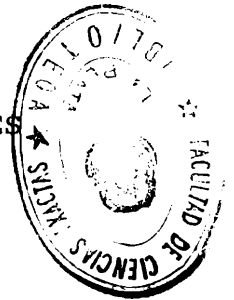


UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

"DESARROLLO DE NUEVAS RUTAS SINTETICAS PARA PIRROLES
SUSTITUIDOS, QUE PRESENTAN INTERES FARMACOLOGICO"



Guillermo E. von Bergen

-1993-

100 893

DONACION.....
A.....
Fecha.....
Inv. B..... Inv..... B 54575

A mis padres.

Quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a la Dra. Alicia B. Pomilio quién por su paciencia, dedicación y profesionalidad científica, pero fundamentalmente por su riqueza como ser humano, fué el pilar fundamental donde siempre encontré apoyo, fuerza y comprensión para la realización de este trabajo.

Agradezco de una manera muy especial al Dr. Arturo A. Vitale, quién con sus sólidos conocimientos científicos, y sus invalorable consejos tanto en el aspecto profesional como en el personal, hicieron que encontrara en él no sólo una inagotable fuente de consulta, sino que me permitieron encontrar algo mucho más importante: un amigo.

Este trabajo de tesis fue realizado en el laboratorio de Química Orgánica Superior hoy L.A.D.E.C.O.R-C.O.N.I.C.E.T, bajo la dirección de la Dra. Alicia B. Pomilio y se presenta para optar al título de Doctor en Ciencias Químicas.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar un muy sincero agradecimiento al Dr. Juan C. Autino por haber sido mi responsable en La Plata, y por su invaluable ayuda como fuente de consulta, especialmente en los primeros años de mi trabajo.

Quiero agradecer también de una manera muy especial, a toda la gente del laboratorio de Química Orgánica Superior, hoy (L.A.D.E.C.O.R.- C.O.N.I.C.E.T.), por todos los momentos compartidos durante estos años como compañeros de trabajo.

Agradezco a la Lic. Adriana Stahl y a la Lic. Cristina Tettamanzi por la realización de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Agradezco al Dr. Vitale las clases de computación, y la realización de fórmulas químicas en la computadora.

Agradezco a la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata por haberme autorizado y cedido un lugar para realizar este trabajo.

Agradezco al C.I.N.D.E.C.A.- C.O.N.I.C.E.T. por facilitarme el equipo para realizar los espectros IR.

Agradezco al U.M.Y.M.F.O.R.- C.O.N.I.C.E.T. por facilitarme los equipos para realizar los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, y por la realización de análisis elementales.

Agradezco al P.R.O.P.L.A.M.E.- C.O.N.I.C.E.T. por la infraestructura y el apoyo brindado.

INDICE

Objetivos.....	1
Capítulo I. Estructura del pirrol. Propiedades físicas y químicas de pirroles.....	2
Introducción.....	2
Estructura y propiedades físicas.....	2
Análisis espectroscópico de pirrol y derivados.....	5
Espectros electrónicos.....	5
Espectros infrarrojos.....	6
Espectros de ^1H -RMN.....	8
Espectros de ^{13}C -RMN.....	9
Espectros de masa.....	10
Derivados metálicos del pirrol.....	12
Sustitución electrofílica.....	13
Protonación.....	15
Nitración.....	17
Sulfonación.....	17
Halogenación.....	17
Alquilación.....	18
Acilación.....	19
Reacciones con aldehidos y cetonas.....	21
Otras reacciones de sustitución electrofílica.....	23
Resumen de los efectos de los sustituyentes para la sustitución electrofílica en el pirrol.....	25
Reacciones con carbenos y nitrenos.....	25
Reacciones del tipo Diels-Alder.....	27
Reacciones con radicales libres.....	28
Reacciones de apertura de anillo.....	29
Reducción.....	30
Oxidación.....	30
Síntesis.....	33
Síntesis de Knorr.....	34
Síntesis de Hantzsch.....	35
Síntesis de Paal-Knorr.....	35
Reacciones de los derivados de pirrol.....	36
α -Alquilpirroles.....	36
Pirrilcarbinoles.....	37
Pirrolaldehidos y cetonas.....	38
Acidos pirrolcarboxílicos.....	38

Esteres pirrolcarboxílicos.....	38
Hidroxipirroles.....	39
Di-, tri- y tetrapirroles sintéticos.....	42
Bipirroles.....	42
Dipirrilmetanos.....	42
Dipirrilmetenos.....	43
Dipirrilcetonas.....	44
Tri- y tetrapirroles.....	46
Porfobilinógeno.....	46
Otros productos naturales monopirrólicos.....	47
Prodigiosinas.....	49
Pigmentos biliares.....	49
Capítulo II. Estructura y propiedades de las amidinas.....	51
Propiedades fisicoquímicas.....	53
Estructura molecular.....	53
Momento dipolar.....	54
Basicidad.....	54
Análisis espectroscópico de las amidinas.....	56
Espectros electrónicos.....	56
Espectros infrarrojos.....	56
Espectros de ¹ H-RMN.....	60
Espectros de ¹³ C-RMN.....	61
Espectros de masa.....	62
Síntesis de amidinas.....	63
Síntesis a partir de nitrilos.....	63
Síntesis de Pinner.....	65
Síntesis a partir de amidas.....	66
Reacciones de las amidinas.....	69
Hidrólisis.....	69
Alquilación.....	70
Efectos de calentamiento.....	71
Reordenamiento.....	71
Cierre de anillo.....	71
Pirólisis.....	72
Reacción con aldehidos.....	72
Reducción.....	72
Oxidación.....	73
Uso terapéutico.....	75
Como antidiabéticos.....	75

Como medio antiprotozoario.....	76
Como sustancias antibacterianas.....	78
Como citostáticos.....	78
Como anestésicos locales.....	79
Como antivirales.....	80
Efectos terapéuticos en amidinas menores.....	82
Cambio de actividad mediante cierre de anillo de un grupo amidina libre.....	82
Pirrolcarbamidinas.....	84

Capítulo III. Síntesis, propiedades generales y mecanismo de acción de los complejos utilizados en este trabajo de tesis.....	91
Acetato de paladio.....	91
Tris(trifenilfosfin)níquel.....	92
Adición oxidativa y eliminación reductiva.....	97

Capítulo IV. Discusión de la parte experimental.....	101
Metodologías generales.....	101
Reacciones de N-sustitución.....	101
Síntesis de los complejos.....	102
Acetato de paladio.....	102
Tris(trifenilfosfin)níquel.....	102
Ensayos de los complejos con haluros bencénicos.....	104
Halogenación de compuestos aromáticos heterocíclicos.....	104
Reacción del derivado clorado con el complejo de níquel.....	105
Reacción de otros derivados clorados heterocíclicos aromáticos con el complejo de níquel.....	106
Reacción del derivado bromado de pirrol con el complejo de paladio.....	107
Obtención de la 2-pirrolcarbamidina a partir de pirrol, vía 2-pirrolcarboxaldehído.....	107
Discusión de los resultados.....	110
Reacción utilizando el complejo de Ni como catalizador.....	110
Reacción utilizando acetato de paladio como catalizador.....	113

Comparación con otros métodos.....	115
Síntesis de 2-pirrolcarbamidina.....	116
Métodos generales.....	117
Parte experimental.....	117
Conclusiones.	132
Bibliografía.	134

ABREVIATURAS UTILIZADAS

A	Angström
BuLi	n-butillitio
CCF	cromatografía en capa fina
CSI	cloruro de sulfonilisocianato
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ϵ	coeficiente de extinción molar
HMPT	hexametilfosfotriamida
Hz	hertz
IR	infrarrojo
I.U.P.A.C	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
m/e	relación masa/carga
mmol	milimol
NBS	N-bromosuccinimida
nm	nanometro (10^{-9} m)
Peb.	punto de ebullición
PF	punto de fusión
Ph	fenilo
pm	picometro (10^{-12} m)
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
^1H -RMN	resonancia magnética nuclear protónica
^{13}C -RMN	resonancia magnética nuclear de carbono 13
t-Bu	ter-butilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta

OBJETIVOS

El objeto de este trabajo es desarrollar nuevos métodos sintéticos para pirroles sustituidos, que se utilizan como materia prima para la síntesis total de antibióticos antivirales (oligopéptidos).

Para las síntesis descritas se utilizaron compuestos organometálicos (complejos de Ni y Pd), no usados anteriormente para reacciones con compuestos heterocíclicos aromáticos.

Teniendo en cuenta el grupo funcional activo (grupo amidina) de los antibióticos anteriormente mencionados, se sintetizaron compuestos pirrólicos sustituidos con este grupo, a fin de realizar con ellos ensayos de tipo farmacológico.

CAPITULO I

ESTRUCTURA DEL PIRROL, PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE PIRROLES

Introducción

El pirrol fue obtenido por primera vez en 1834 por Runge. A él también se debe su nombre, que deriva del griego (pirros = rojo) haciendo referencia a la coloración que tomaba una astilla de pino, previamente humedecida con ácido clorhídrico, al ponerse en contacto con el compuesto. Fue aislado en forma pura veinte años más tarde por destilación seca de pezuñas y cuernos, para ser sintetizado años después por calentamiento de la sal de amonio del ácido múxico. Sin duda, uno de los que más ha contribuido a nuestro conocimiento de pirroles, especialmente para su síntesis, fue Hans Fischer y su escuela de Munich, a través de sus estudios estructurales y de síntesis sobre hemoglobina y clorofila durante el período 1910 - 1914.

Este anillo de cinco miembros es uno de los más encontrados tanto en el reino animal como en el vegetal, por ser una sub-unidad de la hemoglobina y la clorofila; la vitamina B₁₂ es un tetrapirrol, como también lo son los pigmentos biliares de animales y plantas. Los productos naturales monopirrólicos incluyen el porfobilinógeno, que es el precursor de todos los pigmentos naturales de pirrol basados en núcleos de porfirina o corrina. Se lo puede encontrar también como núcleo principal de varios antibióticos, entre ellos la Netropsina y la Distamicina.

Estructura y propiedades físicas

El pirrol es un líquido incoloro de punto de ebullición 129°C, posee un olor con reminiscencias de cloroformo y se va coloreando lentamente en marrón cuando se lo expone a la luz y al aire. Es levemente higroscópico, poco soluble en agua, pero muy soluble en la mayoría de los solventes orgánicos más conocidos. Su estructura (Fig. 1) fue sugerida por Baeyer en 1870, en base a la oxidación con ácido crómico de la maleimida, y por su formación a partir de la destilación de succinimida en presencia de zinc en polvo.



Fig. 1

Actualmente son aceptadas las dos formas de nomenclatura representadas en la figura anterior: la antigua de α y β , y la numérica de I.U.P.A.C. Es una molécula plana completamente, cuyas longitudes y ángulos de enlace calculados originalmente por difracción electrónica y confirmados luego por espectroscopía de microondas se muestran en la Fig. 2.

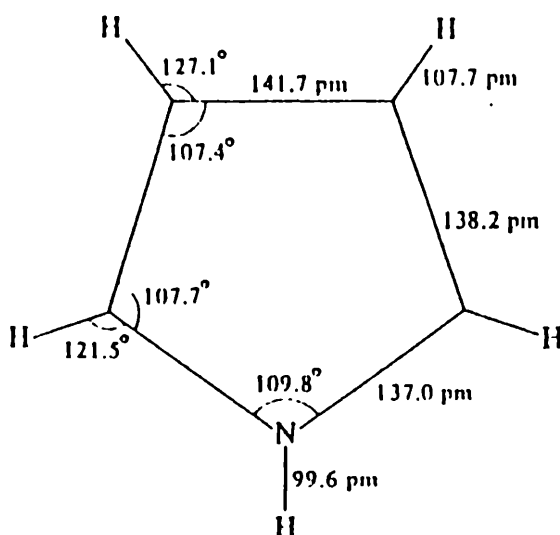


Fig. 2

Estos datos están de acuerdo, con los de un compuesto aromático que posee un sistema monocíclico de seis electrones π (dos por cada uno de los dobles enlaces y dos provenientes del nitrógeno) de acuerdo con la regla $(4n + 2)$ de Hückel. Los enlaces $\alpha - \beta$ son levemente largos, el $\beta - \beta$ levemente corto y el $N - \alpha$ bastante corto, con respecto a los del ciclopentadieno (134, 147 y 151 pm respectivamente). Cálculos sobre estructura electrónica de la

molécula fueron realizados por varios métodos del tipo orbital molecular como el simple HMO, MINDO, PPP-SCF, SCF-LCAO, CNDO/2 y LCGTO-SCF, y fueron reunidos por Gossauer⁽¹⁾. Algunos datos figuran en la Tabla 1.

Densidad π electrónica			Orden de enlace π		
N	C $_{\alpha}$	C $_{\beta}$	N-C	C $_{\alpha}$ -C $_{\beta}$	C $_{\beta}$ -C $_{\beta}$
1,6-1,8	1,0	1,1	0,37-0,49	0,75-0,87	0,45-0,60

Tabla 1

También fue calculada en estos trabajos la estructura electrónica del anión pirrolato. Los datos obtenidos están en un todo de acuerdo con las evidencias experimentales encontradas de que el pirrol en medio básico posee una tendencia considerable para llevar a cabo reacciones de alquilación, acilación o del tipo Michael sobre el nitrógeno, mientras que en medio neutro o ácido se observa normalmente sustitución sobre el carbono.

La descripción por el método de enlace de valencia sugiere que la molécula puede ser descrita como un híbrido de resonancia entre cinco formas mesoméricas (Fig. 3).

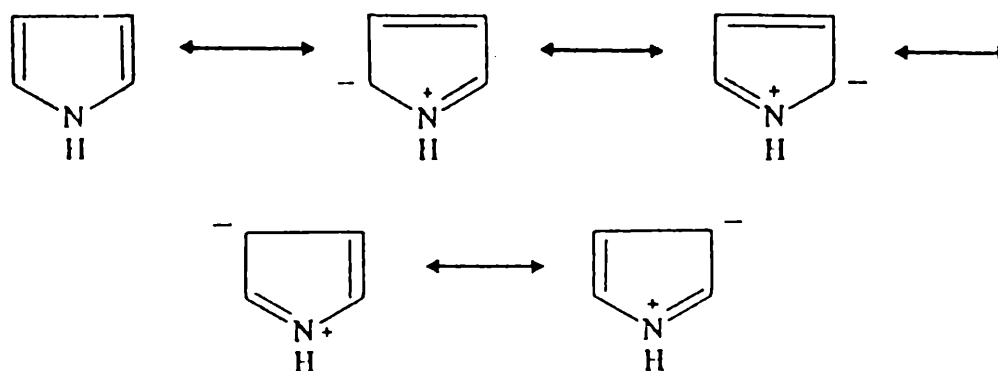


Fig. 3

Se pueden escribir estructuras de resonancia similares para otros

heterociclos de cinco miembros como el furano y el tiofeno, y en todos los casos sólo una forma no posee carga, en contraste con las dos del benceno. La energía de resonancia fue estimada por muchos autores que cubren un rango desde 62 a 129 KJ mol⁻¹(2). El valor medio de 100 KJ mol⁻¹ está de acuerdo con el obtenido por el método de enlace de valencia(3) de 103 KJ mol⁻¹. El momento dipolar del pirrol fue determinado por varios métodos y el valor preciso depende de las condiciones experimentales(4). En la Tabla 2 se indican algunos de ellos.

Valores de momento dipolar en D, a 25°C				
en ciclohexano	en benceno	puro	en dioxano	en trietilamina
1,80	1,80	1,55	2,10	3,00

Tabla 2

Análisis espectroscópico de pirrol y derivados

La mayor absorción del pirrol en la región UV es a 207,5 nm (log ϵ 3,88) en ciclohexano, y 208 nm (log ϵ 3,86) en etanol 95%. No está claro, pero se supone que es debida a una transición n \rightarrow π^* . Con sustituyentes alquílicos, sobre el nitrógeno o sobre el carbono, se produce un pequeño efecto hipsocrómico de 3 a 8 nm. Cuando los sustituyentes son del tipo acilo, alcoxicarbonilo, carboxilo o ciano, aparece un pronunciado efecto batocrómico, llevando las absorciones a 260-300 nm, con el correspondiente incremento en la intensidad ($\epsilon > 10.000$). En general, los pirroles α -sustituídos absorben a 15 o 20 nm más que los β -sustituídos, debido a que estos últimos presentan una efectiva conjugación cruzada (Fig. 4).

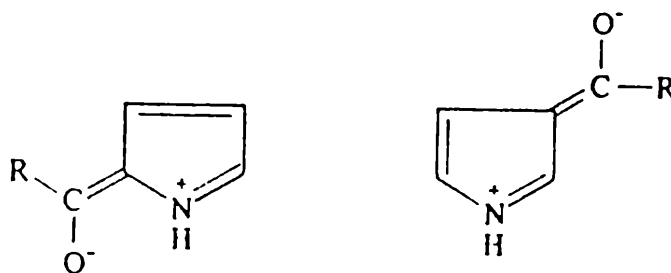


Fig. 4

Se pueden encontrar detalles de estos espectros y otros derivados de pirrol en las obras de Eisner⁽⁵⁾, Scott⁽⁶⁾ y Gossauer⁽¹⁾.

El pirrol y sus derivados alquilados forman también complejos del tipo de transferencia de carga fuertemente coloreados, con quinonas, ácido pícrico, tetracianoetileno, iodo, etc.. Muchos de ellos fueron aislados en forma cristalina. La formación de estos complejos se puede entender como la asociación entre el núcleo π excesivo del pirrol y las moléculas aceptoras π deficientes.

Espectros infrarrojos

La absorción más interesante de la molécula es la que corresponde al enlace N-H. Para la molécula no asociada se le asigna una frecuencia de 3496 cm^{-1} (estiramiento) en CCl_4 ; la intensidad de esta banda es superior a la correspondiente a N-H de aminas secundarias saturadas. Existe una clara relación entre la acidez del H unido al nitrógeno y su frecuencia de estiramiento en el IR; además los efectos de los sustituyentes en α y β son aproximadamente aditivos. Se debe destacar la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares^(7,8) entre el grupo NH con grupos carbonilo o alcóxicarbonilo del sustituyente en posición α (Fig. 5). En estos casos, la frecuencia de la unión NH disminuye como máximo en 45 cm^{-1} . También existen evidencias sobre la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares.

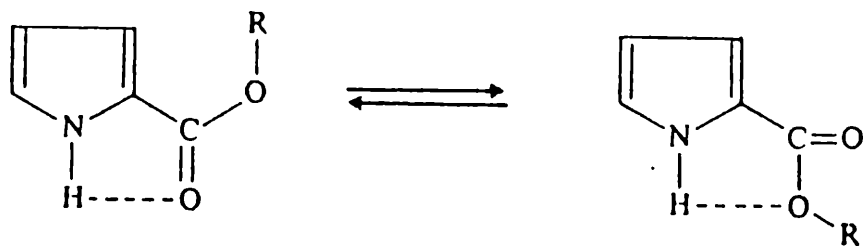


Fig. 5

En los casos de unión intramolecular la frecuencia de estiramiento del C=O disminuye en unos 20 ó 30 cm^{-1} . Aparte de los efectos descritos anteriormente, existe una clara evidencia por IR, y por otros métodos físicos, de la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares entre el NH de una molécula y el sistema π electrónico de otra. Se propusieron las estructuras de la Fig. 6.

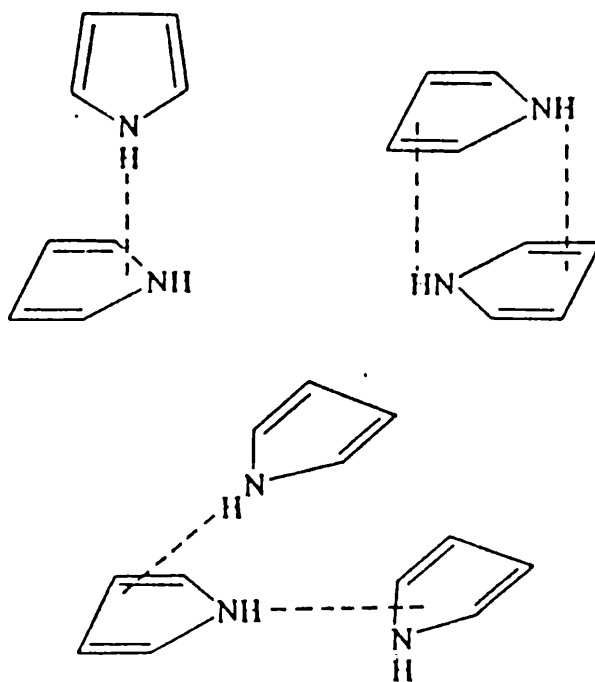


Fig. 6

Además, se obtuvieron valores experimentales⁽⁹⁾ para las constantes de asociación (0,14 - 0,40 mol^{-1}) y calor de formación (6 KJ mol^{-1}) del dímero.

Espectros de ^1H -RMN

La molécula de pirrol muestra dos multipletes centrados en δ 6,33 (H- α) y δ 6,14 (H- β) y una amplia señal a δ 7,25 (H del NH). Las señales de los metinos se hacen más agudas cuando se deutera el nitrógeno. Lo mismo ocurre con todas las señales, en el caso de la sal de potasio. Como en otros sistemas aromáticos, las señales varían con la concentración, la temperatura y por asociaciones intermoleculares; las señales también se ven afectadas por asociación con solventes orgánicos, en especial polares. Las constantes de acoplamiento se muestran en la Tabla 3.

Constantes de acoplamiento (Hz)			
$J_{1,2}$	2,3-3,2	$J_{2,4}$	1,3-1,9
$J_{1,3}$	2,2-3,0	$J_{2,5}$	1,9-2,2
		$J_{2,3}$	2,3-3,2
		$J_{3,4}$	2,8-4,1

Tabla 3

Los corrimientos a campos bajos de los protones del anillo están de acuerdo con la corriente de anillo inducida que se espera para un compuesto aromático. Sobre esta base, Elvidge⁽¹⁰⁾ sugirió que el pirrol posee un carácter aromático de 59% respecto del benceno, y éste está de acuerdo con el bajo valor de energía de resonancia comparado con el del benceno. Los sustituyentes del tipo alquilo en el anillo provocan un corrimiento de 0,2-0,3 ppm a mayores campos de los H vecinos y de 0,1-0,2 ppm para los H más distantes. Los sustituyentes electronegativos sobre el nitrógeno (carbonilos, por ejemplo) producen un marcado corrimiento paramagnético de los H- α (0,5 ppm), y un pequeño corrimiento a campos más bajos (0,1 ppm) para los H- β ⁽¹¹⁾. Un grupo negativo sobre un C- α , provoca un corrimiento a campos más bajos de los

H- β vecinos (0,7-0,8 ppm) y también para los H- α' (0,4 ppm), mientras que la señal de los H- β' son muy poco afectadas (0,1 ppm). Sustituyentes negativos en C- β igualmente afectan las señales de los H- α e H- β' (12,13). Todos estos corrimientos son en general aditivos y presentan una gran ayuda para realizar elucidaciones estructurales.

Espectros de ^{13}C -RMN

Las constantes de acoplamiento $^{13}\text{C-H}_\alpha$ tienen un valor de 182-184 Hz, y 169-171 Hz para las $^{13}\text{C-H}_\beta$ en el pirrol (14). El agregado de un grupo alquilo en cualquier posición las hace variar muy poco, pero si por ejemplo el sustituyente es un grupo nitro, aumentan de 10 a 15 Hz. El cambio de solvente afecta las posiciones de las señales de resonancia en alrededor de 2 ppm en el caso del pirrol y 1-metilpirrol. Cuando el pirrol está tetrasustituído, las señales de resonancia de los carbonos aromáticos se afectan muy poco si se metila la posición 1. En cambio, al sustituir los carbonos del anillo se manifiestan desplazamientos importantes sobre todos ellos, principalmente con efecto aditivo. Existen también factores de compresión estérica, sobre todo entre grupos alquilo, que pueden crear desplazamientos a campos altos del orden de 4 ppm (15). Los sustituyentes atrectores de electrones generalmente producen desplazamientos hacia campos bajos. La presencia de dos o más de ellos tiene un efecto de supresión mutua de hasta 5 ppm a campos altos, respecto del desplazamiento previsto por actividad. La tabla 4 muestra los desplazamientos que se manifiestan en las señales de resonancia del pirrol con distintos sustituyentes, sobre los valores de 117,3 y 107,6 ppm para los carbonos α y β respectivamente (16). La formación del anión pirrilo tiene un gran efecto de desplazamiento a campos bajos sobre las posiciones α , y un efecto mínimo sobre las señales de los carbonos β (17).

Desplazamientos químicos de los carbonos del pirrol Efecto de los sustituyentes				
Sustituyente	C-2	C-3	C-4	C-5
2-CH ₃	10,8	-1,2	1,1	-2,1
2-CHO	14,9	13,2	3,7	10,9
2-CH ₃ CO	14,5	9,9	2,6	8,1
2-CO ₂ R	4,7	7,3	3,2	5,9
2-NO ₂	19,3	2,5	2,5	6,2
3-CH ₃	-2,4	12,7	1,1	-0,9
3-Et	-3,7	18,3	-0,8	-0,6
3-CH ₂ CO ₂ R	-1,9	8,0	0,9	-0,7
3-(CH ₂) ₂ CO ₂ R	-2,8	14,0	0,0	-0,6
3-CHO	10,8	11,6	-1,5	3,0
3-CH ₃ O	8,7	13,3	-0,7	1,6
3-CO ₂ R	8,2	2,6	-0,6	-0,1
3-NO ₂	1,8	29,4	-3,9	1,2

* Las señales de resonancia de los carbonos α y β del pirrol son, respectivamente, 117,3 y 107,6 ppm (solv.: CDCl₃, ref.: TMS). Los valores positivos de la tabla indican desplazamiento de las señales hacia campos bajos.

Tabla 4

Espectros de masa por impacto electrónico

El pirrol presenta por sí mismo un intenso ión molecular, y fragmentos con relación m/e 41, 40, 39 y 28 que se atribuyen a los iones que acompañan la fragmentación (Fig. 7).

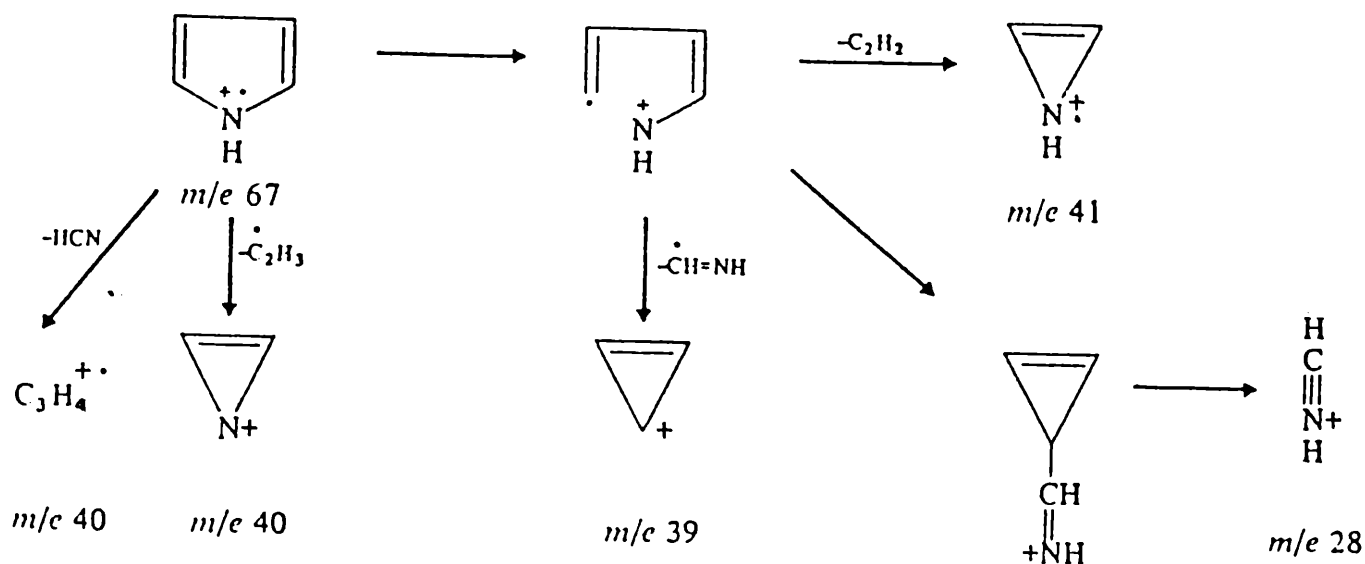


Fig. 7

Los N-alkilpirroles se fragmentan⁽¹⁸⁾ con pérdida del grupo alquilo o por pérdida de un átomo de hidrógeno (Fig. 8); el ión resultante del último proceso puede soportar un aumento de tamaño del anillo para formar una especie tipo piridinio, aunque esto debe aun confirmarse experimentalmente.

