la ruta sintética propuesta. Se mantuvo constante la relación molar entre el pirrol (71) y el ácido de Lewis (1:1) y las dos variables que se estudiaron fueron la temperatura y el tiempo de reacción. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos.

Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (25°C), se estudió el efecto del tiempo de reacción. Estaba descrito que cuando se trata al 1-(2-acetoxietil)pirrol con tribromuro de boro para obtener el 2-acetil-1-(2-etanol)pirrol, la reacción procedía a 25°C a un tiempo de reacción de 15 minutos (Esquema 23).

### ESQUEMA 23



En nuestro caso particular solo se pudo aislar un compuesto cuando el tiempo de reacción fue de 15 y 20 minutos a 25°C. En todos los casos restantes se obtuvo un polímero.

Cuando la temperatura de la reacción fue de 0°C, se logró obtener un compuesto a los 5, 20 y 30 minutos de reacción. Nuevamente, en cada uno de los casos restantes se obtuvo un polímero.

Cuando se realizó la reacción a una temperatura de -78°C, se obtuvo invariablemente un polímero.

El análisis de la composición de la mezcla de reacción por medio de una cromatografía en capa fina, mostró una mezcla de productos, predominando uno de ellos.

El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna y por cromatografía en capa fina semipreparativa, obteniéndose entre 4 y 8 mg; el producto en cuestión resultó ser muy lábil y se descomponía rápidamente, por lo que solo se le realizó un estudio por espectroscopía de infrarrojo. El espectro presenta las siguientes bandas:

## **IR.**

### **Espectro II**

Señal en 1677 y 1564  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C=C; 2946 y 2868  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $\text{sp}^3$ ); 1368  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H del metilo del grupo isopropilo; 1748  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C=O; 3444  $\text{cm}^{-1}$  del enlace O-H del alcohol primario; 1226 y 884  $\text{cm}^{-1}$  del enlace Si-C.

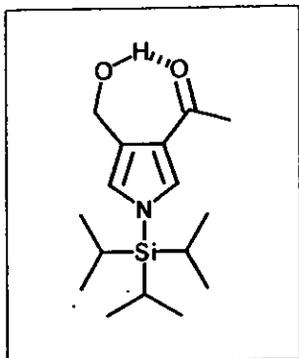
**Tabla de condiciones de reacción**

Pirrol 71 (mmol)	BBr <sub>3</sub> (mmol)	T °C	tiempo (min)	producto
1.739	1.75	25	120	_____
1.739	1.75	25	90	_____
1.739	1.75	25	60	_____
1.739	1.75	25	45	_____
1.739	1.75	25	30	_____
1.739	1.75	25	20	producto
1.739	1.75	25	15	producto
1.739	1.75	25	10	_____
1.739	1.75	25	7.5	_____
1.739	1.75	25	5	_____
1.739	1.75	0	240	_____
1.739	1.75	0	120	_____
1.739	1.75	0	105	_____
1.739	1.75	0	90	_____
1.739	1.75	0	60	_____
1.739	1.75	0	45	_____
1.739	1.75	0	30	producto
1.739	1.75	0	20	producto
1.739	1.75	0	15	_____
1.739	1.75	0	10	_____
1.739	1.75	0	7.5	_____
1.739	1.75	0	5	producto
1.739	1.75	-78	20	_____
1.739	1.75	-78	15	_____
1.739	1.75	-78	10	_____
1.739	1.75	-78	7.5	_____
1.739	1.75	-78	5	_____

Como se puede observar en el espectro, las bandas no son muy intensas como debiera de esperarse para un grupo carbonilo y para un alcohol primario, y el desplazamiento hacia la izquierda de la señal que corresponde al grupo carbonilo se debe a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular

(Figura 3). Esta descripción se aplica a todos los casos en los que se pudo aislar el producto

FIGURA 3



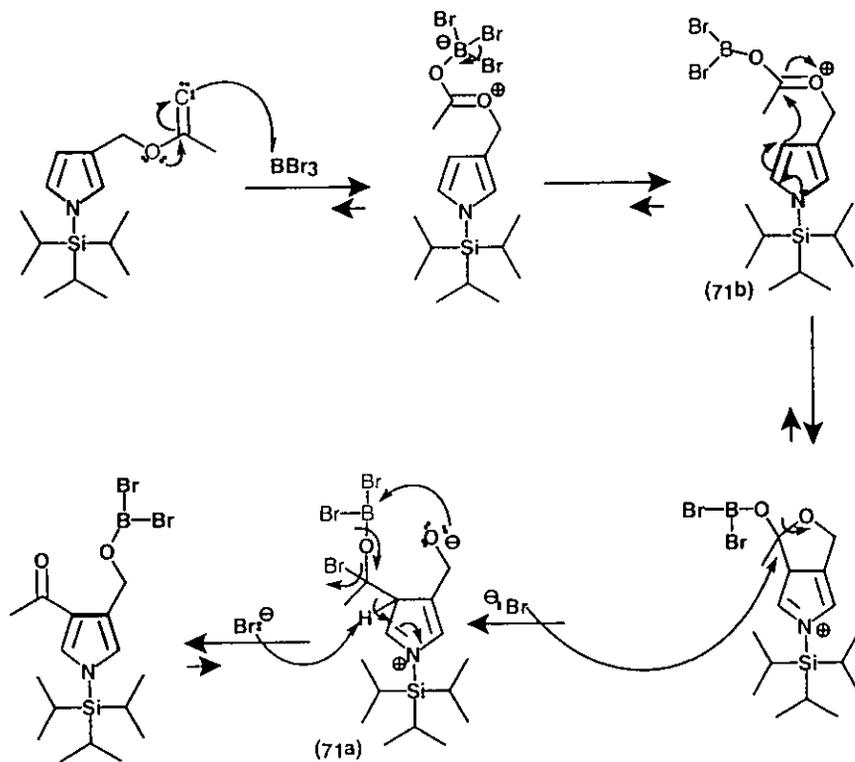
No se determinó el espectro de R.M.N.-<sup>1</sup>H debido a que, como ya se comentó, la muestra se descomponía rápidamente. Sin embargo, se observó por medio de un análisis por cromatografía en capa fina, que presentaba una polaridad diferente ( $R_f = 0.24$  utilizando hexano como eluyente), con respecto a los pirroles (68) ( $R_f = 0.74$  utilizando hexano como eluyente) y (69) ( $R_f = 0.135$  utilizando hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente), lo cual está de acuerdo con la polaridad que presenta la estructura del compuesto que se deseaba obtener.

En conclusión, no fue posible realizar la reacción de acilación intramolecular con el pirrol (71), no obstante que se estudiaron diferentes condiciones experimentales. Sin embargo, esto no nos debe de extrañar, ya que si analizamos la estructura del pirrol (71) nos encontramos con que el grupo acetato está unido a un átomo de carbono ubicado en una posición muy reactiva con respecto al anillo heterocíclico. Si se da la reacción ácido-base con

el ácido de Lewis, se pueden propiciar dos tipos de rupturas sobre el intermediario formado (71a):

a) Una acilación intramolecular (Esquema 24):

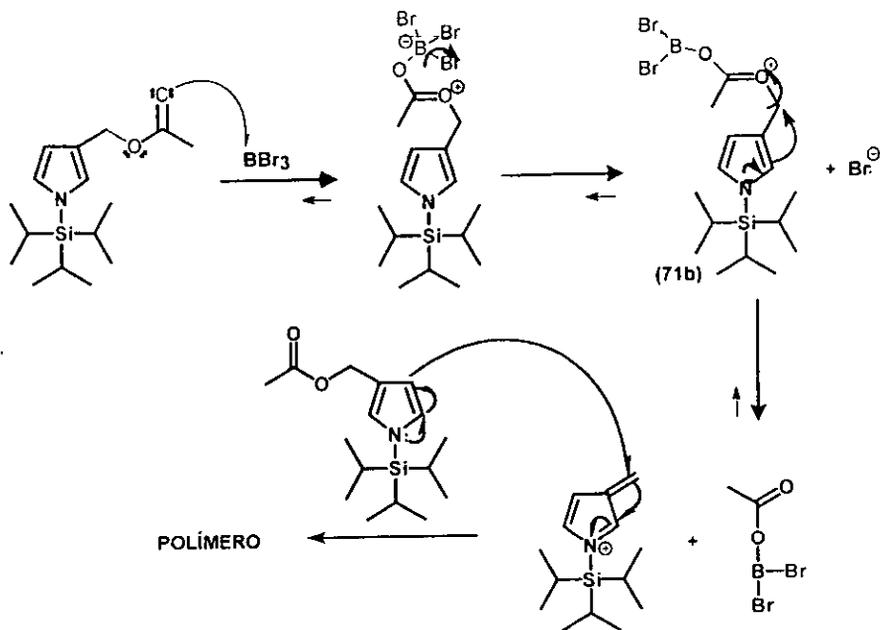
ESQUEMA 24



La formación del producto deseado (53) se explicaría a través de esta reacción.

b) Una reacción de eliminación (Esquema 25):

ESQUEMA 25



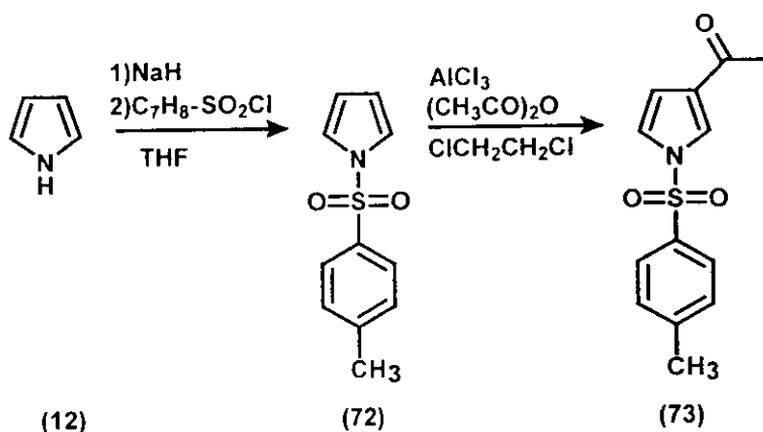
Esta reacción de eliminación se ve favorecida por la alta densidad electrónica que tiene el anillo heterocíclico, gracias al par de electrones del átomo de nitrógeno, el cual está unido a un grupo rico en electrones como lo es el grupo triisopropilsilano.

Para comprobar esta hipótesis, se realizó el experimento que se comenta a continuación.

## 4.2. CORROBORACIÓN DE LA HIPÓTESIS PROPUESTA<sup>21-23</sup>.

La estrategia consistió en hacer uso del grupo p-toluensulfonilo, para lo cual se hizo reaccionar el pirrol (12) con hidruro de sodio, para formar la base conjugada (la sal de sodio del pirrol), la cual en presencia del cloruro de p-toluensulfonilo reacciona dando lugar al 1-p-toluensulfonilpirrol (72).

ESQUEMA 26



En este experimento se toma en cuenta el resultado discutido anteriormente, ya que se emplea el grupo p-toluensulfonilo como grupo protector en la posición 1 del anillo del pirrol. Este grupo presenta dos ventajas:

a) Por impedimento estérico se evita que la reacción de sustitución electrofílica aromática se lleve a cabo en las posiciones 2 y 5, favoreciéndose así el ataque a las posiciones 3 y 4.

