

00573



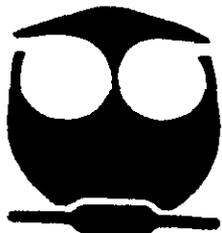
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA CICLIZACION VIA RADICALES LIBRES A TRAVES DE ARILSULFONILHIDRAZONAS, EN LA SINTESIS DE PIRROLIZIDINAS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS (QUIMICA ORGANICA) PRESENTA Q. ROSA MARIA GOMEZ ESPINOSA

DIRECTOR: DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA.



CD. UNIVERSITARIA.

1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

265902



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA
DIRECCIÓN

ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ

Director General de la Administración Escolar

Presente.

AT'N: Lic. Antonio Díaz García

Jefe de la Unidad de Registro e Información

Me es grato informarle que la alumna **Q. ROSA MARIA GOMEZ ESPINOSA** presentará próximamente su examen para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas (Química Orgánica) ante el siguiente jurado:

Presidente:	Dr. Federico García Jiménez (IQ)
Primer Vocal	Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff
Secretario:	Dr. Eduardo Díaz Torres (IQ)
Primer Suplente:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Segundo Suplente:	Dr. Roberto Martínez (IQ)

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F., 25 de mayo de 1998.

El Director

Dr. Enrique R. Bazúa Rueda

C.c.p. Integrantes del Jurado
C.c.p. Coordinador de Área
C.c.p. Departamento de Control Escolar
C.c.p. Interesado
CAPMDCQ*ggm.

Este trabajo fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el departamento de Química Orgánica, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza y la asesoría del Dr. Joseph M. Muchowski.

AGRADECIMIENTOS

**AL Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA
LE DOY LAS GRACIAS INFINITAS POR
SU PACIENCIA Y APOYO BRINDADO,
EN LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE
TRABAJO.**

**TAMBIÉN AGRADEZCO DE MANERA ESPECIAL
AL Dr. JOSEPH MUCHOWSKI, PORQUE SUS
APORTACIONES Y COMENTARIOS FUERON
DE VALIOSA IMPORTANCIA EN ESTE TRABAJO.**

**A TODOS LOS DOCTORES QUE APORTARON
COMENTARIOS IMPORTANTES Y REVISARÓN
AMABLEMENTE ESTE TRABAJO.**

**A TODO EL PERSONAL DEL INSTITUTO DE
QUÍMICA Y EN ESPECIAL A AQUELLAS
PERSONAS QUE AMABLEMENTE ME REALI-
ZARÓN MIS ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS;
CLAUDIA, WILBER,, JAVIER, ANGELES, ETC...**

**AGRADEZCO AL CONACyT POR LA BECA QUE
ME OTORGO PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS
DE MAESTRÍA**

DEDICATORIAS

PORQUE YO SOY TU DIOS
QUIEN TE SOSTIENE DE TU
MANO DERECHA Y TE DICE
NO TEMAS, YO TE AYUDO
EN TODO LO QUE EMPRENDAS

ISAIAS 41:13

PAPI Y MAMI, ESTOY MUY AGRADECIDA POR
EL GRAN EJEMPLO QUE ME HAN DADO, MISMO
QUE ME INSPIRA A SEGUIR ADELANTE.

A MIS HERMANOS ENRIQUE E ISABEL, LUIS,
MARTHA Y J. ALFREDO, SANDRA Y ANTONIO;
POR SU APOYO Y CARIÑO QUE SIEMPRE TEN-
DRE PRESENTE.

CON CARIÑO ESPECIAL PARA MIS PEQUEÑOS
TRAVIESOS; LIRIO ISABEL, LUIS FERNANDO,
JOSE ANTONIO, LUIS ENRIQUE Y MARTHITA
LIZETH.

A TI FERNANDO POR TU APOYO
INCONDICIONAL Y POR EL GRAN AMOR QUE
NOS UNE.

NO TENGO PALABRAS PARA AGRADECER A LA
FAMILIA CORTÉS GÚZMAN SU GRAN APOYO Y
HOSPITALIDAD QUE ME HAN BRINDADO.

A MIS AMIGAS LES AGRADEZCO SUS PORRAS Y
CONSEJOS QUE ME ANIMARON A SEGUIR
ADELANTE; VICKY Y CHELY.

A MIS COMPAÑEROS, AMIGOS Y A TODAS
AQUELLAS PERSONAS QUE NOMBRARLAS
HARIA UNA LISTA ENORME, LES AGRADEZCO
EL APOYO QUE HASTA AHORA ME BRINDAN.

INDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
OBJETIVO GENERAL OBJETIVOS PARTICULARES	12
DISCUSION DE RESULTADOS	13
CONCLUSIONES	34
PARTE EXPERIMENTAL	35
PREPARACIÓN DE 1-(2-CLOROETIL)PIRROL 32	36
PREPARACIÓN DE 1-(2-CLOROETIL)-2-ETOXALILPIRROL 33	36
PREPARACIÓN DE LA TOSILHIDRAZONA DE 1-(2-CLOROETIL)-2-ETOXALILPIRROL 34	37
PREPARACIÓN DE 1-(2-HIDROXIETIL)PIRROL 35	37
PREPARACIÓN DE 1-(2-YODOETIL)PIRROL 36	38
PREPARACIÓN DE 1-(2-YODOETIL)-2-ETOXALILPIRROL 37	38
PREPARACIÓN DE LA TOSILHIDRAZONA DEL 1-(2-YODOETIL)-2-ETOXALILPIRROL 30	39
PREPARACIÓN DE 1-ETOXICARBOXILATO-1,2-DIHIDRO-3H-PIRROLO[1,2-a]PIRROL 31	39
PREPARACIÓN DE 1-ETOXICARBONIL-1,2-DIHIDRO-1-TOSILHIRAZONIL-3H-PIRROLO[1,2-a]PIRROL 38	40
PREPARACIÓN DE N-(TRIIISOPROPILSILIL)PIRROL 43	40
PREPARACIÓN DE 3-FORMILPIRROL 45	41
PREPARACIÓN DE 1-(2-CARBOETOXIETIL)-3-FORMILPIRROL 39	41

PREPARACIÓN DE LA TOSILHIDRAZONA DE 1-(2-CARBOETOXIETIL)- 3-FORMILPIRROL 40	42
PREPARACIÓN DE LA TOSILHIDRAZONA DEL ÁCIDO 3-(3-FORMIL-1- PIRROLIL)PROPIONICO 41.....	43
PREPARACIÓN DE LA TOSILHIDRAZONA DEL ÁCIDO 3-(3-FORMIL-1- PIRROLIL) PROPIONATO DE FENILSELENIO 42	43
PREPARACIÓN DEL 1,2-DIHIDRO-3H-PIRROLO [1,2-a]PIRROL-1-ONA ó 2,3-DIHIDRODANAIDONA 46	43
BIBLIOGRAFIA	45

Abreviaturas

AIBN Azobisisobutironitrilo

LDA Litiodiisopropilamida

In Iniciador

DMSO Dimetilsulfoxido

THF Tetrahidrofurano

Py Piridina

RMN Resonancia Magnética Nuclear

ppm Partes por millón

J Constante de acoplamiento

IR Infrarrojo

EM Espectrometría de Masas

m/z Relación carga-masa

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el estudio de la ciclización *vía* radicales libres a través de arilsulfonilhidrazonas en sistemas alquilheteroaromáticos, pirrolo-pirrol (31) y pirrolo-pirrolona (46).

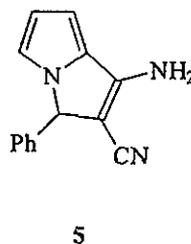
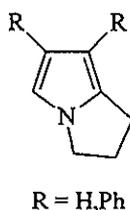
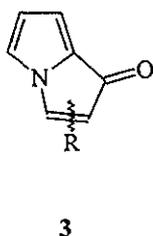
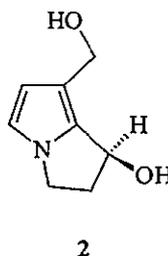
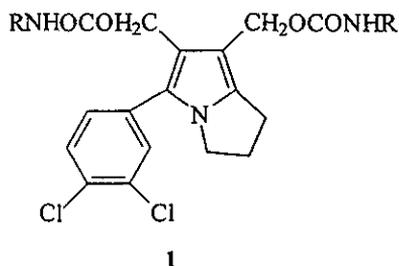
En la primera parte se describe la formación del 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-etoxicarboxilato (31), *vía* una **ciclización radical**. Teniendo como precursor al intermediario (30), el cual es el responsable de generar el radical alquilo, utilizando AIBN e hidruro de tributilestaño, el cual posteriormente se adicionó al doble enlace C=N de la función tosilsulfonilhidrazona presente en la misma molécula. Esta función fue *previamente preparada a partir del α -cetoester (37)* para formar el compuesto ciclizado.

En la segunda parte se pretendió llevar a cabo la preparación del sistema pirrolo-pirrolona a través de una **ciclización radical oxidativa** empleando radicales acilo, generados a partir de fenilselenoester y con la participación de la tosilsulfonilhidrazona. Esto se logró mediante la preparación del intermediario clave (42), el cual contiene las funciones necesarias para llevar a cabo dicha ciclización, y utilizando AIBN e hidruro de tributilestaño.

La ciclización *vía* radicales acilo se llevo a cabo; sin embargo el proceso de oxidación no ocurrió, por lo tanto con los datos espectroscopicos se propuso la obtención de la dihidrodanadona (46).

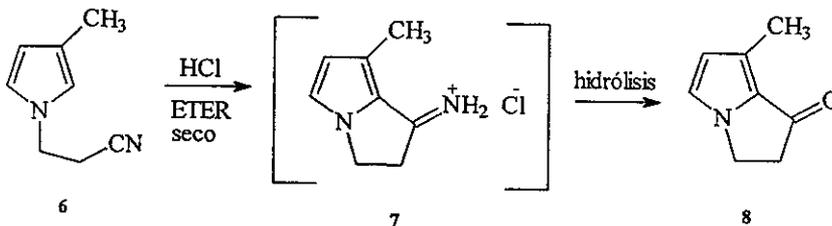
ANTECEDENTES

Los alcaloides pirrolizidínicos han sido identificados como constituyentes activos de una amplia variedad de plantas del genero *Senecio*, *Crotalaria* y *Heliotropium*, y son los responsables de intoxicaciones observadas en el ganado, aves de corral y en humanos, siendo esto un problema no solo de salud sino también económico.¹ Como consecuencia de dicha toxicidad, se ha incrementado el interés por conocer las propiedades biológicas, los mecanismos involucrados en su biosíntesis, transporte y almacenamiento en las plantas, así como su síntesis. Por otro lado se ha encontrado que dichos alcaloides presentan actividad antitumoral, además de que están siendo probados como fármacos potenciales en el tratamiento de desórdenes en el aprendizaje y la memoria en la enfermedad de Alzheimer.² Algunos ejemplos de estos compuestos son:

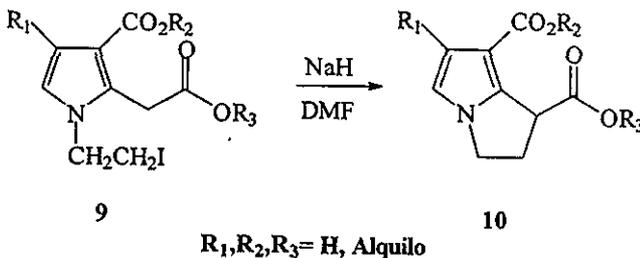


Existen diferentes métodos de síntesis reportados en la literatura para la obtención de compuestos que contienen el esqueleto pirrolizidínico.

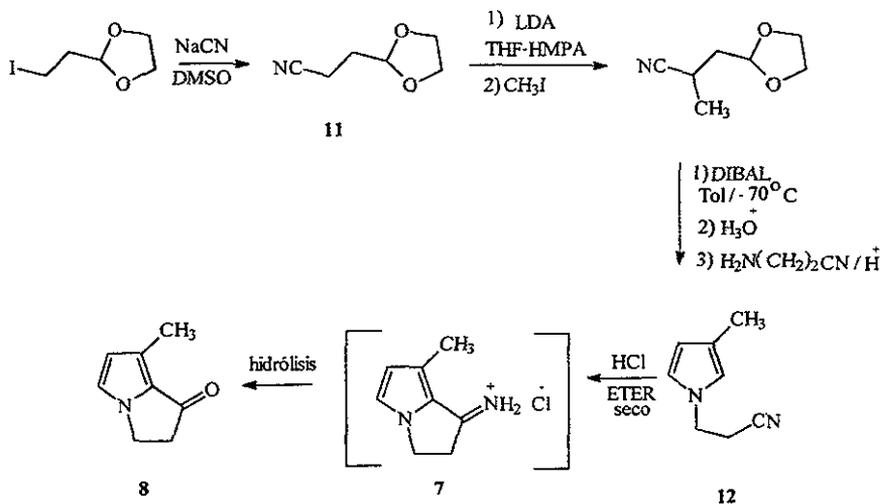
En 1966 J. Meinwald y C. Meinwald³ reportaron la síntesis de Danaidona (8), la cual es una feromona secretada por la mariposa tropical macho durante el cortejo con la mariposa tropical reina. Esta feromona es extraída de las vellosidades encontradas al final del abdomen. Observaron que dichas vellosidades poseían una parte importante en el lenguaje químico de la pareja, sin saber exactamente su papel biológico, aunque se ha encontrado que esta induce analgesia. Estos investigadores tuvieron la necesidad de sintetizar este compuesto, ya que de la secreción extraída de 100 machos, solamente 10 mg corresponden a la Danaidona. El método propuesto consiste en ciclar el 1-cianoetil-3-metilpirrol (6) con cloruro de hidrógeno en éter seco, llevando a cabo la hidrólisis de la imina hidrocloorada (7) dando como resultado la cetona (8).



