



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**Alquilación de Benzoilpirrol Asistida por
Microondas rumbo a la Síntesis del Ketorolaco**

Tesis

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Química en Alimentos

PRESENTA

LILIANA BEATRIZ GÓMEZ PÉREZ



México, D.F., 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| Presidente | Dra. Maria Luisa García Padilla |
| Vocal | M. en C. Carlos Damián Zea |
| Secretario | Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez |
| 1er Suplente | Dr. Rodolfo Álvarez Manzo |
| 2º Suplente | Dr. Martín Andrés Iglesias Arteaga |

Sitio en donde se desarrolló el tema

Instituto de Química, Departamento de Química Orgánica,
Química de Radicales Libres, Laboratorio 2-3, UNAM.

Asesora del tema: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez _____

Sustentante: Liliana Beatriz Gómez Pérez _____

Agradecimientos

A Dios, la razón última y primera de todas las cosas, la verdad y la vida.

A mi hermosa madre: No tengo palabras para expresar lo afortunada que me siento de tenerte, tu nobleza y entereza de espíritu me inspiran para sacar lo mejor de mí. Sin ti no estaría aquí, mi héroe, mi amiga y mi compañera.

Al Dr. Luis Demetrio, quien ha sido mi asesor y amigo quien me ha mostrado el auténtico amor por la química orgánica.

A Phillis, amiga de toda la vida, que me ha visto crecer y a quien tengo especial cariño.

A Eric, mi profesor de Física de prepa, quien, sin saberlo, despertó en mí la curiosidad y la pasión por la ciencia.

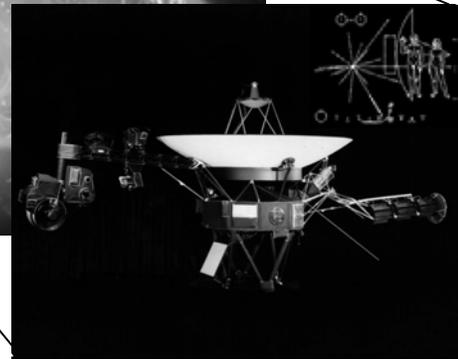
A mis amigas doctoras, Rosario Muñoz y Pilar Carreón, que han creído en mí al tiempo que han sido toda una inspiración.

A mis mejores amigas, quienes han caminado conmigo a lo largo de muchos años: Valani Anacaro y Sol.

A mis dos amores: Eric y Dayan.

A toda la banda buena onda que durante toda la carrera me ha mostrado diferentes mundos y formas de ser: Marilu, Neme, Armandiux, Peter Punk, Pausas, Ro, Ilsa, Laurita y la banda del 2-3, Ingrid, Mich, Ale, Ajax, Ariel y los químicos, Alice, Aaron y la banda de 2do semestre, Pedro Navarro, Lucía, Tlatelpa, Carlos, Vic y la banda del 102 y a todos aquellos que me he olvidado de nombrar, pero que me han dejado momentos de empatía y hermandad.

A mis pequeñas: Muñeca, Bola, Mancha y Juanita, que me han llenado de amor y de vida.



Por la ciencia,
nuestra manera más audaz de comprender lo que nos rodea...

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Índice de Figuras..... | 7 |
| Índice de Tablas..... | 9 |
| Abreviaturas..... | 10 |
| Resumen..... | 12 |
| I. Introducción..... | 13 |
| II. Antecedentes..... | 14 |
| II.1 Aspectos Generales de la Química de los Radicales Libres..... | 14 |
| II.1.1. El Radical Libre..... | 14 |
| II.1.2. Estructura y Geometría de los Radicales Libres..... | 16 |
| II.1.3. Principales Reacciones de los Radicales Libres..... | 17 |
| II.1.4. Generación de los Radicales Libres..... | 21 |
| II.1.5. Estabilidad de los Radicales Libres..... | 25 |
| II.1.6. Efecto del Disolvente..... | 26 |
| II.2. Los Xantatos..... | 26 |
| II.3. Alquilación de sistemas heteroaromáticos vía una reacción radical-oxidativa..... | 30 |
| II.4. Las Microondas en Síntesis Orgánica..... | 32 |
| II.5. El Ketorolaco..... | 38 |
| III. Planteamiento del Problema..... | 41 |
| IV. Hipótesis..... | 42 |
| V. Objetivos..... | 42 |
| V.1. Objetivo General..... | 42 |
| V.2. Objetivos Particulares..... | 42 |
| VI. Discusión de resultados..... | 43 |

| | |
|--|----|
| VI.1. Obtención del 2-benzoilpirrol..... | 44 |
| VI.2. Obtención de la N-benzoilmorfolida..... | 48 |
| VI.3. Obtención del 2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol..... | 50 |
| VI.4. Síntesis del <i>O</i> -etil xantato..... | 51 |
| VI.5. Obtención del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo..... | 53 |
| VI.5.1 Síntesis del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo asistida por microondas..... | 53 |
| VII.6. Ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo..... | 56 |
| VII.7. Síntesis de la 2-Benzoil-1-(2-bromoetil) pirrol..... | 58 |
| VII.8. Ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo mediada por un intercambio de halógeno <i>in situ</i> | 59 |
| VII.9. Síntesis del <i>O</i> -lactonil xantato..... | 61 |
| VII.10. Síntesis asistida por microondas del 5-Benzoil-2-(4-butanolil) pirrol..... | 62 |
| VII.11. Apertura del anillo de lactona..... | 64 |
| VII.12. Ciclación del 2-(5-benzoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo..... | 66 |
| VII. Conclusiones..... | 69 |
| VIII. Parte experimental..... | 70 |
| VIII.1. Síntesis de la N-benzoilmorfolida..... | 71 |
| VIII.2. Síntesis del 2-benzoilpirrol..... | 71 |
| VIII.3. Síntesis del 2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol..... | 73 |
| VIII.4. Síntesis del <i>O</i> -etil xantato..... | 73 |
| VIII.5. Síntesis del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo..... | 74 |
| VIII.6. Síntesis del 2-Benzoil-1-(2-bromoetil) pirrol | 75 |
| VIII.7. Síntesis del <i>O</i> -lactonil xantato..... | 76 |
| VIII.8 Síntesis del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol..... | 76 |
| VIII.9 Síntesis del 2-(5-benzoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo..... | 77 |
| VIII.10. Síntesis del 1-(5-benzoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo..... | 78 |
| Bibliografía..... | 79 |
| Anexo I. Caracterización espectroscópica..... | 81 |
| N-benzoilmorfolina | |
| ¹ H RMN..... | 82 |
| IR..... | 82 |
| Espectrometría de Masas..... | 83 |

| | |
|--|----|
| 2-benzoilpirrol | |
| ¹ H RMN..... | 84 |
| ¹³ C RMN..... | 84 |
| IR..... | 85 |
| Espectrometría de Masas..... | 85 |
| 2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol | |
| ¹ H RMN..... | 86 |
| ¹³ C RMN..... | 86 |
| IR..... | 87 |
| Espectrometría de Masas..... | 87 |
| <i>O</i> -etil xantato | |
| ¹ H RMN..... | 88 |
| ¹³ C RMN..... | 88 |
| IR..... | 89 |
| Espectrometría de Masas..... | 89 |
| [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo | |
| ¹ H RMN..... | 90 |
| ¹³ C RMN..... | 90 |
| IR..... | 91 |
| Espectrometría de Masas..... | 91 |
| 2-Benzoil-1-(2-bromoetil) pirrol | |
| ¹ H RMN..... | 92 |
| ¹³ C RMN..... | 92 |
| IR..... | 93 |
| Espectrometría de Masas..... | 93 |
| <i>O</i> -lactonil xantato | |
| ¹ H RMN..... | 94 |
| ¹³ C RMN..... | 94 |
| IR..... | 95 |
| Espectrometría de Masas..... | 95 |
| 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol | |
| ¹ H RMN..... | 96 |
| ¹³ C RMN..... | 96 |
| IR..... | 97 |

| | |
|---|-----|
| Espectrometria de Masas..... | 97 |
| 2-(5-benzoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo | |
| ¹ H RMN..... | 98 |
| ¹³ C RMN..... | 98 |
| IR..... | 99 |
| Espectrometría de Masas..... | 99 |
| 1-(5-benzoil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo | |
| ¹ H RMN..... | 100 |
| IR..... | 100 |
| ¹³ C RMN..... | 101 |
| Espectrometría de Masas..... | 102 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Configuración electrónica del oxígeno molecular y radicales relacionados..... | 15 |
| Figura 2. Ejemplos de intermediarios reactivos..... | 16 |
| Figura 3. Las tres posibles conformaciones del radical metilo..... | 17 |
| Figura 4. Inversión del radical metilo..... | 17 |
| Figura 5. Rupturas hemolítica y heterolítica de un enlace covalente..... | 18 |
| Figura 6. Ejemplo de desproporción de un radical..... | 18 |
| Figura 7. Etapas de la reacción radicalaria de cloración de un hidrocarburo..... | 19 |
| Figura 8. Reacción radicalaria de cloración de un hidrocarburo..... | 20 |
| Figura 9. Dos ejemplos de reacciones de transferencia de átomo..... | 20 |
| Figura 10. Adición radicalaria a dobles ligaduras..... | 20 |
| Figura 11. La β -fragmentación radicalaria..... | 21 |
| Figura 12. Transposición radicalaria de hidrógeno..... | 21 |
| Figura 13. Escisión del enlace O-O de un peróxido..... | 23 |
| Figura 14. Escisión fotoquímica de enlaces para generar radicales libres..... | 24 |
| Figura 15. La oxidación y reducción como generadoras de radicales libres..... | 24 |
| Figura 16. Radicales neutros y con carga..... | 25 |
| Figura 17. Radicales σ y π | 25 |
| Figura 18. Estructura de los xantatos..... | 26 |
| Figura 19. Reacción de Zard para la generación y adición de radicales libres sobre olefinas..... | 28 |
| Figura. 20 Ejemplos de adiciones intermoleculares vía radicales libres con transferencia de xantato..... | 29 |
| Figura 21. Ejemplos de ciclaciones radicalarias con transferencia de xantato..... | 29 |
| Figura 22. Síntesis de xantatos propuesta por Fochi y Degani..... | 30 |
| Figura 23. Variante de Jung para la síntesis de xantatos..... | 30 |
| Figura 24. Mecanismo propuesto para la alquilación hemolítica..... | 31 |
| Figura 25. Diferencias en los mecanismos de calentamiento convencional y de microondas..... | 34 |
| Figura 26. Síntesis del poliéster de ácido succínico y butanodiol..... | 36 |

| | |
|--|----|
| Figura 27. Calentamiento selectivo y el gradiente de temperatura resultante en fibras de hierro en una solución de metilmetacrilato, etilen glicol metacrilato y 2,2-azoisobutironitrilo en tolueno..... | 37 |
| Figura 28. El PRE en una adición olefínica intermolecular..... | 37 |
| Figura 29. El PRE en ciclaciones radicalarias..... | 38 |
| Figura 30. Panorama general de síntesis del Ketorolaco..... | 39 |
| Figura 31. Método patentado de síntesis del Ketorolaco..... | 40 |
| Figura 32. Resumen de reacciones..... | 43 |
| Figura 33. Reacción tipo Vilsmeier-Haack utilizando BTC y N,N-dimetilacilamina..... | 44 |
| Figura 34. Mecanismo de reacción de la acilación tipo Vilsmeier-Haack mediada por trifosgeno..... | 45 |
| Figura 35. Reacción de Vilsmeier-Haack utilizando POCl ₃ y N-benzoilmorfolida..... | 45 |
| Figura 36. Mecanismo de reacción de acilación de Vilsmeier-Hack mediada por POCl ₃ | 46 |
| Figura 37. Señales características en el espectro de RMN ¹ H del 2-benzoilpirrol..... | 47 |
| Figura 38. Reacción de condensación de cloruro de benzoilo y la morfolida..... | 48 |
| Figura 39. Mecanismo de reacción de condensación del cloruro de benzoilo y la morfolida..... | 49 |
| Figura 40. Caracterización de RMN ¹ H de la N-benzoilmorfolida..... | 49 |
| Figura 41. Reacción de alquilación del benzoilpirrol..... | 50 |
| Figura 42. Mecanismo de reacción de alquilación del benzoilpirrol..... | 50 |
| Figura 43. Señales de RMN ¹ H de del 2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol..... | 51 |
| Figura 44. Reacción de síntesis de <i>O</i> -etilxantato..... | 52 |
| Figura 45. Mecanismo de reacción de la sal potásica del xantato y el etilbromoacetato..... | 52 |
| Figura 46. Espectro de RMN ¹ H del <i>O</i> -etil xantato..... | 52 |
| Figura 47. Reacción radical oxidativa del benzoilpirrol alquilado..... | 53 |
| Figura 48. Reacción radical oxidativa del benzoilpirrol alquilado asistida por microondas..... | 54 |
| Figura 49. Mecanismo de reacción de radicales libres del benzoilpirrol alquilado..... | 55 |
| Figura 50. Espectro de RMN ¹ H del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo..... | 56 |
| Figura 51. Reacción de ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il] acetato de etilo mediada por una base..... | 57 |

| | |
|--|----|
| Figura 52. Mecanismo de reacción de la ciclación..... | 57 |
| Figura 53. Ruta de síntesis del [5-benzoil-1-(2-bromoetil)-1H-pirrol-2-il] acetato de etilo..... | 58 |
| Figura 54. Espectro de RMN ¹ H del 5-benzoil-1-(2-bromoetil)-pirrol..... | 59 |
| Figura 55. Reacción de ciclación del derivado clorado mediante un intercambio de halógeno <i>in situ</i> | 60 |
| Figura 56. Mecanismo de intercambio <i>in situ</i> de halógeno y ciclación..... | 60 |
| Figura 57. Síntesis del <i>O</i> -lactonil xantato..... | 61 |
| Figura 58. Mecanismo de reacción de la sal potásica de xantato con la 3-bromolactona..... | 61 |
| Figura 59. Espectro de RMN ¹ H del <i>O</i> -lactonil xantato..... | 62 |
| Figura 60. Síntesis del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol..... | 63 |
| Figura 61. Espectro de RMN ¹ H del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol..... | 64 |
| Figura 62. Reacción de apertura del anillo de lactona..... | 64 |
| Figura 63. Mecanismo de reacción de apertura del anillo de lactona..... | 65 |
| Figura 64. Espectro de RMN ¹ H del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo..... | 66 |
| Figura 65. Reacción de ciclación del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo..... | 67 |
| Figura 66. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo..... | 67 |
| Figura 67. Mecanismo de obtención del 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo..... | 67 |
| Figura 68. Espectro de RMN ¹ H del 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo..... | 68 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Peróxidos utilizados como iniciadores en reacciones de radicales..... | 22 |
| Tabla 2. Azocompuestos utilizados como iniciadores en reacciones de radicales..... | 23 |
| Tabla 3. Síntesis de derivados de ácidos 2-heteroarilpropiónicos..... | 32 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---|
| AcOEt | Acetato de etilo |
| AIBN | 2,2'-Azobisisobutironitrilo |
| AINES | Antinflamatorios no esteroideos |
| Ar | Arilo |
| BTC | Bis(triclorometil)carbonato o fosgeno |
| cat | Catalizador |
| DCE | Dicloroetano |
| DLP | Peróxido de dilauroilo |
| DMF | Dimetilformamida |
| E ⁺ | Electrófilo |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| EtOH | Etanol |
| GHz | Gigahertz |
| Hex | Hexano |
| HOMO | Orbital Molecular más alto Ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital) |
| Hz | Hertz |
| IE | Impacto electrónico |
| IR | Infrarrojo |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| LUMO | Orbital Molecular más bajo Desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) |
| M ⁺ | Ión molecular |
| MHz | Megahertz |
| MMA | Metilmetacrilato |
| MW | Microondas |
| m/z | Relación masa/carga |
| NaOEt | Etóxido de sodio |

| | |
|----------------------|--|
| nBu ₄ NI | Yoduro de tetrabutilamonio |
| nBu ₃ SnH | Hidruro de tributilestaño |
| neoPn | Neopentilo |
| OF | Orbitales frontera |
| PMMA | Polimetilmetacrilato |
| p.f. | Punto de fusión |
| ppm | Partes por millón |
| PRE | Efecto de radical persistente (Persistent Radical Effect) |
| r.f. | Frente de referencia |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear protónica |
| RMN ¹³ C | Resonancia magnética nuclear de Carbono 13 |
| δ | Desplazamiento químico |
| Me ₃ Si | Trimetilsilano |
| SN ₂ | Sustitución nucleofílica bimolecular |
| SOMO | Orbital Molecular Ocupado por un solo Electrón (Singly Occupied Molecular Orbital) |
| TBAI | Yoduro de tetrabutilamonio |
| tBuOK | Terbutóxido de potasio |
| tBu-OO-But | Peróxido de diterbutilo |
| TEMPO | Radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxilo |
| TEV | Teoría de enlace de valencia |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TOM | Teoría de orbitales moleculares |
| UV | Ultravioleta |
| V-50 | Diclorhidrato de 2,2'-Azobis-(2-metilpropionamida) |

Resumen

I. Introducción

En la última década, el uso de irradiación de microondas como una fuente alternativa de energía en síntesis orgánica, se ha convertido en una técnica bien reconocida para la realización y mejoramiento de reacciones químicas. Sin embargo, sólo durante los últimos 5 años el empleo de esta técnica en reacciones radicalarias ha tenido un incremento considerable, principalmente en el área de la síntesis de polímeros, con escasos ejemplos en la síntesis orgánica de moléculas no poliméricas. El calentamiento bajo estas condiciones está basado en la excitación dieléctrica de moléculas que exhiben un dipolo permanente al tratar de alinearse al campo electromagnético aplicado con la subsecuente rotación, fricción y colisión de las mismas, generando calor^[1]. Así, el calentamiento directo de las moléculas bajo irradiación de microondas conduce a un calentamiento rápido y homogéneo que resulta en reacciones más rápidas, la reducción de reacciones colaterales, y por lo tanto, en productos más limpios y altos rendimientos.

El empleo de reacciones vía radicales libres generalmente constituye una herramienta poderosa en síntesis orgánica. Su naturaleza regenerativa permite la completa desaparición del material de partida en dirección al producto deseado. Por otro lado, la utilización de xantatos como intermediarios en síntesis orgánica también ha sido explorada en las últimas dos décadas, dada su gran versatilidad, disponibilidad y estabilidad. En reacciones de radicales libres, Zard y col.^[2,3] han desarrollado un nuevo sistema de generación de radicales libres a través de la ruptura del enlace C-S de un xantato. Mecánicamente, éste sistema incrementa considerablemente el tiempo de vida del radical, de forma que éste pueda adicionarse a una olefina no activada.

II. Antecedentes

II.1 Aspectos Generales de la Química de los Radicales Libres

II.1.1 El Radical Libre^[4]

En todas las moléculas, los átomos contienen pares de electrones de enlace y pares de electrones libres, que también reciben el nombre de par de electrones no enlazantes o par de electrones no compartidos. Cada par de electrones, sean de enlace o de no enlace, existen en un espacio definido, al que llamamos orbital. La Teoría del Enlace de Valencia (TEV) asume que los electrones en una molécula se mueven dentro de éstos orbitales atómicos y que, cuando dos átomos se acercan de tal manera que el orbital de uno se solape con el orbital del otro, entendiendo como solapamiento que los dos orbitales compartan una región en el espacio, se forma un enlace covalente. Esta teoría permite explicar, entre otras cosas, la geometría de la molécula en cuestión.

Por su parte, la Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) establece la posibilidad de la formación de enlaces covalentes en moléculas diatómicas como: H_2 , N_2 , O_2 , HCN, etc. Propone que los orbitales atómicos (s, p, d, f) que se superponen dan como resultado orbitales moleculares *sigma* (σ) y *pi* (π), que son los enlaces que se obtienen siguiendo un orden de estabilidad donde primero se enlazan los orbitales atómicos de menor energía más cercanos al núcleo (Regla de Hund); de forma que se consideren los orbitales de todas las capas y no solamente los de la última. Los orbitales atómicos en una molécula interactúan para formar nuevos orbitales con niveles de energía diferentes de los orbitales atómicos individuales. Así, por cada orbital atómico que se combina, se formará un nuevo orbital molecular. Los orbitales HOMO (por sus siglas en inglés *Highest Occupied Molecular Orbital*) y LUMO (Por sus siglas en inglés *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) reciben el nombre de *orbitales de frontera (OF) o periféricos* y se consideran determinantes de las propiedades químicas de las moléculas. Precisamente, la interacción de los OF conduce a la formación de nuevos orbitales moleculares en una especie resultante. Dicha especie puede ser el producto final de la reacción o más frecuentemente un producto

intermediario a través del cual se transita hacia los productos finales. La TOM también permite determinar si es o no posible que se forme un enlace y el orden del enlace logrado, que tanto mayor sea, más estable será el enlace y por lo tanto también la molécula. También nos puede indicar si una molécula es paramagnética o diamagnética. Una molécula es paramagnética cuando presenta electrones desapareados cuyo spin es afectado al entrar en un campo magnético externo; por el contrario, una molécula diamagnética no tiene electrones desapareados en su configuración electrónica y por lo tanto no sufre alteraciones al entrar en un campo magnético. Los radicales libres son moléculas paramagnéticas ya que pueden definirse como especies de naturaleza orgánica que poseen un electrón desapareado (único en un orbital). Esta característica los hace muy reactivos de modo que reaccionan con relativa facilidad entre sí y con otras especies que no sean radicales libres.

Aparentemente, los radicales libres son especies únicas y excepcionales que pueden encontrarse sólo en condiciones especiales, sin embargo, algunos de ellos están presentes en nuestra vida cotidiana^[5]. Un radical típico es el oxígeno molecular que se encuentra de manera estable en estado de triplete ($^3\text{O}_2$), en una especie birradical que tiene dos electrones desapareados del mismo espín (paralelos) en dos orbitales de igual energía (Figura 1). El radical superóxido aniónico ($\text{O}_2^{\cdot-}$) y el singulete de oxígeno molecular ($^1\text{O}_2$) son especies de importancia para el mantenimiento saludable de las células de muchos organismos vivos, aunque pueden ser perjudiciales cuando se desarrollan en ambientes donde no son requeridos. Por su parte el monóxido y el dióxido de nitrógeno son también radicales libres estables.

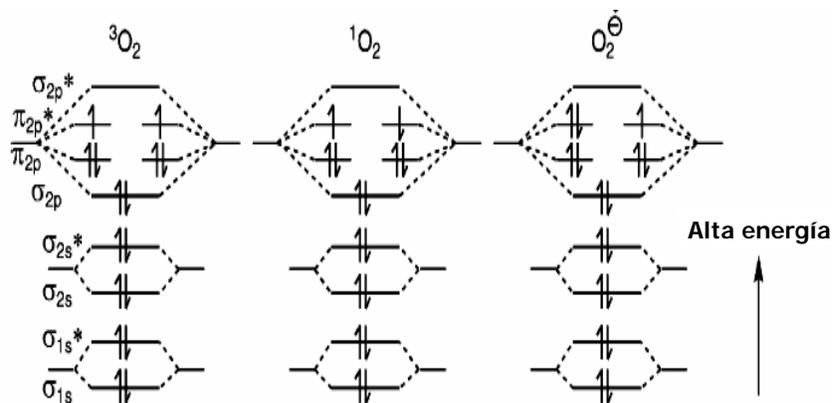


Figura 1. Configuración electrónica del oxígeno molecular y radicales relacionados.

En la Figura anterior se observa claramente al electrón desapareado que posee la energía más alta por encima de todos los electrones enlazantes y no enlazantes de la molécula. El orbital de frontera que posee este electrón es llamado SOMO (*Singly Occupied Molecular Orbital*). Cuando un radical libre interacciona con otra molécula no radical, este orbital SOMO interacciona ya sea con el orbital HOMO o con el orbital LUMO de dicha molécula y su reactividad depende del nivel de energía del SOMO. Un radical libre rico en electrones con una alta energía potencial se comporta como nucleófilo e interacciona con un orbital LUMO. Por el contrario, un radical libre pobre en electrones con una baja energía potencial se comporta como electrófilo e interactúa con un HOMO. Esta interacción entre SOMO-LUMO o SOMO-HOMO es el paso inicial para una reacción química, la cual procederá mejor a medida que la diferencia de energía entre estos orbitales es menor. Por esta misma razón las reacciones entre radicales que conllevan la interacción de orbitales SOMO-SOMO son muy favorecidas.

II.1.2. Estructura y Geometría de los Radicales Libres

En la Figura 2 se muestra el etano, que está compuesto por dos grupos metilo, unidos mediante un enlace covalente muy estable. Los intermediarios reactivos como el anión y el catión metilo poseen un enlace iónico y, aunque no son particularmente estables. Por el contrario, el radical metilo es en extremo inestable y reactivo puesto que su octeto no está completo.



Figura 2. Ejemplos de intermediarios reactivos.

Existen tres posibilidades conformacionales para el carbono radicalario (Figura 3): Puede ser tetrahédrico, planar o bien una pirámide de poca altura que no es ni planar ni tetrahédrica. Aunque este tema aún se investiga, al parecer la mayoría de estas moléculas adoptan alguna de las dos últimas conformaciones. Si el radical es triangular y plano,

entonces la hibridación del átomo de carbono será sp^2 , como en el ión carbonio y el electrón desapareado estará en un orbital p puro. Si es piramidal, entonces el electrón desapareado quedará en un orbital híbrido entre sp^2 y sp^3 y habrá una distribución asimétrica de la densidad electrónica en cada una de las conformaciones del radical.

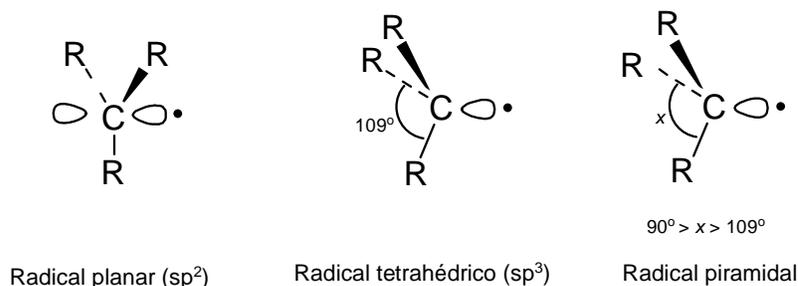


Figura 3. Las tres posibles conformaciones del radical metilo $R_3C\bullet$

En la Figura 4 se muestran las dos conformaciones enantiomórficas del radical piramidal cuya interconversión ocurre a gran velocidad, incluso a temperaturas muy bajas.

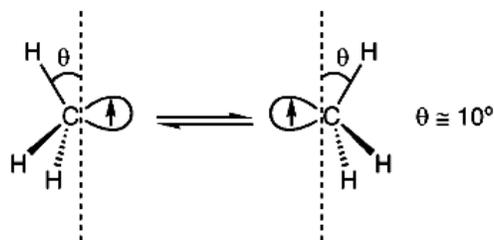


Figura 4. Inversión del radical metilo.

II.1.3. Principales Reacciones de los Radicales Libres^[6]

Sabemos que en todas las reacciones hay ruptura y formación de enlaces. Tomando como modelo un enlace covalente en el que los átomos involucrados comparten dos electrones, se pueden distinguir dos formas en las que este enlace puede romperse: De forma electrónicamente simétrica en que cada electrón permanece con cada fragmento del producto, o electrónicamente asimétrica en que ambos electrones se quedan en uno de los fragmentos dejando al otro con el orbital vacío. En el primer caso se dice que ocurre una *ruptura homolítica* (Figura 5 (a)) y en el segundo que es *heterolítica* (Figura 5 (b)).

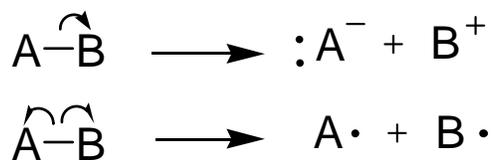


Figura 5. Rupturas hemolítica y heterolítica de un enlace covalente.

Por otro lado, así como existen dos modos de ruptura de un enlace covalente, también hay dos formas en que se puede crear: *homogénica*, electrónicamente simétrica, cuando cada reactivo aporta un electrón al nuevo enlace, o bien *heterogénica*, electrónicamente asimétrica, cuando uno de los reactivos aporta ambos electrones enlazantes. Los radicales, puesto que poseen un electrón desapareado, evidentemente siempre están involucrados en la ruptura y formación simétrica de enlaces, por el contrario, las reacciones polares involucran ruptura y formación de enlaces de tipo asimétrico.

Las reacciones radicalarias pueden dividirse en tres tipos principales: Aquellas en las que se forman nuevos radicales, aquellas en las que el electrón desapareado cambia de sitio y aquellas en las que se destruye el radical. Los procesos de formación de radicales involucran la disociación de los dos electrones de un enlace; ejemplos de esto son la disociación térmica o fotoquímica de peróxidos, halógenos o azocompuestos. Los radicales se destruyen en pares (dimerización); de este modo entre átomos de radicales la terminación ocurre mediante procesos combinatorios; sin embargo existen procesos de terminación más complejos que pueden ser, además de combinatorios, de desproporción del radical, como se muestra en la Figura 6.

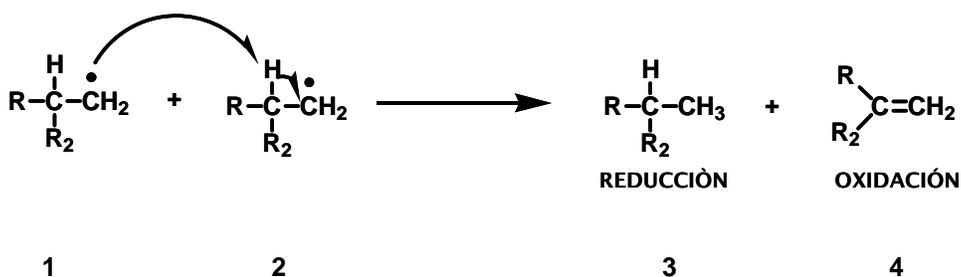


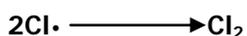
Figura 6. Ejemplo de desproporción de un radical.

Otro tipo de proceso radicalario es aquel en que el electrón desapareado solamente cambia de sitio pero no se pierde. Ejemplos comunes son las *Reacciones de transferencia*, donde el átomo que se transfiere es usualmente un hidrógeno o un halógeno y la molécula que reacciona con el radical es llamada *agente de transferencia*.

Ahora bien, las reacciones de radicales libres ocurren en cadena, misma que involucra tres etapas: Primero los radicales se forman durante la etapa de *iniciación*, luego, en la etapa de *propagación*, el número de radicales no cambia, y finalmente en la *terminación* se destruyen o “neutralizan” los radicales^[7]. Un ejemplo de reacción en cadena es la cloración de un hidrocarburo (Figura 7).

Iniciación:

luz



Propagación:



Terminación:



Figura 7. Etapas de la reacción radicalaria de cloración de un hidrocarburo.

Las moléculas de cloro, al absorber luz, se activan lo suficiente como para romper el enlace Cl-Cl. La propagación de la cadena está determinada por dos pasos: Las reacciones como la que se ilustra en la Figura 7 (a), donde la transferencia de un átomo de hidrógeno produce un radical alquilo y como la que aparece en Figura 7 (b), donde se transfiere un átomo de cloro. La suma de ambas reacciones se resume en la Figura 8.



Figura 8. Reacción radicalaria de cloración de un hidrocarburo.

En las reacciones de radicales, la etapa o etapas de propagación son de gran importancia, puesto que en ella generalmente se esconde la clave para comprender la naturaleza de los productos que se obtienen. Las reacciones que ocurren como parte de esta etapa son de cuatro tipos principales: Las *Reacciones de Transferencia* de átomos, las *Reacciones de Adición*, las *Reacciones de Fragmentación* y las *Reacciones de Rearreglo* de átomos.

En las *Reacciones de transferencia* de átomo, como se explicó anteriormente, se transfieren uno o más átomos (Figura 9).



Figura 9. Dos ejemplos de reacciones de transferencia de átomo.

En las *Reacciones de adición*, dos moléculas de radicales se combinan para formar un nuevo radical más estable. Un ejemplo es la adición a dobles ligaduras que se muestra en la Figura 10.

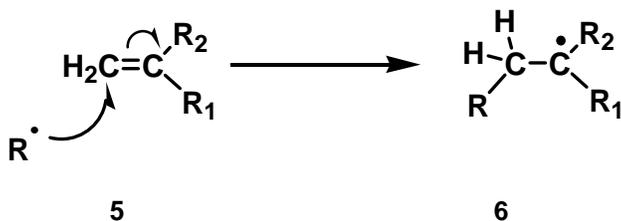


Figura 10. Adición radicalaria a dobles ligaduras.

En las *Reacciones de fragmentación*, uno de los radicales se fragmenta durante la reacción en cadena. La más común es la β -fragmentación, donde un par de electrones β al radical se dividen, expulsando otro radical (Figura 11).

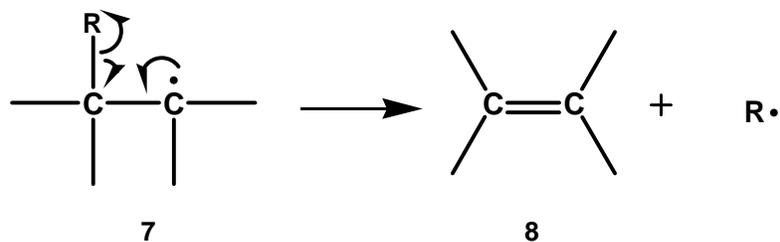


Figura 11. La β -fragmentación radicalaria.

Esta es la reacción inversa de la adición y generalmente hay varios posibles pares de electrones que podrían participar en la β -fragmentación y se ha comprobado experimentalmente que en este tipo de reacción siempre predomina aquella posibilidad que rinda el radical más estable.

Finalmente están las *Reacciones de Rearreglo*. Estas reacciones no son comunes pero ocasionalmente la secuencia de propagación incluye un rearreglo o traslocación del radical. Un ejemplo es la transposición de hidrógeno 1,5 (Figura 12).



Figura 12. Transposición radicalaria de hidrógeno.

A éste respecto es importante mencionar que, a diferencia de lo que sucede con los carbocationes, en los radicales las trasposiciones 1,2 no son muy comunes.

II.1.4. Generación de los Radicales Libres

Los radicales pueden producirse de tres formas: Por escisión térmica de enlaces, irradiación de moléculas para romper sus enlaces o bien mediante un proceso de oxidoreducción de un electrón.

En la escisión térmica de enlaces, cuando las moléculas son calentadas a temperaturas suficientemente altas como para que se rompan los enlaces constitutivos de las moléculas y se formen los radicales. La energía de disociación de un enlace C-C es 90 kcal/mol y la excitación térmica de las moléculas, suficiente para romperlo, se alcanza apenas a temperaturas entre los 450 y 650 °C; sin embargo, existen compuestos que poseen enlaces excepcionalmente débiles que se descomponen a temperaturas mucho más razonables y son precisamente éstos los que pueden utilizarse como iniciadores de reacciones radicalarias a temperaturas entre 50 y 150 °C. Los más utilizados son aquellos que contienen un enlace peróxido^[8] O-O, como el peróxido de dilauroilo, que genera radicales alquilo y es utilizado como iniciador en las reacciones radicalarias en este trabajo. En la Tabla 1 se ejemplifican algunos peróxidos de importancia en síntesis orgánica.

Tabla 1. Peróxidos utilizados como iniciadores en reacciones de radicales.

| Nombre | Estructura | Temperatura de formación de radicales (°C) | Vida media (h) |
|--------------------------------|------------|--|----------------|
| Di- <i>ter</i> -butil peróxido | 11 | 150 | 1 |
| Peróxido de benzoilo | 12 | 95 | 1 |
| Peróxido de dilauroilo (DLP) | 13 | 80 | 1 y 1/2 |

Ahora bien, los peróxidos sufren dos tipos de ruptura hemolítica. La primera es la ruptura unimolecular del enlace O-O (Figura 13).