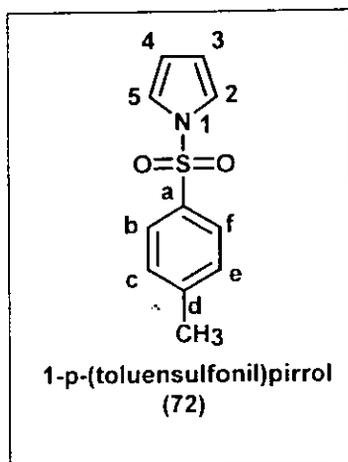
b) Al estar unido al grupo p-toluensulfonilo, el átomo de nitrógeno se encuentra comprometido en formas resonantes que disminuyen su basicidad y

en consecuencia la reactividad del anillo heterocíclico, lo cual implica que el 1-p-toluensulfonilpirrol (72) sea menos reactivo que el 1-(trisopropilsilil)pirrol (59).

Los resultados obtenidos son los siguientes:

### g) Síntesis del 1-p-(toluensulfonil)pirrol (72).

Para obtener este compuesto, se hizo reaccionar el pirrol (12) con hidruro de sodio para formar la base conjugada (la sal de sodio del pirrol), y al adicionar el cloruro de p-toluensulfonilo da lugar al 1-p-toluensulfonilpirrol (72) con un rendimiento del 90.3%.



El producto se caracterizó de acuerdo a sus propiedades espectroscópicas:

## IR.

### Espectro 12

Señal en 3141 y 3048  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $\text{sp}^2$ ); 1594, 1536, 1496 y 1457  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C=C; sobretonos en 812  $\text{cm}^{-1}$  del fenilo *p*-sustituido; 756 y 588  $\text{cm}^{-1}$  de los sobretonos del anillo del pirrol; 2919  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $\text{sp}^3$ ), 1362  $\text{cm}^{-1}$  del metilo del grupo *p*-toluensulfonilo; 1170 y 1308  $\text{cm}^{-1}$  del enlace N-S de la sulfonamida.

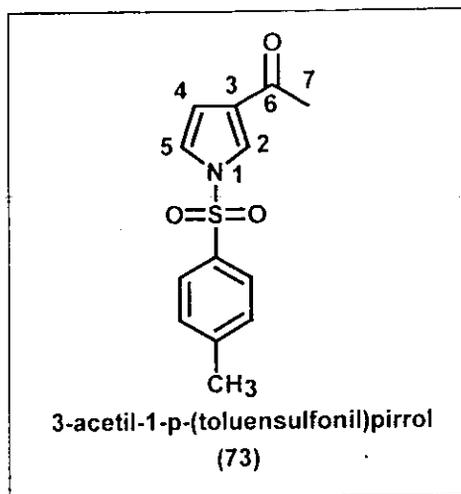
## RMN $^1\text{H}$

### Espectro 13

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
7.716	multiplete	2	8.4	C b y C f
7.296	multiplete	2	8.4	C c y C e
7.151	multiplete	2	2.2, 2.3, 2.4 2.4, 5.4, 5.3	C 2 y C 5
6.278	multiplete	2	2.2, 5.2, 5.3 2.4, 2.5, 5.3	C 3 y C 4
2.386	singulete	3		metilo C-d

### h) Síntesis del 3-acetil-1-*p*-toluensulfonilpirrol (73).

Este compuesto se sintetizó al hacer reaccionar el pirrol (72) con anhídrido acético en presencia de tricloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) en una reacción de acilación de Friedel-Crafts, obteniéndose el pirrol (73) con un rendimiento del 98.1%.



El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

## IR.

### Espectro 14

Señal en  $3125$  y  $3050\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_2$ ):  $1595$ ,  $1545$  y  $1485\text{ cm}^{-1}$ , señales del enlace C=C; sobretonos en  $820\text{ cm}^{-1}$  del grupo fenilo *p*-sustituido:  $674$ ,  $599$ ,  $589$  y  $536\text{ cm}^{-1}$ , señales de los sobretonos del anillo del pirrol:  $2919\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H (C con hibridación  $sp_3$ ):  $1370$  del metilo del grupo *p*-toluensulfonylo;  $1172$  y  $1370\text{ cm}^{-1}$  de la sulfonamida.

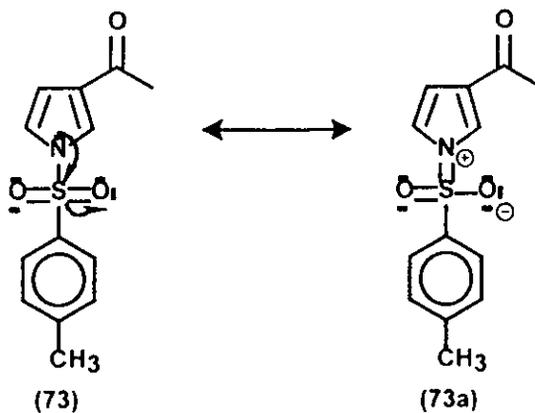
RMN <sup>1</sup>H

Espectro 15

δ (ppm)	multiplicidad	# de protones	J (Hz)	posición de H
7.822	multiplete	2	8.4	C b y C f
7.734	multiplete	1	1.7 2,3 2.1 2,5	C 2
7.358	multiplete	2	7.3, 8.5	C c y C e
6.146	multiplete	1	3.3 5,4 3.3 5,2	C 5
6.685	multiplete	1	3.2 4,2 3.36 4,5	C 4
2.425	singulete	3		C 7
2.402	singulete	3		metilo en C-d

Los buenos resultados obtenidos con el grupo p-toluensulfonilo se explican por el análisis comentado con anterioridad y el cual se ilustra en las formas resonantes mostradas en el Esquema 27.

ESQUEMA 27



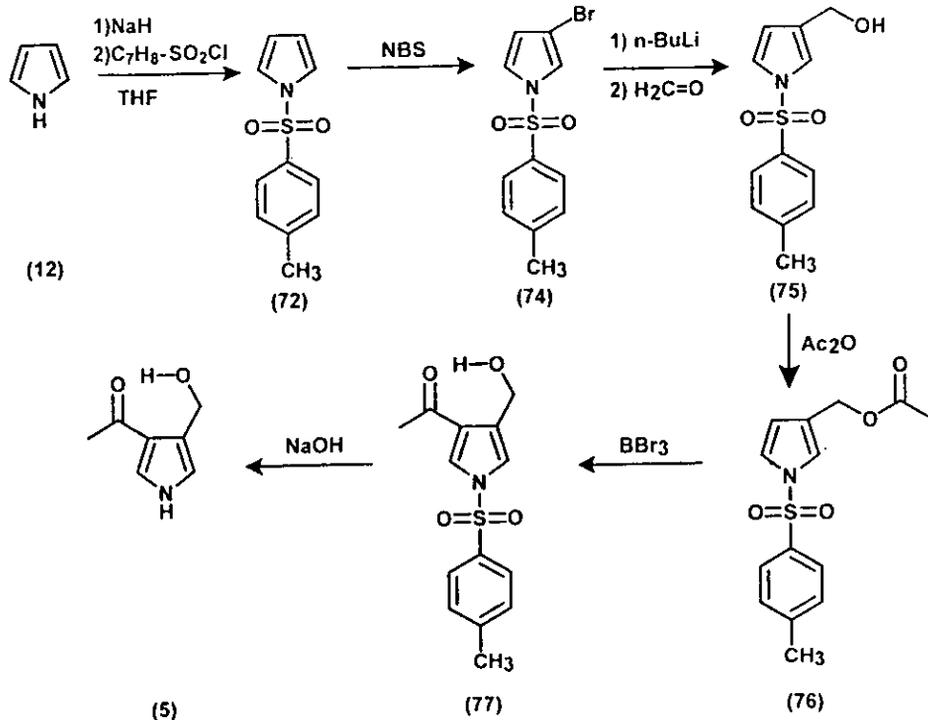
No obstante que se presenta esta disminución en la reactividad, están descritas las acilaciones sobre este tipo de pirroles, lo cual se comprobó experimentalmente.

En base a los resultados obtenidos y habiendo comprobado las ventajas del grupo p-toluensulfonilo, se propuso una ruta sintética alterna.

## RUTA DE SÍNTESIS ALTERNA.

En esta ruta sintética, la estrategia a seguir es similar a la anterior. Se adicionará al pirrol (12) hidruro de sodio para formar la base conjugada, misma que en presencia del cloruro de p-toluensulfonilo da lugar al 1-p-toluensulfonilpirrol (72)<sup>21,22</sup>, el cual se hará reaccionar con la N-bromosuccinimida (NBS)<sup>23,24</sup> para formar el 3-bromo-1-p-toluensulfonilpirrol (74). Este compuesto reacciona con n-butillitio para formar la sal de litio del pirrol (72) en la posición 3, a través de una reacción de transmetalación. Este intermediario es un anión fuerte, al cual se le agregará formaldehído para formar el 3-(hidroximetil)-1-p-toluensulfonilpirrol (75). El compuesto (75) se acetilará, y una vez acetilado se va a hacer reaccionar con tribromuro de boro para llevar a cabo una reacción de acilación intramolecular para obtener el 3-acetil-4-(hidroximetil)-1-p-toluensulfonilpirrol (76)<sup>21,22</sup>. Este compuesto se hidroliza con hidróxido de sodio<sup>25,26</sup> para obtener el producto final: el 3-acetil-4-hidroximetil-1-H-pirrol (5), la "Verrucarina E".

ESQUEMA 28



Esta ruta de síntesis ya no fue posible llevarla a cabo, debido a que ya no disponía de tiempo para desarrollarla.

Los resultados experimentales en cuanto a rendimientos para la síntesis de pirroles 3-sustituídos en ambos métodos son muy buenos, y ambos grupos (el triisopropilsilano y el p-toluensulfonilo) orientan la sustitución en el anillo pirrólico hacia la posición 3 debido a que bloquean la posición 2 por efecto estérico, pero difieren en cuanto a la estabilidad de los productos. El pirrol sustituido en la posición 1 con el grupo triisopropilsilano, presenta buena estabilidad en los productos 1-(triisopropilsilil)pirrol (59) y 3-bromo-1-

(triisopropilsilil)pirrol (68), pero comienza a ser lábil en el compuesto 3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (69) y muy inestable en el compuesto 3-acetoximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (71). Este comportamiento se debe a que el grupo triisopropilsilano induce densidad electrónica en el anillo, lo cual puede facilitar la salida de este grupo del anillo pirrólico, y por lo tanto en la reacción siguiente para obtener el 4-acetil-3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol, por lo que no se obtienen resultados satisfactorios.

Con respecto a la síntesis empleando el grupo p-toluensulfonilo en la posición 1 del anillo del pirrol, estos compuestos muestran ser muy estables aún en el medio ambiente; la estabilidad mostrada se debe a que el grupo p-toluensulfonilo es un grupo electroatractor y por lo tanto, estabiliza al anillo heterocíclico, de ahí que sean más estables estos compuestos. Por la misma razón es que se requieren condiciones más drásticas para que el anillo del pirrol sea liberado del grupo p-toluensulfonilo, con respecto a las condiciones requeridas para eliminar el grupo triisopropilsilano.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL.

