

00573 4

2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE PIRROLES
1,3-DISUSTITUIDOS**

T E S I S

Que para obtener el título de:

**MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS
(QUÍMICA ORGÁNICA)**

Presenta:

Q. Héctor García Ortega

México, D. F.

1998



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15948

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado:

Presidente:	Dra. Gloria Pérez Cendejas
Primer Vocal:	Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff
Secretario:	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Primer Suplente:	Dr. Francisco Yuste López
Segundo Suplente:	Dr. Roberto Martínez

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U. N. A. M.

Sustentante:

García Ortega Héctor.
Q. Héctor García Ortega

Asesor:

Jose Manuel Méndez Stivalet
M en C. José Manuel Méndez Stivalet

ÍNDICE GENERAL.

Resumen.....	4
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Antecedentes.....	6
Objetivo.....	17
Discusión y Resultados.....	18
- Reacción de Alquilación.....	19
- Reacción de Reducción.....	24
- Reacción de Ozonólisis.....	25
- Reacción de Ciclación.....	27
Procedimiento Experimental.....	34
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40
Espectros.....	41

RESUMEN.

En este trabajo se describe un método corto para preparar pirroles 1,3-disustituídos a partir de nitrilos. La principal característica de este método es la generación de succinaldehídos 2-sustituídos a partir de acetonitrilos disponibles comercialmente.

El proceso se lleva a cabo de la siguiente forma. Los acetonitrilos son convertidos a los correspondientes aniones con LDA (1.1 eq.) en THF a -78°C , y son alquilados con bromuro de alilo (1 eq., -78°C a t. a.). Los 4-pentenitrilos 2-sustituídos se obtienen con un rendimiento de 72-85%, y son reducidos a iminas con DIBAL-H en tolueno anhidro, las cuales son hidrolizadas *in situ*, a temperatura ambiente con HCl 2 N, para obtener los 4-pentaldehídos 2-sustituídos con rendimientos de 86-90%. Estos compuestos se someten a una ozonólisis y son convertidos a los correspondientes succinaldehídos 2-sustituídos. Los pirroles 1,3-disustituídos son obtenidos por una ciclación de tipo Paal-Knorr a partir de los succinaldehídos 2-sustituídos, sin purificar, con aminas primarias y en presencia de ácido acético como catalizador, usando etanol como disolvente y calentando a reflujo. Este proceso también es aplicable para obtener pirroles 3-sustituídos.

La característica principal de este proceso es que es sencillo, versátil, corto, se dispone con facilidad de los materiales de partida y los rendimientos globales de los pirroles son buenos.

ABSTRACT.

In this work, a short method for the preparation of 1,3-disubstituted pyrroles from nitriles is described. The central feature of this method involves the generation of 2-substituted succinaldehydes from commercially available acetonitriles.

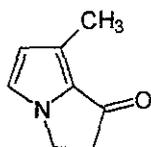
The process is carried out in the following manner. The acetonitriles are converted into the corresponding anions with LDA (1.1 eq.) in THF at -78°C , and then alkylated with allyl bromide (1 eq., -78°C to r. t.). The 2-substituted 4-pentenitriles thus obtained with 72-85% yields, are reduced with DIBAL-H in anhydrous toluene to the imines, which are hydrolyzed *in situ* with 2 N HCl at room temperature to the 2-substituted 4-pentinals in 86-90% yields. These compounds are converted into the corresponding 2-substituted succinaldehydes by ozonolysis. The 1,3-disubstituted pyrroles are obtained by a Paal-Knorr type cyclization of the crude 2-substituted succinaldehydes with primary amines in the presence of catalytic amount of acetic acid in ethanol (reflux temperature). This process is applicable to obtain 3-substituted pyrroles too.

The noteworthy features of this process are simplicity, versatility, shortness, the starting materials are often available and good overall yields of pyrroles are obtained.

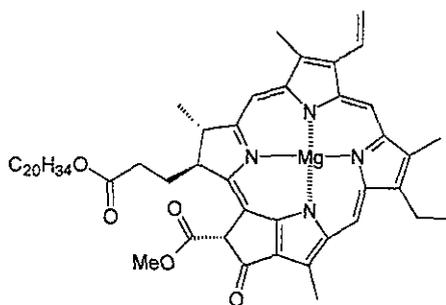
INTRODUCCIÓN.

Muchos de los esfuerzos en química orgánica heterocíclica han sido dirigidos hacia el desarrollo de nuevos métodos para la construcción del sistema de anillo pirrol, debido a que éste se encuentra en muchos compuestos naturales que presentan actividades biológicas importantes.

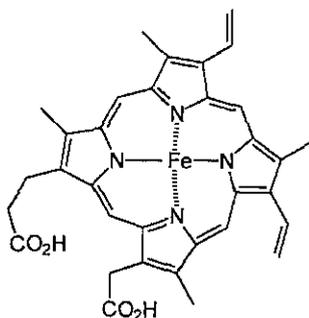
Como ejemplos tenemos a la danaidona, que es una feromona secretada por la "*Danus gilippus berenice*" (Mariposa Monarca)¹ y procesos biológicos como la fotosíntesis y la respiración son controlados por sistemas pirrólicos como la clorofila y la hemoglobina respectivamente^{2a}. También se ha probado que otros presentan actividad farmacológica como el 3-(2-clorofenil)pirrol^{2b}.



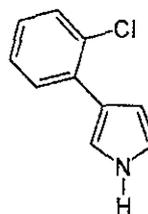
Danaidona



Clorofila - a



Hemoglobina



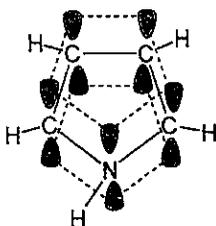
3-(2-clorofenil)pirrol

Existen diversos métodos para obtener pirroles, sin embargo la pronunciada tendencia de los pirroles a sufrir ataque electrofílico en la posición 1 ó 2, hace que la introducción directa de un sustituyente en la posición 3 sea difícil. Por lo tanto, se requiere el desarrollo de nuevos métodos sintéticos para obtener pirroles 3-sustituídos.

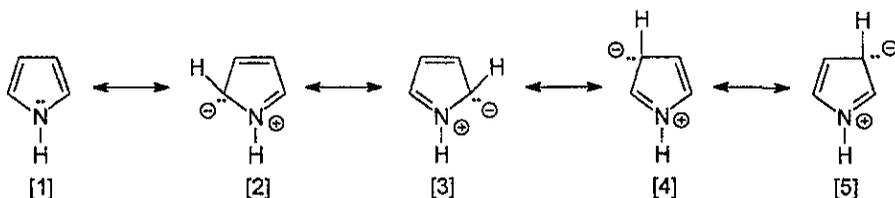
ANTECEDENTES.

La estructura del pirrol es la de un anillo monoheteroatómico insaturado de cinco miembros que contiene un componente cis-dienoide y las reacciones que presenta sugieren que esta dotado de un carácter aromático considerable.

Desde el punto de vista del orbital molecular, esta molécula puede describirse como formada por un pentágono planar con átomos de carbono de hibridación sp^2 . Cada uno de los cuatro átomos tiene un electrón en el orbital p_z y el nitrógeno tiene dos electrones p . Estos orbitales p se superponen produciéndose nubes- π por encima y por debajo del anillo; como las nubes- π contienen 6 electrones, existe una capa estable y cerrada de electrones que da estabilidad al anillo³.

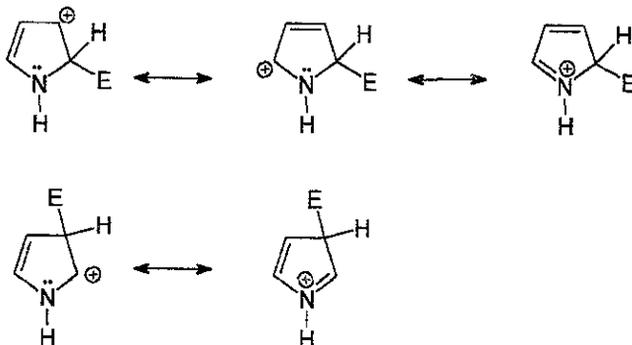


Otra descripción desde el punto de vista del enlace-valencia considera a esta molécula como un híbrido de resonancia de diversas estructuras. Esta descripción explica gráficamente el resultado de la deslocalización del par de electrones no compartidos del nitrógeno, es decir, el grado de carga negativa que tienen los carbonos del anillo.



La estructura [1] es la que contribuye más porque en ella no existe separación de carga; de las estructuras resonantes restantes, la [2] y la [3] quizá predominen más que la [4] y la [5] debido a la menor separación de carga entre ellas y porque el cromóforo está conjugado linealmente (en contraposición con la conjugación cruzada en [4] y [5]).

El pirrol reacciona muy rápido con una amplia variedad de electrófilos y la sustitución se lleva a cabo en la posición C-2 preferentemente. El ataque de un electrófilo E^+ sobre el pirrol daría origen a los productos sustituidos en C-2 y C-3. En la formación de estos productos se puede observar que la sustitución en la posición C-2 esta más favorecida ya que la carga positiva del intermediario resultante se encuentra más deslocalizada que para el caso de la sustitución en la posición C-3, por lo que el producto principal que se obtiene en este tipo de reacciones es el pirrol 2-sustituido⁴.



Intermediarios en la sustitución electrofílica del pirrol.

Debido a lo anterior resulta deseable desarrollar nuevos métodos sintéticos que permitan la preparación de pirroles 3-sustituidos.

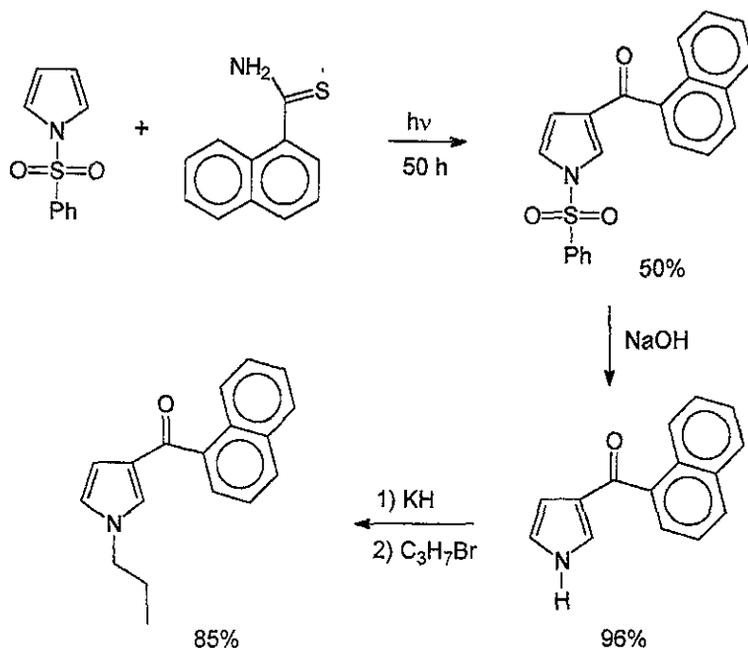
En el presente trabajo se describe un método novedoso para la síntesis de pirroles 1,3-disustituidos.

A la fecha, los métodos más empleados para obtener pirroles 1,3-disustituidos se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. El uso de sustituyentes en la posición 1 del pirrol para bloquear el ataque electrofílico en la posición 2, ya sea por impedimento estérico usando trisopropilsililo o por efecto electrónico usando 1-(bencensulfonyl)pirroles:

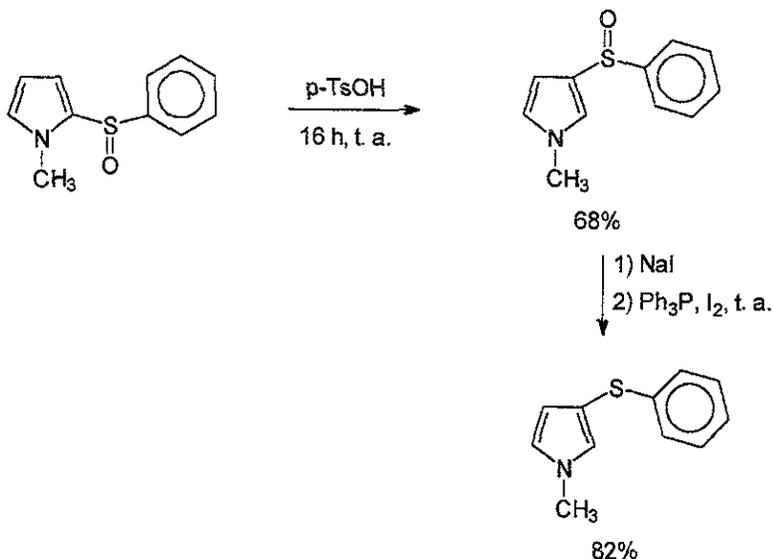
Laintond y Huffman⁵ diseñaron y sintetizaron una serie de 1-alkil-3-(1-naftoil)pirroles que fueron evaluados farmacológicamente y con los datos obtenidos pudieron clasificar a estos compuestos como cannabinoides.

Oda, Hiratsuka y Machida⁶ llevaron a cabo fotorreacciones de arencarbotioamidas con 1-fenilsulfonilpirroles para obtener 3-aroilpirroles. El único inconveniente de este método es que el tiempo de irradiación es muy largo.



2. Isomerización ácida de isómeros 2-sustituidos.

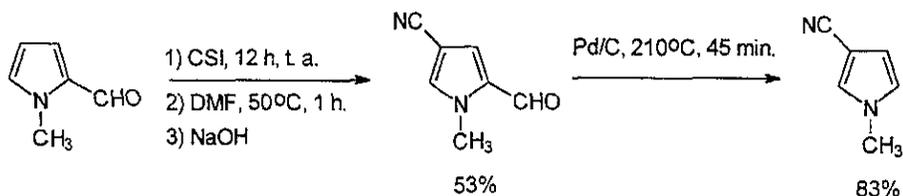
Muchowski, DeSales y Greenhouse⁷ desarrollaron una síntesis general de 3-pirrolil sulfuros con base en la reducción con trifetilfosfina-yodo-yoduro de sodio de los sulfóxidos correspondientes; éstos a su vez se obtienen por transposición de los 2-sulfonilpirroles bajo condiciones fuertemente ácidas.



También se han obtenido pirroles 3-sustituídos mediante transposiciones de tipo térmico⁸, fotoquímico⁹ o catalizadas por bases.¹⁰

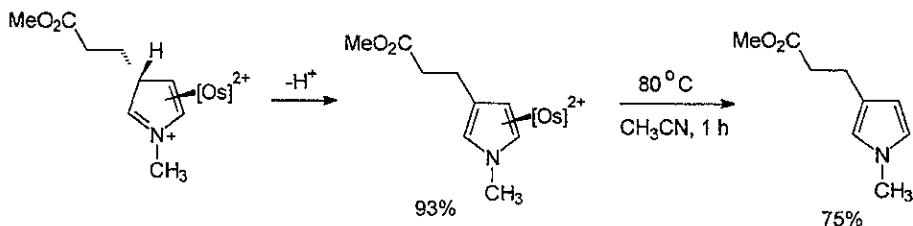
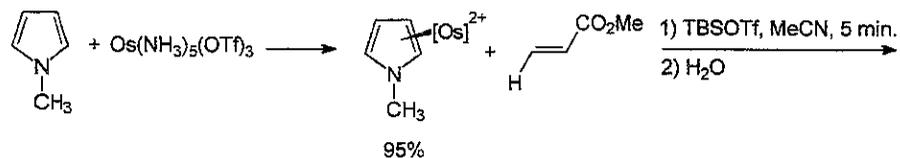
3. Utilización de un sustituyente desactivante fácil de remover en la posición 2 para la entrada directa de un electrófilo en la posición 4:

Loader y Anderson¹¹ han realizado reacciones usando pirroles que contienen grupos atractores de electrones en la posición 2, tales como CN, CO, NO₂, para la obtención de pirroles 3-sustituídos. Un ejemplo de esto es la reacción entre el clorosulfonilisocianato (CSI) y el pirrol 2-carboxaldehído para llevar a cabo una sustitución en la posición 4 del anillo del pirrol. La N-cloro-sulfonilamida formada es convertida al correspondiente nitrilo. Este procedimiento ha sido usado para sintetizar pirroles 3-carbonitrilo y su homólogo 1-metilo.



4. Reacciones catalizadas por metales:

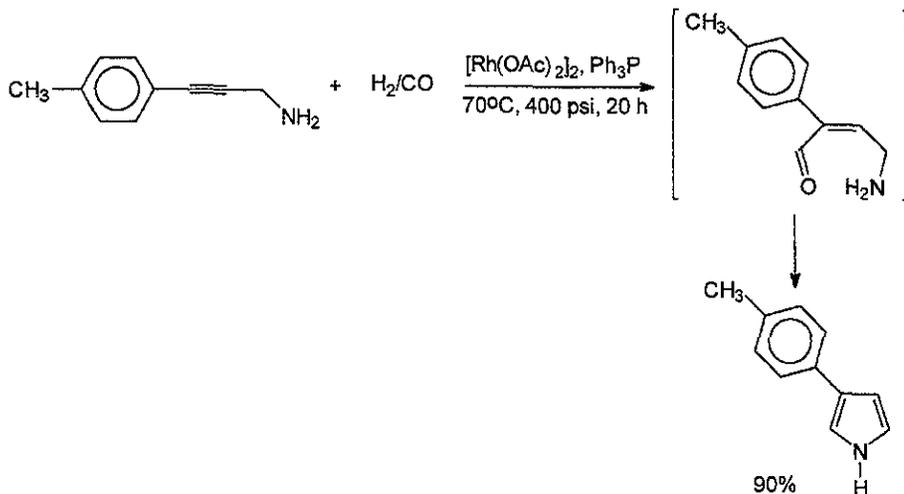
Hodges, Harman y colaboradores^{12, 13} han sintetizado un serie de 4,5- η^2 -Os(II)pentaamina-3-vinilpirroles. El complejo pentaamino de osmio (II) del 1-metilpirrol se prepara del pirrol y Os(NH₃)₅(OTf)₃ con un rendimiento del 95%. Este complejo muestra una marcada reactividad electrofílica en la posición 3 y ha servido como intermediario para la obtención de pirroles 1,3-disustituídos.



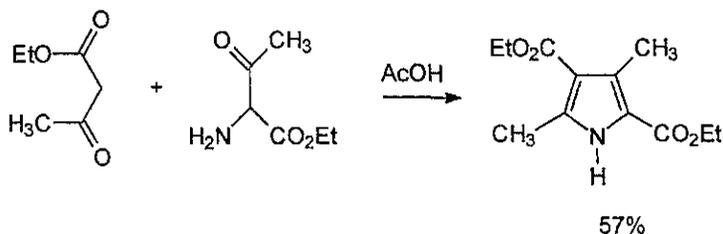
5. Reacciones de formación del anillo:

La síntesis de pirroles a partir de intermediarios alifáticos ha proporcionado varias alternativas sintéticas. El problema está en preparar el intermediario necesario para obtener el pirrol sustituido deseado. Para lograr este objetivo se han propuesto algunas rutas sintéticas como las que se mencionan a continuación:

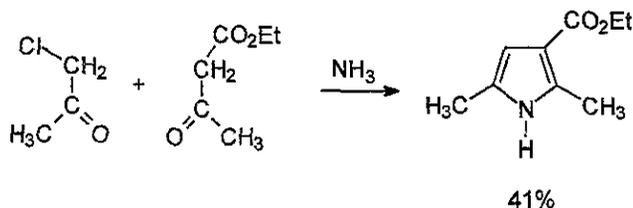
a) Campi, Jackson y Nilsson¹⁴ llevaron a cabo reacciones de hidroformilación con α -alquilaminas en presencia de complejos de rodio y lograron la formación de β -arilpirroles en buenos rendimientos.



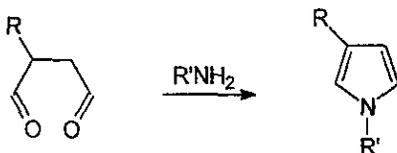
b) La síntesis de Knorr¹⁵ y sus variantes son los métodos más usados para preparar pirroles, y ésta consiste en la condensación entre una α -aminocetona y un β -cetoéster para dar una enamina, seguida por una ciclación intramolecular. Las α -aminocetonas son obtenidas por nitrosación de un grupo metileno activo seguido por una reducción de la oxima a la amina. Las N-alkil y N-aril aminocetonas dan el correspondiente pirrol N-sustituido. Por ejemplo:



c) La síntesis de Hantzsch¹⁵ es la reacción de una α -haloacetona con un β -cetoéster y amoníaco o una amina primaria. Este método ha sido usado para preparar algunos 2,5-dialquilpirrol-3-carboxilatos.



d) La síntesis de Paal-Knorr¹⁶ es un buen método para obtener pirroles a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos y depende de la facilidad con la que se pueda disponer de los compuestos dicarbonílicos apropiados para obtener el pirrol deseado. Amoníaco, aminas primarias, hidroxilaminas e hidrazinas han sido usadas como el componente nitrogenado^{17,18}. De aquí se deriva que cualquier método para obtener succinaldehídos α -sustituídos es una buena ruta sintética para obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos.

