



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

**“SÍNTESIS Y EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL GRUPO
AMINO DEL 1-(*p*-AMINOFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN
EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA:

I.Q. ANTONIA DEL ROCÍO LÓPEZ GUEMEZ

DIRECTORES:

15 DR. LUIS FERNANDO ROA DE LA FUENTE

DRA. DORA MARÍA FRÍAS MÁRQUEZ

CUNDUACÁN, TABASCO

FEBRERO DE 2015



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS
Dirección



19 de enero de 2015

Ing. Antonia del Rocío López Guemez
Pasante del Maestría en Ciencias
Con orientación en: Química Orgánica
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"Síntesis y exploración de la reactividad del grupo amino del 1-(p-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol"**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en: Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente.

Dr. Gerardo Delgadillo Piñón
Director

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

DIRECCIÓN.

C.c.p.- Archivo
Dr'GDP/Dr'GBG/emt

Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD PARA LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km. 1, Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco
Tel/Fax (914)3360928, (993)3581500 Ext. 6702

CARTA AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada **"Síntesis y exploración de la reactividad del grupo amino del 1-(p-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol"**, de la cual soy autor titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada será única y exclusivamente para la difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con la que la Universidad tenga Relación Institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis antes mencionada y para los fines estipulado en este documento.

Se firma la presente autorización en la Ciudad de Cunduacán, Tabasco a los **3** días del mes de **Febrero** del año **2015**.

AUTORIZO



Antonia del Rocío López Guemez

4 El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Investigación de Química Orgánica de la División Académica de Ciencias Básicas y en el laboratorio de Química Básica de la División Académica de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de los Doctores Luis Fernando Roa de la Fuente y Dora María Frías Márquez. La caracterización espectroscópica de RMN (400 MHz) se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) bajo el apoyo del Dr. David Miguel Aparicio Solano; así también la adquisición y caracterización espectroscópica de RMN (500 MHz) se le agradece a la Dra. María Concepción Lozada García (q.e.p.d.) de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), los espectros de IR se realizaron en el laboratorio de Análisis y Caracterización de la División Académica de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), así mismo se contó con el apoyo de los proyectos PFI- UJAT-2013-IB-14 y PFI-UJAT-2013-IB-13, además del programa Beca Tesis 2014.

**“Encomiéndate a Dios de todo corazón,
que muchas veces suele llover sus misericordias
en el tiempo que están más secas las esperanzas”**

Miguel de Cervantes Saavedra

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Dedicatoria

A Dios por permitirme concluir este proyecto, por darme todos los medios necesarios para lograrlo, por hacerme una mujer fuerte después de la adversidad y por todas las bendiciones que este proyecto dejó en mí.

A mi pequeña hija Sofía Guadalupe por su incomparable amor que me mantuvo de pie, sacrificar nuestro tiempo no fue fácil pero su sonrisa siempre fue razón de perseverancia para concluir este proyecto.

A mi esposo José Antonio por su gigantesco apoyo y amor, por su paciencia, por aconsejarme firmemente en los momentos que más lo necesité, gracias por ser un excelente esposo. ¡Hemos logrado esta meta!

A mis padres Crispín y Martina por ser mis guías, por sus sabios consejos, por todo el apoyo que me han brindado, gracias por su amor incondicional.

A mis hermanos Norma Alicia, Néstor de Jesús y Miguel Ángel por el apoyo, cariño y comprensión que siempre nos hemos tenido. ¡Gracias! también a ti mi pequeña Andrea Michelle.

A los señores Rosa y Rufino por su amor y paciencia, por su apoyo y su tiempo en cuidar de mi familia.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a los Doctores Luis Fernando Roa de la Fuente y Dora María Frías Márquez por ser los directores de este proyecto, gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

Agradezco también a los doctores José Gilberto Torres Torres, Luis Fernando Roa de la Fuente, Nancy Romero Ceronio, Carlos Ernesto Lobato García y al maestro Armando Escobar Ramos por ser mis instructores durante la maestría. Al Dr. Gamaliel Blé González y al Dr. David Miguel Aparicio Solano también les agradezco su apoyo.

A mis compañeros y amigos de la primera generación ⁵⁸ de la Maestría en Ciencias con orientación en Química Orgánica, Materiales y Nanociencias: Erika, Verónica, Zenaida, Ferráez, Adid, Areli, Tomás y Ruslán gracias por formar un gran equipo de trabajo. Así también a Madeleyne y Wendy quienes se integraron poco después al mejor equipo de las orgánicas.

Agradezco a las autoridades de la División Académica de Ingeniería y Arquitectura por las facilidades brindadas para lograr esta meta; también a ese enorme equipo de trabajo que siempre estuvo dándome ánimos, ¡Muchas gracias jóvenes!, es una lista muy grande pero cada uno de ustedes sabe que formó parte importante de éste proyecto. A mis amigos: Yuridia Evelin, José de los Santos, Juan, Ruth, María Juana, Edy, Anabel y Ana Laura. Gracias por su apoyo, por escucharme e impulsarme siempre a continuar.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE DE COMPUESTOS	vi
ESTRUCTURAS CRISTALINAS	vii
ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE ESPECTROS	xiii
 CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	 1
 CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	 5
2.1 Aminas, características e importancia	6
2.2 Basicidad de las aminas	7
2.3 Reacciones de las aminas	9
2.3.1 Reacciones de alquilación y acilación	10
2.3.2 Sustitución electrofílica aromática	10
2.4 Historia breve del pirrol	11
2.5 Reactividad de los pirroles	11
2.6 Síntesis de Paal Knorr y sus aplicaciones	13
2.7 Pirroles en la química medicinal	15
2.8 Sales de diazonio	16
2.9 Adición de Michael	19
2.10 Obtención de amidas	22
2.11 Síntesis de arilidenos	24
2.12 Obtención de iminas	25
 CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	 27

56	3.1 Objetivo general.....	28
	3.2 Objetivos específicos.....	28
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS		30
4.1	Fase 1. Síntesis del 1-(<i>p</i> -aminofenil)-2,5-dimetilpirrol (2)	31
4.1.1	Síntesis del 1-(<i>p</i> -nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol	33
4.1.2	Síntesis del 1-(<i>p</i> -aminofenil)-2,5-dimetilpirrol	36
4.2	Fase 2. Estudio de la reactividad del grupo -NH ₂	40
4.2.1	Reactividad del grupo NH ₂ en la síntesis de azocompuestos a partir del cloruro de 4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il bencendiazonio	42
4.2.2	Reactividad del grupo NH ₂ en la síntesis del 3-metil- ((4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil) amino) propanoato	43
4.2.3	Reactividad del grupo NH ₂ en la síntesis de 2-bromo- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-1-il) fenil) acetamida	46
4.2.3.1	Síntesis de 2-ciano- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil) acetamida	52
4.2.3.2	Síntesis del compuesto (<i>Z</i>)-2-ciano- <i>N</i> - (4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)fenil)-3-(4-nitrofenil) acrilamida.....	57
4.2.4	Reactividad del grupo NH ₂ en la síntesis del compuesto (<i>E</i>)- <i>N</i> -bencilideno-4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) anilina	61
4.3	Reactividad del grupo NH ₂	63
4.4	Aprovechamiento de la bromoacetamida obtenida	65
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES		66
CAPÍTULO 6. PARTE EXPERIMENTAL		69
6.1	Metodología general	71

6.2 Síntesis del 1-(<i>p</i> -nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol.....	73
6.3 Síntesis de 1-(<i>p</i> -aminofenil)-2,5-dimetilpirrol.....	75
6.4 Síntesis de azocompuestos	77
6.4.1 Preparación del cloruro de 4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrolo-1-il) bencenodiazonio utilizando β -naftol	77
6.5 Síntesis del 3-metil- ((4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil) amino) propanoato	78
6.6 Síntesis de 2-bromo- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil) acetamida	80
6.6.1 Síntesis de 2-ciano- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-1-il) fenil) acetamida	82
6.6.2 Síntesis del compuesto (<i>Z</i>)-2-ciano- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil)-3-(4-nitrofenil) acrilamida.....	84
6.7 Síntesis del compuesto (<i>E</i>)- <i>N</i> -bencilideno-4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) anilina	86
BIBLIOGRAFÍA	88
ANEXOS	

RESUMEN

En este trabajo de tesis se describe la síntesis y exploración de la reactividad del grupo amino del 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol en dos etapas: la primera consistió en la síntesis del mismo a partir de la reducción del grupo nitro del 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol. La segunda etapa consistió en estudiar la reactividad del grupo -NH₂ en reacciones de: formación de azocompuestos, adición tipo Michael, sustitución nucleofílica en el acilo y formación de iminas con aldehídos.

Se observó que el 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol no participa en reacciones de formación de azocompuestos ni en reacciones del tipo aza Michael, pero sí lo hace en reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo (formando una bromoacetamida) y en reacciones de formación de una imina (al reaccionar con benzaldehído). La baja reactividad de éste compuesto se atribuye a la poca nucleofilia disminuida por los efectos estereoelectrónicos del mismo (impedimento estérico, efectos inductivo y resonante).

Se pudo aprovechar la versatilidad del derivado tipo bromoacetamida, al transformarlo en su respectiva cianoacetamida, y ésta a su vez se empleó como sustrato en una reacción del tipo Knoevenagel con *p*-nitrobenzaldehído.

Se empleó para la caracterización de todos los productos de reacción la espectroscopía de IR, RMN¹H y RMN¹³C. En el caso de los productos cristalinos se le confirmó la estructura por difracción de rayos X de monocristal.

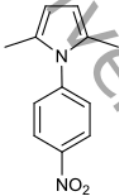
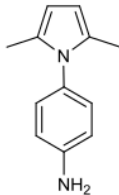
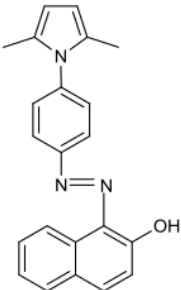
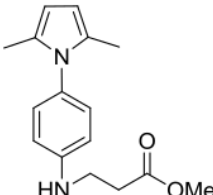
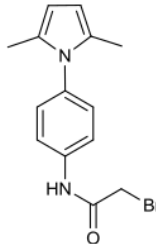
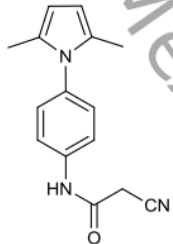
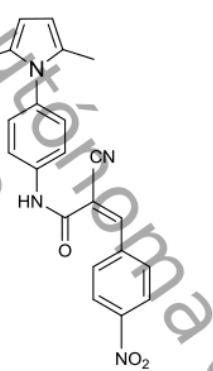
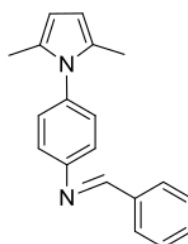
ABSTRACT

In this work, We described the synthesis and exploration of the reactivity of the amino group of 1- (*p*-aminophenyl) -2,5-dimethylpyrrole. Which was carried out in two stages: the first consisted on the synthesis of it from reduction of the nitro group of 1- (*p*-nitrophenyl) -2,5-dimethylpyrrole. The second step was the study of the reactivity of the group -NH₂ on the following reactions: formation of azo compounds, Michael addition, nucleophilic substitution on the acyl and imine formation with aldehydes.

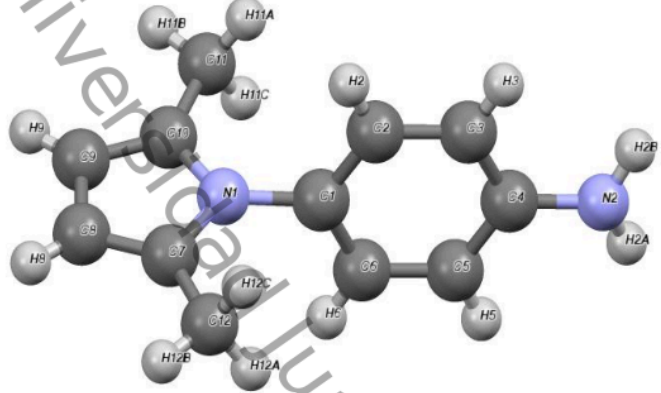
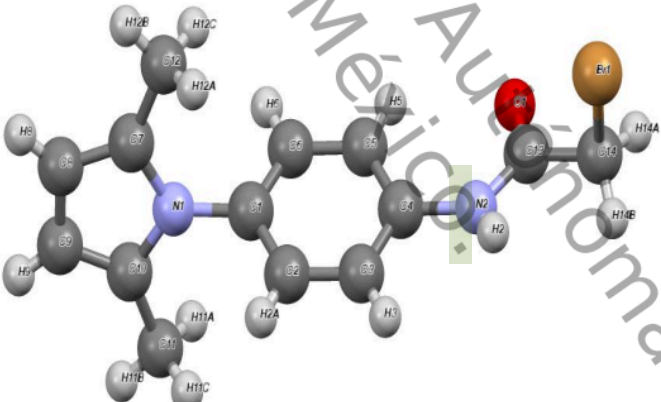
It's found that the 1- (*p*-aminophenyl) -2,5-dimethylpyrrole is not involved in the formation of azo compounds reactions and aza Michael type reactions; but it does in nucleophilic substitution reactions at the acyl (forming a bromoacetamide) and formation of an imine reactions (by reaction with benzaldehyde). The low reactivity of this compound is attributed to the low nucleophilicity reduced by stereoelectronic effects thereof (steric, inductive and resonant effects).

It was able to leverage the versatility of the bromoacetamide derivative type, to transform it into its respective cyanoacetamide, and this in turn was used as substrate in a reaction of the Knoevenagel type with *p*-nitrobenzaldehyde. It was used for the characterization of all reaction products IR spectroscopy, NMR ¹H and NMR ¹³C. In the case of crystalline products it was confirmed the structure by X-ray single crystal.

ÍNDICE DE COMPUESTOS

 1 1-(<i>p</i>-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol	 2 1-(<i>p</i>-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol	 3 (<i>E</i>)-1-((4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) diazenil) naftalen-2-ol	 4 3-metil- ((4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) fenil) amino) propanoato
 5 2-bromo-<i>N</i>-(4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) fenil) acetamida	 6 2-ciano-<i>N</i>-(4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) fenil) acetamida	 7 (<i>Z</i>)-2-ciano-<i>n</i>-(4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) fenil)-3-(4-nitrofenil) acrilamida	 8 (<i>E</i>)-<i>N</i>-bencilideno-4-(2,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrol-1-il) anilina

ESTRUCTURAS CRISTALINAS

 2	Fórmula: $C_{12}H_{14}N_2$ Peso molecular: 223.25 g/mol Grupo espacial: $P 2_1Z_1Z_1$ Dimensiones de la celda unitaria: a: 7.3386(6) Å b: 7.4438(7) Å c: 20.372(2) Å Ángulo de celda: a 90.00 b 90.00 c 90.00 Volumen de celda: 1112.86 Å³ Z, Z': 4,0 Factor R (%): 5.46
 5	Fórmula: $C_{14}H_{15}BrN_2O$ Peso molecular: 227.19 g/mol Grupo espacial: $P 2_1/C$ Dimensiones de la celda unitaria: a: 7.3929(3) Å b: 20.792(6) Å c: 9.4596(6) Å Ángulo de celda: a 90.043 b 105.284 c 90.045 Volumen de celda: 1402.64 Å³ Z, Z': 4,0 Factor R (%): 5.49

ABREVIATURAS

)))	Ultrasonido
AcOEt	Acetato de etilo
CCF	Cromatografía en capa fina
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
Eq	Equivalentes
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
IR	Infrarrojo
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
p.e.	Punto de ebullición
30 p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura ambiente
TCH	Transferencia Catalítica de Hidrógeno
TFE	Tetrafluoroetileno
HFIP	Hexafluoroisopropanol
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compuestos heteroaromáticos nitrogenados	2
Figura 2. Aminas con actividad biológica	2
Figura 3. Pirroles con actividad biológica	3
Figura 4. Aminas heterocíclicas.....	6
Figura 5. Estructura de la anilina.....	8
Figura 6. Pirrol <i>N</i> -sustituido tipo Paal Knorr.....	14
Figura 7. Pirroles que presentan actividad biológica	15
Figura 8. Colorantes azoicos	18
Figura 9. Sales sódicas de ácidos sulfónicos	19
Figura 10. ORTEP del compuesto 1	35
Figura 11. ORTEP del compuesto 2.....	38
Figura 12. ORTEP del compuesto 5.....	50
Figura 13. Estructura cristalográfica del compuesto 5.....	50
Figura 14. Estructura cristalina del compuesto 2.....	64
Figura 15. Efectos inductivos y resonantes en el compuesto 2.....	64

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Basicidad de algunas aminas comunes	8
Tabla 2. Los episodios más fascinantes de la larga historia de la anilina	9
Tabla 3. Propiedades físicas del pirrol	12
Tabla 4. Adición de Michael de aminas a enonas en presencia de TMSCI	21
Tabla 5. Reacción Aza Michael entre anilina y acrilato de metilo en varios Solventes.....	22
Tabla 6. Amidación de aminas con alcoholes	24
Tabla 7. Selección de algunas distancias, ángulos y ángulos de torsión de enlace del compuesto 2	39
Tabla 8. Selección de algunas distancias, ángulos y ángulos de torsión de enlace del compuesto 5	51
Tabla 9. Comparación de los resultados de los espectros de IR y RMN de los compuestos 5 y 6	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de Paal Knorr	4
Esquema 2. Reacción de las aminas	7
Esquema 3. Formas resonantes de la anilina.....	9
Esquema 4. Reactividad de las aminas.....	9
Esquema 5. Nitración de la anilina	11
Esquema 6. Estructuras resonantes del pirrol en sustitución electrofílica aromática	12
Esquema 7. Reacciones de sustitución electrofílica del pirrol	13
Esquema 8. Síntesis de Paal-Knorr.....	13
Esquema 9. Obtención de pirroles 3-sustituidos y 1,3-disustituidos.....	14
Esquema 10. Síntesis del 1-(<i>p</i> -nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol	15
Esquema 11. Síntesis de sales de diazonio	16
Esquema 12. Diazotización de la anilina	16
Esquema 13. Reacciones de Sandmeyer	17
Esquema 14. Síntesis de rojo de metilo	18
Esquema 15. Reacción de Michael	19
Esquema 16. Adición Aza-Michael de aminas aromáticas a compuestos α,β insaturados.....	20
Esquema 17. Reacción entre bencilamina y metil crotonato	20
Esquema 18. Cianación de aminas	23
Esquema 19. Preparación de 5-(2-nitrobenciliden)-2,2- dimetil-1,3- dioxano-4,6-diona	24
Esquema 20. Formación de la imina a partir de benzaldehído y metilamina	25
Esquema 21. Las iminas en la química biológica	25
Esquema 22. Formación de iminas	25
Esquema 23. Preparación de iminas	26
Esquema 24. Fase 1 del esquema general de síntesis	31
Esquema 25. Ciclo catalítico de Pd en la reducción por TCH	32
Esquema 26. Reducción de un grupo -NO ₂ con radicales hidrógeno.....	32
Esquema 27. Síntesis del compuesto 1-(<i>p</i> -nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol.....	33

Esquema 28. Síntesis del compuesto 1-(<i>p</i> -aminofenil)-2,5-dimetilpirrol	36
Esquema 29. Fase 2 del esquema general de síntesis	40
Esquema 30. Síntesis de azocompuestos utilizando β -naftol.....	42
Esquema 31. Reacción de la Adición de Michael.....	43
Esquema 32. Exploración de las condiciones de reacción para la Adición de Michael.....	43
Esquema 33. Alternativas aplicadas en la reacción de la adición de Michael	44
Esquema 34. Síntesis del compuesto 2-bromo- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil- 1 <i>H</i> -pirrol-1-il) fenil) acetamida	46
Esquema 35. Síntesis del compuesto 2-ciano- <i>N</i> -(4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) fenil) acetamida.....	52
Esquema 36. Síntesis del arilideno	57
Esquema 37. Síntesis del compuesto (<i>E</i>)- <i>N</i> -bencilideno-4-(2,5-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-1-il) anilina.....	61
Esquema 38. Formación de la cianoacetamida 6	65
Esquema 39. Esquema general de síntesis	71
Esquema 40. Síntesis del compuesto 1	73
Esquema 41. Síntesis del compuesto 2	75
Esquema 42. Síntesis de azocompuestos utilizando β -naftol.....	77
Esquema 43. Síntesis del 3-metil- ((4- (2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-1-il) fenil) amino) propanoato	78
Esquema 44. Alternativas aplicadas en la reacción de la adición de Michael	78
Esquema 45. Síntesis del compuesto 5	80
Esquema 46. Síntesis del compuesto 6	82
Esquema 47. Síntesis del compuesto 7 (arilideno).....	84
Esquema 48. Síntesis del compuesto 8 (Imina)	86

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. RMN ^1H del compuesto 1.....	34
Espectro 2. RMN ^{13}C del compuesto 1.....	35
Espectro 3. RMN ^1H del compuesto 2.....	37
Espectro 4. RMN ^{13}C del compuesto 2.....	38
Espectro 5. IR de la bromoacetamida.....	47
Espectro 6. RMN ^1H del compuesto 5.....	48
Espectro 7. RMN ^{13}C del compuesto 5.....	49
Espectro 8. IR de la cianoacetamida.....	53
Espectro 9. RMN ^1H del compuesto 6.....	54
Espectro 10. RMN ^{13}C del compuesto 6.....	55
Espectro 11. IR del arilideno.....	58
Espectro 12. RMN ^1H del compuesto 7.....	60
Espectro 13. IR de la imina.....	61

Capítulo 1

Introducción

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

INTRODUCCIÓN

Las aminas se definen como aquellos compuestos orgánicos que presentan nitrógeno en su estructura; pueden ser de tipo primario, secundario o terciario dependiendo del número de grupos *R* unidos al nitrógeno. Pueden ser alifáticas o aromáticas, y cuando el nitrógeno forma parte de un ciclo se le define como una amina heterocíclica. Algunas aminas se encuentran fusionadas a ciclos o anillos de 3, 4, 5 y 6 miembros, y estas a su vez están fusionadas a anillos aromáticos. Algunas de las más importantes dentro de esta categoría son (Figura 1):

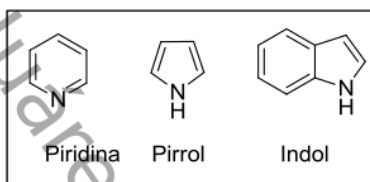


Figura 1. Compuestos heteroaromáticos nitrogenados

Las aminas son compuestos orgánicos de gran importancia biológica, ampliamente distribuidos en la naturaleza, las podemos encontrar en una gran variedad de plantas en forma de alcaloides siendo muchos de éstos de interés por ser sustancias farmacológicamente activas, o como sustancias endógenas en organismos superiores como el neurotransmisor acetilcolina, adrenalina, serotonina, etc. Por otro lado, un gran número de aminas tienen un origen sintético y forman parte de la gran cantidad y variedad de fármacos que se usan comúnmente en el tratamiento de diversas enfermedades (Figura 2).¹

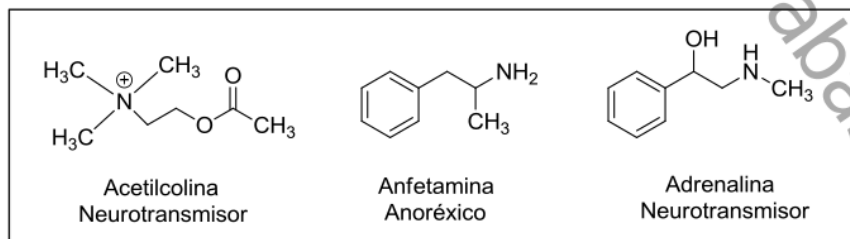


Figura 2. Aminas con actividad biológica

Las aminas neutras tienen un comportamiento reactivo dual y pueden funcionar como nucleófilos o como bases. La reactividad de las aminas recae en el par de electrones libres del nitrógeno. La capacidad nucleofílica de las aminas se manifiesta cuando el par de electrones del nitrógeno es utilizado para formar un nuevo enlace entre el nitrógeno y una especie deficiente (electrófilo), por otra parte, las aminas neutras cumplen con el concepto de bases de Lewis en el sentido de ser una especie capaz de ceder un par de electrones. En general, las aminas presentan mejores propiedades nucleofílicas que la base y su comportamiento dependerá de la especie con la que se haga reaccionar. Algunas de las reacciones que experimentan las aminas son: formación de iminas (resultan de reaccionar una amina primaria con un aldehído o cetona), reacción con derivados de ácidos carboxílicos (la combinación los derivados de ácido: cloruros de acilo, anhídridos y ésteres con aminas produce la correspondiente amida).

El pirrol es una amina heterocíclica que tiene gran importancia en química orgánica y también forma parte de una variedad de compuestos biológicamente importantes; se puede encontrar en varios productos naturales,² materiales orgánicos³ y moléculas bioactivas.⁴ Los pirroles sustituidos presentan actividad analgésica,⁵ antibacteriana,^{6,7} antimicobacteriana,⁸ antiviral,⁹ anti-inflamatoria y antioxidante (Figura 3).¹⁰

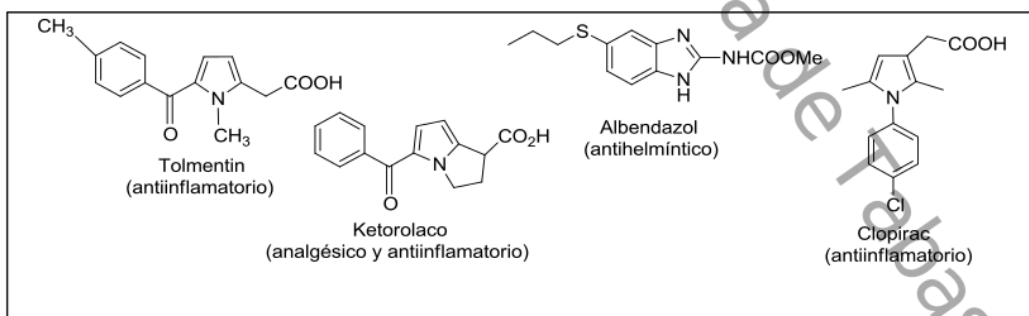
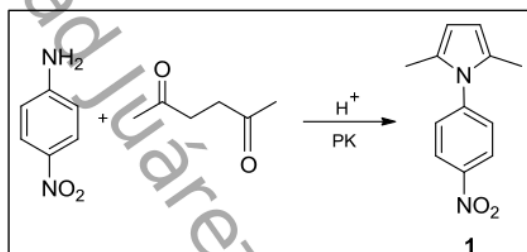


Figura 3. Pirroles con actividad biológica

El pirrol se prepara comercialmente mediante destilación fraccionada de alquitrán de hulla y aceite de huesos, o haciendo pasar furano, amoníaco y vapor sobre un

catalizador de alúmina a 400°C.¹¹ A los compuestos orgánicos que contienen al anillo pirrol dentro de su estructura, se les conoce como pirroles. Uno de los enfoques más importantes para la síntesis de pirroles sustituidos es la reacción de Paal-Knorr, que implica la reacción de compuestos 1,4-dicarbonílicos con aminas primarias para obtener pirroles sustituidos. Un ejemplo de ésta reacción (Esquema 1) es la síntesis del compuesto 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol **1** reportada por Blanca Y. Cruz en el año 2011.¹²



Esquema 1. Síntesis de Paal Knorr¹²

En nuestro grupo de investigación estamos interesados en la preparación de compuestos orgánicos con posible actividad biológica. Por esta razón, decidimos estudiar la síntesis de pirroles convenientemente sustituidos que puedan generar subsecuentemente compuestos orgánicos nitrogenados estructuralmente más complejos y farmacológicamente interesantes. Se decidió realizar la reducción del grupo nitro del compuesto **1** para obtener una amina **2** la cual pueda ser punto de partida hacia la síntesis de compuestos más complejos; es por esta razón, que se decidió estudiar la reactividad del grupo NH₂ del compuesto 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol **2** en las siguientes reacciones: formación de azocompuestos, adición tipo Michael, sustitución nucleofílica en el acilo y formación de iminas con aldehídos. En este trabajo de investigación se reportan los datos espectroscópicos de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN¹H) y de carbono (RMN¹³C); asimismo, se describe la difracción de rayos X de monocristal para los compuestos que resultaron ser cristalinos, con el propósito de aportar conocimiento acerca de la reactividad de este tipo de compuestos.

Capítulo 2

Antecedentes

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

2.1 AMINAS, CARACTERÍSTICAS E IMPORTANCIA

Las aminas son derivados orgánicos del amoníaco, contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, pueden ser alquil-sustituidas o aril-sustituidas, se clasifican como primarias (RNH_2), secundarias (R_2NH) o terciarias (R_3N), dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno.

Se encuentran ampliamente distribuidas en todos los organismos vivos; por ejemplo la trimetilamina la encontramos en los animales marinos y es responsable del olor distintivo del pescado, las alquilaminas como: metilamina, etilamina, dimetilamina, se utilizan como materias primas para elaborar insecticidas y compuestos farmacéuticos; algunas aminas derivadas del benceno se emplean como medicamentos, presentan estructuras sencillas o un poco complejas. Por mencionar algunas: la difenilhidramina se emplea como antihistamínico, la epinefrina (adrenalina) y la bencedrina se emplean como remedios para el catarro y el asma.

Algunos productos naturales como los alcaloides: quinina, nicotina, cocaína, morfina, cafeína, tirosina, etc. que son extraídos de las plantas se caracterizan por presentar en su estructura un grupo amino (Figura 4).

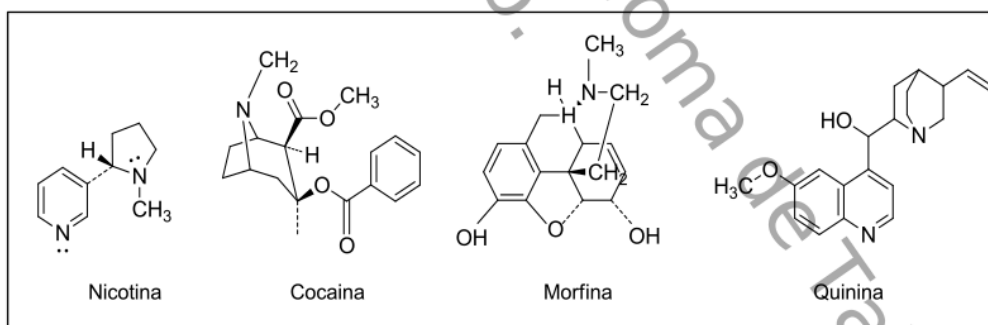
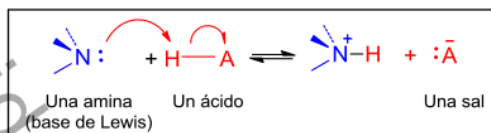


Figura 4. Aminas heterocíclicas

2.2 BASICIDAD DE LAS AMINAS

La química de las aminas está dominada por el par de electrones no enlazados en el nitrógeno, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas; reaccionan con ácidos para formar sales ácido-base (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de las aminas

Las aminas al igual que el amoníaco, son bases débiles, las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas debido a que el par de electrones no enlazado del nitrógeno está deslocalizado por la interacción con el sistema electrónico π del anillo aromático, y está menos disponible. Por ejemplo, el ion anilinio tiene un $pK_a = 4.63$, mientras que el ion metilamonio tiene un $pK_a = 10.64$.

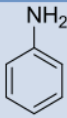
Es más útil describir la basicidad de las aminas en función de los valores de pK_a de sus ácidos conjugados que por sus constantes de basicidad, K_b siempre se debe considerar que:

Mientras más básica es la amina, su ácido conjugado es más débil.

Mientras más básica es la amina, el valor del pK_a de su ácido conjugado es mayor.