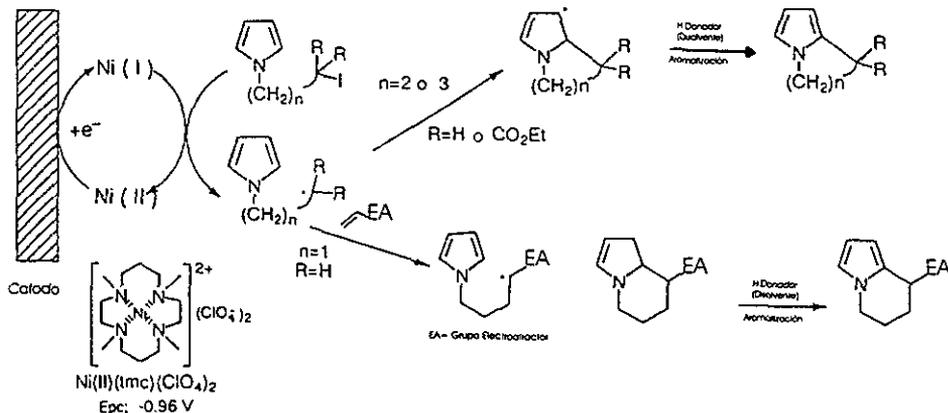
La síntesis de ciertos antiinflamatorios no esteroideos, llevó al grupo de Carpio H. y colaboradores⁴ a desarrollar métodos de síntesis para la obtención de derivados del 1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol (10), a través de la reacción del yodoetil-pirrol-sustituido (9) con hidruro de sodio en DMF.



En 1996 Méndez J. M et al⁵ reportaron la síntesis de la Danaidona (8) a partir del etilenacetal del 3-ciano propionaldehído (11) el cual fue litiado con LDA, posteriormente fue alquilado con yoduro de metilo, transformando el nitrilo a través de una secuencia de reacciones en el 1-(2-cianoetil)-3-metil pirrol (12), el cual finalmente se lleva a la Danaidona utilizando el método descrito por Meinwald³.



En 1996 Ozaki, Mitoh y Ohmori,⁶ proponen una ciclización radical por electroreducción catalizada con complejos de Nickel (II) para la obtención de sistemas pirrolopirrol.



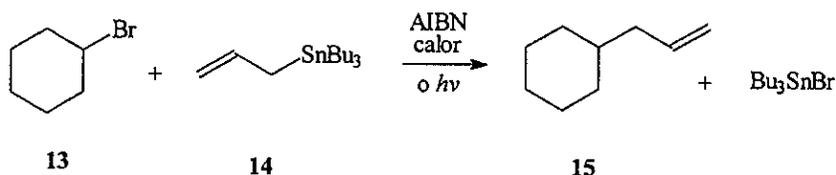
ESQUEMA 1

Los radicales libres han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánicas, particularmente en el desarrollo de un gran número de reacciones de ciclización proliferando su uso como intermediarios en productos naturales o como

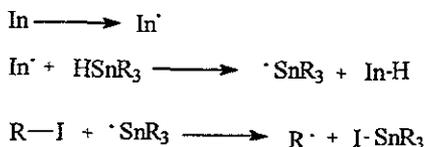
objetivos sintéticos. Muchas de las ventajas de los radicales libres están asociadas con las condiciones suaves o neutras bajo las cuales proceden estas transformaciones⁷.

La eficiencia de las reacciones de radicales libres tanto inter como intramoleculares las han hecho atractivas para la construcción de enlaces carbono-carbono.⁸ Existen diferentes métodos para la generación de radicales libres, entre los más importantes y versátiles encontramos: el de hidruro de estaño, el de fragmentación, el de éster tiohidroxamato (método de Barton) y el de transferencia de átomo.⁹ El uso particular de estos métodos dependerá de los requerimientos de selectividad, la cual debe ser conocida para la secuencia de las reacciones por radicales. Cabe mencionar que el uso de hidruro de tributilestaño (Bu_3SnH) para la ciclización reductiva de una gran variedad de sustratos ha sido descrita como uno de los mejores.

Los pioneros en usar compuestos de estaño fueron Migata¹⁰ y Pereyre,¹¹ quienes realizaron estudios sistemáticos que lograron demostrar que la alilación de radicales libres con alilestanatos es un método poderoso para la funcionalización de moléculas orgánicas. Como ejemplo tenemos la reacción de bromuro de ciclohexilo (**13**) con 2 equivalentes de *n*-aliltributilestaño (**14**) en benceno la cual produce alilciclohexano (**15**) con un 88% de rendimiento. La reacción puede ser iniciada térmicamente con AIBN o fotoquímicamente con lámparas de tungsteno.¹²



La generación de un radical dependerá en gran manera de su facilidad de formación así como de su estabilidad y tiempo de vida media. En 1989 Francesco Minisci, et al¹³ reportaron la alquilarción homolítica usando yoduros de alquilo como fuente de radicales alquilo, observando que una gran variedad de reacciones selectivas podrían ser realizadas tomando ventaja de los efectos polares presentados a partir del carácter nucleofílico del radical, localizado en el carbono en reacciones con sustratos deficientes en electrones¹⁴ (olefinas conjugadas con grupos electroattractores, bases heteroaromáticas protonadas, quininas, etc.). Los radicales alquilo han sido obtenidos a partir de compuestos alquilyodados (ya que estos son ampliamente utilizados como fuente de radicales alquilo) por abstracción de yodo bajo condiciones reductivas y particularmente bajo la formación de radicales organometálicos generados a partir de un iniciador.¹³ (esquema 2)

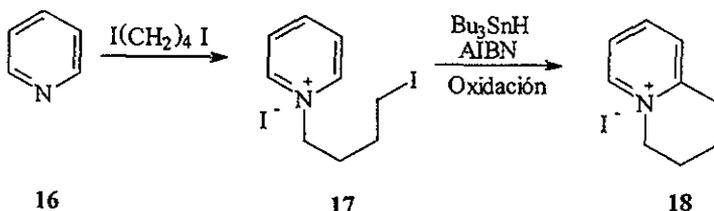


Donde In = Iniciador

ESQUEMA 2

En resumen se considera que los compuestos alquilyodados son indudablemente una manera sencilla y barata de generar radicales alquilo.¹³

La adición intramolecular de radicales libres a compuestos aromáticos fue extensamente explorada por el grupo de Minisci,¹⁵ mostrando que el anillo heterocíclico debe tener una deficiencia electrónica para un ataque exitoso por un radical alquilo nucleofílico. Barton, et al¹⁶ también han explorado esta área. Hasta la fecha se sigue usando el método de Minisci para la generación de radicales alquilo. Esto es lógico ya que el mecanismo para la generación de radicales alquilo requiere de un paso oxidativo para regenerar la aromaticidad en el producto. El desarrollo de estrategias de radicales libres en la química orgánica sintética se ha beneficiado enormemente a partir de la disponibilidad de radicales no-oxidativos como son los radicales alquilestano. Sus reacciones generalmente evitan el proceso agresivo de abstracción del átomo de hidrógeno lo que lo caracteriza como algo prominente en la química oxidativa por radicales.



En la síntesis propuesta por Murphy y Sherburn¹⁷ existen ciertos puntos mecanísticos que deben ser considerados, como es el uso de un equivalente de AIBN para asegurar la producción de radicales isobutironitrilo generados en la descomposición térmica. Cabe mencionar que el AIBN no es el responsable en forma directa del ataque sobre el yodo-compuesto (17) ya que un experimento realizado en ausencia de hidruro de tributilestaño no generó el compuesto

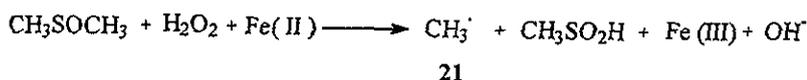
deseado (18), si no que solamente se obtuvo la reconversión de las materias primas. Este comportamiento sugiere que el hidruro de tributilestaño se requiere para llevar a cabo la generación del radical alquilo. Además se observó que cuando se colocó menos de un equivalente de hidruro de tributilestaño la reacción no fue completa.

A la adición intramolecular de un radical a un sistema aromático seguida por la oxidación de dicho sistema, regenerando su aromaticidad, se conoce como **ciclización radical oxidativa**. Este proceso ha sido considerado de gran utilidad sintética y varios métodos han sido investigados para llevar a cabo tal ciclización. Por ejemplo la adición intramolecular oxidativa a sistemas aromáticos utilizando Mn(III),¹⁸ Fe(III),¹⁹ Cu(II), Ce(IV)²⁰ e hidruro de tributil estaño.²¹

Dixon y colaboradores²² estudiaron al radical metilo (21), el cual era producido al hacer reaccionar radicales hidróxilo (19) con DMSO (20).

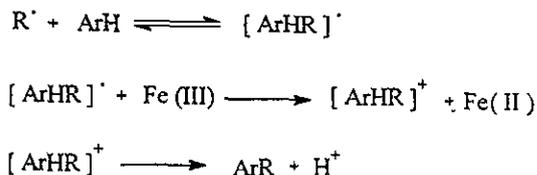


Torsell y colaboradores han demostrado que los radicales metilo 21 también pueden ser generados a partir de DMSO usando las condiciones de Fenton²³.



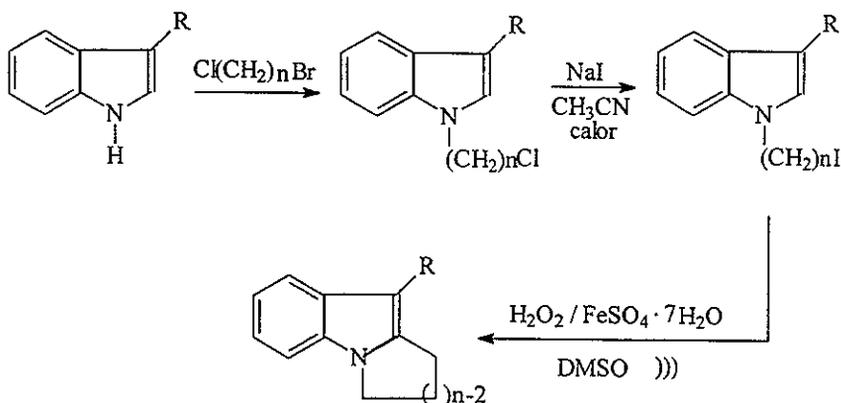
Torsell utiliza este proceso para metilar compuestos aromáticos y sistemas heteroaromáticos, mediante el siguiente mecanismo (Esquema 3).

ESQUEMA 3

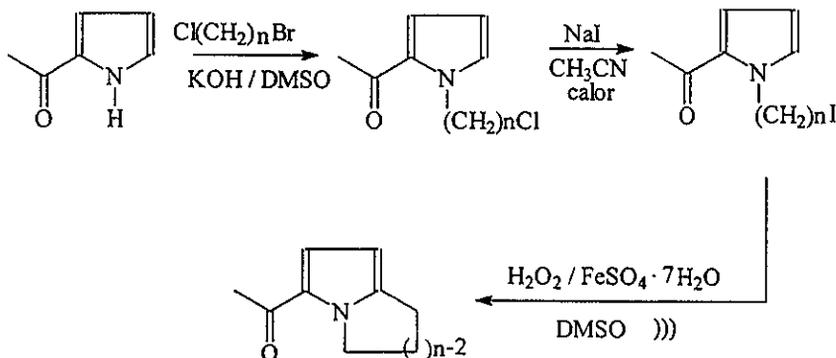


Minisci et al²⁴ demostraron que el proceso descrito por Torsell también se podría llevar a cabo en presencia de compuestos alquilyodados, logrando introducir cualquier grupo alquilo a una gran variedad de sistema heteroaromáticos. Por lo tanto esta investigación se extrapoló a indoles (esquema 4), así como a pirroles (esquema 5).

ESQUEMA 4



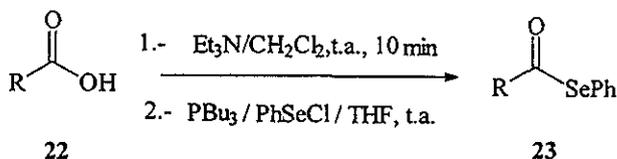
ESQUEMA 5



La reacción de ciclización por radicales no está restringida a yoduros de alquilo primarios, ya que tanto los secundarios como los terciarios pueden llevar a cabo la ciclización, aunque con bajos rendimientos. Estas reacciones involucran la abstracción de grupos tales como yoduro y bromuro por el radical Bu_3Sn . El número de publicaciones que reportan una oxidación durante la ciclización reductiva con Bu_3SnH se ha incrementado en los últimos tiempos.

Por otro lado, así como los compuestos alquilyodados son buenos generadores de radicales alquilo, los compuestos selenoéster son excelentes generadores de radicales acilo. El gran interés en el uso de los radicales libres en las síntesis orgánicas ha sido extendido recientemente a adiciones intra e intermoleculares de radicales acilo ya que como se sabe un grupo carbonilo siempre ha tenido una funcionalidad especial, y puede ser usado como precursor de una amplia variedad de otros grupos funcionales.

La generación de este tipo de radical y sus reacciones con alquenos han sido reconocidas como métodos sintéticos útiles para la formación de enlaces carbono-carbono. Varios métodos han sido reportados para la generación del radical acilo. Uno de ellos es el uso de acil-selenuros con hidruro de tributilestaño y AIBN como iniciador de la reacción. El selenoéster ha sido preparado previamente por la reacción de selenuros con el ácido carboxílico activado. Grieco ha reportado²⁵ la formación de fenilselenoésteres por la reacción de ácidos carboxílicos con tributilfosfina y fenilselenocianuro o N-fenilselenoftalimida. En 1990 Crich y Batty reportaron²⁶ que el acilselenoéster (23) puede prepararse a partir de la sal de trietilamonio del ácido correspondiente (22) con el cloruro de fenilselenio y tributilfosfina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.