### Preparación del material.

El material de vidrio se flamea y se mete en la estufa (la cual se encuentra a 136 °C) por lo menos 3 horas antes de usarlo; las jeringas y agujas, no se flamean, pero también se meten a la estufa. Cuando el material va a usarse, se deja enfriar en un desecador bajo atmósfera de argón y al sacar los matraces se les coloca un globo con argón. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna usando como adsorbente sílica gel grado 22, malla 60-200 y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo en las proporciones requeridas. Los productos se caracterizaron por espectroscopía IR y por espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H.

### a) Síntesis del 1-(triiisopropilsilil)pirrol (59).

En un matraz de fondo redondo y con junta esmerilada 14/23 con capacidad de 100 ml, se pesan 0.753 g (0.027 mol) de hidruro de sodio al 60% en una suspensión en aceite, se pasa por el matraz una corriente de argón y se le pone un tapón septum y un globo con argón, se le adicionan 20 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro también bajo atmósfera de argón, se enfría a 0°C y se deja con agitación magnética vigorosa durante 10 minutos y se le adicionan lentamente 2 ml (0.028 mol) de pirrol (12) previamente seco. La mezcla de reacción se deja agitando durante media hora y posteriormente se enfría a -5°C con hielo, se le adicionan 6.1 ml (0.0276 mol) de cloruro de triisopropilsilicio, se deja subir la temperatura hasta la ambiente y se continua agitando una hora. La mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente

se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor; el residuo se destila a presión reducida y se obtienen 5.452 g (0.0244 mol, que representan un rendimiento del 88.213%) del 1-(triisopropilsilil)pirrol (59), que es un aceite incoloro con punto de ebullición de 98°C/3mm Hg. IR. 3102, 1688, 1560, 2946, 2860, 1388, 1180, 1210, 884. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δppm. 6.79 (JHz 2.02, 1.98); 6.3 (JHz 2.16, 1.8); 1.45 (3H); 1.1 (JHz 9.92)

#### **b) Síntesis del 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (68).**

En un matraz de fondo redondo con una junta esmerilada 14/23, con capacidad de 100 ml y previamente seco, se pesan 3.9887 g (0.0178 mol) de 1-(triisopropilsilil)pirrol (59), se tapa con un septum, se le coloca un globo con argón y se le adicionan 20 ml de THF anhidro, se enfría a -78°C con un baño de hielo seco/acetona y se deja con agitación magnética durante 10 minutos. Se le adicionan 3.2 g de NBS (0.01797 mol) y se deja reaccionar durante 3 horas; se deja subir la temperatura hasta la ambiente y se agita durante 30 minutos. Se agregaron 0.5 ml de piridina y 50 ml de hexano, la suspensión resultante se filtra a través de una columna de 10 g de alúmina, el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano. Se obtienen 4.6 g (0.01524 mol, rendimiento del 85.63%) de 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (68). IR. 3102, 1688, 1560, 2860, 1388, 1180, 1210, 884. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δppm. 6.66 (JHz 2.2, 1.4); 6.60 (JHz 2.5, 2.3); 6.21 (JHz 2.7, 2.7); 1.35 (3H); 1.0 (JHz 7.22).

### c) Síntesis del 3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (69).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de juntas esmeriladas 14/23 de 100 ml de capacidad, se pesan 0.921 g (0.0029 mol) de pirrol (68). En una de las bocas se coloca un portatermómetro con un tubo de vidrio y con un globo con argón. La otra boca se tapa con un tapón septum. Se le adicionan 40 ml de THF anhidro, se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona y se deja bajo una agitación magnética vigorosa durante 10 minutos; posteriormente se le adicionan 1.5 ml de n-butillitio (0.0037 mol de una solución 2.5 M en hexano) en un lapso de aproximadamente 2 minutos. Una vez que se termina la adición se deja reaccionar durante 40 minutos más y se deja subir la temperatura hasta la ambiente y se continúa la agitación por 20 minutos. Se burbujea formaldehído gaseoso durante 10 minutos mediante una manguera que se conecta al tubo de vidrio y en el tapón septum se coloca un globo con argón y una aguja para liberar presión, después se coloca nuevamente el globo que tenía el tubo de vidrio y se deja bajo agitación durante una hora. Se pone un refrigerante en posición de reflujo y se le adicionan 0.5 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10%, se filtra el paraformaldehído residual de la reacción, el disolvente del filtrado se elimina por destilación al alto vacío y el producto se purifica por cromatografía en columna (eluyente hexano-acetato de etilo 80/20) para obtener 0.734 g (0.0031 mol, rendimiento del 95.07%) de 3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (69). IR. 1660, 1564, 2946, 2860, 1386, 1156, 3352, 1288, 884. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ ppm. 6.76 (1H); 6.73 (1H); 6.3 (1H); 4.6 (2H); 1.43 (4H); 1.1 (18H).

#### **d) Síntesis del 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70).**

En un matraz de fondo redondo de una boca con junta esmerilada 14/23, con capacidad de 100 ml y previamente seco, se pesan 1.035 g ( 0.0033 mol) de pirrol (68), se le pone atmósfera de argón y se tapa con un tapón septum y se le adicionan 40 ml de THF anhidro, se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  con hielo seco/acetona y bajo una agitación magnética vigorosa se le agregan 1.5 ml (0.0037 mol) de n-butillitio (solución 2.5 M en hexano) en un lapso de 2 minutos y se deja la mezcla de reacción en éstas condiciones durante 45 minutos, al cabo de los cuales se le agregan 0.2 ml (0.011 mol) de agua deuterada y se continua la reacción durante media hora. Al término de esta, se deja subir la temperatura hasta la ambiente y se deja en agitación media hora mas. Al término de este tiempo, se le adicionan por medio de un refrigerante 0.5 ml (aproximadamente) de una solución de cloruro de amonio al 10%.

La mezcla de reacción se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente obteniéndose 0.682g (92%) de 3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol (70). IR. 3102, 1688, 1560, 2946, 2860, 1388, 1180, 1210, 884. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ ppm. 6.7 (JHz 3.3); 6.25 (7.5, 2.5); 1.4 (3H); 1.1 (JHz 9).

#### **e) Síntesis del 3-acetoximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (71).**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se pesan 0.6 g (0.00236 mol ) de 3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (71) y se le agregan 5 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón y bajo agitación magnética se agregan 0.1 ml de piridina y 0.3 ml de anhídrido acético ( 3 mmol ) y se deja en agitación

durante una hora; la mezcla de reacción se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se separan las fases y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío; el producto se purifica por cromatografía en columna ( eluyente hexano:acetato de etilo 98/2 ) y se obtienen 0.6263 g (0.00235 mol, rendimiento del 89.87% ) de 3-acetoximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (71). IR. 3138, 1566, 1466, 2948, 2868, 1380, 1738, 1244, 1244, 884. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δppm. 6.7 (JHz 6, 5.4); 6.21 (JHz 2.7, 2.7); 4.9 (2H); 1.95 (3H); 1.3 (3H); 1.0 (JHz 9).

#### **f) Síntesis del 4-acetil-3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (62).**

En un matraz de bola de 50 ml de capacidad con una junta esmerilada 14/23, se pesan 0.5 g (0.001739 mol) de 3-acetoximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol (71), se le agregan 20 ml de cloruro de metileno anhidro y se deja con vigorosa agitación magnética bajo atmósfera de argón durante 5 minutos y se le adicionan lentamente 0.3 ml (0.44g, 0.00175 mol) de tribromuro de boro. Para detener la reacción, se le añade, gota a gota, una solución de bicarbonato de sodio al 5% a través del refrigerante hasta que deje de desprender anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>): la fase orgánica se separa de la acuosa, se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente por destilación al alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna. Para este experimento, no se pudo aislar el compuesto puro, por lo tanto no se menciona el rendimiento.

#### **g) Síntesis del 1-(paratoluensulfonil)pirrol (72).**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad con una junta esmerilada 14/23, se pesan 0.7 g (0.029 mol) de hidruro de sodio al 60% y se le

agregan 30 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se deja con agitación magnética bajo atmósfera de argón en un baño de hielo durante 10 minutos. Se le agregan, gota a gota, 2 ml (0.283 mol) de HI-pirrol (12), se le coloca una aguja para liberar presión y se deja en agitación por 30 minutos; después de este tiempo se le añaden poco a poco 5.1 g (0.0267 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo, se deja que suba la temperatura hasta la ambiente y se deja reaccionar durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de hielo/agua y se separan las fases; la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor. El sólido resultante se recrystaliza en etanol dando 5.65 g (0.025 mol, 90.3% ) de 1-(paratoluensulfonil)pirrol (72) con un punto de fusión de 97 °C. IR. 3141, 3048, 1594, 1536, 1496, 1457, 812, 756, 588, 2919, 1362, 1170, 1308. RMN-<sup>1</sup>H δ(ppm) 7.71 (2H), 7.29 (2H), 7.15 (2H), 6.27 (2H), 2.38 (3H).

### 3-acetil-1-(p-toluensulfonil)pirrol (73).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad de una boca con junta esmerilada 14/23, se pesan 0.71 g (0.005343 mol) de tricloruro de aluminio, el matraz se tapa con un tapón septum, se le coloca un globo con argón y se le añaden 20 ml de cloruro de metileno seco, y bajo agitación magnética vigorosa se le adicionan 0.4 ml (0.0056 mol) de cloruro de acetilo a temperatura ambiente y se deja bajo agitación vigorosa durante 10 minutos; se le agrega, lentamente, una solución de 1.13 g (0.005 mol) de 1-(paratoluensulfonil)pirrol (72) en 10 ml de cloruro de metileno y se deja reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en 20 ml de una mezcla de hielo-agua. Se separan las fases y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío

en un rotavapor y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 90/10 para obtener 1.218 g (0.005009 mol, rendimiento del 98.1%) de 3-acetil-1-(p-toluensulfonil)pirrol (73), con un punto de fusión de 74-75 °C. **IR.** 3125, 3050, 1595, 1545, 1485, 820, 674, 599, 589, 536, 2919, 1172, 1370. **RMN-<sup>1</sup>H.**  $\delta$ (ppm). 7.82 (2H), 7.73 (1H), 7.35 (2H), 6.68 (1H), 6.14 (1H), 2.42 (3H), 2.40 (3H).

