



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS.

**Síntesis de pirroles 1,3-disustituidos y 1,2,3-trisustituidos a partir de
alcoholes β,γ -insaturados.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DAVID ALAVEZ ROSAS



**TUTOR: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ
STIVALET. FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
MÉXICO D.F. DICIEMBRE 2012**



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.

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.

Se agradece profundamente a la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación académica y profesional que me ha brindado. De igual manera se agradece al **CONACyT** por la beca de maestría otorgada (CVU/Becario: 387462/ 255265).

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por su amistad, apoyo y por permitirme formar parte de su grupo de trabajo.

A la M. en C. Margarita Romero Avila por toda la enseñanza, dedicación, entrega y confianza en la realización del presente trabajo.

Al M. en C. Blas Flores Perez por resolver mis dudas, por sus sabios consejos y observaciones.

A la Facultad de Química, UNAM por el indescriptible honor y orgullo de haberme formado en sus aulas.

Al H. Jurado por la valiosa contribución en la revisión y corrección de esta tesis.

A la USAI y al CINVESTAV por realizar los experimentos de caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo.

El presente trabajo se presentó en la modalidad de cartel en el congreso de la Facultad de Química **QUIMIUNAM-2012**.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios. Principalmente y ante todo.

A mis padres porque gracias a ustedes he llegado a este punto, gracias por apoyarme en todo momento, brindarme la confianza, libertad y darme seguridad en mi andar. Los admiro mucho. Los Amo.

A mis hermanos por ser mis cómplices, mentores y principalmente mis más grandes amigos, gracias por todo ya que gran parte de mi personalidad es por ustedes. Los Amo.

A Gaby. Gracias por tu apoyo, tu comprensión, ayuda y compañía en todo momento. Te amo.

A Alondra, Diego y José Emilio porque con ternura han dado paz, unión y amor a la Familia.

A los amigos; Erick Beristain, Paulino Zerón, Laura Andrea, Isela Ruiz, Lidia Escutia, Jacky, Herzain Isaac, Jorge Augusto, Bruno Landeros, Daniel Zarate, Andres Mimoso, Guadalupe, Elizabeth Galvan, Midori Amano, Victor, Rocio Romero que han dejado una gran enseñanza a lo largo de estos años.

A los camaradas y amigos del 201; Mauricio Maldonado, Rafael Arcos, Carlos Alberto, Oscar González, Karen Monserrat, Martha, Edwin, Isis por el apoyo, enseñanza y los buenos momentos de trabajo y diversión.

A todas las personas que me han apoyado a lo largo de mi trayectoria académica y a las que han hecho posible este trabajo.

CONTENIDO.

<u>Introducción.</u>	1
<u>Capítulo I. Antecedentes.</u>	
I.1. Panorama general de la síntesis de pirroles.	2
I.2. Reacciones empleadas en la metodología sintética.	8
I.2.1 Reacción de O-vinilación utilizando Hg(OAc) ₂ como catalizador.	8
I.2.2. Reacción de O-vinilación utilizando [Ir(cod)Cl] ₂ como catalizador.	10
I.2.3. Reacción de transposición sigmatrópica [3,3]; transposición de Claisen.	11
I.2.4. Reacción de ozonólisis.	12
I.2.5. Reacción de Paal-Knorr.	13
Objetivos generales.	15
Hipótesis.	15
<u>Capítulo II. Resultados y discusión.</u>	
II.1 Reacción de vinilación.	17
II.1.1. Reacción de vinilación utilizando acetato de mercurio (II) como catalizador.	17
II.1.1a Reacción de O-vinilación del alcohol cinámico.	18
II.1.1b. Reacción de O-vinilación del alcohol perilílico.	20
II.1.2. Reacción de vinilación usando [Ir(cod)Cl] ₂ . Dicloruro de Bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) como catalizador.	22
II.1.3. Análisis comparativo entre las reacciones de vinilación.	23
II.2. Transposición sigmatrópica [3,3].	24
II.2a. Reacción de transposición sigmatrópica con el derivado del alcohol cinámico.	24
II.2b. Reacción de transposición sigmatrópica con el derivado del alcohol perilílico.	27
II.3. Reacción de O-vinilación con acetato de mercurio (II) y transposición sigmatrópica [3,3] en un mismo matraz.	30
II.3.a. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal a partir del (<i>E</i>)-3-fenilprop-2-en-1-ol sin aislar el (<i>E</i>)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.	30
II.3.b. Síntesis del 2-((5 <i>S</i>)-2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído a partir del (<i>S</i>)-(4-(isopropenil)ciclohex-1-enil)metanol sin aislar el (<i>S</i>)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno..	30
II.4. Reacción de ozonólisis y reacción de Paal-Knorr.	31
II.4.1. Derivados del alcohol cinámico.	32
II.4.2. Derivados del alcohol perilílico.	34

Capítulo III. Caracterización espectroscópica.

III.1. Caracterización espectroscópica de los pirroles derivados del alcohol cinámico.	37
III.1.1. Caracterización del (S)-3-fenil-1-(1-feniletíl)-1H-pirrol.	37
III.1.2. Caracterización del Ácido-(S)-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico.	40
III.1.3. Caracterización del 3-fenil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrol.	43
III.1.4. Caracterización del 1-(adamatil)-3-fenil-1H-pirrol.	46
III.1.5. Caracterización espectroscópica del 1,3-difenil-1H-pirrol.	48
III.2. Caracterización espectroscópica de los pirroles derivados del alcohol perilílico.	49
III.2.1. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-(prop-2-inil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.	49
III.2.2. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-((S)-1-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.	52
III.2.3. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.	48
Conclusiones.	59

Capítulo IV. Procedimiento experimental.

IV.1. Disolventes y materias primas.	61
IV.2. Equipos	61
IV.3. Síntesis	62
IV.3.1. Reacción de vinilación.	62
IV.3.1.1a. Derivados del alcohol cinámico, síntesis del (E)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.	62
IV.3.1.1b. Derivados de alcohol perilílico, síntesis del (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.	63
IV.3.1.2. Reacción de vinilación utilizando un catalizador de Ir. Dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I).	64
IV.3.1.2a. Síntesis del (E)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno vía catalizador de Iridio.	64
IV.3.1.2b. Síntesis del 4-(prop-1-en-2-il)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno vía catalizador de Iridio.	65
IV.3.2. Transposición de Claisen. Transposición sigmatrópica [3,3].	65
IV.3.2.1a. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal.	65
IV.3.2.1b. Síntesis del 2-((5S)-2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído.	66
IV.3.3. Reacción de vinilación y transposición en un mismo matraz.	66
IV.3.3.1. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal a partir del (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol sin aislar el (E)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.	66
IV.3.3.2. Síntesis del 2-((5S)-2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído a partir del (S)-4-(isopropenil)ciclohex-1-enil)metanol sin aislar el (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.	66
IV.3.4. Ozonólisis y reacción de Paal-Knorr.	67

IV.3.4.1. Derivados del alcohol cinámico.	68
IV.3.4.1.1. Síntesis del 1,3-difenil-1H-pirrol.	68
IV.3.4.1.2. Síntesis del (S)-3-fenil-1-(1-feniletíl)-1H-pirrol.	68
IV.3.4.1.3. Síntesis del Ácido-(S)-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico.	68
IV.3.4.1.4. Síntesis del 3-fenil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrol	69
IV.3.4.1.5. Síntesis del 1-(adamatil)-3-fenil-1H-pirrol.	69
IV.3.4.2. Derivados del alcohol perilílico.	70
IV.3.4.2.1. Síntesis de la (S)-1-(1-(prop-2-inil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-5-il)etanona.	70
IV.3.4.2.2. Síntesis de la 1-((S)-1-((S)-1-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-5-il)etanona.	70
IV.3.4.2.3. Síntesis de la (S)-1-(1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-5-il)etanona.	71
<hr/> <u>Apéndice.</u>	
Tablas espectroscópicas.	73
Mecanismos de fragmentación en espectrometría de masas.	86
<hr/>	
Referencias.	88

Introducción.

Los pirroles son compuestos heterocíclicos aromáticos que se encuentran en una amplia variedad de productos naturales, por ejemplo en la clorofila α , en alcaloides tipo bis-indol, como la staurosporina, en aminoácidos como el L-triptófano, por mencionar algunos. Durante el periodo de 1995 a 2005 ha sido aislado y caracterizado un número significativo de productos naturales marinos que poseen un anillo de pirrol en su estructura, muchos de estos derivados poseen propiedades biológicas interesantes.

Las aplicaciones en la industria farmacéutica de compuestos derivados del pirrol se incrementaron cuando se descubrió que algunos de ellos poseen actividad anticancerígena, antitumoral, antiinflamatoria y antifúngica. La necesidad de encontrar síntesis versátiles y eficientes de estos productos a partir de materias primas accesibles es crucial en el descubrimiento de un nuevo fármaco.

El uso de derivados del pirrol en la industria farmacéutica, además de la finalidad de contribuir con el conocimiento en las síntesis de heterociclos de cinco miembros han motivado a la investigación de nuevas estrategias para la formación de estos compuestos. En esta tesis se describe una ruta sintética que permite obtener derivados 1,3-disustituidos y 1,2,3-trisustituidos a partir de alcoholes alílicos.

CAPÍTULO I

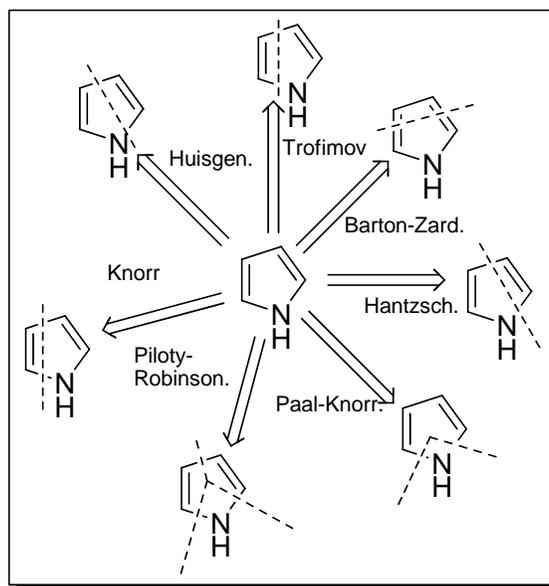
ANTECEDENTES

I.1. Panorama general de la síntesis de pirroles.

El pirrol es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno, está ampliamente distribuido en la naturaleza; es una subunidad de las clorofilas y de la vitamina B₁₂, además de estar presente en una amplia gama de antibióticos naturales, como la neotropina y la distamicina A. Fuera del ámbito biológico y farmacéutico, los polímeros basados en el sistema heterocíclico pirrol han mostrado ser materiales semiconductores prometedores.¹

Los derivados de pirrol representan una clase importante de compuestos que poseen una actividad farmacológica interesante, ya que se ha encontrado que funcionan como agentes antivirales, antitumorales, antiinflamatorios, antioxidantes y antibacteriales,^{2a} recientemente la importancia de obtener derivados de pirrol 1,2,3-trisustituídos ha ido en aumento, ya que se han reportado compuestos de este tipo como fármacos para el tratamiento del VIH,^{2b} son de amplia utilidad en la química de materiales,³ además de su potencial uso en la síntesis de productos naturales heterocíclicos.⁴

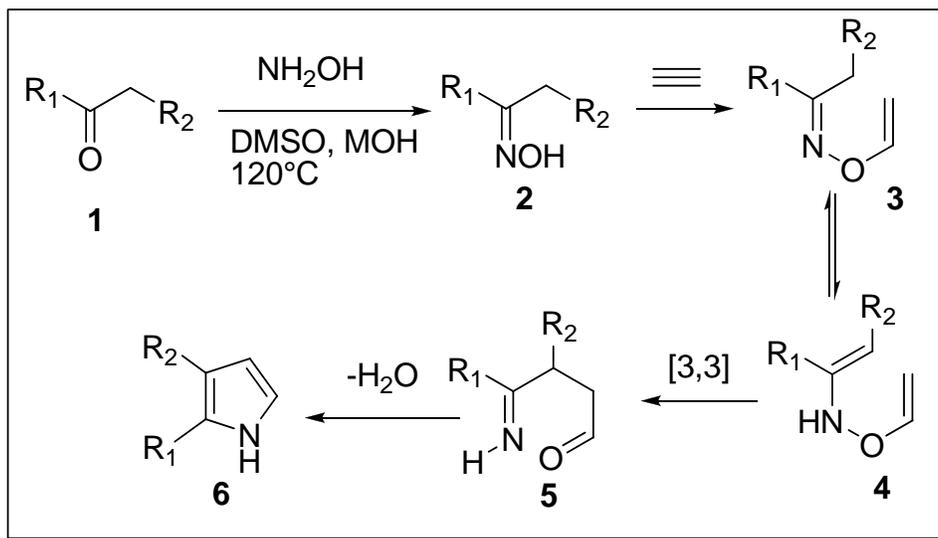
Por muchos años, el descubrimiento de metodologías sintéticas para la obtención de pirroles sustituidos estuvo dominado por la necesidad de un pirrol en particular, más no por el estudio de dichas metodologías, ya que la síntesis de estos derivados era dirigida hacia la construcción de porfirinas y polipirroles. Recientemente debido a su importancia farmacéutica, los métodos sintéticos para la construcción de pirroles han sido ampliamente estudiados,⁵ algunos de ellos son la síntesis de Hantzsch, Knorr, Barton-Zard, Trofimov, entre otros.



Esquema I.1.1. Análisis retrosintético de los métodos clásicos para la obtención de derivados del pirrol

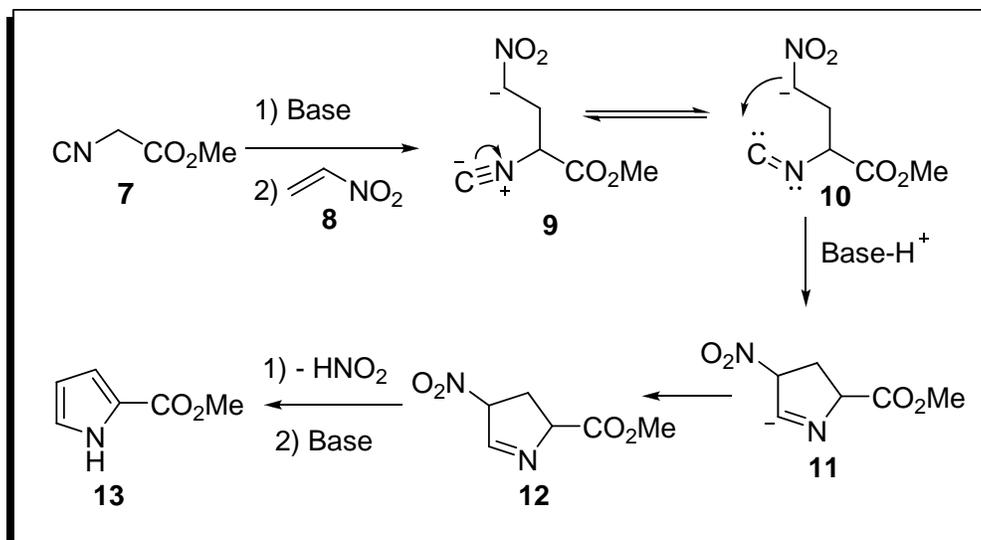
En 1980 Boris A. Trofimov describió la síntesis de pirroles a partir de cetonas **1**, hidroxilamina y acetileno. Se ha propuesto que la reacción ocurre formando en una primera etapa un

intermediario hidroxilimina **2**, el cual posteriormente sufre una reacción de O-vinilación formando una O-vinilhidroxilimina **3** que al estar en equilibrio tautomérico con la O-vinilhidroxilenamina **4** se transforma por medio de una transposición sigmatrópica [3,3] en un intermediario iminoaldehídico **5**, este último sufre una reacción intramolecular acompañada de una pérdida de agua para dar el pirrol correspondiente **6**.



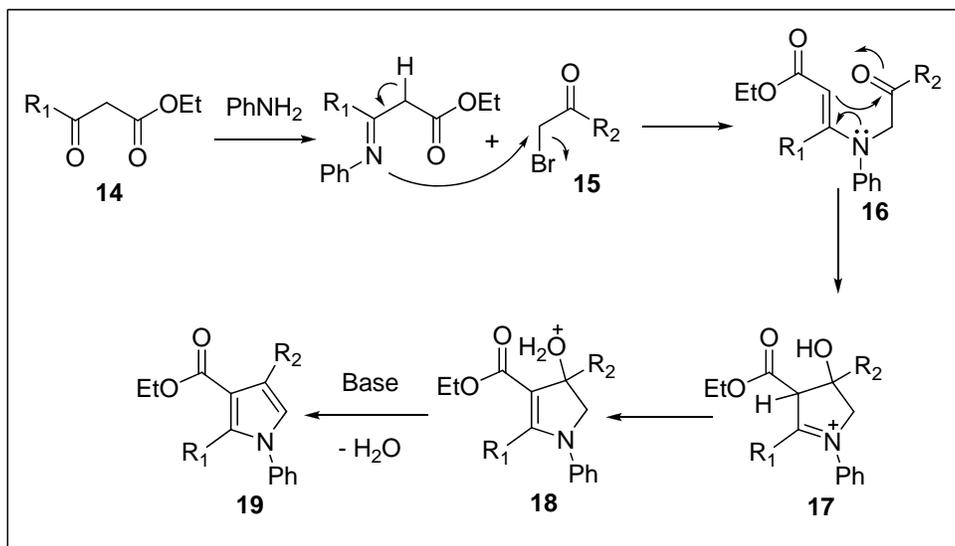
Esquema I.1.2. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de pirroles de Trofimov.

La síntesis de pirroles de Barton-Zard consiste en tratar un nitroalqueno **8**, con un α -isocianoéster **7** en condiciones básicas. Se ha propuesto que el mecanismo de reacción consiste en una adición de tipo Michael del enolato del α -isocianoéster al nitroalqueno, formando el intermediario **9**, que está en equilibrio con el carbeno **10**, el cual en una reacción intermolecular forma el intermediario **11** que al ser protonado, conduce al intermediario **12** el cual al sufrir una pérdida de HNO_2 y en presencia de una base permite obtener el derivado de pirrol **13**.



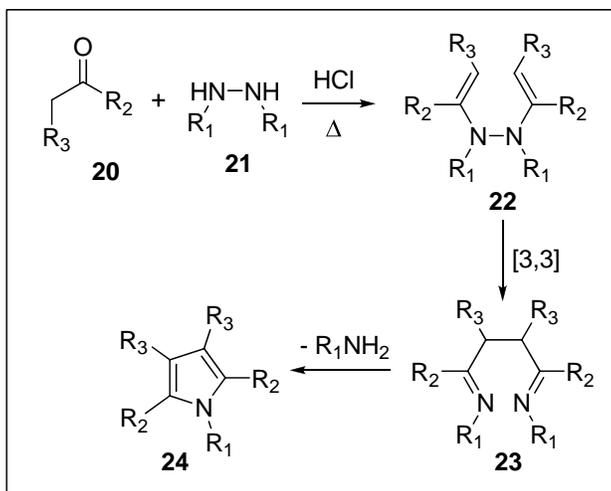
Esquema I.1.3. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de pirroles de Barton-Zard.

En 1890 Arthur Rudolf Hantzsch reportó la síntesis de derivados del pirrol a partir de β -cetoesteres **14**, aminas primarias y una α -halocetona **15**, para obtener los derivados de pirrol **19**, el mecanismo de reacción propuesto se muestra en el esquema I.1.4.



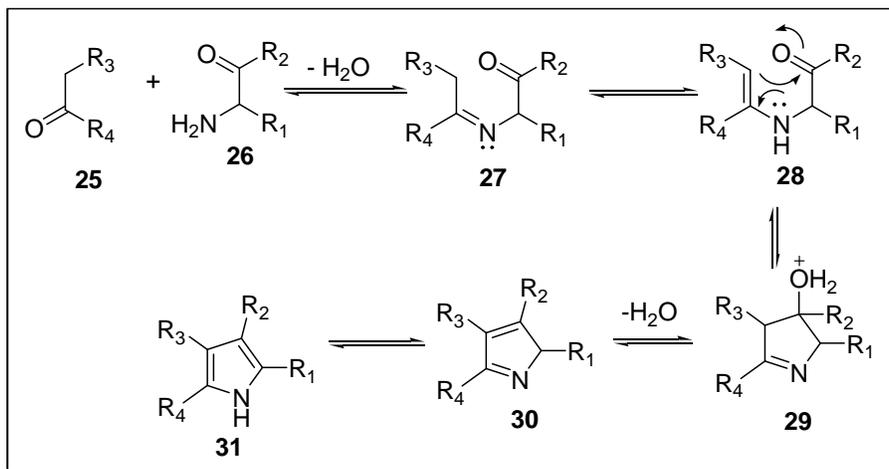
Esquema I.1.4. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de pirroles de Hantzsch..

La reacción de Piloty-Robinson consiste en el tratamiento térmico de una cetona **20** con hidrazinas sustituidas **21**, en presencia de ácido, se propone que el mecanismo de la reacción procede via el intermediario **22** el cual sufre una transposición sigmatrópica [3,3] para dar el intermediario **23** y por medio de una reacción intermolecular seguida de una pérdida de una amina primaria permite obtener los derivados sustituidos del pirrol **24**.



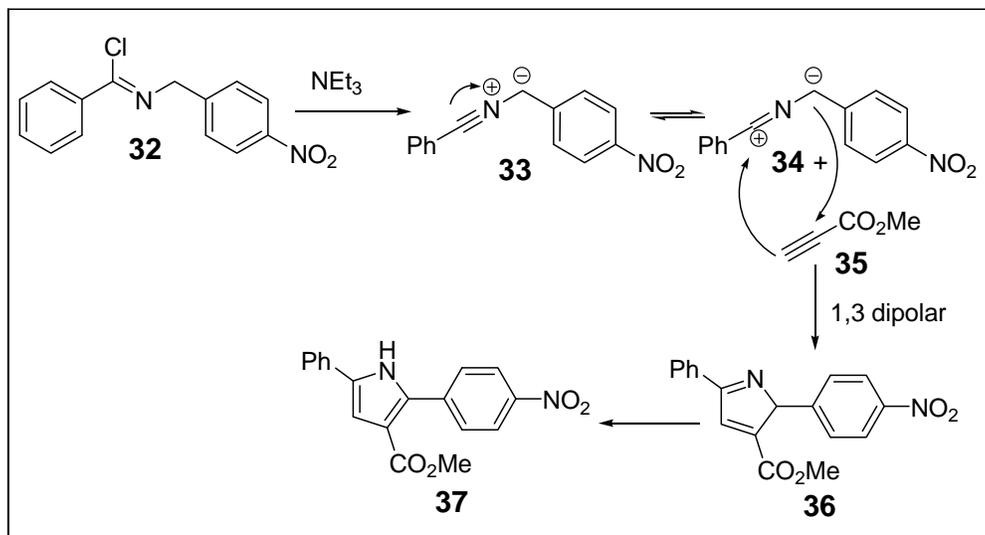
Esquema I.1.5. Síntesis de pirroles de Piloty-Robinson.

La síntesis de Knorr ha sido utilizada ampliamente para la síntesis de anillos heterocíclicos de cinco miembros, este método consiste en la reacción de una α-aminocetona **26** con un compuesto que contenga un metileno α a un carbonilo **25** para generar los pirroles sustituidos **31**, el mecanismo de reacción propuesto se ilustra en el esquema I.1.6.



Esquema I.1.6. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de pirroles de Knorr.

En 1962 Rudolf Huisegen reportó la síntesis de derivados sustituidos de pirrol **37** por medio de una reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre un iluro de nitrilo **33** y un triple enlace **35**, el mecanismo propuesto para la reacción se ilustra en el esquema I.1.7.

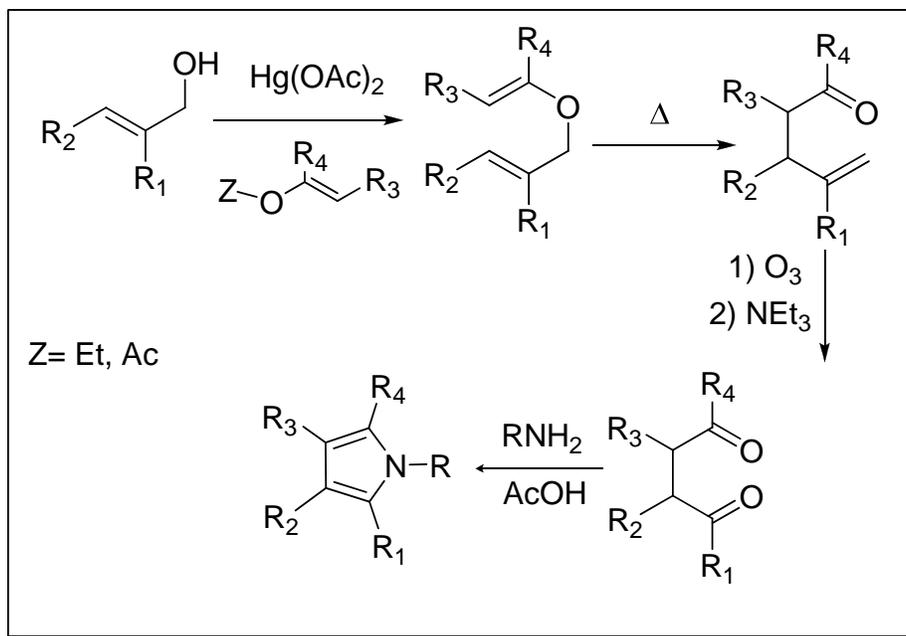


Esquema I.1.7. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de pirroles de Huisegen.

Actualmente se cuenta con estrategias muy útiles en la síntesis de derivados del pirrol, entre ellas destacan reacciones multicomponentes,^{6,7} reacciones utilizando compuestos organometálicos⁸ y algunas reacciones en un sólo paso que involucran secuencias complejas de reacciones conocidas.^{9, 10}

La síntesis Paal-Knorr es una de las más utilizadas para la obtención de anillos heterocíclicos de cinco miembros, pirroles, furanos y tiofenos, debido a esto, el objetivo de muchos proyectos es sintetizar los compuestos 1,4-dicarbonílicos que permitan obtener los anillos funcionalizados. En nuestro equipo de trabajo se ha logrado la síntesis de compuestos succinaldehídicos sustituidos a partir de acetonitrilos, los cuales han sido transformados en pirroles y furanos.

En el presente trabajo se busca contribuir con el desarrollo de métodos para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos que nos permitan obtener anillos heterocíclicos de cinco miembros, específicamente pirroles, aunque se puede extender a la síntesis de furanos y tiofenos, de una manera sencilla, rápida y partiendo de materias primas comercialmente accesibles. En el esquema I.1.8 se describe la ruta sintética planteada.



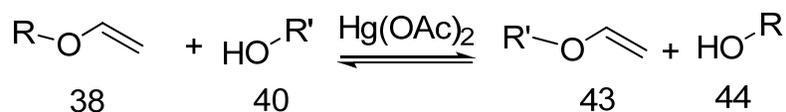
Esquema I.1.8. Ruta general de síntesis de pirroles a partir de alcoholes β,γ-insaturados.

A continuación se hace un resumen de las reacciones empleadas en esta metodología sintética con la finalidad de dar una introducción a la discusión que se hará en el análisis de los resultados.

