



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

UNA APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA NICOTINA

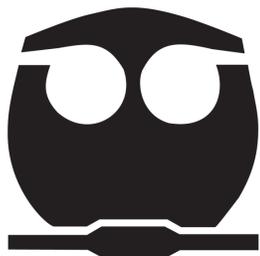
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

DANIEL ZÁRATE SALDAÑA



MÉXICO, D.F.

2011



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: **Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET**

VOCAL: **Profesor: BLAS FLORES PÉREZ**

SECRETARIO: **Profesor: HÉCTOR GARCÍA ORTEGA**

1er. SUPLENTE: **Profesor: JUAN GÓMEZ DUEÑAS**

2° SUPLENTE: **Profesor: LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ

ASESOR DEL TEMA

M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

SUPERVISOR TÉCNICO

DANIEL ZÁRATE SALDAÑA

SUSTENTANTE

Este trabajo se lo dedico

A mi madre. Por su amor y apoyo incondicional; por ser una luz en los momentos mas oscuros de mi formación profesional y mi vida. Gracias, te amo.

A mis tíos Lourdes y José. Por ser más que unos tíos, y brindarme apoyo en todo lo humanamente posible.

A mis hermanos. Por ser mis amigos mas cercanos, por su compañía y tolerancia.

A mis amigos. Daniela, Bruno, Guadalupe, Isidro, Lidia, Luisa y Paulina por ser pieza clave de mis logros y calmar mi exceso de nervios y preocupaciones.

Finalmente a todas las personas que se cruzaron en mi camino y que me dieron palabras de aliento y apoyo.

Agradecimientos

A Mago y Blas.

Por ser una excelente guía, dirección y fuente de conocimientos en la realización de este trabajo.

A la Facultad de Química, UNAM.

Por darme la oportunidad de haberme formado como químico en sus aulas.

A la USAI

Por realizar los experimentos de caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 201

Por el apoyo, la paciencia y sobre todo por crear el mejor ambiente de trabajo.

Y finalmente a todos los profesores que contribuyeron en mi formación profesional.

Gracias



Introducción.	1
Hipótesis.	2
Objetivos.	2
Capítulo I. Antecedentes.	3
I.1. Aspectos Generales de la nicotina.	4
I.2. Propiedades químicas y fisiológicas de la nicotina.	6
I.2.1. La nicotina y el Sistema Nervioso Central.	6
I.3. Usos terapéuticos potenciales de la Nicotina	9
I.4. La nicotina como sustancia que causa adicción.	11
I.5. Uso como insecticida.	12
I.6. Obtención	13
I.6.1. A través de productos naturales.	13
I.6.2. A través de síntesis orgánicas.	13
I.6.2.1. Síntesis enantioselectiva de (-)-S-nicotina, basada en aminación alílica catalizada con Ir.	14
I.6.2.2. Síntesis enantioselectiva de (+)-R-nicotina, a través de la formación de azidas quirales.	14
I.6.2.3. Síntesis racémica de nicotina con el uso de soportes sólidos.	15
I.6.2.4. Síntesis de SIB-1508Y.	16
I.7. Ruta Sintética Propuesta	17
i) Aminoalquilación en la posición 2 del 1-metilpirrol.	18
ii) Desplazamiento con cianuro de potasio.	19
iii) Desprotonación del carbono α al ciano y alquilación.	20
a) Agentes alquilantes del tipo R-X.	20
b) Agentes alquilantes del tipo R.	20
I.8. Posibles aplicaciones sintéticas futuras.	22
a) Producto de Alquilación con 3-cloro-1,1-dietoxipropano.	22
b) Producto de Alquilación con 4-bromobut-1-eno.	22
c) Producto de alquilación con acrilonitrilo.	23
d) Producto de Alquilación con 3-bromoprop-1-eno.	23
Capítulo II. Resultados y discusión.	25
II.1. Síntesis de yoduro de	26
<i>N,N,N</i> -trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio.	

II.2. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo.	26
II.3. Alquilaciones	28
II.3.1. Agentes Alquilantes.	29
II.3.1.1. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo.	29
II.3.1.2. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo.	30
II.3.1.3. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo.	30
II.3.1.4. Alquilación con 3-cloro-1,1-dietoxipropano.	32
II.3.1.5. Alquilación con 2-metiloxirano.	32
II.3.1.6. Alquilación con acrilonitrilo.	33
II.3.2. Métodos Usados	33
II.4. Aplicación Sintética.	36
II.5. Caracterización Espectroscópica.	37
II.5.1. Yoduro de <i>N,N,N</i> -trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio.	38
II.5.2. 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo.	38
II.5.3. 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo.	39
II.5.4. 2-metil-2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo.	40
II.5.5. 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo.	42
II.5.6. 2-alil-2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo.	44
II.5.7. 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo.	46
II.5.8. 2-(but-3-enil)-2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo.	48
Capítulo III. Sección experimental.	51
III.1. Equipos.	52
III.2. Síntesis de yoduro de <i>N,N,N</i> -trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio.	52
III.3. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo.	53
III.4. Alquilaciones.	54
III.4.1. Método A.	54
III.4.2. Método B.	55
III.4.3. Método C.	55
III.4.4. Método D.	55
III.4.5. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo.	55
III.4.6. Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo.	56
III.4.7. Alquilación con acetal 3-cloro-1,1-dietoxipropano.	56
III.4.8. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo.	56
III.4.9. Síntesis de 2-alil-2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo.	57
III.4.10. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo.	57

III.4.11. Síntesis de 2-(but-3-enil)-2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo.	58
III.4.12. Alquilación con 2-metiloxirano.	58
III.4.13. Alquilación con acrilonitrilo.	58
III.5. Obtención de nicotirina.	58
Conclusiones.	60
Apéndice.	62
A.1. Intensidad de las señales en IR	62
A.2. Mecanismos de Fragmentación de espectrometría de masas.	62
A.3. Multiplicidad de las señales en RMN- ¹ H	63
Bibliografía.	64

Introducción

La nicotina es un alcaloide que se encuentra de manera natural en las hojas de tabaco con una concentración máxima del 8%. Los procesos de extracción de nicotina presentan grandes desventajas, debido a la alta contaminación generada y a la pobre selectividad de estos.

En bajas concentraciones, la sustancia actúa como estimulante en mamíferos, y es el factor responsable de la adicción a fumar. A principios del siglo XX, la nicotina natural fue el principal insecticida usado en la protección de cosechas, ha sido formulada en diferentes formas: compuesto puro, sulfato de nicotina, polvo de tabaco y jabón.

Pero en años recientes se ha observado que la nicotina muestra efectos favorables en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer, Parkinson, síndrome de Tourette, depresión, esquizofrenia y otros desordenes relacionados con el sistema nervioso central, debido a que la nicotina actúa como un antagonista de un grupo de receptores que son blanco del neurotransmisor acetilcolina. La acetilcolina está relacionada de manera directa con procesos cognitivos, de aprendizaje, memoria emocional, control motor y procesos analgésicos.

Existen un gran número de antagonistas del neurotransmisor acetilcolina aparte de la nicotina, pero la mayoría presentan efectos secundarios importantes en humanos, incluso son altamente tóxicos y conducen a la muerte.

Este trabajo consistió en el estudio sintético de la piridina mediante la alquilación del 2-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)acetonitrilo, haciendo uso de una base no nucleofílica. Los compuestos aquí obtenidos son de importancia sintética, ya que pueden ser considerados como intermediarios en la síntesis total de nicotina.

Hipótesis.

Será posible funcionalizar apropiadamente al 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo para aproximarlos sintéticamente a la estructura de la nicotina.

Objetivos generales.

- Realizar un estudio sintético de la alquilación del 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo, en posición α al ciano que puedan ser considerados como intermedios en la síntesis de la nicotina.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (RMN ^1H y ^{13}C), espectroscopia infrarroja (IR) y espectrometría de masas (EM).

CAPÍTULO I



Antecedentes

I.1. Aspectos Generales de la nicotina.

La nicotina, (3-(1-metil-2-pirrolidinil) piridina, **(1)**, **Fig. I.1**, es un alcaloide que se encuentra de manera natural en la planta de tabaco, con una alta concentración en las hojas. Comercialmente es obtenido de las hojas secas de la planta del tabaco *Nicotiana tabacum* y *Nicotiana rustica*, que a lo mucho contiene del 2% al 8% de nicotina.

Este compuesto es posible encontrarlo en otras plantas, tales como el jitomate, la papa, la berenjena y el pimiento verde, sin embargo la concentración en estos vegetales es más baja que en el tabaco^[1]. Cabe resaltar, que debido a la presencia de un carbono quiral en la molécula de nicotina, ésta presenta dos enantiómeros, el S y el R, **Fig. I.1**.

Siendo el enantiómero (S) el predominante en la planta del tabaco, constituyendo un 98.2% a 99.9% del total de la nicotina.

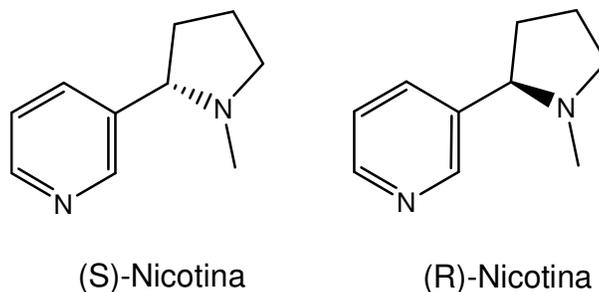


Figura I.1. Enantiómeros de la Nicotina.

La (S)-Nicotina representa el 90% de los alcaloides presentes en el tabaco, esto depende fuertemente de las condiciones de cultivo.

Otros alcaloides importantes presentes en el tabaco, incluyen, la anabasina **(2)**, anatabina **(3)**, miosmina **(4)**, nicotirina **(5)**, y nornicotina **(6)**, los cuales representan alrededor del 8% de alcaloides en el tabaco^[2], **Fig. I.2**.

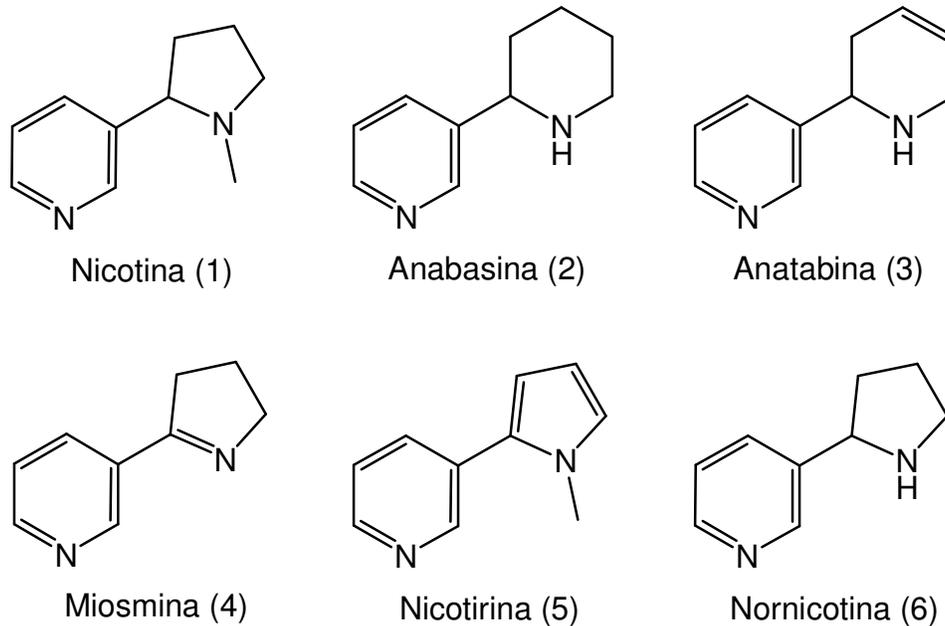


Figura I.2. Estructuras de los principales alcaloides presentes en el tabaco.

La nicotina fue por primera vez aislada y purificada en 1828, y se le dio el nombre en honor de Jean Nicot, quien fue el primero en importarla a Francia en 1560 debido a sus propiedades medicinales. La estructura de la nicotina como la conocemos en la actualidad, fue elucidada por Pinner en 1893, y sintetizada por primera vez por Pictet y Rotschy en 1904, esta síntesis incluyó una transposición térmica; no fueron informadas nuevas síntesis, sino hasta 1928 por Späth y Bretschneider. La primera síntesis enantioselectiva de nicotina, usando material de partida óptimamente activo, fue lograda en 1982, en la cual se usó una fuente de pirrolidina y el anillo de piridina fue construido. Hasta entonces, todas las síntesis previas de la nicotina y sus análogos eran racémicas, e involucraban la construcción de un anillo de pirrolidina alrededor del anillo de piridina apropiado. En la última década, muchas síntesis asimétricas de la nicotina y análogos, de los enantiómeros R y S han sido informadas^[3].

I.2. Propiedades químicas y fisiológicas de la nicotina.

La nicotina es una molécula dibásica, donde los anillos de piridina y pirrolidina están perpendiculares uno con otro. El anillo pirrolidinico asume una conformación con el anillo de piridina y el grupo N-metilo, ambos en orientación *trans*. **Fig. I.3.**

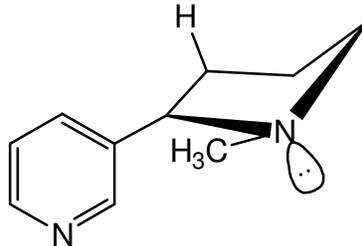


Figura I.3. Conformación predominante del anillo de nicotina.

El nitrógeno pirrolidínico tiene un pKa de 8.02, mientras el nitrógeno piridínico un pKa de 3.12, esto en disolución acuosa a 25° C. La absorción de la nicotina y otros alcaloides a través de las membranas biológicas, depende del pH. Un pH alcalino en el cual la nicotina está principalmente en su forma no protonada, facilita la absorción de la nicotina a través de las membranas mucosas.

Al pH fisiológico de la sangre (7.4), cerca del 69% de la nicotina está protonada, y el resto permanece en su forma no ionizada. En su estado ionizado, debido a ambientes ácidos, como en el fluido gástrico, la nicotina no cruza membranas. Por otra parte, es bien absorbida en el intestino grueso, el cual presenta un pH más alcalino ^[4]. Los dos anillos en la nicotina, provocan baja polaridad, e hidrofobicidad moderada, lo cual resulta en una buena solubilidad en medios poco polares.

Debido a esta propiedad, la nicotina es ampliamente absorbida a través de la piel, y puede rápidamente pasar a los tejidos cerebrales, cruzando la barrera sangre-cerebro. Órganos como el bazo, el hígado, los pulmones, y el cerebro, tienen una alta afinidad por la nicotina ^[5].

I.2.1 La nicotina y el Sistema Nervioso Central.

A principios de 1905, Langley, reportó que dosis bajas de nicotina, estimulaban los ganglios autónomos, mientras que dosis altas los paralizaban. La nicotina actúa

como un antagonista de un grupo de receptores que son blanco del neurotransmisor acetilcolina (ACh) (7). **Fig. I.4.** El nitrógeno ionizado de la pirrolidina en la nicotina, mimetiza la carga positiva del nitrógeno cuaternario en la ACh, mientras el oxígeno del grupo acetilo, tiene un carácter de base de Lewis como el nitrógeno piridínico [6].

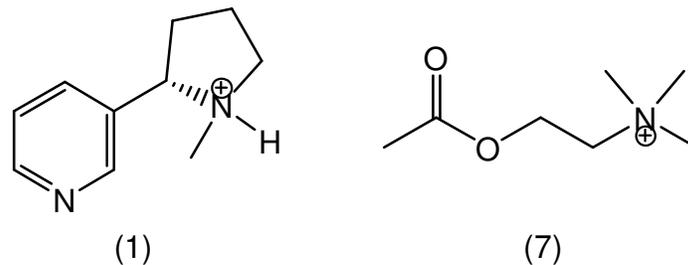


Figura I.4. Nicotina protonada a pH 7.4 y ACh (7).

La ACh ejerce su efecto en el sistema nervioso central y periférico, a través de dos distintos tipos de receptores, los muscarínicos (mAChRs) y los nicotínicos (nAChRs) [7]. Los mAChRs, se dividen en cinco subtipos m1-m5, los cuales, pertenecen a una superfamilia de receptores, que usan nucleótidos de guanina unidos a proteínas como mecanismo de señalización. Los nAChRs, son proteínas alostéricas transmembranales bien caracterizadas, involucradas en la respuesta iónica rápida hacia la ACh, esto en los cruces neuro-musculares y en el sistema nervioso central y periférico [7].

La activación de los nAChRs, realiza la liberación de otros neurotransmisores además de la ACh, involucrados en la concentración, atención, funciones motoras, memoria y aprendizaje; un ejemplo de estos son, la dopamina (8), norepinefrina (9), glutamato (10), ácido γ -aminobutírico (GABA) (11), y serotonina (12). **Fig. I.5.** Hay dos subtipos principales de nAChRs, los musculares Nm y los neuronales Nn. Los nAChR de tipo muscular (Nm), localizados postsinápticamente en el cruce neuromuscular, son mediadores de la transmisión eléctrica, creando tono muscular esquelético.

Esta función, los hace blanco de varios usos clínicos como relajantes musculares.

Los nAChRs de tipo neuronal (Nn), están involucrados en funciones cognitivas, aprendizaje, memoria emocional, control motor y procesos analgésicos.