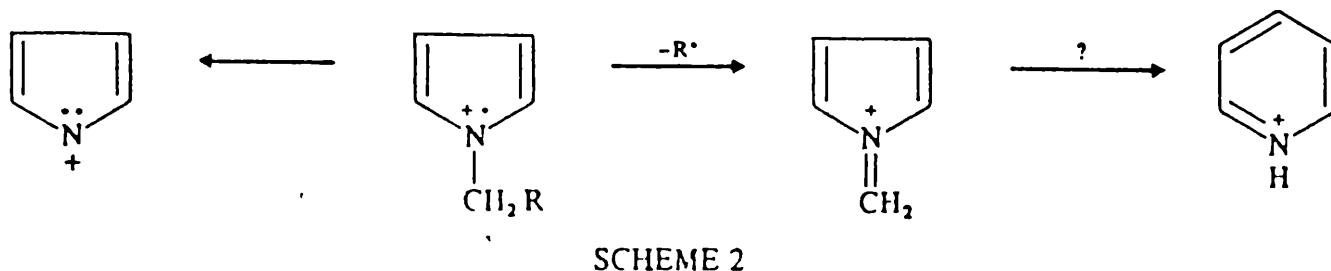


Fig. 8

La fragmentación de α y β C-alkilpirroles es del tipo bencílica, (Fig. 9).

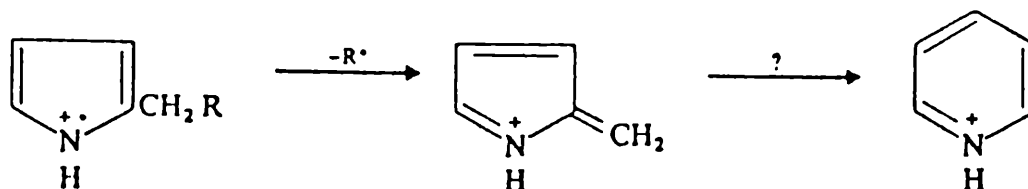


Fig. 9

Derivados metálicos del pirrol

El grupo NH del pirrol es débilmente ácido, con un valor de $\text{pK}_a = 17,5$ ⁽¹⁹⁾, pero se observa un fuerte decrecimiento en este valor cuando en la molécula existen grupos atractores de electrones. Por ejemplo, dos grupos alcóxicarbonilo reducen el pK_a a 13 y el α -nitropirrol tiene un valor de 10,6; para el 2,4-dinitropirrol el pK_a es de 6,15 y para el 2,5-dinitro derivado es de 3,6, poniéndose de manifiesto en estos casos la efectiva conjugación de los grupos atractores de electrones en posición α , con el par libre del nitrógeno. Cuando los sustituyentes son halógenos se observa un marcado incremento en la acidez de los pirroles. Las sales de sodio y potasio pueden prepararse por tratamiento con el metal, o el amiduro del metal en amoníaco líquido, ó bien por reacción directa con el metal en un solvente inerte. La sal de litio se puede preparar por reacción con el metal en amoníaco líquido o con butil o fenillitio en solución etérea. Los pirroles reaccionan fácilmente con compuestos de Grignard en éter para dar derivados de pirrilmagnesio (Fig. 10). Estos últimos son de una gran utilidad sintética, pues permiten obtener derivados C-alquilados ó C-acilados, mientras que, usando sales de metales alcalinos las reacciones se producen sobre el nitrógeno. La diferencia de reactividad con respecto a las sales de pirrol (Fig.10), es atribuída a que estas últimas están completamente disociadas, mientras que en el otro caso el magnesio se halla coordinado al anión pirrolato. Una prueba de que el magnesio está asociado con el nitrógeno y no con el

carbono, se obtiene de la similitud de los espectros de RMN con los correspondientes a los de las sales de metales alcalinos⁽²⁰⁾. Las sales de litio también presentan una tendencia a la C-sustitución, presumiblemente por la misma razón que los derivados de Grignard. A pesar de esto, usando solventes muy polares (HMPT), tanto los compuestos litiados como los de Grignard provocan una sustitución mayoritaria sobre el nitrógeno. También es importante tener en cuenta la naturaleza del agente alquilante; los haluros de alquilo más reactivos (haluros de alilo) provocan una rápida C-sustitución.

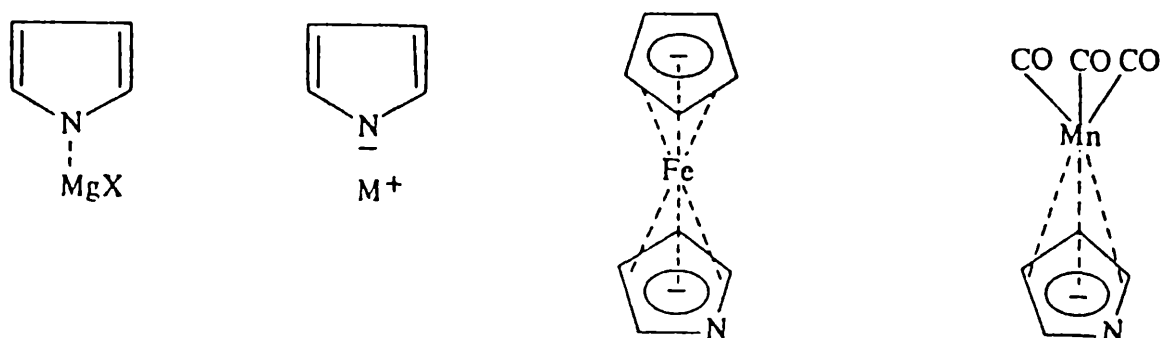


Fig. 10

Otros complejos N-metálicos de pirrol preparados, son los de cadmio y zinc que ocasionalmente son utilizados para reacciones de C-acilación o C-alquilación. También se tiene información sobre la preparación de complejos π con metales de transición⁽²¹⁾, como el hierro y el manganeso (Fig. 10).

Sustitución electrofílica

La sustitución electrofílica es la reacción más característica del pirrol⁽²²⁾, y la mayoría de sus derivados más simples, son virtualmente inertes a los nucleófilos. Normalmente el pirrol es comparado con el fenol o con la anilina, con respecto a su reactividad con electrófilos, oxígeno y agentes oxidantes. Debido a su carácter π excesivo⁽²³⁾ el pirrol y sus derivados alquilados simples son polimerizados por la acción de la mayoría de los electrófilos ácidos convencionales. Asimismo, éstos pueden ser

estabilizados por la presencia de grupos atractores de electrones, de manera de poder realizar con éxito reacciones como las de nitración o sulfonación. Es importante destacar el carácter anfótero del pirrol; aunque es neutro en soluciones acuosas diluídas, el hidrógeno del nitrógeno no es suficientemente ácido para ser removido por bases fuertes, pero a la vez el núcleo se protona en medio ácido. La sustitución electrofílica se produce preferentemente en posición α , mientras que si esta posición está bloqueada, la misma se produce en la posición β ; la sustitución sobre el nitrógeno (excepto para la reacción reversible de protonación) normalmente ocurre vía anión en medio básico. La preferencia por la sustitución en α puede explicarse cualitativamente considerando el intermediario de Wehland formado (Fig. 11). Como se ve, hay tres formas de resonancia para el intermediario en la posición α , y la carga positiva está deslocalizada sobre cuatro átomos, mientras que para la sustitución en β se pueden escribir sólo dos estructuras de resonancia y el sistema presenta conjugación cruzada. En ambos casos, el pirrol se comporta como una enamina.

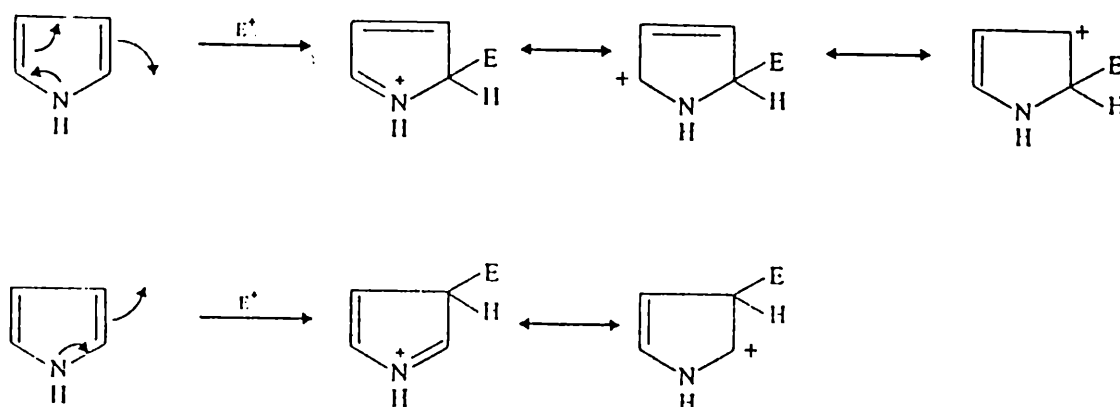


Fig. 11

Para confirmar lo descripto anteriormente, se muestran los perfiles de energía para las reacciones en posición α y β (Fig. 12).

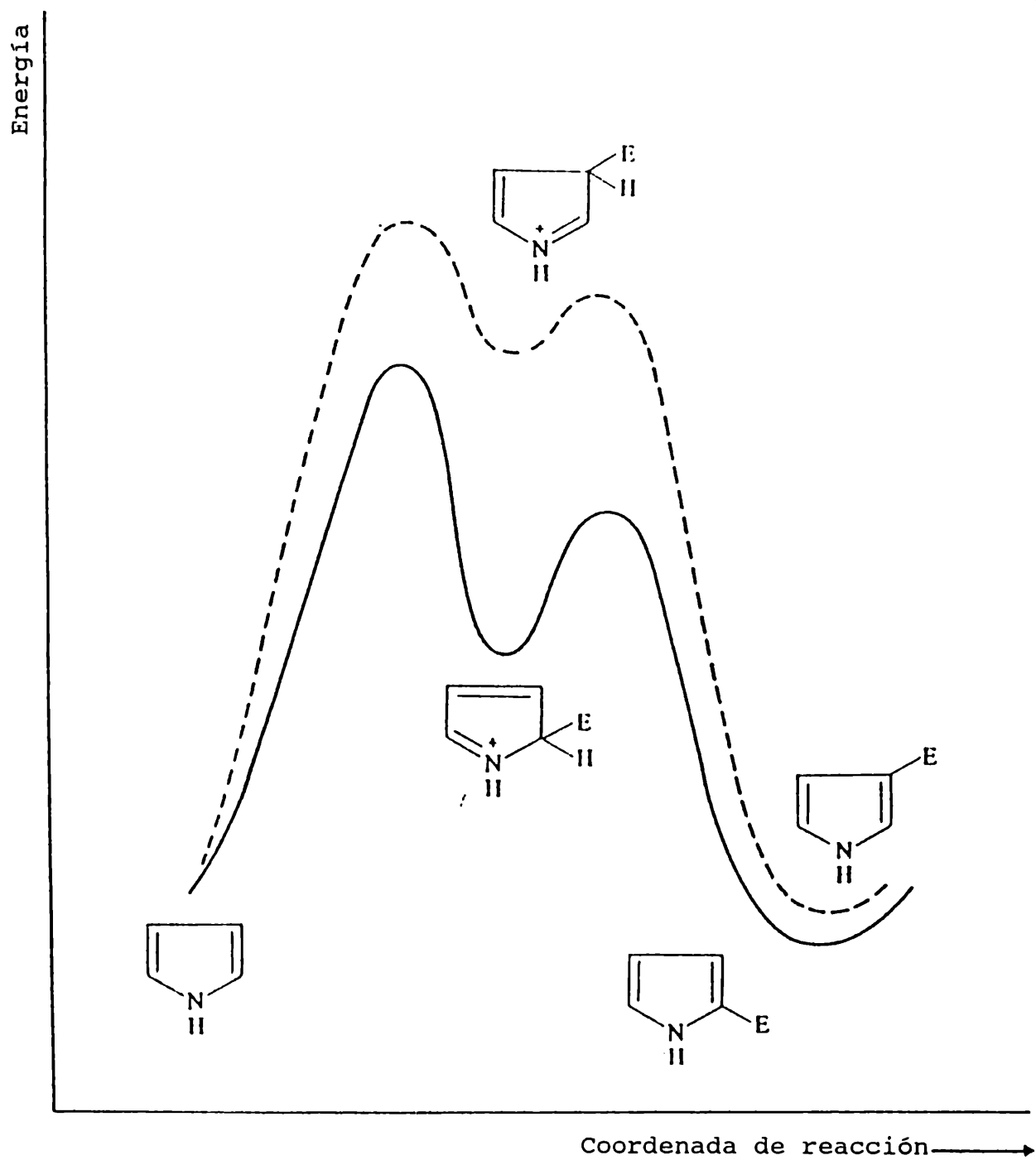


Fig. 12

Protonación

El protón del nitrógeno es rápidamente intercambiado a pH alcalino, ácido o aún neutro. Esto último se demuestra fácilmente por adición de D_2O a una solución de pirrol en Cl_3CD ,

observándose la total desaparición de la señal de NH en el espectro de ^1H -RMN. Para intercambiar hidrógenos unidos a los carbonos se precisan condiciones de acidez elevada. En este caso, se observa que la velocidad de intercambio de los H- α es el doble que para los H- β . En solventes apróticos la protonación de las posiciones α es completa; también se observa la formación de un clorhidrato cristalino cuando se hace pasar HCl gaseoso a través de una solución etérea de cripto-pirrol⁽²⁴⁾ (Fig. 13, d). Sales similares fueron preparadas en el caso de alquilpirroles⁽²⁴⁻²⁶⁾. Termodinámicamente estas sales son las más estables, y las sales protonadas en β (Fig. 13, b) no fueron observadas, excepto como un intermediario transitorio para unas pocas reacciones. Las especies N-protonadas (Fig. 13, c), también se presentan como simples intermediarios, pero teniendo en cuenta que provocan pérdida de aromaticidad, su vida media es muy corta. En solución ácida el N-metilpirrol se puede protonar tanto en la posición α como en la β , pero en cambio para pirrolaldehídos, cetonas, etc., la protonación se produce sobre el oxígeno.

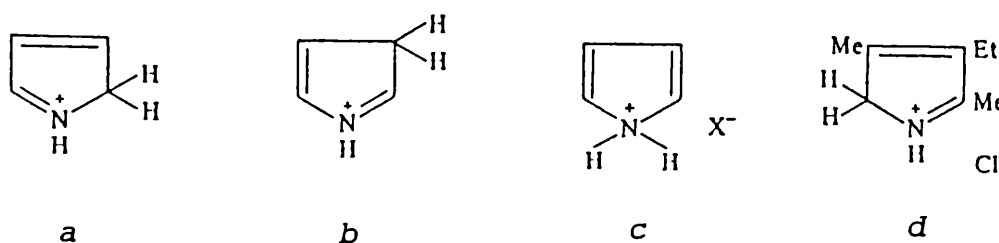


Fig. 13

El pK_a del ácido conjugado de pirrol (Fig. 13, a) es -3,8 (comparado con 11,3 para el análogo saturado, la pirrolidina); la basicidad se incrementa considerablemente con el aumento de grupos alquilo en la molécula⁽²⁶⁾, y el valor de pK_a para el 2,3,4,5-tetrametilpirrol es de 3,7. Por tratamiento con ácidos minerales el pirrol produce una mezcla de polímeros (pirrol-rojo), y controlando las condiciones se aisló un trímero (Fig. 14, b) en bajo rendimiento⁽²⁷⁾. La formación de este último fue descrita por diferentes autores^(28,29) (Fig. 14).

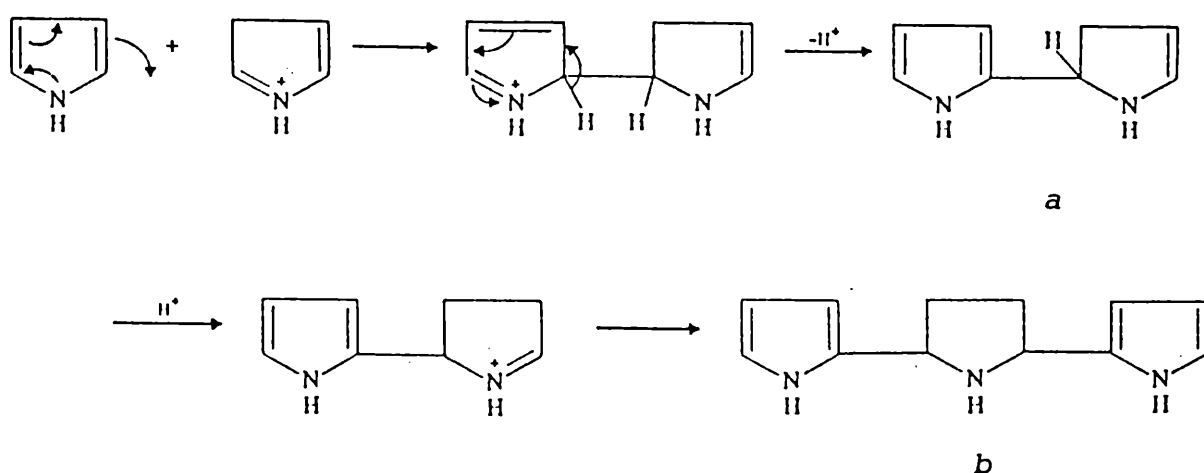


Fig. 14

Nitración

Los agentes nitrantes usados habitualmente para el benceno, provocan la descomposición del pirrol, pero trabajando a bajas temperaturas con nitrato de acetilo (preparado a partir de ácido nítrico y anhídrido acético) se obtiene con rendimiento moderado el α -nitropirrol, junto con pequeñas cantidades del isómero β ⁽³⁰⁾.

Sulfonación

El ácido sulfúrico provoca la destrucción de la molécula de pirrol, pero el ácido 2-pirrolsulfónico se puede preparar con excelentes rendimientos, tratando el pirrol con el complejo piridina- SO_3 a 100°C .

Halogenación

Por reacción con los halógenos directamente, se obtiene

rápídamente el tetrahalopirrol correspondiente. Es muy difícil obtener derivados monohalogenados y sólo se obtienen bajo condiciones especiales. Estos derivados son poco estables y se descomponen al contacto con el aire y la luz. Los N-alquilpirroles pueden monohalogenarse utilizando Cl_2SO_2 y NBS bajo condiciones adecuadas, con buenos rendimientos.

Alquilación

Los pirroles reaccionan directamente con haluros alílicos o bencílicos en condiciones suaves y en presencia de bases débiles, pero existe tendencia a la polialquilación y polimerización si las posiciones libres no están previamente bloqueadas. Por reacción directa con haluros menos reactivos, como los de alquilo, a $100\text{-}150^\circ\text{C}$ se obtienen productos polimetilados y material polimérico (Fig. 15).

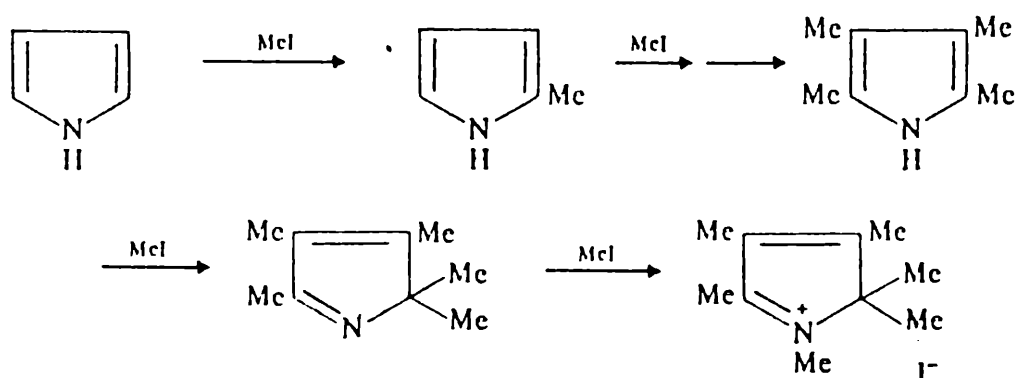


Fig. 15

En general, los mismos resultados se obtiene para alquilaciones del tipo Friedel-Crafts. Como ya fue descrito la alquilación de compuestos tipo Grignard produce C-alquilación en posición α y para preparar N-alquilderivados se utilizan las sales de metales alcalinos. En los casos de compuestos de pirrilmagnesio polialquilados, se forman las pirroleninas⁽³¹⁾ (Fig. 16, a y c) que son no aromáticas y levemente básicas, que soportan luego fácilmente una alquilación sobre el nitrógeno dando las correspondientes sales (Fig. 16, b y d).

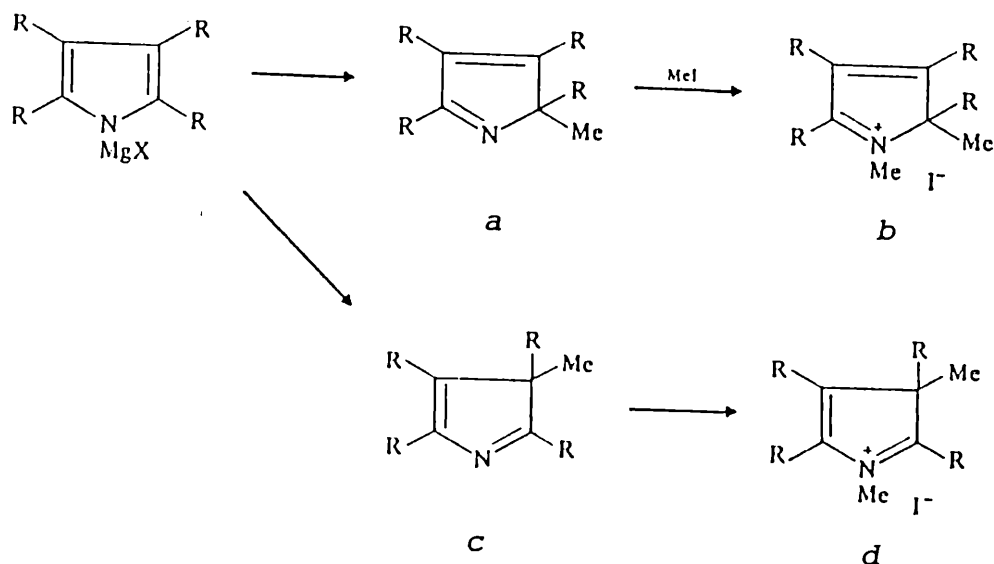


Fig. 16

Acilación

La N-acilación de pirroles se puede llevar a cabo por reacciones de metales alcalinos con cloruros de ácido, y el N-acetilpirrol se obtiene con bajo rendimiento por acetilación directa con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio. Esta última reacción puede llevarse a cabo con un rendimiento del 90%, partiendo de N-acetilimidazol (ver parte experimental). Acilando derivados tipo Grignard se obtiene principalmente C-acilación y una pequeña cantidad de N-acilación. La reacción de Friedel-Crafts se lleva a cabo con éxito en pirroles que poseen grupos negativos, y se realizan en presencia de catalizadores tales como Cl_3Al , Cl_4Sn , F_3B en S_2C , Cl_2CH_2 , NO_2CH_3 y solventes similares. El pirrol y especialmente los alquilpirroles son acilados directamente con anhídridos de ácido en ausencia de catalizadores; el pirrol da el 2-acetil- y 2,5-diacetilderivado cuando se lo calienta por encima de 100°C con anhídrido acético; la presencia de grupos alquilo favorece la reacción. El anhídrido trifluoroacético o el cloruro de tricloroacetilo, reaccionan directamente con pirrol para dar los 2-trihaloacetilderivados⁽³²⁾ (Fig. 17, b); el primero de ellos se hidroliza fácilmente en

medio alcalino para dar el ácido carboxílico correspondiente (Fig. 17, a), con un excelente rendimiento. También se llevó a cabo la formilación en *meta* de los 2-ésteres de pirrol con alquil, diclorometiléter en condiciones de Friedel-Crafts (Fig. 17, c).

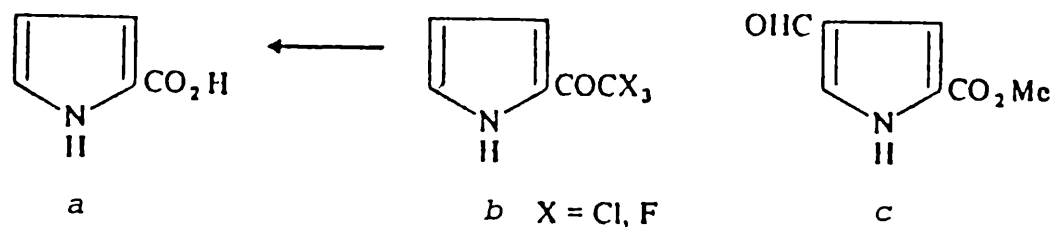


Fig. 17

La formilación directa por reacción de Gatterman⁽³³⁾, utilizando HCN y HCl gaseosos en forma anhidra y solución de éter o cloroformo, fue llevada a cabo con éxito. El intermediario formado, clorhidrato de aldimina, se hidroliza fácilmente para dar el 2-formilpirrol (Fig. 18).

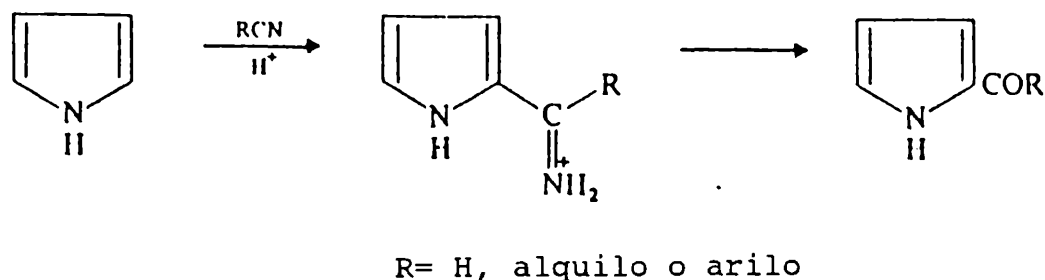


Fig. 18

Más recientemente se ha descrito⁽³⁴⁾ una alternativa mucho menos peligrosa que la antes descrita, utilizando ortoformiato de trietilo en presencia de ácido trifluoroacético (Fig. 19).

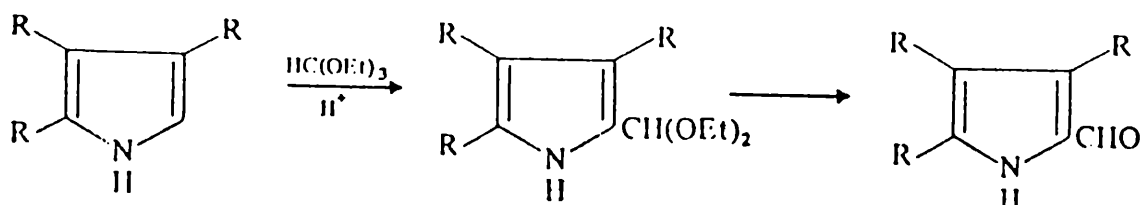


Fig. 19

Aparte de los ya mencionados, el método generalmente más usado para la formilación⁽³⁵⁾ y la acilación⁽³⁶⁾ es el de Vilsmeier-Haak, también utilizado para tiofeno e indol. En este caso, el pirrol se trata con el complejo de una *N,N*-dialquilamida y cloruro de fosforilo (DMF-POCl₃), hidrolizándose el intermediario obtenido, para dar el compuesto esperado. Los rendimientos son excelentes (Fig. 20).

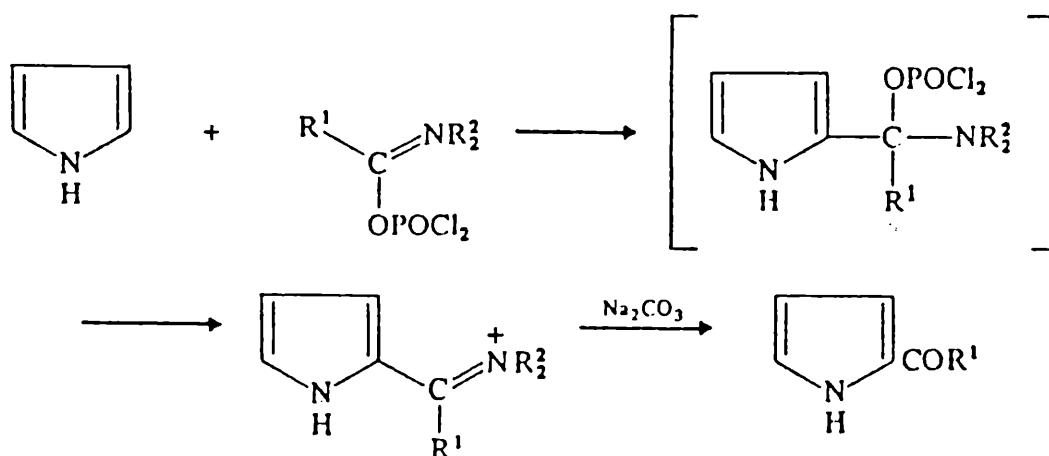


Fig. 20

Reacciones con aldehídos y cetonas

El clásico color púrpura que se produce por reacción de pirroles con el reactivo de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído) tiene lugar en suaves condiciones ácidas, y el mismo se debe a la formación del producto *b* de la Fig. 21. Se llega a este último por pérdida de agua del intermediario carbinol *a* de la misma

figura.