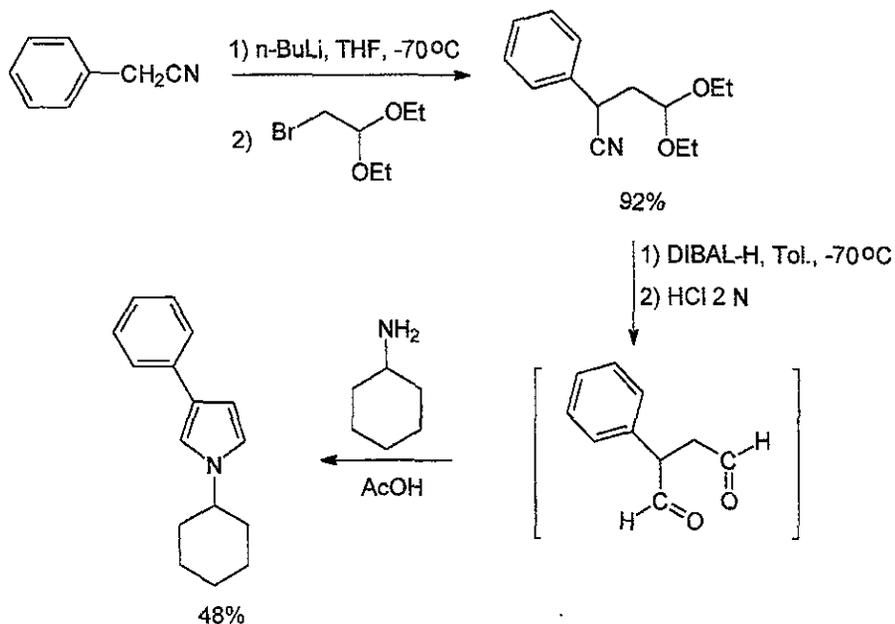


En nuestro laboratorio se han desarrollado algunas propuestas para la obtención de pirroles tomando como base la reacción de ciclación de Paal-Knorr. En general estos métodos han dado buenos resultados y algunos de ellos se mencionan a continuación.

a) A partir de alquil y aril-acetonitrilos¹⁹.

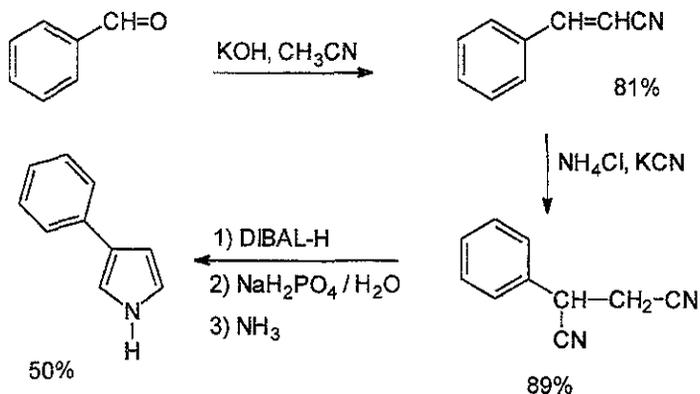
En este método el acetonitrilo sustituido se convierte al correspondiente anión con *n*-butil-litio o diisopropilamiduro de litio y entonces se alquila con bromoacetaldehído dietilacetal; después el nitrilo se reduce a la imina correspondiente con hidruro de diisobutilaluminio. La hidrólisis *in situ* permite obtener los succinaldehídos α -sustituídos.

Finalmente por tratamiento con NH_3 o R-NH_2 se obtienen los pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos.



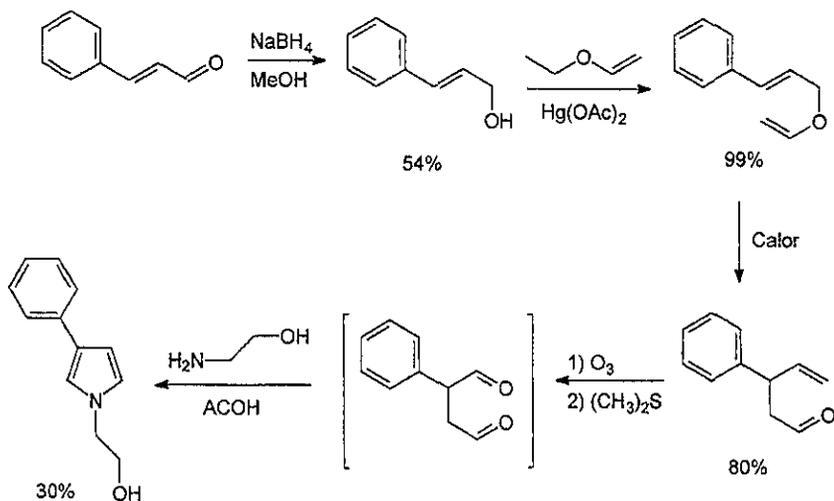
b) A partir de aldehídos²⁰.

El primer paso consiste en la formación de un nitrilo α,β -insaturado a partir de un aldehído y acetonitrilo en presencia de una base, una vez que se obtiene se lleva a cabo una adición de cianuro empleando cloruro de amonio y cianuro de potasio para obtener el succinonitrilo α -sustituido, el cual se trata con hidruro de diisobutilaluminio seguido por una hidrólisis ácida para obtener el succinaldehído α -sustituido. Como último paso se realiza la ciclación con amoníaco o una amina primaria para obtener los pirroles correspondientes.



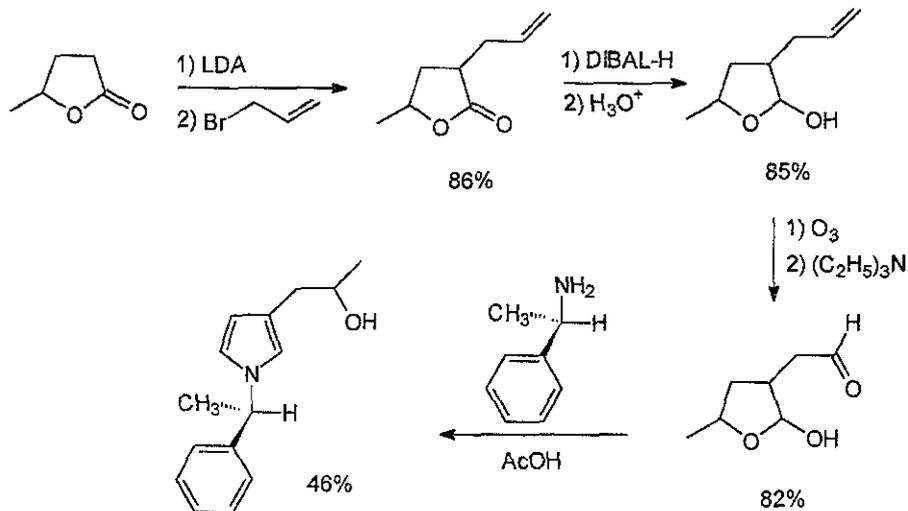
c) A partir de aldehídos α,β -insaturados²¹.

Este método consiste en reducir el aldehído al alcohol para después realizar una transesterificación con acetato de vinilo y acetato de mercurio (II). Los compuestos así obtenidos cuando se someten a calentamiento sufren una transposición tipo Claisen y se obtienen compuestos carbonílicos γ,δ -insaturados. Finalmente por ozonólisis y posterior ciclación se obtienen pirroles 1,3-disustituídos.



d) A partir de lactonas²².

Este método fue propuesto para obtener pirroles con un sustituyente funcionalizado en la posición 3. Utiliza como materia prima lactonas y consiste en alquilar la lactona con bromuro de alilo para después reducirla con hidruro de diisobutilaluminio para dar lugar a un hemiacetal. La ozonización posterior permite generar compuestos 1,4-dicarbonílicos y de ahí los pirroles correspondientes.



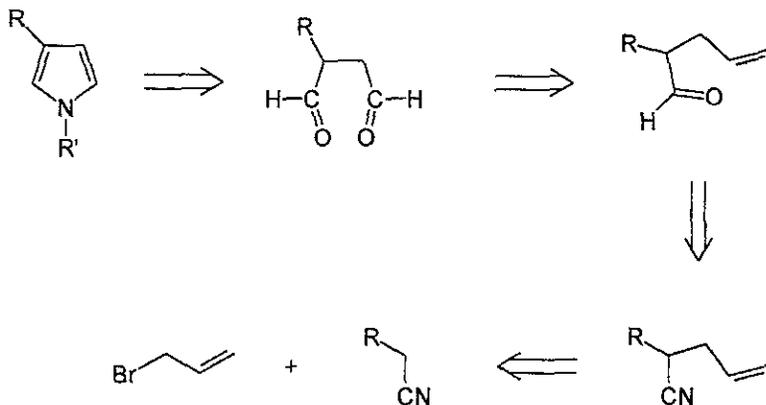
Debido a la amplia distribución y usos de los derivados del pirrol se ha incrementado el número de investigaciones para llevar a cabo la síntesis de los mismos.

En el presente trabajo se ilustra una síntesis de pirroles 1,3-disustituídos, que puede ser aplicada también a pirroles 3-sustituídos, a partir de nitrilos para formar los compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales son materias primas para la reacción de ciclación de Paal-Knorr. Estos compuestos se sintetizan a partir de materias primas accesibles, efectuando una secuencia de reacciones ya conocidas, pero que no se habían empleado en conjunto para llevar a cabo la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos, precursores de los pirroles correspondientes.



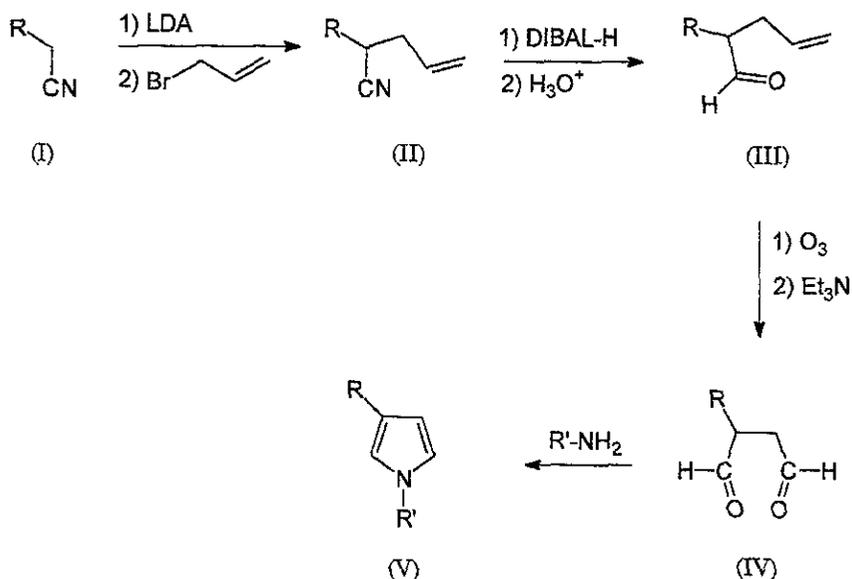
OBJETIVO.

Desarrollar una ruta sintética para la obtención de pirroles 1,3-disustituidos a partir de nitrilos por medio del siguiente análisis retrosintético:



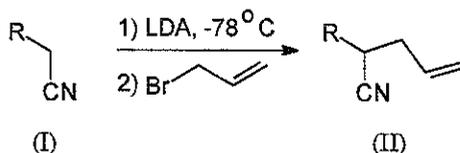
DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

Este trabajo consistió en preparar los succinaldehídos α -sustituidos correspondientes para posteriormente llevar a cabo la reacción de ciclación de Paal-Knorr en presencia de aminas primarias para la obtención de pirroles 1,3-disustituidos. El esquema general de la ruta sintética seguida se presenta a continuación:



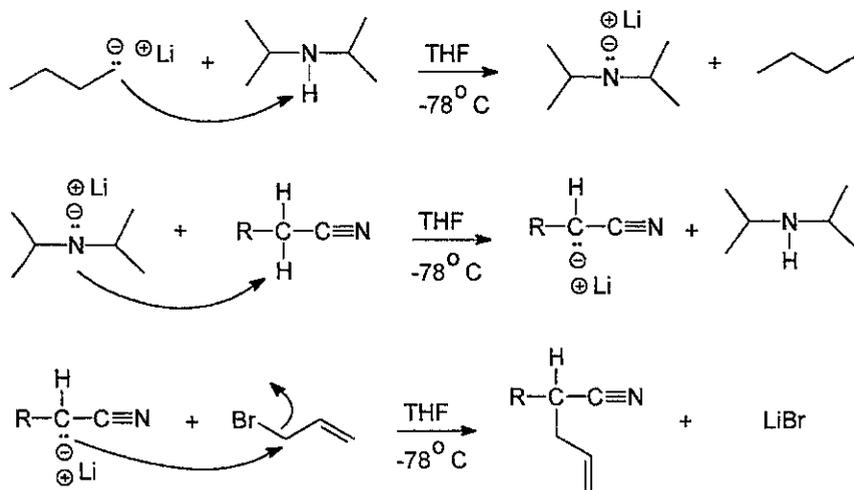
El primer paso consistió en la formación de los 4-pentenitrilos 2-sustituidos (II) a partir de los nitrilos (I) mediante una reacción de alquilación con diisopropilamido de litio (LDA) y bromuro de alilo. Una vez obtenidos los 4-pentenitrilos 2-sustituidos (II) se llevó a cabo la reacción de reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) seguida de una hidrólisis ácida para obtener los 4-pentenaldehídos 2-sustituidos (III) y éstos se sometieron a una reacción de ozonólisis para generar los succinaldehídos 2-sustituidos (IV). Por último se llevó a cabo la reacción de ciclación de Paal-Knorr en presencia de aminas primarias para obtener los pirroles 1,3-disustituidos (V).

REACCIÓN DE ALQUILACIÓN.

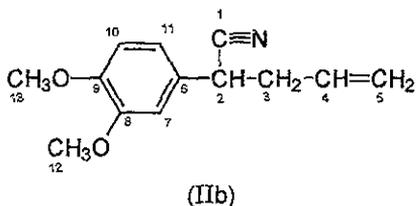


Los nitrilos pueden ser alquilados en la posición α debido a que el grupo ciano actúa como atractor de electrones y puede ser convertido a su correspondiente α -ciano carbanión por una base como el diisopropilamido de litio (LDA), la cual se genera a partir de diisopropilamina y *n*-butil-litio. Los disolventes práticos no son convenientes para llevar a cabo este tipo de reacciones porque protonan a la base, por esta razón se usó tetrahidrofurano (THF).

Una vez formado el anión, éste ataca al bromuro de alilo, dando como resultado su alquilación. Este proceso involucra una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). Este método es adecuado porque el trabajo experimental es sencillo y los rendimientos son buenos (72 a 89%); el único inconveniente que presenta la reacción es que se obtiene como subproducto el compuesto dialquilado.



El (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo (Ib) se trató en las mismas condiciones que el compuesto (Ia) y el rendimiento de la reacción para este caso fue del 72%, obteniéndose el 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-pentenitrilo (IIb). Este compuesto es un sólido blanco con un punto de fusión de 49-51°C y se caracterizó por IR (Espectro 3), RMN-¹H (Espectro 4) y RMN-¹³C (Espectro 5).



IR (pastilla KBr, cm⁻¹):

3008	(-CH=CH-)
2234	(-C≡N)
1644	(CH ₂ =CH-)

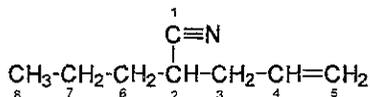
RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

δ:	2.6	(doble dobleteado, 2H) H-C ₃
	3.8	(triplete, 1H) H-C ₂
	3.8 y 3.9	(dos singuletes, 6H) H-C _{12, 13}
	5.0-5.3	(señal múltiple, 2H) H-C ₅
	5.6-6.0	(señal múltiple, 1H) H-C ₄
	6.8	(señal múltiple, 3H) H-C _{7, 10, 11}

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm):

δ:	37.11	C ₃
	39.89	C ₂
	55.96	C _{12, 13}
	110.30	C ₇
	111.36	C ₁₀
	119.28	C ₅
	119.64	C ₁
	127.55	C ₁₁
	132.68	C _{4, 6}
	149.00	C ₉
	149.32	C ₈

De la misma forma se obtuvo el 2-n-propil-4-pentenitrilo (IIId) a partir del valerionitrilo (Id) con un rendimiento del 85%. El compuesto es un líquido amarillo y se caracterizó por IR (Espectro 8) y RMN-¹H (Espectro 9).



(IIId)

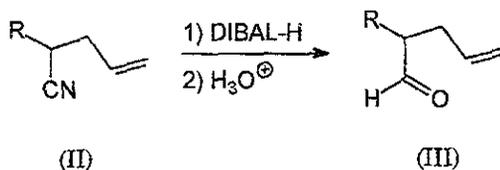
IR (película, cm⁻¹):

3082	(-CH=CH-)
2238	(-C≡N)
1642	(CH ₂ =CH-)

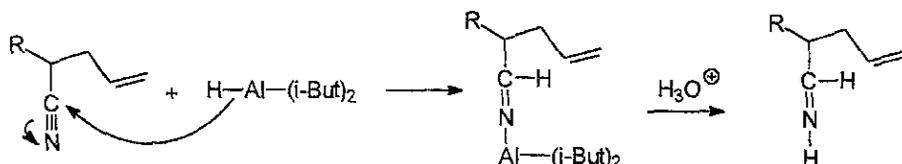
RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

δ:	1.0	(triplete, 3H) H-C ₈
	1.3-1.7	(señal múltiple, 4H) H-C _{6, 7}
	2.3	(doble dobleteado, 2H) H-C ₃
	2.4-2.7	(señal múltiple, 1H) H-C ₂
	5.0-5.3	(señal múltiple, 2H) H-C ₅
	5.5-6.0	(señal múltiple, 1H) H-C ₄

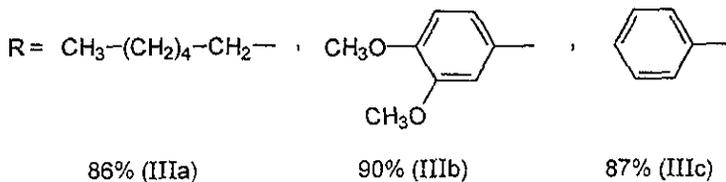
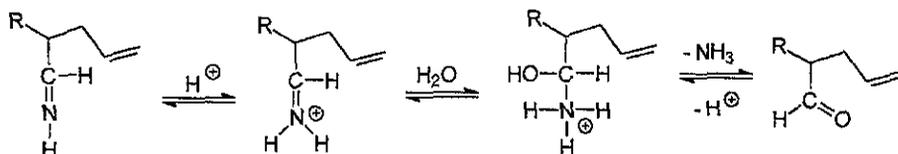
REACCIÓN DE REDUCCIÓN.



Una vez obtenidos los 4-pentenitrilos (II) se procedió a la reducción del grupo ciano con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) para obtener las iminas correspondientes las cuales por hidrólisis son transformadas a los aldehídos γ,δ -insaturados (III). El proceso de reducción involucra una adición nucleofílica del hidruro hacia el carbono del grupo ciano formándose la imina correspondiente asociada con el aluminio.

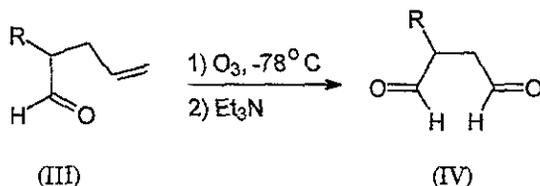


Sin embargo estas iminas son poco estables y se hidrolizan con facilidad al correspondiente aldehído por tratamiento con ácido acuoso. Este proceso involucra inicialmente la adición de agua, con la posterior eliminación de amoníaco.



Los rendimientos en este paso fueron del 86 al 90%. Los productos, una vez obtenidos, se sometieron inmediatamente a la siguiente reacción y no se caracterizaron por espectroscopia.

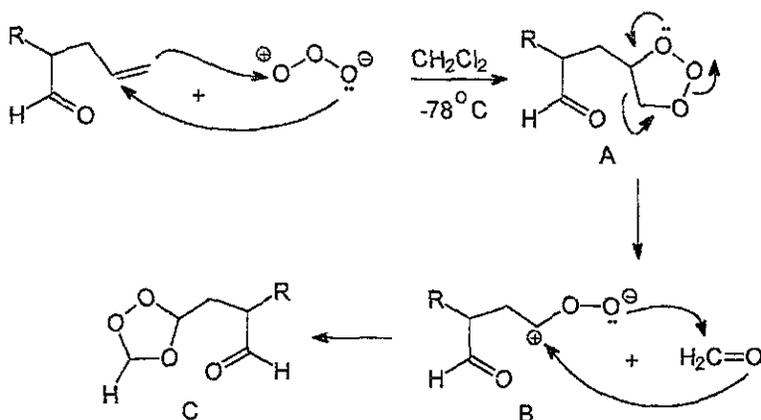
REACCIÓN DE OZONÓLISIS.



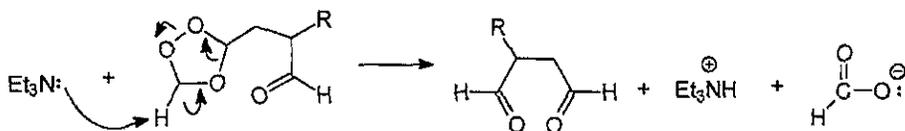
Cuando los compuestos que contienen enlaces dobles son tratados con ozono a bajas temperaturas, se obtiene la ruptura del doble enlace carbono-carbono formándose los correspondientes compuestos carbonílicos.

La reacción de ozonólisis se llevó a cabo empleando un generador de ozono de arco eléctrico. La disolución de los aldehídos γ,δ -insaturados (III) en diclorometano se enfrió a -78°C y se le hizo pasar una corriente de ozono por varios minutos, hasta que la disolución adquirió una coloración azul. Esta reacción no presentó problemas y solo hay que tener cuidado en mantener la temperatura baja porque a temperaturas mayores se puede volver explosiva.

En el mecanismo para esta reacción planteado por Criegee²³ se propone como primer paso una adición 1,3 dipolar del ozono sobre el sustrato para dar el ozónido primario A. Sin embargo, A es muy inestable y se fragmenta para dar un aldehído (o cetona) y un "zwitterión" B. La recombinación de B y el aldehído generan el ozónido C.