En la tabla 1, se muestran los valores de pK_a para algunos iones amonio e indica que hay un intervalo significativo de la basicidad de las aminas.¹³ La anilina, que se muestra en la figura 5, es un miembro de la familia de aminas en el que el grupo amino está unido directamente a un anillo de benceno. Esta amina aromática primaria simple pertenece a la serie isoelectrónica de bencenos monosustituídos incluyendo tolueno ($C_6H_5CH_3$), fenol (C_6H_5OH) y fluorobenceno (C_6H_5F). La forma resonante de la anilina se muestra en el esquema 3.

3
Tabla 1. Basicidad de algunas aminas comunes

Nombre	Estructura	pK _a del ion amonio
Amoníaco	NH ₃	9.26
Alquilamina primaria Metilamina	CH ₃ NH ₂	10.64
Alquilamina secundaria Dietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	10.98
Alquilamina terciaria Trietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	10.76
Arlamina Anilina		4.63
Amina heterocíclica Pirrol		0.4

La anilina fue aislada por primera vez en 1826 como producto de degradación del índigo, colorante azul oscuro que se obtiene de la planta *Indigofera anil*, de las indias occidentales, y de la que se deriva el nombre anilina; es un líquido incoloro aceitoso, más pesado que el agua, que hierve a 184 °C, que funde a -6 °C, poco soluble en agua (0,32 g l⁻¹ a 20 °C). Su fórmula química C₆H₅NH₂, es estable en condiciones normales pero puede ser oxidado y resinificado en el aire lentamente, es altamente reactivo con respecto a las reacciones de sustitución electrofílicas.

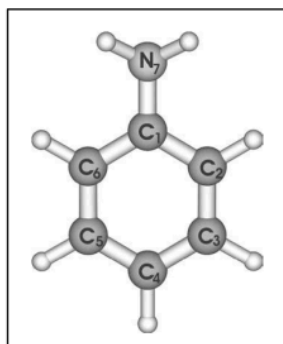
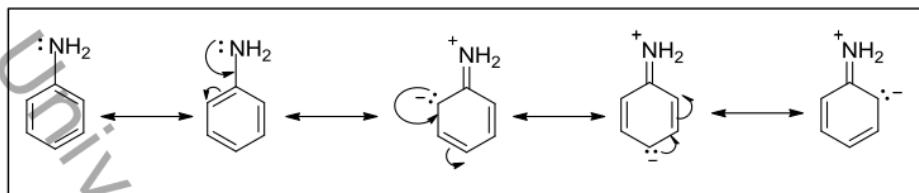


Figura 5. Estructura de la anilina.¹⁴ Los átomos de hidrógeno son enlazados de la siguiente manera: N₇H₈, N₇H₉, C₂H₁₀, C₃H₁₁, C₄H₁₂, C₅H₁₃ y C₆H₁₄



Esquema 3. Formas resonantes de la anilina

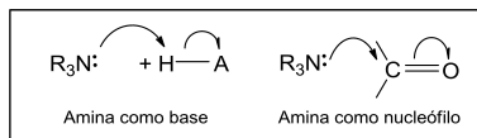
El mayor uso de anilina y sus derivados es en la producción de colorantes. Cada año, miles de nuevos colores y tonos son generados y probados en las fábricas (Tabla 2).¹⁴

Tabla 2. Los episodios más fascinantes de la larga historia de la anilina

Investigador	Año	Observaciones
Unverdorben, O. (1806-1873)	1826	Destiló la planta de añil y obtuvo la anilina a la que llamó cristalina.
Runge, FF (1795-1867)	1834	Redescubrió la anilina en el aceite de alquitrán de hulla la llamó Kyanol.
Fritzsche, CJ (1808-1871)	1840	La aisló en aceite de alquitrán, destilando añil en presencia de una base de potasio, y la llamó anilina.

2.3 REACCIONES DE LAS AMINAS

Las propiedades notables de las aminas son su *basicidad* y su carácter *nucleofílico*. Esto se debe al par de electrones no compartido del nitrógeno. Cuando una amina se comporta como una base, este par de electrones sustrae un protón de un ácido de Brønsted. Cuando se comporta como nucleófilo, el primer paso en cada caso es el ataque del par electrónico no compartido a un carbono electrofílico como el de un grupo carbonilo, como se muestra en el esquema 4.



Esquema 4. Reactividad de las aminas

Las reacciones de las aminas son alquilación, acilación y eliminación de Hofmann, las reacciones de las arilaminas son sustitución electrofílica aromática y sales de diazonio y reacciones de acoplamiento del diazonio (estas reacciones se mencionarán posteriormente).

2.3.1 REACCIONES DE ALQUILACIÓN Y ACILACIÓN

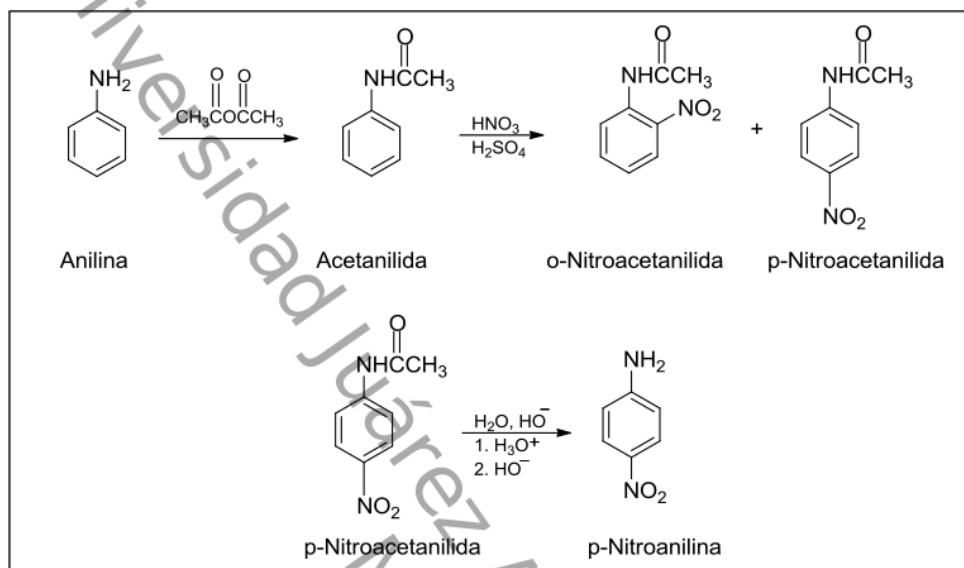
Las aminas primarias, secundarias y terciarias pueden alquilarse por la reacción con un haluro de alquilo primario, las alquilaciones de las aminas primaria y secundaria son difíciles de controlar y dan mezclas de productos, sin embargo las aminas terciarias se alquilan limpiamente para dar sales de amonio cuaternarias. Las aminas primarias y secundarias pueden acilarse por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido para producir una amida.

2.3.2 SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

Las arilaminas contienen dos grupos funcionales: el grupo amino y el anillo aromático; son compuestos difuncionales. La reactividad del grupo amino es afectada por su sustituyente arilo, y la reactividad del anillo es afectada por sus sustituyente amina. La misma deslocalización electrónica que reduce la basicidad y el carácter nucleofílico del nitrógeno de una arilamina aumenta la densidad electrónica en el anillo aromático y hace que las arilaminas sean extremadamente reactivas frente a la sustitución electrofílica aromática.

$-NH_2$, $-NHR$ y $-NR_2$ son directores orto y para, así como grupos electrodonadores extremadamente poderosos. Esos sustituyentes son activadores tan poderosos que la sustitución electrofílica aromática sólo se efectúa rara vez, directamente en las arilaminas. Por ejemplo para la nitración de la anilina (Esquema 5) se debe proteger primero al grupo amino por acilación ya sea con cloruro de acetilo o con anhídrido acético. La resonancia de la amida del grupo *N*-acetilo compite con la deslocalización del par solitario del nitrógeno hacia el anillo. La protección del grupo amino de una arilamina en esta forma modera su reactividad y permite la nitración del anillo. La nitración de la acetanilida forma una mezcla de productos

de sustitución en orto y para. Se separa el isómero para, y después se somete a hidrólisis para obtener la *p*-nitroanilina.



Esquema 5. Nitración de la anilina

2.4 HISTORIA BREVE DEL PIRROL

La historia de pirrol se remonta a 1834, cuando Runge observó la presencia de un compuesto que causa la coloración roja de una astilla de madera humedecida con un ácido mineral, en una fracción obtenida por destilación de alquitrán de hulla. Llamó a la sustancia pirrol,¹⁵ un nombre mantenido por Anderson, que tiempo después aisló una muestra pura por destilación de aceite de huesos.¹⁶ Varios años más tarde, la estructura correcta fue establecida por Baeyer y Emmerling.¹⁷

2.5 REACTIVIDAD DE LOS PIRROLES

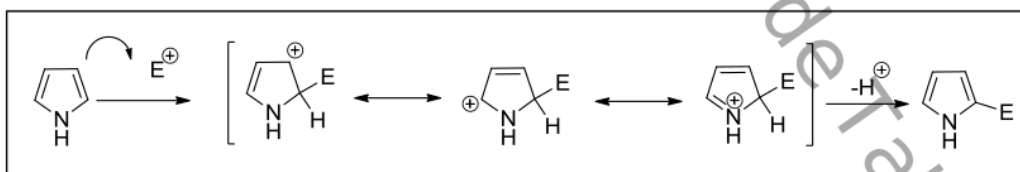
El pirrol también se puede obtener haciendo pasar furano, amoníaco y vapor sobre un catalizador de alúmina a 400°C .¹¹ El pirrol no es básico, experimenta reacciones de sustitución electrofílica en lugar de reacciones de adición, tiene seis electrones π y es aromático. Cada uno de los cuatro carbonos contribuye con un electrón π , y el nitrógeno con hibridación sp^2 contribuye con dos más de su par no

3
enlazado. Debido a que el par no enlazado de electrones del nitrógeno es una parte del sexteto aromático, la protonación del nitrógeno destruye la aromaticidad del anillo; por lo tanto el átomo de nitrógeno en el pirrol es menos rico en electrones, menos básico y menos nucleofílico que el nitrógeno en una amina alifática, por la misma razón, los átomos de *carbono* del pirrol son *más ricos* en electrones y más nucleofílicos que los carbonos del enlace doble típicos; por tanto el anillo pirrol es más reactivo hacia los electrófilos.¹³ La presencia de sustituyentes voluminosos unidos al nitrógeno favorece la sustitución en β .¹⁸ El pirrol recién destilado es un líquido incoloro de p.e. 131°C (404 K), que se oscurece al aire y se resinifica lentamente. Su solubilidad es limitada con el agua pero es miscible con muchos disolventes orgánicos comunes, como alcohol y éter etílico,¹⁹ su peso molecular es de 67.09 g/mol, en la tabla 3 se muestran algunas propiedades físicas.²⁰

Tabla 3. Propiedades físicas del pirrol

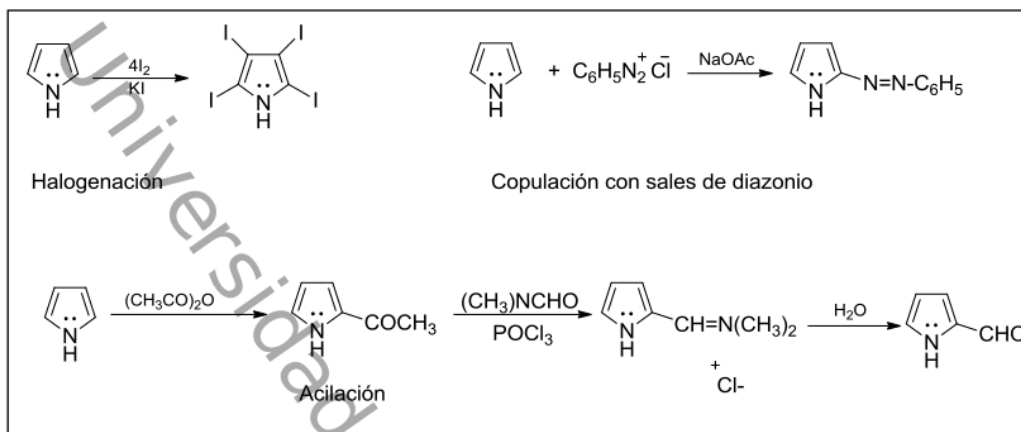
Densidad	0.967 g/cm ³
Punto de fusión	-230°C
Punto de ebullición	129-131 °C

Algunos pirroles 8 simples son aceites, muchos derivados de mayor peso molecular son sólidos,²¹ el pirrol es muy reactivo en las reacciones de sustitución electrofílica (Esquema 6); su reactividad es comparable a las del fenol o la anilina.



Esquema 6. Estructuras resonantes del pirrol en sustitución electrofílica aromática

8
Por ejemplo: reacciona rápidamente con el yodo dando el tetra yodopirrol, se copula con el cloruro de benceno diazonio, y con anhídrido acético en ausencia del catalizador da el producto de acilación de Friedel-Crafts (Esquema 7).

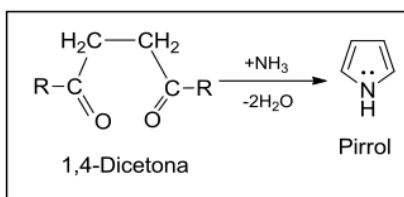


Esquema 7. Reacciones de sustitución electrofílica del pirrol

Existen diversos métodos para la síntesis de pirroles (p.e., Paal-Knorr, Knorr, Barton Zard, Leusen, etc).¹² En este trabajo describiremos la síntesis de Paal-Knorr de pirroles.

2.6 SÍNTESIS DE PAAL KNORR Y SUS APLICACIONES

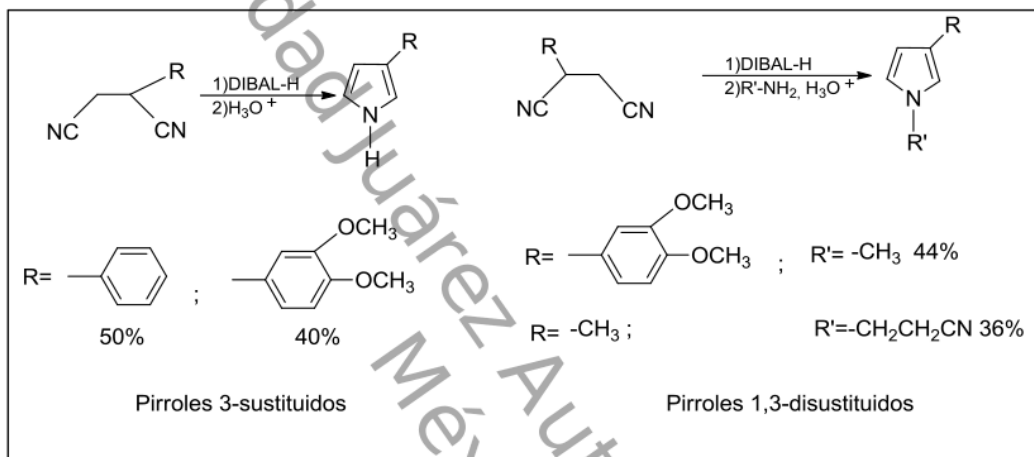
Existen varias formas de obtener el pirrol, una de ellas es la síntesis de Paal-Knorr; ésta reacción se lleva a cabo por calentamiento de 1,4-dicetonas con amoníaco para obtener 2,5-diaquil- o 2,5-diarilpirroles (Esquema 8). Si en lugar de amoníaco se utilizan aminas primarias, se obtienen los correspondientes productos *N*-sustituidos. Los pirroles sustituidos se preparan por una gran variedad de métodos.



Esquema 8. Síntesis de Paal-Knorr

Generalmente, la mayoría de las condiciones usadas para la síntesis de Paal-Knorr, incluyen *p*-TsOH en tolueno o benceno,²² AcOH/metanol,²³ TiCl₄ en tolueno,²⁴ Ti(OPr)₄ en benceno,²⁵ Bi(OTf)₃[bmim] BF₄²⁶, Bi(NO₃)₃ en CH₂Cl₂²⁷.

En 1996, García *et al* describieron un método corto para obtener pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos (Esquema 9) mediante la reacción de Paal Knorr, a partir de nitrilos α,β - insaturados; obtuvieron los correspondientes succinonitrilos sustituidos a partir de la adición 1,4 de ácido cianhídrico a nitrilos α,β - insaturados. Hicieron la reducción de los succinonitrilos con DIBAL-H a bajas temperaturas y los hidrolizaron con ácido clorhídrico.²⁸



Esquema 9. Obtención de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos

En 2009, Yan-Hong He y colaboradores sintetizaron pirroles de Paal Knorr utilizando como catalizador resina de intercambio catiónico en agua (Figura 6), éste es de carácter heterogéneo y muy económico; obtuvieron excelentes rendimientos (94-97%), evitaron el uso de metales y disolventes orgánicos además de lograr recuperar el catalizador para ser reutilizado.²⁹

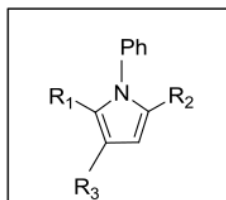
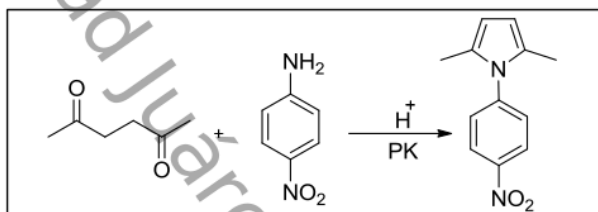


Figura 6. Pirrol N-sustituído tipo Paal Knorr

En 2011, Cruz y colaboradores desarrollaron la síntesis del fenileno 1,4-bis (2,5-dimetilpirrol) a partir de diversas rutas sintéticas alternativas, donde aplicaron la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles. Los pirroles obtenidos partieron del tratamiento de un compuesto carbonílico enolizable con una amina primaria. Asimismo, emplearon algunas reacciones básicas como nitración y reducción de nitrocompuestos, así como la incorporación de algunas estrategias sintéticas amigables con el medio ambiente (Esquema 10).¹²



Esquema 10. Síntesis del 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol

2.7 PIRROLES EN LA QUÍMICA MEDICINAL

Algunos derivados del pirrol se encuentran en varios productos naturales, materiales orgánicos y moléculas bioactivas, los pirroles sustituidos presentan actividad antibacteriana,^{6,7} antiviral,⁹ anti-inflamatoria y antioxidante.¹⁰ De acuerdo a sus propiedades farmacológicas tienen amplias aplicaciones en la química medicinal ejemplo de ello son el ketorolaco, clopiral, tolmentin³⁰ y albendazol³¹ (Figura 7).

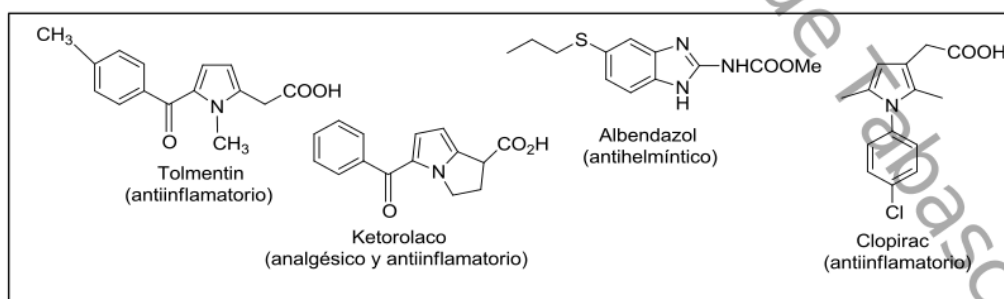


Figura 7. Pirroles que presentan actividad biológica

Las sales de diazonio son el resultado de hacer reaccionar aminas aromáticas primarias con ácido nitroso, en determinadas condiciones de reacción, es decir, en soluciones de ácidos minerales en presencia de nitrito de sodio y a 0°C (Esquema 11).



$\left[\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\oplus}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{H}) \right] \text{Cl}^- + \text{HNO}_2 \longrightarrow \left[\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{N}: \right] \text{Cl}^- + 2\text{H}_2\text{O}$

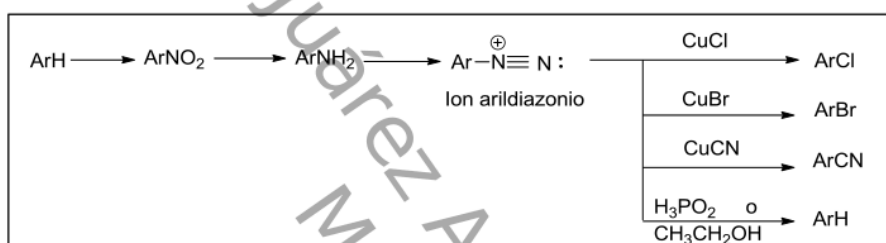
Cloruro de anilinio
Cloruro de bencenodiazonio

Esquema 12. Diazotización de la anilina

Maestría en Ciencias con Orientación en Química Orgánica

sales de diazonio **son** empleadas en reacciones y pueden agruparse en dos clases: *reemplazo*, en las que se pierde nitrógeno molecular y en su lugar queda otro átomo o grupo; y *copulación*, en las que el nitrógeno queda retenido.

En estas reacciones el nitrógeno molecular se comporta como un grupo saliente, y es sustituido por otro átomo o grupos de átomos; todas las reacciones son regioespecíficas; el grupo saliente se une al mismo carbono del cual sale el nitrógeno. Las reacciones que usan sales de cobre como reactivos para sustituir el nitrógeno de las sales de diazonio se llaman reacciones de Sandmeyer (Esquema 13).



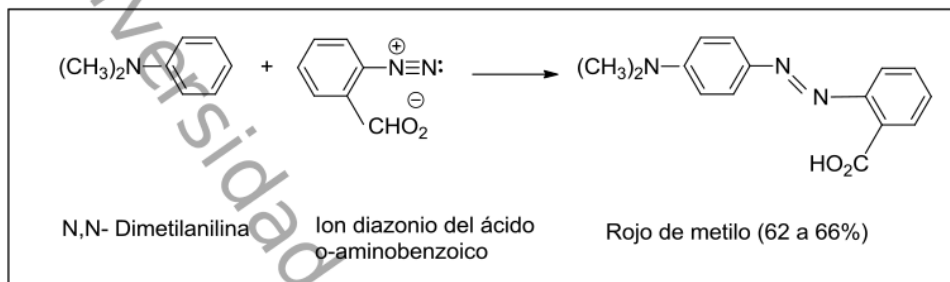
Esquema 13. Reacciones de Sandmeyer

El valor de las sales de diazonio en la síntesis orgánica descansa en dos puntos principales usando la química de las sales de diazonio:

1. Se puede introducir, en un anillo de benceno, sustituyentes que de otra forma sólo serían accesibles con dificultad, como flúor, yodo, ciano e hidroxilo.
2. Se pueden preparar azocompuestos a través de un acoplamiento azoico vía sustitución electrofílica aromática.

Los iones diazonio son electrófilos relativamente débiles, pero tienen la reactividad suficiente para atacar a los anillos aromáticos fuertemente activados (como los derivados de la anilina y del fenol).³³ A la reacción se le llama *acoplamiento azoico*. Se unen dos grupos arilo mediante una función azo ($-\text{N}=\text{N}-$). Por ejemplo el *rojo de metilo* (Esquema 14) es un producto de ésta reacción y fue un indicador.

ácido – base conocido antes de que se usaran los medidores de pH; es rojo en soluciones de pH 4 o menos, y amarillo arriba de pH 6.



Esquema 14. Síntesis de rojo de metilo

Los colorantes azoicos salieron al mercado en la década de 1870, forman más del 50% del mercado de colorantes sintéticos. Los colorantes azo abarcan la familia más grande y más importante de los tintes. Se clasifican en colorantes azoicos básicos (crisoidina) y colorantes azoicos ácidos o aniónicos (naranja de β -naftol, azul negro de naftol 6B), son utilizados para teñir la seda, el algodón, la lana, el cuero y el papel dependiendo de la aplicación del colorante (Figura 8).

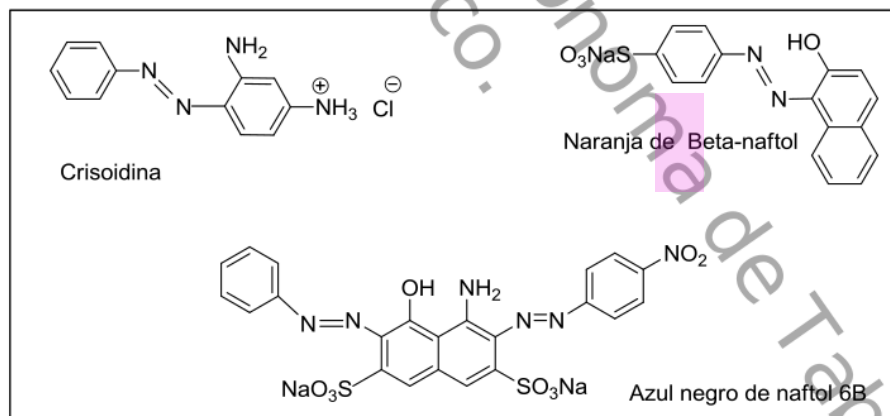


Figura 8. Colorantes azoicos

Existen siete colorantes aprobados para ser usados en alimentos, pero solo tres son colorantes azoicos: el colorante rojo # 40, que da el color rojo a alimentos con sabor a cereza, es el más frecuente, también está presente en casi todas las

medicinas contra el resfriado que se despachan sin prescripción, el colorante amarillo #5 tiene el color del limón y el amarillo #6 es anaranjado³⁴ (Figura 9).

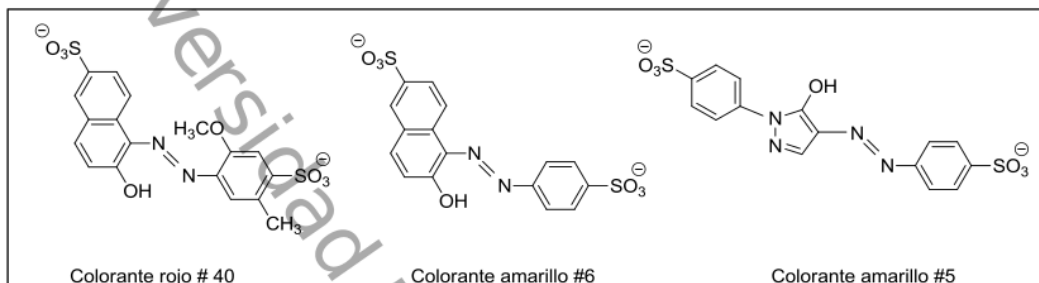
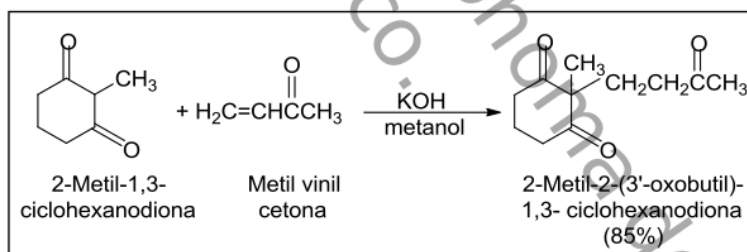


Figura 9. Sales sódicas de ácidos sulfónicos

2.9 ADICIÓN DE MICHAEL

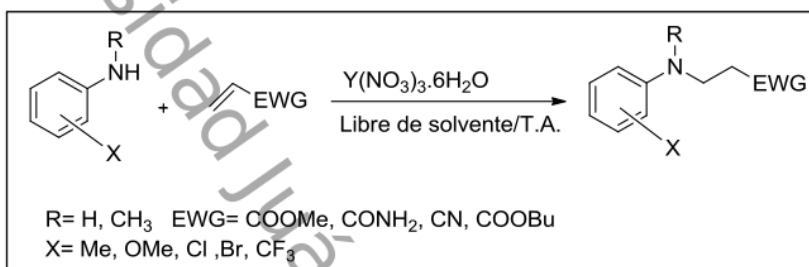
En síntesis es de especial importancia la adición nucleofílica de carbaniones a compuestos carbonílicos α,β no saturados que se conoce como adición de Michael (Esquema 15).³⁵ Las clases más comunes de carbaniones que se usan son los iones enolato, derivados de β -dicetonas.



Esquema 15. Reacción de Michael

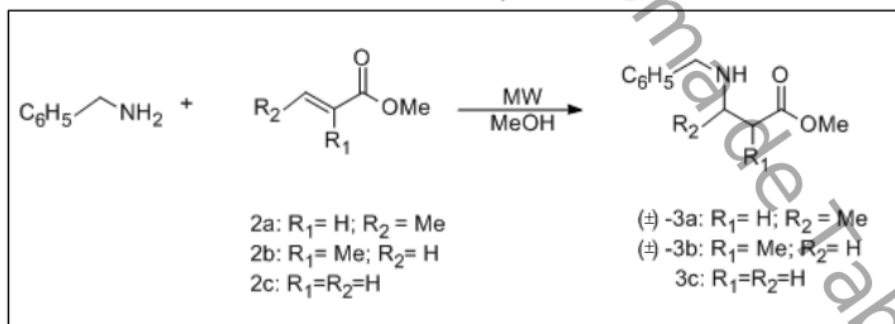
Las reacciones de Michael ocurren con una variedad de compuestos carbonílicos α,β insaturados, no solo con cetonas conjugadas. Los aldehídos insaturados, los ésteres, los tioésteres, los nitrilos, las amidas y los compuestos nitro pueden actuar como el componente receptor electrofílico en las reacciones de Michael.

