

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA ⁹
DE MEXICO

2ej

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE PIRROLES
3,4-DIFENILSUSTITUIDOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A :
Q. NIDIA PAULINA VILLALVA SERVIN



MEXICO, D. F.

1999

273494

TESIS CON
ALLA 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 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 : Dr. Eugene Bratoeff Titeff
Primer vocal : Dra. Gloria Pérez Cendejas
Secretario : Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer Suplente : Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Segundo Suplente : Dr. Roberto Martínez

El presente trabajo se realizó en
Laboratorio 203 de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química. UNAM

Sustentante:



Q. Nidia Paulina Villalva Servín

Asesor:



M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Asesor Interno:



Q. Fernando León Cedeño

DEDICATORIAS

Con cariño, dedico esta tesis a las siguientes personas. Porque...

- AASG: Mi origen, motivación y razón. De esto si eres totalmente responsable.
MAVS: Mi segunda ma y siempre dispuesta a compartir todo.
VVS : Lejos o cerca, un ejemplo y apoyo.
RVS : Es feliz y trata de que lo seas.
PVS : En su turno fue ejemplar. Cay para nosotros y nos sigue cuidando
LVS : Nuestro pacto es un cariño sin cuestionamientos, ni razones.
Es ánimo y fuerza a pesar de todo y para todos.
MAGS: En silencio el cariño también existe.
AldelaOR: Es una de nosotros.
SHM : Sabe reír contigo.
ARZ : Nos enseña las coreografías.
JMJR : Me enseñó a decir cursilerías.
MMA : Amigas, cómplices y confidentes.
MEMY Cambiaron las situaciones y problemas, pero no nuestra amistad.
HGO : Es normal sufrir, portarse mal y vivir.

Una dedicatoria muy especial a ocho personitas que crecen, te hacen feliz y te dan satisfacciones sin ningún aviso: SNHV, DVHV, IAV de la O, OLV de la O, AARV, AAOV, EARV y DLVG.

A un cacho muy chiquillito, 13, una guerra de pestañas, dos silbidos que se unen, no sé.

Y por supuesto; muchas gracias:

A FLC por sus consejos, regaños, amistad y dejarme usar su más preciado tesoro. Mi Maestríto

A JMMS, GPC y GG de la M, por su ayuda y consejos.

A PJNH y RAO por su excelente ejemplo.

A mis viejos "hermanitos del 203", a mis compañeros consentidores de Quiessa y a los de "la Unidad" con destino Toluca-México, y divertidas escalas.

A todos mis amigos de "donde nadie puede ser más feliz".

A mis compañeras del 10-202

A Conacyt, USAI y Tori.

A mi Universidad, la mejor.

A todas las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo con una palabra de ánimo, un consejo, un cómo vas, e incluso con una copia, un engargolado, un sobre, una placa o una llamada.

INDICE

1. RESUMEN	... 1
2. INTRODUCCION	... 2
3. ANTECEDENTES	... 8
3.1 Preparación de pirroles 3,4-disustituídos a partir de productos naturales.	... 8
3.2 Síntesis de pirroles 3,4-disustituídos a partir de compuestos derivados del etilenacetal del propanal.	... 10
3.3 Síntesis de pirroles a partir de cetonas β -alquilaminosustituídas.	... 14
3.4 Síntesis de pirroles a través de la reacción de Diels-Alder.	... 17
3.5 Síntesis de pirroles a partir del 2,5-bis(1,3-benzoditiol-2-il)pirrol.	... 20
3.6 Síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos a partir del 3,4-dibromo-1-{tris(1-isopropil)silil}-1H-pirrol.	... 22
3.7 Síntesis de pirroles a partir de β -nitroestirenos y α,β -nitroestirenos.	... 25
3.8 Ruta sintética propuesta en el presente trabajo para obtener pirroles 3,4-diarilsustituídos.	... 26
4. OBJETIVOS	... 28
5. RESULTADOS Y DISCUSION	... 29
5.1 Formación de nitrilos α,β -insaturados. Reacción de Knoevenagel.	... 29
5.1.1 2,3-Difenilpropenonitrilo	... 32
5.1.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo	... 35
5.1.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo	... 38
5.2 Formación de los derivados del succinonitrilo. Adición-1,4 (Michael).	... 41
5.2.1 2,3-Difenilsuccinonitrilo	... 43
5.2.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo	... 46
5.2.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo	... 49
5.3 Reducción y ciclación. Reacción de Paal-Knorr.	... 52
5.3.1 3,4-Difenilpirrol	... 56
5.3.2 4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol	... 58
5.3.3 3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol	... 61
5.3.4 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol	... 64
5.3.5 1-(1-Metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol	... 68

6. CONCLUSIONES	...72
7. PARTE EXPERIMENTAL	...73
7.1.1 2,3-Difenilpropenonitrilo	...73
7.1.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo	
7.1.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo	
7.2.1 2,3-Difenilsuccinonitrilo	...77
7.2.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo	
7.2.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo	
7.3.1 3,4-Difenilpirrol	...81
7.3.2 4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol	
7.3.3 3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol	
7.4.1 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol	...85
7.4.2 1-(1-Metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol	
8. BIBLIOGRAFIA	...88

1. RESUMEN

En la presente tesis, se realizó la síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos mediante una ruta sintética que no había sido reportada para tales fines, la cual implica la obtención de intermediarios 2,3-diarilpropenonitrilos, que dan lugar a los 2,3-diarilsuccinonitrilos correspondientes.

La reducción de los grupos nitrilo, se realizó empleando DIBAL-H para dar lugar al compuesto 1,4-dicarbonílico, el cual, al ser tratado bajo condiciones de la reacción de Paal-Knorr y empleando amoníaco o una amina primaria (metilbencilamina) dio lugar al pirrol deseado, con la opción adicional de obtener pirroles 3,4-disustituídos ó 1,3,4-trisustituídos.

2. INTRODUCCION

El pirrol, desde su aislamiento en 1834 por Runge y su posterior síntesis en 1857 por Anderson,¹ es de gran interés en la química heterocíclica debido a que los derivados del mismo se encuentran en algunos productos naturales, así mismo están presentes en diversos compuestos con actividad biológica.

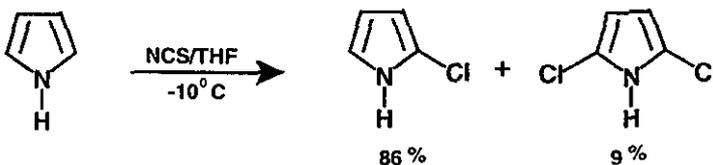
Esto ha motivado al desarrollo de nuevas rutas de síntesis, o en su caso aplicar y optimizar las ya existentes, para obtener un gran número de derivados, mediante la introducción de distintos sustituyentes en todas las posiciones del anillo del pirrol.

Reacciones de Sustitución Electrofilica Aromática.

En las reacciones de sustitución electrofilica aromática se obtienen los siguientes resultados.

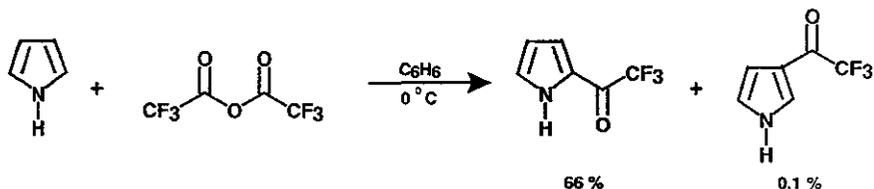
1. Halogenación.

Cuando se hace reaccionar al anillo del pirrol en presencia de un agente halogenante como la N-clorosuccinimida (NCS), empleando como disolvente tetrahidrofurano (THF), los productos que se obtienen son los siguientes.



ESQUEMA 1

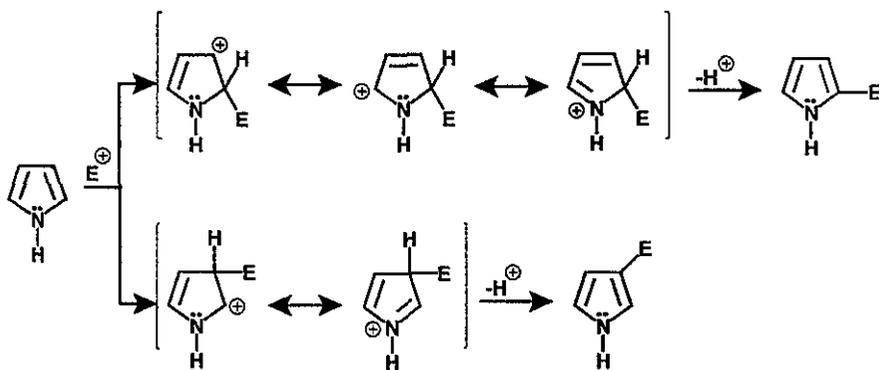
2. Cuando se hace reaccionar el anillo del pirrol con anhídrido trifluoroacético, empleando como disolvente benceno, se lleva a cabo una reacción de acilación para obtener el 2-trifluoroacetilpirrol y el 3-trifluoroacetilpirrol. Esquema 2



ESQUEMA 2

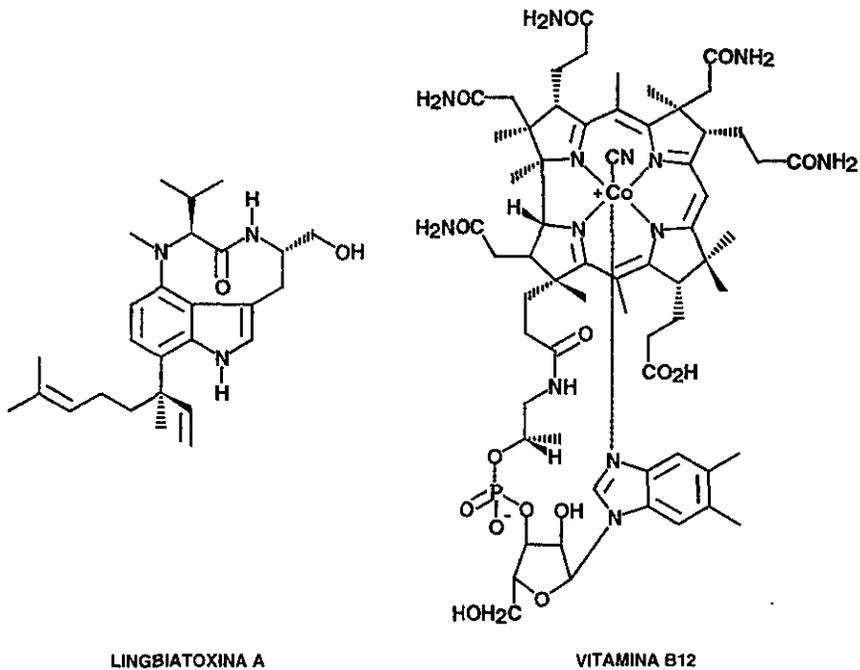
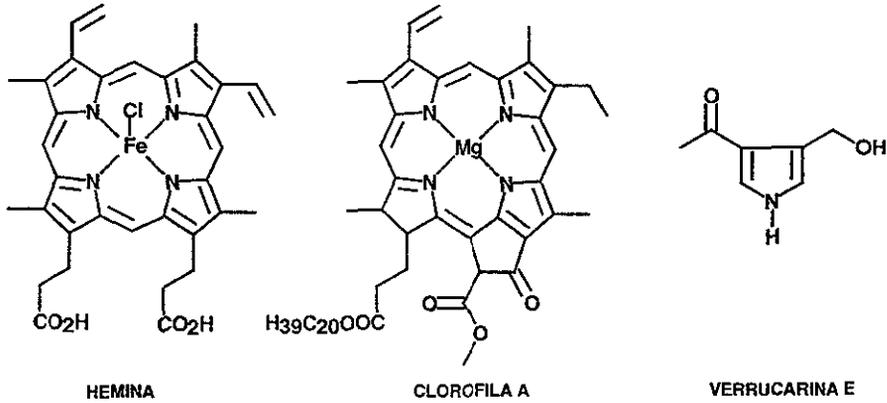
Como se puede observar en los resultados de las reacciones anteriores, la sustitución se lleva a cabo preferentemente en la posición 2 del anillo del pirrol, y las posiciones 3 y/ó 4 no se sustituyen o se sustituyen en una proporción mínima, lo cual se explica en base a la estabilidad de los intermediarios que se generan al formarse el enlace σ con el electrófilo (Esquema 3), siendo más estable el que se forma al ser atacada la posición 2.

Estos resultados limitan los métodos de obtención de pirroles sustituidos en las posiciones 3 y/ó 4 por introducción directa de un electrófilo.



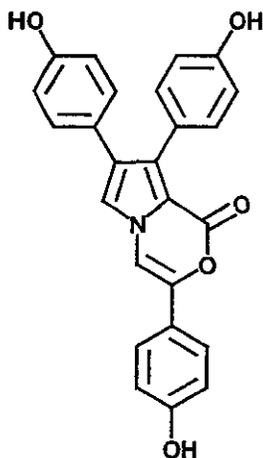
ESQUEMA 3

Se mencionan en especial los pirroles 3,4-disustituidos ya que su importancia radica en que forman parte de la estructura de algunos productos naturales como la Hemina y la Clorofila, o de algunos otros compuestos con actividad farmacológica como la Vitamina B12,³ la Verrucarina E⁴ (agente antimitótico) y la Lingbiatoxina A⁵(activador de la proteína Quinasa⁶).

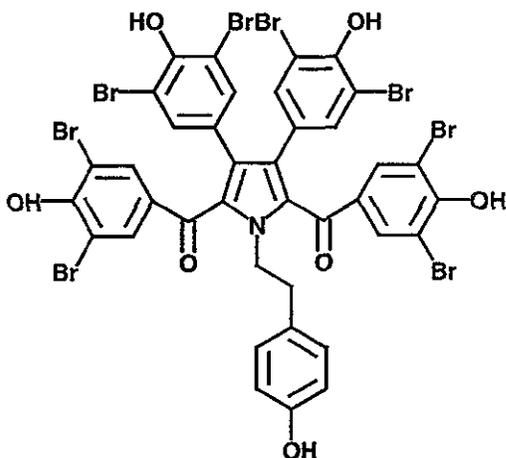


ESQUEMA 4

Así mismo el Luquianol A^{7,8} presenta actividad contra células del carcinoma epidermoide humano y el penta-O-metil derivado de la Policitona A^{9,10} inhibe el crecimiento de células fibroblásticas SV 40 transformadas. Este último compuesto tiene la peculiaridad de ejercer esta actividad a muy bajas concentraciones. Esquema 5



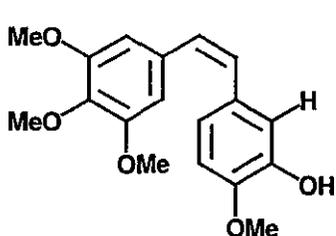
LUQUIANOL A



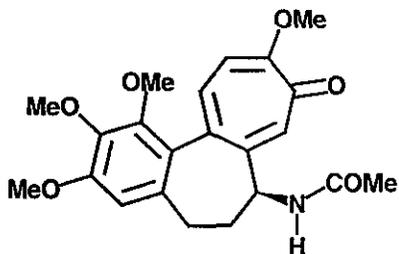
POLICITONA A

ESQUEMA 5

Los efectos que ejercen estos compuestos, se debe a que todos ellos tienen como característica común la capacidad de inhibir la división celular, al igual que los agentes antimitóticos Combretastatina A-4¹¹ y Colchicina.¹² Esquema 6



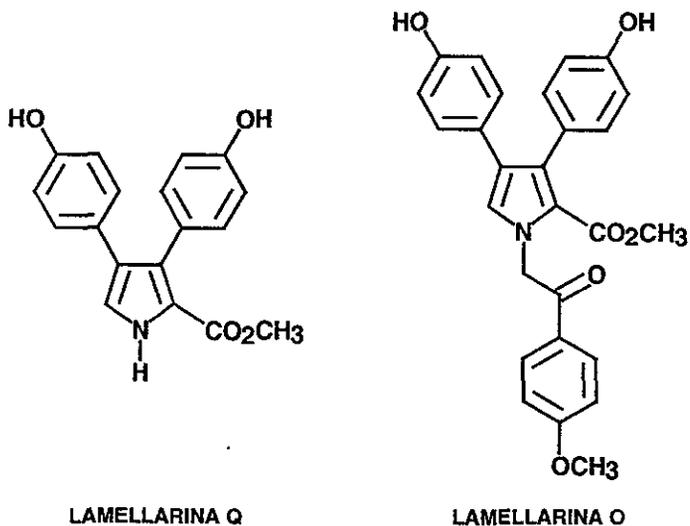
COMBRETASTATINA A-4



COLCHICINA

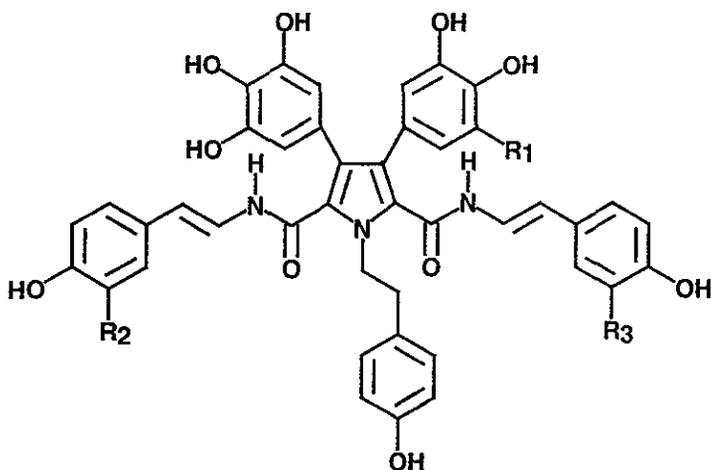
ESQUEMA 6

Entre los compuestos con pirroles 3,4-diarilsustituídos dentro de su estructura, se encuentran las Lamellarinas A-R¹³ que son alcaloides marinos. En el esquema 7 se muestran dos de éstas.



ESQUEMA 7

Los Luquianoles A-B, las Estorniamidas A-D,¹⁴ y las Policitrinas A-B, son productos naturales que también poseen dentro de su estructura 3,4-diarilpirroles, los productos han sido aislados en diferentes lugares geográficos y están presentes en organismos como moluscos, tunicates y esponjas,¹⁵⁻¹⁹ los cuales muestran interesantes propiedades biológicas, como agentes anticancerígenos; o bien, presentan actividad antibiótica contra las bacterias Gram positivas. Esquema 8



	R ₁	R ₂	R ₃
ESTORNIAMIDA A	OH	H	H
ESTORNIAMIDA B	OH	H	OH
ESTORNIAMIDA C	H	OH	OH
ESTORNIAMIDA D	OH	OH	OH

ESQUEMA 8

Por la importancia que tienen los pirroles 3,4-diarilsustituídos, ha sido necesario desarrollar nuevos métodos sintéticos mediante los cuales se puedan producir este tipo de pirroles; o bien, derivados de los mismos, de preferencia a través de transformaciones sencillas que hagan atractivos dichos métodos.

