

Obtención de pirroles 1,3-disustituidos a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos

MARIA ELENA MARGARITA JUAREZ, FERNANDO LEON,
BLAS FLORES Y JOSE MANUEL MENDEZ*

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria
04510 México, D.F.

JUÁREZ, MA. E.M.; F. LEÓN; B. FLORES y J.M. MÉNDEZ, 1994. Obtención de pirroles 1,3-disustituidos a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos. *An. Esc. nac. Cienc. biol., Méx.* **39**: 79-86.

RESUMEN: Se describe un método corto para obtener succinaldehídos monosustituidos y pirroles 1,3-disustituidos, a partir de alcoholes alílicos.

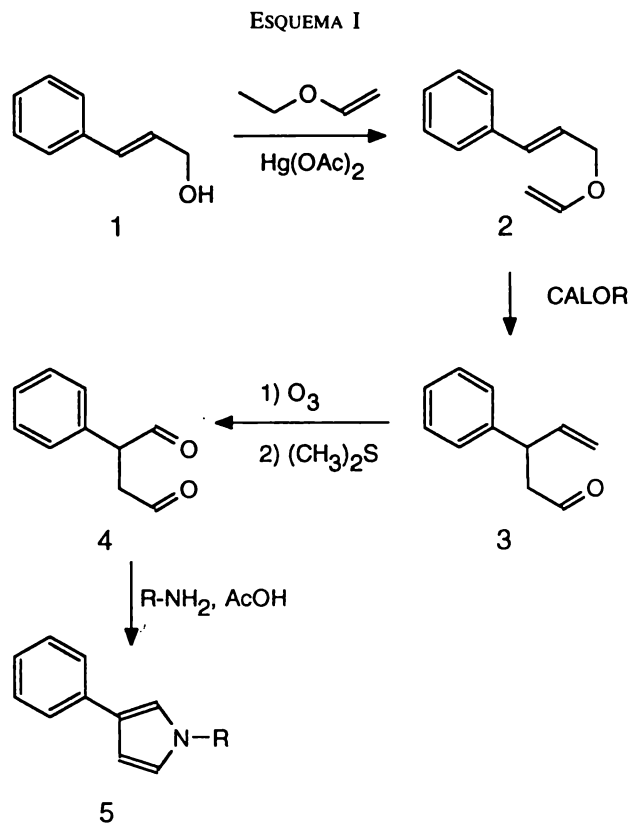
INTRODUCCIÓN

Los pirroles sustituidos en la posición 3 ó los 1,3-disustituidos, son de importancia, ya que algunos de ellos son productos con actividad biológica o bien productos naturales.¹ El principal problema para su obtención a partir del pirrol mismo, radica en el hecho de que el pirrol presenta reacciones de sustitución electrofílica en las que éste da predominantemente el producto de sustitución en la posición α (o 2) con la mayoría de reactivos electrofílicos, por lo que es difícil poder obtenerlos por este método. Por esta razón la síntesis de estos compuestos se ha convertido en el objetivo de numerosas investigaciones.¹

Uno de los métodos más sencillos para obtener pirroles es la síntesis de Paal-Knorr,² que consiste en la reacción entre un compuesto 1,4-dicarbonílico y amoníaco (o bien una amina primaria); así, cualquier método nuevo para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, es útil porque permite obtener los pirroles correspondientes.

En el presente trabajo se describe una nueva ruta sintética (esquema I), para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, como precursores en la preparación de pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos. Además, se evalúa la versatilidad del método sintético, obteniendo diferentes tipos de pirroles.

*Autor a quien debe dirigirse toda correspondencia.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Obtención del alcohol cinámico, 1

Este compuesto se preparó por reducción del cinamaldehído con NaBH₄, en CH₃OH,³ con un rendimiento del 92%, y fue caracterizado por espectroscopía de I.R. y de RMN-¹H.