En el 2007 Bhanage *et al* estudiaron la adición Aza Michael de aminas débilmente nucleófilas en compuestos α,β -insaturados como ésteres, nitrilos y amidas utilizando nitrato de ltrio (III) hexahidratado $[Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O]$ como un nuevo catalizador reutilizable para la síntesis de un solo paso de 3,4-dihidropirimidin-2 (1H)-onas bajo condiciones libres de disolvente (Esquema 16).³⁶



Esquema 16. Adición Aza-Michael de aminas aromáticas a compuestos α,β insaturados

En el año 2008 Escalante *et al* estudiaron la adición de Michael de aminas a ésteres α,β -insaturados bajo irradiación de microondas. Encontrando significativa disminución del tiempo de reacción (2-3 horas), incrementando los rendimientos (83-98%) y la pureza de los productos en comparación con los métodos tradicionales (Esquema 17).³⁷

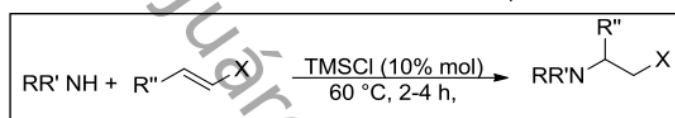


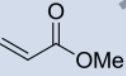
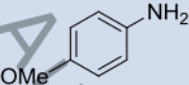
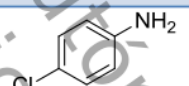
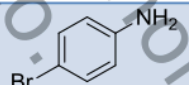
Esquema 17. Reacción entre bencilamina y metil crotonato

En 2008 Azizi reportó la adición de Michael a aminas aromáticas y aminas alifáticas a olefinas insaturadas en presencia de TMSCl bajo condiciones libres de

disolvente. Para encontrar el procedimiento experimental estándar trató la *p*-metoxianilina con acrilato de metilo con diferentes proporciones de TMSCl en diferentes disolventes orgánicos. Después probó una variedad de aminas sustituidas y compuestos deficientes de electrones. Los resultados demuestran claramente que el TMSCl es un excelente catalizador para la reacción de adición de Michael en condiciones de suaves de reacción. En todos los casos, las reacciones procedieron sin problemas y dieron los productos correspondientes en buen y excelente rendimiento (Tabla 4).³⁸

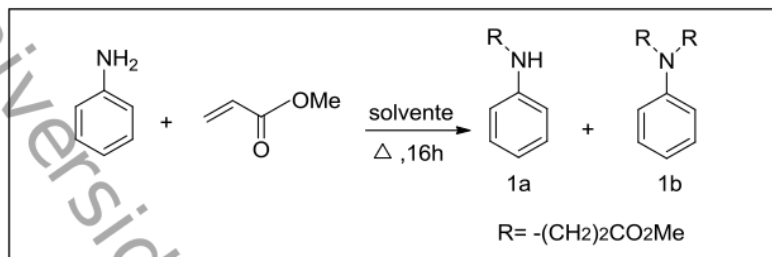
Tabla 4. Adición de Michael de aminas a enonas en presencia de TMSCl



Experimento	Enonas	Amina (RR'NH)	Rendimiento
7			90
8			70
9			65

En 2009 Legros *et al* reportan el estudio de la reacción Aza Michael con aminas aromáticas en solventes polares próticos específicos. Ellos hicieron reaccionar la anilina con el acrilato de metilo en varios solventes, resultando el mejor rendimiento (100%) utilizando agua como disolvente a una temperatura de 80 °C. (Tabla 5).³⁹

Tabla 5. Reacción Aza Michael entre anilina y acrilato de metilo en varios solventes



Experimento	Solvente	Metil acrilato (equiv)	T(°C)	Conv ^b (%)	1a/1b ^c
1	Agua	1.0	80	15	100:0
2	Agua	3.0	80	40	100:0
3	Agua/ TFE	3.0	80	100	94:6
4	TFE	1.0	80	50	80:20
5	TFE	3.0	80	77	71:29
6	HFIP	1.0	58	50	37:63
7	HFIP	3.0	58	95	4:96
8	CH ₂ Cl ₂	1-3.0	40	0	
9	Etanol	1-3.0	78	0	

2.10 OBTENCIÓN DE AMIDAS

Las amidas al igual que los ésteres, abundan en todos los organismos vivos, las proteínas, los ácidos nucleicos y muchos productos farmacéuticos tienen grupos funcionales amida, son las menos reactivas de los derivados de ácido carboxílicos y experimentan relativamente pocas reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Las amidas son usualmente preparadas por acoplamiento de ácidos carboxílicos y aminas o por conversión previa del ácido carboxílico en un derivado, ⁴⁰ procedimientos alternativos incluyen aminocarbonilación de haluros de arilo ⁴¹ y amidación oxidativa de aldehídos. ⁴²

En el 2003, Nekrasov reportó la revisión bibliográfica de la síntesis y reactividad de cianamidas mono y disustituidas. Analizó los métodos conocidos para la preparación de cianamidas sustituidas, las transformaciones típicas, y algunos

aspectos de las aplicaciones prácticas de estos compuestos en medicina, diversas ramas de la industria y la agricultura.⁴³

Los métodos que implican la introducción de un grupo ciano en moléculas de aminas y sus derivados son ampliamente utilizados para la síntesis de cianamidas sustituidas, los haluros de cianógeno, cianuros de sodio y potasio, sales de N-cianotrialkilamonio estables, ciánico y ésteres de ácido tiociánico, arenosulfonilo cianuros, etc, son agentes adecuados de cianuración.

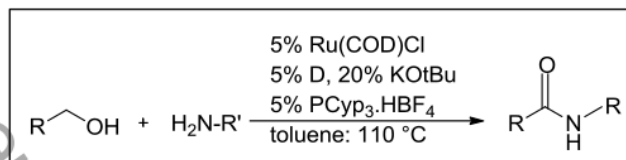
En el primer caso, se forman cianamidas monosustituidas, mientras que las aminas secundarias y terciarias dan lugar a cianamidas disustituidas. El mecanismo de cianación de aminas se muestra a seguir el patrón de adición-eliminación. El mecanismo de las reacciones de aminas secundarias con haluros de cianógeno no se ha estudiado en detalle; Sin embargo, estas reacciones son probables de implicar procesos similares. En el caso general, la reacción se puede escribir como en el esquema 18. Los productos son cianamidas disustituidas y sales de dialquilamonio.^{44,45}



Esquema 18. Cianación de aminas

En el año 2008, Robert Madsen *et al* reportaron un protocolo amigable para la amidación directa de aminas con alcoholes donde dos moléculas de hidrógeno son liberadas. Una gama de diferentes alcoholes primarios se hicieron reaccionar con aminas primarias para dar las correspondientes amidas secundarias en rendimientos del 60-100%, (Tabla 6).

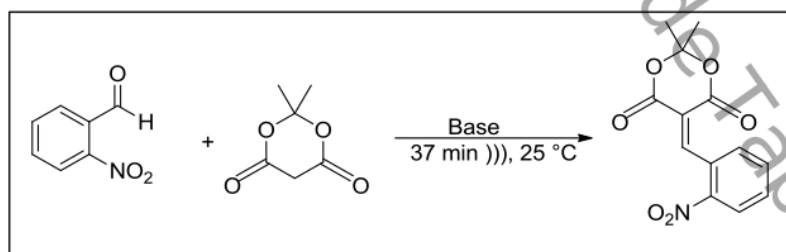
Tabla 6. Amidación de aminas con alcoholes



Experimento	Alcohol	Amina	Amida	Rendimiento
1		H ₂ N-Bn		93
3		H ₂ N-Bn		78
8		H ₂ N-Bn		60

2.11 SÍNTESIS DE ARILIDENOS

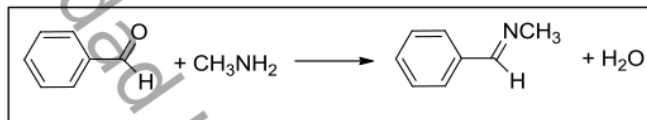
En 2012 Pérez *et al* sintetizaron un compuesto llamado 5-(2-nitrobenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona mediante una reacción de condensación de Knoevenagel a partir del ácido de Meldrum con el 2-nitrobenzaldehído, obteniendo un sólido blanco con un rendimiento de 70% (Esquema 19).⁴⁶



Esquema 19. Preparación de 5-(2-nitrobenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

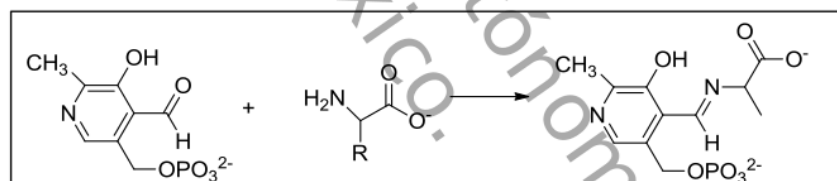
2.12 OBTENCIÓN DE IMINAS

La reacción de aldehídos y cetonas con aminas primarias, compuestos del tipo RNH_2 y ArNH_2 , es un proceso en dos etapas. La primera etapa es una adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo, para formar un hemiaminal. La segunda etapa es la deshidratación para obtener una imina como producto (Esquema 20). Las iminas de los aldehídos se llaman aldminas.



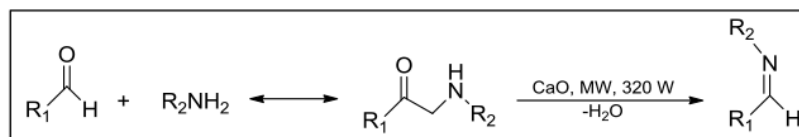
Esquema 20. Formación de la imina a partir de benzaldehído y metilamina

En los procesos biológicos, los aldehídos o las cetonas reaccionan con aminas, a través de iminas como intermediarios, un ejemplo es el *fosfato de piridoxal* (Esquema 21), la forma activa de la *vitamina B₆* y una coenzima de muchas de las reacciones de los α -aminoácidos.⁴⁷



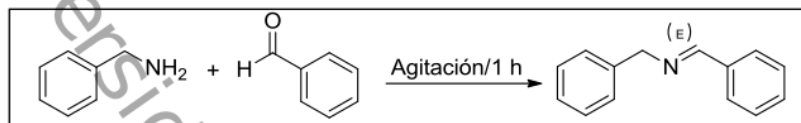
Esquema 21. Las iminas en la química biológica

En 2007, Gopalakrishnan *et al*, reportaron la condensación de aldehídos estructuralmente distintos con diversas aminas para obtener las iminas correspondientes usando óxido de calcio en condiciones libres de disolvente, bajo radiación de microondas, reportan rendimientos altos (Esquema 22).⁴⁸



Esquema 22. Formación de iminas

En 2012, Torres *et al* prepararon iminas a partir de benzaldehído y bencilamina. El rendimiento con la que fue obtenida fue de 100%, como un líquido viscoso color amarillo, en un tiempo de 60 minutos (Esquema 23).⁴⁹



Esquema 23. Preparación de iminas

Capítulo 3 Objetivos

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3.1 OBJETIVO GENERAL

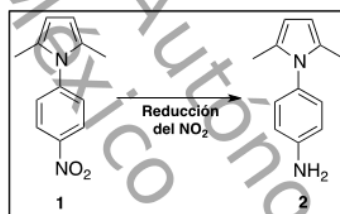
Con base en los antecedentes bibliográficos descritos se propone el siguiente objetivo general:

Estudiar la reactividad nucleofílica del 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol con diferentes reactivos electrofílicos, para la obtención de compuestos derivados tipo azo, haloamida, cianoamida y cianoamidaarilideno pirrólico.

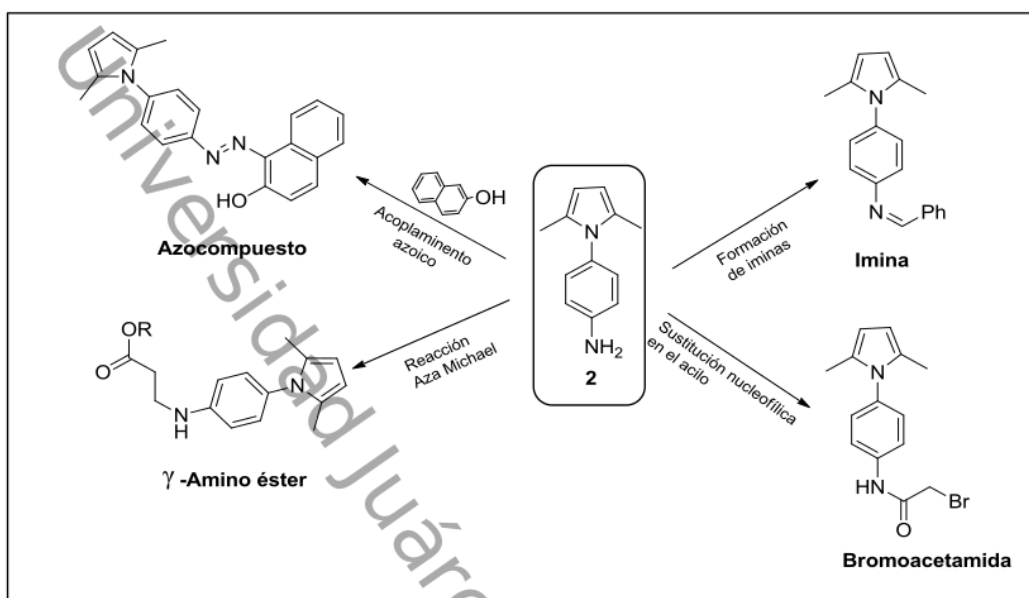
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Con la finalidad de lograr el objetivo general los objetivos particulares son los siguientes:

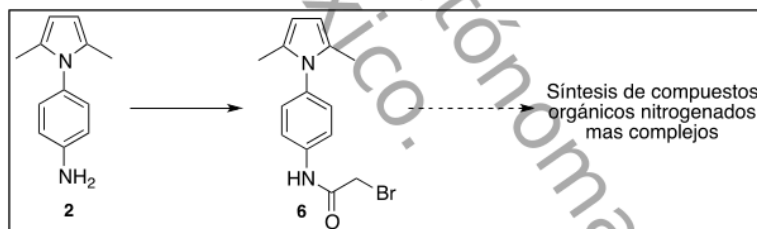
- Sintetizar al 1-*p*-aminofenil-2,5-dimetilpirrol **2** a partir del 1-*p*-nitrofenil-2,5-dimetilpirrol **1** vía una reducción del grupo nitro.



- Explorar la reactividad del grupo amino del compuesto **2** en reacciones de acoplamiento azóico, sustitución nucleofílica en acilo, adición nucleofílica tipo aza Michael y formación de iminas.



- Demostrar el potencial de la bromoacetamida **6** como intermediario en la síntesis de compuestos nitrogenados más complejos.



- Purificar y caracterizar por métodos fisicoquímicos, espectroscópicos (IR, RMN¹H, RMN¹³C y difracción de rayos X) los compuestos obtenidos.

Capítulo 4

Discusión de resultados

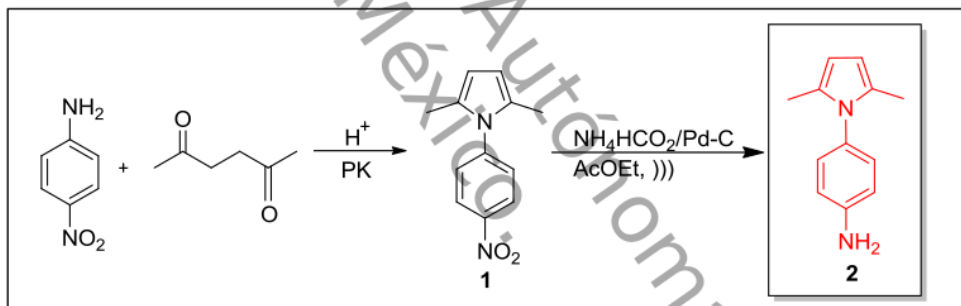
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4

En este capítulo se describen y discuten las condiciones empleadas en cada una de las etapas de síntesis, la preparación del compuesto 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol **2** y la exploración de la reactividad del grupo amino (NH_2) del compuesto **2** en las siguientes reacciones: formación de azocompuestos, Adición tipo Michael, sustitución nucleofílica en el acilo y formación de iminas con aldehídos.

4.1 FASE 1. SÍNTESIS DEL 1-(*p*-AMINOFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL (**2**)

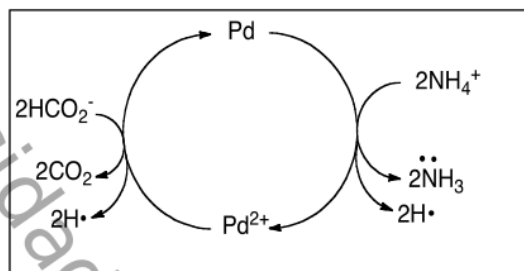
De acuerdo al esquema general de síntesis de esta primera fase, la preparación del compuesto **2** se llevó a cabo en dos etapas: La primera consiste en la reacción de Paal-Knorr entre la *p*-nitroanilina y hexan-2,5-diona para generar al 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol **1**. La segunda etapa consiste en la reducción del grupo nitro del compuesto **1** para generar al 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol **2** (Esquema 24).



Esquema 24. Fase 1 del esquema general de síntesis

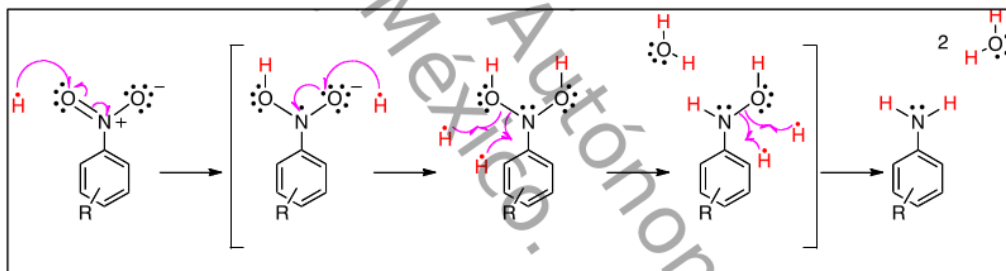
Esta última reacción, consiste en una reducción por Transferencia Catalítica de Hidrógeno (TCH) promovida por ultrasonido a partir de formiato de amonio y paladio carbono como catalizador. Una propuesta de esta reducción plantea un ciclo catalítico del paladio: inicialmente, dos moles de ion amonio oxida a un mol de Pd^0 y se forman dos moles de amoniaco, dos moles de hidrógeno radical y un mol del ión Pd^{+2} . Posteriormente, dos moles de ion formiato reducen al ión Pd^{+2} (regenerando así al Pd^0 inicial) para generar dos moles de dióxido de carbono y dos moles de hidrógeno radical. En este punto podemos concluir que cada mol de

formiato de amonio en presencia de paladio como catalizador, genera un total de dos moles de radicales hidrógeno (Esquema 25).



Esquema 25. Ciclo catalítico de Pd en la reducción por TCH

Posteriormente, los radicales hidrógeno generados *in situ* son los responsables del proceso de reducción. En este caso, se propone el siguiente mecanismo de reacción, (Esquema 26).

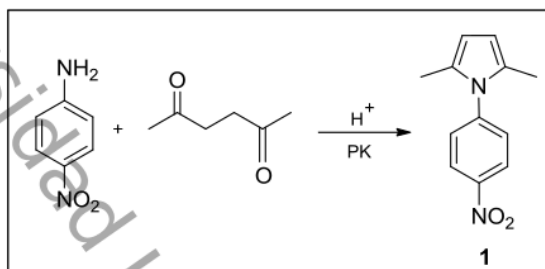


Esquema 26. Reducción de un grupo -NO₂ con radicales hidrógeno

Un total de seis radicales hidrógeno serán necesarios para reducir un solo grupo nitro, por lo que serán necesarios al menos 3 moles de formiato de amonio para reducir una mol de un nitrocompuesto. En nuestro proceso experimental, nosotros decidimos emplear un total de 5 equivalentes de formiato de amonio para asegurar tener un excedente que garantice la reducción. A continuación, describiremos cada etapa de esta primera fase.

4.1.1 SÍNTESIS DEL 1-(*p*-NITROFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL

El compuesto **1** se sintetizó a partir de *p*-nitroanilina con 2,5-hexanodiona, de acuerdo al esquema 27.

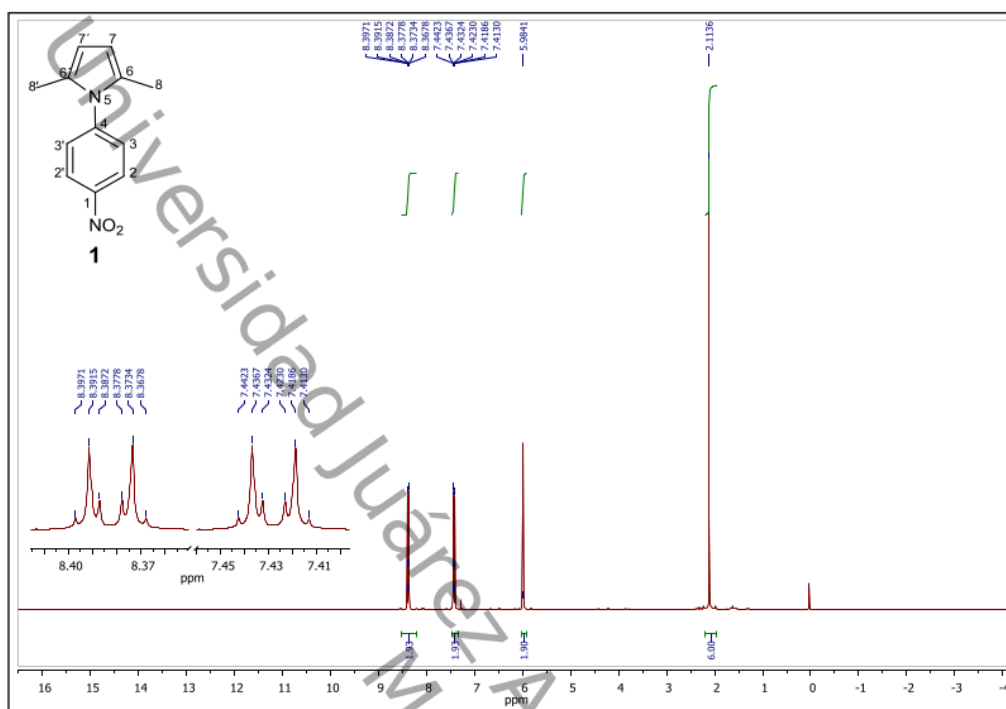


Esquema 27. Síntesis del compuesto 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol

Esta reacción de tipo Paal Knorr se realizó en un tiempo de 5 horas, con un rendimiento del 90%. A continuación, se presenta la caracterización espectroscópica del compuesto **1**.

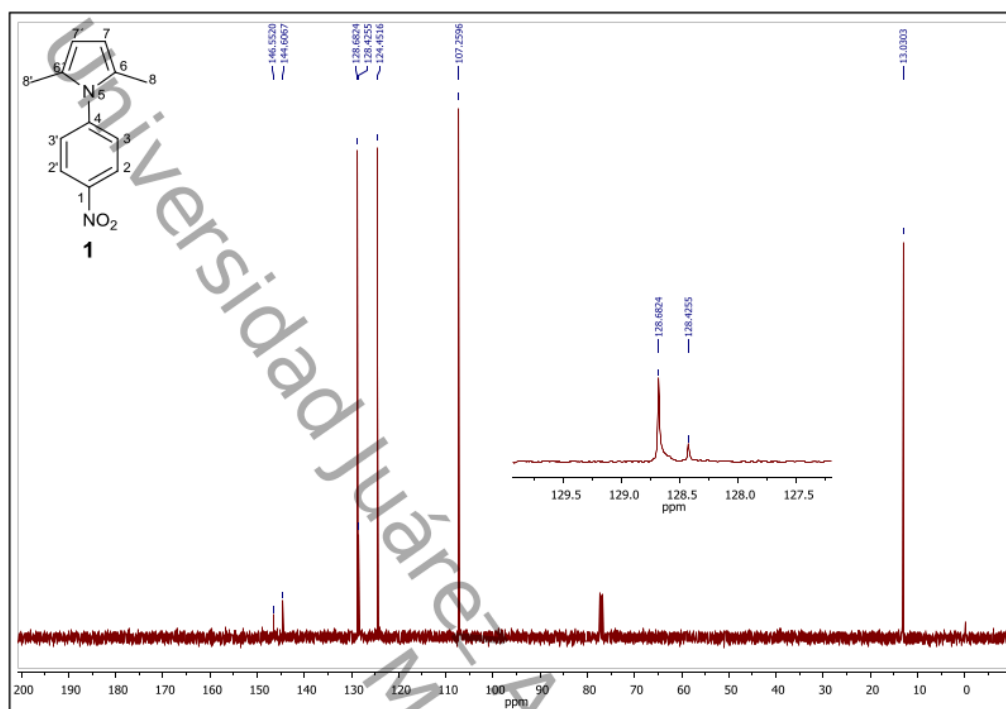
En el espectro de infrarrojo se observan dos bandas en 1530 y 1340 cm^{-1} características del grupo NO_2 , en 1320 y 1220 cm^{-1} las aminas terciarias (NR_3) y en 845 cm^{-1} la posición *p*-sustituido.^{50, 51, 52}

En el espectro ¹H de RMN del compuesto **1** destacan cuatro señales importantes, en 2.11 ppm se observa un singlete intenso que integra para seis hidrógenos, asignados a los dos grupos metilos (3H-8 y 3H-8'); en 5.98 ppm se identifica otro singlete que integra para dos hidrógenos en el anillo pirrol (2H: H-7 y H-7'); entre 7.4 y 8.4 ppm encontramos dos señales típicas para hidrógenos en un anillo bencénico *p*-sustituido: dos señales dobles de triples a 7.43 ppm (2H: H-3, H-3') y 8.38 ppm (2H: H-2, H-2'), respectivamente. Las constantes de acoplamiento de este sistema son de 2.5 Hz (⁴*J*_{meta}) y 9.0 (³*J*_{orto}).^{53, 54}



Espectro 1. RMN ¹H del compuesto **1** (500 MHz, CDCl₃)

En el espectro 2 de RMN ¹³C del compuesto **1** se observan siete señales, en 13.03 ppm hay una señal asignada a los dos grupos metilos (C8 y C8'); la señal en 107.25 ppm se asigna a dos carbonos del anillo pirrol (C-7 y C-7'); en 124.45 ppm se identifica otra señal correspondiente a dos carbonos del anillo bencénico (C-2 y C-2'); en 128.42 ppm se tiene una señal para dos carbonos *ipsos* del anillo pirrólico (C-6 y C-6'); en 128.68 ppm se localiza otra señal para dos carbonos bencénicos (C-3 y C-3'); finalmente, los carbonos *ipsos* del anillo aromático se encuentran en 144.60 ppm (C-1) y 146.55 ppm (C-4).^{53, 54}



Espectro 2. RMN ^{13}C del compuesto **1** (125 MHz, CDCl_3)

La difracción de rayos X de monocristal del compuesto **1** nos indica que la estructura propuesta es la esperada (Figura 10). El compuesto **1** se cristalizó por evaporación lenta de CH_2Cl_2 .

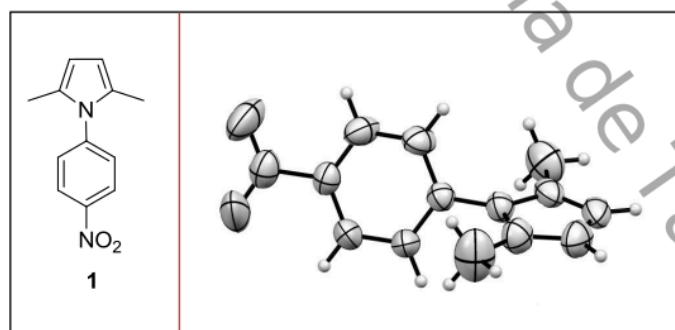
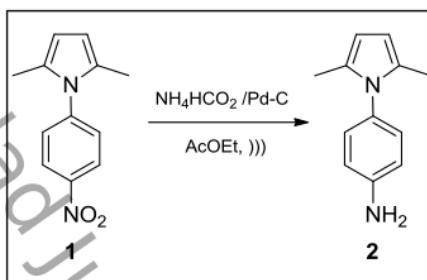


Figura 10. ORTEP del compuesto **1**

4.1.2 SÍNTESIS DEL 1-(*p*-AMINOFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL

Una vez obtenido el compuesto **1**, se procedió a obtener el compuesto **2** bajo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 28.



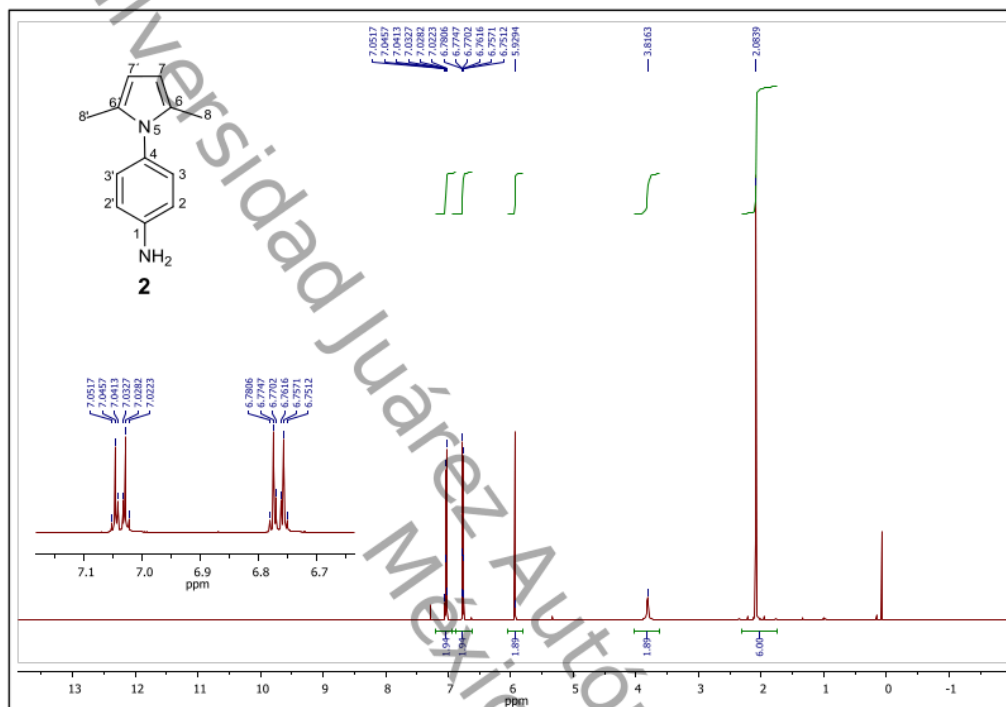
Esquema 28. Síntesis del compuesto 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol

El primer paso fue reducir (a partir de la reducción por TCH) el grupo nitro utilizando 5 eq de formiato de amonio y (0.1 eq, 10% mol) de Pd/C, disueltos en AcOEt, bajo atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de la reacción se sometió a ultrasonido durante 1 hora, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna para su caracterización. El rendimiento de la reacción fue del 90%.

En el espectro de IR se reportan las bandas características del grupo amina en aromáticos en la región de 3400 y 1610 cm^{-1} , en 1310 y 1270 cm^{-1} se observan las señales características de (NR_3) atribuidas al pirrol *N*-sustituido; el resto de las señales concuerdan en las regiones específicas de la estructura propuesta.^{50, 51, 52}

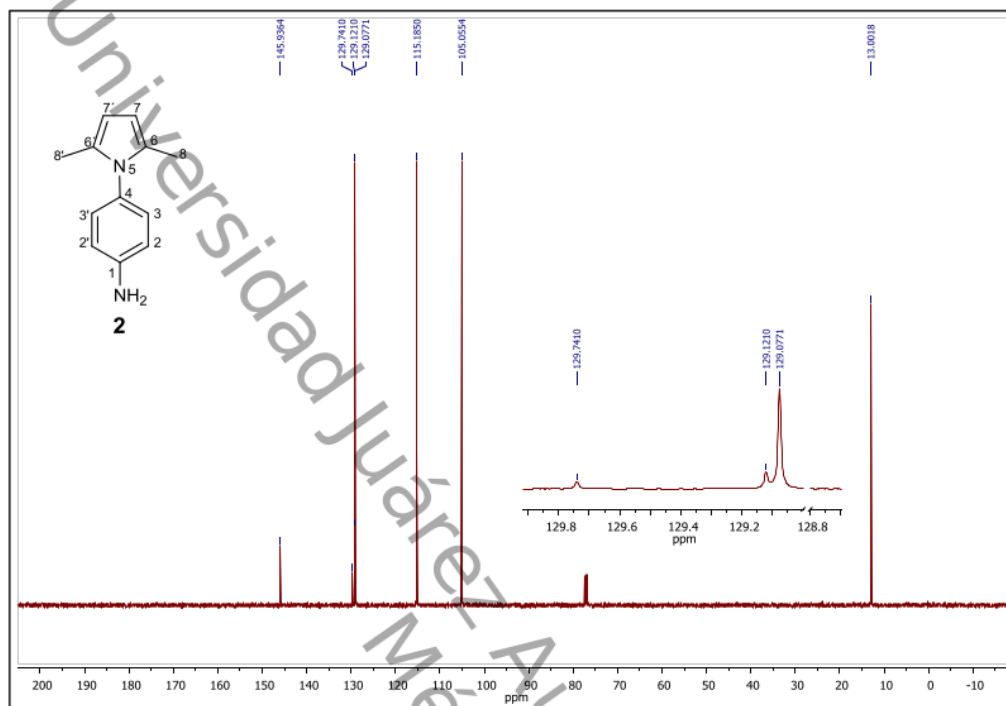
En el espectro 3 de RMN ^1H del compuesto **2** se observan claramente las cinco señales esperadas y se asignaron de la siguiente manera: en 2.08 ppm hay un singulete intenso que integra para seis hidrógenos y corresponden a los dos grupos metilos (3H-8 y 3H-8'); en 3.81 ppm hay un singulete que integra para dos hidrógenos del grupo amina primaria; en 5.92 ppm se observa otro singulete que integra para dos hidrógenos, (2H: H-7 y H-7'); entre 6.76 y 7.03 ppm están dos señales características de hidrógenos en un anillo bencénico *p*-sustituido; dos señales dobles de triples en 6.77 ppm (2H: H-2, H-2') y 7.04 ppm (2H: H-3, H-3');

las constantes de acoplamiento de estos sistemas son de 2.5 Hz ($^4J_{\text{meta}}$) y 8.5 ($^3J_{\text{orto}}$); no se observan acoplamientos del tipo ($^5J_{\text{para}}$).^{53, 54}



Espectro 3. RMN ^1H del compuesto **2** (500 MHz, CDCl_3)

Los resultados de la RMN ^{13}C del compuesto **2** (Espectro 4) indican que en 13.00 ppm hay una señal asignada a los dos metilos (C8 y $\text{C8}'$); en 105.05 ppm se identifica una señal correspondiente a los dos carbonos del anillo pirrol (C-7 y $\text{C-7}'$); en 128.12 ppm se asigna otra señal a los dos carbonos del anillo bencénico (C-3 y $\text{C-3}'$); en 129.12 ppm se tiene una señal para los dos carbonos *ipsos* del anillo pirrónico ($\text{C6-C6}'$); en 115.18 ppm se localiza otra señal para dos carbonos bencénicos ($\text{C2-C2}'$); finalmente, los carbonos *ipsos* del anillo aromático se encuentran a 145.93 ppm (C-1) y 129.74 ppm (C-4).^{53, 54}



Espectro 4. RMN ^{13}C del compuesto **2** (125 MHz, CDCl_3)

La difracción de rayos X de monocristal del compuesto **2** nos indica que la estructura propuesta es la esperada (Figura 11). Este compuesto cristalizó en un sistema diclorometano: hexano (1:1).