Al poder obtener este tipo de compuestos en cantidades adecuadas se pueden probar clínicamente, ya que generalmente las cantidades que se aíslan de estos compuestos a partir de las fuentes naturales, son muy pequeñas.

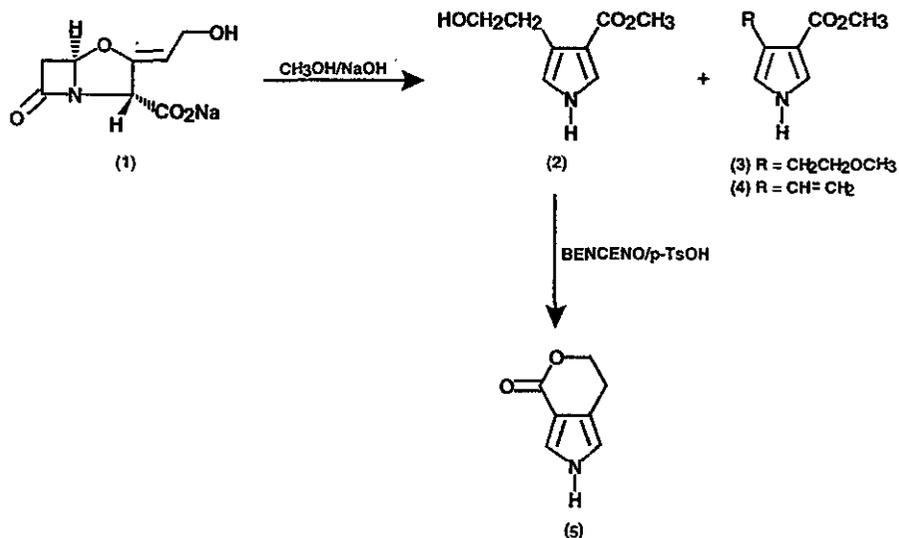
3. ANTECEDENTES

Para la obtención de pirroles 3,4-disustituidos, se han descrito diversos métodos que van desde su preparación a partir de productos naturales, hasta su síntesis química. En su mayoría, dichos métodos se pueden aplicar para la síntesis de pirroles 3,4-dialquilsustituidos, a través de variadas e interesantes modificaciones.

3.1 PREPARACION DE PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS A PARTIR DE PRODUCTOS NATURALES.

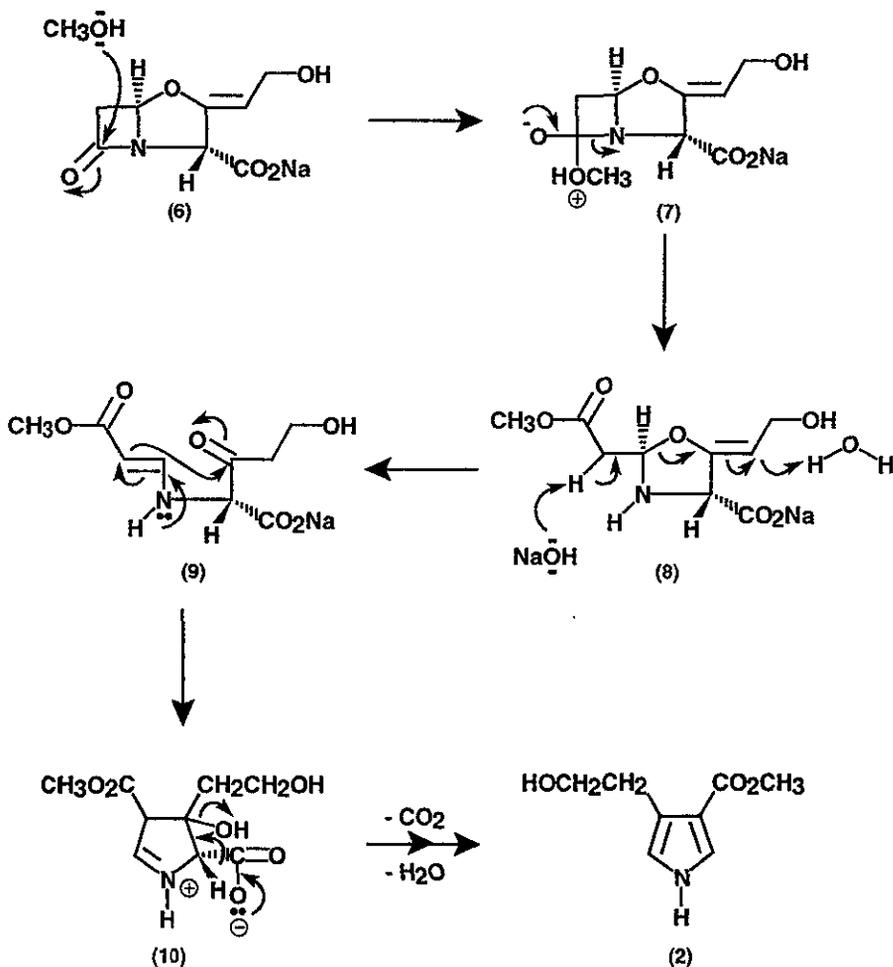
Una opción reportada por Sydney Davies y colaboradores,²⁰ es la obtención de pirroles 3,4-disustituidos, a partir del ácido clavulánico (1), el cual mediante su metanólisis catalizada por base, produce los derivados (2), (3) y (4).

Cuando el compuesto (2), se trata con ácido p-toluensulfónico en presencia de benceno, bajo condiciones de Dean y Stark, se produce la lactona correspondiente (5). Esquema 9



ESQUEMA 9

Un posible mecanismo mediante el cual se explica la formación de los pirroles antes mencionados, es el siguiente:



ESQUEMA 10

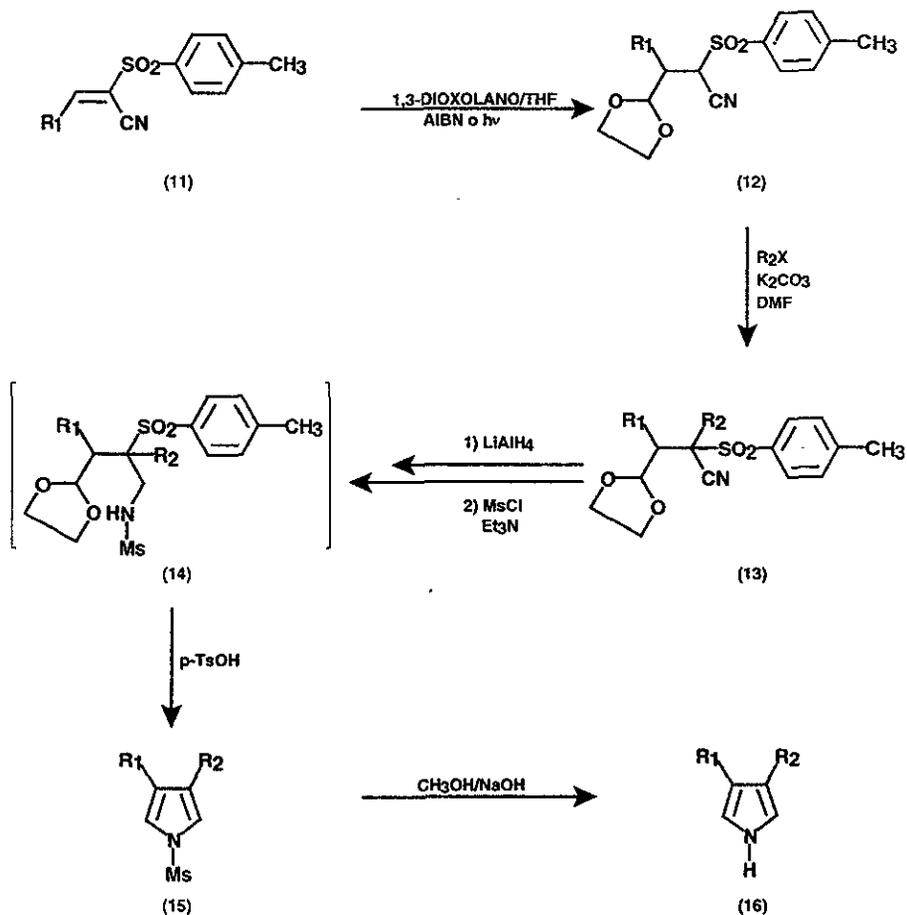
Entre los métodos de obtención de pirroles 3,4-dialkylsustituidos, se encuentran aquellos que implican estrategias sintéticas en las que se emplean materias primas que ya contienen los sustituyentes en las posiciones apropiadas para dar lugar al anillo del pirrol con la sustitución mencionada. Algunos ejemplos de este tipo de síntesis se describen a continuación.

3.2 SINTESIS DE PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS A PARTIR DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ETILENACETAL DEL PROPANAL.

Un ejemplo de este tipo de síntesis es la reportada por Kinoshita y colaboradores,²¹ quienes haciendo uso de compuestos derivados del etilenacetal del propanal 3-sustituido,²²⁻²³ obtuvieron los pirroles correspondientes.

En dicho trabajo emplearon como materia prima cianovinilsulfonas (11), que se hacen reaccionar con 1,3-dioxolano en tetrahidrofurano (THF), en presencia de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN); o bien, bajo luz ultravioleta, para producir el derivado etilenacetal-3-ciano-3-sulfonilpropanal (12). Este compuesto a su vez es alquilado empleando el halogenuro de alquilo correspondiente y carbonato de potasio en presencia de N,N-dimetilformamida (DMF), para dar el compuesto (13); posteriormente, el nitrilo presente en (13) fue reducido a la amina correspondiente, con hidruro doble de litio y aluminio.

La amina primaria fue protegida *in situ* y el producto crudo (14) se hizo reaccionar con el ácido p-toluensulfónico, para obtener así el producto (15), el cual finalmente fue tratado con metanol en medio básico para producir el pirrol 3,4-diarilsustituido (16). Esquema 11



ESQUEMA 11

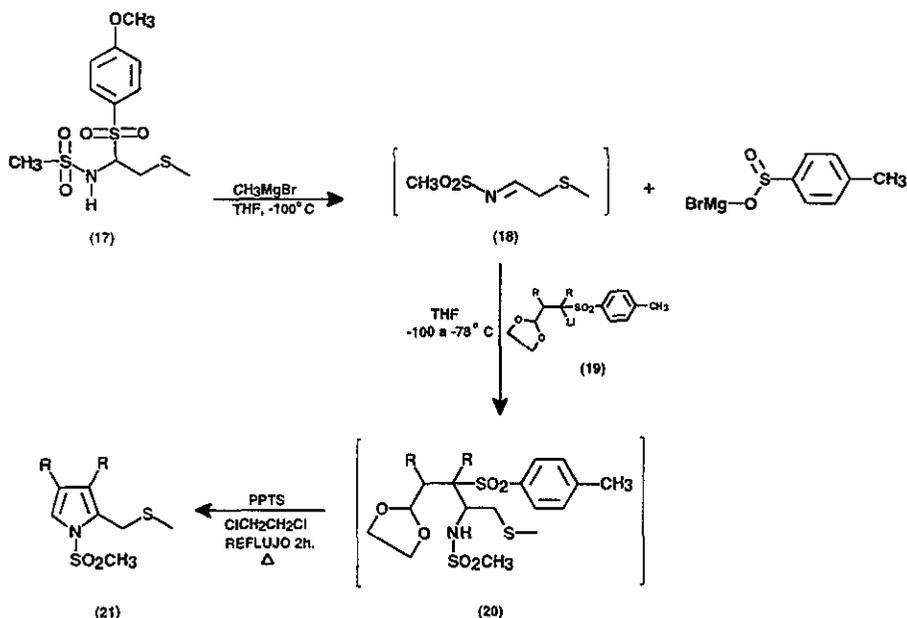
Algunos resultados obtenidos mediante la aplicación de este método, son los mostrados en la tabla 1.

TABLA 1

R ₁	R ₂	RENDIMIENTO (%)
Ph(CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂	49
Ph	CH ₃ (CH ₂) ₂	42
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ (CH ₂) ₅	41

En un trabajo posterior los mismos autores, describen mediante otra ruta sintética, la obtención del 2-metiltioetilpirrol, por el uso de derivados del etilenacetal del 3-(p-toluensulfonil)propanal (19) y de la N-(2-metiltio-1-p-toluensulfoniletil)metansulfonamida (17), para obtener en este caso, pirroles con sustituyentes en las posiciones 1,2,3 y 4.

En el esquema 12 se muestra la ruta sintética que desarrollaron los autores, en la que el carbanión de (19) se adiciona a la N-metansulfonilimina de 2-metiltioetanal (18); la cual se produce *in situ* a partir de la N-(2-metiltio-1-p-toluensulfoniletil)metansulfonamida (17) y del bromuro de metilmagnesio; produciendo el aducto (20), el cual al ser tratado con cantidades catalíticas del p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) en diclorometano como disolvente, da lugar al producto (21), el cual es un derivado del 2-metiltioetilpirrol, con rendimientos moderados.

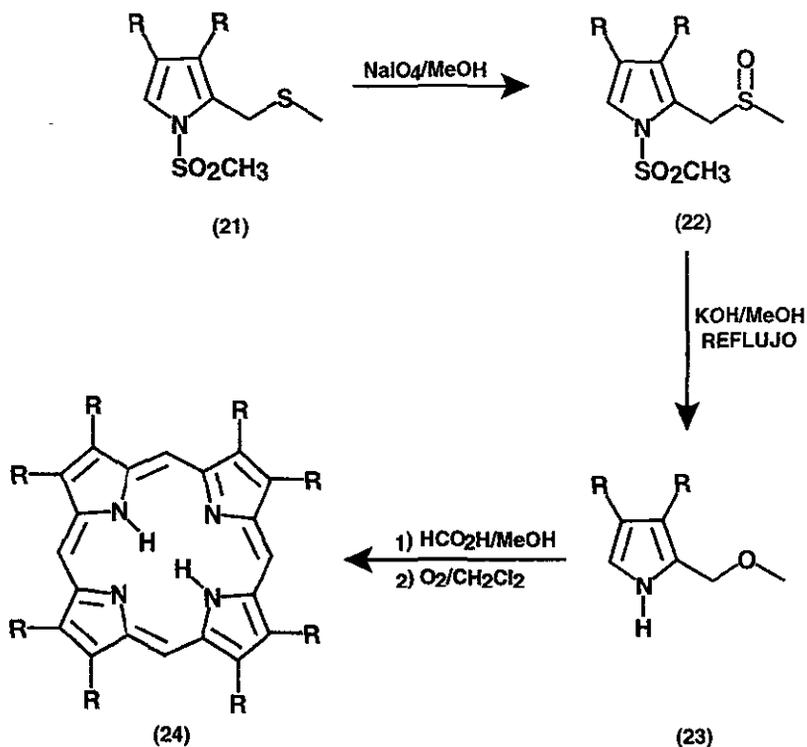


ESQUEMA 12

Estos compuestos, pueden ser transformados a la porfirina (24) correspondiente, a través de la ruta sintética mostrada en el esquema 13.

El sulfuro (21) es oxidado al sulfóxido (22), empleando metaperiodato de sodio. El sulfóxido (22) a su vez es transformado al metiléter (23), cuando se trata con potasa en metanol.

Cuando el compuesto (23), se hace reaccionar en medio ácido con metanol y posteriormente se oxida, se obtiene finalmente la porfirina (24)



ESQUEMA 13

En la tabla 2 se muestran algunos de los resultados obtenidos.

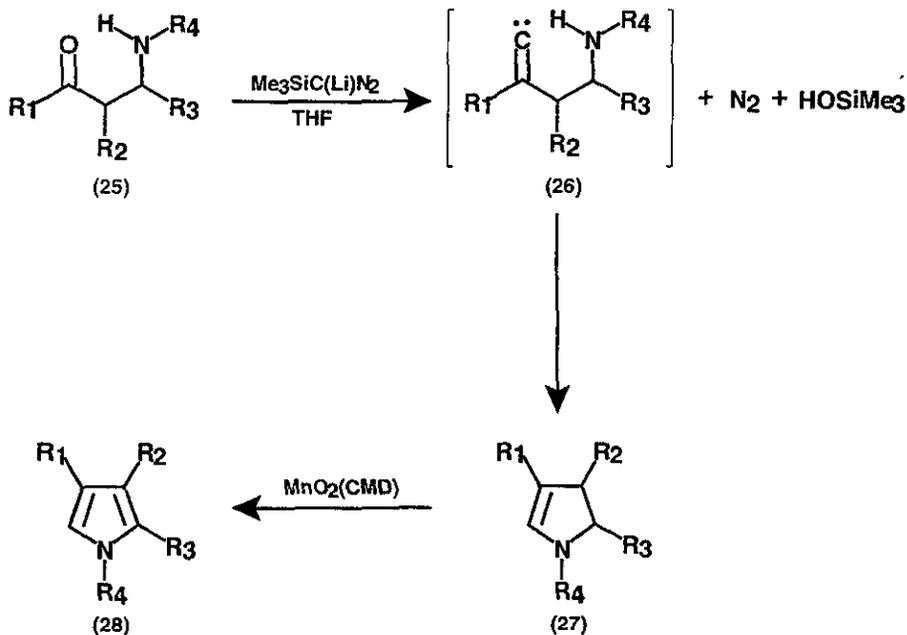
TABLA 2

R	RENDIMIENTO DE 23 (%)
PhCH ₂ CH ₂	44
CH ₂ =CHCH ₂	62
CH ₃ CH ₂	58

3.3 SINTESIS DE PIRROLES A PARTIR DE CETONAS β -ALQUILAMINOSUSTITUIDAS.

Otro ejemplo de este método de síntesis para obtener pirroles 3,4-disustituídos con sustituyentes adicionales en las posiciones 1 y 2, es el descrito por Aoyama,²⁴ en el cual se lleva a cabo la síntesis de 2-pirrolinas, por reacción de trimetilsilildiazometiluro de litio con cetonas β -alquilaminosustituídas. Esquema 14

El trimetilsilildiazometiluro de litio reacciona suavemente con (25) en presencia de tetrahidrofurano (THF) como disolvente, para producir el intermediario alquilidencarbeno (26), el cual vía una inserción intramolecular produce las 2-pirrolinas. Estas últimas son oxidadas con facilidad a los correspondientes pirroles por tratamiento con dióxido de manganeso químico (CMD).