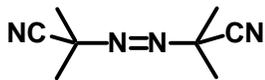
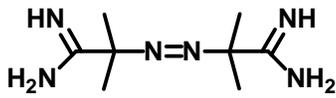


Figura 13. Escisión del enlace O-O de un peróxido

La segunda es un proceso bimolecular llamado fragmentación inducida y requiere que otros radicales ataquen al peróxido causando su descomposición. Éstos pueden provenir del peróxido mismo o pueden ser radicales secundarios de alguna reacción subsecuente; el mecanismo químico depende de la estructura del radical.

Además de los peróxidos, otros compuestos muy utilizados como iniciadores de reacciones de radicales son los azocompuestos (Tabla 2), que ejemplifican el efecto que tiene la estabilidad del radical sobre la velocidad de descomposición de la molécula que lo produjo. Los enlaces C-N y N=N de los azocompuestos son de una fortaleza promedio (70 y 100 kcal/mol, respectivamente), por lo que no aparentan ser útiles como iniciadores; sin embargo, la formación de nitrógeno molecular (N₂), de gran estabilidad (su calor de formación es de 225 kcal/mol), induce la disociación de dichos compuestos.

Tabla 2. Azocompuestos utilizados como iniciadores en reacciones de radicales.

| Nombre | Estructura | Temperatura de formación del radical (°C) | Vida media (h) |
|--|---|---|-------------------------|
| 2, 2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN) |  <p style="text-align: center;">14</p> | 80 | ~1.5 h (y 10 h a 65 °C) |
| 2, 2'-Azobis-(2-metilpropionamidina) diclorohidrato (V-50) |  <p style="text-align: center;">15</p> | 56 | 10 h en en agua |

El AIBN es el iniciador más común para llevar a cabo reacciones de radicales libres en síntesis orgánica^[9].

Por otro lado, existe también la producción fotoquímica de radicales. Se sabe que la energía de la luz de 600 a 300 nm es aproximadamente de 48 a 96 kcal/mol, la cual es del orden en magnitud de las energías de disociación de enlace de los enlaces covalentes. Este rango de energía cae en la región de la luz ultravioleta, por lo que ésta puede utilizarse para fragmentar ciertos enlaces y generar radicales libres (Figura 14).

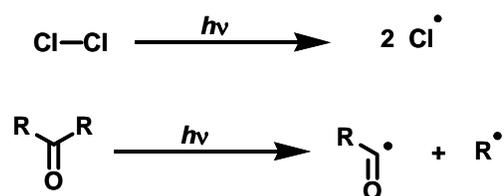


Figura 14. Escisión fotoquímica de enlaces para generar radicales libres.

Las moléculas que absorben energía UV pueden dispersarla mediante varios mecanismos: La emisión de radiación, la pérdida de energía por colisión con el disolvente, el estado excitado puede sufrir cruzamiento intersistema a un estado excitado triplete, o bien, puede ocurrir la homólisis, generando un par de radicales con sus espines antiparalelos, si el enlace es lo suficientemente débil.

Por último, la oxidación o reducción genera radicales mediante una transferencia simple de electrones (Figura 15).

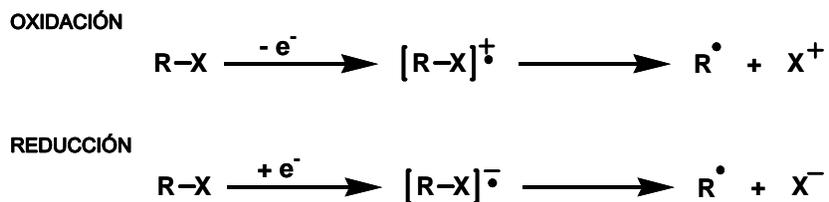


Figura 15. La oxidación y reducción como generadoras de radicales libres.

II.1.5. Estabilidad de los radicales Libres

En los radicales alifáticos la estabilidad aumenta con el grado de sustitución (primario < secundario < terciario), sin embargo, para estructuras un poco más complicadas, existen otros aspectos que deben considerarse.

Existen dos clases de radicales, los neutros y los que tienen carga. En la Figura 16 se muestra el radical neutro **16**, catiónico **17** y aniónico **18**.

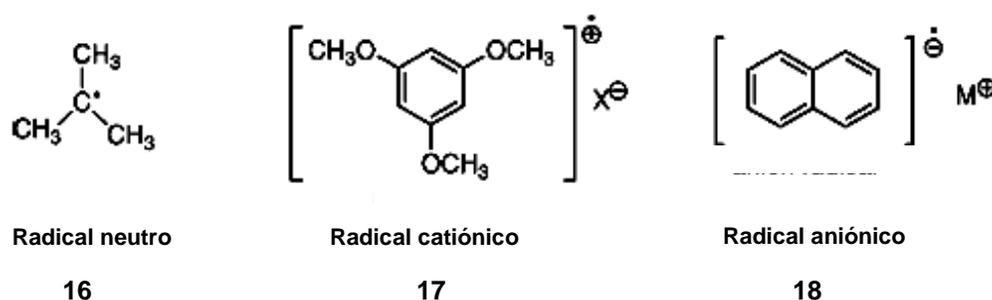


Figura 16. Radicales neutros y con carga.

También podemos clasificar a los radicales en dos tipos, los radicales σ y los radicales π (Figura 17), indicando el orbital donde se encuentra el electrón desapareado. Los radicales aniónico y catiónico mostrados en la figura anterior son radicales π que al igual que el radical terbutilo están estabilizados por hiperconjugación^[8]. Por el contrario, los radicales vinilo y fenilo son σ típicos. Así, mientras que los radicales π están estabilizados por efecto de resonancia o hiperconjugación y por ello se les conoce como radicales estables, los radicales σ son muy reactivos por carecer de estos efectos. Es importante señalar que los efectos inductivos son despreciables en la estabilidad de los radicales libres como consecuencia de la ausencia de carga en el mismo radical.

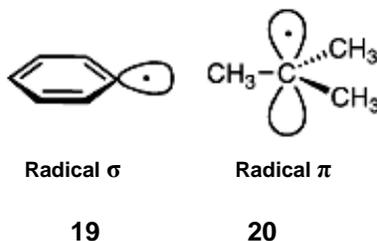


Figura 17. Radicales σ y π .

Por otro lado, el término radical persistente es utilizado para describir especies que, debido a su impedimento estérico, tienen tiempos de vida media más largos. En este tipo de radicales los grupos voluminosos retardan las reacciones de dimerización o desproporción dando como consecuencia que los radicales tengan una vida media larga, incluso en condiciones drásticas de reacción. En este caso el incremento en la vida media es debido a factores cinéticos y no a una estabilidad inherente al propio radical.

II.1.6. Efecto del Disolvente.

Puesto que los radicales libres son especies neutras, el efecto del disolvente es mucho menos significativo que en las reacciones iónicas. Como se ilustró en los ejemplos anteriores, en la mayoría de las reacciones de radicales la fuerza motriz es la diferencia entre las energías de disociación de las materias primas y las de los productos. Así, los enlaces π de los grupos carbonilo y los enlaces N-H y O-H de los grupos amino e hidroxilo, que tienen altas energías de disociación, generalmente no son afectados en una reacción radicalaria; lo que sugiere que sustratos con estos grupos funcionales pueden ser utilizados en este tipo de reacciones sin la necesidad de grupos protectores^[10].

II.2. Los Xantatos.

Los xantatos o ditiocarbonatos (Figura 18) son ésteres o sales del ácido xántico, la mayoría son amarillos por lo que su nombre deriva del adjetivo "xanthous" que significa precisamente "amarillo".

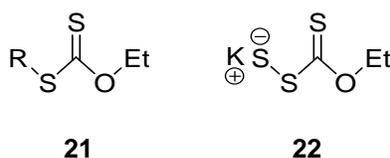


Figura 18. Estructura de los xantatos.

Estos compuestos fueron reportados por primera vez en 1822 por Zeise^[11], pero permanecieron en el anonimato hasta que en 1899 Chugaev^[12] los empleó para la formación de olefinas por pirólisis. Años más tarde, surgió la reacción de desoxigenación

de Barton-McCombie^[13], la cual causó mayor impacto en la síntesis orgánica. Durante las últimas dos décadas Zard ha desarrollado y explotado un nuevo sistema para la generación de radicales libres (Figura 19) ^[3]. En este proceso el paso inicial es la fragmentación de un iniciador que generalmente es el peróxido de dilauroilo (DLP), generando un radical que reacciona con el xantato **23** para formar el radical **24** que puede adicionarse al grupo tiocarbonilo de otro xantato **23**, tras lo cual se produce el radical **25**, mismo que sufre dos posibles fragmentaciones. Si se fragmenta el enlace C-O se generaría un radical etilo **26** de mayor energía, lo que favorece la ruptura del enlace C-S, regenerando así el radical **24**. Durante este proceso aumenta considerablemente el tiempo de vida media de dicho radical y hace posible su adición a un alqueno no activado **27**. Esto genera un nuevo radical **28** que, al reaccionar con el xantato **23** forma un radical intermediario **29** que experimenta una β -fragmentación del enlace C-S generando el producto **30** y regenerando a su vez el radical **24** que propaga la reacción en cadena. En este proceso se crean un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-S. De hecho, los xantatos producidos pueden ser manipulados no sólo vía radicales libres, sino utilizando reacciones directamente relacionadas con la química de los compuestos azufrados.

Se puede utilizar una amplia gama de grupos funcionales para generar radicales libres; generalmente en condiciones suaves y neutras. Como se mencionó anteriormente, estas reacciones requieren de un iniciador y el radical se propaga mediante diferentes reactivos de los cuales los más utilizados son los compuestos de estaño; sin embargo, estos compuestos son tóxicos, difíciles de eliminar durante la purificación del producto y además son altamente contaminantes. Hoy en día los xantatos se utilizan con mayor frecuencia, ya que ofrecen la mejor combinación en términos de reactividad, estabilidad y disponibilidad. El O-etilxantato de potasio **22** es una sal comercial y barata, un excelente nucleófilo y se puede utilizar para el desplazamiento de un buen grupo saliente.

La flexibilidad de éste sistema de generación y atrapamiento de radicales, ha sido demostrada en una variedad de combinaciones de xantatos en atrapamientos olefinicos de manera inter e intramolecular sin el empleo de estaño^[3]. En la Figura 20 se muestran dos ejemplos de adición de los xantatos **32** y **35** a las olefinas no activadas **31** y **34**.

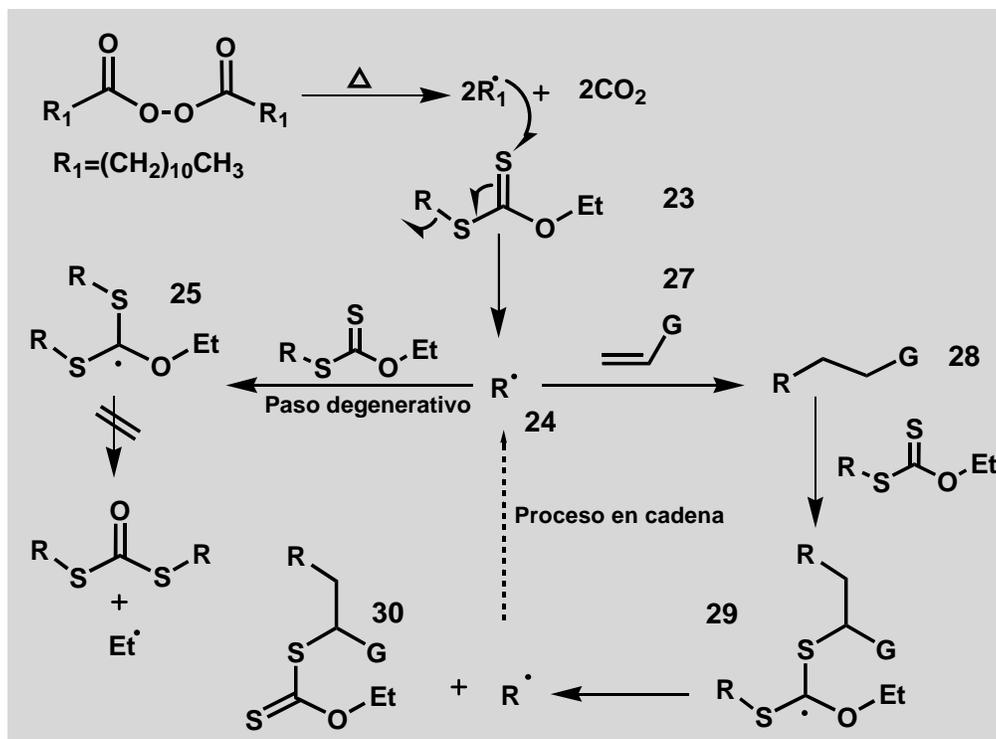


Figura 19. Reacción de Zard para la generación y adición de radicales libres sobre olefinas.

Los xantatos también se han utilizado como atrapadores de radicales libres de olefinas que poseen el grupo funcional sulfonilo, los cuales pueden conducir a la formación de productos de vinilación^[14], alilación^[15] y homalilación^[16] dependiendo de la posición del grupo SO_2R sobre la olefina.

La variante intramolecular se ejemplifica en la Figura 21 donde se obtiene la indolona **38** mediante una ciclación sobre la doble ligadura del compuesto **37** y la β -lactama **40** por ciclación tras la apertura de uno de los anillos de ciclopropano del compuesto **39**.

Además de las ventajas mencionadas anteriormente, cabe decir que este último tipo de reacciones pueden llevarse a cabo en medios altamente concentrados (normalmente 0.5 M, lo que es entre 10 y 100 veces la concentración del medio en otros procesos radicalarios) y a veces hasta sin disolvente, lo que resulta muy significativo en procesos a gran escala.

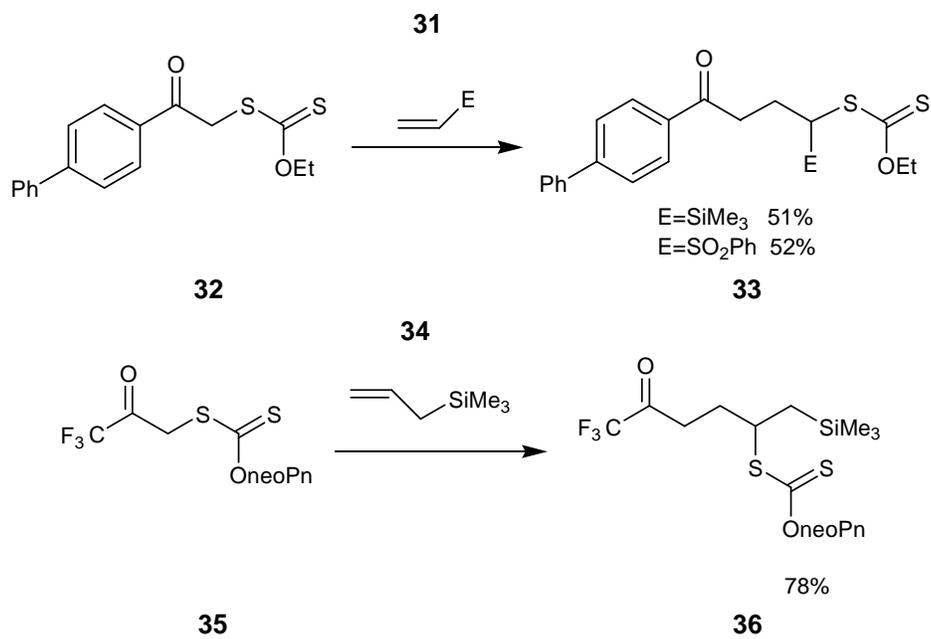


Figura. 20 Ejemplos de adiciones intermoleculares vía radicales libres con transferencia de xantato, que se llevaron a cabo en ciclohexano y con peróxido de dilauroilo como iniciador (neoPn=neopentilo).

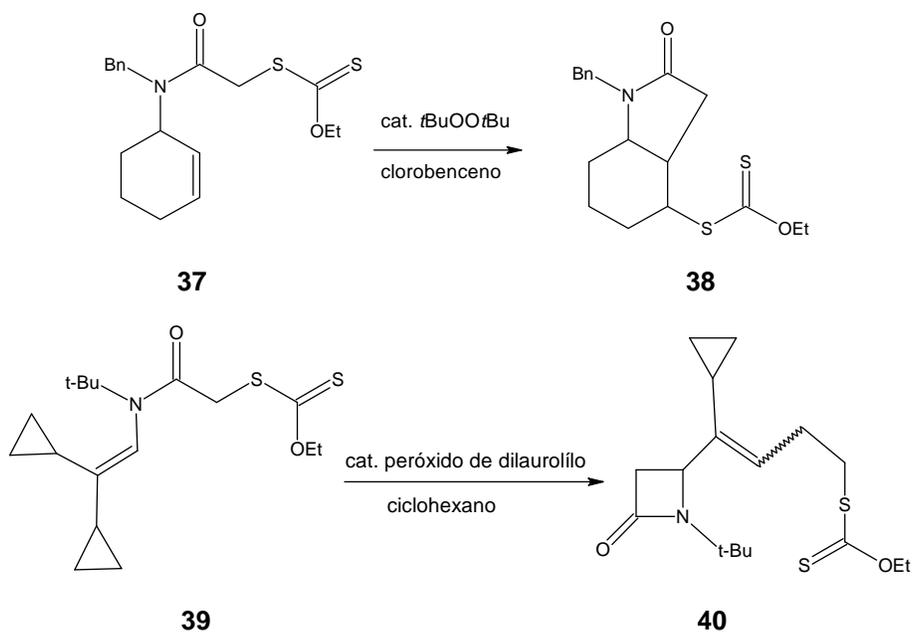


Figura 21. Ejemplos de ciclaciones radicalarias con transferencia de xantato.

En 1978 Fochi, Degani y col.^[17] propusieron una manera sencilla y barata para preparar xantatos **43** a través de una sustitución nucleofílica bimolecular a partir de haluros de alquilo **41**, ya sean primarios o secundarios, o bien de metasulfonatos con la sal de potasio del ácido *O*-alquilxántico **42** (Figura 22).

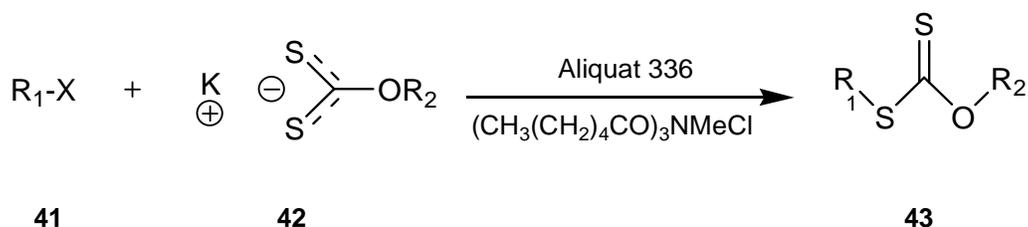


Figura 22. Síntesis de xantatos propuesta por Fochi y Degani

Por otro lado, Jung y col., propusieron una variante a la síntesis convencional de xantatos que consiste en agregar carbonato de cesio y TBAI (yoduro de tetrabutil amonio) para promover el ataque sobre el disulfuro de carbono (Figura 23)^[18].

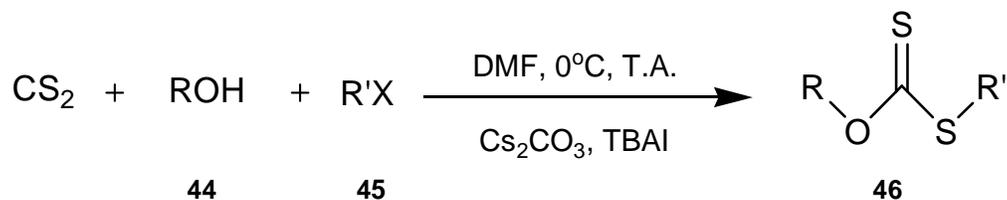


Figura 23. Variante de Jung para la síntesis de xantatos.

II.3. Alquilación de sistemas heteroaromáticos vía un proceso radical oxidativo^[19]

La alquilación de sistemas aromáticos es un importante proceso de formación de enlaces C-C, ya que provee acceso a una gran variedad de moléculas de utilidad sintética e importancia farmacológica. La alquilación electrofílica, comúnmente utilizada para tales propósitos, rinde generalmente productos alterados en su estructura y, por tanto, indeseables, lo que no sucede en el caso de la alquilación radical oxidativa. Sin embargo, mientras éste proceso ha sido ampliamente estudiado cuando toma lugar

intramolecularmente, tanto en sistemas aromáticos homocíclicos como heterocíclicos, muy pocos estudios se han avocado a su eficiencia en reacciones intermoleculares, probablemente debido a los bajos rendimientos que se logran; a no ser que se utilice un gran exceso del sustrato aromático (15 a 20 equivalentes).

Como se mostró en el apartado anterior, los radicales libres generados a partir de xantatos tienen un período de vida media largo y pueden adicionarse a olefinas no activadas en reacciones que de otro modo serían completamente ineficientes^[2]. Estas reacciones no sólo se llevan a cabo en ausencia de metales y estaño, sino que también se evita por completo la reducción prematura de los intermediarios radicalarios.

El mecanismo general propuesto para la adición de un radical sobre un compuesto heteroaromático se muestra en la Figura 24. El radical α -acetilo o α -acetono 48, generado por la acción del peróxido de dilauroilo (DLP) sobre el xantato 47, se adiciona al sistema heteroaromático 49 generando el radical conjugado 50. El derivado aromatizado 51 puede producirse por oxidación mediada por DLP en una reacción en cadena o por abstracción directa del hidrogeno por parte del radical alquilo, derivado de la fragmentación del peróxido. De acuerdo con ambos mecanismos, se requiere una cantidad estequiométrica de peróxido para completar la reacción. Hasta el momento no se han encontrado evidencias de que se favorezca un mecanismo sobre el otro.

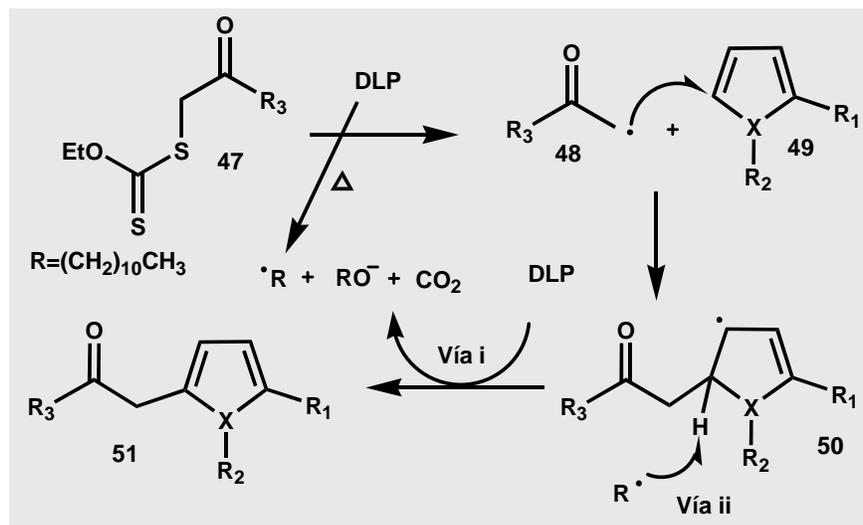
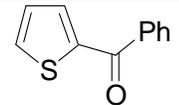
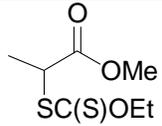
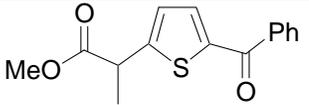
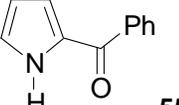
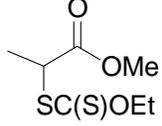
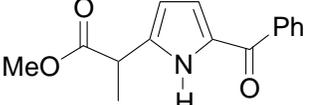


Figura 24. Mecanismo propuesto para la alquilación hemolítica.

De esta forma puede llevarse a cabo la alquilación radical oxidativa a nivel intermolecular de varios sistemas heteroaromáticos en rendimientos útiles, aún cuando el sustrato aromático no sea empleado en exceso. Este procedimiento no ha sido aún completamente optimizado, pero en principio es útil para acceder rápidamente a varios compuestos médicamente relevantes como los antiinflamatorios no esteroideos. Un ejemplo de éstos son los ácidos 2-arylpropiónicos. En la Tabla 3 se muestran dos ejemplos de productos obtenidos bajo esta metodología. El éster del ácido tiaprofénico **51** es preparado en buen rendimiento a partir del xantato secundario **53** y el 2-benzotiofeno **52**, un compuesto comercial. De la misma forma el xantato **56** y el pirrol **55** rinden el éster metílico del ácido 2-(5-benzopirrol-2-il) propiónico **54** en buen rendimiento, junto con una pequeña cantidad de materia prima que se recupera.

Tabla 3. Síntesis de derivados de ácidos 2-heteroarylpropiónicos

| Sustrato | Xantato | Producto |
|--|--|--|
|  <p>52</p> |  <p>53</p> |  <p>54</p> <p>75%</p> |
|  <p>55</p> |  <p>56</p> |  <p>57</p> <p>81%</p> |

II.4. Las Microondas en Síntesis Orgánica^[20]

Las microondas son radiaciones electromagnéticas, situadas entre la radiación infrarroja y la radiofrecuencia, con longitudes de onda que van desde 1 mm hasta 1 m y que corresponden a frecuencias desde 300 GHz hasta 300 MHz, respectivamente. La extensiva aplicación de las microondas en el campo de las telecomunicaciones indica que sólo frecuencias especialmente asignadas están permitidas para usos industriales,

científicos o médicos (la mayoría de las longitudes de onda comprendidas entre 1 y 25 cm son utilizadas para celulares, radares o transmisiones de radio). Los hornos de microondas caseros operan a 2.45 GHz y probablemente ello es la razón de que ésta sea la frecuencia a la que operan todos los reactores de microondas para usos químicos.

El calentamiento por medio de microondas está basado en la habilidad de algunos líquidos o materiales para absorberlas y transformar la energía electromagnética en calor. En general, cuando las microondas interactúan con un material, de acuerdo con su naturaleza, puede exhibir tres diferentes comportamientos:

- a) Material altamente conductor. Las microondas son reflejadas desde su superficie sin calentarse (Metales y el grafito). Los electrones se mueven libremente en dicha superficie y son capaces de fluir a través de un circuito o resistencia eléctrica.
- b) El material aislante. Con buenas propiedades dieléctricas y muy pobre conductor (Cuarzo, porcelana, teflón, etc). En contraste con el material conductor este material es totalmente permeable a las microondas, que lo atraviesan sin absorción, pérdida o ganancia de calor.
- c) El material dieléctrico. Absorbe la energía de las microondas al tiempo que ocurre una reorientación de sus dipolos, sean permanentes o inducidos durante la irradiación, debido al campo magnético generado. Esto hace que las moléculas se muevan rápidamente, elevando la temperatura. Existen muy buenos materiales dieléctricos que incluyen óxidos de varios metales y algunos plásticos y cerámicas. Sin embargo, algunos líquidos y gases también son útiles como materiales dieléctricos. El agua destilada es un excelente medio, ya que posee un momento dipolar que puede acoplarse eficientemente con las microondas para la generación de calor, en cambio, el hexano, siendo una molécula simétrica, no posee momento dipolar y por tanto no absorbe las microondas.

Resultados como la sustancial reducción del tiempo de reacción, la disminución o erradicación de reacciones colaterales, así como la obtención de productos más limpios y en altos rendimientos, tienen su explicación en el distinto régimen de temperatura bajo condiciones de irradiación con microondas, en relación con el calentamiento convencional (Figura 25), por convección. El efecto que de forma indirecta ejerce dicha irradiación sobre las moléculas durante la reacción química puede resumirse en lo siguiente:

- a) El supercalentamiento de la mezcla de reacción a presión ambiental, particularmente en presencia de una gran cantidad de acarreadores eléctricos (iones)^[21].
- b) La temperatura requerida para que ocurra la reacción química es alcanzada más rápidamente.
- c) Puesto que el calentamiento es homogéneo, hay una mayor difusión en los límites del medio.
- d) La velocidad de la reacción es en general proporcional a la presión desarrollada dentro del matraz de reacción durante la irradiación, es decir, las reacciones son aún más eficientes en contenedores sellados.
- e) Calentamiento selectivo de compuestos altamente absorbentes en un medio de menor polaridad^[22].

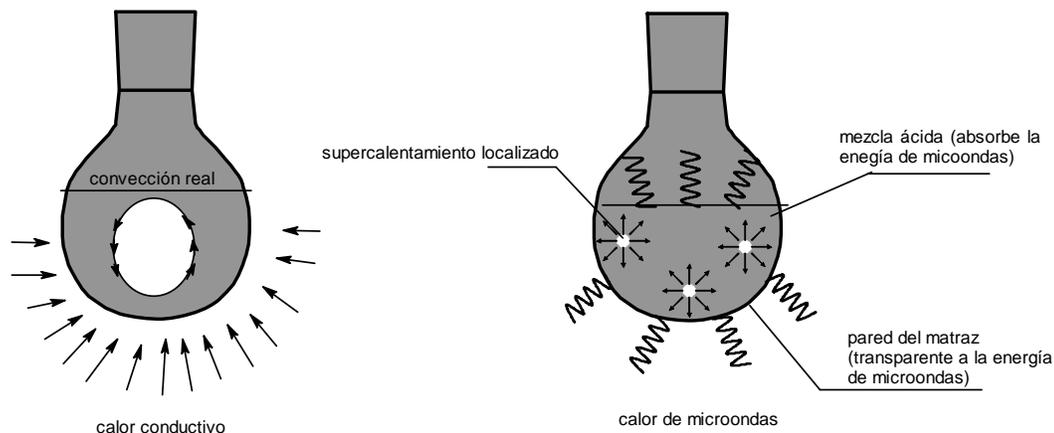


Figura 25. Diferencias en los mecanismos de calentamiento convencional y de microondas.

La posible existencia de efectos no térmicos que explicarían rutas sintéticas específicas, observadas en microondas y no bajo calentamiento convencional, es aún tema de debate.

Las primeras publicaciones concernientes a la posibilidad del uso de las microondas en síntesis orgánica tuvieron lugar a finales de 1980. En la química de polímeros aún antes, en 1960. Desde aquel momento muchas investigaciones en síntesis orgánica asistida por microondas se llevaron a cabo en aparatos de microondas convencionales caseros, en los cuales la reproducibilidad y seguridad de los experimentos estaba muy comprometida, dado el escaso control de la temperatura y homogeneidad del campo de microondas. Sin embargo, desde el desarrollo en 1990 de reactores de microondas para síntesis orgánica es posible obtener resultados más confiables y reproducibles.

En la ciencia de los polímeros existe una larga tradición en la aplicación de microondas para el desarrollo de procesos. En los últimos años, las principales investigaciones pueden dividirse en cuatro áreas: Polimerizaciones radicalarias, policondensaciones, polimerizaciones por apertura de anillo y modificaciones de polímeros^[23]. Nagahata y col. investigaron la síntesis de poliésteres alifáticos biodegradables, bajo condiciones de irradiación con microondas^[24]. Se ensayó la policondensación directa de ácido succínico y butanodiol (Figura 26) en presencia de un catalizador de estaño, variando la concentración del catalizador, el disolvente (o la ausencia de él), la temperatura de polimerización, la estequiometría y el tiempo de reacción, hasta encontrar las condiciones óptimas de reacción. Dichas condiciones se probaron también bajo el régimen de calentamiento convencional. Se encontró un incremento de 10 veces la velocidad de polimerización cuando ésta se lleva a cabo bajo irradiación de microondas. Los autores especulan que esto puede deberse a la absorción específica de la radiación de microondas por parte de las moléculas de agua liberadas, lo que condujo a una rápida evaporación del agua que desplazó el equilibrio hacia la formación del polímero.

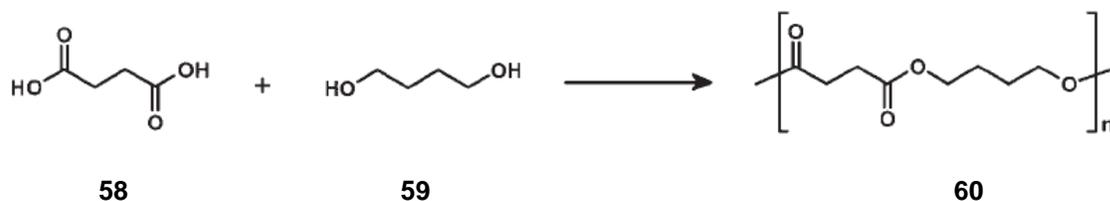


Figura 26. Síntesis del poliéster de ácido succínico y butanodiol.

Por otro lado, el calentamiento selectivo de materiales altamente sensibles a las microondas en un medio menos polar puede utilizarse para producir composites poliméricos vía radicales libres. Ritter y col. describieron la preparación de fibras metálicas recubiertas con polimetilmetacrilato (PMMA) por irradiación de microondas^[25]. Las fibras de hierro se colocan en solución de metilmetacrilato (MMA), etileno, glicoldimetacrilato y AIBN **5** en tolueno (Figura 17). Los autores demostraron que bajo irradiación de microondas las fibras de metal se calientan con mayor rapidez que el medio. Dado el gradiente de temperatura, la descomposición del iniciador es mucho más rápida en la superficie del metal que en el resto de la solución y después de un cierto tiempo de irradiación, las fibras de metal son recubiertas con una capa de polímero. En contraste con lo anterior, el calentamiento convencional conduce a la completa polimerización de la mayor parte del material. Posteriormente, la acidólisis de las fibras de hierro conduce a la obtención del cilindro de PMMA entrecruzado, de interés potencial para el reemplazo artificial de huesos o como catalizador.

En un ejemplo similar, Zhu y Zhu^[26] desarrollaron un composite de poliacrilamida metálico. Tras 15 min de irradiación con microondas a 125 °C, una solución de acrilamida y una sal metálica como AgNO₃, K₂PtCl₆ ó CuSO₄ en etilen glicol, produce nanopartículas del metal de tamaño homogéneo dispersas en la matriz de poliacrilamida. Las partículas de plata preparadas bajo calentamiento convencional presentaron un diámetro promedio bastante grande y con una amplia distribución de tamaños, lo que fue atribuido al mayor tiempo de reacción que en este caso fue de 150 min, tiempo requerido para obtener el composite.

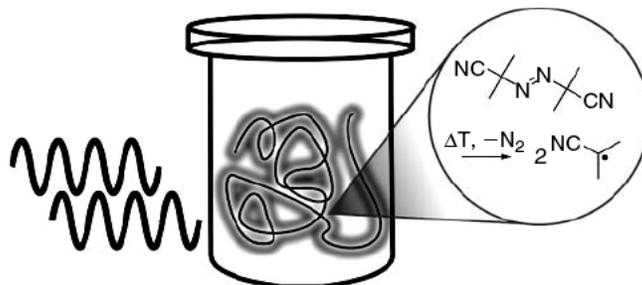


Figura 27. Calentamiento selectivo y el gradiente de temperatura resultante en fibras de hierro en una solución de MMA, etilen glicol metacrilato y 2,2-azobisobutyronitrilo **5** en tolueno.

Cabe decir que la síntesis orgánica asistida por microondas no se remite solamente a reacciones de polimerización, sino que existe una amplia gama de reacciones en las cuales se puede hallar su aplicación. En radicales libres uno de los primeros ejemplos que han surgido es la carboaminoxidación de olefinas no activadas (Figura 28) con el fin de lograr la difícil ciclación radicalaria que se muestra en la Figura 29^[27].