1.2. Reacciones empleadas en la metodología sintética.

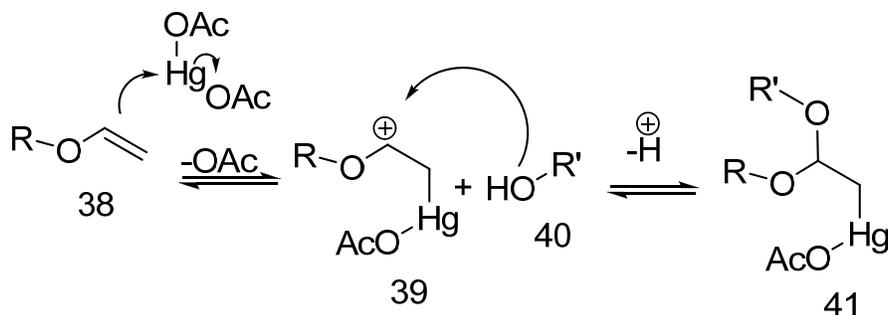
1.2.1. Reacción de O-vinilación usando acetato de mercurio (II) como catalizador.

Es bien sabido que las sales de mercurio de ácidos carboxílicos débiles son particularmente efectivas como catalizadores en la reacción de O-vinilación de alcoholes,¹¹ la cual consiste en hacer reaccionar un alcohol **40** con un agente vinilante **38** en presencia de acetato de mercurio (II) como catalizador para obtener como producto el éter vinílico **43** y el alcohol **44**.



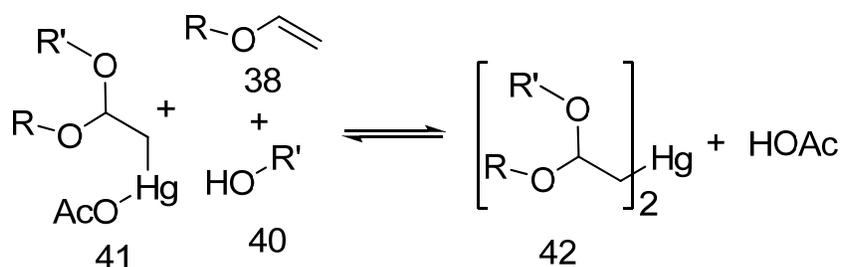
Esquema I.2.1.1. Reacción de O-vinilación utilizando Hg(OAc)₂ como catalizador.

El mecanismo de reacción propuesto para esta reacción es en esencia una alcoximercuración reversible. El primer paso consiste en el ataque de la doble ligadura del agente vinilante **38** al acetato de mercurio (II), el cual actúa como un ácido de Lewis, para formar un carbocatión **39** que es atacado por el alcohol **40** para formar un acetal **41** como intermediario.



Esquema I.2.1.2. Mecanismo de reacción propuesto para la O-vinilación utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador.

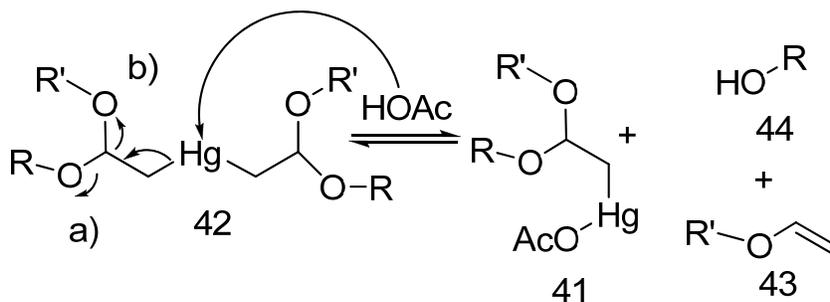
Una vez formado el intermediario **41**, se propone que por medio de un mecanismo similar se forme el intermediario **42** donde ahora el ácido de Lewis es el mercurio del acetal **41**.



Esquema I.2.1.3. Mecanismo de reacción propuesto para la O-vinilación utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador

Uno de los aspectos importantes en los intermediarios es la formación de especies *quasi* simétricas como lo es en este caso el intermediario **42**, por lo que la reacción puede conducir al producto deseado o regenerar las materias primas.

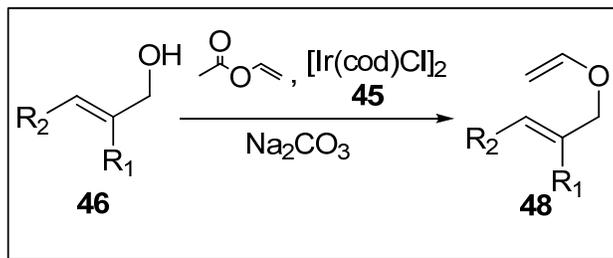
Se puede ver que el ataque de los electrones libres del átomo de oxígeno del ácido acético al mercurio del intermediario **42** conduce al éter vinílico de interés (**ruta a**). Se ve también cómo es posible regresar a las materias primas (**ruta b**), lo cual va a depender de quién sea mejor grupo saliente, entre los alcóxidos RO^- y $\text{R}'\text{O}^-$. El hecho de que RO^- sea mejor grupo saliente, favorece la obtención del éter vinílico deseado **43** y al nuevo alcohol **44**.



Esquema I.2.1.4. Mecanismo de reacción propuesto para la O-vinilación utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador

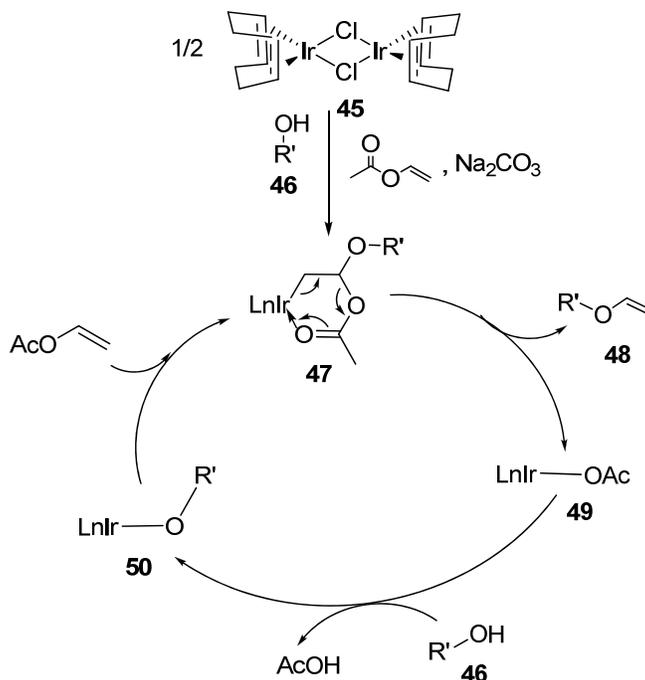
I.2.2. Reacción de O-vinilación utilizando $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ como catalizador.

Adicionalmente a este método convencional, recientemente se han reportado reacciones de O-alilación utilizando otro tipo de catalizadores, de los cuales se han usado metales como paladio¹² iridio¹³ y algunos otros.¹⁴ Usando un catalizador de iridio, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, se informan rendimientos arriba del 80%.^{12, 13}



Esquema I.2.2.1. Reacción de O-vinilación utilizando $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ como catalizador

El mecanismo de reacción no se ha elucidado por completo, aun falta hacer estudios al respecto. Sin embargo, Okimoto^{13a} y colaboradores proponen que el mecanismo de reacción procede vía el intermediario **47**, ver el esquema I.2.2.2, que se forma a partir de la reacción del catalizador de iridio **45** con acetato de vinilo y el alcohol **46** en presencia de Na_2CO_3 .



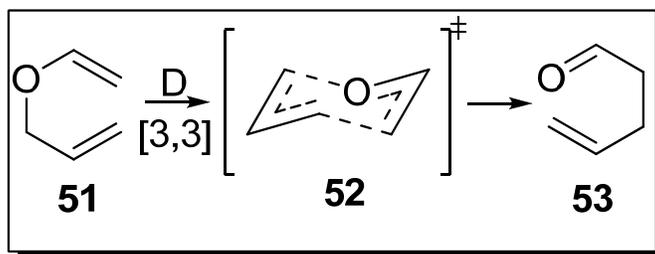
Esquema I.2.2.2. Mecanismo de reacción propuesto para la O-vinilación con $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ como catalizador.

La formación del éter vinílico deseado **48** a partir del intermediario **47** da lugar al complejo de Iridio **49**, el cual reacciona con el alcohol **46** formándose así el complejo **50**, teniendo lugar en un primer paso la coordinación del acetato de vinilo a este último complejo, posteriormente tiene lugar una inserción que regenera el intermediario **47**, concluyendo así con una síntesis versátil de éteres vinílicos a partir de alcoholes con buenos rendimientos.

1.2.3. Reacción de transposición sigmatrópica [3,3] o transposición de Claisen.

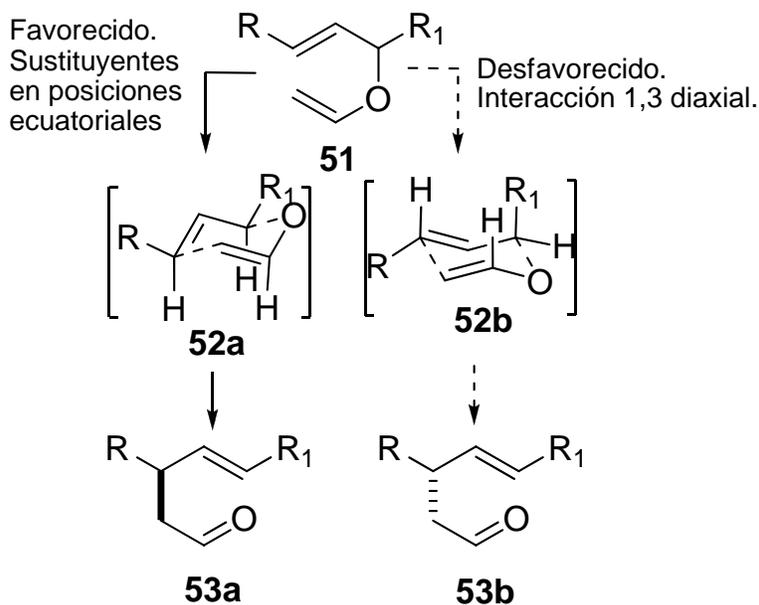
Las reacciones pericíclicas, incluyendo la transposición sigmatrópica [3,3], poseen un incomparable valor en la síntesis de productos naturales complejos.¹⁵ Es bien sabido que los éteres vinil-alílicos pueden sufrir por tratamiento térmico una transposición de Claisen, aunque se han utilizado también una amplia variedad de ácidos de Lewis como catalizadores de esta reacción,¹⁶ se ha informado que en algunos casos el uso de disolventes próticos acelera la reacción, debido a una interacción mediante puentes de hidrógeno con el oxígeno del éter en el estado de transición.

La transposición de Claisen involucra la reorganización de un número impar de pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ) mediante un proceso en el cual se rompe el enlace σ en el reactivo **51**, los electrones π se mueven y en el producto **53** se forma un nuevo enlace σ . El mecanismo planteado para este tipo de reacciones es por medio de un proceso concertado. Los estudios mecanísticos revelan que la información estereoquímica se transfiere de los dobles enlaces al nuevo enlace σ formado y con base en esta observación, se ha propuesto que está involucrado un estado de transición de semi-silla **52**.



Esquema I.3.1. Estado de transición de semisilla del mecanismo concertado de la transposición sigmatrópica [3,3].

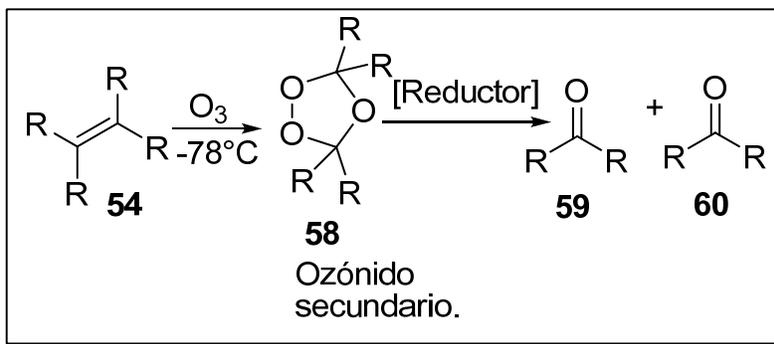
El estado de transición depende de la naturaleza de los sustituyentes del alilviniléter, se favorece aquel donde los sustituyentes más voluminosos se encuentren en posiciones ecuatoriales **52a** ya que se observa que las interacciones 1,3-diaxiales aumentan la energía del estado de transición, por lo que la estereoselectividad depende de la diferencia de energía entre los estados de transición, con una preferencia por el de mínima energía.



Esquema I.3.2. Estados de transición favorecido y no favorecido debido a la interacción 1,3 diaxial

1.2.3. Reacción de ozonólisis.

La reacción de ozonólisis ha sido extensamente usada en las síntesis de productos naturales y no naturales con interés biológico,¹⁷ debido a que es una manera sencilla y efectiva para llevar a cabo la ruptura oxidativa de dobles y triples enlaces carbono-carbono. En esencia la reacción consiste en tratar con ozono un alqueno, a bajas temperaturas.

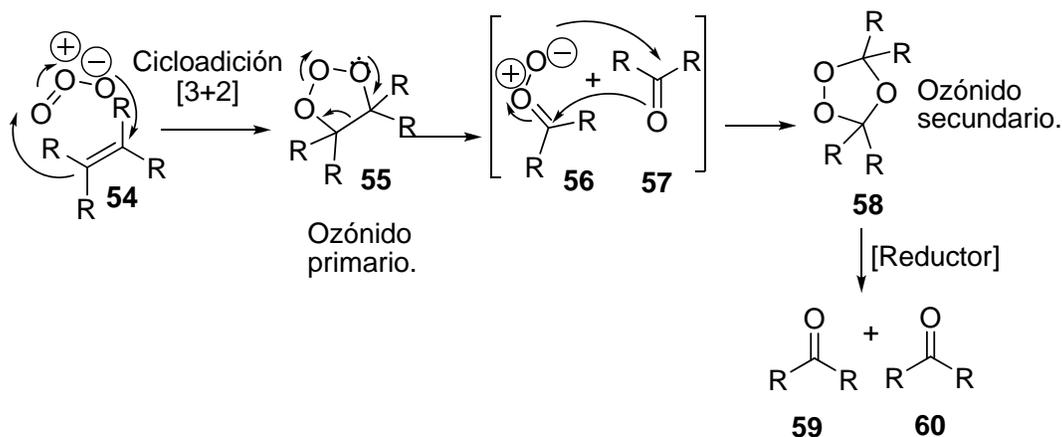


Esquema I.3.1. Reacción de ozonólisis en condiciones reductoras.

Habitualmente el ozono es generado a partir de una corriente de aire o de oxígeno mediante una descarga eléctrica, el ozono formado se burbujea en una disolución del alqueno a temperaturas de 0 a -78°C hasta que se observa que la disolución es de color azul, lo que indica que existe un exceso de ozono y por lo tanto la ruptura del doble enlace carbono-carbono ya está completa.

Posteriormente se adiciona un agente reductor para liberar los carbonilos formados, aunque en este paso existe una modificación, que implica usar un agente oxidante para obtener como productos los compuestos aldehídicos oxidados como ácidos carboxílicos.¹⁸

El mecanismo propuesto para esta transformación ha sido ampliamente estudiado y hasta el momento el más aceptado fue propuesto por Criegee.¹⁹

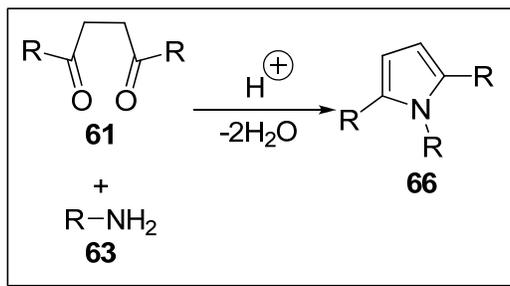


Esquema I.3.2. Mecanismo de reacción de la ozonólisis propuesto por Criegee, utilizando una amina terciaria como reductor.

El primer paso consiste en una cicloadición [3+2] entre el ozono y el alqueno **54** para formar el ozónido primario **55**, el cual sufre una retro cicloadición [3+2] y forma el compuesto **56** y el carbonilo **57**, los cuales reaccionan mediante otra cicloadición [3+2] y forman el ozonido secundario **58**. Posteriormente a la formación del ozónido secundario, se adiciona el agente reductor u oxidante para la formación de los compuestos carbonílicos deseados **59** y **60**.

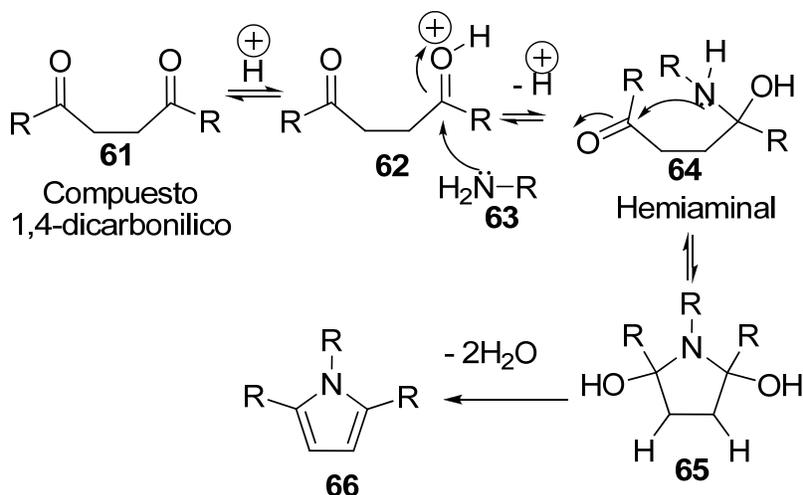
I.2.4. Reacción de Paal-Knorr.

La reacción de Paal-Knorr es un método convencional para la obtención de pirroles **66**, en el cual un compuesto 1,4-dicarbonílico **61** es tratado con NH_3 , o con alguna amina primaria **63**, en presencia de ácido como catalizador.



Esquema I.4.1. Reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles.

A pesar de que la síntesis de pirroles por este método se conoce desde hace más de 100 años, el mecanismo de reacción aun está sujeto a debate, pero haciendo una investigación de los intermediarios de reacción se ha propuesto la ruta mecanística más probable²⁰.



Esquema I.4.2. Mecanismo propuesto para la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles (abreviado).

Prácticamente cualquier compuesto 1,4-dicarbonílico es buen sustrato para la reacción, los menos utilizados son los compuestos 1,4-dialdehídicos, debido a su relativa inestabilidad y a la falta de métodos para su preparación. Se ha comprobado que la estructura de las aminas utilizadas puede ser muy variada, se ha reportado el uso de aminas alifáticas y aromáticas. Se pueden utilizar también una amplia variedad de ácidos de Lewis como catalizadores de la reacción.

Este método ha sido ampliamente utilizado en la síntesis de pirroles, por ejemplo en la síntesis de precursores de porfirinas y grupos hemo en el laboratorio de Taber^{20b}. También se ha utilizado en algunas síntesis totales, por ejemplo en la síntesis de la roseofilina por Trost^{20c}.

Objetivos generales.

Comprobar que la ruta sintética propuesta se puede llevar a cabo para la obtención de los compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales serán transformados en los respectivos pirroles vía la reacción de Paal-Knorr, incrementando así el arsenal de metodologías de síntesis de estos compuestos.

Llevar a cabo la síntesis de 8 pirroles utilizando la ruta sintética planteada y encontrar las condiciones de reacción que permitan hacer lo más eficiente posible cada transformación.

Hipótesis.

Si la estrategia sintética propuesta es viable, entonces se podrá llevar a cabo la obtención de pirroles sustituidos de manera sencilla y eficiente.

CAPÍTULO II.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

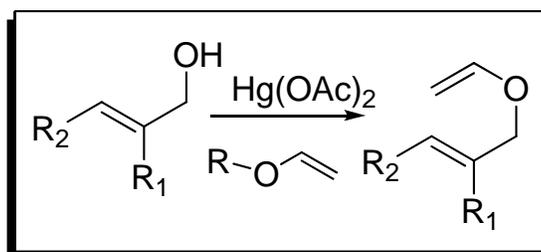
Información general.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en esta tesis. Se discute un análisis de los espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C , mostrando sólo las señales características de cada producto con la finalidad de comprobar que las reacciones procedieron de acuerdo a lo esperado. La caracterización completa de los compuestos que no están publicados en la literatura se presenta en el siguiente capítulo o bien, se pueden consultar las tablas de caracterización espectroscópica en el apéndice.

La numeración mostrada en las moléculas es arbitraria y no corresponde al de la IUPAC, tiene como único fin hacer más fácil la explicación acerca de la asignación de las señales y la relación de las constantes de acoplamiento.

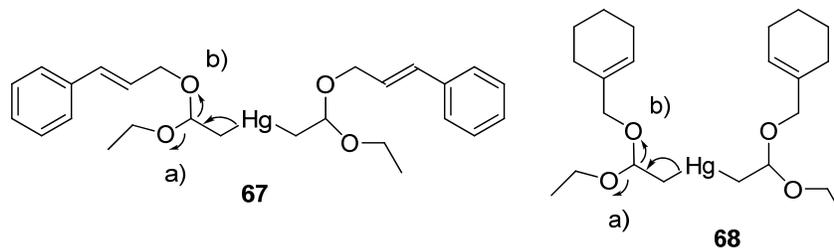
II.1 Reacción de O-vinilación.

II.1.1. Reacción de O-vinilación utilizando acetato de mercurio (II) como catalizador.



Esquema II.1.1 Reacción de vinilación para alcoholes alílicos usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador.

Se hizo la reacción de O-vinilación sobre los alcoholes cinámico **71** y perilílico **73**, utilizando éter etilvinílico como agente vinilante, el cual se utilizó como disolvente con la finalidad de desplazar el equilibrio a la formación de los productos, se obtuvieron rendimientos alrededor del 35%, debido a que en el mecanismo de reacción propuesto, se plantea la formación de un intermediario *quasi*-simétrico **42**, ver esquema I.2.1.4.



Esquema II.1.2. Intermediarios *quasi*-simétricos de la reacción de vinilación usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador.

Se pensó que un mejor grupo saliente en el agente vinilante mejoraría los rendimientos de reacción obtenidos, favoreciendo la formación de los éteres alilvinílicos en **67** y **68**, ruta **a**, así

que se probaron otros tres agentes vinilantes; éter propilvinílico, éter isobutilvinílico y acetato de etilo. En la práctica no se logró un aumento considerable en este rubro, ambos alcoholes mostraron resultados similares, ver tablas II.1.1a y II.1.1b.

II.1.1a Reacción de O-vinilación del alcohol cinámico.

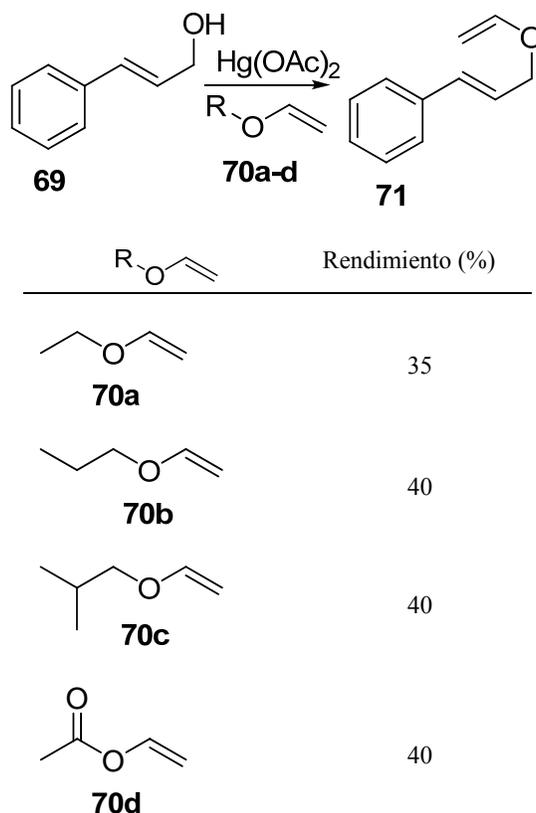


Tabla II.1.1a. Resultados de la reacción de O-vinilación con cuatro distintos agentes vinilantes para el alcohol cinámico.

La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, se observó materia prima remanente y el producto esperado, el cual se obtuvo como un aceite incoloro.

En el espectro de RMN de ¹³C se observaron las señales correspondientes a los carbonos observados en el espectro de la materia prima, además de la aparición de dos señales adicionales en 151.4 ppm y 87.2 ppm, las cuales se atribuyeron a los carbonos vinílicos introducidos a la molécula.

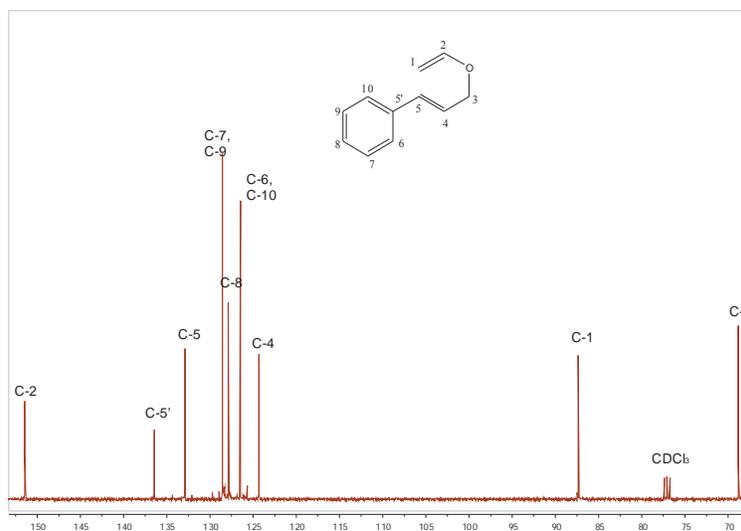


Figura II.1.a.1. Espectro de RMN- ^{13}C del (*E*)-(3-(viniloxi)prop-1-enil)benceno[.]

En el espectro de RMN de ^1H se observó la aparición de tres señales adicionales a las observadas en el espectro de RMN de ^1H de la materia prima, correspondientes a las señales del grupo vinilo introducido a la molécula. La primera señal en 6.50 ppm, con multiplicidad doble de doble y con constantes de acoplamiento de 14.3 y 6.8 Hz, que se atribuyó a H-2, la segunda, un doble de dobles en 4.27 ppm, con constantes de acoplamiento de 14.3 y 2.1 Hz, que se identificó como H-1b (*trans* a H-2) y por último un doble de dobles en 4.06 ppm, con constantes de acoplamiento de 6.8 y 2.1 Hz, asignada a H-1a (*cis* a H-2).