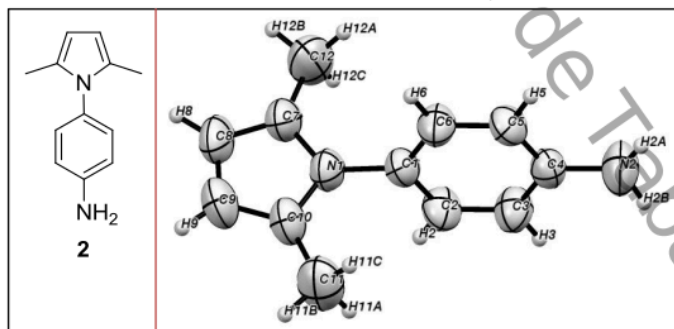


Figura 11. ORTEP del compuesto **2**

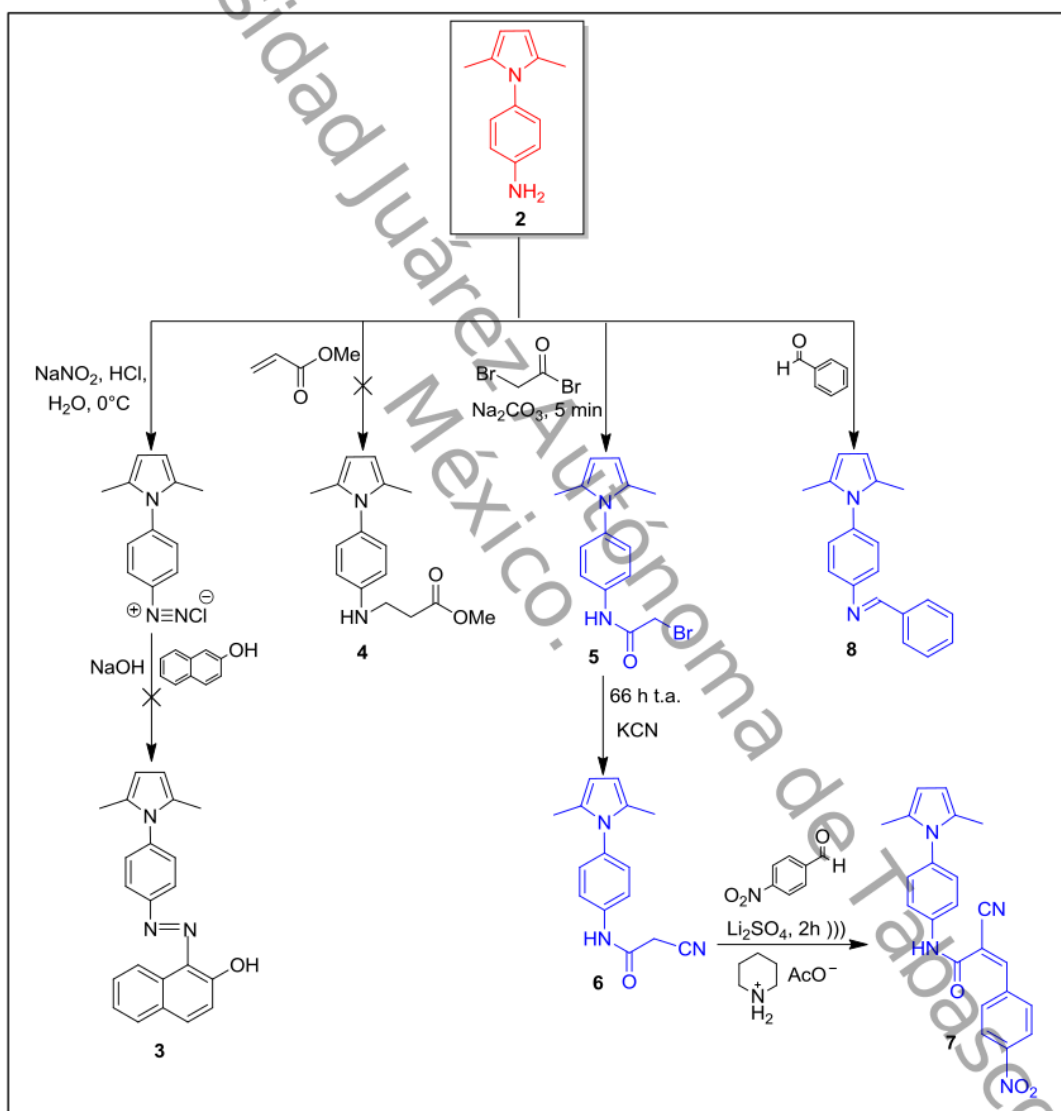
Algunas longitudes de enlace, ángulos de enlace, y ángulos de torsión seleccionados se muestran en la tabla 7. La estructura cristalina del compuesto **2** consiste en dos planos perpendiculares entre sí (anillos bencénico y pirrólico) separadas en un ángulo de 92.7° (ángulo de torsión definido en C10-N1-C1-C6). Las distancias de enlace en C1-C2 (1.380 Å), C7-C8 (1.364 Å), C8-C9 (1.417 Å) son las propias para sistemas aromáticos. Los dos enlaces C-N del compuesto tienen distancias poco diferentes: Los enlaces C1-N1 y C4-N2 tienen una distancia de 1.440 Å y 1.387 Å respectivamente. Esta diferencia puede atribuirse a que el N2 pertenece al grupo funcional amina primario, por lo que no ejerce un impedimento estérico hacia el anillo bencénico; por otro lado, el N1 pertenece al anillo pirrol (por lo que ejerce impedimento estérico hacia el anillo bencénico) que a su vez alarga ligeramente el enlace.

Tabla 7. Selección de algunas distancias, ángulos y ángulos de torsión de enlace del compuesto **2**

Distancias de enlace	(Å)	Ángulos de enlace	(°)	Ángulos de torsión	(°)
N1-C1	1.440(3)	C1-N1-C10	123.8(2)	C10-N1-C1-C6	92.7(3)
N1-C10	1.389(3)	C10-N1-C7	109.6(2)	C7-N1-C10-C9	0.5(3)
N2-C4	1.387(5)	N1-C7-C12	121.9(2)	C6-C5-C4-N2	179.4(2)
N2-H2A	0.94(4)			C4-C5-C6-C1	0.8(4)
C2	1.380(3)				
C9-C10	1.354(4)				
C9-C8	1.417(4)				
C10-C11	1.486(4)				
C7-C8	1.364(4)				

4.2 FASE 2. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL GRUPO -NH₂

En la segunda etapa se exploró la reactividad del grupo amino (NH₂) del compuesto **2** en las siguientes reacciones: formación de azocompuestos, adición Michael, sustitución nucleofílica en el acilo y formación de iminas con aldehídos (Esquema 29).



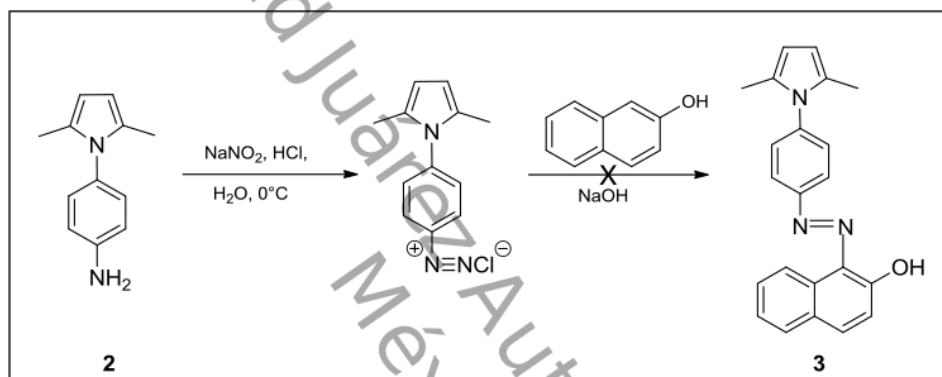
Esquema 29. Fase 2 del esquema general de síntesis

- Para la formación de azocompuestos, se siguió la metodología establecida por Adisson Ault, obteniendo la sal de diazonio (con NaNO_2 , HCl , 0°C) seguido del acomplamiento con β -naftol.⁵⁵
- En la adición de Michael, se hizo reaccionar al compuesto **2** con acrilato de metilo **4**.^{9,38, 56}
- En la reacción de sustitución nucleofílica en el acilo, el compuesto **2** reaccionó con bromuro de bromoacetilo y Na_2CO_3 para generar la bromoacetamida **5**. Posteriormente se realizó una sustitución nucleofílica con KCN obteniendo la correspondiente cianoacetamida **6**. A continuación mediante la reacción de Knoevenagel de **6** con 4-nitrobenzaldehído se generó el arilideno **7**.
- Por último el compuesto **2** reaccionó con benzaldehído para generar la correspondiente imina **8**.⁴⁹

A continuación se reportan los resultados obtenidos en cada una de las reacciones estudiadas.

4.2.1 REACTIVIDAD DEL GRUPO NH_2 EN LA SÍNTESIS DE AZOCOMPUESTOS A PARTIR DEL CLORURO DE 4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) BENCENDIAZONIO

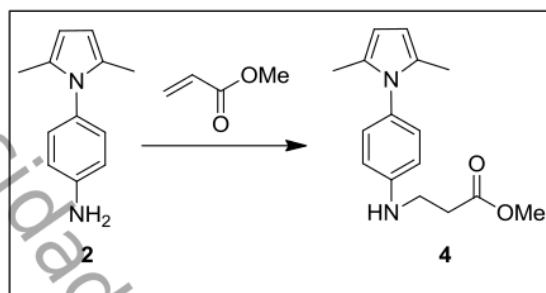
Utilizando la técnica de Adisson Ault, la formación de azocompuestos no fue favorable. Se intentaron varios esfuerzos para este propósito (concentración, temperatura, tiempos mas largos para la formación de la sal diazonio, etc), sin embargo, no se pudo verificar la formación del producto esperado de reacción (Esquema 30).



Esquema 30. Síntesis de azocompuestos utilizando β -naftol

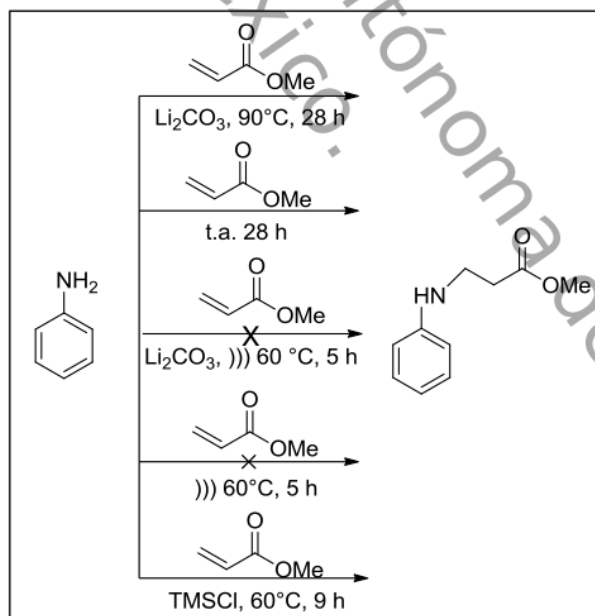
Debido a que un número considerable de aminas heterocíclicas son capaces de formar sales de diazonio que al ser acopladas con anillos aromáticos activados forman un azocompuesto mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática. Se esperaba que el ion diazonio cargado positivamente reaccionara como electrófilo con el β -naftol, sin embargo la reactividad del grupo $-\text{NH}_2$ está impedida estéricamente por el medio de acoplamiento lo cual dificulta la formación de producto esperado.

4.2.2 REACTIVIDAD DEL GRUPO NH₂ EN LA SÍNTESIS DEL 3-METIL- ((4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) FENIL) AMINO) PROPANOATO



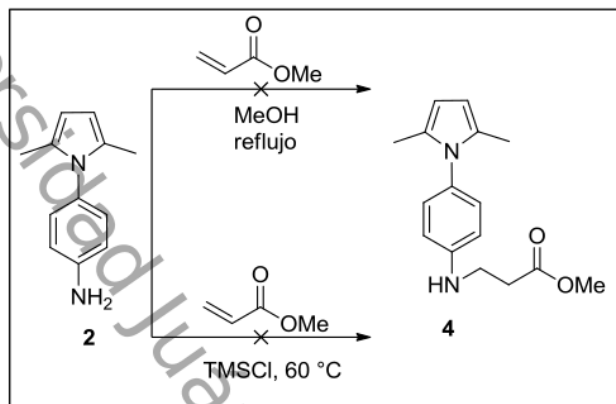
Esquema 31. Reacción de la Adición de Michael

Para evitar el consumo del compuesto **2** y poder llevar a cabo la reacción de Michael (Esquema 31), se utilizó anilina para explorar las condiciones de reacción de la adición de Michael, se hicieron algunas propuestas de reacción y otras se aplicaron de acuerdo a las técnicas reportadas en la bibliografía (Esquema 32), debido a que el compuesto **2** se oxida con facilidad y debe sintetizarse justo antes de utilizarlo.



Esquema 32. Exploración de las condiciones de reacción para la Adición de Michael

Se aplicaron dos alternativas para llevar a cabo la reacción de adición de Michael con el compuesto **2** (Esquema 33).



Esquema 33. Alternativas aplicadas en la reacción de la adición de Michael

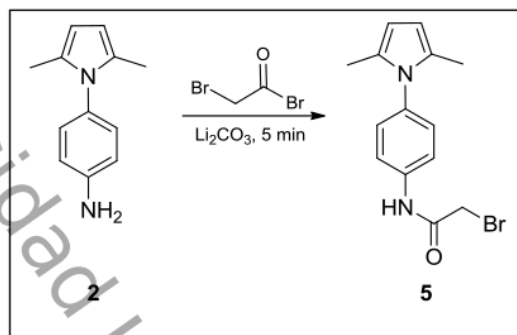
En la primera reacción se aplicó la metodología reportada por N. Romero en 2001⁵⁶ en la síntesis de *N*-Bencil- piperidin-4-ona, se utilizó un equivalente del compuesto **2** y 4 equivalentes del acrilato de metilo en metanol anhidro. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo en agitación constante, pero el monitoreo de la reacción por CCF durante el tiempo establecido (5 horas) nos indicó que no hubo consumo mínimo del compuesto **2**, por lo tanto no se reporta ningún producto.

La segunda metodología aplicada la reportó Najmadin Azizi en 2008³⁸ al estudiar la adición de Michael de aminas aromáticas y alifáticas a olefinas insaturadas en presencia de TMSCl bajo condiciones libres de disolvente. Se hicieron reaccionar 100 mg del compuesto **2** con 5 equivalentes de acrilato de metilo (0.41 mL) y (20%mol) de TMSCl (0.02 mL), se agregaron 2 mL de cloroformo para disolver al compuesto **2**, el sistema de reacción se sometió a calentamiento durante 6 horas a 60 °C, y después 4 días con agitación constante sin resultados favorables. La reacción fue monitoreada en un sistema éter de petróleo/ acetato de etilo (80:20), revelada por UV visible, permanganato de potasio y Hanessian.

Los resultados del estudio de la reactividad del grupo NH_2 del compuesto **2** en las reacciones tipo Michael, nos indican que el par electrónico del nitrógeno (N) pirrólico forma parte del sistema aromático del heterociclo, por lo que el N pirrólico ejerce un efecto inductivo del tipo electroattractor hacia el sistema bencénico; esto le resta densidad electrónica al anillo bencénico por lo tanto el par electrónico del N pirrólico tendrá un efecto resonante electrodonador hacia el anillo bencénico dando como resultado la disminución en su nucleofilia.

Esta disminución de nucleofilia hace que el compuesto **2** no pueda participar en reacciones de adición tipo Michael como fue demostrado en este trabajo.

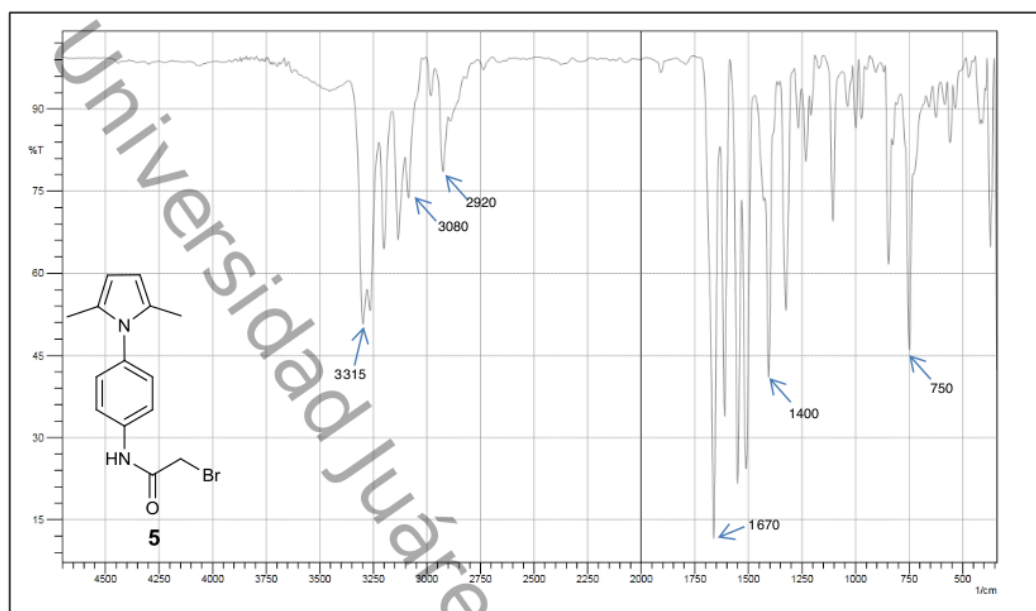
4.2.3 REACTIVIDAD DEL GRUPO NH₂ EN LA SÍNTESIS DE 2-BROMO-*N*-(4-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL) FENIL) ACETAMIDA



Esquema 34. Síntesis del compuesto 2-bromo-*N*-(4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il) fenil) acetamida

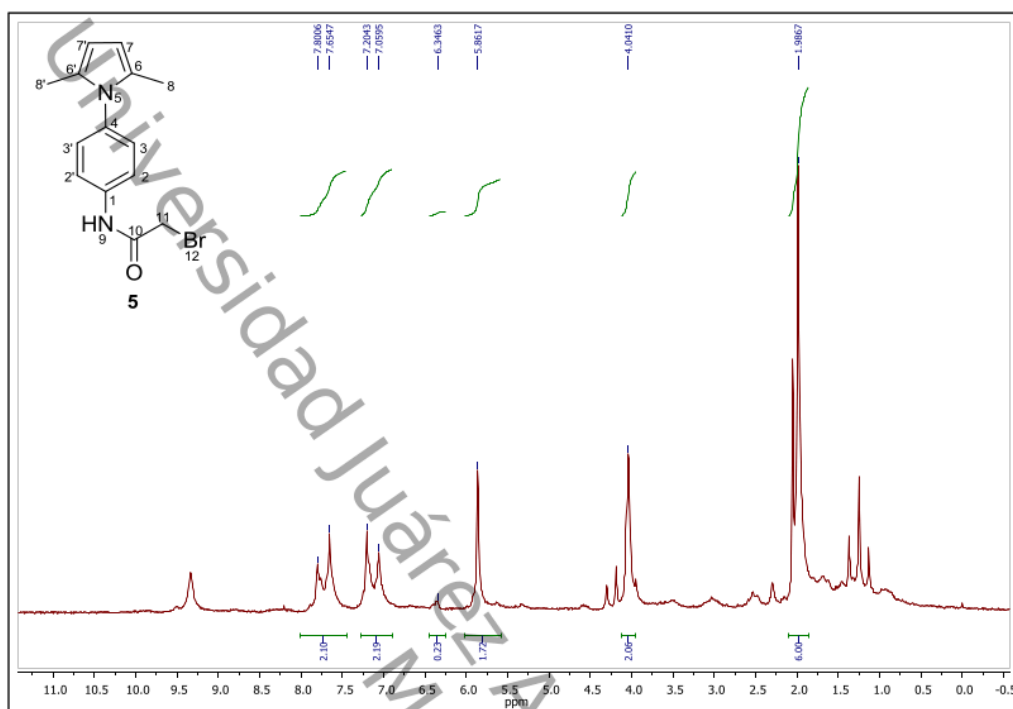
Esta reacción (Esquema 34) se realizó disolviendo el compuesto **2** con CH₂Cl₂ y después se agregaron 1.5 equivalentes de Na₂CO₃ disueltos en agua, la mezcla se mantuvo en agitación constante, y se enfrió a 0°C, después se añadieron 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF durante 5 minutos, tiempo suficiente para el consumo total de materia prima. El rendimiento de la reacción fue de 50.64%.

⁹ En el espectro **5** de IR se observa en la región de 3315 cm⁻¹ una banda de absorción característica del heterociclo aromático pirrol N-H. En 2920 cm⁻¹ se identifica una absorción fuerte característica de grupos metilos (carbono con hibridación sp³). La absorción de estiramiento de aromático C-H se encontró en 3080 cm⁻¹. En 1400 cm⁻¹ aparece la tensión de enlace C-N de la amida secundaria cuya absorción intensa del grupo carbonilo C=O se ubica en 1670 cm⁻¹. La señal del enlace C-Br se refleja como una señal intensa aguda en 750 cm⁻¹.^{50, 51, 52}



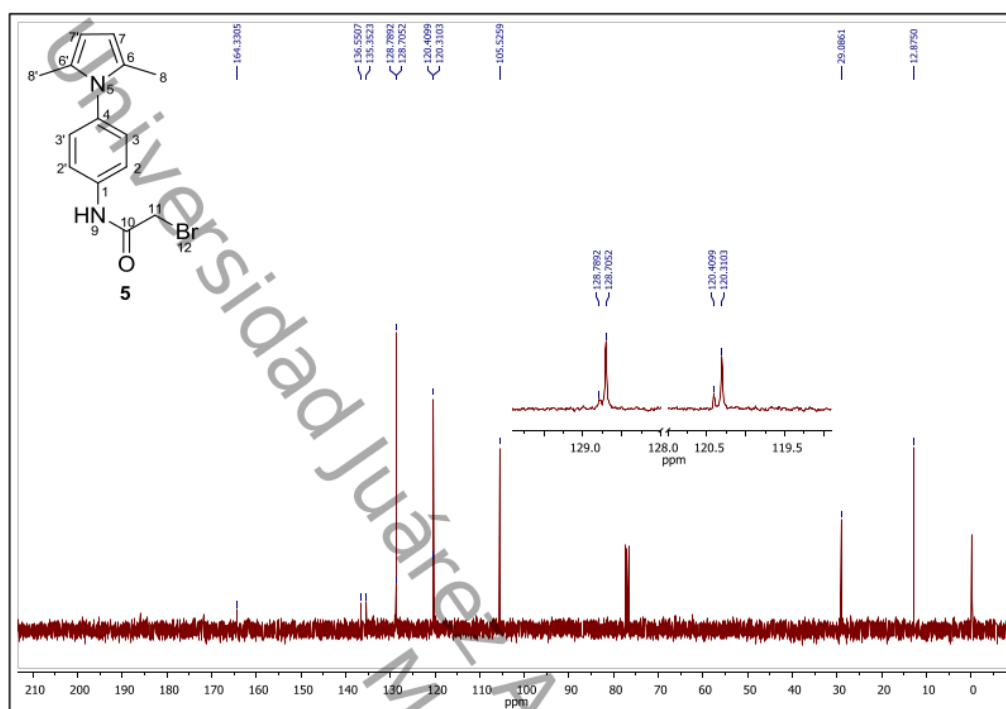
Espectro 5. IR de la bromoacetamida

En el espectro 6 de RMN ^1H del compuesto **5** se observan seis señales que corresponden con la estructura propuesta, en 1.98 ppm hay un singlete intenso que integra para seis hidrógenos, asignados a los dos grupos metilos (3H-8 y 3H-8'); en 4.04 ppm hay un singlete que integra para dos hidrógenos del metileno (2H-11), en 5.86 ppm hay un singlete que integra para dos hidrógenos correspondientes al anillo pirrol (2H: H-7 y H-7'), en 6.35 ppm hay una señal pequeña que integra para el hidrógeno del grupo (NH:9), hay dos señales dobles de dobles en 7.12 ppm (2H: H-3 y H-3') y en 7.72 ppm (2H: H-2 y H-2'); las constantes de acoplamiento de estos sistemas tienen un valor de 8.8 Hz tanto en ($^4J_{\text{meta}}$) y ($^3J_{\text{orto}}$).^{53, 54}



Espectro 6. RMN ^1H del compuesto **5** (60 MHz, CDCl_3)

Los resultados de la RMN ^{13}C del compuesto **5** (Espectro 7) indican que en 12.87 ppm hay una señal asignada a los dos metilos ($\text{C}8$ y $\text{C}8'$); la señal ubicada en 29.08 ppm se asigna al metileno ($\text{C}11$), en 105.52 ppm se identifica una señal correspondiente a los dos carbonos del anillo pirrol ($\text{C}7$ y $\text{C}7'$); en 120.31 ppm se asigna otra señal a los dos carbonos del anillo bencénico ($\text{C}3$ y $\text{C}3'$); en 120.40 ppm se tiene una señal para los dos carbonos *ipsos* del anillo pirrólico ($\text{C}6$ - $\text{C}6'$); en 128.70 ppm se localiza otra señal para dos carbonos bencénicos ($\text{C}2$ - $\text{C}2'$); finalmente, los carbonos *ipsos* del anillo aromático se encuentran en 136.50 ppm ($\text{C}1$) y en 135.35 ppm ($\text{C}4$), en 164.33 ppm se refleja la señal característica del carbonilo ($\text{C}10$).^{53, 54}



Espectro 7. RMN ^{13}C del compuesto **5** (100 MHz, CDCl_3)

En el espectro 7 de RMN ^{13}C del compuesto **5** la señal en 164.22 ppm asignada para el carbonilo se observa muy pequeña, debido al tiempo de acumulación que se le dio a la muestra (7 segundos) para su análisis, sin embargo en el espectro de IR aparecen las bandas correspondientes a la estructura y esto se comprueba en su totalidad con la difracción de rayos X.

La difracción de rayos X de monocristal del compuesto **5** nos indica que la estructura propuesta es la esperada (Figura 12). Este compuesto cristalizó en CH_2Cl_2 .

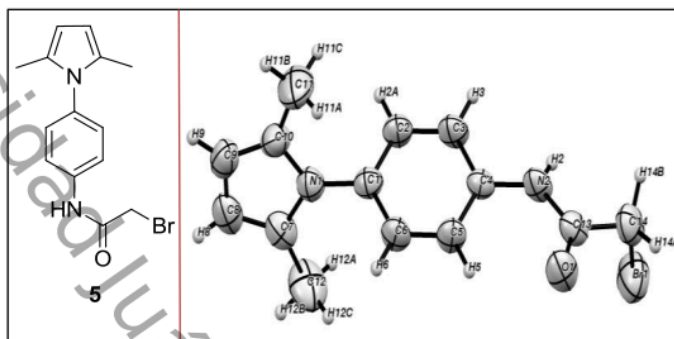


Figura 12. ORTEP del compuesto **5**

Algunas longitudes de enlace, ángulos de enlace, y ángulos de torsión seleccionados se muestran en la tabla 8. La estructura cristalina del compuesto **5** (Figura 13) consiste en dos planos perpendiculares entre sí (anillos bencénico y pirrólico) separadas en un ángulo de 101.2° (ángulo de torsión definido en C2-C1-N7-C8). Las distancias de enlace en C1-C2 (1.385 Å), C8-C9 (1.365 Å), C9-C10 (1.382 Å) son las propias para sistemas aromáticos. El enlace C1-N7 tiene una distancia típica (1.426 Å) para un enlace sencillo N-C.

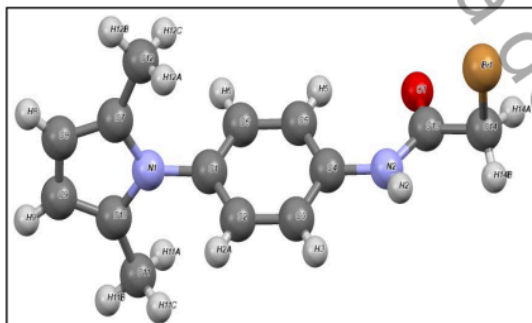


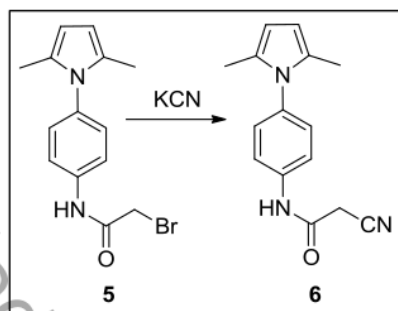
Figura 13. Estructura cristalográfica del compuesto **5**

Tabla 8. Selección de algunas distancias, ángulos y ángulos de torsión de enlace del compuesto **5**

Distancias de enlace	(Å)	Ángulos de enlace	(°)	Ángulos de torsión	(°)
Br1-C14	1.950(4)	N1-C1-C2	120.8(3)	C2-C1-N1-C7	101.2(3)
O1-C13	1.231(4)	O1-C13-N2	123.8(3)	C13-N2-C4-C5	-4.9(5)
C1-N1	1.426(4)	O1-C13-C14	120.9(3)	C13-N2-C4-C3	178.3(3)
C1-C2	1.385(4)	C1-C2-C3	120.2(3)	O1-C13-C14-Br1	100.4(3)
N2-H2	0.860	Br1-C14-C13	109.3(2)		
C13-C14	1.494(5)	C7-C8-C9	108.5(3)		
C12-C7	1.477(5)				
C8-C7	1.365(5)				
C8-C9	1.382(5)				

Aprovechando la reactividad que presentó el grupo NH_2 del compuesto **2** con el bromuro de bromoacetilo y después de caracterizar y comprobar la estructura del compuesto **5** se realizó una reacción de sustitución nucleofílica con KCN para obtener la cianoacetamida **6**.