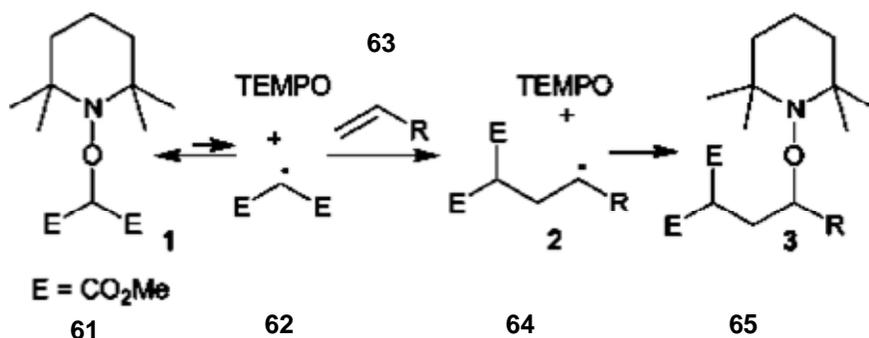


Figura 28. El PRE en una adición olefinica intermolecular. Se utilizó DMF o DCE (dicloroetano) como disolvente.

La carboaminoxidación es controlada por el llamado efecto del radical persistente (PRE). La homólisis térmica reversible de la alcoxiamina **61** genera el radical persistente TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxilo) y el radical transiente malónico estabilizado **62** que reacciona con la olefina **63** para formar el aducto **64**, cuyo atrapamiento irreversible con TEMPO eventualmente rinde el producto de carboaminoxidación **65**. Esta adición radicalaria se completa en tres días a 135 °C, lo que constituye una seria limitante del procedimiento. Sin embargo, la misma reacción, asistida por microondas toma solamente 10 min a 180 °C, en buenos rendimientos y sin reacciones colaterales.

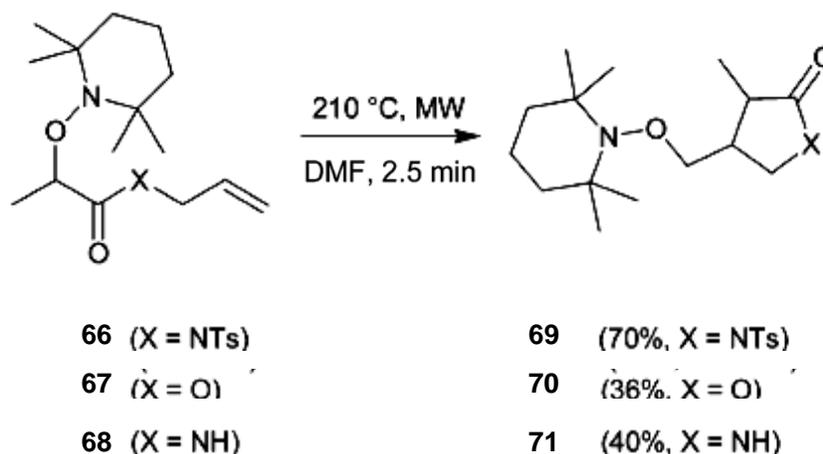


Figura 29. El PRE en ciclaciones radicalarias.

11.5. El Ketorolaco.

El manejo preventivo del dolor postoperatorio supone la administración anticipada de medicamentos analgésicos, de tal manera que tengan el tiempo suficiente para ejercer sus efectos a nivel de su sitio de acción en el momento en que el paciente tenga dolor.

La inflamación de los tejidos blandos constituye un factor importante en la producción del dolor postoperatorio, porque involucra la actividad de muchos tipos de células inflamatorias, tales como leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, mastocitos, macrófagos, así como numerosos mediadores que incluyen prostaglandinas, leucotrienos, interleuquinas, radicales libres de oxígeno y otros radicales, que además de incluir el daño tisular, inactivan a los inhibidores de las proteasas, favoreciendo la digestión del tejido conectivo. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la liberación de prostaglandinas, evitando así la sensibilización de los nociceptores (Receptores celulares que son estructuras u órganos sensoriales que captan el dolor y lo transmiten a las neuronas sensitivas de los nervios periféricos) e incrementando el umbral del dolor, por esta razón, se han empleado de manera profiláctica antes de la liberación de estos mediadores inflamatorios^[28].

Dentro de este grupo de medicamentos se encuentra el Ketorolaco **72**, un miembro de la familia de fármacos AINES, con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, que produce inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y puede ser considerado como un analgésico periférico activo, que es recomendado para terapias de corto plazo, no mayor de cinco días.

Existen varios métodos de preparación del Ketorolaco, reportados tanto en patentes como en la literatura química^[29], y muchos parten del pirrol **72** y proceden a través de un intermediario común: el ácido 2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico **73** o sus ésteres alquilados (Figura 30).

El método patentado en 1998 (Figura 31) y mediante el cual se produce dicho fármaco a nivel industrial^[30], describe la preparación de 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxamidas **81**, cuya hidrólisis conduce a la formación del Ketorolaco **75** sus sales aceptables farmacéuticamente, como por ejemplo la sal de trometamina.

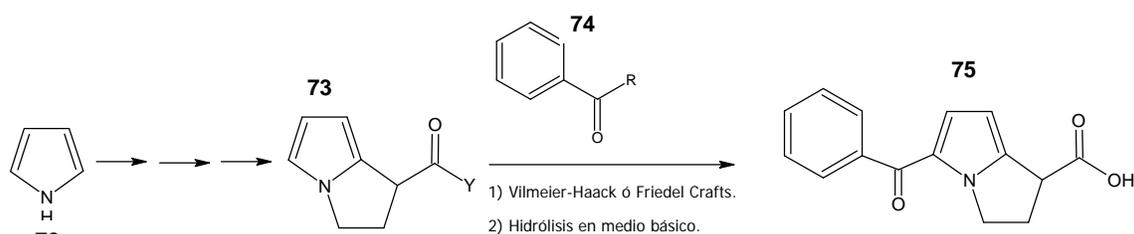


Figura 30. Panorama general de síntesis del Ketorolaco. Y es variable y depende de la metodología, mientras que R puede ser Cl o alguna morfolina, piperidina o pirrolidina.

Todos las metodologías reportadas hasta ahora se han llevado a cabo mediante reacciones iónicas, hasta la fecha no se ha reportado ninguna que emplee la química de radicales libres basada en xantatos o algún tipo de reacción asistida por microondas.

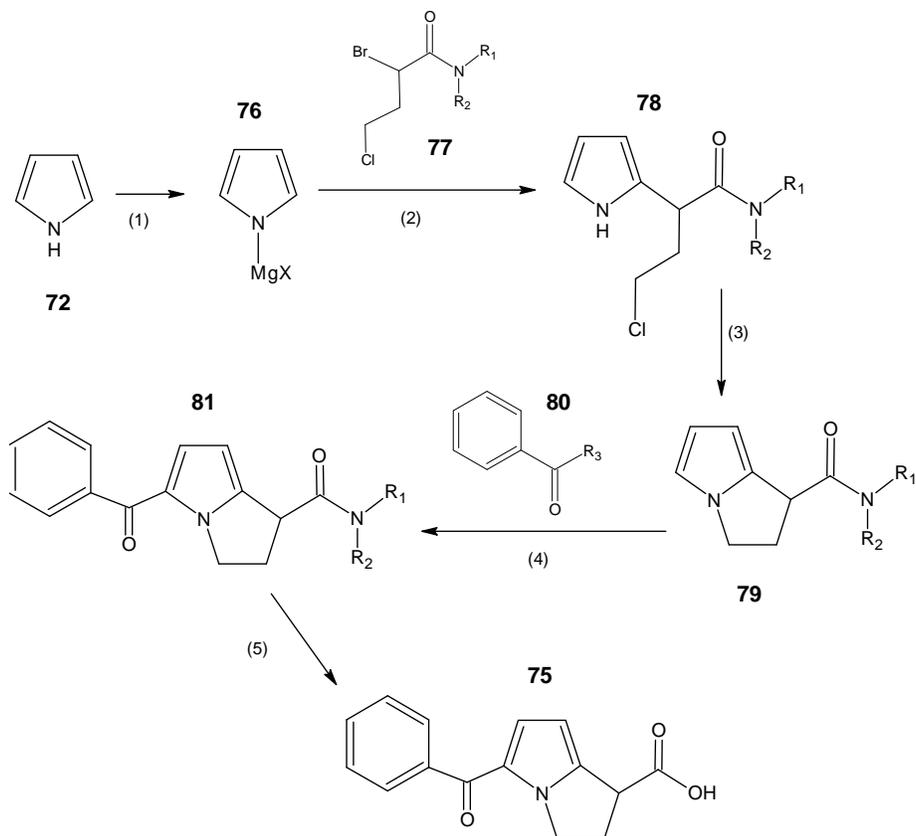


Figura 31. Método patentado de síntesis del Ketorolaco. R_1 es un alquilo, R_2 es opcionalmente un fenilo sustituido, R_3 es Cl o $-\text{NR}_4\text{R}_5$ (morfolina, piperidina o pirrolidina) y X puede ser Br o Cl.

III. Planteamiento del Problema

Dada la gran versatilidad y eficiencia que ha demostrado el empleo de la irradiación con microondas como medio generador de calor en reacciones de síntesis orgánica, resulta lógico probar sus alcances en diferentes sistemas y metodologías.

Por otro lado, se ha descubierto a los xantatos no sólo como proveedores de una química de radicales libres más limpia y libre de compuestos de estaño, sino como un potente sistema que funciona en condiciones de reacción suaves y neutras, haciendo posible su diseño y utilización con una variedad de grupos funcionales.

Así, en este trabajo se ha decidido conjuntar ambas cosas, en un intento por desarrollar una metodología de alquilación del anillo de pirrol que presenten menos reacciones colaterales y por tanto se obtengan en buen rendimiento, sean más fáciles de purificar, y requieran una menor inversión de tiempo y energía. Específicamente se propone que, a través de dicha metodología puedan sintetizarse compuestos alquilados de benzoilpirrol que funjan como precursores del Ketorolaco en una vía de síntesis alterna a la ya reportada en la patente de dicho fármaco. De esta forma, no sólo se obtendría una validación apropiada del método de síntesis, sino que sentaría las bases para extenderla a otros posibles sistemas heterocíclicos de interés.

IV. Hipótesis.

Es posible que, empleando la química de radicales libres asistida por microondas, puedan sintetizarse compuestos alquilados de benzoilpirrol en el estudio de una nueva vía sintética del Ketorolaco.

V. Objetivos

V.1. Objetivo General

- ❖ La optimización de una reacción de alquilación radical-oxidativa de benzoilpirrol para sintetizar compuestos que puedan ser utilizados como precursores del Ketorolaco.

V.2. Objetivos particulares

- ❖ El estudio e implementación de un protocolo que incluya la utilización de irradiación con microondas como generadora de temperatura en reacciones de radicales libres.
- ❖ El diseño y la validación de una nueva ruta sintética en cinco pasos para el Ketorolaco.

VI.1. Obtención del 2-benzoilpirrol

Primeramente se intentó obtener del 2-benzoilpirrol por el método A (Reacción I) que se muestra en la Figura 33 ^[31].

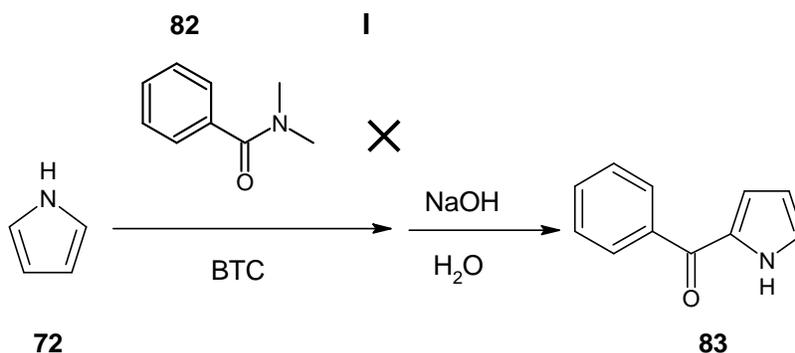


Figura 33. Reacción tipo Vilsmeier-Haack utilizando BTC y N,N-dimetilacilamina (Método A).

La reacción se llevó a cabo en tetracloruro de carbono (CCl₄) anhidro utilizando el bis(triclorometil)carbonato (BTC) o trifosgeno **99** que, en sustitución del fosgeno o el oxiclورو de fósforo (POCl₃), es capaz de reaccionar con nucleófilos como la *N,N*-dimetilbenzamida **82** en una reacción de tipo Vilsmeier-Haack (Figura 34). La clave para que ocurra la sustitución electrófilica aromática en el pirrol **72**, es la formación de un cloruro de dimetilclorometilamonio **105**, también llamado reactivo de Vilsmeier, como intermediario activo; éste a su vez genera la respectiva sal de iminio **107** a través de una sustitución nucleofílica aromática, la cual se hidroliza para generar el 2-benzoilpirrol **83**.

El pirrol, la *N,N*-dimetilbenzamida y el trifosgeno son productos comerciales. Además, al contrario del oxiclورو de fósforo y el fosgeno que producen gases altamente tóxicos, el BTC es un sólido estable, por lo que ofrece ventajas en cuanto a la facilidad de almacenamiento y manipulación; sin embargo, la reacción no produjo resultados y se propuso un método alternativo B para acceder al producto (Figura 35). Una reacción de Vilsmeier-Haack típica ya reportada, con POCl₃ **109** y utilizando dicloroetano anhidro como disolvente (Reacción III) ^[32]. Ambos reactivos son comerciales, no así la N-benzoilmorfolidina **86** cuya preparación (Reacción II) se discute en la sección VI.2 (Ver pág 48).

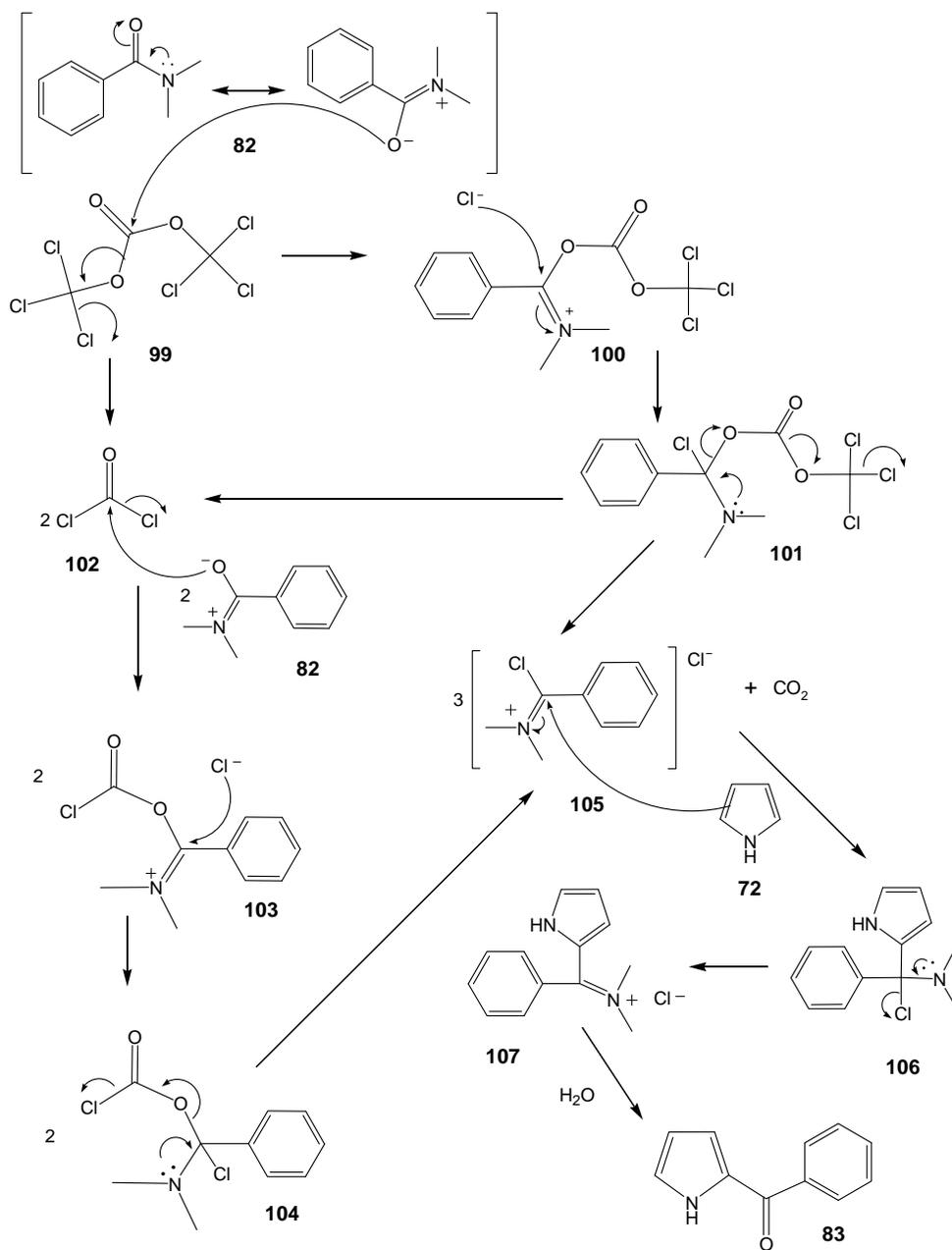


Figura 34. Mecanismo de reacción de la acilación tipo Vilsmeier-Haack mediada por trifosgeno (Método A).

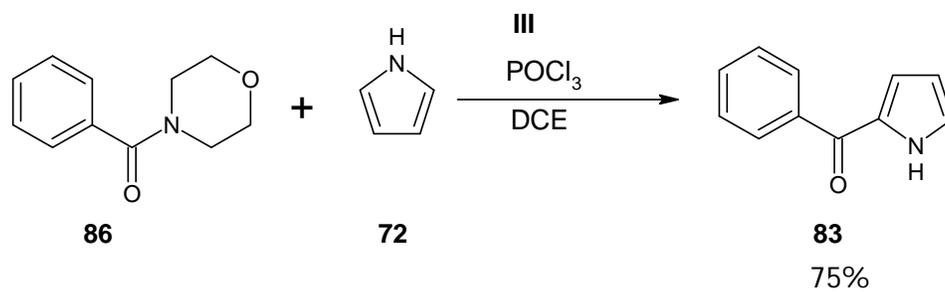


Figura 35. Reacción de Vilsmeier-Haack utilizando $POCl_3$ y N-benzoilmorfolida (Método B).

La reacción III generó un rendimiento del 75%, calculado con base e la morfolidina, por lo que quedó demostrada la eficiencia de esta metodología para preparar 2-acilpirroles. El mecanismo propuesto para la reacción se ilustra en la Figura 36. La reacción de la N-benzoilmorfolidina **86** y el oxicloriguro de fósforo **108** conduce a la formación de la sal de iminio **109**, que es el intermediario activo y cuyo carbocatión electrofílico es atacado por el anillo aromático del pirrol **72** para formar otro intermediario iminio **112** mismo que, al hidrolizarse en presencia de una base, rinde el benzoilpirrol **83** y la morfolina **85**.

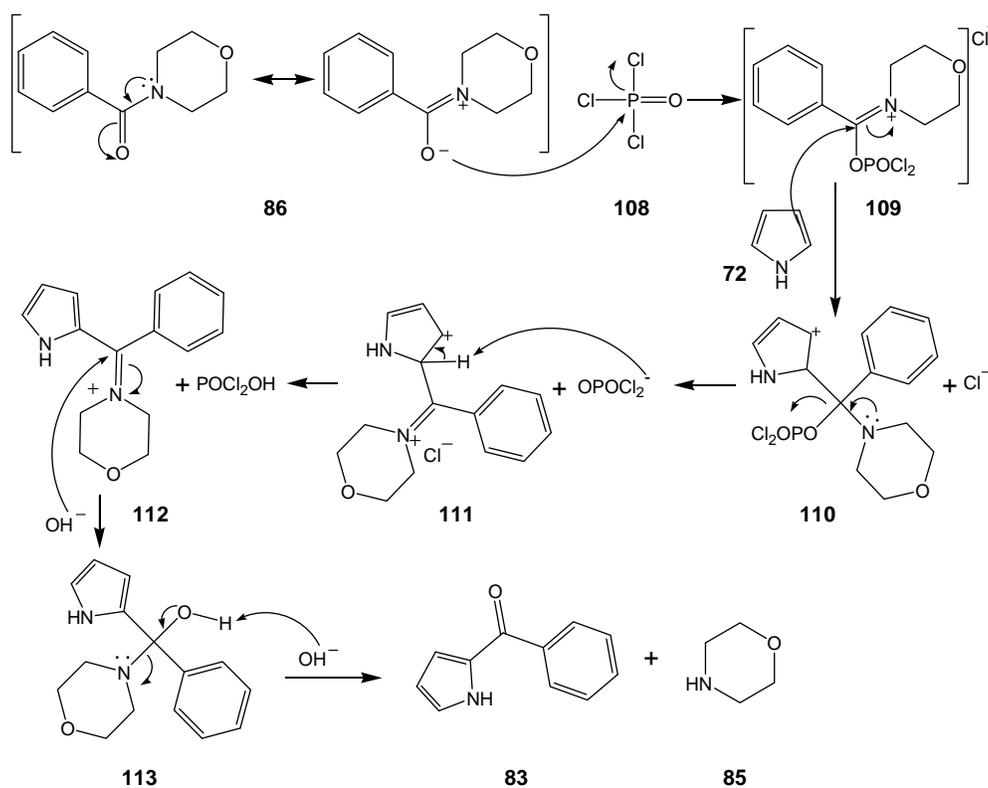


Figura 36. Mecanismo de reacción de acilación de Vilsmeier-Hack mediada por POCl₃ (Método B).

Es fácil notar que existen escasas diferencias entre los mecanismos de ambos métodos, puesto que en los dos la formación y estabilidad del complejo intermediario iminio es un paso esencial para que ocurra la sustitución electrofílica sobre el anillo aromático del pirrol y la reacción llegue a buen término. Sin embargo, bajo el método A es probable que por alguna razón este intermediario no permanezca estable el tiempo suficiente o bien ni siquiera llegue a formarse, por lo cual vale la pena analizar algunas de estas diferencias.

El Método A emplea una amida disustituída **82** mientras que el Método B hace uso de una morfolida **86** que probablemente le confiere mayor estabilidad al complejo intermediario iminio. De hecho, se ha encontrado que las morfolidas son mejores reactivos en este tipo de reacciones, excepto cuando el fenilo lleva grupos nitro o donadores de electrones en cuyo caso las dimetilamidas han demostrado más eficacia. Incluso, se ha especulado también que el oxígeno de las morfolidas tiene un efecto activante debido a su coordinación con el exceso de POCl_3 .

Por otro lado, si bien ambas técnicas emplean disolventes anhidros que promoverían la disociación de dicho complejo intermediario, en la metodología B el disolvente no se agrega a la mezcla de reacción sino hasta que ha transcurrido el tiempo suficiente para la formación del intermediario, lo que evita la dilución y favorece el contacto entre las moléculas de los reactivos, permitiendo además que el sistema se estabilice antes de agregar el pirrol.

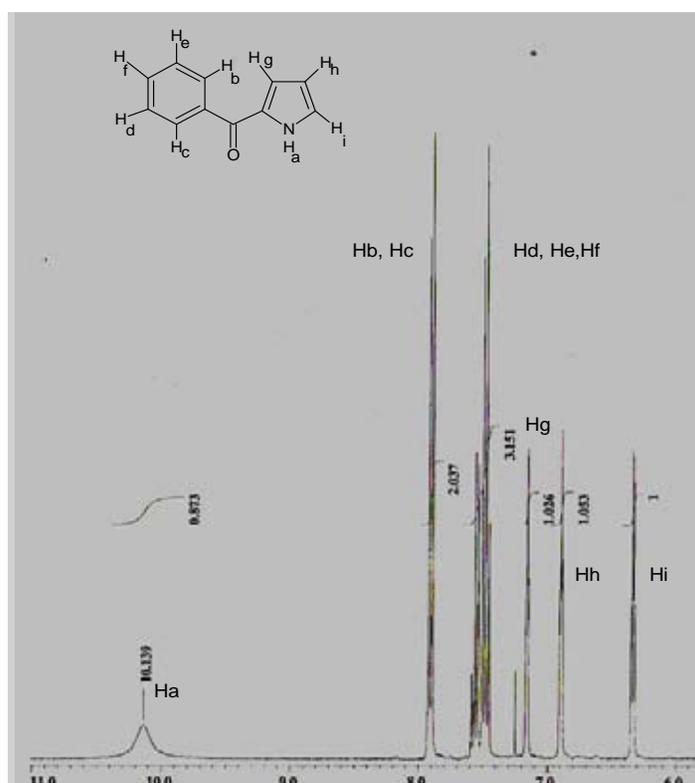


Figura 37. Señales características en el espectro de RMN ¹H del 2-benzoilpirrol.

El benzoilpirrol fue identificado por sus señales características en el espectro de RMN ^1H (Figura 37): En 10.14 ppm aparece la señal simple correspondiente al protón del N del pirrol (Ha) y en 7.17-7.15 ppm, 6.90-6.88 ppm y 6.35-6.32 ppm aparecen las de los protones del anillo aromático del pirrol, (Hg, Hh y Hi, respectivamente).

El resto de la caracterización espectroscópica para todos y cada uno de los productos obtenidos se encuentra en el Anexo 1, debidamente interpretada en la sección VII, que corresponde a la parte experimental de este trabajo.

VI.2. Obtención de la N-benzoilmorfolida

La N-benzoilmorfolida **83** utilizada como reactivo en la reacción de Vilsmeier-Haack (III) se obtuvo en buen rendimiento por condensación del cloruro de benzoilo **84** y la morfolina **85** en presencia de trietilamina con diclorometano anhidro como disolvente (Figura 38). El rendimiento se calculó con base en la morfolina.

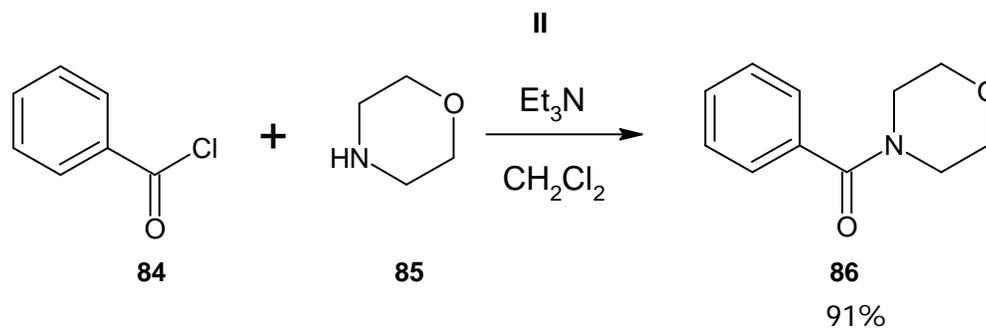


Figura 38. Reacción de condensación de cloruro de benzoilo y la morfolina.

El mecanismo de reacción es sencillo y se presenta en la Figura 39. En primer lugar, el par electrónico de la trietilamina ataca el carbono deficiente en electrones del halogenuro de acilo **84** tras lo cual se genera el intermediario reactivo **116**, que reacciona con la morfolina **85** que, tras eliminar la trietilamina, genera la N-benzoilmorfolida **86** y el clorhidrato de trietilamina **118**.

La presencia del producto **86** se confirmó por sus señales en el espectro de RMN¹H (Figura 40): En 7.40 ppm se encuentra la señal múltiple de los 5 protones del anillo aromático, mientras que en 3.68 ppm aparecen los 8 protones del anillo de la morfolda.

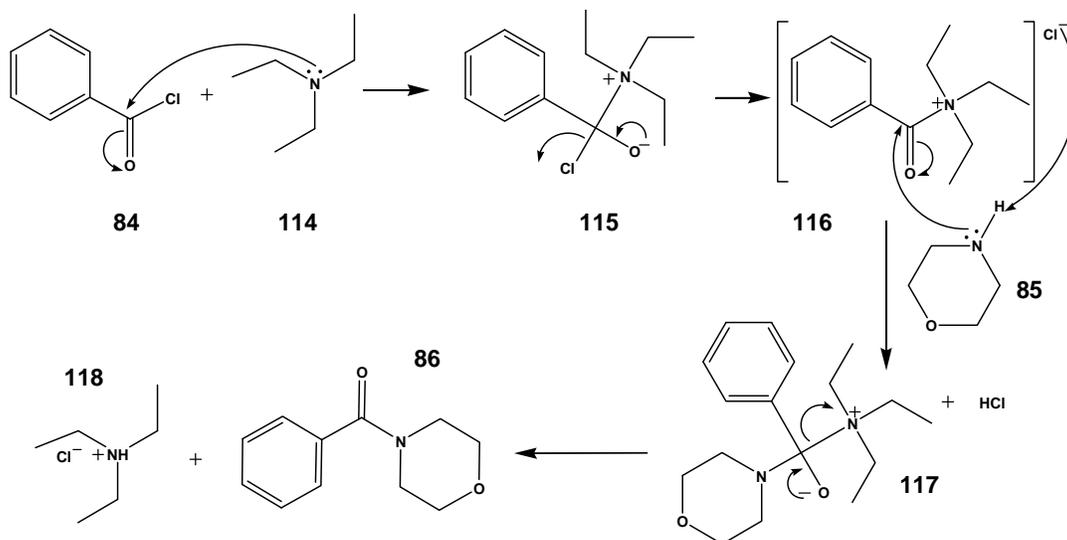


Figura 39. Mecanismo de reacción de condensación del cloruro de benzoilo y la morfolda.

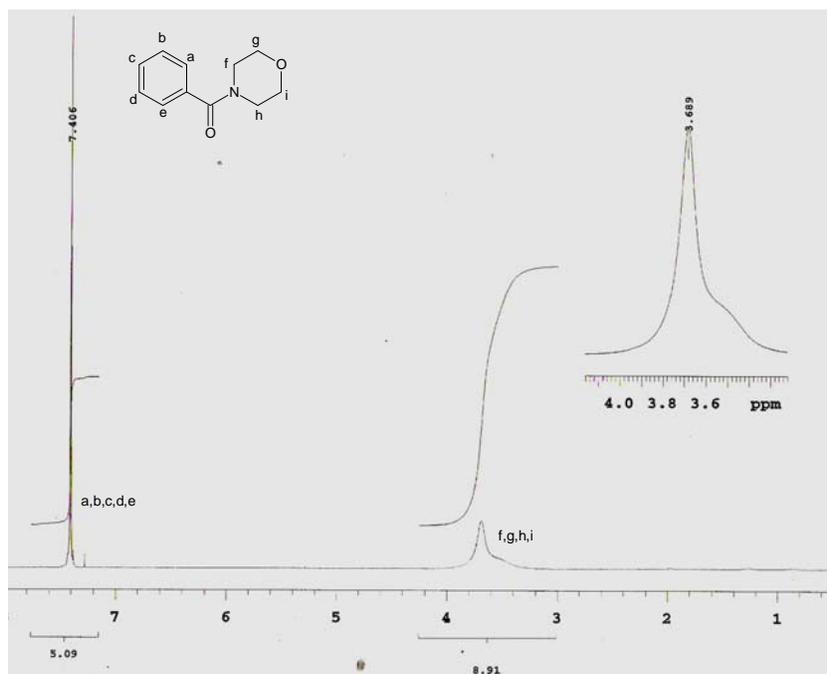


Figura 40. Caracterización de RMN ¹H de la N-benzoilmorfolda.

VI.3. Obtención del 2-Bezoil-1-(2-cloroetil) pirrol

En la Figura 41 se muestra la reacción mediante la cual se obtuvo el producto alquilado **84** en excelente rendimiento (Reacción IV).

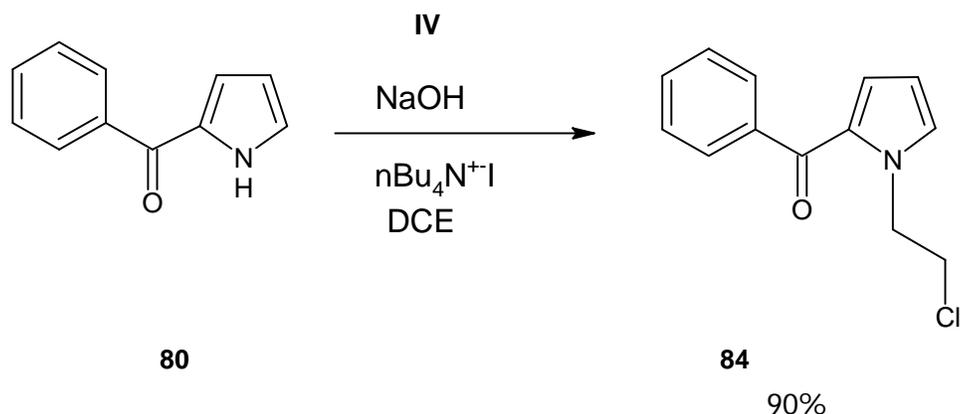


Figura 41. Reacción de alquilación del benzoilpirrol.

El mecanismo a través del cual esta reacción se lleva a cabo se ilustra en la Figura 42. El yoduro de tetrabutilamonio ($n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}$) es un catalizador de transferencia de fase que tiene una "cabeza" polar y unos "brazos" hidrofóbicos por lo que, bajo condiciones de agitación intensa, puede transportar el hidroxilo desde la fase acuosa hasta la fase orgánica de la mezcla de reacción para quitarle el protón al pirrol del compuesto **83**. El agente alquilante en esta reacción es el propio disolvente **120** que sufre un ataque nucleofílico por parte del pirrol desprotonado **119**.

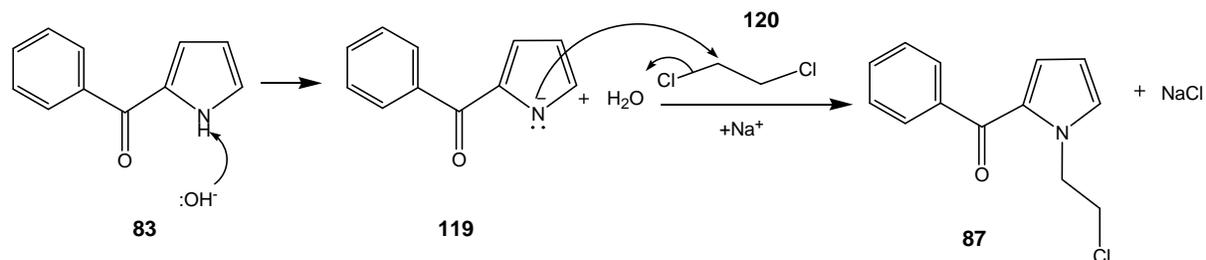


Figura 42. Mecanismo de reacción de alquilación del benzoilpirrol.

El producto **87** presenta señales características en el espectro de RMN ^1H (Figura 43): En 7.08, 6.82 y 6.21 ppm aparecen las señales dobleteadas de los protones del anillo de pirrol (Hf, Hg y Hh, respectivamente) y en 4.7 y 3.94 ppm aparecen los tripletes de los

protones alquilo (Hi y Hj); de éstos, los que se encuentran adyacentes al Cl aparecen en campo más bajo debido a la influencia de la electronegatividad del halógeno.