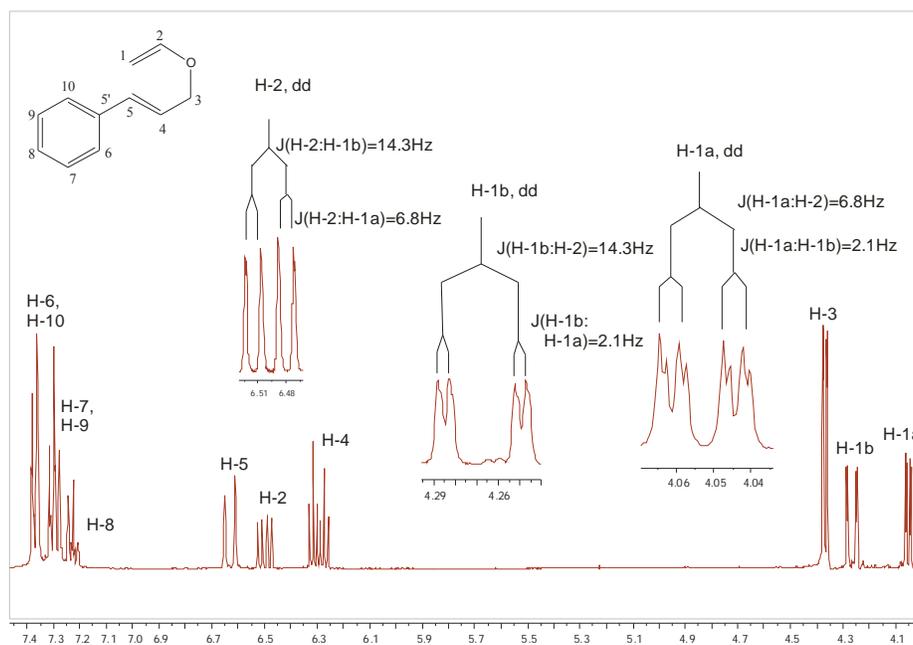
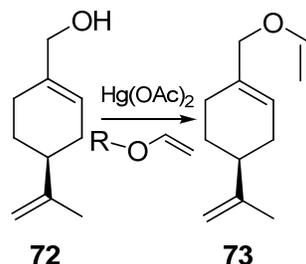


Figura II.1.a.2. Espectro de RMN- ^1H del (*E*)-(3-(viniloxi)prop-1-enil)benceno. Se muestran a detalle las señales correspondientes al vinilo introducido a la molécula.

Con estos datos espectroscópicos, que concuerdan con lo reportado en la literatura, se llegó a la conclusión de que el producto obtenido de la reacción efectivamente correspondía al compuesto esperado de la O-vinilación, el (*E*)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno **71**.

II.1.1b. Reacción de O-vinilación del alcohol perilífico.



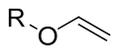
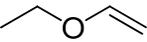
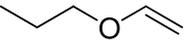
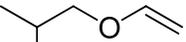
	Rendimiento (%)
 70a	35
 70b	35
 70c	40
 70d	40

Tabla II.1.1b. Resultados de la reacción de O-vinilación con cuatro distintos agentes vinilantes para el alcohol perilífico.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina, se observó una mezcla del producto y materia prima remanente. El crudo de reacción se purificó por columna, obteniendo el producto deseado como un aceite incoloro.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observaron las señales correspondientes a los carbonos que se aprecian en el espectro de RMN de ^{13}C del alcohol perilífico, adicionalmente se observó la aparición de 2 señales, una en 151.6 ppm y la otra en 86.9 ppm que corresponden a los carbonos del vinilo introducido a la molécula, C-9 y C-10 respectivamente.

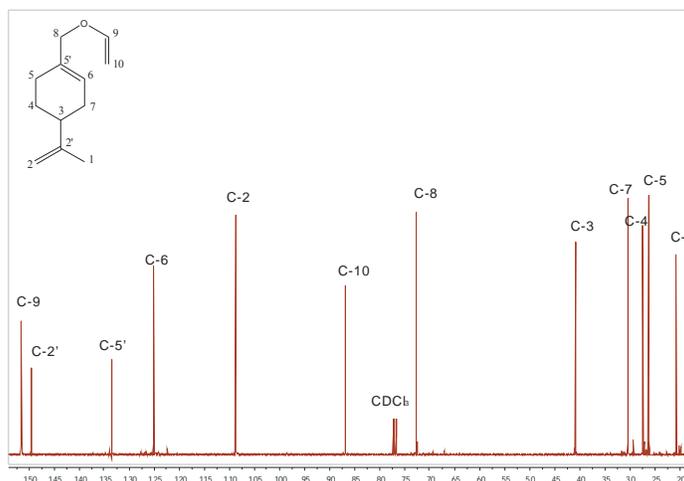


Figura II.1.b.1. Espectro de RMN- ^{13}C del 4-(prop-1-en-2-il)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

En el espectro de RMN de ^1H las tres nuevas señales, adicionales a las observadas en el espectro de RMN de ^1H del alcohol perilílico, se muestran en 6.45 ppm con multiplicidad de doble de dobles con constantes de acoplamiento de 14.3 y 6.7 Hz que corresponde al H-9 del producto vinilado, y dos señales con multiplicidad de doble de dobles en 4.22 y 3.99 ppm con constantes de acoplamiento de 14.3, 1.9 y 6.7, 1.9 Hz respectivamente correspondientes a los hidrógenos 10a y 10b.

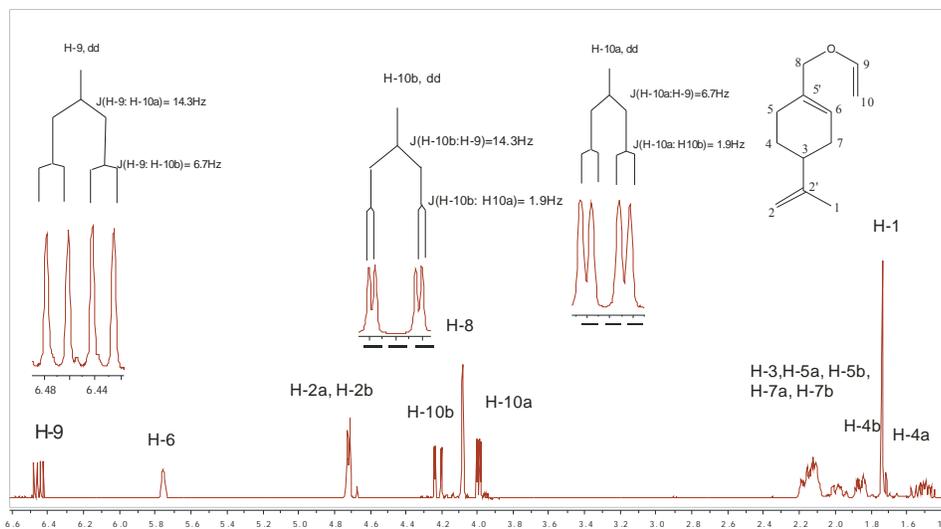


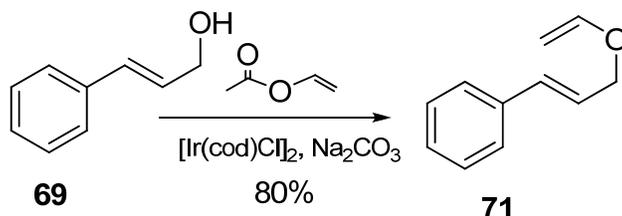
Figura II.1.b.2. Espectro de RMN- ^1H del (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno. Se muestran a detalle las señales correspondientes al vinilo introducido a la molécula.

Con estos datos espectroscópicos que concuerdan con lo reportado en la literatura se llegó a la conclusión de que el producto obtenido de la reacción efectivamente correspondía al compuesto esperado de la O-vinilación, el (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno **73**.

II.1.2. Reacción de vinilación usando $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$. Biclouro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I) como catalizador.

Con el objetivo de aumentar los rendimientos de las reacciones de O-vinilación se probó este método, con el cual se obtuvieron mejores resultados siendo del 80% de rendimiento para el derivado del alcohol cinámico **71** y 70% para el derivado del alcohol perilílico **73**. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina y en ambos casos se observó la desaparición de la materia prima con la formación del producto deseado.

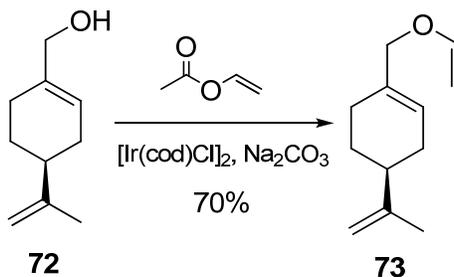
Reacción con el alcohol cinámico.



Esquema II.1.2.1. Reacción de O-vinilación sobre el alcohol cinámico utilizando el catalizador de iridio.

En la reacción sobre el alcohol cinámico **69** se observó la formación de tres subproductos pero no se intentó su aislamiento ni su caracterización.

Reacción con el alcohol perilílico.



Esquema II.1.2.1. Reacción de O-vinilación sobre el alcohol perilílico utilizando el catalizador de iridio.

En el caso de la reacción sobre el alcohol perilílico **72** se observaron dos subproductos los cuales tampoco fueron aislados ni caracterizados.

Los productos deseados **71** y **73** se obtuvieron como aceites incoloros para ambos casos y se caracterizaron por medio del análisis espectroscópico de RMN de ^{13}C y RMN de ^1H , el cual concordó con lo obtenido anteriormente en las reacciones de O-vinilación utilizando acetato de mercurio (II) como catalizador.

II.1.3. Análisis comparativo entre las dos reacciones de vinilación.

Ambas reacciones se encontraron útiles para llevar a cabo la reacción de O-vinilación, el rendimiento más alto para esta etapa de la síntesis se observó en la reacción que se utiliza el catalizador de iridio $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$.

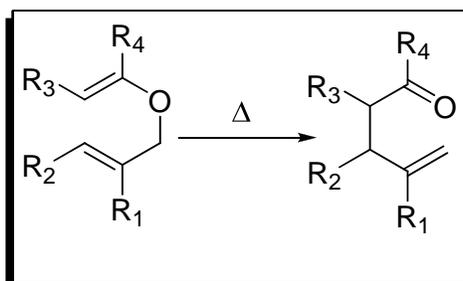
A pesar de obtener mejores resultados en cuanto a rendimiento, se optó por continuar con la O-vinilación utilizando acetato de mercurio (II) debido a diversos factores técnicos, entre los cuales destacan que la purificación era más sencilla, ya que no presentaba subproductos, se recuperaba la materia prima remanente. Como se mencionará más adelante, utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ como catalizador se pudo realizar el siguiente paso de la ruta sin necesidad de aislar el producto vinilado. Además la reacción con acetato de mercurio (II) resultó más económica que la catalizada por $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$.

La reacción con $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ fue más sensible ya que se observó descomposición del producto después de 5 horas de reacción, su costo monetario fue mayor, la purificación del producto fue más laboriosa debido a que presentó subproductos con R_f similar al producto deseado. Sin embargo, no se descartó por completo la posibilidad de utilizar la reacción de O-vinilación usando $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ como catalizador para futuras síntesis, ya que es una opción viable y menos toxica.

Hg(OAc)₂		[Ir(cod)Cl]₂	
Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja
No genera subproductos y se recupera la materia prima.	Rendimientos bajos 40 %	Rendimientos buenos 75 %	Genera subproductos
Se puede proseguir a la siguiente reacción, sin aislar el producto vinilado.			Se observa descomposición del producto después de 5 horas de reacción.
Es más económica			Es menos económica.

Tabla II.1.3.1. Tabla comparativa entre las reacciones de O-vinilación utilizadas.

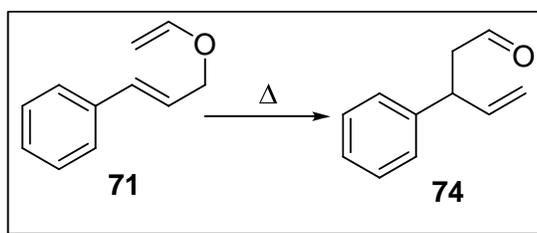
II.2. Transposición sigmatrópica [3,3].



Esquema II.2.1. Reacción de transposición sigmatrópica [3,3]

Esta reacción se hizo con los derivados de ambos alcoholes, cinamílico **69** y perilílico **72**, se probó con distintos disolventes con la finalidad de tener variedad de puntos de ebullición y de polaridad de los mismos, ya que se encontró descrito que estos dos parámetros influyen en el rendimiento de la reacción.

II.2a. Reacción con el derivado del alcohol cinamílico.



Esquema II.2a.1. Reacción de transposición de Claisen del (*E*)-(3-(viniloxi)prop-1-enil)benceno.

El primer disolvente utilizado en esta reacción fue *o*-diclorobenceno, con el cual se obtuvo un rendimiento de reacción moderado, después se utilizó una mezcla de xilenos, con la cual se obtuvo el mayor rendimiento de reacción, con el afán de aumentar el porcentaje de producto obtenido se decidió probar con otros disolventes, así que se utilizó tolueno pero se obtuvo un rendimiento pobre, después se usó DMSO y éter difenílico, se observó descomposición de la materia prima en ambos disolventes y no se obtuvo el producto deseado.

Disolvente	Punto de ebullición (°C)	Rendimiento (%)
Xileno	140	85
Tolueno	111	10
DMSO	189	---
<i>o</i> -Diclorobenceno	179	60
Éter difenílico	254	---

Tabla II.2a.1. Resultados de la transposición de Claisen del (*E*)-(3-(viniloxi)prop-1-enil)benceno.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, se observó la desaparición de la materia prima, la aparición del producto deseado y un subproducto más el cual no fue aislado ni caracterizado. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna, el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro.

Para comprobar que la reacción se llevó a cabo, se comparó la información espectroscópica obtenida de este producto con la información espectroscópica del éter cinamil vinílico **71**. Ya que la transformación sintética realizada involucra a los carbonos alifáticos, la numeración de los átomos tomada arbitrariamente en el éter se mantuvo para poder hacer la comparación deseada.

Se observó claramente en el espectro de RMN de ^{13}C la desaparición de las señales en 151.4, 132.8, 124.3, 87.2 y 68.7 ppm asignadas en el éter a C-2, C-5, C-4, C-1 y C-3 respectivamente, y la aparición de las señales en 198.3, 138.6, 114.2, 49.2, 44.2 ppm. La señal en 198.3, la cual corresponde a un aldehído, se asignó al C-2, en la zona de olefinas del espectro se observó en 138.6 una señal asignada al C-4, en 114.2 otra señal, la cual se asignó al doble enlace terminal formado en la reacción C-3, por último, se observaron dos señales que presentaron una disminución en su desplazamiento, lo cual se atribuyó al cambio de hibridación del carbono de sp^2 a sp^3 , la primera en 49.2 ppm, que se asignó al C-1, la segunda en 44.2 ppm y se asignó a C-5. Las señales correspondientes a los carbonos del fenilo, se mantuvieron prácticamente sin cambio de desplazamiento químico.

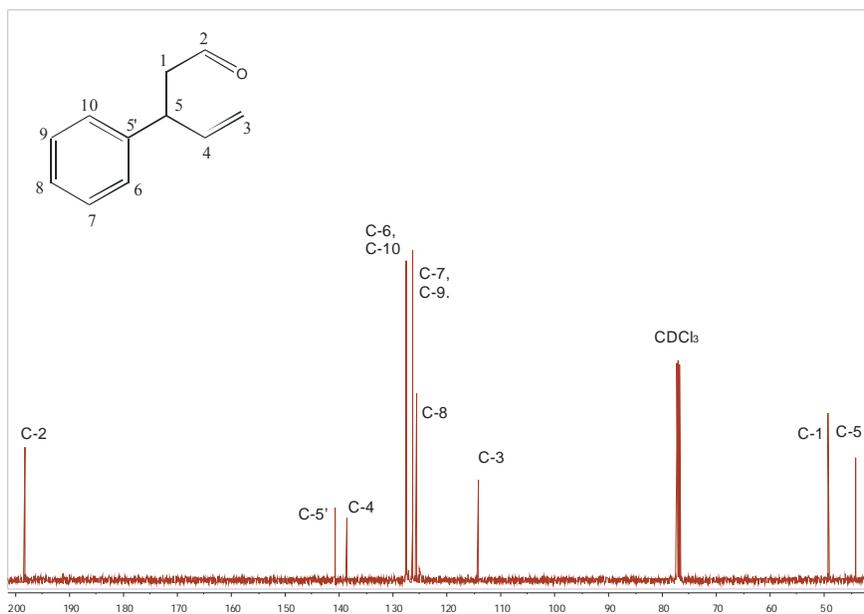


Figura II.2a.1. Espectro de RMN- ^{13}C del 3-fenilpent-4-enal.

En el espectro de RMN- ^1H se observó la desaparición de las señales asignadas a H-1, H-2, H-3, H-4 y H-5 en el éter. Se observó una señal en 9.72 ppm con multiplicidad de doble de doble, asignada al aldehído formado en la transposición (H-2), en 5.99 ppm una señal doble de doble de dobles, que se asignó a H-4, se observaron dos señales, una en 5.11 ppm, la otra en 5.07 ppm, ambas con multiplicidad doble de doble de doble, asignadas a los hidrógenos H-3a y H-3b respectivamente, en 3.95 ppm se observó una señal doble de doble de dobles, asignada a H-5. Por último, se observaron dos señales con multiplicidad doble de doble de dobles, asignadas a los hidrógenos enantiotópicos H-1a y H-1b.

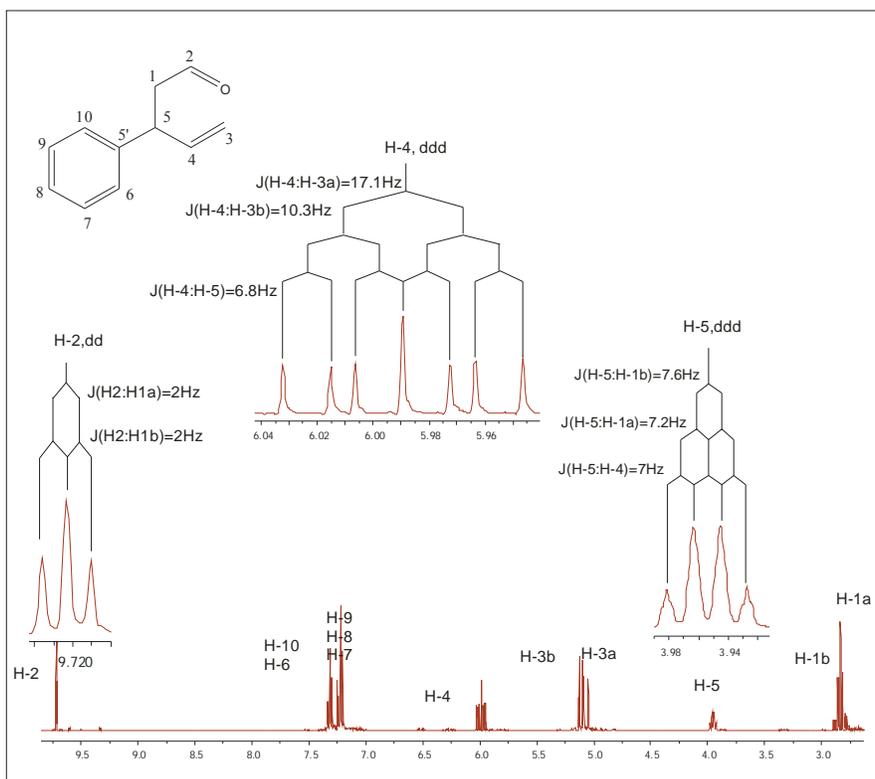


Figura II.2a.2. Espectro de RMN- ^1H del 3-fenilpent-4-enal. Se muestran las señales de los hidrógenos de las posiciones 2, 4 y 5.

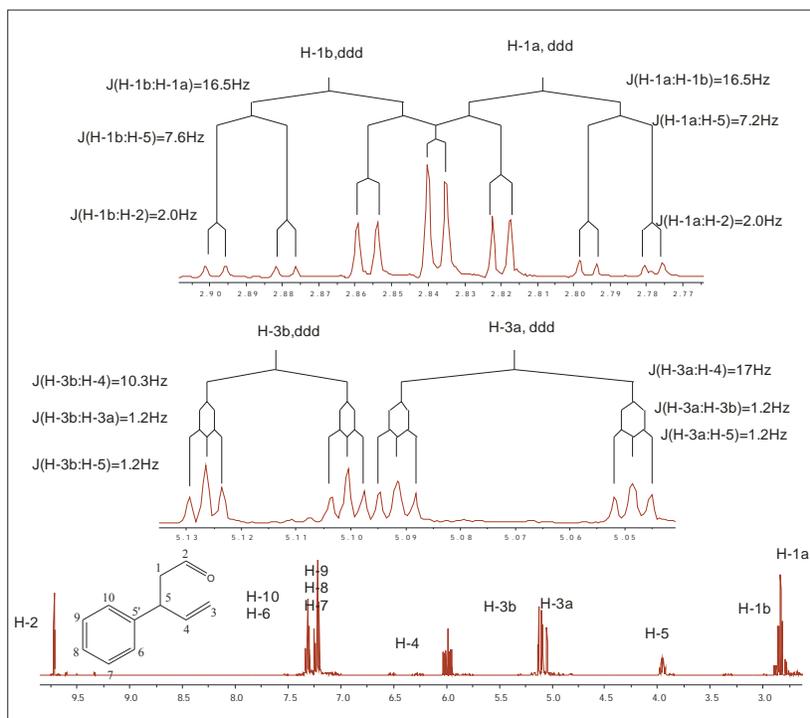
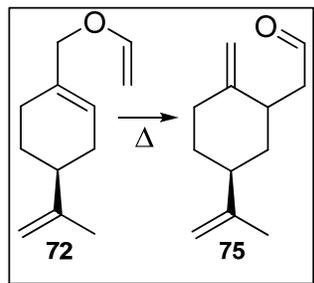


Figura II.2a.3. Espectro de RMN-¹H del 3-fenilpent-4-enal. Se muestran las señales de los hidrógenos de la posición 1 y 3.

Aunque se generó un centro asimétrico, al no haber inducción no se esperaba enantioselectividad en la reacción.

II.2b. Reacción con el derivado del alcohol perilífico.



Esquema II.2b.1. Reacción de transposición de Claisen del (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

El primer disolvente utilizado en esta reacción fue la mezcla de xilenos con la cual nuevamente se obtuvo el mayor porcentaje de producto obtenido. Sin embargo con la finalidad de aumentar el porcentaje de producto obtenido y comparar los resultados obtenidos en la reacción de transposición con el éter cinamilvinílico **71** se decidió hacer la reacción con los mismos disolventes mostrados en la tabla II.2a.1. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Disolvente	Punto de ebullición (°C)	Rendimiento (%)
Xileno	140	80
Tolueno	111	15
DMSO	189	-----
o-Diclorobenceno	179	50
Difeniléter	254	----

Tabla II.2b.1 Resultados de la transposición de Claisen del (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, se observó la desaparición de la materia prima y la aparición del producto deseado, además de dos subproductos, los cuales no aislados ni caracterizados. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro.

Comparando los espectros de RMN de ^{13}C del sustrato y del producto se pudo notar la desaparición de las señales en 151.6, 86.9, 125.1, 86.8 y 76.7 ppm. Asignadas a C-9, C-5', C-6, C-10 y C-8 respectivamente, y se observó la aparición de señales en 202.1, 149.3, 108.9, 46.3 y 37.3. La señal en 202.1 se asignó al C-9 el cual corresponde a un aldehído, en 149.3 se observó el C-5', en 108.9 se observó una señal correspondiente a un carbono sp^2 , la cual se asignó al doble enlace terminal formado en la reacción C-8, en 46.3 y 37.3 ppm se observaron señales que se asignaron al C-10 y al C-6 las cuales presentaron una disminución en sus desplazamientos debido a que pasaron de ser carbonos sp^2 a sp^3 . Las señales correspondientes a los carbonos restantes, se mantuvieron prácticamente sin cambio de desplazamiento químico.

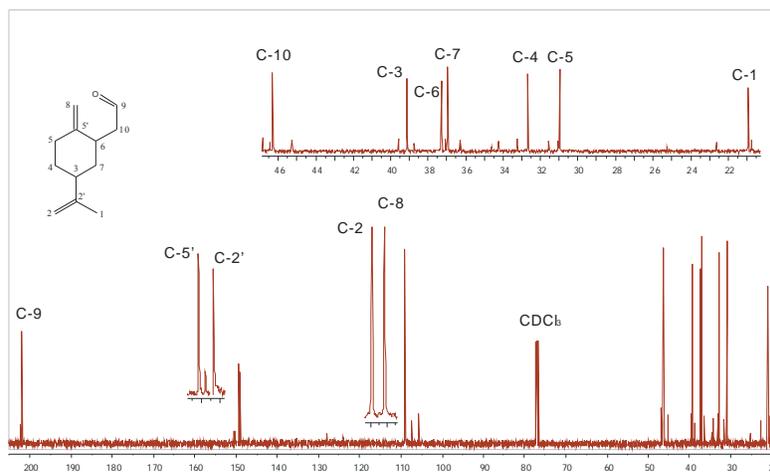


Figura II.2b.1. Espectro de RMN- ^{13}C del 2-((5S)-2-metilen-5-(isopropenil)ciclohexil)acetaldehído.

En el espectro de RMN de ^1H se observó una señal en 9.70 ppm con multiplicidad doble de doble, asignada al aldehído formado en la transposición (H-9), una señal simple en 4.67 ppm y una múltiple en 3.06 ppm correspondientes a los hidrógenos H-8 y H-6 respectivamente, por último, dos señales en 2.51 y 2.63 ppm, ambas con multiplicidad doble de doble de dobles,

asignadas a los hidrógenos diastereotópicos H-10a y H-10b respectivamente. Adicionalmente se observó la desaparición de las señales asignadas a H-10, H-9, H-8 y H-6 en el éter alilvinílico.

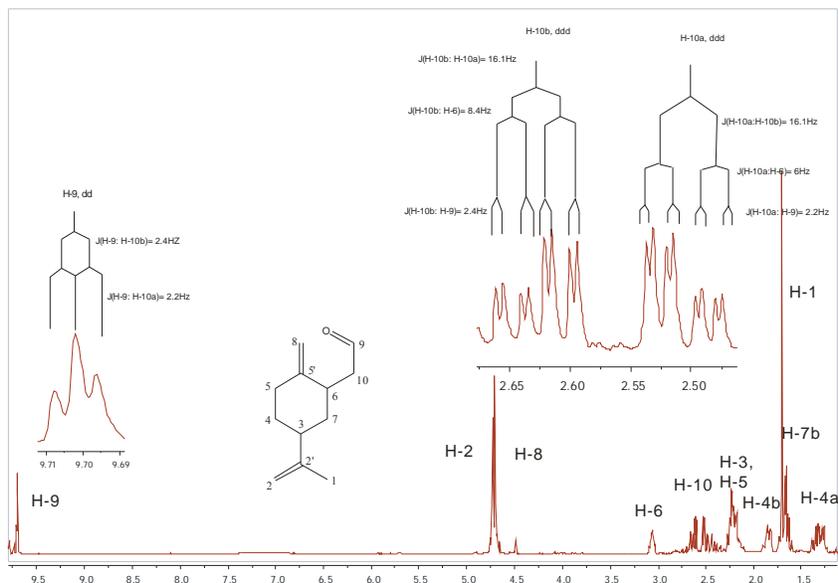
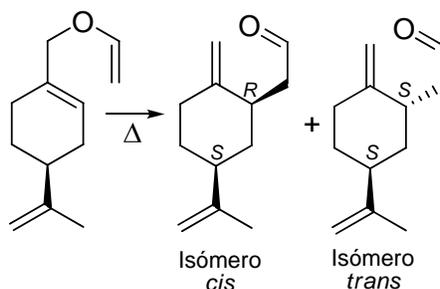


Figura II.2b.2. Espectro de RMN-¹H del 2-((5S)-2-metilen-5-(isopropenil)ciclohexil)acetaldehído..