ESQUEMA 14

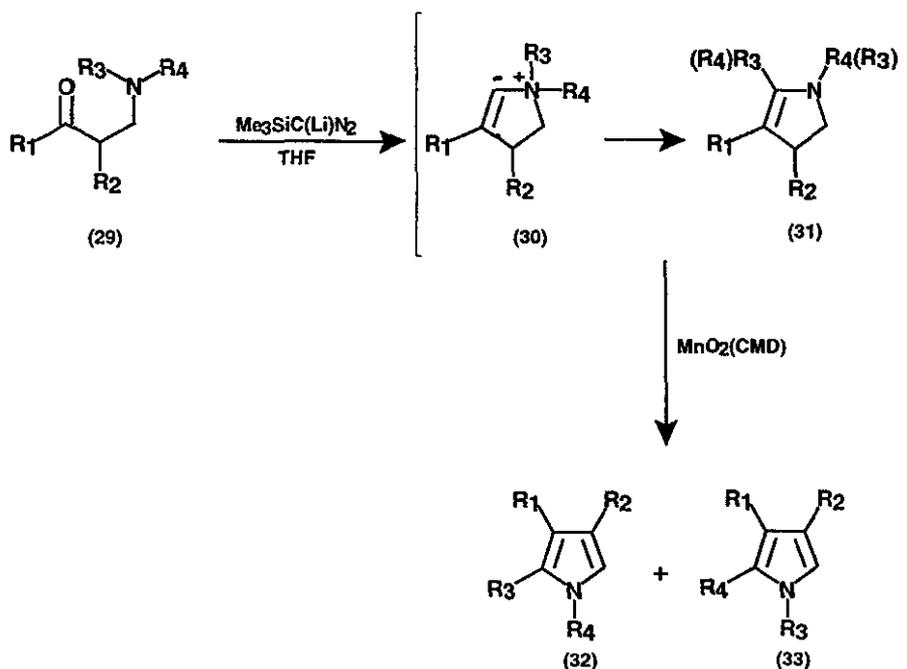
Algunos de los resultados obtenidos al aplicar este método sobre diferentes sustratos, se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 3

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RENDIMIENTO (%)
Me	Me	H	PhCH ₂	59
Et	Me	H	PhCH ₂	68
t-Bu	H	H	PhCH ₂	42

Por medio de otra ruta sintética semejante a la anterior, se hacen reaccionar cetonas β-amino-N,N-disustituidas (29) con trimetilsilildiazometiluro de litio para obtener las Δ²-pirrolinas (31), las cuales posiblemente se forman vía el intermediario iluro de amonio (30).

Por último las Δ²-pirrolinas (31) son fácilmente oxidadas a los correspondientes pirroles por tratamiento con dióxido de manganeso químico (CMD). Esquema 15



ESQUEMA 15

El método emplea materias primas comercialmente disponibles y es una ruta sintética de sólo dos pasos. Algunos de los resultados obtenidos por los autores son los siguientes:

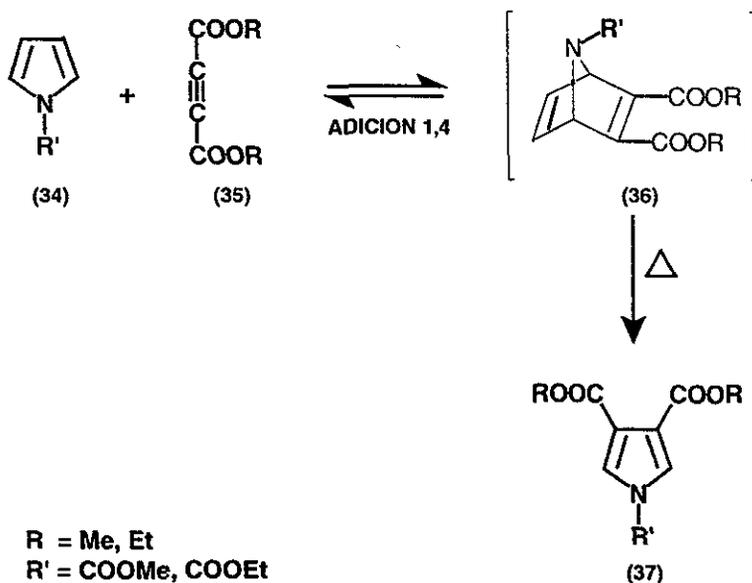
TABLA 4

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RENDIMIENTO (%)	
				(32)	(33)
Me	H	Me	PhCH ₂	9	6
Et	Me	Me	PhCH ₂	7	No detectado
Me	H	PhCH ₂	PhCH ₂	8	No detectado

3.4 SINTESIS DE PIRROLES A TRAVES DE LA REACCION DE DIELS-ALDER.

En otra estrategia de síntesis para obtener pirroles 3,4-disustituídos o 1,3,4-trisustituídos, se hace uso del carácter dienófilo del anillo del pirrol, sustituido con grupos electroattractores.²⁵ Así se han preparado los 3,4-dialcoxycarbonilpirroles sustituidos en la posición 1, a través de la reacción de Diels-Alder.²⁶

El primer paso consiste en la adición de acetilendicarbóxilatos de dialquilo (35) al sistema diénico del pirrol (34) para dar lugar a 7-azanorbornadienos²⁷ (36), los cuales pueden sufrir una reacción retrodiélica a cualquiera de los reactivos o bien al pirrol sustituido (37). Esquema 16

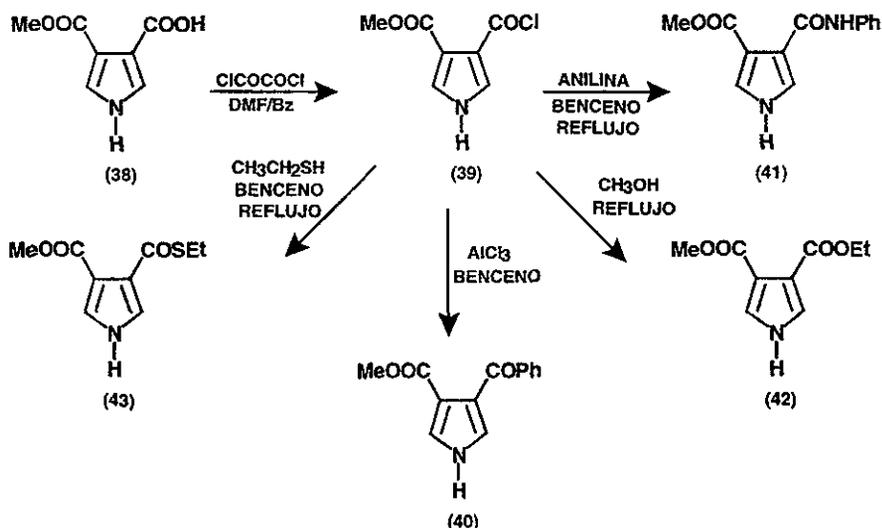


ESQUEMA 16

Para la obtención de pirroles 3,4-disustituídos con rendimientos aceptables, se requiere la presencia de un N-sustituyente electroattractor para incrementar el carácter diénico del anillo del pirrol.

La hidrólisis parcial de los diésteres da lugar a pirroles con los sustituyentes 4-éster-3-ácidos, lo que permite obtener una gran variedad de pirroles 3,4-disustituídos no simétricos.

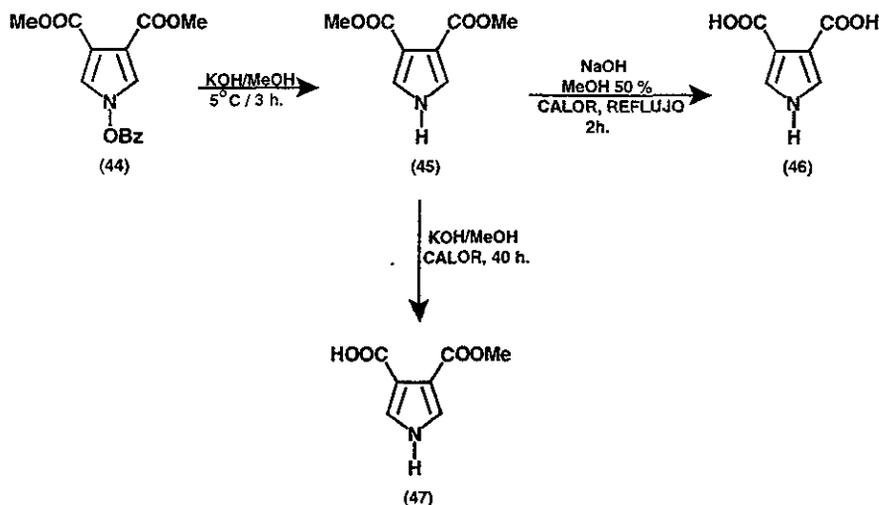
Por ejemplo, el monoéster (38) es una materia prima potencial para la síntesis de estos pirroles, ya que se puede obtener con facilidad el cloruro de ácido (39) y éste se puede transformar en diversos derivados del cloruro de ácido, tales como la arilcetona correspondiente (40), a la anilida (41), al éster (42) e incluso al tioéster (43) correspondiente. Esquema 17



ESQUEMA 17

Mediante esta técnica es posible llevar a cabo la síntesis de pirroles con la función éster en las posiciones 1,3 y 4, los cuales a su vez pueden ser hidrolizados selectivamente.

Como se muestra en el esquema 18, en donde se ilustra como el N-benzoilpirrol (44), puede ser hidrolizado en condiciones básicas a bajas temperaturas, para dar el 3,4-dimetoxicarbonilpirrol (45). Este pirrol, bajo condiciones de hidrólisis bien específicas en cuanto a tiempo y concentración de la base, puede producir el compuesto (46), el ácido 3,4-pirroldicarboxílico o el (47); el ácido 4-metoxicarbonil-3-pirroldicarboxílico.



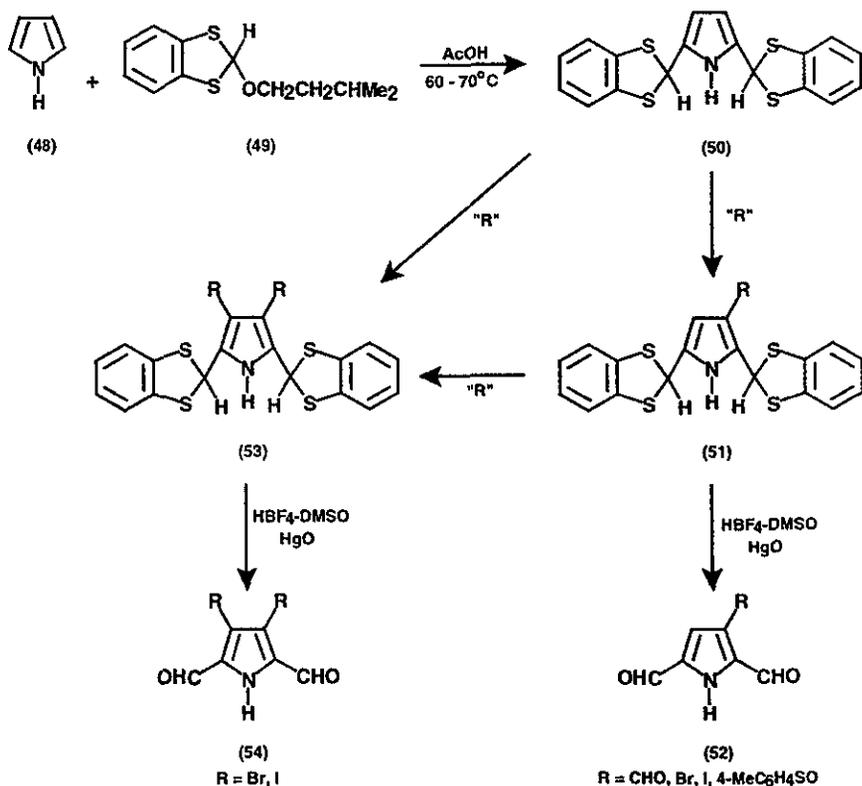
ESQUEMA 18

En otro tipo de estrategia sintética para la obtención de pirroles 3,4-disustituídos, el sustituyente se introduce en las posiciones 3 y/o 4, una vez que el anillo del pirrol se ha formado, dirigiendo la síntesis por impedimento estérico. Para lograr esto, se introduce en la posición 1 del pirrol, o posiciones adyacentes, un grupo cuya posterior extracción se lleva a cabo con facilidad o que puede ser transformado a otro grupo, dando lugar a pirroles 1,2,3,4-tetrasustituídos y 2,3,4,5-tetrasustituídos.

3.5 SINTESIS DE PIRROLES A PARTIR DEL 2,5-BIS(1,3-BENZODITIOL-2-IL)PIRROL.

A través de la síntesis de Fochi²⁸ se pueden obtener pirroles 3-sustituídos haciendo uso de una reacción de adición entre el pirrol (48) y el 2-isopentiloxi-1,3-benzoditiol (49), para obtener el intermediario 2,5-bis(1,3-benzoditiol-2-il)pirrol (50). Mediante una reacción de sustitución electrofílica se obtienen los intermediarios (51) y (53), que son pirroles 2,3,5-trisustituídos y 2,3,4,5-tetrasustituídos.

Estos pirroles son hidrolizados empleando óxido de mercurio (II) acuoso al 35 %, en presencia de ácido tetrafluobórico y dimetilsulfóxido, para obtener los pirroles 2,5-dicarbaldéhdos (52) y (54) respectivamente, con rendimientos que van desde 41% hasta 93 %. Esquema 19



ESQUEMA 19

La síntesis además de eficiente, complementa a las anteriormente descritas, ya que presenta la posibilidad de obtener pirroles funcionalizados también en las posiciones 2 y 5. Algunos resultados obtenidos, mediante la aplicación de esta síntesis, se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 5

R	RENDIMIENTO (%)		"R" (CONDICIONES DE REACCION)
	(52)	(54)	
Br	90	81	P ₂ O ₅ /THF/NBS -78°C / N ₂
4-MeC ₆ H ₄ SO	93	-	Cloruro de p- toluensulfinil en dicloroetano anhidro
I	-	44	I ₂ /diclorometano anhidro. 0 - 5 ° C / N ₂

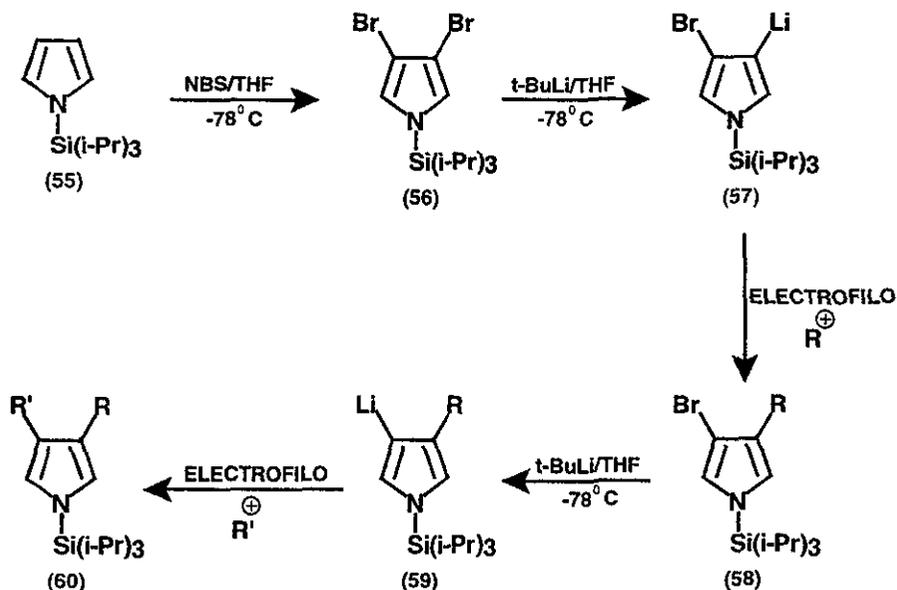
Para la síntesis específica de pirroles 3,4-diarilsustituídos se encontraron reportados sólo dos métodos. El primero consiste en utilizar el pirrol como materia prima introduciendo los sustituyentes de interés, aprovechando para ello, el impedimento estérico de algún grupo de fácil introducción y eliminación.

Un ejemplo de este método se describe a continuación.

3.6 SINTESIS DE PIRROLES 3,4-DIARILSUSTITUIDOS A PARTIR DEL 3,4-DIBROMO-1-[TRIS(1-ISOPROPIL)SILIL]-1H-PIRROL.

A través del método descrito por W. Shum y P. Kozikowski⁵ se lleva a cabo la síntesis del 3,4-Dibromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol^{29,30} (56); el cual, al hacerlo reaccionar con *n*-butillitio, da lugar al derivado litiado (57). El intermediario (57) puede reaccionar con una amplia gama de electrófilos como lo son, el yoduro de metilo, aldehídos o cetonas, que a su vez, pueden tener como sustituyentes grupos arilo o alquilo (58), obteniéndose pirroles simétrica o no simétricamente sustituidos. Como estructuralmente todavía se tiene en el anillo del pirrol un átomo de bromo, un segundo derivado litiado (59) puede ser obtenido a través del proceso ya descrito, y posteriormente el dialquilado puede ser empleado como intermediario para la obtención de pirroles 3,4-disustituidos, simplemente por desprotección de la posición 1 en el anillo del pirrol.

La ruta sintética propuesta y los reactivos empleados en ella, se muestran en el esquema 20.



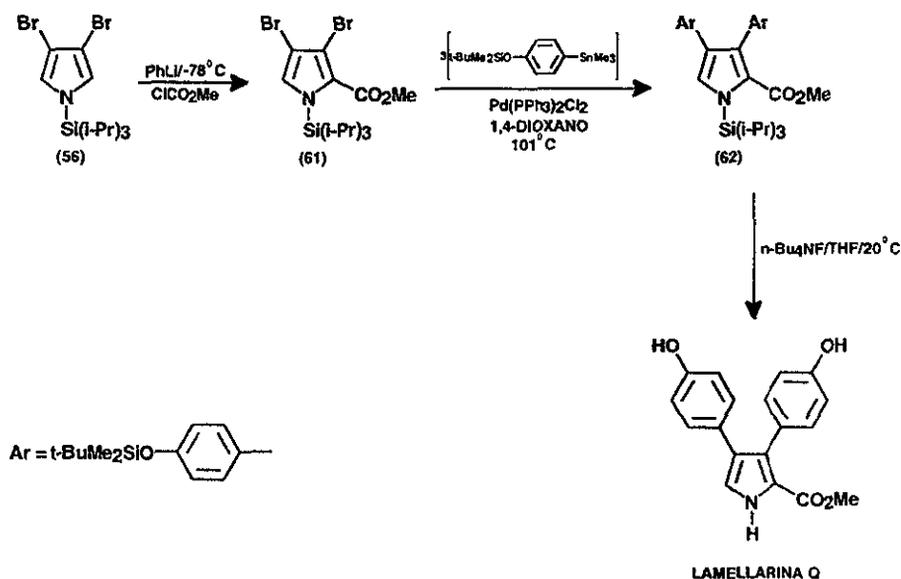
ESQUEMA 20

Mediante esta técnica se evita la formación del isómero 2,3-dibromosustituido, el cual sólo se podía eliminar a través de una complicada separación por medio de una cristalización a bajas temperaturas.³⁰ Modificando la cantidad de *n*-bromosuccinimida (NBS) empleada, de 2.0 equivalentes a 2.1 equivalentes, se logra obtener el derivado 3,4-disustituido.