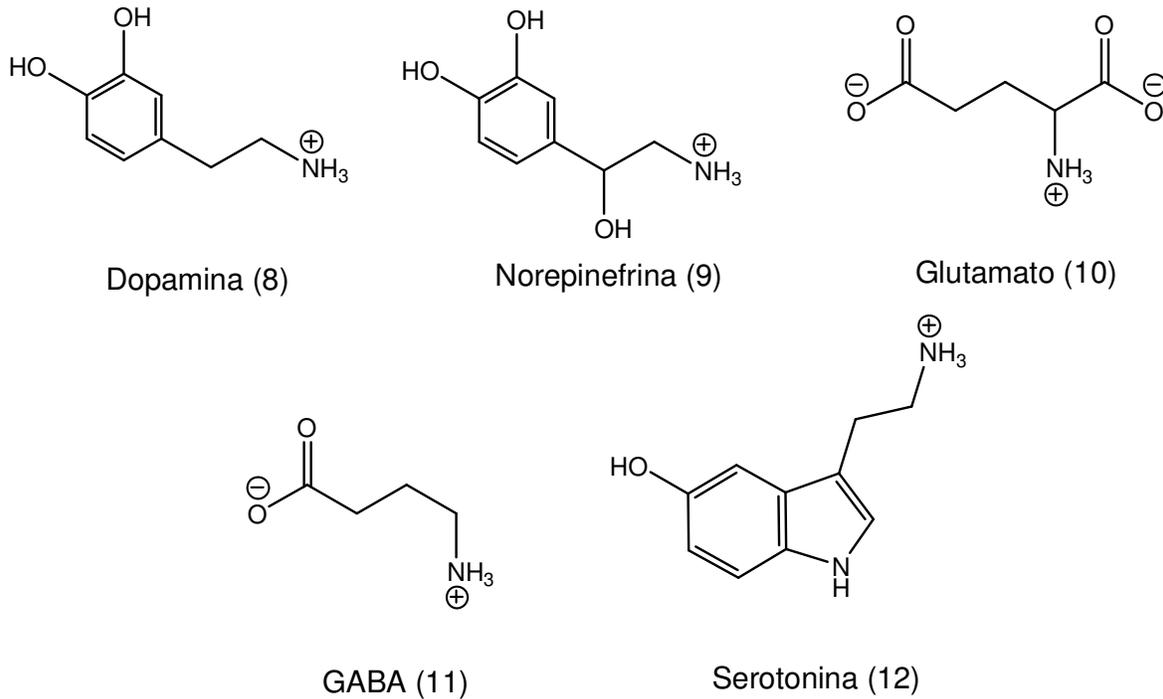


Figura I.5. Otros neurotransmisores regulados por nAChRs.

En general, los nAChRs, están involucrados en un amplio rango de funciones fisiológicas, incluyendo condiciones patológicas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión y esquizofrenia [8]. El hecho de que varios procesos fisiológicos importantes aparezcan regulados por uno o varios subtipos de nAChRS, hace posible apuntar a una función específica sin estar afectando otro aspecto de la neurotransmisión colinérgica.

Existen otros antagonistas de los nAChRs aparte de la ACh y la nicotina. **Fig. I.6.** La epibatidina (**15**), es un alcaloide de la piel de la rana venenosa ecuatoriana, *Epipedobates tricolor*, es un agente analgésico mucho más amplio y potente que la nicotina, actúa vía nAChRs neuronales. Sin embargo, debido a su pobre selectividad entre los nAChRs centrales y periféricos, es altamente tóxico, y por tanto de limitado valor terapéutico. Reportes recientes de un alcaloide diferente,

epiquinamida (**16**), aislada de la piel de *Epipedobates tricolor* en el 2003, presenta una potencia similar a la epibatidina, pero con mayor selectividad.

Sin embargo, con los años, el campo de los nAChRS, consiste principalmente en una serie de análogos de la nicotina y la epibatidina, mientras otros ligantes han atraído menos la atención [7][9].

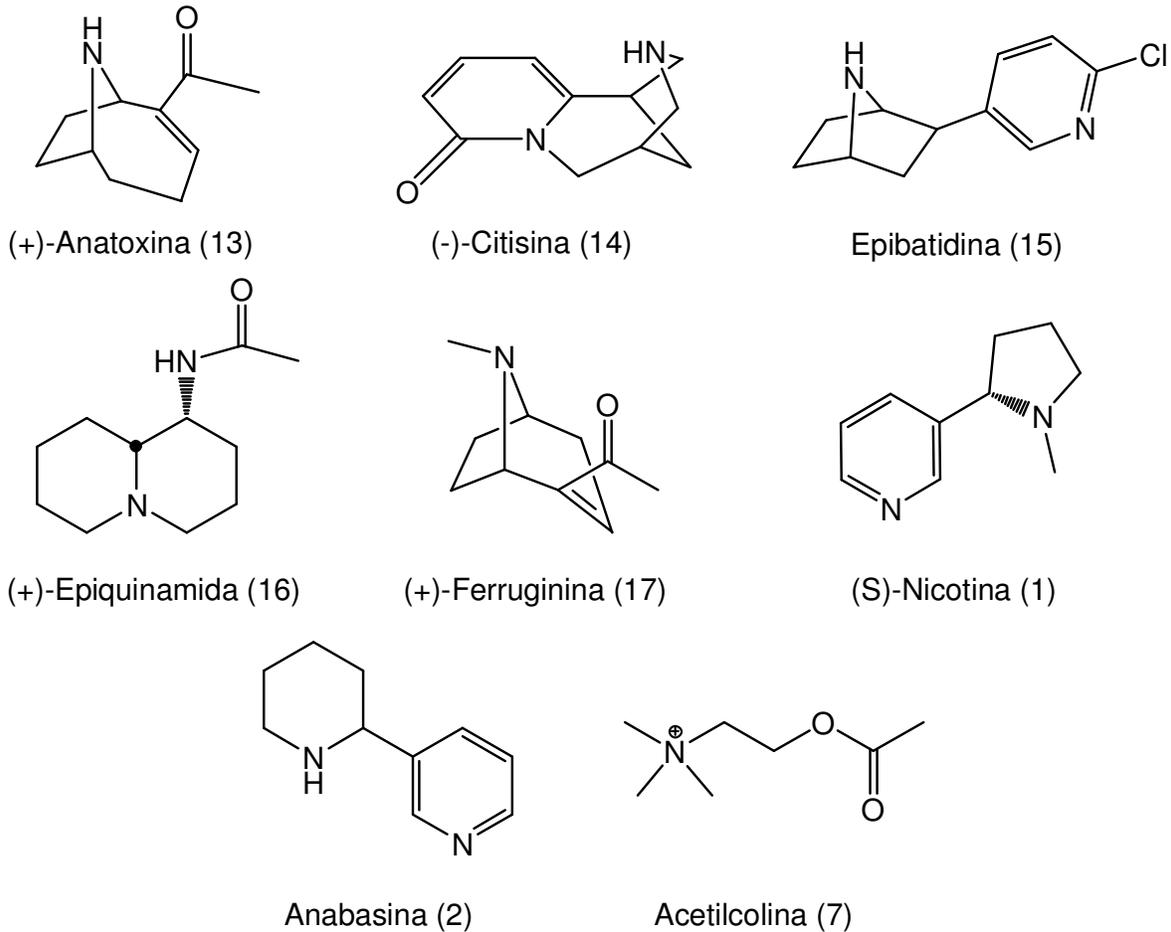


Figura I.6. Algunos antagonistas naturales clásicos de los nAChRs neuronales.

I.3. Usos terapéuticos potenciales de la Nicotina

Se ha observado que la nicotina muestra efectos favorables en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer, Parkinson, síndrome de Tourette y otros desordenes relacionados con el sistema nervioso central. Por ejemplo, se ha observado un descenso en el sistema colinérgico afectado por la enfermedad de Alzheimer, el agotamiento grave de los receptores colinérgicos, es un rasgo

distintivo de la enfermedad. Específicamente, una reducción sustancial (30-50%) en los receptores colinérgicos, ha sido consistentemente reportada como síntoma de pacientes con Alzheimer. La nicotina ha mostrado una mejora significativa en el procesamiento informativo y en términos de memoria corta en pacientes con demencia debida a Alzheimer ^{[10][11]}.

La nicotina no es selectiva en su enlace con los sitios de ACh, produciendo efectos secundarios adversos. Los efectos secundarios son un resultado de la activación de los caminos colinérgicos y no colinérgicos en el sistema nervioso central y periférico.

Posibles efectos secundarios, incluyen acciones en el sistema cardiovascular e intestinal, dependencia, molestia al dormir, y a dosis altas induce efectos neuromusculares y convulsiones. La actividad oral (absorción intestinal), es un atributo deseable, del cual carece la nicotina.

Dado que los efectos secundarios de la nicotina están mediados por subtipos de nAChRs específicos, agentes farmacéuticos que actúen en distintas subpoblaciones de nAChRs pueden estar desprovistos de los efectos secundarios. La posibilidad de que estos padecimientos puedan ser tratados con agentes alternativos que activen de manera parcial selectiva subtipos específicos de nAChRs, representa una oportunidad para el descubrimiento de nuevas drogas.

Reportes recientes en la literatura, indican que la mayoría de los antagonistas de nAChRs evaluados en pruebas clínicas a la fecha han sido análogos de la (S)-nicotina. Este ejemplo incluye el análogo SIB-1508Y (**18**), que ha estado en pruebas clínicas (fase II) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

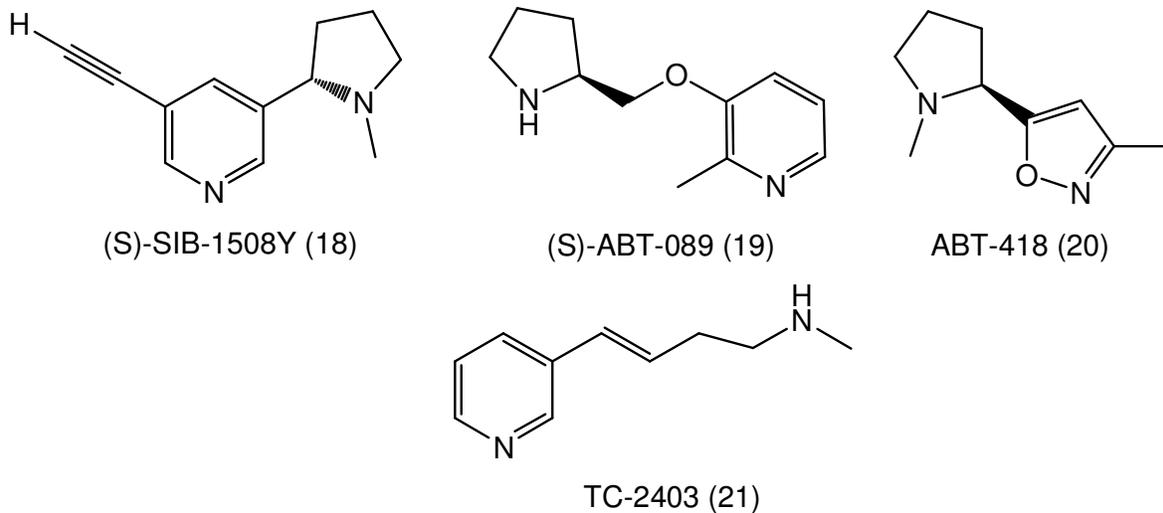


Figura I.7. Ejemplo de análogos de la (S)-Nicotina en varias fases de pruebas clínicas.

Modificaciones en la unión entre los anillos de piridina y pirrolidina de la nicotina, han resultado en varios análogos de gran afinidad y potencia. ABT-089 (**19**) es un potente y eficaz estimulante en la liberación de ACh, pero muestra una disminución en la potencia de liberación de dopamina comparado con la nicotina. Éste está actualmente en pruebas clínicas fase II para el tratamiento de Alzheimer, déficit de atención e hiperactividad. ABT-418 (**20**), es un análogo isoxazólico, el cual presentó una mejora en la selectividad comparado con la nicotina, fue probado clínicamente para Alzheimer, pero recientemente discontinuado. La apertura del anillo de pirrolidina resultó en compuestos como el TC-2403 (**21**), que mostró efectos analgésicos en varios animales y actualmente en fase II para el tratamiento de colitis ulcerativa ^{[7][9]}.

I.4. La nicotina como sustancia que causa adicción.

En bajas concentraciones (en promedio un cigarro aporta 1 mg de nicotina absorbida), la sustancia actúa como estimulante en mamíferos, y es el factor responsable de la adicción a fumar. De acuerdo con la Asociación Americana del Corazón, la adicción a la nicotina, históricamente es de las adicciones más difíciles de romper, pues las características farmacológicas y de

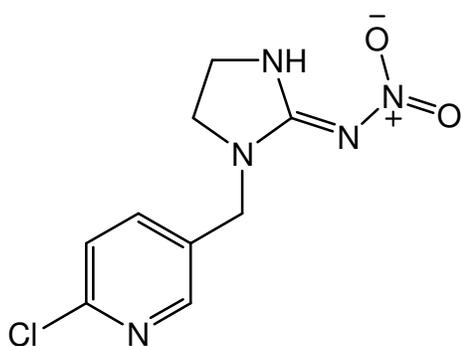
comportamiento que determinan la adicción al tabaco son similares a las que determinan la adicción a drogas como la heroína y la cocaína.

Según estadísticas del INEGI, en México, casi 68 de cada 100 personas de 18 a 29 años de edad consumió tabaco alguna vez en su vida.

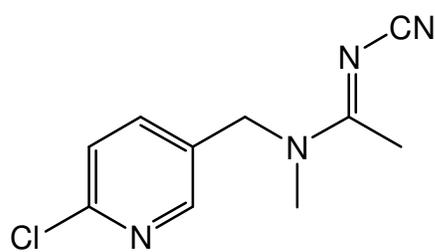
I.5. Uso como insecticida

A principios del siglo XX, la nicotina natural, fue el principal insecticida usado en la protección de cosechas. La nicotina ha sido formulada como insecticida en diferentes formas: compuesto puro, sulfato de nicotina, polvo de tabaco y jabón. Su principal actividad insecticida, es observada como compuesto natural y en jabón. Mientras que el uso de nicotina pura está restringido debido a su toxicidad en mamíferos, el jabón de nicotina tiene una toxicidad menor. En dosis altas, la nicotina bloquea los nAChRs, que es la razón de su toxicidad y eficiencia como insecticida. Su actividad causa impulsos que resultan en convulsiones y muerte ^{[13][14]}.

Nuevos homólogos como el imidacloprid (**22**) y el acetamiprid (**23**), **Fig. I.8**, son una nueva clase de insecticidas, derivados sintéticos de la nicotina que actúan en los nAChRs de los insectos ^[15].



Imidacloprid (22)



Acetamiprid (23)

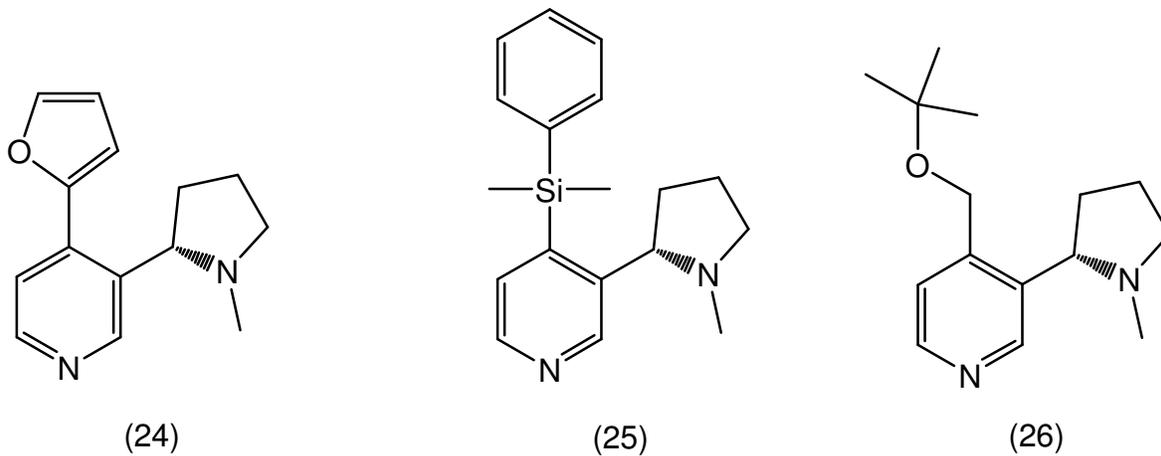


Figura I.8. Estructura química de nuevos nicotinoides sintetizados con actividad insecticida.

I.6. Obtención

I.6.1 A través de productos naturales.

Actualmente la nicotina, se obtiene por extracción de las hojas de tabaco, a continuación se muestran algunos de los métodos más usados ^[5].

- 1) Disolventes, como el amoníaco (en disolución) y el óxido de propileno; este método tiene la gran desventaja de ser poco selectivo.
- 2) Gases condensados, como el SO₂; método de mediana selectividad, con la desventaja de generar en el proceso desechos altamente corrosivos, tanto para el medio ambiente como para el aparato empleado.
- 3) El uso de fluidos supercríticos, principalmente el CO₂, el cual es altamente selectivo, pero el método y los aparatos usados son de costo muy elevado.