De acuerdo a lo reportado en la literatura²¹ la transformación del perilil vinil éter al compuesto carbonílico γ,δ insaturado por tratamiento térmico es del 90 % en rendimiento y con un porcentaje de 85%/15% de los isómeros *cis/trans* con respecto al sustituyente de la posición 3, es decir, 85% del isómero 3*S*,6*R* y 15% del isómero 3*S*,6*S*.



Esquema II.2b.2. Estereoisómeros posibles de la reacción de transposición de Claisen del 4-(prop-1-en-2-il)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

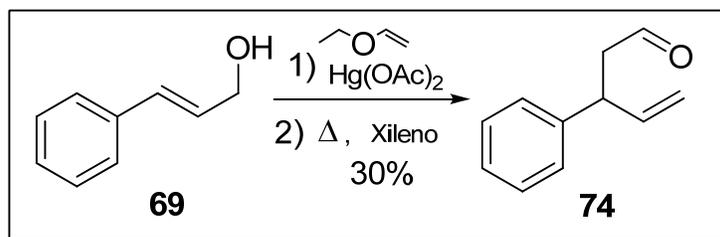
Sin embargo, no se realizó un estudio para determinar la enantioselectividad de la reacción ya que carecía de interés para nuestro propósito debido a que el centro asimétrico que se genera en esta etapa sería transformado en un carbono sp^2 en la reacción de Paal-Knorr.

II.3. Reacción de O-vinilación con acetato de mercurio (II) y transposición sigmatrópica [3,3] en un mismo matraz.

Se han encontrado informes donde hacen estas dos reacciones sin aislar los intermediarios, utilizando catalizadores de Pd en la primera etapa²². En nuestro grupo de trabajo se encontró que utilizando Hg(OAc)₂ como catalizador se puede obtener el producto de la transposición a partir del alcohol alílico, sin aislar el éter alilvinílico, lo cual se logró quitando el mercurio remanente al finalizar la primera reacción, evaporando el agente vinilante se observó un sólido gris (acetato de mercurio impuro) adherido a las paredes del matraz, el aceite obtenido se transfirió a otro matraz, eliminando así el mercurio remanente, se adicionó xileno y se sometió a calentamiento.

II.3.a. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal a partir del (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol sin aislar el (*E*)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.

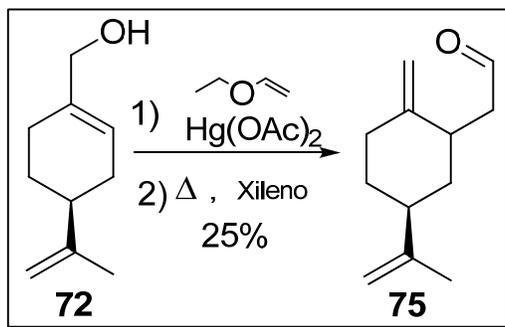
La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, observándose la formación y posterior desaparición del éter alilvinílico, la formación del carbonilo γ,δ-insaturado, alcohol alílico remanente y un subproducto más, el cual no se aisló ni se caracterizó. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro en un 30 % de rendimiento. El análisis espectroscópico de este compuesto mostró las señales esperadas para el producto de la transposición de Claisen.



Esquema II.3.a.1. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal a partir del (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol sin aislar el (*E*)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.

II.3.b. Síntesis del 2-((*5S*)2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído a partir del (*S*)-(4-(isopropenil)ciclohex-1-enil)metanol sin aislar el (*S*)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, se observó la formación y posterior desaparición del éter correspondiente, se observó la formación del aldehído γ,δ-insaturado, alcohol alílico remanente y dos subproductos más, los cuales no fueron aislados ni caracterizados. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro con un 25 % de rendimiento.



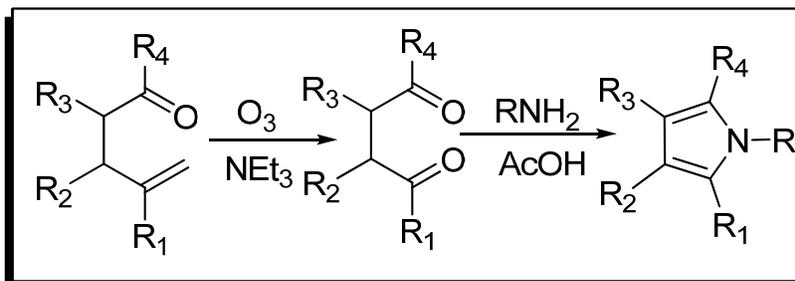
Esquema II.3.b.1. Síntesis del 2-((5*S*)-2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído a partir del (*S*)-4-(isopropenil)ciclohex-1-enil)metanol sin aislar el (*S*)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.

II.3.c. Reacción de O-vinilación con $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ y transposición sigmatrópica [3,3] en un mismo matraz.

Se encontró descrito en la literatura la síntesis en un solo paso de los compuestos carbonílicos γ,δ -insaturados a partir de alcoholes alílicos, utilizando el catalizador de iridio $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$.^{22b} De acuerdo con el procedimiento experimental reportado, la reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones que para la O-vinilación, aumentando la temperatura a 140 °C y dejando la reacción por 15 horas más, se intentó seguir la metodología planteada por lo autores, pero no se encontraron resultados satisfactorios, ya que se observó por medio de cromatografía en capa fina la descomposición de la materia prima después de cuatro horas de reacción, se observó la formación de diez subproductos, los cuales no fueron aislados ni caracterizados.

II.4. Reacción de ozonólisis y reacción de Paal-Knorr.

La etapa final de la síntesis consistió en dos reacciones consecutivas, en la primera se trató con ozono al compuesto carbonílico γ,δ -insaturado obtenido de la reacción de transposición sigmatrópica, inmediatamente después se prosiguió con la reacción de Paal-Knorr.



Esquema II.4.1. Reacción de ozonólisis y reacción de Paal-Knorr en la etapa final para la obtención de pirroles.

La ozonólisis se llevó a cabo con los compuestos carbonílicos γ,δ -insaturados **74** y **75** derivados de los alcoholes cinamílico y perilílico, se usó CH_2Cl_2 como disolvente y trietilamina como reductor. Los compuestos dicarbonílicos **76** y **78** no fueron aislados, si no que se procedió con

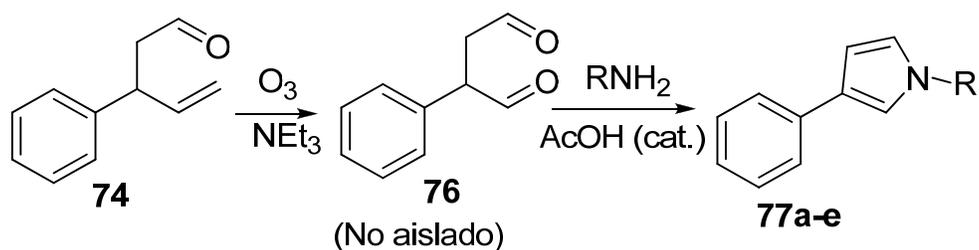
la reacción de Paal-Knorr sobre el crudo de reacción utilizando distintas aminas primarias y se usó ácido acético como catalizador.

Las reacciones para la obtención de los diversos pirroles se siguieron por cromatografía en capa fina, se observó la desaparición de los compuesto carbonílicos γ,δ-insaturados **74** y **75** utilizados como materias primas y la aparición del producto deseado en cada uno de los casos, adicionalmente se observó la aparición de subproductos los cuales no fueron aislados ni caracterizados.

Para confirmar que se obtuvieron los pirroles deseados, se realizó un estudio espectroscópico por RMN-¹³C y de RMN-¹H de los compuestos obtenidos, se observó la desaparición de las señales alifáticas del compuesto carbonílico γ,δ-insaturado, la aparición de las señales pirrónicas y las correspondientes al sustituyente de la amina primaria utilizada en la reacción de Paal-Knorr.

A continuación se presentan sólo las señales del anillo de pirrol, la caracterización completa se encuentra en el siguiente capítulo. Se hace énfasis en que la numeración mostrada en las moléculas es arbitraria, no corresponde al nombre IUPAC, tiene como único fin hacer más fácil la explicación acerca de la asignación de las señales y la relación de las constantes de acoplamiento.

II.4.1. Derivados del alcohol cinámico.



RNH ₂	Pirrol.	Señales características en RMN- ¹³ C.	Señales características en RMN- ¹ H.	Rend (%)
		C-5 ; 125.6.	H-4 : 7.06 ppm, dd. ⁴ J(H-4:H-2)= 2.4 Hz,	80
		C-4 ; 117.2.	⁴ J(H-4:H-1)= 1.8 Hz,	
			H-2 , 6.78 ppm, dd.	

<p style="text-align: center;">77a</p>	C-2 ; 121.4. C-1 ; 107.1.	$^3J(\text{H-2:H-1}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-2:H-4}) = 2.4 \text{ Hz}$, H-1 , 6.48 ppm, dd. $^3J(\text{H-1:H-2}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-1:H-4}) = 1.8 \text{ Hz}$,
<p style="text-align: center;">77b</p>	C-5 ; 124.7. C-4 ; 116.4. C-2 ; 120.6. C-1 ; 106.2.	H-4 : 7.05 ppm, dd. 75 $^4J(\text{H-4:H-2}) = 2.4 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-4:H-1}) = 1.8 \text{ Hz}$, H-2 , 6.76 ppm, dd. $^3J(\text{H-2:H-1}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-2:H-4}) = 2.4 \text{ Hz}$, H-1 , 6.49 ppm, dd. $^3J(\text{H-1:H-2}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-1:H-4}) = 1.8 \text{ Hz}$,
<p style="text-align: center;">77c</p>	C-5 ; 126.9 C-4 ; 116.8. C-2 ; 121.4. C-1 ; 107.1.	H-4 : 7.02 ppm, dd. 70 $^4J(\text{H-4:H-2}) = 2.5 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-4:H-1}) = 2.0 \text{ Hz}$, H-2 , 6.71 ppm, dd. $^3J(\text{H-2:H-1}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-2:H-4}) = 2.5 \text{ Hz}$, H-1 , 6.47 ppm, dd. $^3J(\text{H-1:H-2}) = 2.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-1:H-4}) = 2.0 \text{ Hz}$,
<p style="text-align: center;">77d</p>	C-5 ; 123.7 C-4 ; 113.5. C-2 ; 117.5. C-1 ; 105.3.	H-4 : 7.17 ppm, dd. 80 $^4J(\text{H-4:H-2}) = 2.3 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-4:H-1}) = 1.9 \text{ Hz}$, H-2 , 6.89 ppm, dd. $^3J(\text{H-2:H-1}) = 2.9 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-2:H-4}) = 2.3 \text{ Hz}$, H-1 , 6.46 ppm, dd. $^3J(\text{H-1:H-2}) = 2.9 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-1:H-4}) = 1.9 \text{ Hz}$,
	C-5 ; 126.8 C-4 ; 115.8. C-2 ; 120.3.	H-4 : 7.42 ppm, dd. 70 $^4J(\text{H-4:H-2}) = 2.3 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H-4:H-1}) = 1.8 \text{ Hz}$, H-2 , 7.15 ppm, dd. $^3J(\text{H-2:H-1}) = 3.0 \text{ Hz}$,

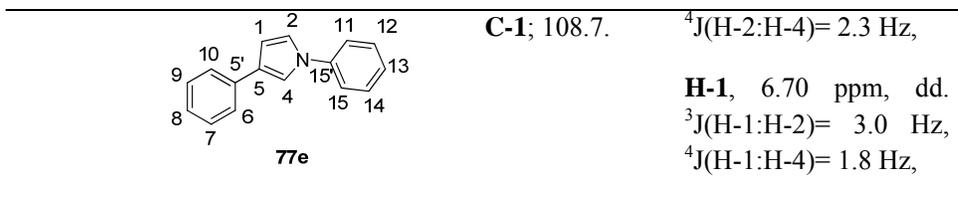
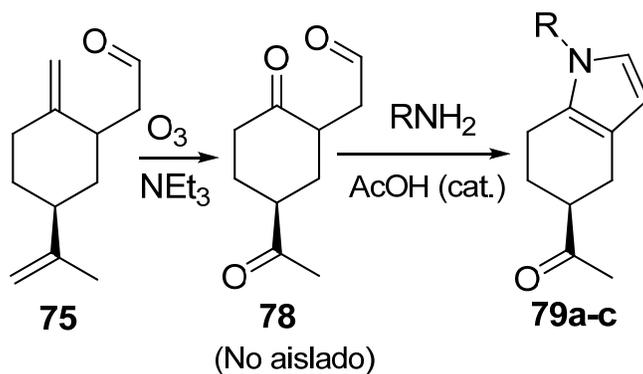


Tabla II.4.1.1. Reacción de ozonólisis y reacción de Paal-Knorr para la obtención de pirroles derivados del alcohol cinámico, se muestran las señales en RMN de ^1H y de ^{13}C que comprueban la obtención de pirroles

II.4.2. Derivados del alcohol perilífico.



RNH ₂	Pirrol	Señales características en RMN- ¹³ C.	Señales características en RMN- ¹ H.	Rend. %
		C-10 ; 106.92. C-9 ; 119.33. C-6 ; 116.42. C-5' ; 126.92.	H-10 , 5.98 ppm, d. $^3J(\text{H-10:H-9}) = 2.8 \text{ Hz}$. H-9 , 6.64 ppm, d. $^3J(\text{H-9:H-10}) = 2.8 \text{ Hz}$.	80
		C-10 ; 106.00. C-9 ; 116.59. C-6 ; 115.99. C-5' ; 127.38.	H-10 , 6.02 ppm, d. $^3J(\text{H-10:H-9}) = 2.9 \text{ Hz}$. H-9 , 6.78 ppm, d. $^3J(\text{H-9:H-10}) = 2.9 \text{ Hz}$.	75

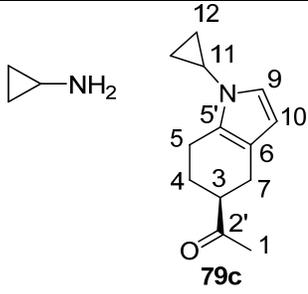
 <p>79c</p>	C-10 ; 105.65.	H-10 , 5.88 ppm, d. $^3J(\text{H-10:H-9}) = 2.8 \text{ Hz.}$	75
	C-9 ; 119.65.		
	C-6 ; 115.64.	H-9 , 6.52 ppm, d. $^3J(\text{H-9:H-10}) = 2.8 \text{ Hz.}$	
	C-5' ; 129.02.		

Tabla II.4.2.1. Señales en RMN de ^1H y de ^{13}C que comprueban la obtención de pirroles derivados del alcohol perilílico de las reacciones de ozonólisis y de Paal-Knorr.

En resumen, en esta tesis se presenta una nueva ruta sintética la cual permite obtener derivados de pirrol 1,3-disustituídos y 1,2,3-trisustituídos con rendimientos totales del 25 al 40 % de una manera rápida y sencilla, utilizando alcoholes alílicos como materias primas, a través de una secuencia de reacciones de O-vinilación, transposición de Claisen, Ozonólisis y Paal-Knorr.

El aspecto remarcable de la ruta descrita es la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales son utilizados como materias primas en la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles y pueden ser utilizados en la síntesis de otros anillos heterocíclicos de cinco miembros como lo son; furanos y tiofenos.

Debido a la flexibilidad de la metodología sintética, se propone que se puede introducir una amplia variedad de grupos funcionales en las materias primas para obtener los derivados 1,4 carbonílicos sustituidos en cualquier posición, lo cual proporciona una enorme ventaja en la síntesis de los anillos heterocíclicos de cinco miembros ya que se puede obtener derivados sustituidos en la posición tres, la cual esta desactivada para la sustitución electrofílica aromática.

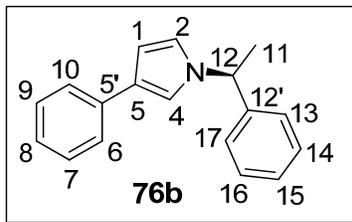
En nuestro grupo de trabajo esta en curso el estudio para la obtención de derivados de pirrol con interés farmacéutico siguiendo la ruta sintética planteada en esta tesis, se planea modificar los grupos funcionales en las materias primas de tal manera que no se vean afectados en ningún paso de la síntesis.

CAPÍTULO III

CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

III.1. Caracterización espectroscópica de los pirroles derivados del alcohol cinámico.

III.1.1. Caracterización del (S)-3-fenil-1-(1-feniletil)-1-H-pirrol.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó la banda debida a la tensión ArC-H en 3060 cm^{-1} , en 1603 , 1493 cm^{-1} se observaron las bandas atribuidas a la tensión entre carbonos aromáticos y en el intervalo de $749 - 630$ se observaron las bandas que indicaron la mono sustitución en los anillos de benceno, lo cual se confirmó con los sobretonos que aparecieron en el intervalo de $1949-1806$. Se pudieron ver bandas de 2978 a 2933 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presentó en las bandas que aparecieron en 1448 y 1359 cm^{-1} para metilenos y metilos respectivamente.

Enlace	cm-1	Intensidad
Sustitución en los anillo de benceno	749-630	M
Sobretonos de la monosustitución en los anillos de benceno	1949-1806	D
-CH ₂ , -CH ₃	1448, 1353	F , M
C = C, C = N pirrol	1603- 1494	F
C-H saturado	2978 – 2933	D
C-H aromático	3058	D

Espectrometría de masas

El espectro de masas mostró un pico en 247 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observó en (M-142) 105 m/z correspondiente a la especie $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}]^+$ el cual se propuso que corresponde a la pérdida del sustituyente del átomo de nitrógeno del pirrol. Se observó una señal en (M-104) 143 m/z , de la especie $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^+$ la cual sugirió una transposición de tipo McLafferty. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
247	M ⁺	Ion molecular	[C ₁₈ H ₁₇ N] ⁺
105	M – 142	Pico base	[C ₁₀ H ₉ N] ⁺
143	M – 104	Pérdida característica	[C ₈ H ₉ N] ⁺

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó en la zona aromática un conjunto de señales en 143.2, 128.7, 127.5 y 125.9 las cuales fueron asignadas a los carbonos del anillo de benceno proveniente de la bencilmetilamina, C-12', (C-14, C-16), C-15, (C-17, C-13) respectivamente, se observó también otro conjunto de señales, las cuales se asignaron al anillo bencénico unido al pirrol, 135.1 (C-5'), 128.5 (C-9, C-7), 126.1 (C-8), 124.9 (C-10, C-6), adicionalmente se observaron 4 señales más en 124.7, 120.6, 116.4, 106.2 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5, C-2, C-4 y C-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron dos señales, una en 58.3 y la otra en 22.0 las cuales fueron asignadas a los carbonos de las posiciones 12 y 11 respectivamente.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electroattractor las cuales fueron asignadas a los hidrógenos del anillo de benceno unido al carbono del pirrol: 7.50 ppm (2H, H-10, H-6), 7.31 (2H, H-9, H-7), 7.13 (1H, H-8).

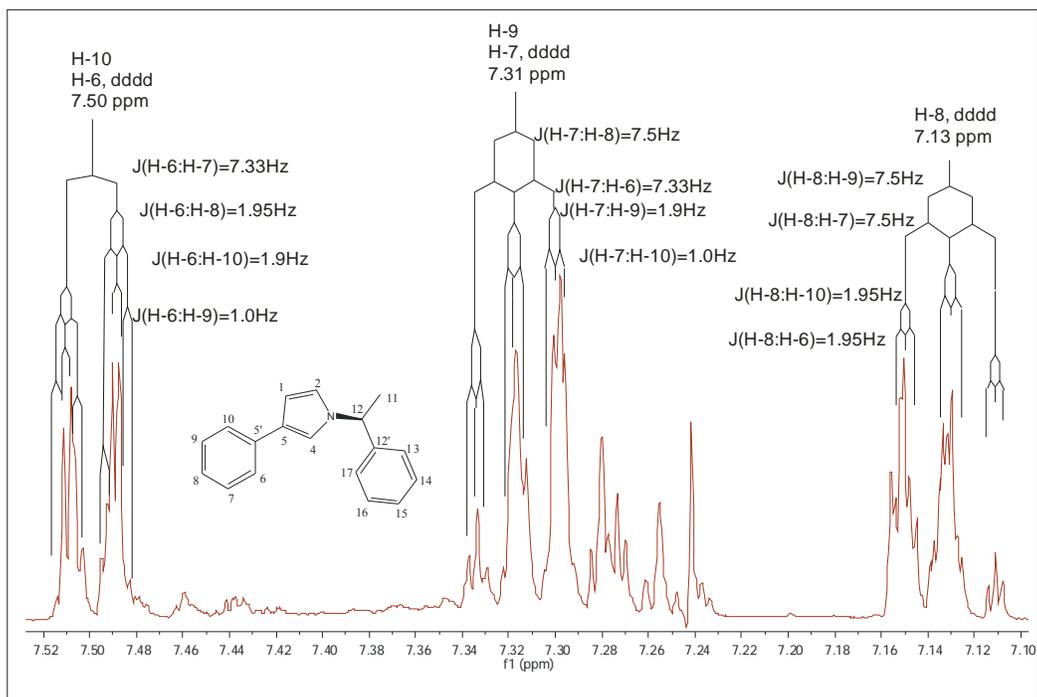


Figura III.1.1.1. Espectro de RMN- ^1H de la parte aromática, se muestran las señales del anillo de benceno unido al pirrol.

Se observó también un sistema AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electrodonador y se asignaron al anillo de benceno proveniente de la amina que se utilizó en la reacción de Paal-Knorr, 7.30 (2H, H-16, H-14), 7.25 (1H, H-15), 7.14 (2H, H-17, H-13).

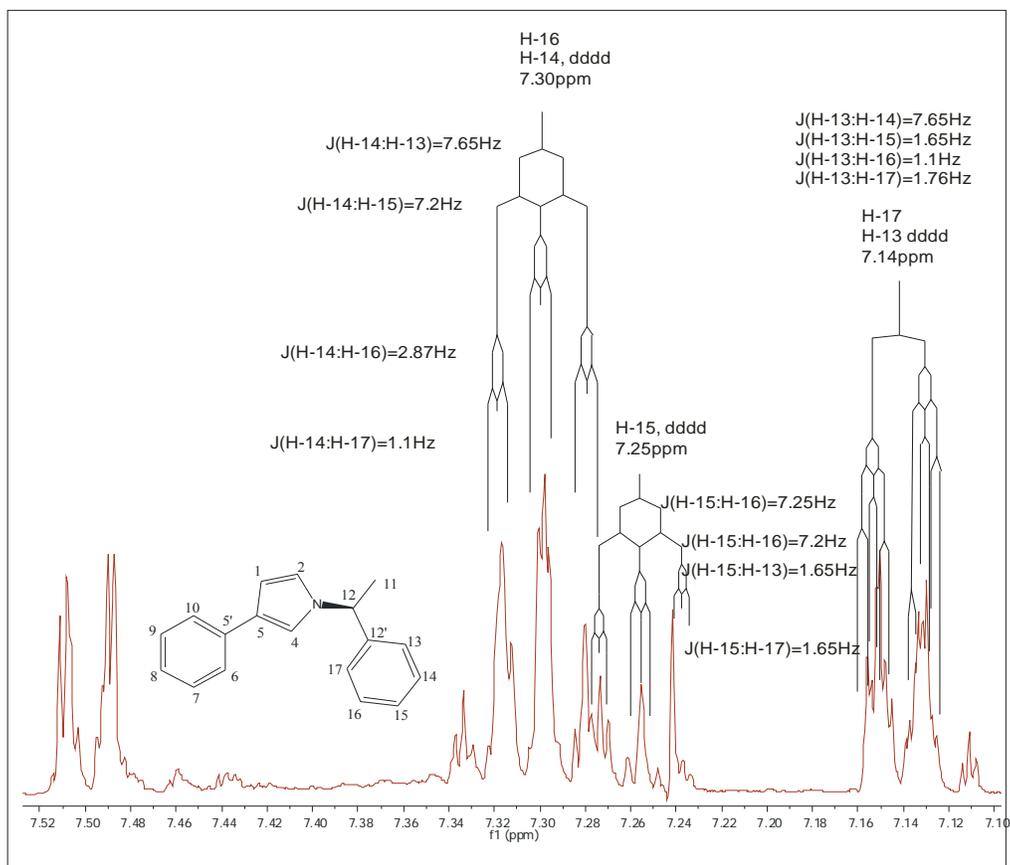
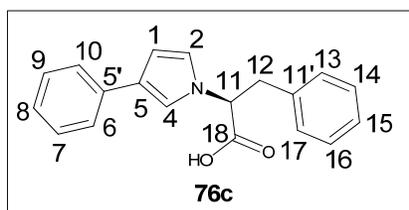


Figura III.1.1.2. Espectro de RMN-¹H de la parte aromática, se muestran las señales del anillo de benceno unido al sustituyente del nitrógeno del pirrol.

Adicionalmente se observaron tres señales con multiplicidad doble de dobles, la primera en 7.05 con constantes de acoplamiento de 2.4 y 1.8 Hz, la segunda en 6.76 con constantes de acoplamiento de 2.8 y 2.4 Hz, la tercera en 6.49 ppm con constantes de acoplamiento de 2.8 y 1.8 Hz, por lo que se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-4 y H-2 y H-1 respectivamente. En la parte alifática, se observó una señal cuádruple en 5.27 ppm con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz y se observó otra señal doble en 1.86 ppm con la misma constante de acoplamiento, así que se asignaron a los hidrógenos de las posiciones 12 y 11 respectivamente

III.1.2. Caracterización del Ácido-(S)-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó una banda ancha en 3319 y se atribuyó a la tensión O-H del ácido carboxílico, adicionalmente, la banda debida a la tensión ArC-H en 3066 cm^{-1} , en 1603 , 1504 cm^{-1} se observaron las bandas atribuidas a la tensión entre carbonos aromáticos y en el intervalo de $753 - 691$ se observaron las bandas que indicaron la monosustitución en los anillos de benceno, lo cual se confirmó con los sobretonos que aparecieron en el intervalo de $1939-1825$. Se pudieron ver bandas de 2963 a 2933 cm^{-1} asignadas a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presentó en las bandas que aparecieron en 1412 y 1363 cm^{-1} para metilenos y metilos respectivamente, se observó una banda intensa en 1742 la cual se atribuyó a la tensión C=O del ácido carboxílico.