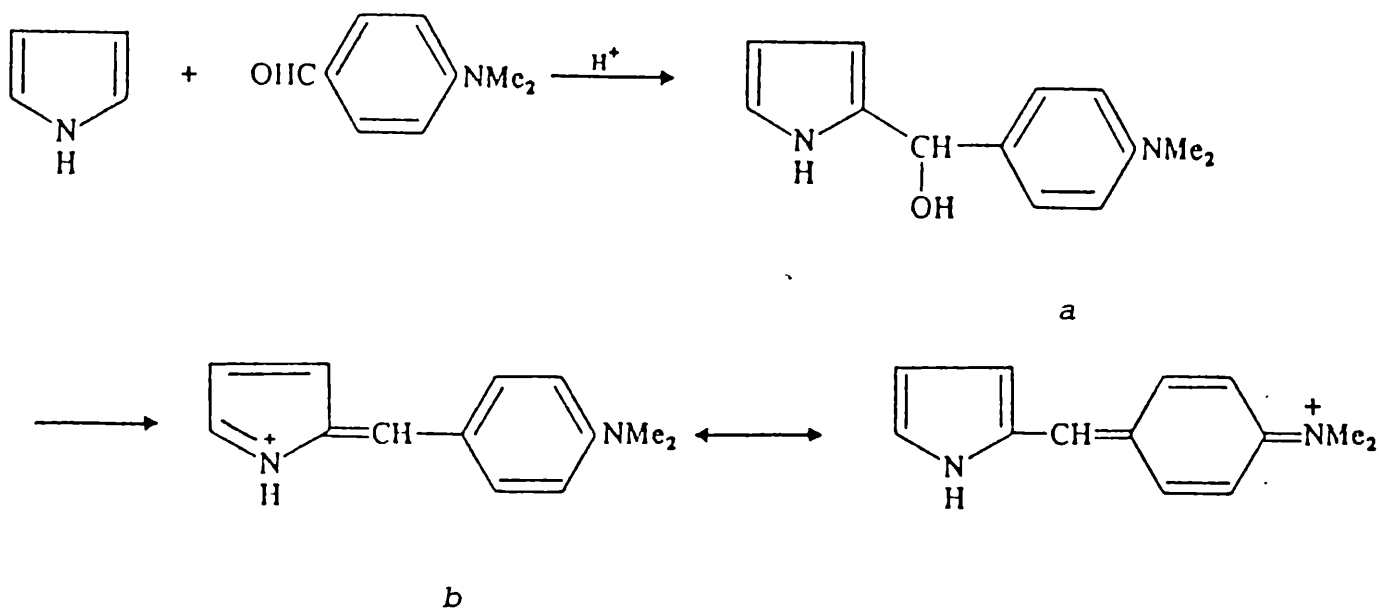


Fig. 21

La reacción es característica para todos los pirroles con posiciones α o β libres o que posean grupos éster en el núcleo que puedan ser hidrolizados y descarboxilados calentando con el ácido usado con el reactivo. Reacciones similares entre pirrolaldehídos y pirroles con posiciones α libres, producen los dipirrometenos rojo-anaranjados. En estos casos se formaría un intermediario del tipo carbinol que no se ha podido aislar, pero con HCHO, en medio suavemente alcalino, el pirrol forma el N-hidroximetil- o 2,5-bis(hidroximetil) derivado; en condiciones ácidas, en cambio, el HCHO y otros aldehídos alifáticos se condensan con pirrol dando productos poliméricos⁽³⁶⁾.

La condensación por catálisis ácida⁽³⁷⁾, de pirrol con acetona, produce un tetrámero cíclico estable (Fig. 22, a). El pirrol y sus 3,4-dialquilderivados reaccionan con aldehídos aromáticos en soluciones ácidas y presencia de aire para dar meso-tetra-arilporfirinas con un rendimiento de 10 a 20% (Fig. 22, b).

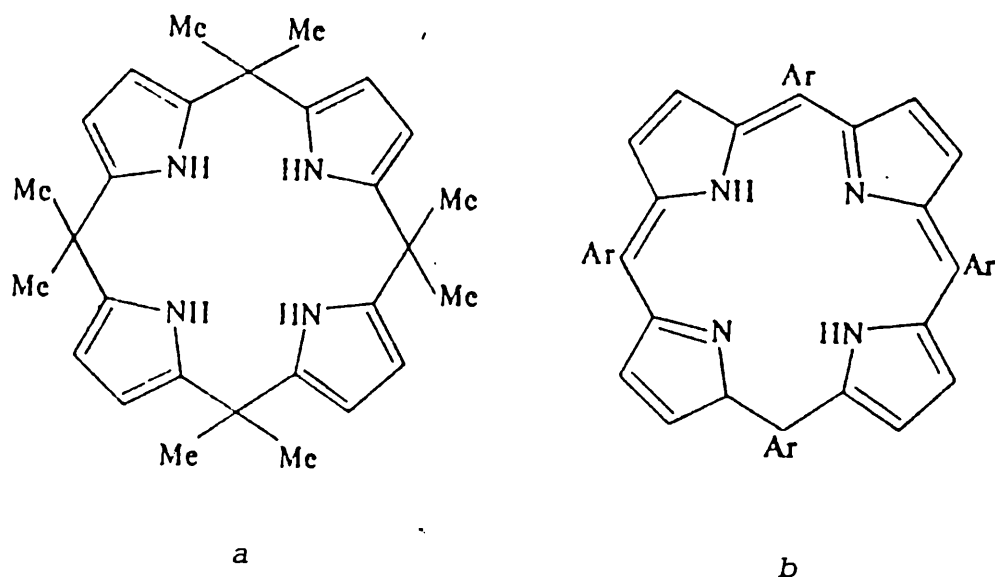


Fig. 22

Otras reacciones de sustitución electrofílica

Aparte de las reacciones vistas hasta el momento, existen otras reacciones de sustitución electrofílica dignas de ser citadas. Esteres acrílicos, acrilonitrilo y anhídrido maleico, producen reacciones de adición del tipo de Michael con algunos pirroles que poseen posiciones α libres, en presencia de catalizadores ácidos o bases como etóxido de sodio o hidróxido de benciltrimetilamonio para formar pirroles C-alquilados⁽³⁸⁾. El pirrol, como el fenol, puede ser carboxilado directamente por calentamiento directo con solución acuosa de carbonato de amonio bajo presión, para formar la sal de amonio del ácido correspondiente (Fig. 23, a). De la misma manera, se pueden producir rápidos azo-acoplamiento, para dar el compuesto b de la Fig. 23 en condiciones neutras o levemente ácidas, ó el compuesto c de la misma figura bajo condiciones alcalinas.

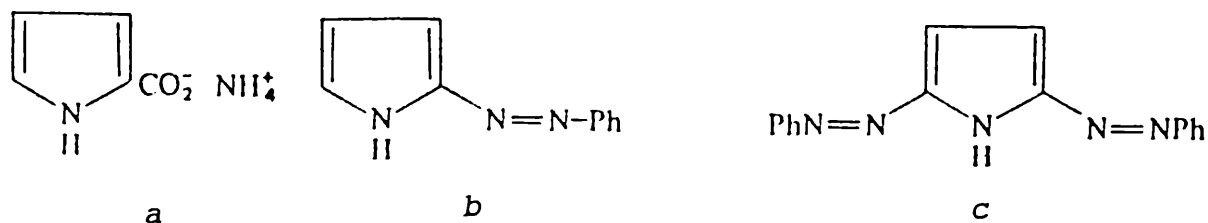


Fig. 23

La nitrosación del pirrol y los alquilpirroles provoca la apertura del anillo, o la oxidación del mismo o del grupo alquilo. Pero, en presencia de grupos atractores de electrones (Fig. 24, a) se obtiene el derivado mononitrosado, con rendimientos moderados (Fig. 24, b).

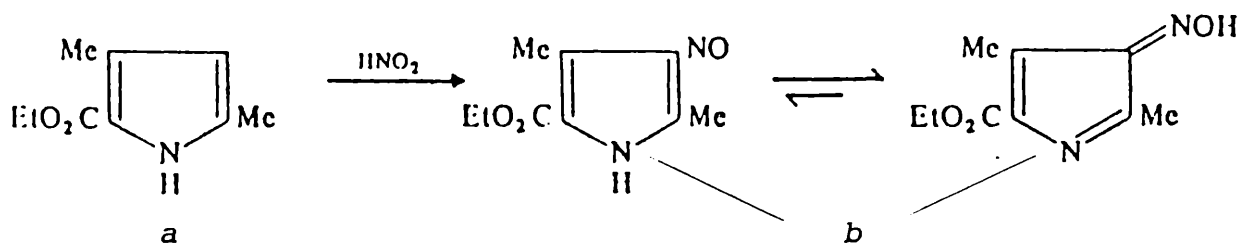


Fig. 24

La alquilación reductiva en pirroles que poseen posiciones α o β vacantes se puede llevar a cabo, calentándolos con HCHO y IH (Fig. 25). Esta reacción fue adaptada para la caracterización de porfirinas por reducción a una mezcla de alquilpirroles, que pueden ser analizados por CGL y espectrometría de masa⁽³⁹⁾.

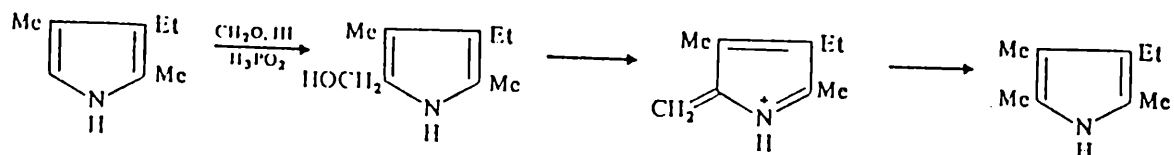


Fig. 25

Resumen de los efectos de los sustituyentes para la sustitución electrofílica en el pirrol

Hace algunos años Treibs⁽⁴⁰⁾ elaboró una serie de reglas para la sustitución electrofílica en pirroles, que puede resumirse como sigue:

- i) grupos atractores de electrones en posición α tienden a dirigir la sustitución a las posiciones α' y β' .
- ii) grupos dadores de electrones en posición α dirigen la sustitución a la posición β vecina, o a la α' .
- iii) grupos atractores de electrones en posición β , lo hacen hacia la posición α' .
- iv) grupos liberadores de electrones en posición β , favorecen la sustitución en la posición α vecina.

Las reactividades relativas del pirrol y otros sistemas heterocíclicos están descriptas en la obra de Marino⁽²²⁾.

Reacciones con carbenos⁽⁴¹⁾ y nitrenos

Por tratamiento del pirrol con cloroformo y bases fuertes, se obtiene una mezcla de 2-formilpirrol y 3-cloropiridina (Fig. 26). Probablemente el mecanismo de la reacción involucre en una primera etapa la formación de diclorocarbeno, que se adiciona al doble enlace de C-2 y C-3 del pirrol⁽⁴²⁾, y el intermediario formado se reordene para dar los compuestos mencionados.

y apertura del anillo (Fig. 28).

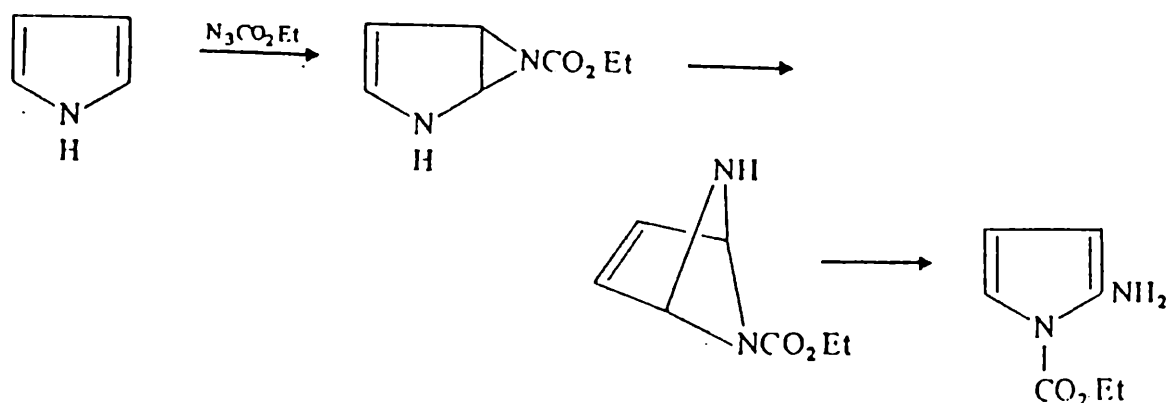


Fig. 28

Reacciones del tipo Diels-Alder

En este caso, debido probablemente al carácter aromático que posee el pirrol, éste reacciona frente a dienófilos como el ácido maleico o ésteres acetilendicarboxílicos, dando adiciones del tipo Michael en lugar de las típicas Diels-Alder. A pesar de esto, se observó que el N-metoxicarbonilpirrol reacciona con el éster dimetílico del ácido acetilendicarboxílico para dar 1,3,4-trimetoxicarbonilpirrol⁽⁴⁶⁾, presumiblemente por un proceso Diels-Alder, en particular retro Diels-Alder, cuyo intermediario de reacción fue aislado (Fig. 29).

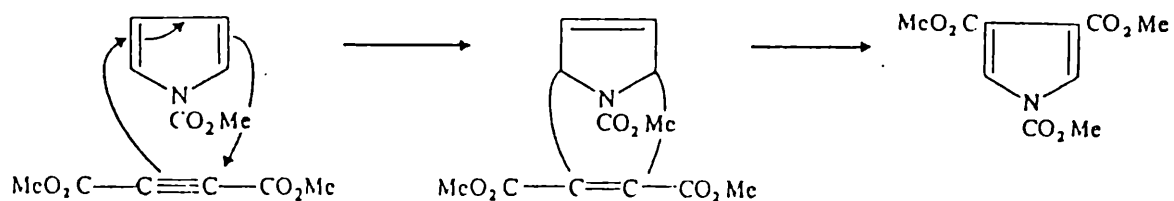


Fig. 29

Los N-alcoxicarbonil- y N-alkilpirroles reaccionan con bencenos para dar derivados del tipo azonornadieno (Fig. 30, a), por cicloadiciones del tipo Diels-Alder. La reacción de adición del pirrol⁽⁴⁷⁾ con el poderoso dienófilo hexafluorbiciclo[2,2,0]hexa-2,5-dieno produce mono y diaductos del tipo b y c de la figura 30. Dipolarófilos como la 2,2-dimetilciclopropanona reacciona con N-metilpirrol para dar la azabicycloheptanona⁽⁴⁸⁾ (Fig. 30, d).

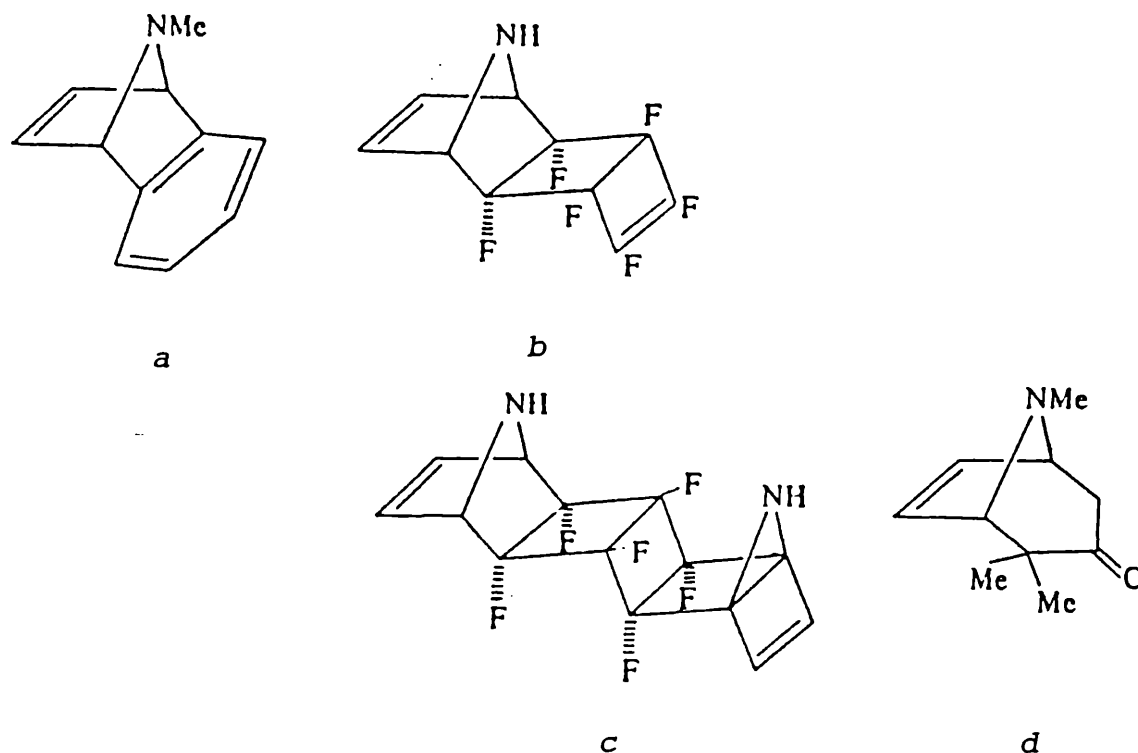


Fig. 30

Reacciones con radicales libres

La reacción con radicales de trifenilmetilo produce con rendimientos moderados 2,4-di(trifenilmetil- Δ^3 -pirrolina), y los pirroles N-sustituídos forman los dos benzoíloxiderivados por calentamiento con peróxido de benzoílo. El pirrol reacciona con el hidroperóxido de ter-butilo para dar trazas de pirrolinilpirrol, en cambio el N-metilpirrol soporta la abstracción de uno de los hidrógenos del grupo metilo para dar trazas de dos productos diméricos⁽⁴⁹⁾ (Fig. 31).



Fig. 31

Reacciones de apertura de anillo

La reactividad del anillo de pirrol en estos casos es intermedia entre la del furano (fácilmente abierto en condiciones ácidas) y la del tiofeno (relativamente estable). Tratando el pirrol con NH_2OH en presencia de medio equivalente de HCl se obtiene la 1,4-dioxima con rendimientos moderados (Fig. 32); de la misma manera, reacciona el 2,5-dimetilpirrol.

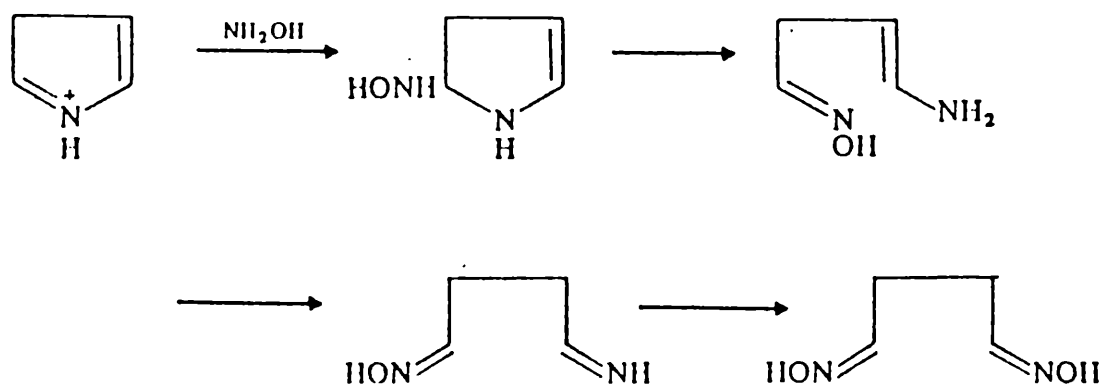


Fig. 32

El 2,5-dimetilpirrol produce una auto-condensación cuando es calentado en solución de ácido acético para formar el isoindol (Fig. 33, a), que fue caracterizado⁽⁵⁰⁾ por reducción con zinc en medio ácido para dar una mezcla de estereoisómeros de 1,3,4,5,-tetrametilindolina (Fig. 33, b).

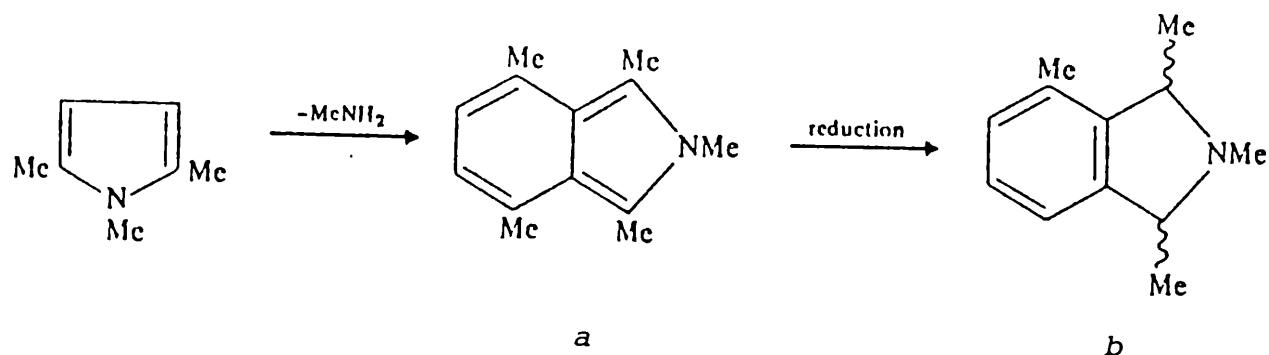


Fig. 33

Reducción

La hidrogenación catalítica del pirrol para obtener pirrolidina se puede llevar a cabo a moderada temperatura y presión; utilizando una gran variedad de catalizadores que incluyen Pt, Pd y otros metales nobles, así como también Ni Raney. Los rendimientos son virtualmente cuantitativos. La presencia de grupos alcoxycarbonilos en posición α ó β hace más resistente al anillo frente a la hidrogenación, en cambio si estos grupos se encuentran sobre el nitrógeno la hidrogenación se facilita, presumiblemente porque el par libre de electrones no se encuentra tan disponible para la deslocalización aromática. Tratando el pirrol y el N-metilpirrol con Zn/HCl se obtienen⁽⁵¹⁾ Δ^3 -pirrolinas y pirrolidinas (Fig. 34, *a* y *b* respectivamente).

Oxidación

La ozonólisis de pirroles a baja temperatura produce aldehídos en bajos rendimientos, que son atribuidos a reacciones de adición 2,3 y 2,5⁽⁵²⁾. Una reacción similar se produce por tratamiento con MnO_4K . En contacto con aire y luz el pirrol se autooxida formando pigmentos rojo-amarronados y eventualmente negros (pirrol-negro)⁽⁵³⁾. La velocidad de esta autooxidación se ve incrementada por la presencia de grupos alquilo. La naturaleza precisa de estos pigmentos es desconocida, pero los productos de

oxidación iniciales son probablemente muy similares a los obtenidos por oxidación con peróxidos o perácidos. De esta manera, el pirrol produce con rendimientos moderados una mezcla tautomérica de 2-oxo- Δ^3 -y Δ^4 -pirrolinas por tratamiento con H_2O_2 (Fig. 35, a y b respectivamente), en cambio el N-metil y el 3-metilpirrol dan las correspondientes 2-oxo- Δ^3 -pirrolinas; los 2-metilpirroles se oxidan dando hidroperóxidos (Fig. 35, c) y peróxidos⁽⁵⁴⁾. Dímeros⁽⁵⁵⁾ y trímeros⁽⁵⁶⁾ (Fig. 35, d y e respectivamente) fueron aislados de estos pigmentos y probablemente provengan de una adición nucleofílica del pirrol sobre las 2-oxo- Δ^4 -pirrolinas iniciales; de una manera similar, se observa la formación de productos diméricos durante la autooxidación de los alquilpirroles (Fig. 35, f). La mejor ruta para obtener en forma preparativa las 2-oxo- Δ^3 -pirrolinas es por oxidación en caliente con H_2O_2 en piridina⁽⁵⁷⁾ (Fig. 35, g). La oxidación del N-metilpirrol con ácido perbenzoico da N-metilsuccinimida con excelentes rendimientos⁽⁵⁸⁾. Por tratamiento con ácido crómico⁽⁵⁹⁾, el pirrol y los alquilpirroles forman maleimidias, con pérdida de los grupos alquilo en posición α (Fig. 35, h).

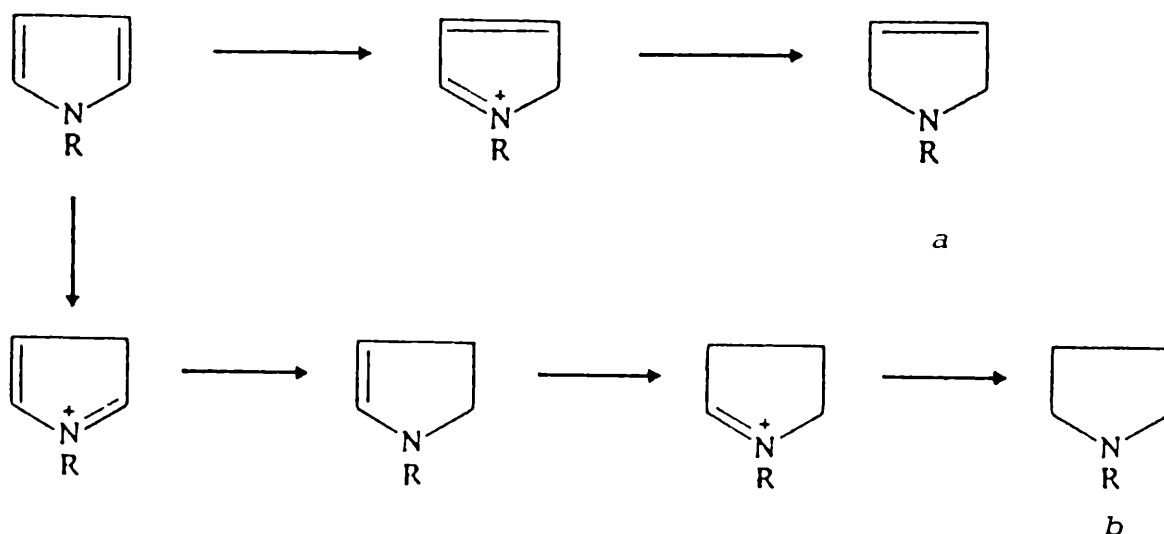


Fig. 34

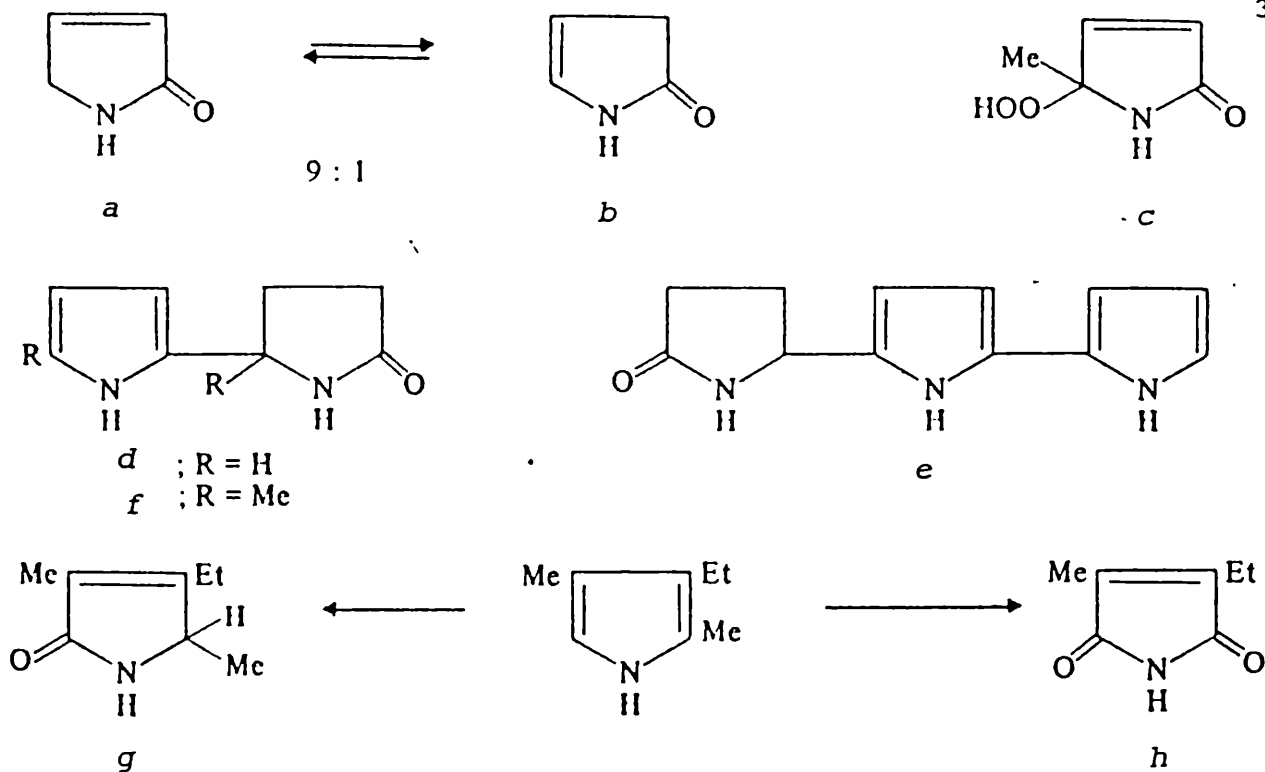


Fig. 35

Por tratamiento de los α -alquilpirroles con HNO_2 se produce la oxidación tanto del anillo como del grupo alquilo (Fig. 36, a). A diferencia de los alquilbencenos, los grupos alquilo de los alquilpirroles no pueden ser oxidados selectivamente por ningún agente, a menos que el anillo esté estabilizado por la presencia de grupos atrectores de electrones. La fotooxidación del pirrol⁽⁶⁰⁾ forma la 5-hidroxi-2-pirrolona, formando un peróxido cíclico como intermediario (Fig. 36, b y c respectivamente). Los alquilpirroles también llevan a cabo una autooxidación similar⁽⁶¹⁾ formando hidroxipirrolonas (Fig. 36, d); los 3,4-dialquilpirroles se oxidan formando maleimidias (Fig. 36, e). La fotooxidación de una variedad de mono-, di-, tri-, tetra- y pentafenilpirroles fue extensamente estudiada.^(62,63) (Fig. 37).