Como se mencionó anteriormente, el grupo carbonilo presenta gran versatilidad para la conversión a otros grupos funcionales, como es el caso de las hidrazonas (24), las cuales pueden ser preparadas a partir de α -cetoésteres, así como de aldehídos o cetonas. El interés por la preparación de hidrazonas se deriva de los estudios cinéticos realizados con este grupo funcional, los cuales revelaron que la velocidad de ciclación de la hidrazona (24) es

OBJETIVO GENERAL

Estudio de la ciclización *vía* radicales libres a través de arilsulfonilhidrazonas en sistemas alquil y acil-heteroaromáticos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Desarrollo de una metodología para la preparación de sistemas pirrolizidínicos *vía* ciclización de radicales usando N-yodoalquilpirrol con arilsulfonilhidrazonas, preparadas a partir de α -cetoésteres.

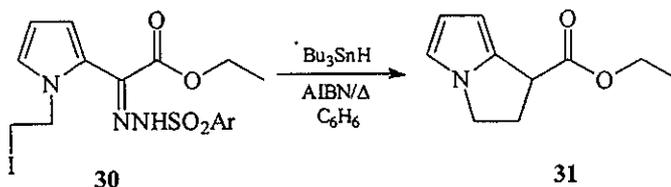
Así como, desarrollar una metodología que involucre la ciclización radical oxidativa generando el radical acilo promoviendo la participación del anillo pirrólico, *formando un intermediario radical, el cual regenere su aromaticidad*, llevándose a cabo la reducción de la arilsulfonilhidrazona preparada a partir de un aldehído.

DISCUSION DE RESULTADOS

En la actualidad existen diferentes métodos de síntesis para la obtención de pirrolizidinas, la mayoría de ellos *vía* iónica; sin embargo en los últimos años está teniendo gran auge la síntesis *vía* radicales libres, incluyendo la ciclización 5-exo para la formación de anillos de 5 y 6 miembros, así como la adición rápida de un radical alquilo a un doble enlace ya sea C=C, C=O, C=N.

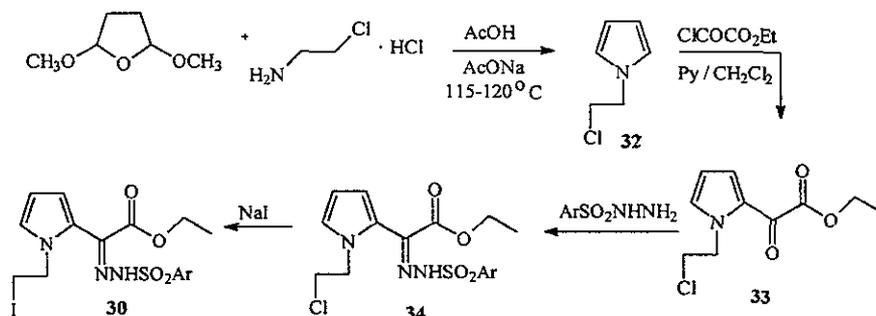
Como ya se mencionó con anterioridad; en 1992 Kim y Cho reportaron³¹ la ciclización radical proponiéndola como un método útil para la construcción de compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros. De aquí se propone llevar a cabo la ciclización *vía* radicales libres, a través de arilsulfonilhidrazonas, conociendo que un radical alquilo se adiciona rápidamente a un doble enlace C=N.

Tomando en cuenta lo antes mencionado se pensó en la preparación de un intermediario clave que tuviera las funciones necesarias que originaran la reacción de ciclización *vía* radicales libres y así sintetizar el sistema pirrolizidínico presente en varios compuestos de interés biológico.



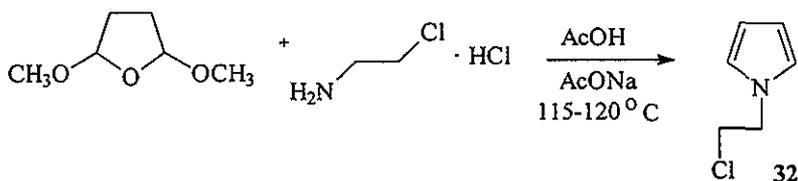
El intermediario seleccionado fue el compuesto (30), el cual contiene un halogenuro de alquilo para la generación del radical correspondiente y la función hidrazona, mediante la cual se llevará a cabo la ciclización *vía* radicales libres.

La preparación del intermediario clave (30) se planteó siguiendo el esquema de síntesis 6.



ESQUEMA 6

La construcción del pirrol N-sustituido se realizó utilizando el método propuesto por Clauson-Kaas.³² Así el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano se hizo reaccionar con el clorohidrato de la cloroetilamina en ácido acético y acetato de sodio, a una temperatura de $115-120^\circ\text{C}$, temperatura a la que destiló el ácido acético.⁴ El producto crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de florisil, obteniéndose el compuesto (32) como un aceite color amarillo.



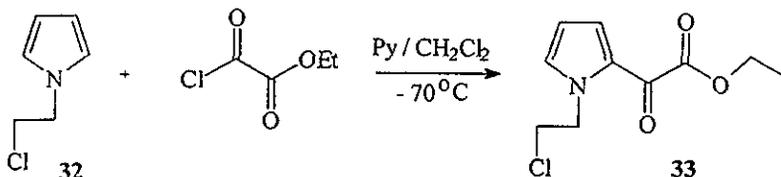
El espectro de IR nos muestra la presencia de los metilenos en la región de 2962 a 2925 cm^{-1} , además se observan las bandas características de compuestos aromáticos en la región de 1555 a 1454 cm^{-1} .

El espectro de RMN de hidrógeno nos comprueba la formación de 1-(2-cloroetil)pirrol (32); ya que se logran diferenciar los metilenos de acuerdo con sus desplazamientos. En 3.67 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos y se asignó al metileno unido al átomo de cloro, el metileno unido al átomo de nitrógeno lo encontramos en 4.14 ppm como una señal triple que también integra para dos hidrógenos con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz , observando el mismo acoplamiento para la señal en 3.67 . Por otro lado

los protones del anillo pirrólico los encontramos en 6.16 ppm como una señal triple que integra para dos hidrógenos asignados a los protones de las posiciones 3,4 del pirrol y en 6.66 ppm observamos una señal triple que integra para dos hidrógenos correspondiendo a los hidrógenos 2,5 del pirrol, observando una constante de acoplamiento de 2.14 Hz entre el proton de la posición 2,5 y el de la posición 3,4.

Su espectro de masas presenta dos iones moleculares en m/z 129 y en m/z 131 que corresponden a la masa del 1-(2-cloroetil)pirrol (**32**); además se observa como pico base al ion en m/z 80.

Una vez obtenido el 1-(2-cloroetil)pirrol, se procedió a la preparación de 1-(2-cloroetil)-2-etoxalil-pirrol. A una solución de piridina en CH_2Cl_2 se le adicionó el 1-(2-cloroetil)pirrol (**32**), posteriormente se adicionó el cloruro de etoxalilo, para llevar a cabo la sustitución electrofílica en la posición C-2 del pirrol a -70°C durante 17 h. Vale la pena mencionar que el orden de adición de los reactivos es importante, ya que cuando se adicionó la piridina seguida del cloruro de etoxalilo el rendimiento disminuyó un 10%, esto probablemente debido a la formación de la sal de piridinio, la cual impedía el consumo total de la materia prima.



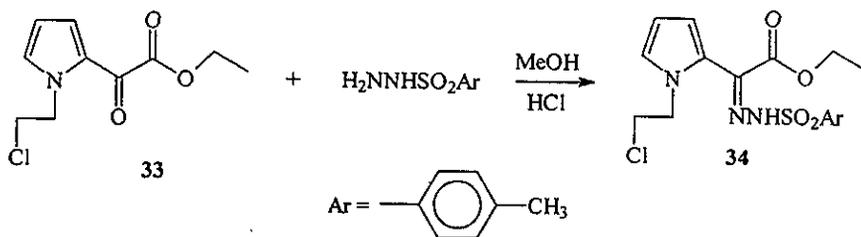
El compuesto **33** se obtuvo con un 44% de rendimiento como un aceite amarillo. Su espectro de IR nos muestra las bandas características de los carbonilos encontrando en 1734 cm^{-1} al carbonilo que corresponde al éster etílico y en 1643 cm^{-1} a la banda del carbonilo vecino al éster, corroborando con esto, que efectivamente se había llevado a cabo la sustitución electrofílica en el pirrol.

Su espectrometría de masas presenta al ion molecular en m/z 229; 231 (66/34%), debido a la contribución isotópica producida por el cloro. El pico base lo encontramos en m/z 156.

La RMN de hidrógeno muestra una señal triple en 1.41 ppm con una constante de acoplamiento de 7.18 Hz, correspondiendo al metilo unido al metileno del éster, su integración corresponde a tres hidrógenos. En 3.83 ppm

se observa una señal triple que corresponde al metileno unido al átomo de cloro, que integra para dos protones con una constante de acoplamiento de 5.63 Hz. En 4.41 ppm encontramos a los protones correspondientes al metileno unido al metilo del éster etílico, con una curva de integración para dos protones y una constante de acoplamiento de 7.18 Hz. El metileno unido al nitrógeno del sistema pirrólico lo encontramos en 4.62 ppm, integra para dos hidrógenos y su constante de acoplamiento es de 5.63 Hz. En la región de aromáticos encontramos en 6.28 ppm una señal doble de doble cuya integración es para un proton y corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del pirrol, sus constantes de acoplamiento son de $J_{4-5} = 2.5$ Hz y $J_{4-3} = 4.32$ Hz. En 7.11 ppm tenemos una señal doble de doble que corresponde al hidrógeno de la posición C-5 e integra para un hidrógeno, sus constantes de acoplamiento son $J_{5-3} = 1.66$ Hz y $J_{5-4} = 2.5$ Hz. Por último en 7.38 ppm tenemos una señal doble de doble que corresponde al hidrógeno de la posición C-3 del pirrol $J_{3-5} = 1.66$ Hz y $J_{3-4} = 4.32$ Hz.

La preparación de la hidrazona del correspondiente α -cetoéster se llevó a cabo haciendo reaccionar el 1-(2-cloroetil)-2-etoxaetil-pirrol (33) con *p*-toluensulfonilhidrazida en metanol usando HCl como catalizador. De esta manera se obtuvo el compuesto 34 como un sólido amarillo con un 56% de rendimiento.



Su espectro en el IR muestra una banda ancha en 3226 cm^{-1} que corresponde al enlace N-H del sistema hidrazona, en 1701 cm^{-1} tenemos al carbonilo del éster como una banda intensa, en 1528 cm^{-1} apreciamos la banda que corresponde al doble enlace C=N del sistema hidrazona.

La espectrometría de masas muestra el ion m/z en 397 que corresponde al ion molecular del compuesto deseado, observando la contribución isotópica del átomo de cloro con m/z en 399 y teniendo el pico base en m/z 140.

La RMN de hidrógeno comprueba la formación del compuesto 34. Presenta una señal triple en 1.39 ppm, desplazamiento que corresponde al metilo unido al metileno del grupo éster, su integración corresponde para tres protones y su constante de acoplamiento es de 7.15 Hz. En 2.42 ppm tenemos una señal

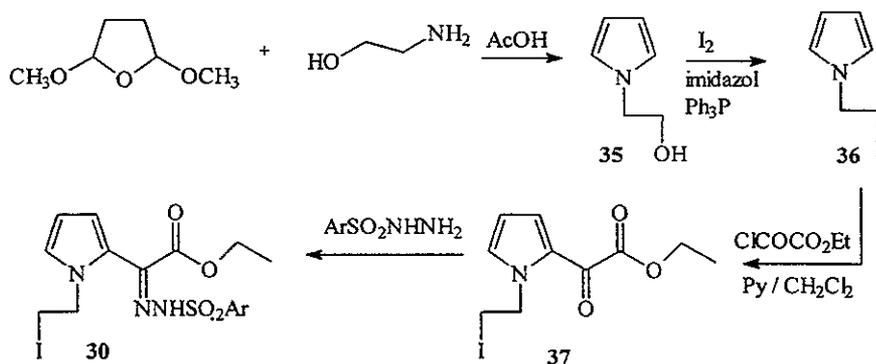
simple que integra para tres protones y corresponde al metilo que por estar unido al anillo aromático se localiza a campos bajos. En 3.70 ppm se encuentra una señal triple que integra para dos protones, correspondiendo la señal al metileno unido al átomo de cloro, con una constante de acoplamiento de 5.5 Hz. El metileno unido al nitrógeno del anillo aromático se desplaza a 4.35 ppm, con una integración para dos protones y una constante de acoplamiento de 5.5 Hz. Encontramos una señal cuadruple en 4.41 ppm con una constante de acoplamiento de 7.15 Hz, la curva de integración corresponde a dos protones del metileno unido al metilo del grupo éster. En 6.13 ppm tenemos una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y corresponde al protón de la posición C-4 del pirrol, sus constantes de acoplamiento son $J_{4,5} = 2.7$ Hz y $J_{4,3} = 3.98$ Hz, en 6.60 ppm tenemos al protón de la posición C-3, cuyas constantes de acoplamiento son $J_{3,5} = 1.7$ Hz y $J_{3,4} = 3.98$ Hz; el protón de la posición C-5 lo encontramos en 6.82 ppm como una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y presenta las siguientes constantes de acoplamiento $J_{5,3} = 1.7$ Hz y $J_{5,4} = 2.7$ Hz. Finalmente tenemos un sistema A_2X_2 que corresponde a los protones bencénicos, los hidrógenos vecinos al metilo del toluensulfonilo en 7.32 ppm (X_2) y en 7.83 encontramos a los hidrógenos vecinos al grupo sulfonilo (A_2).

La siguiente reacción fue el intercambio de halogeno. Esta se llevó a cabo bajo las condiciones propuestas por Finkelstein³³ haciendo reaccionar la tosilhidrazona del 1-(2-cloroetil)-2-etoxalilpirrol (**34**) con NaI en acetona. Sin embargo el intercambio no se llevó a cabo totalmente ya que siempre se obtuvo una mezcla del compuesto clorado y yodado, estando en menor porcentaje la hidrazona del compuesto yodado. En la tabla que a continuación se muestra se presentan las diferentes pruebas que se realizarón.