I.6.2. A través de síntesis orgánicas.

A continuación se presentan algunas síntesis de nicotina reportadas en los últimos 10 años, y la síntesis del fármaco SIB-1508Y para el tratamiento del mal de Parkinson a partir de nicotina.

I.6.2.1. Síntesis enantioselectiva de (-)-S-nicotina, basada en aminación alílica catalizada con Ir.

En el 2005, Helmchen y coautores, publicaron una síntesis de nicotina vía una aminación alílica asimétrica catalizada con Ir, seguida de una ciclación por metátesis con la amina previamente protegida. En el paso final se realizó una reducción con hidruro de litio aluminio (LAH), conduciendo a la (S)-nicotina^[25].

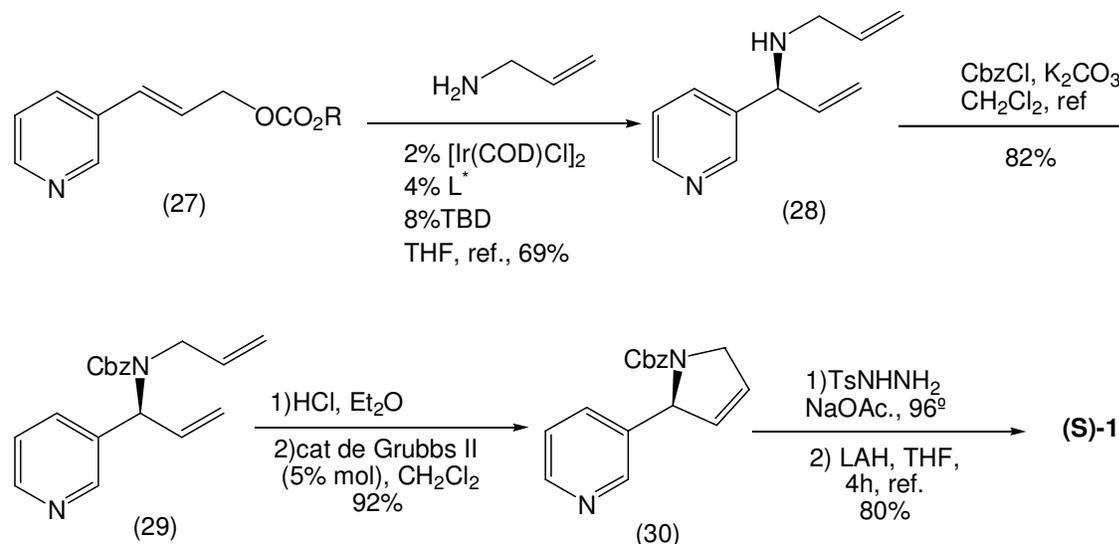
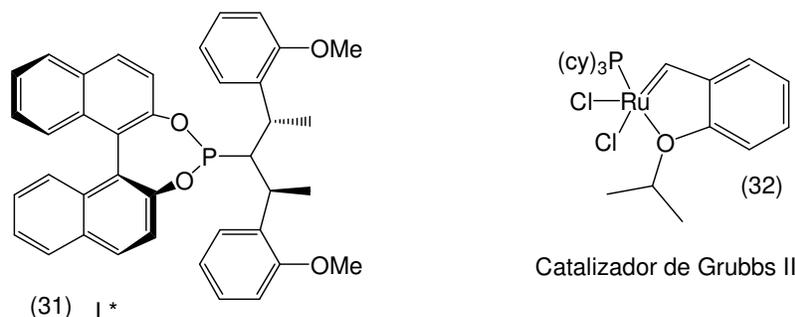


Figura I.9. Síntesis enantioselectiva de Helmchen de (S)-nicotina.



Donde TBD es la base 5,7-triazobicyclo-[4.4.0]dec-5-eno, TsNHNH_2 es el 4-metilbenzensulfonhidrazina.

I.6.2.2. Síntesis enantioselectiva de (+)-R-nicotina, a través de la formación de azidas quirales.

Lebreton y coautores, describieron una síntesis corta de (R)-nicotina Fig. I.10. La alilación del 3-piridincarboxaldehído con alildiisopinocampfenolborano condujo a un

alcohol homoalílico de alta pureza óptica. La transformación del alcohol (**34**) a la azida (**35**) con inversión de la configuración y una hidroborcación-cicloadiación intramolecular de la azida con la olefina formó la (R)-nornicotina (**6**), que fue metilada vía formación y reducción del N-etil carbamato. Se obtuvo la (R)-nicotina con una pureza óptica mayor al 92% y un rendimiento total del 60%^[26].

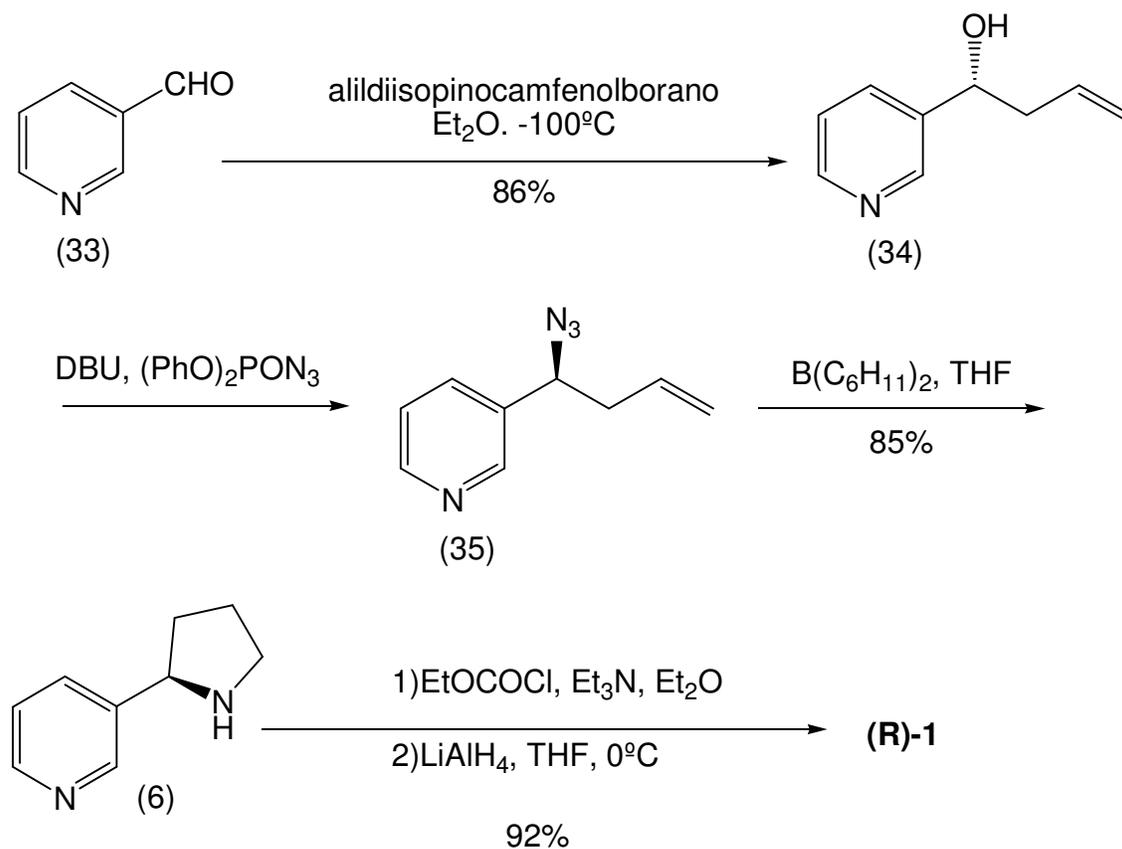


Figura I.10. Síntesis enantioselectiva de Lebreton de (R)-nicotina.

I.6.2.3. Síntesis racémica de nicotina con el uso de soportes sólidos.

Ley y coautores, aplicaron el uso de soportes sólido poliméricos, para la síntesis de nicotina. Esta síntesis partió de la amida de Weinreb, la cual se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard y un polímero ácido para obtener la cetona correspondiente; posteriormente, se realizó la hidrólisis del acetal mediante un soporte sólido polimérico de ácido sulfónico, la síntesis finalizó con la ciclación del compuesto dicarbonílico obtenido^[27].

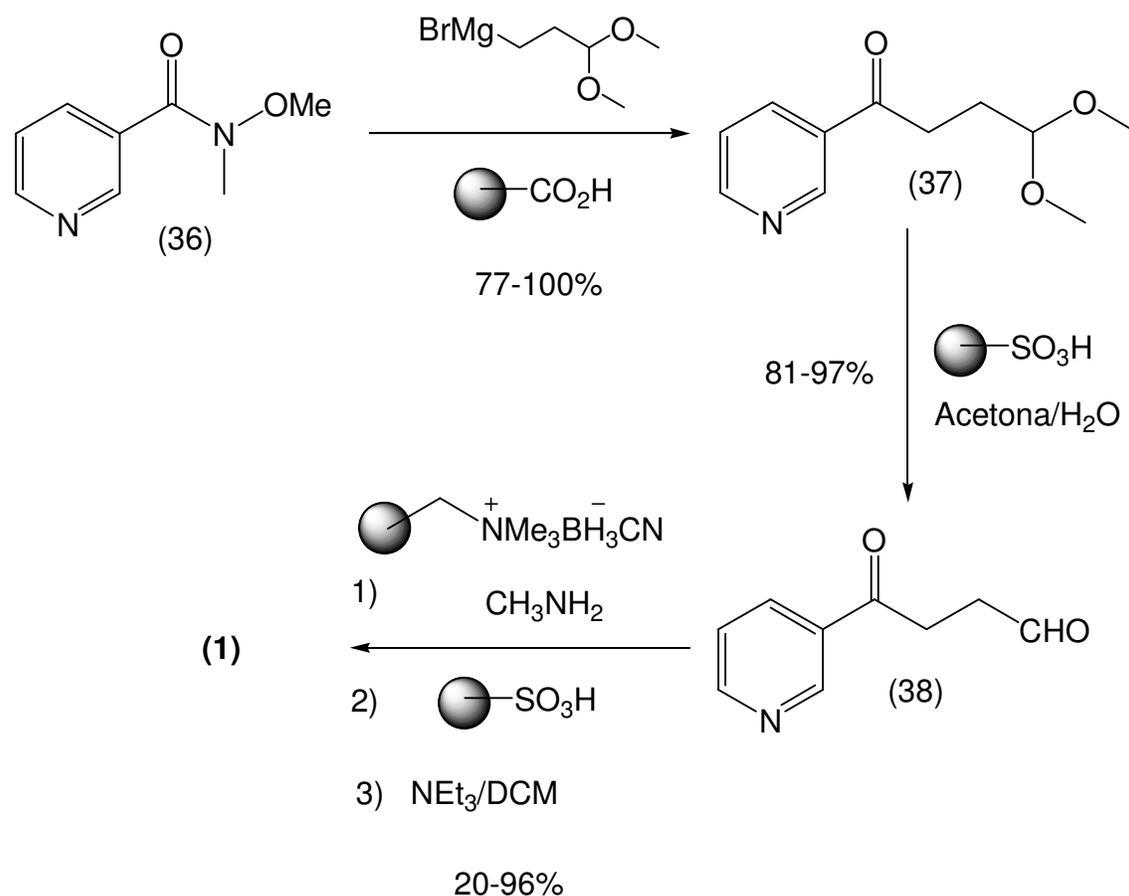


Figura I.11. Síntesis racémica de Ley de nicotina.

I.6.2.4. Síntesis de SIB-1508Y.

Comins publicó en el 2007 la síntesis de este fármaco con el uso de (S)-nicotina como materia prima. El tratamiento de ésta con litio en polvo y clorotrimetilsilano y la posterior reacción con carbonato de metilo en presencia de TBAF condujo a la N-carbometoxi dihidropiridina (40); la cual se formiló bajo condiciones de Vilsmeier-Haack obteniéndose el aldehído deseado. El grupo N-carbometoxi se removió en condiciones suaves (triethylamina/MeOH), y con el uso de azufre se logró la rearomatización del anillo. Finalmente se realizó una reacción de Seyferth-Gilbert (homologación), para obtener el triple enlace carbono carbono [3].

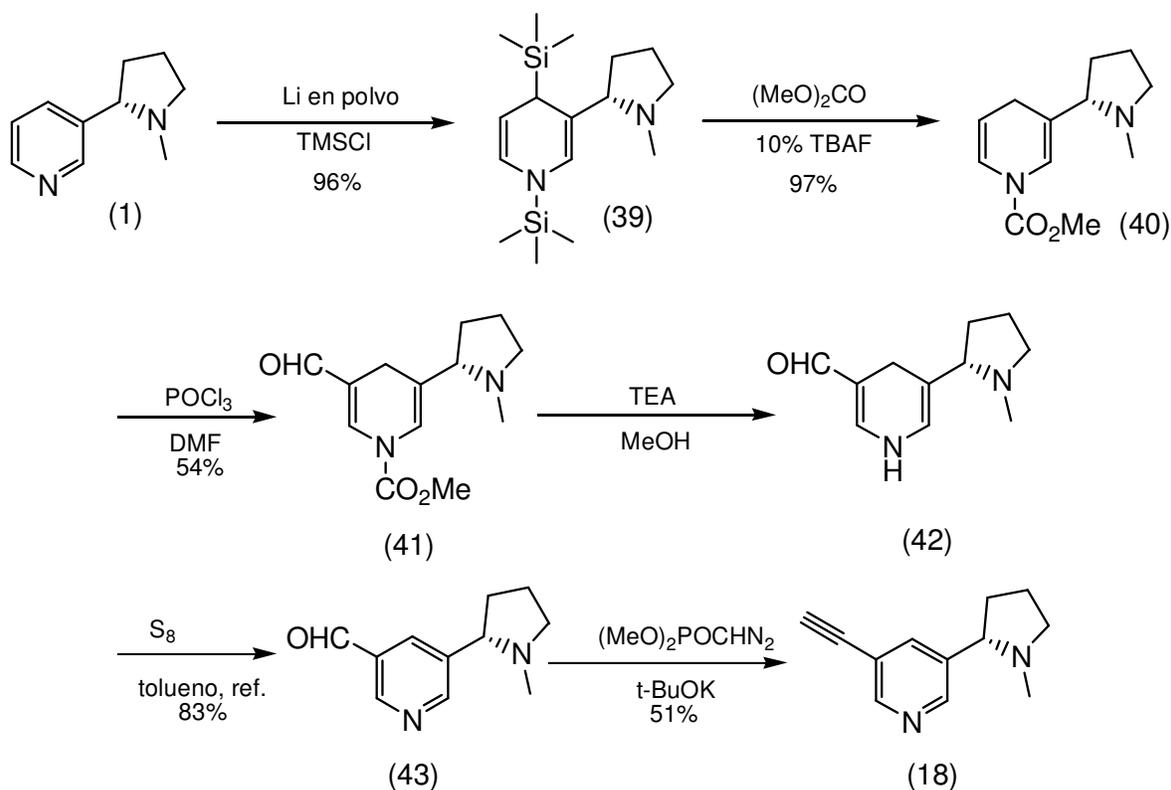


Figura I.12. Síntesis de SIB-1508Y a partir de nicotina.

Como se observa, la presencia de la nicotina en seres vivos es amplia, y es de gran importancia en funciones vitales que estos organismos desempeñan; el gran potencial que la nicotina y sus derivados tienen para funcionar como fármacos en el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central humano, los hace de interés en la síntesis orgánica, debido a esto y a que los métodos de extracción de las fuentes naturales son poco eficientes y selectivos, en este trabajo se realizó un estudio sintético, el cual tiene como objetivo principal la obtención de intermedios que nos lleven a la síntesis de nicotina; a continuación se plantea la ruta de síntesis llevada a cabo.

I.7. Ruta Sintética Propuesta

Se plantea una ruta sintética para la obtención del 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo (45) mediante una secuencia de 3 pasos: el primero es una reacción de aminoalquilación (reacción de Mannich) en la posición 2 del 1-metilpirrol, seguida

de una alquilación de la amina resultante con yodometano; posteriormente se realiza un desplazamiento de la sal de amonio obtenida en el paso anterior con cianuro de potasio, llegando así a la formación del acetonitrilpirrol (**45**).

Para el estudio sintético de la nicotina se lleva a cabo una desprotonación del carbono α al ciano del pirrol (**45**), utilizando como base diisopropilamido de litio (LDA), de esta manera se genera el carbanión (**46**), el cual podrá ser alquilado con una serie de reactivos que contienen sitios electrofílicos.