En una modificación a la ruta sintética anterior, Banwell,⁸ hace uso del 3,4-dibromo-1-(trisiopropilsilil)pirrol y del complejo del cloruro de paladio con trifenilfosfina Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador, para obtener los pirroles 3,4-difenilsustituidos.

Mediante esta ruta sintética se lleva a cabo la obtención de la Lamellarina Q y del Luquianol A.

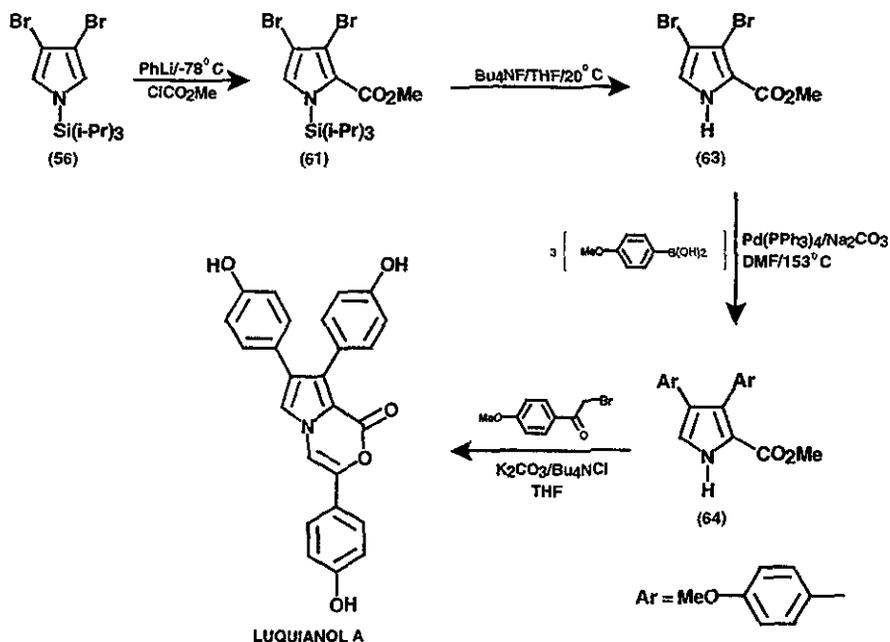
En ambas síntesis la materia prima es el 3,4-dibromo-1-(trisiopropilsilil)pirrol (56); el cual, para la obtener la Lamellarina Q es transformado al derivado 2-carbometoxi (61), empleando fenilitio y cloroformiato de metilo (ClCO₂CH₃). Este compuesto (61) permite la fácil introducción de sustituyentes arilo en las posiciones 3 y 4, mediante la sustitución de los átomos de bromo por el grupo [[4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil]trimetilestanano, dando lugar al pirrol 3,4-difenilsustituido (62). Al final, a través de una tridesprotección del compuesto (62), empleando fluoruro de *n*-tetrabutilamonio (*n*-Bu₄NF), se obtiene el producto natural, la Lamellarina Q. Esquema 21



ESQUEMA 21

Para obtener el Luquianol A, la materia prima vuelve a ser el 3,4-dibromo-1-triisopropilsililpirrol (56), el cual es transformado de manera similar, al derivado 2-carbometoxi (61), empleando fenilítio y cloroformiato de metilo (ClCO₂CH₃). Este compuesto es transformado a (63), por desprotección de la posición 1 del pirrol, empleando fluoruro de n-tetrabutilamonio (Bu₄NF). Sin embargo, en esta síntesis el compuesto empleado para sustituir las posiciones 3 y 4 del anillo del pirrol, es el ácido (p-metoxifenil)borónico, la reacción es catalizada con el complejo del cloruro de paladio con la trifenilfosfina.

Una vez que se ha desprotegido la posición 1 del anillo del pirrol y se han sustituido las posiciones 3 y 4 con los grupos arilos antes mencionados, se hace uso del 1-(bromoacetil)-4-metoxibenceno el cual se adiciona en la posición 1 del pirrol, empleando carbonato de potasio y cloruro de tetrabutilamonio (Bu₄NCl) en tetrahidrofurano (THF). El paso final consiste en la formación de la lactona y demetilación de los grupos metoxi de los arilos en las posiciones 3 y 4, empleando cloruro de tetrabutilamonio (Bu₄NCl). Esquema 22

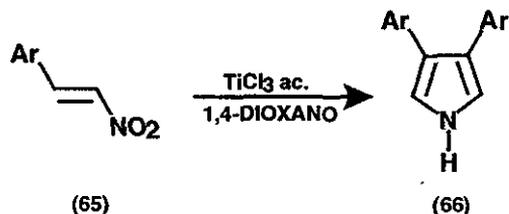


ESQUEMA 22

La segunda estrategia sintética reportada para obtener pirroles 3,4-diarilsustituidos, es aquella en donde las materias primas que darán lugar al anillo del pirrol, ya contienen los sustituyentes en las posiciones de interés.

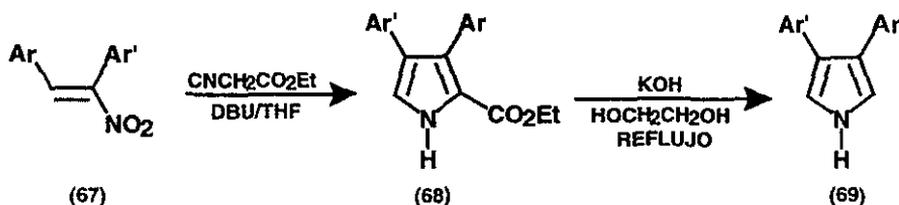
3.7 SINTESIS DE PIRROLES A PARTIR DE β -NITROESTIRENOS Y α,β -NITROESTIRENOS.

En la síntesis descrita por Ono^{31,32} se obtienen los 3,4-diarilpirroles (66) por medio de la reducción parcial de β -nitroestirenos (65) con cloruro de titanio acuoso en presencia de 1,4-dioxano, con rendimientos que van del 20 al 30 %. Esquema 23



ESQUEMA 23

En otra ruta sintética similar se obtienen los derivados del pirrol haciendo uso de la reacción Barton-Zard,^{33,34} en la cual se utiliza como materia prima un compuesto nitro α,β -insaturado (por ejemplo el 1,2-diarilnitroeteno), el cual se hace reaccionar con el isocianoacetato de etilo, empleando como base el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) en presencia de tetrahidrofurano (THF) como disolvente, para formar el 3,4-difenilpirrol-2-carboxilato de etilo (68). La siguiente reacción consiste en una de-etoxicarbonilación al hacer reaccionar el compuesto (68) con hidróxido de potasio en presencia de etilenglicol a 170 °C, para producir el 3,4-diarilpirrol (69) con rendimientos de hasta el 85 %. Esquema 24



ESQUEMA 24

A través de estos dos métodos se pueden obtener las dodecaarilporfirinas correspondientes, al hacer reaccionar los 3,4-diarilpirroles con los aldehídos aromáticos apropiados. Así mismo, estos pirroles también han sido empleados como precursores del Luquianol A y la Lamellarina O.

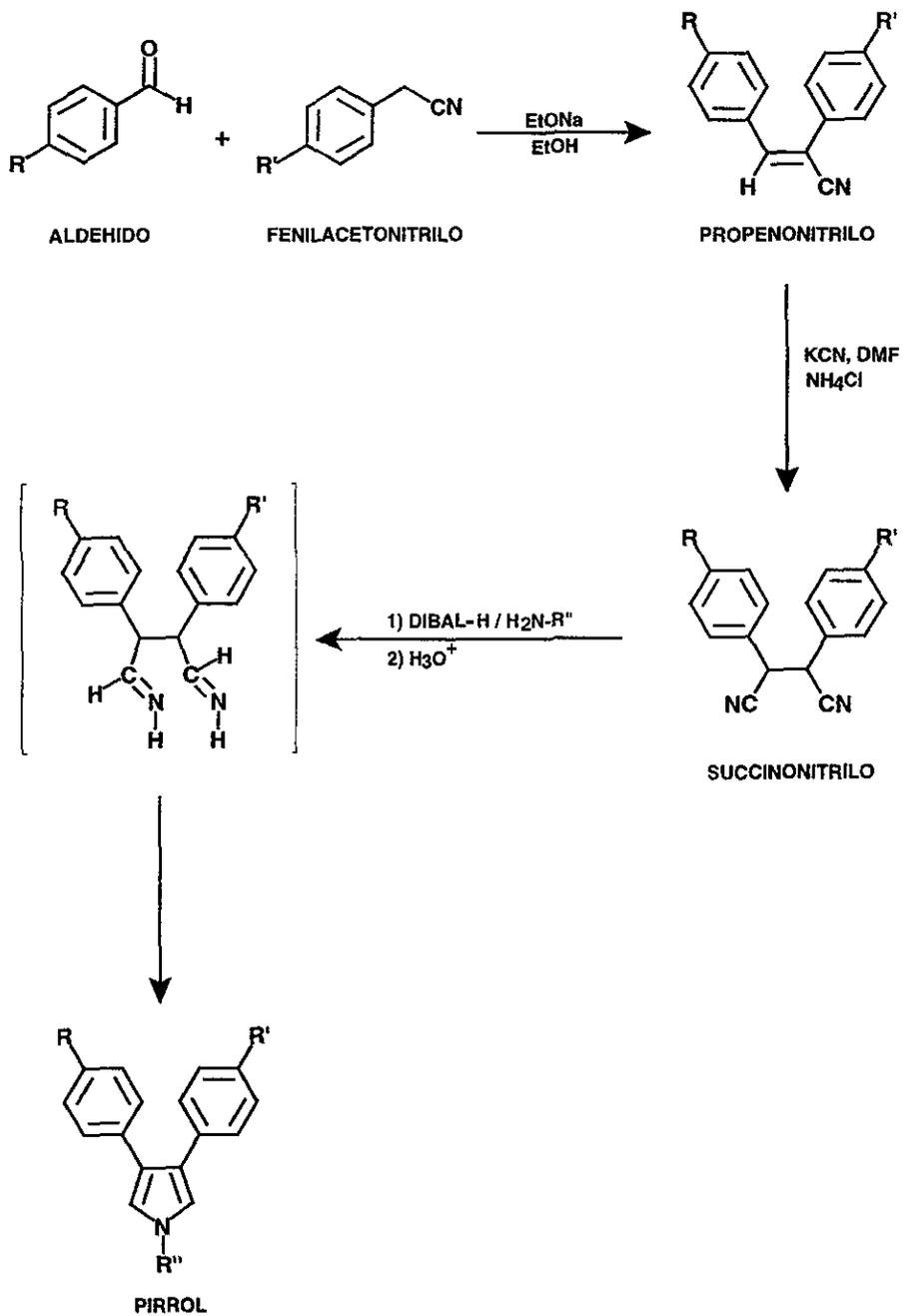
3.8 RUTA SINTETICA PROPUESTA EN EL PRESENTE TRABAJO PARA OBTENER PIRROLES 3,4-DIARILSUSTITUIDOS.

La síntesis propuesta en este trabajo, hace uso de materias primas que ya contienen los sustituyentes en las posiciones adecuadas para obtener los pirroles 3,4-diarilsustituidos y haciendo uso de la reacción de Paal-Knorr para formar el anillo heterocíclico.

En esta síntesis se obtienen los pirroles 3,4-diarilsustituidos, haciendo uso de reacciones que ya han sido reportadas³⁵ pero en forma de reacciones aisladas (Esquema 25), las cuales se emplean para llevar a cabo la síntesis de intermediarios que posteriormente dan lugar al pirrol deseado. Como primer intermediario se forma el propenonitrilo, que se obtiene por reacción de condensación tipo Knoevenagel, entre el aldehído aromático y el derivado apropiado del cianuro de bencilo, empleando como base etóxido de sodio el cual es generado *in situ*. El intermediario formado se transforma al succinonitrilo por una reacción de adición tipo Michael, para finalmente dar lugar al pirrol por medio de una reducción con hidruro de diisobutilaluminio, DIBAL-H, evitando así el aislamiento del compuesto 1,4-dicarbonílico altamente inestable.

En esta síntesis se presenta la opción de obtener pirroles 3,4-diarilsustituidos e incluso 1,3,4-trisustituidos, mediante el uso de la amina adecuada, a través de la reacción de Paal-Knorr.

Las reacciones tienen la ventaja adicional de que se llevan a cabo fácilmente, así como el uso de materias primas accesibles.



ESQUEMA 25

4. OBJETIVOS

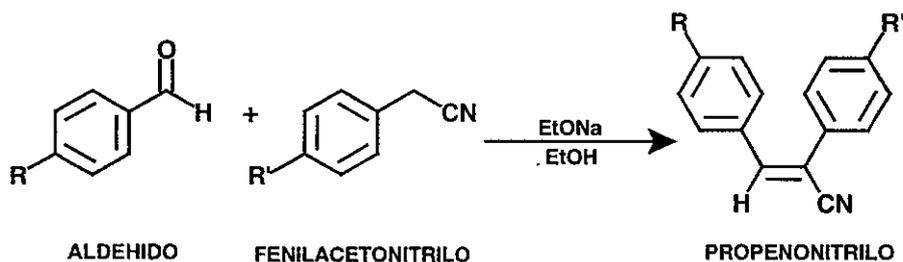
- Desarrollar una ruta sintética opcional para la obtención de pirroles 3,4-diarilsustituídos que implique una metodología corta y de fácil realización.
- Obtener pirroles 3,4-diarilsustituídos mediante la aplicación de dicha ruta sintética que emplea como intermediarios previos 2,3-diarilpropenonitrilos y 2,3-diarilsuccinonitrilos.
- Aplicar la ruta sintética propuesta para la obtención de pirroles 1-metilbencil-3,4-diarilsustituídos, como un ejemplo de aplicación para la obtención de productos naturales con actividad anticancerígena.

5. RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 FORMACION DE NITRILOS α,β -INSATURADOS. REACCION DE KNOEVENAGEL.

La reacción inicial consiste en la formación del nitrilo α,β -insaturado mediante una reacción de condensación de Knoevenagel, empleando en este caso derivados del benzaldehído y del fenilacetnitrilo, sustituidos en posición *para*. La base que se utilizó fue el etóxido de sodio para abstraer el hidrógeno ácido del carbono α , generando así el carbanión que ataca al carbonilo del aldehído. Después de una reacción de eliminación se genera el propenonitrilo correspondiente.

Se obtuvieron diferentes productos al variar los sustituyentes de los anillos aromáticos en la posición 4.



ESQUEMA 26

En este caso se estudió el efecto de diferentes bases para determinar su efecto sobre el rendimiento de la reacción, empleando como materias primas el benzaldehído y el fenilacetnitrilo. Las bases estudiadas y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6:

TABLA 6

BASE	RENDIMIENTO (%)
Piperidina	10
terc-Butóxido de potasio	7
Etóxido de sodio	81

Una vez que se determinó que la base más adecuada para la reacción es el etóxido de sodio, lo cual se explica en función del impedimento estérico, se procedió a sintetizar los diferentes compuestos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7:

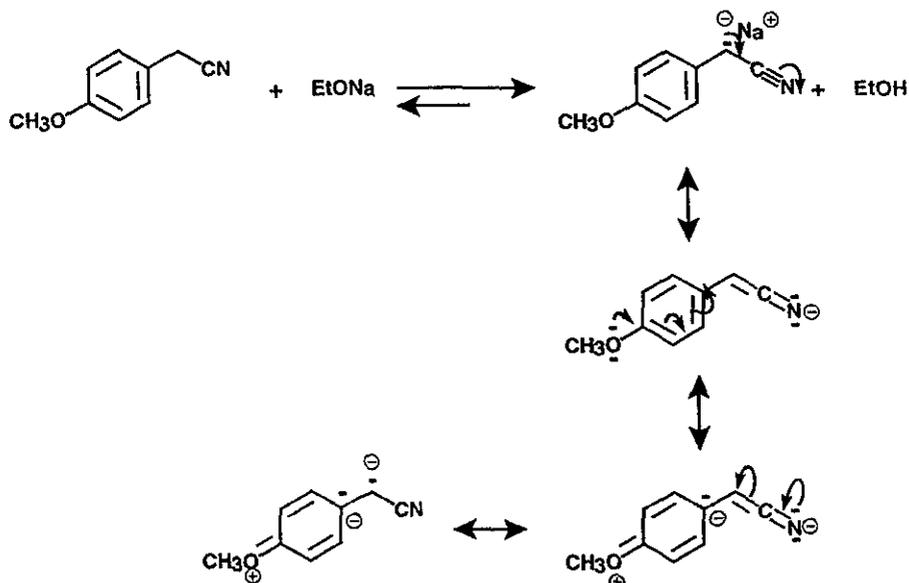
TABLA 7

Compuesto	R	R'	Rendimiento (%)
1	H	H	81
2	H	OCH ₃	85
3	OCH ₃	OCH ₃	83

Considerando el mecanismo de la reacción, a través del cual se explica la formación del 2,3-diarilpropenonitrilo, como primer paso se forma el carbanión del arilacetonitrilo al reaccionar éste con la base. El carbanión reacciona con el derivado del benzaldehído para formar un enlace carbono-carbono, y a través de una posterior reacción de eliminación (posible mecanismo E_{1cB}) se obtiene el producto de esta reacción de condensación.

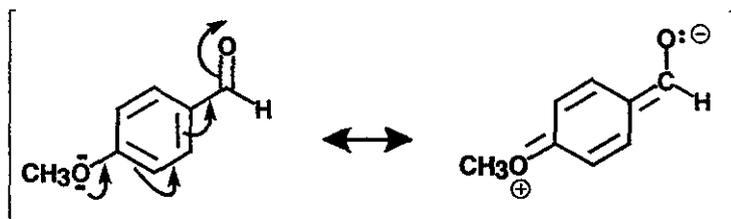
Como es lógico, los grupos presentes en los anillos bencénicos, pueden o no influir en esta reacción de condensación. Si están presentes grupos electrodonadores (como los grupos metoxilo), se espera que tanto la formación del carbanión, como la reacción de condensación se vean afectadas por la presencia de estos grupos.

Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el (p-metoxifenil)acetonitrilo con el etóxido de sodio, el carbanión generado no es muy estable por la alta densidad electrónica presente en el anillo aromático.