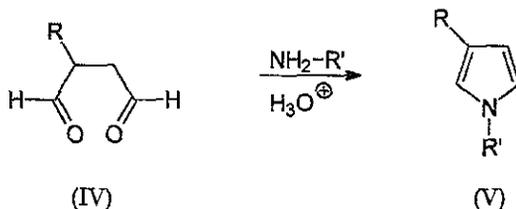


El ozónido C no se aísla, porque se ha visto que muchos de ellos son explosivos, por lo que se burbujea nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y posteriormente se descompone con trietilamina siguiendo la técnica propuesta por Yung-Son Hon y colaboradores²⁴. Ellos proponen el siguiente mecanismo para la descomposición del ozónido:

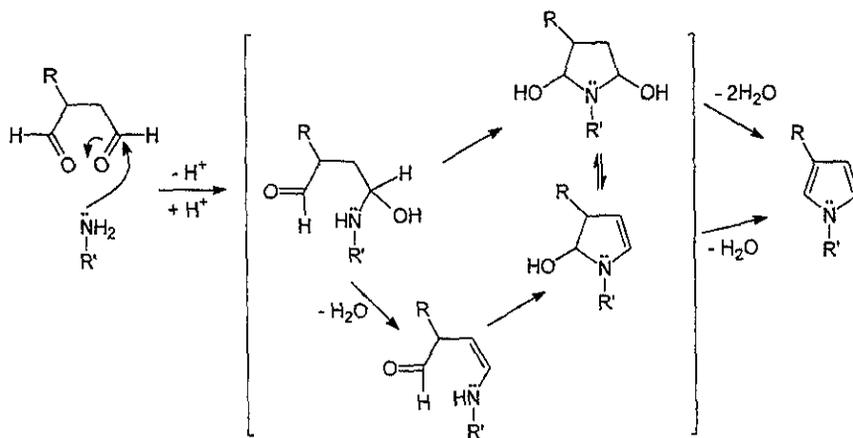


De esta manera se lograron obtener los compuestos 1,4-dicarbonílicos 2-sustituídos (IV), los cuales sin purificación, se sometieron inmediatamente a la reacción de ciclación para llevar a cabo la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos (V).

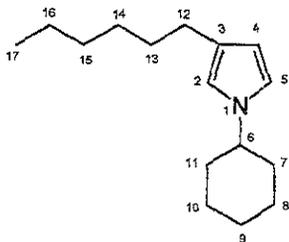
REACCIÓN DE CICLACIÓN.



Los pirroles (V) se obtuvieron finalmente de la reacción de Paal-Knorr entre los compuestos 1,4-dicarbonílicos 2-sustituídos y aminas primarias, utilizando ácido acético en etanol a ebullición. La adición nucleofílica sucesiva del nitrógeno de la amina a los átomos de carbono de los grupos carbonilos y la pérdida de dos moles de agua representan la vía de síntesis; a continuación se muestran dos secuencias razonables para ésta transformación:



Al utilizar el 2-n-hexilsuccinaldehído (IIIa) y ciclohexilamina se obtuvo un líquido amarillo que corresponde al 1-ciclohexil-3-n-hexilpirrol (Va), con un rendimiento del 30%. El compuesto se caracterizó por IR (Espectro 10), RMN-¹H (Espectro 11) y RMN-¹³C (Espectro 12).



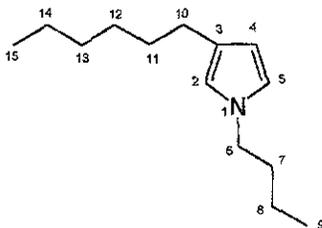
(Va)

IR (película, cm ⁻¹):	3096	(-C=C-)
	3096, 1500	(-CH=)
	2856, 2956	(CH saturado)
	1708	(C-N)
	1460	(-CH ₂ -, CH ₃ -)

RMN- ¹ H (CDCl ₃ , ppm):		
δ:	0.9	(tripleto, 3H) H-C17
	1.1-2.2	(señal múltiple, 18H) H-C7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16
	2.4	(tripleto, 2H) H-C12
	3.7	(tripleto tripleteado, 1H) H-C6
	5.9	(doble dobleteado, 1H) H-C4
	6.4	(señal ancha, 1H) H-C5
	6.6	(doble dobleteado, 1H) H-C2

RMN ¹³ C (CDCl ₃ , ppm):		
δ:	14.15	C17
	22.71	C16
	25.58	C14
	25.78	C8, 10
	27.30	C9
	29.39	C12
	31.24	C15
	31.86	C13
	34.69	C7, 11
	58.50	C6
	107.33	C4
	115.77	C3
	117.96	C2
	124.02	C5

Al tratar el 2-n-hexilsuccinaldehído (IIIa) con n-butilamina se obtuvo un líquido amarillo el cual se caracterizó por IR (Espectro 13), RMN-¹H (Espectro 14) y RMN-¹³C (Espectro 15), los cuales corresponden al 1-n-butil-3-n-hexilpirrol (Vb), con un rendimiento del 46%.



(Vb)

IR (película, cm⁻¹):

2956, 2856 (C-H saturado)
1708 (C-N)

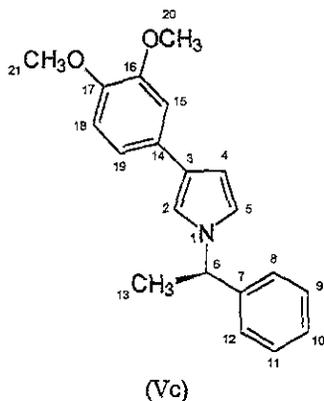
RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

δ:	0.9	(dos tripletes, 6H) H-C ₉ , 15
	1.2-1.3	(múltiplete, 8H) H-C ₈ , 12, 13, 14
	1.5	(múltiplete, 2H) H-C ₁₁
	1.7	(quintuplete, 2H) H-C ₇
	2.4	(tripleto, 2H) H-C ₁₀
	3.7	(tripleto, 2H) H-C ₆
	5.9	(doble doleteado, 1H) H-C ₄
	6.4	(doble doleteado, 1H) H-C ₅
	6.5	(doble doleteado, 1H) H-C ₂

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm):

δ:	13.64	C ₉
	14.09	C ₁₅
	19.98	C ₈
	22.66	C ₁₄
	27.14	C ₁₂
	29.25	C ₁₀
	31.26	C ₇
	31.79	C ₁₃
	33.61	C ₁₁
	49.21	C ₆
	107.69	C ₄
	117.75	C ₃
	120.09	C ₂
	124.48	C ₅

Cuando se hizo a reaccionar el 2-(3,4-dimetoxifenil)succinaldehído (IIIb) con la (R)-(+)- α -metilbencilamina se obtuvo un sólido blanco, con punto de fusión de 93-95°C, con un rendimiento del 40% y el cual corresponde al 1-[(R)-1-metilbencil]-3-(3,4-dimetoxifenil)pirrol (Vc). Este compuesto se caracterizó por IR (Espectro 16), RMN-¹H (Espectro 17a y Espectro 17b), RMN-¹³C (Espectro 18a y Espectro 18b), EM (Espectro 19) y análisis elemental.



IR (película, cm⁻¹):

2966	(C-H saturado)
2932, 2836	(CH ₃ -O-)
1632, 1598	(-C=C-)
1268	(C-N)

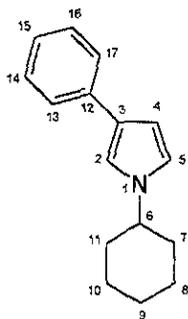
RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

δ:	1.50	(doblete, 3H) H-C13
	3.84	(singulete, 6H) H-C20, 21
	4.3-4.4	(cuadruplete, 1H) H-C6
	6.80	(doblete, 1H) H-C18, Jorto = 8.25
	6.83	(doblete, 2H) H-C2, 4, J2-5 = 4.34, J4-5 = 4.34
	6.97	(doble dobleteado, 1H) H-C19, Jorto = 8.25, Jmeta = 2.10
	7.02	(doblete, 1H) H-C15, Jmeta = 2.10
	7.20	(doble de doble de doble dobleteado, 1H) H-C10, Jorto = 6.89, Jmeta = 1.50
	7.3-7.4	(señal múltiple, 4H) H-C8, 9, 11, 12
	8.06	(doble dobleteado, 1H) H-C5, J5-2 = 4.34, J5-4 = 4.34

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm):

δ:	24.32	C13
	55.53	C21
	55.67	C20
	69.37	C6
	108.69	C15
	110.92	C18
	121.16	C4
	126.21	C19
	126.38	C9, 11
	126.67	C10
	128.27	C8, 12, 14
	128.65	C2
	141.40	C3
	144.72	C7
	149.01	C17
	149.98	C16
	161.19	C5

De la misma manera se obtuvo el 1-ciclohexil-3-fenilpirrol (Vd), a partir del 2-fenilsuccinaldehído (IIIc) y ciclohexilamina, con un rendimiento del 27%. El compuesto se caracterizó por IR (Espectro 20), RMN-¹H (Espectro 21) y RMN-¹³C (Espectro 22).



(Vd)

IR (película, cm⁻¹):

3076, 3028	(-C=C-H)
2992, 2854	(C-H saturado)
1938, 750	(benceno monosustituido)
1604	(-C=C-)

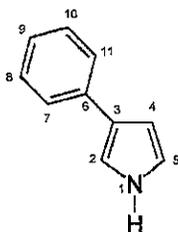
RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

- δ: 1.1-2.2 (señal múltiple, 10H) H-C7, 8, 9, 10, 11
3.7 (tripleto tripleteado, 1H) H-C6
6.44 (doble dobleteado, 1H) H-C4, J₄₋₅ = 2.73, J₄₋₂ = 1.93
6.69 (doble dobleteado, 1H) H-C5, J₅₋₄ = 2.73, J₅₋₂ = 2.25
6.99 (doble dobleteado, 1H) H-C2, J₂₋₅ = 2.25, J₂₋₄ = 1.93
7.1 (doble de doble de doble dobleteado, 1H) H-C15, J_{orto} = 7.22, J_{meta} = 1.35
7.3 (doble dobleteado, 2H) H-C14, 16, J_{orto} = 7.22
7.5 (doble dobleteado, 2H) H-C13, 17, J_{orto} = 7.22, J_{meta} = 1.35

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm):

δ:	25.36	C9
	25.57	C8, 10
	34.51	C7, 11
	58.77	C6
	105.44	C4
	115.31	C2
	119.40	C5
	124.00	C3
	124.79	C13, 17
	124.97	C15
	128.42	C14, 16
	136.12	C12

Por último se comprobó que este método sirve para obtener pirroles 3-sustituidos y así se preparó el 3-fenilpirrol (Ve), a partir del 2-fenilsuccinaldehído (IIIc) y acetato de amonio, con un rendimiento del 15%. El producto se caracterizó por IR (Espectro 23), RMN-¹H (Espectro 24), RMN-¹³C (Espectro 25) y EM (Espectro 26), estos datos concuerdan con los reportados en la literatura²⁵.



(Ve)

IR (película, cm⁻¹):

3412	(N-H)
3030, 1602, 1502	(-C=C-)
2926	(C-H)
1422	(anillo aromático)
756	(benceno monosustituido)

RMN-¹H (CDCl₃, ppm):

δ:	6.54	(doble de doble dobleteado, 1H) H-C ₄
	6.80	(doble dobleteado, 1H) H-C ₅
	7.06	(doble de doble dobleteado, 1H) H-C ₂
	7.16	(doble de doble de doble dobleteado, 1H) H-C ₉
	7.34	(doble de doble dobleteado, 2H) H-C _{8, 10}
	7.54	(doble de doble dobleteado, 2H) H-C _{7, 11}
	8.30	(señal ancha, 1H) H-N ₁

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm):

δ:	106.52	C ₄
	114.49	C ₂
	118.87	C ₅
	125.21	C _{7, 11}
	125.47	C ₃
	128.58	C _{8, 9, 10}
	135.76	C ₆

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin Elmer FTIR modelo 1605. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio (KBr) según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron determinados en espectrofotómetros Varian modelos EM-390 y VXR-300 (300 MHz), utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) relativas al TMS, utilizando el parámetro δ . Los datos son informados de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizaron las siguientes abreviaturas: c = cuadruplete, d = doblete, dd = doble dobleteado, ddd = doble de doble dobleteado, dddd = doble de doble de dobleteado, ddt = doble de doble tripleteado, m = múltiplete, q = quintuplete, s = singulete, sa = señal ancha, sm = señal múltiple, t = triplete, tt = triplete tripleteado. La constante de acoplamiento se abrevia como J y está expresada en hertz.

Los espectros de Masas (EM) fueron realizados en espectrómetros Hewlett-Packard modelo 5945A y 5988A, empleando la técnica de impacto electrónico (70 eV).

El aparato utilizado para producir ozono es un Polymetrics modelo T-816.

La pureza de los productos y el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de silicagel 60F 254 Aldrich como adsorbente y vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (modelo UVGL-25) como reveladores.

Las purificaciones se hicieron por cromatografía en columna utilizando sílice 60 (malla 230-400) Merck y alúmina neutra Brockmann I (malla 150) Aldrich, como soportes.

Las materias primas y los disolventes empleados fueron adquiridos comercialmente de Aldrich.

REACCIÓN DE ALQUILACIÓN.

2-n-hexil-4-pentenitrilo (IIa). Un matraz redondo de dos bocas seco, provisto de septum y agitación magnética, fue purgado con nitrógeno y mantenido posteriormente bajo esta atmósfera. En él se colocaron 1.3 mL de diisopropilamina anhidra (9.3×10^{-3} moles) y enseguida 5 mL de THF seco, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-acetona y se agregó, gota a gota, 8.8 mL de n-butil-litio (1 M en hexano, 8.8×10^{-3} moles). Después de que se adicionó todo el n-butil-litio, la mezcla se dejó en agitación por 15 minutos a -78°C para completar la formación del diisopropilamido de litio. Se agregó posteriormente 1 g de octanonitrilo (Ia) (8.0×10^{-3} moles) disueltos en 5 mL de THF y se dejó agitando por otros 15 minutos y se añadió 0.968 g de bromuro de alilo (8.0×10^{-3} moles) disueltos en 5 mL de THF. Se continuó la agitación a -78°C para posteriormente permitir que alcanzará la temperatura ambiente y la mezcla se mantuvo con agitación durante dos horas. A la mezcla se le añadió agua, las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con éter etílico (3 x 5 mL), las fases orgánicas se juntaron y secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida dando un residuo café viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice, obteniéndose un líquido amarillo (1.175 g, 89% de rendimiento).

IR (película, cm^{-1}): 3080, 2232, 1642. Espectro 1.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 0.9 (t, 3H), 1.2-1.7 (sm, 10H), 2.4 (dd, 2H), 2.6 (q, 1H), 5.12-5.25 (sm, 2H), 5.71-5.93 (ddt, 1H). Espectro 2.

2-(3,4-dimetoxifenil)-4-pentenitrilo (IIb). Se siguió un procedimiento análogo al anterior. Se usaron 0.9 mL de diisopropilamina (6.4×10^{-3} moles), 6.3 mL de n-butil-litio (6.3×10^{-3} moles), 1 g de (3,4-dimetoxifenil)acetoneitrilo (Ib) (5.6×10^{-3} moles) y 0.684 g de bromuro de alilo (5.6×10^{-3} moles). Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de $49-51^{\circ}\text{C}$ (0.882 g, 72% de rendimiento).

IR (pastilla KBr, cm^{-1}): 3008, 2234, 1644. Espectro 3.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 2.6 (dd, 2H), 3.8 (t, 1H), 3.8 y 3.9 (dos s, 6H), 5.0-5.3 (sm, 2H), 5.6-6.0 (sm, 1H), 6.8 (sm, 3H). Espectro 4.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 37.11, 39.89, 55.96, 110.30, 111.36, 119.28, 119.64, 127.55, 132.68, 149.00, 149.32. Espectro 5.

2-fenil-4-pentenitrilo (IIc). Se siguió un procedimiento análogo para la obtención de (IIa). Se usaron 1.3 mL de diisopropilamina (9.3×10^{-3} moles), 9.3 mL de n-butil-litio (9.3×10^{-3} moles), 1 g de fenilacetoneitrilo (Ic) (8.5×10^{-3} moles) y 1.034 g de bromuro de alilo (8.5×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.966 g, 72% de rendimiento).

IR (película, cm^{-1}): 3082, 2240, 1642. Espectro 6.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 2.6 (dd, 2H), 4.85 (t, 1H), 5.0-5.3 (sm, 2H), 5.6-6.0 (sm, 1H), 7.3 (s, 5H). Espectro 7.

2-n-propil-4-pentenitrilo (IIId). Se siguió un procedimiento análogo para la obtención de (IIa). Se usaron 1.9 mL de diisopropilamina (13.5×10^{-3} moles), 13.3 mL de n-butil-litio (13.3×10^{-3} moles), 1 g de valerionitrilo (Id) (12.0×10^{-3} moles) y 1.456 g de bromuro de ailo (12.0×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (1.259 g, 85% de rendimiento).

IR (película, cm^{-1}): 3082, 2238, 1642. Espectro 8.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 1.0 (t, 3H), 1.3-1.7 (sm, 4H), 2.3 (dd, 2H), 2.4-2.7 (sm, 1H), 5.0-5.3 (sm, 2H), 5.5-6.0 (sm, 1H). Espectro 9.

REACCIÓN DE REDUCCIÓN.

Un matraz redondo de dos bocas seco, provisto de septum y agitación magnética, fue purgado con nitrógeno y mantenido posteriormente bajo esta atmósfera. Se colocó el 4-pentenitrilo 2-sustituído (II) y 5 mL de tolueno seco. La disolución se puso en agitación y a continuación se agregó el hidruro de diisobutilaluminio, DIBAL-H, (1.5 M en tolueno), gota a gota. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante hora y media. Después se agregó HCl 2 M hasta disolución completa de las sales de aluminio. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL); las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 mL) y después con una disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 5 mL). La fase orgánica final se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El producto crudo, aldehído γ,δ -insaturado α -sustituído (III), se sometió a la siguiente reacción.

2-n-hexil-4-pental (IIIa). Se utilizaron 1 g de 2-n-hexil-4-pentenitrilo (IIa) (6.1×10^{-3} moles) y 5.2 mL de DIBAL-H (7.8×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.875 g, 86 % de rendimiento).

2-(3,4-dimetoxifenil)-4-pental (IIIb). Se utilizaron 0.9 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-pentenitrilo (IIb) (4.1×10^{-3} moles) y 3.6 mL de DIBAL-H (5.4×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.821 g, 90% de rendimiento).

2-fenil-4-pental (IIIc). Se utilizaron 1 g de 2-fenil-4-pentenitrilo (IIc) (6.4×10^{-3} moles) y 5.5 mL de DIBAL-H (8.3×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.907 g, 87% de rendimiento).

REACCIÓN DE OZONÓLISIS.

En un aparato para burbujear gases, provisto con agitación magnética, se colocó el aldehído γ,δ -insaturado α -sustituido y 15 mL de diclorometano, la mezcla se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco-acetona y se hizo pasar una corriente de ozono a través de la disolución hasta que se obtuvo una coloración azul intensa. Después se burbujearó nitrógeno durante unos minutos para eliminar el exceso de ozono en la mezcla de reacción. A la disolución obtenida se agregaron 2 equivalentes de trietilamina y se mantuvo en agitación durante 8 horas a temperatura ambiente. Después se agregaron 5 mL de HCl 1 M, se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y después con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El producto crudo así obtenido, succinaldehído 2-sustituido (IV), se sometió inmediatamente a la reacción de ciclación.

REACCIÓN DE CICLACIÓN.

1-ciclohexil-3-n-hexilpirrol (Va). En un matraz redondo de dos bocas seco, provisto de septum, agitación magnética, refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se adicionó 1 g de 2-n-hexilsuccinaldehído (IVa), 0.5148 g de ciclohexilamina (5.2×10^{-3} moles) disueltos en 10 mL de etanol y 0.3 mL de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a reflujo por 3 horas y posteriormente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. El etanol se eliminó a presión reducida y se le añadió 10 mL de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 30% y en seguida 10 mL de cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 mL), las fases orgánicas se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un líquido café viscoso, el cual se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra para dar un líquido amarillo (0.362 g, 30% de rendimiento).

IR (película, cm^{-1}): 3096, 2856, 2956, 1500, 1708. Espectro 10.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 0.9 (t, 3H), 1.1-2.2 (sm, 18H), 2.4 (t, 2H), 3.7 (tt, 1H), 5.9 (dd, 1H), 6.4 (sa, 1H), 6.6 (dd, 1H). Espectro 11.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 14.15, 22.71, 25.58, 25.78, 27.30, 29.39, 31.24, 31.86, 34.69, 58.50, 107.33, 115.77, 117.96, 124.02. Espectro 12.

1-n-butil-3-n-hexilpirrol (Vb). Se siguió un procedimiento similar al anterior. Se usaron 1 g de 2-n-hexilsuccinaldehído (IVa) y 0.3796 g de n-butilamina (5.2×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.472 g, 46% de rendimiento).

IR (película, cm^{-1}): 2956, 2856, 1708. Espectro 13.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 0.9 (dos t, 6H): 1.2-1.3 (m, 8H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (q, 2H), 2.4 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 5.9 (dd, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.5 (dd, 1H). Espectro 14.

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm): 13.64, 14.09, 19.98, 22.66, 27.14, 29.25, 31.26, 31.79, 33.61, 49.21, 107.69, 117.75, 120.09, 124.48. Espectro 15.

1-[(R)-1-metilbencil]-3-(3,4-dimetoxifenil)pirrol (Vc). Se siguió un procedimiento similar para la obtención de (Va). Se usaron 1.2 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)succinaldehído (IVb) y 0.451 g de (R)-(+)- α -metilbencilamina (3.7×10^{-3} moles). Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 93-95°C (0.454 g, 40% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 2966, 2932, 2836, 1632, 1598, 1268. Espectro 16.

RNM-¹H (CDCl₃, ppm): 1.50 (d, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.3-4.4 (c, 1H), 6.80 (d, 1H, Jorto = 8.25), 6.83 (d, 2H, J₂₋₅ = 4.34, J₄₋₅ = 4.34), 6.97 (dd, 1H, Jorto = 8.25, Jmeta = 2.10), 7.02 (d, 1H, Jmeta = 2.10), 7.20 (dddd, 1H, Jorto = 6.89, Jmeta = 1.50), 7.3-7.4 (sm, 4H). Espectro 17a y Espectro 17b.

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm): 24.32, 55.53, 55.67, 69.37, 108.69, 110.92, 121.16, 126.21, 126.38, 126.67, 128.27, 128.65, 141.40, 144.72, 149.01, 149.98, 161.19. Espectro 18a y Espectro 18b.

EM (m/z): 307 (M⁺), 190 (pico base), 105. Espectro 19.