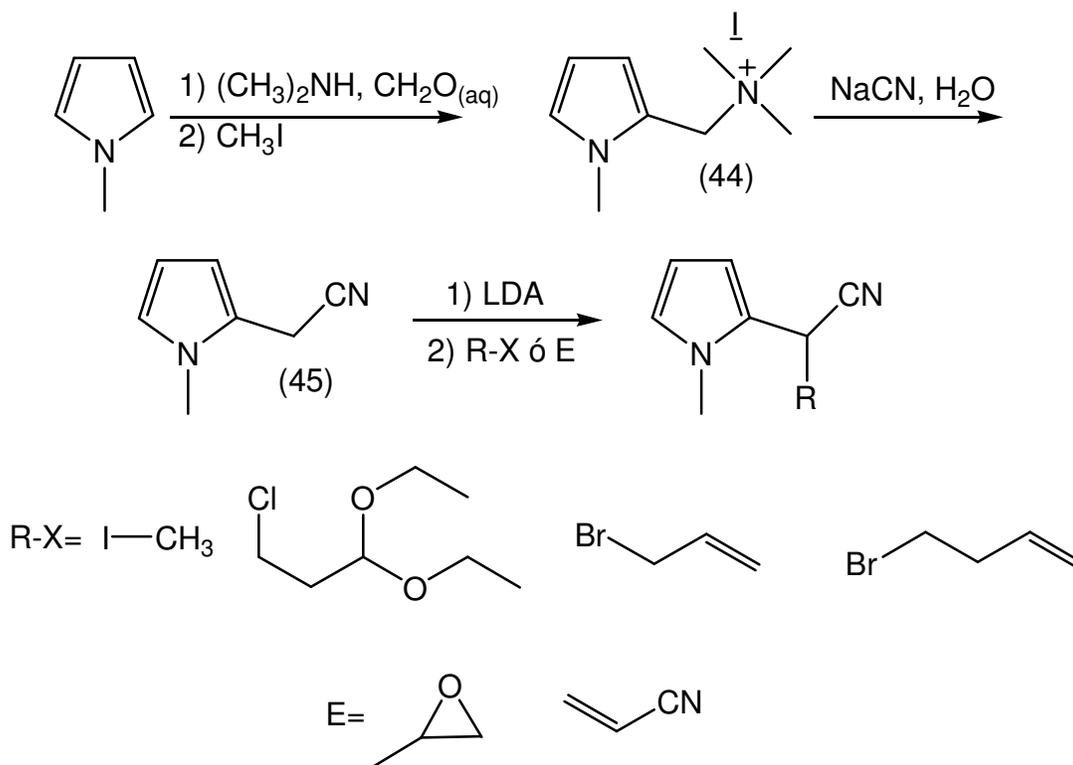


Figura I.13. Esquema general de la ruta sintética.

Derivados de interés, ya que algunos se consideran como intermedios para la formación de nicotina.

En seguida se plantean de manera general los pasos de la ruta sintética anterior.

i) Aminoalquilación en la posición 2 del 1-metilpirrol.

El primer paso de la síntesis constó en la formación de la base de Mannich a partir de una mezcla de dimetilamina y una disolución acuosa de formaldehído.

Posteriormente la base formada se hace reaccionar con el 1-metilpirrol, dicha reacción se lleva a cabo en la posición 2 del pirrol, a través de una sustitución electrofílica aromática (SEA), generando el producto de aminoalquilación, el cual con una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), se alquila en la parte de la amina con yodometano, obteniéndose la sal de amonio (**44**).

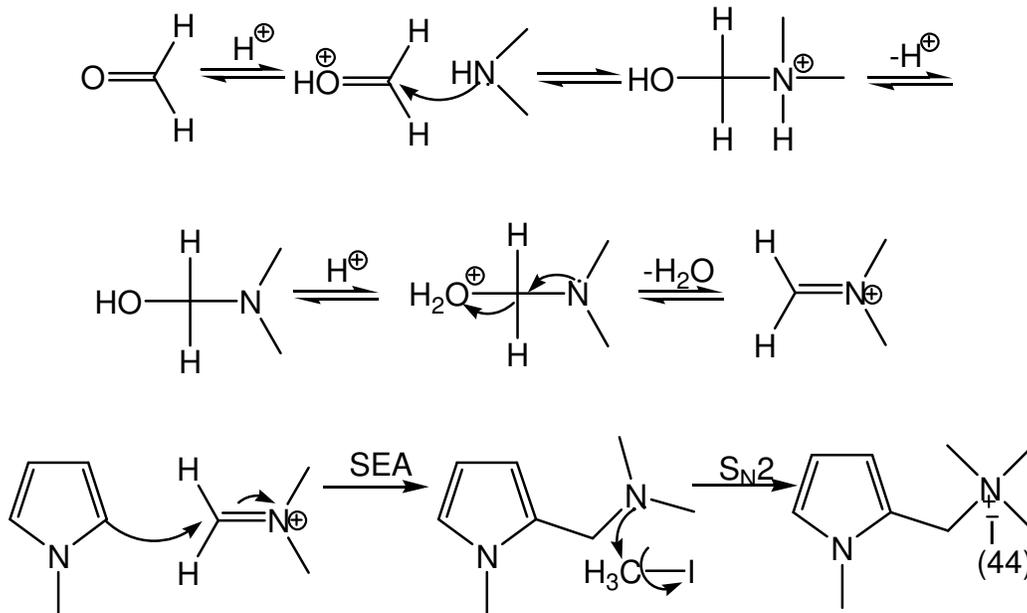


Figura I.14. Aminoalquilación del 1-metilpirrol, y formación de sal de amonio.

ii) Desplazamiento con cianuro de potasio.

El segundo paso de la síntesis consistió en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) en el cual el compuesto (**44**), se hizo reaccionar con cianuro de potasio, dicha sustitución se lleva a cabo sobre el átomo de carbono unido al nitrógeno de la sal de amonio. Obteniéndose como productos el 1-metil-2-acetonitrilpirrol (**45**) y trimetilamina.

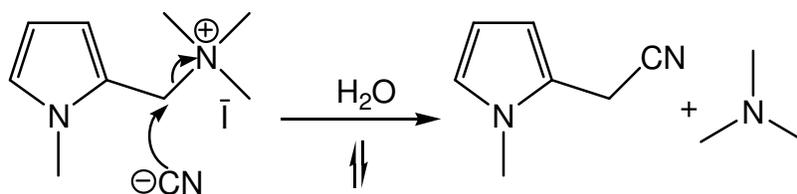


Figura I.15. Desplazamiento de trimetilamina.

iii) Desprotonación del carbono α al ciano y alquilación.

El último paso de la síntesis consiste en una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) sobre el carbono alfa al ciano del pirrol. Esto mediante una desprotonación con LDA, esta base se forma *in situ* haciendo reaccionar a la diisopropilamina con el n-butillitio. Una vez formado el carbanión (46), el cual es estabilizado por resonancia, se agrega un agente alquilante.

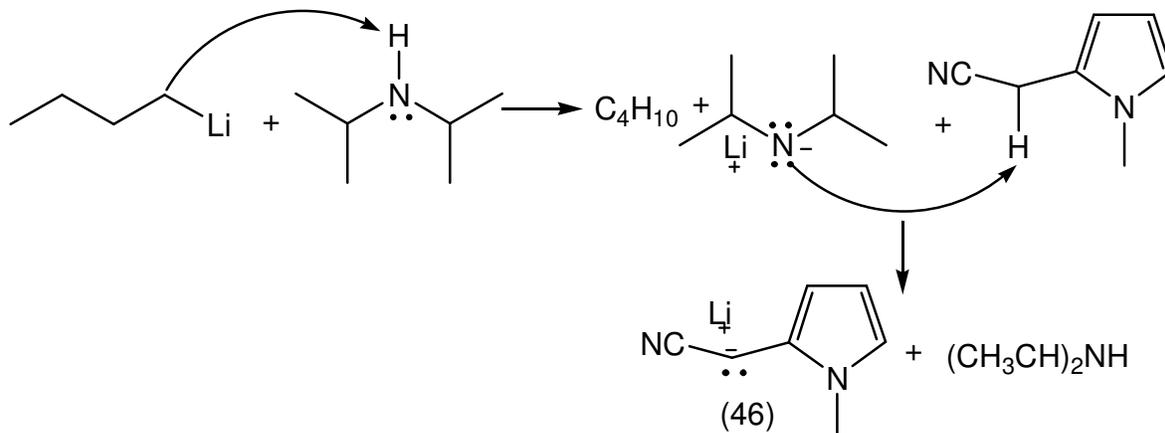


Figura I.16. Formación de LDA y desprotonación del pirrol.

a) Agentes alquilantes del tipo R-X.

Se usaron 4 agentes alquilantes de este tipo, yodometano, 3-cloro-1,1-dietoxipropano, 3-bromoprop-1-eno y el 4-bromobut-1-eno. Y la posible alquilación con estos se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).

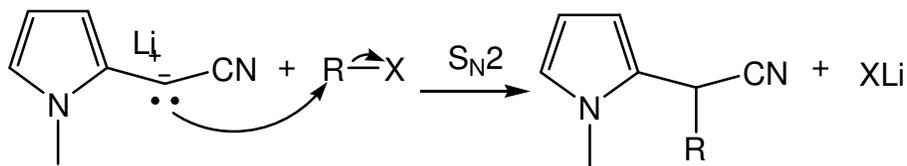


Figura I.17. Adición del electrófilo.

b) Agentes alquilantes del tipo E.

Se usaron 2 agentes de este tipo, 2-metiloxirano y acrilonitrilo. La posible alquilación con 2-metiloxirano, se lleva a cabo bajo una sustitución nucleofílica

bimolecular (S_N2), esto sobre el átomo de carbono menos sustituido del epóxido, generando el alcóxido correspondiente, el cual se protonará en medio acuoso.

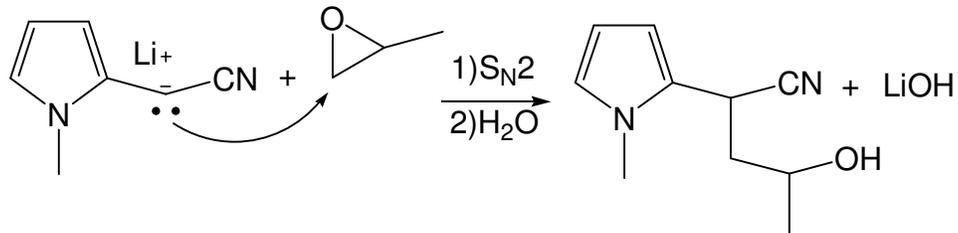


Figura I.18. Apertura del epóxido y protonación del alcóxido.

Pero también cabe la posibilidad de que antes de que suceda la protonación del alcóxido, éste ataque al carbono del nitrilo, y mediante equilibrios imina-enamina subsecuentes, se llegue a la obtención de un dihidrofurano.

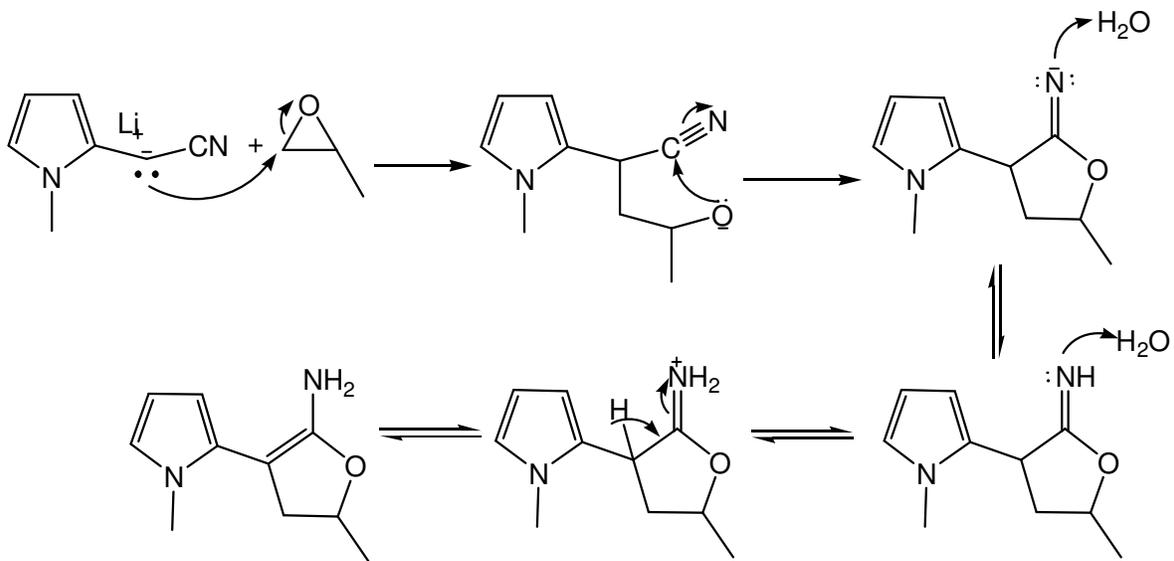


Figura I.19. Formación de un dihidrofurano.

En el caso en que se usa acrilonitrilo, se espera una adición 1, 4 sobre el doble enlace.

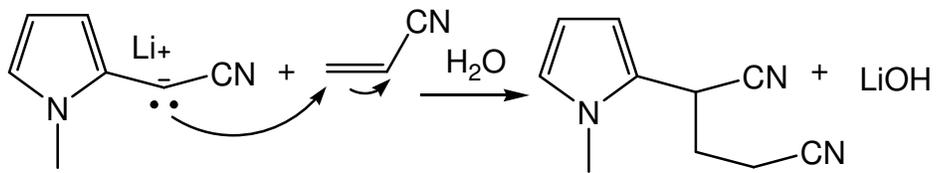


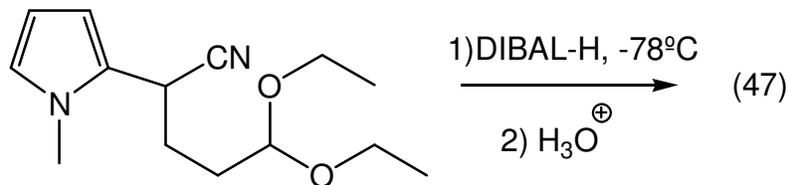
Figura I.20. Adición 1, 4.

I.8. Posibles aplicaciones sintéticas futuras.

Como ya se ha mencionado, en caso de obtener los compuestos aquí propuestos, se puede realizar una secuencia de pasos sintéticos adicionales para cada uno, que nos lleve a la obtención de nicotina.

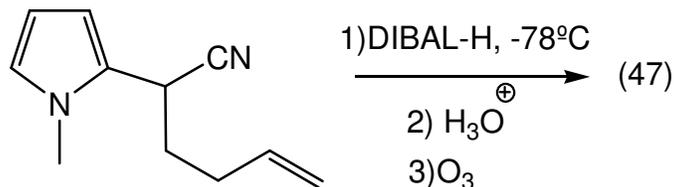
a) Producto de Alquilación con 3-cloro-1,1-dietoxipropano.

El grupo ciano se puede transformar a aldehído por el uso de DIBAL-H, a baja temperatura y posterior hidrólisis ácida. Este mismo medio ácido servirá para transformar el acetal en aldehído. Llegando al compuesto (47).



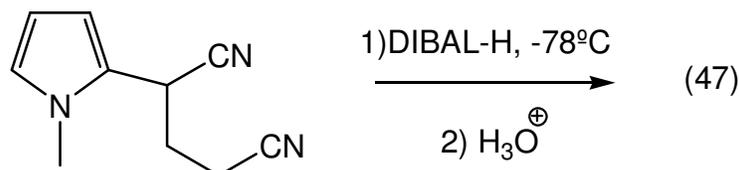
b) Producto de Alquilación con 4-bromobut-1-eno.

El grupo ciano se puede transformar en aldehído con DIBAL-H, y el doble enlace se transforma de igual manera en aldehído mediante ozonólisis. Obteniéndose el compuesto (47).



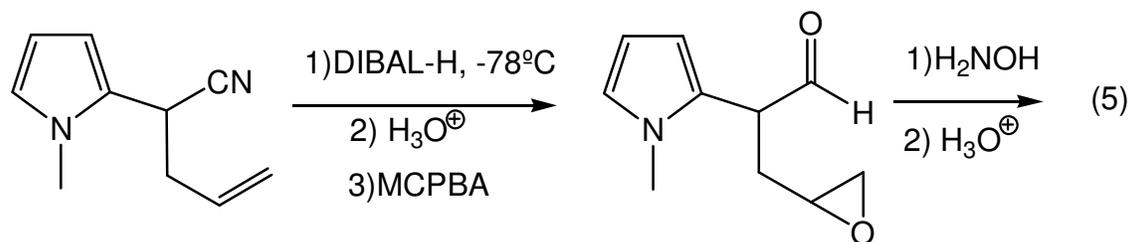
c) Producto de alquilación con acrilonitrilo.

Ambos grupos ciano se pueden transformar en aldehído con DIBAL-H a baja temperatura. Obteniéndose el compuesto **(47)**.

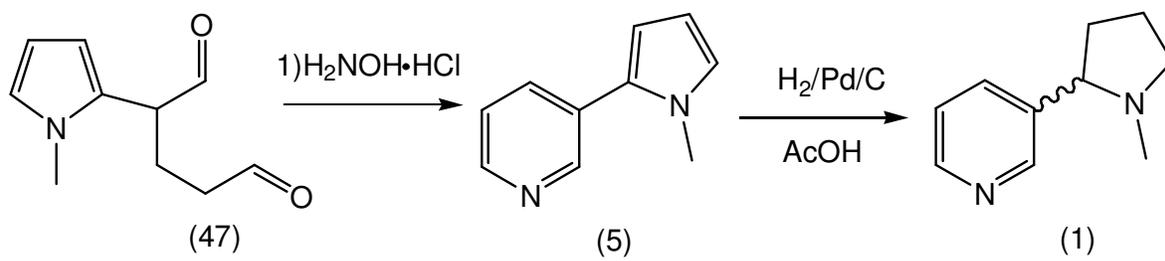


d) Producto de Alquilación 3-bromoprop-1-eno.