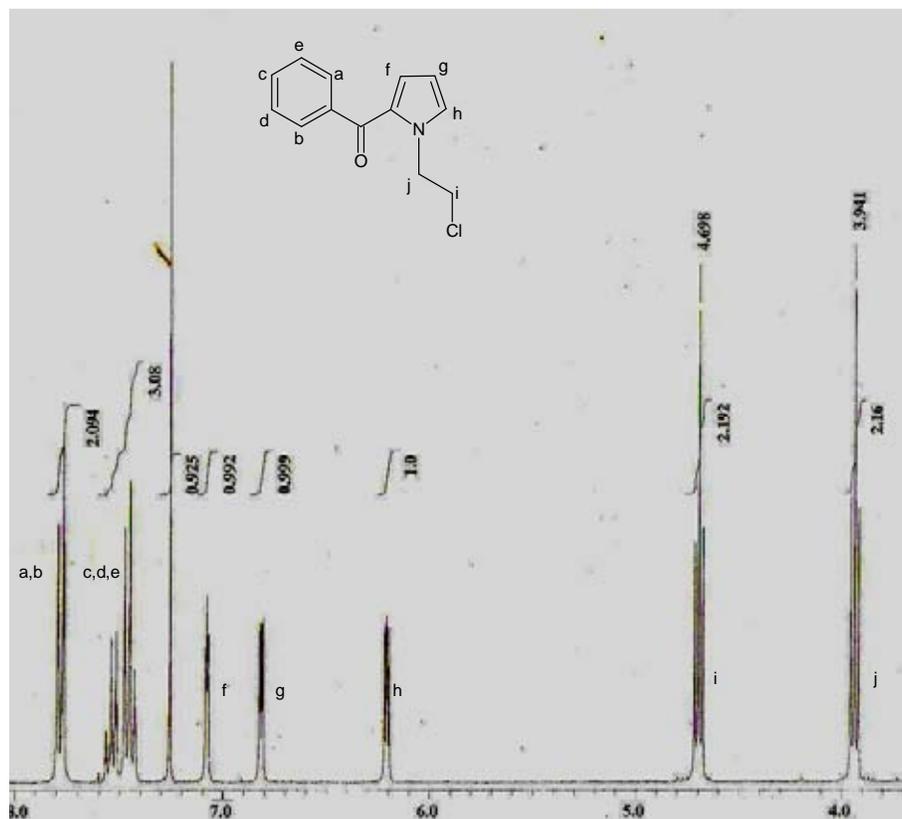


Figura 43. Señales de RMN ^1H de de la del 2-Bezoil-1-(2-cloroetil) pirrol.

VI.4. Síntesis del *O*-etil xantato

Por otro lado, el xantato utilizado como materia prima en las reacciones VI y VII de radicales libres se obtuvo cuantitativamente mediante la reacción V (Figura 44).

El mecanismo consiste en una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) por parte de la sal potásica de xantato **88** en el bromoacetato de etilo **89** (Figura 45).

En la Figura 46 se observa el espectro de RMN ^1H del xantato **90**. A campo bajo pueden observarse en primer lugar los dos cuartetos de los protones adyacentes al O del éster (En 4.65 ppm para Ha y 4.22 ppm para Hb). En 3.91 ppm aparece la señal simple de los

VI.5. Obtención del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo

El producto de alquilación **91** fue sometido a una reacción de radicales libres (Reacción VI) por el método de calentamiento convencional a 80 °C, como se muestra en la Figura 47^[19], originando el producto **91**. Se calculó el rendimiento con base al xantato.

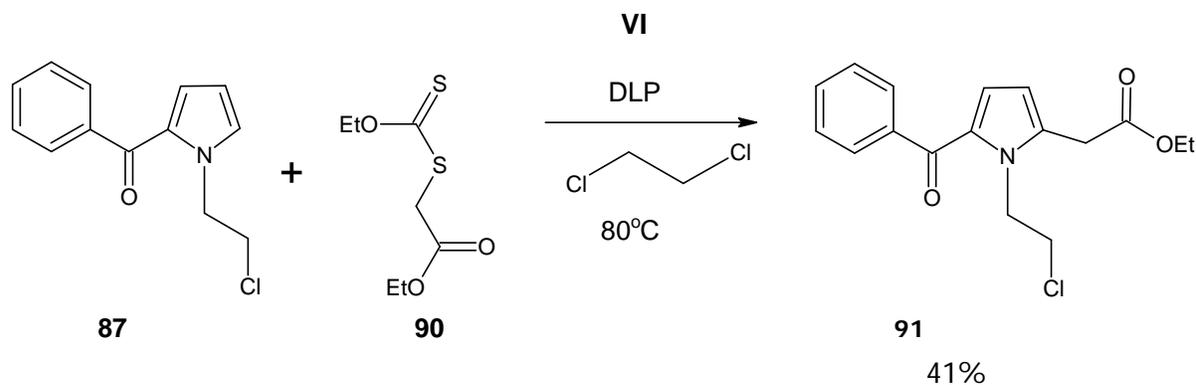


Figura 47. Reacción radical oxidativa del benzoilpirrol alquilado.

El rendimiento es muy bueno para este tipo de reacciones, sin embargo no podría considerarse sintéticamente útil. Bajo esta metodología el tiempo de reacción es relativamente largo (11 h) y la reacción podría estar sujeta a fluctuaciones en la temperatura que podrían conducir, en el caso de que la temperatura fuera demasiado baja, a una ruptura ineficiente del enlace O-O del DLP, o bien, en el caso de que la temperatura fuera demasiado extrema, habría inestabilidad de los intermediarios radicalarios formados, lo que derivaría en la formación de productos de descomposición.

VI.5.1 Síntesis del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil]acetato de etilo asistida por microondas

Naturalmente, el siguiente paso era probar la reacción de radicales libres bajo condiciones de irradiación con microondas (Reacción VII) con el fin de reducir el tiempo de reacción y obtener un mejor rendimiento (Figura 48).

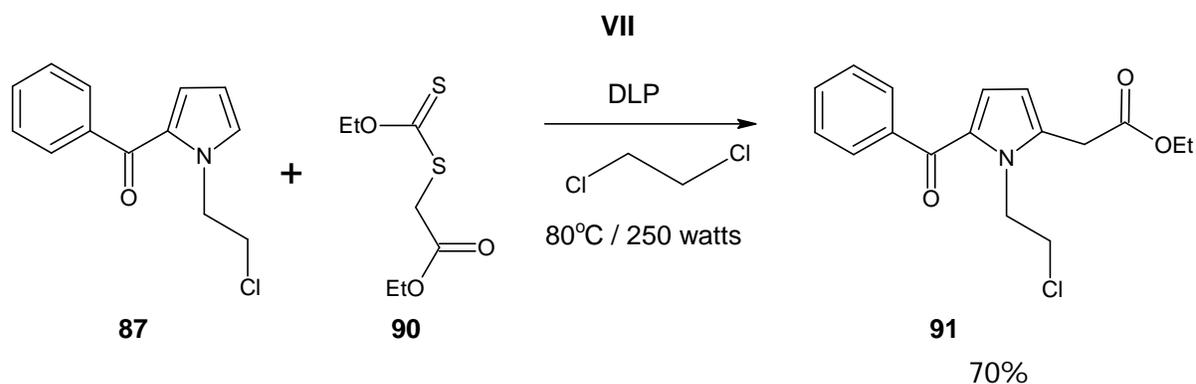


Figura 48. Reacción radical oxidativa del benzoilpirrol alquilado asistida por microondas.

La reacción se completó en una hora y el rendimiento fue significativamente mayor bajo estas condiciones. Claramente se observó una reacción más limpia, con un mínimo de subproductos, lo que hizo más sencilla la purificación del producto crudo.

El mecanismo de dicha reacción se ilustra en la Figura 49. A 80 °C se alcanza la temperatura de ebullición del dicloroetano, lo que provee de energía suficiente para la ruptura del enlace O-O del peróxido de dilaurilo (DLP) **121** tras lo cual se generan dos moléculas del radical **122**, que al descarboxilarse producen el radical alquilo **123**, mismo que ataca al tiocarbonilo del xantato **90** formando el intermediario radicalario **124** que sufre una β -fragmentación del enlace C-S generando el radical conjugado **126** y por lo tanto más estable. Dicho radical éster se adiciona al anillo pirrólico del benzoilpirrol alquilado **87** para formar el intermediario radicalario **127**. Éste radical se oxida con una segunda molécula de DLP para generar el intermediario **130** nuevamente el radical **122** que se descarboxila y regenera el radical alquilo **123** que vuelve a entrar en el ciclo de reacción hasta que el sustrato se consuma por completo

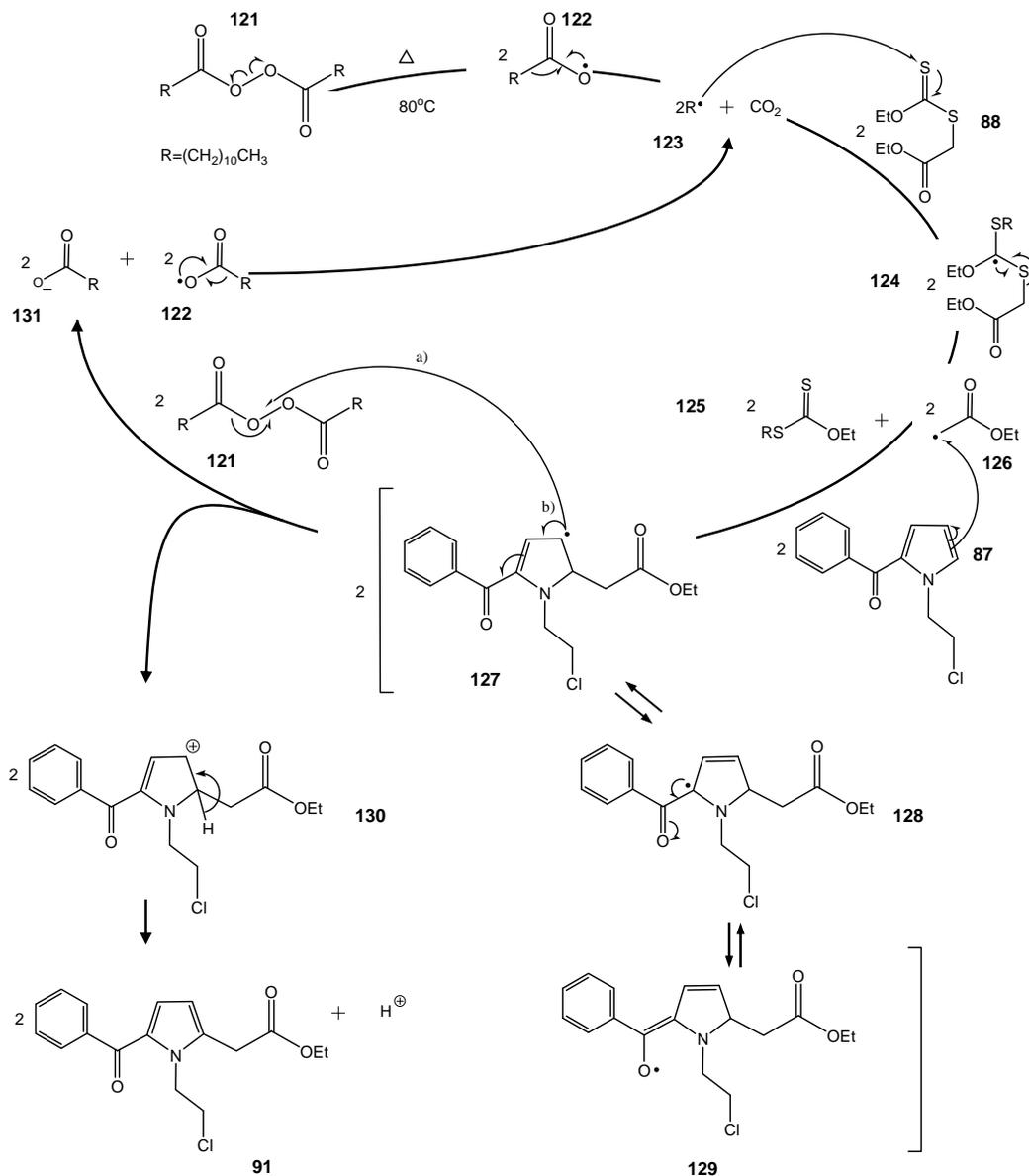


Figura 49. Mecanismo de reacción de radicales libres del benzimidazol alquilado.

El espectro del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo (Figura 50) muestra ahora sólo dos dobletes en 6.77 ppm (f) y 6.17 ppm (g) que corresponden a los protones del pirrol, lo que pone en evidencia la desaparición de un protón del pirrol. Los tripletes en 4.7 ppm (h) y 3.93 ppm (j) corresponden a los protones del grupo alquilo, el cuadruplete en 4.21 ppm (i) es debido a los protones adyacentes al O del éster, mientras que un singulete en 3.84 ppm (k) confirma la presencia de los protones del carbono α al carbonilo

del éster. En el espectro se observa también la presencia de una impureza (entre 1 y 2.5 ppm), probablemente un residuo de grasa proveniente del disolvente o de DLP, que se traslapa con la señal del metilo faltante.

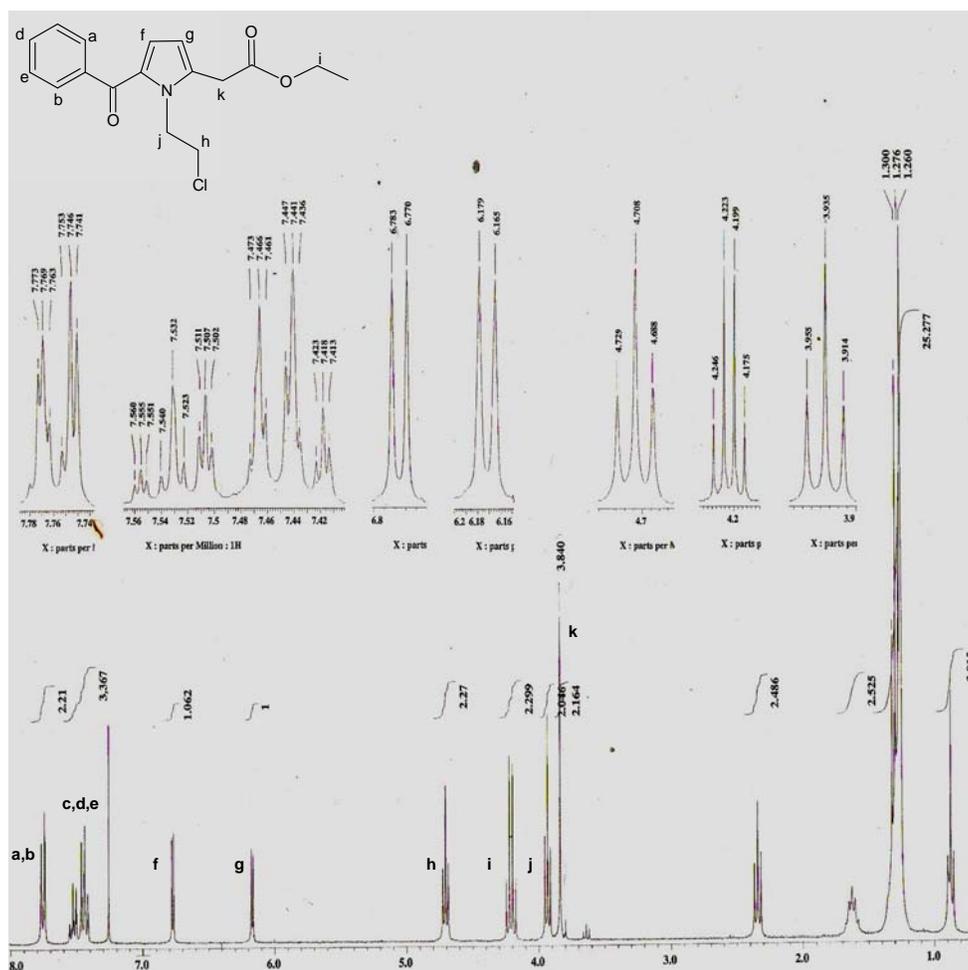
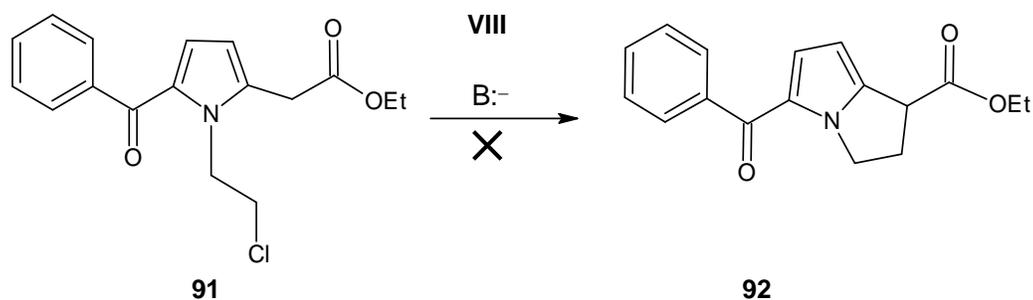


Figura 50. Espectro de RMN ¹H del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo.

VI.6. Ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo

El siguiente paso era lograr la ciclación del producto de la reacción de radicales **91** (Reacción VIII) utilizando una base como el hidróxido de sodio, hidruro de sodio, terbutóxido de sodio ó etóxido de sodio (Figura 51).



VIII.1 B= NaOH/nBu₄NI en Tolueno.

VIII.2 B= NaH en THF.

VIII.3 B= tBuOK en THF.

VIII.4 B= NaEtO.

Figura 51. Reacción de ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirroliid] acetato de etilo mediada por una base.

El mecanismo propuesto consiste en la abstracción, por parte de la base, de un hidrógeno ácido perteneciente al carbono alfa al carbonilo del acetato, con el subsecuente ataque nucleofílico del enolato sobre el carbono deficiente de electrones debido a la influencia del cloro (Figura 52).

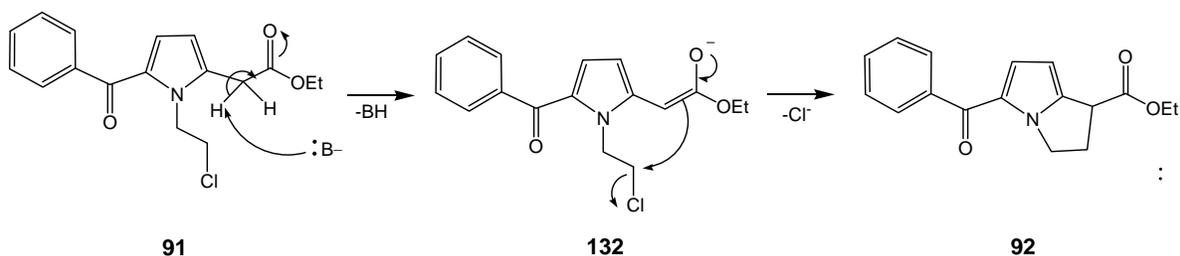


Figura 52. Mecanismo de reacción de la ciclación.

Desafortunadamente, la reacción no produjo resultados con ninguna de las bases empleadas^[33], observándose en algunos casos la total o parcial descomposición de la materia prima, o bien ésta permanecía sin reaccionar.

VI.7. Síntesis del 5-benzoil-1-(2-bromoetil)-pirrol

Se pensó entonces en introducir un mejor grupo saliente que facilitara la reacción y por lo tanto favoreciera también la estabilidad de la materia prima. Para ello, se pensó en cambiar al cloro por bromo, manteniendo la misma ruta de síntesis que se había empleado para el compuesto clorado que hasta el momento había demostrado su eficacia (Figura 53). Cabe decir que los mecanismos involucrados en dicha ruta son análogos a los ya citados en las Figuras 42 y 48.

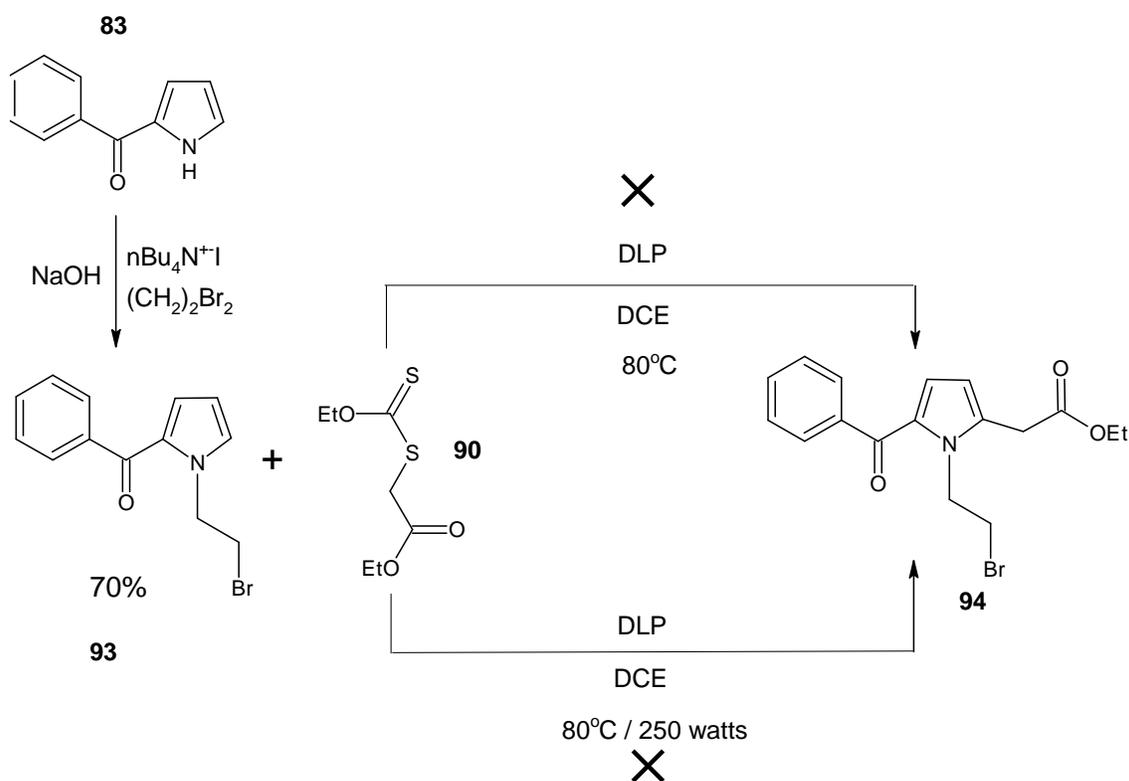


Figura 53. Ruta de síntesis del [5-benzoil-1-(2-bromoetil)-2-pirrolil] acetato de etilo.

Ahora bien, aunque el derivado bromado **93** se obtuvo en buen rendimiento, la reacción de radicales condujo a la total descomposición de la materia prima, tanto en condiciones de calentamiento convencional, como bajo irradiación con microondas. Esto se debe a la fragilidad del enlace C-Br en relación con la del C-Cl. Mientras que la energía de enlace C-Cl es de 84 kcal/mol, la de C-Br es de 70 kcal/mol^[34].

El 5-benzoil-1-(2-bromoetil) pirrol **93** se identificó por su señales en el espectro de RMN ^1H (Figura 54). En 7.07 ppm (f), 6.81 ppm (g) y 6.20 ppm (h) aparecen las señales dobleteadas de los tres protones del pirrol y en 4.75 (i) y 3.79 ppm (j) aparecen los tripletes del grupo alquilo.

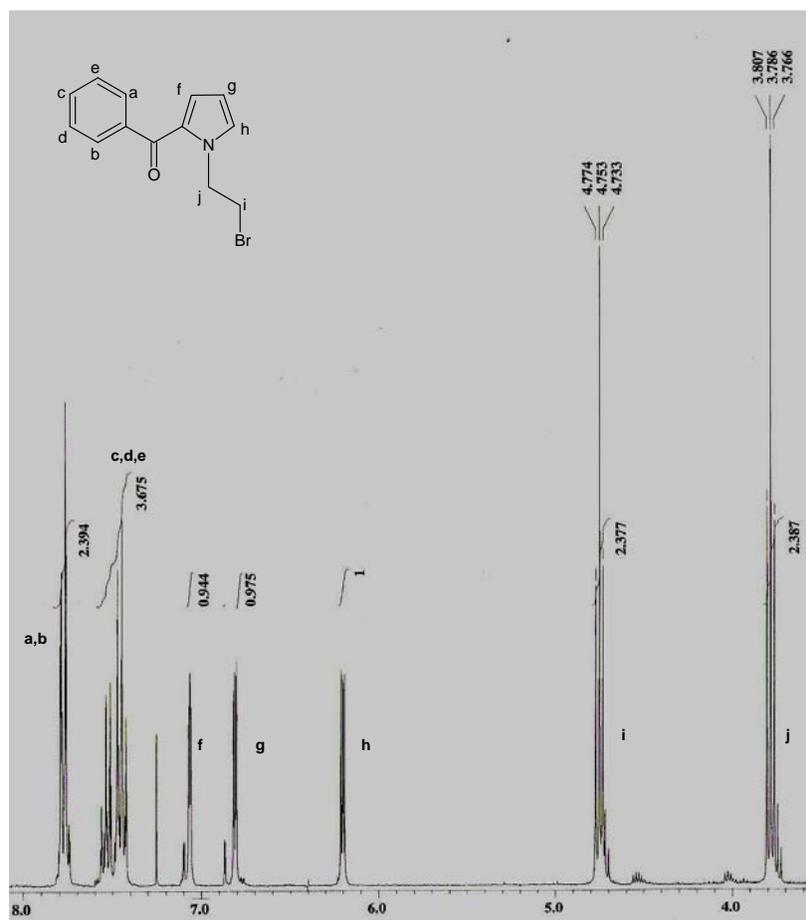


Figura 54. Espectro de RMN ^1H del 5-benzoil-1-(2-bromoetil)-pirrol.

VI.8. Ciclación del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo mediada por un intercambio de halógeno *in situ*

Se propuso entonces un nuevo intento utilizando el derivado clorado **91** (Figura 55) en el que además de la base, se incluyera en la mezcla de reacción un reactivo capaz de intercambiar ese cloro por yodo: el yoduro de sodio (Reacción VIII.5).

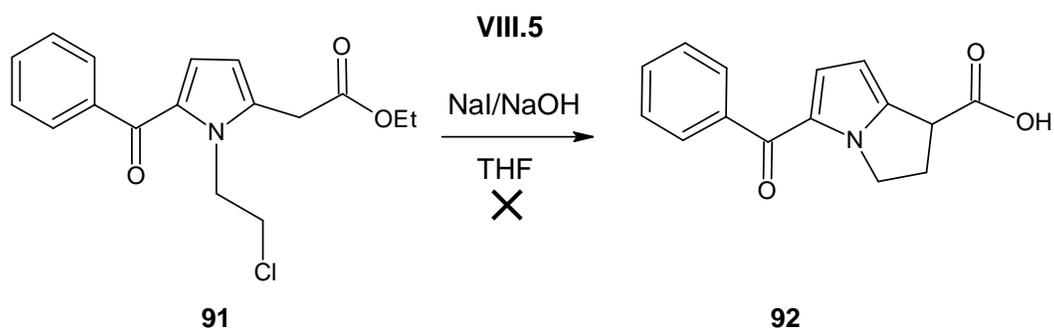


Figura 55. Reacción de ciclación del derivado clorado mediante un intercambio de halógeno *in situ*.

El mecanismo propuesto (Figura 56) contemplaba que primero tuviera lugar la interconversión *in situ* del derivado clorado **91** por el derivado yodado **133** a través de una sustitución nucleofílica bimolecular, tras lo cual sucedería la ciclación como se describió anteriormente (Figura 36).

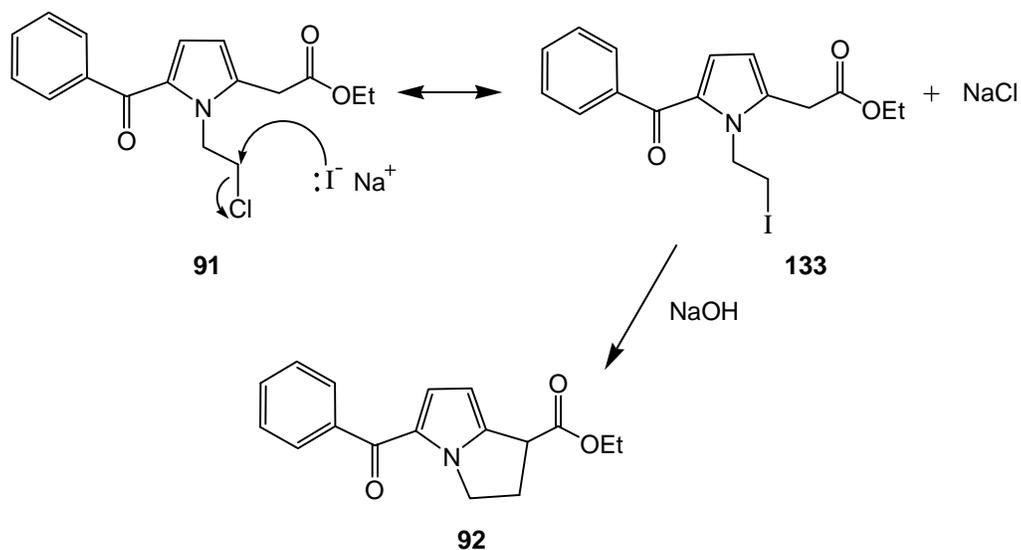


Figura 56. Mecanismo de intercambio *in situ* de halógeno y ciclación.

En este caso la reacción tampoco funcionó, lo que condujo a pensar que el motivo por el cual no ocurría la ciclación no tenía que ver con la eficacia del halógeno como grupo saliente, sino con la eficiencia abstractiva de la base en relación con el pka del protón en cuestión, es decir, a la acidez intrínseca de dicho protón.

Sin embargo, aun quedaba por probar la ciclación no ya sobre el pirrol, sino sobre el carbono alfa al carbonilo del éster. Para hacerlo se propuso sintetizar el *O*-lactonil xantato **96** que, tras la reacción radical oxidativa, la apertura de su anillo de lactona generara el derivado alquilado **98** para ciclar.

VI.9. Síntesis del *O*-lactonil xantato

El xantato utilizado como materia prima en la reacción XIII de radicales libres, se obtuvo en excelente rendimiento mediante la reacción XII (Figura 57), mismo que se calculó con base en la 3-bromolactona **95**.

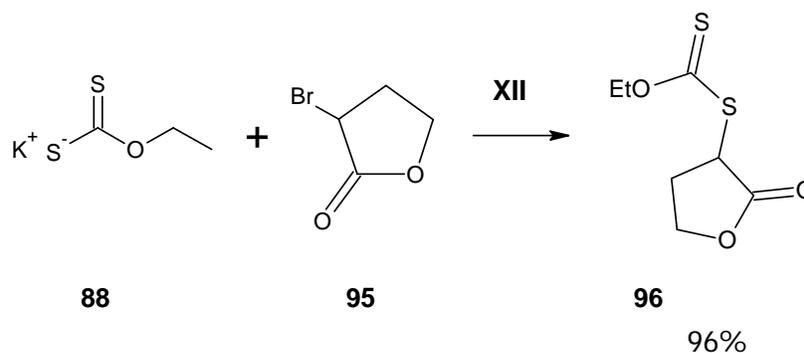


Figura 57. Síntesis del *O*-lactonil xantato. Se utilizó acetona como disolvente.

Como se ve en la Figura 58, el mecanismo es análogo al de formación del *O*-etil xantato utilizado anteriormente (Figura 45).

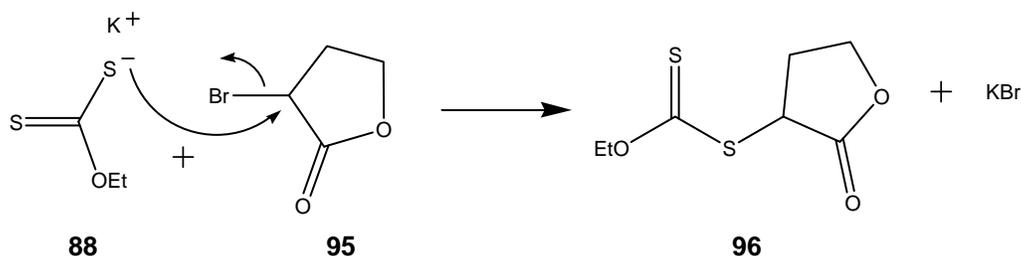


Figura 58. Mecanismo de reacción de la sal potásica de xantato con la 3-bromolactona.

El espectro de RMN ^1H del producto **96** muestra las siguientes señales (Figura 59): En 4.68 ppm un cuadruplete correspondiente a los protones adyacentes al O del éster (a), de 4.54 a 4.32 ppm aparece un multiplete correspondiente al protón adyacente al O del anillo de lactona (b) y el protón alfa al carbonilo (c); también son multipletes las señales de los dos protones del anillo de lactona en posición beta, mismos que nos son equivalentes entre sí y que aparecen de 2.95 a 2.84 ppm y de 2.51 a 2.37 ppm (d). Finalmente el metilo (e) aparece como un triplete en 1.44 ppm.

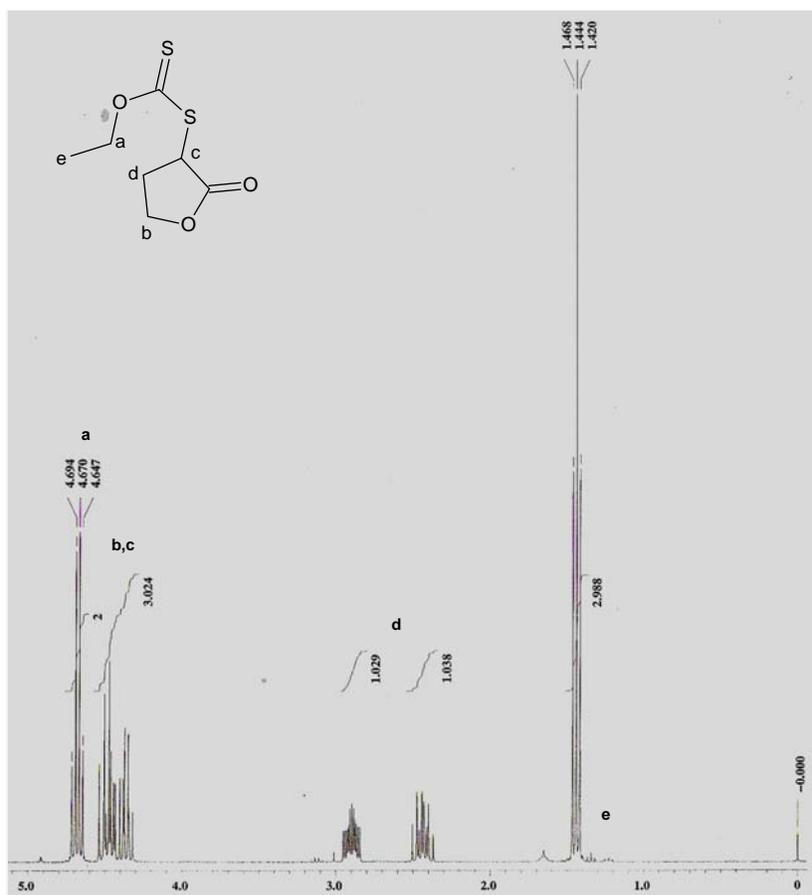


Figura 59. Espectro de RMN ^1H del *O*-lactonil xantato.

VI.10. Síntesis asistida por microondas del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol

Para la reacción radical oxidativa asistida por microondas XIII entre el benzoilpirrol **83** y el xantato **96** se emplearon las mismas condiciones que en la reacción VII dieran tan buen resultado (Figura 60).

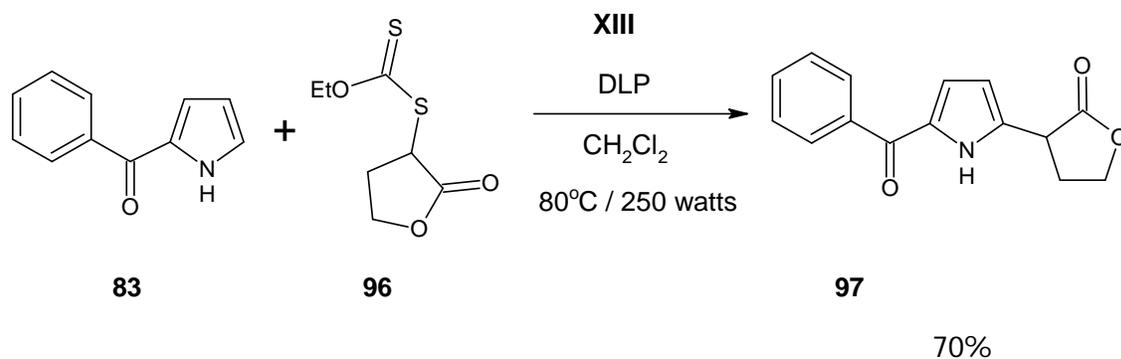


Figura 60. Síntesis del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol.