Enlace	cm-1	Intensidad
Sustitución en los anillo de benceno	753-691	M
Sobretonos de la monosustitución en los anillos de benceno	1939-1825	D
-CH ₂ , -CH ₃	1412, 1363	F , M
C = C, C = N pirrol	1603- 1504	F
C=O ácido carboxílico	1742	F
C-H saturado	2963 – 2933	D
C-H aromático	3058	D
O-H	3318	F

Espectrometría de masas

El espectro de masas mostró un pico en 291 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observó en $(M-200)\ 91\text{ m/z}$ correspondiente a la especie $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ el cual se propuso a la pérdida del ion tropílo. Se observó un pico en $(M-91)\ 200\text{ m/z}$, de la especie $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^+$ la cual se atribuyo a la pérdida del radical bencílico de la fenilalanina. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
291	M ⁺	Ion molecular	$[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2]^+$

91	M – 200	Pico base	$[C_7H_7]^+$
200	M – 91	Pérdida característica	$[C_{12}H_{10}NO_2]^+$

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó una señal en 137.0 ppm que se asignó al carbono del ácido carboxílico C-11', en la zona aromática se observó un conjunto de señales en 135.9, 128.7, 127.2 y 125.1 las cuales fueron asignadas a los carbonos del anillo de benceno proveniente de la fenilalanina, C-12', (C-14, C-16), C-15, (C-17, C-13) respectivamente, se observó también otro conjunto de señales, las cuales se asignaron al anillo bencénico unido al pirrol, 135.5 (C-5'), 128.5 (C-9, C-7), 125.5 (C-8), 125.1 (C-10, C-6), adicionalmente se observaron 4 señales más en 126.9, 121.4, 116.8, 107.1 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5, C-2, C-4 y C-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron dos señales, una en 63.5 y la otra en 39.1 ppm las cuales fueron asignadas a los carbonos de las posiciones 11 y 12 respectivamente.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electro atractor las cuales fueron asignadas a los hidrógenos del anillo de benceno unido al carbono del pirrol: 7.48 ppm (H-10, H-6), 7.31 (H-9, H-7), 7.15 (1H, H-8), se observó también un sistema AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electro donador y se asignaron al anillo de benceno proveniente de la amina que se utilizó en la reacción de Paal-Knorr, 7.23 (H-14, H-16, H-15), 7.06 (H-17, H-13).

Con la finalidad de tener la caracterización completa se hizo una comparación cualitativa entre el espectro experimental y una simulación de espín de la parte de los anillos aromáticos de seis miembros de la molécula con los datos mostrados en el apéndice en la tabla de información espectroscópica, en la siguiente figura se muestra la comparación entre el espectro experimental y el simulado.

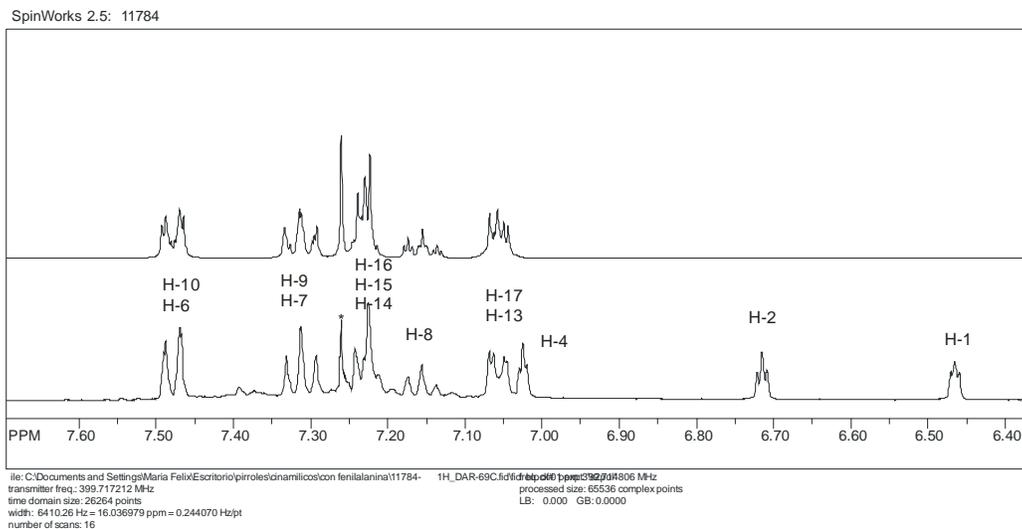
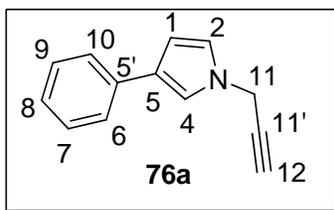


Figura III.2.1.1. Espectro de RMN-¹H de la parte aromática del (S)-Ácido-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico experimental (abajo), simulado (arriba).

Adicionalmente se observaron tres señales con multiplicidad doble de dobles, la primera en 7.02 con constantes de acoplamiento de 2.5 y 2.0 Hz, la segunda en 6.71 con constantes de acoplamiento de 2.8 y 2.5 Hz, la tercera en 6.47 ppm con constantes de acoplamiento de 2.8 y 2.0 Hz, por lo que se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-4 y H-2 y H-1 respectivamente. En la parte alifática, se observó un conjunto de tres señales con multiplicidades de doble de dobles y que presentaron correlación con sus constantes de acoplamiento, la primera señal en 4.79 ppm con constantes de acoplamiento de 9.7 y 5.9 Hz, la segunda señal en 3.48 ppm con constantes de acoplamiento de 14.0 y 5.9 Hz, la tercera señal en 3.33 ppm, con constantes de acoplamiento de 14.0 y 9.2 Hz, debido a esto la primera señal se asignó al hidrógeno de la posición 11 y las otras dos fueron asignadas a los hidrógenos diastereotópicos de la posición 12.

III.1.3. Caracterización del 3-fenil-1-(prop-2-ynil)-1H-pirrol.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó la banda debida a la tensión C-H del alquino en 3289, la banda debida a la tensión ArC-H en 3059 cm^{-1} , en 1603, 1500 cm^{-1} se observaron las bandas

atribuidas a la tensión entre carbonos aromáticos y en el intervalo de 788 – 660 se observaron las bandas que indicaron la monosustitución en los anillos de benceno, lo cual se confirmó con los sobretonos que aparecieron en el intervalo de 1954-1887. Se pudieron ver bandas de 2949 a 2870 cm^{-1} asignadas a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presentó en las bandas que aparecieron en 1427 y 1356 cm^{-1} para metilenos y metilos respectivamente.

Enlace	cm-1	Intensidad
Sustitución en los anillo de benceno	788 – 660	M
Sobretonos de la monosustitución en los anillos de benceno	1954-1887	D
-CH ₂ , -CH ₃	1427, 1356	F , M
C = C, C = N pirrol	1603- 1500	F
C-H saturado	2949 – 2870	D
C-H aromático	3059	D
C-H alquino	3289	F

Espectrometría de masas

El espectro de masas mostró el pico asignado al ion molecular (M) en 181 m/z, el cual también fue el pico base.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
181	M ⁺	Ion molecular	[C ₁₃ H ₁₁ N] ⁺

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó un conjunto de señales, las cuales se asignaron al anillo bencénico unido al pirrol, 135.6 (C-5'), 128.6 (C-9, C-7), 125.5 (C-8), 125.1 (C-10, C-6), adicionalmente se observaron 4 señales más en 125.6, 121.4, 117.2, 107.1 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5, C-2, C-4 y C-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron tres señales, la primera en 77.8 ppm, la segunda en 73.9 ppm y la tercera

en 38.8 ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos de las posiciones 11', 12 y 11 respectivamente.

Espectroscopia de RMN- ^1H .

En el espectro de RMN- ^1H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electroattractor las cuales fueron asignadas a los hidrógenos del anillo de benceno presente en la molécula, 7.50 ppm (2H, H-10, H-6), 7.32 (2H, H-9, H-7), 7.16 (1H, H-8).

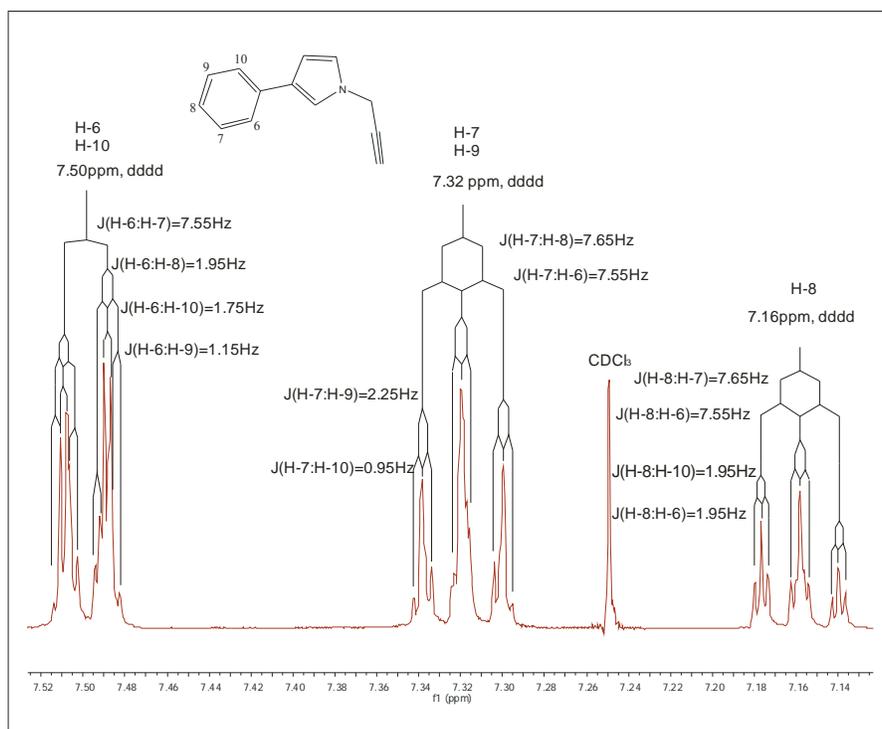
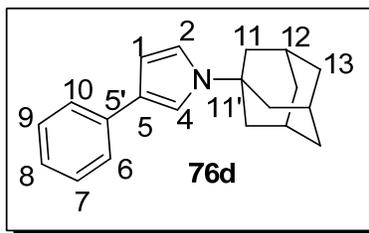


Figura III.1.3.1. Espectro de RMN- ^1H de la parte aromática, se muestran las señales del anillo de benceno.

Adicionalmente se observaron tres señales con multiplicidad doble de dobles, la primera en 7.06 con constantes de acoplamiento de 2.4 y 1.8 Hz, la segunda en 6.78 con constantes de acoplamiento de 2.8 y 2.4 Hz, la tercera en 6.48 ppm con constantes de acoplamiento de 2.8 y 1.8 Hz, por lo que se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-4 y H-2 y H-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron dos señales que presentaron correlación con sus constantes de acoplamiento, la primera señal en 4.69 ppm con multiplicidad de un doble, con constante de acoplamiento de 2.6 Hz, la segunda señal en 2.45 ppm con la misma constante de acoplamiento de 2.6 Hz, debido a esto la primera señal se asignó al hidrógeno de la posición 11 y la segunda fue asignada al hidrógeno de la posición 12.

III.1.4. Caracterización del 1-(adamantil)-3-fenil-1H-pirrol.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó una banda debida a la tensión ArC-H en 3053 cm^{-1} , en 1603 a 1549 cm^{-1} se observaron las bandas atribuidas a la tensión entre carbonos aromáticos y en el intervalo de $744 - 670$ las bandas que indicaron la monosustitución en el anillo de benceno, lo cual se confirmó con los sobretonos que aparecieron en el intervalo de $1865-1741$. Se pudieron ver bandas de 2922.10 a 2847 cm^{-1} asignadas a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presentó en la banda que apareció en 1445 cm^{-1} para metilenos.

Enlace	cm-1	Intensidad
Sustitución en los anillo de benceno	744-670	M
Sobretonos de la monosustitución en los anillos de benceno	1865-1741	D
-CH ₂	1445	F , M
C = C, C = N pirrol	1603- 1549	F
C-H saturado	2922-2847	D
C-H aromático	3053	D

Espectrometría de masas

El espectro de masas mostró un pico en 277 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observó en $(M-142)\ 135\text{ m/z}$ correspondiente a la especie $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ la cual se atribuyó a la pérdida del catión adamantilo. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
277	M ⁺	Ion molecular	[C ₂₀ H ₂₃ N] ⁺
135	M – 142	Pico base	[C ₁₀ H ₁₅] ⁺

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó un conjunto de señales, las cuales se asignaron al anillo bencénico unido al pirrol, 135.2 (C-5'), 128.5 (C-9, C-7), 124.9 (C-8), 124.8 (2C, C-10, C-6), adicionalmente se observaron 4 señales más en 123.7, 117.5, 113.5, 105.3 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5, C-2, C-4 y C-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron cuatro señales, la primera en 55.1 ppm, la segunda en 43.8 ppm, la tercera en 36.1 ppm y la cuarta en 29.6 ppm las cuales fueron asignadas a los carbonos de las posiciones 11', 11, 13 y 12 respectivamente.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electroattractor las cuales fueron asignadas a los hidrógenos del anillo de benceno presente en la molécula: 7.51 ppm (H-10, H-6), 7.30 (H-9, H-7), 7.12 (1H, H-8).

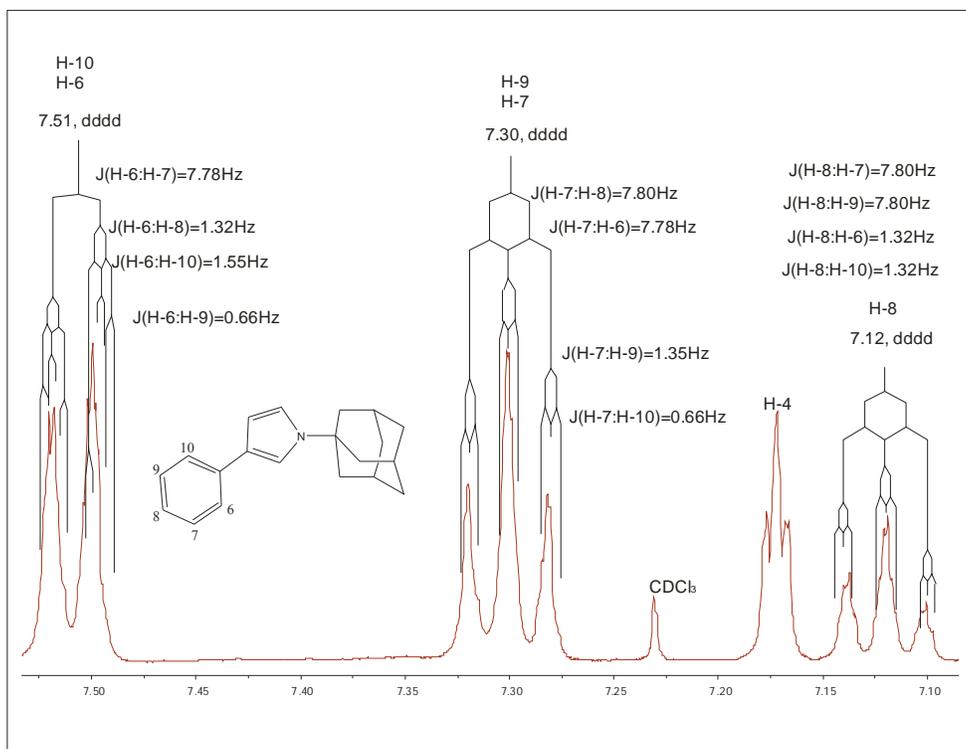
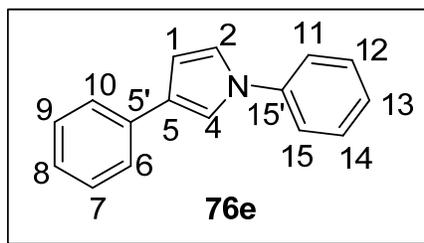


Figura III.1.4.1. Espectro de RMN- ^1H de la parte aromática, se muestran las señales del anillo de benceno.

Adicionalmente se observaron tres señales con multiplicidad doble de dobles, la primera en 7.17 con constantes de acoplamiento de 2.3 y 1.9 Hz, la segunda en 6.89 con constantes de acoplamiento de 2.9 y 2.3 Hz, la tercera en 6.46 ppm con constantes de acoplamiento de 2.9 y 1.9 Hz, por lo que se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-4 y H-2 y H-1 respectivamente. En la parte alifática se observaron tres señales, la primera señal en 2.22 ppm con integración para tres hidrógenos que se asignó a la posición 12 (H-12), la segunda señal en 2.21 ppm con multiplicidad de un doble y una constante de acoplamiento de 2.8 Hz, con una integración de seis protones, por lo que fue asignada a la posición 11 (H-11), la tercera señal en 1.75 ppm con integración para seis protones la cual se asignó a la posición 13 (H-13), las asignaciones se hicieron de acuerdo a lo reportado en la literatura y al cálculo de sus desplazamientos químicos.

III.1.5. Caracterización espectroscópica del 1,3-difenil-1H-pirrol.



Este compuesto se encontró reportado en la literatura²³. Por tal motivo sólo se comparó el análisis de RMN obtenido con el reportado, y se verificó su punto de fusión (121-123°C).

Espectroscopia de RMN-¹³C.

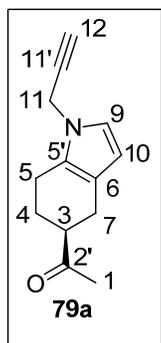
En el espectro de RMN-¹³C se observó en la zona aromática un conjunto de señales en 140.5, 129.6, 120.3 y 125.8, las cuales fueron asignadas a los carbonos del anillo de benceno proveniente de la anilina, C-11', (C-14, C-12), (C-15, C-11), C-13 respectivamente, se observó también otro conjunto de señales, las cuales se asignaron al anillo bencénico unido al pirrol, 135.3 (C-5'), 128.7 (2C, C-9, C-7), 125.8 (C-8), 125.2 (2C, C-10, C-6), adicionalmente se observaron 4 señales más en 126.8, 120.3, 115.8, 108.7 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5, C-2, C-4 y C-1 respectivamente.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electro atractor las cuales fueron asignadas a los hidrógenos del anillo de benceno unido al carbono del pirrol, 7.60 ppm (2H, H-10, H-6), 7.39 (2H, H-9, H-7), 7.22 (1H, H-8), se observó también un sistema AA'BB'X de un anillo bencénico mono sustituido con un grupo electro donador y se asignaron al anillo de benceno unido al nitrógeno del pirrol, 7.47 (4H, H-15, H-14, H-12, H-11), 7.30 (1H, H-13), adicionalmente se observaron tres señales con multiplicidad doble de dobles, la primera en 7.42 con constantes de acoplamiento de 2.3 y 1.8 Hz, la segunda en 7.15 con constantes de acoplamiento de 3.0 y 2.3 Hz, la tercera en 6.70 ppm con constantes de acoplamiento de 3.0 y 1.8 Hz, por lo que se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-4 y H-2 y H-1 respectivamente.

III.2. Caracterización espectroscópica de los pirroles derivados del alcohol perilífico.

III.2.1. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-(prop-2-inil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.



Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR mostró una banda en 3056 cm^{-1} debida a la tensión ArC-H, en $1611, 1567\text{ cm}^{-1}$ se observó la tensión entre carbonos aromáticos. Se observaron las bandas de 2996 a 2892 cm^{-1} , que se asignaron a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, se observaron las bandas en 1580 y 1603 correspondientes a la tensión C-C y C-N en el anillo de pirrol, en 1698.13 se observó una banda fuerte correspondiente al carbonilo de la cetona.

Enlace	cm^{-1}	Intensidad
-CH ₃	1395	F
C = N, C = C pirrol	1611, 1567	F
C=O cetona	1698	F
C-H saturado	2996 – 2892	M
C-H aromático	3060	MD

Espectrometría de masas.

El espectro de masas mostró un pico en 201 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observó en (M-43) 158 m/z correspondiente a la especie $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}]^+$ y se atribuyó a la pérdida de CO y un -CH₃, la cual se concluyó que es una pérdida característica de estos derivados. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
201	M ⁺	Ion molecular	[C ₁₃ H ₁₅ NO] ⁺
158	M – 95	Pico base	[C ₁₁ H ₁₂ N] ⁺

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó una señal en 211.4 ppm que fue asignada al C-2', en la zona aromática se observaron 4 señales en 126.9, 119.3, 116.4, 106.9 ppm, las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5', C-9, C-6 y C-10 respectivamente. En la zona alifática se observaron tres señales en 78.3, 73.1 y 35.8 ppm, que fueron asignadas a los carbonos del grupo propargilo, C-11', C-12, C-11 respectivamente, adicionalmente se observó un conjunto de tres señales que se asignaron a los carbonos secundarios presentes en el ciclo de seis miembros la molécula: 25.7 (C-7), 25.0 (C-4), 20.9 (C-5), por último se observó una señal en 28.2 ppm asignada al carbono de la posición 1.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H en la zona aromática se observaron dos señales dobles en 6.78 y 6.02 ppm, ambas con una constante de acoplamiento de 2.9 Hz, las cuales se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-9 y H-10 respectivamente. En la parte alifática se observó una señal doble en 5.18 ppm, con una constante de acoplamiento de 2.6 Hz, y se observó otra señal triple en 1.78 ppm con la misma constante de acoplamiento, así que se asignaron a los hidrógenos de las posiciones 11 y 12 respectivamente, adicionalmente en 2.22 ppm se observó una señal simple con integración para 3 protones por lo que se asignó al metilo de la posición 1, (H-1), adicionalmente se observó una señal en 1.82 ppm con multiplicidad doble de doble de doble de dobles, la cual se asignó al hidrógeno de la posición 4 axial.

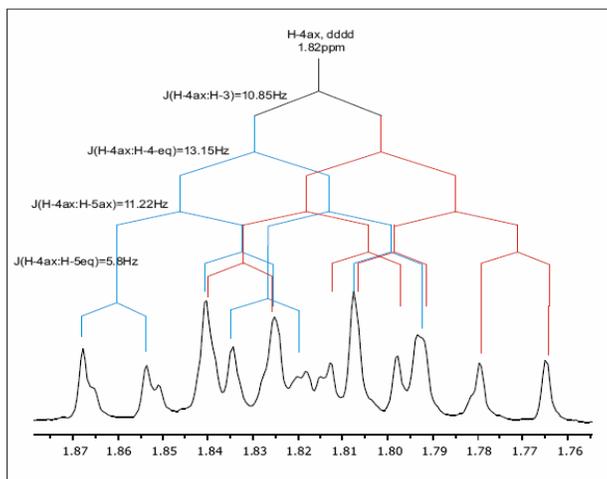


Figura III.2.1.1. Señal del espectro de RMN-H correspondiente al hidrógeno de la posición 4ax.

Por último se observaron dos señales múltiples, una de ellas con integración para un protón en 2.18 (H-4eq) y, la segunda señal se observó en 2.61 ppm con una integración para cinco protones y se asignó a los hidrógenos de las posiciones 7, 5 y 3 (H-7eq, H-7ax, H-5eq, H-5ax, H-3), con la finalidad de hacer la caracterización completa, se realizó una simulación de espín, en el programa Spinworks, la información de desplazamientos químicos se tomó del espectro, al igual que las constantes de acoplamiento obtenidas de la señal de H-4ax, las constantes de acoplamiento restantes, se iteraron de acuerdo a lo informado en la literatura. En la siguiente figura se muestra el espectro simulado y el espectro experimental, los datos de constantes de acoplamiento restantes son los siguientes.

$J[4ax,4eq] = 13.15\text{ Hz}$, $J[4ax,5ax] = 11.22\text{ Hz}$, $J[4ax,3] = 10.85\text{ Hz}$, $J[4ax,5eq] = 5.85\text{ Hz}$,
 $J[4eq,5ax] = 5.95\text{ Hz}$, $J[4eq,3] = 5.45\text{ Hz}$, $J[4eq,5eq] = 2.95\text{ Hz}$, $J[4eq,7eq] = 0.999\text{ Hz}$, $J[7ax,3] = 10.55\text{ Hz}$, $J[7ax,7eq] = 13.15\text{ Hz}$.

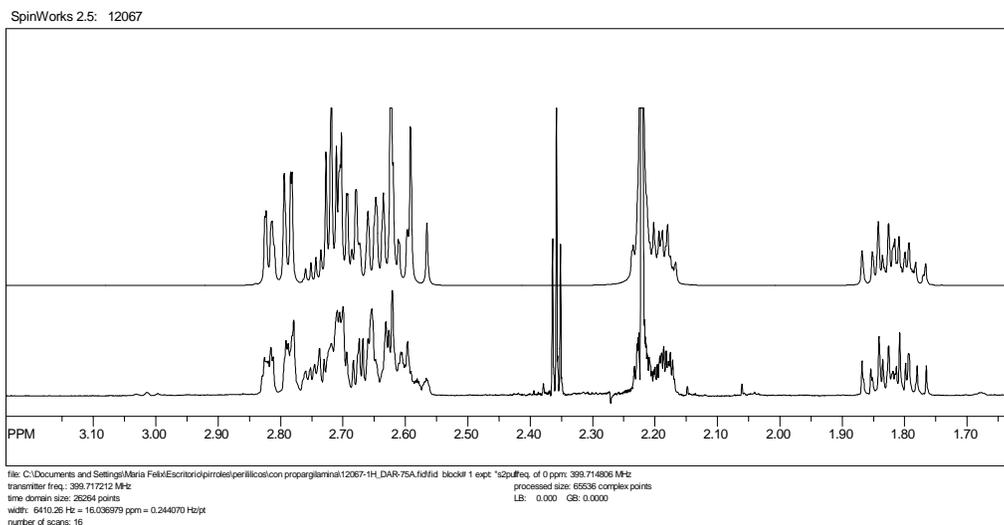
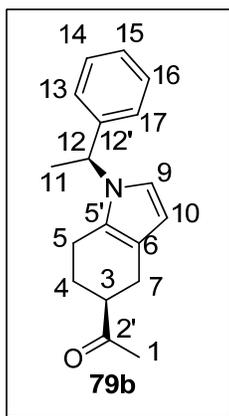


Figura III.2.1.2. Espectros de RMN-¹H de la parte del ciclo de seis miembros de la molécula, espectro experimental (abajo), espectro simulado (arriba).

III.2.2. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-((S)-1-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó para la parte aromática las bandas en 3088 cm^{-1} asignada a la tensión ArC-H, en 1629 y 1567 cm^{-1} las bandas atribuidas a la tensión entre carbonos aromáticos, en $760\text{-}697\text{ cm}^{-1}$ se pudieron ver las bandas características de monosustitución en el anillo de benceno, lo cual se confirmó con las bandas de los sobretonos en 1955 a 1807 . Se observaron las bandas de 2977 a 2922 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, adicionalmente, las bandas en 1493 y 1450 asignadas a la tensión C-C y C-N en el anillo de pirrol, en 1705 se observó una banda fuerte correspondiente al carbonilo de la cetona.

Enlace	cm^{-1}	Intensidad
Sustitución en el anillo de benceno.	760-697	M
Sobretonos del anillo de benceno.	1955-1807	D
-CH ₃	1355	F
C = N, C = C pirrol	1493-1450	F
C=O cetona	1705	F
C-H saturado	2977-2922	M
C-H aromático	3088	MD

Espectrometría de masas.