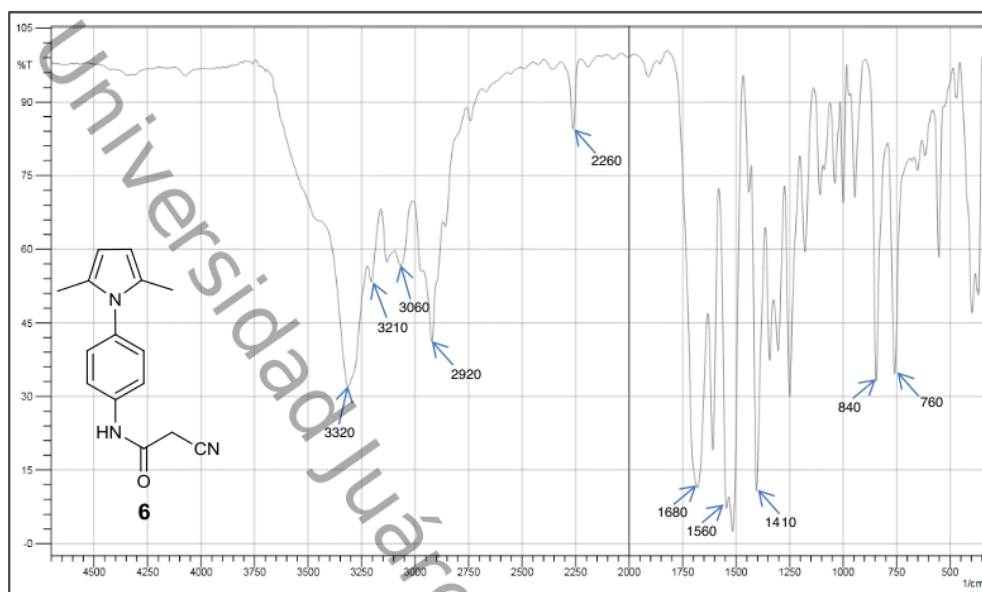
4.2.3.1 SÍNTESIS DE 2-CIANO-*N*-(4-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL) FENIL) ACETAMIDA



Esquema 35. Síntesis del compuesto 2-ciano-*N*-(4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il) fenil) acetamida

De acuerdo al esquema 35 se hicieron reaccionar 100 mg de $C_{14}H_{15}N_2OBr$ con 4 equivalentes de KCN (42 mg), primero se disolvió el compuesto **5** en 25 mL de acetonitrilo y se dejó reaccionar con agitación constante durante 72 horas a temperatura ambiente. El rendimiento de la reacción fue del 95.87%.

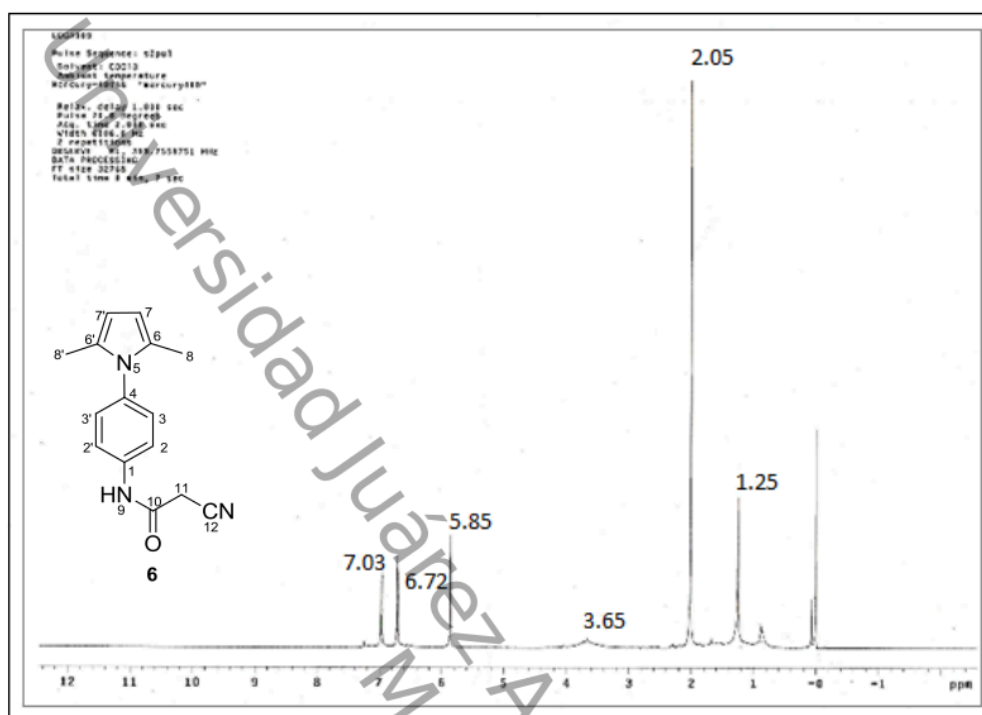
La interpretación espectroscópica del IR (Espectro 8) del compuesto **6**, nos indica que en la región de 3210 cm^{-1} se ubica una banda de absorción característica del heterociclo aromático pirrol N-H con señal de comprobación en 1560 cm^{-1} . Cercano a 2920 cm^{-1} se refleja una absorción fuerte característica de grupos metilos (carbono con hibridación sp^3) comprobándose en 1410 cm^{-1} . La absorción de estiramiento de aromático se identifica en 3060 cm^{-1} , además de una serie de absorciones débiles en el intervalo de 1660 a 2000 cm^{-1} y una serie de absorciones medianamente intensas en la región de 1410 a 1610 cm^{-1} , las bandas que denotan las sustituciones en las posiciones 1,4 (*p*) se observan en 760 cm^{-1} y 840 cm^{-1} . En 3320 cm^{-1} aparece la tensión de enlace de amida secundaria N-H cuya absorción intensa del grupo carbonilo C=O está en 1680 cm^{-1} . La señal característica del grupo nitrilo C≡N se ve como una señal aguda muy poco intensa en 2260 cm^{-1} .^{50, 51, 52}



Espectro 8. IR de la cianoacetamida

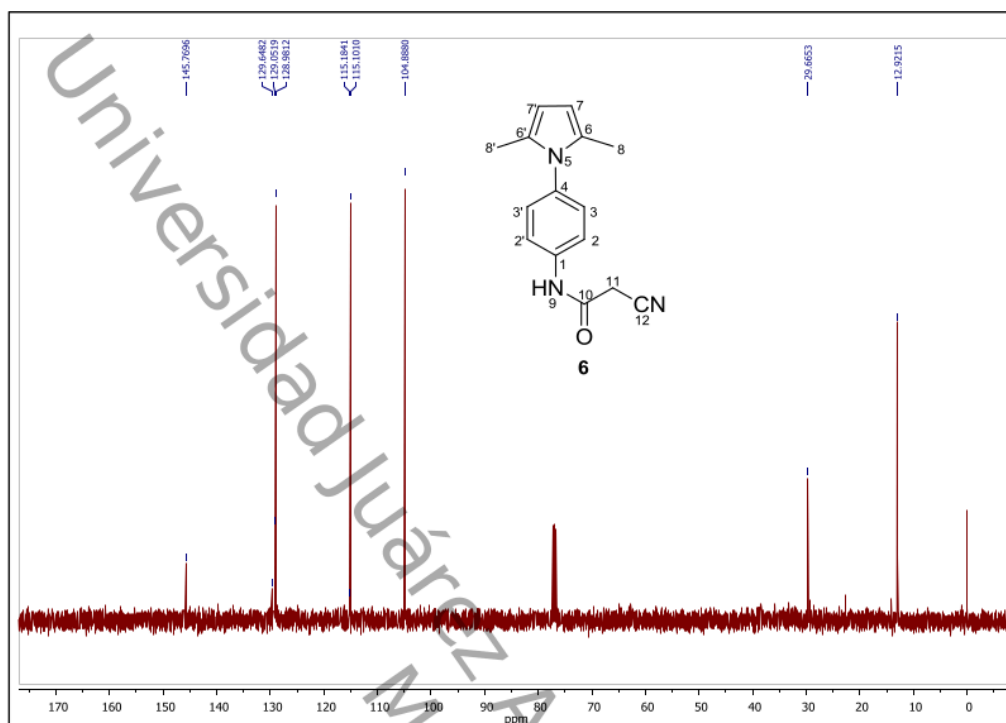
Antes de enviar la muestra del compuesto **6** a análisis de RMN ^1H y RMN ^{13}C , en el espectro de IR encontramos las bandas principales que caracterizan la estructura.

Los resultados de la RMN ^1H del compuesto **6** (Espectro 9) indican que en 1.25 ppm hay un singlete poco intenso que integra para dos hidrógenos correspondiente a los del metileno (2H: 2H-11), en 2.05 hay un singlete intenso que integra para seis hidrógenos, asignados a los dos grupos metilos (3H-8 y 3H-8'); en 3.65 ppm hay una señal ancha correspondiente al hidrógeno del NH (H-9), en 5.85 ppm hay un singlete que integra para dos hidrógenos correspondientes al anillo pirrol (2H: H-7 y H-7'), cercano a 6.75 ppm hay dos señales dobles de dobles en 6.72 ppm (2H: H-3 y H-3') y en 7.03 ppm (2H: H-2 y H-2'); las constantes de acoplamiento de estos sistemas tienen un valor de 8.8 Hz tanto en ($^4J_{\text{meta}}$) y ($^3J_{\text{orto}}$).^{53, 54}



Espectro 9. RMN ^1H del compuesto **6** (400 MHz, CDCl_3)

Los resultados de la RMN ^{13}C del compuesto **6** (Espectro 10) indican que en 12.92 ppm hay una señal asignada a los dos metilos ($\text{C}8$ y $\text{C}8'$); la señal ubicada en 29.67 ppm se asigna al carbono del metileno ($\text{C}11$), en 104.89 ppm se identifica una señal correspondiente a los dos carbonos del anillo pirrol ($\text{C}7$ y $\text{C}7'$); en 115.10 ppm se asigna otra señal a los dos carbonos del anillo bencénico ($\text{C}2$ y $\text{C}2'$); en 115.18 ppm se asigna la señal al carbono del grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ ($\text{C}12$), en 129.05 ppm, se tiene una señal para los dos carbonos *ipsos* del anillo pirrónico ($\text{C}6$ - $\text{C}6'$); en 128.98 ppm se localiza otra señal para dos carbonos bencénicos ($\text{C}3$ - $\text{C}3'$); finalmente, los carbonos *ipsos* del anillo aromático se encuentran en 129.65 ppm ($\text{C}1$) y en 145.77 ppm ($\text{C}4$), en este espectro no se refleja la señal característica del carbonilo ($\text{C}10$).^{53, 54}

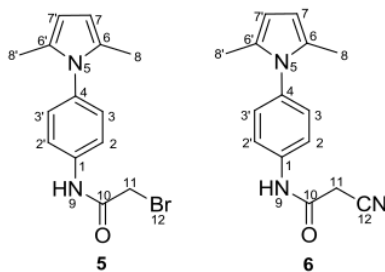


Espectro 10. RMN ^{13}C del compuesto **6** (100 MHz, CDCl_3)

En el espectro 10 de RMN de ^1H se observaron las señales características esperadas para la estructura correspondiente, sin embargo en el espectro de RMN ^{13}C no fue posible asignar la señal para el carbonilo pero si aparecen las señales del resto de la estructura.

Hicimos una comparación de los resultados (Tabla 9) de los tres espectros analizados del compuesto **6** con los resultados de los espectros del compuesto **5** para comprobar que los datos corresponden a la estructura esperada.

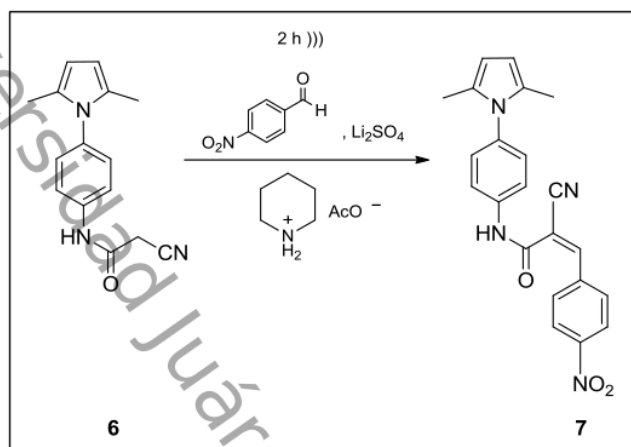
Tabla 9. Comparación de los resultados de los espectros de IR y RMN de los compuestos **5** y **6**



Espectro	Compuesto 5	Compuesto 6
IR (cm ⁻¹)	3315 N-H, 1670 C=O, 750 C-Br	3210 N-H, 1680 C=O, 2260 C≡N
RMN ¹ H ppm	(CDCl ₃ , 60 MHz) 1.98 (s, 6H: 3H-8, 3H-8'), 4.04 (s, 2H-11), 5.86 (s, 2H: H-7, H-7'), 6.35 (s, NH-9), 7.12 (J= 8.8 Hz, d, 2H: H-3, H-3'), 7.72 (J= 8.8 Hz, d, 2H: H-2, H-2')	(CDCl ₃ , 400 MHz) 1.25 (s, 2H: 2H-11), 2.05 (s, 6H: 3H-8, 3H-8'), 3.65 (s, sa, H-9 (NH)), 5.85 (s, 2H: H-7, H-7'), 6.72 (J= 8.8 Hz, d, 2H: H-3, H-3'), 7.03 (J= 8.8 Hz, d, 2H: H-2, H-2')
RMN ¹³ C ppm	(CDCl ₃ , 100 MHz) 12.80 (2C, C-8, C-8'), 29.08 (1C, C-11), 105.52 (2C, C-7, C-7'), 120.31 (2C, C-3, C-3'), 120.40 (2C, C-6, C-6'), 128.70 (2C, C-2, C-2'), 135.35 (1C, C-4), 136.50 (1C, C-1), 164.33 (1C, C-10)	(CDCl ₃ , 100 MHz) 12.92 (2C, C-8, C-8'), 29.67 (1C, C-11), 104.89 (2C, C-7, C-7'), 115.10 (2C, C-2, C-2'), 115.18 (1C, C-12), 128.98 (2C, C-3, C-3'), 129.65 (1C, C-1), 145.77 (1C, C-4)

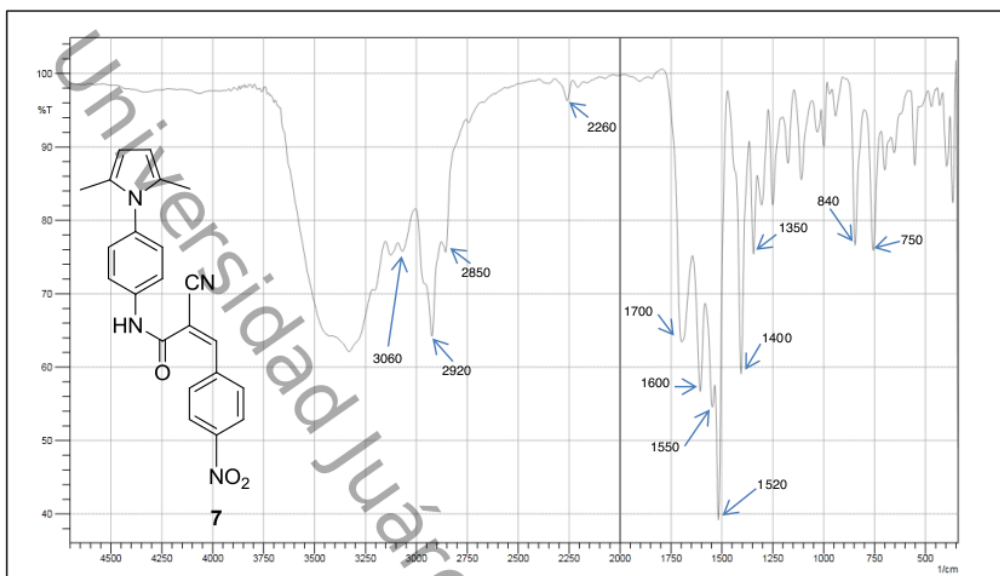
Después de sintetizar al compuesto **6** continuamos explorando la reacción del tipo Knoevenagel con 4 nitrobenzaldeído para generar la formación del arilideno **7**.

4.2.3.2 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (Z)-2-CIANO-N-(4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) FENIL)-3-(4-NITROFENIL) ACRILAMIDA



Esquema 36. Síntesis del arilideno

Para llevar a cabo la síntesis del arilideno (Esquema 36), después de preparar el acetato de piperidina, se hicieron reaccionar 60 mg del compuesto **6** con 3 equivalentes de *p*-nitrobenzaldehído (0.1074 mL), 40% en peso (0.0137 g) de acetato de piperidina, 30 mg de sulfato de litio, la reacción se sometió a ultrasonido a 40°C durante 2 horas y 18 horas en agitación a temperatura ambiente. El rendimiento de la reacción fue de 72.24%. Las muestras que se enviaron para análisis de los espectros de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C son de producto crudo.

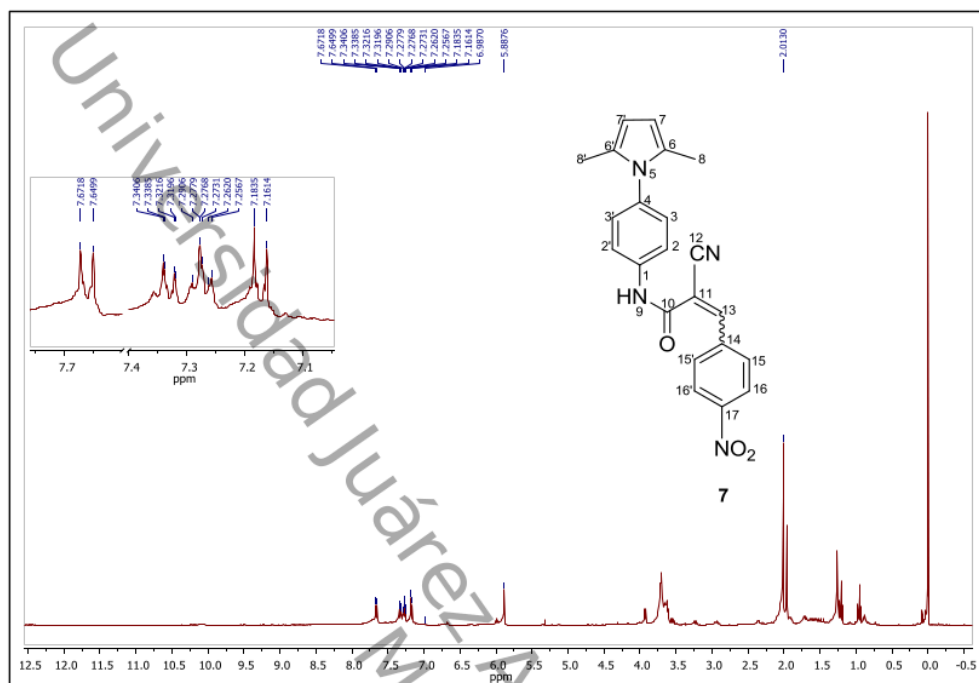


Espectro 11. IR del arilideno

La interpretación espectroscópica de IR (Espectro 11) indica que en la región de 2850 cm^{-1} se identifica la banda de absorción característica del heterociclo aromático pirrol N-H con señal de comprobación en 1550 cm^{-1} . Cercano a 2920 cm^{-1} se ubica una absorción fuerte característica de grupos metilos (carbono con hibridación sp^3) comprobándose en 1350 cm^{-1} . La absorción de estiramiento de aromático se refleja en 3060 cm^{-1} y se confirma con bandas de absorciones medianamente intensas en la región de 1400 a 1600 cm^{-1} , las bandas que denotan las sustituciones en las posiciones 1,4 (p) se observan en 750 cm^{-1} y 840 cm^{-1} . En 3350 cm^{-1} aparece la tensión de enlace de amida secundaria N-H cuya absorción intensa del grupo carbonilo C=O está en 1700 cm^{-1} . La señal característica del grupo nitrilo C≡N se aprecia como una señal aguda muy poco intensa en 2260 cm^{-1} . La señal en 1600 cm^{-1} se atribuye al alqueno R-CH=CR'-CN. En 1520 cm^{-1} y 1350 cm^{-1} se tienen señales propias del grupo nitro N=O en aromáticos.^{50, 51, 52}

Los resultados de la RMN¹H del compuesto **7** (Espectro 12) indican que en 2.01 ppm hay un singlete intenso que integra para seis hidrógenos, asignados a los dos grupos metilos (3H-8 y 3H-8'); en 5.89 ppm hay un singlete que integra para

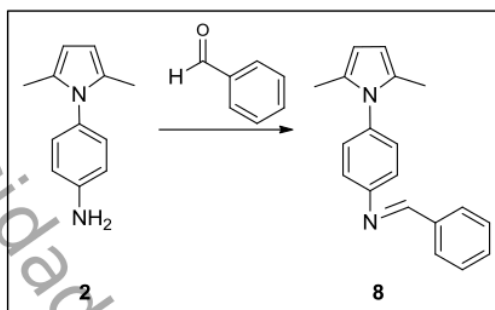
dos hidrógenos correspondientes al anillo pirrol (2H: H-7 y H-7'), en 7.17 hay una señal doble que integra para dos hidrógenos del anillo aromático (2H: H-15, H-15') con una $J = 8.8$ Hz; en 7.27 ppm se observa una señal doble que integra para dos hidrógenos (2H: H-3 y H-3') con una $J = 8.0$ Hz. En 7.33 ppm hay otra señal doble que integra para dos hidrógenos (2H: H-2 y H-2') con una constante de acoplamiento de 8.0 Hz. En 7.29 ppm hay un singulete que integra para un hidrógeno (H-13), en 7.66 ppm hay una señal doble que integra para dos hidrógenos (2H: H-16, H-16'), con una $J = 8.8$ Hz. Se conoce que los hidrógenos en sistemas aromáticos se acoplan dependiendo de su posición; de esta forma, es conocido que un acoplamiento tipo orto ($^3J_{\text{orto}}$) tiene una constante entre acoplamiento entre 6-10 Hz.^{53,54} De esta forma, las señales en 7.17, 7.27, 7.33 y 7.66 ppm corresponden a hidrógenos aromáticos en bencenos *p*-sustituídos, localizados en dos anillos señalados. Las señales en 7.17 y 7.66 (ambas con una $J = 8.8$ Hz), al mantener la misma constante de acoplamiento, se asignan a hidrógenos de un anillo, mientras que las señales en 7.27 y 7.33 (ambas con una $J = 8.0$ Hz) son asignadas a hidrógenos del otro anillo. Finalmente, en 10.08 ppm hay una señal ancha correspondiente al hidrógeno del H (H-9).



Espectro 12. RMN ^1H del compuesto **7** (400 MHz, CDCl_3)

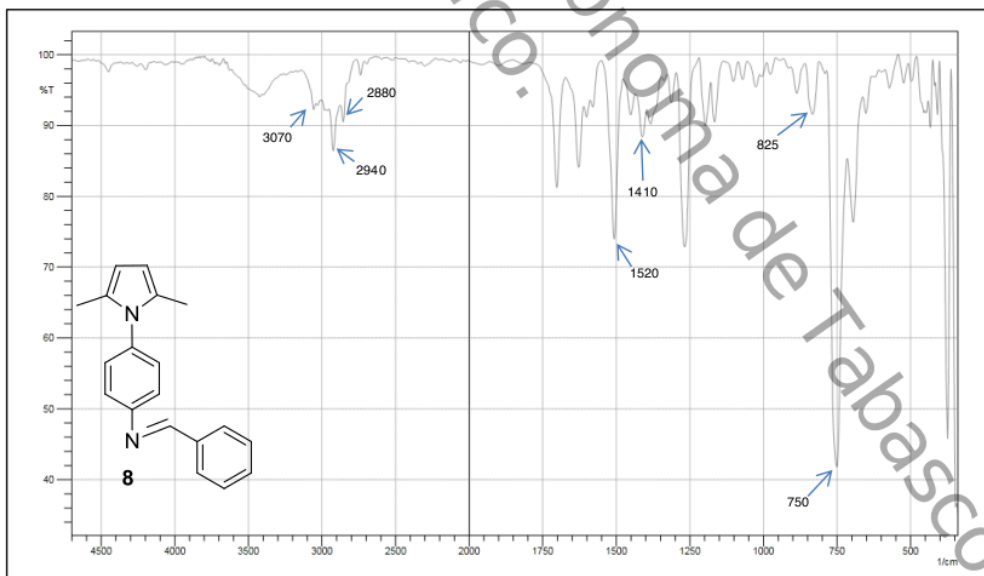
No se reporta el análisis del espectro de RMN ^{13}C del compuesto **7** porque hay muchas señales poco interpretables, el tiempo de acumulación durante el análisis de la muestra fue insuficiente.

4.2.4 REACTIVIDAD DEL GRUPO NH₂ EN LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO (E)-N-BENCILIDENO-4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) ANILINA



Esquema 37. Síntesis del compuesto (E)-N-bencilideno-4-(2,5-dimetil-1H- pirrol-1-il) anilina

Para llevar a cabo la síntesis de la imina (Esquema 37) se disolvieron 100 mg del compuesto **2** con 4 mL de CH₂Cl₂, esta mezcla se hizo reaccionar con 1.5 eq de benzaldehído. La reacción se realizó a temperatura ambiente con agitación constante y se monitoreó por CCF (SiO₂, éter de petróleo/ AcOEt 90:10) durante 1 hora 20 minutos. El rendimiento de la reacción fue del 49%. El análisis del espectro 13 de IR del compuesto **8** que se reporta es de producto crudo.



Espectro 13. IR de la imina

En el espectro de IR del compuesto **8** (Espectro 13) observamos las bandas principales correspondientes a la estructura esperada. En la región de 2880 cm^{-1} se ubica una banda de absorción característica del heterociclo aromático pirrol N-H con señal de comprobación en 1580 cm^{-1} . Cercano a 2940 cm^{-1} se refleja una absorción intensa característica de grupos metilos (carbono con hibridación sp^3) comprobándose en 1410 cm^{-1} . La absorción de estiramiento de aromático se identifica en 3070 cm^{-1} , además de una serie de absorciones débiles en el intervalo de 1660 a 2000 cm^{-1} , las bandas que denotan las sustituciones en las posiciones 1,4 (*p*) se observan en 750 cm^{-1} y 825 cm^{-1} . En 1520 cm^{-1} aparece una banda intensa correspondiente al enlace C=N de la imina. No se observan señales de carbonilo de aldehído (materia prima) ni de aminas primarias, por lo que podemos asegurar que se formó la imina correspondiente.^{50,51,52}

4.3 REACTIVIDAD DEL GRUPO NH_2

De acuerdo a todo lo presentado, se observa que el aminopirrol no se pudo acoplar con β -naftol en reacciones de formación de azocompuestos, esto es debido al impedimento estérico que se presenta.

Cuando se intentó adicionar al aminopirrol al doble enlace del acrilato de metilo en una reacción del tipo aza Michael, no se logró la transformación del material de partida aún con los esfuerzos que se desarrollaron para este propósito: por ejemplo, uso de ultrasonido como fuente alternativa de activación química, uso de aditivos/catalizadores (TMS-Cl , Li_2CO_3), reacciones libres de disolventes, tiempos largos de reacción, calentamiento, etc. Con base en esto, consideramos que la nucleofilia del nitrógeno en el aminopirrol no es suficiente para que actúe en reacciones del tipo aza Michael.

Por otro lado se logró hacer reaccionar al aminopirrol con el bromuro de bromoacetilo. En este caso, se obtuvo con un 50.64% (que no es lo suficientemente alto de lo esperado). La reacción entre una amina y un haluro de acilo normalmente ocurren con excelentes rendimientos (90-100%).

Finalmente, la última reacción que se probó para estudiar la reactividad del NH_2 fue entre el aminopirrol y el benzaldehído para tratar de formar una imina. Esta reacción ocurrió con un 49% de rendimiento (que también es bajo para este tipo de reacciones). Con todos estos resultados, podemos comprobar que el aminopirrol presenta poca reactividad por los efectos estereoelectrónicos del mismo.

De acuerdo a la figura 14, el compuesto 2 es cristalino y presenta dos planos perpendiculares entre sí (anillos de fenilo y de pirrol) con un ángulo cercano a los 90° (verificado por el ángulo de torsión C7-N1-C1-C2 de $92.7(3)^\circ$).

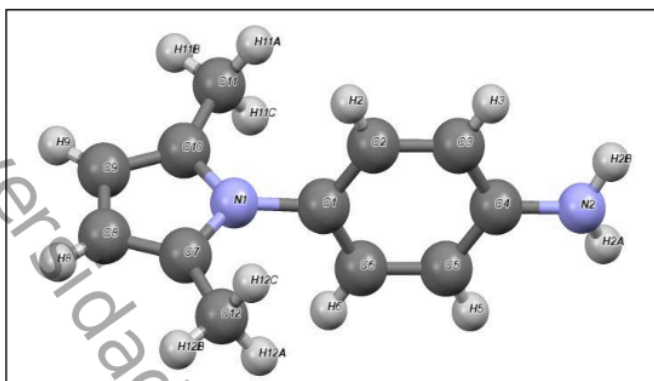


Figura 14. Estructura cristalina del compuesto 2

El par electrónico del grupo NH_2 del aminopirrol debe estar asistiendo electrónicamente (efecto resonante donador) al anillo bencénico al cual está unido. Este anillo, tiene en la posición 4 un heterociclo de pirrol (que NO le aporta densidad electrónica, porque el par de electrones del N forman parte de la aromaticidad del anillo pirrol). Por otro lado, sabemos que el átomo de N es más electronegativo que el átomo de C, por lo que en un enlace C-N habrá un efecto inductivo de electroatracción por parte del nitrógeno. La electrodonación por efecto inductivo del N pirrólico causa que el anillo bencénico tenga una densidad electrónica baja; esta insuficiente será compensada por el efecto resonante electrodonador del N amínico (Figura 15).

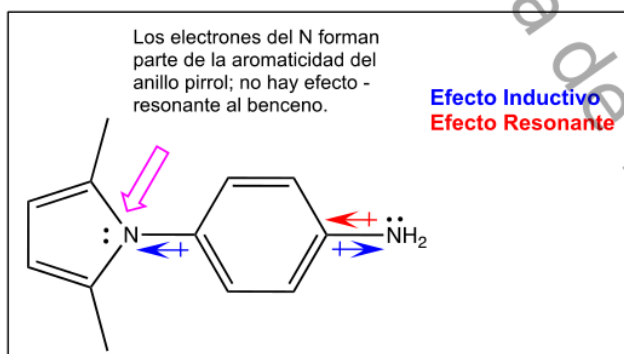
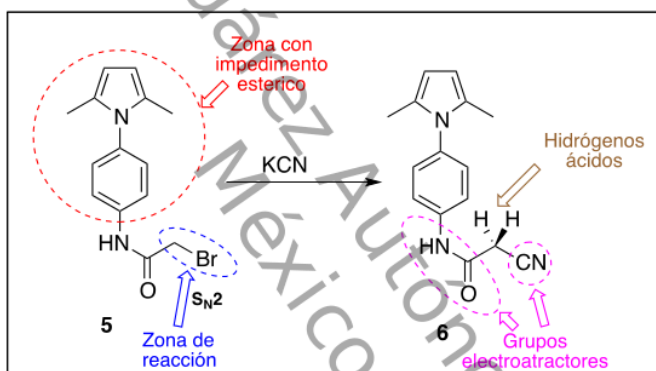


Figura 15. Efectos inductivos y resonantes en el compuesto 2.

4.4 APROVECHAMIENTO DE LA BROMOACETAMIDA OBTENIDA

La poca reactividad del grupo NH_2 y el impedimento estérico del aminopirrol no fue una limitante para utilizar a uno de sus derivados en reacciones subsecuentes. De esta forma, la transformación de la bromoacetamida **5** (derivada del aminopirrol) en la cianoacetamida **6** ocurrió con excelentes rendimientos (cercano a 96%). Esto es claro porque el sitio de reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ (enlace C-Br de la bromoacetamida **5**) se encuentra fuera de la zona impedida estéricamente. Finalmente, la cianoacetamida **6** es un excelente intermediario de síntesis al poseer un grupo CH_2 entre dos grupos electroattractores, lo que lo convierte en un excelente candidato para reacciones de Knoevenagel. Esquema 38.