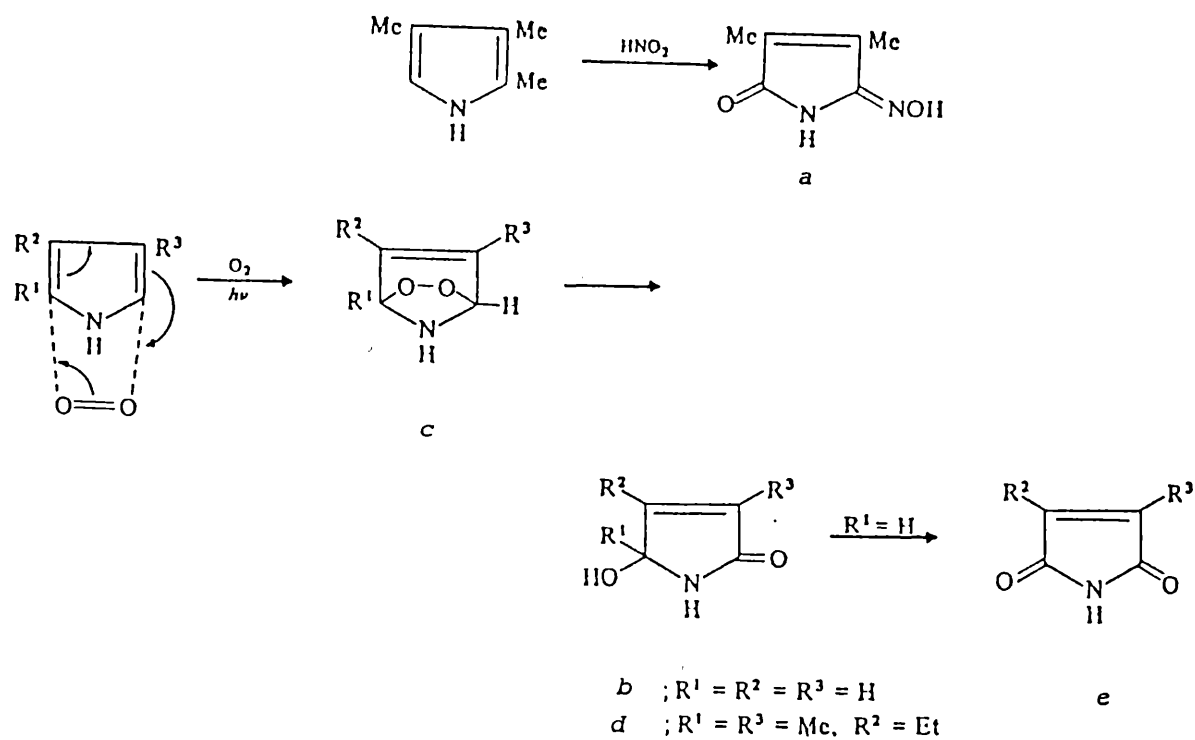


Fig. 36

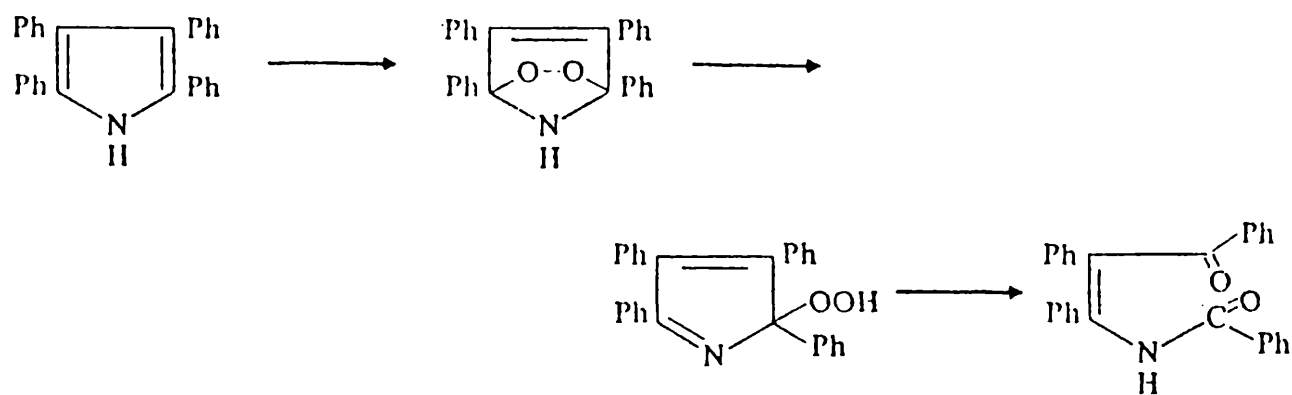


Fig. 37

Síntesis

La construcción del anillo de pirrol a partir de intermediarios alifáticos, fue llevada a cabo por varios caminos, y el estímulo

más grande proviene de la necesidad de preparar pirroles para las síntesis de porfirinas y compuestos relacionados que poseen importancia biológica. Los métodos más importantes, proveen pirroles sustituidos, cuyas cadenas laterales son luego modificadas o degradadas según las necesidades.

Síntesis de Knorr

Este método y sus variaciones son los más ampliamente utilizados para la síntesis del anillo pirrólico. El método original involucra la condensación de una α -aminocetona con un compuesto β -dicarbonílico (Fig. 38), y el ejemplo clásico⁽⁶⁴⁾ es la formación del pirrol de Knorr, por condensación de oximinoacetoacetato de etilo con acetoacetato de etilo, usando zinc en ácido acético glacial (Fig. 39).

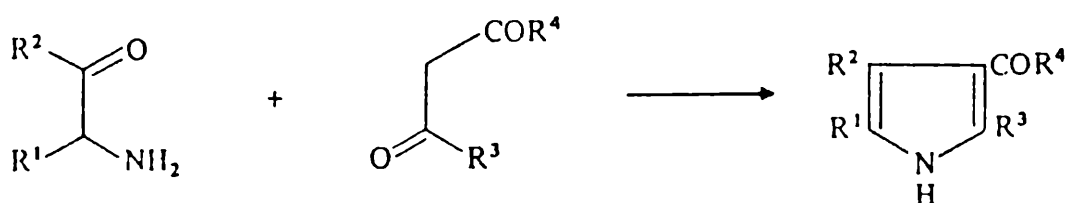


Fig. 38

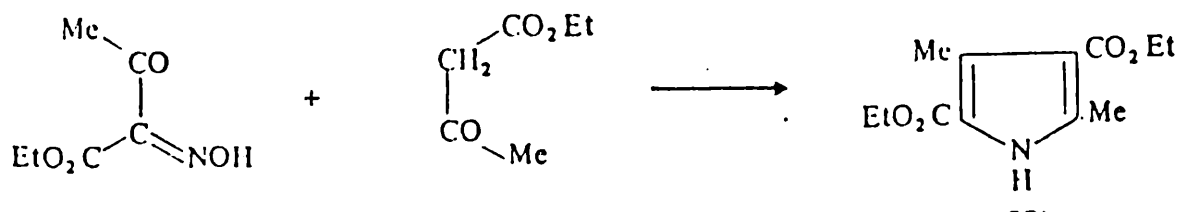


Fig. 39

A pesar de que los rendimientos están entre un 40-60%, la reacción es relativamente fácil de llevar a cabo y los materiales de partida son fácilmente disponibles. El mecanismo preciso de la reacción es algo complejo, y no ha sido estudiado en detalle. El presentado en la Fig. 40, es el que muestra un mayor acuerdo entre todos los propuestos.

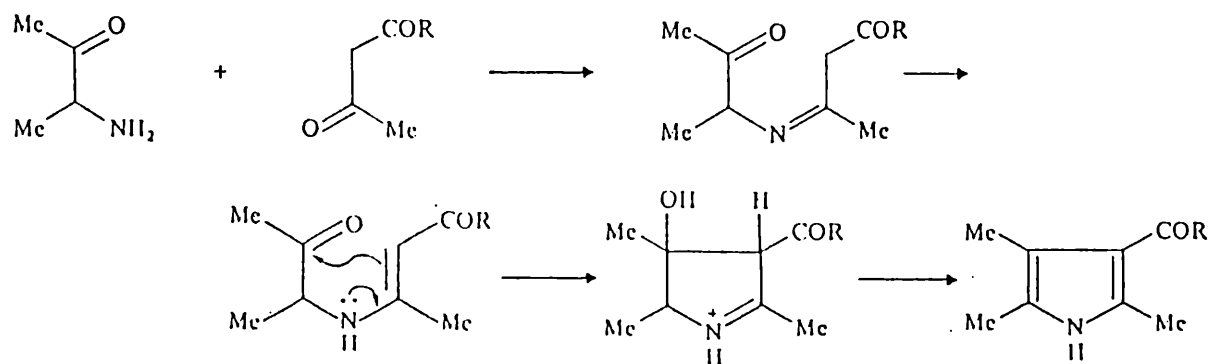


Fig. 40

Distintos usos y modificaciones de esta síntesis, pueden hallarse en la literatura⁽⁶⁵⁻⁷³⁾.

Síntesis de Hantzsch

Este método⁽⁷⁴⁾ involucra la condensación de una α -halocetona con un β -cetoéster en presencia de amoníaco, o de una amina, y es muy semejante a la síntesis de Feist-Benary⁽⁷⁵⁾ para furanos. El camino de reacción probable se muestra en la Fig. 41. El método, es particularmente útil para la síntesis de 2,5-dialquil- y 2,4,5-trialquilpirrol-3-carboxilatos⁽⁷⁶⁾.

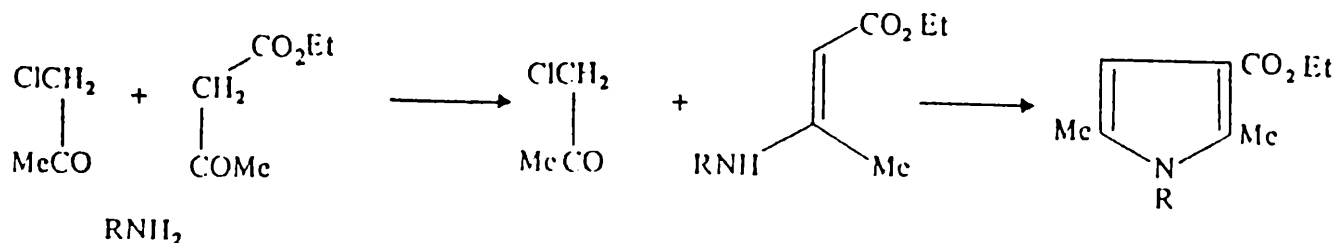


Fig. 41

Síntesis de Paal-Knorr

Este método⁽⁷⁷⁾ involucra la condensación de una 1,4-dicetona con amoníaco, o una amina primaria (Fig. 42).

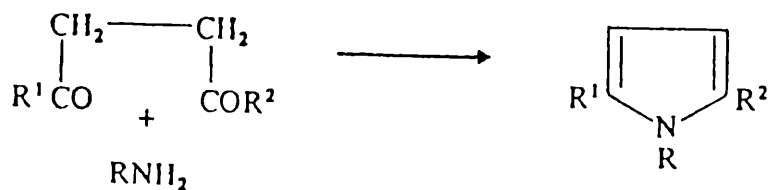


Fig. 42

La preparación original del pirrol mismo por destilación seca de la sal de amonio del ácido múxico, es probablemente también un ejemplo de la síntesis de Paal-Knorr, y fue extendida para N-alquilpirroles⁽⁷⁸⁾.

Aparte de los métodos mencionados, existen otros⁽⁷⁹⁻⁸³⁾, que son de muy limitada aplicación.

Reacciones de los derivados de pirrol

La reactividad de varios sustituyentes y cadenas laterales en los pirroles, presentan diferencias bastante marcadas con respecto a los derivados bencénicos, debido a la característica de dador de electrones del núcleo de pirrol.

α -Alquilpirroles

Estos compuestos, pueden ser halogenados con facilidad a temperatura ambiente, o aún menor, para dar los derivados mono-, di- y trisustituídos. Estos últimos, pueden ser usados para la preparación de aldehídos, ácidos carboxílicos, amidas, o ésteres (Fig. 43).

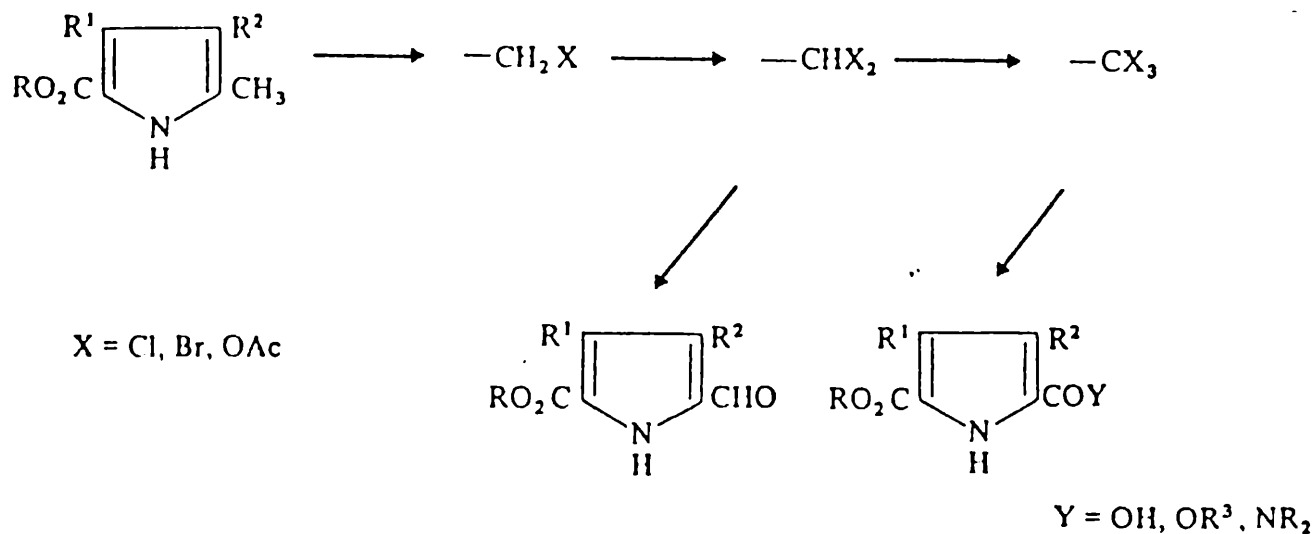


Fig. 43

Pirrilcarbinoles

Estos compuestos, si bien son relativamente estables en medio neutro o alcalino, son muy inestables en medio ácido debido a la formación de iones carbonio (Fig. 44, a); si existen posiciones α vacantes se observa la formación de dipirrilmetanos (Fig. 44, b). La reducción con H_4AlLi o B_2H_6 da como resultado los alquilpirroles correspondientes.

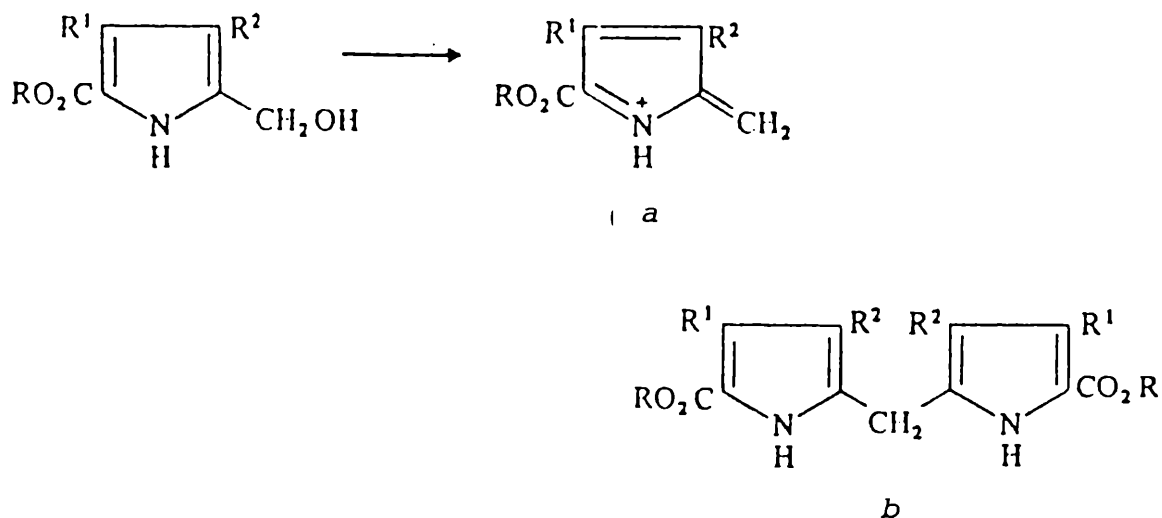


Fig. 44

Pirrolaldehídos y pirrolcetonas

En general, estos compuestos son menos reactivos que los correspondientes bencénicos y en algunos aspectos se los puede comparar con las amidas de vinilo análogas, especialmente por la protonación y la oxidación. Los aldehídos no llevan a cabo reacciones del tipo Cannizaro o Perkin, pero producen condensaciones con una serie de compuestos que poseen metilenos activos, como ésteres cianoacéticos, malononitrilo, nitrometano, ésteres malónicos, etc.⁽⁵⁹⁾. También por reacción de pirroles que poseen posiciones α vacantes con dipirrilmetenos (Fig. 45). El grupo carbonilo puede ser reducido a metileno utilizando H_4AlLi , B_2H_6 , ó el método de Wolf-Kishner.

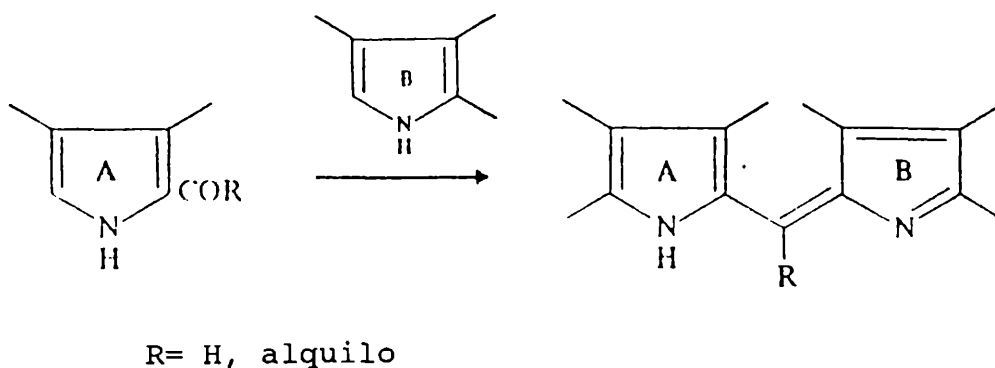


Fig. 45

Acidos pirrolcarboxílicos

Estos derivados, son considerablemente menos estables que los ácidos benzoicos, y a menudo se produce su descarboxilación por calentamiento, aunque se requieren temperaturas muy elevadas⁽⁸⁴⁾ si se encuentran presentes en la molécula uno o más grupos atrectores de electrones. En estos casos, la descarboxilación se lleva a cabo calentando en presencia de etanolamina⁽⁸⁵⁾, o por iodación seguida de reducción catalítica⁽⁸⁶⁾.

Esteres pirrolcarboxílicos

Estos compuestos tienen una gran utilidad sintética, ya que el

grupo éster cumple la doble función de estabilizar el anillo, y de actuar como grupo protector. Los ésteres de alquilo, bencilo, ter-butilo, nitrofenilo y pentaclorofenilo⁽⁸⁷⁾ son muy utilizados, y luego de hidrolizarlos o hidrogenarlos en condiciones apropiadas, el ácido formado se descarboxila térmicamente, o de forma indirecta como se describió más arriba.

Hidroxipirroles

Los α -hidroxipirroles existen predominantemente en la forma pirrolin-2-ona, con el doble enlace en Δ^3 ó Δ^4 ^(57,87,88). En los 4-alquil- y 3-acilderivados, predomina el tautómero Δ^3 ; en cambio, si tenemos un grupo acilo o éster en posición 4, se favorece el isómero Δ^4 (Fig. 46).

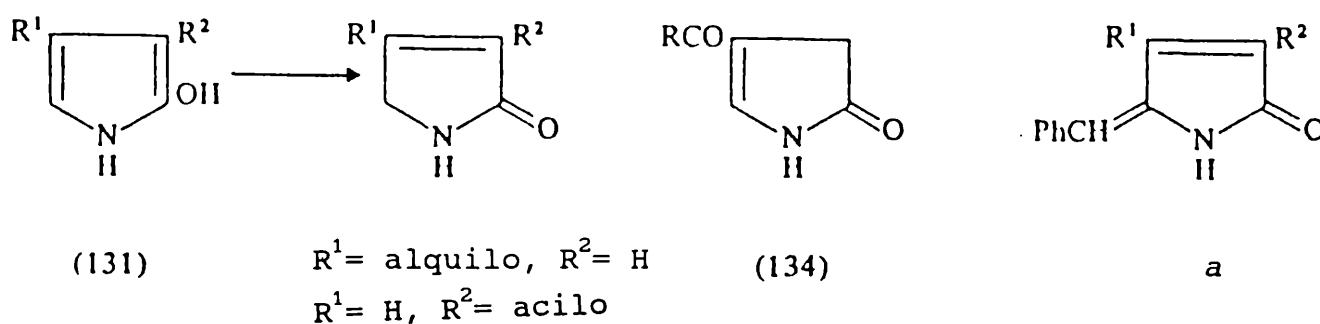


Fig. 46

Estos compuestos pueden sintetizarse directamente por oxidación de pirroles, que posean una o las dos posiciones α libres, con H_2O_2 en piridina⁽⁵⁷⁾, o por síntesis del anillo. Un ejemplo de esto último, incluye la reducción y ciclización de cianohidrinas, derivadas de β -cetoésteres (Fig. 47), como así también la ciclización de ésteres acilsuccínicos, con amoníaco o aminas primarias⁽⁸⁹⁾ (Fig. 48).

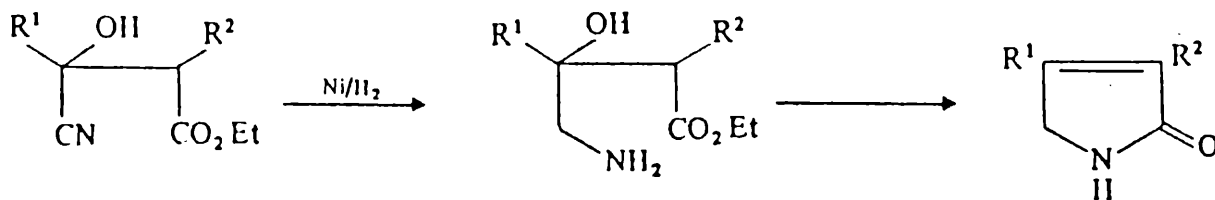


Fig. 47

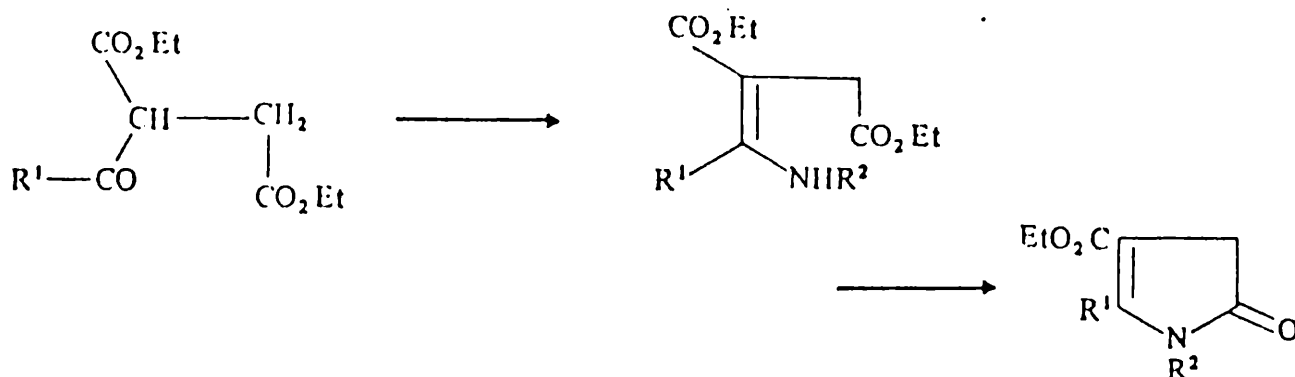


Fig. 48

Por reacción con aldehídos, o aun cetonas, las Δ^3 -pirrolin-2-onas sin sustituir en posición 5, dan productos anaranjados⁽⁸⁸⁾ del tipo a de la figura 46. Por tratamiento con anhídrido acético⁽⁸⁷⁾ en presencia de piridina, ó ácido sulfúrico concentrado, se obtienen los acetoxipirroles; los alcoxipirroles correspondientes, son preparados por O-alquilación^(90,91), con diazometano, sulfato de dimetilo ó de dietilo. La reducción de estos últimos con B₂H₆⁽⁹¹⁾ es un método muy utilizado para la síntesis de pirroles no sustituidos en posición α (Fig. 49).

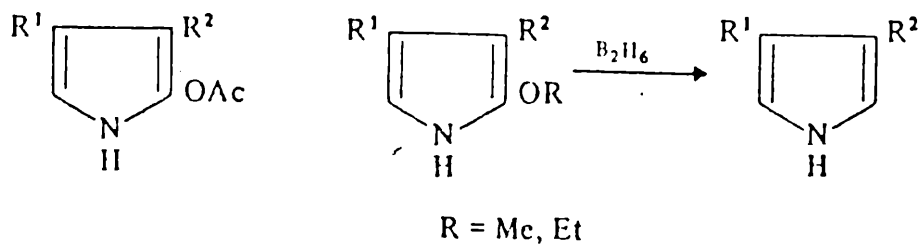


Fig. 49

Tal cual ocurre con los α , los alquil- β -hidroxipirroles simples

existen mayoritariamente en la forma 3-ceto, sin embargo, la presencia de un grupo éster en posición 2, favorece⁽⁹²⁾ el tautómero 3-hidroxi (Fig. 50). A pesar de predominar la forma ceto, estos compuestos no muestran las propiedades normales de una cetona debido a su fuerte carácter de amida vinílica^(72,93).