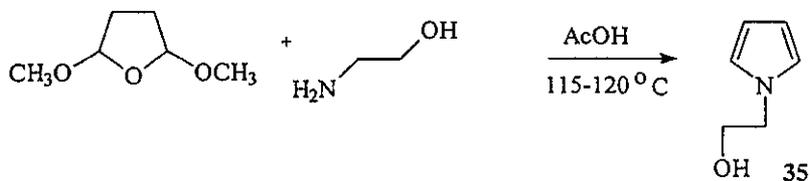
TABLA

Número de experimento	Equivalentes molares de 34	Equivalentes molares de NaI	Condiciones de reacción	Resultados
1	1	4	CH ₃ CN, reflujo 17, 20, 32,48hr	No hay reacción
2	1	5	CH ₃ CN, reflujo 24, 60hr	No hay reacción
3	1	6	Acetona, reflujo 24hr	No hay reacción
4	1	7	Acetona, reflujo 60hr	No hay reacción
5	1	9	CH ₃ CN, reflujo 24hr	No hay reacción
6	1	10	CH ₃ CN, reflujo 60hr	No hay reacción
7	1	12	CH ₃ CN, reflujo 24, 48, 72hr	Mezcla

Ante las dificultades encontradas para realizar el intercambio de halógeno y al no obtener los resultados esperados, se procedió a cambiar la estrategia sintética, proponiendo insertar el yodo desde el inicio de la síntesis, ya que para la formación del radical alquilo era necesaria la presencia de este halógeno debido a que la abstracción del yodo es mucho mas rápida comparada con la del Cl y Br. La nueva ruta se ilustra en el esquema 7.

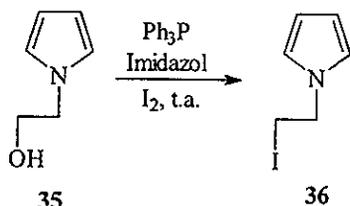


Esta nueva ruta se inició con la preparación del 1-(2-hidroxietil)pirrol (35), usando 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, etanolamina y ácido acético, según el método propuesto por Clauson-Kaas.³² El 1-(2-hidroxietil)pirrol, se obtuvo como un aceite con un rendimiento del 70%. Su análisis espectroscópico dió la pauta de su caracterización. El IR muestra una banda ancha en 3605, 3481 cm^{-1} corroborando la presencia del grupo hidróxilo.



El espectro de RMN de hidrógeno, presenta una señal múltiple en 3.87 ppm que corresponde al metileno unido al grupo hidróxilo e integra para dos protones, el segundo metileno lo encontramos en 4.01 ppm como una señal múltiple que corresponde al metileno unido directamente al nitrógeno, integrando para dos protones. El desplazamiento de los protones aromáticos se observa en 6.19 ppm para los hidrógenos 3,4 del anillo pirrólico. Los hidrógenos 2,5 se desplazan a 6.71 ppm, la señal integra para dos hidrógenos, observando una constante de acoplamiento de $J_{2-3} = 2.11$ Hz entre los protones de la posición 2,5 y la 3,4.

Su espectrometría de masas muestra el ion molecular en m/z 111, y un ion que corresponde al pico base en m/z 80. La conversión del 1-(2-hidroxiethyl)pirrol a 1-(2-yodoethyl)pirrol se llevó a cabo mediante el tratamiento del alcohol (**35**) con yodo molecular en presencia de trifenilfosfina e imidazol a temperatura ambiente,³⁴ obteniendo el compuesto yodado (**36**) en un 90% de rendimiento como un aceite, el cual fue analizado espectroscópicamente. Su espectro de IR muestra señales en 2964 y 2930 cm^{-1} correspondientes a la vibración C-H de los metilenos.

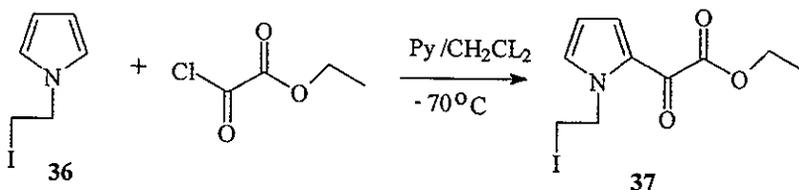


El espectro de RMN de hidrógeno presenta una señal triple en 3.39 ppm que corresponde al metileno unido al yodo y que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz. En 4.25 ppm encontramos una señal triple que tiene una constante de acoplamiento de 7.5 Hz y que integra para dos protones correspondiendo al metileno unido al nitrógeno. Los protones aromáticos los encontramos en 6.18 ppm, desplazamiento que corresponde a los hidrógenos de las posiciones 3,4 del pirrol. En 6.68 ppm tenemos los hidrógenos 2,5 del pirrol, cuya curva de integración corresponde a dos protones respectivamente. Observando una constante de acoplamiento de 2.13 Hz entre los 2,5 y los 3,4.

Su espectrometría de masas presenta al ion molecular en m/z 221 siendo este el pico base.

La preparación del 1-(2-yodoethyl)-2-etoxalil-pirrol, se llevó a cabo haciendo reaccionar el derivado yodado **36** con cloruro de etoxalilo en presencia de

piridina a -70°C por 24 h. El rendimiento del compuesto **37** fue del 70% obteniéndolo como un aceite color verde.

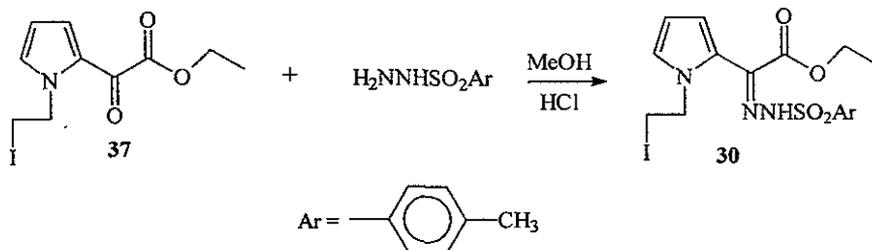


Su espectro de IR muestra las bandas correspondientes a los dos carbonilos, teniendo en 1735 cm^{-1} el carbonilo perteneciente al grupo ester y en 1642 cm^{-1} encontramos al carbonilo de la cetona.

La RMN de hidrógeno presenta una señal triple en 1.40 ppm que integra para tres protones, corresponde al metilo unido al metileno del grupo ester su constante de acoplamiento es de 7.15 Hz. En 3.46 ppm encontramos al metileno unido al yodo, cuya curva de integración es para dos protones y su constante de acoplamiento es de 6.72 Hz. El metileno del grupo ester lo encontramos como una señal cuadruple en 4.40 ppm con una constante de acoplamiento de 7.15 Hz y una integración para dos protones. El metileno unido al nitrógeno del sistema aromático aparece en 4.62 ppm como una señal triple que integra para dos protones con una constante de acoplamiento de 6.72 Hz. En la región de aromáticos tenemos una señal doble de doble en 6.26 ppm, que integra para un proton y corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del anillo con una constante de acoplamiento de $J_{4-3} = 4.3\text{ Hz}$ y $J_{4-5} = 2.5\text{ Hz}$. El proton de la posición C-5 lo tenemos en 7.10 ppm, su constante de acoplamiento es de $J_{5-3} = 1.68\text{ Hz}$ y $J_{5-4} = 2.5\text{ Hz}$. En 7.37 ppm tenemos una señal doble de doble que corresponde al proton de la posición C-3 y que presenta las siguientes constantes de acoplamiento $J_{3-5} = 1.68\text{ Hz}$ y $J_{3-4} = 4.3\text{ Hz}$.

En espectrometría de masas presenta el ion molecular en m/z 321 con pico base en m/z 248.

La formación de la hidrazona del α -cetoester se llevó a cabo haciendo reaccionar **37** con *p*-toluensulfonilhidrazida en metanol y usando HCl como catalizador a temperatura ambiente, obteniendo únicamente un isómero de la hidrazona (**30**) con un 57 % de rendimiento.



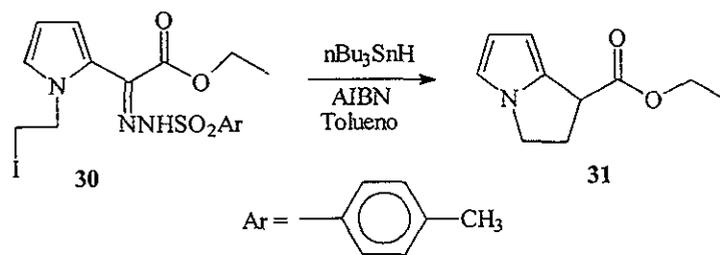
Al ser analizado, su espectro de IR muestra una banda ancha en 3113 cm^{-1} que corresponde a la vibración del grupo N-H. En 1736 cm^{-1} tenemos al carbonilo del grupo éster, finalmente encontramos la vibración C=N en 1645 cm^{-1} .

Su espectro de RMN de hidrógeno presenta una señal triple en 1.40 ppm que corresponde al grupo metilo unido al metileno del grupo éster que integra para tres protones, su constante de acoplamiento es de 7.11 Hz. En 2.42 ppm tenemos una señal simple que corresponde al metilo que está unido al anillo bencénico. En 3.43 ppm tenemos una señal triple con una constante de 6.9 Hz, una curva de integración para dos protones, que corresponde al metileno unido al yodo. En 4.39 ppm encontramos al metileno unido al nitrógeno del anillo aromático, con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz corroborando la vecindad con el metileno unido a yodo, además de que su curva de integración es para dos protones; este metileno se desplazan hacia campos más bajos debido a que se encuentra unido al nitrógeno que es un átomo electronegativo. El tercer metileno lo encontramos en 4.4 ppm, está unido al metilo del grupo éster, como una señal cuadruple integra para dos protones y presenta una constante de acoplamiento de 7.11 Hz. En la región de aromáticos tenemos una señal doble de doble que aparece en 6.13 ppm integra para un protón, presenta las siguientes constantes de acoplamiento $J_{4-5} = 2.7 \text{ Hz}$ y $J_{4-3} = 4 \text{ Hz}$, correspondiendo al protón que se encuentra en la posición C-4 del anillo pirrólico. En 6.58 ppm aparece otra señal doble de doble con una curva de integración para un protón y constantes de acoplamiento de $J_{3-5} = 1.7 \text{ Hz}$ y $J_{3-4} = 4 \text{ Hz}$, el desplazamiento corresponde al protón que se encuentra en la posición C-3 del pirrol. En 6.79 ppm tenemos al protón de la posición C-5 del pirrol como una señal doble de doble, que integra para un protón con constantantes de acoplamiento de $J_{5-3} = 1.7 \text{ Hz}$ y $J_{5-4} = 2.7 \text{ Hz}$. En 7.32-7.86 ppm se encuentra un sistema A_2X_2 provocado por los protones orto al metilo del sistema bencénico (X_2) y la otra señal hacia campos más bajos debido a la vecindad de los protones con el grupo sulfonilo presente en la hidrazona (A_2).

Su espectrometría de masas presenta al ion molecular en m/z 489 con un pico base en m/z 120.

Una vez obtenido el intermediario clave **30**, el cual contenía al grupo alquilyodado, precursor potencial del radical libre alquilo, así como la función hidrazona, se procedió a llevar a cabo el estudio de la adición intramolecular de radicales libres generados con hidruro de tributilestaño hacia el sistema pirrólico y utilizando como iniciador AIBN.

La ciclización *vía* radical se llevó a cabo haciendo reaccionar una solución 0.02 M de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y un equivalente de AIBN en tolueno con la yodohidrazona (**30**). La reacción procedió como se esperaba, la formación inicialmente del radical alquilo y su posterior adición al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de la hidrazona formando el anillo de 5 miembros. El rendimiento del producto ciclizado **31** fue del 6%.

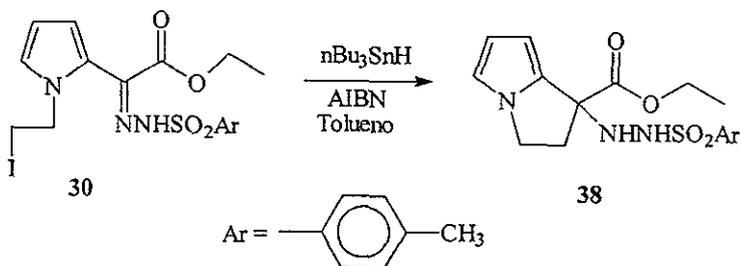


Su espectro de IR muestra en 1730 cm^{-1} el carbonilo que pertenece al grupo éster.

La RMN de hidrógeno muestra una señal triple en 1.28 ppm, con una curva de integración para tres protones, su constante de acoplamiento es de 7.12 Hz, que corresponde al metilo unido al metileno del grupo éster. En 2.80 ppm tenemos una señal múltiple que integra para dos protones, correspondiendo al desplazamiento del metileno del anillo formado. Otra señal múltiple la tenemos en 3.95 ppm, integra para dos protones, ha sido asignada al metileno unido al nitrógeno del anillo aromático. El protón del centro asimétrico, el cual nos corrobora que se ha llevado a cabo la ciclación, lo encontramos en 4.09 ppm como una señal múltiple. En 4.18 ppm encontramos la señal del metileno del éster como una señal múltiple que integra para dos protones y tiene una constante de acoplamiento de 7.12 Hz. En la región de aromáticos encontramos en 5.97 ppm a la señal que corresponde al hidrógeno de la posición C-5 del pirrol con constantes de acoplamiento de $J_{5,3} = 1.2\text{ Hz}$ y $J_{5,4} = 2.3\text{ Hz}$. En 6.23 ppm tenemos al protón que está en la posición C-4 como una señal doble de doble y finalmente tenemos en 6.62 ppm el protón de la posición C-3 como una

señal doble de doble con constantes de acoplamiento de $J_{3-5} = 1.2$ Hz y $J_{3-4} = 2.3$ Hz.