Análisis Elemental: Calculado: 78.14% C, 6.88% H, 4.56% N, 10.42% O;

Encontrado: 75.404% C, 7.204% H, 4.612% N, 12.780% O.

1-ciclohexil-3-fenilpirrol (Vd). Se siguió un procedimiento similar para obtener (Va). Se usaron 1.3 g de 2-fenilsuccinaldehído (IVc) y 0.553 g de ciclohexilamina (5.7×10^{-3} moles). Se obtuvo un líquido amarillo (0.351 g, 27 % de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 3076, 3028, 2992, 2854, 1938, 1604, 750. Espectro 20.

RNM-¹H (CDCl₃, ppm): 1.1-2.2 (sm, 10H), 3.7 (tt, 1H), 6.44 (dd, 1H, J₄₋₅ = 2.73, J₄₋₂ = 1.93), 6.69 (dd, 1H, J₂₋₄ = 1.93, J₂₋₅ = 2.25), 6.69 (dd, 1H, J₅₋₂ = 2.25, J₅₋₄ = 2.73), 7.1 (dddd, 1H, Jorto = 7.22, Jmeta = 1.35), 7.3 (dd, 2H, Jorto = 7.22), 7.5 (dd, 2H, Jorto = 7.22). Espectro 21.

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm): 25.36, 25.57, 34.51, 58.77, 105.44, 115.31, 119.40, 124.00, 124.79, 124.97, 128.42, 136.12. Espectro 22.

3-fenilpirrol (Ve). Se siguió un procedimiento similar para obtener (Va). Se usaron 1.1 g de 2-fenilsuccinaldehído (IVc) y 0.430 g (5.6×10^{-3} moles) de acetato de amonio. Se obtuvo un líquido amarillo (0.120 g, 15% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 3412, 3030, 2926, 1602, 1502, 1422, 756. Espectro 23.

RNM-¹H (CDCl₃, ppm): 6.54 (ddd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.06 (ddd, 1H), 7.16 (dddd, 1H), 7.34 (ddd, 2H), 7.54 (ddd, 2H), 8.30 (sa, 1H). Espectro 24.

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm): 106.52, 114.49, 118.87, 125.21, 125.47, 128.58, 135.76. Espectro 25.

EM (m/z): 143 (M⁺, pico base), 115, 116. Espectro 26.

CONCLUSIONES.

La reacción de alquilación de nitrilos alifáticos y aromáticos con diisopropilamido de litio y bromuro de alilo es un método eficiente para la obtención de 2-alkil-4-pentenitrilos y 2-aryl-4-pentenitrilos. Estos últimos se pueden emplear como materia prima para la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos.

Se lograron sintetizar y caracterizar el 2-n-hexil-4-pentenitrilo, el 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-pentenitrilo, el 2-fenil-4-pentenitrilo y el 2-n-propilpentenenitrilo.

El método propuesto para llevar a cabo la síntesis de pirroles 1,3-disustituídos es sencillo, corto y también se puede aplicar a la obtención de pirroles 3-sustituídos.

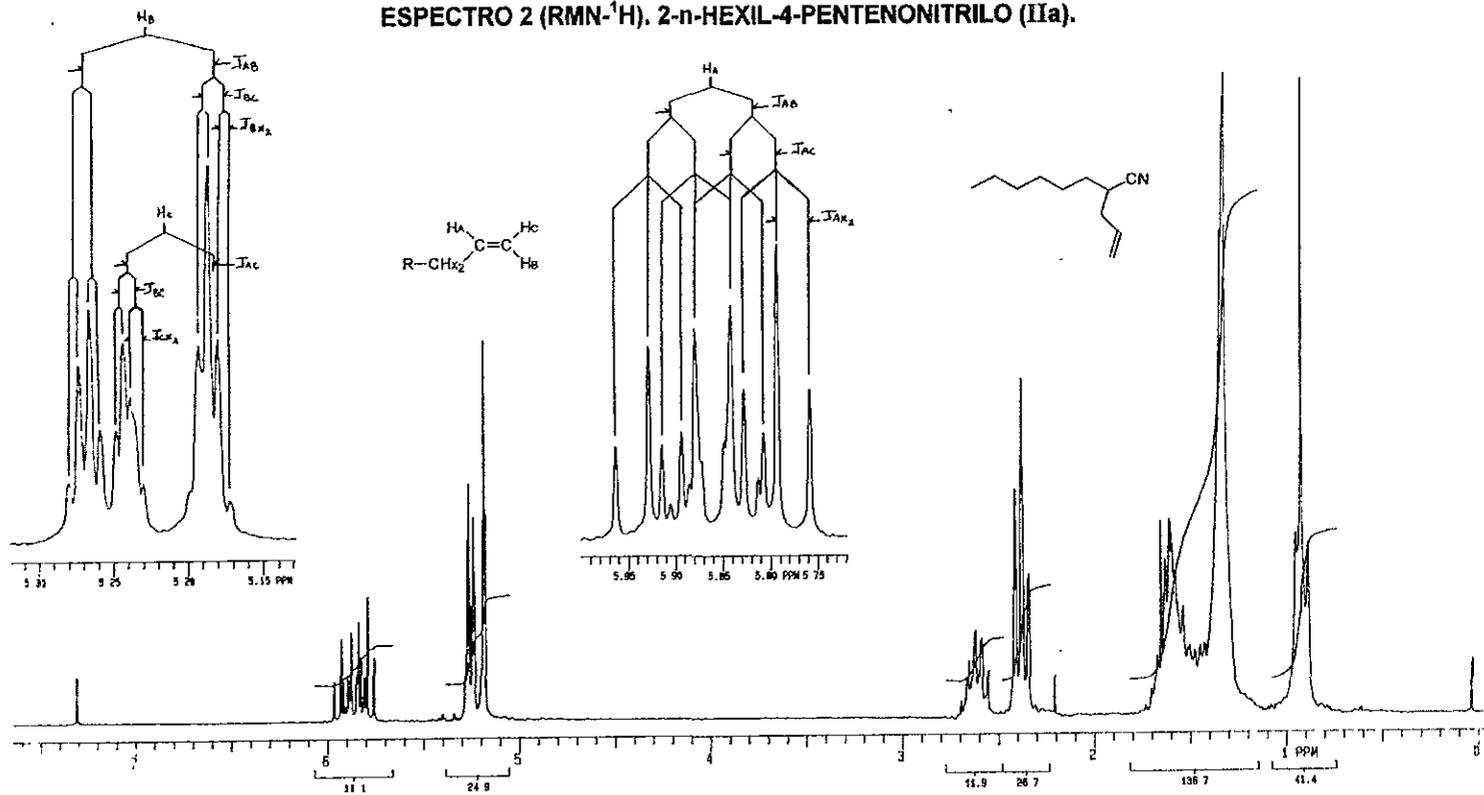
Se lograron sintetizar y caracterizar el 1-ciclohexil-3-n-hexilpirrol, el 1-n-butil-3-n-hexilpirrol, el 1-[(R)-1-metilbencil]-3-(3,4-dimetoxifenil)pirrol, el 1-ciclohexil-3-fenilpirrol y el 3-fenilpirrol.

Estos compuestos se sintetizaron a partir de materias primas accesibles, efectuando una secuencia de reacciones ya conocidas, pero que no se habían empleado en conjunto para llevar a cabo la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos-2-sustituídos con la finalidad de realizar la ciclación de Paal-Knorr para obtener pirroles 1,3-disustituídos y 3-sustituídos.

BIBLIOGRAFÍA.

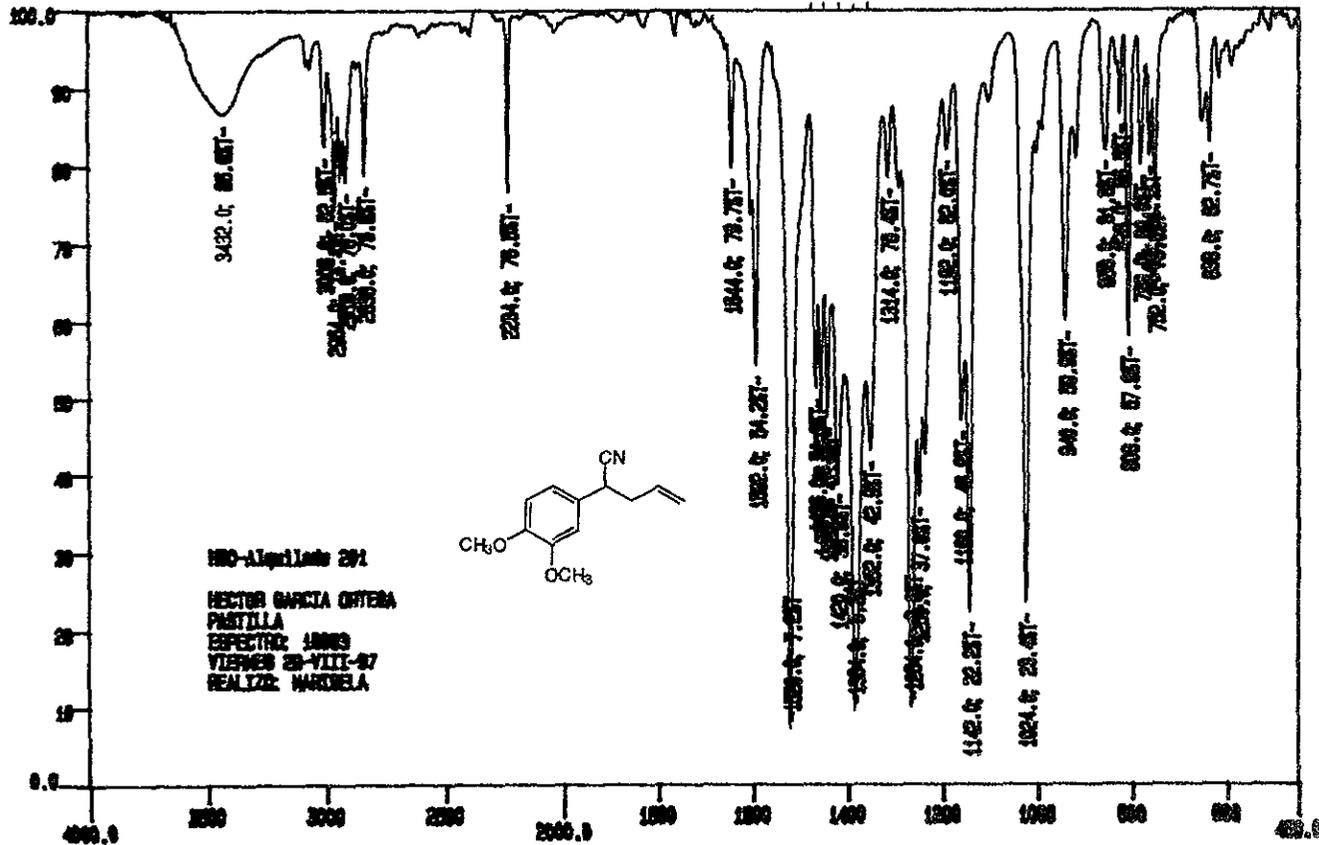
1. Meinwald, J.; Briack, C. J.; Schneider, D.; Bopre, M.; Wood, W. F.; Eisner, T. *Experientia* (1974), 30, 721.
2. a) Davies, D. T. *Aromatic Heterocyclic Chemistry* (1992), p. 11. Oxford University Press, USA. b) Sakai, K.; Susuki, M.; Nunami, K.; Yoneda, N.; Onoda, Y.; Ywasawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* (1980), 28, 2384.
3. Paquette, L. A. *Fundamentos de Química Heterocíclica* (1987), p. 113. Ed. Limusa, México.
4. Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry* (1992), p. 194. Longman Scientific & Technical, Hong Kong.
5. Lainton, J. A. H.; Huffman, J. W. *Tetrahedron Lett.* (1995), 36, 1401.
6. Oda, K.; Hiratsuka, R.; Machida, M. *Heterocycles* (1996), 43, 463.
7. DeSales, J.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* (1982), 47, 3668.
8. Teo, K. E.; Barnett, G. H.; Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Can. J. Chem.* (1978), 56, 221.
9. Hiraoka, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1970), 1306.
10. Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1968), 2134.
11. Loader, C. E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* (1981), 59, 2673.
12. Hodges, L. M.; Gonzalez, J.; Koontz, J. I.; Myers, W. H.; Harman, W. D. *J. Org. Chem.* (1993), 58, 4788.
13. Hodges, L. M.; Spera, M. L.; Moody, M. W.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* (1996), 118, 7117.
14. Campi, E. M.; Jackson, R.; Nilsson, Y. *Tetrahedron Lett.* (1991), 32, 1093.
15. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (1990), Vol. 4, Part 3, p. 313-376. Pergamon Press, England.
16. Broadbent, H. S.; Burhan, W. S.; Olsen, R. K.; Sheeley, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* (1968), 5, 757.
17. Keller-Schierlein, W.; Mihailovic, M. L.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* (1958), 41, 220.
18. Ramasseul, R.; Rassat, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1970), 4330.
19. Méndez, J. M.; Flores, B.; León, F.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M. *Tetrahedron Lett.* (1996), 37, 4099.
20. Méndez, J. M.; Flores, B.; García, H.; León, F. *Rev. Soc. Quím. Méx.* (1996), 40, 27.
21. Juárez, M. E. *Tesis Profesional: Síntesis de pirroles 1,3-disustituidos* (1993), UNAM, México.
22. Tafoya, M. A. *Tesis Profesional: Síntesis de pirroles 1,3-disustituidos a partir de lactonas* (1995), UNAM, México.
23. Bailey, P. S. *Ozonation in Organic Chemistry* (1978), Vol. I-II. Academic Press, N. Y.
24. Hon, Y.-S.; Lin, S.-W.; Chen, Y.-J. *Synth. Commun.* (1993), 23 1543.
25. Campi, E. M.; Fallon, G. D.; Jackson, R.; Nilsson, Y. *Aust. J. Chem.* (1992), 45, 1167.

ESPECTRO 2 (RMN-¹H), 2-n-HEXIL-4-PENTENONITRILO (IIa).



ESPECTRO 3 (IR). 2-(3,4-DIMETOXIFENIL)-4-PENTENONITRILO (IIb).

1946
1956
1970
1984



44

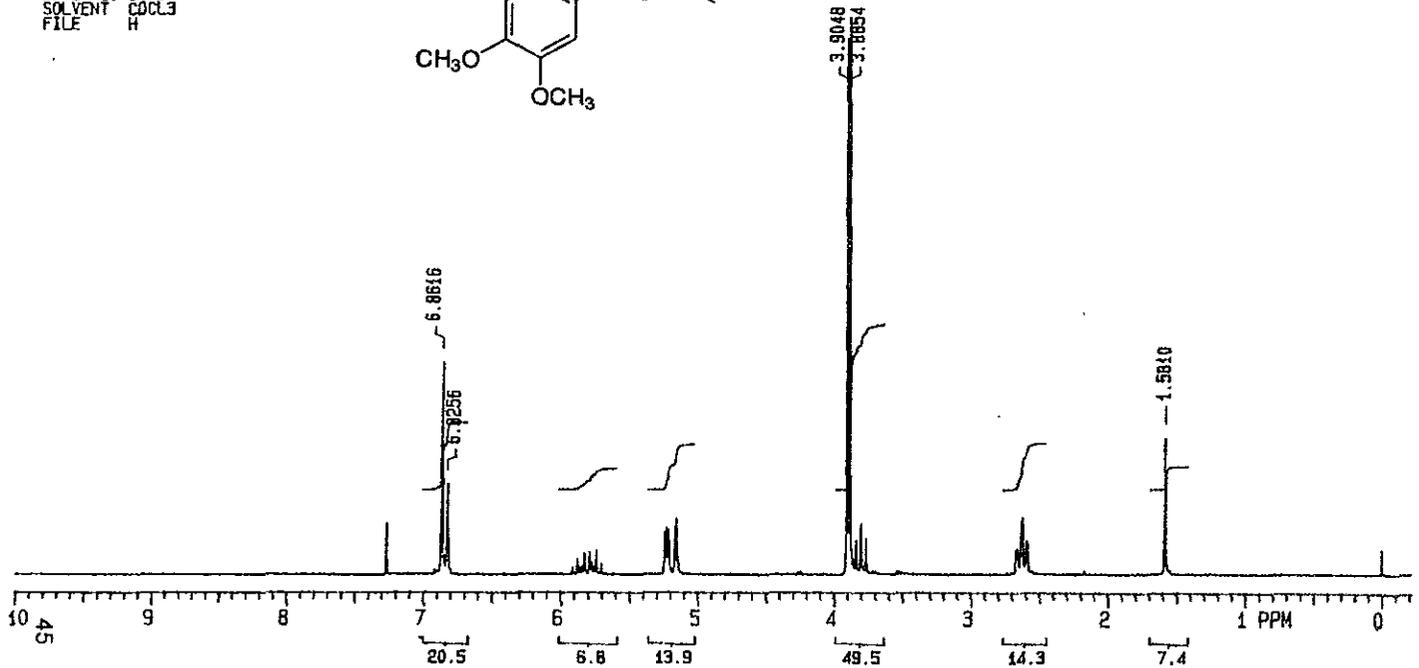
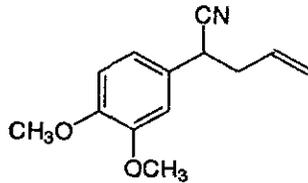
44

44

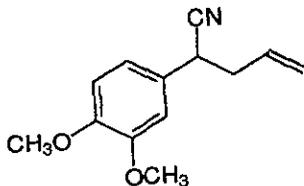
ESPECTRO 4 (RMN-¹H). 2-(3,4-DIMETOXIFENIL)-4-PENTENONITRILO (IIb).

EVANGELINA CAMACHO H60-201

EXPI PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 10-07-97
SOLVENT CCl₃
FILE H

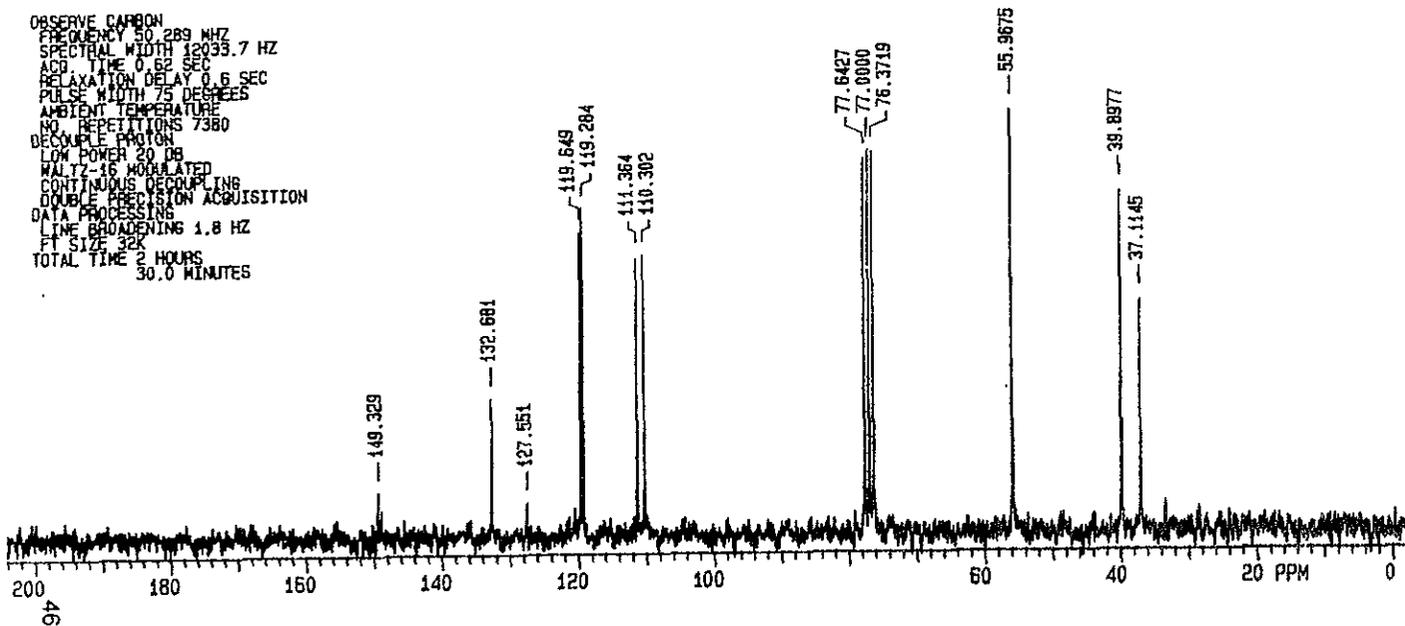


EPECTRO 5 (RMN-¹³C). 2-(3,4-DIMETOXIFENIL)-4-PENTENONITRILLO (IIb).