## 6. CONCLUSIONES.

- No se logró llevar a cabo la síntesis del compuesto natural llamado Verrucarina E debido a que el intermediario (71), resultó ser muy lábil.
- Se logró la síntesis de dos compuestos (pirroles 70 y 71) no descritos en la literatura.
- El método empleado en la primera síntesis propuesta hace uso del grupo (triisopropilsilano) para obtener pirroles 3-sustituídos, el cual dió resultados satisfactorios hasta la síntesis del pirrol (71) en donde se obtuvo un rendimiento global del 64.53%. Sin embargo, en algunos de los compuestos este grupo protector da cierta inestabilidad ya que funciona como electrodonador por efecto inductivo.
- La segunda ruta de síntesis hace uso del grupo (1-p-toluensulfonilo), la cual promete ser una buena opción para la síntesis de pirroles 3-sustituídos, y la cual es propuesta en la segunda alternativa. Esta ruta sintética no se pudo terminar por cuestiones personales de tiempo para continuar trabajando en el laboratorio.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Katritzky, A., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4, part. 3, 370-376, Pergamon Press, England 1984.
2. Jones, R. A., Bean, G. P., *The Chemistry of Pyrroles*, 34-50, 58-67, 78-79, Pergamon Press.
3. Barton D. and Ollis D., *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, V 4, 282-283, 296-300, Pergamon Press, England 1979.
4. Sandoz Ltd., Swiss Appl. Jan., 12, 30, 1962. *Chem. Abs.* 60, 10485b, 1964.
5. E. Härrí, W. Loeffler, H. P., *Helv. Chim. Acta*, 45., 839-853, 1962.
6. E. Fetz, Ch. Tamm., *Helv. Chim. Acta*, 49, 349-359, 1966.
7. Albert Gossauer, Klaus Sull., *Helv. Chim. Acta*, 59, 1698-1705, 1976.
8. P. Pfäffli, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, 52, 19421, 1969.
9. Speranza, Maurizio., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1177-1178, 1981
10. Angelini Giancarlo, Lilla Gaetano., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7091-7098, 1982.
11. M. Speranza. et.al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, 1481, 1983.
12. Gilow, H. M., Burton, D. E., *J. Org. Chem.*, 46, 2221-2225, 1981.
13. Aiello, E. : et. al.; *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 977, 1982.
14. H. D. M. Young, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 219, 1943.
15. H. Fischer. *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 202, 1942.
16. Dayani, M. J., *USP Pat.* 4, 388, 468, 1983, *Chem Abst.* 99, 105121m, 1983
17. Loader, C. E., Anderson, H. J., *Can. J. Chem.*, 59, 2673-2676, 1981.
18. Carson, J., Davis, N. M., *J. Org. Chem.*, 46, 839-843, 1981.
19. Hiraoka, H., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1306, 1970.

20. Carmona, O., Greenhouse, R., *J. Org. Chem.*, 45, 5336-5339, 1980.
21. P. Papadopolus, N. F. Haidar, *Tetrahedron Lett.*, 14, 1721-1723, 1968.
22. Ru Xun Xu, Hugh J. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4899-4900, 1981.
23. Joshua Rokach, Pierre Hamel, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4901-4904, 1981.
24. Brian L. Bray, Peter H. Mathies, *J. Org. Chem.*, 55, 6317-6328, 1990.
25. Joseph M. Muchowski, *Helv. Chim. Acta*, 67, 1168-1173, 1984.
26. Patrick W. Shum, Alan, P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6785-6788, 1990.
27. Joseph M. Muchowski, Dennis R. Solas, *Tetrahedron Lett.*, 24, 33, 3455-3456, 1983.
28. Alan P. Kozikowski, Xue-min Cheng, *J. Org. Chem.*, 49, 3239-3240, 1984.
29. Alvarez Alejandro, Guzmán Angel, *J. Org. Chem.*, 57, 1653-1656, 1992.
30. Brian L. Bray, Joseph M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, 53, 6115-6118, 1988.
31. Charles W.; et. al., *Tetrahedron Lett.*, 35, 3905, 1994
32. Charles W.; et. al., *Tetrahedron Lett.*, 35, 6271, 1994
33. Geoffrey, A. Cordell, *J. Org. Chem.*, 40, 3161-3169, 1975.

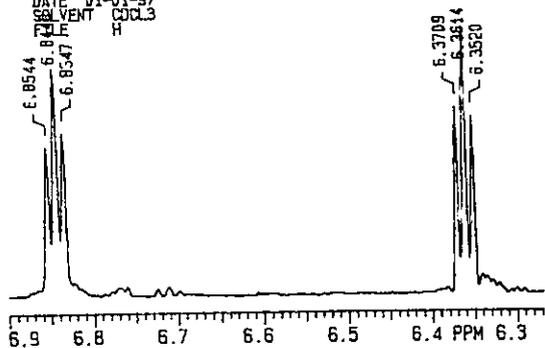
## 8. ANEXO I

### ESPECTROS.

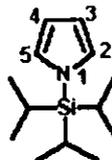


FIDEL G.T. PIRROL-2

EXP PULSE SEQUENCE: S2PUL  
DATE: 01-01-97  
SOLVENT: CDCl3  
FIDEL G.T.