ESQUEMA 27

El 4-metoxibenzaldehído, también presenta formas resonantes, que disminuyen la electrofilia del grupo carbonilo, y en consecuencia es menos reactivo, por lo que se esperaría que el producto resultante de la reacción de condensación se obtuviera con un rendimiento menor, cuando se tiene como sustituyentes los grupos metoxilo. Esquema 28



ESQUEMA 28

Los resultados obtenidos para la reacción de condensación se muestran en la tabla 7, y como se puede observar, al obtener prácticamente los mismos rendimientos en las tres reacciones efectuadas, podemos concluir que la formación del enlace carbono-carbono, al interaccionar el carbanión y el aldehído, probablemente no es el paso lento, determinante de la velocidad de la reacción.

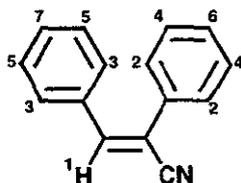
Los compuestos fueron identificados en base a sus propiedades espectroscópicas, por RMN ^1H , RMN ^{13}C y por Infrarrojo.

Los números asignados a las diferentes estructuras, fueron únicamente con la intención de facilitar la ubicación del átomo identificado.

5.1.1 2,3-Difenilpropenonitrilo (1).

Este compuesto ha sido reportado previamente, sin embargo a continuación se describe la interpretación para los distintos espectros obtenidos. Mediante dichos datos no fue posible determinar la presencia de ambos isómeros (E/Z), que teóricamente se forman.

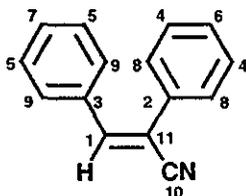
RMN ^1H .



En 8.04 ppm se observó una señal simple que integra para un protón y que corresponde al protón vinílico (1), en 7.93 ppm se observó una señal doble dobleteada (dd) que integra para dos protones, en un doblete fue posible determinar la constante meta y en otro doblete la constante para, ya que las señales son gruesas y no tienen una resolución completa, esta señal corresponde a los protones aromáticos del anillo gem al grupo nitrilo y señalados como (2), en 7.76 ppm se observó otra señal doble, por una parte tripleteada con constantes meta y entre ambas señales, la constante orto, la señal integra para dos protones y corresponde a los protones (3) del anillo aromático gem al protón del sistema vinílico, en 7.53 ppm se observó una señal triple con integración para dos protones con constante orto y que corresponde a los protones (4) del anillo gem al grupo nitrilo, en 7.51 ppm se observó otra señal triple con constante orto que integra para dos protones (5) correspondientes al anillo aromático gem al protón del sistema vinílico, en este mismo desplazamiento y determinado por integración y por cálculos teóricos, se encuentra el protón (6) que integra para un protón y presenta constante orto. Finalmente en 7.46 ppm se encuentra otra señal triple que integra para un protón, presenta constante orto y corresponde por desplazamiento al protón (7). Lo anterior, se resume a continuación

Protón	δH (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	8.04	s	1	
2	7.93	dd	2	Jorto 7.8, Jmeta 2.1, Jpara 0.9
3	7.76	dd	2	Jorto 7.0, Jmeta 1.8
4	7.53	t	2	Jorto 6.4
5	7.51	t	2	Jorto 7.3
6	7.51	t	1	Jorto 7.3
7	7.46	t	1	Jorto 6.9

RMN ^{13}C .



Se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos y de acuerdo al efecto electrónico desprotector del grupo nitrilo α,β -insaturado, diferenciándose incluso los carbonos de los distintos anillos aromáticos debido al ambiente electrónico mencionado. La asignación también se hizo en base a cálculos teóricos, realizados con los valores reportados en tablas³⁶.

En 142.92 ppm, se observó la señal correspondiente al carbono (1) del sistema vinílico, altamente desprotegido por el efecto electroattractor del grupo nitrilo, en 133.73 ppm la señal del carbono (2), que también se ve afectado, aunque en menor grado, por esta electronegatividad, en 133.70 ppm el carbono (3) del anillo aromático gem al hidrógeno del sistema vinílico, en 130.57 ppm se encuentra la señal correspondiente a los carbonos (4) del anillo aromático gem al nitrilo, en 129.25 ppm la correspondiente a los carbonos (5) del anillo aromático gem al hidrógeno del sistema vinílico, en 129.12 ppm la señal del carbono (6), en 129.08 ppm la señal del carbono (7), que se encuentra ligeramente menos desprotegido, en 128.90 ppm la señal de los carbonos equivalentes (8), en 125.76 ppm los carbonos del anillo aromático gem al hidrógeno del sistema vinílico (9), en 117.85 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (10) y por último en 110.34 ppm la señal correspondiente al carbono (11) del sistema vinílico.

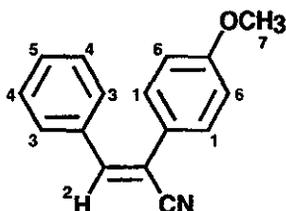
Carbono	δC (ppm)
1	142.92
2	133.73
3	133.70
4	130.57
5	129.25
6	129.16
7	129.08
8	128.90
9	125.76
10	117.85
11	110.34

Espectroscopia de IR.

El compuesto presenta las bandas características (finas y cortas) para el enlace carbono–hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos y del sistema vinílico presentes en la molécula en 2947-3053 cm^{-1} , la señal fina y corta correspondiente al nitrilo en 2217 cm^{-1} . También se observa una señal fina y alargada en 1446 cm^{-1} correspondiente a un sobretono del sistema aromático y varias bandas finas y alargadas en 691-759 cm^{-1} para el enlace carbono–hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
2947 - 3053	C-H Insaturado
2217	CN
1446	C-H Aromático
691 - 759	C-H
	Patrón de sustitución de anillo aromático sustituido.

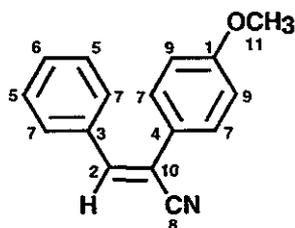
5.1.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenitrilo (2).
RMN ¹H.



En 7.88 ppm se observó una señal doble con señales anchas, la cual integra para dos protones y presenta constante de acoplamiento orto. Esta señal corresponde a los protones (1) del anillo aromático gem al grupo nitrilo, en 7.87 ppm se encuentra una señal simple que integra para un protón y corresponde al vinílico (2). En 7.68 ppm se encuentra una señal doble con constante orto que integra para dos protones y corresponde a los protones (3) del anillo aromático gem al protón vinílico. En 7.50 ppm se observa una señal triple con constantes orto que integra para dos protones y corresponde a los protones aromáticos (4), en 7.47 ppm se observó otra señal triple que integra para un protón y corresponde al protón aromático (5), en 7.05 ppm se observó una señal doble con constante orto que integra para dos protones y corresponde a los protones (6) del anillo aromático gem al grupo nitrilo, finalmente en 3.80 ppm se observó una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones (7) del grupo metoxilo.

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.88	d	2	Jorto 6.3
2	7.87	s	1	
3	7.68	d	2	Jorto 9.3
4	7.50	t	2	Jorto 8.2
5	7.47	t	1	Jorto 8.4
6	7.05	d	2	Jorto 9.0
7	3.80	s	3	

RMN ¹³C.



En este caso se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos y considerando el efecto electrónico desprotector del grupo nitrilo α,β -insaturado, así como el efecto del grupo metoxilo en el anillo aromático disustituido.

En 160.07 ppm se observa la señal del carbono (1) desplazado a campo bajo por el efecto desprotector del grupo metoxilo, en 140.52 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (2) del sistema vinílico, en 133.94 ppm el carbono (3) del anillo aromático gem al hidrógeno del sistema vinílico, en 130.12 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono (4) del anillo aromático gem al nitrilo, en 128.85 ppm la señal correspondiente a los carbonos (5) del anillo aromático gem al hidrógeno del sistema vinílico, en 127.18 ppm la señal del carbono (6), en 126.11 ppm la señal de los carbonos equivalentes en cuanto a desplazamiento (7), en 117.97 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (8), en 114.53 ppm los carbonos (9) del anillo gem al nitrilo, en 110.03 ppm la señal correspondiente al carbono (10) del sistema vinílico, y por último en 55.31 ppm la correspondiente al carbono del grupo metoxilo (11).

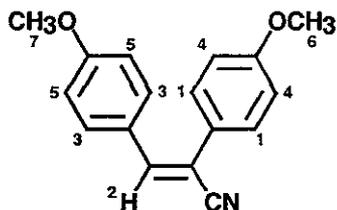
Carbono	δ C (ppm)
1	160.07
2	140.52
3	133.94
4	130.12
5	128.85
6	127.18
7	126.11
8	117.97
9	114.53
10	110.03
11	55.31

Espectroscopia de IR.

El compuesto presenta las bandas características finas y cortas para el enlace carbono-hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos y del sistema vinílico presentes en la molécula en 2940-3056 cm^{-1} . En 2838 cm^{-1} una señal correspondiente al grupo O-Me, la señal fina y corta correspondiente al nitrilo en 2214 cm^{-1} , señales finas y alargadas en 1606 y 1509 cm^{-1} correspondientes a sobretonos del sistema aromático, dos bandas finas en 1255 y 1031 cm^{-1} pertenecientes al grupo metoxilo y varias bandas finas y alargadas en 694-834 cm^{-1} del enlace carbono-hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
2940 – 3056	C-H Insaturado
2838	O-Me
2214	CN
1606	Ar-C-C
1509	Ar-C-C
1255	O-Me
1031	O-Me
694 - 834	Aromático sustituido

5.1.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo (3).
 RMN ¹H.

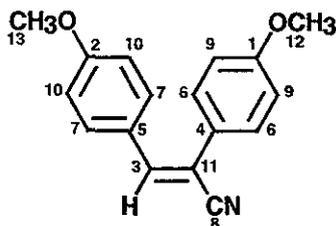


Como primera señal desplazada a campo bajo en 7.89 ppm, se encuentra la correspondiente a los dos protones aromáticos (1) del anillo aromático gem al grupo nitrilo, por efecto esta doble sustitución y electroattractora del anillo.

En 7.80 ppm se observó una señal simple que integra para un protón y que corresponde al protón del sistema vinílico (2), en 7.64 ppm se encuentra una señal doble que integra para dos protones con constante orto que corresponde a los protones equivalentes (3) del anillo aromático gem al protón vinílico, en 7.07 ppm, se observó otra señal doble que integra para dos protones y con constante orto corresponde a los protones (4) equivalentes del anillo aromático gem al grupo nitrilo, en 7.04 ppm se observó otra señal doble, que integra para dos protones y constante de acoplamiento orto correspondiente a los protones equivalentes (5) del anillo aromático gem al protón vinílico, finalmente en 3.82 y 3.79 ppm se encuentran dos señales simples que integran para tres protones cada una y que corresponden a las señales de los grupos metoxilo (6) y (7) respectivamente.

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.89	d	2	Jorto 8.7
2	7.80	s	1	
3	7.64	d	2	Jorto 9.0
4	7.07	d	2	Jorto 9.0
5	7.04	d	2	Jorto 9.0
6	3.82	s	3	
7	3.79	s	3	

RMN ^{13}C .



En este caso se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento químico de los mismos y de acuerdo al efecto electrónico desprotector del grupo nitrilo α,β -insaturado; y de los grupos metoxilo presentes en ambos anillos.

En 160.78 ppm se observa el carbono (1) desplazado a campo bajo por el efecto desprotector del grupo metoxilo y del grupo nitrilo, en 159.72 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (2), en 140.30 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (3) del sistema vinílico, en 130.76 ppm el carbono (4) del anillo aromático gem al grupo nitrilo, en 126.86 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono (5) del anillo aromático gem al hidrógeno del grupo vinílico, en 126.50 ppm la correspondiente a los carbonos (6) del anillo aromático gem al grupo nitrilo, en 126.47 ppm la señal de los carbonos (7), en 118.48 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (8), en 114.51 ppm los carbonos (9) del anillo gem al grupo nitrilo, en 114.39 ppm los carbonos (10) del anillo gem al hidrógeno del grupo vinílico, en 106.88 ppm la señal correspondiente al carbono (11) del sistema vinílico, y por último en 55.37 y 55.31 ppm las correspondientes a los carbonos de los grupos metoxilo (12) y (13) respectivamente.

Carbono	δC (ppm)
1	160.78
2	159.72
3	140.30
4	130.76
5	126.87
6	126.50
7	126.47
8	118.48
9	114.51
10	114.39
11	106.88
12	55.37
13	55.31

Espectroscopia de IR.

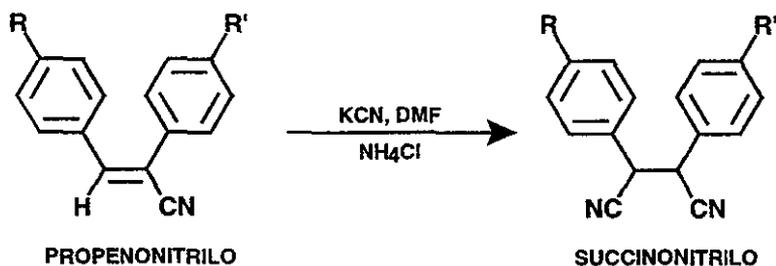
En 2934-3007 cm^{-1} se observan las bandas características finas y cortas para el enlace carbono-hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos y del sistema vinílico presentes en la molécula. En 2837 cm^{-1} se observa una señal correspondiente al enlace O-Me, la señal también fina y corta correspondiente al nitrilo en 2212 cm^{-1} , se pueden observar señales finas y alargadas en 1605 y 1513 cm^{-1} correspondientes a sobretonos del sistema aromático. Una banda fina en 1253 cm^{-1} perteneciente al grupo metoxilo y varias bandas finas y alargadas en 813-833 cm^{-1} para el enlace carbono-hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
2934 - 3007	C-H Insaturado
2837	O-Me
2212	CN
1605	Ar-C-C
1513	Ar-C-C
1253	O-Me
813 - 833	Aromático sustituido

5.2 FORMACION DE LOS DERIVADOS DEL SUCCINONITRILO. ADICION-1,4 (MICHAEL).

La siguiente reacción consiste en una reacción de ciano-hidroadiación-1,4 tipo Michael sobre el nitrilo α,β -insaturado, y mediante adición nucleofílica. Los reactivos empleados fueron cianuro de potasio y el cloruro de amonio en presencia de dimetilformamida (DMF), para obtener el succinonitrilo correspondiente.

Se obtuvieron tres productos, dos de ellos, con sustituyentes en los anillos aromáticos, en la posición 4.



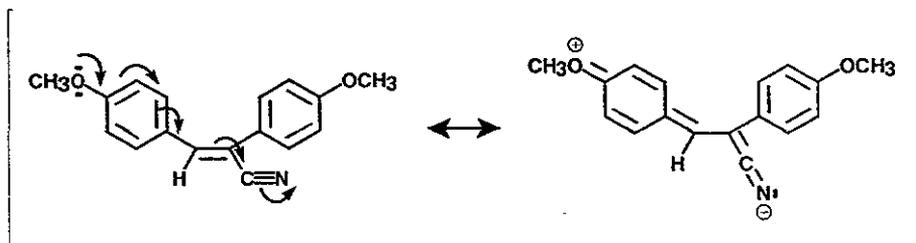
ESQUEMA 29

Los resultados obtenidos fueron los siguientes

TABLA 8

Compuesto	R	R'	Rendimiento (%)
4	H	H	92
5	H	OCH ₃	82
6	OCH ₃	OCH ₃	81

Como en toda reacción de adición-1,4, se esperaba que se observaran diferencias en los rendimientos de la reacción, ya que cuando se tienen presentes grupos electroattractores, la adición del nucleófilo podría verse favorecida. Sin embargo con los grupos electrodonadores se esperaba observar una disminución en la reactividad y en consecuencia en el rendimiento, ya que con estos grupos electrodonadores ocurre la dispersión de la electrofilia, por la resonancia del grupo electrodonador. Esquema 30



ESQUEMA 30

En concreto, esto se ve reflejado en los resultados obtenidos con los compuestos 4 y 5, ya que al tener el grupo metoxilo como sustituyente, el rendimiento disminuyó notablemente.

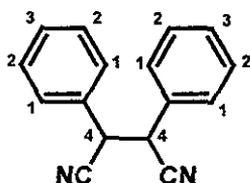
Los compuestos fueron identificados por RMN ^1H , RMN ^{13}C y por Infrarrojo, mediante la asignación de las siguientes señales:

Los números asignados a las diferentes estructuras, fueron únicamente con la intención de facilitar la ubicación del átomo identificado.

5.2.1 2,3-Difenilsuccinonitrilo (4).

Este compuesto ya ha sido reportado con anterioridad, sin embargo a continuación se describe los datos espectroscopicos determinados experimentalmente.

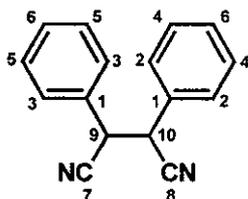
RMN ^1H .



En 7.44 ppm se observó una señal doble que integra para dos protones con constante de acoplamiento orto, esta señal corresponde a los protones aromáticos equivalentes (1) debido a la simetría de la molécula, en 7.39 ppm se observó una señal triple con constante orto, la señal integra para dos protones y corresponde a los protones equivalentes (2) de los anillos aromáticos, en 7.36 ppm se observó una señal triple dobleteada (td) con integración para un protón con constante orto, observándose en los dobletes laterales la constante meta y en la señal central dobleteada la constante para, dicha señal corresponde a los protones (3) equivalentes en los anillos aromáticos. Finalmente en 5.14 ppm se encuentra una señal simple que integra para un protón y que corresponde a los protones equivalentes (4). La integración determinada refleja la simetría de la molécula.

Protón	δH (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.44	d	2	Jorto 4.8
2	7.39	t	2	Jorto 5.5
3	7.36	td	1	Jorto 5.0, Jmeta 2.1, Jpara 0.6
4	5.14	s	1	

RMN ^{13}C .



En este caso se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos en el espectro y de acuerdo al efecto electrónico desprotector del grupo nitrilo α,β -insaturado.

En 132.20 ppm se observan los carbonos equivalentes (1), los cuales se encuentran desplazados a campo bajo debido al efecto electrónico de los grupos nitrilo, en 129.10 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (2) cuyo ambiente electrónico es similar entre sí, y diferente a los carbonos (3) localizados en 129.01 ppm, en 128.98 ppm los carbonos (4) que presentan un efecto electrónico desprotector ligeramente mayor a los carbonos (5), cuya señal se encuentra desplazada en 128.49 ppm, en 128.18 ppm la señal correspondiente a los carbonos (6), en 118.54 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (7), y en 118.37 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (8), por último en 41.24 y 40.34 ppm las correspondientes a los carbonos (9) y (10) respectivamente.

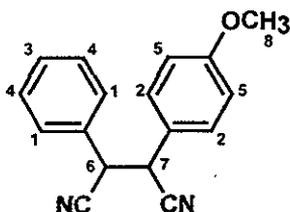
Carbono	δC (ppm)
1	132.20
2	129.10
3	129.01
4	128.98
5	128.49
6	128.18
7	118.54
8	118.37
9	41.24
10	40.34

Espectroscopia de IR.