Obtención del éter cinamilvinílico, 2

Se intentó prepararlo de acuerdo al método descrito por Watanabe,⁴ sin embargo, su procedimiento y resultados no fueron reproducibles, por lo cual se tuvo que estudiar esta reacción. En la técnica descrita por Watanabe se establece calentar a reflujo la mezcla de reacción (alcohol cinámico (1) en etilvinil éter), durante 10 horas, adicionando acetato de mercurio cada dos horas, y continuar el calentamiento por 12 horas. Al término de este tiempo, se adiciona a la mezcla de reacción 0.25 ml de AcOH glacial, y se agita por tres horas. El producto 2 se aísla por extracción con hexano, para obtener un rendimiento reportado por ellos del 70%. Sin embargo, al tratar de reproducir esta técnica, se obtuvieron rendimientos muy bajos (9.6%). Por lo que se decidió estudiar la reacción de transesterificación.

La variable modificada fue el tiempo de calentamiento a reflujo, manteniendo constante la adición del acetato de mercurio cada dos horas. Se estudió el avance de la reacción, determinando por cromatografía de gas-líquido el tiempo en que se llega al máximo del producto **2**. La tabla 1 muestra la cantidad de producto formado a diferentes tiempos, y, como se puede observar, la concentración del producto se maximiza a las nueve horas de calentamiento a reflujo (96% del compuesto **2**, por cromatografía). El compuesto **2**, se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose un rendimiento del 50% que se caracterizó por I.R. y RMN-¹H.

TABLA I. Efecto del tiempo de calentamiento.

Tiempo de calentamiento (horas)	% de 2 (cromatografía gas-líquido)
2	52
4	78
6	89
8	92
9	96

Obtención del 3-fenil-4-pental, **3**

La transposición de Claisen se efectuó según el procedimiento descrito por Dauben,⁵ que informa temperaturas de 150 a 300°C, y tiempos de calentamiento de tres a cuatro horas. Ante esto, se decidió estudiar el efecto de la temperatura en la reacción (tabla II), así como el efecto del tiempo de calentamiento de la misma (tabla III). Como se puede ver en ambas tablas, los rendimientos más altos se obtuvieron calentando a una temperatura de 200°C durante cuatro horas. El compuesto **3**, se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose bajo dichas condiciones un rendimiento del 80%. El producto se caracterizó por I.R. y RMN-¹H.

TABLA II. Efecto de la temperatura en la transposición de Claisen.

Temperatura (°C)	Tiempo de calentamiento (horas)	Rendimiento (%) compuesto 3
150	4	74.0
200	4	75.3
250	4	Productos de descomposición

Obtención del fenilsuccinaldehído **4** y de los pirroles **5**

El compuesto **3** se hizo reaccionar con O₃ a -78°C, de acuerdo a lo descrito por Bailey;⁶ posteriormente, el ozónido formado se trató con Me₂S a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, para formar el compuesto **4**, el cual se observó por cromatografía

en capa fina. Este compuesto no se aisló, sino que se trató con la amina correspondiente en presencia de ácido acético para formar los pirroles **5**, mostrados en el esquema II.

En todos los casos, los pirroles se aislaron y purificaron por cromatografía en columna, obteniéndose los rendimientos indicados en la tabla IV.

TABLA III. Efecto del tiempo de calentamiento en la transposición de Claisen.

Tiempo de calentamiento (horas)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) compuesto 3
3	200	61
4	200	80
5	200	68

ESQUEMA II

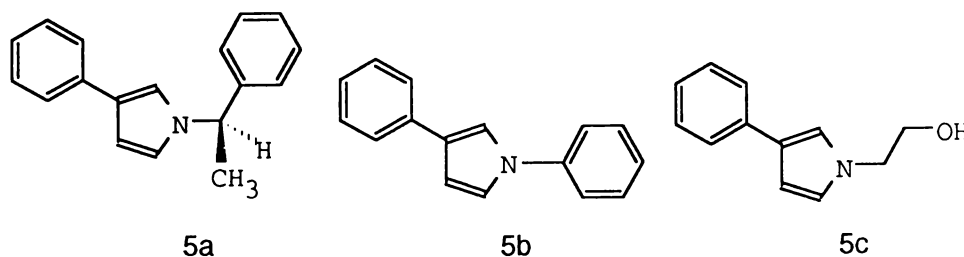


TABLA IV. Pirroles obtenidos.