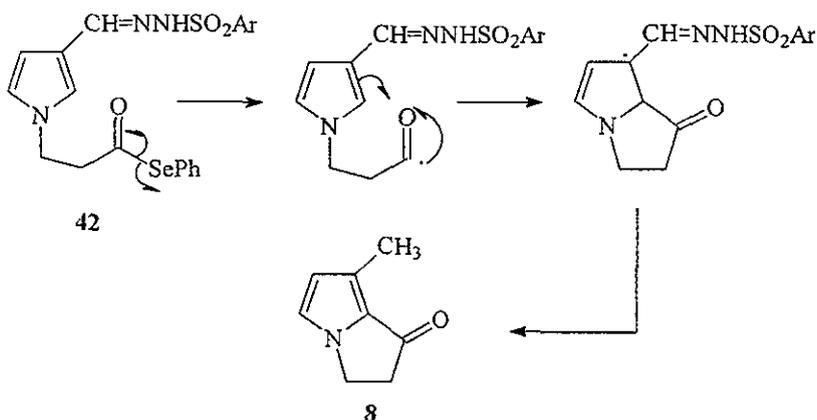
Vale la pena mencionar que cuando se realizó la adición del $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN/Tolueno}$, sin controlar la adición se obtuvo el compuesto ciclizado **38** con un rendimiento del 12%, observando la desaparición de la materia prima en 3 h; por lo tanto la reacción se trabajó de acuerdo a lo descrito en la parte experimental. El producto aislado se mandó analizar encontrando que el compuesto obtenido presenta la estructura **38**. Su espectro de IR muestra dos bandas anchas, una en 3521cm^{-1} correspondiente al NH unido al grupo sulfonilo y la otra en 3231cm^{-1} que corresponde al NH de la función hidrazina. Por último en 1730cm^{-1} tenemos una banda intensa que corresponde al carbonilo del éster.



El espectro de RMN de hidrógeno presenta una señal triple en 1.26 ppm que corresponde al metilo del éster etílico, teniendo una constante de acoplamiento de 7.15 Hz, su señal integra para tres hidrógenos. En 1.89 ppm encontramos una señal múltiple y corresponden al metileno del bicyclo unido al carbono quiral, esta señal integra para dos hidrógenos. En 2.43 ppm tenemos una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde al metilo unido al anillo bencénico. En 2.80 ppm tenemos una señal múltiple que corresponden al metileno del bicyclo unido al nitrógeno del pirrol. En 4.18 ppm tenemos una señal cuadruple que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno del grupo éster con una constante de acoplamiento de 7.15 Hz. En 6.04 ppm tenemos una señal múltiple que integra para un hidrógeno y corresponde al de la posición C-3 del pirrol. En 6.12 ppm encontramos una señal doble de doble que corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del pirrol, con constantes de acoplamiento $J_{4-5} = 2.6$ Hz y $J_{4-3} = 3.6$ Hz; y en 6.53 ppm tenemos una señal doble de doble y corresponde al hidrógeno de la posición C-5 del pirrol con unas constantes de acoplamiento de $J_{5-3} = 1.6$ Hz y $J_{5-4} = 2.6$ Hz. Por último encontramos un sistema A_2X_2 en 7.32 y 7.82 ppm correspondiendo a los

hidrógenos unidos al metilo del anillo bencénico (X_2) y a los hidrógenos unidos al grupo sulfonilo (A_2).

Otro de nuestros objetivos fue desarrollar una estrategia que nos permitiera llevar a cabo la **ciclización radical oxidativa**, generando el radical acilo a partir de un selenoléster usando como sistema aromático al pirrol. Dicha ciclización se pretendía llevar a cabo mediante la adición del radical acilo al sistema pirrólico. El radical libre intermediario debería regenerar la aromaticidad del anillo del pirrol (oxidación) mediante la reducción de un grupo funcional sulfonilhidrazona generando al mismo tiempo un grupo metilo como consecuencia de dicha reducción (Esquema 8).

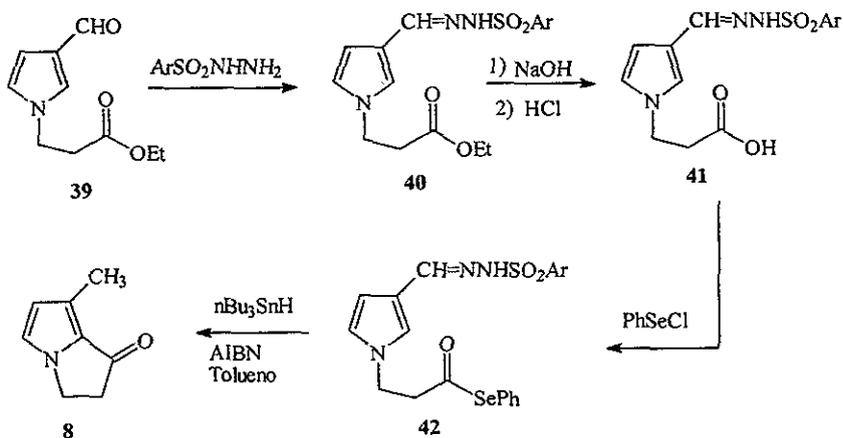


ESQUEMA 8

Esta metodología podría eventualmente ser aplicada a la síntesis de sistemas pirrolizidínicos de interés biológico como por ejemplo la cetona 8, ferómona llamada Danaidona.

El esquema sintético que se propone para llevar a cabo la ciclización oxidativa *vía* radicales libres involucra la preparación de la tosilhidrazona del 3-(3-formil-1-pirrol) propionato de fenilselenio (42), proponiéndolo como intermediario clave, ya que este contiene las funciones necesarias para nuestro estudio, es decir, contiene al grupo selenoéster que es ampliamente utilizado como generador de radicales acilo, así como a la función hidrazona que al

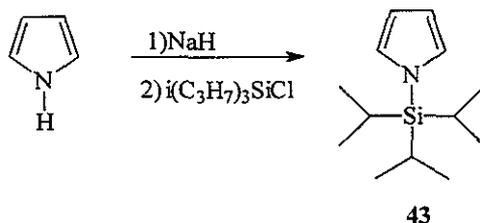
reducirse nos generará al metilo en la posición C-3 del anillo pirrólico (Esquema 9).



ESQUEMA 9

De acuerdo con el esquema de síntesis propuesto nuestra materia prima debe ser el compuesto **39**. Este compuesto fue preparado a partir del 3-formilpirrol; el cual a su vez se obtuvo siguiendo la estrategia de proteger el nitrógeno del pirrol con un grupo voluminoso, de tal forma que evitara la carbonilación en la posición C-2 del anillo, permitiendo obtener el aldehído en la posición C-3 del pirrol.

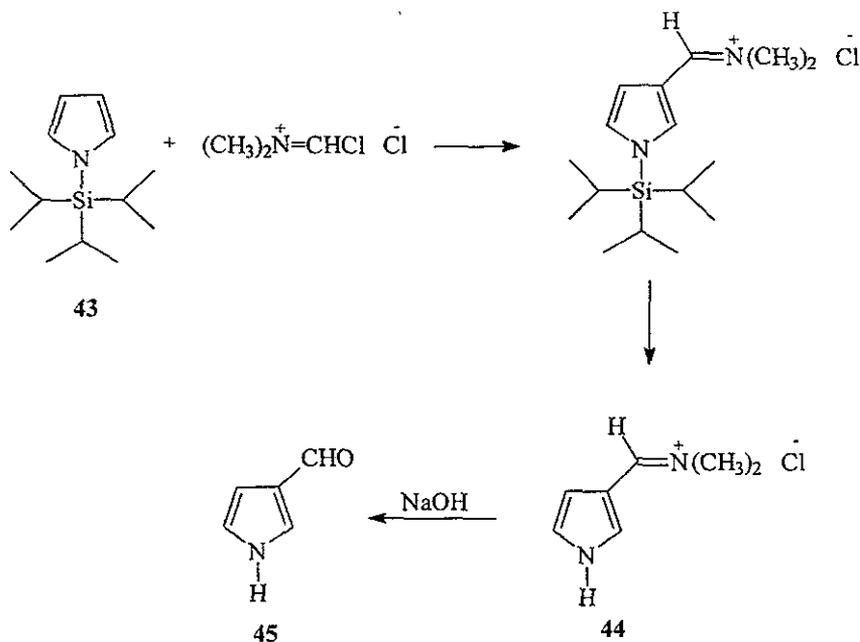
La obtención del tri-isopropilsililpirrol³⁵, se llevó a cabo tratando al pirrol con NaH generando el anión correspondiente, el cual se hizo reaccionar con cloruro de tri-isopropilsilano, obteniendo el pirrol protegido **43** como un aceite incoloro. Su espectro de IR nos muestra bandas intensas en 2949 y 2894 cm^{-1} correspondiendo a los metilos de los tres isopropilos.



El espectro de RMN ^1H muestra en 1.09 ppm una señal doble que integra para 18 hidrógenos correspondiendo a los 6 metilos de 3 grupos isopropilo, su constante de acoplamiento presenta un valor de 7.16 Hz. En 1.45 ppm se observa una señal septuple que integra para 3 hidrógenos, corresponde a los tres CH del grupo isopropilo con una constante de acoplamiento de 7.16 Hz. Los hidrógenos aromáticos se encontraron en 6.32 ppm como una señal triple y corresponde a los protones de las posiciones 3-4 del anillo, y en 6.80 ppm los correspondientes a las posiciones 2-5, como una señal triple. La constante de acoplamiento observada es $J_{3,4,2,5}=1.96$ Hz.

La espectrometría de masas muestra un ion m/z 223 que corresponde al ion molecular, en m/z 180 al pico base.

La obtención del 3-formilpirrol (45) se llevó a cabo a través de la sal de iminio (44), la cual fue preparada con N-triisopropilsililpirrol y el reactivo de Vilsmeier-Haack (DMF y cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2), obteniendo la sal de iminio con un rendimiento cuantitativo. Cabe mencionar que dicha sal (44) es higroscópica, por lo tanto se almacenó en atmósfera anhidra (Esquema 10).



ESQUEMA 10

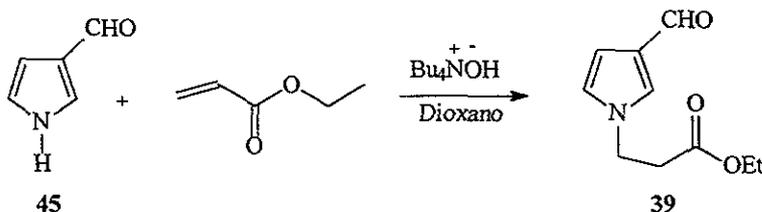
Posteriormente se llevó a cabo la hidrólisis de la sal de iminio con una solución de NaOH al (5%) a temperatura ambiente, y agitación por 4 h, obteniendo así el 3-formilpirrol (**45**) con un rendimiento del 69%.

Su espectro de IR nos proporciona información importante del carbonilo de aldehído apareciendo una banda intensa en 1669 cm^{-1} . En 3469 cm^{-1} se observa una banda intensa producida por la vibración del enlace N-H.

El espectro de RMN^{-1}H muestra claramente los desplazamientos de los diferentes hidrógenos del anillo. En 6.71 ppm una señal doble de doble que corresponde al hidrógeno C-4 del anillo con constantes de acoplamiento de $J_{4,2} = 1.6 \text{ Hz}$ y $J_{4,5} = 2.6 \text{ Hz}$, en 6.81 ppm se encuentra el hidrógeno de la posición C-5 con una constante de acoplamiento de $J_{5,4} = 2.6 \text{ Hz}$, esta señal integra para un hidrógeno, en 7.46 ppm tenemos una señal quintuple que corresponde al hidrógeno de la posición C-2 con una constante de acoplamiento de $J_{2,4} \approx 1.6 \text{ Hz}$ y en 11.8 ppm tenemos a la señal que corresponde al hidrógeno unido directamente al nitrógeno.

Su espectrometría de masas presenta un ion en m/z 95 que corresponde al ion molecular y al pico base.

El 3-formilpirrol fue alquilado con acrilato de etilo e hidróxido de tetrabutilamonio como base en dioxano llevando a cabo una adición 1,4-tipo Michael, obteniendo 97% de rendimiento del compuesto alquilado **39**.

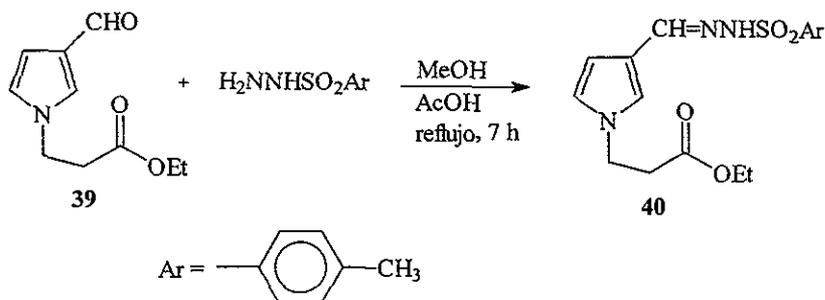


Su espectro de IR muestra información importante para la identificación del compuesto, ya que presenta en 1732 cm^{-1} una banda intensa que corresponde al carbonilo del ester; en 1670 cm^{-1} tenemos la señal que corresponde al carbonilo de aldehído, corroborando que la adición del etil acrilato se había llevado a cabo favorablemente.