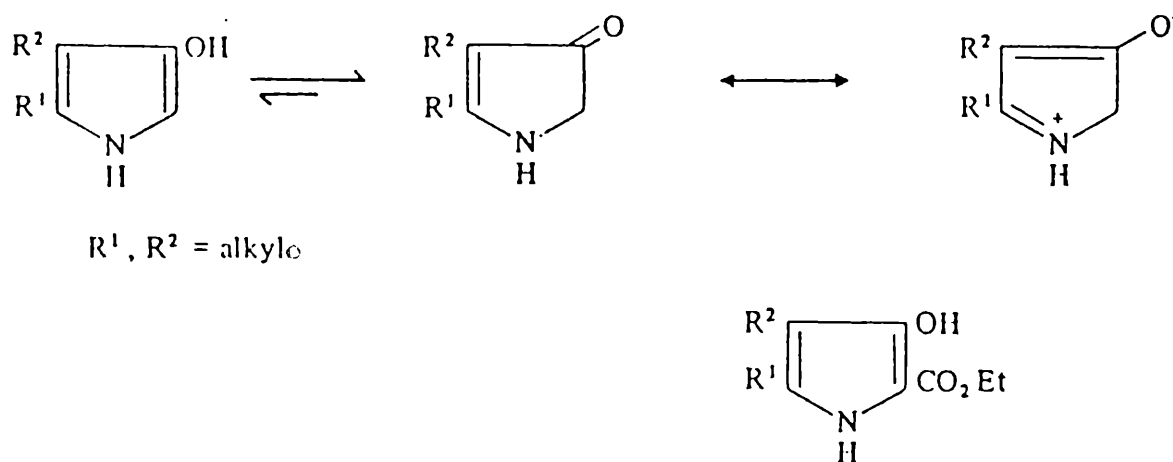


Fig. 50

Estos compuestos, como el a de la figura 51, pueden ser sintetizados por una variación de la síntesis de Feist-Benary, a partir de ésteres aminocrotónicos y cloruro de cloroacetilo⁽⁷²⁾. Los N-hidroxipirroles pueden ser preparados a partir de las oximas de α -halocetonas y β -cetoésteres, como una variación de la síntesis de Hantzsch^(94,95) (Fig. 51).

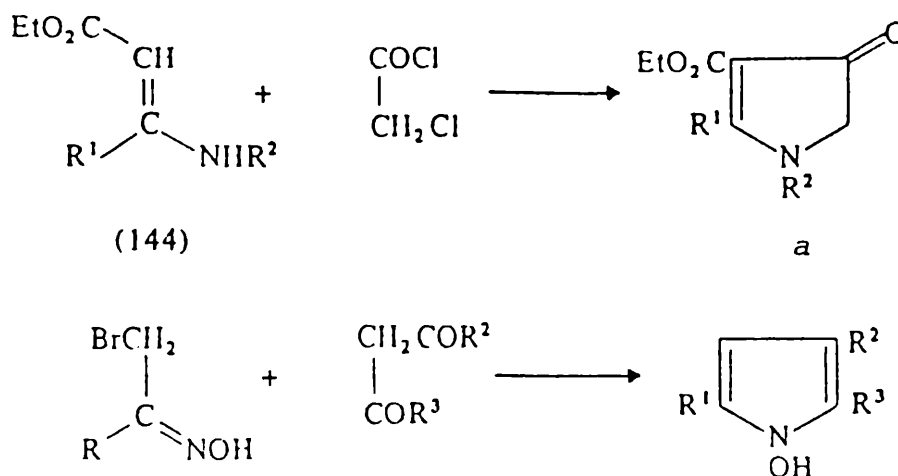


Fig. 51

Di-, tri- y tetrapirroles sintéticos

Los compuestos que contienen dos, tres ó cuatro anillos de pirrol son muy importantes, como intermediarios de síntesis para los compuestos tetrapirrólicos, como las porfirinas, los corroles y los pigmentos biliares^(96,97), y también tripirrólicos como las prodigiosinas.

Bipirroles

Se conocen cuatro tipos diferentes^(1,98), los 1,1'-, 2,2'-, 2,3'- y 3,3'-bipirroles. Los 2,2'- son los más importantes, y el bipirrol se puede preparar por una condensación de Vilsmeier⁽⁹⁹⁾ de la butirolactama (Fig. 52).

Los α -bromo o α -iodopirroles, llevan a cabo reacciones del tipo Ullman⁽¹⁰⁰⁾, cuando son calentados en presencia de cobre en polvo, para dar bipirroles sustituidos.

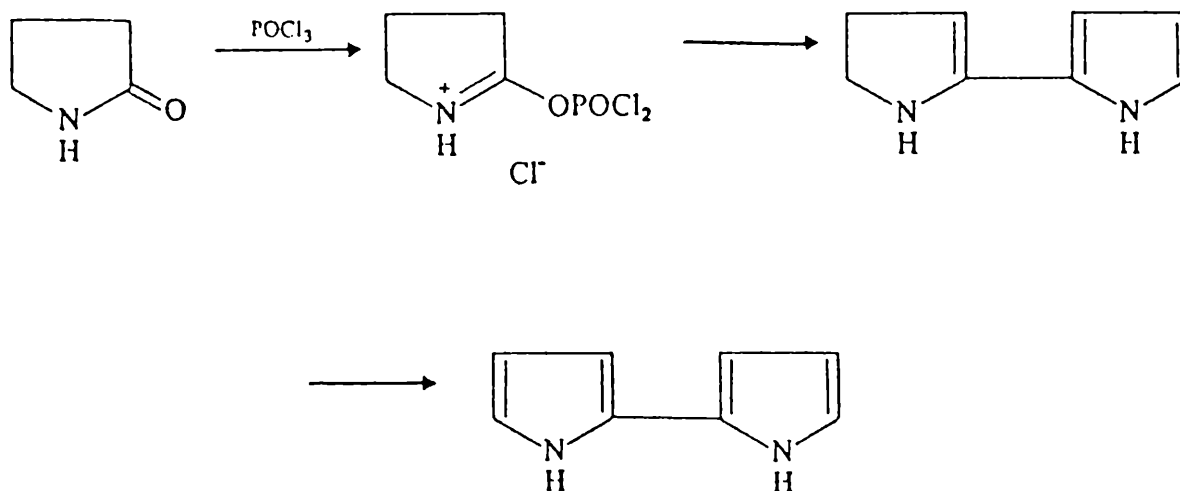


Fig. 52

Dipirrilmetanos

Existen varios tipos de dipirrilmetanos, pero los más importantes son los 2,2'. Este compuesto y algunos derivados alquílicos simples no son muy estables⁽¹⁰¹⁾, pues son muy sensibles a la oxidación por parte del aire y de los ácidos. Sin embargo, la

estabilidad de estos compuestos se incrementa por la presencia de uno o más grupos atractores de electrones. Los dipirrilmetanos simétricos se pueden sintetizar por autocondensación catalizada por ácidos^(102,103) de α -halometil-, α -acetoximetil- o α -acetoximetilpirroles, mientras que los asimétricos se pueden obtener^(104,105) por condensación de estos pirroles con pirroles que presenten las posiciones α sin sustituir (Fig. 53).

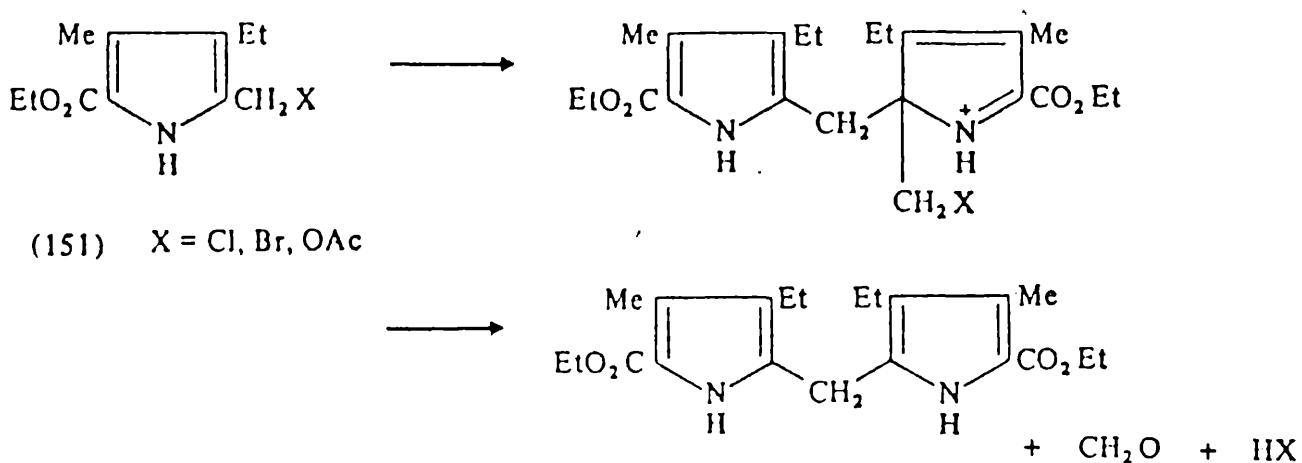


Fig. 53

Dipirrilmetenos

Como en el caso de los bpirroles y los dipirrilmetanos, los 2,2'-dipirrilmetenos son los isómeros más importantes. Estos pueden ser preparados por oxidación directa de los dipirrilmetanos, con bromo o cloruro de sulfurilo; los grupos metilos en α se sustituyen simultáneamente y se pueden desplazar los grupos carbonilos nucleares (Fig.54).

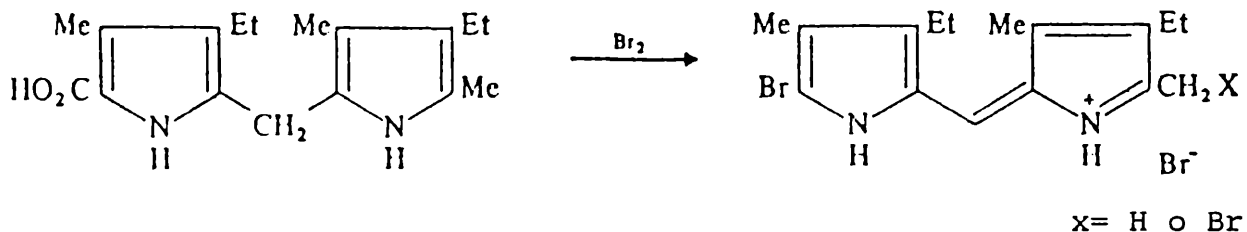


Fig. 54

El dipirrilmeteno también puede ser preparado directamente⁽¹⁰⁶⁾ por bromación del cripto-pirrol. También pueden utilizarse otros reactivos⁽¹⁰⁷⁾ (Fig. 55).

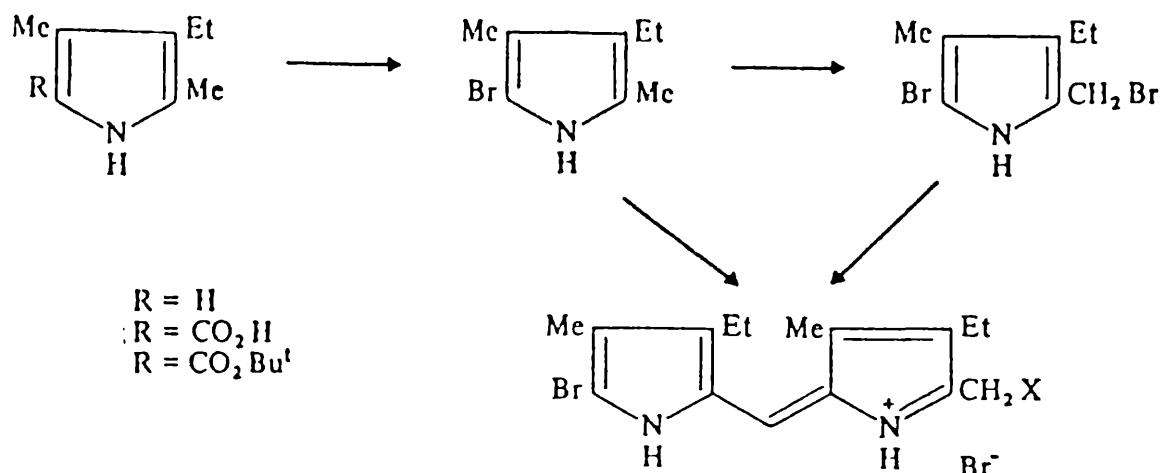


Fig. 55

Otros métodos de preparación de dipirrilmetenos pueden encontrarse en la literatura⁽¹⁰⁸⁾.

Estos compuestos son de color anaranjado brillante ($\lambda_{\text{máx}}$ 440-450 nm) y forman sales de color rojo intenso ($\lambda_{\text{máx}}$ 500 nm) con ácidos. Su estructura puede representarse como un híbrido de resonancia entre las dos formas que muestra la figura 56. El carbono metínico central es susceptible de ataques nucleofílicos por alcoholes, agua, reactivos de Grignard, etc..

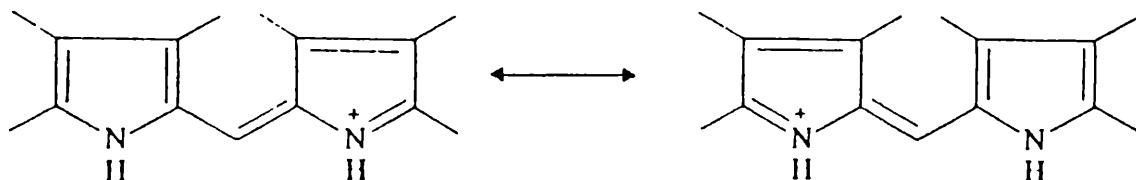


Fig. 56

Dipirrilcetonas

Al igual que en casos anteriores, los derivados más interesantes de estudiar son los 2,2', en este caso en especial por su

importancia como intermediarios en las síntesis de porfirinas. Los métodos originales de preparación involucran la reacción de compuestos de Grignard de pirrol, con cloruros de ácido de pirrol, o reacciones del tipo Friedel-Crafts. La 2,2'-dipirrilcetona, también fue preparada por reacción entre fosgeno y un Grignard de pirrol (Fig. 57).

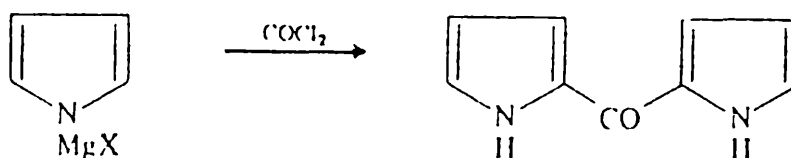


Fig. 57

Sin embargo, el método más utilizado para la síntesis de estos compuestos⁽¹⁰⁹⁾, es por reacción entre una pirrolamida activada con un pirrol con la posición α libre, en presencia de oxiclorigenato de fósforo (Fig. 58).

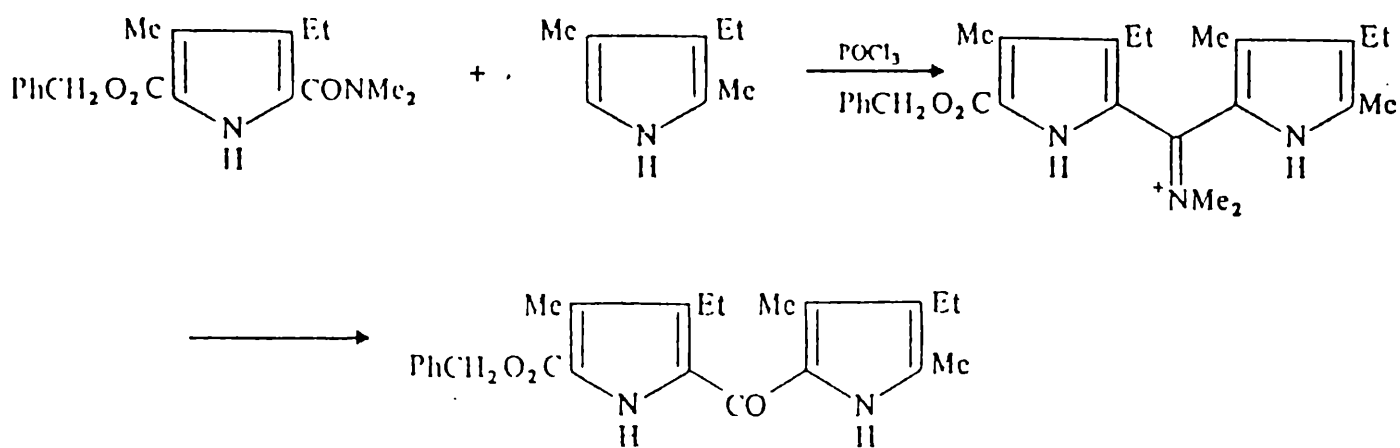


Fig. 58

El grupo carbonilo de estas moléculas es muy poco reactivo, comparado con las cetonas usuales. Puede ser reducido rápidamente con B₂H₆ para dar el dipirrilmetano, probablemente vía intermediario dipirrilmeteno⁽¹⁰⁹⁾. Este comportamiento se atribuye al carácter de amida vinílica de las dipirrilcetona, como queda de manifiesto al observar las estructuras de

resonancia presentadas en la figura 59.

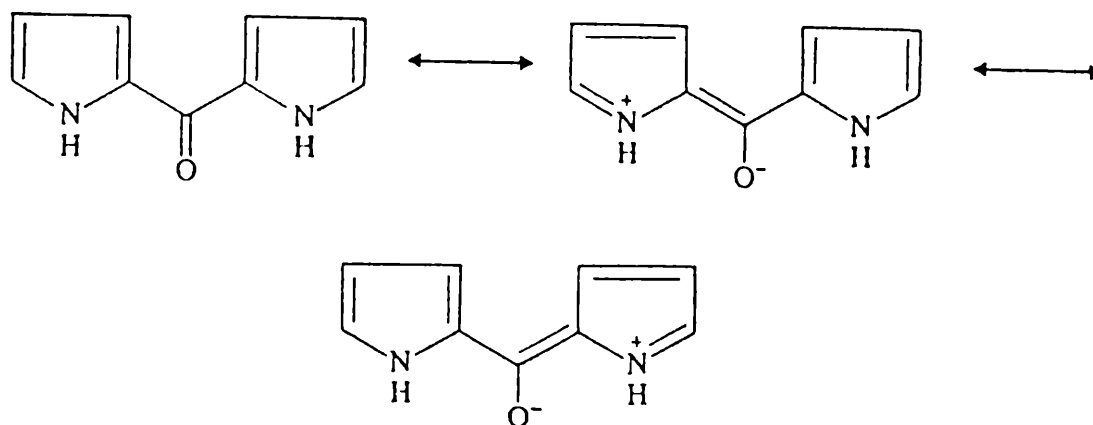


Fig. 59

Tri- y tetrapirroles

Los métodos de síntesis para estos pirroles son esencialmente los mismos que los descritos para los análogos dipirrólicos. La importancia de estos compuestos intermediarios en la síntesis de productos naturales fue descrita en la obra de Jackson y Smith⁽⁹⁶⁾.

Porfobilinógeno

El monopirrol más importante es el porfobilinógeno, que es el precursor biosintético de porfirinas, clorofilas y vitamina B₁₂. Fue aislado originalmente⁽¹¹⁰⁾ en forma cristalina, de la orina de un paciente porfírico en 1952, y su estructura fue determinada⁽¹¹¹⁾ en 1954. Se describieron varios métodos de síntesis, el que aquí se presenta (Fig. 60) está basado en el método de Knorr para pirroles.

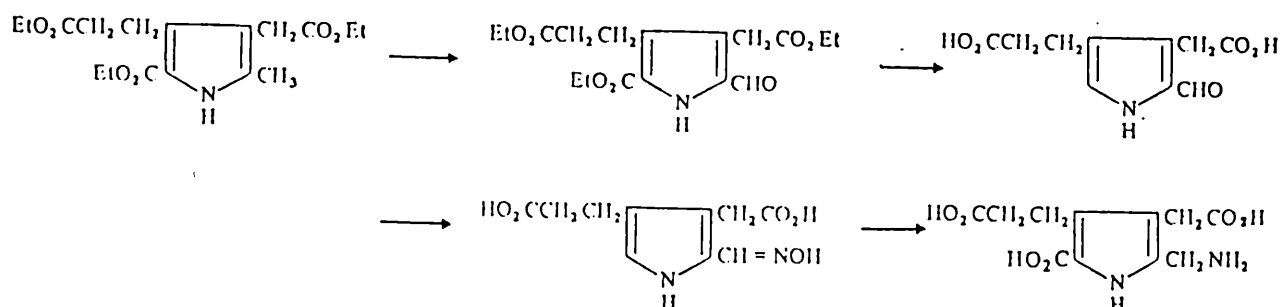


Fig. 60

Los métodos descritos por Rapaport y Evans, se hallan descritos en literatura^(112,113).

El porfobilinógeno es un material cristalino e incoloro, que se va tornando rosado por contacto con el aire y se polimeriza⁽¹¹⁴⁾ rápidamente en solución ácida o alcalina para dar una mezcla de uroporfirinas isoméricas.

Otros productos naturales monopirrólicos

Trazas de pirroles simples se encuentran esparcidos en la naturaleza, tal es el caso del 2-acetilpirrol que fue encontrado en las hojas del té, del tabaco y también del café. Una gran variedad de otros productos naturales derivados de monopirroles se encuentran en microorganismos, plantas y organismos superiores, muchos de los cuales poseen propiedades antibióticas. Estos incluyen la pioluteroína de *Pseudomonas aeruginosa*⁽¹¹⁵⁾ (Fig. 61, a), pirrolnitrina de *Pseudomonas pyrrocinina*⁽¹¹⁶⁾ (Fig. 61, b), y un derivado bromado de pirrol aislado de un organismo marino (*Pseudomonas bromoutilis*)⁽¹¹⁷⁾ (Fig. 61, c). Tanto la pioluteroína como la pirrolnitrina fueron sintetizadas debido a su actividad antibiótica.

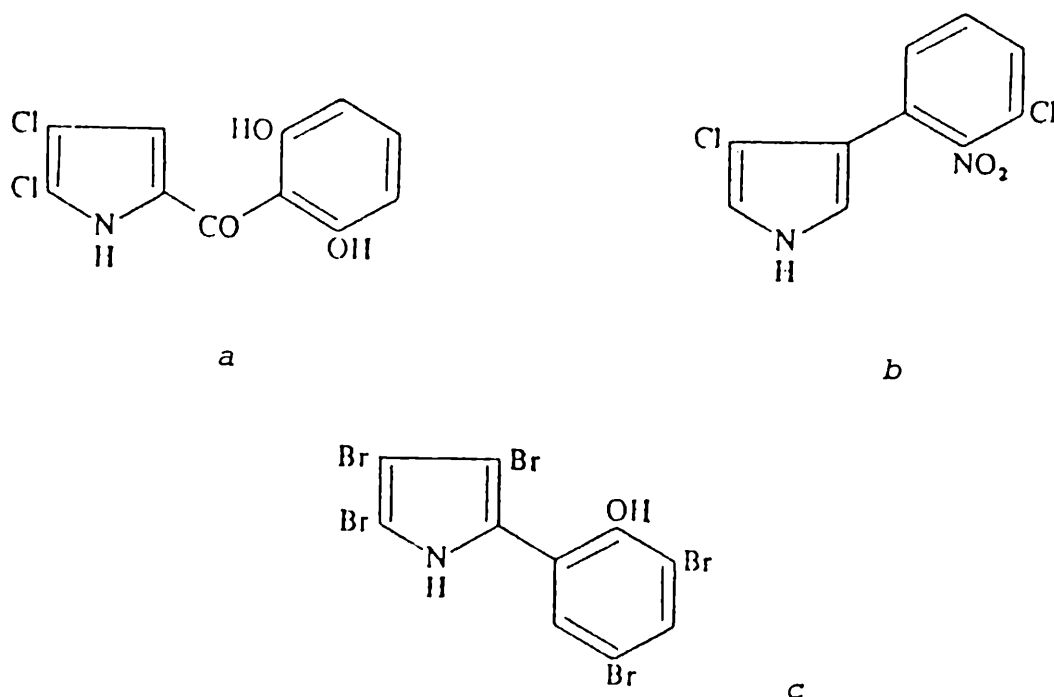


Fig. 61

La verucarina-E (Fig. 62, a) es un derivado de pirrol que fue aislado⁽¹¹⁸⁾ del hongo *Myrothecium verrucaria* por Tamm, y su estructura fue confirmada luego por síntesis. Otro di- y tripéptidos más complejos que derivan del ácido N-metil-4-aminopirrol-2-carboxílico fueron aislados de *Streptomyces netropsis*⁽¹¹⁹⁾ y *Streptomyces distallicus*⁽¹²⁰⁾. Existen estructuras más complejas (Fig. 62, b), que pertenece a la bacrotoxina, que es una secreción alcaloidea esteroidea proveniente de un tipo de rana sudamericana del género *Phyllobates*.

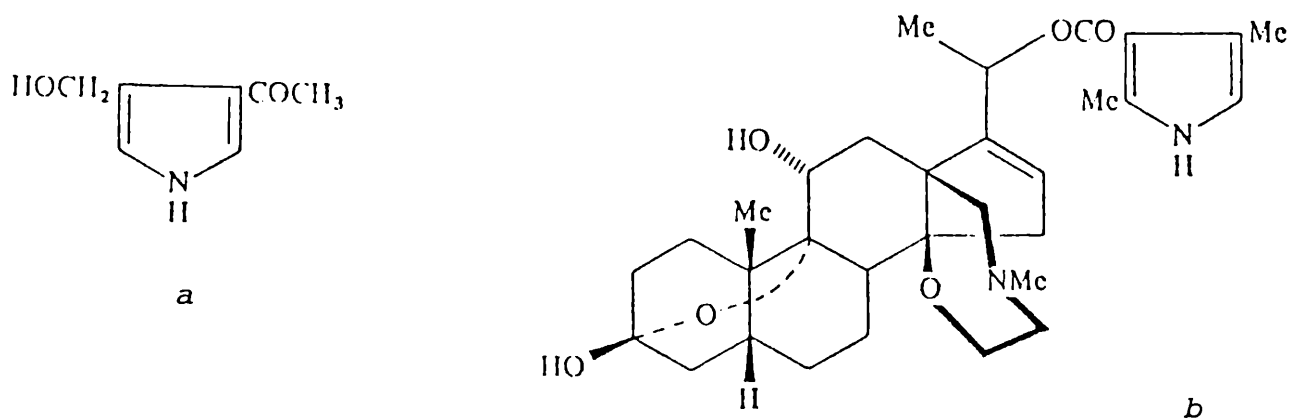


Fig. 62

Prodigosinas

Estos compuestos son rojo-anaranjados, derivados del pirril dipirrilmeteno (Fig. 63), al cual se le da el nombre trivial de prodigosina. Tienen propiedades bacterianas y fungicidas.

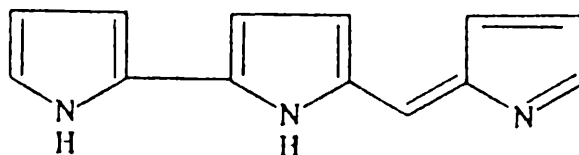


Fig. 63

Se han aislado varios compuestos de este tipo, a partir de diferentes especies naturales⁽¹²¹⁻¹²⁸⁾.

Pigmentos biliares

Estos son tetrapirroles de cadena abierta, que se encuentran en la naturaleza como consecuencia de la degradación oxidativa de la hemoglobina, y su comportamiento químico y formación fueron detallados en varios artículos^(129,130). En humanos y animales superiores estos compuestos son esencialmente productos de desecho, pero en animales inferiores, algas y plantas cumplen una importante función biológica. El producto primario de la apertura del anillo de la hemoglobina es el pigmento verde-azulado biliverdina (Fig. 64, a). Esta última es reducida⁽¹³¹⁾ por la biliverdina-reductasa para dar el pigmento amarillo bilirrubina (Fig. 64, b). Posteriores reducciones por la acción de bacterias producen una mezcla compleja de urobilinas (Fig. 64, c), y urobilinógenos. El producto más reducido es finalmente el estercobilinógeno (Fig. 64, d).