El grupo ciano puede ser reducido con DIBAL-H, a baja temperatura, para la formación de un aldehído, posteriormente se lleva a cabo la epoxidación de la doble ligadura con ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA). El compuesto obtenido se sometería a una etapa de ciclación con hidroxilamina y medio ácido, obteniéndose así nicotirina **(5)**.



Como se observa en los puntos a, b y c, anteriormente desarrollados, el tratamiento de los tres productos de alquilación podría conducir al mismo compuesto 1,5 dicarbonílico **(47)**, el cual al ser sometido a una ciclación con clorhidrato de hidroxilamina, se obtendría nicotirina. Al tiempo que la nicotirina obtenida en los pasos anteriores (a-d) puede ser sometida a una etapa de hidrogenación selectiva en el anillo de pirrol, con lo cual se obtendría nicotina **(1)**.

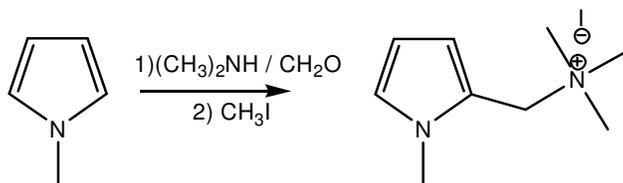


CAPÍTULO II



Resultados y Discusión

II.1. Síntesis de yoduro de *N,N,N*-trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio. (44)



Como ya se ha mencionado, para la formación de esta sal, se partió del 1-metilpirrol. La reacción de Mannich y posterior alquilación realizada sobre la materia prima se llevó a cabo sin ningún problema. No se observan subproductos en la síntesis, sólo materia prima remanente.

El alto rendimiento en esta reacción se debe a la naturaleza del pirrol, es decir no tiene sustituyentes en ninguno de sus carbonos, por lo que la posición favorecida para llevar a cabo la sustitución electrofílica aromática (SEA), es la posición 2.

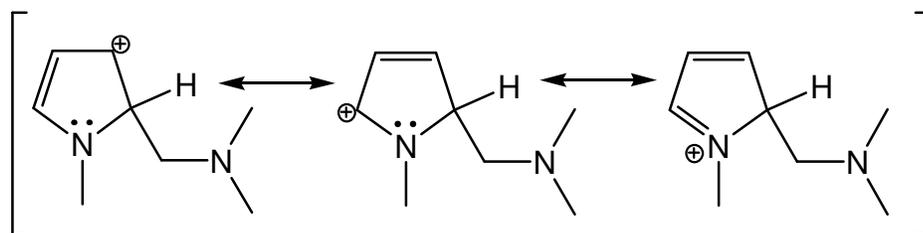
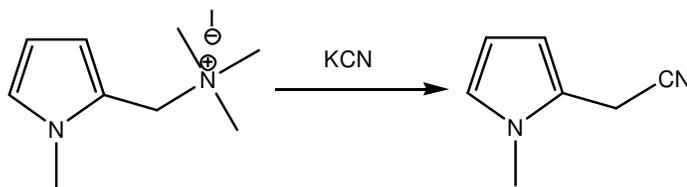


Figura II.1. Deslocalización de la carga en el intermediario de la *N,N*-dimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamina.

La posteriormente alquilación con yodometano en la amina formada, condujo a la formación de sal de yodo, la cual es un sólido y poco soluble en el medio de reacción, lo que desplazó el equilibrio hacia los productos, por lo que la sal de amonio se obtuvo en altos rendimientos, 91%.

II.2. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo. (45)



Para esta reacción se obtuvieron rendimientos muy bajos, como se muestra en la tabla de resultados **II.1**. Por lo que se variaron las condiciones, en el tiempo de reacción y en la cantidad de disolvente usada. Como se observa, a un mayor tiempo de reacción y a una cantidad mayor de disolvente, el producto se obtiene con menor rendimiento.

Tiempo de Reflujo (horas)	mL de Agua por equivalente de (28)	Rendimiento %
2	20	23
2	10	36
3	20	12
3	10	15
15	1	8

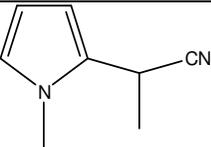
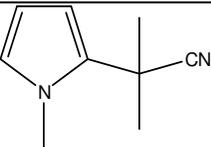
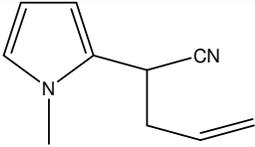
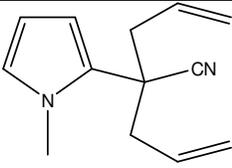
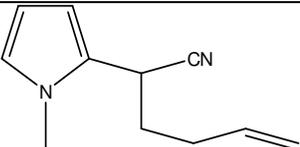
Tabla II.1. Rendimientos obtenidos en la formación del 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo.

Al realizar la reacción se obtiene un subproducto en gran proporción, un sólido café, el cual no se caracterizó debido a su pobre solubilidad en disolventes orgánicos, incluso en agua; de acuerdo con Herz ^[18], que realizó la misma reacción de desplazamiento (el rendimiento reportado fue del 9%), describe la obtención del mismo subproducto, llegando a la conclusión de que es el producto de hidrólisis parcial del acetonitrilpirrol (**45**), esto es congruente con los resultados aquí obtenidos, pues al usar una mayor cantidad de agua, la hidrólisis se vera favorecida, de igual manera al prolongar el tiempo de reacción.

El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, el compuesto no presenta señal en UV, por lo que se usa una disolución reveladora de vainillina; al revelarse presenta una coloración rojo intenso. El compuesto puro es un aceite translucido.

II.3. Alquilaciones

Con la finalidad de conocer la reactividad del carbanión del acetonitrilpirrol para realizar el estudio sintético de la nicotina, se utilizaron diversos agentes alquilantes, así como también se aplicaron varias metodologías.

Agente Alquilante	Compuesto Obtenido	Método A	Método B	Método C	Método D
Yodometano		17%	22%	59%	No se realizó.
		-----	10%	9%	
3-cloro-1,1-dietoxipropano	-----	-----	-----	-----	
Bromuro de Alilo		10%	16%	46%	74%
		-----	3%	5%	9%
2-metiloxirano	-----	-----	-----	-----	No se realizó
4-bromobut-1-eno		-----	-----	20%	39%

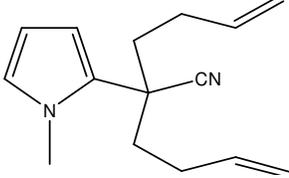
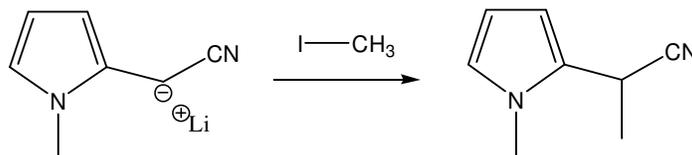
		-----	-----	12%	5%
Acrilonitrilo	-----	-----	-----	-----	No se realizó

Tabla II.2. Resultados de las alquilaciones realizadas.

II.3.1. Agentes Alquilantes.

II.3.1.1. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo. (48)



La alquilación con este reactivo muestra los rendimientos más altos, esto se atribuye a la alta reactividad del agente alquilante, pues la molécula no se encuentra impedida de manera estérica para que se lleve a cabo el ataque nucleofílico por parte del carbanión, y la mayor razón, es que la molécula de yodometano, se encuentra altamente polarizada, lo cual convierte al carbono unido a éste, en un carbono sumamente electrofílico. Debido al exceso de LDA utilizado para la formación del carbanión, y al uso de 2 equivalentes de agente alquilante se obtuvo como subproducto el 2-metil-2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo (49).

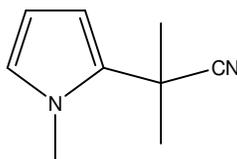
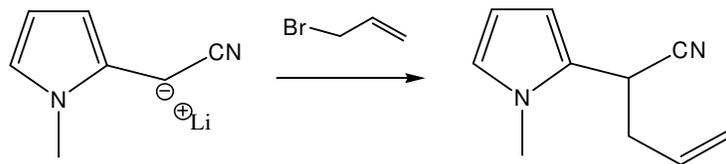


Figura II.2. Producto de dialquilación (49).

El producto de monoalquilación y dialquilación son aceites amarillos; ambos con coloración rojiza al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

II.3.1.2. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo. (50)



Esta reacción presenta menores rendimientos comparada con el uso de yodometano, esto se debe a que la cadena carbonada es mas larga, lo cual representa un efecto estérico en el ataque nucleofílico (S_N2), y el grupo saliente, bromuro, es un buen grupo saliente, pero peor en comparación con el yoduro del yodometano. Pero la principal razón es que el carbono donde se lleva el ataque, es menos electrofílico que el del yodometano, pues la cadena de carbonos adyacentes a este, ejerce un efecto inductivo.

También se obtiene el producto de dialquilación 2-alil-2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo (**51**) debido al exceso de LDA (1.2 equivalentes) y del bromuro de alilo (2 equivalentes).

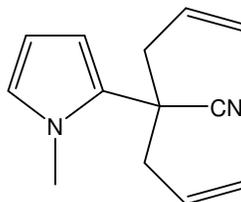
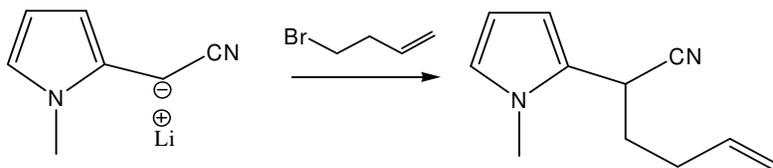


Figura II.3. Producto de dialquilación (**51**)

El producto de monoalquilación y dialquilación, son aceites de coloración amarilla y translúcida respectivamente; ambos con coloración naranja intensa al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

II.3.1.3. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo. (52)



Presenta los rendimientos más bajos, comparado con en el uso de yodometano y bromuro de alilo. Esto se atribuye a efectos estéricos, y a la disminución de la electrofilia del carbono unido al bromo, debido al efecto inductivo de carbonos adyacentes a éste.

Cuando el agente alquilante es alílico, al realizar el ataque nucleofílico, el estado de transición se estabiliza por resonancia a través de la conjugación con los orbitales p del enlace π . Esta estabilización disminuye la energía del estado de transición y por tanto la energía de activación.

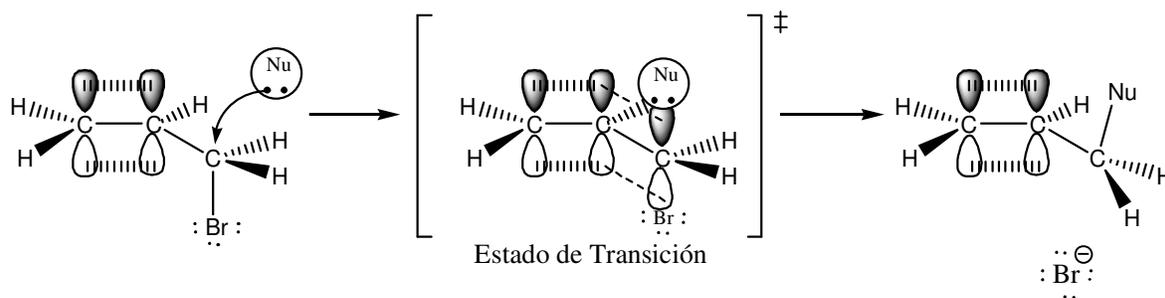


Figura II.4. Estabilización del estado de transición con el bromuro de alilo.

Y como se observa, al usar 4-bromobut-1-eno, el estado de transición no puede ser estabilizado por resonancia de los orbitales p del enlace π , pues existe un carbono sp^3 que lo impide.

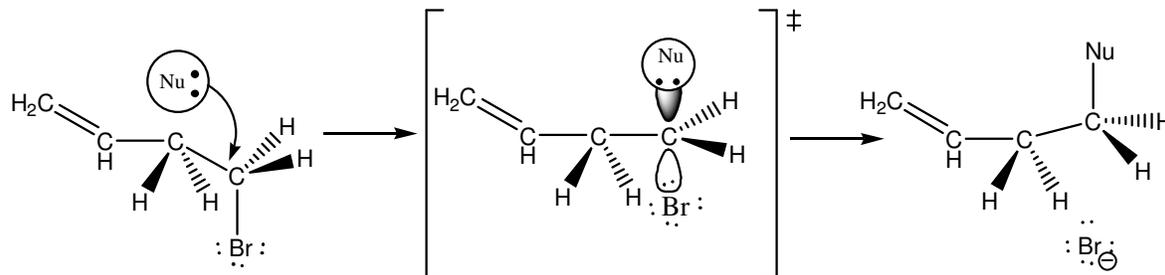


Figura II.5. Estado de transición no estabilizado con el 4-bromobut-1-eno.

Con el uso de este agente alquilante, se obtiene el producto de dialquilación 2-(but-3-enil)-2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo (**53**), debido al exceso de LDA (1.2 equivalentes) y agente alquilante (2 equivalentes).

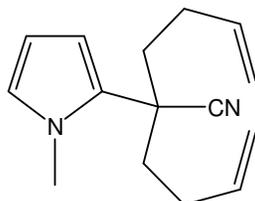


Figura II.6.Producto de dialquilación (**53**).

El producto de monoalquilación y dialquilación, son aceites de coloración amarilla y translúcida respectivamente; ambos con coloración morada de baja intensidad al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

II.3.1.4. Alquilación con 3-cloro-1,1-dietoxipropano.

No se obtuvo el compuesto deseado debido a que el acetal usado para la alquilación es más voluminosos que los otros agentes ya mencionados, por lo que representa un impedimento estérico mayor al tratar la sustitución nucleofílica bimolecular. Otra razón es el grupo saliente, cloruro, que no es tan bueno como bromuro o yoduro, por lo que se modificó la técnica usada, añadiéndose una pequeña cantidad de yoduro de litio, para intentar el intercambio de yodo por cloro en el acetal, pero no se observaron resultados favorables, pues en todos los intentos se recuperaba de un 90% a 95% de materia prima usada.

II.3.1.5. Alquilación con 2-metiloxirano.

No se obtiene el producto deseado, se recupera de un 90 a 95% de la materia prima usada, en el entendido que la reacción del carbanión con el 2-metiloxirano, supone el ataque nucleofílico en el carbono primario y considerando la teoría ácido-base duro-blando, el carbanión es una base blanda, debido a que el radio iónico del carbanión es grande y su estado de oxidación es bajo; mientras que la alta electronegatividad del oxígeno hace que la densidad electrónica del enlace

C-O se concentre en el oxígeno del oxirano, haciendo que el radio atómico del carbono se contraiga y en consecuencia la acidez del carbono secundario es ligeramente dura, por esta razón la reacción con 2-metiloxirano no procede.

Los carbonos donde se lleva el ataque nucleofílico en el 2-metiloxirano, bromuro de alilo y 4-bromobut-1-eno, se consideran ácidos blandos debido a que poseen electronegatividad baja y un estado de oxidación bajo.

II.3.1.6. Alquilación con acrilonitrilo.

Con el uso de acrilonitrilo como agente alquilante, no se obtuvo el producto deseado, al realizar la reacción.

El fallo de esta reacción se atribuye a la posible polimerización del acrilonitrilo al ser atacado por el carbanión. De la reacción, el producto obtenido es un sólido viscoso, el cual es caracterizado por RMN-¹H, el espectro no se pudo interpretar debido a la gran cantidad de señales, y al tratar de ser purificado por cromatografía en columna, el compuesto no eluye con una mezcla de disolventes, sólo con diclorometano al 100%, y no se logró separación alguna.

II.3.2. Métodos Usados

Como se observa en la tabla **II.2** de resultados, se usaron 4 métodos de alquilación, los métodos A, B, y C y D, que consisten en:

- Método A: temperatura de alquilación -78 °C, de 3 horas de reacción.
- Método B: temperatura de alquilación de 0°C a t.a., 24 horas de reacción.
- Método C: temperatura de alquilación de 0°C a t.a., 24 horas de reacción, uso de 0.56 mmol de hexametilfosforamida (HMPA) como codisolvente.
- Método D: temperatura de alquilación de 0°C a ta., 24 horas de reacción, uso de 8.62 mmol de HMPA como codisolvente.

Al aplicar el método A, en general se obtienen bajos o nulos rendimientos en las reacciones realizadas, incluso con el uso de yodometano, que como ya se ha mencionado, es un agente sumamente reactivo; lo cual nos llevó a pensar que la formación del carbanión del acetonitrilpirrol, no se lleva a cabo de manera

satisfactoria en este medio, o que las condiciones no permiten el ataque del carbanión formado, pues este es sumamente estable, debido a la resonancia del par electrónico libre con el anillo de pirrol y el grupo nitrilo, y a la presencia del ion litio. Este método solo permitió la obtención de los productos de alquilación con yodometano y bromuro de alilo.