El mecanismo de reacción también en este caso es similar al de la obtención del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo que se ilustra en la Figura 49.

El producto se obtuvo también en buen rendimiento, con lo que quedó demostrada una vez más la eficiencia de la reacción radical oxidativa asistida por microondas.

El espectro de RMN ^1H del producto **97** (Figura 61) muestra la señal del protón de N del pirrol (a) en 10.55 ppm, así como las de los protones del anillo de pirrol en 6.83 (g) y 6.23 ppm a 6.20 ppm (h). También aparecen las señales del anillo de lactona en 4.51 a 4.44 ppm (i), en 4.04 a 3.97 ppm (j), en 2.82 a 2.72 ppm y en 2.63 a 2.49 (k).

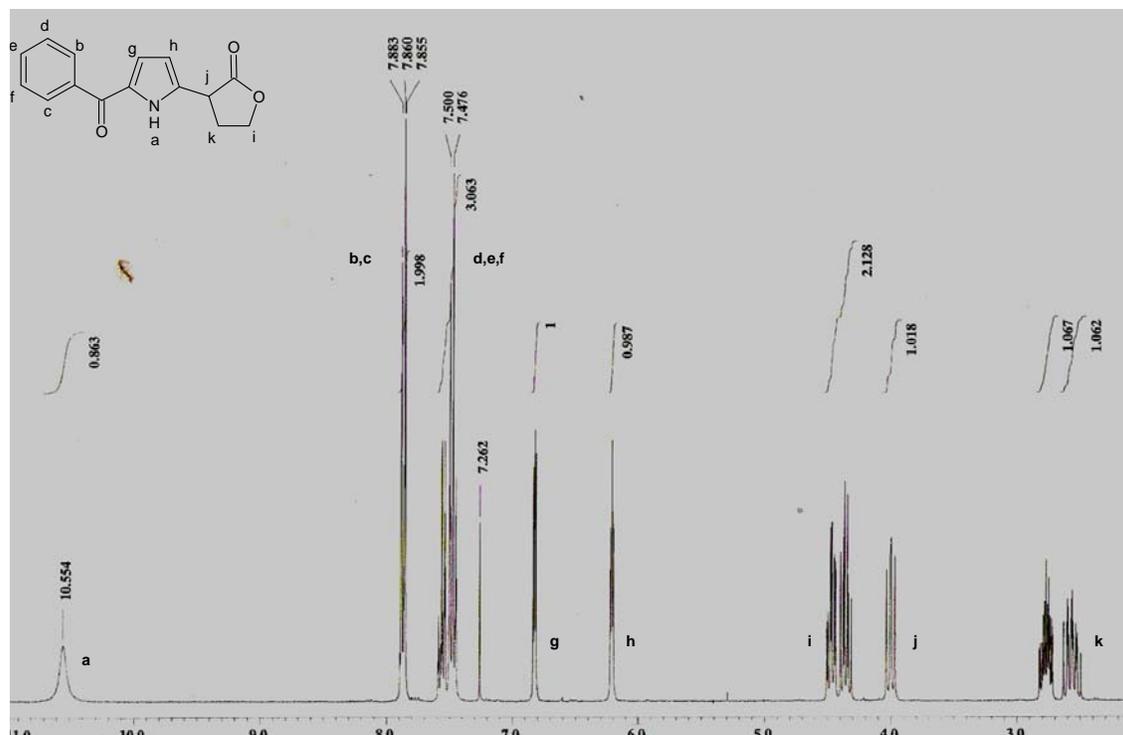


Figura 61. Espectro de RMN ^1H del 5-benzoil-2-(4-butanil) pirrol.

VI.11. Apertura del anillo de lactona

El 2-(5-benzoil-1*H*-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo **98** se obtuvo en buen rendimiento mediante la apertura del anillo de lactona por bromuro de trimetilsilano (TMS-Br) y etanol como se muestra en la Figura 63^[35].

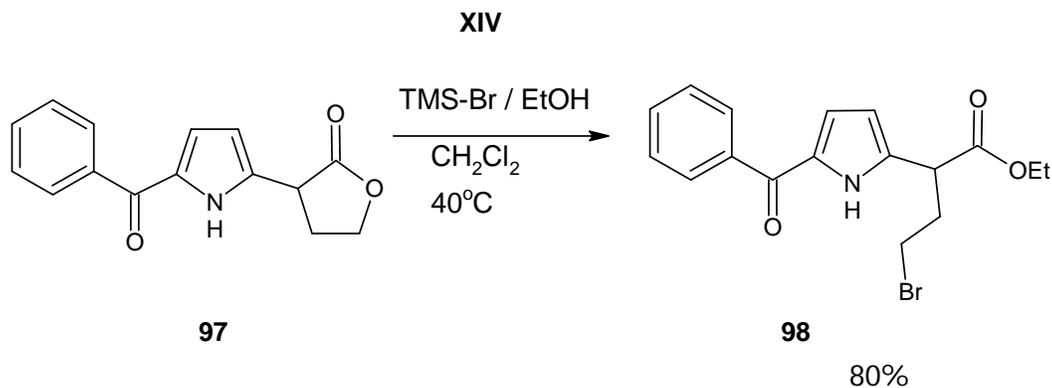


Figura 63. Reacción de apertura del anillo de lactona.

El mecanismo^[36] propuesto para dicha reacción se ilustra en la Figura 63. La reacción comienza con el ataque nucleofílico del oxígeno carbonílico del anillo de lactona al bromotrimetilsilano **134**, después el bromo liberado ataca el carbono alfa al oxígeno del anillo de lactona con lo que éste se abre y genera el derivado bromado **136**, mismo que sufre un sustitución nucleofílica en el acilo por parte del etanol lo que origina el producto **98**.

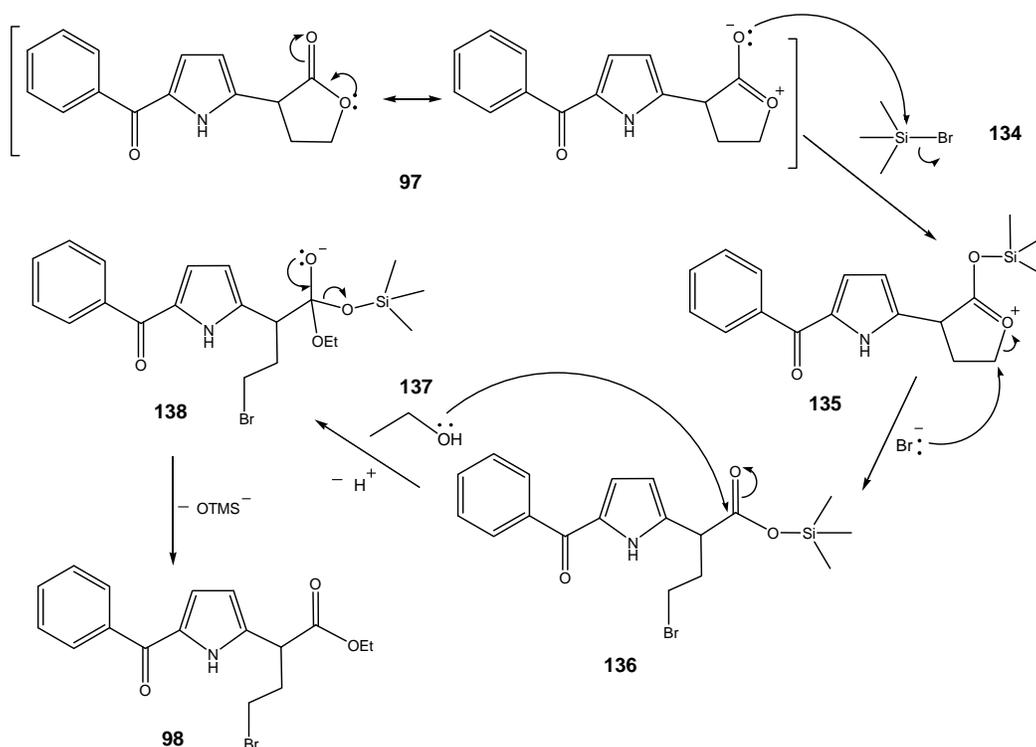


Figura 63. Mecanismo de reacción de apertura del anillo de lactona de 2-(5-benzoyl-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo.

El derivado bromado **98** se identificó por sus señales en el espectro de RMN ¹H (Figura 64): En 9.85 ppm aparece la señal del protón del N del pirrol (a), en 6.8 (g) y 6.22 ppm (h) aparecen las señales dobleteadas de los protones del anillo del pirrol, en 4.28 a 4.14 ppm (i) aparece una señal múltiple correspondiente a los protones adyacentes al O del éster, en 4.06 ppm (j) aparece la señal dobleteada del protón α al carbonilo, en 3.48 a 3.26 ppm (k) y 2.62 a 2.50 ppm (l) aparecen los protones del grupo alquilo y finalmente en 1.29 ppm aparece el triplete correspondiente al metilo (m).

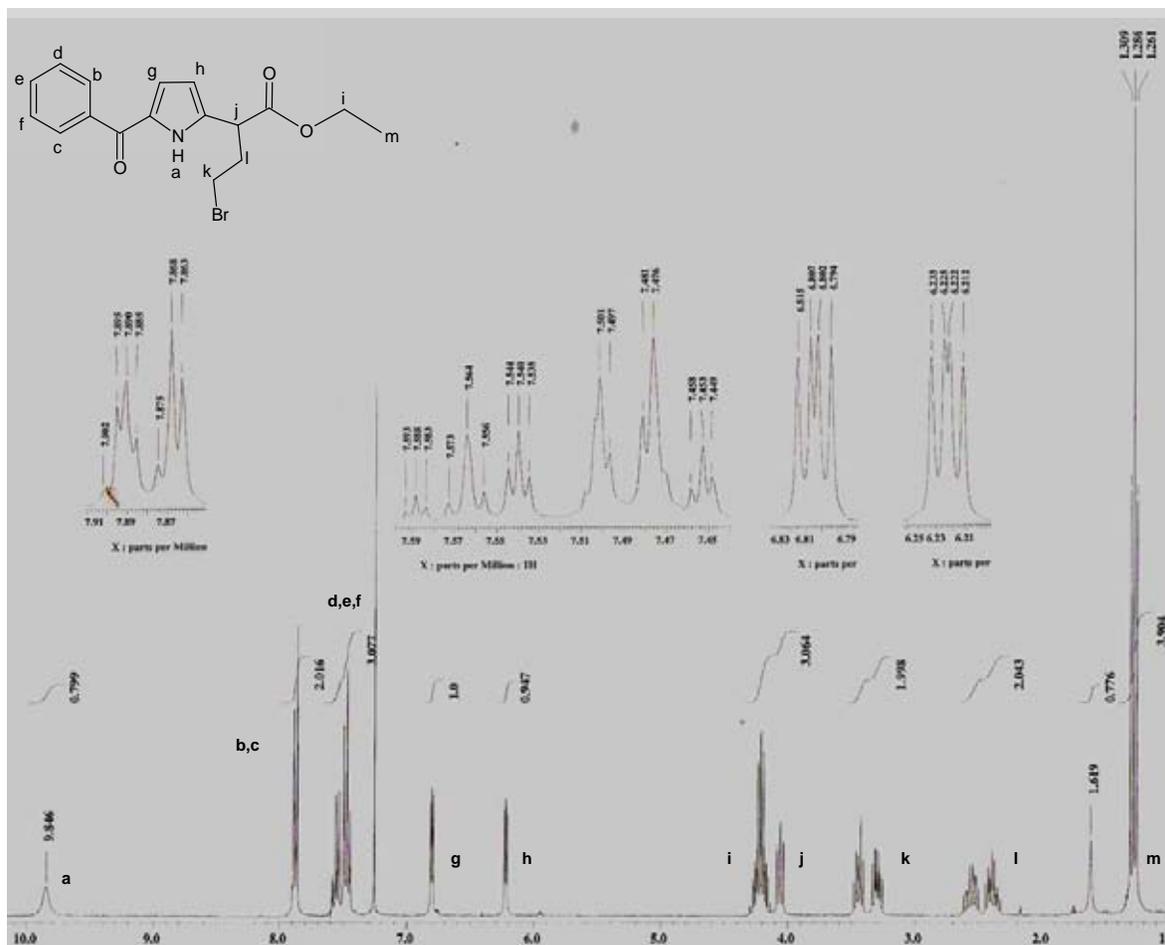


Figura 64. Espectro de RMN ^1H del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo.

VI.12. Ciclación de 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo

El siguiente paso fue la ciclación del derivado bromado **98** con la intención de obtener el éster del Keturolaco **92** sin embargo lo que se obtuvo fue el 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **139** (Figura 65).

El mecanismo de esta reacción (XV), ilustrado en la Figura 66, contemplaba la abstracción, mediante el catalizador de transferencia de fase, del protón del pirrol por parte de la base, seguida de un ataque nucleofílico intramolecular al carbono adyacente al bromo para obtener el éster etílico del Keturolaco (5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de etilo) **92**.

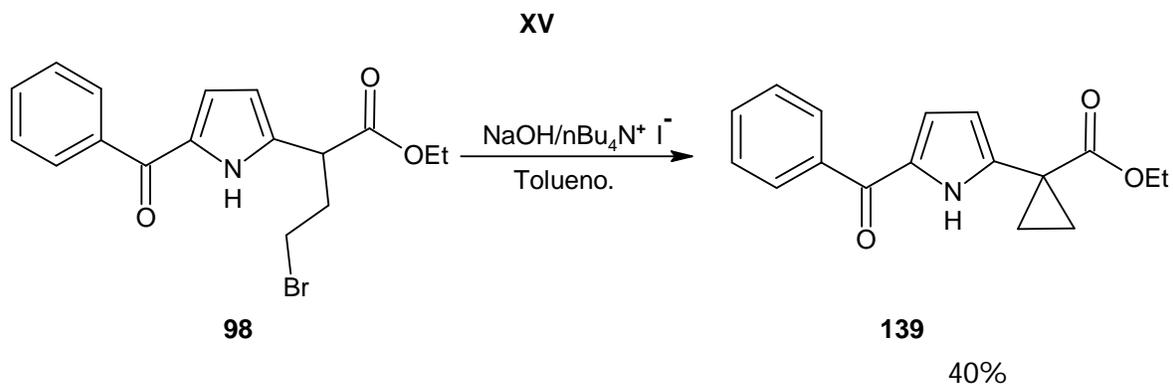


Figura 65. Reacción de ciclación del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo.

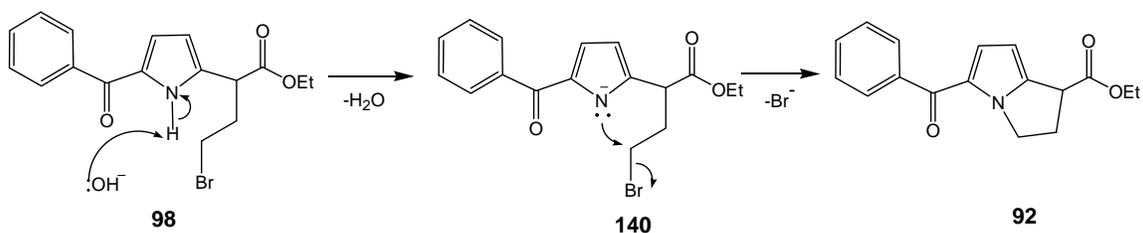


Figura 66. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación del 2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo.

Sin embargo, aparentemente lo que sucedió en realidad fue que la base atacó el protón alfa al carbonilo del grupo éster para formar el carbanión intermediario **142** mismo que, a través de una sustitución nucleofílica intramolecular, generó el ciclopropano observado (Figura 67).

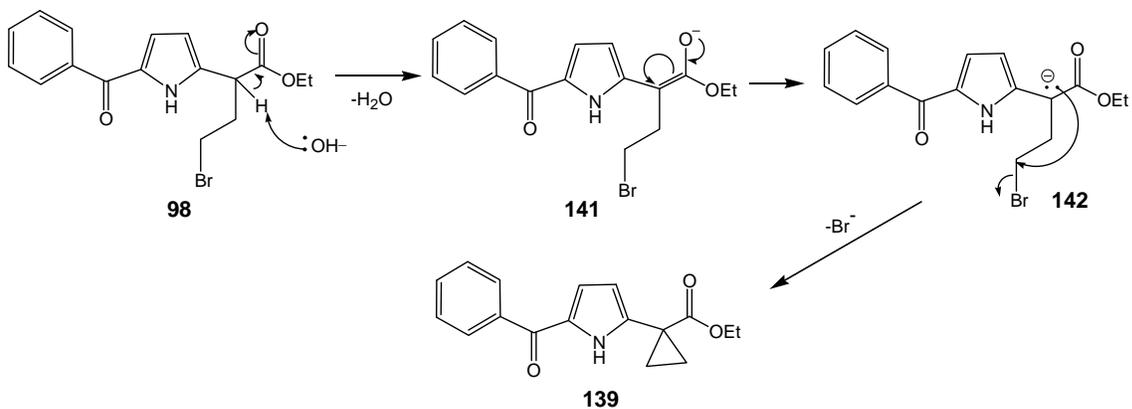


Figura 67. Mecanismo de obtención del 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

Paradójicamente, este resultado confirmó nuestra hipótesis de que el protón alfa al carbonilo de éster del derivado clorado **91** no era suficientemente ácido como para ser abstraído por la base y se especuló que, cambiando el grupo éster por algún otro grupo funcional de tipo carbonílico, que no resultara afectado en la reacción de radicales libres, la ciclación podría tener éxito. La primera opción sería por supuesto una amida, puesto que es el grupo funcional que está reportado en la patente del Ketorolaco para éste paso. Sin embargo, este trabajo ha abierto la perspectiva para continuar con el proyecto.

El 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo se identificó por sus señales en el espectro de RMN ^1H , mismas que se ilustran en la Figura 68. En 10.25 ppm se encuentra la señal del portón del N del pirrol (a), en 6.76 (g) y 5.94 ppm(9) se encuentran las señales de los otros protones del pirrol, mientras que en 4.22 ppm se encuentra el cuadruplete de los protones adyacentes al oxígeno del éster (i) y finalmente en 1.77 ppm a 1.28 ppm se encuentran las señales solapadas de los protones del ciclopropano (j, k) y el metilo (l).

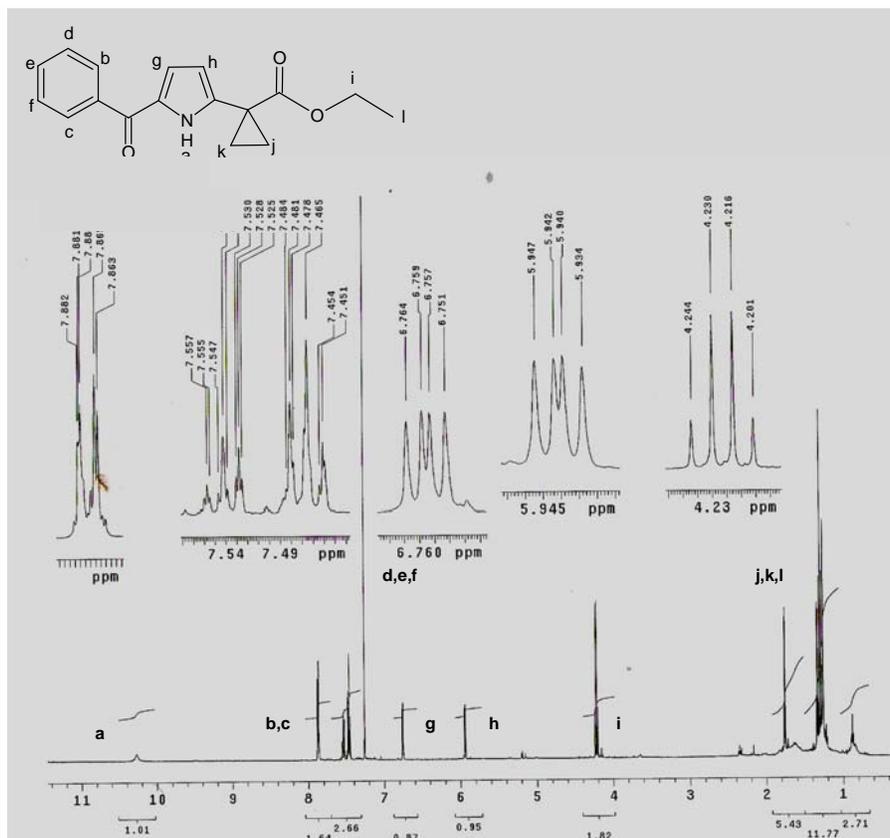


Figura 68. Espectro de RMN ^1H del etil 1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato.

VII. Conclusiones

- ❖ Se desarrolló por primera vez una reacción de alquilación radical oxidativa, asistida por microondas, de compuestos alquilados de benzoilpirrol. La reacción en todos los casos dio buen rendimiento, redujo posibles reacciones colaterales, y se observó también una sustancial reducción en el tiempo y energía necesarios para la obtención del producto.
- ❖ Cabe mencionar que vale la pena ampliar el estudio de la aplicación de dicha metodología de síntesis, extrapolandolo en primera instancia a otros compuestos heterocíclicos de naturaleza similar, empleando nuevos y distintos xantatos y explorar, inclusive, su eficacia en sistemas completamente diferentes al que se analizó en este trabajo.
- ❖ Aunque inicialmente se propuso que los compuestos de benzoilpirrol alquilados pudieran ser utilizados como precursores del Ketorolaco, esto aún no ha quedado comprobado, dado el incipiente fracaso en las reacciones de ciclación. A saber, el éxito o el fracaso de la reacción de ciclación propuesta para dichos derivados del benzoilpirrol con el fin de obtener el éster hidrolizable del Ketorolaco, se encuentra en relación directa con la acidez intrínseca de los protones ácidos susceptibles de ser abstraídos por una base. Dicho carácter ácido se halla influenciado a su vez por la naturaleza del grupo carbonílico adyacente. Es por ello que, a fin de hallar el grupo funcional más adecuado, sería necesario probar dicha reacción con compuestos derivados de diferentes xantatos que la orienten en la dirección deseada.
- ❖ Se obtuvieron rendimientos prácticamente del 100% en la síntesis de los xantatos empleados en este trabajo, lo que corrobora una vez más la eficacia de esta sencilla metodología que emplea sales de *O*-etilxantato como nucleófilos, en reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular.

VIII. Parte Experimental^[37]

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía de capa delgada en cromatofolios de gel de sílice sobre aluminio 60 F₂₅₄ Merck, utilizando luz ultravioleta de una lámpara de luz UV de onda corta Spectroline y vainillina como reveladores. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna, con gel de sílice de 230-400 mallas como fase estacionaria.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de microondas CEM Discover. Los espectros de IR se obtuvieron de un espectrofotómetro Nicolet FT_IR Magna 750, utilizando las técnicas de pastilla con KBr y película. La espectrometría de masas fue determinada en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA por la técnica de IE a 70 eV.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón de 200 MHz, se llevaron a cabo en un equipo Varian Gemini FT 200^a, y los de 300 MHz se llevaron a cabo en un equipo Eclipse Jeol. Los espectros de ¹³C fueron determinados a 75.4 MHz en un equipo UNITY. En ambas determinaciones se utilizó CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.

Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz. El significado de la terminología es el siguiente:

s = señal simple (singulete)

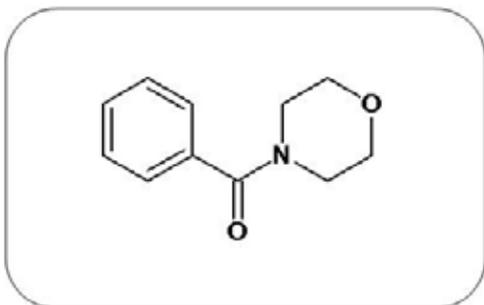
d = señal doble (doblete)

dd = señal doble de dobles

t = señal triple (tripleto)

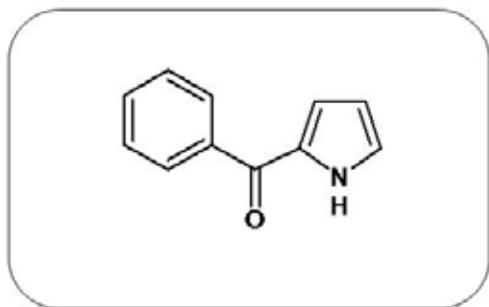
c = señal cuádruple (cuadrupleto)

m = señal múltiple (multiplete)



VIII.1. Síntesis de la N-benzoilmorfolida

(Reacción II) En un matraz de 25 mL seco, se agregan 10 mL de CH_2Cl_2 bajo atmósfera de Ar en un baño de hielo con sal, de manera que la temperatura baje a 0°C . Bajo agitación suave, se adiciona 1.1 eq (2.2 mL) de trietilamina y después el cloruro de benzoilo (1.65 mL) a intervalos de 10 min (La reacción es exotérmica y libera HCl). Después se lleva a temperatura ambiente y se agrega 1 eq (1.2 mL) de la morfolina. El disolvente se evapora bajo presión reducida y se agrega acetato de etilo para que precipite el clorhidrato de trietilamonio, luego se filtra y se extrae con agua una vez y después con una solución saturada de bicarbonato de sodio para separar el cloruro de trietilamonio. El producto se purifica por par de disolventes (CH_2Cl_2 /Hexano). El producto es un sólido blanco brillante en un rendimiento del 91% (2.47 g); pf: 71°C ; Rf: 0.15 (Hex:AcOEt 8:2); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.40 (m, 5H, Ar-H), 3.68 (m, 8H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ : 170.3, 135.3, 129.8, 128.5, 127.0, 67.5, 67.4, 46.3, 44; IR (Pastilla) (CHCl_3) cm^{-1} v: 1627, 1427, 1268, 1110; EM, (IE) m/z (%) 191 (M^+ , 64), 105 (100).



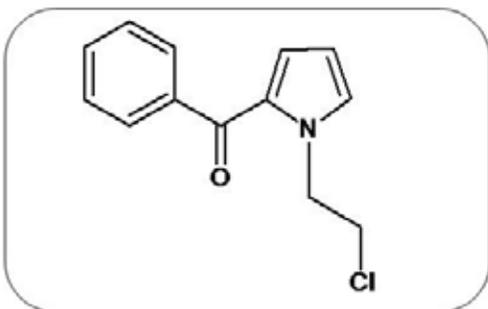
VIII.2. Síntesis del 2-benzoilpirrol

Método A: (Reacción I) en un matraz de 25 mL bajo atmósfera de Ar, y bajo agitación muy suave, una solución de BTC (0.3665 eq ó 0.128 g) en 4 mL de tetracloruro de carbono se adiciona lentamente a una solución de N,N-dimetilbenzamida (1.1 eq ó 0.2g) en 3mL de tetracloruro de carbono a 0°C durante un período de 15 min. La mezcla se agita aproximadamente media hora, tras lo cual se adiciona el pirrol (2.23 mg ó 15.33 μL) y se calienta a $40\text{-}50^\circ\text{C}$ durante 1 h. Una vez transcurrido este tiempo, el matraz se sumerge en agua helada para detener la reacción, se adiciona NaOH 2N y se extrae con éter etílico (10 mL x 3). Las fases orgánicas

combinadas se lavan con agua, se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destila bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando mezclas de Hexano/Acetato de etilo 98:2, 96:4, 94:6, 92:8 y 90:10.

Método B: (Reacción III) En un matraz de 25 mL bajo atmósfera de Ar con 0.58g de N-benzoilmorfolida se adicionan lentamente 0.59 mL (2.1 eq) de oxicluro de fósforo recién destilado. La mezcla se deja a temperatura ambiente y bajo agitación suave durante 6 horas. Al cabo de este tiempo, se adiciona muy lentamente una solución de pirrol también recién destilado (0.22 mL) en 18 mL de 1,2-dicloroetano anhidro. Tras 14 horas de reacción, la mezcla se transfiere a un embudo de extracción, se le adiciona una solución de carbonato de sodio al 10% y se agita hasta que cese el desprendimiento de gases, después se extrae con 3 porciones de 15 mL de 1,2-dicloroetano. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente es removido bajo presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando mezclas de Hexano/AcOEt de 98:2, 96:4, 94:6, 92:8 y 90:10. para eluir el producto.

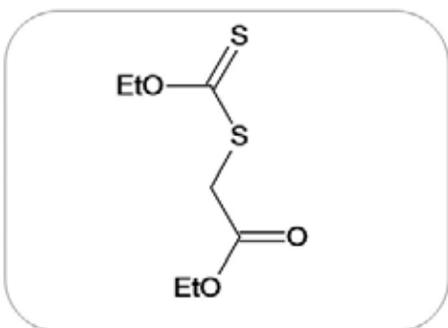
El método A conduce a la descomposición de la materia prima. El método B rinde el producto sólido blanco en un 75% de rendimiento; pf: 74 °C; Rf: 0.6 (Hex:AcOEt 8:2); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.14 (s, 1H, -NH), 7.93-7.89 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.15 (m, 1H, NH-CH=CH), 6.90-6.88 (m, 1H, NH-CH=CH), 6.35-6.32 (m, 1H, NH-CH=CH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 74.5 MHz) δ : 184.9, 138.4, 131.1, 128.3, 128.3, 125.4, 119.6, 111; IR (Pastilla)(CHCl_3) cm^{-1} v: 3282, 1625, 1400, 743, 692; EM, (IE) m/z (%) 171 (M^+ ,100), 171 (100).



VIII.3. Síntesis del 2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol

(Reacción IV) En un matraz de 25 mL se mezcla el 2-benzoilpirrol (0.25 g), 1 eq de yoduro de tetrabutilamonio (0.54 g) y NaOH al 50% (10 mL/g de sustrato) en 1,2-dicloroetano

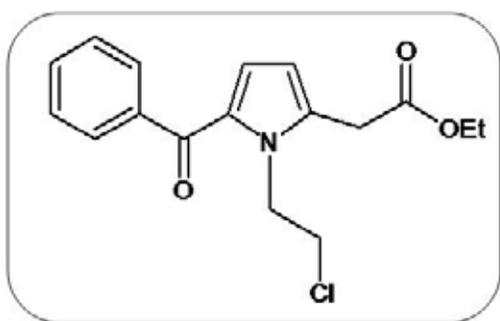
(20mL/ g de sustrato). La reacción se deja en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 10-16 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. A la fase orgánica se le seca con sulfato de sodio anhidro anhidro, el disolvente se elimina bajo presión reducida y la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de Hexano/ Acetato de etilo 97:3, 94:6 y 91:9. Se obtiene un rendimiento del 90% y el producto es un sólido amarillento; pf: 38°C; Rf: 0.44 (Hex:AcOEt 9:1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.79-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.08 (dd, 1H, *J*=2.4, 1.5 Hz, CH₂-N-CH=CH), 6.82 (dd, 1H, *J*=3.9, 1.5 Hz, CH₂-N-CH=CH), 6.21 (dd, 1H, *J*=3.9, 2.7 Hz, CH₂-N-C=CH), 4.7 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, CH₂-CH₂-Cl), 4.7 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, N-CH₂-CH₂-Cl); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ: 186.2, 139.8, 132.2, 131.5, 129.5, 129.1, 128.1, 124.2, 108.5, 51.3, 44.5; IR (Pastilla)(CHCl₃) cm⁻¹ v: 1617, 1406, 1253, 702; EM, (IE) *m/z* (%) 233 (M⁺,33), 198 (100).



VIII.4. Síntesis del O-etil xantato

(Reacción V). En un matraz de 25 mL con 0.68 mL de bromoacetato de etilo (98%) se agregan 15 mL de acetonitrilo y se deja en agitación vigorosa hasta que el bromoacetato se disuelva completamente. Luego se adiciona la sal potásica del xantato y se deja reaccionar durante 1 h, se elimina el disolvente bajo presión reducida y se extrae con AcOEt. El producto crudo se obtiene evaporando el disolvente bajo presión reducida y se

purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 98:2, 96:4, 94:6 y 90:10. La reacción es casi cuantitativa y el producto es un aceite amarillo; Rf: 0.73 (Hex:AcOEt 9:1); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.65 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, CO-O-CH $_2$), 4.22 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, CS-O-CH $_2$), 3.91 (s, 2H, SO-CH $_2$), 1.42 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CO-O-CH $_2$ -CH $_3$), 1.29 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CS-O-CH $_2$ -CH $_3$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 74.5 MHz) δ : 212.6, 167.8, 70.5, 61.8, 37.8, 14.1, 13.6; IR (Película) (CHCl_3) cm^{-1} v: 1740, 1229, 1113, 1052; EM, (IE) m/z (%) 208 (M^+ , 83), 29 (100).

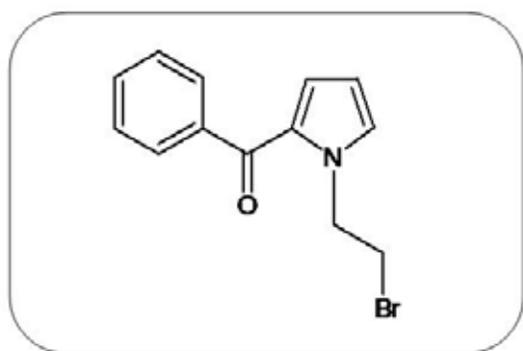


VIII.5. Síntesis del [5-benzoil-1-(2-cloroetil)-2-pirrolil] acetato de etilo

(Reacción VI) Método A: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se adicionan 0.06g del *O*-etil xantato, 1.5 eq (0.1 g) de la [1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il]fenilmetanona y 2 mL de 1,2-dicloroetano desgasificado. La mezcla se agita y se lleva a refluxo suave. Se agregan 1.5 eq (0.171 g) de DLP en cantidades fraccionadas cada hora hasta cumplir un total de 10 adiciones, tras lo cual la mezcla se deja reaccionando una hora más, con un total de 11 h de reacción. Se evapora el disolvente y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando en primer lugar, aproximadamente un litro de Hexano para eliminar los residuos de DLP; en seguida se utilizan mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 98:2, 96:4 y 94:6. El producto es un sólido amarillo blanquecino y el rendimiento es del 41% bajo este método.

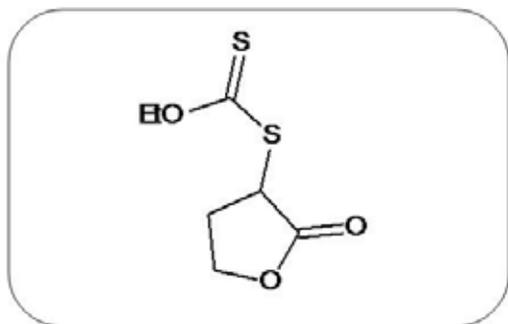
Método B: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se adicionan 0.06g del *O*-etil xantato, 1.5 eq (0.1 g) de la [1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il]fenilmetanona y 2 mL de 1,2-dicloroetano desgasificado. La mezcla de reacción se introduce en el reactor de microondas en condiciones de agitación y refluxo a 80 °C y 250 Watts durante una hora, tiempo en el cual se realizan adiciones fraccionadas del DLP (1.5 eq) cada 10 min hasta cumplir un total de 5. El producto crudo se concentra y se purifica de igual manera que en

el Método A. El rendimiento es del 70% bajo este método; pf: 45 °C; Rf: 0.29 (Hex:AcOEt 9:1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.77-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.41 (m, 3H, Ar-H), 6.77 (d, 1H, J=3.9 Hz, N-C=CH₂), 6.17 (d, 1H, J=4.2 Hz, N-C=CH₂), 4.7 (t, 2H, J=6.3 Hz, CH₂-CH₂-Cl), 4.21 (c, 2H, J=7.2 Hz, CO-O-CH₂-CH₃), 3.93 (t, 2H, J=6 Hz, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.84 (s, 2H, N-C-CH₂-CO); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ: 186, 179.5, 140, 135.6, 131.4, 130.3, 129.1, 128, 124.1, 110.3, 61.6, 47.3, 44.1, 31.9, 14.1; IR (Pastilla) w(CHCl₃) cm⁻¹ v: 2920, 1733, 1700, 1192; EM, (IE) m/z (%) 319 (M⁺,46), 284 (100).