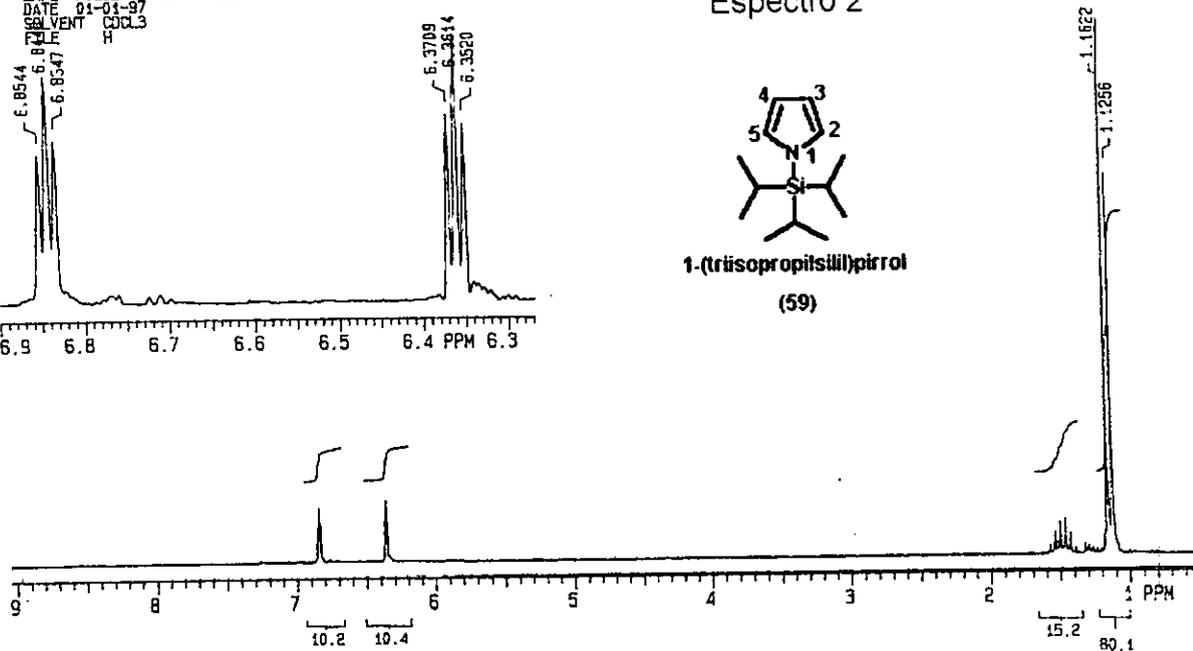


Espectro 2

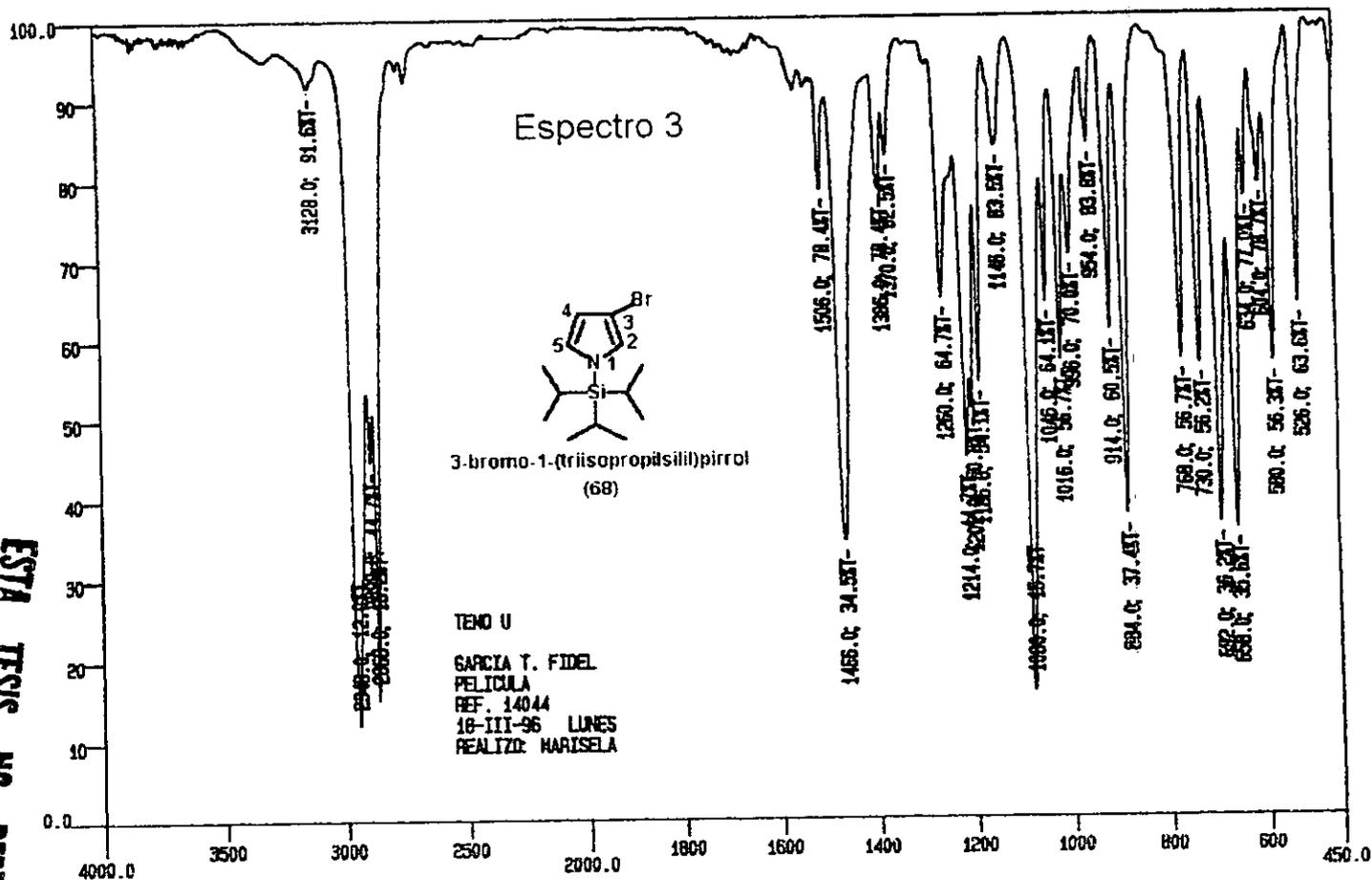


1-(trisopropilsilil)pirrol

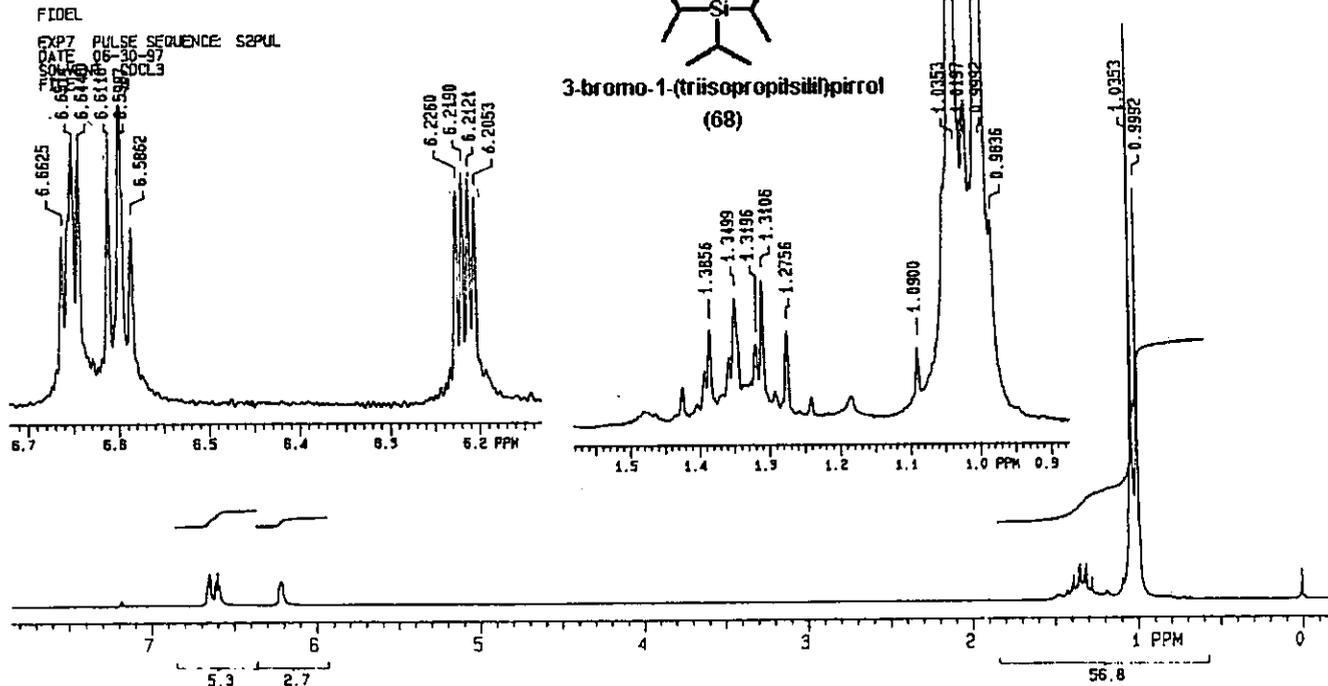
(59)

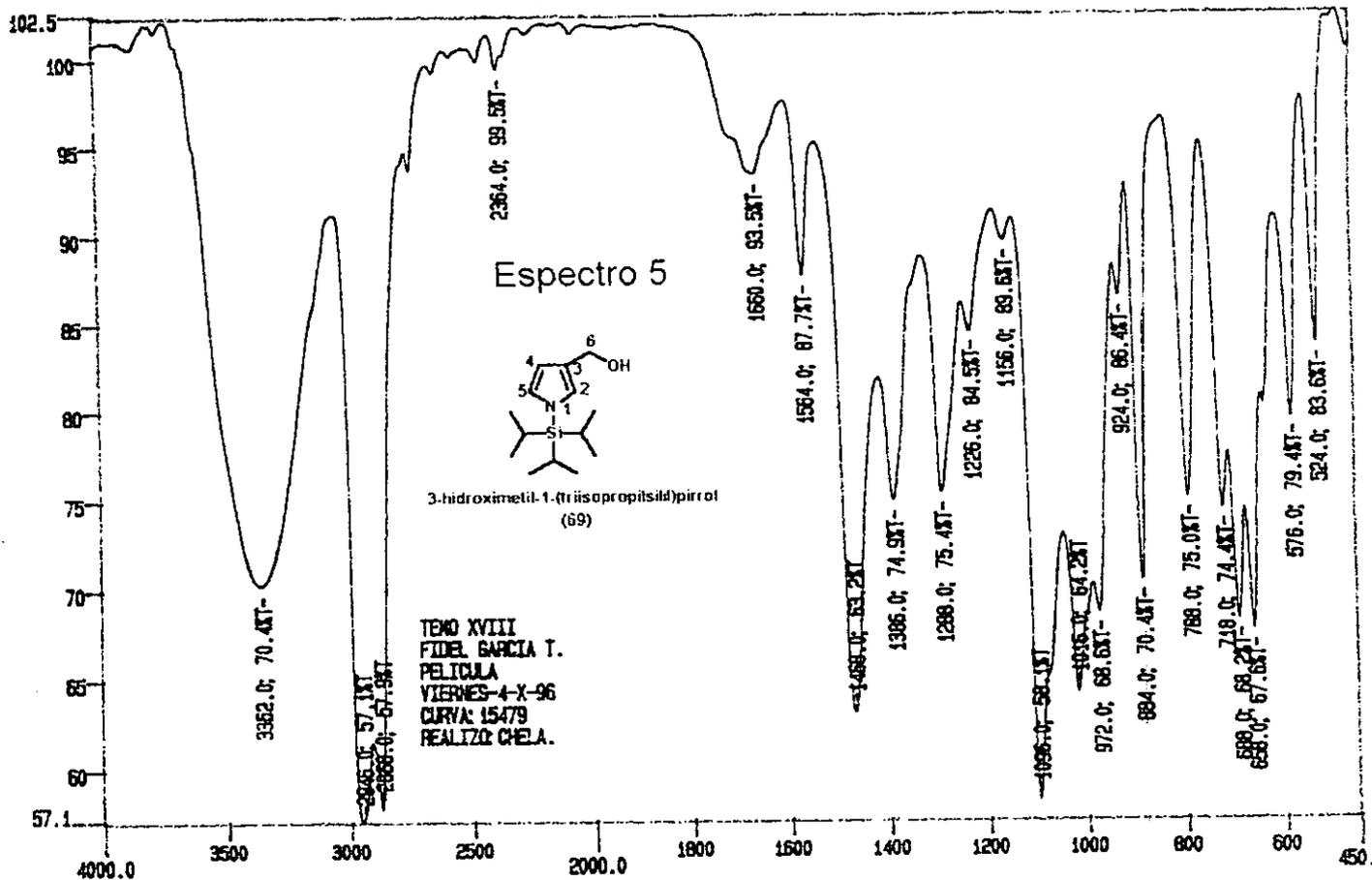


ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



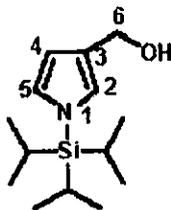
# Espectro 4



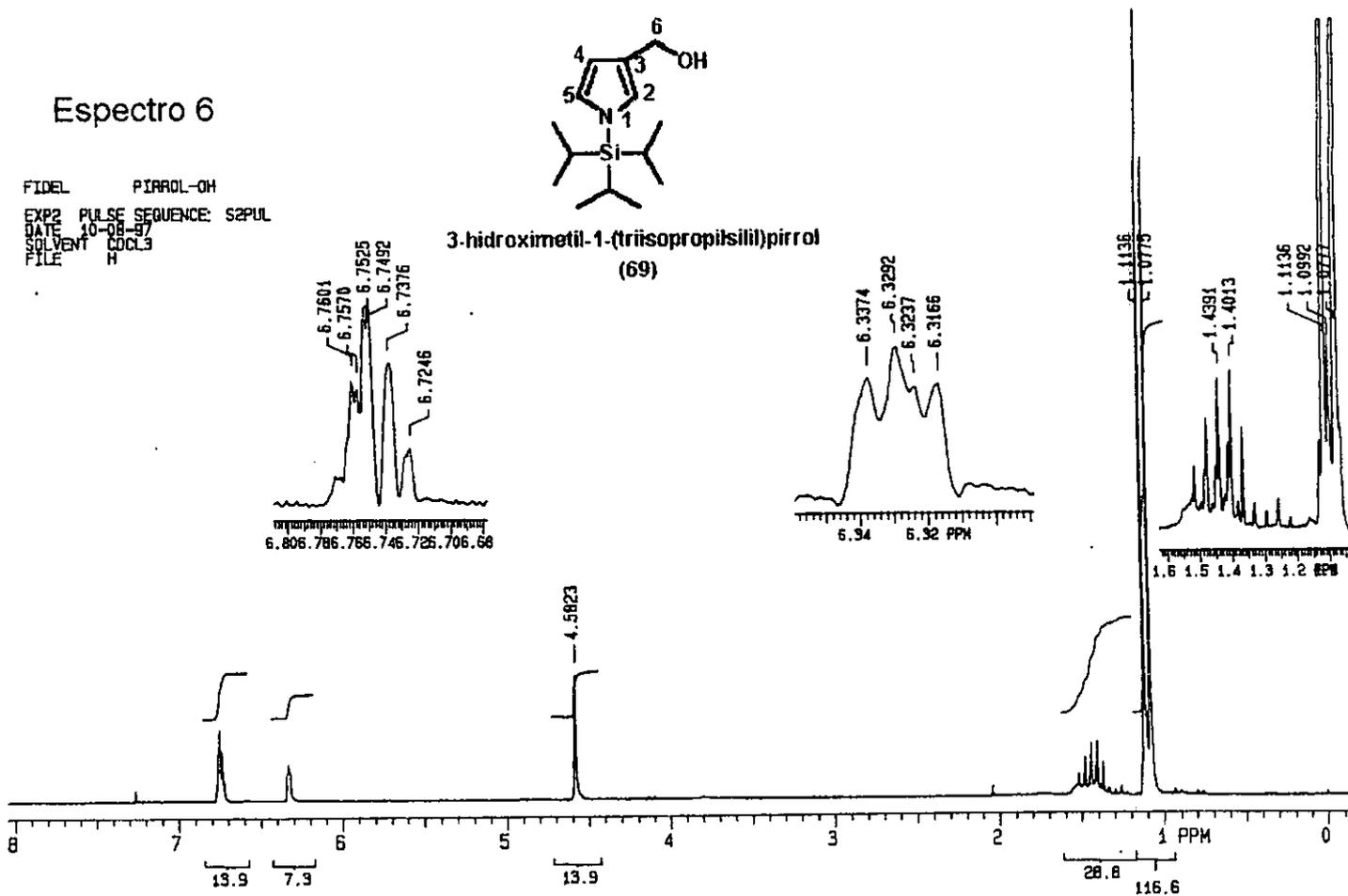


# Espectro 6

FIDEL PIRROL-OH  
 EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
 DATE 10-08-97  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE H



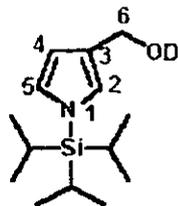
3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol  
 (69)