El compuesto presenta las bandas características finas y cortas para el enlace carbono-hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos en 3066 cm^{-1} , en 2939 cm^{-1} se observa una señal correspondiente al enlace C-H saturado, en 2247 cm^{-1} la señal también fina y corta correspondiente al nitrilo, señales finas y alargadas en $1444\text{-}1601\text{ cm}^{-1}$ correspondientes a sobretonos del sistema aromático, y varias bandas finas y alargadas en $699\text{-}574\text{ cm}^{-1}$ para el enlace carbono-hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
3066	C-H Insaturado
2939	C-H saturado
2247	CN
1446 - 1601	C-H Aromático
699 y 754	Aromático sustituido

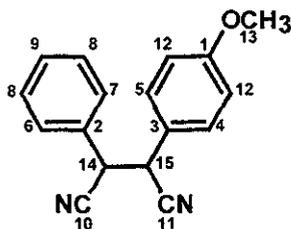
5.2.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo (5).
 RMN ¹H.



En 7.39 ppm se observó una señal doble con señales gruesas que integra para dos protones y presenta constante de acoplamiento orto, la señal corresponde a los protones (1) del anillo aromático monosustituido, en 7.34 ppm se encuentra una señal doble que integra para dos protones con constante de acoplamiento orto y corresponde a los protones equivalentes del anillo aromático disustituido (2), en 7.29 ppm se encuentra una señal triple con constante de acoplamiento orto que integra para un protón y corresponde al protón (3) del anillo aromático monosustituido, en 7.28 ppm se observa una señal doble con constante de acoplamiento orto que integra para dos protones y corresponde a los protones aromáticos (4), en 6.97 ppm se observó otra señal doble que integra para dos protones y corresponde a los protones (5) del anillo aromático disustituido, en 5.08 y 5.03 ppm se observaron dos señales dobles con una constante axial-axial; de acuerdo a lo reportado en tablas,³⁶ que integran para dos protones y que corresponden a los protones (6) y (7) respectivamente, finalmente en 3.76 ppm se observó una señal simple que integra para tres protones y que corresponde los protones (8) del grupo metoxilo.

Protón	δH (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.39	d	2	Jorto 9.3
2	7.34	d	2	Jorto 8.4
3	7.29	t	1	Jorto 9.3
4	7.28	d	2	Jorto 8.7
5	6.97	d	2	Jorto 8.4
6	5.08	d	1	Jaxial 8.4
7	5.03	d	1	Jaxial 8.4
8	3.76	s	3	

RMN ¹³C.



De forma similar se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento químico de los mismos y de acuerdo al efecto electrónico desprotector del grupo nitrilo α,β -insaturado, y del grupo metoxilo presente en uno de los anillos aromáticos.

En 159.60 ppm se observa el carbono (1) desplazado a campo bajo por efecto desprotector del grupo metoxilo y del grupo nitrilo, en 132.27 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (2), en 129.73 ppm se observó la señal del carbono (3) del anillo aromático disustituido, en 129.44 ppm el carbono (4) del anillo disustituido, en 129.00 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono (5) del anillo aromático disustituido, en 128.91 ppm la correspondiente al carbono (6) del anillo aromático monosustituido, en 128.43 ppm la señal del carbono (7), en 128.14 ppm la señal para los carbonos equivalentes (8) del anillo aromático monosustituido, en 123.96 ppm se encuentra la señal correspondiente para el carbono (9) del anillo aromático monosustituido, en 118.69 ppm el carbono correspondiente al grupo nitrilo (10), y en 118.54 ppm la correspondiente al otro grupo nitrilo (11), en 114.27 ppm los carbonos (12) del anillo aromático disustituido, en 55.20 ppm la señal correspondiente a los protones (13) del grupo metoxilo y por último en 41.38 y 40.48 ppm las señales correspondientes a los carbonos (14) y (15) respectivamente.

Carbono	δ C (ppm)	Carbono	δ C (ppm)
1	159.60	9	123.96
2	132.27	10	118.69
3	129.73	11	118.54
4	129.44	12	114.27
5	129.00	13	55.20
6	128.91	14	41.38
7	128.43	15	40.48
8	128.14		

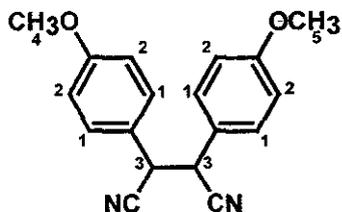
Espectroscopia de IR.

El compuesto presenta las bandas características finas y cortas para el enlace carbono-hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos en 3000 cm^{-1} , en la región de $2937\text{--}2964\text{ cm}^{-1}$ se observan las señales para el sistema C-H saturado, en 2837 cm^{-1} una señal correspondiente al enlace O-Me, en 2245 cm^{-1} la señal también fina y corta correspondiente al nitrilo, una banda fina en 1250 cm^{-1} perteneciente al grupo metoxilo y varias bandas finas en $817\text{--}834\text{ cm}^{-1}$ y $699\text{--}748\text{ cm}^{-1}$ para el enlace carbono-hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
3000	C-H Insaturado
2937 - 2964	C-H saturado
2837	O-Me
2245	CN
1250	O-Me
817 - 834	Aromático sustituido
699 y 748	Aromático sustituido

5.2.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo (6).

RMN ¹H.

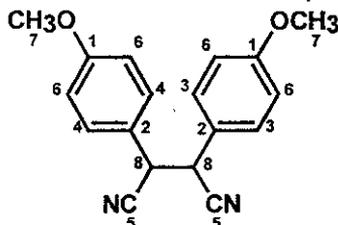


La primera señal, que se encuentra desplazada a campo bajo en 7.32 ppm, es una señal doble con constante de acoplamiento orto e integración de dos y que corresponde a los cuatro protones aromáticos (1), los cuales se encuentran desplazados a campo bajo por efecto de la doble sustitución electroattractora. La integración observada se explica en base a la simetría de la molécula.

En 6.97 ppm se observó una señal doble que integra para dos con constante de acoplamiento orto y que corresponde a los protones aromáticos (2), en 4.97 ppm se encuentra una señal simple que integra para uno y corresponde a los protones equivalentes (3), finalmente en 3.76 y 3.75 ppm se encuentran dos señales simples que integran para tres protones y que corresponden a las señales de los grupos metoxilo (4) y (5) respectivamente. La integración observada se explica en base a la simetría de la molécula.

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.32	d	2	Jorto 8.7
2	6.97	d	2	Jorto 9.0
3	4.97	s	1	
4	3.76	s	3	
5	3.75	s		

RMN ¹³C.



También se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos y de acuerdo al efecto electrónico desprotector de los grupos nitrilo y de los grupos metoxilo presentes en ambos anillos.

En 159.45 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos equivalentes (1) desplazados a campo bajo por el efecto desprotector del grupo metoxilo y del grupo nitrilo, en 129.72 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (2), en 129.44 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (3), en 124.01 los carbonos (4) de el anillos aromático, en 118.65 ppm los carbonos correspondientes a los grupos nitrilo (5), en 114.51 ppm los carbonos equivalentes (6) de ambos anillos aromáticos, por último en 55.20 la señal correspondiente a los carbonos del grupo metoxilo que resultan equivalentes (7) y en 40.64 ppm la señal correspondiente a los carbonos saturados equivalentes (8).

Carbono	δC (ppm)
1	159.45
2	129.72
3	129.44
4	124.01
5	118.65
6	114.27
7	55.20
8	40.64

Espectroscopia de IR.

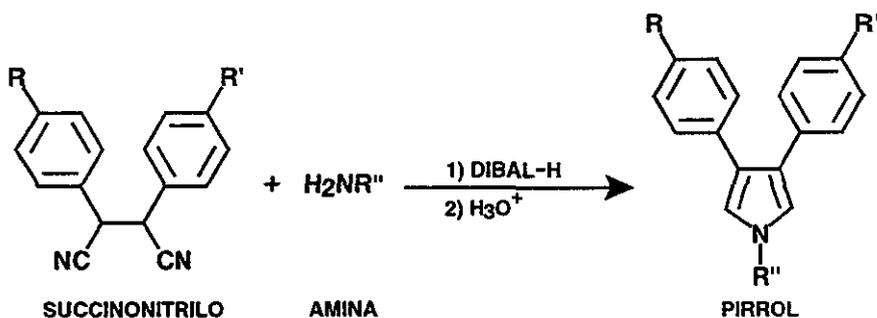
El compuesto presenta las bandas características (finas y cortas) para el enlace carbono-hidrógeno insaturado de los anillos aromáticos en 3002 cm^{-1} , en 2935 cm^{-1} para el enlace C-H saturado, en 2837 cm^{-1} una señal correspondiente al enlace O-Me, en 2246 cm^{-1} la señal fina y corta correspondiente al nitrilo, también señales finas y alargadas en 1514 y 1613 cm^{-1} correspondientes a sobretonos del sistema aromático, una banda fina en 1253 cm^{-1} perteneciente al grupo metoxilo y varias bandas finas y alargadas en 835 cm^{-1} para el enlace carbono-hidrógeno de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo aromático.

Señal (cm^{-1})	Enlace
3002	C-H Insaturado
2935	C-H Saturado
2837	O-Me
2246	CN
1514 – 1613	C-H Aromático
1253	O-Me
835	Aromático sustituido

5.3 REDUCCION Y CICLACION. REACCION DE PAAL-KNORR.

Finalmente, el succinonitrilo fue transformado en el pirrol correspondiente, empleando como agente reductor el hidruro de isobutilaluminio, DIBAL-H.

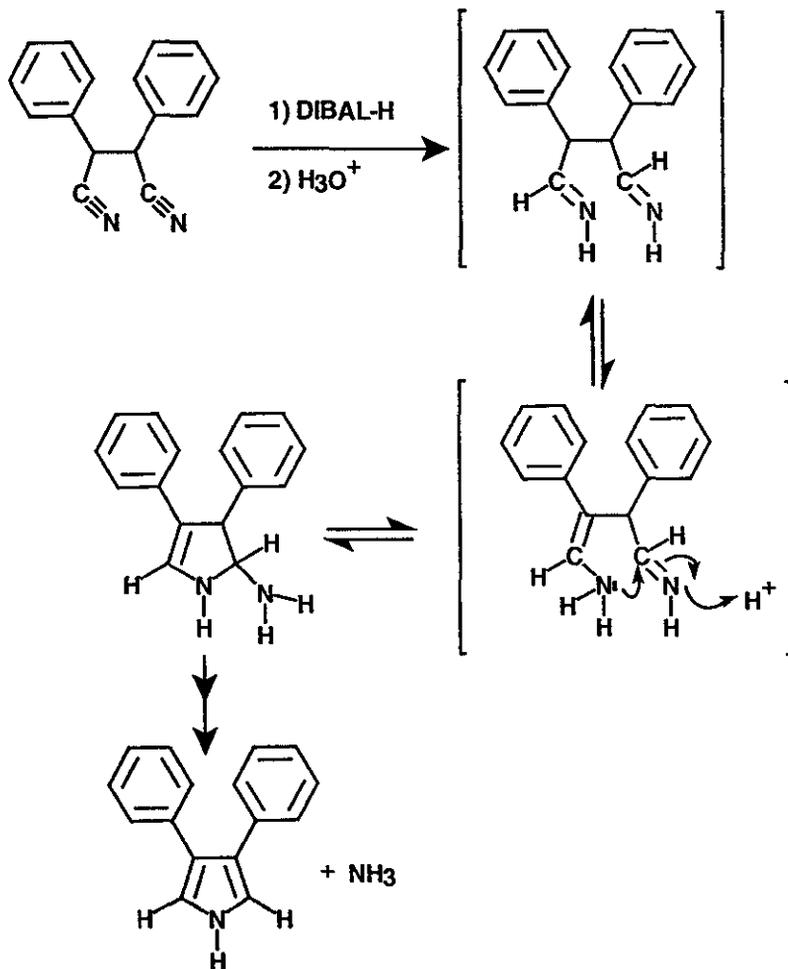
Al llevar a cabo la reducción, se genera *in situ* el derivado 1,4-dicarbonílico, el cual al ser tratado bajo las condiciones de la reacción de Paal-Knorr, con amoniaco o una amina primaria, en un medio ligeramente ácido, produce el pirrol correspondiente.



ESQUEMA 31

La técnica original para esta reacción consiste en la adición de la amina una vez que se ha realizado la reducción. Sin embargo para la obtención de los pirroles sustituidos en la posición 1, fue necesario modificarla para obtener el pirrol deseado, ya que no fue posible obtener el compuesto sustituido en la posición 1, cuando la adición de la amina primaria se realizaba después de llevar a cabo la reducción con el DIBAL-H, lo cual se debe a la naturaleza de los sustituyentes y al impedimento estérico presente en la molécula. Por esta razón, se adicionó la amina primaria, antes de realizar la reducción, con el fin de favorecer la reacción intermolecular sobre la intramolecular (Esquema 32). Sin embargo no fue posible evitar la formación del pirrol libre de sustituyentes en la posición 1, y en todos los casos fue necesario separar dicha mezcla de compuestos.

Un posible mecanismo para explicar la reacción de ciclación, que da lugar al anillo del pirrol, es el siguiente:



ESQUEMA 32

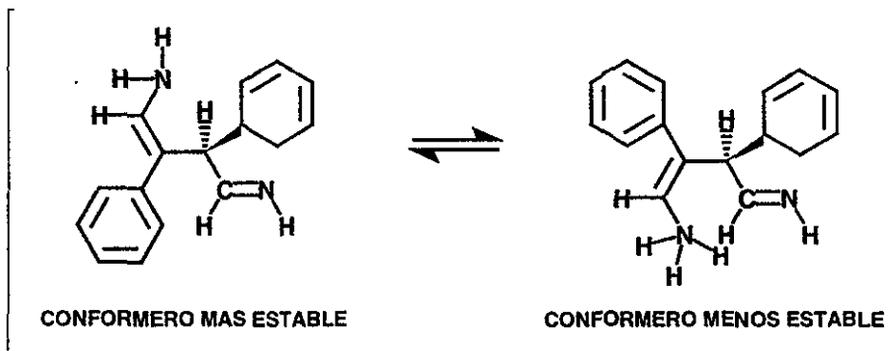
En nuestro caso las aminas empleadas fueron la metilbencilamina y el amoniaco que era generado *in situ* durante el curso de la reacción. De esta manera se obtuvieron pirroles sustituidos en la posición 1 y pirroles sin sustituyentes en la misma posición.

La conclusión a la que llegamos al efectuar la reacción de Paal Knorr, es que ésta se ve influenciada por dos factores:

a) El primero de ellos es el factor estérico, ya que para que ocurra la formación del anillo heterocíclico, la molécula debe pasar del conformero más estable, en donde los grupos fenilo se encuentran antiperiplanares, a una conformación menos estable, en donde se encuentran del mismo lado del grupo amino y la imina para que se forme un enlace carbono-nitrógeno y de esta manera el anillo heterocíclico.

Pero esta conformación implica que los 2 grupos fenilo se encuentran eclipsados y sometidos a impedimento estérico.

b) La estructura de la amina primaria, de acuerdo al número y tipo de sustituyentes, puede presentar impedimento para reaccionar con la imina, y en consecuencia se dificultaría la reacción.



ESQUEMA 33

Considerando los dos factores anteriores, se esperaría obtener el pirrol con un mayor rendimiento cuando el succinonitrilo se encuentre libre de sustituyentes voluminosos en las posiciones 2 y 3, y cuando la amina empleada sea pequeña o con sustituyentes que incrementen su densidad electrónica y en consecuencia su basicidad.

Lamentablemente este comportamiento no se observó en forma generalizada y sólo se corroboró en la síntesis de los pirroles 10 y 11, tabla 9.

Los pirroles y los rendimientos obtenidos, fueron los siguientes:

TABLA 9

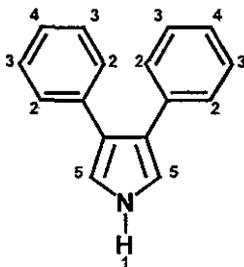
Pirrol	R	R'	R''	Rendimiento (%)
7	H	H	H	33
8	H	OCH ₃	H	41
9	OCH ₃	OCH ₃	H	39
10	H	OCH ₃	PhCH(CH ₃)	48
11	OCH ₃	OCH ₃	PhCH(CH ₃)	37

Los pirroles, fueron identificados por sus propiedades espectroscópicas: RMN ¹H, RMN ¹³C y Espectrometría de masas, mediante la asignación de las siguientes señales.

Los números asignados a las diferentes estructuras, fueron únicamente con la intención de facilitar la ubicación del átomo identificado.

5.3.1 3,4-Difenilpirrol (7).

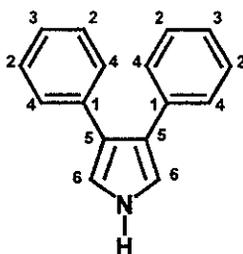
RMN ^1H .



En 8.23 ppm se observó una señal simple con integración para un protón y que corresponde al hidrógeno del anillo del pirrol (1), 7.26 ppm se observó una señal doble dobleteada que integra para cuatro protones con constante de acoplamiento orto, meta en uno de ellos y constante de acoplamiento para determinada en el doblete vecino, esta señal corresponde a los protones aromáticos equivalentes (2) debido a la simetría de la molécula, en 7.24 ppm se observó una señal triple con constante de acoplamiento orto, la señal integra para cuatro protones y corresponde a los protones equivalentes (3) de los anillos aromáticos, en 7.20 ppm se observó una señal triple con integración para dos protones con constante de acoplamiento orto, dicha señal corresponde a los protones (4) equivalentes en los anillos aromáticos, finalmente en 6.92 ppm se encuentra una señal doble que integra para dos protones con constante de acoplamiento aromática característica del anillo del pirrol y que corresponde a los protones equivalentes (5).

Protón	δH (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	8.23	s	1	
2	7.26	dd	4	Jorto 6.3, Jmeta 1.2, Jpara 0.6
3	7.24	t	4	Jorto 6.0
4	7.20	t	2	Jorto 6.2
5	6.92	d	2	J ₅₋₅ 2.7

RMN ^{13}C .



En este caso también se asignaron los carbonos de la molécula, mediante el desplazamiento de los mismos y tomando en cuenta el efecto electrónico que ejerce el anillo del pirrol.

En 135.78 ppm se observan los carbonos equivalentes (1), en 128.57 ppm se observó la señal que corresponde a los carbonos (2) cuyo ambiente electrónico es similar, en 128.13 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos equivalentes (3), en 125.71 ppm los carbonos (4) de los anillos aromáticos que se encuentran a campo más alto debido a su posición en meta, respecto al pirrol como sustituyente, en 123.68 ppm se encuentra la señal de los carbonos (5) del anillo del pirrol, por último en 117.38 ppm la señal correspondiente a los carbonos aromáticos (6) también del anillo del pirrol.