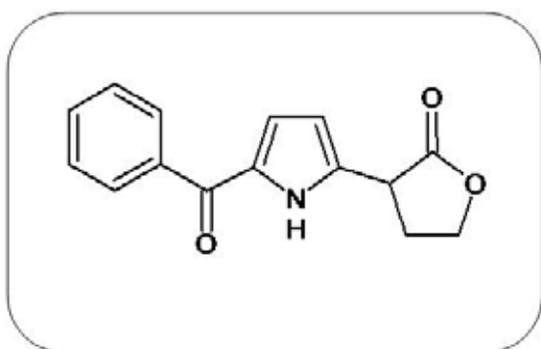
VIII.6. Síntesis del 5-benzoyl-1-(2-bromoetil)-pirrol

(Reacción IX) En un matraz de 25 mL se mezcla el 2-benzoylpirrol (0.25 g), 1 eq de yoduro de tetrabutilamonio (0.54 g) y NaOH al 50% (10 mL/g de sustrato) en 1,2-dibromoetano (20 mL/ g de sustrato). La reacción se deja en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 18-20 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 98:2, 96:4, 94:6 y 91:9. El rendimiento es del 70%. El producto es un aceite anaranjado muy denso; Rf: 0.4 (Hex:AcOEt 5:5); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.8-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.07 (dd, 1H, J=2.7, 1.8 Hz, N-C=CH₂), 6.81 (dd, 1H, J=3.6, 1.8 Hz, N-CH₂=CH₂), 6.2 (dd, 1H, J=4.2, 1.8 Hz, N-CH₂), 4.75 (t, 2H, J= 6.3 Hz, Br-CH₂), 3.79 (t, 2H, J=6.3 Hz, Br-CH₂-CH₂-N); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ: 186.2, 139.7, 131.9, 131.5, 129.5, 128.2, 128,124.1, 108.4, 51.2, 32.4; IR (Pastilla) (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1619, 1404, 722; EM, (IE) m/z (%) 218 (M⁺,9), 198 (100).



VIII.7. Síntesis del *O*-lactonil xantato

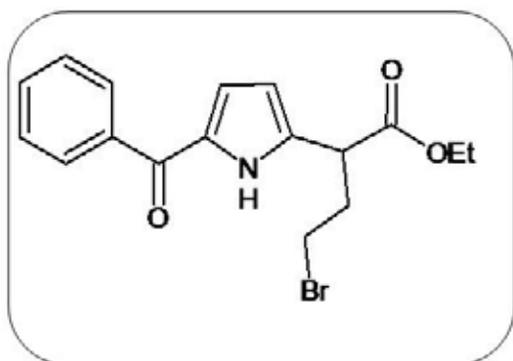
(Reacción XII) En un matraz de 100 mL se suspenden 2.06 g (1.2 eq) de la sal xántica de potasio en 50 mL de acetona. Bajo agitación intensa se agrega 1 mL (1.77 g) de α -bromo- γ -butirolactona. Después de 4 h el producto crudo se obtiene por destilación del disolvente bajo presión reducida y se extrae con AcOEt que se elimina bajo presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de Hexano/Acetato de etilo 98:2, 96:4, 94:6 y 90:10. La reacción es cuantitativa y el producto es un aceite amarillo; Rf: 0.28 (Hex:AcOEt 8:2); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.68 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, $\text{S}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.54-4.32 (m, 3H, $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$, $\text{CO}-\text{CH}$), 2.95-2.84 (m, 1H, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.51-2.37 (m, 1H, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.44 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 74.5 MHz) δ : 184.6, 175.5, 138.3, 134, 131.8, 131.3, 128.9, 128.3, 120, 109.2, 67, 38.6, 29.1; IR (Película) (CHCl_3) cm^{-1} v: 1773, 1231, 1113, 1049; EM, (IE) m/z (%) 206 (M^+ , 58), 29 (100).



VIII.8 Síntesis del 5-benzoil-2-(4-butanolil) pirrol

(Reacción XIII) En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se adicionan 0.06g del *O*-lactonil xantato, 1.5 eq (0.1 g) del 2-benzoilpirrol y 2 mL de 1,2-dicloroetano desgasificado. La mezcla de reacción se introduce en el reactor de microondas en condiciones de agitación y reflujo a 80 °C y 250 Watts durante una hora, tiempo en el cual se realizan adiciones fraccionadas del DLP (1.5 eq) cada 10 min, hasta cumplir un total de 6. El producto crudo se concentra eliminando el disolvente bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando en primer lugar aproximadamente un litro de Hexano para eliminar los residuos de DLP, en seguida se

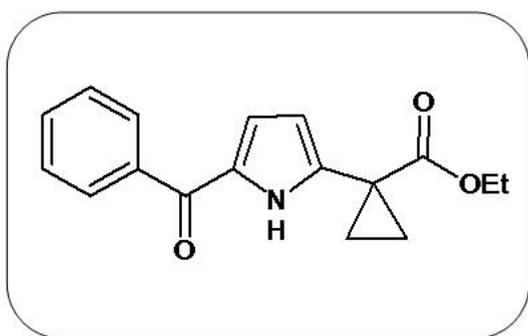
utilizan mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 95:5, 90:10, 85:15 y 75:25. El rendimiento es del 70% y el producto es un sólido blanco; Rf: 0.31(Hex:AcOEt 6:4); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.55 (s, 1H, NH), 7.88-7.85 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.45 (m, 3H, Ar-H), 6.83 (dd, 1H, J=3.9, 2.4 Hz, NH-CH=CH), 6.23-6.20 (M, 1H, NH-CH=CH), 4.51-4.44 (m, 2H, CO-O-CH₂), 4.04-3.97 (m, 1H, O-CO-CH), 2.82-2.72 (m, 1H, CO-CH-CH₂), 2.63-2.49 (m, 1H, CO-CH-CH₂); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ: 210.7, 173.2, 71, 66.5, 46, 29, 13.6; IR (Película) (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1774, 1231, 1113, 1049; EM, (IE) m/z (%) 255 (M⁺,100), 255 (100).



VIII.9 Síntesis del 2-(5-benzoyl-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo

(Reacción XIV) Bajo atmósfera de Argón, a una solución de 0.05 g 3-(3-(5-benzoyl-1H-pirrol-2-il)dihidrofuran-2(3H)-ona y etanol (2 mL/g de sustrato) en cloruro de metileno anhidro (36 mL/g de sustrato) se adicionan gota a gota y bajo agitación constante 3.3 eq (0.165 g) de bromotrimetilsilano. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 18 h añadiendo cada hora otros 1.5 equivalentes de bromotrimetilsilano y etanol (2 mL/g de sustrato). La reacción se detiene añadiendo agua destilada y la fase orgánica se separa, se lava con una solución de tiosulfato de sodio al 5% hasta que la fase acuosa salga transparente y se seca con tiosulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 98:2, 96:4, 94:6, 92:8, 90:10 y 85:15. El producto es un sólido naranja. El rendimiento es del 80%. Rf: 0.19 (Hex:AcOEt 6:4); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9.85 (s, 1H, NH), 7.90-7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.45 (m, 3H, Ar-H), 6.8 (dd, 1H, J=3.9, 2.4 Hz, NH-C=CH), 6.22 (dd, 1H, J=3.3, 2.4 Hz, NH-C=CH), 4.28-4.14 (m, 2H, CH₃-CH₂-O), 4.06 (dd, 1H, J= 8.1, 6.9 Hz, C-CH-CO), 3.48-3.26 (m, 2H, Br-CH₂), 2.62-2.50 8m, 2H, Br-CH₂-CH₂), 1.29 (t, J= 6.9 Hz, CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ:

184.4, 171.5, 138.2, 131.8, 128.3, 119.7, 110.1, 61.78, 43.1, 35.1, 30.3, 14.1 IR (Pastilla) (CHCl₃) cm⁻¹ v: 3271, 1771, 1598; EM, (IE) *m/z* (%) 364 (M⁺,13), 292 (100).



VIII.10. Síntesis del etil-1-(5-benzoil-1*H*-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

(Reacción XV). En un matraz de 25 mL se mezcla el 2-(5-benzoil-1*H*-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo (0.0193 g), 1 eq de yoduro de tetrabutilamonio (0.0196 g) y NaOH al 50% (10 mL/g de sustrato) en tolueno (20 mL/ g de sustrato). La reacción se deja en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. A la fase orgánica se le seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se elimina bajo presión reducida y la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de Hexano/Acetato de etilo de 98:2, 94:6, 92:8, 90:10 y 85:15. El rendimiento es del 40% y el producto es un aceite traslúcido amarillo; R_f: 0.2 (Hex:AcOEt 6:4); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.25 (s, 1H, **NH**), 7.88-7.86 (m, 2H, **Ar-H**), 7.56-7.45 (m, 3H, **Ar-H**), 6.76 (dd, 1H, *J*=3.9, 1.8 Hz, **NH-CH=CH**), 5.94 (dd, 1H, *J*=2.1, 1.8 Hz, **NH-CH=CH**), 4.22 (c, 2H, *J*=4.2, **CH₂-CH₃**), 1.77-1.28 (m, 7H, **CH₂-CH₂-C, CH₃**); RMN ¹³C (CDCl₃, 74.5 MHz) δ: 184, 172.4, 138.5, 131.5, 128.8, 128.2, 119.4, 107.6, 61.5, 29.7, 22.7, 21.9, 19.5, 14.1. IR (Película) (CHCl₃) cm⁻¹ v: 2924, 1721, 1610, 1298; EM, (IE) *m/z* (%) 283 (M⁺,92), 105 (100).

Bibliografía

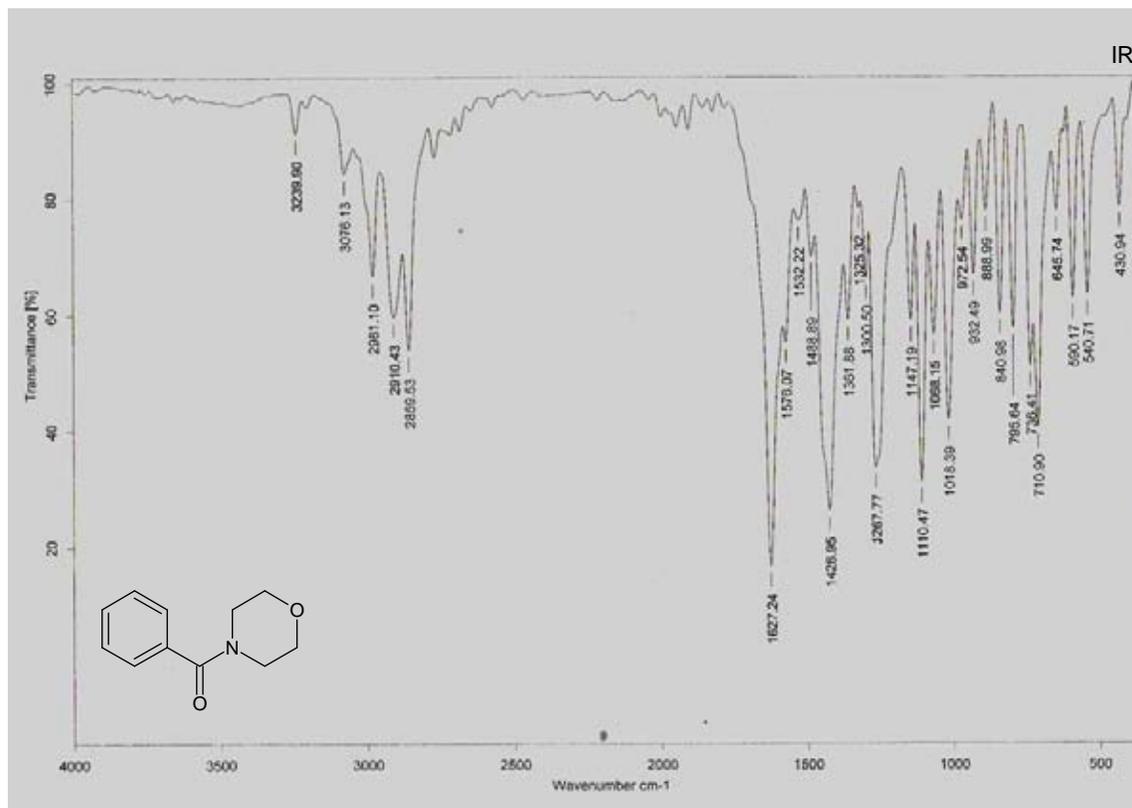
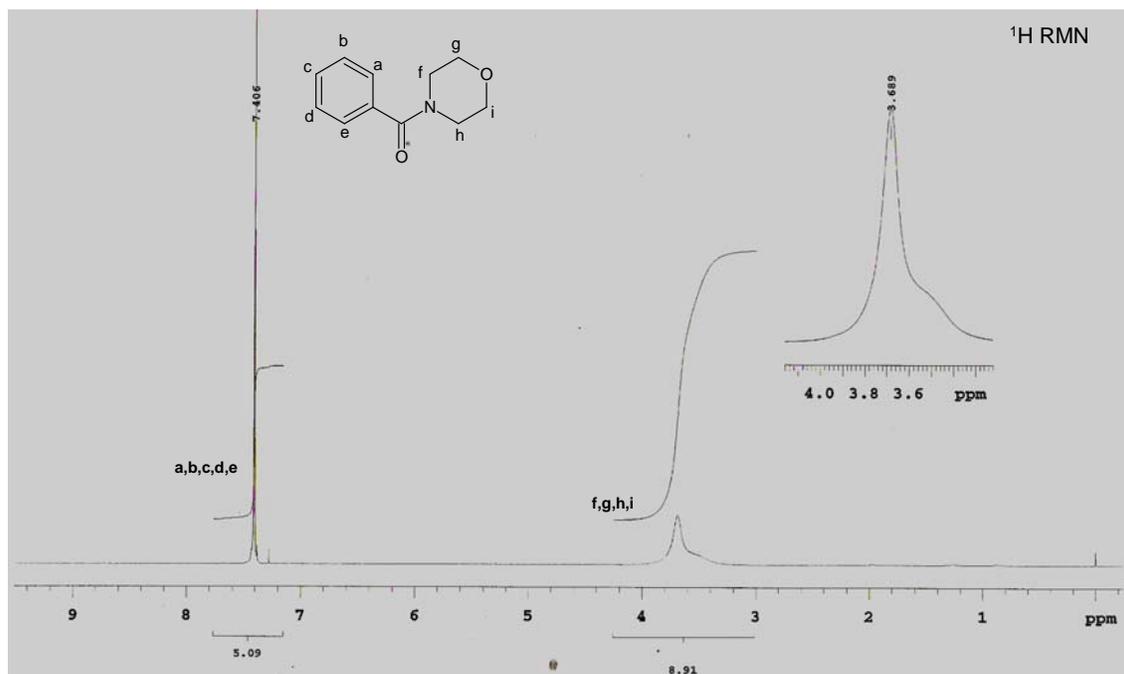
1. Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 368–386.
2. Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685.
3. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002-6016.
4. Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic chemistry*, Wiley, N.Y., **1974**, págs. 204-300.
5. Togo, H., *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier, **2004**, págs. 1-16.
6. Pryor, A. W., *Introduction to the Free Radical Chemistry*. Prentice-Hall, U. S. **1966**, pp. 1-5, 13-14, 19-25, 27-30, 37-40, 46.
7. Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3887-3900.
8. Paddon-Row, M.N.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5046-5049.
9. Newman, W.P. *Synthesis*. **1987**, 665.
10. Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, Wiley, **1996**, págs. 3-4.
11. Zeise, W.C., *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173.
12. (a) Chugaev, L. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.
13. Barton, D.H.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.
14. Betran, F.; Quicler Sire, B. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1943-1946.
15. Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2864-2866.
16. Ouvry, G.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2003**, 1627-1630.
17. Fochi, R.; Degani, I. *Synthesis*, **1978**, 365-368.
18. Salvatore, R.; Sahab, S.; Jung, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 42, 2055-2058.
19. Osornio, Y. M., Cruz-Almanza, R. Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2003**, 2316-2317.
20. Bogdal, D. *Microwave-assisted Organic Synthesis*. Elsevier Oxford, U.K., **2005**, pp 1-3, 13-16.

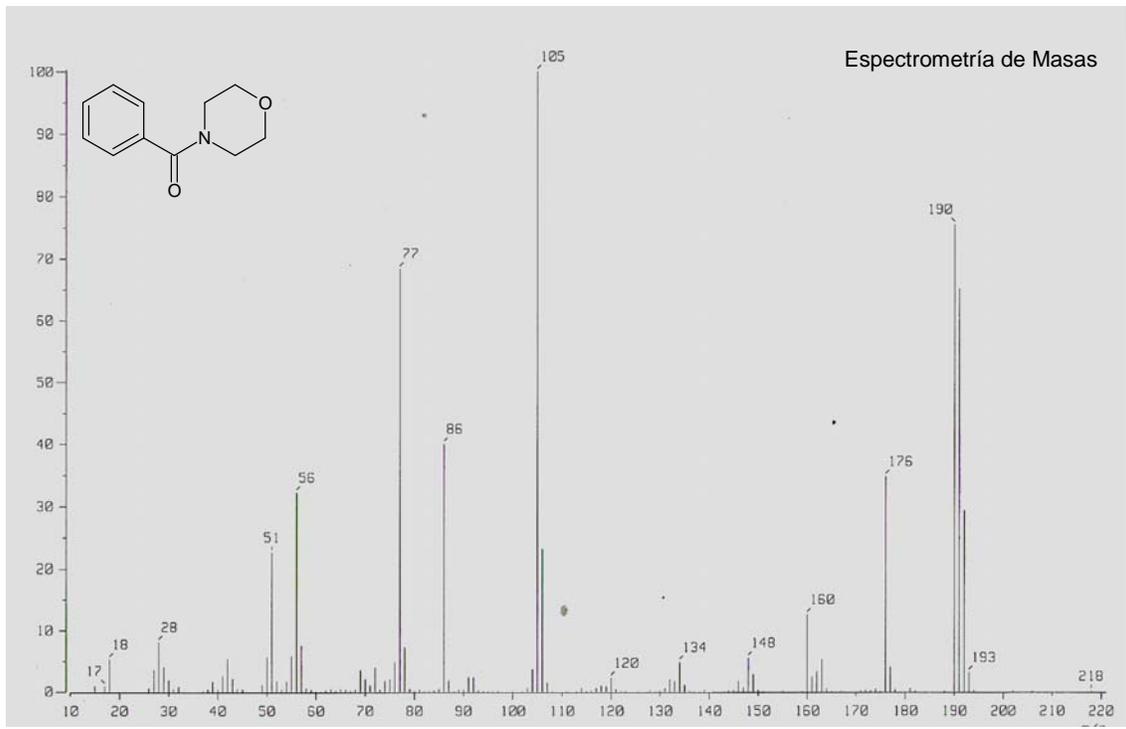
21. F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735.
22. Leadbeater, N. E., H. M. Torenius, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145.
23. Sinnwell, S.; Ritter, H. *Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 729–743.
24. Velmathi S.; Nagahata R.; Sugiyama, J.; Takeuchi, K. *Macromol.Rapid Commun.* **2005**, 26, 1163.
25. Klink, M.; Kolb, U.; Ritter, H. *E-Polymers* **2005**, Art. No. 069, 1.
26. Zhu, J.-F.; Zhu, Y.-J. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 8593.
27. Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Commun.* **2004**, 174-175.
28. Andrews, C. *Tratamiento del dolor postoperatorio Clínica anestesiológica*. Salvat Editores, Barcelona-España, **1984**, pág 38.
29. Muchowski et. al. U. S. Pat. No. 4089969, Muchowski et. al. U.S. Pat. 4347186, Thurber et al. U.S. Pat. No. 4353829, Doherty et. al. U.S. Pat. No. 4496741, Fleming et al. U.S. Pat. No. 4874871.
30. Harrington, P.J., Hirahal, N. K., Schloemer G.C., U.S. Pat. 6197976 B1.
31. Shi, X. J.; Su, K.; Shan G. *Indian Chem. Soc.* **2005**, 82, 1019-1021.
32. White, J.; McGillivray, G. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4248-4251.
33. Doh, H.-J.; Cho, W.-J., Yong C.-S.; Choi, H.-G.; Kim J.-S., Lee C.-H. Kim D.-D. , *Journal of Pharmacuetical Sciences*, **2002**, 92, 1008-1017.
34. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry* Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, págs. 13-14.
35. Ok,T.; Jeon, J.; Lee, J.; Lim, J.H.; Hong, C. S.; Lee, H.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7390-7393.
36. Kricheldorf, H.R. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1979**, 18, 689-690.
37. Pretsch, E., Clero, T., Seibl, J. Simon, W., Castells, J., Camps F. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos* Ed. Alambra, España **1980**.

ANEXO I.

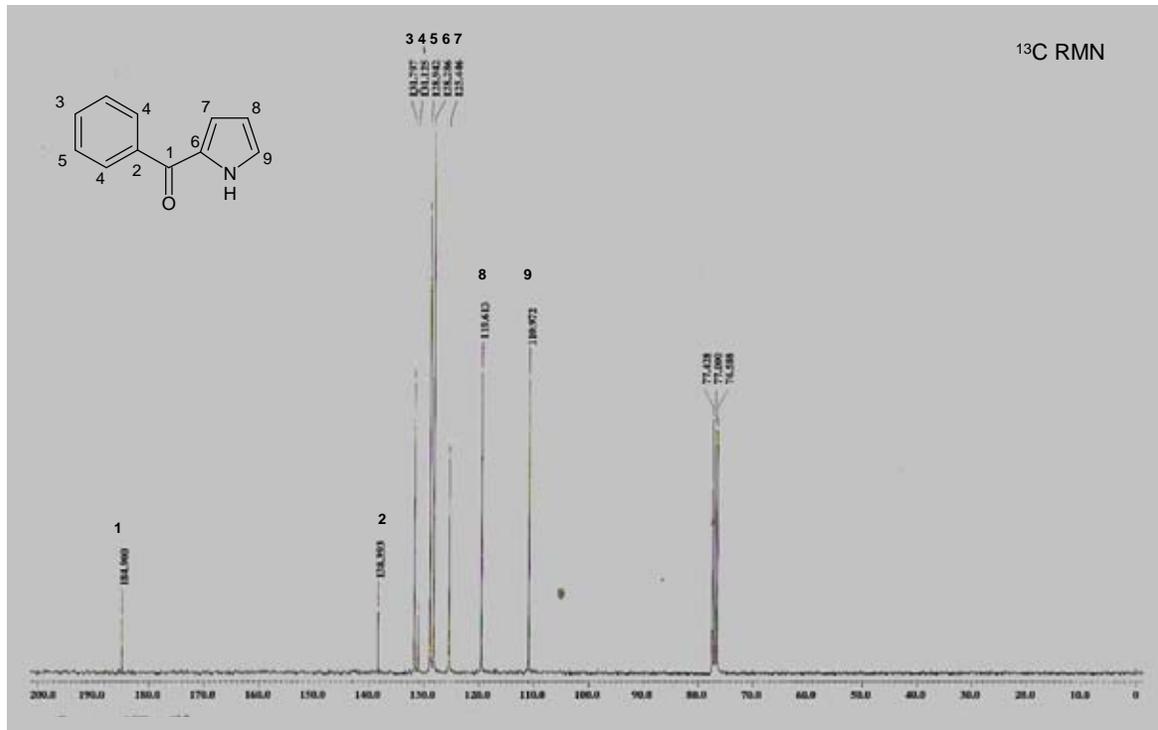
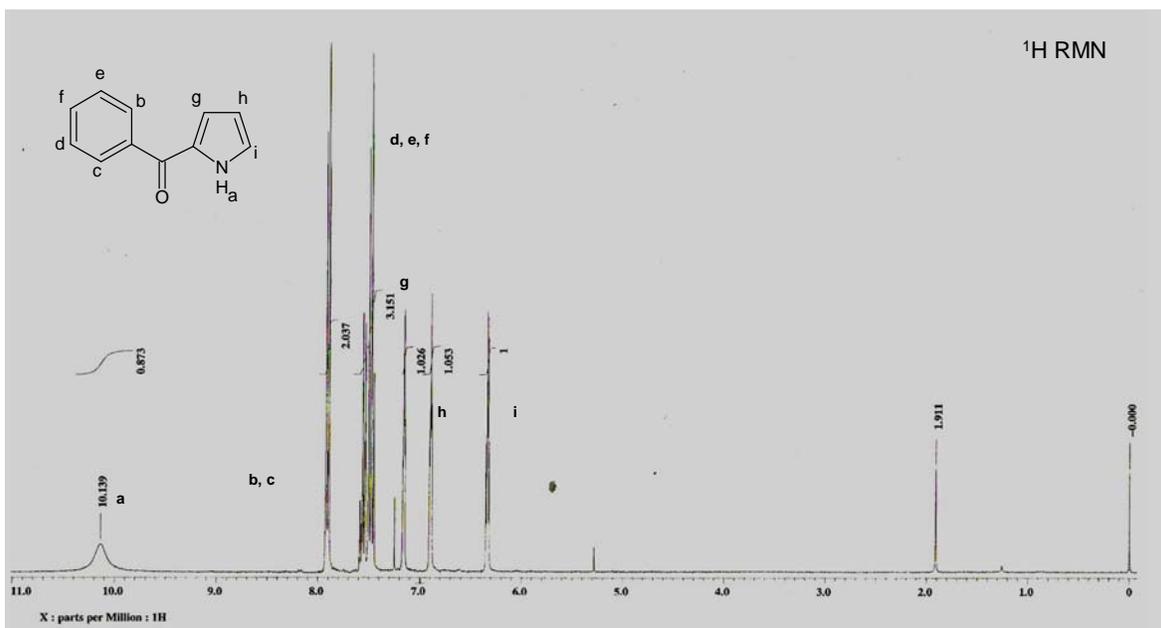
Caracterización Espectroscópica de los productos

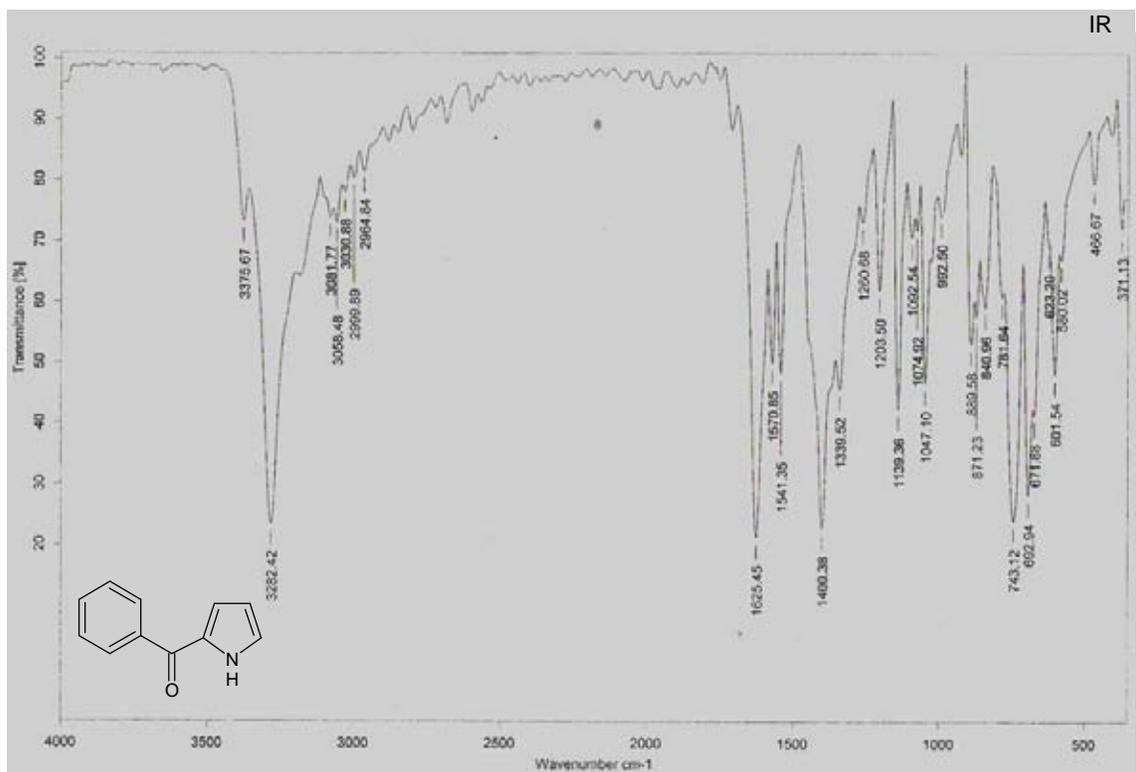
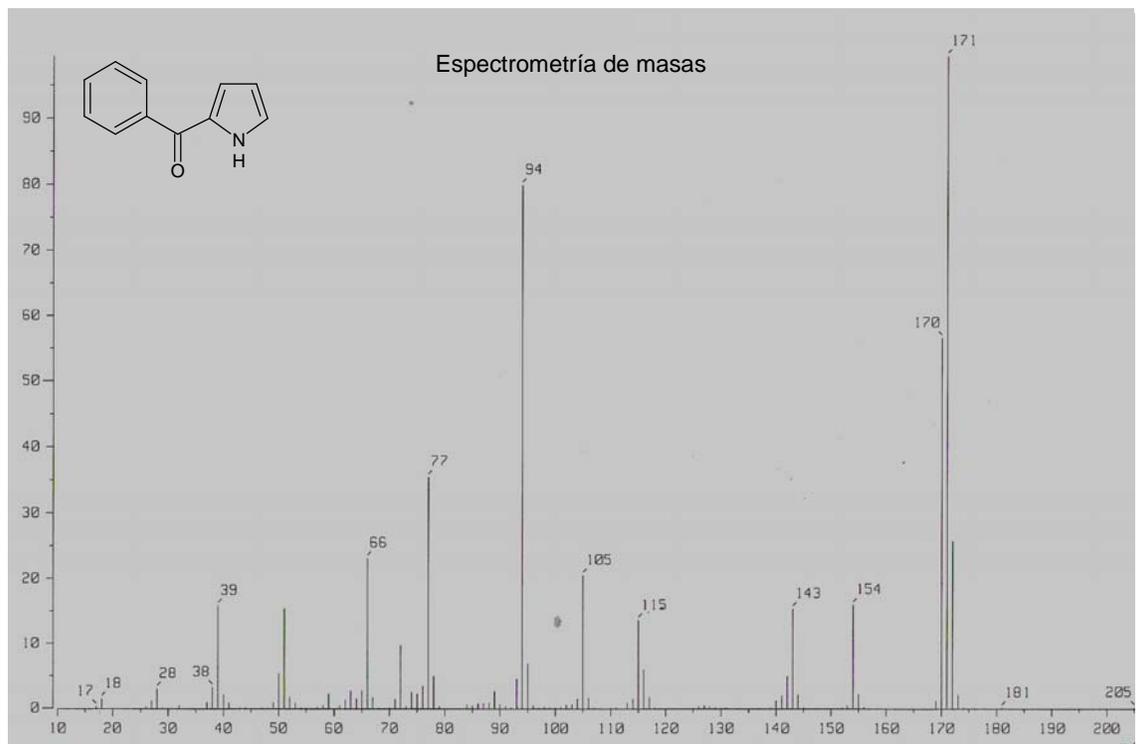
N-benzoilmorfolida