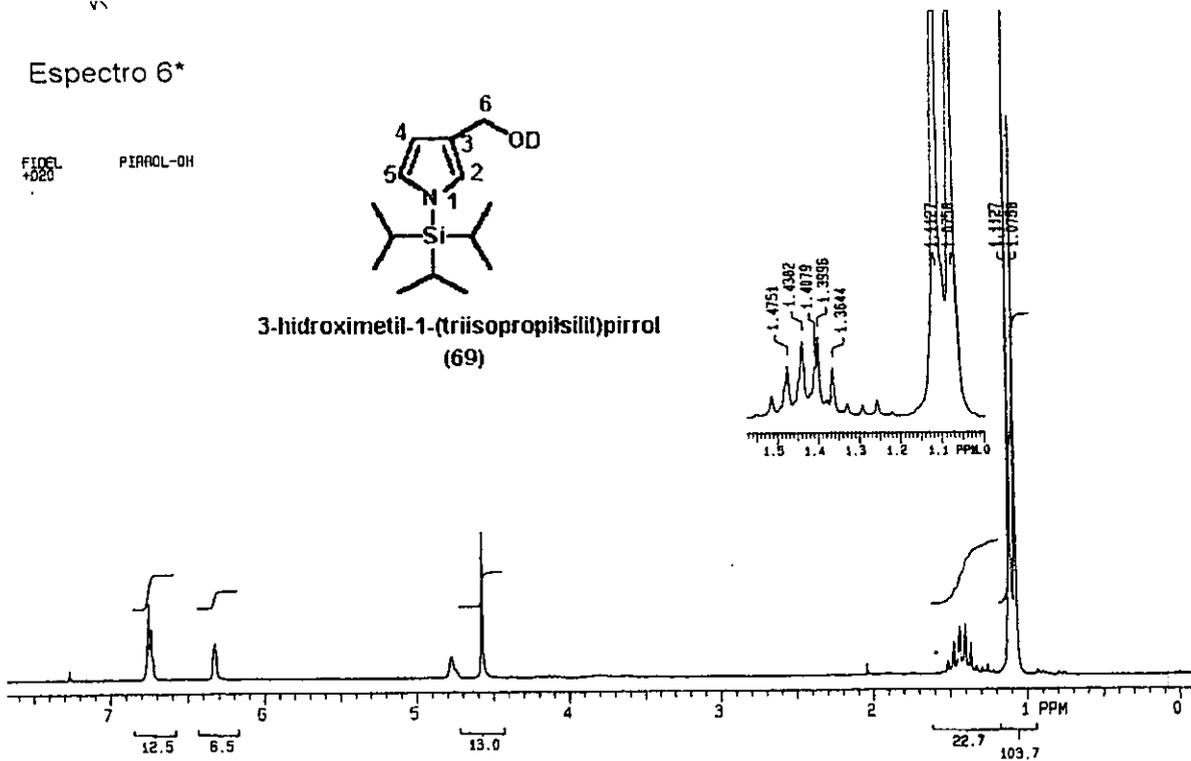
Espectro 6\*

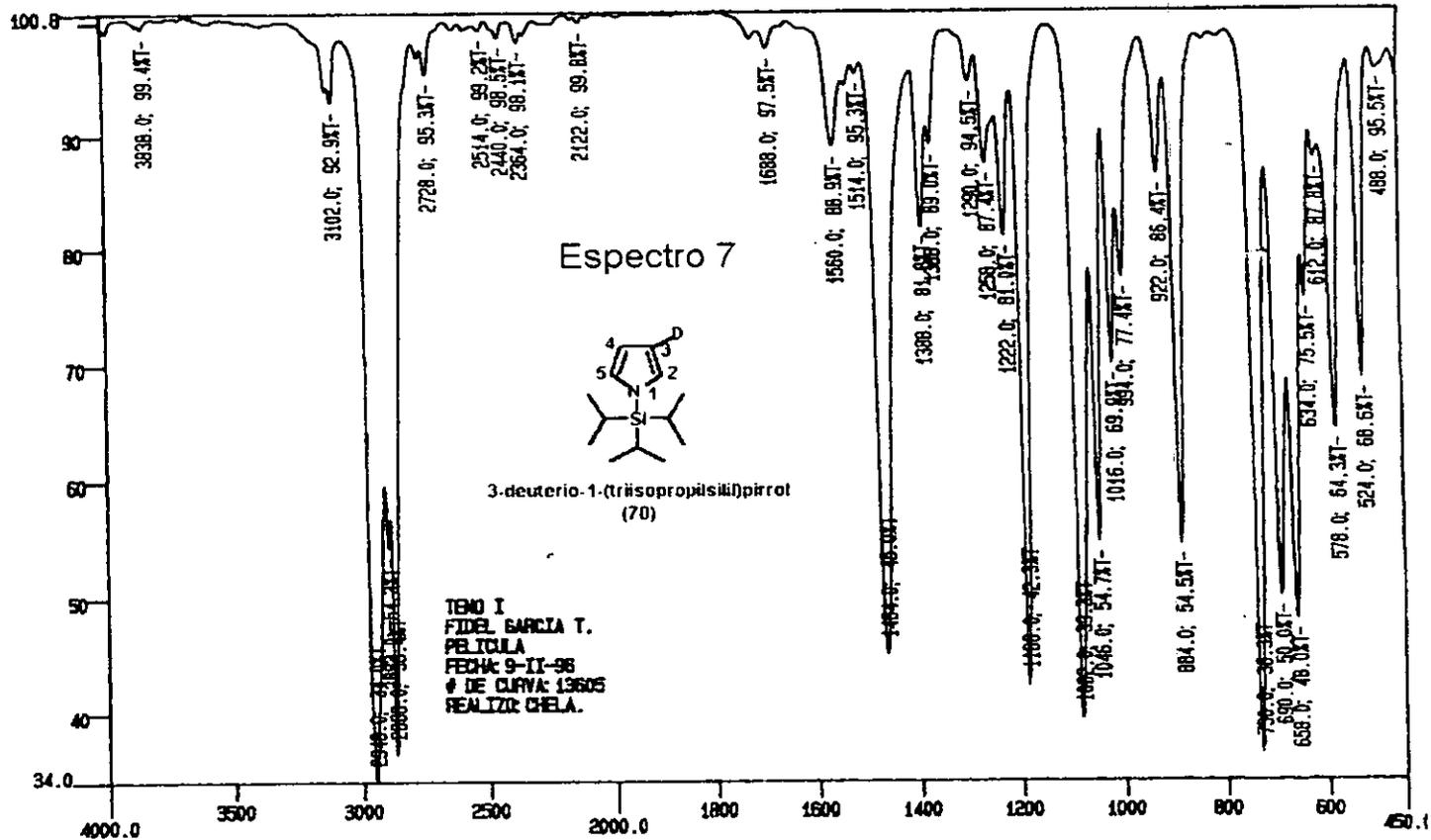
FIDEL  
+020

PIRROL-OH

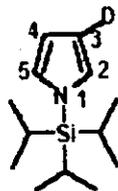
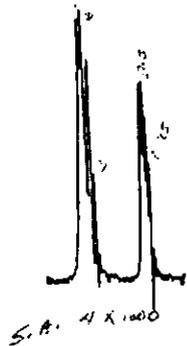


3-hidroximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol  
(69)