Esquema 38. Formación de la cianoacetamida **6**

Para probar esta versatilidad, se decidió intentar la preparación del arilideno respectivo. Para ello se hizo reaccionar la cianoacetamida en medio básico con *p*-nitrobenzaldehído, y se observó un buen rendimiento en esta transformación (72.24%). Se comprobó por RMN e IR la formación del arilideno **7**. La regioquímica del doble enlace esta indefinida, pues no se desarrollaron experimentos bidimensionales que brinden información más precisa sobre interacciones en el espacio (NOESY, ROESY, etc.) que pudieran apoyarnos en definir este doble enlace.

Capítulo 5

Conclusiones

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Finalmente, de este trabajo de tesis podemos tener las siguientes conclusiones:

- Se logró obtener al nitropirrol **1** a partir de la reacción de Paal Knorr en un 90% de rendimiento en 5 h. La espectroscopia de IR, RMN¹H, RMN¹³C y difracción de Rayos X de monocristal confirman la estructura del compuesto.
- La reducción del nitropirrol **1** por transferencia catalítica de hidrógeno (TCH) promovida por ultrasonido generó al aminopirrol **2** en excelentes rendimientos y tiempos cortos de reacción (90%, 1h). No se logró sintetizar azocompuestos a partir del compuesto **2**.
- El compuesto **2**, a pesar de las condiciones de reacción exploradas, no logró reaccionar como material de partida en una reacción del tipo aza Michael con acrilato de metilo.
- Se obtuvo la imina **8** en un 49% en 1h 20 min. La espectroscopia de IR, confirma los grupos funcionales de la estructura del compuesto.
- Se obtuvo la bromoacetamida **5** en un 50.64% en 5 min. La espectroscopia de IR, RMN¹H, RMN¹³C y difracción de Rayos X de monocristal confirman la estructura del compuesto.
- Se logró obtener la cianoacetamida **6** en excelentes rendimientos (95.87%) a partir de una reacción tipo S_N2. La espectroscopia de IR, RMN¹H, RMN¹³C confirman la estructura del compuesto.
- Se llevó a cabo la reacción de Knoevenagel del compuesto **6** con *p*-nitrobenzaldehído en buen rendimiento (72.24%); se formó la cianoacrilamida (arilideno) respectiva. Se comprobó la formación de este último a partir de los datos espectroscópicos obtenidos.

- La reactividad del grupo NH_2 en el aminopirrol **2** está influenciada por los efectos estereoelectrónicos que se describieron anteriormente. La nucleofilia de este grupo está reducida, por lo que el grupo NH_2 no pudo reaccionar en reacciones de acoplamiento azoico y de tipo aza Michael, y sí reaccionó en reacciones de bromoacetilación y formación de imina, con un rendimiento menor al esperado.
- La formación de la cianoacrilamida **7** permite emplearlo en un futuro como material de partida en la síntesis de compuestos nitrogenados más complejos.

Capítulo 6

Parte experimental

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Los espectros de IR se hicieron en KBr usando un equipo Shimadzu Corp 03111 y se expresan en cm^{-1} .

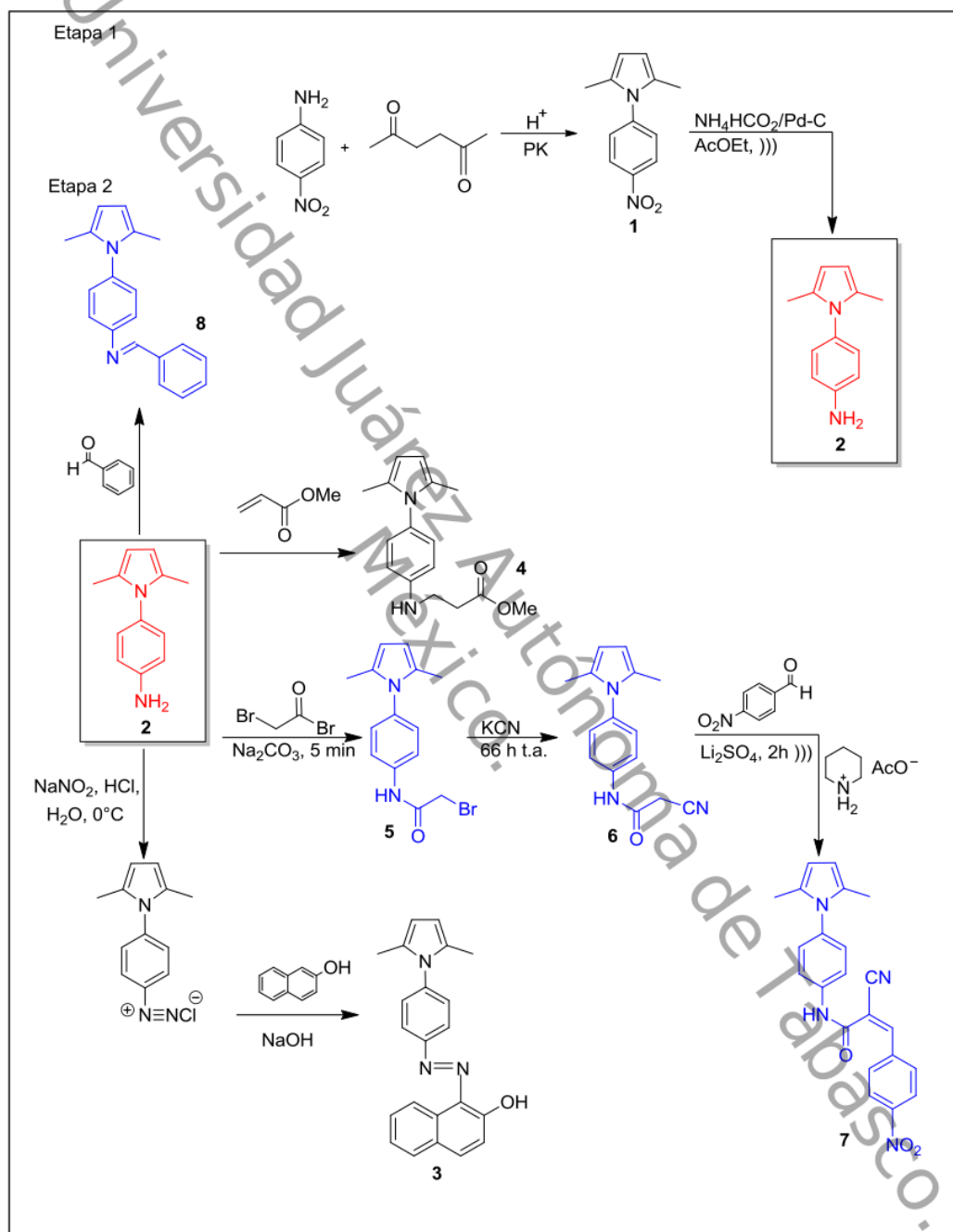
Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en los siguientes espectrómetros: Anazasi Instrument EFT-60 (60 MHz), Varian VX400 (400 MHz) y Varian VX500 (500 MHz), usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas utilizadas son las siguientes:

Símbolo	Significado
s	Señal simple
sa	Señal ancha
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
dt	Señal doble de triple

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254nm, con un espesor de 0.2 mm y se revelaron con: yodo, revelador de Dragendorf o reactivo de Hanessian. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se usó Gel de Sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher- Jones y no están corregidos. Las reacciones en ultrasonido se realizaron empleando un baño ultrasónico Cole-Palmer® modelo 08891-21. Los reactivos usados fueron grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Únicamente se purificaron los disolventes empleados.

6.1 METODOLOGÍA GENERAL



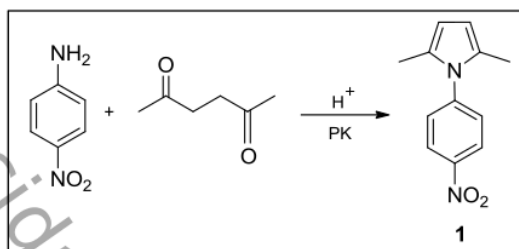
Esquema 39. Esquema general de síntesis

El esquema general de síntesis (Esquema 39),⁵⁰ se divide en dos fases. La primera consiste en la síntesis del 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol **2**, éste se sintetiza en dos etapas: primero se prepara el 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol **1** por medio de la reacción de Paal-Knorr para la formación de pirroles a partir de aminas primarias y después se hace la reducción del grupo NO₂.

La segunda fase consiste en probar la reactividad del grupo -NH₂ del compuesto **2**, en las siguientes reacciones: formación de azocompuestos, adición de Michael, sustitución nucleofílica en el acilo y formación de iminas con aldehídos, de esta forma:

- En la formación de azocompuestos **3**, se siguió el protocolo de obtención de sales de diazonio (con NaNO₂, HCl, 0°C) seguido del acomplamiento con β-naftol.⁵⁵
- En reacciones de Michael, se probó la reacción del compuesto **2** con acrilato de metilo **4**.^{9,38, 56}
- En reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo, se hizo reaccionar al compuesto **2** con bromuro de bromoacetilo para generar la bromoamida **5**.
- En la formación de iminas, el compuesto **2** reaccionó con benzaldehído para generar la imina **8**.⁴⁹

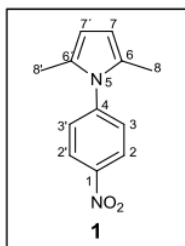
Aprovechando la estabilidad del compuesto **5**, se decidió convertirlo en un intermediario de síntesis más versátil del tipo arilideno. Para ello se hizo reaccionar al compuesto **5** con KCN mediante una reacción de sustitución nucleofílica para obtener la cianoamida **6** y después se generó la formación del arilideno **7** mediante a reacción de Knoevenagel con 4-nitrobenzaldehído.

6.2 SÍNTESIS DEL 1-(*p*-NITROFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL

Esquema 40. Síntesis del compuesto 1

Para llevar a cabo esta reacción (Esquema 40), en un matraz balón de 50 mL se hizo reaccionar una mezcla de 200 mg (1.44 mmol) de *p*-nitroanilina con 1.69 mL (14.4 mmol) de 2,5-hexanodiona, 5 gotas de HCl y 16.8 mL de EtOH como disolvente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se monitoreó por CCF (SiO_2 , CH_2Cl_2) hasta el consumo total de materia prima. A la mezcla aún caliente se agregaron 66 mL de solución de HCl 0.17 M a 0°C, el producto de la reacción se precipitó, se filtró al vacío y se lavó con agua. El compuesto se secó a alto vacío, se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano) obteniéndose 282 mg de producto puro y se caracterizó.

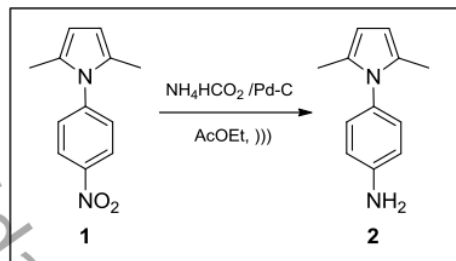
Se cristalizaron 100 mg del compuesto 1 en 30 mL de CH_2Cl_2 .



Datos generales	
Fórmula	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂
P.M.	216.24 g/mol
Apariencia	Sólido amarillo
p.f.	144°C
Rendimiento	90%
IR cm ⁻¹	1530 y 1340 NO ₂ , 1320 y 1220 NR ₃ , 845 <i>p</i> -sustituido.

RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz)		
δ (ppm)	Multiplidad y asignación	J (Hz)
2.11	s, 6H: 3H-8, 3H-8'	
5.98	s, 2H: H-7, H-7'	
7.43	dt, 2H: H-3, H-3'	2.5, 9.0
8.38	dt, 2H: H-2, H-2'	2.5, 9.0

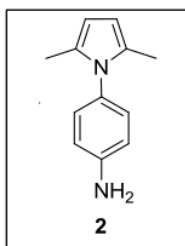
RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz)	
δ (ppm)	Asignación
13.03	2C: C-8, C-8'
107.25	2C: C-7, C-7'
124.45	2C: C-2, C-2'
128.42	2C: C-6, C-6'
128.68	2C: C-3, C-3'
144.60	C-1
146.55	C-4

6.3 SÍNTESIS DE 1-(*p*-AMINOFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL

Esquema 41. Síntesis del compuesto 2

Para sintetizar al compuesto **2** (Esquema 41), en un matraz de dos bocas de 50 mL, se colocaron 200 mg (0.925 mmol) de 1-(*p*-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol, 291.5 mg (4.625 mmol, 5 eq) de formiato de amonio y 98 mg (0.1 eq, 10% mol) de Pd/C (10% peso) y se disolvió en 5 mL de AcOEt, bajo atmosfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido y se monitoreó cada 10 min hasta consumo total de materia prima (1 hora) por CCF (SiO_2 , hexano/AcOEt 80:20). Al concluir la reacción se colocaron 3 cm de celita sobre un embudo Büchner para filtrar la mezcla, la celita se lavó con AcOEt y las fases orgánicas se juntaron y concentraron en el rotavapor. El crudo de reacción se guardó bajo atmosfera de nitrógeno para evitar la oxidación y después se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/ AcOEt 95:5) obteniéndose 155 mg de producto puro para su caracterización.

Se cristalizaron 100 mg del compuesto **2** diluyendo la muestra en un sistema diclorometano/hexano (1:1).



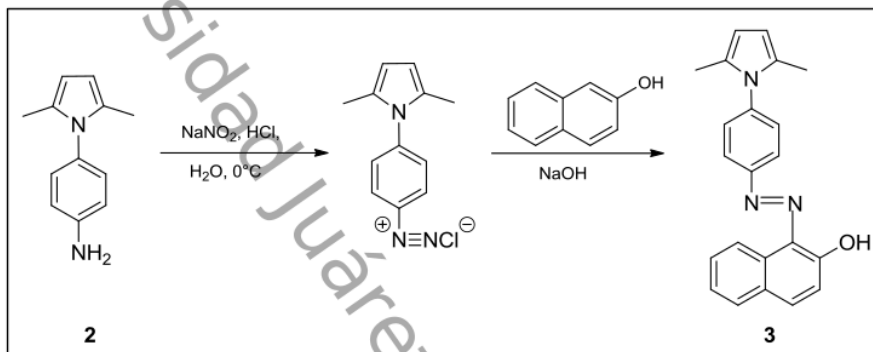
Datos generales	
Fórmula	C ₁₂ H ₁₄ N ₂
P.M.	186.25 g/mol
Apariencia	Sólido amarillo crema
p.f.	96°C
Rendimiento	90%
IR cm ⁻¹	3400 y 1610 NH ₂ , 1310 y 1270 NR ₃ , 825 p-sustituido

RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz)		
δ (ppm)	Multiplicidad y asignación	J (Hz)
2.08	s, 6H: 3H-8, 3H-8'	
3.81	s, 2H: NH ₂	
5.92	s, 2H: H-7, H-7'	
6.77	dt, 2H: H-2, H-2'	2.5, 8.5
7.04	dt, 2H: H-3, H-3'	2.5, 8.5

RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz)	
δ (ppm)	Asignación
13.00	2C: C-8, C-8'
105.05	2C: C-7, C-7'
128.12	2C: C-3, C-3'
129.12	2C: C-6, C-6'
115.18	2C: C-2, C-2'
145.93	C-1
129.74	C-4

6.4 SÍNTESIS DE AZOCOMPUESTOS

Se hicieron un sin número de repeticiones aplicadas al compuesto **2** bajo las condiciones de reacción propuestas por Addison Ault (1998) para la formación de las sales de diazonio de aminas aromáticas (Esquema 42).



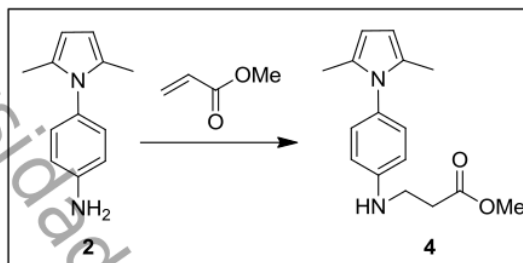
Esquema 42. Síntesis de azocompuestos utilizando β -naftol

6.4.1 PREPARACIÓN DEL CLORURO DE 4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) BENCENODIAZONIO UTILIZANDO β -NAFTOL

Diazotización: Se disolvieron 140 mg (0.752 mmol) de **1** en una mezcla de 0.36 mL (4.320 mmol) de ácido clorhídrico concentrado y 12 mL de agua, mientras se agitaba, la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se agregó una disolución de 111 mg (1.608 mmol) de nitrito de sodio disueltos en 1.8 mL de agua, cuidando que la temperatura de la solución no excediera los 5°C .

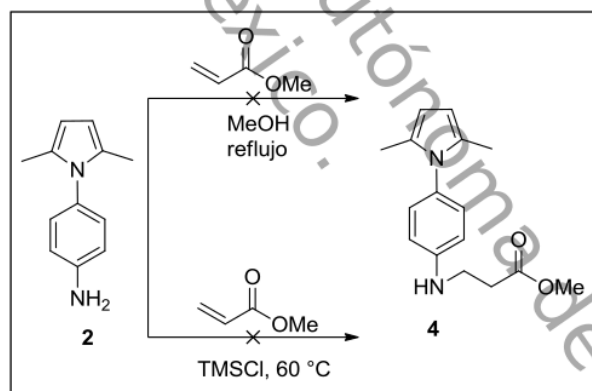
Aconlamiento: se preparó una solución de 216 mg (1.498 mmol) de β -naftol en 0.7 mL de una solución de hidróxido de sodio 3 M, se adicionó lentamente a la solución de cloruro de benzenodiazonio, sin dejar de monitorear la temperatura entre 0 y 5°C , después de permitir la mezcla de la reacción, ésta se mantuvo en baño de hielo durante 15 minutos.

6.5 SÍNTESIS DEL 3-METIL- ((4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) FENIL) AMINO) PROPANOATO



Esquema 43. Síntesis del 3-metil- ((4- (2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il) fenil) amino) propanoato

En el esquema 43 se describe la reacción general para llevar a cabo la adición de Michael, además en el esquema 44 se describen las alternativas que se aplicaron para llevar a cabo la reacción de adición de Michael con el compuesto **2**.

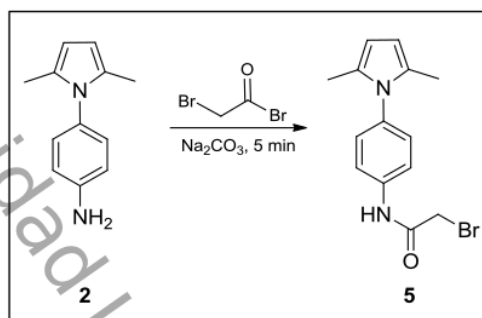


Esquema 44. Alternativas aplicadas en la reacción de la adición de Michael

Se propone explorar la metodología reportada por N. Romero (2001) en la síntesis de *N*-Bencil- piperidin-4-ona, se utilizó un equivalente del compuesto **2** y 4 equivalentes del acrilato de metilo en metanol anhidro. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo en agitación constante, durante un tiempo de 5 horas.

La segunda metodología aplicada la reportó Najmadin Azizi (2008) al estudiar la adición de Michael de aminas aromáticas y alifáticas a olefinas insaturadas en presencia de TMSCI bajo condiciones libres de disolvente. Se hicieron reaccionar 100 mg del compuesto **2** con 5 equivalentes de acrilato de metilo (0.41 mL) y (20%mol) de TMSCI (0.02 mL), se agregaron 2 mL de cloroformo para disolver al compuesto **2**, la reacción se calentó 6 horas a 60 °C y se monitoreó en un sistema éter de petróleo/ acetato de etilo (80:20), se reveló por UV visible, permanganato de potasio y Hanessian. Después se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 4 días.

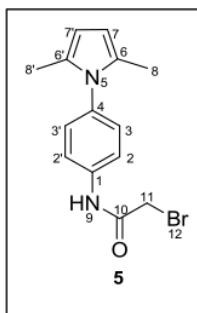
6.6 SÍNTESIS DE 2-BROMO-N-(4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) FENIL) ACETAMIDA



Esquema 45. Síntesis del compuesto 5

Para llevar a cabo esta reacción (Esquema 45), se agregó en un matraz balón de 100 mL, 337 mg de 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol, se disolvieron con 25 mL de diclorometano y después se agregaron 1.5 equivalentes de carbonato de sodio (287 mg) disueltos en 25 mL de agua, se inició la agitación constante, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregaron 1.2 equivalentes (0.189 mL) de bromuro de bromoacetilo. La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF (SiO₂, éter de petróleo/ AcOEt 80:20) durante 5 minutos, tiempo suficiente para el consumo total de materia prima. Seguidamente se realizó una extracción agregando un poco más de agua y diclorometano. El solvente se evaporó y se obtuvieron 620 mg de producto crudo, se purificó por columna en un sistema (éter de petróleo/ acetato de etilo 60:40) obteniéndose 281.5 mg de un sólido ligeramente rosa. El compuesto se cristalizó disolviendo 100 mg de producto puro en 30 mL de diclorometano.

El producto se caracterizó por IR, RMN y difracción de rayos-X.

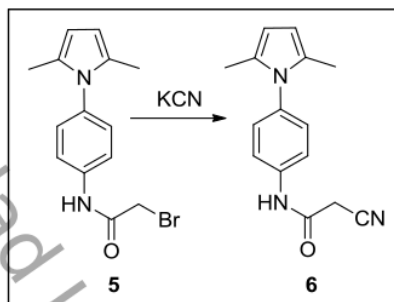


Datos generales	
Fórmula	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O
P.M.	307.19 g/mol
Apariencia	Sólido ligeramente rosa
p.f.	160°C
Rendimiento	50.64%
IR cm ⁻¹	3315 N-H, 1400 C-N, 1670 C=O, 750 C-Br

RMN ¹ H (CDCl ₃ , 60 MHz)		
δ (ppm)	Multiplicidad y asignación	J (Hz)
1.98	s, 6H: 3H-8, 3H-8'	
4.04	s, 2H-11	
5.86	s, 2H: H-7, H-7'	
6.35	s, NH-9	
7.12	d, 2H: H-3, H-3'	8.8
7.72	d, 2H: H-2 y H-2'	8.8

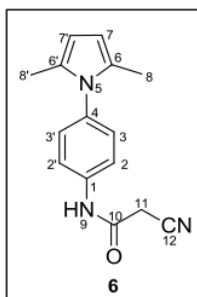
RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)			
δ (ppm)	Asignación	δ (ppm)	Asignación
12.87	2C, C-8, C-8'	128.70	2C, C-2, C-2'
29.08	1C, C-11	135.35	1C, C-4
105.52	2C, C-7, C-7'	136.50	1C, C-1
120.31	2C, C-3, C-3'	164.33	1C, C-10
120.40	2C, C-6, C-6'		

6.6.1 SÍNTESIS DE 2-CIANO-*N*-(4-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL) FENIL) ACETAMIDA



Esquema 46. Síntesis del compuesto 6

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **6** (Esquema 46) en un matraz balón de 50 mL se hacen reaccionar 100 mg de $C_{14}H_{15}N_2OBr$ con 4 equivalentes de KCN (42 mg), el compuesto **5** se disuelve en 25 mL de acetonitrilo y se deja reaccionar con agitación constante por un periodo de 72 horas a temperatura ambiente, la reacción es monitoreada según su avance hasta el consumo total de materia prima. Después se realizó una extracción agregando un poco más de agua y AcOEt. El solvente se evaporó y se obtuvieron 117 mg de producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema éter de petróleo/ acetato de etilo 50:50, se obtuvieron 100mg de producto puro.

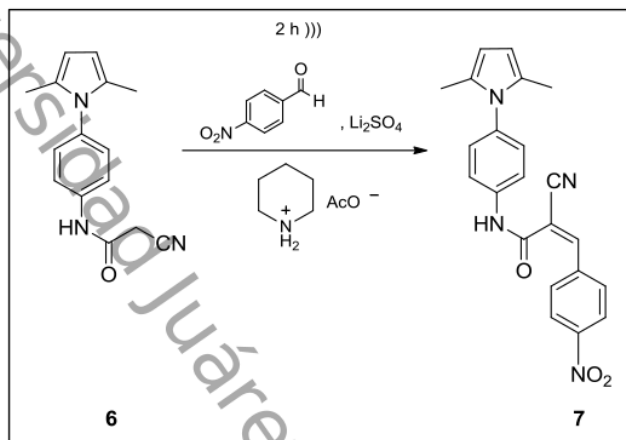


Datos generales	
Fórmula	C ₁₄ H ₁₅ N ₂ OCN
P.M.	307.19 g/mol
Apariencia	Sólido ligeramente oscuro
p.f.	No determinado
Rendimiento	95.87%
IR cm ⁻¹	3320 _{N-H} , 1680 _{C=O} , 2260 _{C≡N}

RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)		
δ (ppm)	Multiplicidad y asignación	J (Hz)
1.25	s, 2H: 2H-11	
2.05	s, 6H: 3H-8, 3H-8'	
3.65	s, sa, H-9 (NH)	
5.85	s, 2H: H-7, H-7'	
6.72	d, 2H: H-3, H-3'	8.8
7.03	d, 2H: H-2, H-2'	8.8

RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)			
δ (ppm)	Asignación	δ (ppm)	Asignación
12.92	2C, C-8, C-8'	128.98	2C, C-3, C-3'
29.67	1C, C-11	129.05	2C, C-6, C-6'
104.89	2C, C-7, C-7'	129.65	1C, C-1
115.10	2C, C-2, C-2'	145.77	1C, C-4
115.18	1C, C-12		

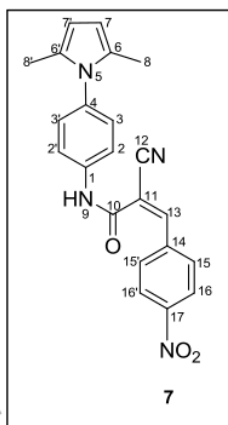
6.6.2 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (Z)-2-CIANO-N-(4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) FENIL)-3-(4-NITROFENIL) ACRILAMIDA



Esquema 47. Síntesis del compuesto 7 (arilideno)

Para llevar a cabo esta reacción (Esquema 47), primero se preparó el acetato de piperidinio de la siguiente forma: en un matraz balón de 100 mL esmerilado de una boca se agregan 1 equivalente (7.05 mL) de ácido acético y 50 mL de éter de petróleo, esta mezcla se enfrió a 0°C, después se agregó lentamente y en forma directa al ácido acético 10 mL (1 equivalente) de piperidina. Esta reacción se llevó a cabo en la campana de extracción. Se dejó reposar y después se decantó el éter de petróleo sobrante, se somete a alto vacío para secar bien el producto.

Se hacen reaccionar 60 mg del compuesto **6** con 3 equivalentes de *p*-nitrobenzaldehído (0.1074 mL), 40% en peso (0.0137 g) de acetato de piperidinio, 30 mg de sulfato de litio (por cada 200 mg de compuesto base se utilizan 100 mg de Li_2SO_4), la reacción se sometió a ultrasonido a una temperatura de 40°C durante 2 horas, el monitoreo de la reacción se realizó cada hora, el tiempo de la reacción fue de 2 horas en ultrasonido y 18 horas en agitación a temperatura ambiente. Se obtuvieron 67 mg de producto crudo.

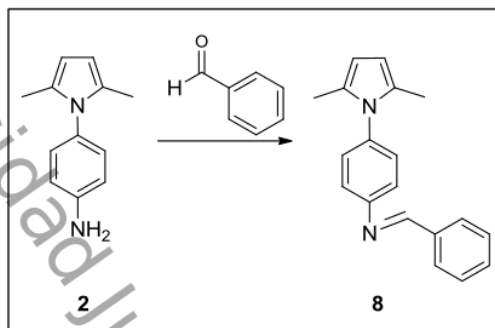
**Datos generales**

Fórmula	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃
P.M.	386.4 g/mol
Apariencia	Sólido ligeramente oscuro
p.f.	No determinado
Rendimiento	72.24%
IR cm ⁻¹	3350 N-H, 1700 C=O, 2260 C≡N, 1600 C=C, 1520 y 1350 NO ₂

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz)

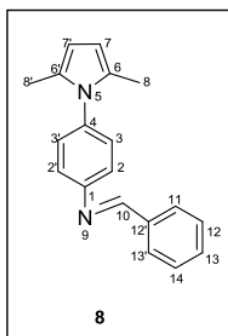
δ (ppm)	Multiplicidad y asignación	J (Hz)
2.01	s, 6H: 3H-8, 3H-8'	
5.89	s, 2H: H-7, H-7'	
7.17	d, 2H: H-15, H-15'	8.8
7.27	d, 2H: H-3, H-3'	8.0
7.29	s, 1H: H-13	
7.33	d, 2H: H-2, H-2'	8.0
7.66	d, 2H: H-16, H-16'	8.8

6.7 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (E)-N-BENCILIDENO-4-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL) ANILINA



Esquema 48. Síntesis del compuesto 8 (Imina)

La síntesis del compuesto 8 (Esquema 48) se llevó a cabo en un matraz balón de 50 mL donde se disolvieron 100 mg de 1-(*p*-aminofenil)-2,5-dimetilpirrol con 4 mL de diclorometano, esta mezcla se hizo reaccionar con 0.08 mL (1.5 equiv) de benzaldehído. La reacción se realizó a temperatura ambiente con agitación constante y se monitoreó por CCF (SiO₂, éter de petróleo/ AcOEt 90:10) hasta consumo total de materia prima, durante 1 hora 20 minutos.



Datos generales	
Fórmula	C ₁₉ H ₁₈ N ₂
P.M.	274.36 g/mol
Apariencia	
p.f.	No determinado
Rendimiento	49%
IR cm ⁻¹	3400 _{N-H} , 1520 _{C=N}

Bibliografía

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1. Brito Arias, M. A., *Introducción a la química orgánica y síntesis de fármacos*. IPN, Dirección de Publicaciones: Mexico, 2008.
2. Lindel, T.; Breckle, G.; Hochgürtel, M.; Volk, C.; Grube, A.; Köck, M., Decomposition of oroidin in DMSO/TFA. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (44), 8149-8152.
3. (a) Novák, P.; Müller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas, O., Electrochemically Active Polymers for Rechargeable Batteries. *Chemical Reviews* **1997**, *97* (1), 207-282; (b) Higgins, S. J., Conjugated polymers incorporating pendant functional groups-synthesis and characterisation. *Chemical Society Reviews* **1997**, *26* (4), 247-257.
4. Snyder, L. B.; Meng, Z.; Mate, R.; D'Andrea, S. V.; Marinier, A.; Quesnelle, C. A.; Gill, P.; DenBleyker, K. L.; Fung-Tomc, J. C.; Frosco, M.; Martel, A.; Barrett, J. F.; Bronson, J. J., Discovery of isoxazolinone antibacterial agents. Nitrogen as a replacement for the stereogenic center found in oxazolidinone antibacterials. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2004**, *14* (18), 4735-4739.
5. Battilocchio, C.; Poce, G.; Alfonso, S.; Porretta, G. C.; Consalvi, S.; Sautebin, L.; Pace, S.; Rossi, A.; Ghelardini, C.; Di Cesare Mannelli, L.; Schenone, S.; Giordani, A.; Di Francesco, L.; Patrignani, P.; Biava, M., A class of pyrrole derivatives endowed with analgesic/anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (13), 3695-3701.
6. (a) Dannhardt, G.; Kiefer, W.; Krämer, G.; Maehrlin, S.; Nowe, U.; Fiebich, B., The pyrrole moiety as a template for COX-1/COX-2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35* (5), 499-510; (b) Ragno, R.; Marshall, G. R.; Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S.; Rompei, R.; Artico, M., Antimycobacterial pyrroles: synthesis, anti-Mycobacterium tuberculosis activity and QSAR studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8* (6), 1423-1432; (c) Unverferth, K.; Engel, J.; Höfgen, N.; Rostock, A.; Günther, R.; Lankau, H.-J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Müller, B.; Hofmann, H.-J., Synthesis, Anticonvulsant Activity, and Structure-Activity Relationships of Sodium Channel Blocking 3-Aminopyrroles. *Journal of medicinal chemistry* **1998**, *41* (1), 63-73.