La RMN de hidrógeno muestra en 1.24 ppm una señal triple que corresponde al metilo del ester etílico, que integra para tres hidrógenos con una constante de acoplamiento de 7.15 Hz. En 2.79 ppm tenemos una señal triple que integra para dos hidrógenos, su constante de acoplamiento es de 6.58 Hz correspondiendo al metileno unido al carbonilo del grupo éster. El metileno del grupo ester lo encontramos en 4.17 ppm como una señal cuadruple con una constante de acoplamiento que corrobora su vecindad con el metilo ya que también es de 7.15 Hz, esta señal integra para dos hidrógenos. En 4.24 ppm tenemos una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno unido al nitrógeno del anillo pirrólico, su constante de acoplamiento también es de 6.58 Hz corroborando su vecindad con el metileno que aparece en 2.79. En 6.61 ppm el espectro presentó una señal doble de doble con una curva de integración para un hidrógeno, esta señal corresponde al protón en C-4 del anillo, observando unas constantes de acoplamiento de $J_{4,2} = 1.66\text{ Hz}$ y $J_{4,5} = 2.6\text{ Hz}$. En 6.70 ppm se encuentra una señal doble de doble que corresponde al desplazamiento para el hidrógeno C-5 del pirrol presentando una constante de acoplamiento de $J_{5,4} = 2.6\text{ Hz}$. El hidrógeno de la posición C-2 se encuentra en 7.32 ppm siendo desplazado a campos mas bajos, debido a su vecindad con el nitrógeno, con una constante de acoplamiento de $J_{2,4} = 1.66\text{ Hz}$. Finalmente el hidrógeno de aldehído se encuentra como una señal simple en 9.72 ppm.

Posteriormente se llevó a cabo la preparación de la hidrazona correspondiente al 3-formilpirrol, haciendo reaccionar 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol (**39**) con 1.2 equivalentes de p-toluensulfonilhidrazida, a reflujo de

metanol usando ácido acético como catalizador, obteniendo la tosilhidrazona del 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol (**40**) con un 82% de rendimiento como una mezcla de isómeros E y Z los cuales se encuentran en una relación de 6:4 respectivamente. Cabe mencionar que no se llevó a cabo la purificación de los isómeros, ya que nuestro siguiente paso sería la reducción de la hidrazona que eventualmente nos llevaría a un solo compuesto.



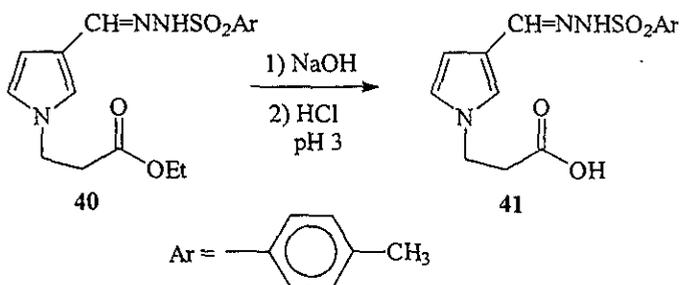
Su espectro de IR muestra una banda ancha en 3287 cm^{-1} producida por el enlace N-H. En 1732 cm^{-1} se observa una banda intensa producida por el carbonilo del éster y la ausencia del carbonilo correspondiente al aldehído corrobora la formación de la hidrazona.

El espectro de RMN de hidrógeno nos muestra claramente las señales de los isómeros E y Z. Uno de los isómeros presenta en 1.22 ppm una señal triple que integra para tres hidrógenos y corresponde al metilo del grupo éster, el otro isómero presenta al metilo en 1.24 ppm como una señal triple que integra para tres hidrógenos y cuya constante de acoplamiento es de 7.15 Hz , correspondiendo este valor para ambos metilos. En 2.40 ppm encontramos una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde al metilo unido al anillo bencénico. En 2.72 tenemos una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno unido al carbonilo del grupo éster. El otro isómero presenta este metileno en 2.76 ppm su integración corresponde a dos hidrógenos presentando una constante de acoplamiento de $J = 6.78\text{ Hz}$. En 4.11 ppm encontramos una señal cuadruple que corresponde al metileno del grupo éster y en 4.13 ppm tenemos la señal del otro isómero correspondiente al metileno del grupo éster, teniendo ambos una constante de acoplamiento de 7.15 Hz . En 4.15 ppm tenemos una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno unido al nitrógeno del anillo pirrólico, el otro isómero presenta este metileno en 4.22 ppm como una señal triple, presentando ambos una constante de acoplamiento de 6.75 Hz . En 6.37 ppm tenemos una señal doble de doble que corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del pirrol, el

otro isómero lo presenta en 6.41 ppm teniendo ambos los siguientes valores de constantes de acoplamiento, $J_{4-2} = 1.8\text{ Hz}$ y en $J_{4-5} = 2.7\text{ Hz}$. En 6.60 ppm encontramos una señal triple que corresponde al hidrógeno de la posición C-5 del pirrol y el otro isómero lo encontramos en 6.73 ppm correspondiendo al hidrógeno de la misma posición, presentando una constante de acoplamiento de $J_{5-4} = 2.7\text{ Hz}$ para ambos isómeros. El hidrógeno de la posición C-2 lo encontramos en 6.91 ppm para un isómero y el otro isómero lo presenta en 7.11 ppm, con una constante de acoplamiento de $J_{2-4} = 1.8\text{ Hz}$ para ambos isómeros. En 7.75 ppm encontramos al proton centrado en el carbono de la función hidrazona. Por último tenemos un sistema A_2X_2 en 7.53 y 7.83 ppm que presenta una señal múltiple, el sistema X_2 provocado por los hidrógenos unidos al metilo del benceno y los A_2 a los hidrógenos unidos al grupo sulfonilo.

El espectro de masas por impacto electrónico nos muestra un pico en m/z 363 que corresponde al ion molecular del compuesto, encontrando al pico base en m/z 208.

La hidrólisis de la tosilhidrazona del 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol (40) a su correspondiente ácido (41) se llevó a cabo en medio básico utilizando NaOH al 10%, y agitando vigorosamente por 1 h. Posteriormente se procedió a acidular hasta alcanzar un pH de 3, obteniendo un 64% de rendimiento de 41 como un sólido blanco, insoluble en diclorometano, pero soluble en acetato de etilo.

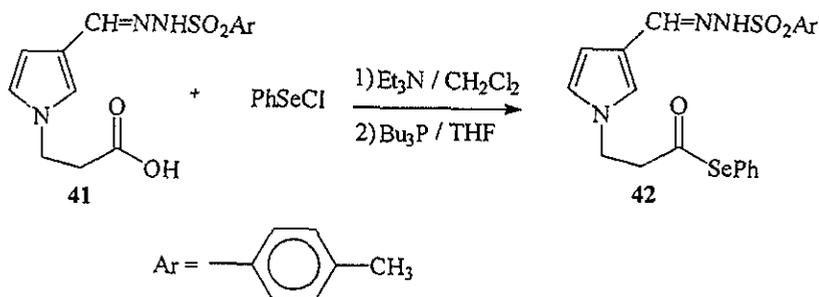


Su espectro de IR nos muestra la presencia del ácido con una banda ancha que aparece en 3535 cm^{-1} . En 3204 cm^{-1} tenemos otra banda ancha que corresponde a la vibración producida por el enlace N-H, además se observa en 1719 cm^{-1} una banda intensa provocada por el carbonilo del ácido presente. Cabe mencionar que el espectro se realizó en KBr debido a que no es soluble en CHCl_3 .

El espectro de RMN de hidrógeno muestra una señal simple en 2.37 ppm que integra para tres hidrógenos, y corresponde a la señal del metilo perteneciente al grupo toluensulfonilo. En 2.67 ppm encontramos una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno vecino a la función ácido con una constante de acoplamiento de 6.75 Hz. Por otro lado el metileno unido al nitrógeno del anillo lo encontramos como una señal triple en 4.05 ppm que integra para dos hidrógenos, con una constante de acoplamiento de 6.75 Hz corroborando la vecindad con el metileno en 2.67. En 6.16 ppm encontramos una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del pirrol con constantes de acoplamiento de $J_{4-2} = 1.7$ Hz y $J_{4-5} = 2.5$ Hz. En 6.75 ppm se encuentra una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y corresponde al C-5 del pirrol con una constante de acoplamiento $J_{5-4} = 2.5$ Hz. El hidrógeno de la posición C-2 lo encontramos desplazado hasta 7.07 ppm como una señal doble de doble con una constante de acoplamiento $J_{2-4} = 1.7$ Hz. En 7.62 ppm tenemos una señal que corresponde al proton centrado en el átomo de carbono de la función hidrazona y ha sido asignado al proton centrado en el átomo de carbono de la función hidrazona. El sistema A_2X_2 lo encontramos; en 7.37 ppm correspondiendo este desplazamiento para los hidrógenos orto al metilo del anillo bencénico (X_2) y en 7.71 ppm encontramos a los hidrógenos vecinos al grupo sulfonilo de la hidrazona (A_2). Finalmente en 10.74 ppm tenemos la señal característica de un hidrógeno de ácido, el cual al intercambiarse con agua deuterada produce la desaparición de la señal.

Su espectrometría de masas por impacto electrónico muestra el ion molecular en m/z 335 y al pico base en m/z 91.

Una vez obtenido el ácido (41) se procedió a llevar a cabo la preparación del selenolester, compuesto necesario para la generación del radical acilo.



Inicialmente se llevó a cabo la formación de la sal del ácido (41) haciéndolo reaccionar con Et_3N en CH_2Cl_2 anhidro. El CH_2Cl_2 se evaporó a presión reducida quedando un aceite café oscuro, al cual se le adicionó THF anhidro.

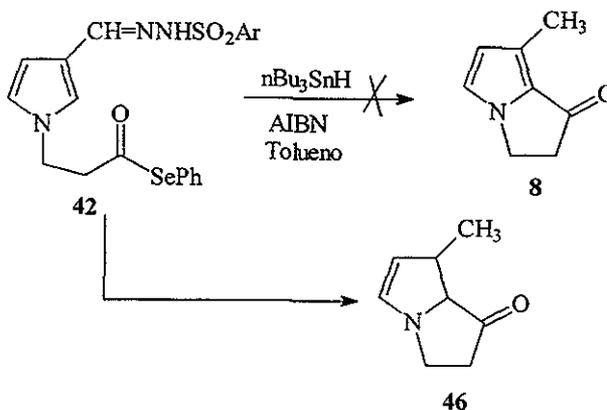
Por otro lado se preparó una solución de cloruro de fenilselenio en THF anhidro y tributilfosfina, a la cual se le adicionó la sal previamente formada, obteniendo el selenolester (42) a los 30 minutos de reacción. La formación del compuesto se observó por cromatografía en capa fina. El compuesto 42 se utilizó sin purificarlo en la reacción de ciclización debido a que los subproductos formados no afectaban en la siguiente reacción. Cuando 42 se intentó purificar por cromatografía en columna una gran cantidad del producto se quedó retenido en la sílica, disminuyendo notablemente el rendimiento. No obstante se logró una muestra pura para identificarlo espectroscópicamente.

Su espectro de IR muestra una banda intensa en 3296 cm^{-1} que corresponde a la vibración producida por el enlace N-H, de la función hidrazona. En 1727 cm^{-1} encontramos al carbonilo del selenol ester.

La RMN de hidrógeno presenta una señal simple en 2.40 ppm, que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo de p-toluensulfonilhidrazona. En 3.12 ppm encontramos una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponde al desplazamiento producido por el metileno unido al carbonilo del fenilselenol, con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz. Otro metileno que presenta la misma constante de acoplamiento (6.5 Hz), se encuentra en 4.17 ppm y corresponde al CH_2 unido al nitrógeno, e integra para dos hidrógenos. En 6.43 ppm encontramos una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno de la posición C-4 del pirrol con constantes de acoplamiento de $J_{4-2} = 1.66\text{ Hz}$ y $J_{4-5} = 2.6\text{ Hz}$. En 6.58 ppm tenemos al hidrógeno de la posición C-5 del pirrol como una señal doble de doble con una constante de acoplamiento de $J_{5-4} = 2.6\text{ Hz}$. En 6.90 ppm encontramos una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno de la posición C-2 del pirrol con una constante de acoplamiento de $J_{2-4} = 1.66\text{ Hz}$. Los hidrógenos aromáticos los encontramos de 7.27-7.80 ppm como señales múltiples, observando un sistema A_2X_2 . En 7.40 ppm tenemos una señal simple que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno centrado en átomo de carbono de la función hidrazona.

La reacción de **ciclización radical oxidativa**, otro de los objetivos del presente trabajo, se llevó a cabo haciendo reaccionar el selenolester (42) con 0.02 M de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en tolueno con AIBN usado en cantidades catalíticas. De esta reacción se aisló un producto en 12 % de rendimiento. Del análisis espectroscópico de IR y Espectrometría de masas se dedujo que la estructura correspondía a la 2,3-dihidrodanidona (46), y no al producto esperado (8)

(Esquema 11). Por espectrometría de masas acoplado a gases se encontró un ion en m/z 137 que corresponde a la masa molecular de 46 presentando un pico base en m/z 69.



ESQUEMA 11

Su espectro de IR nos proporcionó información importante de la generación del radical acilo, ya que se observa la presencia del carbonilo del sistema pirrolo-pirrolona en 1677 cm^{-1} y en 1651 cm^{-1} encontramos la señal producida por el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ del dihidro-pirrol.

Su espectro de RMN no se logró obtener debido a que el compuesto formado presenta gran volatilidad y nos causó problemas para extraerlo del tolueno, ya que cuando se intentaba evaporar el disolvente el compuesto se evaporaba sin lograr aislarlo.

CONCLUSIONES

- 1.- Se desarrolló una metodología para la preparación del pirrolopirrol **31** basada en la *ciclización vía radicales libres*, mediante la adición de radicales alquilo al doble enlace C=N de la hidrazona.
- 2.- Se pretendió llevar a cabo una **ciclización radical oxidativa** de radicales acilo sobre un sistema heteroaromático con la participación de la función arilsulfonilhidrazona en el proceso de oxido-reducción. La ciclización se llevó a cabo como se planteó, sin embargo el proceso de oxidación no se llevó a cabo bajo las condiciones propuestas, obteniéndose el dihidroderivado correspondiente (**46**).
- 3.- Se obtuvieron los compuestos 1-etilcarboxilato-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol (**31**) y un derivado de la danaidona **46** (2,3-dihidrodanaidona).