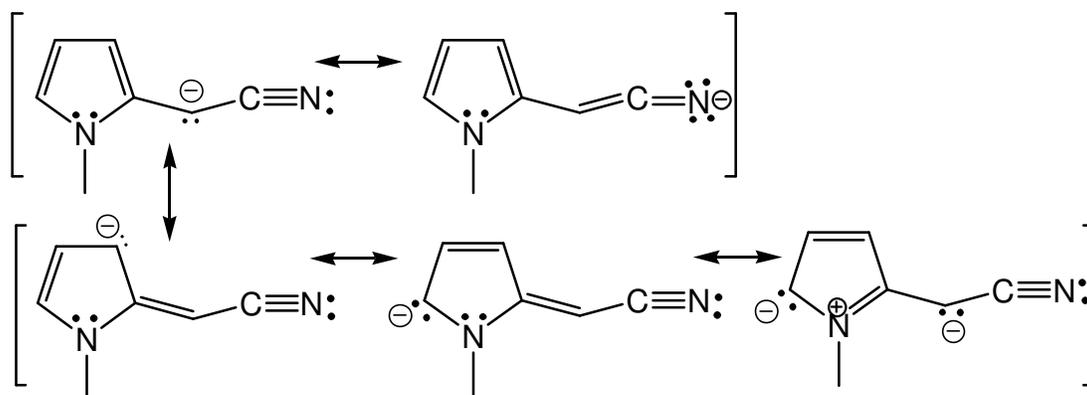


Figura II.7. Estabilización del carbanión formado.

Debido a esto, las alquilaciones se intentaron a una temperatura y tiempo mayor con el uso del método B, esto para inducir a la mejor formación del carbanión, y llevar a cabo una alquilación de manera más eficiente. Como se observa, sólo se obtienen de nueva cuenta los productos con el uso de yodometano y bromuro de alilo como agentes alquilantes, y los rendimientos son mejorados mínimamente; con este método se obtienen los productos de dialquilación con el uso de yodometano y bromuro de alilo.

Dada la situación anterior, se cree que las condiciones del método B, siguen siendo inadecuadas para la formación del carbanión y su ataque nucleofílico al agente alquilante; para mejorar esto, no se aumenta la temperatura de reacción, debido a la posible inestabilidad del carbanión, en cambio se agregó un codisolvente, HMPA.

El HMPA, es un disolvente de elevada polaridad, y solvata de manera efectiva a cationes.

La adición de este codisolvente, eleva los rendimientos de bajos a moderados al realizar alquilaciones con yodometano y bromuro de alilo, y permite la obtención

del producto de monoalquilación y dialquilación al usar 4-bromobut-1-eno como agente alquilante. El HMPA cumple dos funciones en el medio de reacción, la primera, es romper los dímeros de LDA presentes, pues es capaz de tetrasolvatar al catión Li^+ , permitiendo una desprotonación más efectiva del acetónitrilpirrol; y en segundo lugar, ya formado el anión, mantiene solvatado al contraion Li^+ , lo que vuelve al carbanión una especie más reactiva, y facilita el ataque nucleofílico, pues es posible que con el uso de los métodos A y B, el carbanión no sólo esté estabilizado por su contraion, sino que forme parte de una especie dimérica de LDA.

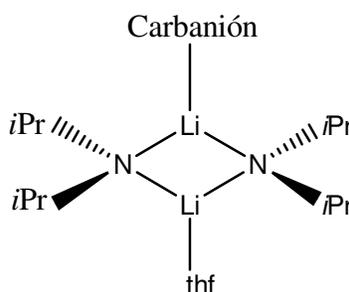


Figura II.8. Carbani3n estabilizado por d3mero de LDA.

Las alquilaciones con el 3-cloro-1,1-dietoxipropano, el 2-metiloxirano, no se lograron con el uso del codisolvente, es posible que las condiciones continúen siendo inadecuadas para llevar la reacción, y queda comprobada la baja nucleofilia del carbanión en el medio de reacción, por lo que en un futuro, estas reacciones pueden intentarse con otros codisolventes de elevada polaridad, como dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfoxido (DMSO).

Por el método de alquilación C, se lograron obtener 2 compuestos con rendimientos moderados, que cumplen claramente con el objetivo de este trabajo, que es el de obtener compuestos intermediarios en la formación de la nicotina, los productos de monoalquilación con bromuro de alilo y 4-bromobut-1-eno, por lo que el uso del método D, es para mejorar los rendimientos de estos dos productos.

Al usar el método C, se usa una cantidad menor a un equivalente (0.7 eqv.) de HMPA con respecto al pirrol, por lo que es posible que al formar el carbanión

exista una cantidad de moléculas de éste, que se encuentran estabilizadas por su contraion Li^+ , e impida el ataque nucleofílico.

Por esta razón, en el método D se utilizan 10 equivalentes de HMPA con respecto al pirrol. Con este método se observa una mejoría en los rendimientos, pues la alquilación con bromuro de alilo pasa de moderada a buena, y la de 4-bromobut-1-eno, pasa de mala a moderada. Los productos de dialquilación no se encuentran tan favorecidos, debido a que su formación supone un carbanión en un carbono terciario, sin embargo se forman, debido a la estabilización que existe por resonancia con el anillo de pirrol y el nitrilo.

II.4. Aplicación Sintética.

Como se ha mencionado reiteradas veces en este trabajo, los compuestos aquí obtenidos, son posibles intermediarios en la síntesis de nicotina.

Con el uso del compuesto de monoalquilación con 4-bromobut-1-eno, (2-(1-metilpirrol-2-il)hex-5-enonitrilo), se intentó la síntesis de la nicotirina.

Como primer paso se realizó una reducción con DIBAL-H, seguida de una ozonólisis, y posteriormente una ciclación del posible compuesto 1,5-dicarbonílico obtenido con clorhidrato de hidroxilamina.

En la tabla **II.3**, se muestran los resultados obtenidos, y en ninguno de los casos se logró aislar el compuesto deseado.

En el primer intento, se observó la obtención de un líquido traslucido al realizar la reducción con DIBAL-H, este compuesto al ser sometido a ozonólisis, no muestra la coloración azul característica de la reacción, en cambio se formó un sólido viscoso insoluble en el medio de reacción.

En el segundo caso, se obtiene un aceite traslucido de la reducción con DIBAL-H, que al ser sometido a ozonólisis, muestra coloración azul intensa característica de la reacción, posteriormente al ser tratado con clorhidrato de hidroxilamina, se obtiene un sólido amarillo altamente viscoso, que no presenta señales del producto deseado al ser caracterizado por RMN- ^1H .

En el tercer intento, se modificó el disolvente en la ozonólisis, ya que se observó en el intento anterior, que la hidroxilamina era poco soluble en diclorometano, entonces usamos una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH, 1:1. De igual manera se observan resultados favorables al realizar la reacción de ozonólisis (coloración azul), pero al realizar la reacción con clorhidrato de hidroxilamina, se obtiene un sólido amarillo viscoso, que no presenta señales características del producto deseado en RMN-¹H.

La obtención de un sólido viscoso, se atribuye a que el compuesto 1,5-dicarbonílico, es altamente reactivo con la parte pirrólica de otras moléculas en el medio, provocando reacciones de polimerización, debido a esto no es posible aislar el compuesto deseado.

Reducción			Ozonólisis		
DIBAL-H (equiv.)	Tolueno (mL)	T. de Reacción (hrs.)	Disolvente	Tiempo O ₂ , O ₂ /O ₃ , O ₂ . (min)	Hidroxilamina (equiv.)
3	2	0.5	30 mL CH ₂ Cl ₂	5,5,5	2
1	2	0.5	30 mL CH ₂ Cl ₂	1,5,5	2
1	2	0.5	30 mL CH ₂ Cl ₂ :MeO H 1:1	1,5,5	2

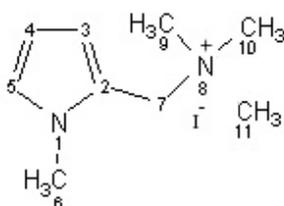
Tabla II.3. Resultados de la reducción y ozonólisis realizada al **2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo**.

II.5. Caracterización Espectroscópica.

Los compuestos obtenidos en este trabajo fueron caracterizados por RMN-¹H y ¹³C, espectroscopia infrarroja (IR), y espectrometría de masas (EM) con el método

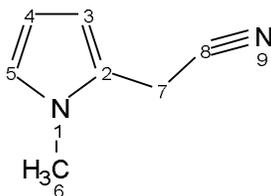
de ionización FAB; como auxiliar para la asignación de las señales de RMN, se realizaron experimentos de correlación COSY ^1H - ^1H , y HSQC. En el Apéndice, se muestran los mecanismos de fragmentación generales de las espectrometrías de masas, y los significados de las abreviaciones utilizadas para asignar la intensidad de las señales en IR y la multiplicidad en RMN.

II.5.1. Yoduro de *N,N,N*-trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio. (44)



Este compuesto sólo se caracterizó por RMN- ^1H . Respecto el anillo se observa una señal en 6.89 ppm (dd) correspondiente al hidrógeno del carbono 5, en 6.4 ppm (dd) una señal del hidrógeno en 4, en 6.2 ppm (dd) una señal del hidrógeno unido al carbono 3; los hidrógenos equivalentes del metilo 6 presentan una señal que integra para 3 en 3.62 ppm (s). De la cadena alquílica se observa una señal que integra para 2 en 4.44 ppm (s) correspondiente a los hidrógenos equivalentes del carbono 7, y finalmente de los 9 hidrógenos equivalentes unidos a los carbonos 9, 10 y 11 se observa una señal en 2.99 ppm (s).

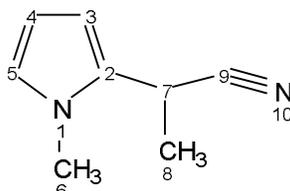
II.5.2. 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo. (45)



Este compuesto sólo se caracterizó por RMN- ^1H . En el espectro se observan señales en 6.67 ppm (dd), 6.16 ppm (dd) y 6.11 ppm (dd), correspondientes a los hidrógenos del anillo de las posiciones 5, 4 y 3, respectivamente. Se observa la

señal de los 3 hidrógenos equivalentes del metilo de la posición 1 en 3.66 ppm (s) y una señal más de los dos hidrógenos de la posición 7 en 3.72 ppm (s).

II.5.3. 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo. (48)



Espectroscopia infrarroja.

En este espectro se observan señales en $2939-2982\text{cm}^{-1}$ del estiramiento C-H de los metilos presentes, y su confirmación en 1389cm^{-1} , de igual manera se observa la vibración entre el nitrógeno del pirrol y el grupo metilo en 1300cm^{-1} . Se observa la tensión y flexión del enlace C-H de los carbonos aromáticos en 3105 y 715cm^{-1} , así como las vibraciones del esqueleto del anillo de pirrol en $1488-1466\text{cm}^{-1}$. Por último se observa la tensión del triple enlace entre nitrógeno y carbono del nitrilo en 2232cm^{-1} .

Enlace	ν (cm^{-1})	Intensidad
C-H saturado	2939-2982	M
-CH ₃	1389	D
N-CH ₃	1300	MI
C-H aromáticos	3105 y 715	MD, I
vibración del anillo aromático	1488-1466	I
C \equiv N	2232	D

Espectrometría de masas.

Se presentan una serie de pérdidas características, que consisten en pérdida del radical H del N-metilo, pérdidas en el anillo de C₂H₂ y C₃H₃, que en combinación con la pérdida de las cadenas alquílicas dan resultado a los fragmentos encontrados.

Este compuesto presenta un ion molecular (**IM**) $[M+1]^+=135$ m/z con un **PB** 134 m/z debido a la pérdida del radical H.

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
135	Ion molecular $[M+1]^+$	15
134	Ion Molecular	100
119	Pérdida del metilo	60
108	Se pierde C_2H_2	6
96	Se pierde C_3H_3	2

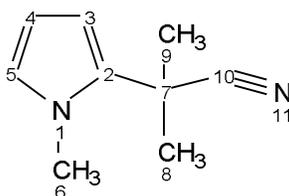
Espectroscopia RMN- 1H

Se observan las señales del anillo de pirrol de los hidrógenos de las posiciones 5, 4, y 3 en 6.63 ppm (s), 6.11 ppm (s), y 6.08 ppm (s) respectivamente; se observa la señal que integra para 3 de los hidrógenos equivalentes del metilo 6 en 3.66 ppm (s). Se observa la señal en 3.89 ppm (q) del hidrógeno de la posición 7, y la señal que integra para 3 de los hidrógenos equivalentes del metilo 8 en 1.17 ppm (d).

Espectroscopia RMN- ^{13}C

En el espectro se observan las siguientes señales para los carbonos sp^3 de la molécula; 17.96, 23.12 y 33.99 ppm correspondientes a los carbonos 8, 7 y 6 respectivamente. Respecto a los carbonos sp^2 del anillo, se observan 4 señales en 107.16, 107.32, 123.63 y 126.44 ppm, correspondientes a los carbonos 3, 4, 5 y 2. Y se observa la señal del carbono sp del grupo CN en 120.29 ppm.

II.5.4. 2-metil-2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo. (49)



Espectroscopia infrarroja.

En este espectro se observan señales en $2940-2987\text{ cm}^{-1}$ del estiramiento C-H de los metilos presentes, y su confirmación en 1388 cm^{-1} , de igual manera se observa la vibración entre el nitrógeno del pirrol y el grupo metilo en 1301 cm^{-1}

Se observa la tensión y flexión del enlace C-H de los carbonos aromáticos en 3107 y 714 cm^{-1} , así como las vibraciones del esqueleto del anillo de pirrol en $1488-1465\text{ cm}^{-1}$. Por último se observa la tensión del triple enlace entre nitrógeno y carbono del nitrilo en 2232 cm^{-1} .

Enlace	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Intensidad
C-H saturado	2940-2987	M
-CH ₃	1388	D
N-CH ₃	1301	MI
C-H aromáticos	3107 y 714	MD, I
vibración del anillo aromático	1488-1465	I
C≡N	2232	D

Espectrometría de masas.

Este compuesto presenta un **IM** $[M+1]^+=149\text{ m/z}$ con un **PB** 148 m/z .

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
149	Ion molecular $[M+1]^+$	24
148	Ion Molecular	100
133	Pérdida de un metilo	84
122	Se pierde C ₂ H ₂	8
107	Se pierde C ₂ H ₂ y un metilo	44

Espectroscopia RMN-¹H

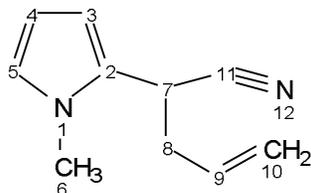
Del anillo se observan las señales respectivas de los hidrógenos de las posiciones 5, 4 y 3 en 6.63 ppm (dd), 6.05 ppm (dd), y 6.02 ppm (dd), y de los hidrógenos equivalentes del metilo de la posición 6 una señal en 3.84 ppm (s). Se observa

una señal que integra para 6 correspondientes a los hidrógenos equivalentes de los metilos 8 y 9 en 6.5 ppm (s).

Espectroscopia RMN-¹³C

Se observan las 3 señales correspondientes a carbonos sp³ en 30.68 y 35.30 ppm correspondientes a los carbonos 6 y 7, y en 27.85 ppm debido a los carbonos 8 y 9. Con respecto a los carbonos sp² 3, 4, 5 y 2 del anillo se observan sus señales respectivas en 106.34, 106.68, 124.94 y 130.72. Y la señal del carbono sp del CN en 123.28.

II.5.5. 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enitrilo. (50)



Espectroscopia Infrarroja.

Se observan todas las señales de los espectros anteriores, la tensión del enlace C-H en 2981-2823 cm⁻¹, la confirmación de metilos y metilenos en 1470 cm⁻¹, y la del metilo en 1370 cm⁻¹, la vibración del nitrógeno del pirrol con grupo metilo en 1295 cm⁻¹, la tensión y flexión del C-H de los carbonos aromáticos en 3105 y 713 cm⁻¹ respectivamente, así como las vibraciones del esqueleto del anillo aromático en 1542-1491 cm⁻¹ y la tensión del triple enlace entre nitrógeno y carbono en 2237 cm⁻¹.

Se observan las señales debidas a los carbonos no saturados de la cadena alquílica; la tensión de C-H en 3081 cm⁻¹, la flexión fuera del plano simétrica y asimétrica de los hidrógenos con respecto al grupo C=C en 994 y 924 cm⁻¹, y la tensión del C=C con respecto los hidrógenos enlazados en 1643 cm⁻¹.

Enlace	ν (cm ⁻¹)	Intensidad
C-H saturado	2981-2923	M
-CH ₂ , -CH ₃	1470, 1370	M, D
N-CH ₃	1295	I
C-H aromáticos	3105 y 713	MD, MI
vibración del anillo aromático	1491-1460	I
C≡N	2232	M
C-H insaturado	3081	D
C=C-H ₂	994 y 924	I, I
C=C-H ₂ sobretono	1857	D
C=C-H ₂	1643	M

Espectrometría de masas.

Este compuesto presenta un **IM** [M+1]⁺=161 m/z con un **PB** de 119 m/z debido a la pérdida de la cadena alílica.