Amina utilizada	Pirrol	Rendimiento (%)
(R)-metilbencilamina	5a	46
anilina	5b	40
etanolamina	5c	30

PARTE EXPERIMENTAL

Obtención del alcohol cinámico, **1**

En un matraz esférico de 100 ml, se colocaron 24.8 ml (26 g, 196 mmol) de cinamaldehído, se adicionaron 50 ml de metanol seco, y en agitación magnética vigorosa, se adicionaron 2.5 g (65.43 mmol) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones. Al finalizar la adición, se agitó la solución por una hora a temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (cinamaldehído, $R_f=0.53$, alcohol cinámico, $R_f=0.32$, eluyente hexano/acetato de etilo 80/20, revelador I_2 , placas de sílica gel). Al finalizar la agitación, se adicionó a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de sodio,

y la solución se lavó con éter (3×50 ml c/u). La fase orgánica así obtenida se lavó con agua destilada hasta tener un pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo (31 g), se purificó por destilación al alto vacío (utilizando un equipo Kugelrohr), obteniéndose 24.36 g (182 mmol, 92.6%) del alcohol cinamílico.

I.R. (película, KBr, cm^{-1}): señales características 3330 (-OH), 1654.

RMN- ^1H : (CDCl_3 , δ , ppm): 2.85 (señal ancha, 1H, desaparece al adicionar D_2O , -OH); 4.20 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$, - CH_2 -); 6.10-6.80 (m, 2H, -CH=CH-); 7.10-7.35 (m, 5H, protones del fenilo).

Obtención del éter cinamilvinílico, 2

En un matraz de fondo redondo, con dos bocas esmeriladas 24/40, se colocaron 2.56 g (19.14 mmol) de alcohol cinamílico, **1**, y 200 ml (150.8 g, 29 mmol) de etilvinil éter, y se adicionaron 0.56 g de acetato de mercurio. La solución se calentó a reflujo, y cada dos horas se adicionó la misma cantidad de acetato de mercurio. Bajo estas condiciones, se continuó el calentamiento a reflujo, por ocho horas. Al finalizar el tiempo de calentamiento, se enfrió la mezcla de reacción, y se adicionaron 0.25 ml de AcOH glacial. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Al término de la agitación se adicionó hexano para diluir al doble del volumen inicial y se agregaron 50 ml de KOH al 5%, se separaron las fases y la acuosa se lavó con hexano (3 porciones de 50 ml c/u). Los extractos orgánicos se colectaron, se secaron con K_2CO_3 anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 4.5 g de producto crudo. El compuesto **2**, se purificó por cromatografía en columna, utilizando Florisil de 100 a 200 mesh como soporte, y hexano como eluyente, obteniéndose 1.5 g del compuesto **2** puro.

I.R. (película, KBr, cm^{-1}): señales características 1636 (R-CH=CH-R) y 1625 (R-CH=CH $_2$).

RMN- ^1H : (CDCl_3 , δ , ppm): 3.90-4.30 (m, 4H, - CH_2 -O-CH=CH $_2$); 6.00-6.65 (m, 3H, Ph-CH=CH-O-CH=); 7.10-7.30 (m, 5H, protones del fenilo).

Obtención del 3-fenil-4-pental, 3

En una ampollita de pared gruesa, se colocaron 0.3115 g (1.95 mmol) del compuesto **2**, y se adicionaron 3.15 ml de *trans*-decalina como disolvente. Se selló la ampollita, y se calentó durante cuatro horas a 200°C en horno de Carius. (El compuesto **3** presentó, por cromatografía en capa fina, un $R_f=0.53$, mientras que el compuesto **2**, presentó un $R_f=0.76$, hexano/acetato de etilo 80/20, revelador I_2). El compuesto **3** se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 0.2434 g (1.94 mmol, 80%).

I.R. (película, KBr, cm^{-1}): señales características 1720 (carbonilo del -CH=O), 1625 (-CH=CH $_2$).

RMN- ^1H : (CDCl_3 , δ , ppm): 2.70 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$, 2H, - CH_2 -CH=O); 3.85 (m, 1H, Ph-C(R) $_2$ -H); 4.80-5.10 (m, 2H, -CH=CH $_2$); 5.70-6.10 (m, 1H, -CH=CH $_2$); 7.15 (m, 5H, protones del fenilo); 9.65 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H, -CH=O).