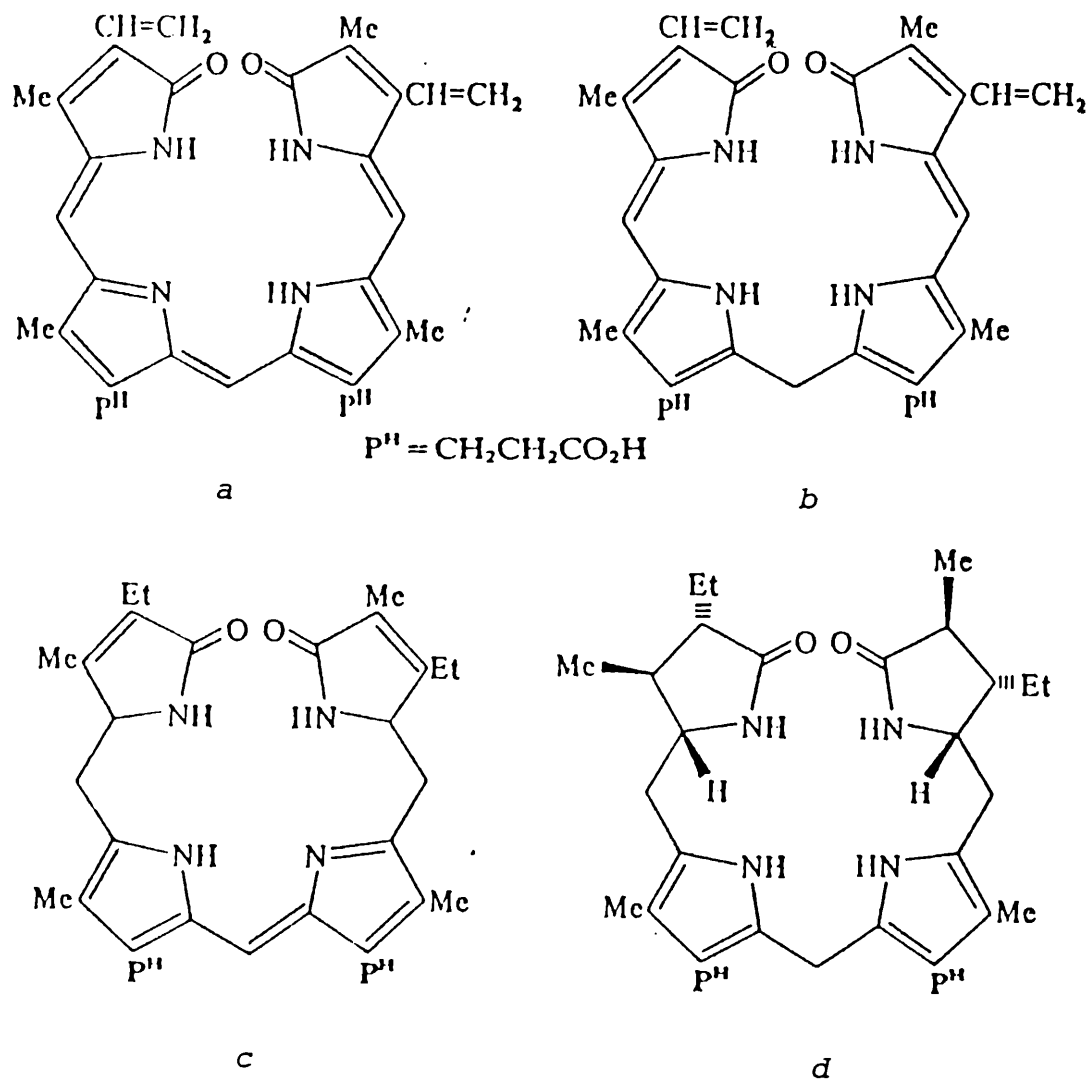


Fig. 64



CAPITULO I I

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS AMIDINAS

El grupo amidina es el análogo nitrogenado de los ácidos carboxílicos y sus ésteres (Fig. 65).

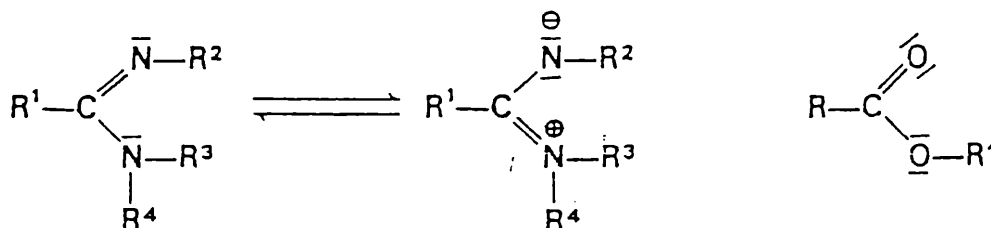


Fig. 65

En él se combinan las propiedades de un doble enlace C=N azometínico⁽¹³²⁾, con un enlace simple C-N amídico⁽¹³³⁾, que posee un cierto carácter de doble enlace. Las amidinas son bases fuertes. La protonación ocurre sobre el nitrógeno imínico^(134,135), formándose el ión simétrico amidinio, que se estabiliza por resonancia como el ión isoelectrónico carboxilato (Fig. 66).

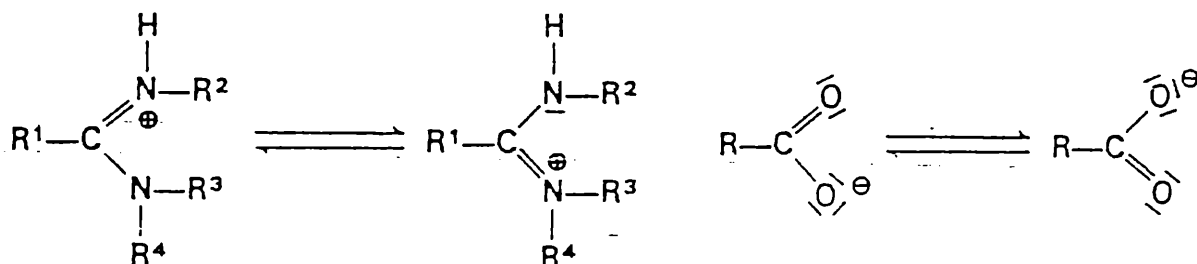


Fig. 66

En medio ácido muy fuerte, se forma un segundo catión⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾, que posee un doble enlace localizado, mientras que en medios fuertemente alcalinos se obtiene otro anión (Fig. 67).

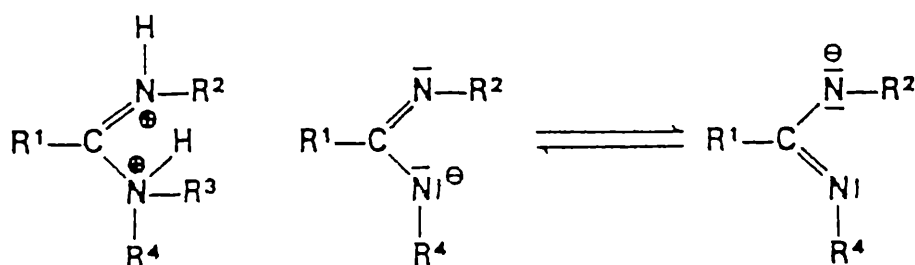
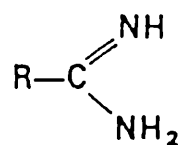


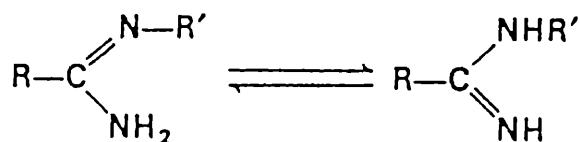
Fig. 67

Las amidinas se pueden clasificar en cinco grupos distintos, teniendo en cuenta el grado de N-sustitución (Fig. 68).

(a). No sustituidas



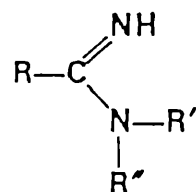
(b). Monosustituidas



(c). N, N'-Disustituidas



(d). N,N-Disustituidas



(e). Trisustituidas

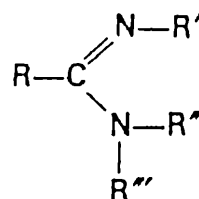


Fig. 68

De todas ellas, las monosustituídas y las disustituídas (con sustituyentes distintos sobre los átomos de nitrógeno) presentan tautomería. Si bien se realizaron muchos intentos para aislar ambos tautómeros, no se obtuvieron resultados satisfactorios^(139,140). En todos los casos descritos se observó isomería *cis-trans* respecto del C=N, e isomería rotacional alrededor del C-N. Aunque muchas amidinas son drogas muy útiles para uso farmacéutico⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁵⁾, desde el punto de vista teórico, han recibido muy poca atención.

Propiedades fisicoquímicas

Estructura molecular

No se han hecho determinaciones estructurales en compuestos que contienen grupos amidina sin sustituir. En todos los casos investigados existe por lo menos un sustituyente, que forma parte del sistema π de la amidina. La mejor aproximación que se puede realizar de una amidina no sustituida en el estado cristalino es la formamidoxima^(146,147) (Fig. 69). El oxígeno sobre el nitrógeno no afecta en gran medida el sistema π del grupo amidina ya que el orden de enlace π de N-O es muy pequeño⁽¹⁴⁸⁾.

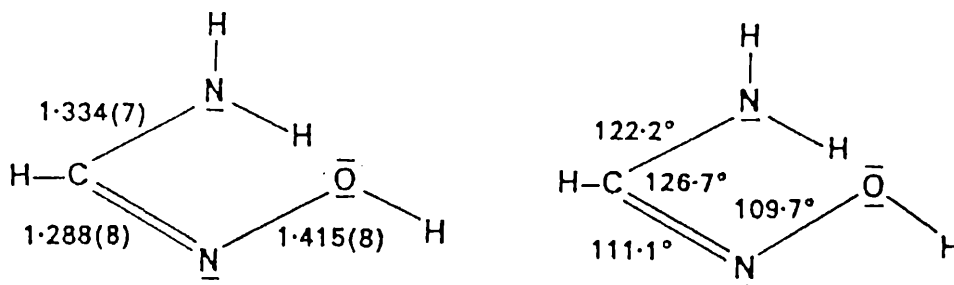


Fig. 69

El esqueleto de la formamidoxima es completamente plano, y muestra un doble enlace C=N (1,29 Å) que es apenas un poco más grande que un C=N puro no conjugado (1,27 Å)⁽¹⁴⁹⁾. El enlace C-N con 1,33 Å es apreciablemente más corto que un enlace puro (1,47 Å)^(149,150), pero se corresponde con el enlace C-N de las amidas (1,322 Å)⁽¹⁵⁰⁾. La planaridad, la mayor longitud del doble enlace

y la menor longitud del enlace simple, reflejan el efecto de resonancia indicado por las estructuras mesoméricas de la figura 65.

Momento dipolar

En la tabla 5 se reúnen los momentos dipolares de distintas amidinas, que se encuentran en un rango que va desde 2,2 a 3,4 Debyes.

Compuesto	Solvente	Momento dipolar (Debyes)
2-Etil- Δ^2 -imidazolina	Benceno	3,42
2-Fenil- Δ^2 -imidazolina	Benceno	3,08
Diaza-1,5-biciclo[4.3.0]noneno-5	Benceno	3,29
Diaza-1,5-biciclo[5.4.0]undeceno-5	Benceno	3,41
N,N-Dimetilbenzamidina	Benceno	2,83
	Dioxano	3,00
N,N'-Difenilformamidina	Dioxano	2,20

Tabla 5

Basicidad

La basicidad de las amidinas son medidas por su valor de pK_a

$$(H^+) \cdot (\text{base})$$

$$pK_a = -\log \frac{(\text{base}^+ - H)}{(\text{base})}$$

En la tabla 6 se reunieron los valores de pK_a de diferentes bases nitrogenadas. De ella se desprende que las amidinas no sustituidas son bases más fuertes que las aminas alifáticas. La protonación ocurre sobre el par libre del nitrógeno imínico

hibridizado en sp^2 , que por poseer mayor carácter s , es menos básico que el par libre del nitrógeno hibridizado en sp^3 de las aminas alifáticas, por lo que se debería esperar una disminución en la basicidad. El incremento de la misma se debe a la completa deslocalización de la carga en el catión amidinio (Fig. 70), favoreciendo su estabilización.

Compuesto	Solvente*	pK_a
Amoníaco		9,24
Metilamina		10,62
Anilina		4,65
Acetamidina		12,40
N,N'-Difenilacetamidina		8,30
Benzamidina	sol. acuosa de etanol 50%	11,23
	sol. acuosa de etanol 75%	11,10
N,N-Di-n-butylbenzamidina	sol. acuosa de metanol 50%	11,27
Bencimidato de metilo		5,60
Benzotioimidato de metilo		5,84

Tabla 6

* H_2O a $25^\circ C$, salvo que se indique otro.

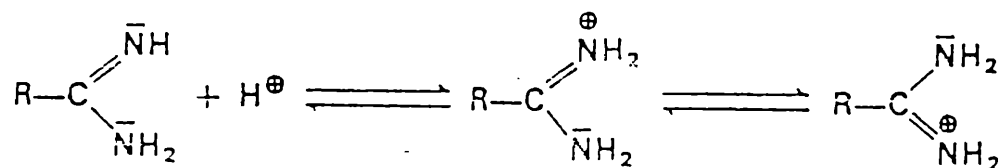


Fig. 70

Análisis espectroscópico de las amidinas

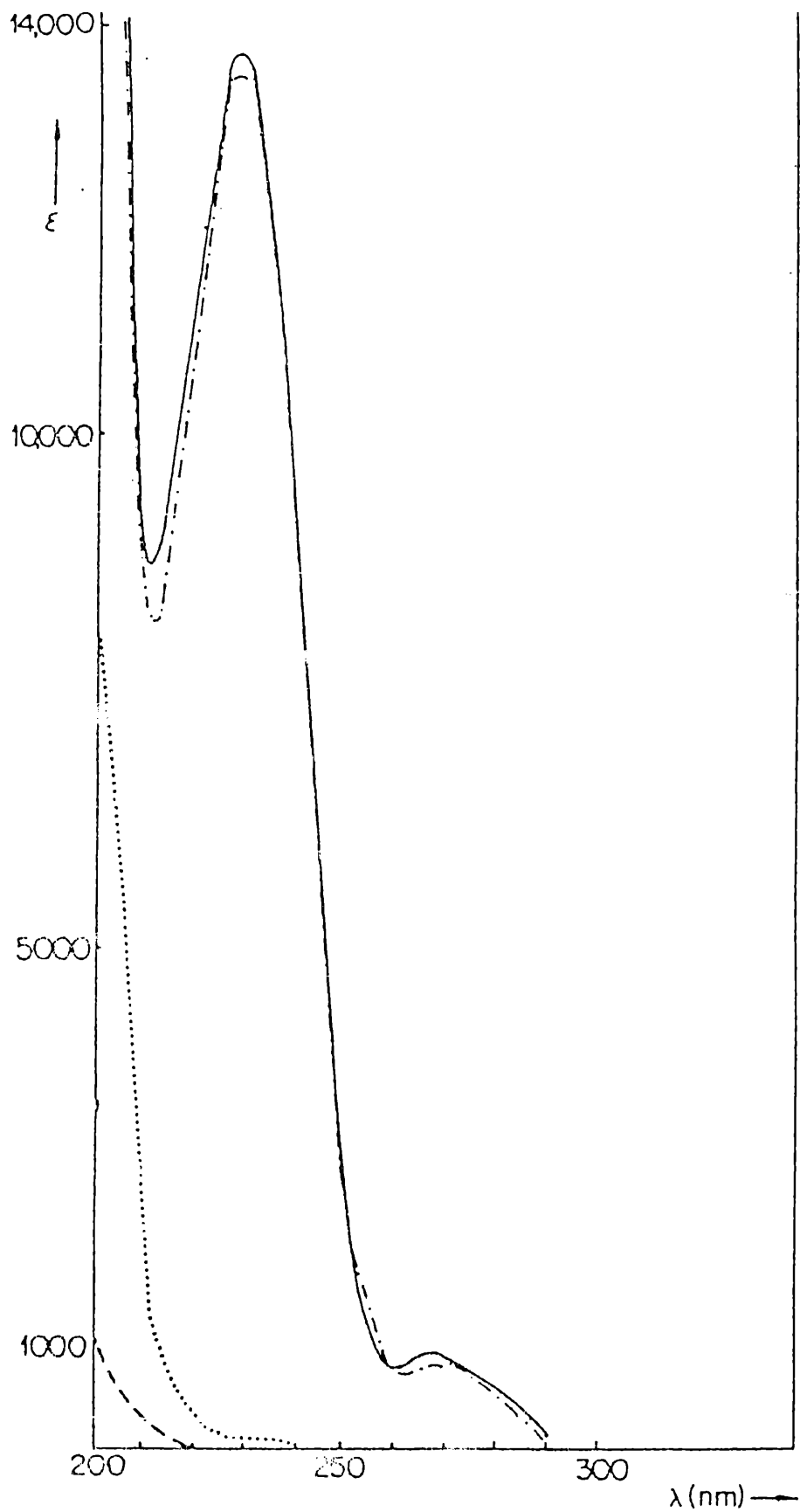
Espectros electrónicos

El grupo amidina debería dar transiciones del tipo $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ en la región UV ó UV de vacío del espectro electromagnético. Sin embargo, los datos registrados para la acetamidina, como clorhidrato, disuelta en agua o metanol, corresponden a un máximo de absorción a 224 nm ($\epsilon=4000$)⁽¹⁵¹⁾ o 219 nm($\epsilon=1100$)⁽¹⁵²⁾, y no pudieron ser reproducidos. En la figura 71 se presentan los espectros UV de algunas amidinas y sus clorhidratos en metanol. Los cálculos realizados por el método de P.P.P, incluyendo la interacción de configuraciones, predicen para la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ un valor de 179 nm.

Espectros infrarrojos

La acetamidina libre fue preparada por Davies y Parsons⁽¹⁵³⁾, quienes determinaron su espectro infrarrojo⁽¹⁵⁴⁾ y asignaron dieciseis de los veinticuatro modos normales de vibración (Tabla 7). La molécula es plana con una simetría C_s , y todas sus vibraciones son activas tanto en el infrarrojo como en el Raman. Los valores vibracionales para la unión C=N se encuentran en el rango de 1582 cm^{-1} a 1685 cm^{-1} . En la tabla 8 se indican los valores para distintas amidinas.

Es importante destacar, que las bandas anchas debidas al NH que se presentan en el rango de 3200 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} , son más ensanchadas debido a asociaciones moleculares por puente de hidrógeno. Para el caso de la N,N'-dietilacetamidina en hexano, se asume la formación del dímero (Fig. 72, a) para dos de las bandas presentes, mientras que para la tercera observada se supone una asociación molecular, como la representada en b de la figura 72.



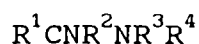
(—) benzamidina, (---) benzamidina clorhidrato,
(- - -) acetamidina, (.....) acetamidina clorhidrato

Fig 71

Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
3429	$\nu(\text{NH})$
3330	$\nu_a(\text{NH}_2)$
3226	$\nu_s(\text{NH}_2)$
1650	$\nu_a(\text{NCN})$
1608	$\delta(\text{NH}_2)$
1490	$\delta(\text{NH}) + \nu_s(\text{NCN})$
1429	$\delta_a(\text{CH}_3)$
1368	$\delta_s(\text{CH}_3)$
1192	$\nu_s(\text{NCN}) + \delta(\text{NH})$
1124	$r(\text{NH}_2)$
1044	$r(\text{CH}_3)$
1002	$\nu(\text{CC})$
862	$t(\text{C-NH}_2)$
800	$\delta(\text{NCH})$
a	$\omega(\text{NCN})$
450	$t(\text{C=NH})$

Tabla 7

Vibraciones de valencia (cm^{-1}) en el IR, para amidinas del tipo



Los valores entre paréntesis pertenecen a datos del espectro Raman.

Tipo de compuesto	$\text{R}^1=\text{CH}_3$	$\text{R}^1=\text{fenilo}$
No sustituido $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$	1650 (líq.)	1630 (BrK)
Monosustituido $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}; \text{R}^3=\text{CH}_3$ $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}; \text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$	1615 (CHCl_3) 1640 (CHCl_3)	1612 (CHCl_3) -
$\text{N}_1\text{N}'$ -Disustituido $\text{R}^3=\text{H}; \text{R}^2=\text{R}^4=\text{CH}_3$	1658 (CHCl_3)	1651 (CCl_4) 1635 (CHCl_3)
$\text{R}^3=\text{H}; \text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^4=\text{CH}_3$ $\text{R}^3=\text{H}; \text{R}^2=\text{R}^4=\text{C}_6\text{H}_5$	(1636) (CHCl_3) 1633 (CHCl_3)	1620 (CHCl_3) 1630 (KBr)
N_1N -Disustituido $\text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{R}^4=\text{Et}$ $\text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{alquilo}; \text{R}^4=\text{arilo}$ $\text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{R}^4=\text{arilo}$	1588 (KBr) - -	- - -
Trisustituido $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$ $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$ $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^4=\text{Et}$ $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3; \text{R}^4=\text{Tos.}$ $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{C}_6\text{H}_5$	- (1623) (CHCl_3) (1616) - (1633)	1621 (CCl_4) 1594 (CHCl_3) - 1624 (CCl_4) -

Tabla 8

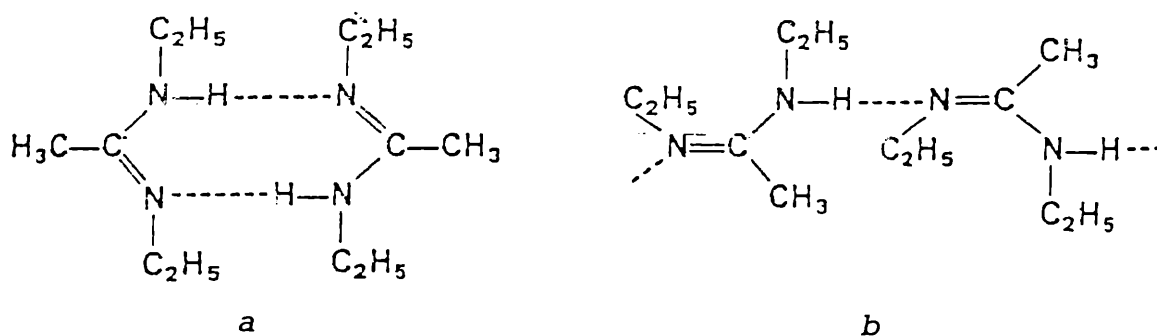


Fig. 72

Espectros de ^1H -RMN

En las tablas 9 y 10 se presentan los desplazamientos químicos para formamidinas, acetamidinas y compuestos relacionados.

Compuesto	R	$\delta_{\text{C-H}}$ (ppm)		δ_{NCH_3} (ppm)	
		CDCl_3	C_6D_6	CDCl_3	C_6D_6
HCO_2CH_3	-	8,08	-	3,77	-
$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	-	8,02	-	2,88	-
$\text{HCNRN}(\text{CH}_3)_2$	t-Bu	7,29	-	2,79	-
	β -Feniletilo	7,13	6,84	2,75	2,48
	Fenilo	7,39	-	2,83	2,50
	p-Tolilo	7,50	7,20	2,90	2,54
	p-Bromofenilo	7,31	7,04	2,93	2,48
	p-Clorofenilo	7,42	7,07	2,96	2,47
	p-Metoxifenilo	7,22	7,05	2,81	2,50
	p-Cianofenilo	7,37	6,90	2,95	2,32

Tabla 9

Compuesto	R	δ_{C-CH_3} (ppm)	δ_{N-CH_3} (ppm)
$CH_3CON(CH_3)_2$	-	2,18 (CDCl ₃)	2,94 (CDCl ₃)
$CH_3CNHN(CH_3)_2$	-	2,10 (HCONH ₂)	2,95 (HCONH ₂)
$CH_3CNH_2N(CH_3)_2^+ Cl^-$	-	2,31 (H ₂ O)	3,12 (H ₂ O)
$CH_3CNH_2NHCH_3^+ Cl^-$	-	2,39 (D ₂ O)	2,91 (D ₂ O)
$CH_3C(NHCH_3)_2^+ Cl^-$	-	-	2,86 (DMSO)
$CH_3C(NH_2)_2^+ Cl^-$	-	2,32 (D ₂ O)	-
$CH_3CNp-C_6H_4RN(CH_3)_2$	OCH ₃	1,85 (CDCl ₃)	3,02 (CDCl ₃)
	CH ₃	1,85 (CDCl ₃)	3,03 (CDCl ₃)
	H	1,83 (CDCl ₃)	2,99 (CDCl ₃)
	Cl	1,84 (CDCl ₃)	3,02 (CDCl ₃)
	COCH ₃	1,85 (CDCl ₃)	3,03 (CDCl ₃)
	NO ₂	1,92 (CDCl ₃)	3,07 (CDCl ₃)

Tabla 10

Espectros de ¹³C-RMN

Los datos espectroscópicos de ¹³C-RMN se encuentran resumidos en la tabla 11 y muestran que el carbono central del catión amidinio resuena a campos tan altos como en las correspondientes amidas o ácidos carboxílicos.

Compuesto	Solv.	δ (ppm) respecto de TMS				
		C ¹	C ²	C ^{orto}	C ^{meta}	C ^{para}
HCOOH	H ₂ O	166,3	-	-	-	-
HCOO ⁻ NH ₄ ⁺	H ₂ O	171,4	-	-	-	-
HCONH ₂	H ₂ O	167,6	-	-	-	-
HC(NH ₂) ₂ ⁺ Cl ⁻	D ₂ O	157,3	-	-	-	-
CH ₃ COOH	H ₂ O	177,2	21,1	-	-	-
CH ₃ COO ⁻ NH ₄ ⁺	H ₂ O	181,7	24,0	-	-	-
CH ₃ CONH ₂	H ₂ O	178,1	22,3	-	-	-
CH ₃ C(NH ₂) ₂ ⁺ Cl ⁻	D ₂ O	168,5	18,6	-	-	-
C ₆ H ₅ COOH	CCl ₄	174,9	130,6	130,0	128,5	133,0
C ₆ H ₅ C(NH ₂) ₂ ⁺ Cl ⁻	D ₂ O	166,2	127,1	128,4	127,5	134,2
C ₆ H ₅ CNHNH ₂	CDCl ₃	164,6	126,9	128,5	124,3	140,4

Tabla 11

Espectros de masa

Como ejemplo de este tipo de espectros, se presenta el correspondiente a la N,N-dimetil-N'-fenilformamidina^(155,156) (Fig. 73).

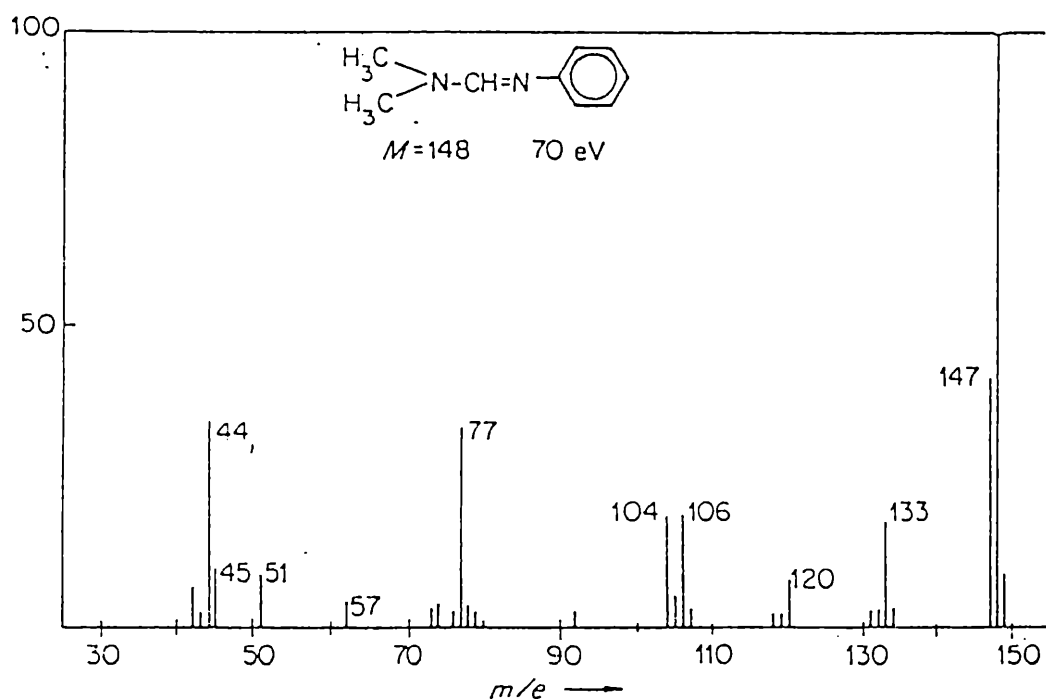


Fig.73

Síntesis de amidinas

A continuación, se describirán con algún detalle los métodos más utilizados, que son los que parten de nitrilos ó amidas. Existen otros que utilizan tioamidinas, bases de Schiff, amidoximas, compuestos halogenados, ortoésteres y aminas como reactivos de partida, que son de menor importancia, y han sido descritos anteriormente por Patai⁽¹⁵⁷⁾.

Síntesis a partir de nitrilos

Adición de amiduros metálicos: por adición de amiduro de sodio, potasio o calcio sobre un nitrilo, se forman derivados metálicos, que en presencia de especies donantes de protones se convierten en amidinas⁽¹⁵⁸⁻¹⁶¹⁾ (Fig. 74).