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
161	Ion molecular [M+1] ⁺	18
160	Ion molecular	52
134	Pérdida de C ₂ H ₂	30
119	Se pierde la cadena alílica	100
81	Se pierde toda la cadena en C-2	40
55	Se pierde C ₂ H ₂ en el 1-metil pirrol	74

Espectroscopia RMN-¹H

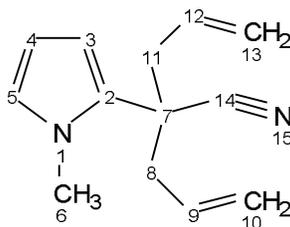
Las señales de los hidrógenos del anillo en las posiciones 5, 4, y 3 se observan en 6.64 ppm (dd), 6.13 ppm (dd) y 6.08 ppm (dd), respectivamente, y se observa una señal que integra para 3 hidrógenos, debido a los hidrógenos equivalentes del metilo de la posición 1, en 3.65 ppm (s). De la cadena alifática se observa el hidrógeno de la posición 7 en 3.85 ppm (dd), los hidrógenos de la posición 8 son diastereotópicos, por lo que aparecen dos señales, una en 2.72 ppm (dddt) y otra

en 2.67 (dddt), no se cuentan con elementos para asignar cada una de las señales con el hidrógeno correspondiente. De la posición 9 se observa la señal del hidrógeno en 5.89 ppm (ddt); y en 10.14 ppm (td) se observa una señal de los 2 hidrógenos de la posición 10, en este caso se esperaban 2 señales debido a la no equivalencia de estos protones, pero la poca diferencia en el desplazamiento resultan en una señal con bandas anchas debido a la superposición de las dos señales.

Espectroscopia RMN-¹³C

Presenta señales de carbonos sp³ en 29.78, 33.98, 37.13 ppm correspondientes a los carbonos 7, 6 y 8; los carbonos sp² 3, 4, 5, 2 del anillo aromático presentan señales en 107.42, 108.06, 123.58 y 124.86 ppm, y de los carbonos sp² 10 y 9 de la cadena alifática en 119.09 y 132.75 ppm. Finalmente presenta la señal del carbono sp³ del nitrilo en 119.09 ppm.

II.5.6. 2-alil-2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo. (51)



Espectroscopia Infrarroja

Se observa la tensión de C-H de carbonos insaturados en 2981-2953 cm⁻¹, solo se observa la confirmación para el metilo en 1361 cm⁻¹, ya que las señales de vibración C=C del esqueleto del anillo en 1489-1414 cm⁻¹, tapan las señales de confirmación de -CH₂; se observa la vibración entre N-CH₃ en 1300 cm⁻¹, los estiramientos y flexiones de los C-H aromáticos en 3106 y 716 cm⁻¹; los estiramientos C-H de los carbonos insaturados en 3080 cm⁻¹, las flexiones simétricas y asimétricas de los hidrógenos en C=CH₂ en 995 y 923 cm⁻¹, con un

sobretono en 1856 cm^{-1} ; el estiramiento C=C en C=CH₂ se observa en 1641 cm^{-1} , y por último el estiramiento del triple enlace en el nitrilo en 2233 cm^{-1} .

Enlace	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Intensidad
C-H saturado	2981-2953	M
-CH ₃	1361	D
N-CH ₃	1300	I
C-H aromáticos	3106 y 716	D, MI
vibración del anillo aromático	1484y 1414	I
C≡N	2233	D
C-H insaturado	3080	D
C=C-H ₂	993 y 923	MI, MI
C=C-H ₂ sobretono	1856	D
C=C-H ₂	1641	M

Espectrometría de masas.

Este compuesto presenta un **IM** $[M+1]^+=201\text{ m/z}$ con un **PB** 55 m/z debido a la pérdida de la sustitución en 2 del pirrol y la pérdida de C₂H₂ del anillo.

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
201	Ion molecular $[M+1]^+$	2
149	Pérdida de C ₂ H ₂ grupo CN	60
119	Pérdida de las 2 cadenas alílicas	16
95	Se pierden los dos grupos alilo y el ciano.	44
80	Pérdida de toda la cadena en C-2 del anillo	48
55	Pérdida de toda la cadena en C-2 del anillo y C ₂ H ₂	100

Espectroscopia RMN-¹H

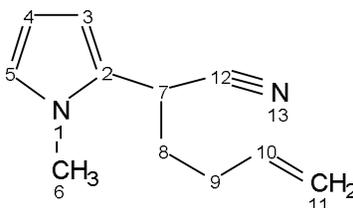
Los hidrógenos del anillo en las posiciones 5, 4 y 3 presentan sus señales respectivas en 6.62 ppm (dd), 6.07 ppm (dd) y 6.03 ppm (dd), se observa una señal que integra para 3 debido a los hidrógenos equivalentes del metilo de la

posición 1 en 3.84 ppm (s). Por parte de la sustitución del pirrol, se observa una señal de los 2 hidrógenos equivalentes de las posiciones 9 y 12 en 5.72 ppm (ddt); las posiciones 10 y 13 son equivalentes, pero los hidrógenos de 10 son diasterotópicos de igual manera los de 13, y la diferencia de desplazamiento entre hidrógenos diasterotópicos es mínima por lo que se observa una sola señal para los 4 hidrógenos en 5.21 ppm (m). En 2.77 ppm (ddt) se observa una señal que integra para 2, correspondiente a los hidrógenos equivalentes de la posición 8 y 11 y en 2.70 ppm (ddt) los otros 2 hidrógenos diasterotópicos de las posiciones 8 y 11.

Espectroscopia RMN-¹³C

Presenta diversas señales debido a carbonos sp³; de los carbonos 6 y 7 en 35.78 y 39.83 ppm respectivamente, y debido a los carbonos equivalentes 8 y 11 en 41.22 ppm. De los carbonos sp² 4, 3, 5 y 2 del anillo presentan señales en 106.77, 108.89, 125.09 y 127.21 ppm respectivamente, y de las cadenas alifáticas en 120.33 ppm debido a los carbonos equivalentes 10 y 13; en 131.41 ppm de los carbonos equivalentes 9 y 12; finalmente el carbono sp 14 de la molécula, presenta una señal en 121.90 ppm.

II.5.7. 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo. (52)



Espectroscopia Infrarroja

Se observa el estiramiento C-H de carbonos insaturados en 2936 cm⁻¹, con la confirmación de metilo en 1370 cm⁻¹; se observa la tensión N-CH₃ en 1299 cm⁻¹, de igual manera la tensión y flexión de C-H aromáticos en 3105 y 712 cm⁻¹, el estiramiento C-H del carbono insaturado de la cadena alquílica en 3078 cm⁻¹; las

flexiones simétricas y asimétricas fuera del plano de los hidrógenos en C=CH₂ a 995 y 916 cm⁻¹, así como la tensión C=C en C=CH₂ a 1641 cm⁻¹, y debido a la presencia del nitrilo una señal debido al estiramiento del triple enlace en 2237 cm⁻¹.

Enlace	ν (cm ⁻¹)	Intensidad
C-H saturado	2936	I
-CH ₃	1370	MD
N-CH ₃	1299	I
C-H aromáticos	3105 y 712	D, MI
vibración del anillo aromático	1490-1417	I
C≡N	2237	D
C-H insaturado	3078	D
C=C-H ₂	995 y 916	M, I
C=C-H ₂ sobretono	1842	MD
C=C-H ₂	1641	M

Espectrometría de masas.

Este compuesto presenta un **IM** [M+1]⁺=175 m/z con un **PB** 55 m/z debido a la pérdida de la sustitución en 2 del pirrol y la pérdida de C₂H₂ del anillo.

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
175	Ion molecular [M+1] ⁺	7
174	Ion molecular	19
149	Pérdida del ciano	38
136	Se pierde C ₃ H ₃	28
119	Pérdida de la cadena buténica.	42
81	Pérdida de toda la cadena en C-2 del pirrol	57
55	Pérdida de toda la cadena en C-2 del pirrol y de C ₂ H ₂	100

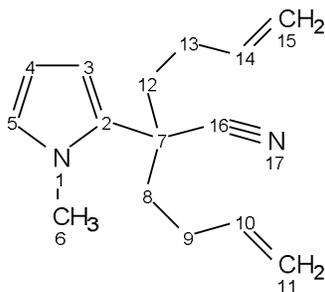
Espectroscopia RMN-¹H

Se observan las señales de los hidrógenos del anillo de pirrol de las posiciones 5, 4 y 3 en 6.61 ppm (dd), 6.11 ppm (dd) y 6.08 ppm (dd), y una señal que integra para 3 de los hidrógenos del metilo de la posición 6 en 3.64 ppm (s). Con respecto a la parte alifática, se observa la señal del hidrógeno de la posición 7 en 3.82 ppm (dd); los hidrógenos no equivalentes de la posición 8 se muestran en 2.12 ppm (dddd) y 2.00 ppm (dddd). La señal correspondiente a los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 9 se aprecian en 2.36 ppm (m) y 2.27 (m). En 5.79 ppm (ddt), se observa la señal del hidrógeno en la posición 10; de los hidrógenos diasterotópicos de la posición 11, se observa una señal con picos no bien definidos en 5.11 ppm (m), se esperaban 2 señales, pero la diferencia de desplazamientos no se aprecia.

Espectroscopia RMN-¹³C

Se observan las señales de los carbonos sp³ 7, 9, 8 y 6 en 28.23, 30.97, 31.22 y 33.97 ppm respectivamente; de los carbonos 3, 4, 5 y 2 sp² del anillo se observan las señales en 107.41, 108.00, 123.54 y 125.23 ppm; de los carbonos sp² de la cadena se observa una señal en 116.88 ppm del carbono 11 y en 135.99 ppm del carbono 10. Finalmente la señal correspondiente al carbono sp³ del nitrilo en 119.46 ppm

II.5.8. 2-(but-3-enil)-2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo. (53)



Espectroscopia Infrarroja

Presenta las señales de tensión C-H de 2975-2935 cm^{-1} , y la confirmación del metilo en 1362 cm^{-1} , así como la tensión entre N-CH₃ a 1294 cm^{-1} ; se observa la tensión y flexión de C-H aromáticos en 3105 y 713 cm^{-1} respectivamente: el espectro presenta señales debido a los carbonos insaturados de la cadena alquílica, tensión C-H en 3078 cm^{-1} , las flexiones simétricas y asimétricas fuera del plano de los hidrógenos en C=CH₂ en 995 y 913 cm^{-1} , la tensión C=C en C=CH₂ a 1691 cm^{-1} y la tensión carbono nitrógeno triple enlace en 2232 cm^{-1} .

Enlace	ν (cm^{-1})	Intensidad
C-H saturado	2975-2933	I
-CH ₃	1361	D
N-CH ₃	1294	I
C-H aromáticos	3105 y 715	D, MI
vibración del anillo aromático	1484-1414	I
C≡N	2232	D
C-H insaturado	3078	M
C=C-H ₂	995 y 913	M, MI
C=C-H ₂ sobretono	1836	MD
C=C-H ₂	1641	I

Espectrometría de masas.

Este compuesto presenta un **IM** $[M+1]^+=229$ m/z con un **PB** 55 m/z debido a la pérdida de la sustitución en 2 del pirrol y la pérdida de C₂H₂ del anillo.

m/z	Señal	Abundancia Relativa %
229	Ion molecular $[M+1]^+$	21
228	Ion molecular	17
202	Pérdida de ciano	21
173	Pérdida de la cadena buténica	40
147	Pérdida del ciano y de una cadena buténica.	36
55	Pérdida de la cadena en C-2 del pirrol y C ₂ H ₂	100

Espectroscopia RMN-¹H

Se observan las señales de los hidrógenos del anillo de pirrol de las posiciones 5, 4 y 3 en 6.59 ppm (dd), 6.08 ppm (dd) y 6.06 ppm (dd), se observa la señal que integra para 3 de los hidrógenos equivalentes del metilo de la posición 6 en 3.77 ppm (s); por parte de la cadena alifática se observa una señal en 2.05 ppm (ddd) que corresponde a los 4 hidrógenos de las posiciones 8 y 12, en 2.15 ppm (m) se observa la señal correspondiente a los 4 hidrógenos de las posiciones equivalentes 9 y 13; de las posiciones equivalentes 10 y 14 se observa una señal que integra para dos en 5.77 ppm (ddt); en 5.04 ppm (ddt) y 4.99 ppm (ddt) se observan las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 11 y 15, son dos señales debido a que en cada posición existen dos hidrógenos diastereotópicos.

Espectroscopia RMN-¹³C

Presenta diversas señales debido a carbonos sp^3 ; de los carbonos 6 y 7 en 35.80 y 40.96 ppm respectivamente, y debido a los carbonos equivalentes 9 y 13 en 29.04 ppm. De los carbonos sp^2 3, 4, 5 y 2 del anillo, se observan señales en 106.73, 109.26, 125.09 y 127.18 ppm, y de las cadenas alifáticas en 115.54 ppm debido a los carbonos equivalentes 11 y 15; en 136.55 ppm de los carbonos equivalentes 10 y 14; finalmente el carbono sp número 16 de la molécula presenta una señal en 121.97 ppm.

CAPÍTULO III



Sección experimental

Sección experimental

Las purificaciones realizadas, se llevaron a cabo por cromatografía flash ^[19], con 6 pulgadas de sílice Merck 60 (230-400 mesh), y una columna con un diámetro interno de un centímetro. Todos los disolventes usados para las purificaciones y extracciones fueron previamente destilados. Todas las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina y reveladas en vainillina, debido a la ausencia de señal con luz UV. Todas las materias primas utilizadas se adquirieron de la compañía Aldrich, con excepción del hexano adquirido con Merck.

III.1. Equipos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FITR 1605. Las determinaciones se realizaron en película líquida, usando cloroformo. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 400 Autosuitable ^{13}C - ^{31}P , ^1H - ^{19}F empleando una frecuencia de 400 MHz para ^1H y 100.52 MHz para ^{13}C , utilizando como referencia interna TMS. Como disolvente se empleó CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están expresadas en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas se realizaron en un equipo Thermo-Electron, modelo DFS (Double Focus Sector), con un analizador másico de Doble sector (magnético y eléctrico, geometría inversa), mediante la técnica de ionización FAB, con un bombardeo de iones de Cesio y detección de iones positivos.

III.2 Síntesis de yoduro de N,N,N-trimetil(1-metil-pirrol-2-il)metanamonio.(44)

En un matraz bola provisto de agitador magnético, se colocó 5.03 g (61.6 mmol) de clorhidrato de dimetilamina disueltos en 4.72 (61.6 mmol) mL de formalina al 36% en masa, se agregó gota a gota 5.47 mL (61.6 mmol) de N-metilpirrol en un lapso de 8 minutos; la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas,

posterior a este tiempo, la mezcla adoptó una coloración rosa, se colocó en un baño de hielo durante 30 minutos, y se adicionaron 12.4 mL de una disolución de hidróxido de sodio (en agua al 25%); se tomó el pH de la mezcla de reacción con papel pH, el cual fue de 8.

Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (5x30 mL), la fase orgánica colectada se secó con sulfato de sodio, se decantó y se eliminó el disolvente con ayuda de un rotavapor.

El sólido obtenido, se disolvió en 30 mL de etanol absoluto, y se adicionó 15 mL de yoduro de metilo (246.4 mmol), la mezcla se mantuvo en agitación durante 20 minutos, posteriormente la mezcla se enfrió con un baño de hielo durante 30 minutos.

Aparece un precipitado blanco, el cual se filtra a sequedad, se lava con hexano (5x5 mL), al realizar estos lavados aparece precipitado en las aguas madres, el cual se vuelve a filtrar y se une con el producto anteriormente obtenido. Ya seco el producto, se almacenó en refrigeración; con el tiempo el polvo obtenido cambió de color blanco a rosa, en un lapso de 1 mes, y en un tiempo más prolongado (3 meses) se observó coloración negra. El rendimiento obtenido fue del 91%.

III.3. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo. (45)

En un matraz bola provisto de agitador magnético, se colocó 1 g de la sal de amonio (**28**) (3.6 mmol), y se disolvió en 5 mL de agua destilada; a esta mezcla se agregó gota a gota en un lapso de 5 minutos, una disolución de 0.46 g (7.2 mmol) de cianuro de potasio en 5 mL de agua.

La mezcla de reacción se colocó en calentamiento a reflujo a 120 °C (con ayuda de un baño de arena) durante 2 horas. El crudo de reacción no presentó coloración y se observó la presencia de un sólido insoluble en agua y la mayoría de disolventes orgánicos disponibles (metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, hexano, benceno) con excepción de cloruro de metileno, por lo que se retiró mediante filtración.

El compuesto se purificó con cromatografía en columna, utilizando 7 pulgadas de sílice y un sistema de elusión a gradiente, el cual consistió en hexano 200 mL, Hexano:Acetato de Etilo 99:1 200 mL, hexano:acetato de Etilo 98:2 200 mL, y Hexano:Acetato de Etilo 97:3 400 mL. El producto es un aceite translucido, que cambia de coloración paulatinamente a café, en un lapso aproximado de 2 semanas. Se obtuvo un rendimiento del 36%. Este compuesto presenta una coloración rojo muy intenso al ser revelado con vainillina en una placa cromatográfica. El pirrol se almacenó en refrigeración.

III.4. Alquilaciones.

III.4.1. Método A.

En un matraz redondo de 20 mL, provisto de agitador magnético, se colocaron en atmósfera de nitrógeno de alta pureza (99.9%), 2 mL de tetrahidrofurano seco, y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C con ayuda de un baño de hielo seco-acetona durante 5 minutos. A este disolvente, se le adicionó 0.18 mL (1.3 mmol) de diisopropilamina seca, y enseguida 0.5 mL (1 mmol) de una disolución hexánica 2M de n-butillitio, en un lapso de 5 minutos. La temperatura se mantuvo en -78°C , y se dejó reaccionar la mezcla durante 15 minutos; transcurrido este tiempo, se agregó gota a gota 0.1 g (0.83 mmol) del acetonitrilpirrol (**45**) seco disuelto en 1 mL de tetrahidrofurano, en un lapso de 5 minutos. La disolución adquirió una coloración púrpura. La mezcla, se mantuvo en agitación y a la temperatura antes mencionada durante treinta minutos, posteriormente se adicionó gota a gota el agente alquilante (1.66 mmol) disuelto en 1 mL de tetrahidrofurano; se observó un cambio de coloración, de púrpura a amarillo. La temperatura se mantuvo en -78°C , permaneciendo la agitación 3 horas mas; se finalizó la reacción con la adición de 10 mL agua destilada.