En el espectro de masas se observó el pico correspondiente al ión molecular (M) en 267 m/z. El pico base se observó en (M-162) 105 m/z correspondiente a la especie $[\text{C}_8\text{H}_9]^+$ y se atribuyó a la pérdida del sustituyente del nitrógeno en el pirrol, se observa la especie $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}]^+$ en (M-43) 224 m/z debida a la pérdida de CO y un -CH₃. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
267	M ⁺	Ion molecular.	$[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}]^+$
224	M - 43	Pérdida característica.	$[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}]^+$
105	M - 162	Pico base.	$[\text{C}_8\text{H}_9]^+$

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó una señal en 211.6 ppm que fue asignada al C-2' en la zona aromática se observó un conjunto de señales, las cuales se asignaron al aillo bencénico presente en la molécula, 128.6 (C-16, C-14), 127.1 (C-15), 125.6 (C-17, C-13), también se observaron 4 señales más en 127.1, 116.6, 115.9, 106.0 ppm, las cuales se asignaron a los

carbonos del anillo de pirrol C-5', C-9, C-6 y C-10 respectivamente. En la zona alifática se observaron dos señales en 54.9 y 48.7 ppm, que fueron asignadas a los carbonos de las posiciones 12 y 3, respectivamente, adicionalmente se observó un conjunto de tres señales que se asignaron a los carbonos secundarios presentes en la molécula, 25.8 (C-7), 25.1 (C-4), 21.5 (C-5), por último se observaron dos señales; la primera en 28.1 ppm asignada al carbono de la posición 1, y la segunda en 28.1 ppm correspondiente a C-11.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En el espectro de RMN-¹H se observó en la zona aromática un conjunto de tres señales típicas de un sistema de espín AMM'XX' de un anillo bencénico mono sustituido que se asignaron a los hidrógenos del anillo de benceno, 7.28 ppm (2H, H-16, H-14), 7.21 (1H, H-15), 6.98 (2H, H-17, H-13).

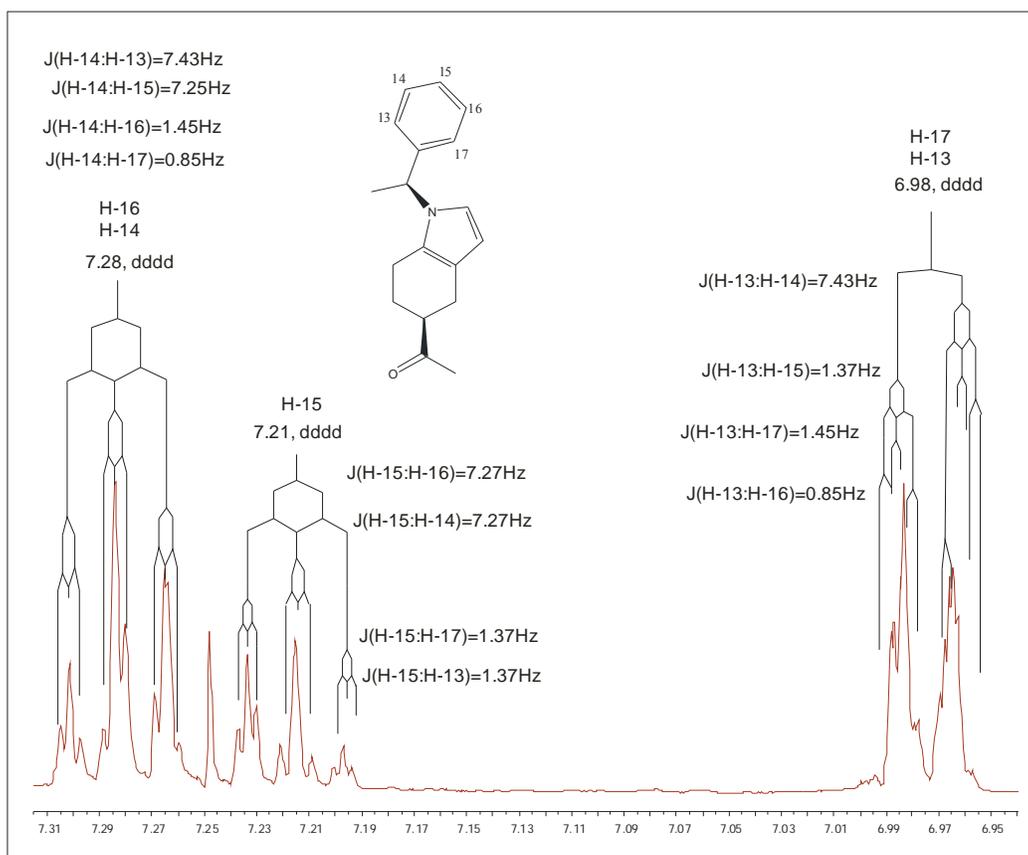


Figura III.2.2.1. Espectro de RMN-¹H de la parte aromática, correspondiente al anillo de benceno.

Con la finalidad de comprobar lo dicho anteriormente, se hizo una simulación de espín con los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento obtenidas del espectro.

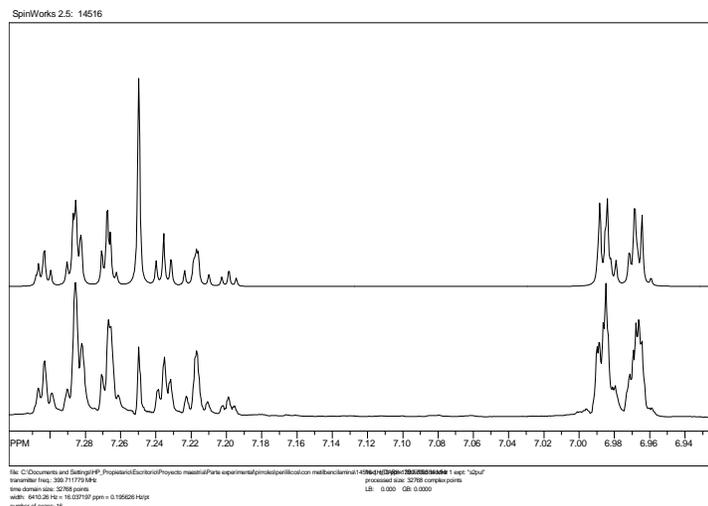
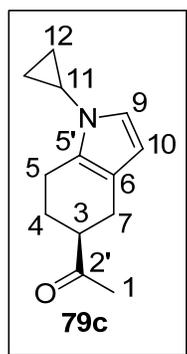


Figura III.2.2.2. Espectro de RMN- ^1H correspondiente al anillo de benceno, arriba, el espectro obtenido de la simulación de espín, abajo, el espectro experimental.

Adicionalmente se observaron dos señales dobles en 6.78 y 6.02 ppm, ambas con una constante de acoplamiento de 2.9 Hz, por lo tanto se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-9 y H-10, respectivamente. En la parte alifática, se observó una señal cuádruple en 5.18 ppm con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz y se observó otra señal doble en 1.78 ppm con la misma constante de acoplamiento, así que se asignaron a los hidrógenos de las posiciones 12 y 11 respectivamente, en 2.18 ppm se observó una señal simple con integración para 3 protones por lo que se asignó al metilo de la posición 1, (H-1), por último se observaron cuatro señales múltiples, tres de ellas con integración para un protón cada una, en 2.81 (H-3), 2.12 (H-4eq) y 1.72 (H-4ax), la cuarta señal se observó en 2.61 ppm con una integración para cuatro protones y se asignó a los hidrógenos de las posiciones 7 y 5 (H-7eq, H-7ax, H-5eq, H-5ax), Estas señales no se asignaron de manera total debido a la complejidad de los sistemas de espín en la molécula.

III.2.3. Caracterización espectroscópica del (S)-5-acetil-1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.



Espectroscopia infrarroja.

En el espectro de IR se observó una banda en 3049 cm^{-1} , atribuida a la tensión ArC-H, en 1621 y 1582 cm^{-1} se observaron las bandas correspondientes a la tensión entre carbonos aromáticos. Se pudieron ver las bandas de 2922 a 2847 cm^{-1} atribuidas a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, se observaron las bandas en el intervalo 1580 - 1613 correspondientes a la tensión C-C y C-N en el anillo de pirrol, en 1700.02 se observó una banda fuerte correspondiente al carbonilo de la cetona.

Enlace	cm^{-1}	Intensidad
-CH ₃	1395	F
C = N, C = C pirrol	1580, 1613	F
C=O cetona	1700	F
C-H saturado	2922 a 2847	M
C-H aromático	3049	MD

Espectrometría de masas.

El espectro de masas mostró un pico en 203 m/z asignada al ión molecular (M). El pico base se observó en 83 m/z (M-120), correspondiente a la especie $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$ y se atribuyó a una pérdida específica de este producto, se observó la especie $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ en (M-43) 160 m/z debida a la pérdida de CO y un -CH₃. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

m/z	Pico	Señal	Fórmula
203	M ⁺	Ion molecular.	$[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}]^+$
160	M - 43	Pérdida característica.	$[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}]^+$
83	M - 120	Pico base.	$[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$

Espectroscopia de RMN-¹³C.

En el espectro de RMN-¹³C se observó una señal en 211.5 ppm que fue asignada al C-2' en la zona aromática se observaron 4 señales en 126.0 , 119.6 , 115.64 , 105.6 ppm , las cuales se asignaron a los carbonos del anillo de pirrol C-5', C-9, C-6 y C-10 respectivamente. En la zona

alifática se observaron dos señales en 32.8 y 5.8 ppm, que fueron asignadas a los carbonos del grupo ciclopropilo, C-11 y C-12 respectivamente, adicionalmente se observó un conjunto de cuatro señales que se asignaron a los carbonos del ciclo de seis miembros la molécula: 48.7 (C-3), 25.6 (C-7), 25.12 (C-4), 21.6 (C-5), por último se observó una señal en 28.1 ppm asignada al carbono de la posición 1.

Espectroscopia de RMN-¹H.

En la zona aromática se observaron dos señales dobles, en 6.52 y 5.88 ppm, ambas con una constante de acoplamiento de 2.7 Hz, las cuales se asignaron a los hidrógenos del anillo de pirrol, H-9 y H-10, respectivamente. En la parte alifática, se observó una señal quintuple en 1.87 ppm con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz y se observó otra señal doble en 0.44 ppm con la misma constante de acoplamiento, así que estas señales se asignaron a los hidrógenos de las posiciones 11 y 12 respectivamente, adicionalmente en 2.22 ppm se observó una señal simple con integración para 3 protones por lo que se asignó al metilo de la posición 1, por último se observaron tres señales múltiples, dos de ellas con integración para un protón cada una, en 2.19 (H-4eq) y 1.83 (H-4ax), la tercera señal se observó en 2.70 ppm con una integración para cinco protones y se asignó a los hidrógenos de las posiciones 7, 5 y 3 (H-7eq, H-7ax, H-5eq, H-5ax, H-3), Estas últimas señales no se asignaron de manera total debido a la complejidad de los sistemas de espín en la molécula.

CONCLUSIONES

Conclusiones.

Se cumplió con los objetivos iniciales de este trabajo, así mismo se comprobó que la hipótesis planteada es correcta, se comprobó que la ruta sintética propuesta para la obtención de pirroles es factible, sencilla, rápida y con rendimientos totales moderados que van del 20% al 45%.

Se sintetizaron cinco pirroles derivados del alcohol cinámico, de los cuales cuatro no se encontraron reportados en la literatura.

Se sintetizaron tres pirroles derivados del alcohol perilílico, los cuales no se encontraron reportados en la literatura.

Se contribuyó con una nueva ruta para preparar compuestos 1,4-dicarbonílicos a partir de alcoholes alílicos mediante una secuencia de tres reacciones; O-vinilación, Transposición de Claisen y Ozonólisis.

Se caracterizaron todos los nuevos derivados obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13 (RMN ^1H y ^{13}C), infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM). Los compuestos de los cuales se encontró reporte en la literatura solo se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13 (RMN ^1H y ^{13}C).

CAPÍTULO IV.

SECCIÓN EXPERIMENTAL.

IV.1. Disolventes y materias primas.

Las materias primas; (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol (alcohol cinámico, 98%), (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol (alcohol perilílico 95 %), trietilamina (99%), anilina, adamantilamina, propargilamina, ciclopropilamina, L-fenilalanina y (*S*)-1-feniletanamina se adquirieron de la compañía Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los reactivos; éter etilvinílico, éter propilvinílico, éter isobutilvinílico y acetato de vinilo se adquirieron de la compañía Aldrich y se destilaron justo antes de ser utilizados.

Los catalizadores $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{Hg}(\text{AcOEt})_2$ y el ácido acético glacial se adquirieron de la compañía Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los disolventes hexano, diclorometano, acetona, metanol, etanol, acetato de etilo se destilaron para su uso posterior.

El xileno R. A. se adquirió de la compañía Aldrich y se utilizó sin ningún tratamiento adicional.

El hexano (HPLC) se adquirió de la compañía Merck y se utilizó sin ninguna purificación adicional

El tolueno se secó con sodio empleando benzofenona como indicador.

IV.2. Equipos

La ozono se generó en un equipo polyozone, de polymetrics inc. Modelo T-816, el voltaje utilizado fue de 120 V, la presión con la cual se trabajó fue de 8 psi.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FITR 1605, para los compuestos que se aislaron como sólidos y las determinaciones se realizaron en pastilla de bromuro de potasio. Las unidades se expresan en cm^{-1} . Para los compuestos aislados como líquidos los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en película.

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova Autosuitable ^{13}C - ^{31}P , ^1H - ^{19}F empleando una frecuencia de 400 MHz para ^1H y 75 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) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas se realizaron en el CINVESTAV en un espectrofotómetro Agilent ESI-TOF 1100 HPLC, para cada análisis se da el valor (m/z) del ion molecular (M^+), el pico base (100%) y los fragmentos correspondientes. La introducción de la muestra se realizó por inserción directa aplicando la técnica de ESI, generando un vacío de $1E^{-5}$ Torr.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

El seguimiento de las reacciones se determinó cualitativamente mediante el uso de cromatografía en capa fina, utilizando placas de vidrio o de aluminio de 4 X 2 cm, cubiertas de gel de sílice como adsorbente. Se utilizaron; luz ultravioleta, yodo y vainillina como reveladores.

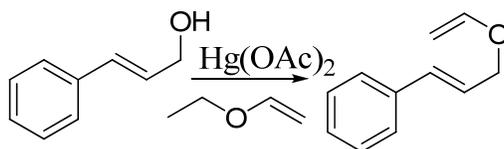
IV.3. Síntesis

IV.3.1. Reacción de vinilación.

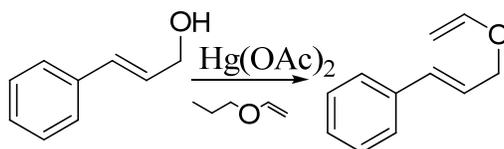
Procedimiento general.

En un matraz bola se colocaron (0.023 g, 0.037 mmol) de acetato de mercurio, se agregaron 20 mL del agente vinilante recién destilado, que también funcionó como disolvente; se mantuvo en agitación durante 5 minutos, a continuación se agregó el alcohol β,γ -insaturado, la mezcla se llevó a calentamiento a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna, utilizando hexano como eluyente.

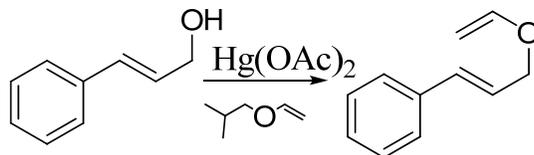
IV.3.1.1a. Derivados del alcohol cinámico, síntesis del (*E*)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno.



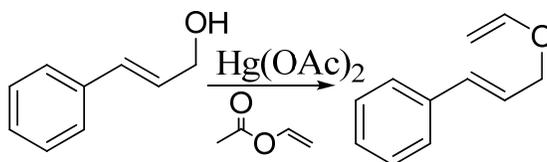
Se utilizaron; (0.023 g, 0.037 mmol) de acetato de mercurio (II), éter etilvinílico como disolvente y (0.5 g, 3.37 mmol) de (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol como alcohol. Se obtuvieron 0.24 g (40%) de producto deseado como un aceite incoloro.



Se utilizó éter propilvinílico como agente vinilante, se agregaron; (0.023 g, 0.037 mmol) de acetato de mercurio (II) y (0.5 g, 3.37 mmol) de (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol. Se obtuvo un aceite incoloro, 0.24 g (40%).

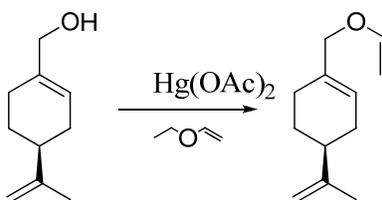


Se utilizaron; (0.023 g, 0.037 mmol) de acetato de mercurio (II), éter isobutilvinílico como disolvente y (0.5 g, 3.37 mmol) de (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol como alcohol. Se obtuvo un aceite incoloro, 0.24 g (40%).

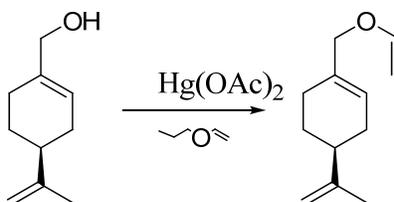


Se utilizó acetato de vinilo como agente vinilante, se agregaron; (0.023 g, 0.037 mmol) de acetato de mercurio (II) y (0.5 g, 3.37 mmol) de (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol. Se obtuvo un aceite incoloro, 0.24 g (40%)

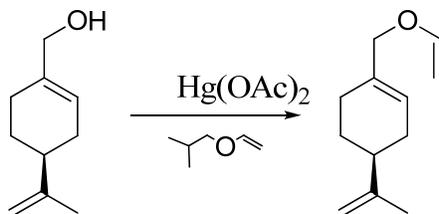
IV.3.1.1b. Derivados de alcohol perilífico, síntesis del (*S*)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.



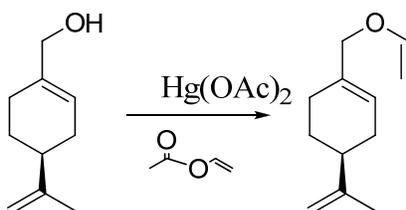
Se utilizó éter etilvinílico como agente vinilante, se agregaron; (0.011 g, 0.033 mmol) de acetato de mercurio (II) y (0.5 g, 3.29 mmol) de (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol. Se obtuvieron 0.21 g (35 %) de producto deseado como un aceite incoloro.



Se utilizaron; (0.011 g, 0.033 mmol) de acetato de mercurio (II), éter propilvinílico como disolvente y (0.5 g, 3.39 mmol) de (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol. Se obtuvo un aceite incoloro, 0.21 g (35%).



Se utilizó éter etilvinílico como agente vinilante, se agregaron; (0.011 g, 0.033 mmol) de acetato de mercurio (II) y (0.5 g, 3.29 mmol) de (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol. Se obtuvieron 0.23 g (40 %) de producto deseado como un aceite incoloro.



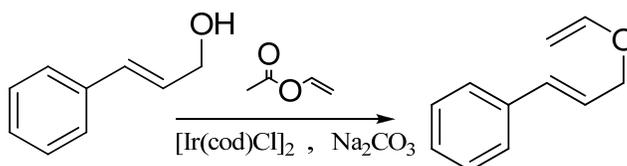
Se utilizó éter etilvinílico como agente vinilante, se agregaron; (0.011 g, 0.033 mmol) de acetato de mercurio (II) y (0.5 g, 3.29 mmol) de (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro 0.23 g (40 %).

IV.3.1.2. Reacción de vinilación utilizando un catalizador de Ir. Dicloruro de Bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio(I).

Técnica empleada.

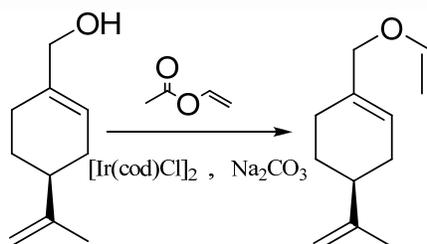
La manipulación de estas reacciones químicas se realizó en atmósfera inerte, empleando nitrógeno molecular (99.99%). Se trabajó con tolueno seco, todo el material se secó en la estufa por más de 12 horas a una temperatura de 80°C , posteriormente se enfrió a temperatura ambiente antes de ser utilizado.

IV.3.1.2a. Síntesis del (*E*)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno vía catalizador de Iridio.



En un matraz bola bajo atmosfera de N₂ se colocaron 0.063 g (0.6 mmol) de Na₂CO₃, 0.2 ml (2 mmol) de acetato de vinilo, 0.134 g (1 mmol) de (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol disueltos en 4 mL de tolueno seco y se adicionó una disolución de 0.0067 g (0.01mmol) del catalizador de Iridio en 1 mL de tolueno anhidro bajo las mismas condiciones de atmosfera inerte, la mezcla se puso en agitación y con calentamiento a reflujo durante 3 horas. Se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente. Se obtuvieron 0.128 g (80 %) de producto deseado como un aceite incoloro,

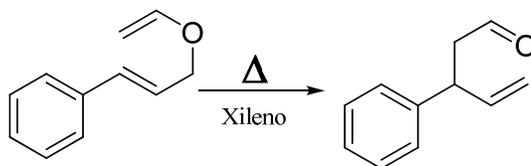
IV.3.1.2b. Síntesis del (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno vía catalizador de Iridio.



En un matraz bola bajo atmosfera de N₂, se colocaron 0.063 g (0.6 mmol) de Na₂CO₃, 0.2 ml (2 mmol) de acetato de vinilo, 0.134 g (1 mmol) de (4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol disuelto en 4 mL de tolueno seco y se adicionó una disolución de 1 mL de tolueno seco con 0.0067 g (0.01 mmol) del catalizador de Iridio bajo las mismas condiciones de atmosfera inerte, la mezcla se puso en agitación y con calentamiento a reflujo durante 3 horas. Se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro, 0.133 g (70 %).

IV.3.2. Transposición de Claisen. Transposición sigmatrópica [3,3].

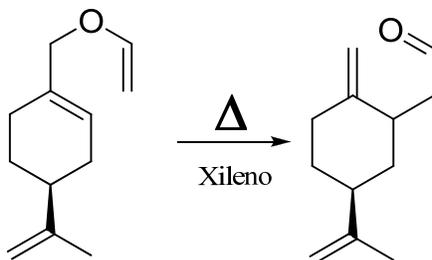
IV.3.2.1a. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal.



En un matraz bola se colocaron 0.5 g (3.125 mmol) de (E)-3-(viniloxi) prop-1-enil benceno disueltos en 5 mL de xileno, la mezcla se colocó en agitación y con calentamiento a temperatura de reflujo durante 6 horas, transcurrido este tiempo la disolución se llevó a temperatura ambiente, se evaporó el xileno y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna

utilizando una disolución de hexano: acetona (98:2) como eluyente. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro, 0.43g (85%).

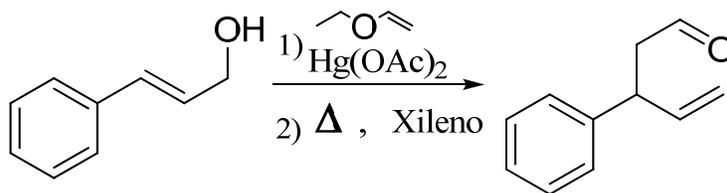
IV.3.2.1b. Síntesis del 2-((5-S)-2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído.



En un matraz bola se colocaron 0.5g (2.81 mmol) de (4-(prop-1-en-2-il)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno disuelto en 5 mL de xileno, la mezcla se colocó en agitación y con calentamiento a reflujo durante 6 horas, transcurrido este tiempo se llevó la disolución a temperatura ambiente, se evaporó el xileno y se purificó por columna utilizando hexano como eluyente. Se obtuvieron 0.4 g (80 %) de producto deseado como un aceite incoloro.

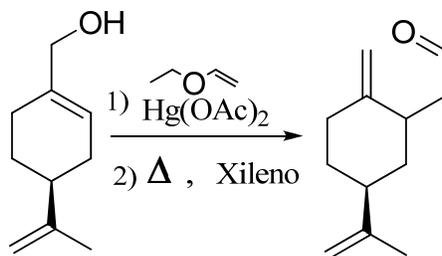
IV.3.3. Reacción de vinilación y transposición consecutivas.

IV.3.3.1. Síntesis del 3-fenilpent-4-enal a partir del (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol sin aislar el (E)-(3-(viniloxi) prop-1-enil) benceno



En un matraz bola se colocó 0.023g (0.037mmol) de acetato de mercurio, se agregaron 20 mL de etil vinil éter recién destilado, esta mezcla se mantuvo en agitación durante 5 minutos, a continuación se agregó 0.5g (3.73mmol) de (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol, se continuó con la agitación y se colocó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente, se obtuvo un aceite amarillo, el cual posteriormente se transfirió a un matraz bola que contenía 5 mL de xileno, se colocó en agitación y a reflujo durante 6 horas, transcurrido este tiempo se llevó la disolución a temperatura ambiente, se evaporó el xileno y se purificó por cromatografía en columna utilizando una disolución de hexano: acetona (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.2 g, (30 %) del producto deseado como un aceite incoloro.

IV.3.3.2. Síntesis del 2-((5S)2-metilen-5-(isopropenil) ciclohexil)acetaldehído a partir del (S)-(4-(isopropenil)ciclohex-1-enil)metanol sin aislar el (S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno.



En un matraz bola se colocó 0.011 g (0.033 mmol) de acetato de mercurio, se agregaron 20 mL de etil vinil éter recién destilado, esta mezcla se mantuvo en agitación durante 5 minutos, a continuación se agregó 0.5g (3.29 mmol) de (4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metanol, se continuó con la agitación y la mezcla se colocó en calentamiento a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente, se obtuvo un aceite amarillo, el cual posteriormente se transfirió a un matraz bola que contenía 5 mL de xileno, se colocó en agitación y con calentamiento a reflujo durante 6 horas, transcurrido este tiempo se llevó la disolución a temperatura ambiente, se evaporó el xileno y se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente. Se obtuvo un aceite incoloro, 0.15 g (25 %).

IV.3.4. Ozonólisis y reacción de Paal-Knorr

Técnica empleada.

Esta etapa de la síntesis constó de dos pasos, la manipulación de las reacciones químicas en el primer paso se hizo a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un burbujeador de ozono, en el segundo paso se trabajó de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

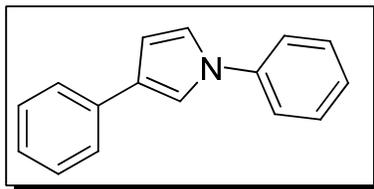
Procedimiento general.

En un burbujeador enfriado en un baño de hielo seco-acetona, se colocó el producto de la transposición de Claisen disuelto en 20 mL de diclorometano recién destilado, se burbujó oxígeno durante 3 minutos y enseguida se burbujó ozono, una vez que la disolución adquirió color azul se continuó durante 5 minutos más con la corriente de ozono. Se burbujó oxígeno durante 3 minutos, se adicionó trietilamina y la disolución se transfirió a un matraz bola enfriado en un baño de hielo. Se agitó durante 5 minutos y se agregó la amina primaria correspondiente para comenzar la reacción de Paal-Knorr, se adicionaron 0.1 mL de ácido acético como catalizador y se continuó con la agitación durante un intervalo de 5-18 horas. Se

evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una disolución de hexano: acetona.