7. Deidda, D.; Lampis, G.; Fioravanti, R.; Biava, M.; Porretta, G. C.; Zanetti, S.; Pompei, R., Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic Mycobacterium tuberculosis strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1998**, 42 (11), 3035-3037.
8. Biava, M.; Fioravanti, R.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Maullu, C.; Pompei, R., New pyrrole derivatives as antimycobacterial agents analogs of BM212. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **1999**, 9 (20), 2983-2988.
9. Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. D.,
26 Synthesis and biological activity of new anti-inflammatory compounds containing the 1,4-benzodioxine and/or pyrrole system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15 (14), 4876-4890.
10. Lehuédé, J.; Fauconneau, B.; Barrier, L.; Ourakow, M.; Piriou, A.; Vierfond, J.-M., Synthesis and antioxidant activity of new tetraarylpyrroles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 34 (11), 991-996.
11. Paquette, L. A., *Fundamentos de química heterocíclica*. Limusa: México, 1987.
12. Cruz Arcos, B. Y. Rutas alternativas para la síntesis del fenileno 1,4-bis(2,5-dimetilpirrol). Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Cunduacán, Tabasco, México, 2011.
13. McMurry, J., *Química Orgánica*. Cengage Learning: 2012.
14. Rappoport, Z., *The Chemistry of Anilines*. Wiley: Chichester, UK, 2007; Vol. 1.
15. Runge, F. F., Ueber einige Produkte der Steinkohlendestillation. *Annalen der Physik* **1834**, 107 (5), 65-78.
16. Anderson, T., XXXV.—On the Products of the Destructive Distillation of Animal Matter. Part IV. *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh* **1857**, 21 (04), 571-595.
17. Baeyer, A.; Emmerling, A., Reduction des Isatins zu Indigblau. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1870**, 3 (1), 514-517.
18. Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Falcó, J. L., *Síntesis orgánica*. Síntesis: Madrid, 1999.
19. Beyer, H.; Walter, W., *Manual de química orgánica*. Reverté: 1987.

20. Banik, B. K.; Banik, I.; Renteria, M.; Dasgupta, S. K., A straightforward highly efficient Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (15), 2643-2645.
21. Hart, H.; Martín, T. G., *Química orgánica*. McGraw-Hill: 2007.
22. Cihaner, A.; Algi, F., Processable electrochromic and fluorescent polymers based on N-substituted thienylpyrrole. *Electrochimica Acta* **2008**, *54* (2), 665-670.
23. Fu, L.; Gribble, G. W., Synthesis of 1,2'- and 1,3'-bipyrroles from 2- and 3-nitropyrroles. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (22), 3545-3548.
24. Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Supino, S.; Forli, S.; Rovini, M.; Cappelli, A.; Manetti, F.; Botta, M.; Sautebin, L.; Rossi, A.; Pergola, C.; Ghelardini, C.; Vivoli, E.; Makovec, F.; Anzellotti, P.; Patrignani, P.; Anzini, M., Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 1,5-Diarylpyrrol-3-acetic Esters with Enhanced Inhibitory Activity toward Cyclooxygenase-2 and Improved Cyclooxygenase-2/Cyclooxygenase-1 Selectivity. *Journal of medicinal chemistry* **2007**, *50* (22), 5403-5411.
25. Yu, S.-X.; Le Quesne, P. W., Quararibea metabolites. 3. Total synthesis of (±) - funebral, a rotationally restricted pyrrole alkaloid, using a novel Paal-Knorr reaction. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (35), 6205-6208.
26. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Gupta, M. K., Bi(OTf)₃/[bmim]BF₄ as novel and reusable catalytic system for the synthesis of furan, pyrrole and thiophene derivatives. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (30), 5873-5876.
27. Balón, M.; Carmona, M. C.; Muñoz, M. A.; Hidalgo, J., The acid-base properties of pyrrole and its benzologs indole and carbazole. A reexamination from the excess acidity method. *Tetrahedron* **1989**, *45* (23), 7501-7504.
28. García, H.; Flores, B.; León, F.; Méndez, J. M., Síntesis de pirroles 3-sustituídos y 1,3-disustituídos a partir de nitrilos α,β-insaturados. Síntesis total formal de la danaidona. *Revista de la Sociedad Química de México* **1996**, *40* (1), 27-32.

29. He, Y.-H.; Wang, G.-Q.; Guan, Z., N-Substituted pyrrole synthesis by Paal-Knorr condensation using recyclable cationic exchange resin in water. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, 47 (2), 486-489.
30. (a) Delgado Cirilo, A.; Joglar Tamargo, J., *Introducción a la síntesis de fármacos*. Síntesis: Madrid, 2002; (b) Delgado Cirilo, A.; Minguillón Lombart, C.; Joglar Tamargo, J., *Introducción a la química terapéutica*. 2 ed.; Díaz de Santos: Madrid, 2003.
31. Salgado Zamora, H.; Pérez González, C., *Química orgánica heterocíclica*. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco: México, 2012.
32. Durst, H. D.; Gokel, G. W., *Química orgánica experimental*. Reverté: 1985.
33. (a) Wade, L. G., *Química orgánica* Pearson: México, DF, 2012; Vol. 1; (b) Wade, L. G., *Química orgánica* Pearson: México, DF, 2012; Vol. 2.
34. Carey, F. A., *Química orgánica*. 6 ed.; McGraw-Hill: México, 2006.
35. Morrison, R. T.; Boyd, R. N., *Química orgánica*. Pearson Educación: 1998.
36. Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Jagtap, S. R.; Bhanage, B. M., $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ catalyzed aza-Michael addition of aromatic/hetero-aromatic amines under solvent-free conditions. *Catalysis Communications* **2008**, 9 (6), 1189-1195.
37. Escalante, J.; Carrillo-Morales, M.; Linzaga, I., Michael Additions of Amines to Methyl Acrylates Promoted by Microwave Irradiation. *Molecules* **2008**, 13 (2), 340-347.
38. Azizi, N., Michael addition of aromatic and aliphatic amines to unsaturated olefines in the presence of TMSCl under solvent free conditions. *Journal of Applied Chemistry* **2008**, 3 (8), 25-30.
39. De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D., Solvent-Promoted and -Controlled Aza-Michael Reaction with Aromatic Amines. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (16), 6260-6265.
40. Han, S.-Y.; Kim, Y.-A., Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* **2004**, 60 (11), 2447-2467.
41. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, 61 (46), 10827-10852.

42. Martinelli, J. R.; Clark, T. P.; Watson, D. A.; Munday, R. H.; Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Chlorides at Atmospheric Pressure: The Dual Role of Sodium Phenoxide. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46 (44), 8460-8463.
43. Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H., Highly Efficient Ruthenium(II) Porphyrin Catalyzed Amidation of Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (6), 1138-1140.
44. Nekrasov, D. D., Synthesis and chemical transformations of mono- and disubstituted cyanamides. *Russ J Org Chem* **2004**, 40 (10), 1387-1402.
45. Wallach, O., Ueber substituirte Cyanamide und Thiocarbamide. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1899**, 32 (2), 1872-1875.
46. Pérez García, M. Reducción de grupo nitro en arilidenos bajo los principios de la química verde. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Cunduacán, Tabasco, México, 2012.
47. McKee, R. H., Anleitung für das organisch präparative Praktikum. *Journal of the American Chemical Society* **1910**, 32 (2), 245-245.
48. Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J., New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation. *Res Chem Intermed* **2007**, 33 (6), 541-548.
49. Torres López, J. L. Aplicación de un proceso de síntesis ecológicamente amigable para la obtención de aminas y evaluación del grado de sustentabilidad. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Cunduacán, Tabasco, México, 2012.
50. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R., *Determinación estructural de compuestos orgánicos*. Masson, S.A.: Barcelona, España, 2002.
51. Nakanishi, K.; Solomon, P. H., *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2 ed.; Emerson-Adams Press: San Francisco, Cal, 1977.
52. Field, L. D.; Sternhell, S.; Kalman, J. R., *Organic Structures from Spectra*. 5 ed.; Wiley: Chichester, UK, 2012.
53. Macomber, R. S., *A complete introduction to modern NMR spectroscopy*. Wiley: 1998.

54. Friebolin, H., *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. Wiley: 2010.
55. Ault, A., *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*. University Science Books: 1998.
56. Romero Ceronio, N. Síntesis de 1-bencilpiperidin-4-ona y (R)-(+ y (S)-(-)-1-(1-feniletil)-piperidin-4-ona enantiopuras. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Cunduacán, Tabasco, México, 2001.

Anexos

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Journal of Chemical Crystallography

Synthesis and Crystallographic Characterization of Two Novel N-arylpyrroles

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Synthesis and Crystallographic Characterization of Two Novel N-arylpyrroles
Article Type:	Original Research
Keywords:	Paal-Knorr; N-arylpyrrole; N-anilino-pyrrole; bromoacetanilide; X-ray diffraction
Corresponding Author:	Luis F. Roa, Ph. D. Universidad Juarez Autonoma de Tabasco Cunduacán, Tabasco MEXICO
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidad Juarez Autonoma de Tabasco
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Antonia del Rocio López-Guemez, M.C.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Antonia del Rocio López-Guemez, M.C. Nancy Romero-Ceronio, Ph D Carlos E. Lobato-García, Ph D Dora M. Frías-Marquez, Ph D Angel Mendoza, Ph D Abraham Gómez-Rivera, M.C. Luis F. Roa, Ph. D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	The 1-(p-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole (C ₁₂ H ₁₄ N ₂) and 2-bromo-N-(4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-phenyl) acetamide (C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O) have been prepared and their crystalline structures have been determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. The 1-(p-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole crystallizes in the orthorhombic system with space group P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ and unit cell parameters: a= 7.3386(6), b= 7.4438 (7), c=20.372(2) Å and Z= 10. The final reliability index (all data) is 0.0994 for the 7006 collected reflections. The 2-bromo-N-(4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-phenyl) acetamide crystallizes in the monoclinic system with space group P 2 ₁ /c. and unit cell parameters: a=7.3929(3), b=20.8018(8), c= 9.4613(4) Å and Z=4; the final reliability index (all data) is 0.0709 for the 14621 collected reflections. In summary, the synthesis and crystallographic characterization of new N-arylpyrroles are reported.
Suggested Reviewers:	Sylvain Bernès, Ph D professor, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla sylvain_bernes@hotmail.com the professor is Co-editor of the Acta Crystallographica Section E, a specialized journal in crystallography. Jorge R Juárez Posadas, Ph D professor, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla jorge.juarez@correo.buap.mx This researcher has extensive experience in organic synthesis and characterization by NMR and other techniques such as X-ray diffraction Oscar García Barradas, Ph D Professor, Universidad Veracruzana osgarcia@uv.mx

This researcher has extensive experience in the characterization by NMR and other techniques such as X-ray diffraction

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Synthesis and Crystallographic Characterization of Two Novel *N*-arylpyrroles

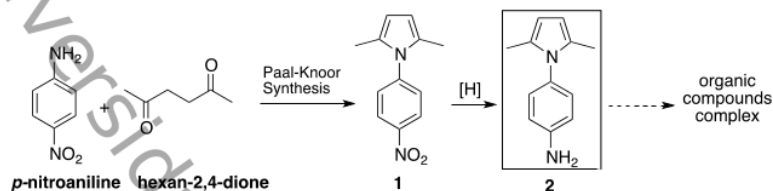
Antonia del R. López-Gomez,^(1,2) Nancy Romero-Ceronio,⁽¹⁾ Carlos E. Lobato-García,⁽¹⁾ Dora M. Frías-Marquez,⁽²⁾ Ángel Mendoza⁽³⁾, Abraham Gomez Rivera,⁽¹⁾ Luis F. Roa-de la Fuente.^{(1)*}

Abstract

The 1-(*p*-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole ($C_{12}H_{14}N_2$) and 2-bromo-*N*-(4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-phenyl) acetamide ($C_{14}H_{15}BrN_2O$) have been prepared and their crystalline structures have been determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. The 1-(*p*-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole crystallizes in the

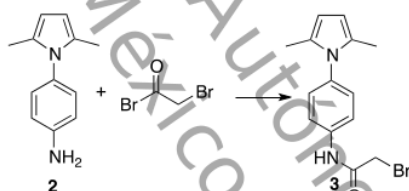


In this way, we decided to carry out the synthesis of novel *N*-aryl-2,6-dimethylpyrrole derivatives. For this purpose, and starting from the well-known Paal-Knoor reaction, we focused our efforts on the preparation of a versatile synthetic intermediate -compound **2**- from which we can subsequently initiate the preparation of structurally more complex nitrogen compounds, as shown in scheme 1.



Scheme 1. Synthesis of 1-(*p*-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole **2**

Preparation of 1-(*p*-nitrophenyl)-2,5-dimethylpyrrole **1** was carried out from the Paal-Knoor reaction between hexan-2,5-dione and *p*-nitroaniline. Subsequently, nitro group reduction of compound **1** generates 1-(*p*-aminophenyl)-2,5-dimethylpyrrole **2** in good yields. At this point, it was decided to perform the reaction of compound **2** with 2-bromo-*N*-(4-[2,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-yl] phenyl) acetamide **3**. It is worthy to acknowledge the fact that bromoacetamides possess frequently antifungal activity.[19] Furthermore, compound **3** may be used as a synthetic intermediate in the preparation of more complex organic nitrogen compounds. (Scheme 2)



Scheme 2. Acetylation of compound **2** with bromoacetyl bromide

Compounds **2** and **3** were obtained as crystalline solids and single-crystal X-ray diffraction analysis confirmed their structure. Figure 2.

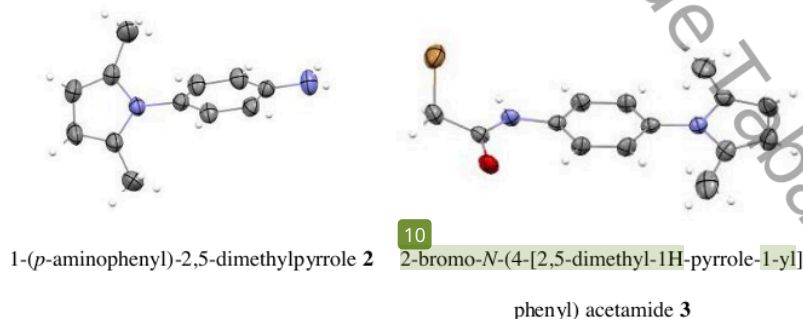


Figure 2. ORTEP for compound **2** and **3**, drawing at 30% probability level.

Experimental

Infrared spectra were collected on a Shimadzu Corp 03111 Fourier-transform spectrophotometer using KBr pellets and the frequencies are expressed in cm^{-1} . ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian VX500 and VX400 spectrometer using CDCl_3 as solvent and TMS as internal reference; the chemical shifts (δ) are expressed in ppm and coupling constants (J) in Hz. Thin layer chromatography separations (TLC) were performed using Merck Silica Gel 60 plates (0.2 mm thickness, with fluorescent indicator at 254 nm), products were detected with ultraviolet radiation at 254 and 365 nm and the plates were developed with either: iodine, Dragendorff or Hanessian reagents. For column chromatography silica gel 60 (0063-0200 mm) Merck was used. Melting points were determined with a fusionometer and are not corrected. All reagents used were analytical grade and used directly without purification. Only the solvents used were purified.

Synthesis of 1-(p-nitrophenyl)-2,5-dimethylpyrrole (1)

In a 50 mL round-bottom flask were placed: 200 mg (1.44 mmole) of p-nitroaniline, 1.69 mL (14.4 mmol) hexane-2,5-dione, 5 drops of concentrated hydrochloric acid, and 16.8 mL of ethanol as a solvent. The reaction mixture was refluxed by 5 hours and monitored by TLC (SiO_2 , CH_2Cl_2) until total conversion of starting materials. After that, the warm reaction mixture was poured onto 66 mL of 0.17M at 0°C ; the reaction product was then precipitated, washed with cool water, filtered and dried in vacuum. Finally, the crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane). Compound 1 was characterized by spectroscopy (IR, NMR^1H and NMR^{13}C). The spectroscopy data proved that the proposed structure is correct for compound 1. Experimental data for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 1: 90% yield, m.p. 144°C , IR (v, cm^{-1}) 1530 y 1340 (NO_2), 1320 y 1220 (NR_3), 845 (*p*-phenyl). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 8.35 (dt, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dt, $J=2.5, 9.0\text{ Hz}$, 2H), 5.96 (s, 2H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm) 145.8 (1C), 129.6 (1C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 115.0 (2C), 104.9 (2C), 12.9 (2C).

Synthesis of 1-(p-nitrophenyl)-2,5-dimethylpyrrole (2)

In a 50 mL two-neck round-bottom flask, were added: 200 mg (0.925 mmole) of compound 1, 291.5 mg (4.625 mmole, 5 eq) of ammonium formate, 8 mg (0.1 eq, 10% mol) of Pd-C catalyst and 5 mL of ethyl acetate as a solvent. The reaction mixture was sonified under nitrogen atmosphere and monitored by TLC (SiO_2 , Hexane/ethyl acetate) every 10 min until total conversion of starting materials (1 hour). After the reaction was completed, the mixture was filtered on a thin pad of celite which was washed with ethyl acetate afterwards. The organic phases were concentrated by distillation in vacuo. Crude reaction was kept under an inert atmosphere of nitrogen until its purification by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 95:5). 155 mg of pure compound 2 were obtained. The product was characterized by spectroscopy (IR, NMR^1H and NMR^{13}C). The spectroscopy data proved that the proposed structure is correct for compound 2. Experimental data for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$ 2: 90% yield, m.p. 96°C , IR (v, cm^{-1}) 3400 and 1610 (NH_2), 1310 and 1270 (NR_3), 825 (*p*-sust). ^1H NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ (ppm) 6.96 (dt, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.68 (dt, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 5.86 (s, 2H) 3.74 (br, 2H-NH2), 2.01 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm) 146.7 (1C), 144.7 (1C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 124.5 (2C), 107.4 (2C), 13.1 (2C).

Synthesis of 2-bromo-N-(4(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl) phenyl) acetamide (3)

To carry out this reaction 337 mg of compound 2 were dissolved in 25 mL of dichloromethane and the solution was placed into a 100 mL round-bottom flask and cooled at 0°C . 1.5 equivalents (287 mg) of sodium carbonate were dissolved in 25 mL of water and added to the reaction mixture with constant stirring followed by the slow addition of 0.189 mL (1.2 eq) of bromoacetyl bromide. The reaction was conducted at room temperature and monitored by TLC (SiO_2 , petroleum ether / AcOEt 80:20) every 5 min until the total conversion of starting materials was observed. Liquid-liquid extraction of the reaction mixture was performed in a separation funnel by adding a small amount of water and dichloromethane. The solvent was evaporated and 620 mg of crude product were obtained and purified by column chromatography (petroleum ether / ethyl

acetate 60:40) to give 281.5 mg of a slightly pink solid. Compound **3** was dissolved in dichloromethane and crystallized by slow evaporation. The spectroscopy data proved that the proposed structure is correct for compound **3**. Experimental data for $C_{14}H_{15}BrN_2O$ **3**: 51% yield, m.p. 160°C, IR (ν , cm^{-1}) 3315 (N-H), 1400 (C-N), 1670 (C=O), 750 (C-Br). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.98 (s, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) 164.33 (1C), 136.50 (1C), 135.35 (1C), 128.70 (2C), 120.40 (2C), 105.52 (2C), 29.08 (1C), 12.87 (2C).

Crystallography

Single crystals suitable for X-ray structure determinations of compound **2** and **3** were obtained by slow evaporation of CH_2Cl_2 . A summary of crystallographic results is presented in Table 1. Diffraction data were collected at 296 K on an Oxford-Gemini-Atlas diffractometer, using graphite Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), following a standard procedure.[20] Absorption effects for **2** and **3** were corrected using analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model.[21] at **32** structures were solved and refined using SHELX programs.[22] without restraints. In both compounds, N-H atoms were found in a difference map and refined freely. For **20** bonded C atoms were placed in calculated positions and refined as riding to their parent atoms. Isotropic displacement parameters for H atoms were defined as $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(\text{carrier atom})$ for CH and NH groups and $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}$ for methyl groups.

Table 1. X-ray diffraction summary from compounds **2** and **3**

Compound	2	3
CCDC deposition	1035457	1035458
Formula	$C_{12}H_{14}N_2$	$C_{14}H_{15}BrN_2O$
Molecular weight	186.25	307.19
Crystal system	orthorhombic	monoclinic
Temperature/K	293(2)	293(2)
Space group	$P 2_1 2_1 2_1$	$P 2_1/c$
Crystal size/mm ³	$0.868 \times 0.517 \times 0.084$	$0.283 \times 0.200 \times 0.196$
Cell length	a 7.3386(6) b 7.4438 (7) c 20.372(2)	a 7.3929(3) b 20.8018(8) c 9.4613(4)
Cell angles	a 90.00 b 90.00 c 90.00	a 90.00 b 105.296(4) c 90.00
Cell volume	1112.89(18)	1403.62 (10)
Z, Z'	Z: 4 Z': 1	Z: 4 Z': 1
ρ_{calc}/cm^3	1.112	1.454
μ/mm^{-1}	0.067	2.919
2 θ range (°)	5.826 to 51.108	5.714 to 52.104
Reflections collected	7006	14621
Independent reflections	2066	2745
R_{int}	0.029	0.029
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0442$ $wR_2 = 0.0832$	$R_1 = 0.0504$ $wR_2 = 0.1242$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0994$ $wR_2 = 0.1017$	$R_1 = 0.0709$ $wR_2 = 0.1368$
Goodness-of-fit on F^2	0.991	1.034

The atomic labelled molecular structures of compounds **2** and **3** are shown in Figs. 3 and 4 respectively.

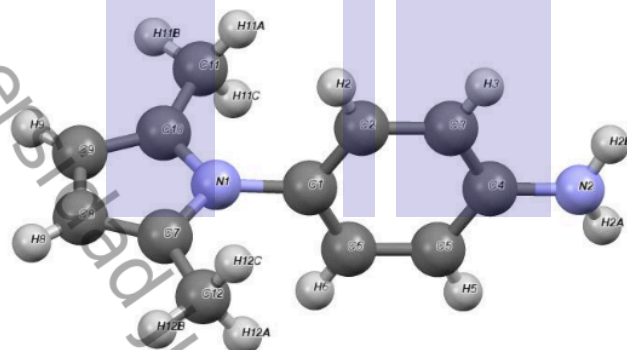


Figure 3: Atomic labelled structure for compound **2**

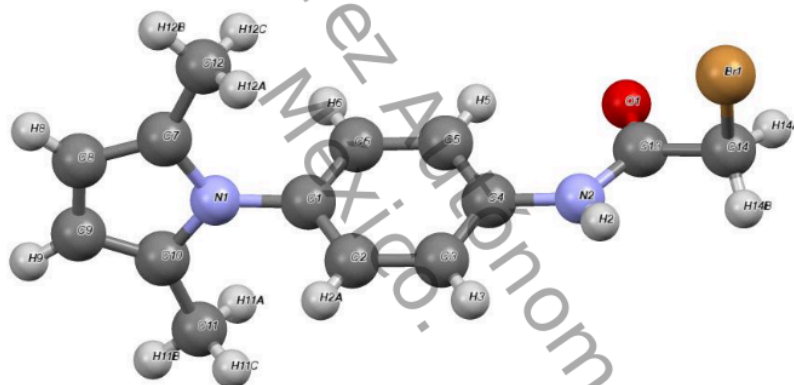


Figure 4: Atomic labelled structure for compound **3**

Selected bond lengths and bond angles for both compounds are given in Table 2 and selected torsion angles for both compounds are presented in Table 3. The crystal structure of **2** consists of two perpendicular rings between them (phenyl and pyrrole rings) the main plane of phenyl and pyrrole rings are inclined by $83.40(12)^\circ$ from each other; the bond distance in N1-C1 ($1.440(3) \text{ \AA}$) is typical for a single bond, while bond distances in N1-C10 [$1.389(3) \text{ \AA}$], C1-C2 [$1.380(3) \text{ \AA}$] and C10-C9 [$1.354(4) \text{ \AA}$] are common for bond C-C in aromatic rings.

Also, crystal structure of **3** shows two perpendicular planes between them (phenyl and pyrrole rings) with a dihedral angle about $102.66(14)^\circ$ and the plane formed by amide group and phenyl ring plane shows a dihedral angle of $17.21(14)^\circ$; the bond distance in Br1-C14 is $1.950(4) \text{ \AA}$ which is similar to that found for molecules with a Br placed at three bonds distance from a phenyl ring. [23]

Differences between perpendicular planes angles of these compounds are small and may be attributed to interaction of both rings and its substituents (NH_2 or NHCOCH_2Br).

Table 2: Selected bond distances (Å) and bond angle (°) for compounds **2** and **3**.

Compound 2				Compound 3			
Bond Distances	(Å)	Bond angle	(°)	Bond distances	(Å)	Bond angle	(°)
N1-C1	1.441(3)	C1-N1-C10	123.8(2)	Br1-C14	1.948(4)	N1-C1-C2	120.8(3)
N1-C10	1.388(4)	C7-N1-C10	109.7(3)	O1-C13	1.236(5)	O1-C13-N2	123.6(3)
N2-C4	1.386(4)	N1-C7-C12	122.0(3)	C1-N1	1.430(4)	O1-C13-C14	120.7(3)
N2-H2A	0.93(6)	H2A-N2-H2B	120(4)	C1-C2	1.387(5)	C1-C2-C3	120.3(3)
C1-C2	1.377(4)	C5-C4-N2	120.5(3)	N2-H2	0.78(4)	Br1-C14-C13	109.1(3)
C9-C10	1.353(5)			C13-C14	1.498(6)	C7-C8-C9	108.3(4)
C9-C8	1.415(5)			C12-C7	1.470(5)		
C10-C11	1.486(5)			C7-C8	1.370(5)		
C7-C8	1.365(5)			C8-C9	1.384(6)		

Table 3: Selected Torsion angles information for compounds **2** and **3**.

Compound 2		Compound 3	
Torsion angle	X-ray	Torsion angle	X-ray
C10-N1-C1-C6	-92.7(4)	C2-C1-N1-C7	101.5(4)
C10-N1-C7-C8	0.4(4)	C13-N2-C4-C5	-4.7(5)
C6-C5-C4-N2	-179.5(3)	C13-N2-C4-C3	178.3(3)
C4-C5-C6-C1	-0.6(5)	O1-C13-C14-Br1	100.6(4)

In Table 4 are summarized relevant H interactions for **2** and **3**. For **2** were found three intermolecular interactions type C-H... π for each N-H and the pyrrole and phenyl ring, which stabilize the crystal packing in a cross linked package along the axis *a*, Figure 5. For **3**, was found three intermolecular interactions, two of them type C-H... π for phenyl ring and the pyrrole ring and another one with C-Br and the phenyl ring. Furthermore, a typical H-bond interaction between the amine H and the carbonyl oxygen in the adjacent molecule was found in the packing. An intramolecular H-bond interaction was also found with the C5-H and the carbonyl oxygen. These interactions in **3** are building an infinite chain along the axis *c* in crystal packing Figure 6.

Table 4: Hydrogen bond geometry (Å, °) for **2** and **3**. Cg1 and Cg2 are, respectively, the center of gravity for pyrrole and phenyl ring for **2**. Cg3 and Cg4 are, respectively, the center of gravity for pyrrole and phenyl ring **3**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Symmetry code
2					
N2-H2A...Cg1	0.93(6)	2.83(5)	3.593(4)	140(4)	2-x, 1/2+y, 1/2-z
N2-H2B...Cg2	0.90(4)	2.69(4)	3.540(4)	159(4)	1-x, 1/2+y, 1/2-z
H9...Cg1	0.93	2.98	3.850(4)	156	1/2+x, 1/2-y, -z
3					
N2-H2...O1	0.78(3)	2.13(3)	2.884(4)	161(3)	x, 3/2-y, 1/2+z
C5-H5...O18	0.93	2.30	2.895(4)	121	
C2-H2...Cg3	0.93	2.92	3.694(3)	141	2-x, 1-y, 2-z
C6-H6...Cg3	0.93	2.68	3.495(3)	147	2-x, 1-Y, 1-z
C14-Br1...Cg4	1.949(4)	3.8511(15)	5.716(4)	159.43(11)	-1+x,y,z

The cell packing with hydrogen bonds for compounds **2** and **3** are presented in Fig. 5 and Fig. 6 respectively.

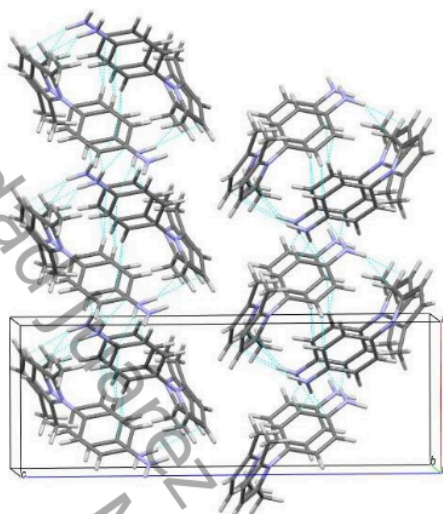


Figure 5. Cell packing with H bonding interaction for compound **2**

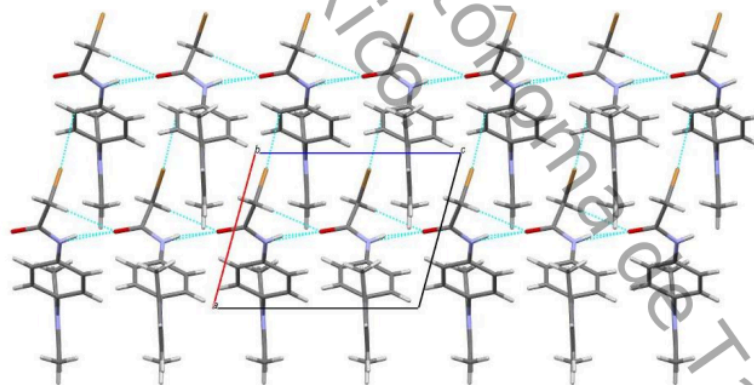


Figure 6. Cell packing with H bonding interaction for compound **3**

In conclusion, two new *N*-arylpyrroles (**2** and **3**) were synthesized and characterized by single-crystal X-Ray diffraction. The spectroscopic characterizations of the two products are in agreement with the structures expected.

Supplementary Data

Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC-1035457 and CCDC-1035458. Copies of the data can be obtained free of charge on application to the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [fax: (internat.) +44 1223/336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

Acknowledgments

In memorial to Dr. María Concepción Lozada García, who helps us with the acquisitions and characterizations of NMR spectra (500 MHz). The authors wish to thank to UJAT for the financial support via the Projects PFI- UJAT-2013-IB-14 and PFI-UJAT-2013-IB-13, and are grateful to Dr. David M. Aparicio Solano (BUAP-Mexico) for his technical assistant in the NMR spectra collection (400 MHz).