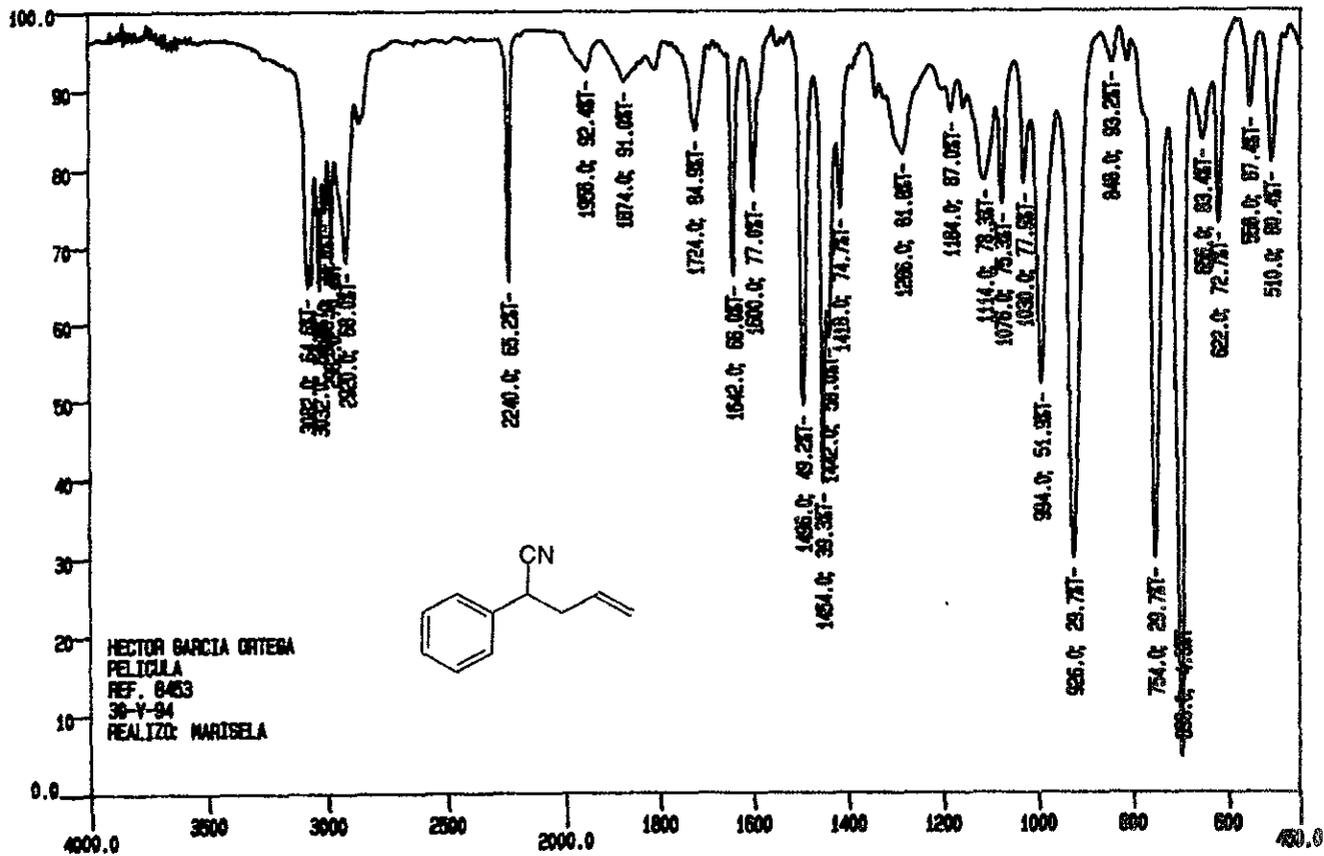


EVANGELINA DAMACHO H6D-201 WMM
 EXP? PULSE SEQUENCE: S2PUL
 DATE 10-07-97
 SOLVENT CDCL3
 FILE C

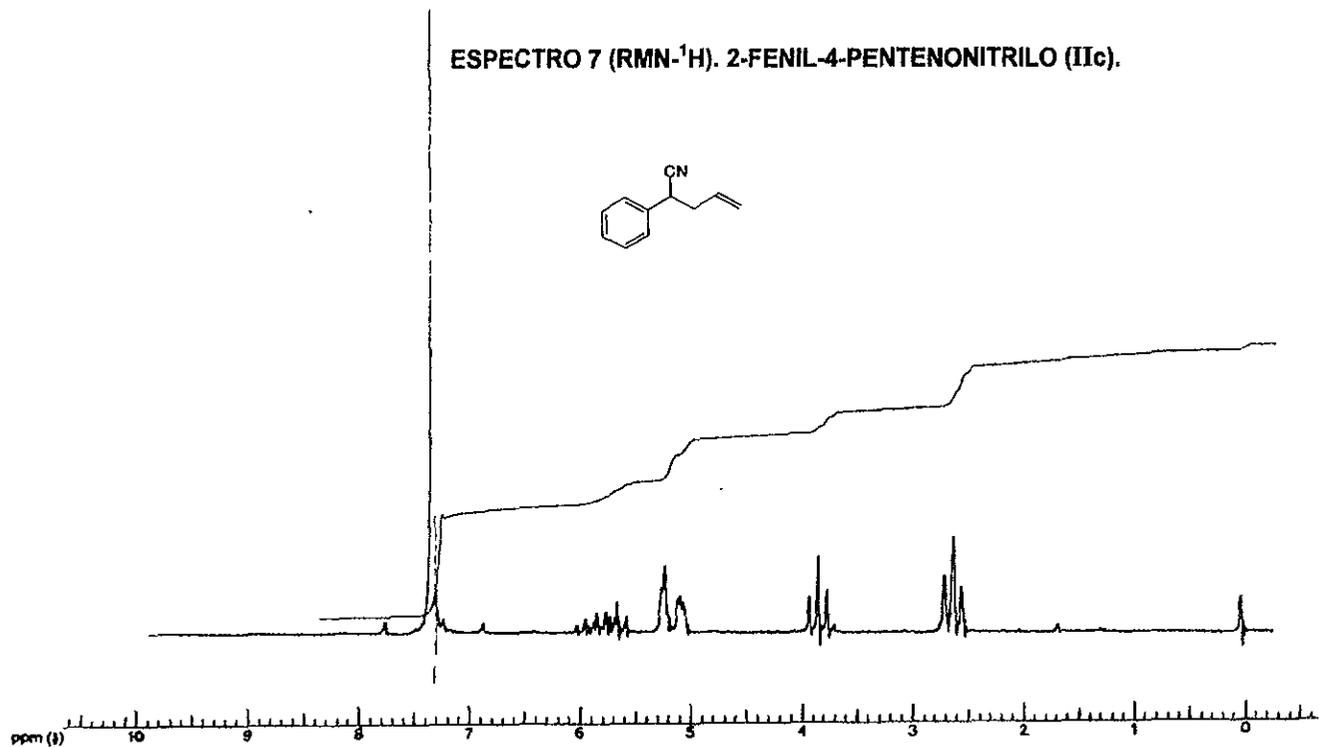
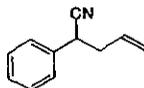
OBSERVE CARBON
 FREQUENCY 50.289 MHZ
 SPECTRAL WIDTH 12033.7 HZ
 ACQ. TIME 0.62 SEC
 RELAXATION DELAY 0.6 SEC
 PULSE WIDTH 75 DEGREES
 AMBIENT TEMPERATURE
 NO. REPEATITIONS 7360
 DECOUPLE PROTON
 LOW POWER 20 DB
 WALTZ-16 MODULATED
 CONTINUOUS DECOUPLING
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION
 DATA PROCESSING
 LINE BROADENING 1.8 HZ
 FT SIZE 32K
 TOTAL TIME 2 HOURS
 30.0 MINUTES



ESPECTRO 6 (IR). 2-FENIL-4-PENTENONITRILO (IIc).



ESPECTRO 7 (RMN-¹H). 2-FENIL-4-PENTENONITRILLO (IIc).

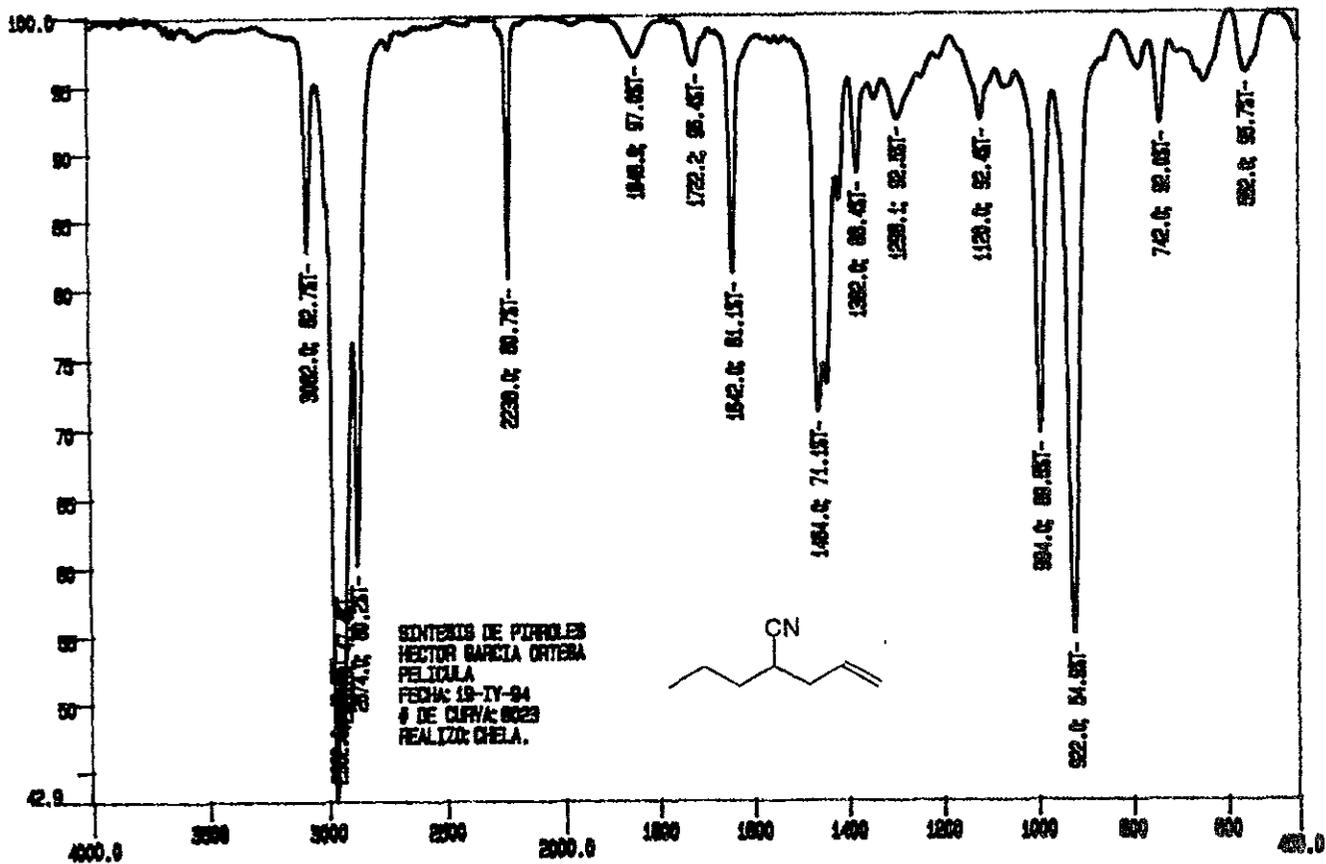


ppm (δ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

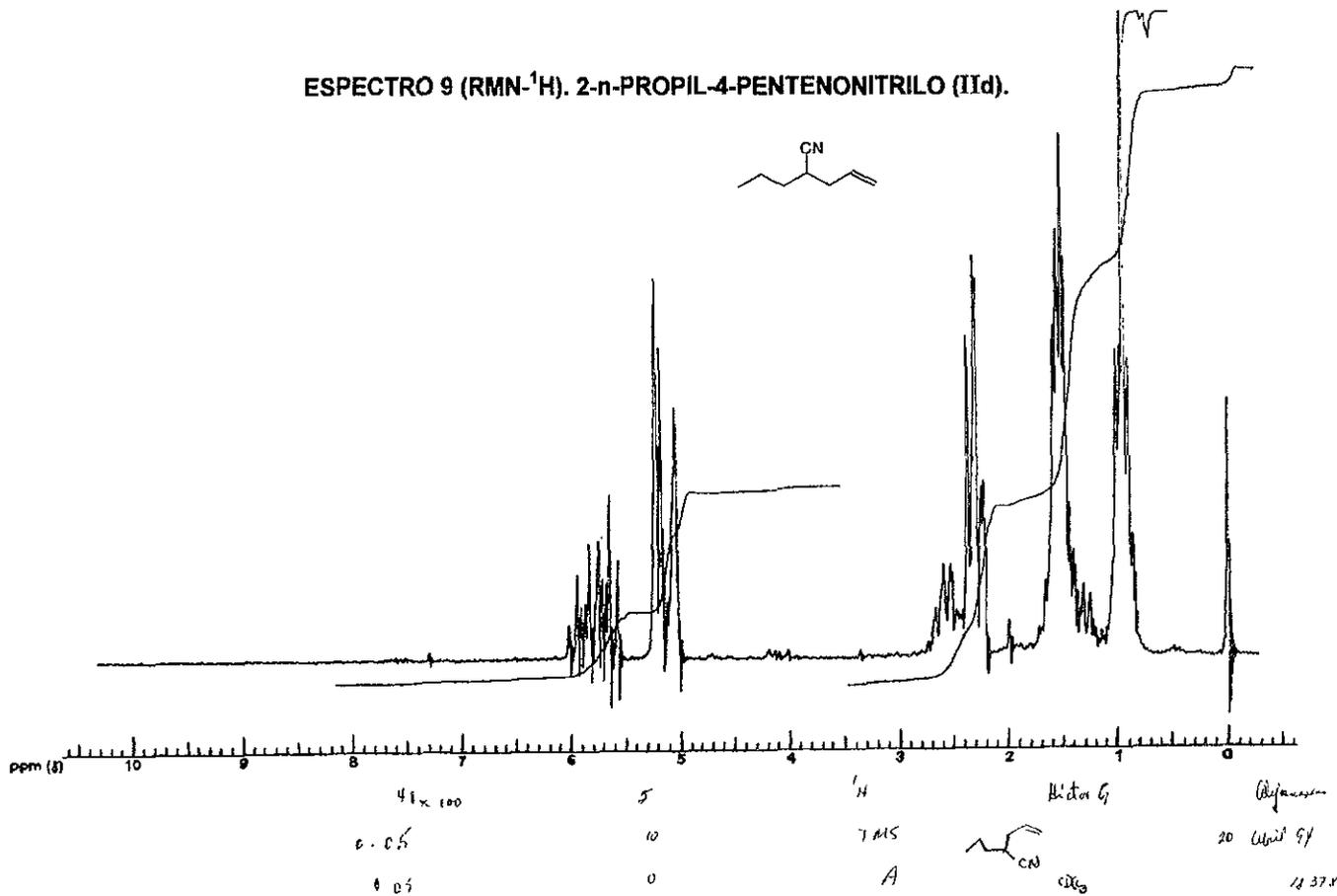
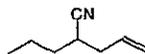
$\tau \times 100$	5	11		
0.24	10	1.415		
0.05	0	1		

Handwritten: C#CC(C=C)c1ccccc1
Handwritten: CDCl₃
Handwritten: 18/53

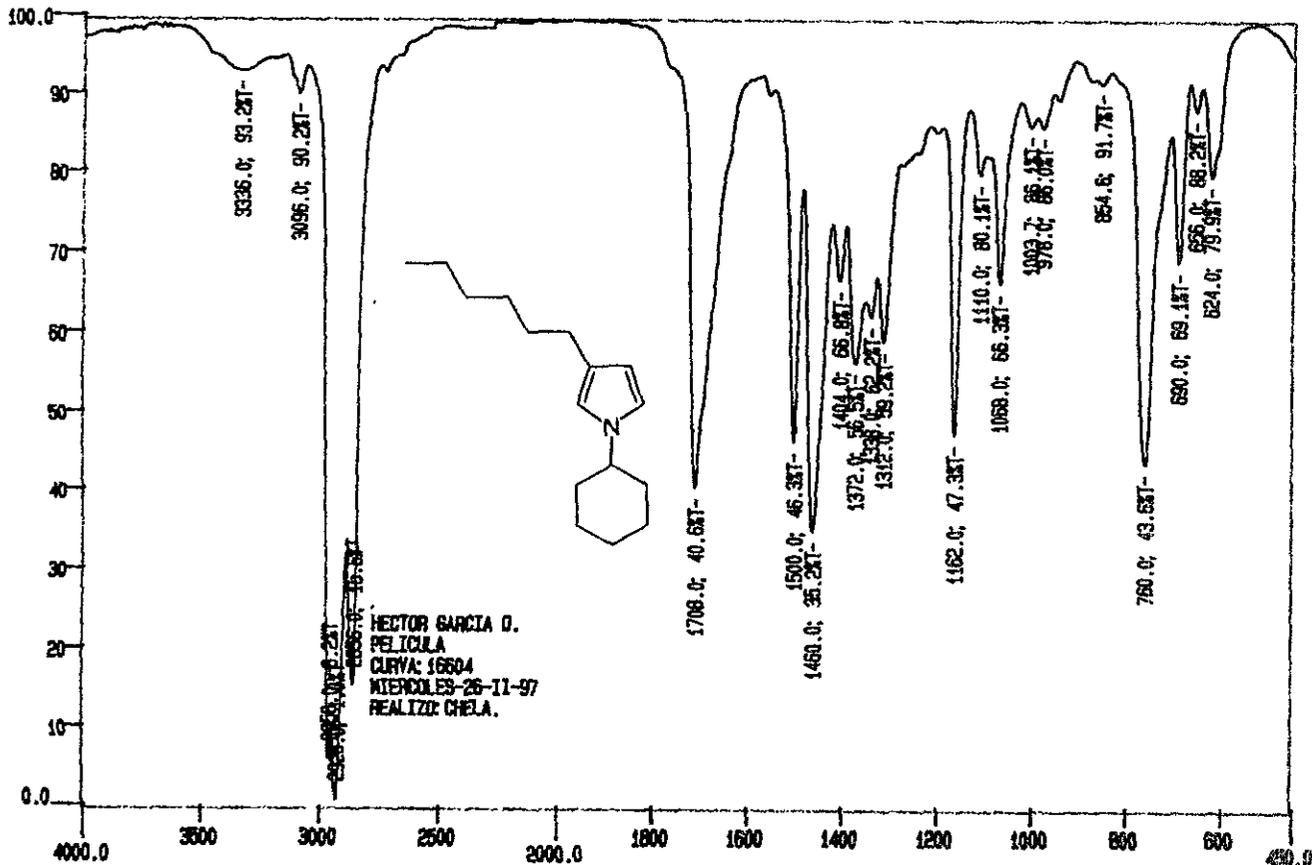
ESPECTRO 8 (IR). 2-n-PROPIL-4-PENTENONITRILO (IIId).



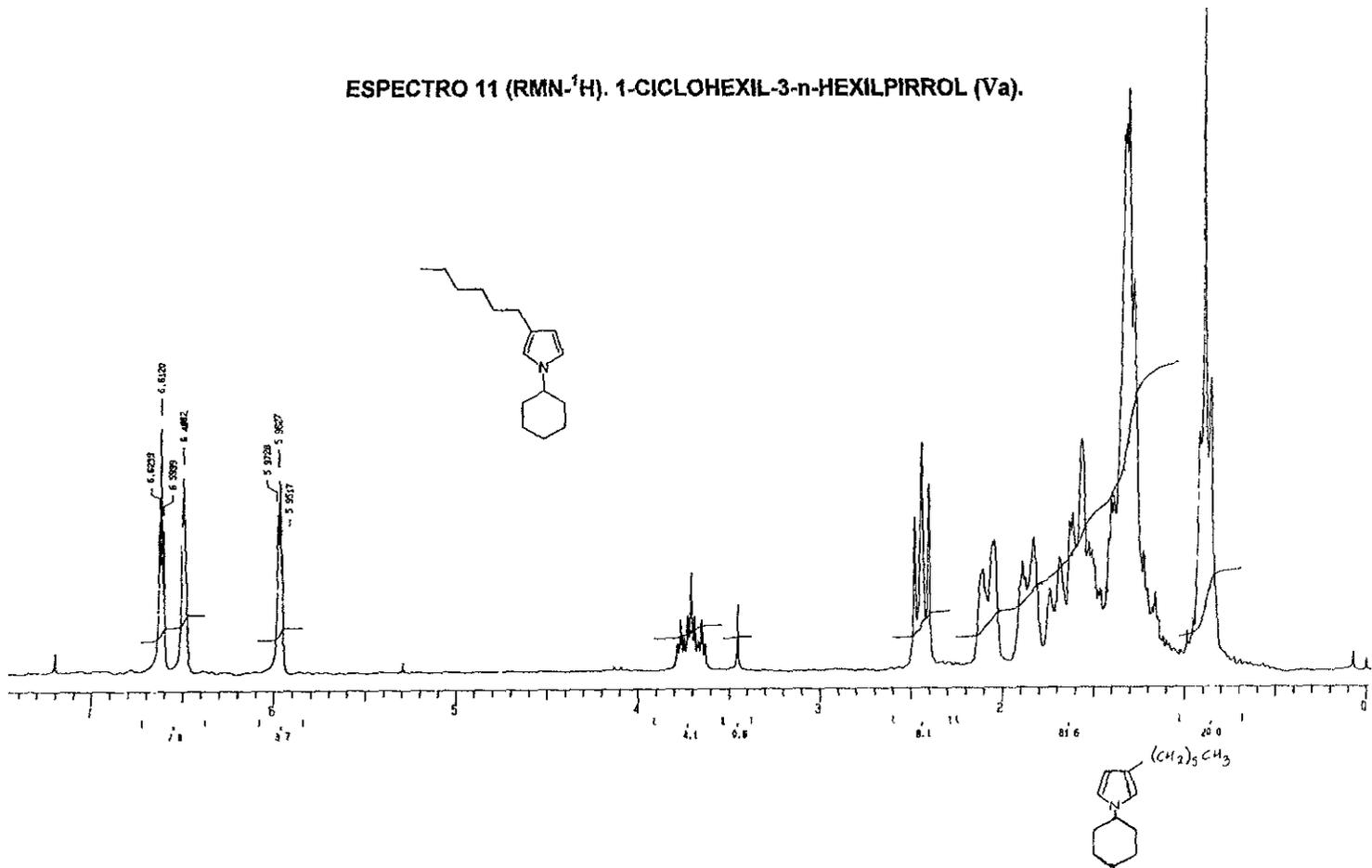
ESPECTRO 9 (RMN-¹H). 2-n-PROPIL-4-PENTENONITRILO (IIId).



ESPECTRO 10 (IR). 1-CICLOHEXIL-3-n-HEXILPIRROL (Va).