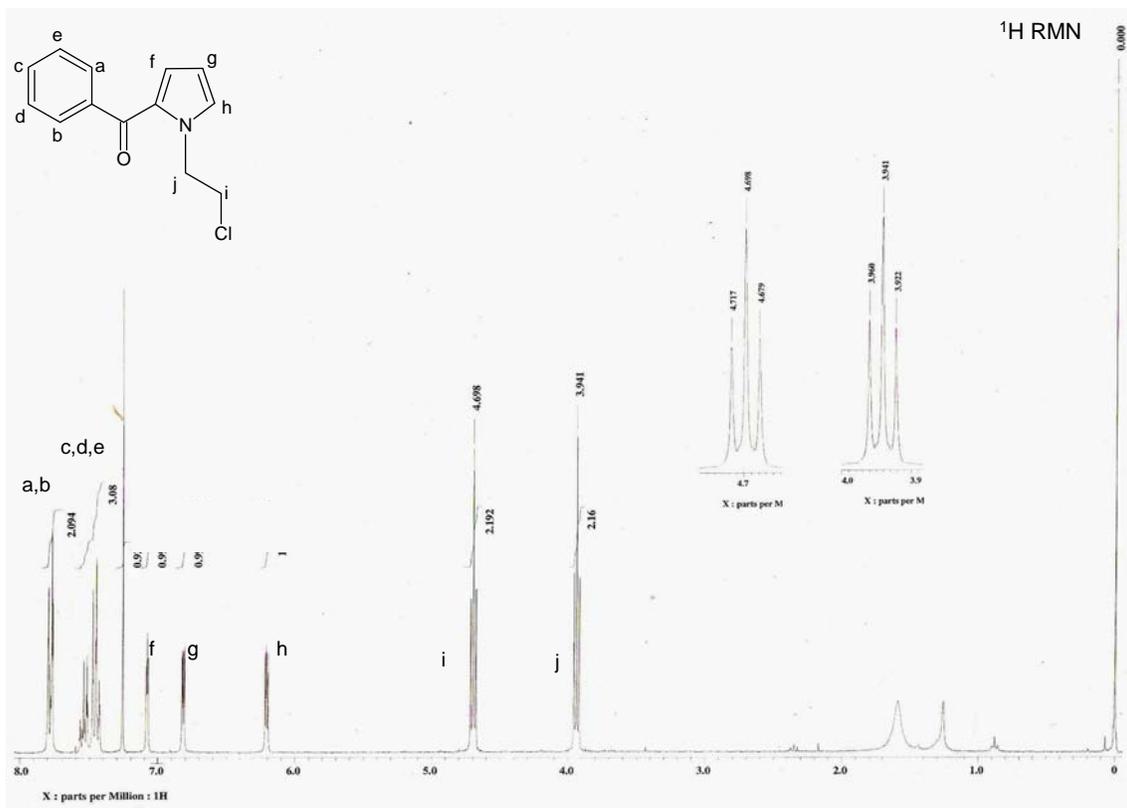


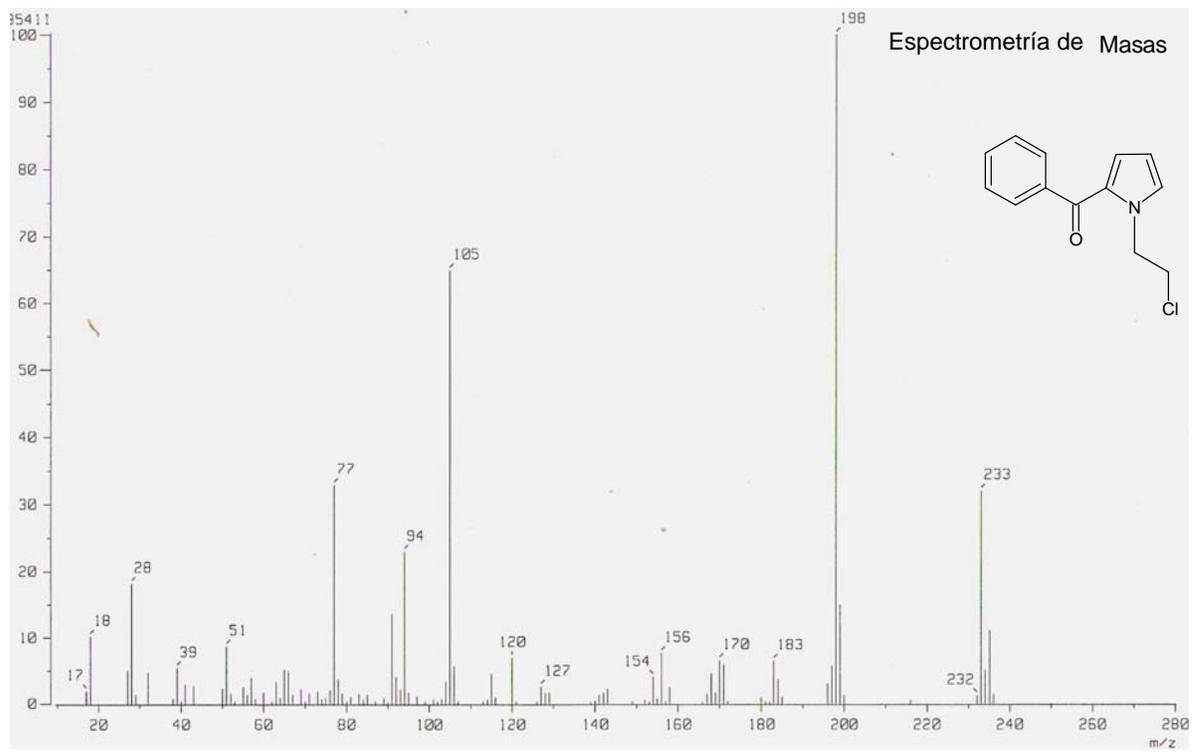
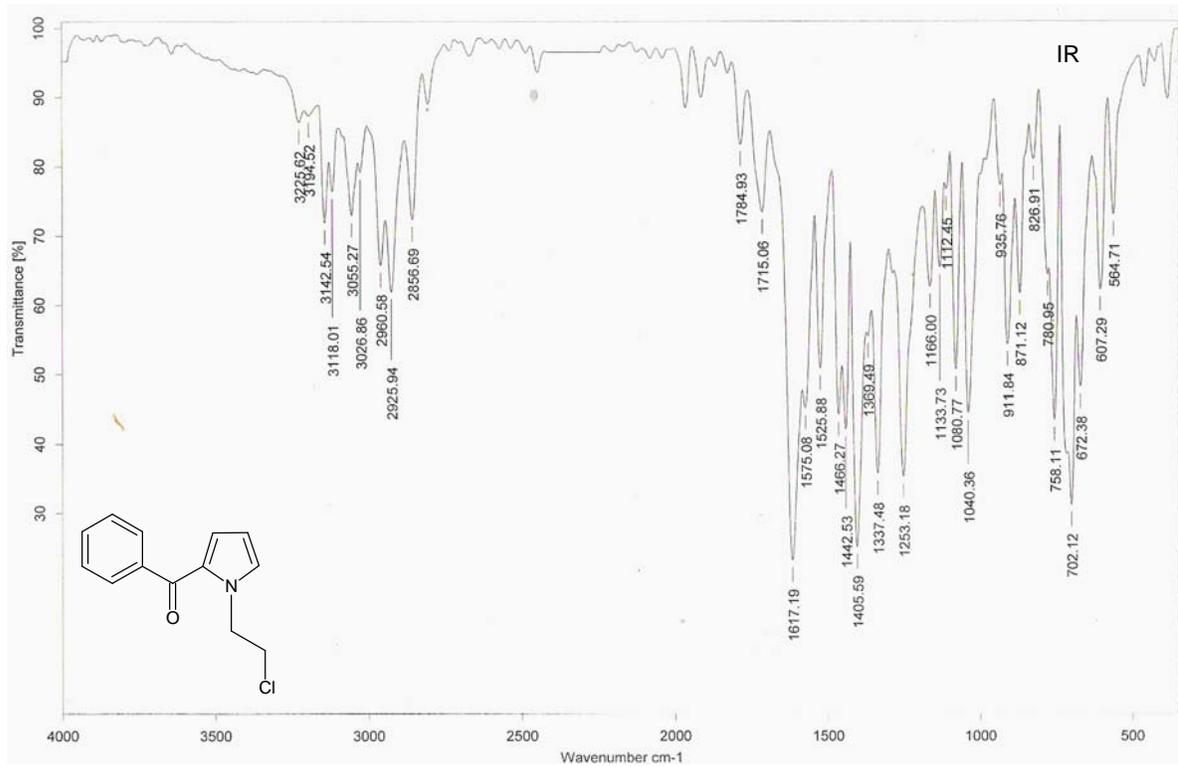
2-benzoilpirrol



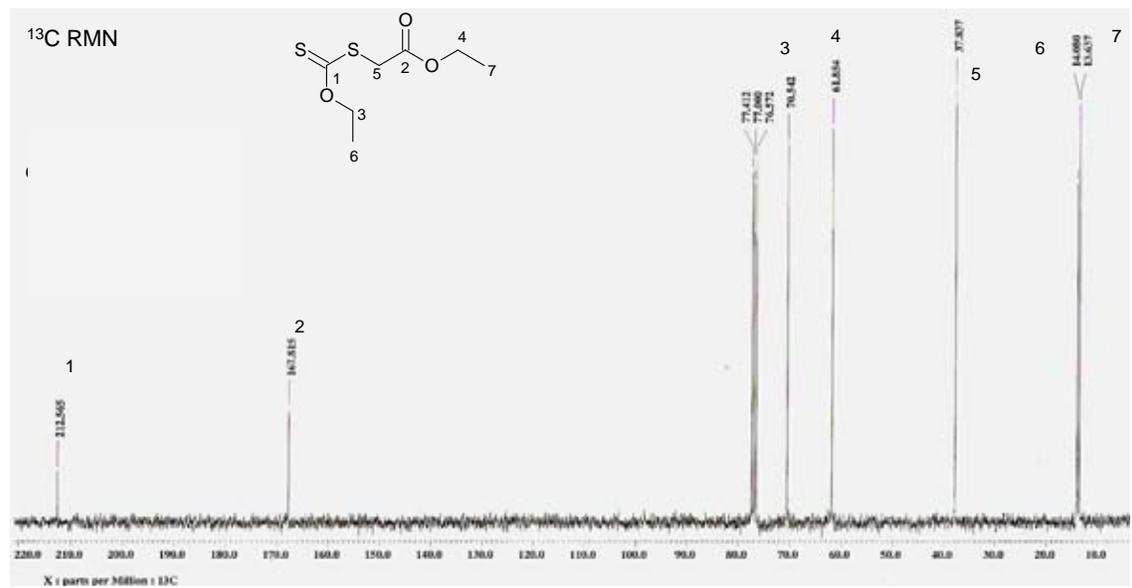
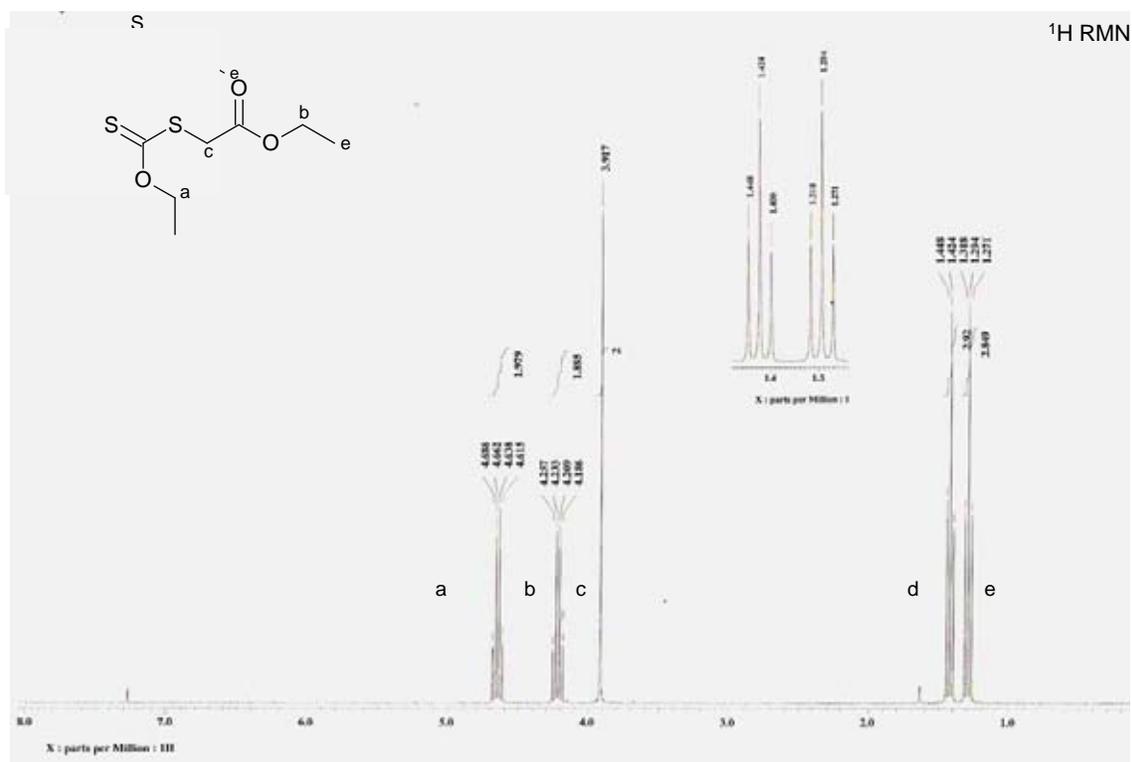


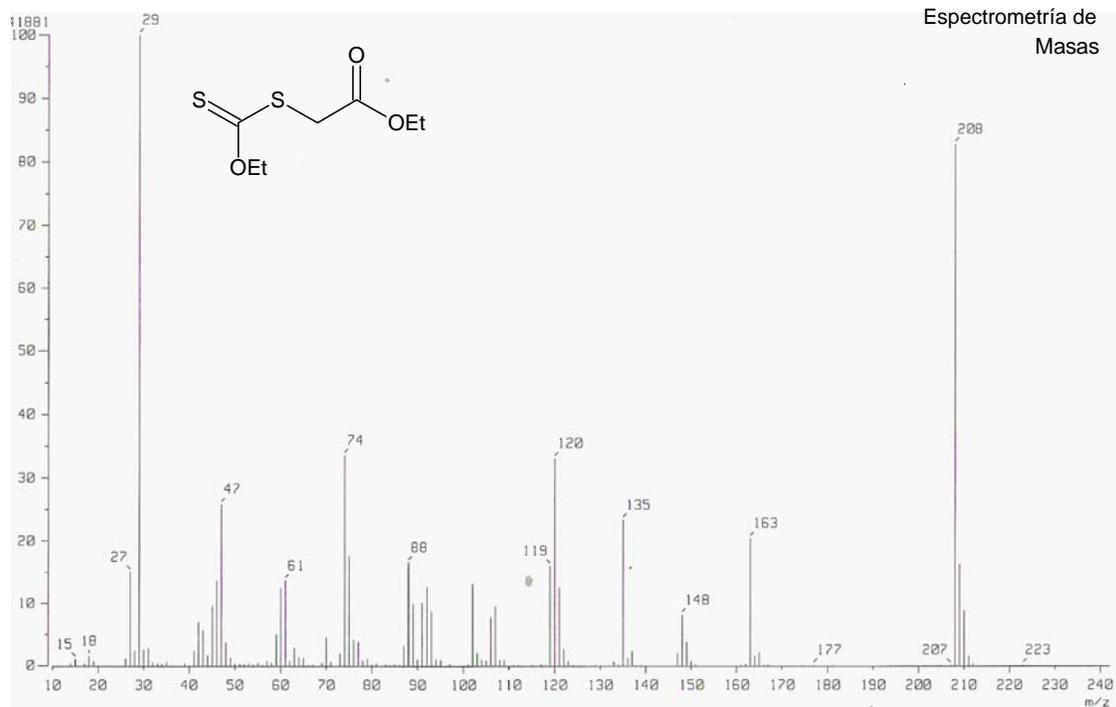
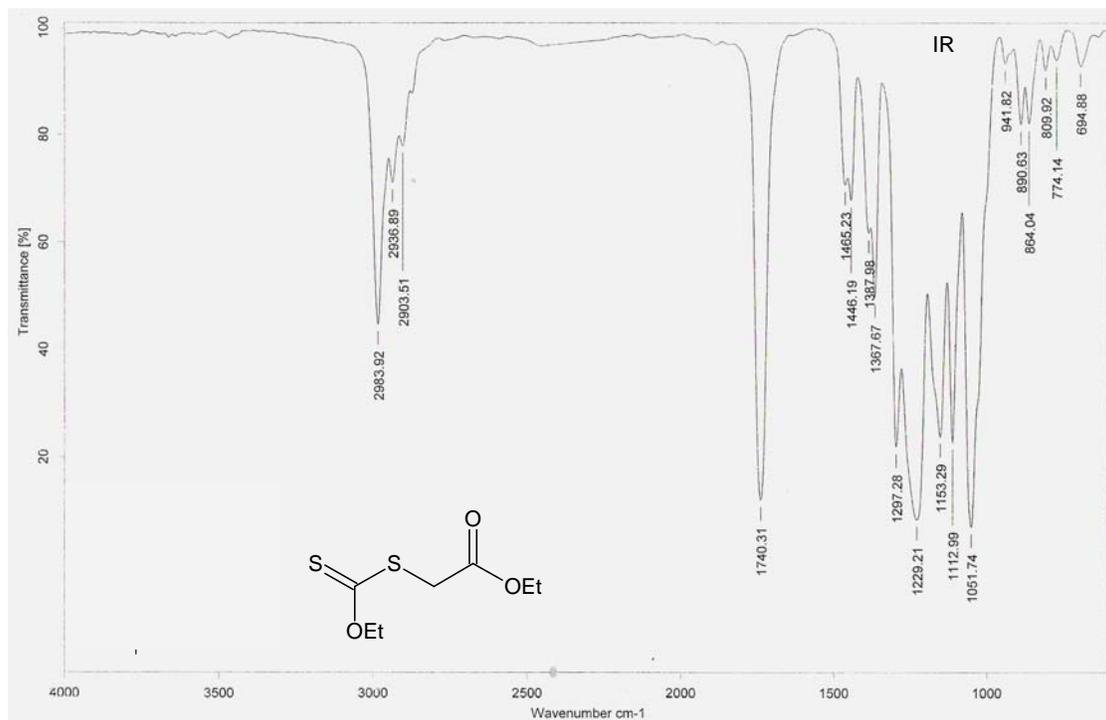
2-Benzoil-1-(2-cloroetil) pirrol

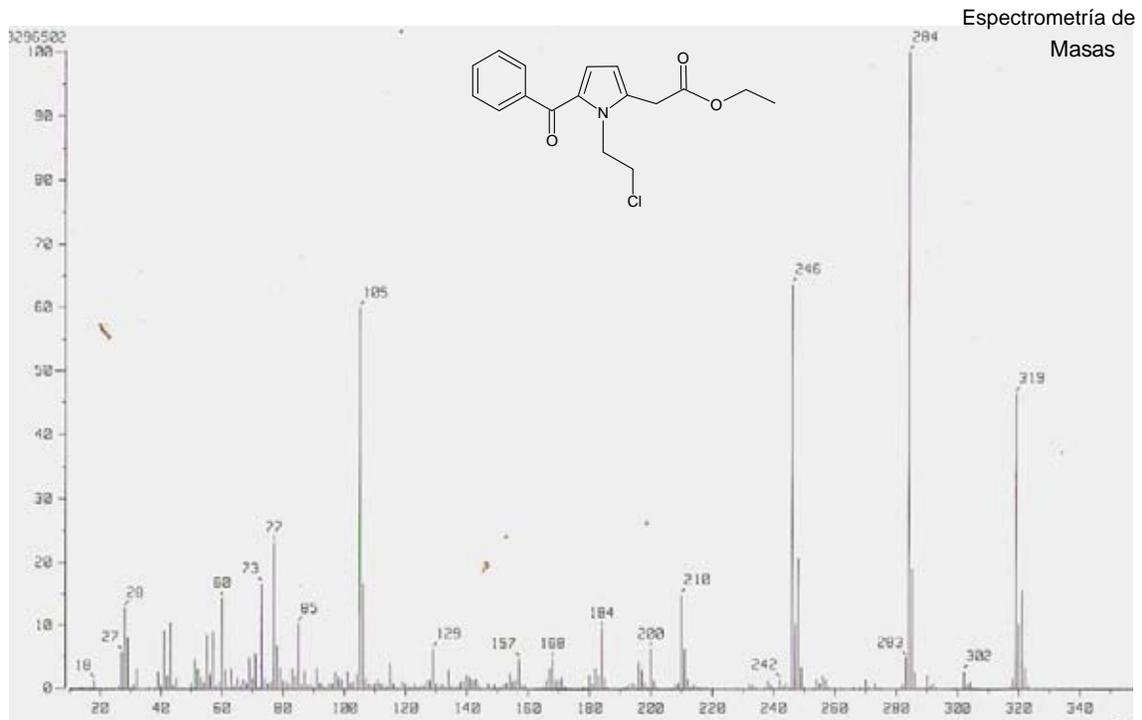
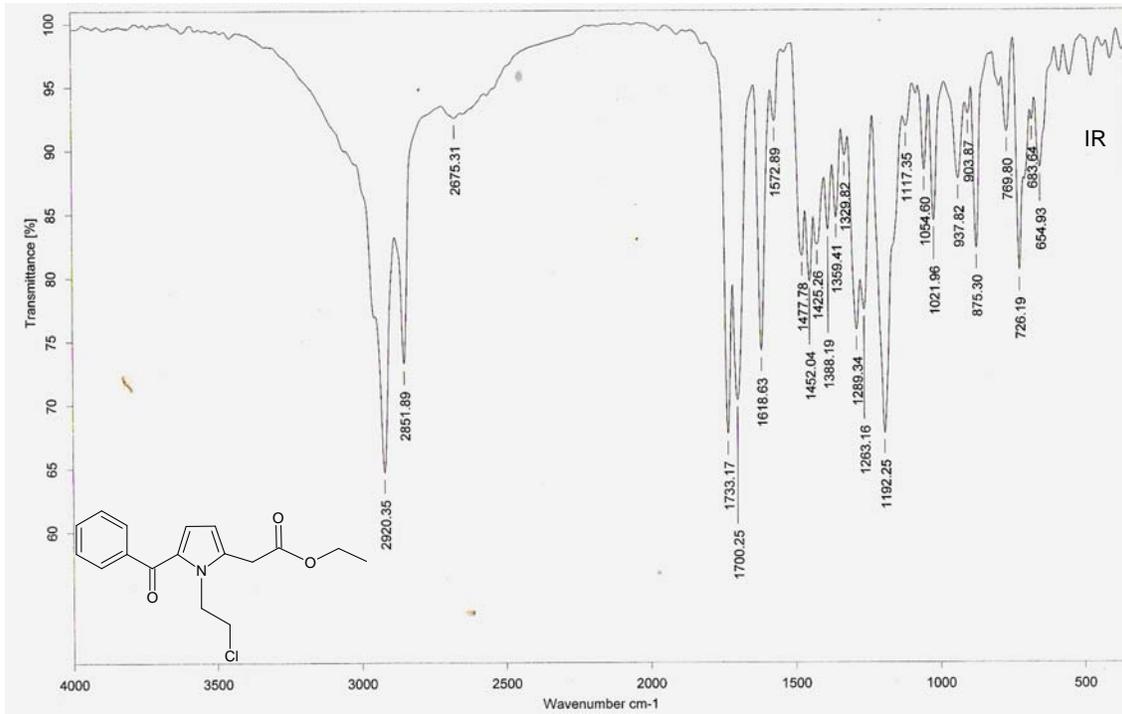




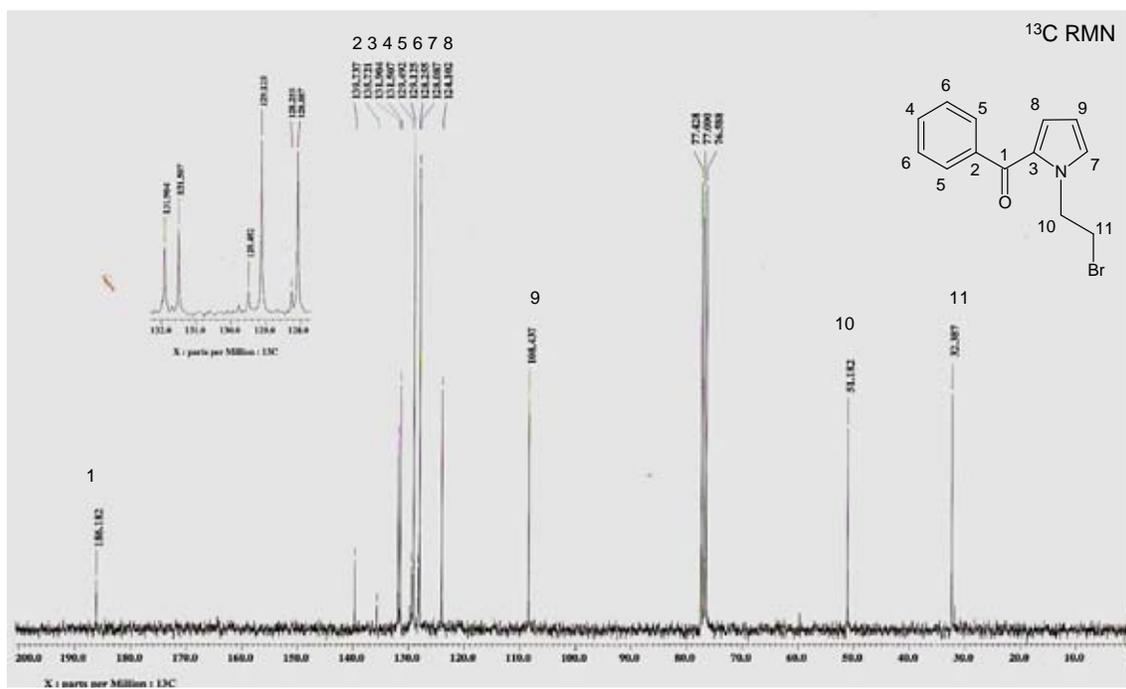
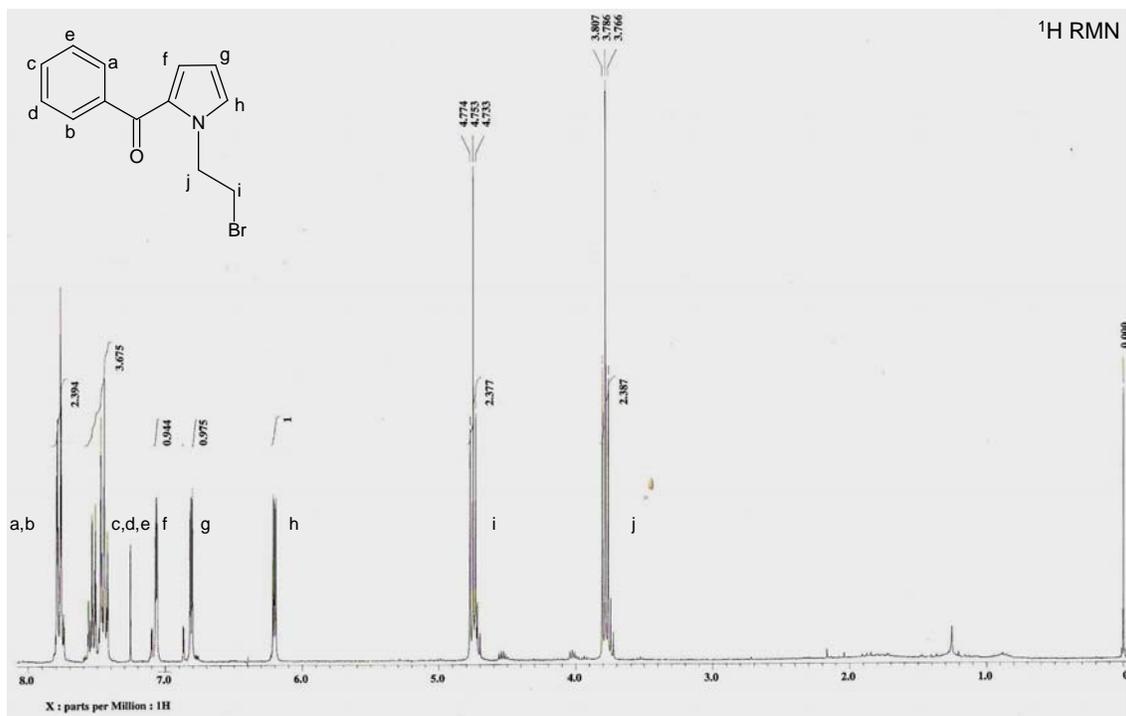
O-etil xantato

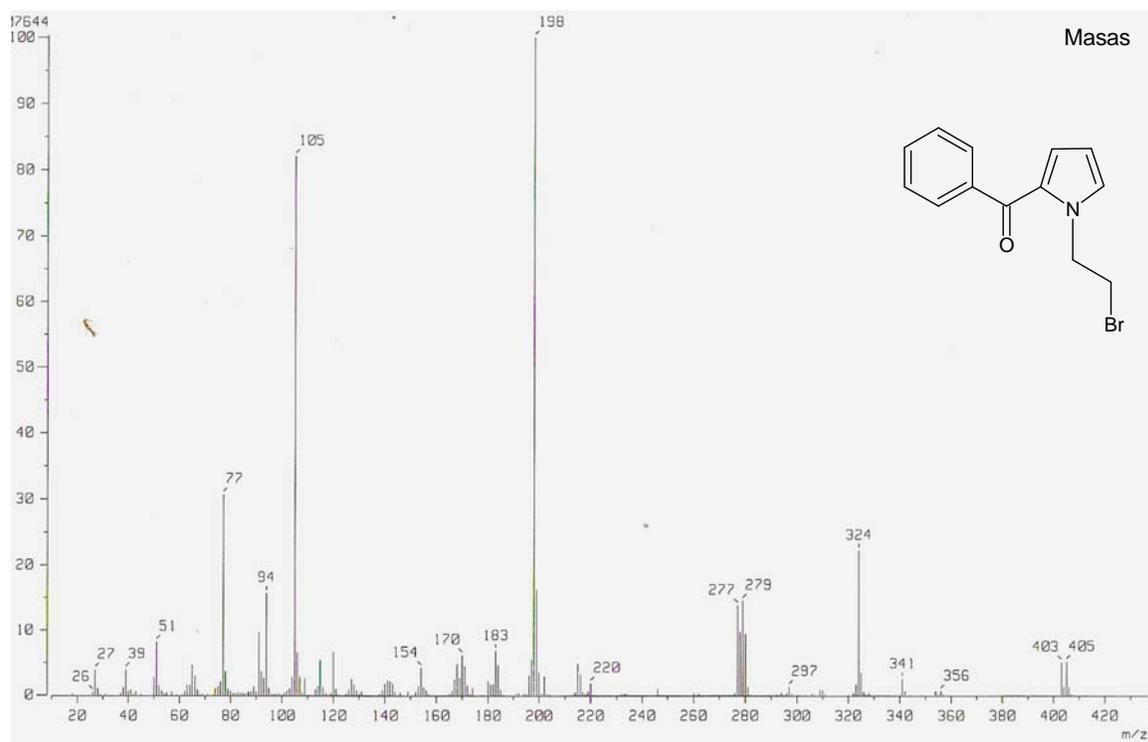
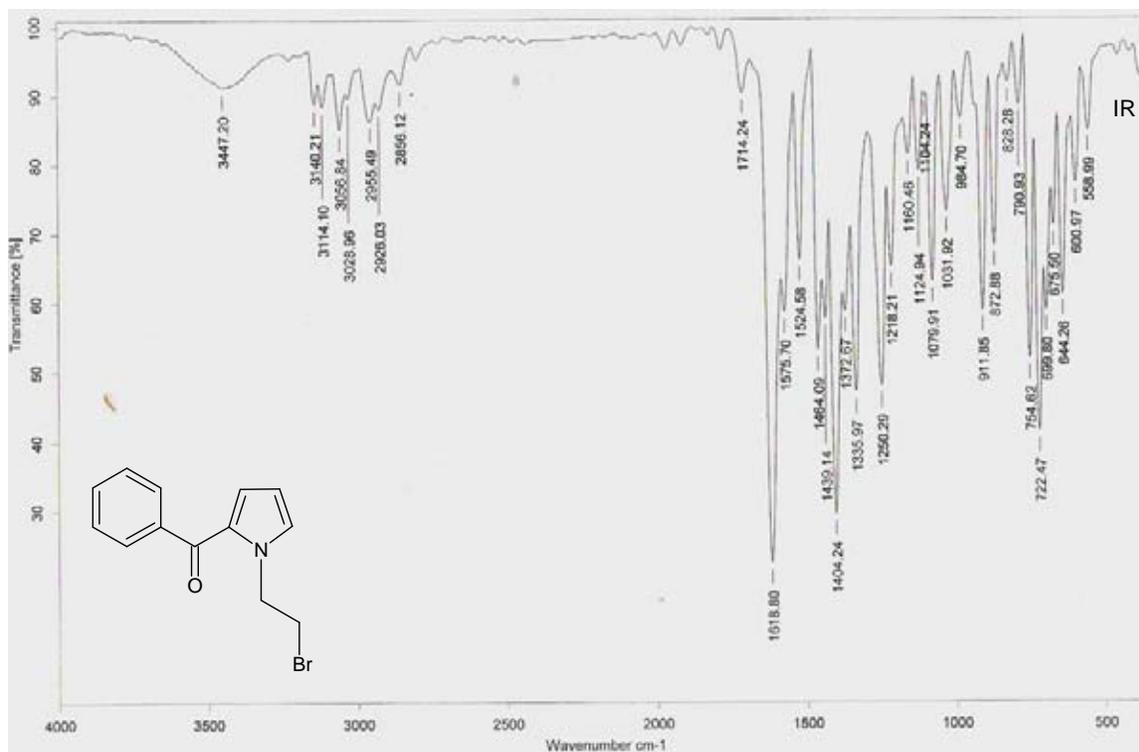




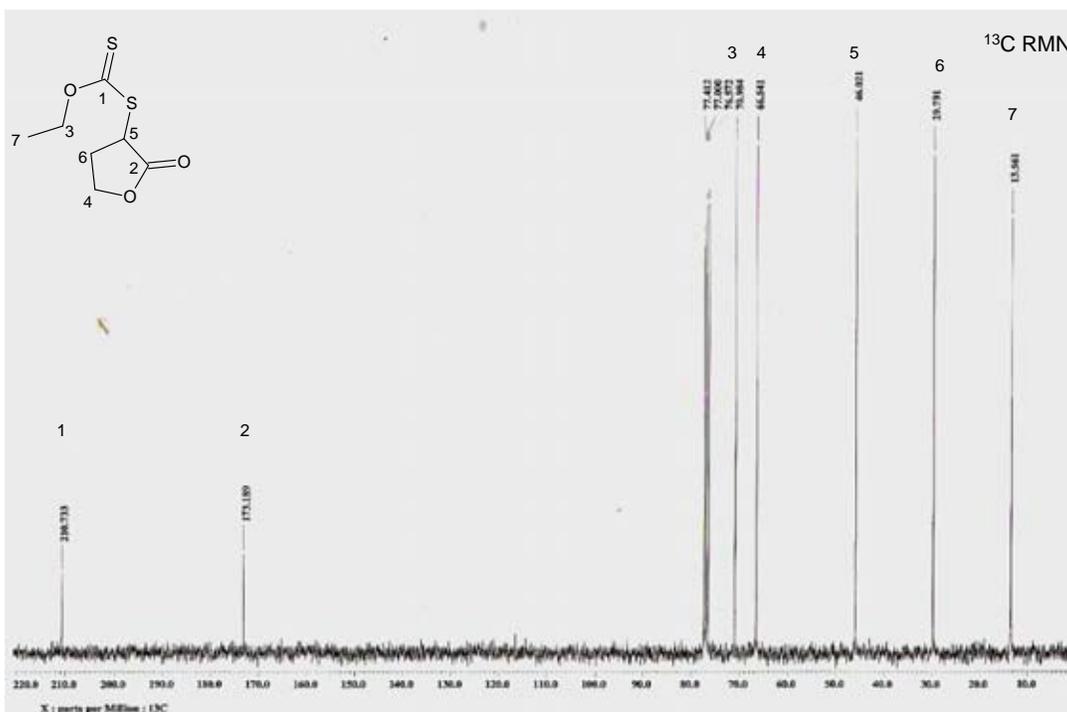
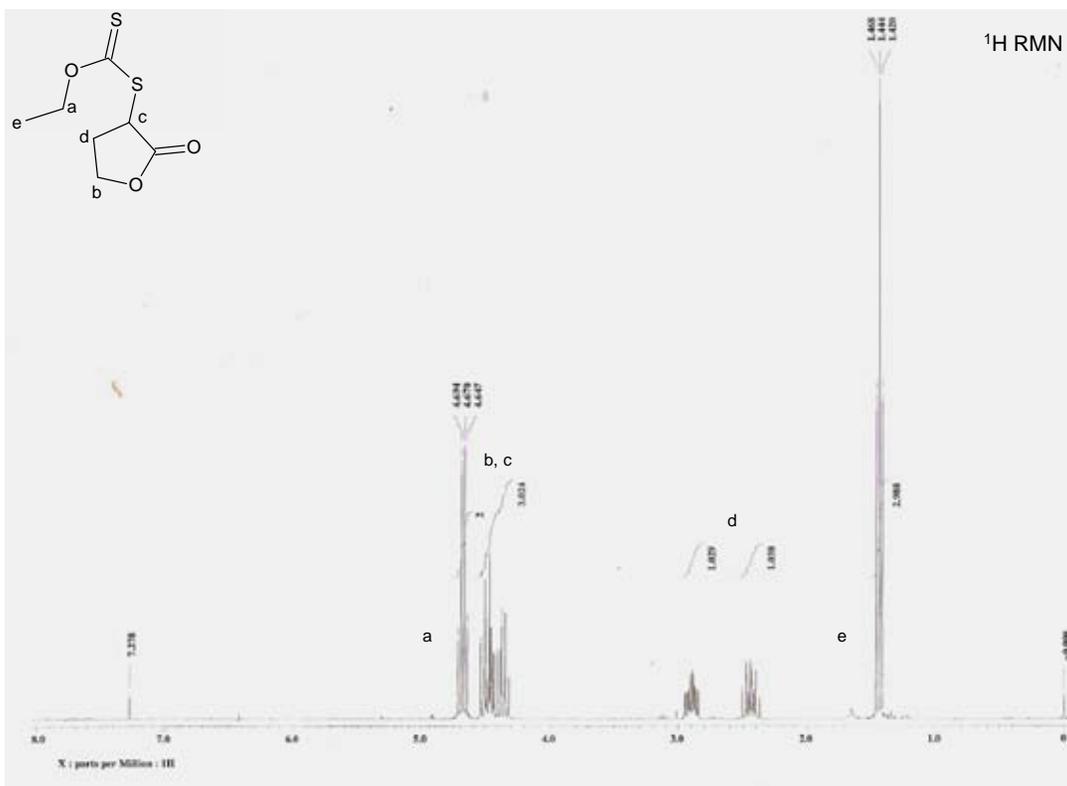