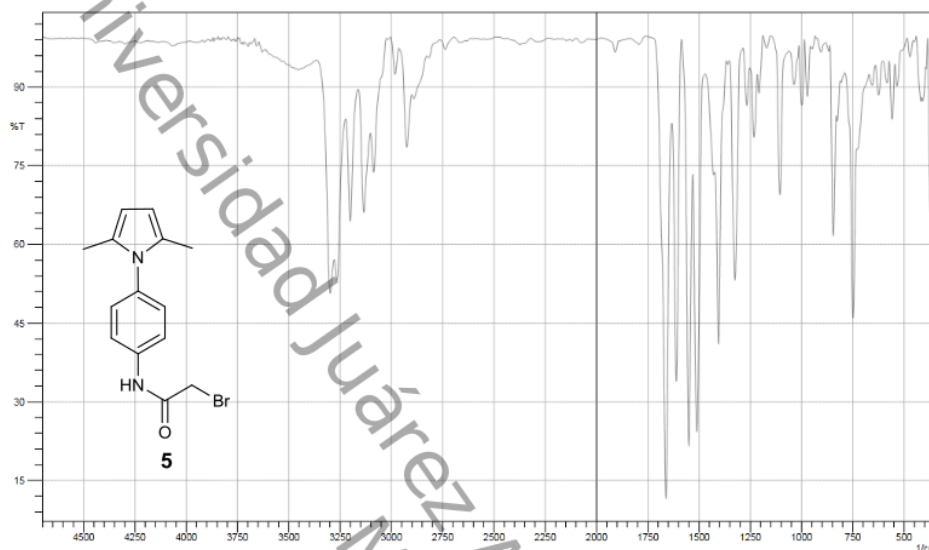
References

- [1] Gomez-Rivera A, Aguilar-Mariscal H, Romero-Ceronio N, Roa-de la Fuente LF, Lobato-Garcia CE (2013) Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 23 (20):5519-5522. doi:10.1016/j.bmcl.2013.08.061
- [2] Kar A (2007) *Medicinal Chemistry*. New Age International (P) Limited,
- [3] Foye WO, Lemke TL, Williams DA (1995) *Principles of Medicinal Chemistry*. Williams & Wilkins,
- [4] Thiault GA, Le Guen Y, Boucherle A, Waffrant P (1984) N-aryl pyrrole derivatives with analgesic and anti-inflammatory activity 2. Pharmacologic modulation of the 1-arylpyrrole model. *Il Farmaco; edizione scientifica* 39 (9):765-780
- [5] Joule JA, Mills K (2010) *Heterocyclic Chemistry*. 5 edn. John Wiley & Sons,
- [6] Battilocchio C, Poce G, Alfonso S, Porretta GC, Consalvi S, Sautebin L, Pace S, Rossi A, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Schenone S, Giordani A, Di Francesco L, Patrignani P, Biava M (2013) A class of pyrrole derivatives endowed with analgesic/anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21 (13):3695-3701. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.031
- [7] Biava M, Cesare Porretta G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F (2003) Importance of the thiomorpholine introduction in new pyrrole derivatives as antimycobacterial agents analogues of BM 212. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (4):515-520. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00455-8
- [8] Biava M, Porretta GC, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F (2004) Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (6):1453-1458. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2003.12.037
- [9] Biava M, Porretta GC, Poce G, Battilocchio C, Alfonso S, Logu AD, Serra N, Manetti F, Botta M (2010) Identification of a novel pyrrole derivative endowed with antimycobacterial activity and protection index comparable to that of the current antitubercular drugs streptomycin and rifampin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18 (22):8076-8084. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.006
- [10] Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F (2005) Antimycobacterial compounds. Optimization of the BM 212 structure, the lead compound for a new pyrrole derivative class. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (4):1221-1230. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.11.018
- [11] Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Manetti F, Forli S, Botta M, Sautebin L, Rossi A, Pergola C, Ghelardini C, Norcini M, Makovec F, Giordani A, Anzellotti P, Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Torre FL, Anzini M, Patrignani P (2008) Synthesis, in vitro, and in vivo biological evaluation and molecular docking simulations of chiral alcohol and ether derivatives of the 1,5-diarylpyrrole scaffold as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (17):8072-8081. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.058
- [12] Biava M (2002) BM 212 and its derivatives as a new class of antimycobacterial active agents. *Current medicinal chemistry* 9 (21):1859-1869
- [13] Biava M, Fioravanti R, Porretta GC, Deidda D, Maullu C, Pompei R (1999) New pyrrole derivatives as antimycobacterial agents analogs of BM212. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 9 (20):2983-2988

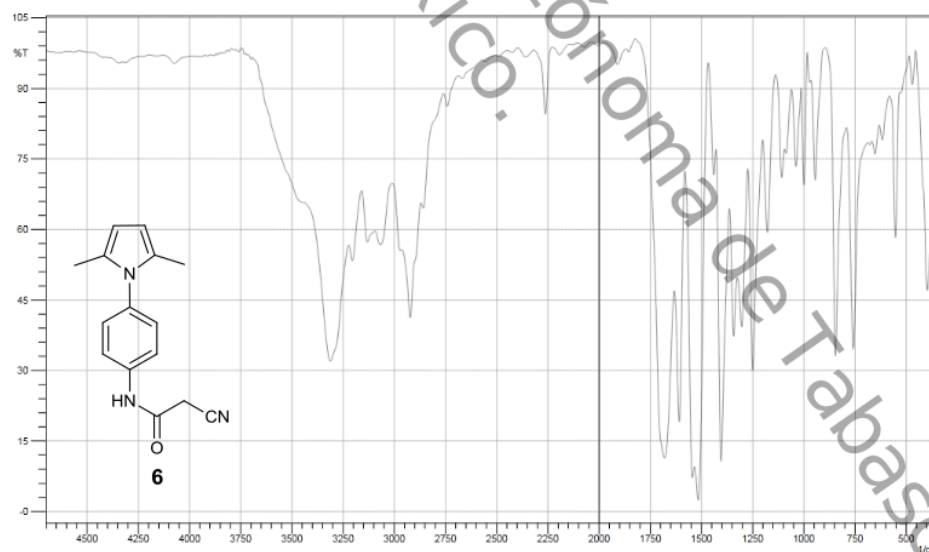
- [14] Biava M, Porretta GC, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F (2004) Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212. *Bioorg Med Chem* 12 (6):1453-1458. doi:10.1016/j.bmc.2003.12.037
- [15] Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Deidda D, Pompei R, Mollicotti P, Manetti F, Botta M (2006) Antimycobacterial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward *Mycobacterium tuberculosis* and low cytotoxicity. *Journal of medicinal chemistry* 49 (16):4946-4952. doi:10.1021/jm0602662
- [16] Deidda D, Lampis G, Fioravanti R, Biava M, Porretta GC, Zanetti S, Pompei R (1998) Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42 (11):3035-3037
- [17] La Rosa V, Poce G, Canseco JO, Buroni S, Pasca MR, Biava M, Raju RM, Porretta GC, Alfonso S, Battilocchio C, Javid B, Sorrentino F, Ioerger TR, Sacchetti JC, Manetti F, Botta M, De Logu A, Rubin E, De Rossi E (2012) MmpL3 is the cellular target of the antitubercular pyrrole derivative BM212. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56 (1):324-331. doi:10.1128/aac.05270-11
- [18] Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saddi M, Meleddu R, Manetti F, De Rossi E, Botta M (2008) 1,5-Diphenylpyrrole derivatives as antimycobacterial agents. Probing the influence on antimycobacterial activity of lipophilic substituents at the phenyl rings. *Journal of medicinal chemistry* 51 (12):3644-3648. doi:10.1021/jm701560p
- [19] Weaver WE, Whaley WM (1947) Organic Fungicides. I. The Preparation of Some α -Bromoacetamides. *Journal of the American Chemical Society* 69 (3):515-516. doi:10.1021/ja01195a012
- [20] CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET) (compiled Mar 27 2014, 17:12:48)
- [21] Clark RC, Reid JS (1995) The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals. *Acta Crystallographica Section A* 51 (6):887-897. doi:10.1107/S0108767395007367
- [22] Sheldrick G (2008) A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A* 64 (1):112-122. doi:10.1107/S0108767307043930
- [23] Groom CR, Allen FH (2014) The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. *Angewandte Chemie International Edition* 53 (3):662-671. doi:10.1002/anie.201306438

Espectroscopia de Infrarrojo

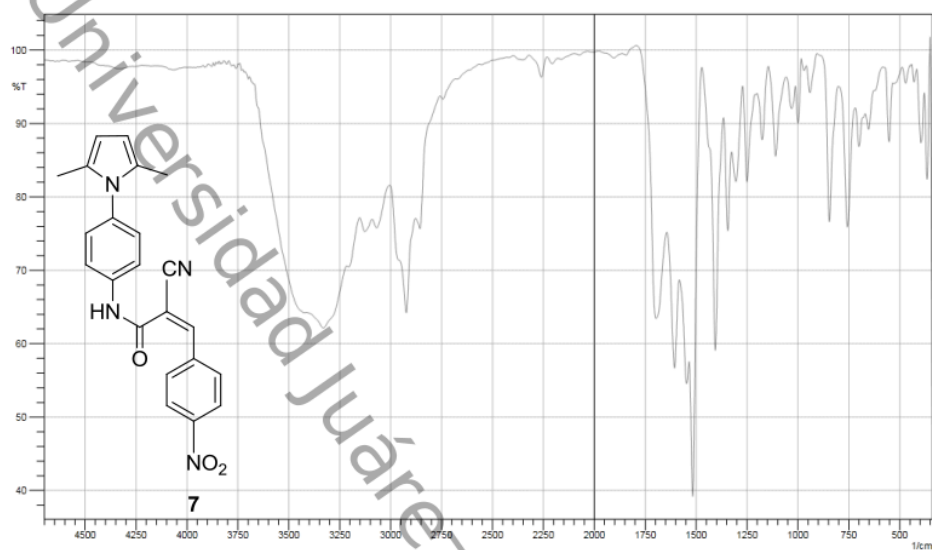
Compuesto 5



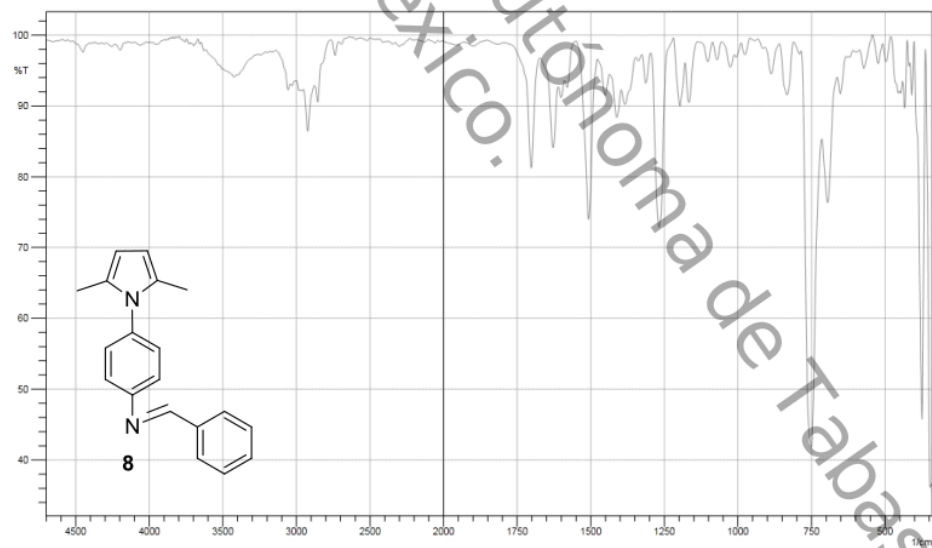
Compuesto 6

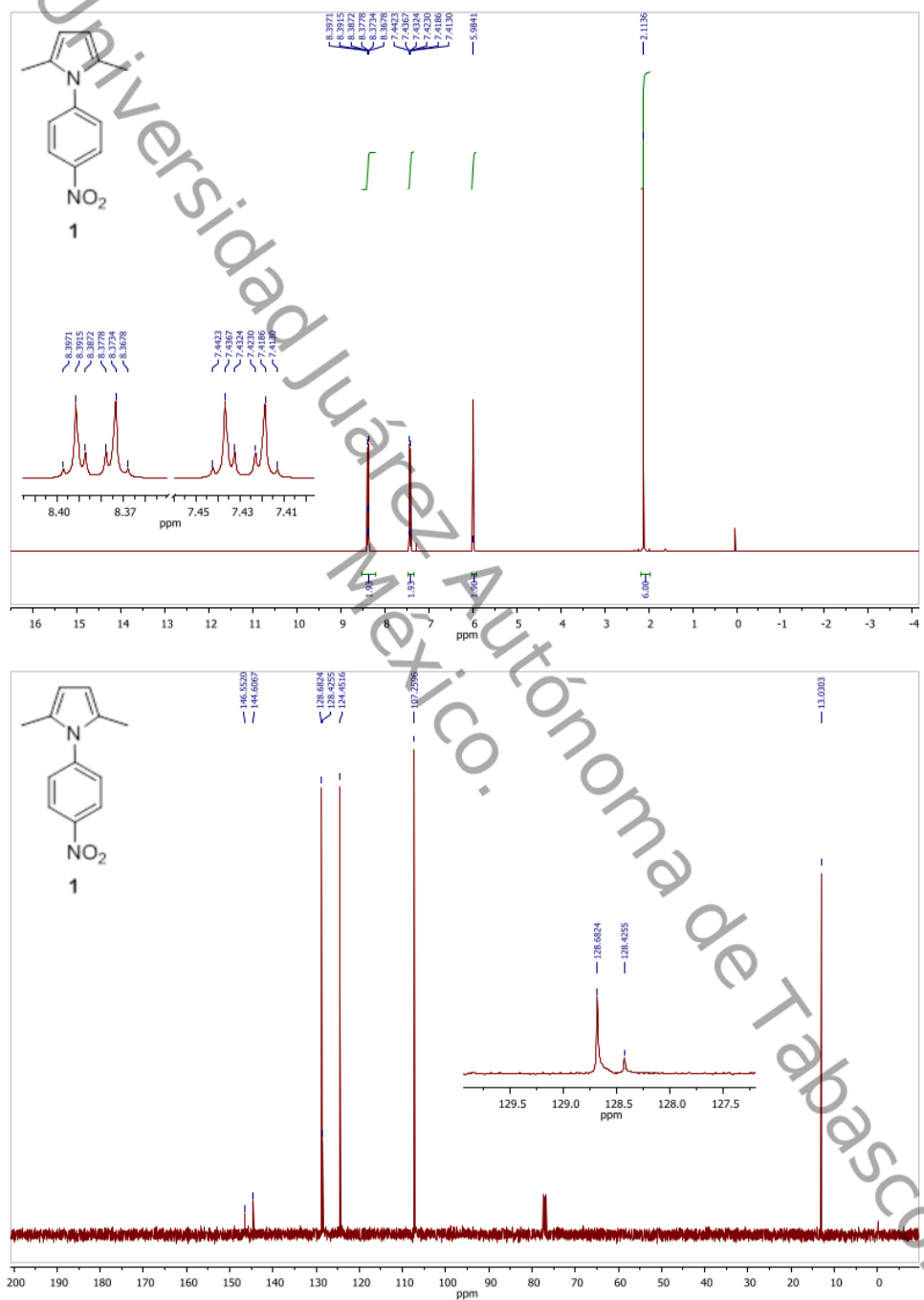


Compuesto 7



Compuesto 8



RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 1

RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 2

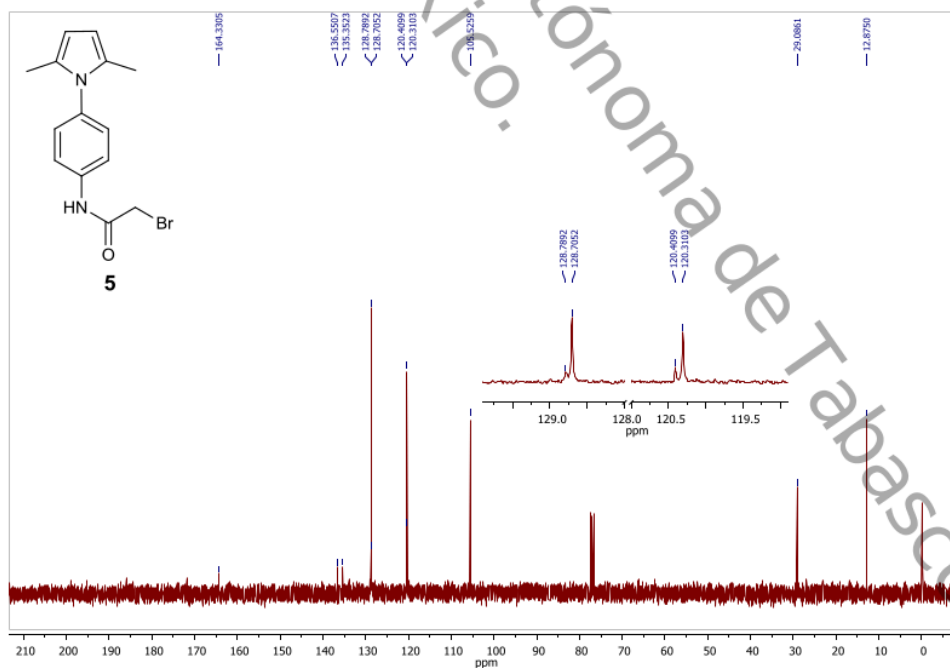
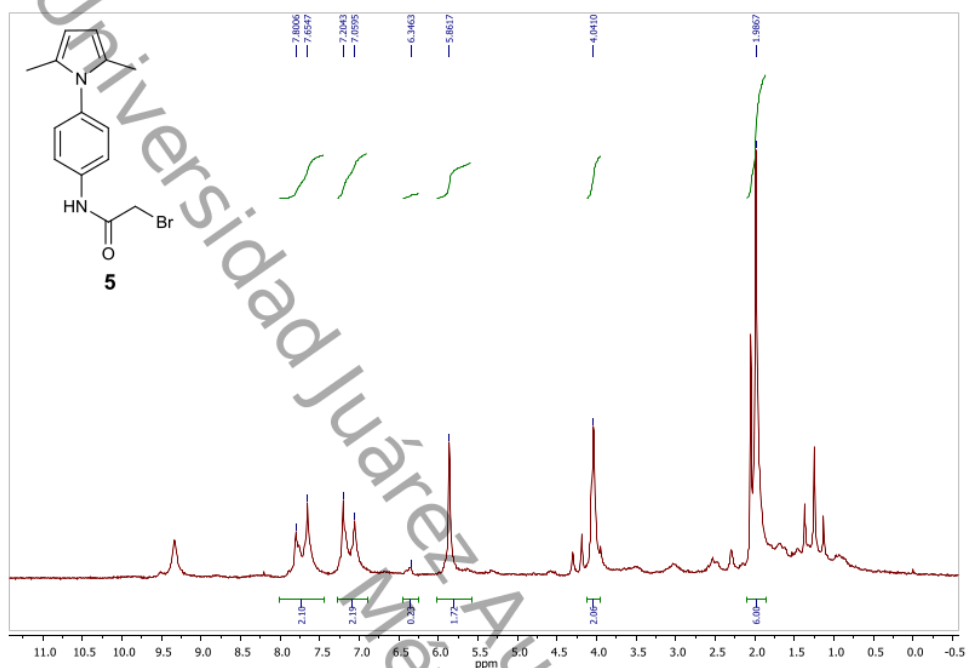
^1H NMR Spectrum (Top):

- Chemical structure of compound 2: Cc1cc(C)nn1-c2ccc(N)cc2
- Chemical shift labels (ppm): 7.0657, 7.0413, 7.0372, 7.0382, 7.0223, 6.7906, 6.7749, 6.7616, 6.7571, 6.7511, 6.7702, 6.7516, 6.7512, 5.9294, 3.8163, 2.0639.
- Integration values: 1.04, 1.04, 1.04, 1.89, 6.00.

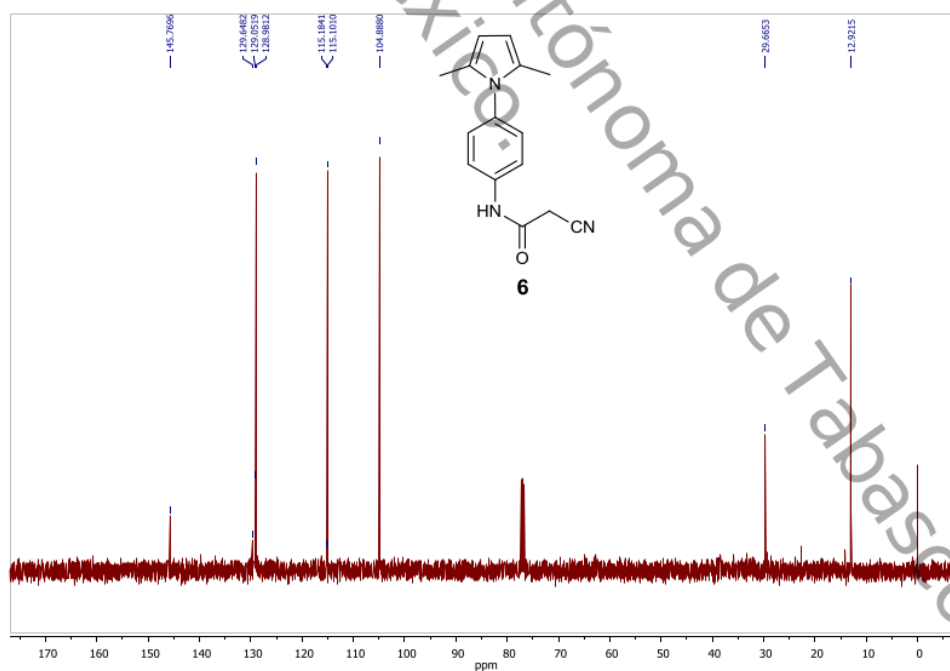
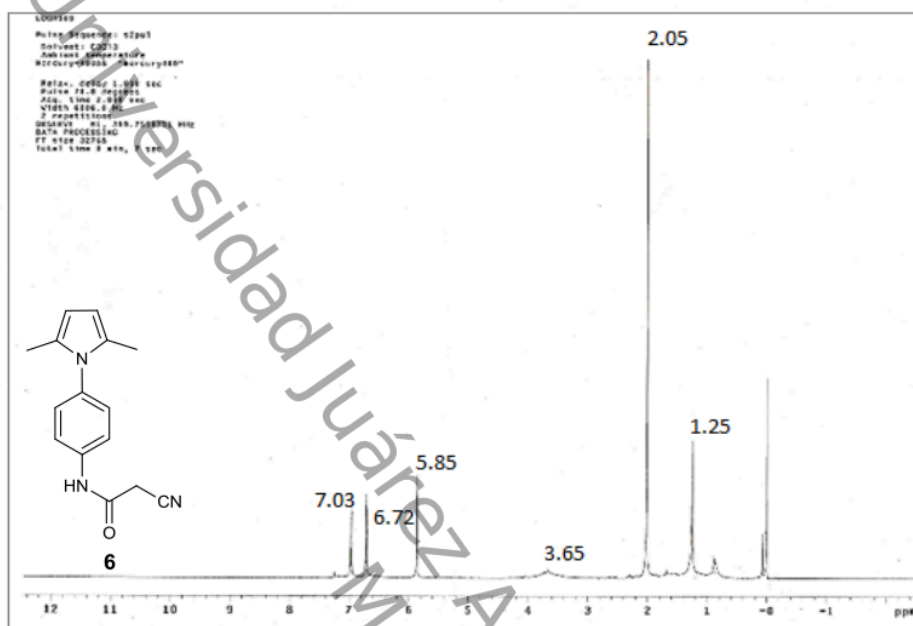
^{13}C NMR Spectrum (Bottom):

- Chemical structure of compound 2: Cc1cc(C)nn1-c2ccc(N)cc2
- Chemical shift labels (ppm): 145.5364, 129.3465, 129.1210, 129.0771, 115.1850, 110.0554, 129.7410, 129.1210, 129.0771, 11.0018.

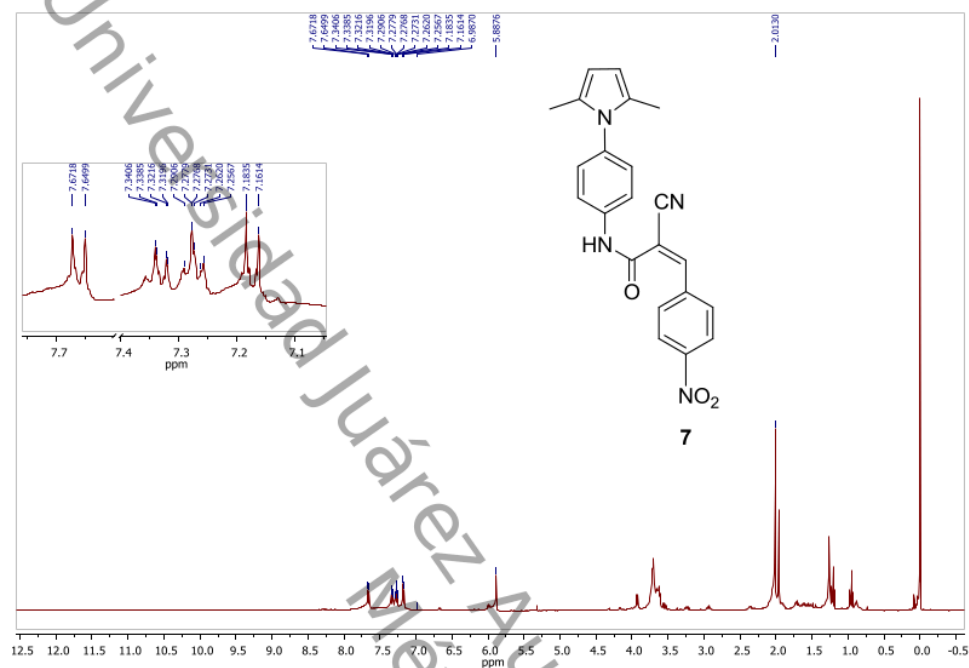
RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 5



RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 6



RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 7



SÍNTESIS Y EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL GRUPO AMINO DEL 1-(p-AMINOFENIL)-2,5-DIMETILPIRROL

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.caceisystem.org.mx:797 Internet	717 words — 4%
2	www.scribd.com Internet	342 words — 2%
3	vdoc.pub Internet	227 words — 1%
4	repositorioinstitucional.buap.mx Internet	163 words — 1%
5	www.investigo.biblioteca.uvigo.es Internet	113 words — 1%
6	www.coursehero.com Internet	88 words — < 1%
7	www.michaelsbund.de Internet	83 words — < 1%
8	pt.scribd.com Internet	75 words — < 1%
9	hdl.handle.net Internet	69 words — < 1%
10	uu.diva-portal.org Internet	64 words — < 1%

11	documents.mx Internet	58 words — < 1 %
12	pdfcoffee.com Internet	58 words — < 1 %
13	asianpubs.org Internet	54 words — < 1 %
14	www.clubensayos.com Internet	48 words — < 1 %
15	archivos.ujat.mx Internet	46 words — < 1 %
16	archive.org Internet	41 words — < 1 %
17	patents.glgoo.top Internet	39 words — < 1 %
18	eljuegoespensar.blogspot.com Internet	36 words — < 1 %
19	"Diseño, síntesis y evaluación biológica de isosteros derivados de L-butionina sulfoximina y naftoquinonas con potencial actividad tripanosomicida", Pontificia Universidad Catolica de Chile, 2019 Crossref Posted Content	35 words — < 1 %
20	Adriana Hernández Calva, Ana Lilia Padilla Velasco, Ángel Mendoza Martínez, Aarón Pérez-Benítez et al. "Histamine Molecule and Dianion Oxalate are Efficient Blocks for Building 2D Supramolecular Networks", Journal of Chemical Crystallography, 2011 Crossref	35 words — < 1 %
21	es.scribd.com Internet	32 words — < 1 %

22	ri.ujat.mx Internet	31 words — < 1 %
23	eprints.uanl.mx Internet	30 words — < 1 %
24	www.science.gov Internet	27 words — < 1 %
25	pdffox.com Internet	26 words — < 1 %
26	ijppr.humanjournals.com Internet	25 words — < 1 %
27	journals.matheo.si Internet	25 words — < 1 %
28	repositorio.ungs.edu.ar:8080 Internet	25 words — < 1 %
29	d-nb.info Internet	24 words — < 1 %
30	fdocument.org Internet	24 words — < 1 %
31	hal.univ-lorraine.fr Internet	24 words — < 1 %
32	Yi-Jian Zhang, Zhan Shu, Wen-Jie Feng, Mei-Chao Li, Zhi-Min Jin. " (-)-(2,3)-, '-Dibenzoyl-(2,3)-tartaric acid-hexamethylphosphoramidate (1/2) ", Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online, 2007 Crossref	23 words — < 1 %
33	air.unimi.it Internet	21 words — < 1 %
34	fdocuments.mx Internet	

21 words — < 1%

35 vital.seals.ac.za:8080
Internet

19 words — < 1%

36 lajornadasanluis.com.mx
Internet

17 words — < 1%

37 patents.google.com
Internet

16 words — < 1%

38 viewer.bibliotecastoricadicastelcapuano.it
Internet

16 words — < 1%

39 Haldar, P.. "Sodium borohydride-iodine mediated reduction of @c-lactam carboxylic acids followed by DDQ mediated oxidative aromatisation: a facile entry to N-aryl-formylpyrroles", Tetrahedron Letters, 20050214
Crossref

15 words — < 1%

40 tel.archives-ouvertes.fr
Internet

14 words — < 1%

41 www.patentsencyclopedia.com
Internet

14 words — < 1%

42 scripts.iucr.org
Internet

12 words — < 1%

43 www.freepatentsonline.com
Internet

12 words — < 1%

44 www.tdx.cat
Internet

12 words — < 1%

45 www.uanl.mx
Internet

12 words — < 1%

46 Doerksen, Rosalie S.. "Enantioselective Total Synthesis of the Pentacyclic Type II Polyketide

11 words — < 1%

- 47 Marek L. Główka, Sylwia Kałużyńska, Malwina Krause, Katarzyna Gobis, Henryk Foks, Małgorzata Szczesio, Andrzej Olczak. "The structures of benzimidazole derivatives and their potential as tuberculostatics", Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry, 2018

11 words — < 1%

Crossref

- 48 Sandra Sousa. "Nível de exposição de trabalhadores a metais presentes em poeiras de pedreiras e fábricas de granito na zona de Ponte de Lima. Tentativa de avaliação do risco.", Repositório Aberto da Universidade do Porto, 2014.

11 words — < 1%

Publications

- 49 de la Cruz, D.. "TiO² doped with Sm³⁺ by sol-gel: Synthesis, characterization and photocatalytic activity of diuron under solar light", Catalysis Today, 20110530

11 words — < 1%

Crossref

- 50 doaj.org

Internet

11 words — < 1%

- 51 network.bepress.com

Internet

11 words — < 1%

- 52 Bakrudeen Ali Ahmed Abdul. "Microbial Biofilms - Properties and Applications in the Environment, Agriculture, and Medicine", CRC Press, 2020

10 words — < 1%

Publications

- 53 Susanta K. Nayak, M. Kishore Reddy, Tayur N. Guru Row, Deepak Chopra. "Role of Hetero-Halogen (F...X, X = Cl, Br, and I) or Homo-Halogen (X...X, X = F, Cl, Br, and I) Interactions in Substituted Benzanilides", Crystal Growth & Design, 2011

10 words — < 1%

-
- 54 Xue-Wen Zhou, Han-Lin Ma, Xuan Zhang, Shi-Yao Jing, Jun-Ying Miao, Bao-Xiang Zhao. "Synthesis of 6-cinnamoyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ones and their effects on A549 lung cancer cell growth", European Journal of Medicinal Chemistry, 2014
Crossref 10 words — < 1%
-
- 55 [arquitecturanoticias.com](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 56 [bibliotecadigital.udea.edu.co](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 57 [doczz.es](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 58 [hemerotecadigital.uanl.mx](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 59 [journals.iucr.org](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 60 [rdu.iquimica.unam.mx](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 61 [sedici.unlp.edu.ar](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 62 [sro.sussex.ac.uk](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 63 [www.mdpi.com](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 64 [www.nature.com](#)
Internet 10 words — < 1%
-
- 65 Ígor Matheus de Melo, Tamires Pereira Camargo, Viviana Aparecida da Silva, Elda Gonçalves dos 10 words — < 1%

Santos et al. "Discovery of a new eugenol-benznidazole hybrid active against different evolutive stages of Trypanosoma cruzi", Bioorganic Chemistry, 2025

Crossref

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES

OFF

EXCLUDE MATCHES

< 10 WORDS