Carbono	δC (ppm)
1	135.78
2	128.57
3	128.13
4	125.71
5	123.68
6	117.38

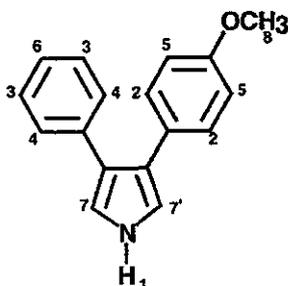
Espectrometría de masas.

El ion molecular corresponde al peso molecular del compuesto, se observaron también algunos fragmentos con masa impar, los cuales son característicos de los compuestos nitrogenados.

Peso Molecular	219
Ion Molecular	219
Fragmentos	218 (M^+-H), 191 ($218-\text{HC}\equiv\text{N}$), 102 (C_6H_6)

5.3.2 4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol (8).

RMN ¹H.

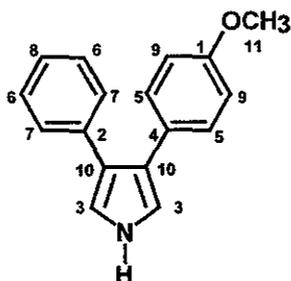


En 8.24 ppm se observó una señal simple con integración para un protón y correspondiente al protón (1) del anillo del pirrol, en 7.26 ppm se observó una señal doble que integra para dos protones y presenta constante orto, la señal corresponde a los protones (2) del anillo aromático disustituido, en 7.26 ppm se encuentra una señal doble dobleteada que integra para dos protones con constante orto y meta que corresponde a los protones equivalentes del anillo aromático monosustituido (3), en 7.19 ppm se encuentra una señal doble dobleteada (dd) con constante orto que integra para dos protones y corresponde a los protones (4) del anillo aromático monosustituido, en 7.19 ppm se observa una señal doble con una constante orto que integra para dos protones y corresponde a los protones aromáticos (5).

En la región de 6.90-6.85 ppm se observan dos señales triples con una constante meta, este sistema corresponde al protón (6), pero debido a la complejidad del espectro no fue posible la determinación de la constante orto, en 6.83 y 6.80 ppm se observan dos señales dobles con integración de uno y con constante característica para el anillo del pirrol, correspondientes a los protones (7) y (7'), finalmente en 3.79 ppm se observó una señal simple que integra para tres protones y que corresponde los protones (8) en el grupo metoxilo.

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	8.24	s	1	
2	7.26	d	2	Jorto 6.6
3	7.26	dd	2	Jorto 6.6, Jmeta 2.1
4	7.19	dd	2	Jorto 6.6, Jmeta 2.1
5	7.19	d	1	Jorto 6.6
6	6.90-6.85	t	2	Jmeta 2.6
7	6.83	d	1	J _{7-7'} 2.4
7'	6.80	d	1	J _{7-7'} 2.1
8	3.79	s	3	

RMN ^{13}C .



En forma similar se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos y considerando los efectos electrónicos de los sustituyentes en el anillo del pirrol.

En 161.20 ppm se observa el carbono (1) desplazado a campo bajo por el efecto desprotector del grupo metoxilo y del anillo del pirrol, en 135.89 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (2), en 129.65 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (3) del anillo del pirrol, en 128.49 ppm el carbono (4) del anillo disustituido, en 128.13 ppm se encuentra la señal correspondiente a los carbonos (5) del anillo aromático disustituido, en 125.63 ppm la correspondiente a los carbonos equivalentes (6) del anillo aromático monosustituido, en 123.27 ppm la señal de los también carbonos equivalentes (7), en 117.22 ppm el carbono correspondiente al anillo aromático monosustituido (8), y en 116.94 ppm la señal correspondiente a los carbonos equivalentes del anillo disustituido (9), en 113.67 ppm los carbonos (10) del anillo del pirrol. Por último en 55.20 ppm se observó la señal correspondiente al carbono del grupo metoxilo (11).

Carbono	δC (ppm)
1	161.20
2	135.89
3	129.65
4	128.49
5	128.13
6	125.63
7	123.27
8	117.22
9	116.94
10	113.67
11	55.20

Espectrometría de masas.

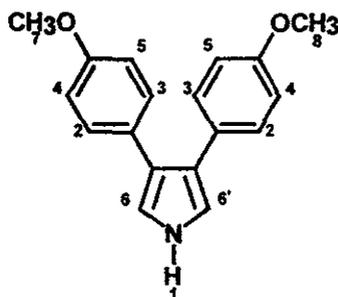
El ion molecular corresponde al peso molecular del compuesto, se observaron también los fragmentos característicos para el anillo del pirrol.

Peso Molecular 249

Ion Molecular 249

Fragmentos 234 ($M^+ - CH_3$), 204 ($234 - CH_2=O$), 178 ($204 - C_2H_2$), 102 (C_8H_6)

5.3.3 3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol (9).
RMN ¹H.

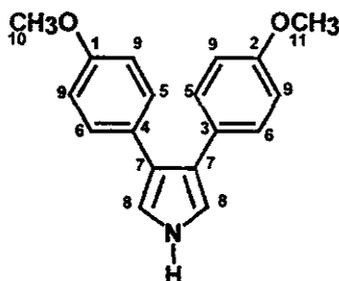


La primera señal que se encuentra desplazada a campo bajo en 9.71 ppm por efecto de los grupos metoxilo, es una señal simple que integra para un protón y corresponde al protón del anillo del pirrol (1); en 7.73 ppm se encuentra una señal doble con constante orto que integra para dos protones, correspondiente a los dos protones aromáticos (2) que se pueden distinguir de los protones (3) por su posición y el ambiente electrónico del anillo del pirrol, en 7.22 ppm se observó otra señal doble que integra para dos protones con constante orto, que corresponde a los protones aromáticos (3); en 7.14 ppm otra señal doble también con integración de dos y constante orto, correspondiente a los protones (4); en 6.96 ppm se observó otra señal doble con constante orto e integración de dos, correspondiente a los protones equivalentes (5); en 6.78 y 6.75 ppm, se observaron dos señales simples con integración para un protón, pertenecientes a los protones del anillo del pirrol 6 y 6' respectivamente, que al igual que los protones aromáticos se diferencian en el espectro, tal vez porque que el anillo no se encuentra totalmente plano debido a la sustitución y cierto impedimento estérico de las posiciones 3 y 4 del anillo del pirrol.

Finalmente en 3.85 y 3.80 ppm se encuentran dos señales simples que integran para tres protones cada uno y que corresponden a las señales de los metoxilo (7) y (8) respectivamente.

Protón	δH (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	9.71	s	1	
2	7.28	d	2	Jorto 10.5
3	7.22	d	2	Jorto 8.7
4	7.14	d	2	Jorto 8.4
5	6.96	d	2	Jorto 8.4
6	6.78	s	1	
6'	6.75	s	1	
7	3.85	s	3	
8	3.80	s	3	

RMN ¹³C.



También se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento de los mismos y de acuerdo al efecto electrónico desprotector del anillo del pirrol y de los grupos metoxilo presentes en ambos anillos.

En 161.17 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono (1) del anillo aromático, desplazado a campo bajo por el efecto de desprotección que ejerce el grupo metoxilo, en 159.44 ppm se observa la señal correspondiente al carbono (2), con ambiente electrónico similar, en 139.44 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (3), en 132.63 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (4), que se diferencia del carbono (3), tal vez sólo por su posición en el espacio, en 130.62 ppm los carbonos (5) de los anillos aromáticos, en 126.91 ppm la señal de los carbonos (6) con ligera diferencia en su ambiente electrónico y por tanto desplazamiento a los (5), en 125.70 ppm la correspondiente a los carbonos equivalentes (7) en el anillo del pirrol, en 114.42 ppm los carbonos correspondientes también al anillo del pirrol (8), en 114.00 ppm los carbonos (9) del anillo aromático, y por último en 55.31 y 55.24 ppm las correspondientes a los carbonos de los grupos metoxilo (10) y (11) respectivamente.

Carbono	δ C (ppm)
1	161.17
2	159.44
3	139.44
4	132.63
5	130.62
6	126.91
7	125.70
8	114.42
9	114.00
10	55.31
11	55.24

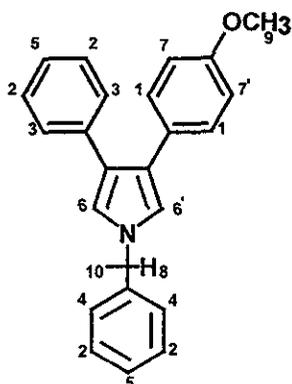
Espectrometría de masas.

Debido al peculiar patrón de fragmentación del compuesto se realizó la espectrometría de masas por dos métodos y ambos confirmaron la identidad del compuesto, de acuerdo a los fragmentos caracterizados.

Peso Molecular	279
Ion Molecular (EI ⁺)	279
Fragmentos (EI ⁺)	249 (M ⁺ -OCH ₂), 234 (249-CH ₃), 204 (234-CH ₂ O), 178 (204-C ₂ H ₂)
Ion Molecular (CI ⁺)	279
Fragmentos (CI ⁺)	278, 250, 249, 234

5.3.4 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol (10).

RMN ¹H.

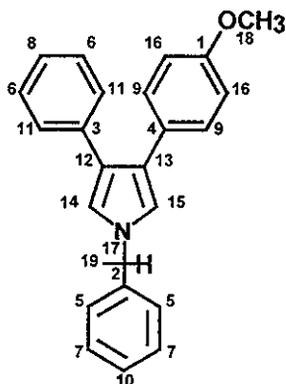


En 7.33 ppm se observó una señal doble tripleteada que integra para dos protones y presenta una constante orto, la señal corresponde a los protones (1) del anillo aromático disustituido, que se desplazan a esa zona por efecto desprotector de los sustituyentes, en 7.23 ppm se encuentra una señal triple que integra para cuatro protones con una constante orto que corresponde a los protones equivalentes de los anillos aromáticos monosustituidos (2), en 7.24 ppm se encuentra una señal doble con una constante orto que integra para dos protones y corresponde a los protones (3) del anillo aromático monosustituido, en 7.22 ppm se observa una señal doble con constante una orto que integra para dos protones y corresponde a los protones del anillo aromático sustituyente de la posición uno del pirrol (4).

En 7.21 ppm se observó una señal triple con integración para dos protones y constante orto que corresponde a los protones (5) de los anillos monosustituidos, en 6.83 y 6.78 ppm se observan dos señales dobles con integración de uno y con constante característica para anillo del pirrol, correspondientes a los protones (6) y (6') del anillo del pirrol que se diferencian debido a su distinto ambiente electrónico por la presencia de los sustituyentes en la posición 1 y 4 del anillo del pirrol, en 6.82 y 6.79 ppm se observan dos señales dobles con constante orto e integración de uno, dichas señales corresponden a los protones equivalentes (7) y (7'), en 5.26 ppm se observa una señal cuádruple (q), con integración de uno y que corresponde al protón (8) del bencilo sustituyente, en 3.77 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones (9) en el grupo metoxilo, finalmente en 1.87 ppm se observa una señal doble que integra para tres protones y que corresponde a los protones del metilo del bencilo sustituyente. Las asignaciones se realizaron también con la ayuda de cálculos teóricos.

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.33	dt	2	Jorto 7.2
2	7.24	t	4	Jorto 8.1
3	7.23	d	2	Jorto 8.7
4	7.22	d	2	Jorto 8.4
5	7.21	t	2	Jorto 8.6
6	6.83	d	1	J ₇₋₇ 2.4
6'	6.78	d	1	J _{7-7'} 2.7
7	6.82	d	1	Jorto 9.3
7'	6.79	d	1	Jorto 8.7
8	5.26	q	1	
9	3.77	s	3	
10	1.87	d	3	

RMN ¹³C.



Similarmente se asignaron los carbonos de la molécula, en base al desplazamiento químico de los mismos y de acuerdo al efecto de desprotección del grupo metoxilo presente en uno de los anillos aromáticos y el efecto del anillo del pirrol.

En 157.77 ppm se observa el carbono (1) desplazado a campo bajo por el efecto desprotector del grupo metoxilo, en 142.92 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (2) del anillo aromático sustituyente de la posición uno del pirrol, en 136.11 ppm se observó la señal correspondiente al carbono (3) del anillo aromático monosustituido, en 129.45 ppm el carbono (4) del anillo disustituido, en 128.71 ppm se encuentra la señal correspondiente a los carbonos (5) del anillo aromático monosustituido de la posición uno del pirrol, en 128.57 ppm la correspondiente a los carbonos equivalentes (6) del anillo aromático monosustituido, en 128.27 ppm la señal de los también carbonos equivalentes (7), en 128.08 ppm el carbono (8) del anillo monosustituido de la posición cuatro del pirrol, en 127.64 ppm la señal de los carbonos equivalentes (9) del anillo sustituyente de la posición tres del pirrol, en 126.13 ppm la señal del carbono (10), en 125.41 ppm los carbonos equivalentes (11), en 122.97 ppm el carbono (12) del anillo del pirrol, y su similar (13) en 122.80 ppm, en 118.95 y 118.76 ppm los carbonos del anillo del pirrol (14) y (15), en 113.62 ppm la señal correspondiente a los carbonos (16) del anillo aromático, por último en 58.36 ppm el carbono quiral (17), en 55.17 ppm el carbono (18) del metoxilo y en 22.05 ppm el carbono (19) del metilo.

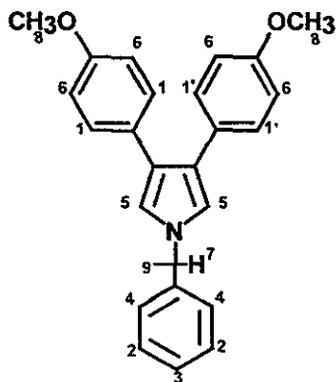
Carbono	δC (ppm)
1	157.77
2	142.92
3	136.11
4	129.45
5	128.71
6	128.57
7	128.27
8	128.08
9	127.64
10	126.13
11	125.41
12	122.97
13	122.80
14	118.95
15	118.76
16	113.62
17	58.36
18	55.17
19	22.05

Espectrometría de masas.

El ion molecular corresponde al peso molecular del compuesto, se observaron también los fragmentos característicos para el anillo del pirrol con la sustitución indicada en la molécula.

Peso Molecular	353
Ion Molecular	353
Fragmentos	249 ($M^+ - C_8H_9$), 234 ($249 - CH_3$), 204 ($234 - CH_2O$), 105 (C_8H_9).

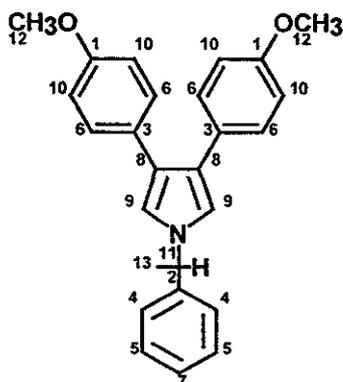
5.3.5 1-(1-Metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol (11).
RMN ¹H.



La primera señal se encuentra desplazada a campo bajo en 7.35 ppm, y es una señal doble con constante orto y que integra para dos protones, correspondiente a los dos protones aromáticos (1), en 7.32 ppm se encuentra una señal doble similar pero que corresponde a los protones (1') y los cuales se pueden diferenciar por su distinto ambiente electrónico, debido principalmente al sustituyente en la posición uno del pirrol, en 7.27 ppm se observa una señal triple dobleteada (td) con una constante orto y que integra para dos protones, señal que corresponde a los protones (2) del anillo aromático sustituyente de la posición uno del pirrol, en 7.21 ppm se observó una señal doble con una constante orto y que integra para un protón, señal que corresponde al protón (3), en 7.18 ppm se encuentra una señal doble tripleteada (dt), con constante orto y meta, que integra para dos protones (4), en 6.80 ppm se encuentra una señal doble que integra para dos protones (5) del anillo del pirrol que esta vez no se distinguen entre sí, ya que los grupos sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del pirrol son equivalentes, en 6.79 ppm se observó una señal doble dobleteada con constante orto que integra para cuatro protones equivalentes (6). En 5.26 ppm se observa una señal cuádruple (q) con integración de uno y que corresponde al protón (7), en 3.78 ppm, se observa una señal simple con integración de seis y que corresponden a los protones de los grupos metoxilo (8), en 1.87 ppm se encuentra una señal doble que integra para tres protones y corresponde al metilo (9)

Protón	δ H (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
1	7.35	d	2	Jorto 9.0
1'	7.32	d	2	Jorto 9.3
2	7.27	td	2	Jorto 9.4
3	7.21	d	1	Jorto 9.2
4	7.18	dt	2	Jorto 9.2, Jmeta 2.7
5	6.80	d	2	J _{s-s} 2.4
6	6.79	dd	4	Jorto 8.1
7	5.26	q	1	
8	3.78	s	6	
9	1.87	d	3	

RMN ^{13}C .



También se asignaron los carbonos de la molécula, mediante el desplazamiento de los mismos y de acuerdo la efecto electrónico de los grupos metoxilo presentes en ambos anillos y por la presencia del anillo del pirrol.

En 157.66 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos equivalentes (1) desplazado a campo bajo por efecto desprotector del grupo metoxilo, en 142.98 ppm se observa el carbono aromático (2) del sustituyente en la posición uno del pirrol, en 129.38 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (3), en 128.69 ppm se observó la señal correspondiente a los carbonos (4) del anillo en la posición uno del pirrol, en 128.64 ppm los carbonos (5) del anillo aromáticos, en 127.59 ppm se encuentra la señal de los carbonos equivalentes (6), en 126.12 ppm la señal correspondiente al carbono (7), en 122.55 ppm la de los carbonos del anillo del pirrol (8), en 118.48 ppm los carbonos correspondientes también al anillo de pirrol (9), en 114.51 ppm los carbonos equivalentes (10) de los anillos aromáticos, y por último en 58.31 ppm el carbono quiral (11), en 55.16 ppm el carbono (12) de los grupos metoxilo y en 22.06 ppm el carbono (13) del metilo.

Carbono	δC (ppm)
1	157.66
2	142.98
3	129.38
4	128.69
5	128.64
6	127.59
7	126.12
8	122.55
9	118.48
10	113.56
11	58.31
12	55.16
13	22.06

Espectrometría de masas.

El ion molecular corresponde al peso molecular del compuesto, se observaron también los fragmentos característicos para el anillo del pirrol con la sustitución indicada en la molécula.

Peso Molecular	383
Ion Molecular	383
Fragmentos	279 ($M^+ - C_6H_6$), 264 ($279 - CH_3$), 105 (C_6H_9).