Obtención del fenilsuccinaldehído, 4

En un frasco lavador de gases, se colocaron 0.8484 g del compuesto **3**, disueltos en 20 ml de una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80/20. La temperatura de la mezcla de reacción se disminuyó a -78°C , y a esta temperatura se pasó una corriente de O_3 hasta que la solución tomó un ligero color azul. El exceso de ozono se eliminó pasando una corriente de N_2 . La mezcla de reacción se colocó en un matraz esférico de 100 ml con dos bocas esmeriladas 14/23, y en atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0.45 ml (6.24 mmol) de sulfuro de dimetilo, a temperatura ambiente y en agitación magnética vigorosa. La formación del compuesto **4**, se determinó por cromatografía en capa fina ($R_f=0.23$, eluyente hexano/AcOEt 80/20, revelador I_2). Este producto, sin purificación posterior, se sometió a la reacción de formación de los pirroles correspondientes.

Formación de los pirroles 5. Método de Paal-Knorr

La formación de los pirroles correspondientes se llevó a cabo, en todos los casos, de la siguiente manera:

Ya formado el compuesto **4**, de la manera descrita previamente, se hizo reaccionar con la amina primaria correspondiente en presencia de ácido acético glacial como catalizador, bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación magnética vigorosa y a temperatura ambiente. En todos los casos, el tiempo de reacción fue de 12 horas. Al término de este tiempo, se eliminaron los disolventes a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando alúmina básica como soporte, y diferentes condiciones de elución según fue requerido.

Obtención del 1-[(R)-1-feniletil]-3-fenilpirrol, 5a

Se utilizaron 0.8484 g (5.23 mmol) del compuesto **3**, y se sometió al procedimiento descrito con anterioridad. Formado el compuesto **4**, se adicionaron 0.67 ml (0.63 g, 5.2 mmol) de (R)-(+)- α -metilbencilamina [α]= $+38^\circ$. Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (eluyente hexano 100%), y se obtuvo con un rendimiento del 46% (en base al compuesto **3**). Este compuesto mostró actividad óptica: [α]= -25.9° . (19.3 mg/10 ml de CHCl_3).

I.R. (película, KBr , cm^{-1}): señales características 3028, 2978, 1604, 751, 684.

RMN- ^1H : (δ (ppm), TMS como referencia interna, CDCl_3): 1.65-1.85 (3H, d, CH_3), 5.00-5.35 (1H, q, H unido al centro quiral), 6.45 (1H, dd, $J_{\text{H}_4,\text{H}_2}=1.50$ Hz, $J_{\text{H}_4,\text{H}_5}=3.0$ Hz, H en C-4 del pirrol); 6.65 (1H, dd, $J_{\text{H}_2,\text{H}_5}=1.50$ Hz, $J_{\text{H}_4,\text{H}_5}=3.0$ Hz, H en C-5 del pirrol); 7.00 (1H, dd, $J_{\text{H}_2,\text{H}_4}=1.50$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_5}=1.50$ Hz, H en C-2 del pirrol) 7.10-7.60 (10H, m, protones de los dos anillos aromáticos).

Obtención del 1,3-difenilpirrol, 5b

Se utilizaron 0.9639 g (6.02 mmol) del compuesto **3**, y se sometieron al procedimiento descrito con anterioridad. Ya formado el compuesto **4**, se adicionaron 0.70 ml (0.67 g, 7.24 mmol) de anilina. Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (elu-

yente hexano/acetato de etilo, 98/2), y se obtuvo con un rendimiento del 40% (en base al compuesto **3**).

I.R. (película, KBr, cm^{-1}): señales características 1590, 737, 681.

RMN- ^1H . (δ (ppm), TMS como referencia interna, CDCl_3): 6.55 (1H, dd, $J_{\text{H4,H5}}=3.0$ Hz, $J_{\text{H4,H2}}=1.50$ Hz, H en C-4 del pirrol); 6.95-7.05 (1H, dd, $J_{\text{H2,H5}}=1.50$ Hz, $J_{\text{H4,H5}}=3.0$ Hz, H en C-5 del pirrol); 7.10-7.25 (1H, dd, $J_{\text{H2,H4}}=1.50$ Hz, $J_{\text{H2,H5}}=1.50$ Hz, H en C-2 del pirrol) 7.1-7.6 (10H, m, protones de los dos anillos aromáticos).