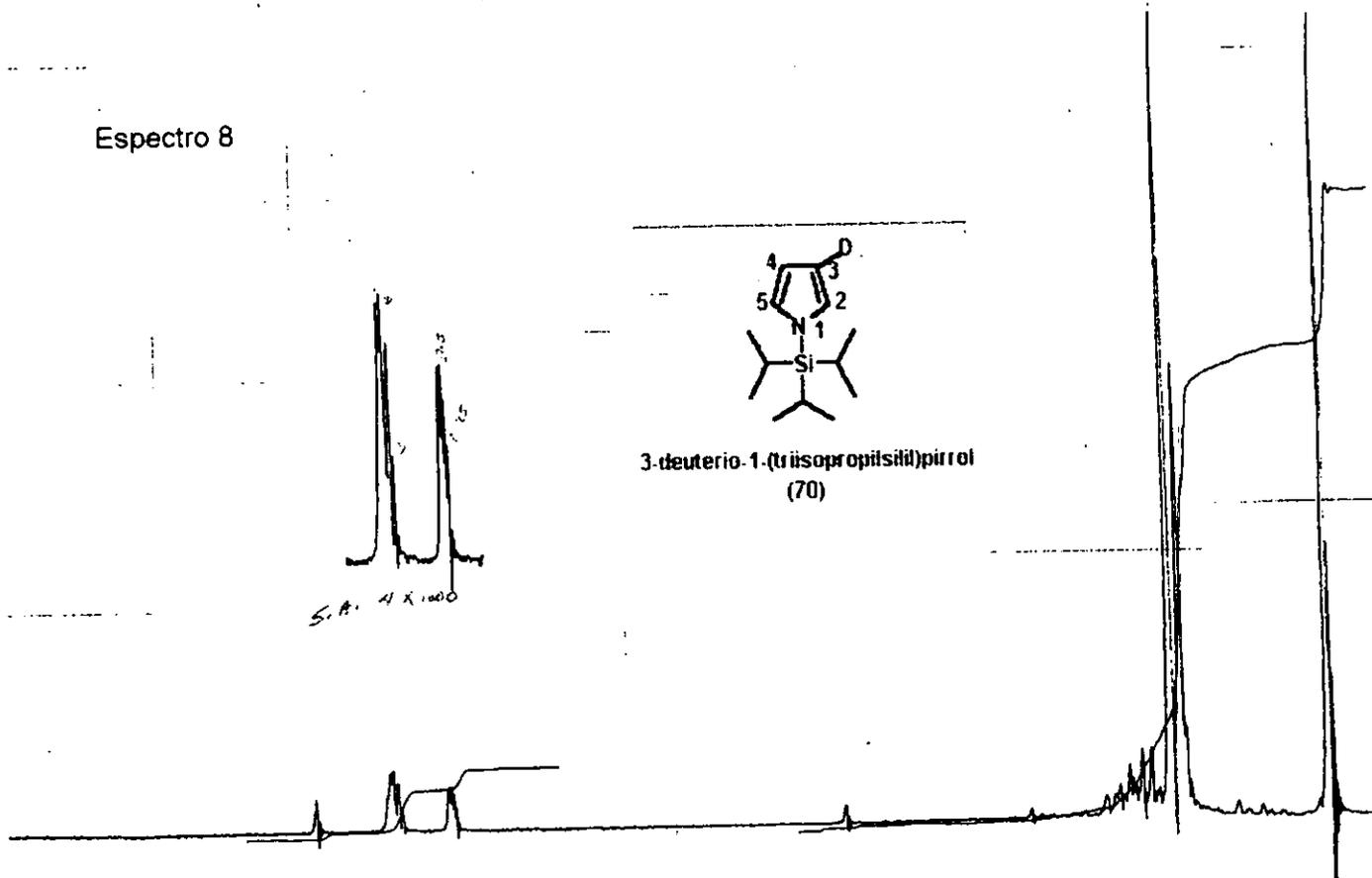


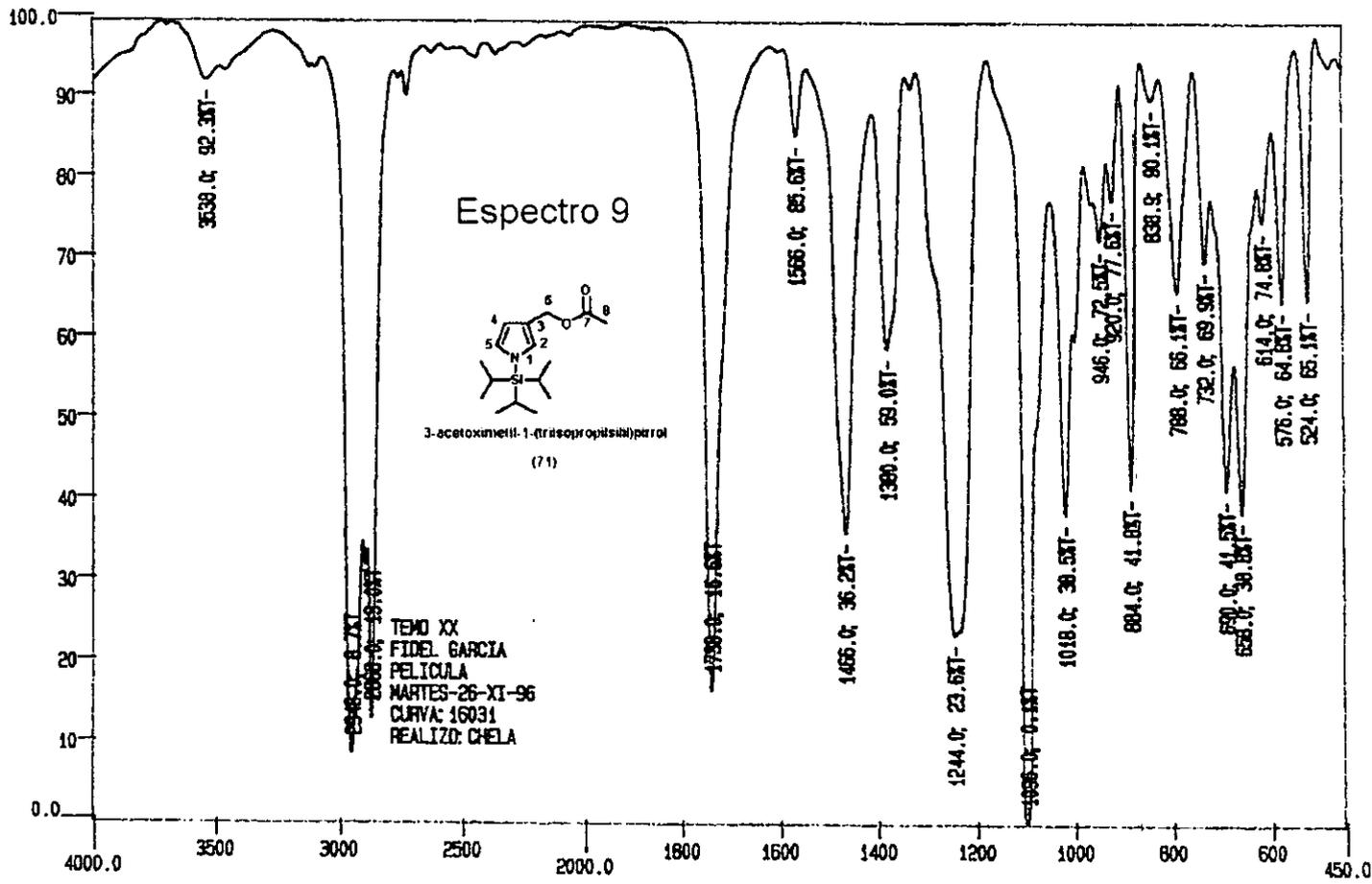


Espectro 8

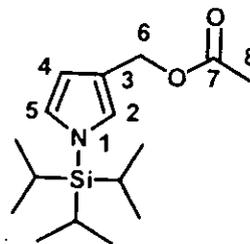


3-deuterio-1-(triisopropilsilil)pirrol  
(70)