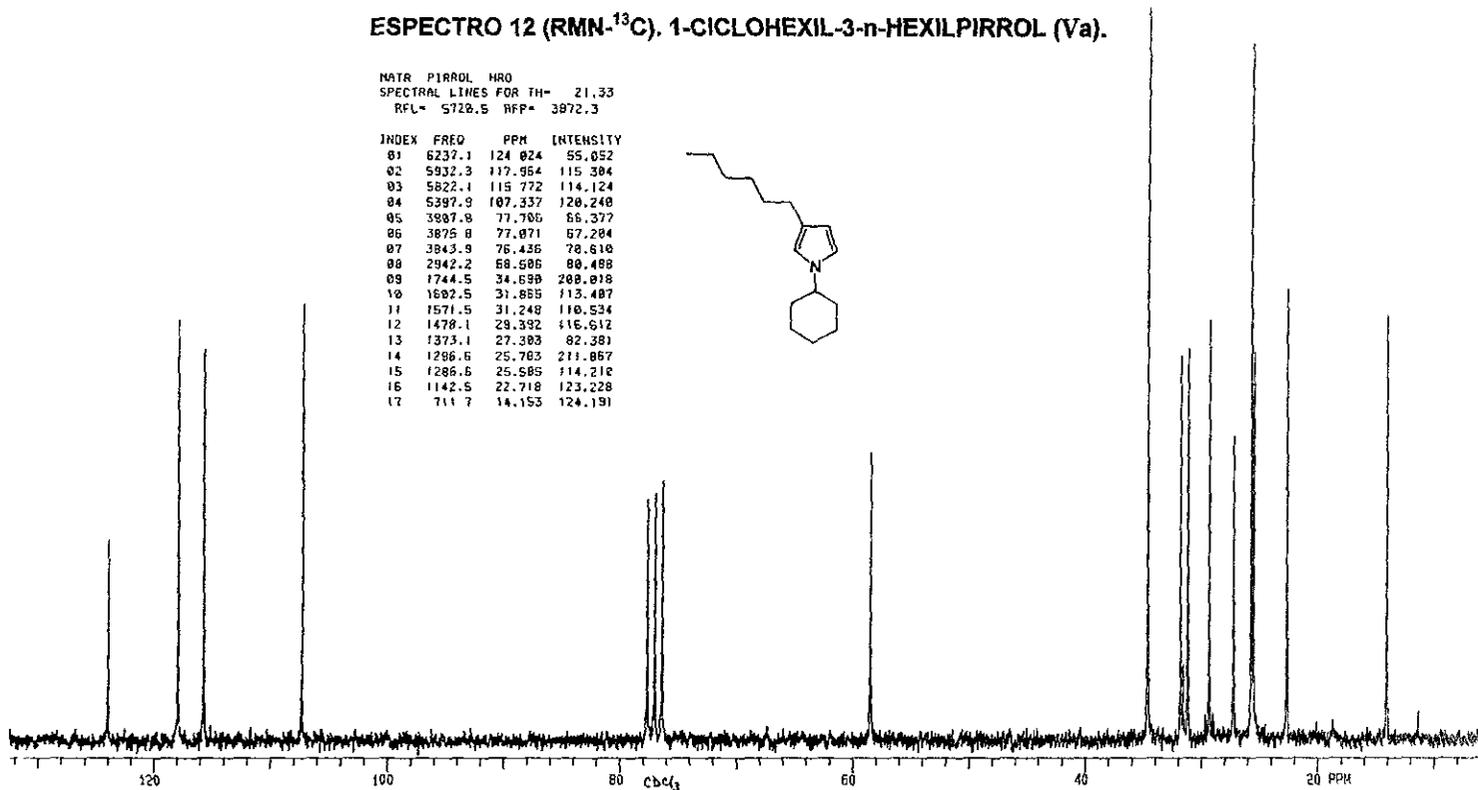
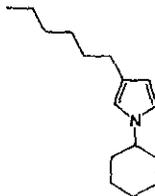
ESPECTRO 11 (RMN-¹H). 1-CICLOHEXIL-3-n-HEXILPIRROL (Va).



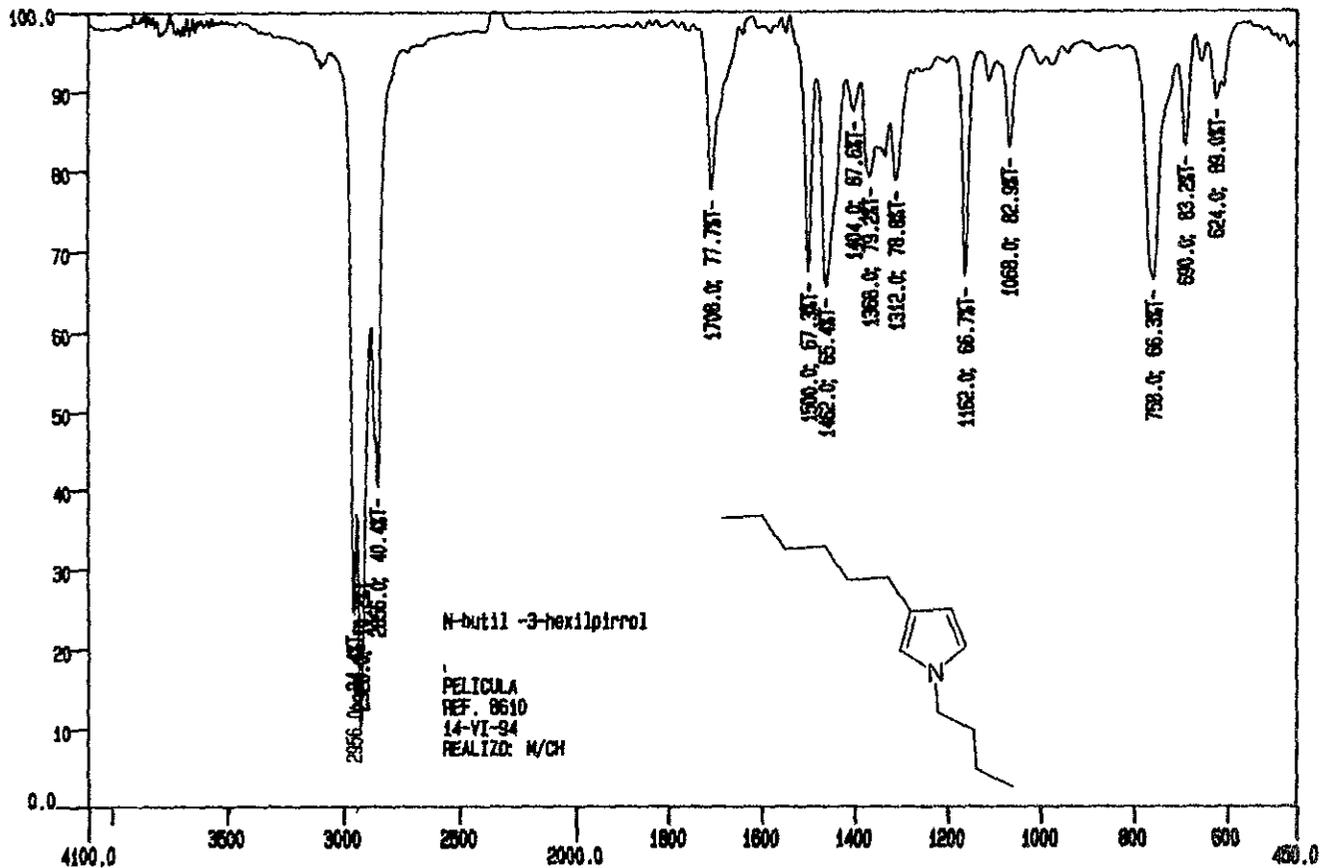
ESPECTRO 12 (RMN-¹³C). 1-CICLOHEXIL-3-n-HEXILPIRROL (Va).

NATR PIRROL HRO
SPECTRAL LINES FOR TH= 21,33
RFL= 5726.5 RFP= 3972.3

INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	6237.1	124.024	55.052
02	5932.3	117.954	115.304
03	5822.1	115.772	114.124
04	5397.9	107.337	120.240
05	3987.8	77.706	66.377
06	3875.8	77.071	67.204
07	3843.9	76.436	70.610
08	2942.2	59.585	80.458
09	1744.5	34.639	209.018
10	1602.5	31.855	113.407
11	1571.5	31.248	110.534
12	1478.1	29.392	116.612
13	1373.1	27.303	82.381
14	1286.6	25.763	211.067
15	1286.6	25.585	114.210
16	1142.5	22.718	123.228
17	711.7	14.153	124.191



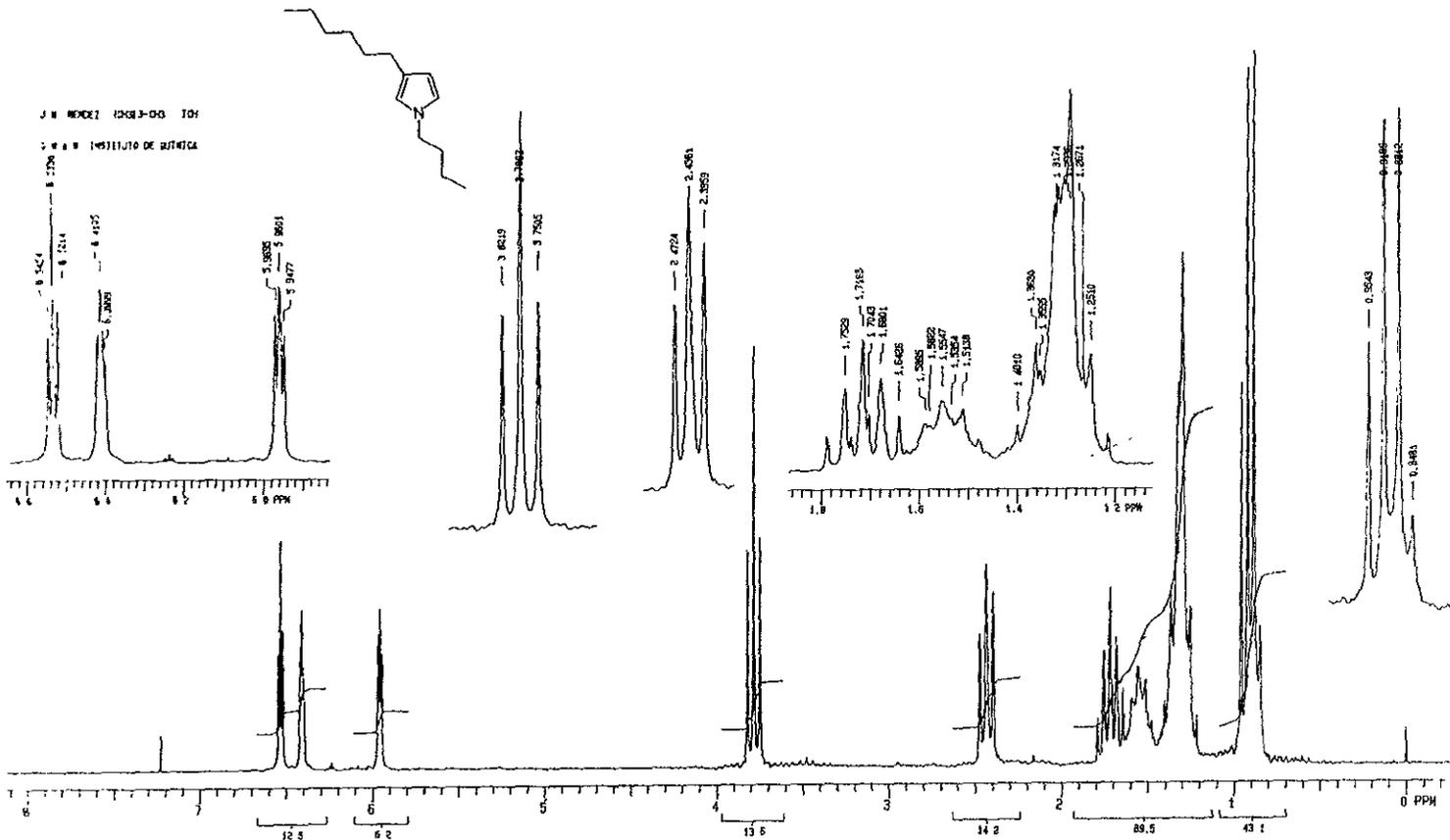
ESPECTRO 13 (IR). 1-n-BUTIL-3-n-HEXILPIRROL (Vb).



54

54

ESPECTRO 14 (RMN-¹H). 1-n-BUTIL-3-n-HEXILPIRROL (Vb).



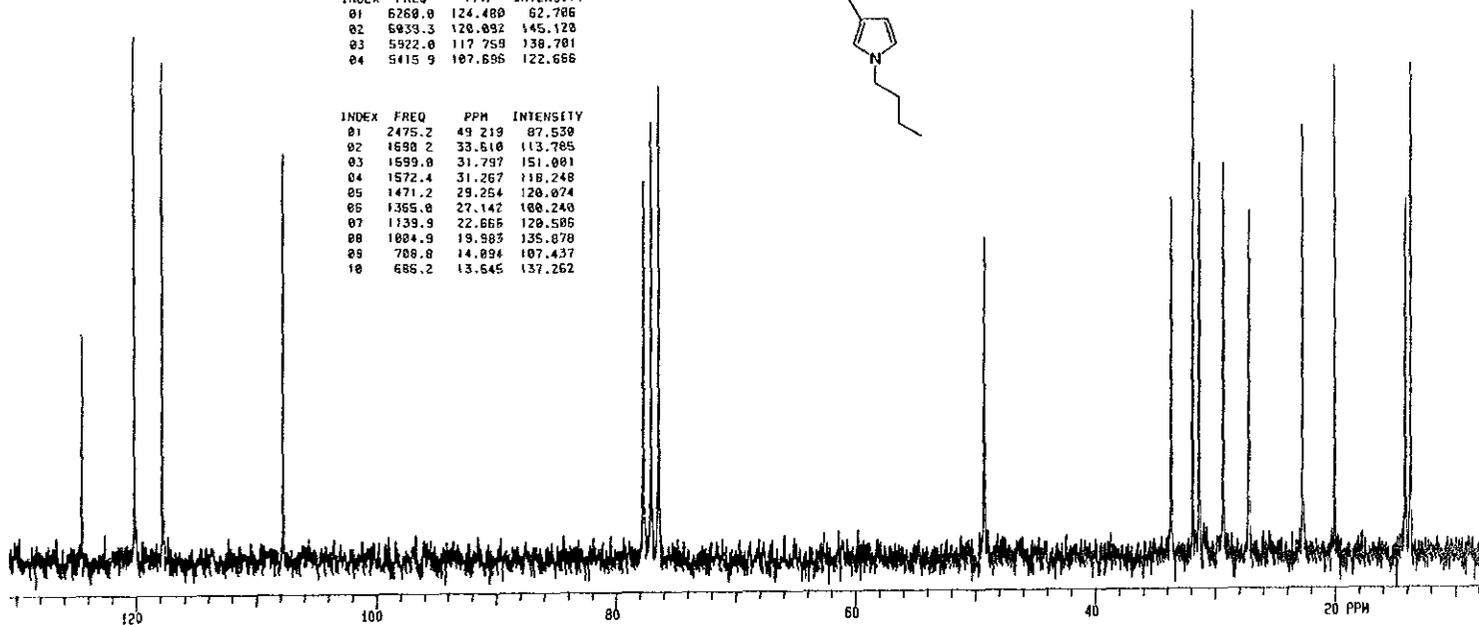
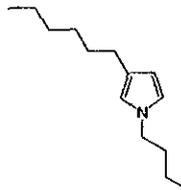
ESPECTRO 15 (RMN-¹³C). 1-n-BUTIL-3-n-HEXILPIRROL (Vb).

J. H. MENDEZ 3-HEXILO HRO

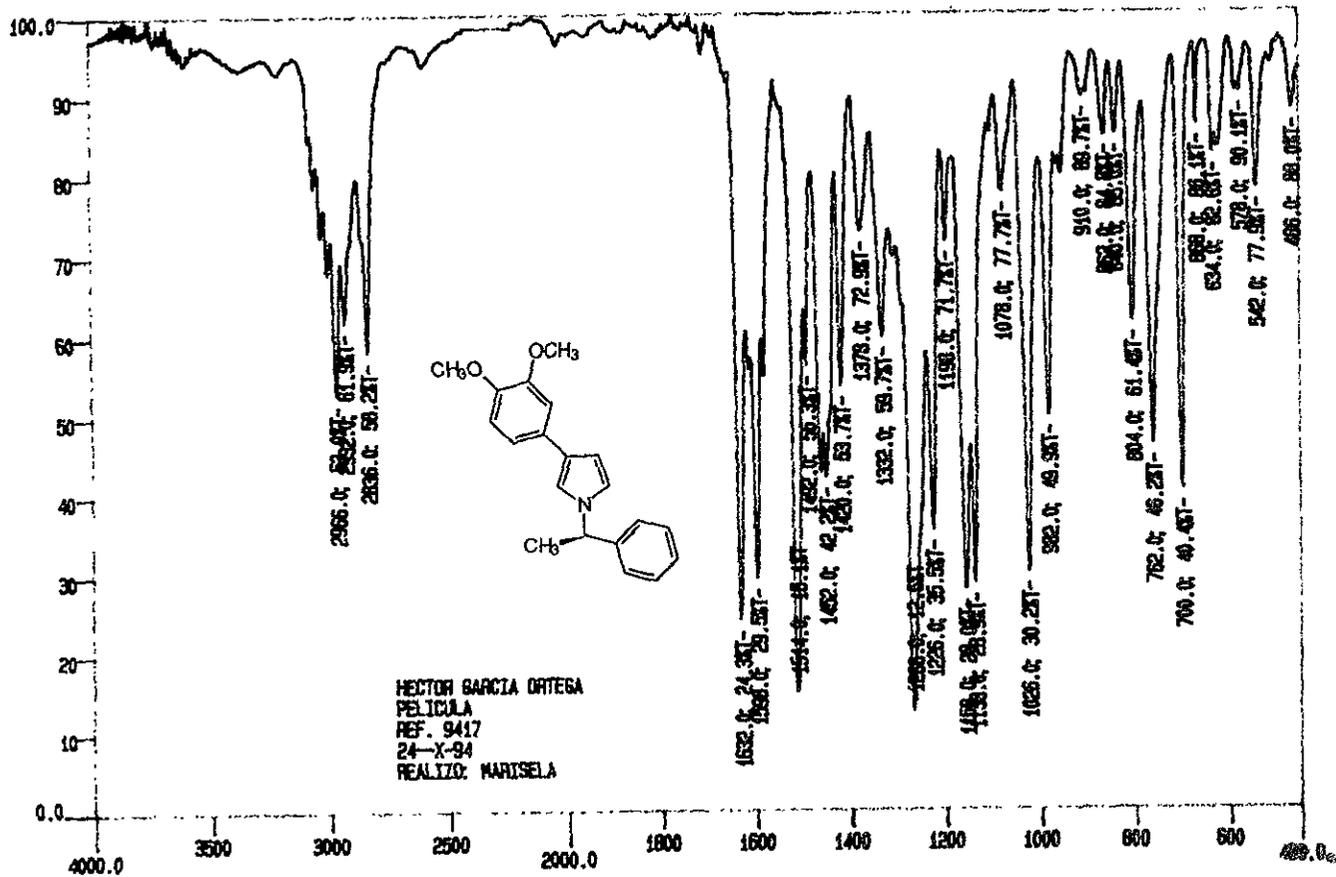
J.H. MENDEZ 3-HEXILO HRO
SPECTRAL LINES FOR 7H= 39.73
RFL= 4726.2 RFP= 3872.3

INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	6260.0	124.480	52.705
02	5933.3	120.092	145.120
03	5922.0	117.759	138.781
04	5415.9	107.695	122.656

INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	2475.2	49.219	87.539
02	1690.2	33.610	113.785
03	1599.0	31.797	151.001
04	1572.4	31.267	118.248
05	1471.2	29.254	120.074
06	1365.0	27.142	100.240
07	1139.9	22.665	120.505
08	1004.9	19.983	135.870
09	788.8	14.094	107.437
10	686.2	13.645	137.262



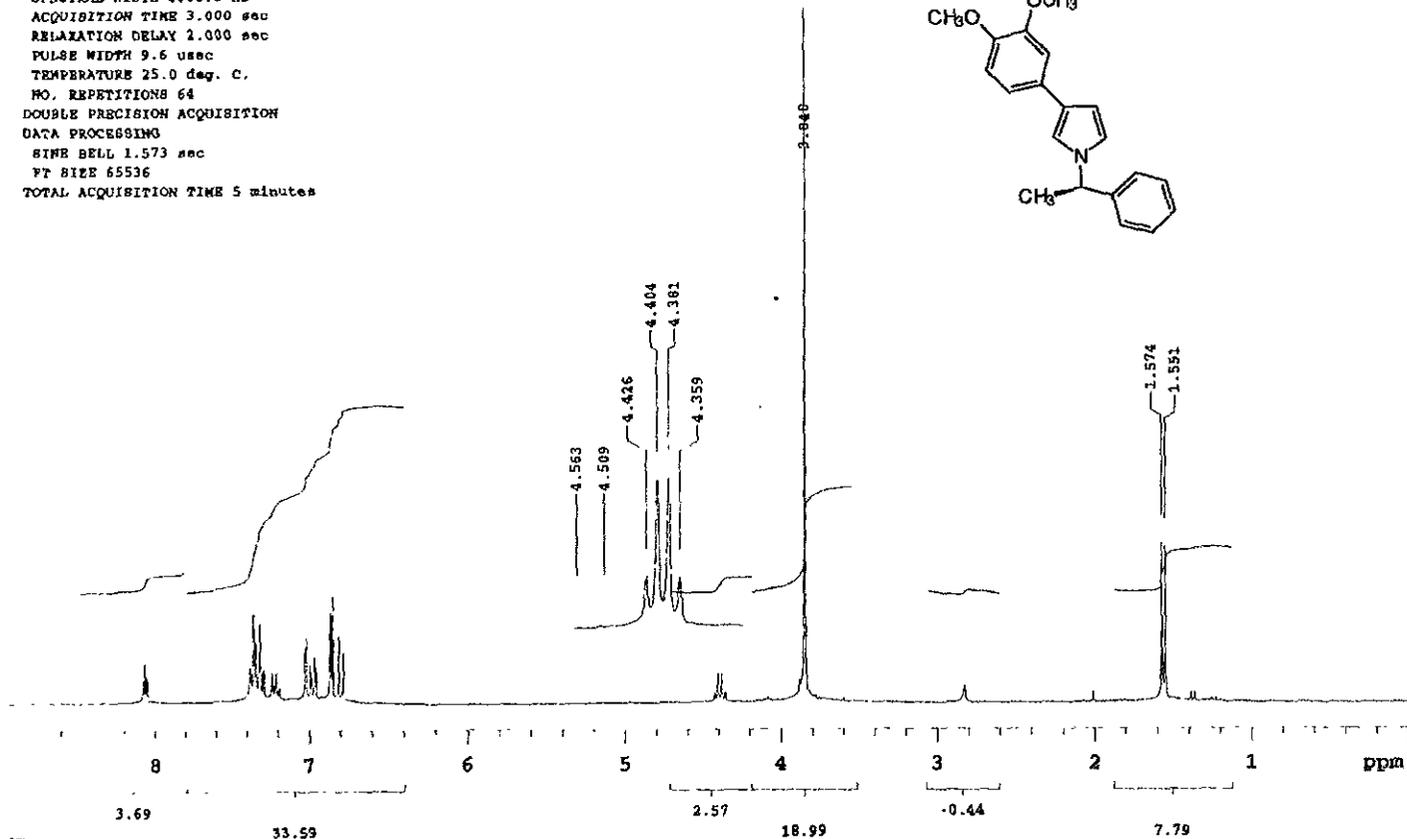
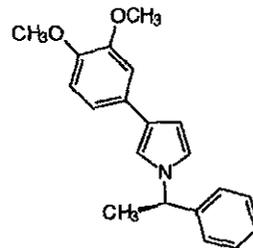
ESPECTRO 16 (IR). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).