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X y/o Perkin Elmer 283-B de doble haz, empleando la técnica de solución en cloroformo.

Los espectros de RMN-¹H fueron determinados en un aparato Gemini FT-200A, usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm). Para la multiplicidad de las señales se utilizaron las siguientes abreviaturas.

- s = señal simple.
- d = señal doble.
- t = señal triple.
- c = señal cuadruple.
- q = señal quintuple
- sept= señal septuple
- dd = señal doble de doble.
- m = señal multiple

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, usando cromatofolios de gel de sílice 60 Merck F-254, y usando como revelador luz ultravioleta y cámara de yodo.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60-230.

Preparación de 1-(2-cloroetil)pirrol 32.

En un matraz de bola provisto de un equipo de destilación, con agitación magnética y calor se colocó ácido acético (5.6 mL) con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (1.47 mL, 1.5 g, 11.3 mmol), cloroetilamina (4.5 g, 38.8 mmol) y acetato de sodio anhidro (4.5 g, 50 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a una temperatura de 115- 120°C, destilando el ácido acético a 117-118 °C, durante 15 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó una solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el CH₂Cl₂ a presión reducida. El producto crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en florisil (10 g) usando como eluyente hexano. Se obtuvieron 0.9890 g (68%) del producto **32** que fue caracterizado espectroscópicamente.

IR (CHCl₃) ν ; 2962, 2925, 2975 (CH₂CH₂) cm⁻¹

EM, m/z (%); 129 (M⁺, 85), 131 (M⁺², 28), 80 (100)

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 3.6(t, 2H, CH₂Cl, J=6.5Hz), 4.1(t, 2H, CH₂N, J=6.5 Hz), 6.1 (t, 2H, H_{3,4}, pirrol), 6.6(t, 2H, H_{2,5}, pirrol).

Preparación de 1-(2-cloroetil)-2-etoxalilpirrol 33.

En un matraz de una boca, provisto de un embudo de adición, se colocó una solución de piridina (0.95 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL), se enfrió a -70°C y se adicionó lentamente una solución de 1-(2-cloroetil)-pirrol **32** (0.67 g, 6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL), pasados 15 min, se adicionó una solución de cloruro de etoxalilo (1.50 g, 11 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL), manteniendo la reacción a -70°C por 24 h. Posteriormente se dejó subir la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente, se lavó con una solución de HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con florisil, y como eluyente se usó hexano-éter (95:5). El compuesto obtenido presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) ν ; 1734 (CO₂Et), 1643 (C=O) cm⁻¹

EM m/z (%); 229 (M⁺, 65), 231 (M⁺², 24), 156 (100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1.4(t, 3H, CH₃, J=7.18 Hz), 3.8(t, 2H, CH₂Cl, J=5.63 Hz), 4.4(c, 2H, CH₂, J=7.18 Hz), 4.6 (t, 2H, CH₂N, J=5.68 Hz), 6.2(dd, 1H, H₄, pirrol J_{4,5}=2.5 Hz, J_{4,3}=4.3 Hz), 7.1(dd, 1H, H₅, pirrol, J_{5,3}=1.6 Hz, J_{5,4}=2.5 Hz), 7.3(dd, 1H, H₃, pirrol, J_{3,5}=1.6 Hz, J_{3,4}=4.3 Hz),

Preparación de la tosilhidrazona de 1-(2-cloroetil)-2-etoxalilpirrol 34.

En un matraz de una boca provisto de un condensador y agitación magnética, se colocó una solución de 1-(2-cloroetil)-2-etoxalilpirrol (**33**) (250 mg, 1.09 mmol) en 7 mL de metanol, se adicionó p-toluensulfonilhidrazida (223.63 mg, 1.2 mmol), y 2 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a temperatura de reflujo (65°C) por 24 h. Pasado este tiempo se enfrió bruscamente a 0°C precipitando un sólido, el cual se filtró obteniendo 244 mg (56.39%) del producto **34** como cristales amarillos. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) ν ; 3226 (NH), 1701 (C=O), 1528 (C=N) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 397 (M⁺, 51), 399 (M⁺², 20), 140 (100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ; 1.4(t, 3H, CH₃, J=7.15 Hz), 2.4(s, 3H, CH₃), 3.7 (t, 2H, CH₂Cl, J=5.5 Hz), 4.4 (c, 2H, CH₂, J=7.15 Hz), 4.3(t, 2H, CH₂N, J=5.5 Hz), 6.1 (dd, 1H, H₄, pirrol, J_{4,3}=2.72 Hz, J_{4,3}=3.98 Hz), 6.6(dd, 1H, H₃, pirrol, J_{3,5}=1.7 Hz, J_{3,4}=3.98 Hz), 6.8 (dd, 1H, H₅, pirrol, J_{5,3}=1.7 Hz, J_{5,4}=2.7 Hz), 7.3 (X₂, 2H, arom), 7.8 (A₂, 2H, arom).

Preparación de 1-(2-hidroxietyl)pirrol 35.

En un matraz de una boca, provisto de un embudo de adición, un baño de hielo-sal y agitación magnética se colocaron; 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (200 g, 151 mmol) con ácido acético glacial (720 mL), adicionando lentamente etanolamina (400 g, 655 mmol), controlando que la temperatura no subiera de 15-25°C. Posteriormente el matraz con la mezcla de reacción se equipó con un destilador y un baño de aceite (Nujol) y se calentó hasta alcanzar la temperatura de 115-120°C, temperatura a la cual destiló el ácido acético. Después de 1.5 h a esta temperatura se destiló alrededor de 250 mL de dicho ácido. La mezcla residual se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (1.2 L), y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y carbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo de reacción se disolvió en metanol (250 mL) y una solución saturada de NaOH (200 mL), se dejó agitando a temperatura ambiente por 2 h y se vertió en una solución de saturada de NaCl (2.5 L). El producto se extrajo con CH₂Cl₂, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se percoló en gel de sílice para su purificación, utilizando un sistema de hexano-acetato de etilo (80:20) obteniendo finalmente 117 g (70%) del compuesto **35** como un aceite amarillo. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 3605, 3481 (OH) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 111 (M⁺, 90), 80 (100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ; 2.2 (s, 1H, OH), 3.8 (m, 2H, CH₂OH), 4.0 (m, 2H, CH₂N), 6.2 (t, 2H, H_{3,4}, pirrol), 6.7 (t, 2H, H_{2,5}, pirrol).

Preparación de 1-(2-yodoetil)pirrol 36.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una solución de trifetilfosfina (11.66 g, 44.5 mmol), imidazol (3.02 g, 44.5 mmol) y yodo molecular (11.30 g, 44.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL) y se adicionó a 1-(2-hidroxietil)pirrol (4.12 g, 0.0371 mmol) con CH₂Cl₂ anhidro (37 mL) y se agitó vigorosamente por 20 minutos a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por percolación con gel de sílice, usando como eluyente hexano, obteniendo 7.38 g (90%) del compuesto 36 como un aceite amarillo. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 2964, 2930 (CH₂CH₂) cm⁻¹

EM, m/z (%); 221 (M⁺, 100)

RMN ¹H (CDCl₃) δ; 3.4 (t, 2H, CH₂I, J=7.5 Hz), 4.2(t, 2H, CH₂N, J=7.5 Hz), 6.1 (t, 2H, H_{3,4}, pirrol), 6.6 (t, 2H, H_{2,5}, pirrol).

Preparación de 1-(2-yodoetil)-2-etoxalilpirrol 37.

En un matraz de una boca, provisto de un embudo de adición y agitación magnética se colocó una solución de 1-(2-yodoetil)pirrol (4 g, 18.0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 mL), adicionando lentamente piridina (1.1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (50 mL) a -70°C. Pasados 15 minutos se adicionó cloruro de etoxalilo (2.11 mL, 18.0 mmol) en CH₂Cl₂, (50 mL), se agitó vigorosamente manteniendo la temperatura de -70°C por 24 h. La reacción se lavó sucesivamente con HCl diluido (5%) y con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo de reacción así obtenido se purificó por columna en florisil usando como eluyente hexano-acetato de etilo (95:5); obteniendo 4.01 g (70%) del compuesto 37 como un aceite verde. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 1735 (CO₂Et), 1642 (C=O) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 321 (M⁺, 66), 248 (100).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.4(t, 3H, CH_3 , $J=7.15$ Hz), 3.4(t, 2H, CH_2I , $J=6.72$ Hz), 4.4(c, 2H, CH_2 , $J=7.15$ Hz), 4.6(t, 2H, CH_2N , $J=6.72$ Hz), 6.2(dd, 1H, H_4 , pirrol, $J_{4-5}=2.48$ Hz, $J_{4-3}=4.3$ Hz), 7.1(dd, 1H, H_5 , pirrol, $J_{5-3}=1.68$ Hz, $J_{5-4}=2.5$ Hz), 7.3(dd, 1H, H_3 , pirrol, $J_{3-5}=1.68$ Hz, $J_{3-4}=4.3$ Hz).

Preparación de la tosilhidrazona del 1-(2-yodoetil)-2-etoxalilpirrol 30.

En un matraz de una boca a temperatura ambiente provisto de atmósfera de argón se colocó 1-(2-yodoetil)-2-etoxalilpirrol (230 mg, 0.7165 mmol) en 7 mL de metanol con p-toluensulfonilhidrazida (133.27 mg, 0.7165 mmol), una gota de HCl concentrado y se agitó vigorosamente por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró obteniendo 200 mg (57%) del compuesto 30 como cristales blancos con un p.f. de 114-116°C.

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl_3) ν : 3113 (NH), 1736 (CO_2Et), 1645 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} .

EM, m/z (%); 489 (M^+ , 8), 120 (100).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.4(t, 3H, CH_3 , $J=7.11$ Hz), 2.4(s, 3H, CH_3), 3.3 (t, 2H, CH_2I , $J=6.9$ Hz), 4.39 (t, 2H, CH_2N , $J=6.9$ Hz), 4.4 (c, 2H, CH_2 , $J=7.11$ Hz), 6.1(dd, 1H, H_4 , pirrol, $J_{4-5}=2.7$ Hz, $J_{4-3}=3.9$ Hz), 6.5(dd, 1H, H_3 , pirrol, $J_{3-5}=1.7$ Hz, $J_{3-4}=3.9$ Hz), 6.8 (dd, 1H, H_5 , pirrol, $J_{5-3}=1.7$ Hz, $J_{5-4}=2.7$ Hz), 7.3 (X_2 , 2H, arom), 7.86 (A_2 , 2H, arom).

Preparación de 1-etoxicarboxilato-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol 31.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una solución 0.02 M de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.1632 mL, 0.6132 mol, 3 equivalentes) en tolueno degasificado (30.66 mL) y AIBN (40.22 mg, 1.2 equiv.). Esta solución se adicionó a través de una bomba de inyección (4h, tiempo de adición) a un matraz equipado con un condensador, agitación magnética, atmósfera de argón y calor, con una solución 0.02 M de la tosilhidrazona del 1-(2-yodoetil)-2-etoxalilpirrol 30 (100 mg-0.02045mmol) en tolueno degasificado (10.22 mL), la cual se calentó a 80°C por 6 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo de reacción se lavó con hexano (5x10 mL), se extrajo el compuesto 31 con 10 mL de acetonitrilo, la fase polar se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice; obteniendo 2 mg (6%) del compuesto ciclado como un sólido amarillo. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 1730 (CO₂Et) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 179 (M⁺, 30), 69 (100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ; 1.2(t, 3H, CH₃, J=7.12Hz), 2.8(m, 2H, CH₂), 3.95(m, 2H, CH₂N), 4.1(t, 1H, CH), 4.18(c, 2H, CH₂CO₂, J= 7.12 Hz), 5.9 (dd, 1H, H₅, pirrol, J_{5,3}= 1.2, J_{5,4}= 2.3 Hz), 6.2(dd, 1H, H₄, pirrol, J_{4,5}= 2.3 Hz, J_{4,3}= 3.8 Hz), 6.6 (dd, 1H, H₃, pirrol, J_{3,5}= 1.2Hz, J_{3,4}= 3.8 Hz).

Preparación de 1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-1-tosilhidrazonil-3H-pirrol[1,2-a]pirrol 38.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una solución 0.02 M de n-Bu₃SnH (0.11 mL, 2 equivalentes) en tolueno degasificado (20.45 mL) y AIBN (33.53 mg, 1.2 equivalentes). Esta solución se adicionó a través de una bomba de inyección (4 h, tiempo de adición) a un matraz equipado de un condensador, agitación magnética, atmósfera de argón y calor, con una solución 0.02 M de la tosilhidrazona del 1-(2-yodoetil)-2-etoxalilpirrol **30** (100 mg, 0.02045 mmol) en tolueno degasificado (10.22 mL). Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se lavó con hexano (5x10 mL), extrayendo con 10 mL de acetonitrilo, la fase polar se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice; obteniendo 8.5mg (12%) del compuesto ciclado como un sólido amarillo. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 3521 (NH), 3231 (NHNH), 1730.9 (CO₂Et) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 363 (M⁺), 290 (100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ; 1.2 (t, 3H, CH₃, J= 7.15 Hz), 1.8 (m, 2H, CH₂), 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.8 (m, 2H, CH₂), 4.18 (m, 2H, CH₂), 6.0 (m, 1H, H₃, pirrol), 6.1 (dd, 1H, H₄, pirrol, J_{4,5}= 2.6 Hz, J_{4,3}= 3.6 Hz), 6.5 (dd, 1H, H₅, pirrol, J_{5,3}= 1.66 Hz, J_{5,4}= 2.6 Hz), 7.3 (X₂, 2H, arom.), 7.8 (A₂, 2H, arom)

Preparación N-(triisopropilsilil)pirrol 43.