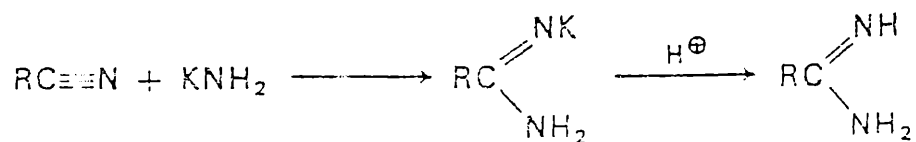


Fig. 74

Generalmente se utilizan como solventes de reacción, benceno, tolueno o xileno, todos en estado anhidro. Este método se utiliza sólo para obtener amidinas no sustituidas, y cuando se trabaja con nitrilos que poseen H- α , se debe controlar la temperatura para evitar la formación de productos secundarios.

Reacción con aminas metaladas: corresponde a una extensión del método anterior para la preparación de amidinas monosustituidas. La metalación de las aminas, se produce por reacción con sodio metálico de las aminas correspondientes, como fue descrito por Cooper y Partridge⁽¹⁶²⁾ (Fig. 75).

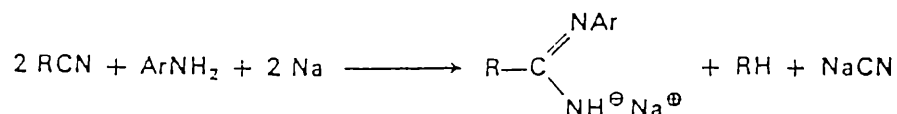
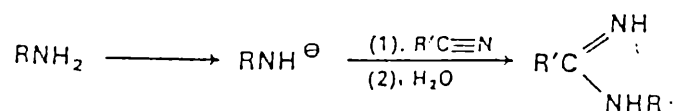


Fig. 75

Condensación con derivados de aminomagnesio: los derivados aminomagnésicos formados por reacción de haluros de etilmagnesio y una amina, reaccionan con nitrilos para dar amidinas (Fig. 76).

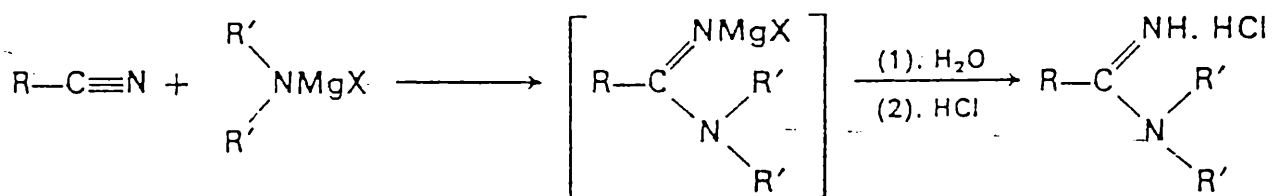


Fig. 76

Las condiciones experimentales y varias aplicaciones de esta

reacción, pueden encontrarse en literatura⁽¹⁶³⁾. Los mejores resultados se obtienen con aminas secundarias y nitrilos aromáticos sustituidos en posición *orto*⁽¹⁶⁴⁻¹⁷⁶⁾.

Adición de amoníaco y aminas libres: tanto el amoníaco como las aminas libres se adicionan solamente a nitrilos activados por la presencia de grupos atrectores de electrones sobre el carbono α ; el tricloroacetoniitrilo da amidinas sustituidas y no sustituidas^(140,163).

Adición de sales de amonio: estas reacciones fueron estudiadas por Short⁽¹⁶⁷⁾ y Krapcho⁽¹⁶⁸⁾. Básicamente, se calientan a diferentes temperaturas, según diferentes autores, una mezcla del nitrilo con tiocianato de amonio, ó aril-, ó alquilsulfonatos de amonio en amoníaco, utilizando metanol o etanol como cosolvente.

Síntesis de Pinner⁽¹⁶⁹⁾: se refiere a una reacción en dos etapas; la primera involucra la transformación del nitrilo en un imidoéster que generalmente se puede aislar, y luego la condensación de éste con amoníaco o una amina, para dar la amidina. La formación del imidoéster, se puede ver en la figura 77.

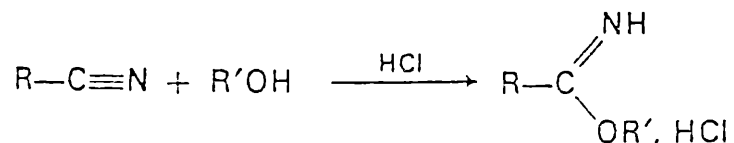


Fig. 77

Generalmente se disuelve el nitrilo en alcohol (usualmente etanol anhidro), se enfría a baja temperatura y se hace burbujear un exceso de cloruro de hidrógeno en la mezcla. De acuerdo con Pinner⁽¹⁷⁰⁾, la relación óptima de los tres reactivos, consiste en prácticamente cantidades equimolares de los mismos. Usualmente, los imidoésteres son aislados como clorhidratos, y debido a su inestabilidad^(140,171), se usan inmediatamente de preparados. Algunos imidoésteres fueron aislados como bases

libres y estudiados espectroscópicamente⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾. En la segunda etapa del método de Pinner, el amoníaco o una amina atacan el imidoéster para dar la amidina. Por reacción con amoníaco se obtiene la amidina sin sustituir⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾ (Fig. 78).

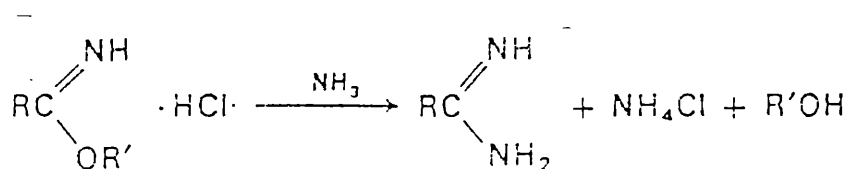


Fig. 78

Este método es el más general para la preparación de amidinas no sustituidas, pero debido a las reacciones secundarias que involucran a los sustituyentes^(178,179), no es tan bueno para derivados sustituidos.

Síntesis a partir de amidas

Amidas no sustituidas: el método para obtener acetamidina por reacción de cloruro de hidrógeno con acetamida fundida⁽¹⁸⁰⁾, no fue muy desarrollado debido a la formación de productos secundarios. La razón es la inestabilidad de los imido cloruros, generalmente considerados los intermediarios de la reacción. Asimismo, se ha informado^(181,182) la obtención de amidinas por calentamiento de diacetamida con clorhidratos de aminas aromáticas.

Amidas monosustituidas: por tratamiento de una amida monosustituida con un agente halogenante se obtiene un imido cloruro, que a su vez reacciona con amoníaco o una amina para dar varias amidinas sustituidas (Fig. 79).

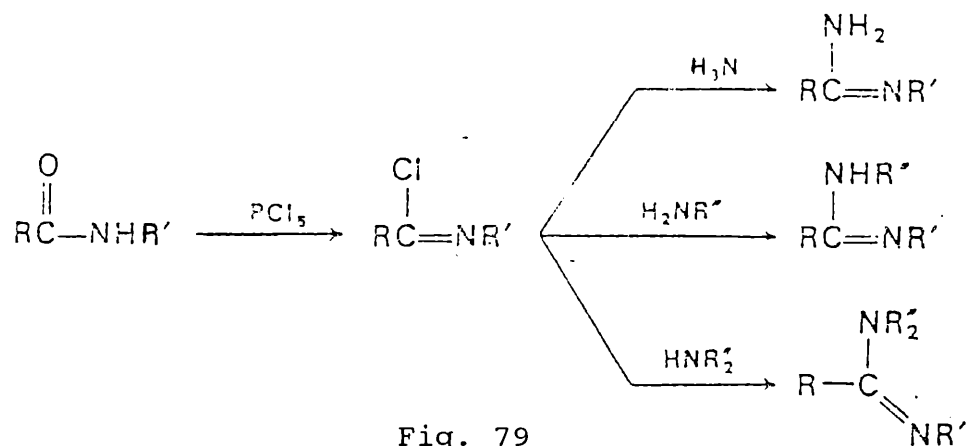


Fig. 79

Este método de preparación⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾, es utilizado ampliamente, aunque en ocasiones se produzcan reacciones secundarias. Un diagrama del mismo, propuesto por Delaby^(186,187) se presenta en la figura 80.

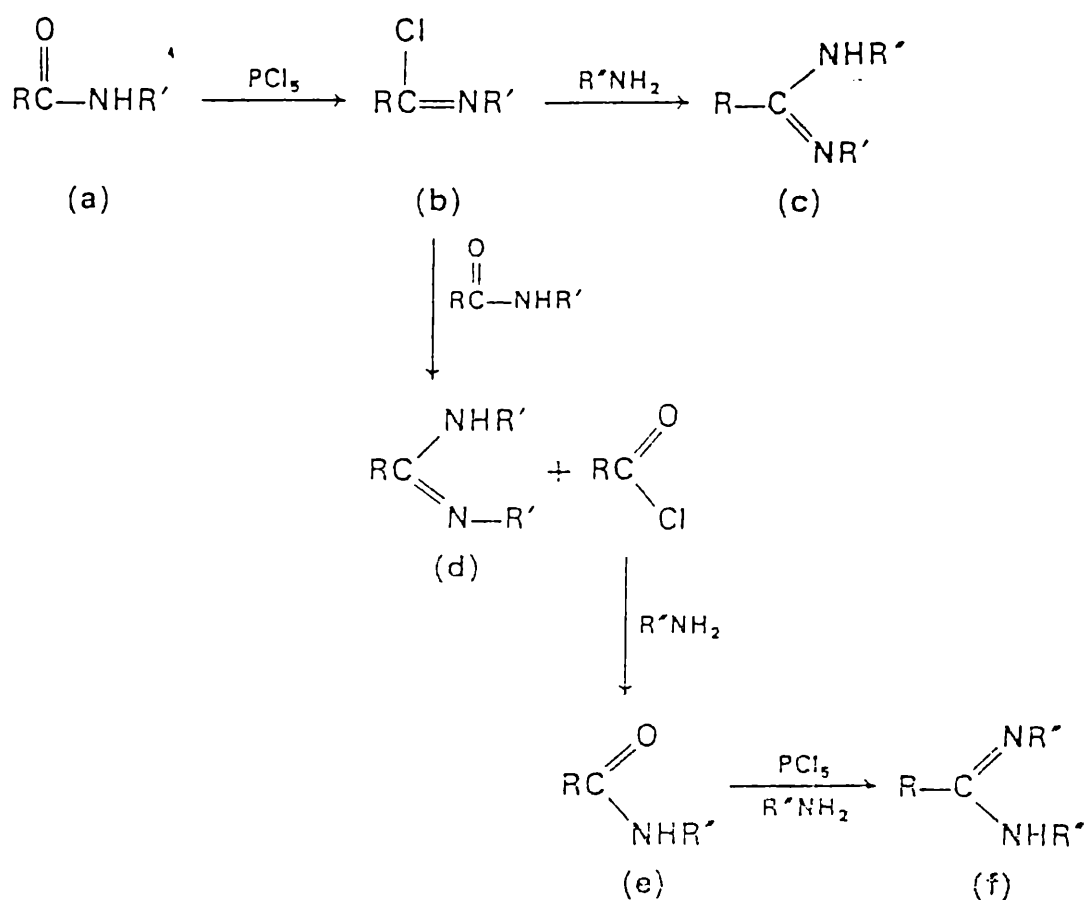


Fig. 80

Los mismos autores estipularon que las mejores rutas para obtener amidinas por este método, son las dos que se muestran en la figura 81.

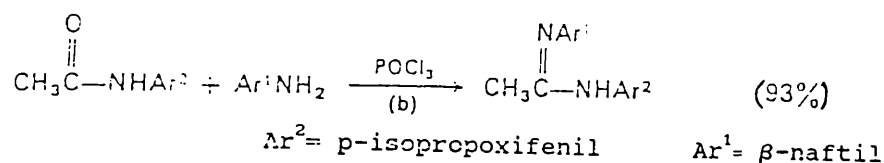
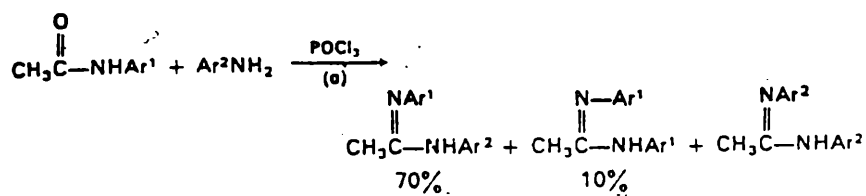


Fig. 81

Usualmente, lo que se hace es calentar la amida y la amina por varias horas en presencia de PCl_5 , en benceno a reflujo. También pueden utilizarse POCl_3 , PCl_3 ó Cl_2SO , pero los rendimientos son bajos (188-191).

Amidas disustituídas: las amidas N,N-disustituídas reaccionan en las mismas condiciones que las anteriores (188,191-193), pero en este caso el intermediario es un dicloroderivado de la amida de partida (Fig. 82).

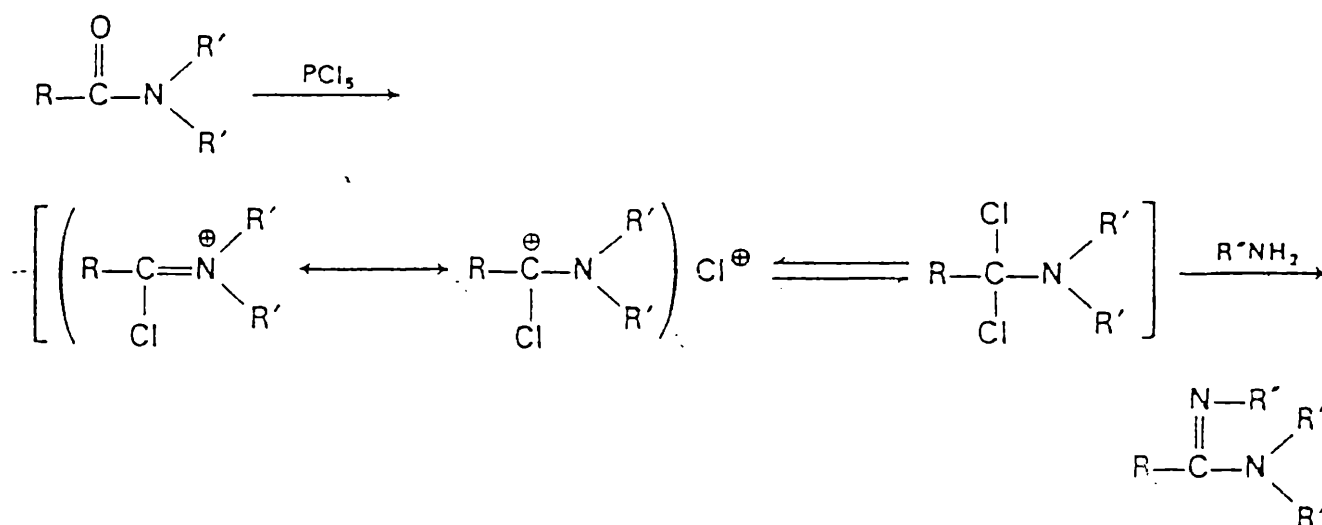


Fig. 82

Reacciones de las amidinas

Hidrólisis

Las amidinas se caracterizan por hidrolizarse fácilmente. Las del tipo $RC(=NH)NH_2$ reaccionan con agua en condiciones suaves dando como producto los correspondientes ésteres, nitrilos o amidas. De esta manera, cuando se calienta acetamidina en solución acuosa, se obtiene ácido acético y amoníaco⁽¹⁷⁰⁾. La estructura de muchas amidinas fue determinada estudiando los productos de hidrólisis de las mismas. Markwald⁽¹⁹⁴⁾ sugiere la reacción que se presenta en la figura 83, como primera etapa de la hidrólisis.

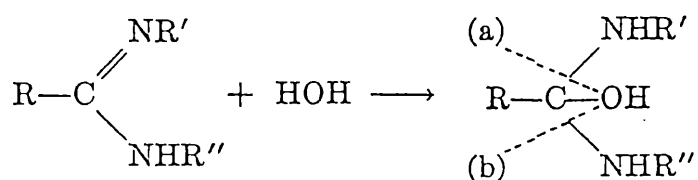


Fig. 83

La ruptura en a provocaría la formación de $RCONHR''$ y $R'NH_2$, mientras que si se produce en b se formará $RCONHR'$ y $R''NH_2$. En general, los productos de la hidrólisis son amidas o aminas, cuya naturaleza se ilustra en la figura 84.

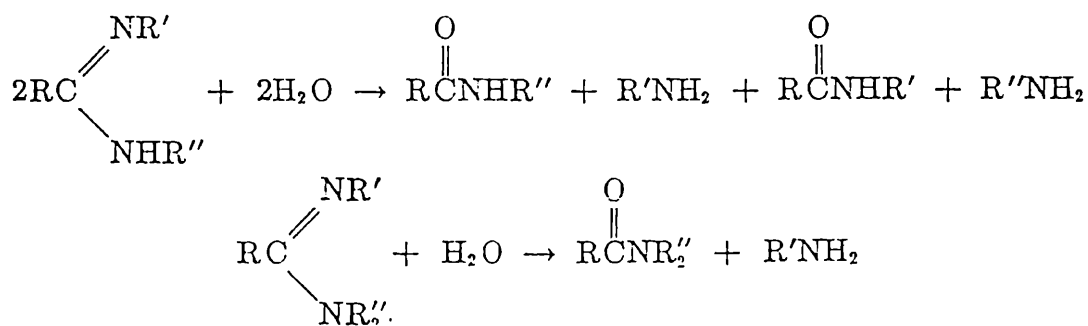


Fig. 84

Para acelerar las reacciones se emplean ácidos o álcalis diluïdos como catalizadores. Si las amidinas son de elevado peso molecular y tienen problemas de solubilidad, suelen utilizarse alcoholes⁽¹⁹⁵⁾ u otros solventes. La facilidad de hidrólisis de estos compuestos depende de su peso molecular, y del grado de sustitución sobre los átomos de nitrógeno.

Alquilación

La alquilación de amidinas, en las cuales uno de los átomos de nitrógeno está unido a un grupo arilo y el otro a un hidrógeno o alquilo, da como productos principales, compuestos alquilados sobre el nitrógeno arilamino⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁹⁾. Se obtienen también, pequeñas cantidades de los derivados isoméricos, como puede verse en la tabla 12 elaborada según datos de Pyman^(196,198,199). Se conocen dos mecanismos propuestos para la alquilación (Fig. 85). Wheeler⁽²⁰¹⁾, Young y Crookes⁽²⁰⁰⁾, y Burtles y Pyman⁽²⁰²⁾ están de acuerdo con el mecanismo A, mientras que von Pechmann⁽²⁰³⁾, Cohen y Marshall⁽¹⁹⁷⁾, y Lander⁽²⁰⁴⁾ sugieren que el B es el adecuado.

R	R'	Relación de A y B formados (A:B)
C ₆ H ₅	CH ₃	15:1
C ₆ H ₅	H	150:1
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	35:1

Tabla 12

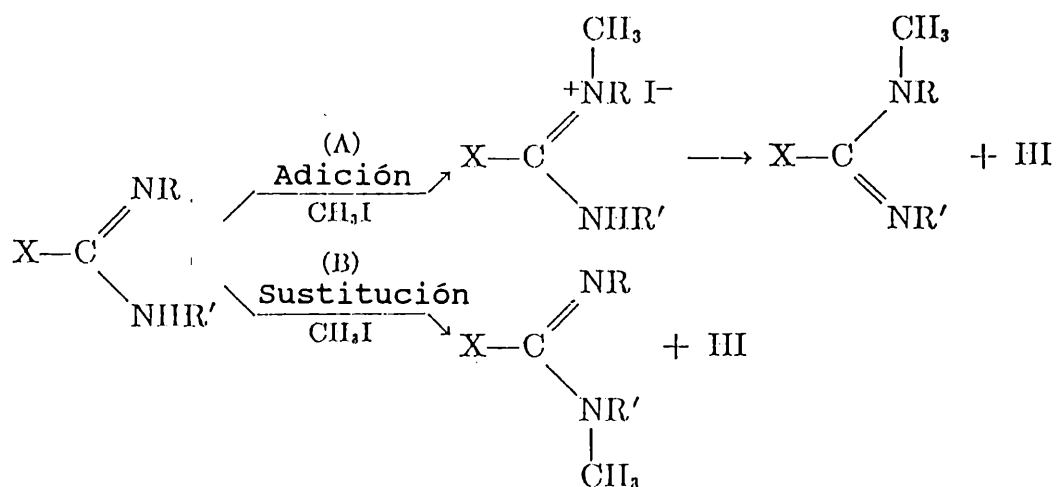


Fig. 85

Efectos del calentamiento

Reordenamiento

Chapman⁽²⁰⁵⁾ descubrió que cuando se calienta fuertemente una amidina por debajo del punto de descomposición tiene lugar un isomerismo dinámico que involucra radicales hidrocarbonados, produciéndose el equilibrio representado en la figura 86.

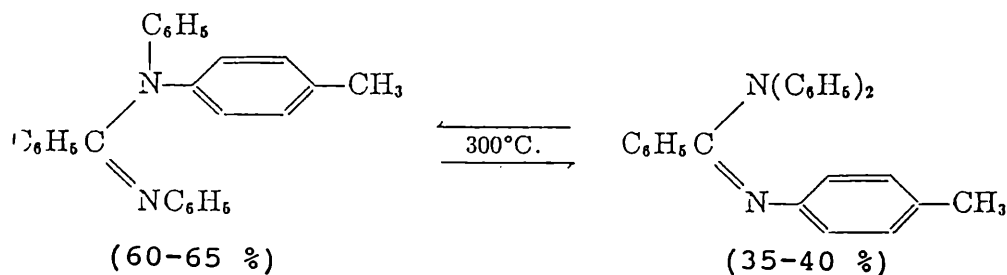


Fig. 86

Cierre de anillo

En el curso de los trabajos sobre reordenamiento de amidinas, Chapman y Perrot⁽²⁰⁶⁾ descubrieron una interesante reacción de

cierre de anillo. Así es como por calentamiento a 200°C, transformaron la N,N'-difeníl-N-o-clorofenilbenzamidina en el cloruro de trifenílbenzimidazolio, cuya estructura fue confirmada por síntesis (Fig. 87).

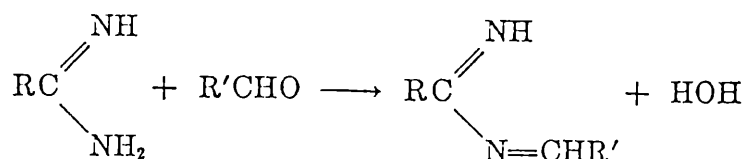
En cambio, por tratamiento con álcali y posterior hidrólisis con etanol e hidróxido de sodio se obtiene la N,N'-difeníl-o-fenilendiamina.

Pirólisis

Sometiendo las amidinas a un fuerte calentamiento, se obtiene el nitrilo y la amina correspondiente^(170,195).

Reacción con aldehídos

Pinner^(170,207,208) y, Kunkell y Bauer⁽²⁰⁹⁾ sugirieron que la reacción general entre las amidinas y los aldehídos es la siguiente:



Reducción

La reducción degradativa de las amidinas fue utilizada para la determinación estructural, en los casos en que el método de la hidrólisis era dificultoso^(210,199). El procedimiento más utilizado consiste en disolver la amidina en etanol absoluto y calentar la solución en baño de agua durante varias horas, en

la *N,N'*-difenilbenzamidina con permanganato de potasio y ácido sulfúrico diluído a 100°C conduce a la *s*-difenildi(feniliminobencil) hidracina, siendo éste el resultado general para las benzamidinas disustituídas (Fig. 89).

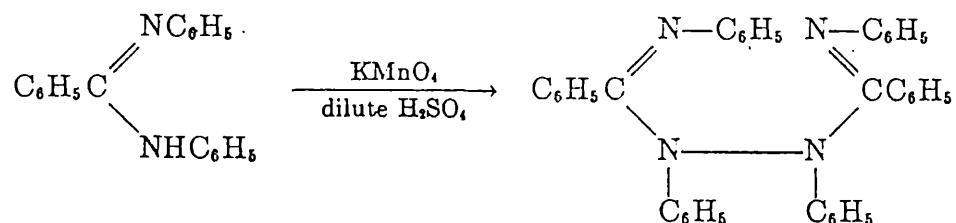


Fig. 89

La condición de un grupo amidinio libre para obtener un efecto antidiabético, lo logra también la biguanidina. El número de derivados de este compuesto, es actualmente de alrededor de 200. El resultado de estas investigaciones condujo sobre todo al conocimiento de que, en particular, las biguanidinas 1-sustituídas presentan acción hipoglucemiante en sangre. Así, se comprobó que la 1-bencilbiguanidina (Fig 91) tanto en forma de complejo de cobre, como libre actúa como antidiabético.

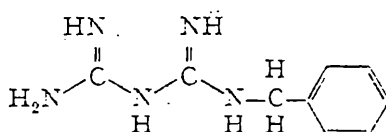


Fig. 91

La introducción en la praxis clínica, se produjo con la 1-fenetil-biguanidina (Fig. 92), bajo la descripción de fenformina.

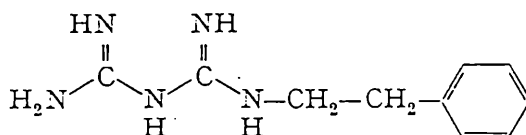


Fig. 92

Los resultados de experiencias con diferentes animales y con enfermos diabéticos, se hallan descriptos en varios trabajos^(215,216). La sustitución en el anillo bencénico, no produce modificaciones esenciales del efecto antidiabético.

Como medio antiprotozoario

Sobre la terapia mediante amidinas de las enfermedades generadas por protozoarios existe numeroso material de literatura que se resume en la Tabla 13.

Aquí se encuentran descriptos los protozoarios y el cuadro

de la enfermedad provocada, la cual es accesible a un tratamiento con amidinas.

Clase zoológica	Agente de la enfermedad	Enfermedad
Mastigophora (Flagelados)	<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Enfermedad del sueño
	<i>Trypanosoma gambiense</i>	Enfermedad del sueño
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Enfermedad de Chagas
	<i>Trypanosoma equiperdum</i>	Tripanosomiasis equina
	<i>Trypanosoma brucei</i>	Nagana
	<i>Trypanosoma evansi</i>	Surra
	<i>Trypanosoma vivax</i>	Souma
	<i>Leishmania donovani</i>	Kala-Azar
	<i>Leishmania brasiliensis</i>	Espundia
	<i>Leishmania tropica</i>	Leishmaniasis oriental
	<i>Leishmania infantum</i>	Kala-Azar infantil
Rhizopoda	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis
Sporozoa	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Malaria tertiana</i>
	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Malaria tertiana</i>
	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Malaria quartana</i>
	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Malaria tropica</i>
	<i>Babesia canis</i>	Piroplasmosis canina
	<i>Babesia bigemina</i>	Fiebre del agua roja
	<i>Babesia ovis</i>	Piroplasmosis ovina
	<i>Babesia caballi</i>	Piroplasmosis equina
	<i>Babesia rodhaini</i>	Babesiasis de roedores
	Ciliophora (infusarios)	<i>Paramecium caudatum</i>

Tabla 13

En la obra de Kreutzberger⁽²¹⁷⁾, se presentan amidinas con acción antitripanosomiasis, con actividad antileishmaniasis, en la terapia de la amebiasis, como antimaláricos, con actividad contra babesiasis y contra el paramecio.

Como sustancias antibacterianas

Las amidinas han sido intensivamente investigadas, con el objetivo de luchar contra las infecciones bacterianas. En la Tabla 14 se agrupan las bacterias contra las cuales actúan las amidinas como bacteriostáticos o bactericidas. La clasificación de las bacterias corresponde al sistema según Bergey⁽²¹⁸⁾. Aunque las bacterias poseen características animales como falta de clorofila y formación de glicógeno como sustancia de reserva, ellas poseen, durante la mayoría de sus estadios de desarrollo, paredes celulares a través de las cuales la célula toma agua y sustancias solubles, es decir que se alimentan como las plantas, y por ello en general se las reúne en el reino vegetal. Las bacterias se diferencian de los protozoarios porque ellas no poseen núcleo cromosómico propio. Por otra parte, las bacterias están equipadas con vastos sistemas de fermentos, y por lo tanto, son cultivables en medios nutritivos artificiales. En la obra de Kreutzberger⁽²¹⁷⁾, se detallan con ejemplos, la actividad contra *Pseudomonas*, contra *Escherichia*, contra *Proteus*, contra *Salmonella*, contra *Micrococcus*, contra *Diplococcus*, contra *Streptococcus*, contra *Corynebacterium*, contra *Clostridium*, contra *Mycobacterium*, contra *Leptospira* y la actividad antibacteriana en general.