HECTOR GARCIA ORTEGA
 PELICULA
 REF. 9417
 24-X-94
 REALIZO: MARISELA

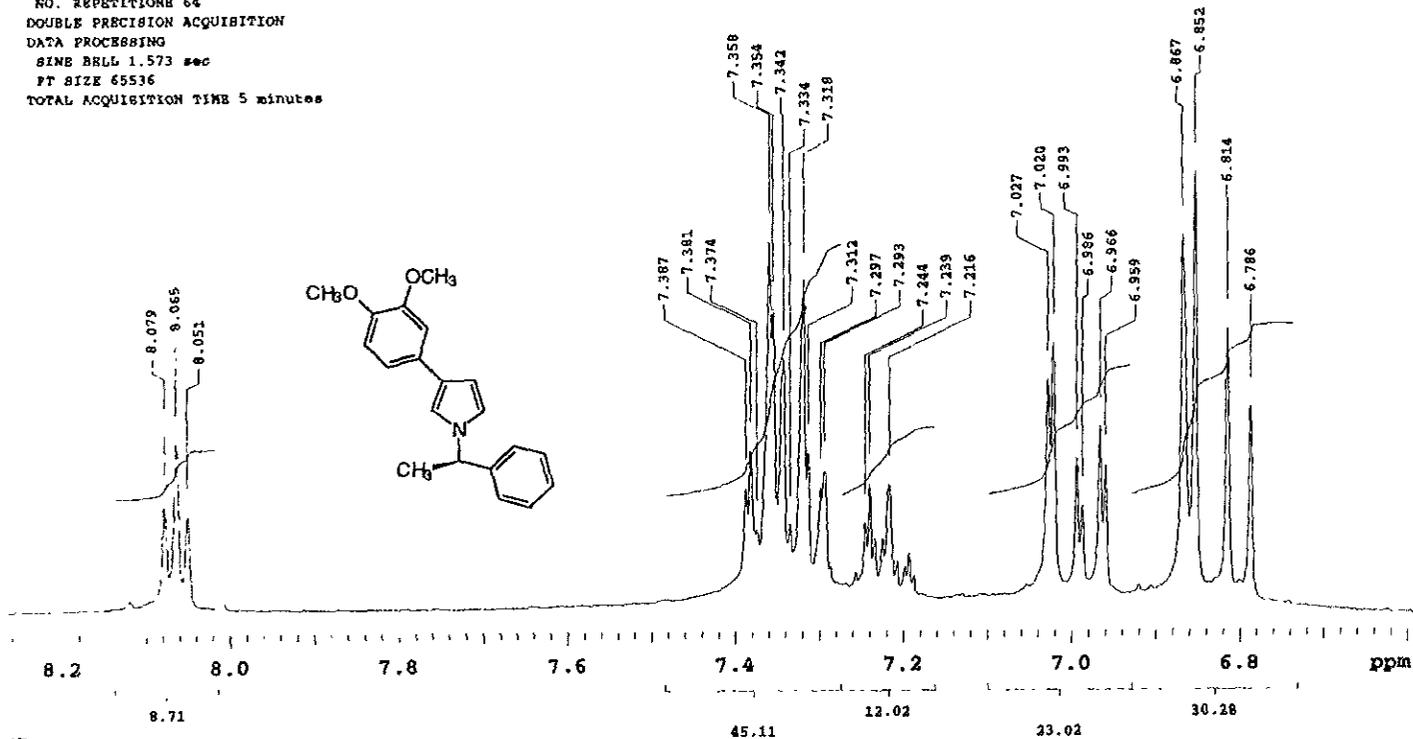
H00 3 JMMendez Stivalet RG
OBSERVE H1
FREQUENCY 299.949 MHz
SPECTRAL WIDTH 4000.0 Hz
ACQUISITION TIME 3.000 sec
RELAXATION DELAY 2.000 sec
PULSE WIDTH 9.6 usec
TEMPERATURE 25.0 deg. C.
NO. REPETITIONS 64
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
SINE BELL 1.573 sec
FT SIZE 65536
TOTAL ACQUISITION TIME 5 minutes

ESPECTRO 17a (RMN-¹H). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).



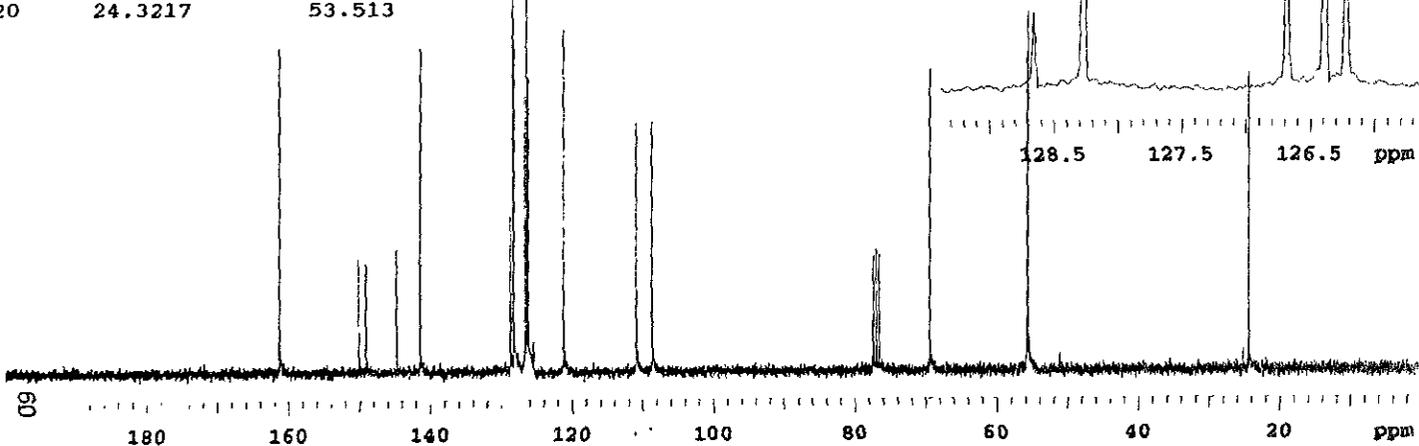
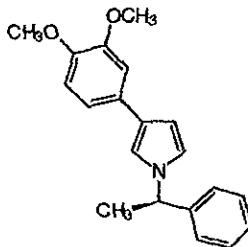
KGO-3 JMMendez Stivalet RG
OBSERVE H1
FREQUENCY 299 949 MHz
SPECTRAL WIDTH 4000.0 Hz
ACQUISITION TIME 3.000 sec
RELAXATION DELAY 2.000 sec
PULSE WIDTH 9.6 usec
TEMPERATURE 25.0 deg. C.
NO. REPETITIONS 64
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
SINE BELL 1.573 sec
PT SIZE 65536
TOTAL ACQUISITION TIME 5 minutes

ESPECTRO 17b (RMN-¹H). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).



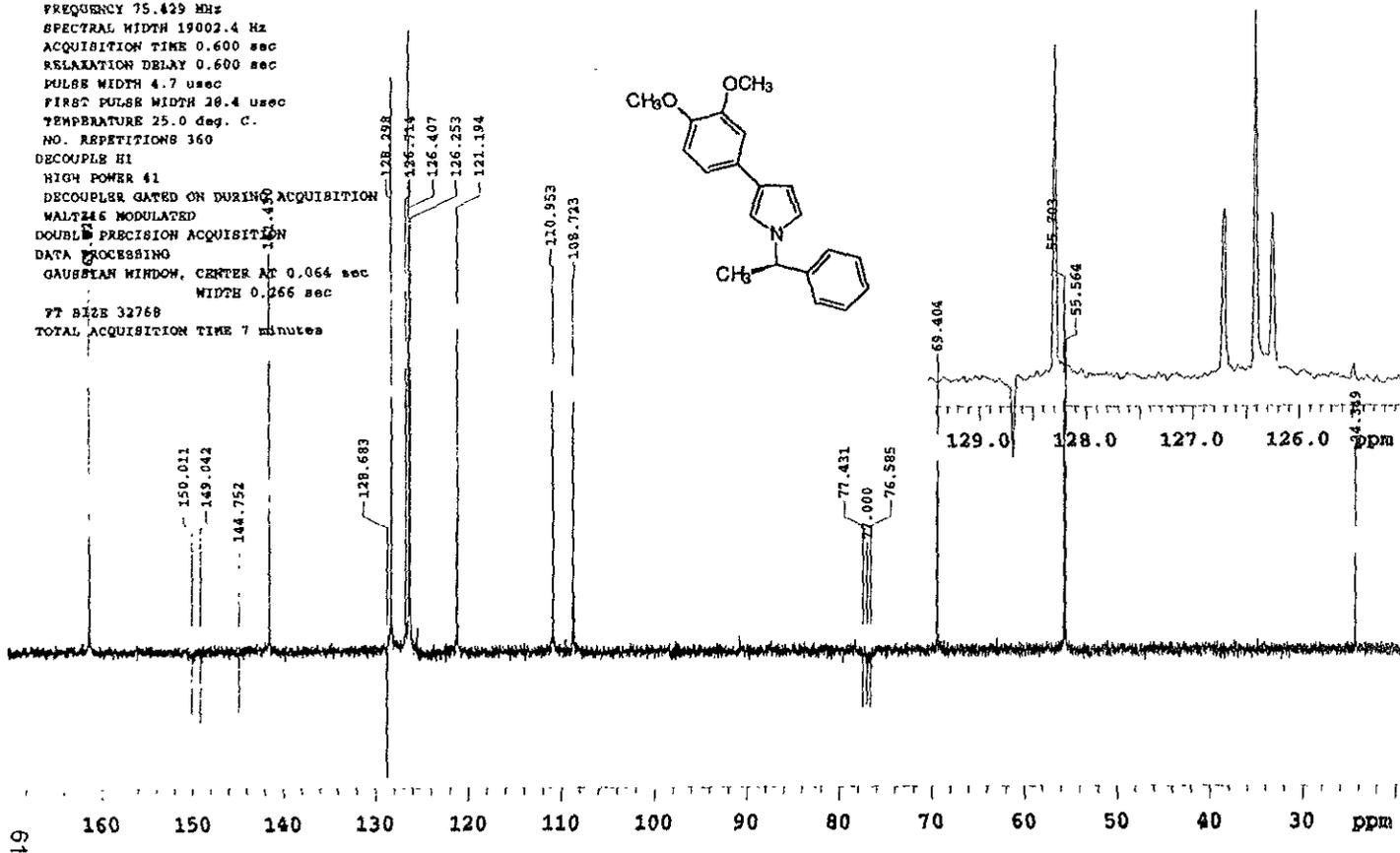
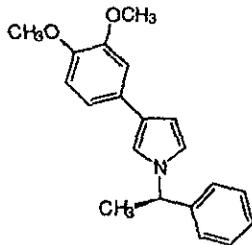
ESPECTRO 18a (RMN-¹³C). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).

index	freq ppm	intensity
1	161.194	58.6175
2	149.984	20.5903
3	149.015	19.6141
4	144.725	22.3534
5	141.403	58.4047
6	128.656	28.4119
7	128.271	120.747
8	126.672	52.0676
9	126.38	109.062
10	126.211	53.214
11	121.167	61.5414
12	110.926	45.6302
13	108.696	45.1885
14	77.4036	20.6927
15	76.973	21.9623
16	76.5578	20.9961
17	69.3767	54.4135
18	55.6757	56.3163
19	55.5373	64.7709
20	24.3217	53.513



HQO-3 JOMendes Strivalet 20
 PULSER SEQUENCE apt
 OBSERVE C13
 FREQUENCY 75.429 MHz
 SPECTRAL WIDTH 19002.4 Hz
 ACQUISITION TIME 0.600 sec
 RELAXATION DELAY 0.600 sec
 PULSE WIDTH 4.7 usec
 FIRST PULSE WIDTH 20.4 usec
 TEMPERATURE 25.0 deg. C.
 NO. REPETITIONS 360
 DECOUPLE H1
 HIGH POWER 41
 DECOUPLER GATED ON DURING ACQUISITION
 WALTZ16 MODULATED
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION
 DATA PROCESSING
 GAUSSIAN WINDOW, CENTER AT 0.064 sec
 WIDTH 0.266 sec
 FT SIZE 32768
 TOTAL ACQUISITION TIME 7 minutes

EPECTRO 18b (RMN-¹³C). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).



ESPECTRO 19 (EM). 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).

MASS SPECTRUM

01/27/95 13:03:00 + 0:18

SAMPLE: 2195-02

COND.: PROGRAMA DEP , SCAN Y SECUENCIA PA

TEMP: 40 DEG. C

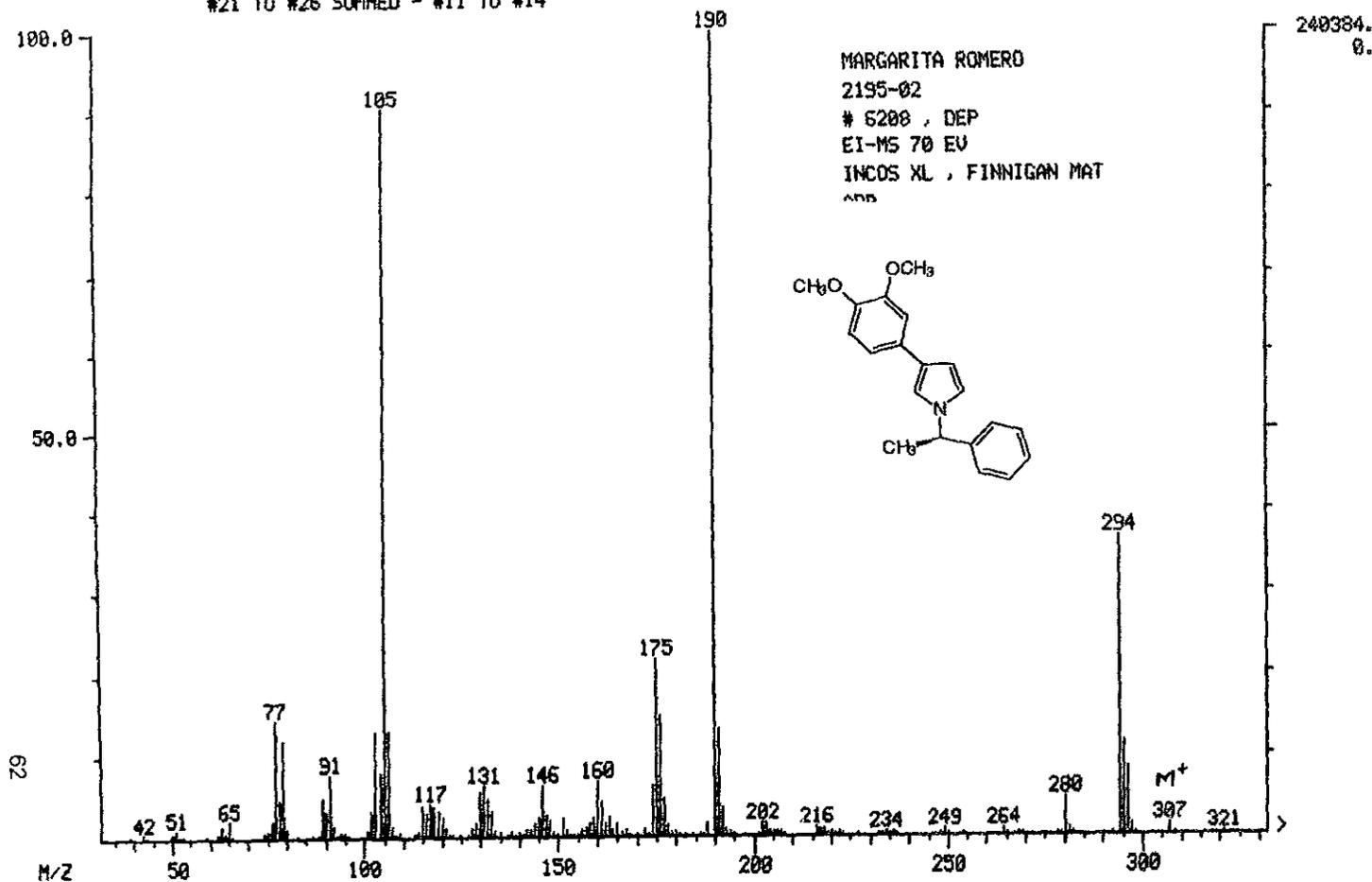
#21 TO #26 SUMMED - #11 TO #14

DATA: 6208 #23

CALI: SYNTAX115 #3

BASE M/Z: 190

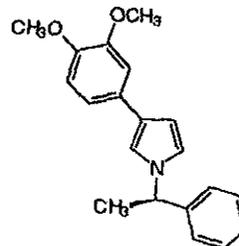
RIC: 1302530.



ANÁLISIS ELEMENTAL. 1-[(R)-1-METILBENCIL]-3-(3,4-DIMETOXIFENIL)PIRROL (Vc).



SYNTEX, S. A. DE C.V.
DIVISION DE INVESTIGACION



SOLICITUD DE ANALISIS ELEMENTAL

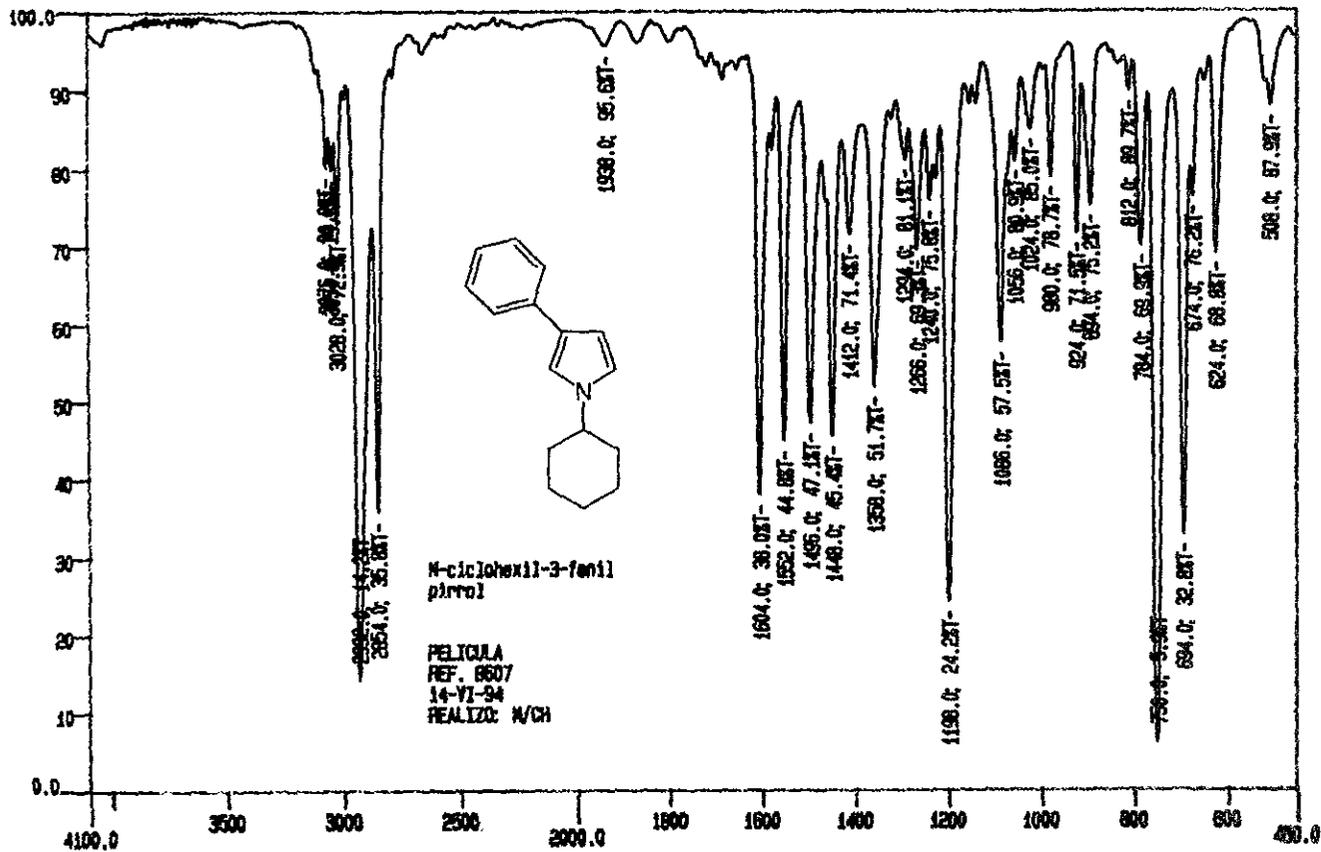
FECHA: 27 / III / 195	LABORATORIO No.: 4
INVESTIGADOR: Margarita Parro-D	
MUESTRA No.: 2195202	PESO:
FORMULA MINIMA: C ₁₇ H ₁₇ N ₁ O ₂	p.f.=
Peso Molecular: 287.34 g/mol	p. eb. =
	explosiva: NO
	hidroscópica: NO

ELEMENTO	% teorico	% encontrado
% C	78.14	75.404
% H	6.88	7.204
% N	4.56	4.612
S		

OBSERVACIONES:

Favor de mantenerse en frío descompone a t.a. Claudia Noriega E.