Obtención del 3-fenil-1-(1-hidroxietil)pirrol, **5c**

Se utilizaron 1.0355 g (6.47 mmol) del compuesto **3** y éste se sometió al procedimiento descrito con anterioridad. Formado el compuesto **4**, se adicionaron 0.50 ml (0.47 g, 7.76 mmol) de etanolamina. El compuesto se purificó por cromatografía flash (eluyente, hexano/acetato de etilo, 90/10), y se obtuvo un rendimiento del 30% (en base al compuesto **3**).

I.R. (película, KBr, cm^{-1}): señales características 3400 (-OH), 1600, 750, 690.

RMN- ^1H . (δ (ppm), TMS como referencia interna, CDCl_3): 2.70 (1H, señal ancha, ^1H del OH); 3.95 (2H, t, metileno unido al N del pirrol); 4.10 (2H, t, metileno unido al O); 6.55 (1H, dd, $J_{\text{H4,H2}}=1.50$ Hz, $J_{\text{H4,H5}}=3.0$ Hz, H en C-4 del pirrol); 6.85 (1H, dd, $J_{\text{H2,H5}}=1.50$ Hz, $J_{\text{H4,H5}}=3.0$ Hz, H en C-5 del pirrol); 7.15 (1H, dd, $J_{\text{H2,H4}}=1.50$ Hz, $J_{\text{H2,H5}}=1.50$ Hz, H en C-2 del pirrol) 7.20-7.70 (5H, m, protones del fenilo).

CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva ruta sintética, corta, para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, como precursores en la preparación de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos. Los rendimientos globales para obtener los pirroles correspondientes se encuentran resumidos en la tabla V.

TABLA V. Rendimientos globales.

Pirrol	Rendimiento global a partir de cinamaldehído, 1 (%):
5a	17
5b	15
5c	11

Tabla V.

En la actualidad se estudia la versatilidad de la ruta sintética, al utilizar como materias primas alcoholes α,β -insaturados alifáticos, en particular el alcohol crotonílico, y de esta manera obtener pirroles sustituidos en la posición 3 con un grupo alquilo, en este caso con un metilo.

SUMMARY

An efficient and useful method to prepare α -substituted succinaldehydes and 1,3-disubstituted pyrroles from allylic alcohols is described.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los químicos Patricia Elizalde, por las determinaciones de pureza por cromatografía gas-líquido, Alejandrina Acosta y Rubén Gaviño, por la determinación de los espectros de RMN-¹H. Trabajo realizado con apoyo del Proyecto DGAPA-UNAM IN-207791.

REFERENCIAS

1. BRAY, B.L.; MATHIES, P.H.; NAEF, R.; SOLAS, D.R.; TIDWELL, T.T.; ARTIS, D.R.; MUCHOWSKI, J.M., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**: 6317-6328, y referencias citadas ahí.
2. (a) ACHESON, R.M., *Química Heterocíclica*, Publicaciones Cultural, México, 1981, pp. 119-121.
(b) PAQUETTE, L.A., *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Limusa, México, 1987, pp. 119-120.
(c) GILCHRIST, T.L., *Heterocyclic Chemistry*, Pitman Pub. London, 1985, pp. 128-130.
(d) NEWKOME, G.R.; PAUDLER, W.W., *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1982, p. 18.
(f) KATRITZKY, A.R.; REES C.W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, England, 1984, Vol. 4 part. 3, pp. 329-330.
3. CHAIKIN, S.W.; BROWN, W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**: 122-125.
4. WATANABE, W.H.; CONLON, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**: 2828-2833.
5. DAUBEN, W.G.; DIETSCH, T.J., *J. Org. Chem.*, 1972, **37**: 1212-1216.
6. BAILEY, P.S., *Ozonization in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1982, Vol. 2, p. 385.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para su publicación en julio de 1993.