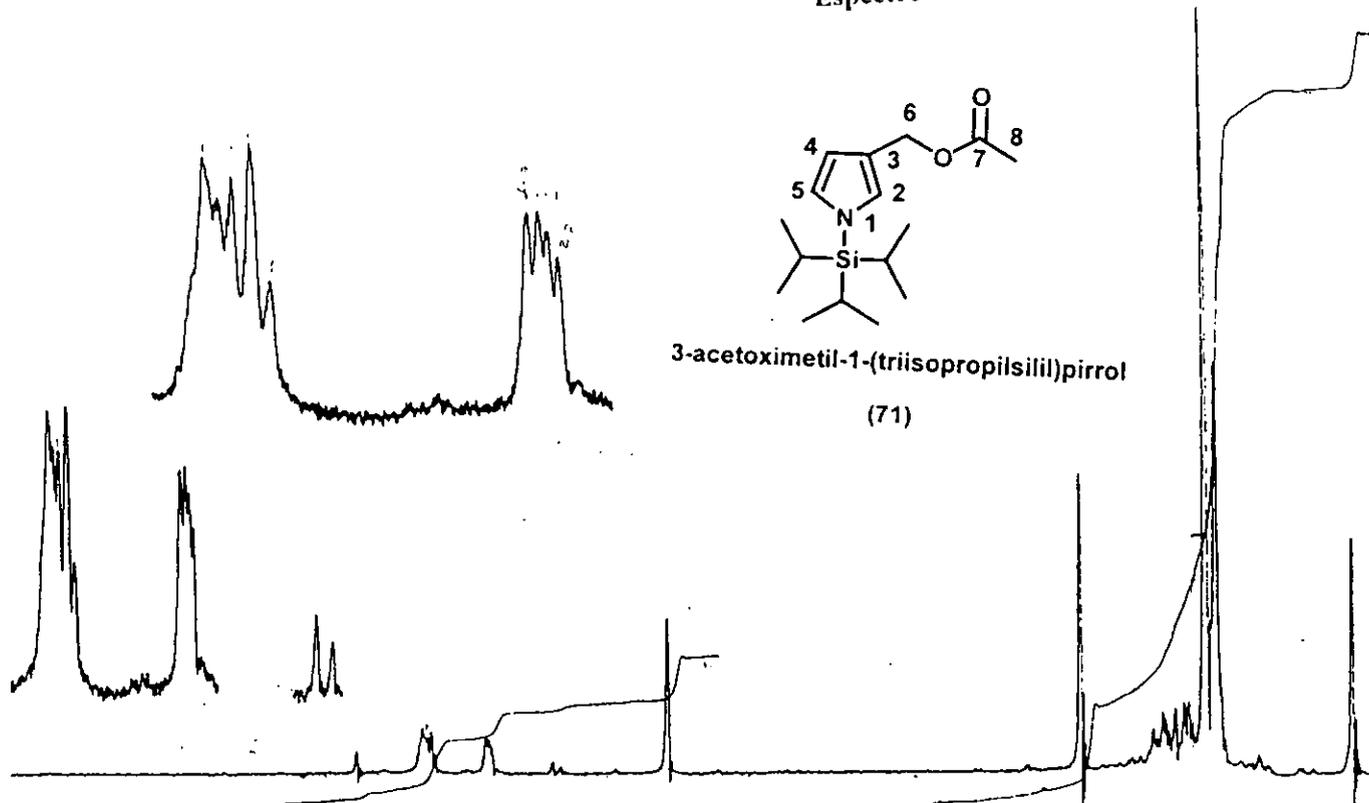


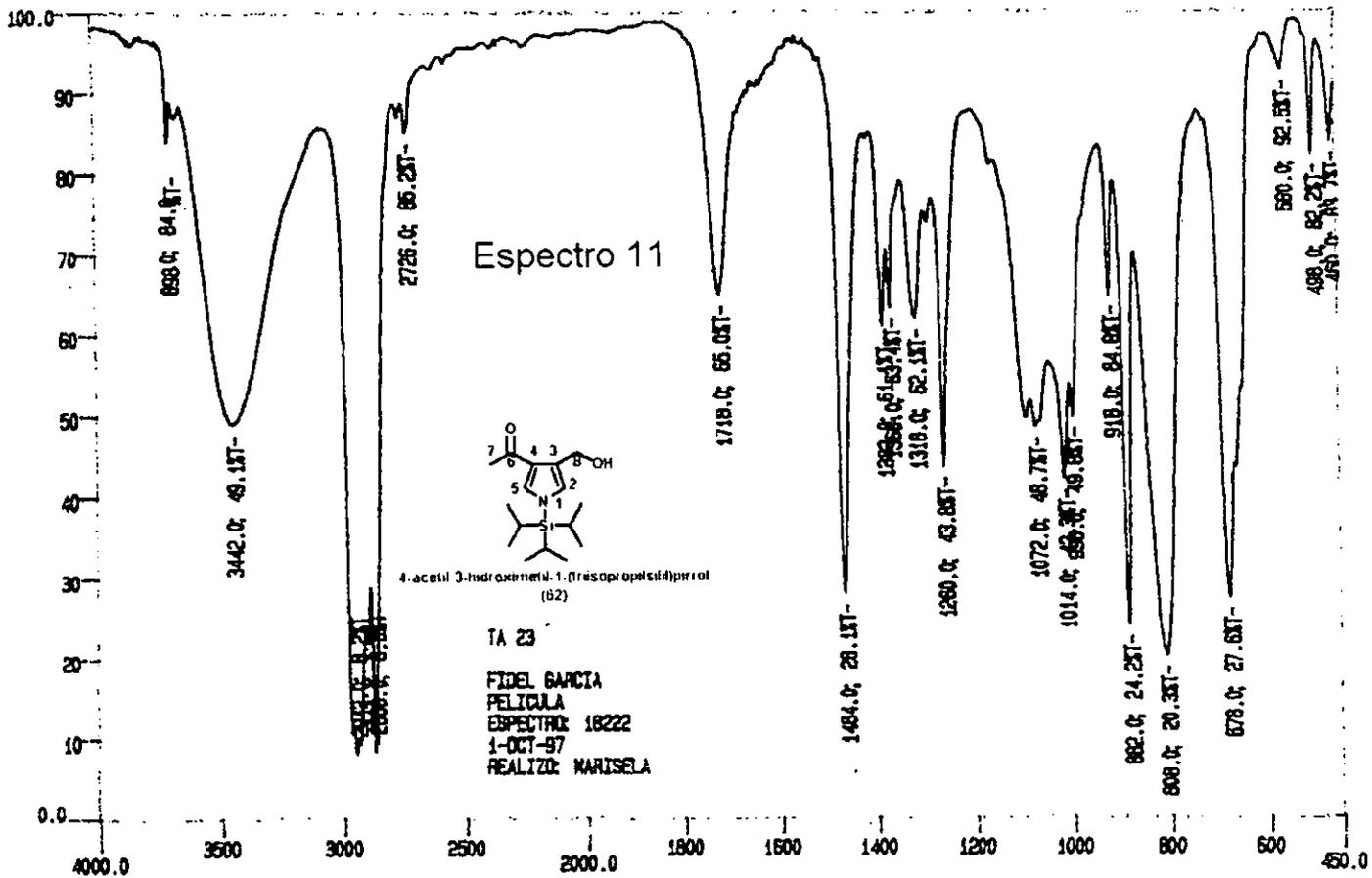


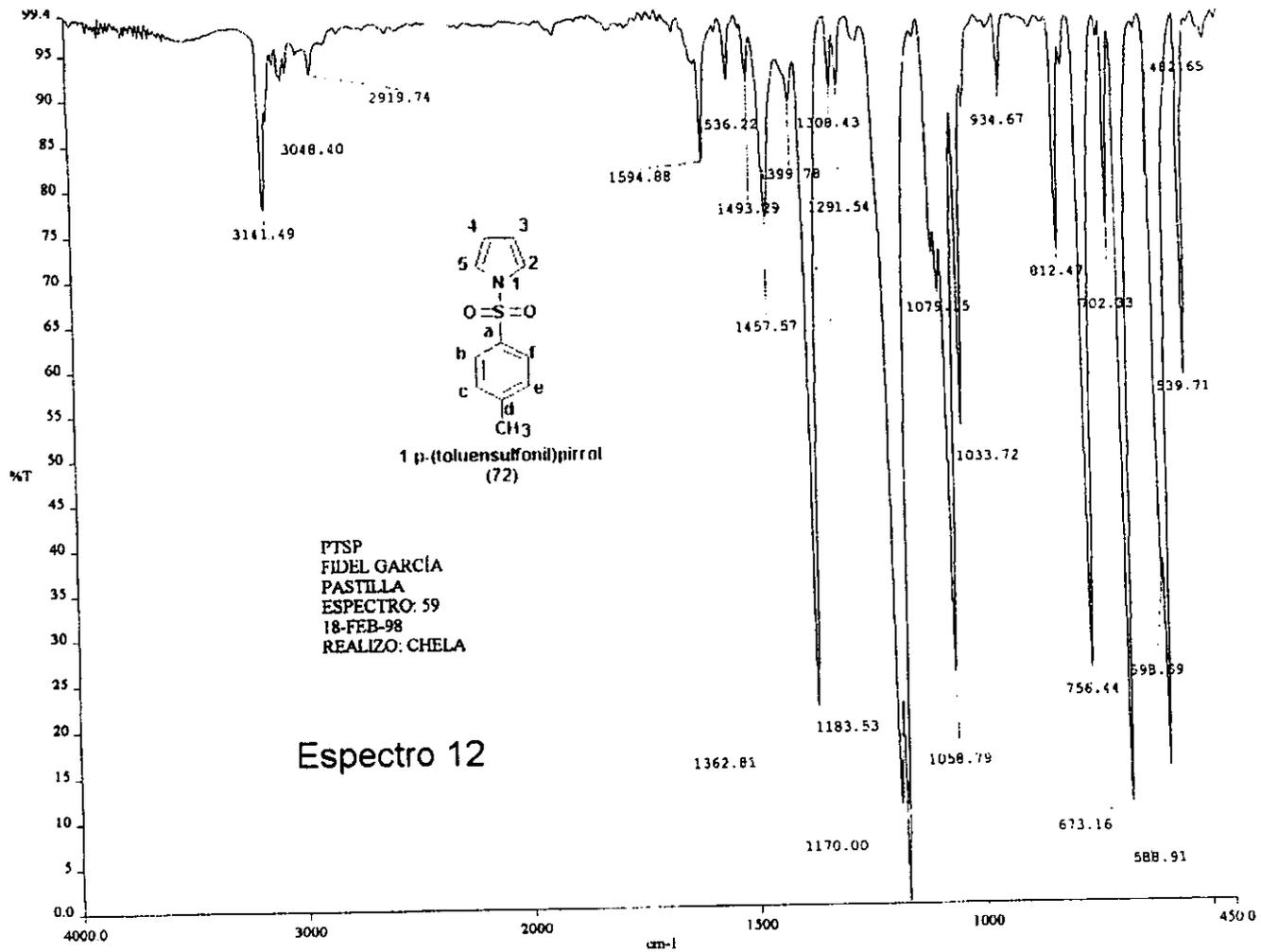
Espectro 10



3-acetoximetil-1-(triisopropilsilil)pirrol  
(71)



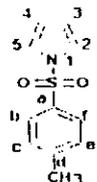




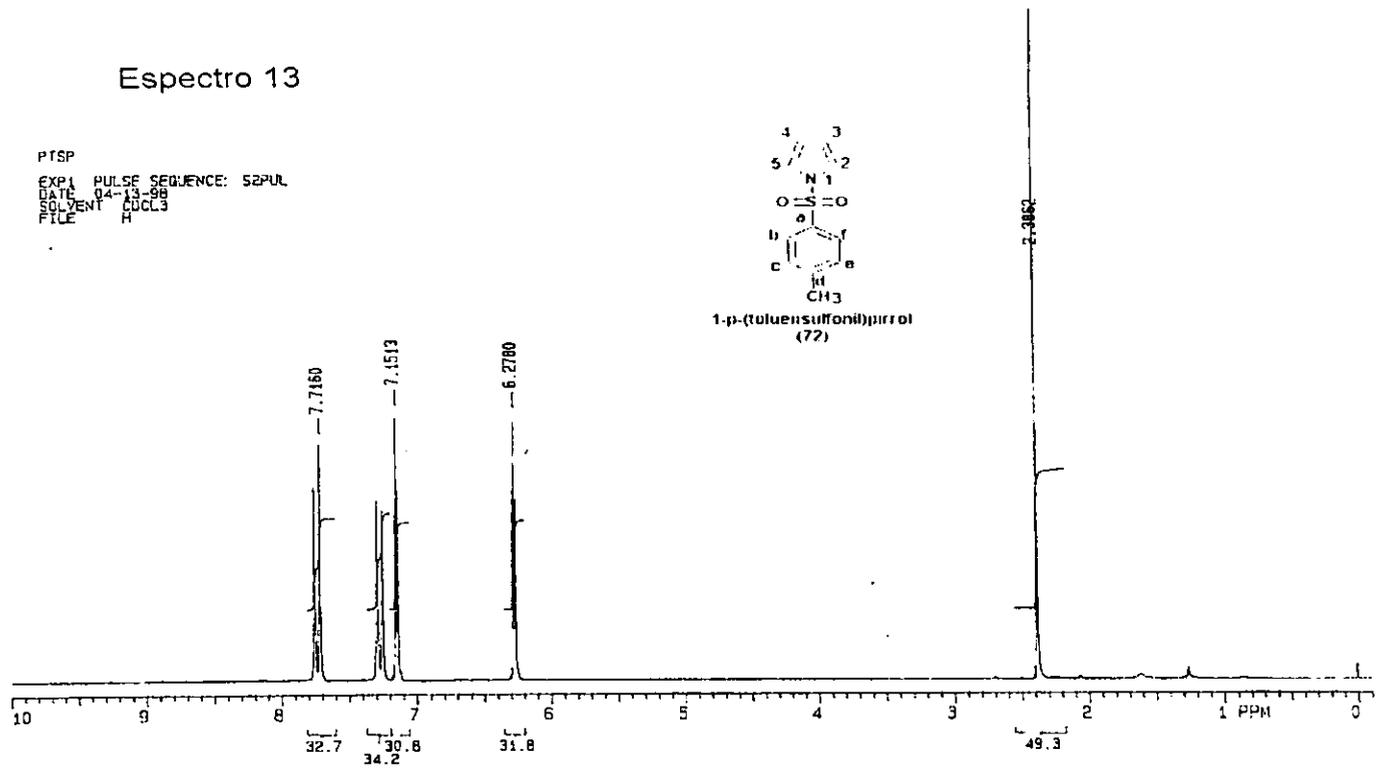
# Espectro 13

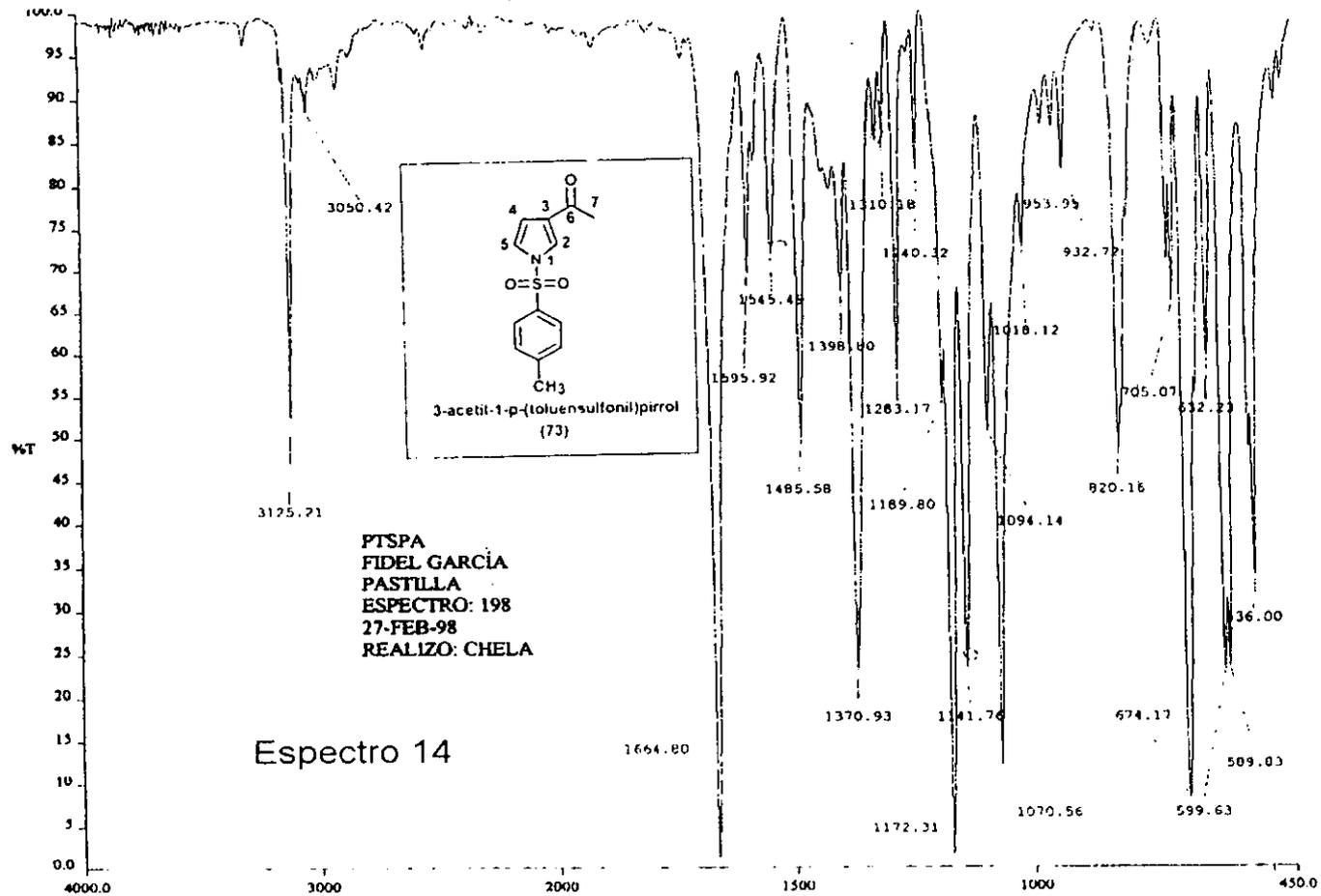
PTSP

EXPL PULSE SEQUENCE: 52PUL  
DATE 04-13-98  
SOLVENT CDCL3  
FILE H



1-p-(toluenesulfonyl)pyrrol  
(72)





# Espectro 15

PTSPA

EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
DATE 04-13-98  
SOLVENT COCL3  
FILE H