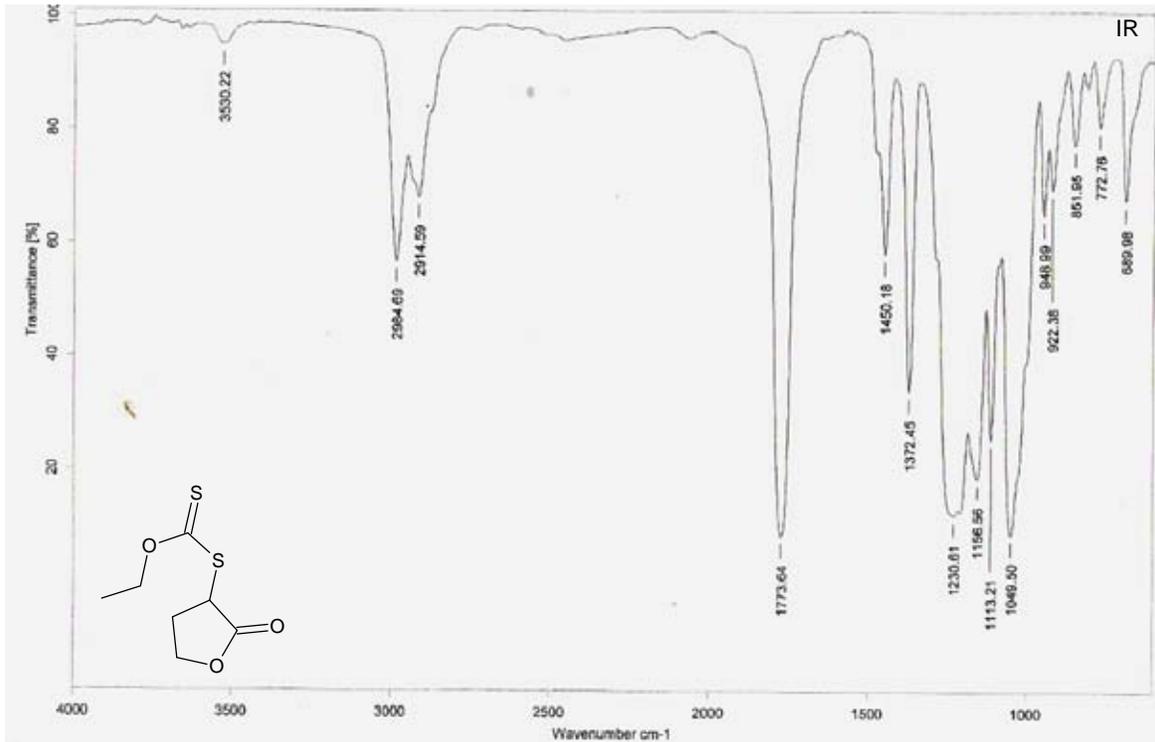
2-Benzoil-1-(2-bromoetil) pirrol



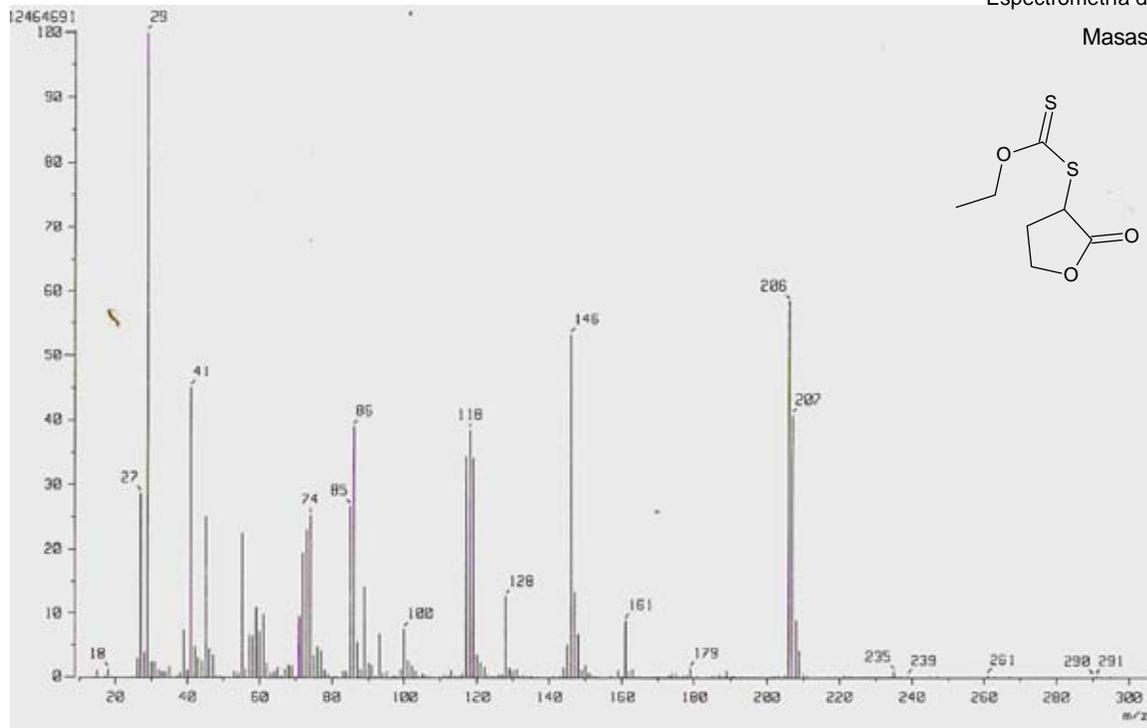


O-lactonil xantato

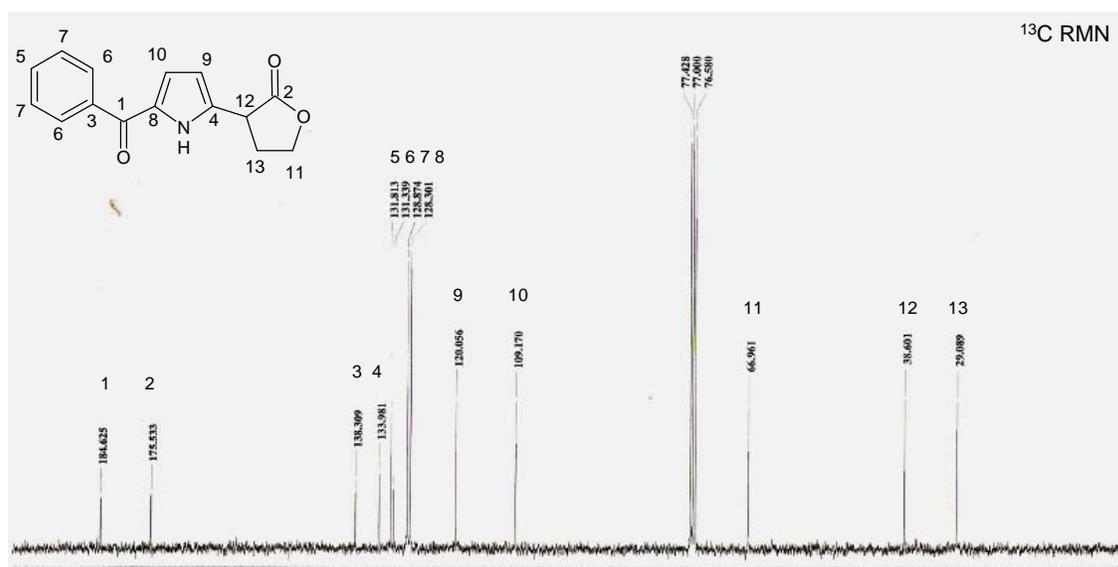
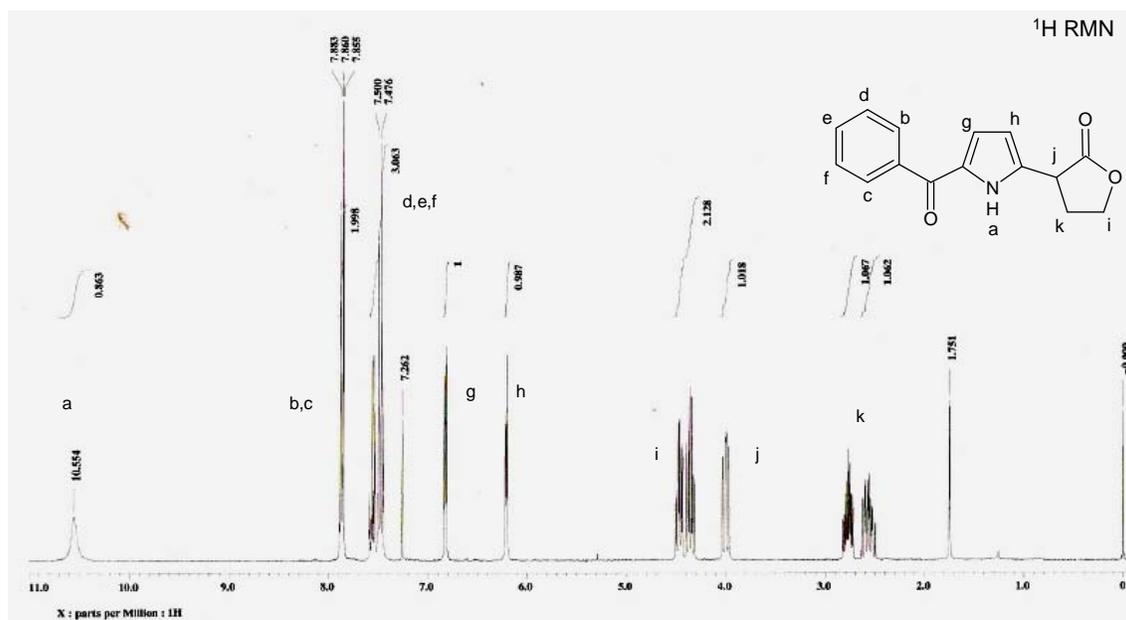


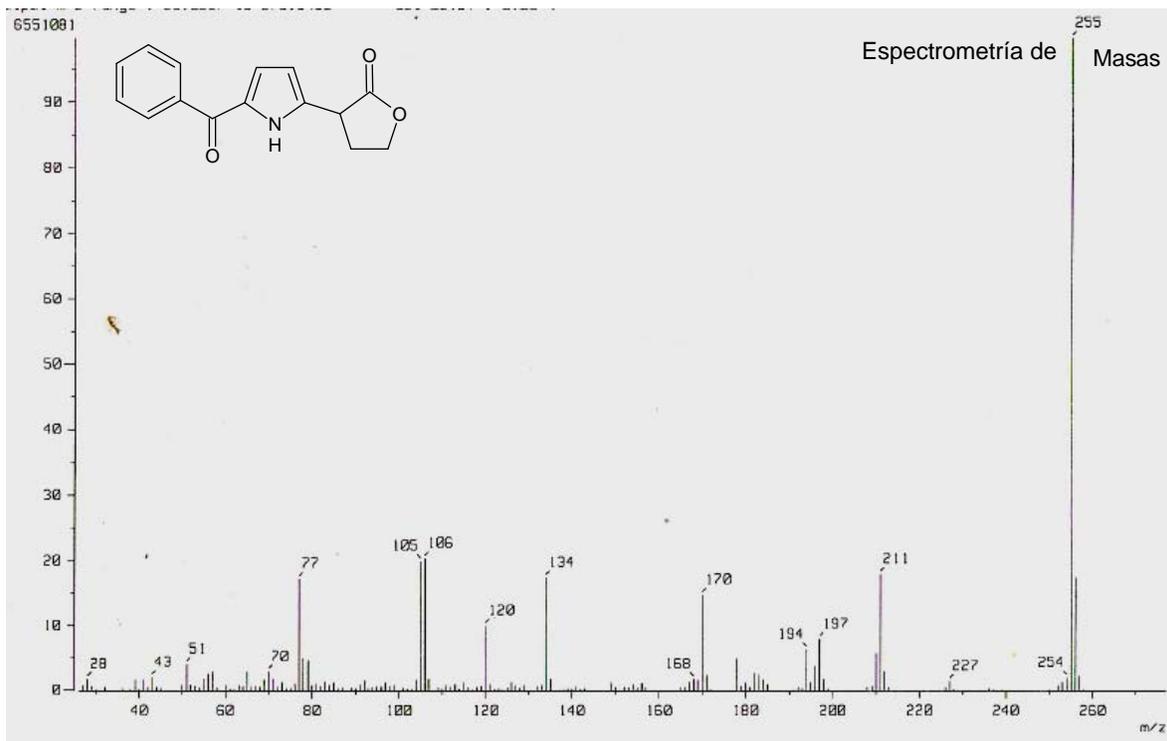
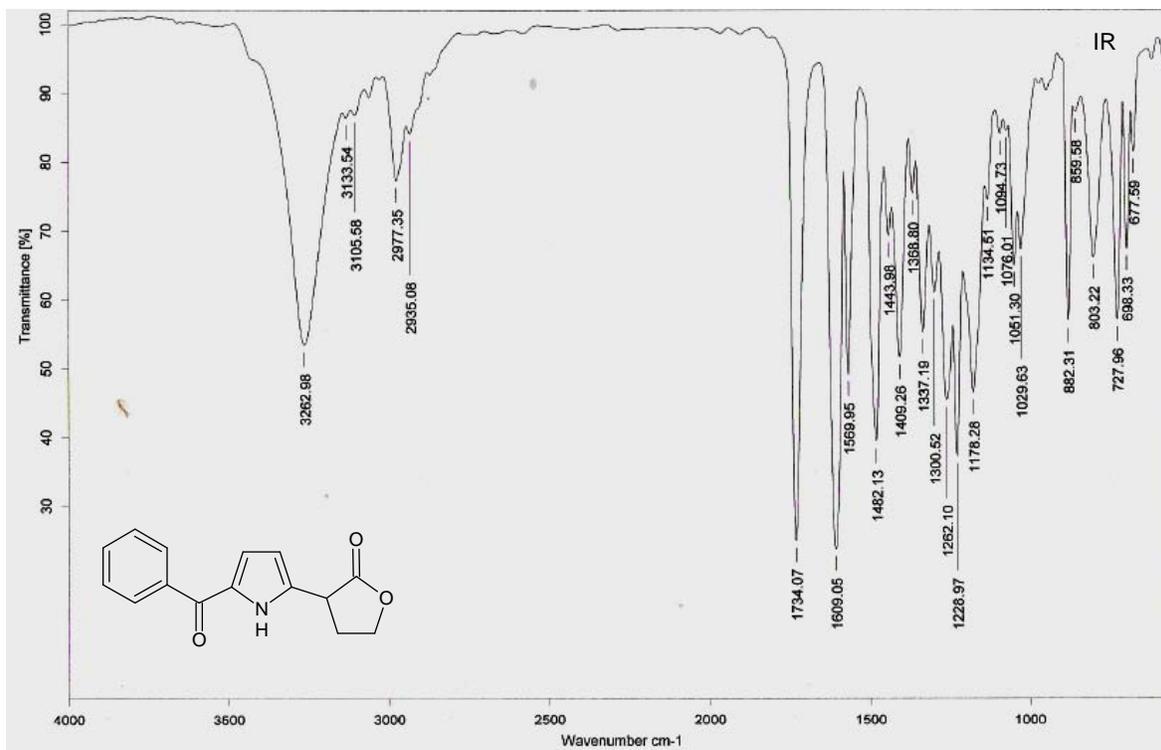


Espectrometría de Masas

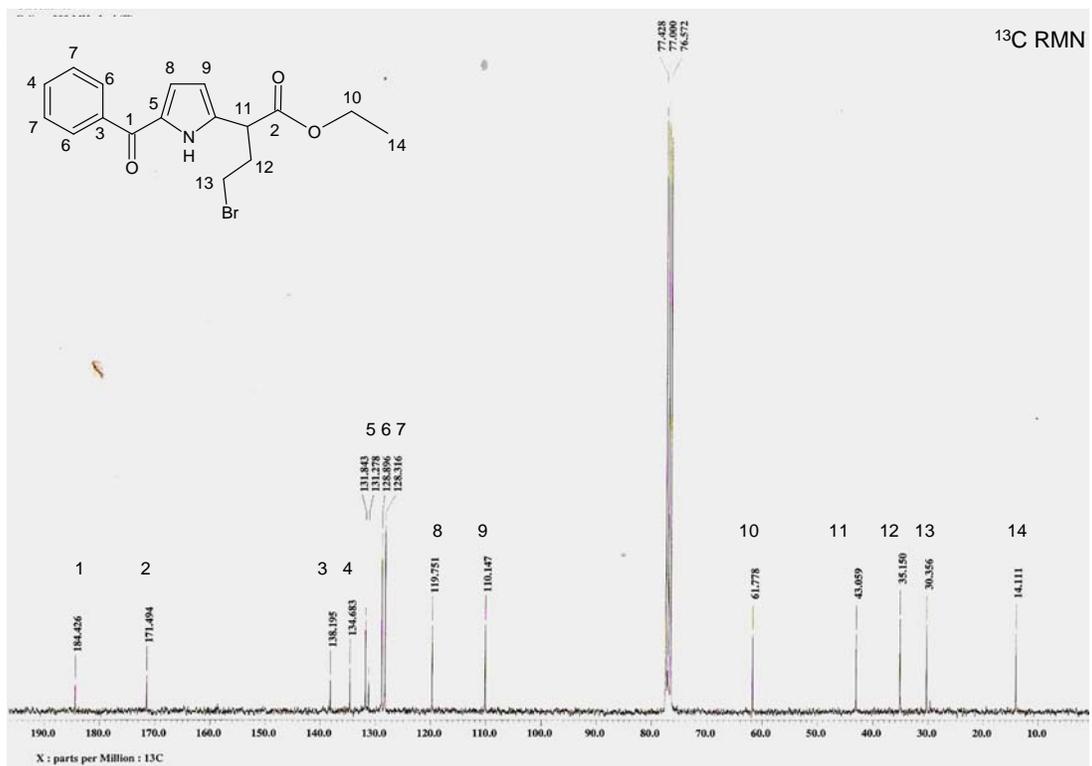
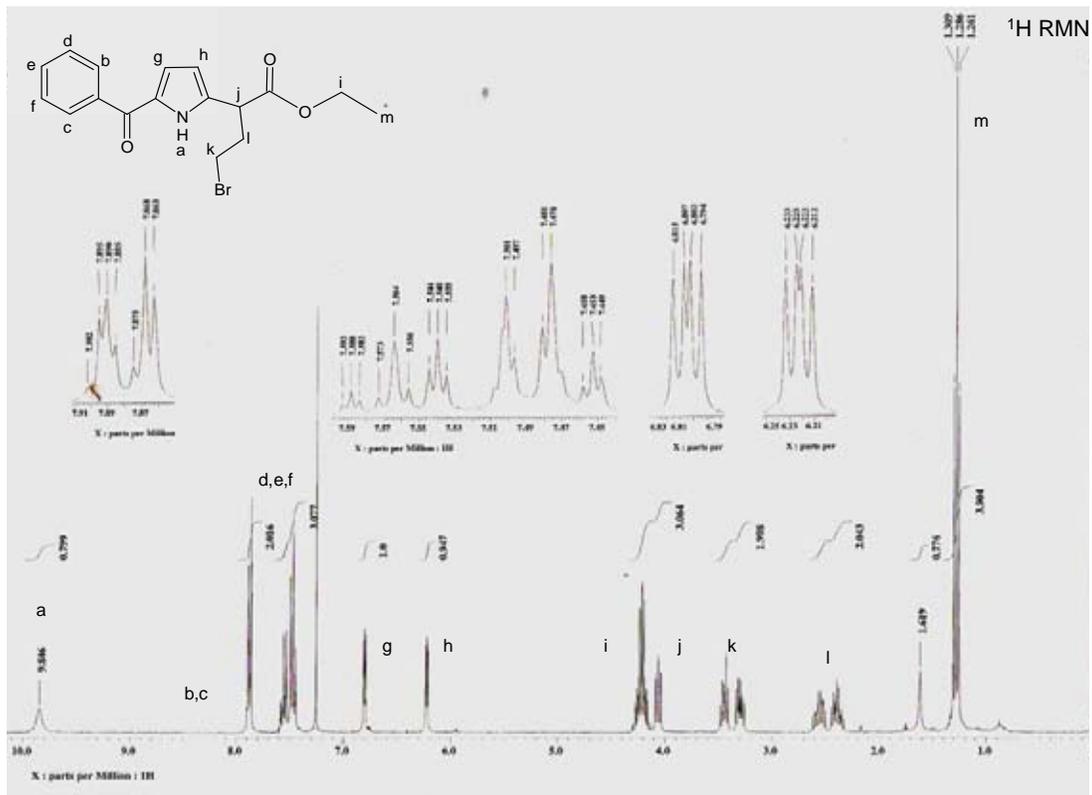


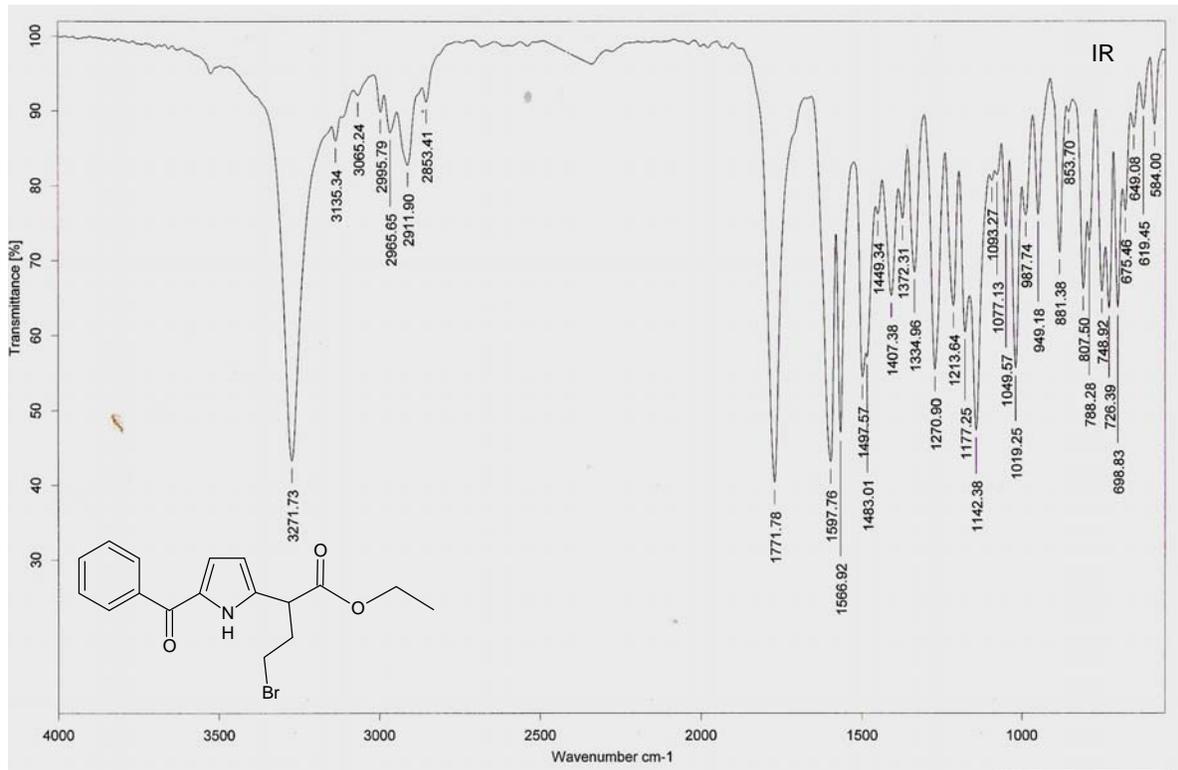
5-benzoil-2-(4-butanilil) pirrol



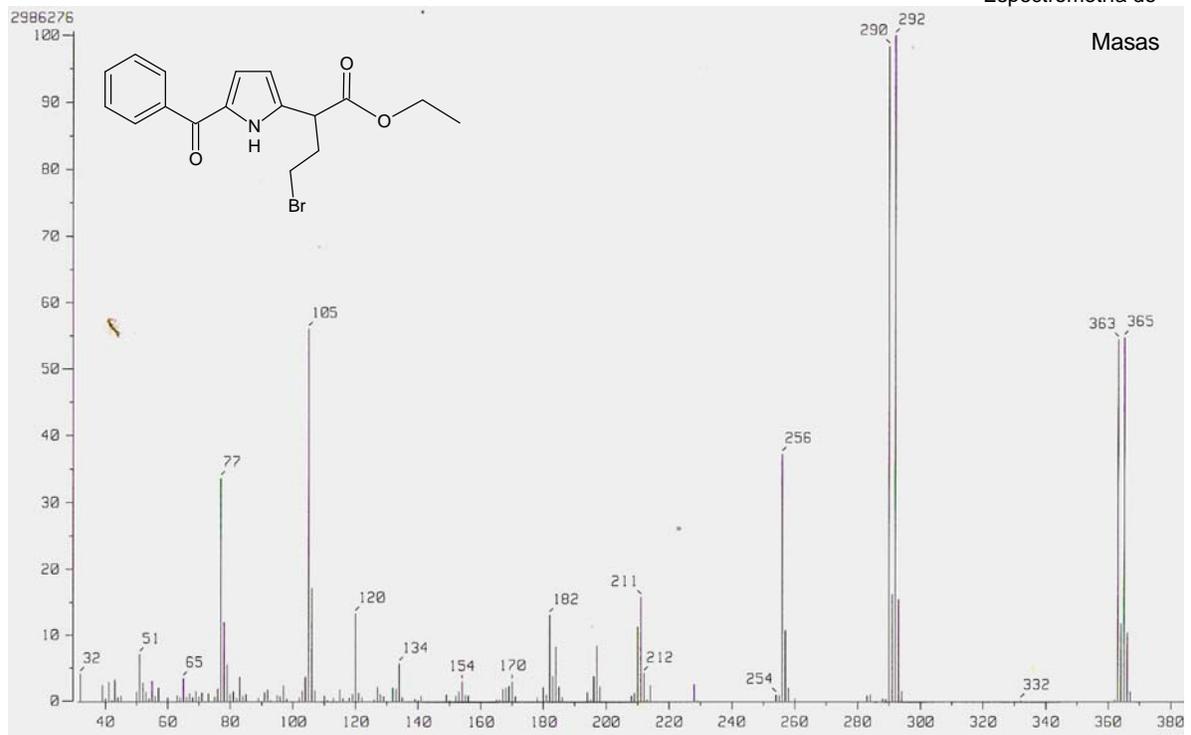


2-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)-4-bromobutanoato de etilo

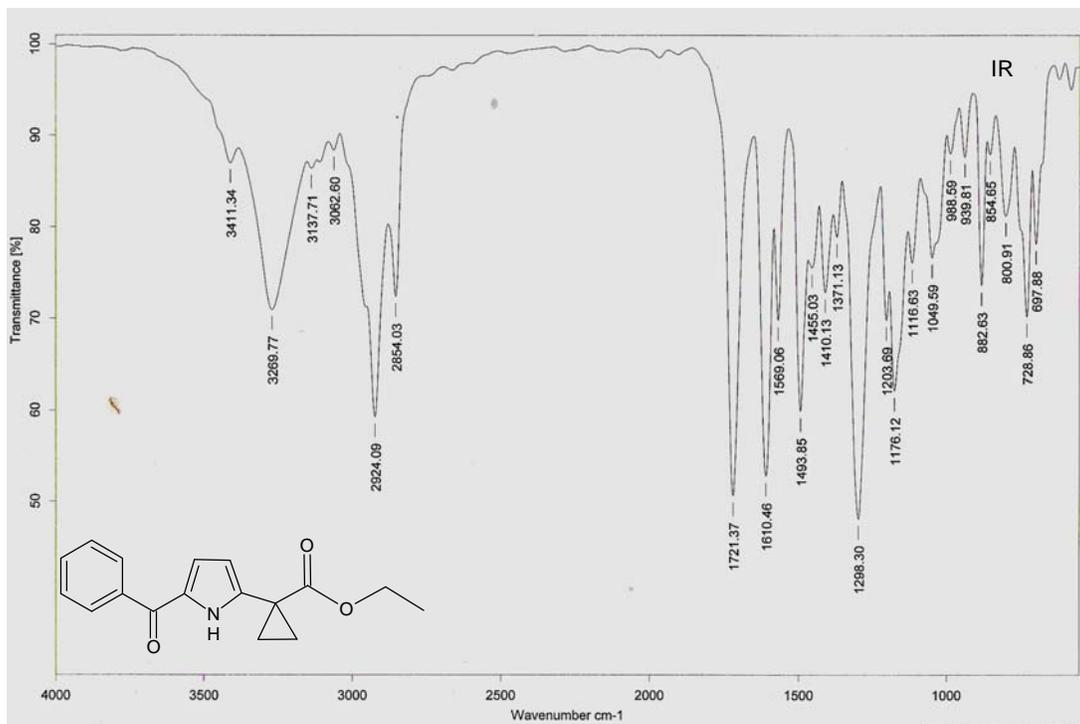
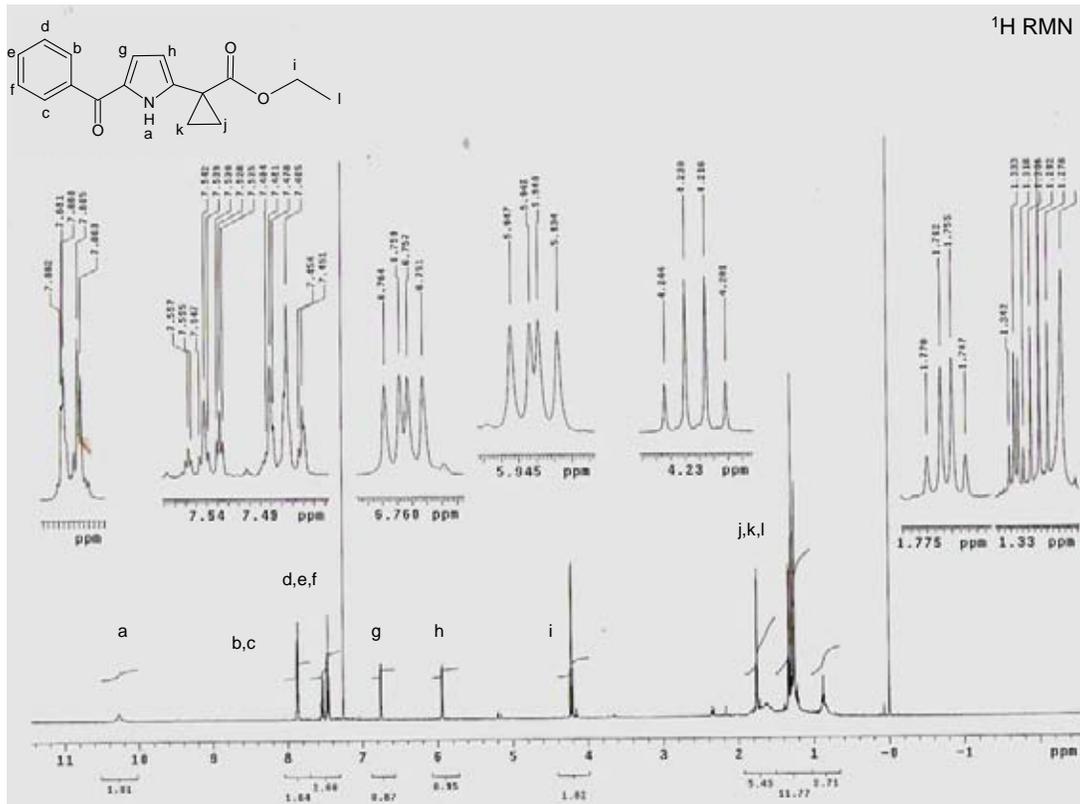


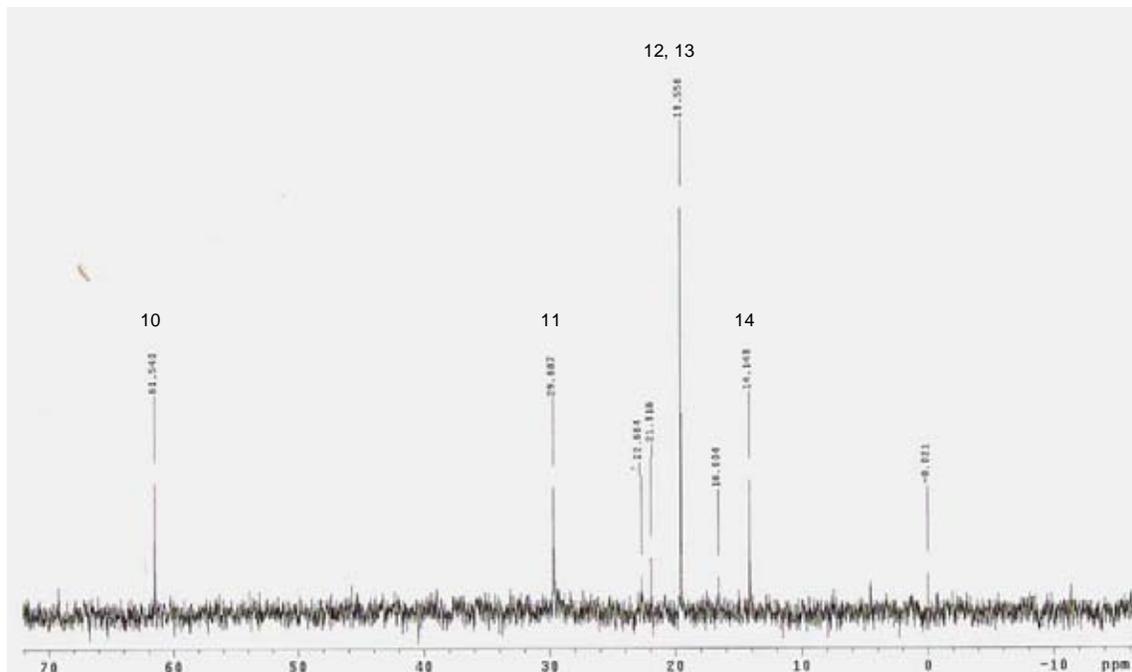
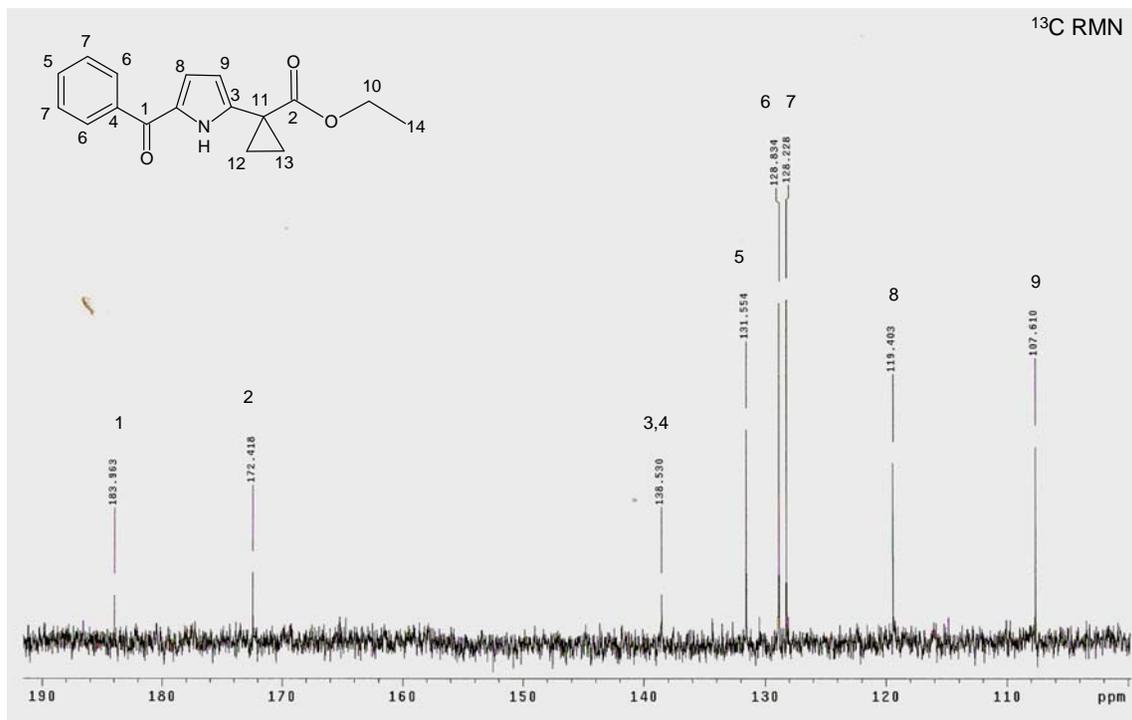


Espectrometría de



1-(5-benzoil-1H-pirrol-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo





Espectrometría de Masas