III.4.2. Método B.

Se siguió exactamente el método “B” de alquilación, pero con algunas diferencias; la temperatura de la reacción no fue inicialmente de -78°C (baño hielo seco-acetona), en su lugar se trabajó con una temperatura de $0-5^{\circ}\text{C}$ (baño de hielo-agua) hasta la adición del agente alquilante, posteriormente se aumentó la temperatura de 0°C a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 24 horas.

III.4.3. Método C.

Se siguió el método B de alquilación, excepto que al nitrilo (**45**) disuelto en tetrahidrofurano se le agregó 0.1 g (0.56 mmol) de hexametilfosforamida (HMPA).

III.4.4. Método D.

Se siguió el método C, con la diferencia de usar 1.545 g (8.62 mmol) de HMPA.

III.4.5. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo. (48)

Se preparó utilizando los métodos “A”, “B” y “C” de alquilación, empleando como agente alquilante yoduro de metilo.

El crudo de reacción obtenido, se extrajo con acetato de etilo (5x20 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente con ayuda de un rotavapor. En caso de usar el método C, el crudo resultante se volvió a disolver en 100mL de una mezcla de hexano:éter etílico 1:1, y se extrajo con agua destilada (5x 30 mL), la fase etérea se secó con cloruro de calcio, y se evaporó el disolvente con ayuda de un rotavapor.

El producto se purificó por cromatografía en columna, se usó como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 95:5. Obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 17%, 22%, y 59% respectivamente. El producto presenta coloración roja al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

III.4.6. Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-pirrol-2-il)propanonitrilo. (49)

Se preparó utilizando los métodos de alquilación “B” y “C”, empleando como agente alquilante yoduro de metilo. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (5x20 mL), se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente con ayuda de un rotavapor.

Usando el método “C”, el producto se disuelve en 100 mL de un mezcla de hexano:éter etílico, y se extrajo con agua destilada (5x30 mL), la fase etérea es secada con cloruro de calcio, y se eliminó el disolvente con ayuda de un rotavapor. Se purificó el producto por cromatografía en columna, usando hexano:acetato de etilo 99:1 como eluyente, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 10% y 14% respectivamente. El producto presentó coloración roja al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

III.4.7. Alquilación con acetal 3-cloro-1,1-dietoxipropano.

Se intentó la síntesis utilizando los métodos “A”, “B” y “C”, usando como agente alquilante 3-cloro-1,1-dietoxipropano; se realizó un modificación en los métodos de alquilación usados, pues se agregó 0.01 g (0.07 mmol) de yoduro de litio al acetal disuelto en tetrahidrofurano.

El crudo de reacción presentó una coloración rosa, el cual se extrajo con acetato de etilo (5x20mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó con ayuda de un rotavapor. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna y se recuperó el 90% de la materia prima utilizada.

III.4.8. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo. (50)

Se realizó la síntesis del compuesto a través de los métodos de alquilación “A”, “B”, “C” y “D”, usando como agente alquilante bromuro de alilo.

El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (5x20 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó con un rotavapor. Cuando se usaron los métodos “C” y “D”, el crudo se disolvió en 100 mL de hexano:éter

etílico, se lavó con agua destilada (5x30 mL), la fase etérea se secó con cloruro de calcio, y el disolvente se eliminó a vacío.

El producto se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 99:1. Se obtuvo un aceite amarillo con rendimientos del 10%, 16%, 46% y 74% respectivamente. El producto presentó coloración naranja intensa al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

III.4.9. Síntesis de 2-alil-2-(1-metil-pirrol-2-il)pent-4-enonitrilo. (51)

Se obtuvo el compuesto a través de los métodos sintéticos “B”, “C”, y “D”, usando como agente alquilante bromuro de alilo. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (5x20 mL), la fase orgánica se seco con sulfato de sodio, y el disolvente se retiró a vacío.

Cuando se usaron los métodos “C” y “D” el crudo se redisolvió en 100 mL de Hexano:Acetato de etilo 1:1, se lavó con agua destilada (5x30 mL), la fase etérea se secó con cloruro de calcio, y el disolvente se evaporó al vacío.

El producto se purificó con columna cromatográfica, eluyendola con hexano. Se obtuvo un aceite incoloro, con un rendimiento del 3%, 5%, 9% respectivamente. El producto presentó coloración naranja intenso al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

III.4.10. Síntesis de 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo. (52)

Se obtuvo mediante los métodos “C” y “D” antes descritos, se usó 4-bromobut-1-eno como agente alquilante. Al crudo de reacción se le realizó una extracción con acetato de etilo (5x 20 mL), se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente con un rotavapor. Fue necesario disolver el crudo de reacción después de la extracción, en 100 mL de hexano:éter etílico y extraer con agua destilada (5x30 mL), se secó la fase etérea con cloruro de calcio, se eliminó el disolvente con ayuda de vacío.

Se purificó el producto mediante una columna cromatográfica, usando como eluyente 200 mL de hexano y posteriormente una mezcla de hexano:acetato de

etilo 99:1 hasta la obtención del compuesto, el cual es un aceite de coloración amarilla. Se obtuvieron rendimientos del 20% y 39% respectivamente. El producto presentó un color morado de baja intensidad al revelarse con vainillina en una placa cromatográfica.

III.4.11. Síntesis de 2-(but-3-enil)-2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo. (53)

Se obtuvo con los métodos de alquilación descritos "C" y "D", usando 4-bromobut-1-eno como agente alquilante. Se extrajo el crudo de reacción con acetato de etilo (5x20 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó con ayuda de un rotavapor; el crudo obtenido se disolvió con 100 mL de una mezcla de hexano:éter etílico 1:1, la fase etérea se secó con cloruro de calcio, el disolvente se evaporó con ayuda de vacío. El producto se purificó con ayuda de una columna cromatográfica, usando como eluyente hexano.

Se obtuvo un aceite incoloro, con rendimientos del 12% y 5%, respectivamente. El producto presentó un color morado de muy baja intensidad al ser revelado con vainillina.

III.4.12. Alquilación con 2-metiloxirano.

Se intentó su síntesis, por los métodos "A", "B" y "C", usando como agente alquilante 2-metiloxirano; el crudo resultante presentó una coloración azul intenso. Se recuperó del 75% al 95% de la materia prima utilizada.

III.4.13. Alquilación con acrilonitrilo.

Se intentó la síntesis por los métodos "A", "B" y "C", se usó acrilonitrilo como agente alquilante; el crudo de reacción presentó una coloración verde. No se logró recuperar la materia prima en ninguno de los casos.

III.5. Obtención de nicotirina.

Aunque el producto no se obtuvo a continuación se describe la técnica experimental realizada.

En un matraz redondo de 10 mL provisto de agitador magnético, y atmósfera de nitrógeno de alta pureza (99.9%), se colocaron 0.050 g (0.29 mmol) de 2-(1-metilpirrol-2-il)hex-5-enonitrilo (**52**) disuelto en 2 mL de tolueno seco; se enfrió la disolución a -78°C con un baño de hielo seco-acetona, esta temperatura se mantuvo a lo largo de la reacción.

Con ayuda de una jeringa y aguja, se agregó 0.32 mL de una disolución en tolueno 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos, al cabo del cual, se agregó 10 mL de acetato de etilo, 1 gota de etanol, una gota de agua y 0.1 g de celita. La mezcla se mantiene en agitación 1 hora, posteriormente se filtra a vacío, en un embudo con filtro de vidrio sinterizado; el sólido se lavó con tolueno (5x10 mL) y acetato de etilo (5x10 mL), el disolvente se evaporó con ayuda de un rotavapor. El producto resultante no se purificó, y al revelarse con vainillina presenta una coloración naranja en una placa cromatográfica.

El aceite resultante de la reducción, se disolvió en 30 mL de diclorometano:metanol 1:1, y se colocó en un ozonificador marca Polyozone modelo T-816, en el cual se le hizo pasar un flujo de O_2 durante 1 minuto, posteriormente un flujo de O_2/O_3 durante 5 minutos (al minuto 1 la disolución adoptó una coloración azul intenso), y finalmente uno de O_2 durante 5 minutos, todos a una presión de 7 psi, y una diferencia de potencial de 110 volts para la formación de ozono. Se retiró el burbujeador del ozonificador, y a la mezcla de reacción se agregó 0.1 mL (0.72 mmol) de trietilamina, y transcurridos 5 minutos se adicionaron 0.02 g (0.29) de clorhidrato de hidroxilamina.

La mezcla se dejó en agitación durante 15 horas. Al término de este tiempo, se realizó a la mezcla de reacción la prueba de peróxidos descrita en este capítulo, la prueba arroja un resultado negativo, por lo cual el disolvente se evaporó con ayuda de un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en capa fina, usando como eluyente 50 mL de una mezcla de Hexano:Acetato de Etilo 9:1. El producto obtenido no fue el deseado.

Conclusiones

- 1) El estudio de la reactividad del carbanión del 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo (**45**), sobre varios electrófilos, demostró su baja nucleofilia.
- 2) La alquilación del carbanión del 2-(1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo (**45**) con yodometano, bromuro de alilo, y 4-bromobut-1-eno, mostró mejores resultados cuando se utilizó HMPA como codisolvente del THF.
- 3) Con La ruta de síntesis propuesta se logró la obtención de seis metilpirroles 2-sustituídos, de los cuales dos cumplen con los objetivos iniciales de este trabajo y pueden ser considerados como intermediarios a la síntesis de nicotina.
- 4) No se logró la obtención y aislamiento de la nicotirina a partir del 2-(1-metil-pirrol-2-il)hex-5-enonitrilo, debido a la alta reactividad del compuesto 1,5-dicarbonílico obtenido a partir de la ruta sintética propuesta.
- 5) Se caracterizaron los compuestos obtenidos por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (**RMN¹H** y **¹³C**), espectroscopia infrarrojo (**IR**) y espectrometría de masas (**EM**).

Apéndice y bibliografía



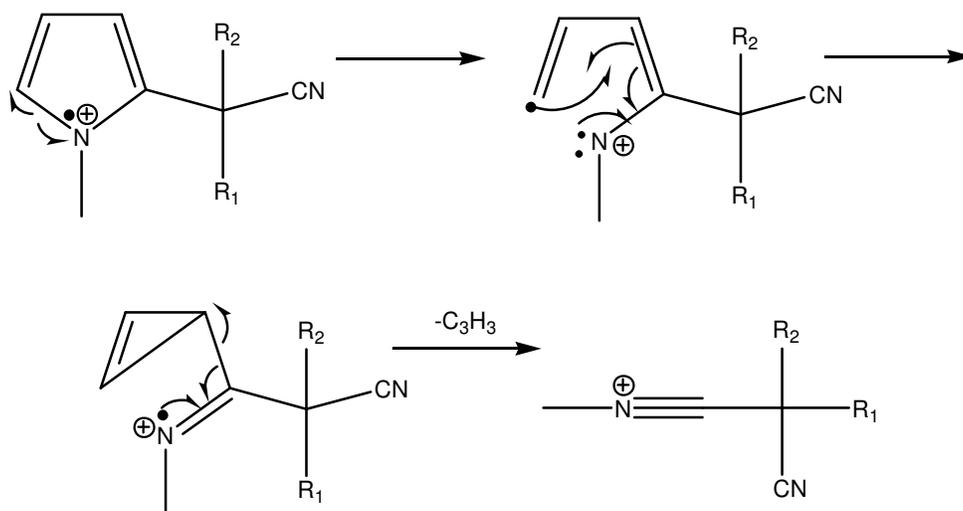
A.1. Intensidad de las señales en IR

Abreviación	Significado
MD	Muy débil
D	Débil
M	Intensidad media
I	Intensa
MI	Muy Intensa

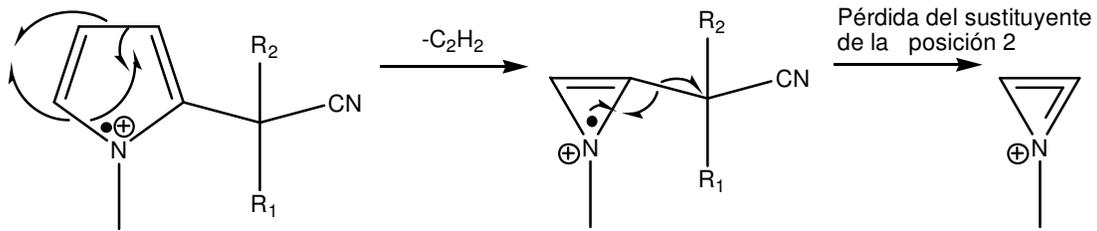
A.2. Mecanismos de Fragmentación de espectrometría de masas.

En las espectrometrías de masas de los compuestos obtenidos se observan distintos tipos de pérdidas en las moléculas, aquí se muestran los mecanismos generales de las pérdidas características. R1 y R2, pueden ser cadenas alquílicas o Hidrógenos.

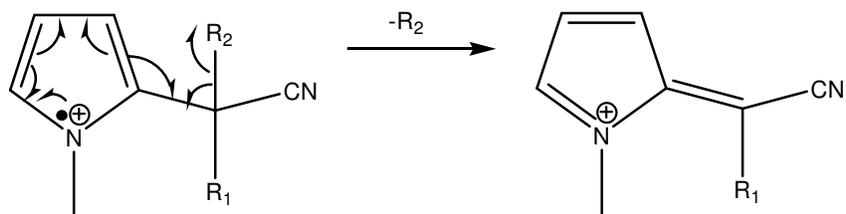
-Pérdida de C_3H_3 del anillo de pirrol



-Pérdida de C_2H_2 del anillo de pirrol y pérdida del sustituyente de la posición 2.



-Pérdida de una cadena alquílica



A.3. Multiplicidad de las señales en RMN

Abreviación	Significado
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
q	Cuarteto
m	Señal múltiple
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
ddt	Doble de doble de triples

Bibliografía

- [1] Porgocki, D; Ruman, T.; Danilczuk, M.; Danilczuk, M.; Celuch, M., *E. Eur. J. Pharm.*, **2007**, 563, 18-39.
- [2] Amstrong, D. W.; Wang, X.; Ercal, N., *Chirality*, **1998**, 10, 587-591.
- [3] Wagner, F. F.; Comins, D. L., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8065-8082.
- [4] Armitage, A. K.; Turner, D. M., *Nature*, **1970**, 226, 1231-1232.
- [5] Oldendorf, W.H.; Stoller, B. E., *F. L. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, 90, 307-311.
- [6] Langley, J. N. J., *Physiol. (Londres)*, **1905**, 33, 374.
- [7] Jensen, A. A; Frølund, B.; Liljeefors, T.; Krogsgaard-Larsen, P. J., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4705-4745.
- [8] Gotti, C.; Zoli, M.; Clementi, F., *Trends in Pharm. Scie.*, **2006**, 27, 482-491.
- [9] Fitch, R. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W., *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1345-1350.
- [10] Kim, K. H.; Lin, N.; Anderson, D. J., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 2211-2217.
- [11] Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4169-4190.
- [13] Casanova, H.; Ortiz, C.; Peláez, C.; Vallejo, A.; Moreno, M. E.; Acevedo, M. J., *Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 6389-6394.
- [14] Seaman, D., *Pestic. Scie.* **1990**, 29, 437-449.
- [15] Stumpf, C. F.; Comins, D. L.; Sparks, T. C.; Donohue, K. V.; Roe, M., *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **2007**, 87, 211-219.
- [16] Wilhelm, M.; Otto, B.; Peter, H., US Patent No. 4,153,063, **1979**.
- [17] Collum, D.B.; McNeil A. J.; Ramirez A., *Angew. Chem. Int.* **2007**, 46, 3002-3017.
- [18] Herz, W.; Rogers, J., *J. of the Amer. Chem. Soc.* **1951**, 73 4921-3.
- [19] Still, C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- [20] Fisher, G.: US Patente No. 6,596,916 B1 **2003**.

- [21] Miller; Biss, *J. Org. Chem.* **1959**, 50, 3627.
- [22] Pretsh, E.; Philippe, B.; Badertscher, M., Structure determination of organic compounds, Tables of spectral data, Ed. Springer EUA **2009**.
- [23] Silverstein, R.; Webster, F.; Spectrometric identification of organic compounds, Ed. John Wiley and Sons, EUA **2005**.
- [24] Joseph-Nathan, P.; Díaz, E; Elementos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, Grupo Editorial Iberoamérica, México **1993**.
- [25] Welter, C.; Moreno, R.; Streiff S.; Helmchen, G., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3266-3268.
- [26] Felpin, F; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R.; Villiéras, J.; Lebreton, J., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305-6312.
- [27] Baxendale, I.; Brusotti, G.; Matsuoka, M.; Ley, S., *J. Chem. Soc.* **2002**, 143-144.