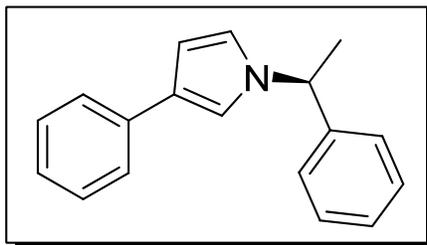
IV.3.4.1. Derivados del alcohol cinámico.

IV.3.4.1.1. Síntesis del 1,3-difenil-1H-pirrol (76e).



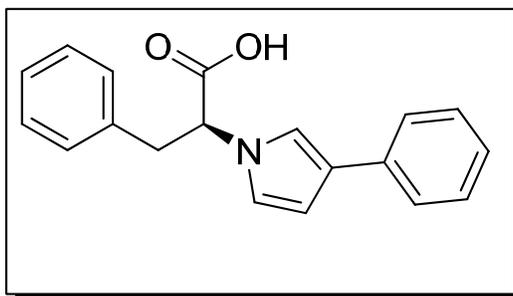
Se utilizó 3-fenilpent-4-enal como producto de la transposición de Claisen 0.20 g (1.23 mmol), se adicionaron; 0.17 mL (0.13 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.12 g (1.23 mmol) de anilina. El tiempo de reacción fue de 15 horas. Se utilizó como eluyente una disolución de hexano: acetona (99: 1). Se obtuvo el producto deseado como un polvo blanco, 0.19 g (70 %).

IV.3.4.1.2. Síntesis del (S)-3-fenil-1-(1-feniletíl)-1H-pirrol (76b).



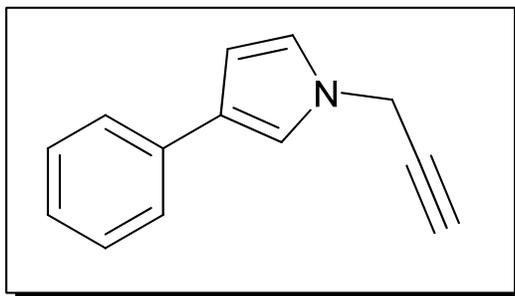
Se agregaron 0.20 g (1.23 mmol) de 3-fenilpent-4-enal, se utilizaron 0.17 mL (0.13 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.15g (1.23 mmol) de (S)-1-feniletanamina como amina primaria, se continuó con la agitación durante 15 horas. El eluyente utilizado fue una disolución de hexano: acetona (99: 1). Se obtuvieron 0.23 g (75 %) de producto deseado como un aceite incoloro.

IV.3.4.1.3. Síntesis del (S)-Ácido-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico (76c).



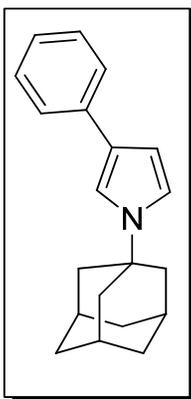
Se colocaron 0.2 g (1.23 mmol) de 3-fenilpent-4-enal disuelto en 20 mL de diclorometano recién destilado, se adicionaron; 0.17 mL (0.13 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.20 g (1.23 mmol) del ácido-(S)-2-amino-3-fenilpropanoico como amina primaria. Se utilizó como eluyente una disolución de hexano: acetona (85: 15). Se obtuvo el producto deseado como un polvo gris, 0.26 g (70 %), al cual no fue posible determinar el punto de fusión ya que descompuso a 120°C.

IV.3.4.1.4. Síntesis del 3-fenil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrol (76a).



Se utilizó 3-fenilpent-4-enal como producto de la transposición de Claisen 0.20 g (1.23 mmol), se adicionaron; 0.17 mL (0.13 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.07 g (1.23 mmol) de propargilamina. El tiempo de reacción fue de 10 horas. Se utilizó como eluyente una disolución de hexano: acetona (98: 2). Se obtuvo el producto deseado como un polvo blanco, 0.18 g (80 %). Se determinó el punto de fusión en 44-46 °C

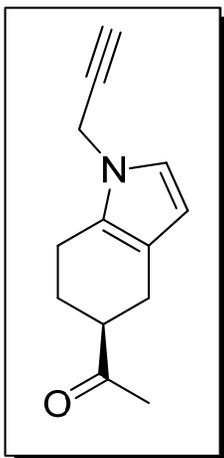
IV.3.4.1.5. Síntesis del 1-(adamantil)-3-fenil-1H-pirrol (76d).



Se colocaron 0.2 g (1.23 mmol) de 3-fenilpent-4-enal disuelto en 20 mL de diclorometano recién destilado, se adicionaron; 0.17 mL (0.13 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.19 g (1.23 mmol) de adamantilamina como amina primaria. Se utilizó como eluyente una disolución de hexano: acetona (85: 15). Se obtuvo el producto deseado como un polvo gris, 0.28 g (80 %), al cual no fue posible determinar el punto de fusión ya que descompuso a 130°C.

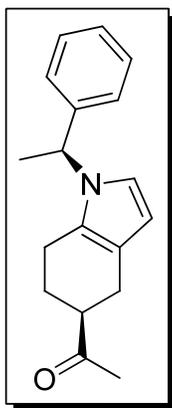
IV.3.4.2. Derivados del alcohol perililico

IV.3.4.2.1. Síntesis del (S)-5-acetil-1-(prop-2-ynil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (76a).



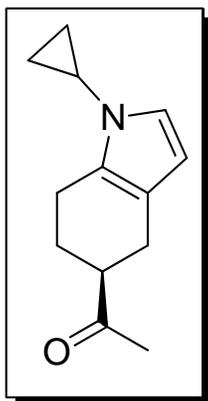
Se agregaron 0.20 g (1.12 mmol) de 2-(2-metilen-5-(prop-1-en-2-il) ciclohexil)acetaldehído, se utilizaron 0.31 mL (0.22 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.06g (1.12 mmol) de propargilamina como amina primaria, se continuó con la agitación durante 10 horas. El eluyente utilizado fue una disolución de hexano: acetona (99: 1). Se obtuvieron 0.18 g (80 %) de producto deseado como un aceite amarillento.

IV.3.4.2.2. Síntesis del (S)-5-acetil-1-((S)-1-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (76b).



Se colocaron 0.2 g (1.23 mmol) de 2-(2-metilen-5-(prop-1-en-2-il) ciclohexil)acetaldehído disuelto en 20 mL de diclorometano recién destilado, se adicionaron; 0.31 mL (0.22 g, 1.12 mmol) de trietilamina y 0.14 g (1.12 mmol) del (S)-1-feniletanamina como amina primaria. Se utilizó como eluyente una disolución de hexano: acetona (98: 2). Se obtuvo el producto deseado como un aceite amarillento 0.22 g (75 %).

IV.3.4.2.3. Síntesis del (S)-5-acetil-1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (76c).



Se agregaron 0.20 g (1.12 mmol) de 2-(2-metilen-5-(prop-1-en-2-il) ciclohexil)acetaldehído, se utilizaron 0.31 mL (0.22 g, 1.23 mmol) de trietilamina y 0.06g (1.12 mmol) de ciclopropilamina como amina primaria, se continuó con la agitación durante 10 horas. El eluyente utilizado fue una disolución de hexano: acetona (98: 2). Se obtuvieron 0.17 g (75 %) de producto deseado como un aceite beige.

APÉNDICE

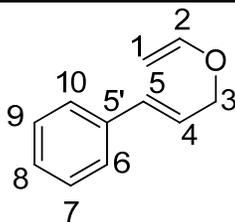
Apéndice A-1.

Tablas de caracterización espectroscópica de los productos obtenidos.

La numeración mostrada es arbitraria, no corresponde al nombre IUPAC, tiene como único fin hacer más fácil la explicación acerca de la asignación de las señales y la relación de las constantes de acoplamiento.

(E)-(3-(viniloxi)prop-1-enil)benceno (71).

(Descrito en la literatura)



Fórmula: $C_{11}H_{12}O$

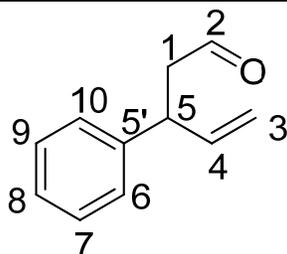
P.M.= 160.21

Color.	Líquido incoloro.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, $CHCl_3$: soluble
RMN de 1H (400 MHz). ^a	δ = 7.37 (m, 2H, H-10, H-6), 7.31 (m, 2H, H-9, H-7), 7.24 (m, 1H, H-8), 6.63 (dt, 3J (H-5:H-4)= 16 Hz, 4J (H-5:H-3)= 1.5 Hz, 1H, H-5), 6.50 (dd, 3J (H-2:H-1b)= 14.3 Hz, 3J (H-2:H-1)= 6.8 Hz, 1H, H-2), 6.29 (dt, 3J (H-4: H-5)= 16 Hz, 3J (H-4: H-3)= 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.37 (dd, 3J (H-3: H-4)= 5.9 Hz, 4J (H-3: H-5)= 1.5 Hz, 2H, H-3), 4.27 (dd, 3J (H-1b: H-2)= 14.3 Hz, 2J (H-1b: H-1a)= 2.1 Hz, 1H, H-1b), 4.05 (dd, 3J (H-1a: H-2)= 6.8 Hz, 2J (H-1a: H-1b)= 2.1 Hz, 1H, H-1a).
RMN de ^{13}C (75.48 MHz).	δ = 151.36(C-2), 136.39(C-5'), 132.83(C-5), 128.51(2C, C-7, C-9), 127.79(C-8), 126.49(2C, C-6, C-10) 124.30(C-4), 87.24(C-1), 68.71(C-3).

(a) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

3-phenylpent-4-enal (74).

(Descrito en la literatura)



Fórmula: C₁₁H₁₂O

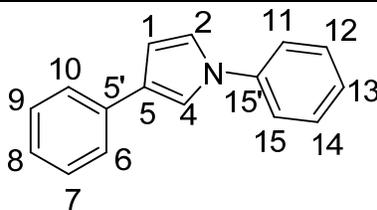
P.M.= 160.21

Color.	Líquido incoloro.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
RMN de ¹ H (400 MHz). ^a	δ= 9.72 (dd, ³ J(H-2: H-1a)= 2.0 Hz, ³ J(H-2: H-1b)=2 Hz, 1H, H-2) 7.32 (m, 2H, H-10, H-6), 7.24 (m, 2H, H-9, H-7), 7.21 (m, 1H, H-8), 5.99 (ddd, ³ J(H-4: H-3a)= 17.1 Hz, ³ J(H-4: H-3b)= 10.3 Hz, ³ J(H-4: H-5)= 6.8 Hz, 1H, H-4), 5.11 (ddd, ³ J(H-3b: H-4)= 10.3 Hz, ² J(H-3b: H-3a)= 1.2 Hz, ⁴ J(H-3b: H-5)= 1.2 Hz, 1H, H-3b), 5.07 (ddd, ³ J(H-3a: H-4)= 17.1 Hz, ² J(H-3a: H-3b)= 1.2 Hz, ⁴ J(H-3a: H-5)= 1.2 Hz, 1H, H-3a), 3.95 (ddd, ³ J(H-5: H-4)= 7 Hz, ³ J(H-5: H-1b)= 7.1 Hz, ³ J(H-5: H-1a)=7.2 Hz, 1H, H-5), 2.87 (ddd, ² J(H-1b: H-1a)= 16.7 Hz, ³ J(H-1b: H-5)= 7.6 Hz, ³ J(H-1b: H-2)= 2 Hz, 1H, H-1b), 2.81 (ddd, ² J(H-1a: H-1b)= 16.7 Hz, ³ J(H-1a: H-5)= 7.2 Hz, ³ J(H-1a: H-2)= 2.0 Hz, 1H, H-1a).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ= 198.33(C-2), 140.62(C-5'), 138.58(C-4), 127.54 (2C, C-6, C-10), 126.35(2C, C-7, C-9), 125.66(C-8), 114.24(C-3), 49.18(C-1), 44.21(C-5).

(a) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

1,3-difenil-1H-pirrol (76e).

(Reportado en la literatura)



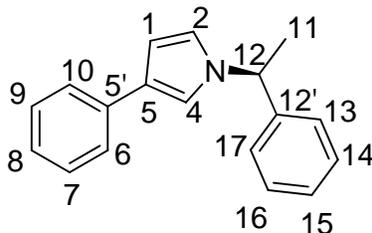
Fórmula: C₁₆H₁₃N

P.M.= 219.28

Color.	Polvo blanco.
Punto de fusión.	121-123°C
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
RMN de ¹ H (400 MHz). ^a	δ= 7.60 (m, 2H, H-10, H-6), 7.42 (dd, ⁴ J(H-4:H-2)= 2.3Hz, ⁴ J(H-4:H-1)= 1.8Hz, 1H, H-4), 7.39 (m, 2H, H-9, H-7), 7.22 (m, 1H, H-8), 7.47 (m, 4H, H-15, H-14, H-12, H-11), 7.30 (m, 1H, H-13), 7.15 (dd, ³ J(H-2:H-1)= 3.0Hz, ⁴ J(H-2:H-4)= 2.3Hz, 1H, H-2), 6.70 (dd, ³ J(H-1:H-2)= 3.0Hz, ⁴ J(H-1:H-4)= 1.8Hz, 1H, H-1).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ = 140.55 (C-11'), 135.29 (C-5'), 129.59 (2C, C-14, C-12), 128.66 (2C, C-9, C-7), 126.84 (C-5), 125.81 (C-13), 125.77 (C-8), 125.16 (2C, C-10, C-6), 120.33 (2C, C-11, C-15), 120.30 (C-2), 115.77 (C-4), 108.69 (C-1).

(a) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

(S)-3-fenil-1-(1-feniletil)-1H-pirrol (76b).



Fórmula: C₁₈H₁₇N

P.M.= 247.33

Color.	Aceite rojo.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 81.669(87.41); H= 6.326(6.93); N= 5.444(5.66)
IR(cm ⁻¹). ^b	749.51-630.41 (M), 1949-1806 (D), 1447.9 (F), 1353.3 (M), 1603.48- 1493.96 (F), 2978 – 2933(D), 3058.37 (D).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^c	δ= 7.50 (dddd, ³ J(H-10:H-9)= 7.33Hz, ⁴ J(H-10:H-8)= 1.95Hz, ⁴ J(H-10:H-6)= 1.9Hz, ⁵ J(H-10:H-7)= 1Hz, 1H, H-10), 7.50 (dddd, ³ J(H-6:H-7)= 7.33Hz, ⁴ J(H-6:H-8)=1.95Hz, ⁴ J(H-6:H-10)= 1.9Hz, ⁵ J(H-6:H-9)= 1Hz, 1H, H-6), 7.31 (dddd, ³ J(H-9:H-8)= 7.5Hz, ³ J(H-9:H-10)= 7.33Hz, ⁴ J(H-9:H-7)= 1.9Hz, ⁵ J(H-9:H-6)= 1Hz, 1H, H-7), 7.31 (dddd, ³ J(H-7:H-8)= 7.5Hz, ³ J(H-7:H-6)= 7.33Hz, ⁴ J(H-7:H-9)= 1.9Hz, ⁵ J(H-7:H-10)= 1Hz, 1H, H-7), 7.30 (dddd, ³ J(H-16:H-17)= 7.65Hz, ³ J(H-16:H-15)= 7.2Hz, ⁴ J(H-16:H-14)= 2.87Hz, ⁵ J(H-16:H-13)= 1.1Hz, 1H, H-16), 7.30 (dddd, ³ J(H-14:H-13)= 7.65Hz, ³ J(H-14:H-15)= 7.2Hz, ⁴ J(H-14:H-16)= 2.87Hz, ⁵ J(H-14:H-17)= 1.1Hz, 1H, H-14), 7.25 (dddd, J(H-15:H-16)= 7.25 Hz, J(H-15:H-16)= 7.2Hz, J(H-15:H-13)= 1.65Hz, J(H-15:H-17)= 1.65Hz, 1H, H-15), 7.14 (dddd, ³ J(H-17:H-16)= 7.65Hz, ⁴ J(H-17:H-15)= 1.65Hz, ⁵ J(H-17:H-14)=1.1Hz, ⁴ J(H-17:H-13)= 1.76Hz, 1H, H-17), 7.14 (dddd, ³ J(H-13:H-14)= 7.65Hz, ⁴ J(H-13:H-15)= 1.65Hz, ⁵ J(H-13:H-16)=1.1Hz, ⁴ J(H-13:H-17)= 1.76Hz, 1H, H-13), 7.13 (dddd, ³ J(H-8:H-9)= 7.5Hz, ³ J(H-8:H-7)= 7.5Hz, ⁴ J(H-8:H-10)= 1.95Hz, ⁴ J(H-8:H-6)= 1.95Hz, 1H, H-8), 7.05 (dd, ⁴ J(H-4:H-2)= 2.4Hz, ⁴ J(H-4:H-1)= 1.8Hz, 1H, H-4), 6.76 (dd, ³ J(H-2:H-1)= 2.8Hz, ⁴ J(H-2:H-4)= 2.4Hz, 1H, H-2), 6.49 (dd, ³ J(H-1:H-2)= 2.8Hz, ⁴ J(H-1:H-4)= 1.8Hz, 1H, H-1), 5.27 (q, ³ J(H-12:H-11)= 7.1Hz, 1H, H-12), 1.86 (d, ³ J(H-11:H-12)= 7.1Hz, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75.48 MHz).	δ = 143.16 (C-12'), 135.90 (C-5'), 128.67 (2C, C-19, C-16), 128.53 (2C, C-9, C-7), 127.53 (C-15), 125.90 (2C, C-17, C-13), 125.24 (C-8), 124.89 (2C, C-10, C-6), 124.66 (C-5), 120.56 (C-2), 116.37 (C-4), 106.16 (C-1), 58.34 (C-12), 22.05 (C-11).
EM (M^+ /uma).	247

(a) Obtenido, (calculado).

(b) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

Ácido-(S)-3-fenil-2-(3-fenil-1H-pirrol-1-il)propanoico (76c).

<p>Fórmula: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ P.M.= 291.13</p>	
Color.	Polvo blanco.
Punto de fusión.	Descompone a 120°C
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl_3 : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 76.305 (78.33); H= 5.809 (5.88); N= 4.58 (4.81).
IR(cm^{-1}). ^b	752.71-690.74 (M), 1939-1825 (D), 1412.58 (F), 1362.60 (M), 1603- 1504 (F), 1742.35 (F), 2963 – 2933 (D), 3058.37 (D), 3318.22 (F).
RMN de ^1H (400 MHz). ^c	δ = 7.48(dddd, $^3\text{J}(\text{H}-10:\text{H}-9)= 7.95\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-10:\text{H}-8)= 2.05\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-10:\text{H}-6)= 1.95\text{Hz}$, $^5\text{J}(\text{H}-10:\text{H}-7)= 1.25\text{Hz}$, 1H, H-10), 7.48 (dddd, $^3\text{J}(\text{H}-6:\text{H}-7)= 7.95\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-6:\text{H}-8)= 2.05\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-6:\text{H}-10)= 1.95\text{Hz}$, $^5\text{J}(\text{H}-6:\text{H}-9)= 1.25\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.31 (dddd, $^3\text{J}(\text{H}-9:\text{H}-8)= 7.65\text{Hz}$, $^3\text{J}(\text{H}-9:\text{H}-10)= 7.95\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-9:\text{H}-7)= 1.95\text{Hz}$, $^5\text{J}(\text{H}-9:\text{H}-6)= 1.25\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.31 (dddd, $^3\text{J}(\text{H}-7:\text{H}-8)= 7.65\text{Hz}$, $^3\text{J}(\text{H}-7:\text{H}-6)= 7.95\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-7:\text{H}-9)= 1.95\text{Hz}$, $^5\text{J}(\text{H}-7:\text{H}-10)= 1.25\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.23 (dddd, $^3\text{J}(\text{H}-16:\text{H}-17)= 7.45\text{Hz}$, $^3\text{J}(\text{H}-16:\text{H}-15)= 7.25\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H}-16:\text{H}-14)= 1.87\text{Hz}$, $^5\text{J}(\text{H}-16:\text{H}-13)= 0.85\text{Hz}$, 1H, H-

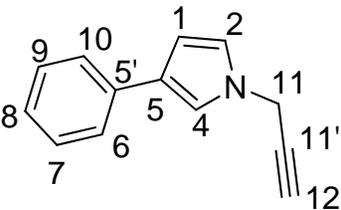
	16), 7.23 (dddd, $^3J(\text{H-14:H-13})= 7.45\text{Hz}$, $^3J(\text{H-14:H-15})= 7.25\text{Hz}$, $^4J(\text{H-14:H-16})= 1.87\text{Hz}$, $^5J(\text{H-14:H-17})= 0.85\text{Hz}$, 1H, H-14), 7.22 (dddd, $J(\text{H-15:H-16})= 7.25\text{Hz}$, $J(\text{H-15:H-16})= 7.25\text{Hz}$, $J(\text{H-15:H-13})= 1.79\text{Hz}$, $J(\text{H-15:H-17})= 1.79\text{Hz}$, 1H, H-15), 7.22 (dddd, $^3J(\text{H-8:H-9})= 7.65\text{Hz}$, $^3J(\text{H-8:H-7})= 7.65\text{Hz}$, $^4J(\text{H-8:H-10})= 2.05\text{Hz}$, $^4J(\text{H-8:H-6})= 2.05\text{Hz}$, 1H, H-8), 7.06 (dddd, $^3J(\text{H-17:H-16})= 7.45\text{Hz}$, $^4J(\text{H-17:H-15})= 1.79\text{Hz}$, $^5J(\text{H-17:H-14})= 0.85\text{Hz}$, $^4J(\text{H-17:H-13})= 1.76\text{Hz}$, 1H, H-17), 7.06 (dddd, $^3J(\text{H-13:H-14})= 7.45\text{Hz}$, $^4J(\text{H-13:H-15})= 1.79\text{Hz}$, $^5J(\text{H-13:H-16})= 0.85\text{Hz}$, $^4J(\text{H-13:H-17})= 1.76\text{Hz}$, 1H, H-13), 7.02 (dd, $^4J(\text{H-4:H-2})= 2.5\text{Hz}$, $^4J(\text{H-4:H-1})= 2.0\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.71 (dd, $^3J(\text{H-2:H-1})= 2.8\text{Hz}$, $^4J(\text{H-2:H-4})= 2.5\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.47 (dd, $^3J(\text{H-1:H-2})= 2.8\text{Hz}$, $^4J(\text{H-1:H-4})= 2.0\text{Hz}$, 1H, H-1), 4.79 (dd, $^3J(\text{H-11:H-12a})= 9.1\text{Hz}$, $^3J(\text{H-11:H-12b})= 5.9\text{Hz}$, 1H, H-11), 3.48 (dd, $^2J(\text{H-12a:H-12b})= 14.0\text{Hz}$, $^3J(\text{H-12a:H-11})= 5.9\text{Hz}$, 1H, H-12a), 3.33 (dd, $^2J(\text{H-12b:H-12a})= 14.0\text{Hz}$, $^3J(\text{H-12b:H-11})= 9.2\text{Hz}$, 1H, H-12b).
RMN de ^{13}C (75.48 MHz).	$\delta = 137.02$ (C-11'), 135.97 (C-12'), 135.52 (C-5'), 128.85 (2C, C-17, C-13), 128.67 (2C, C-16, C-14), 128.55 (2C, C-7, C-9), 127.20 (C-15), 126.95 (C-5), 125.54 (C-8), 125.07 (2C, C-10, C-6), 121.35 (C-2), 116.83 (C-4), 107.08 (C-1), 63.50 (C-11), 39.11 (C-12).
EM (M^+ /uma).	291

(a) Obtenido, (calculado).

(b) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

3-fenil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrol (76a).

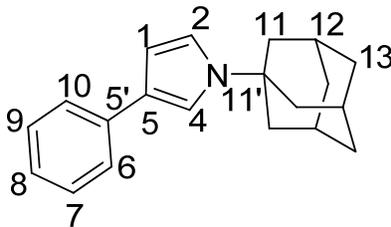
	
Fórmula: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}$	
P.M.= 181.09	
Color.	Polvo blanco.

Punto de fusión.	46-48 °C
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, ACOEt, CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 80.024 (86.15); H= 5.785 (6.12); N= 6.518 (7.73)
IR (cm ⁻¹). ^b	788.23 – 660.47 (M), 1954-1887 (D), 1427.33 (F), 1355.99 (M), 1603- 1500 (F), 2949 – 2870 (D), 3058.90 (D), 3289.55 (F).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^c	δ= 7.50 (dddd, ³ J(H-10:H-9)= 7.55Hz, ⁴ J(H-10:H-8)= 1.95Hz, ⁴ J(H-10:H-6)= 1.75Hz, ⁵ J(H-6:H-7)= 1.15Hz, 1H, H-10), 7.50 (dddd, ³ J(H-6:H-7)= 7.55Hz, ⁴ J(H-6:H-8)=1.95Hz, ⁴ J(H-6:H-10)= 1.75Hz, ⁵ J(H-6:H-9)= 1.15Hz, 1H, H-6), 7.32 (dddd, ³ J(H-9:H-8)= 7.65Hz, ³ J(H-9:H-10)= 7.55Hz, ⁴ J(H-9:H-7)= 2.25Hz, ⁵ J(H-9:H-6)= 0.95Hz, 1H, H-7), 7.32 (dddd, ³ J(H-7:H-8)= 7.65Hz, ³ J(H-7:H-6)= 7.55Hz, ⁴ J(H-7:H-9)= 2.25Hz, ⁵ J(H-7:H-10)= 0.95Hz, 1H, H-7), 7.16 (dddd, ³ J(H-8:H-9)= 7.65Hz, ³ J(H-8:H-7)= 7.55Hz, ⁴ J(H-8:H-10)= 1.95Hz, ⁴ J(H-8:H-6)= 1.95Hz, 1H, H-8), 7.06 (dd, ⁴ J(H-4:H-2)= 2.4Hz, ⁴ J(H-4:H-1)= 1.8Hz, 1H, H-4), 6.78 (dd, ³ J(H-2:H-1)= 2.8Hz, ⁴ J(H-2:H-4)= 2.4Hz, 1H, H-2), 6.48 (dd, ³ J(H-1:H-2)= 2.8Hz, ⁴ J(H-1:H-4)= 1.8Hz, 1H, H-1), 4.69 (d, ⁴ J(H-11:H-12)= 2.6Hz, 2H, H-11), 2.45 (t, ⁴ J(H-12:H-11)= 2.6Hz, 1H, H-12).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ= 135.61 (C-5'), 128.56 (2C, C-9, C-7), 125.63 (C-5), 125.51 (C-8), 125.09 (2C, C-10, C-6), 121.44 (C-2), 117.20 (C-4), 107.09 (C-1), 77.82 (C-11'), 73.90 (C-12), 38.85 (C-11).
EM (M ⁺ /uma).	181

(a) Obtenido, (calculado).

(b) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

1-(adamantil)-3-fenil-1H-pirrol (76d).