ESPECTRO 20 (IR). 1-CICLOHEXIL-3-FENILPIRROL (Vd).



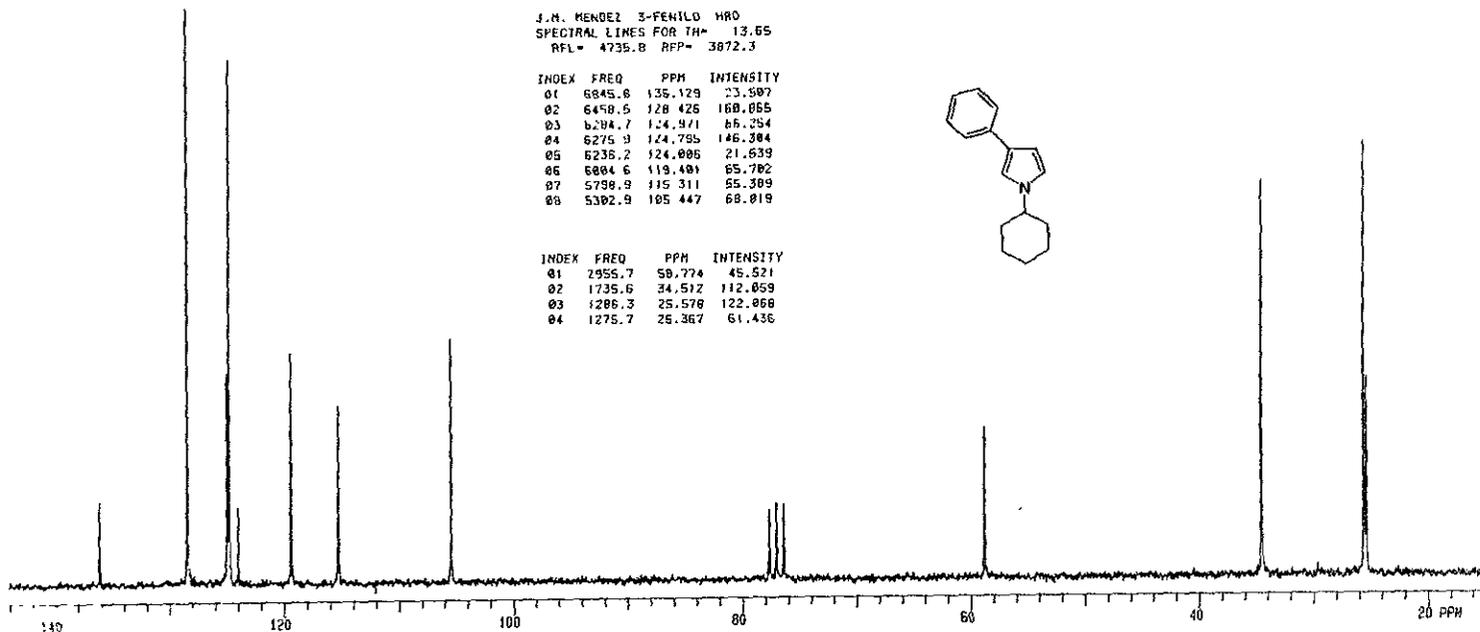
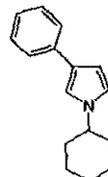
ESPECTRO 22 (RMN-¹³C). 1-CICLOHEXIL-3-FENILPIRROL (Vd).

J.M. MENDEZ 3-FENIL-3-HRO

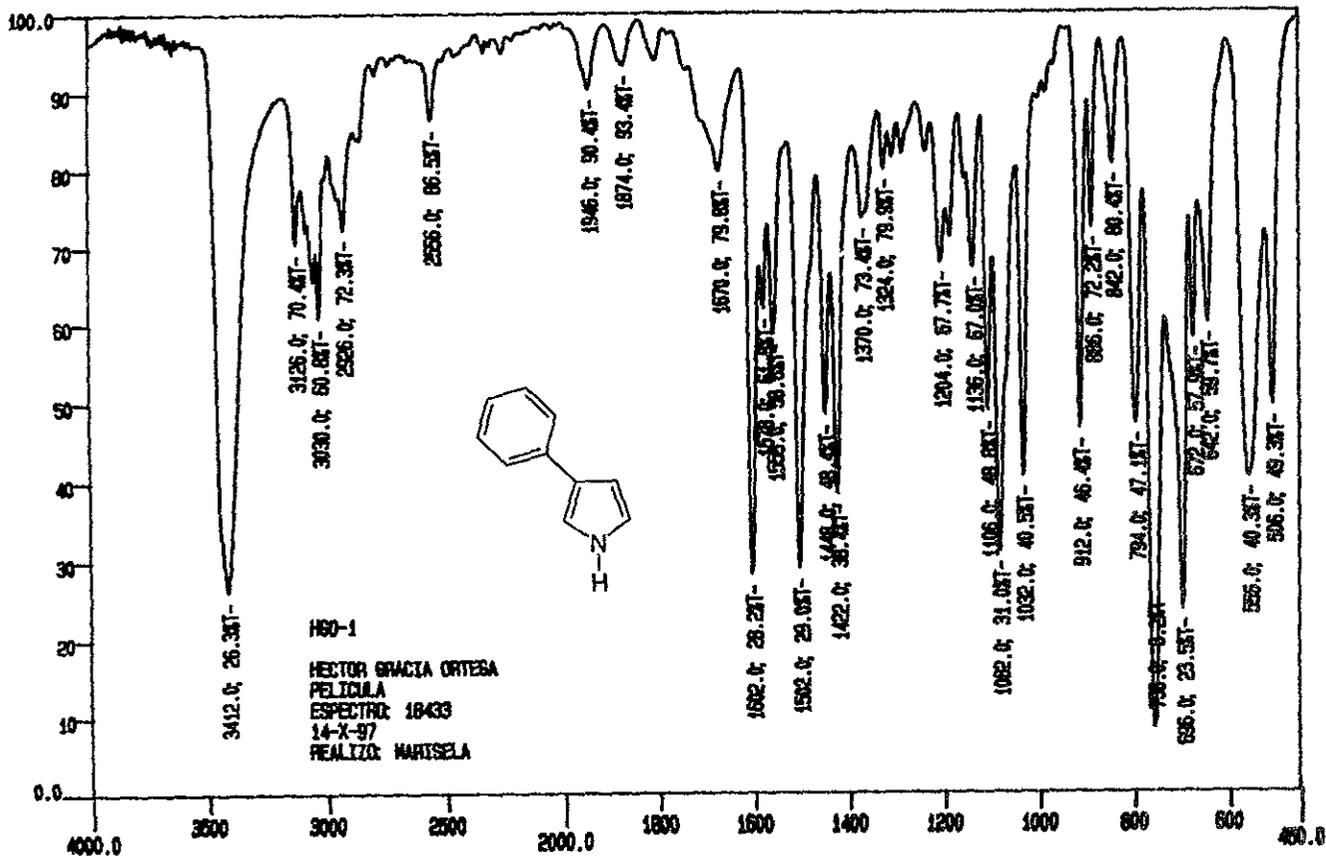
J.M. MENDEZ 3-FENIL-3-HRO
SPECTRAL LINES FOR TH¹³C = 13.65
REFL = 4735.8 RFP = 3872.3

INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	6845.6	135.129	23.307
02	6450.5	128.426	160.055
03	6294.7	124.971	65.254
04	6275.9	124.785	146.304
05	6235.2	124.005	21.639
06	6004.6	119.401	65.702
07	5798.9	115.311	55.309
08	5302.9	105.447	68.019

INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	2955.7	59.774	45.521
02	1735.6	34.512	112.059
03	1286.3	25.578	122.058
04	1275.7	25.367	61.435



ESPECTRO 23 (IR), 3-FENILPIRROL (Ve).

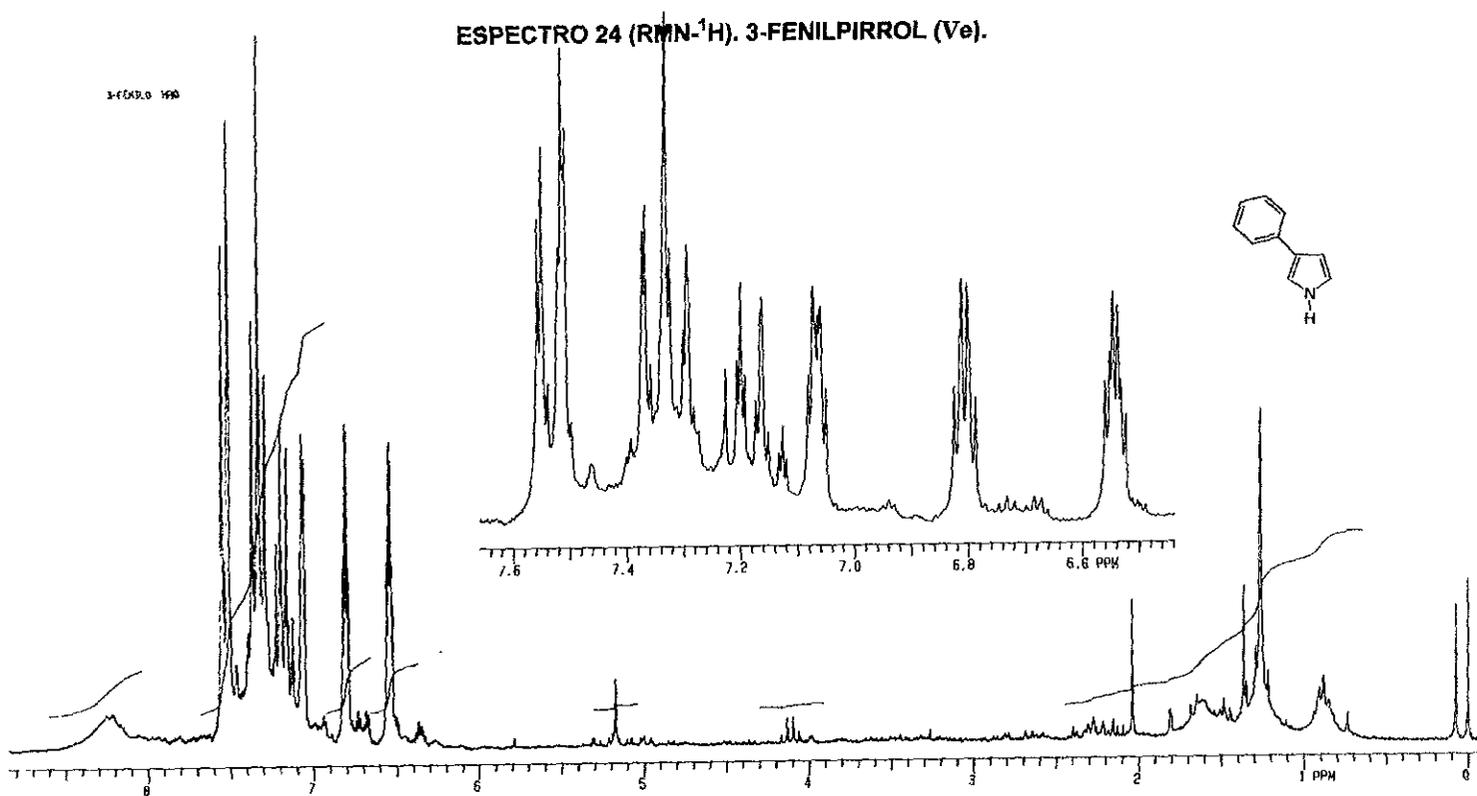
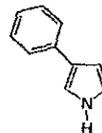


IT

67

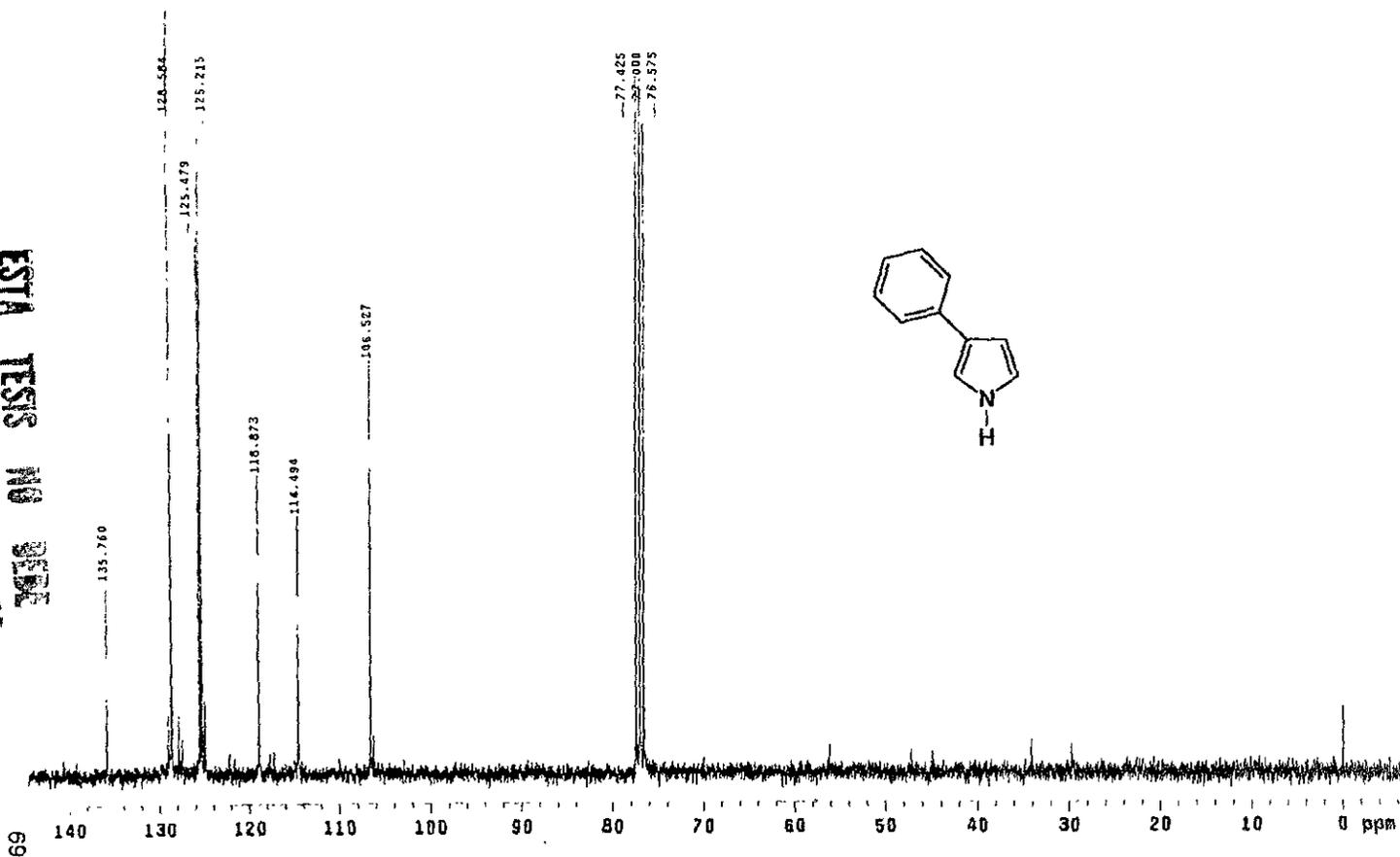
ESPECTRO 24 (RMN-¹H). 3-FENILPIRROL (Ve).

3-FENILPIRROL



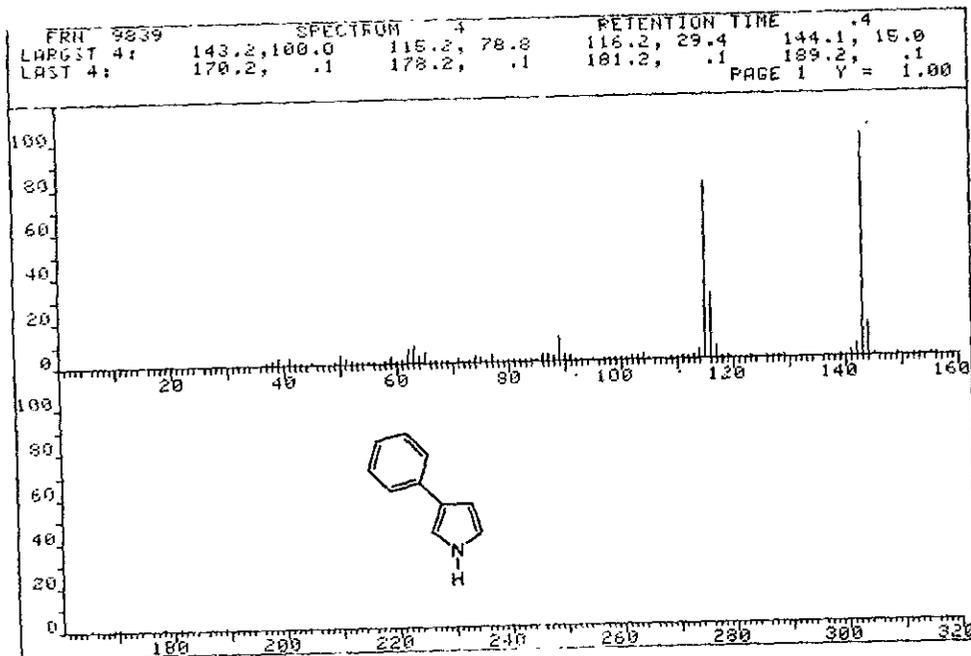
USAI
23 ENERO 1998
Dr. José Manuel Méndez S / Margarita Romero
3-fenilpirrol/CDC13
C13 75.5 MHz
Ref. al disolvente
300-1
rdm

ESPECTRO 25 (RMN-¹³C). 3-FENILPIRROL (Ve).



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ESPECTRO 26 (EM). 3-FENILPIRROL (Ve).



Dr. M. S. Ikenaga HGO-1

Las siguientes páginas son para agradecer a aquellos que han contribuido, con su grano de arena, a hacer menos o más difícil el camino de mi existencia.

A mi familia: Angelina, Armando, Martha, Armando, Gabriel, Karina, Leonardo, Gabriela Victoria y a todos los derivados de ello(a)s. Los quiero.

A mis abuelitas, tíos, tías, primos, primas, sobrinos, sobrinas, etc. Gracias por todo.

Al Escuadrón 201: Blas (por compartir la filosofía), Margarita (por tu ayuda), Jorge (por ser amigo), Marco (por saber escuchar), Angeles (por tu amistad), Ivette (porque algún día entiendas que la vida no es eterna), Federico (por ser amigo), Juan Manuel (no pidas un Distante Instante) y a todos los demás reclutas (por los buenos ratos). Y por supuesto al General José Manuel Méndez Stivalet (por ser mi papá).

A Luis Manuel, Ana Luisa, Enrique, Patricia, Blanca, Nidia, Martha, Aida, Alenka, Marcos, Nieves (por todo lo que compartimos y nos falta compartir). A Norma (Daga).

A la música, el cine y a la literatura (que me hacen pasar el tiempo).

A la UNAM y a quienes conocí en la Facultad de Química (El Blues De Lo Que Pasa En Mi Escalera).

A los que faltan aquí, pero que siguen estando.

A CONACYT (por la ayuda otorgada, registro 84459).

algo de suerte

en este cuadro de boxeos interminables
y en esta tienda de seres humanos desechables
en el resumen de arquetipos conjugados
de tiempos duros explotando en todos lados

a veces siento que se cae esa coraza
que me mantiene seguro
de moverme a todos lados
y entonces pienso que
he corrido con algo de suerte
en estas páginas dibujadas por la muerte
yo pienso que
has corrido con algo de suerte
en estas páginas dibujadas por la muerte

en este cuadro de boxeos interminables
y en esta tienda de seres humanos desechables
en el resumen de arquetipos conjugados
de tiempos duros explotando en todos lados

a veces siento que se cae esa coraza
que me mantiene seguro
de moverme a todos lados
y entonces pienso que
he corrido con algo de suerte
en estas páginas dibujadas por la muerte
yo pienso que
han corrido con algo de suerte
en estas páginas dibujadas por la muerte.

Rodrigo González

Ella Sólo Sonrió.

Todo estaba listo, el lugar, la comida, la bebida, la música y las personas que asistirían. Llegue a la casa temprano, comencé a arreglarme. De pronto alguien llamo a la puerta. Al abrir, ella sólo sonrió. Platicamos los viejos y nuevos tiempos. Me sorprendió saber lo que había hecho. Aunque no me lo dijo todo, pero en ese momento yo no lo sabía. Ella sólo sonrió.

Después de un rato decidió marcharse, pero yo la invite a la fiesta. Aceptó. Le presté una chamarra que me había regalado tiempo atrás, al verla ella sólo sonrió.

Fuimos de los primeros en llegar. Más tarde estábamos la mayoría. No tardaron en empezar a bailar. Ella y yo seguíamos platicando, en ese momento los demás no importaban.

Ella comenzó a explicarme el porque decidió marcharse aquella ocasión. Al escuchar la razón de nuestra separación me sentí mal. Ella lo hizo por sentirse halagada por su grupo de amigos, si a esos se les puede llamar así. Dijo que su inicio fue un cigarro, después no se acuerda que siguió, pero recuerda que sintió que eso no era lo que quería, se dio cuenta demasiado tarde. Yo sólo sonreí. Afortunadamente salió bien, pero sintió la necesidad de decírmelo.

Una vez aclarada la situación, le comente que yo también caí en lo mismo. Ella sólo sonrió.

Ahora que todo ha pasado vemos las cosas de forma diferente. Ella sólo sonrió.

H. G. O.