En un matraz de una boca provisto de un embudo de adición, agitación magnética, atmósfera de argón, se colocó pirrol (14.5 mL, 200 mmol) e hidruro de sodio (60% aceite) (10 g, 200 mmol) en THF anhidro (200 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 1 h. Pasado este tiempo se adicionó cloruro de triisopropilsilicio (44 mL, 200mmol)

bajando la temperatura hasta -5°C . Terminada la adición se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 h mas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en H_2O (200 mL), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El líquido residual se destiló a presión reducida (11 mmHg - 125°C .); obteniéndose 40 g (87%) del compuesto **43** como un líquido incoloro aceitoso. El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl_3) ν ; 2949 (CH_3), 2894 (CH), 1465 (SiCH) cm^{-1} .

EM, m/z (%); 223 (M^+ , 66), 180 (100).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 1.0(d, 18H, CH_3 , $J=7.16\text{ Hz}$), 1.4 (sept, 3H, CH, $J= 6.82\text{ Hz}$), 6.3(t, 2H, $\text{H}_{3,4}$, pirrol), 6.8 (t, 2H, $\text{H}_{2,5}$, pirrol).

Preparación de 3-formilpirrol **45**.

En un matraz de una boca provisto de un embudo de adición y agitación magnética, se colocó una solución de N-(trisisopropilsilil)pirrol (10 g, 44.8 mmol) en 8 mL de CH_2Cl_2 anhidro y enfriado a 0°C . Posteriormente se adició rápidamente con agitación vigorosa el reactivo de Vilsmeier-Haack que fue preparado de la siguiente manera. A una solución de DMF (4 mL) en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL), se le adició lentamente una solución de cloruro de oxálico (4.12 mL, 5.98 g, 47.24 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 mL), a través de un embudo de adición, se agitó por 30 minutos. Una vez adicionado el reactivo de Vilsmeier-Haack la mezcla de reacción fue calentada a reflujo (40°C) por 30 minutos, pasado este tiempo se enfrió a 0°C precipitando la sal de iminio, la cual se filtró bajo atmósfera de nitrógeno anhidra (higroscópica), el filtrado se lavó varias veces con eter anhidro; obteniendo 7.09 g (100%) del compuesto **44** como un polvo blanco con un rendimiento casi cuantitativo.

La sal de iminio **44** (2.10 g, 13.2 mmol) se hidrolizó con una solución de hidróxido de sodio al 5% (200 mL), agitándola vigorosamente por 4 h a temperatura ambiente. El 3-formilpirrol se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice, usando como eluyente Hexano-Acetato de etilo (3:1); obteniendo 870 mg (69%) del 3-formilpirrol, el cual presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl_3) ν ; 3469 (NH), 1669 (CHO) cm^{-1} .

EM, m/z (%); 95 (M^+ , 100).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ; 6.7 (dd, 1H, H_4 , pirrol, $J_{4,2}=1.6\text{ Hz}$, $J_{4,5}=2.6\text{ Hz}$), 6.8 (dd, 1H, H_5 , pirrol, $J_{5,4}=2.6\text{ Hz}$), 7.4 (dd, 1H, pirrol, H_2 , pirrol, $J_{2,4}= 1.6\text{ Hz}$), 9.8 (s, 1H, CHO).

Preparación de 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol **39**.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y a temperatura ambiente se colocó una solución de 3-formilpirrol (250 mg, 2.6 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL), a esta se le adicionó acrilato de etilo (780 mg, 7.8 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (40% wt. en H₂O) gota a gota hasta que viró la reacción de amarillo a café y se dejó agitando por 30 min. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida sin calentar, se percoló en columna de sílice, usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1:1), obteniendo 490 mg (97%) como un aceite amarillo del compuesto 1-(2-carbetoxietil)-3-formilpirrol, el cual presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 1732.7 (CO₂Et), 1670.6 (CHO) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 195 (M⁺,100).

RMN ¹H (CDCl₃) δ; 1.2 (t, 3H, CH₃, J= 7.15 Hz), 2.7 (t, 2H, CH₂, J= 6.58 Hz), 4.1 (c, 2H, OCH₂, J=7.15 Hz), 4.2 (t, 2H, CH₂, J=6.58 Hz), 6.6 (dd, 1H, H₄, pirrol, J_{4,2}=1.66 Hz, J_{4,5}=2.6Hz), 6.7 (dd, 1H, H₅, pirrol, J_{5,4}= 2.6 Hz), 7.3 (dd, 1H, H₂, pirrol, J_{2,4}=1.66 Hz), 9.7 (s, 1H, CHO).

Preparación de la tosilhidrazona de 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol 40.

En un matraz de una boca provisto de un condensador, agitación magnética y calor se colocó una solución del 1-(2-carbetoxietil)-3-formilpirrol (39) (820 mg, 4.20 mmol) en 40 ml de MeOH con p-toluensulfonilhidrazida (939 mg, 5.04 mmol, 1.2 equiv.) usando como catalizador una gota de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (65°C) por 7 h. Después de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo 1.25g (82%) de 40 como mezcla de isómeros, siendo un sólido amarillo. Este presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl₃) v; 3287 (NH), 1732 (CO₂Et) cm⁻¹.

EM, m/z (%); 363 (M⁺,48), 208 (100)

RMN ¹H (CDCl₃) δ; P₁ 1.2 (t, 3H, CH₃, J=7.15 Hz), P₂ (t, 3H, CH₃, J=7.15 Hz), 2.4 (s, 3H, CH₃), P₁ 2.7 (t, 2H, CH₂, J=6.78 Hz), P₂ (t, 2H, CH₂, J=6.78 Hz), P₁ 4.1 (c, 2H, OCH₂, J=7.16 Hz), P₂ 4.13 (c, 2H, OCH₂, J=7.16 Hz), P₁ 4.1 (t, 2H, CH₂N, J=6.58 Hz), P₂ 4.22 (t, 2H, CH₂N, J=6.58 Hz), P₂ 6.3 (ddd, 1H, pirrol, H₄, J_{4,2}=1.8 Hz, J_{4,5}=2.7 Hz), P₁ 6.4 (dd, 1H, pirrol, H₄, J_{4,2}=1.8 Hz, J_{4,5}=2.7 Hz), P₁ 6.6 (dd, 1H, pirrol, H₅, J_{5,4}=2.5 Hz), P₂ 6.7 (dd, 1H, pirrol, H₅, J_{5,4}=2.5 Hz), P₁ 6.9 (dd, 1H, pirrol, H₂, J_{2,4}=1.8 Hz), P₂ 7.1 (dd, 1H, pirrol, H₂, J_{2,4}=1.8 Hz), 7.5 (X₂, 2H, arom.), 7.75(dd, 1H,HC=N), 7.8 (A₂, 2H, arom.)

Preparación de tosilhidrazona del ácido 3-(3-formil-1-pirrolil) propiónico 41.

En un matraz de una boca a temperatura ambiente se llevó a cabo la hidrólisis de la tosilhidrazona del 1-(2-carboetoxietil)-3-formilpirrol (1.2 g, 3.3 mmol) con hidróxido de sodio al 10% en peso, agitándola vigorosamente por 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase acuosa se aciduló a un pH de 3, posteriormente se extrajo con acetato de etilo concentrando la fase orgánica, obteniendo un sólido blanco 707 mg (64%), el cual presentó las siguientes características espectroscópicas.

IR (CHCl_3) v; 3535 (ancha, CO_2H), 3204 (NH), 1719 (CO_2H) cm^{-1} .

EM, m/z (%); 335 (M^+ , 11), 91 (100).

^1H RMN (DMSO) δ : 2.3 (s, 3H, CH_3), 2.6 (t, 2H, CH_2 , $J=6.75$ Hz), 4.0 (t, 2H, CH_2N , $J=6.75$ Hz), 6.1 (dd, 1H, pirrol, H_4 , $J_{4,2}=1.7$ Hz, $J_{4,5}=2.5$ Hz), 6.7 (dd, 1H, pirrol, H_5 , $J_{5,4}=2.5$ Hz), 7.0 (dd, 1H, pirrol, H_2 , $J_{2,4}=1.7$ Hz), 7.3 (X_2 , 2H, arom), 7.62 (dd, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7.7 (A_2 , 2H, arom), 10.7 (s, 1H, COOH).

Preparación de la tosilhidrazona del 3-(3-formil-1-pirrolil) propionato de fenilselenio 42.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se colocó una solución del ácido 3-(3-formil-1-pirrolil) propiónico 41 (670 mg, 2.0 mmol) en 8 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se le adicionó Et_3N (0.2782 mL, 2.0 mmol) en 2.68 mL de CH_2Cl_2 anhidro, agitando vigorosamente por 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se evaporó el disolvente obteniendo un aceite café, al cual se le adicionó THF anhidro (7.38 mL). Esta solución se adicionó a través de una canula a un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón con THF anhidro (9.24 mL), cloruro de fenilselenio (536 mg, 1.4 equiv.) y Bu_3P (0.6976 mL, 1.4 equivalentes), agitando vigorosamente por 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida sin calentar. El producto crudo de reacción se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

Preparación del 5-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-ona (2,3-dihidro danaidona) 46.

En un matraz de una boca provisto de un condensador, agitador magnético, atmósfera de argón y calor se colocó una solución 0.02 M de tosilhidrazona del 3-(3-formil-1-pirrolil) propionato de fenilselenio 42 (150 mg, 0.317 mmol) en tolueno degasificado (15.85 mL), la cual se adicionó lentamente (a través de una bomba de inyección) por un periodo de 4h a una solución 0.02 M de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (184.49 mg, 0.1705 mL, 0.6340 mmol) en tolueno (31.71 mL) y AIBN (10.40 mg,

0.2 equivalentes), se calentó a 80°C por 12h, tiempo en que desapareció la materia prima, se evaporó el disolvente y se mando analizar usando la espectrometría de masas acoplada a gases, obteniendo los siguientes resultados.

IR (CHCl₃) v; 1677 (C=O), 1651.0 (C=C) cm⁻¹.
EM m/z (%); 137 (M⁺, 4), 69 (100).

BIBLIOGRAFIA

- ¹ The alkaloids, Ed by Arnold Brossi, Vol. XXV, Academic Press, pag. 20-39.
pyrrolizidina alkaloid pag. 21-31
- ² *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 8 pag. 2-24.
- ³ Meinwald J. and Meinwald, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1305-1309.
- ⁴ Carpio, H.; Galeazzi E.; Greenhouse, R.; Guzmán, A.; Velarde, E.; Antonio, Y.; Franco, F.; Leon, A.; Pérez, V.; Salas, R. y Valdés, D. *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 2295-2312.
- ⁵ Méndez, J. M., Flores, B., Leon, F., Martínez, M.E., Vázquez, A., García, G.A., Salmón, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 40099-4102.
- ⁶ Ozaki, S., Mitoh, S. y Ohmori H.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, 44, 2020-2024.
- ⁷ Aboutayab, K., Caddick, S., Jenkis, K., Joshi, S., Khan, S., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11329-11340.
- ⁸ Caddick, S., Joshi, S., *Synlett*, **1992**, 805.
- ⁹ Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417-488.
- ¹⁰ Kosugi, M., Kurino, K., Takayama, K., Migata, T.; *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 56, C11.
- ¹¹ Grignon, J., Pereyre, M., *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 61, C33.
- ¹² Dennis P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 489-1042.
- ¹³ Minisci, F., Vismara, E y Fontana, F; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5224-5227.
- ¹⁴ Minisci, F. Caronna, T.; Cecere, M.; Galli, R.; Malatesta, V. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 5609.
- ¹⁵ Minisci, F., Vismara, E y Fontana, F; *Heterocycles*, **1989**, 28, 489.
- ¹⁶ Barton, D. H., Garcia, B., Togo H., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1327.
- ¹⁷ Murphy, J. A. y Sherburn, M. S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 131, 1625-1628.
- ¹⁸ Snider, B. B.; Buckman, B.O. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6969.

-
- ¹⁹ Citterio, A.;Sebastiano, R.; Marion, A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5328.
- ²⁰ Sinder, B. B., Kown, T., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4786.
- ²¹ Bownam, W. R.; Heamey, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 10119.
- ²² Dixon, W. T.; Norman, R. O. C.; Buley, A. L. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3625.
- ²³ Bertilsson, B. M.; Gustafsson, B.; Kuhn, I.; Torsell, K. *Acta Chem.Scand.*, **1970**, 24, 3590.
- ²⁴ Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5224.
- ²⁵ Grieco, P. A.; Yokoyam, Y. M.; Williams, E. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43,1283.
- ²⁶ Batty, D. And Crich, D. *Synthesis*, **1990**, 273.
- ²⁷ Sunggak, K.; Cho, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9882-9883
- ²⁸ Takano,S.;Suzuki, M.; Ogasawara, K. *Heterocycles*, **1994**, 37, 149.
- ²⁹ Corey, E. J.; Pyne, S. G.*Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24,2821.
- ³⁰ Fallis, A. G.; Sturino, C. F. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6514.
- ³⁰ Fallis, A. G.; Sturino, C. F. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6514.
- ³¹ Sunggak, K., Jin, R.C., *Synlett*, **1992**, 629-630.
- ³² Josey, A.D.; Jenner, E. L. *J. Org. Chem.*, **1963**, 27, 2466-2470.
- ³³ Molander, G., A., and Harris, C. R.; *Journal Organic Chemistry*, **1997**, 52, 2949-2956.
- ³⁴ Lange, G. L. And Gottardo, C., *Synthetic Comm.*, **1990**, 20, 1473-1479.
- ³⁵ Bray, B.L; Mathies, P.H; Naef, R; Solas, D. R; Tidwell, T.T; Artis, D. R and Muchowski, J.M. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6317-6328.