 Fórmula: C₂₀H₂₃N

P.M.= 277.18

Color.	Polvo blanco.
Punto de fusión.	Descompone a 80°C
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, ACOEt, CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 86.035 (86.59); H= 8.759 (8.36); N= 5.194 (5.05)
IR(cm ⁻¹) ^b .	744.90-670.83 (M), 1865-1741 (D), 1445.59 (F), 1603.34- 1549.98 (F), 2922.10-2847.98 (D), 3053.86 (D).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^c	δ= 7.51 (dddd, ³ J(H-10:H-9)= 7.78Hz, ⁴ J(H-10:H-8)= 1.32Hz, ⁴ J(H-10:H-6)= 1.55Hz, ⁵ J(H-6:H-7)= 0.66Hz, 1H, H-10), 7.51 (dddd, ³ J(H-6:H-7)= 7.78Hz, ⁴ J(H-6:H-8)=1.32Hz, ⁴ J(H-6:H-10)= 1.55Hz, ⁵ J(H-6:H-9)= 0.66Hz, 1H, H-6), 7.30 (dddd, ³ J(H-9:H-8)= 7.80Hz, ³ J(H-9:H-10)= 7.78Hz, ⁴ J(H-9:H-7)= 1.35Hz, ⁵ J(H-9:H-6)= 0.66Hz, 1H, H-7), 7.30 (dddd, ³ J(H-7:H-8)= 7.80Hz, ³ J(H-7:H-6)= 7.78Hz, ⁴ J(H-7:H-9)= 1.35Hz, ⁵ J(H-7:H-10)= 0.66Hz, 1H, H-7), (dd, ⁴ J(H-4:H-1)= 2.3Hz, ⁴ J(H-4:H-2)= 1.9Hz, 1H, H-4), 7.13 (dddd, ³ J(H-8:H-9)= 7.80Hz, ³ J(H-8:H-7)= 7.80Hz, ⁴ J(H-8:H-10)= 1.32Hz, ⁴ J(H-8:H-6)= 1.32Hz, 1H, H-8), 6.89 (dd, ³ J(H-2:H-1)= 2.9Hz, ⁴ J(H-2:H-4)= 2.3Hz, 1H, H-2), 6.46 (dd, ³ J(H-1:H-2)= 2.9Hz, ⁴ J(H-1:H-4)= 1.9Hz, 1H, H-1), 2.22 (s, 3H, H-12), 2.11 (d, ³ J(H-11:H-12)= 2.8Hz, 6H, H-11), 1.75 (m, 6H, H-13).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ= 136.25 (C-5'), 128.47 (2C, C-9, C-7), 124.99 (C-8), 124.84 (C-10, C-6), 123.73 (C-5), 117.51 (C-2), 113.52 (C-4), 105.30 (C-1), 55.18 (C-11'), 43.83 (C-11), 36.17 (C-13), 29.64 (C-12).
EM (M ⁺ /uma).	277

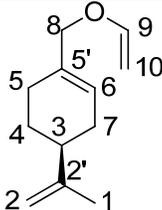
(a) Obtenido, (calculado).

(b) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

(S)-4-(isopropenil)-1-(viniloximetil)ciclohex-1-eno (73).

(Reportado en la literatura)

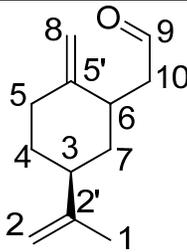
	
Fórmula: C ₁₂ H ₁₈ O P.M.= 178.27	
Color.	Aceite incoloro.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 74.477(80.85); H= 9.021 (10.18).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^b	δ = 6.45 (dd, ³ J(H-9: H-10a)= 14.3 Hz, ³ J(H-9: H-10b)= 6.7 Hz, 1H, H-9), 5.75 (m, 1H, H-6), 4.73 (dd, ² J(H-2b: H-2a)= 1.6 Hz, ⁴ J(H-2b: H-1)= 1.5 Hz, 1H, H-2b), 4.71 (dq, ² J(H-2a: H-2b)= 1.6 Hz, ⁴ J(H-2a: H-1)= 1.2 Hz, 1H, H-2a), 4.22 (dd, ³ J(H-10b: H-9)= 14.3 Hz, ² J(H-10b: H-10a)= 1.9 Hz, 1H, H-10b), 4.08 (s, 2H, H-8), 3.99 (dd, ³ J(H-10a: H-9)= 6.7 Hz, ² J(H-10a: H-10b)= 1.9 Hz, 1H, H-10a), 2.18 (m, 4H, H-7e, H-3, H-5a, H-5e), 1.97(m, 1H, H-7ax), 1.85 (dddd, J = 7.9, 6.3, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H-4b), 1.74 (dd, ⁴ J(H-1: H-2b)= 1.5Hz, ⁴ J(H-1:H-2a)= 1.2 Hz, 3H, H-1), 1.50 (dddd, J = 12.8, 11.6, 9.9, 6.8 Hz, 1H, H-4a).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ = 151.59 (C-9), 149.54 (C-2'), 133.51 (C-5'), 125.10 (C-6), 108.68 (C-2), 86.83 (C-10), 72.65 (C-8), 40.91 (C-3), 30.42 (C-7), 27.33 (C-4), 26.26 (C-5), 20.70 (C-1).
EM-IE (M ⁺ /Z).	178

(a) Obtenido, (calculado).

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

2-((5S)-2-metilen-5-(isopropenil)ciclohexil)acetaldehido (75).

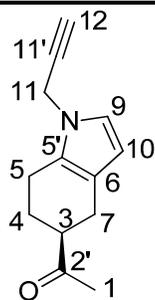
(Reportado en la literatura)

	
<p>Fórmula: C₁₂H₁₈O</p> <p>P.M.= 178.27</p>	
Color.	Líquido incoloro.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 75.736 (80.85); H= 9.853 (10.18).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^b	δ= 9.70 (dd, ³ J(H-9: H-10b)= 2.4 Hz, ³ J(H-9: H-10a)= 2.2 Hz, 1H, H-9), 4.74 (s, 2H, H-8) 4.68 (s, 2H, H-2), 3.06 (m, 1H, H-6), 2.63 (ddd, ² J(H-10b: H-10a)= 16.1 Hz, ³ J(H-10b: H-6)= 8.4 Hz, ³ J(H-10b: H-9)= 2.4 Hz, 1H, H-10b), 2.51 (ddd, ² J(H-10a: H-10b)= 16.1 Hz, ³ J(H-10a: H-6)= 6.7 Hz, ³ J(H-10a: H-9)= 2.2 Hz, 1H, H-10a), 2.26 (m, 1H, H-3), 2.20 (m, 2H, H-5ax, H-5eq), 1.83 (m, 1H, H-4eq), 1.70 (s, 3H, H-1), 1.63 (m, 3H, H-7eq), 1.34 (m, 1H, H-4ax), 0.88 (m, 1H, H-7ax).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ= 202.06 (C-9), 149.25 (C-5'), 148.93 (C-2'), 109.17 (C-2), 108.94 (C-8), 46.29 (C-10), 39.13 (C-3), 37.29 (C-6), 36.95 (C-7), 32.66 (C-4), 30.98 (C-5), 20.90 (C-1).
EM (M ⁺ /uma).	178

(a) Obtenido, (calculado).

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

(S)-5-acetil-1-(prop-2-inil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (79a).



Fórmula: C₁₃H₁₅NO

P.M.= 201.12

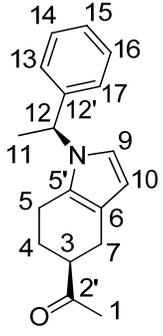
Color.	Líquido incoloro.
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
IR (cm ⁻¹). ^a	1395.25 (F), 1611, 1567 (F), 1698.13 (F), 2996 – 2892 (M), 3060 (M).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^b	δ= 6.64 (d, ³ J(H-9:H-10)= 2.8Hz, 1H, H-9), 5.98 (d, ³ J(H-10:H-9)= 2.8 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, ⁴ J(H-11:H-12) = 2.6 Hz, 2H, H-11), 2.79 (ddd, ² J(H-7eq:H-7ax)= 13.15Hz, ³ J(H-7eq:H-3)= 5.35Hz, ⁴ J(H-7eq:H-4eq)= 0.99Hz, 1H, H-7eq), 2.69 (ddd, ² J(H-5eq:H-5ax)= 13.15Hz, ³ J(H-5eq:H-4ax)= 5.85Hz, ³ J(H-5eq:H-4eq)= 2.95Hz, 1H, H-5eq), 2.68 (dddd, ² J(H-5ax:H-5eq)= 13.15Hz, ³ J(H-5ax:H-4ax)= 11.22Hz, ³ J(H-5ax:H-4ax)= 5.95Hz, J(H-5ax:H-3)= 0.95Hz, 1H, H-5ax), 2.64 (dddd, ³ J(H-3:H-7ax)= 10.85Hz, ³ J(H-3:H-7ax)= 10.85Hz, ³ J(H-3:H-7eq)= 5.35Hz, J(H-3:H-4eq)= 5.45Hz, ⁴ J(H-3:H-5ax)= 0.95Hz, 1H, H-3), 2.59 (dd, ² J(H-7ax:H-7eq)= 13.15Hz, ³ J(H-7ax:H-3)= 10.65Hz, 1H, H-7ax), 2.36 (t, ⁴ J(H-12:H-11)= 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.22 (s, 3H, H-1), 2.18 (dddd, ² J(H-4eq:H-4ax)= 13.15Hz, ³ J(H-4:H-5ax)= 5.95Hz, ³ J(H-4eq:H-3)= 5.45Hz, ³ J(H-4eq:H-5eq)= 2.95Hz, ⁴ J(H-4eq:H-7eq)= 0.99Hz, 1H, H-4eq), 1.82 (dddd, ² J(H-4ax:H-4eq)= 13.15Hz, ³ J(H-4ax:H-5ax)= 11.22Hz, ³ J(H-4ax:H-3)= 10.85Hz, ³ J(H-4ax:H-5eq)= 5.85Hz, 1H, H-4ax).
RMN de ¹³ C (75.48 MHz).	δ= 211.42 (C-2'), 126.92 (C-5'), 119.33 (C-9), 116.42 (C-6), 106.92 (C-10), 78.28 (C-11'), 73.07 (C-12), 48.51 (C-3), 35.77 (C-11), 28.17 (C-1), 25.66 (C-7), 25.00 (C-

	4), 20.93 (C-5).
EM (M ⁺ /uma).	201

(a) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(b) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

(S)-5-acetil-1-((S)-1-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (76b).

 <p>Fórmula: C₁₈H₂₁NO</p> <p>P.M.= 267.37</p>	
Color.	Aceite amarillo
Solubilidad.	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl ₃ : soluble
Análisis elemental % ^a	C= 80.334 (80.86); H= 7.781 (7.92); N= 5.219 (5.24).
IR(cm ⁻¹). ^b	760.28-697.18 (M), 1955.31-1807.13 (D), 1355.14 (F), 1493.45-1450.25 (F), 1705.13 (F), 2977.70-2922.03 (M), 3088.11 (M).
RMN de ¹ H (400 MHz). ^c	δ= 7.28 (dddd, ³ J(H-16:H-17)= 7.43Hz, ³ J(H-16:H-15)= 7.25Hz, ⁴ J(H-16:H-14)= 1.45Hz, ⁵ J(H-16:H-13)= 0.85Hz, 1H, H-16), 7.28 (dddd, ³ J(H-14:H-13)= 7.43Hz, ³ J(H-14:H-15)= 7.25Hz, ⁴ J(H-14:H-16)= 1.45Hz, ⁵ J(H-14:H-17)= 0.85Hz, 1H, H-14), 7.22 (dddd, J(H-15:H-16)= 7.27 Hz, J(H-15:H-16)= 7.27Hz, J(H-15:H-13)= 1.37Hz, J(H-15:H-17)= 1.37Hz, 1H, H-15), 6.98 (dddd, ³ J(H-17:H-16)= 7.43Hz, ⁴ J(H-17:H-15)= 1.37Hz, ⁵ J(H-17:H-14)=0.85Hz, ⁴ J(H-17:H-13)= 1.45Hz, 1H, H-17), 6.98 (dddd, ³ J(H-13:H-14)= 7.43Hz, ⁴ J(H-13:H-15)= 1.37Hz, ⁵ J(H-13:H-16)=0.85Hz, ⁴ J(H-13:H-17)=

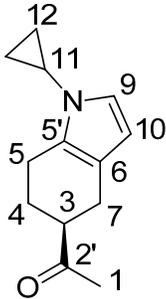
	1.45Hz, 1H, H-13), 6.78 (d, $^3J(\text{H-9:H-10})= 2.9$ Hz, 1H, H-9), 6.02 (d, $^3J(\text{H-10:H-9})= 2.9$ Hz, 1H, H-10), 5.18 (q, $^3J(\text{H-12:H-11})= 7.1$ Hz, 1H, H-12), 2.81 (m, 1H, H-3), 2.61 (m, 4H, H-7eq, H-7ax, H-5eq, H-5ax), 2.18 (s, 3H, H-1), 2.12 (m, 1H, H-4eq) 1.78 (d, $^3J(\text{H-11:H-12})=7.1$ Hz, 3H, H-11) 1.72 (m, 1H, H-4ax).
RMN de ^{13}C (75.48 MHz)	$\delta=$ 211.60 (C-2'), 143.72 (C-12'), 128.61 (2C, C-16, C-14), 127.38 (C-5'), 127.10 (C-15), 125.64 (2C, C-17, C-13), 116.59 (C-9), 115.99 (C-6), 106.00 (C-10), 54.90 (C-12), 48.68 (C-3), 28.15 (C-1), 25.78 (C-7), 25.13 (C-4), 22.19 (C-11), 21.50 (C-5).
EM (M^+ /uma)	267

(a) Obtenido, (calculado).

(b) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

(c) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

(S)-5-acetil-1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (76c).

 <p>Fórmula: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ P.M.= 203.28</p>	
Color	Aceite amarillo
Solubilidad	Hexano: ligeramente soluble, Acetona, AcOEt, CHCl_3 : soluble
IR(cm^{-1}). ^a	1395.25 (F), 1580.00, 1613.54 (F), 1700.02 (F), 2922.03-2847.94 (M), 3049.02 (M).

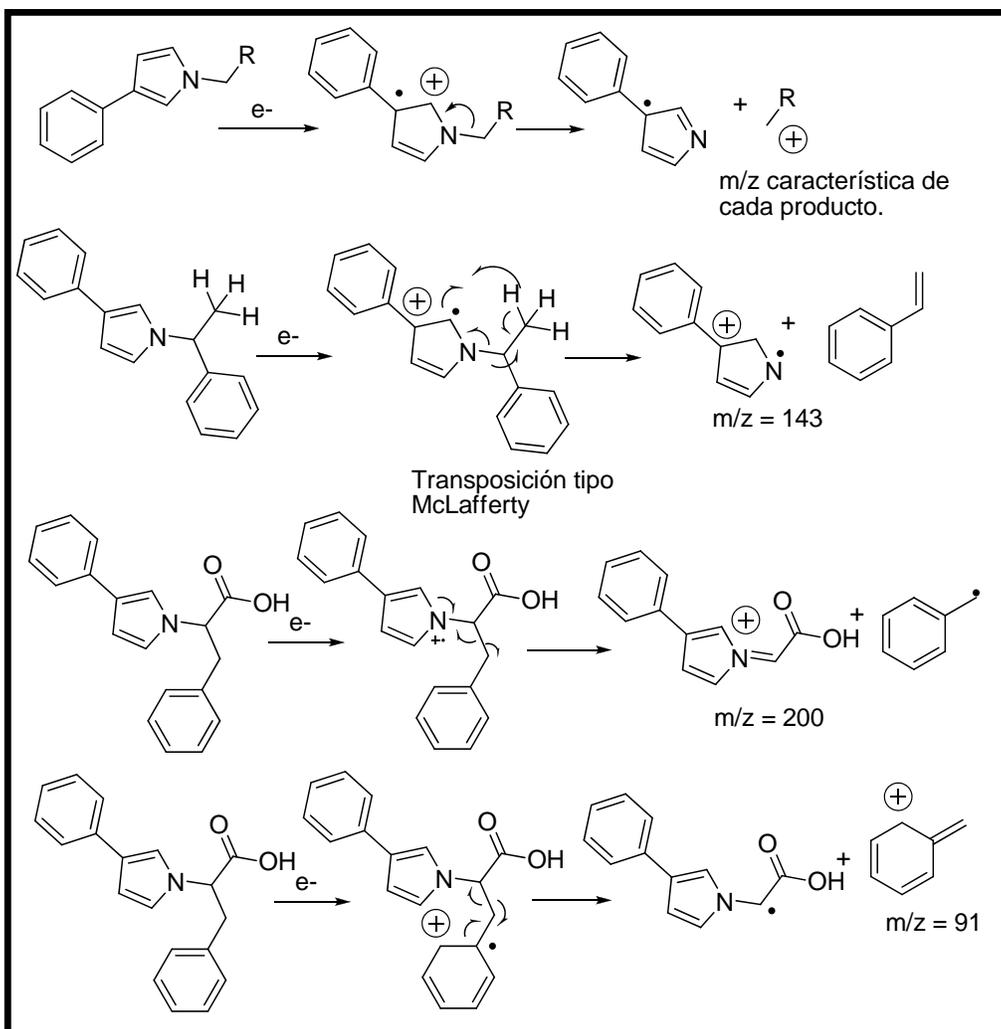
RMN de ^1H (400 MHz). ^b	δ = 6.52 (d, $^3\text{J}(\text{H-9:H-10})= 2.7$ Hz, 1H, H-9), 5.88 (d, $^3\text{J}(\text{H-10:H-9})= 2.8$ Hz, 1H, H-10), 2.7 (m, 5H, H-7eq, H-7ax, H-5eq, H-5ax, H-3), 2.22 (s, 3H, H-1), 2.19 (m, 1H, H-4eq), 1.87 (quíntuple, $^3\text{J}(\text{H-11:H-12})= 6.5$ Hz, 1H, H-11), 1.83 (m, 1H, H-4ax), 0.44 (d, $^3\text{J}(\text{H-12:H-11})= 6.5$ Hz, 4H, H-12).
RMN de ^{13}C (75.48 MHz)	δ = 211.53 (C-2'), 129.02 (C-5'), 119.65 (C-9), 115.64 (C-6), 105.65 (C-10), 48.77 (C-3), 32.98 (C-11), 28.09 (C-1), 25.62 (C-7), 25.12 (C-4), 21.63 (C-5), 5.84 (C-12).
EM (M^+ /uma)	203

(a) A = ancha, D = débil, F = fuerte, M = mediana.

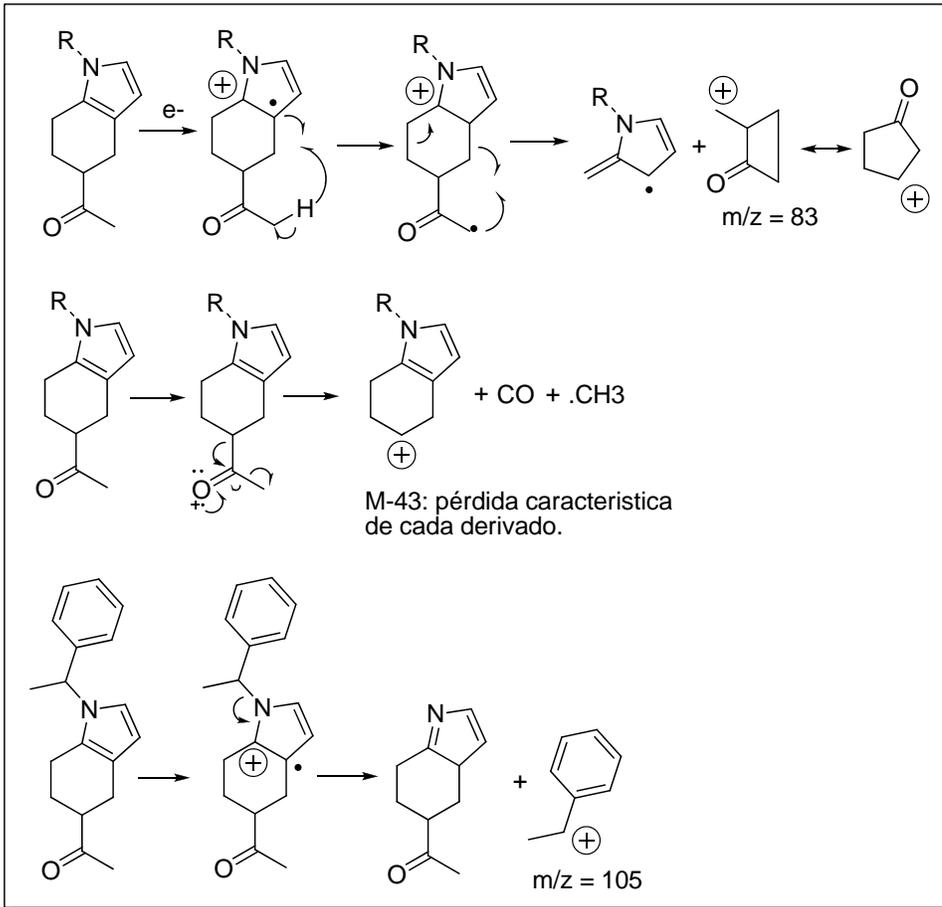
(b) s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles.

Apéndice. A-3.

Propuesta de los mecanismos de fragmentación en espectrometría de masas de los pirroles derivados del alcohol cinamílico.



Propuesta de los mecanismos de fragmentación en espectrometría de masas de los pirroles derivados del alcohol perilífico.



Referencias.

1. Jones, Alan, R. Pyrroles, the synthesis and the physical and chemical aspects of the pyrrole ring. Wiley, **1990**, Norwich, U.K.
2. a) Jacobi, P.A., Coutts, L. D., Jiasheng G., Hauck, S. and Leung, S. H. New Strategies for the Synthesis of Biologically Important Tetrapyrroles. The “B,C + D + A” Approach to Linear Tetrapyrroles. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 205-213. b) Xiao-Yang, H., Zou, P., Qiu, Y., Hou, L., Jiang, S., Liu, S., Xie, L. Design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2,5-dimethyl-N-(3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyrroles as novel potential HIV-1 gp41 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2011**, *19*, 6726–6734.
3. Domingo, V. M., Aleman, C., Brillas, E. and Julia, L. Diradical Dications of m- and p-Phenylenebis[2,5-di(2-thienyl)-1-pyrrole]: Weakly Coupled Diradicals. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4058 – 4061.
4. Seiple, I. B., Su, S., Young, I.S., Lewis, C.L., Yamaguchi, J. and Baran, P. S. Total Synthesis of Palau’amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095-1098.
5. Joule, A. J. and Mills, K. Heterocyclic chemistry. Fourth edition, Blackwell Publishing. **2000**, Oxford, U. K. 233-237.
6. Geneviève Balme. Pyrrole Syntheses by Multicomponent Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238 –6241.
7. Brindaban, C. R. and Suvendu S. D. An efficient synthesis of pyrroles by a one-pot, three-component condensation of a carbonyl compound, an amine and a nitroalkene in a molten ammonium salt. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2865–2868.
8. Danks, T. and Thomas, S. E. Nucleophilic Addition to Tricarbonyliron(0) Complexes of 1 -Aza-1,3-dienes and the Production of Pyrroles. *J. Chem. Soc. Perkin trans.* **1990**, 761-765.
9. Cadierno, V., Gimeno, J. and Nebra, N. One-Pot Three-Component Catalytic Synthesis of Fully Substituted Pyrroles from Readily Available Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and Primary Amines. *J. Chem. Eur.* **2007**, *13*, 9973 – 9981.
10. Roland U. Braun, Kirsten Zeitler, and Thomas J. J. Muller. A Novel One-Pot Pyrrole Synthesis via a Coupling-Isomerization-Stetter-Paal-Knorr Sequence. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297-3300.
11. Watanabe, W. H. and Conlon, L. E. Homogeneous metal salt catalysis in organic reactions. I. The preparation of vinyl ethers by vinyl transesterification. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, pp 2828–2833.
12. Bosch, M and Schlaf, M. Synthesis of Allyl and Alkyl Vinyl Ethers Using an in Situ Prepared Air-Stable Palladium Catalyst. Efficient Transfer Vinylation of Primary, Secondary, and Tertiary Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.
13. a) Okimoto, Y., Sakaguchi, S. and Ishii, Y. Development of a Highly Efficient Catalytic Method for Synthesis of Vinyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590-1591. b) Chayajarus, k., Chambers, D. J., Chughtai, M. J. and Fairbanks, A. J. Stereospecific Synthesis of 1,2-cisGlycosides by Vinyl –mediated. *Org. Lett.* **2004**, *6* , 3797-3800.

14. Shade, R.E., Hyde, A. M., Olsen, J. C. and Merlic, C. A. Copper-Promoted Coupling of Vinyl Boronates and Alcohols: A Mild Synthesis of Allyl Vinyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1202–1203.
15. Ogura, Y. and Watanabe, H. Efficient construction of the core framework of lysidicin A via three Claisen rearrangements including a cascade reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *25*, 3294–3296.
16. a) Maruoka, K., Banno H. and Yamamoto, H. Asymmetric Claisen Rearrangement Catalyzed by Chiral Organoaluminum Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1193–1194. b) Uyeda, C and Jacobsen, E. N. Enantioselective Claisen Rearrangements with a Hydrogen-Bond Donor Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228–9229. c) Hisanaka I., Sato, A., Kobayashi, T. and Taguchi, T. Enantioselective Claisen rearrangement of difluorovinyl allyl ethers. *Chem. Commun.* **1998**, 2441–2442.
17. Bailey, P. S. Ozonation in Organic Chemistry. Academic Press, New York, vol 1, **1978**; vol 2, **1982**.
18. Van Ornum, S. G., Champeau, R. M. and Pariza, R. Ozonolysis Applications in Drug Synthesis. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990-3001.
19. Geletneky, C and Berger, S. The Mechanism of Ozonolysis Revisited by ^{17}O -NMR Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1625-1627.
20. a) Amarnath, V., Anthony, D. C., Amarnath, K., Valentine, W. M., Wetterau, L. A. and Graham, D. G. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924-6931. b) Taber, D. F., Nakajima, K. Unsymmetrical ozonolysis of a Diels-Alder adduct: practical preparation of a key intermediate for heme total synthesis. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2515-2517. c) Trost, B. M., Doherty, G. A. An Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core and a Formal Total Synthesis of Roseophilin via an Enyne Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801-3810.
21. Maruoka, K., Banno, H. and Yamamoto, H. Asymmetric Claisen Rearrangement Catalyzed by Chiral Organoaluminum Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7791-7793.
22. a) Wei, X., Lorenz, J. C., Kapadia, S., Saha, A., Haddad, N., Busacca, C. A. and Senanayake, C. H. Tandem Pd(II)-Catalyzed Vinyl Ether exchange-Claisen Rearrangement as a Facile Approach to γ,δ -Unsaturated Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4250-4253. b) Morita, M. Sakaguchi, S. and Ishii, Y. One-Pot Synthesis of γ,δ -Unsaturated Carbonyl Compounds from Allyl Alcohols and Vinyl or Isopropenyl Acetates Catalyzed by $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6285-6286.
23. Mendez, J. M., Flores, B., León, F., Martínez, M. E., Vazquez, A., Garcia G. A. and Salmón, M. A New Synthesis of Monosubstituted Succinaldehydes and 3-Substituted Pyrroles from Acetonitriles. Formal Synthesis of 2,3-Dihydro-7-methyl-2H-pyrrolizidin-1-one (Danaidone), a Semiochemical of Danaid Butterflies. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4099-4102.