6. CONCLUSIONES

- Se logró la obtención de pirroles mediante la aplicación de una nueva estrategia sintética que incluye reacciones ya descritas, pero las que en conjunto no habían sido aplicadas para la síntesis de pirroles 3,4-diarilsustituídos. Y que incluso pudo ser aplicada en la obtención de pirroles 1-bencil-3,4-diarilsustituídos
- La síntesis propuesta implica una ruta de sólo tres pasos lo que representa una ventaja adicional, ya que su aplicación potencial se podría extender para llevar a cabo la obtención de productos naturales que contienen dentro de su estructura básica pirroles 3,4-diarilsustituídos y 1-alkil-3,4-diarilsustituídos.
- Mediante la ruta sintética desarrollada se obtuvieron rendimientos satisfactorios, considerando que los compuestos son altamente inestables a pesar de los sustituyentes arilos, los que a su vez implican que el compuesto presente cierto impedimento estérico.
- Se aplicó una técnica de síntesis ya descrita para obtener nitrilos α,β -insaturados como intermediarios, con los sustituyentes apropiados y mediante una condensación tipo Knoevenagel, la cual fue aplicada a varios sustratos.
- Se realizó la síntesis de succinonitrilos 2,3-diarilsustituídos, como intermediarios de la ruta sintética, empleando como materia prima los proponitrilos obtenidos previamente con una técnica también de fácil y rápida aplicación. Los productos se obtuvieron con rendimientos buenos.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de 2,3-Difenilpropenonitrilo (1).

En un matraz bola de fondo redondo de tres bocas con juntas esmeriladas 24/40, y una capacidad de 250 ml, equipado con dos embudos de adición con presión compensada, sistema con atmósfera de nitrógeno, baño de enfriamiento, termómetro y agitación magnética, se adicionaron 0.34 gramos (0.015 mol) de sodio metálico y 0.6 ml de etanol absoluto, se agitó hasta disolución total del sodio metálico y se adicionó por una de las bocas, lentamente, una mezcla de 11.5 ml (0.113 mol) de benzaldehído y 13 ml (0.114 mol) de fenilacetoneitrilo. Simultáneamente por otra de las bocas, se adicionaron 80 ml de etanol absoluto.

Se mantuvo la mezcla de reacción bajo agitación durante una hora. El producto se aisló por filtración y se purificó por cristalización de etanol.

Mediante esta técnica se obtuvieron 18.8 gramos de un sólido cristalino de color blanco, con punto de fusión de 89°C y con un rendimiento del 81 %.

La técnica también se aplicó para la obtención de 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo (2) y 2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo (3), con las siguientes relaciones molares y resultados:

TABLA 10

	3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo (2)	2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo (3)
Nitrilo	4-metoxifenilacetoneitrilo 4.2 ml 0.031 mol	4-metoxifenilacetoneitrilo 4.2 ml 0.031 mol
Aldehído	Benzaldehído 2.9 ml 0.03 mol	4-metoxibenzaldehído 3.5 ml 0.03 mol
Sodio	0.09 g 0.004 mol	0.09 g 0.004 mol
Etanol	0.2 ml (generación de EtONa) y 22 ml	0.2 ml (generación de EtONa) y 22 ml
Producto (g)	5.74	6.93
Punto de fusión (°C)	97	110
Rendimiento (%)	85	83

7.1.1 2,3-Difenilpropenonitrilo (1).

RMN ¹H.

δH	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
8.04	s	1	
7.93	dd	2	Jorto 7.8, Jmeta 2.1, Jpara 0.9
7.76	dd	2	Jorto 7.0, Jmeta 1.8
7.53	t	2	Jorto 6.4
7.51	t	2	Jorto 7.3
7.51	t	1	Jorto 7.3
7.46	t	1	Jorto 6.9

RMN ¹³C.

142.92
133.73
133.70
130.57
129.25
129.16
129.08
128.90
125.76
117.85
110.34

Espectroscopia de IR.

Señal (cm⁻¹)
2947 - 3053
2217
1446
691 - 759

7.1.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo (2).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.88	d	2	Jorto 6.3
7.87	s	1	
7.68	d	2	Jorto 9.3
7.50	t	2	Jorto 8.2
7.47	t	1	Jorto 8.4
7.05	d	2	Jorto 9.0
3.80	s	3	

RMN ¹³C.

δ C
160.07
140.52
133.94
130.12
128.85
127.18
126.11
117.97
114.53
110.03
55.31

Espectroscopia de IR.

Señal (cm ⁻¹)
2940 - 3056
2838
2214
1606
1509
1255
1031
694 - 834

7.1.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)propenitrilo (3).

RMN ¹H.

δH	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.89	d	2	Jorto 8.7
7.80	s	1	
7.64	d	2	Jorto 9.0
7.07	d	2	Jorto 9.0
7.04	d	2	Jorto 9.0
3.82	s	3	
3.79	s	3	

RMN ¹³C.

δC
160.78
159.72
140.30
130.76
126.86
126.50
126.47
118.48
114.51
114.39
106.88
55.37
55.31

Espectroscopia de IR.

Señal (cm ⁻¹)
2934 - 3007
2837
2212
1605
1513
1253
813 - 833

Síntesis de 2,3-Difenilsuccinonitrilo (4).

En un matraz bola de fondo redondo de tres bocas con juntas esmeriladas 24/40, con capacidad de 1 litro, equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y mantilla de calentamiento, se adicionaron 4.56 gramos (0.022 mol) de 2,3-difenilpropenonitrilo, bajo agitación, 600 ml de dimetilformamida (DMF) y una solución de 3.03 gramos (0.046 mol) de cianuro de potasio, 1.8 gramos (0.034 mol) de cloruro de amonio en 90 ml de agua.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 6 horas. Al finalizar el tiempo de calentamiento se adicionaron 0.9 gramos (0.0168 mol) de cloruro de amonio y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente.

Mediante una destilación a presión normal, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionaron 300 ml de agua destilada.

Con esta técnica se obtuvieron 4.49 gramos de producto cristalino con ligero color crema, con un punto de fusión 243 °C y un rendimiento del 92 %.

La técnica también se aplicó para la obtención de 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo (5) y 2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo (6), con las siguientes relaciones molares y resultados:

TABLA 11

	3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo (5)	2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo (6)
Propenonitrilo	3-Fenil-2-(4-metoxifenil)propenonitrilo 4.35 g 0.019 mol	2,3-Bis(4-metoxifenil)propenonitrilo 4.29 g 0.015 mol
DMF (ml)	500	400
Cianuro de potasio	2.5 g 0.039 mol	2 g 0.031
Cloruro de amonio	1.5 g 0.028 mol	1.2 g 0.022 mol
Agua (ml)	60	75
Producto (g)	3.99 g	3.82 g
Punto de fusión (°C)	212	182
Rendimiento (%)	82.3	80.8

7.2.1 2,3-Difenilsuccinonitrilo (4).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.44	d	2	Jorto 4.8
7.39	t	2	Jorto 5.5
7.36	td	1	Jorto 5.0, Jmeta 2.1, Jpara 0.6
5.14	s	1	

RMN ¹³C.

δ C
132.20
129.10
129.01
128.98
128.49
128.18
118.54
118.37
41.24
40.34

Espectroscopia de IR.

Señal (cm ⁻¹)
3066
2939
2247
1446 - 1601
699 y 754

7.2.2 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo (5).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.39	d	2	Jorto 9.3
7.34	d	2	Jorto 8.4
7.29	t	1	Jorto 9.3
7.28	d	2	Jorto 8.7
6.97	d	2	Jorto 8.4
5.08	d	1	Jaxial 8.4
5.06	d	1	Jaxial 8.4
3.76	s	3	

RMN ¹³C.

δ C
159.60
132.27
129.73
129.44
129.00
128.91
128.43
128.14
123.96
118.69
118.54
114.27
55.20
41.38
40.48

Espectroscopia de IR.

Señal (cm ⁻¹)
3000
2937 - 2964
2837
2245
1250
817 - 834
699 y 748

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7.2.3 2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo (6).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.32	d	4	Jorto 8.7
6.97	d	4	Jorto 9.0
4.97	s	2	
3.76	s	3	
3.75	s	3	

RMN ¹³C.

δ C
159.45
129.72
129.44
124.01
118.65
114.27
55.20
40.64

Espectroscopia de IR.

Señal (cm ⁻¹)
3002
2935
2837
2246
1514 - 1613
1253
835

Síntesis de 3,4-Difenilpirrol (7).

En un matraz bola de tres bocas, con juntas esmeriladas 14/20, con capacidad de 100 ml, equipado con agitación magnética, sistema de atmósfera de nitrógeno y baño de enfriamiento, se adicionaron 0.5060 gramos (2.18×10^{-3} mol) de 2,3-difenilsuccinonitrilo y 30 ml de tolueno anhidro, bajo agitación y con un baño de hielo seco/acetona, se adicionaron 2.9 ml (4.36×10^{-3} mol) de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), 1.5 M y se agitó la mezcla de reacción durante dos horas. La temperatura de la mezcla de reacción fue de -78°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente.

Se adicionaron 13.2 ml de ácido clorhídrico 2 N, unas gotas de ácido acético como catalizador, y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente.

El producto se aisló por extracción líquido-líquido. El disolvente se eliminó por destilación al alto vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo, 94/6.

Mediante este procedimiento se obtuvieron 0.1603 gramos de un líquido color amarillo, que corresponden a un rendimiento del 33 %.

Una técnica similar se aplicó para la obtención de 4-fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol (8) y 3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol (9), las relaciones molares y resultados, se muestran a continuación.

TABLA 12

	4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol (8)	3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol (9)
Succinonitrilo	3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo 0.51 g 1.95×10^{-3} mol	2,3-Bis(4-metoxifenil)succinonitrilo 0.61 g 2.08×10^{-3} mol
DIBAL-H (1.5 M)	2.6 ml 3.91×10^{-3} mol	2.8 ml 4.16×10^{-3} mol
Acido clorhídrico (2N)	10.6 ml	11.8 ml
Sistema de elución Hexano/AcO. de etilo	98/2	98/2
Producto (g)	0.20	0.23
Rendimiento (%)	41	39

7.3.1 3,4-Difenilpirrol (7).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
8.23	s	1	
7.26	dd	4	Jorto 6.3, Jmeta 1.2, Jpara 0.6
7.24	t	4	Jorto 6.0
7.20	t	2	Jorto 6.2
6.92	d	2	J _{s-s} 2.7

RMN ¹³C.

δ C
135.78
128.57
128.13
125.71
123.68
117.38

Espectrometría de masas.

Ion Molecular	219
Fragmentos	218, 191, 102

7.3.2 4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol (8).

RMN ¹H.

δH	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
8.24	s	1	
7.26	d	2	Jorto 6.6
7.26	dd	2	Jorto 6.6, Jmeta 2.1
7.19	dd	2	Jorto 6.6, Jmeta 2.1
7.19	d	1	Jorto 6.6
6.90-6.85	t	2	Jmeta 2.6
6.83	d	1	J7-7 2.4
6.80	d	1	J7-7 2.1
3.79	s	3	

RMN ¹³C.

δC
161.20
135.89
129.65
128.49
128.13
125.63
123.27
117.22
116.94
113.67
55.20

Espectrometría de masas.

Ion Molecular	249
Fragmentos	234, 204, 178, 102

7.3.3 3,4-Bis(4-metoxifenil)pirrol (9).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
9.71	s	1	
7.28	d	2	Jorto 10.5
7.22	d	2	Jorto 8.7
7.14	d	2	Jorto 8.4
6.96	d	2	Jorto 8.4
6.78	s	1	
6.75	s	1	
3.85	s	3	
3.80	s	3	

RMN ¹³C.

δ C
161.17
159.44
139.44
132.63
130.62
126.91
125.70
114.42
114.00
55.31
55.24

Espectrometría de masas.

Ion Molecular (EI ⁺)	279
Fragmentos (EI ⁺)	249, 234, 204, 178
Ion Molecular (CI ⁺)	279
Fragmentos (CI ⁺)	278, 250, 249, 234

Síntesis de 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol (10).

En un matraz bola de tres bocas, con juntas esmeriladas 24/40, con capacidad de 100 ml, equipado con agitación magnética, sistema de atmósfera de nitrógeno y baño de enfriamiento, se adicionaron 0.5001 gramos (1.91×10^{-3} mol) de 3-Fenil-2-(4-metoxifenil)succinonitrilo, 0.25 ml (1.91×10^{-3} mol) de (metilbencil)amina y 30 ml de tolueno anhidro, bajo agitación y con un baño de hielo seco/acetona, se adicionaron 2.6 ml (3.82×10^{-3} mol) de hidruro de diisobutilaluminio, DIBAL-H, 1.5 M. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, permitiendo que la temperatura se incrementara de -78° a la temperatura ambiente.

Se adicionaron 13.6 ml de ácido clorhídrico 2 N y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto se aisló a través de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, el disolvente se eliminó por destilación a alto vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, empleando alúmina neutra y hexano como eluyente.

Mediante este procedimiento se obtuvieron 0.3204 gramos de un líquido color amarillo, que corresponden a un rendimiento del 48 % del 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol (10). Como subproducto, se obtuvieron 0.0861 gramos del pirrol 4-Fenil-3-(4-metoxifenil)pirrol (8), correspondientes a un rendimiento del 18 %.

Una técnica similar se aplicó para la obtención del 1-(1-metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol (11), las relaciones molares y resultados, se muestran a continuación.

TABLA 13

	1-(1-metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol (11)
Succinonitrilo	2,3-Bis(4-metoxifenil) succinonitrilo 0.53 g 1.82×10^{-3} mol
Amina	0.23 ml 1.82×10^{-3} mol
DIBAL-H (1.5M)	2.4 ml 3.63×10^{-3} mol
Ac. clorhídrico 2N	13.0 ml
Producto (g)	0.26 g
Rendimiento (%)	37
Subproducto (g)	0.10 g
Rendimiento (%)	20

7.4.1 4-Fenil-1-(1-metilbencil)-3-(4-metoxifenil)pirrol (10).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.33	dt	2	Jorto 7.2
7.24	t	4	Jorto 8.1
7.23	d	2	Jorto 8.7
7.22	d	2	Jorto 8.4
7.21	t	2	Jorto 8.6
6.83	d	1	J _{7-7'} 2.4
6.78	d	1	J _{7-7'} 2.7
6.82	d	1	Jorto 9.3
6.79	d	1	Jorto 8.7
5.26	q	1	
3.77	s	3	
1.87	d	3	

RMN ¹³C.

δ C
157.77
142.92
136.11
129.45
128.71
128.57
128.27
128.08
127.64
126.13
125.41
122.97
122.80
118.95
188.76
113.62
58.36
55.17
22.05

Espectrometría de masas.

Ion Molecular	353
Fragmentos	249, 234, 204, 105

7.4.2 1-(1-metilbencil)-3,4-bis(4-metoxifenil)pirrol (11).

RMN ¹H.

δ H	Multiplicidad	Integración	J (Hz)
7.35	d	2	Jorto 9.0
7.32	d	2	Jorto 9.3
7.27	td	2	Jorto 9.4
7.21	d	1	Jorto 9.2
7.18	dt	2	Jorto 9.2, Jmeta 2.7
6.80	d	2	J _{s-s} 2.4
6.79	dd	4	Jorto 8.1
5.26	q	1	
3.78	s	6	
1.87	d	3	

RMN ¹³C.

δ C
157.66
142.98
129.38
128.69
128.64
127.59
126.12
122.55
118.48
113.56
58.31
55.16
22.06

Espectrometría de masas.

Ion Molecular	383
Fragmentos	279, 264, 105

8. BIBLIOGRAFIA

1. Acheson, R. M., *Química Heterocíclica*, Ed. Publicaciones Cultural, S. A. México 1981.
2. Paquete, L.A., *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Ed. Limusa, México, 1987.
3. Ksander, G.; Bold, G.; Lattmann, R.; Inomata, K. *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 1115.
4. Fetz, E.; Tamm, Ch. *Helv. Chim. Acta*, 1966, **49**, 349.
5. Shum, P.; Kozikowski, A, *Tetrahedron Letters*, 1990, **31**, 6785.
6. Nishizuka, Y. *Nature*, 1984, **308**, 693.
7. Yoshida, W.; Lee, K.; Carroll, A.; Scheuer, P. *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 1721.
8. Banwell, M.; Flynn, B.; Hamel, E.; Hockless, D. *Chem. Commun.* 1997, 207.
9. Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schlieyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 999.
10. Fürstner, A.; Wintritt, H.; Hupperts, A. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 6637.
11. Brown, R.; Fox, B.; Hadfield, J.; McGown, A.; Mayalarp, S.; Pettit, G.; Woods, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1995, 577.
12. Banwell, M. *Pure & Appl. Chem.*, 1996, **68**, 539.
13. Lindquist, N.; Fenical, W. *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4570.
14. Palermo, J.; Rodríguez, M.; Seldes, A. *Tetrahedron*, 1996, **52**, 2727.
15. Andersen, R.; Faulkner, J.; Cun-heng, H.; Duyne, G.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 5492.
16. Urban, S.; Hobbs, L.; Hooper, J.; Capon, R. *Aust. J. Chem.*, 1995, **48**, 1491.
17. Urban, S.; Butler, M.; Capon, R. *Aust. J. Chem.*, 1994, **47**, 1919.
18. Carroll, A.; Bowden, B.; Coll, J. *Aust. J. Chem.*, 1993, **46**, 489.
19. Heim, A.; Terpin, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, **36**, 155.
20. Davies, S.; Howarth, T. *Tetrahedron Letters*, 1982, **23**, 3109.
21. Kinoshita, H.; Tanaka, S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* 1989, **7**, 1107.
22. Kinoshita, H.; Inomata, K.; Hayashi, M.; Kondoh, T.; Kotake, H. *Chemistry Letters*, 1986, 1033.
23. Inomata, K.; Suhara, H.; Kinoshita, H. *Chemistry Letters*, 1988, 813.
24. Yagi, T.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett*. 1997, 1063.
25. Groves, J.; Cundasawmy, E.; Anderson, J. *Can. J. Chem.* 1973, **51**, 1089.
26. Gabel, N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 301.
27. Kitzing, R.; Fuchs, R.; Joyeux, M.; Prinzbach, H. *Helv. Chim. Acta*, 1968, **51**, 888.
28. Cadamuro, S.; Degani, I.; Fochi, R.; Gatti, A.; Piscopo, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1996, 2365.
29. Bray, B.; Mathies, P.; Naef, R.; Solas, D.; Tidwell, T.; Artis, D.; Muchowski, J. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6317.
30. Muchowski, J., Naef, R. *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 1168.

31. Ono, N.; Miyagawa, H.; Ueta, T.; Ogawa, T.; Tani, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1998, 1595.
32. Ono, N.; Maruyama, K. *Chem. Lett.*, 1988, 1511.
33. Barton, D.; Zard, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1985, 1098.
34. Barton, D.; Kervagoret, J.; Zard, S., *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7587.
35. Bianchi, A.; Iglesias, M. *Organic Preparations and Procedures International*, 1996, **28**, 231.
36. Silverstein, R.M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Ed. John Wiley & Sons, Inc. 1991. 5a. Ed.