Amidinas como citostáticos

El descubrimiento de la actividad citostática de diversas amidinas, se origina en estrecha relación con el uso de estas sustancias activas en el tratamiento libre de antimonio de infecciones por tripanosomas⁽²¹⁹⁾. Kala-Azar, la enfermedad negra, responde a tratamiento con antimonio. Un típico síntoma de esta enfermedad es la hiperproteïnemia, un cuadro de exceso de

Orden	Familia	Género	Especie
Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas	<i>Pseudomonas aureaginosa</i>
Eubacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia	<i>Escherichia coli</i>
		Proteus	<i>Proteus vulgaris</i>
		Salmonella	<i>Salmonella tphi</i>
	Micrococcaceae	Micrococcus	<i>Micrococcus pyogens var. aureus</i>
	Lactobacillaceae	Diplococcus	<i>Diplococcus pneumoniae</i>
		Streptococcus	<i>Streptococcus pyogens</i> <i>Streptococcus faecalis</i>
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Bacillaceae	Bacillus	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium perfringens</i>	
Actinomycetales	Mycobacteriaceae	Mycobacterium	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i>
Spirochaetales	Treponemataceae	Leptospira	<i>Leptospira pomona</i>

Tabla 14

albúmina plasmática. Como se sabe, diversas formas de tumores malignos y formación de tumores, como leucemia y Mieloma múltiple, también conducen a una hiperproteinemia, pero cuando se intentó tratar también a éstas con una terapia de antimonio, no se logró el éxito esperado. Con la introducción de las diamidinas, las que también desplazan a la terapia de antimonio en el tratamiento de Kala-Azar, se disminuyó la hiperproteinemia en los tumores malignos, conduciendo a una mejoría. Otra comprobación de la acción inhibitoria que las diamidinas ejercen sobre el crecimiento de células neoplásicas, surgió de investigaciones sobre el metabolismo oxidativo en tejidos normales y tejidos tumorales⁽²²⁰⁾. Así, se encontró, que en particular, la sintalina (Fig. 93 a) y la 1,11-guanidinoundecano (Fig. 93 b) intervienen en el metabolismo de tumores malignos y células leucémicas e inhiben el crecimiento de los mismos.

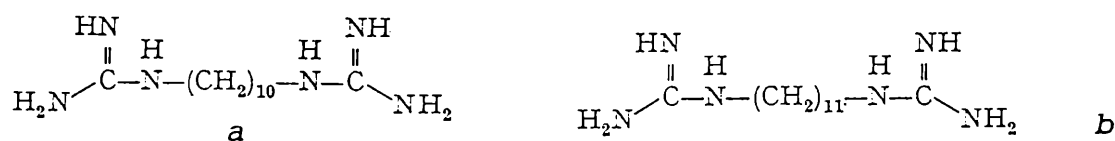


Fig. 93

La terapia con diamidinas provoca, sobre todo, una pronta interrupción del dolor. En todos los casos, mediante las diamidinas se interrumpe la expansión de las células del mieloma rápidamente, quedando estacionario; sin embargo, no se logra la eliminación total de las células del mieloma. Aquí pueden usarse combinaciones de la terapia de las diamidinas con otros métodos de tratamiento como estroncio y fósforo radioactivos⁽²²¹⁾ para hacer retroceder los tumores.

Amidinas como anestésicos locales

Con el objetivo de lograr mediante sustancias activas sintéticas, una restringida sensibilidad local del dolor debido a daños temporarios de los nervios sensitivos terminales, se realizaron

una serie de experiencias con derivados de amidina. La sustancia activa sintética más antigua de este tipo de fármacos, es la holocaína (Fig. 94), que posee afinidad específica para el tejido nervioso.

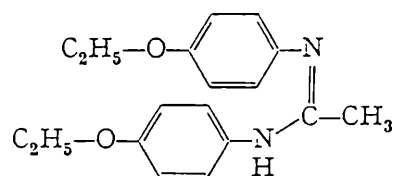
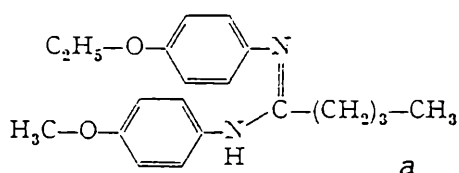
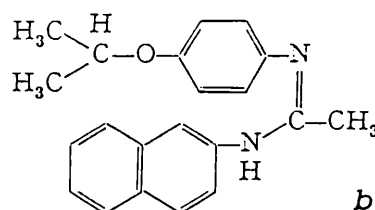


Fig. 94

Una intensificación de la actividad anestésica local, se obtuvo mediante el alargamiento de la cadena de los compuestos basados en amidina. Esto se encuentra en la N-(4-etoxifenil)-N'-(4-metoxifenil)-valeramidina (Fig. 95 a). Variando los sustituyentes del nitrógeno en la acetamidina original (Fig. 94), se obtienen anestésicos locales de acción más fuerte, de los cuales se cita como típica la N-[4-(isopropiloxi)-fenil]-N'-[naftil-(2)]-acetamidina (Fig. 95 b), que comparada con cocaína es ocho veces más activa.



a



b

Fig. 95

Amidinas como antivirales

Ya en momentos en que se conocía poco sobre la esencia y estructura de los virus, se observó la actividad antiviral de determinadas amidinas. La pentamidina (Fig. 96 a), hexamidina

(Fig. 96 b) y heptamidina

[4,4'-(heptametilendioxi)-dibenzamidina] (Fig. 96 c) ejercen un efecto antiviral considerable frente al sustrato de virus de influenza del tipo A. Continuando con estas observaciones, se realizaron otras investigaciones con diferentes derivados de amidinas sobre la actividad antiviral, mientras se iban obteniendo simultáneamente conocimientos de la estructura fina y de la bioquímica de los virus.

Para entender la función provocante de enfermedades de los virus, es esencial el conocimiento de que los mismos están compuestos por ácidos nucleicos y proteínas, y a ello se deben las tres propiedades fundamentales de los genes: reproducción idéntica, características causales y capacidad de mutación.

La actividad antiviral de las amidinas se observó en enfermedades virósicas del tracto respiratorio, como influenza y paperas, en enfermedades virósicas con exantema, como la viruela, en enfermedades virósicas del sistema nervioso central, como poliomielitis, y en enfermedades virósicas de la piel, como Herpes Simplex. En base a la actividad antiviral observada en la guanidina se hicieron experiencias de transformación de esta estructura, resultando la betamidina (Fig. 97 a), con fuerte acción antipoliomielitis y antivariólica.

Con una concentración de 125 $\mu\text{g/ml}$ inhibe el efecto citopático del virus I de la poliomielitis en 92.2 % y del virus de la viruela en 89 % . El último se eleva a 90 % usando la o-clorobetamidina (Fig. 97, b) (222).

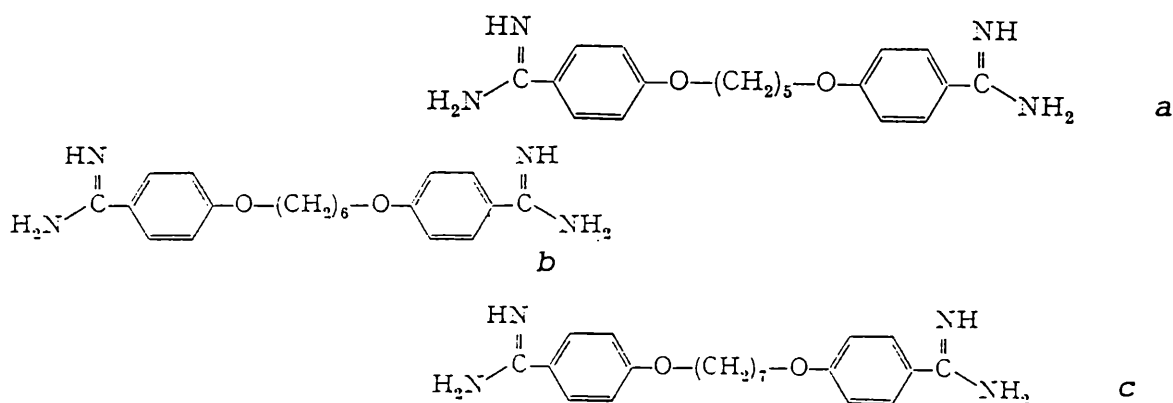


Fig. 96

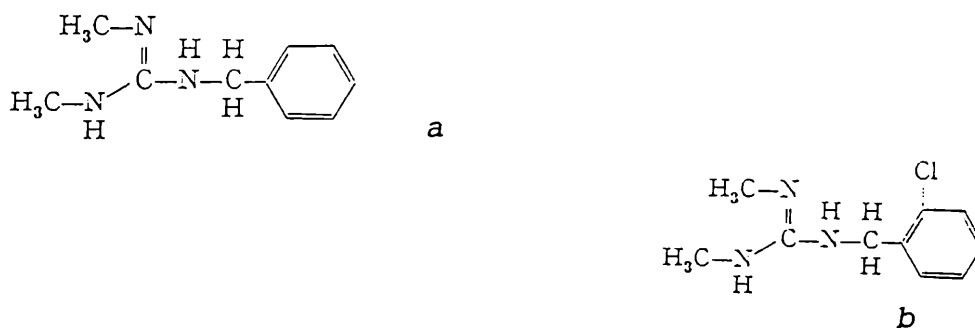


Fig. 97

Efectos terapéuticos en amidinas menores

En el resumen anterior, sobre las propiedades terapéuticas de las amidinas, resulta llamativo que son poco o nada mencionados los derivados más simples de las amidinas. La razón de esta ausencia debe buscarse en el hecho que tales sustancias, aunque presentan muchas veces valiosísimas características terapéuticas, no pueden usarse clínicamente por la toxicidad intrínseca que poseen. De las distintas posibilidades de modificación estructural para disminuir o anular la toxicidad, al mismo tiempo, manteniendo, intensificando, o renovando las propiedades terapéuticas, resultó apropiado realizar el cierre de anillo entre ambos átomos de nitrógeno de un grupo amidina, y este principio es el que esquematizamos a continuación.

Cambio de actividad mediante cierre de anillo de un grupo amidina libre

En el sistema de guanidina

Una serie de propiedades farmacológicas típicas de derivados de amidina, se pueden encontrar en la guanidina. Aparte de su intervención en la formación de los ácidos nucleicos, y del consiguiente efecto inhibitorio sobre el virus de poliomiелitis, provoca disminución del azúcar en sangre en experiencias con animales, lo cual tiene su origen en la investigación de amidinas como apropiados antidiabéticos orales⁽²¹³⁾. Llamativa es además, la acción hipertensiva de la guanidina, debida a la contracción de los vasos sanguíneos⁽²²³⁾. En vista de estos

efectos terapéuticos beneficiosos, para considerar su utilización surgen, por el contrario, numerosos efectos laterales indeseables. Así, ya en dosis mínima, causan una marcada disminución de azúcar en sangre, con hipoglucemia acompañada de convulsiones. Otro efecto lateral de peso, consiste en las contracciones fibrilares de los músculos, que se extienden sólo débilmente a la musculatura lisa, pero que en los músculos transversales sin embargo, toma la forma de contracciones regulares de todo el haz muscular. La intoxicación de guanidina, puede causar contracciones que por largos períodos son rítmicas y regulares, y terminan finalmente con parálisis tipo curare. Comparando la guanidina, con compuestos en los cuales ambos nitrógenos de la guanidina son parte de un anillo, permite establecer que con un cierre apropiado del anillo se anulan ampliamente los efectos tóxicos. Así, la 2-aminopirimidina (Fig. 98) no posee más toxicidad, pero en cambio posee claramente actividad antineoplásica, tuberculostática y fungistática. Se pueden encontrar otros ejemplos en el trabajo de Kreutzberger.

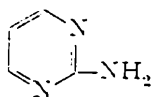


Fig. 98

En el sistema de formamidina

La posibilidad de disminuir los efectos laterales indeseables terapéuticamente por medio del cierre del anillo en las amidinas, se demostró también claramente con el miembro más simple de esta clase de compuestos, la formamidina. Esta última, muestra cierto efecto inhibitorio de tumores, pero en dosis en las que presenta acción tóxica lateral. En cambio, el imidazol (Fig. 99 a) obtenido por simple ciclización de la formamidina está completamente libre de propiedades tóxicas. La 6-mercaptopurina (Fig. 99 b) correspondiente al sistema bicíclico con doble estructura de formamidina en el esqueleto, se usa para el tratamiento de la leucemia en niños.

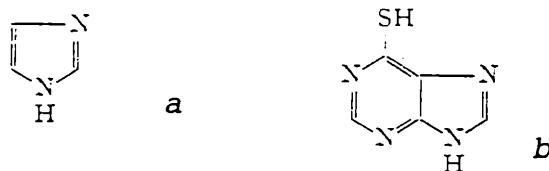


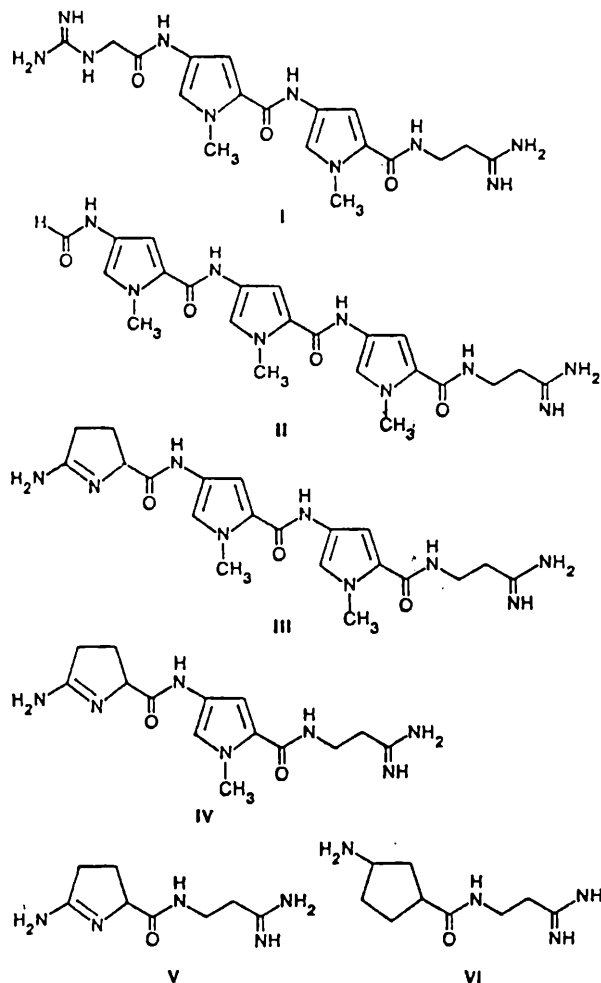
Fig. 99

Dentro de la posibilidad de formación de una función nitrogenada exocíclica, con cierre de anillo de la formamidina, se encuentran la 2-aminopiridina, conocida por su acción hipertensiva, y la 2-amino-4-metilpiridina con acción de aumentar la presión sanguínea como la efedrina.

Pirrolcarbamidinas

No se hallaron datos sobre actividad terapéutica de estos compuestos, y sólo se tiene alguna información sobre la toxicidad de la 3-pirrolcarbamidina⁽²²⁴⁾.

Sin embargo, el ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico sintetizado durante nuestro trabajo, es el producto de partida elegido para la síntesis total de los antibióticos Netropsina (Congocidina, Sinanomicina ó T-1384) y Distamicina (Stallimicina). Estos son oligopéptidos básicos que fueron aislados de *Streptomyces netropsis*⁽²²⁵⁾ y *Streptomices distallicus*⁽²²⁶⁾ respectivamente. Dentro de la familia de oligopéptidos naturales, aparte de los dos anteriores, podemos citar la Anthelvencina, Kikumicina B, Amidinomicina y Norformicina, cuyas estructuras se representan en la Fig. 100.

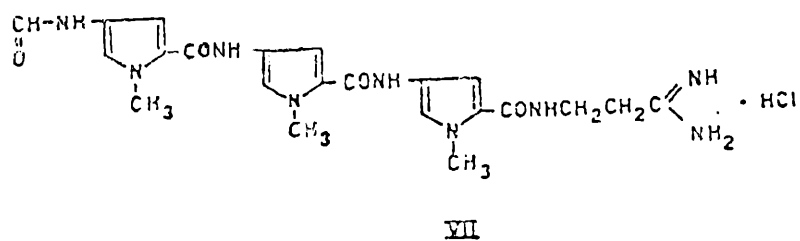
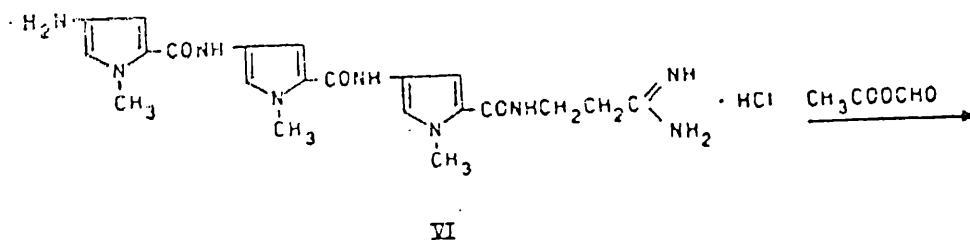
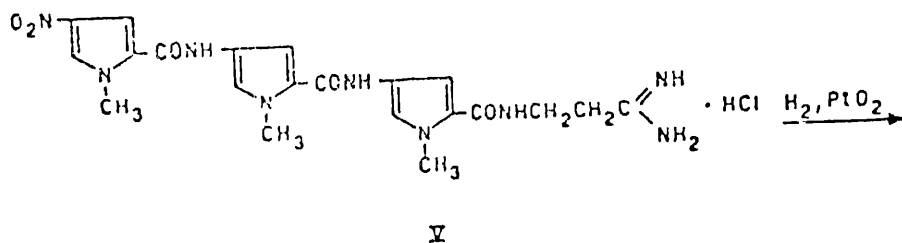
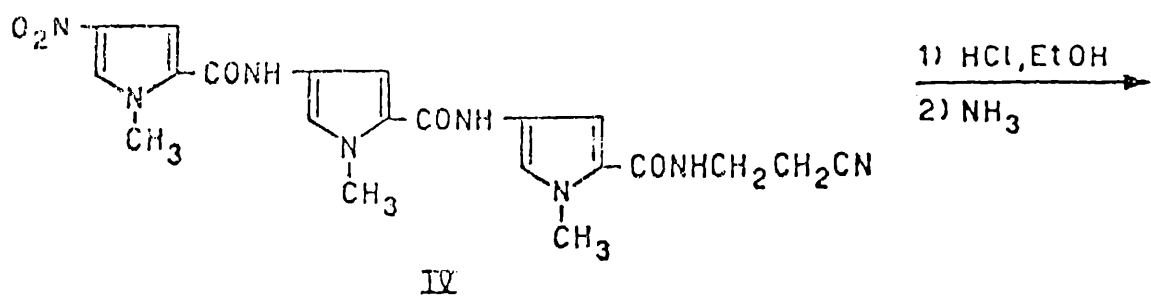
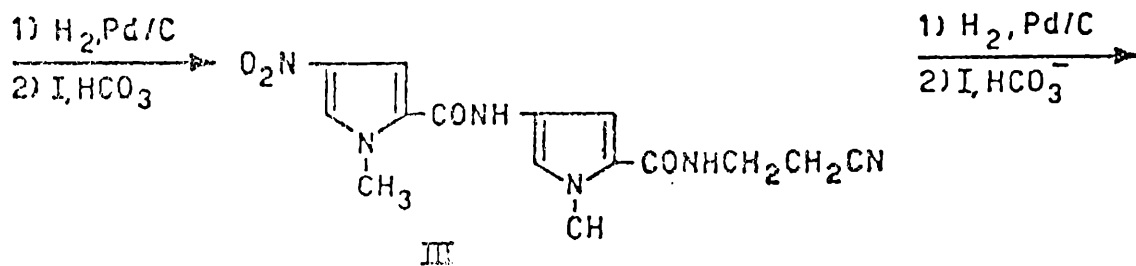
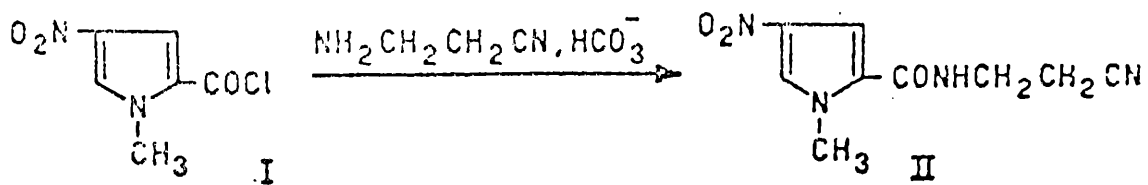


Netropsina (I), Distamicina (II),
 Anthelvincina (III),
 Kikumicina B (IV), Amidinomicina (V),
 y Norformicina (VI).

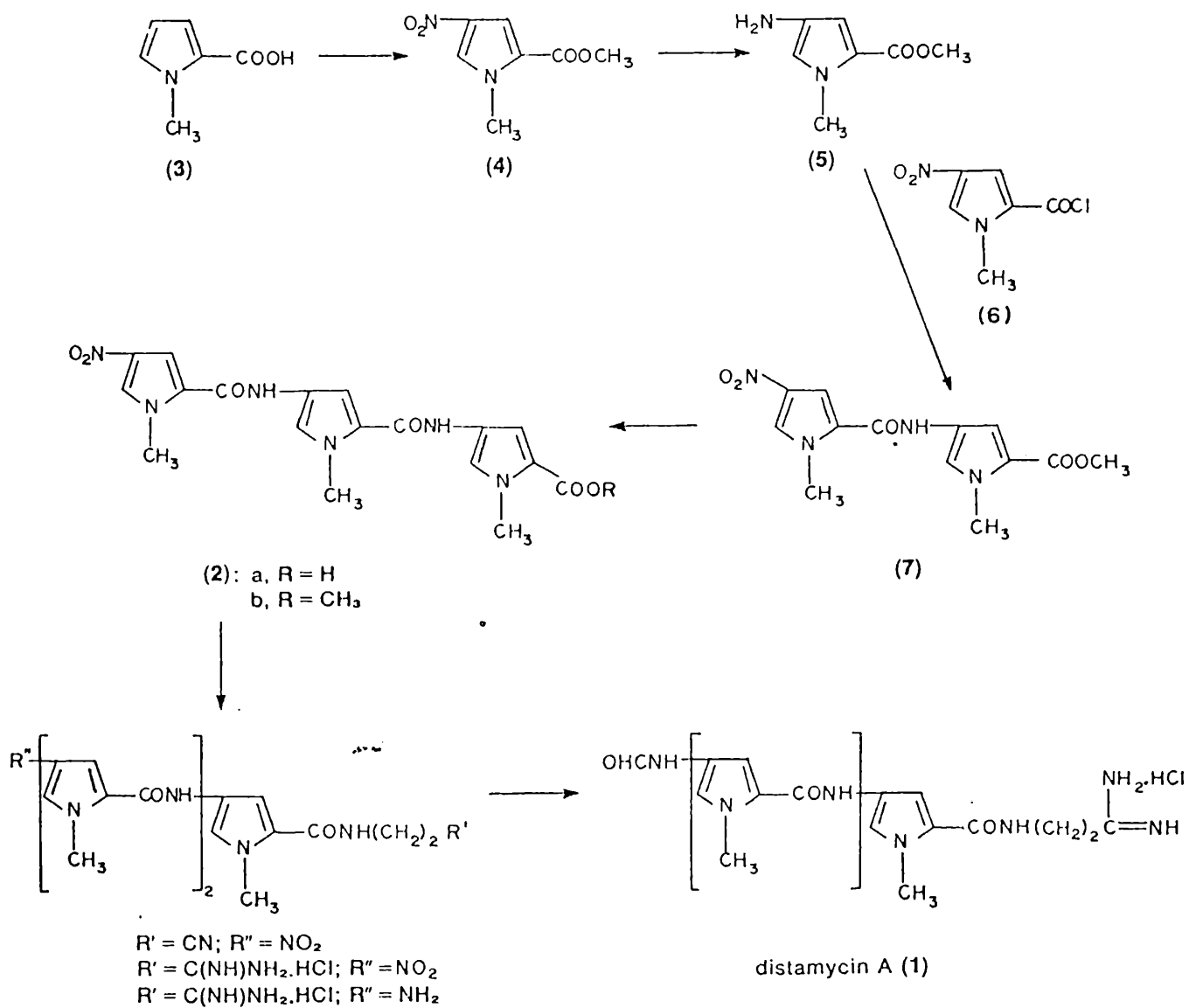
Fig. 100

Estos compuestos, han atraído considerablemente la atención de los químicos sintéticos y farmacéuticos, debido a que algunos de ellos presentan actividad antiviral, antibacteriana y anticancerígena⁽²²⁷⁾. Tanto la Netropsina como la Distamicina, son de especial interés también en el campo de la biología molecular por su acción sobre los ácidos nucleicos⁽²²⁸⁾. La estructura química de estos dos compuestos, fue determinada por métodos degradativos y de síntesis. Con respecto a la preparación de los mismos, encontramos en todos los trabajos descriptos⁽²²⁹⁻²³³⁾ la utilización del ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico como sustrato de partida. Se detallan a continuación las diferentes rutas sintéticas ordenadas cronológicamente, y sin entrar en discusión de las ventajas que puedan presentar unos sobre otros.

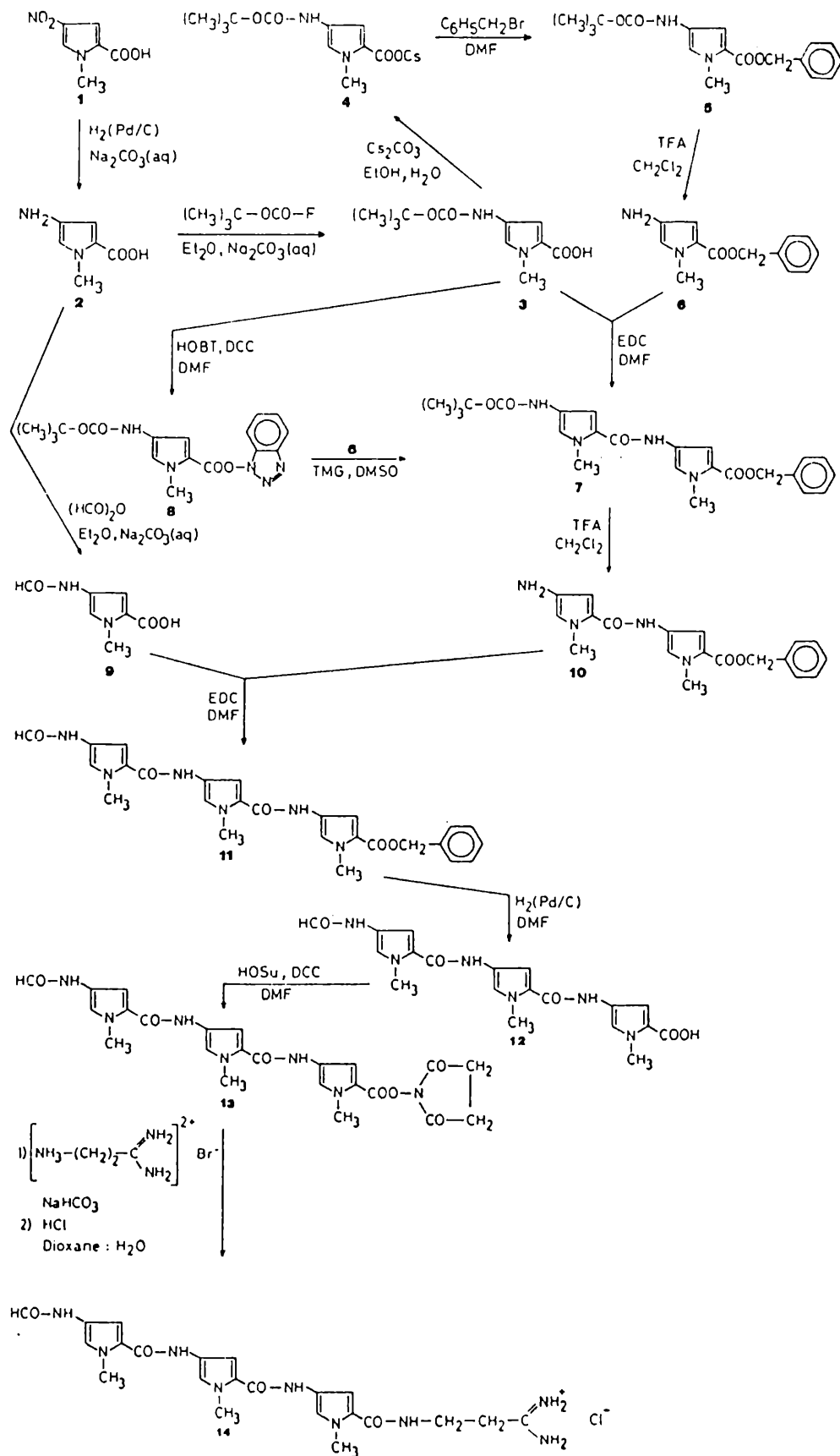
Ref. 233.



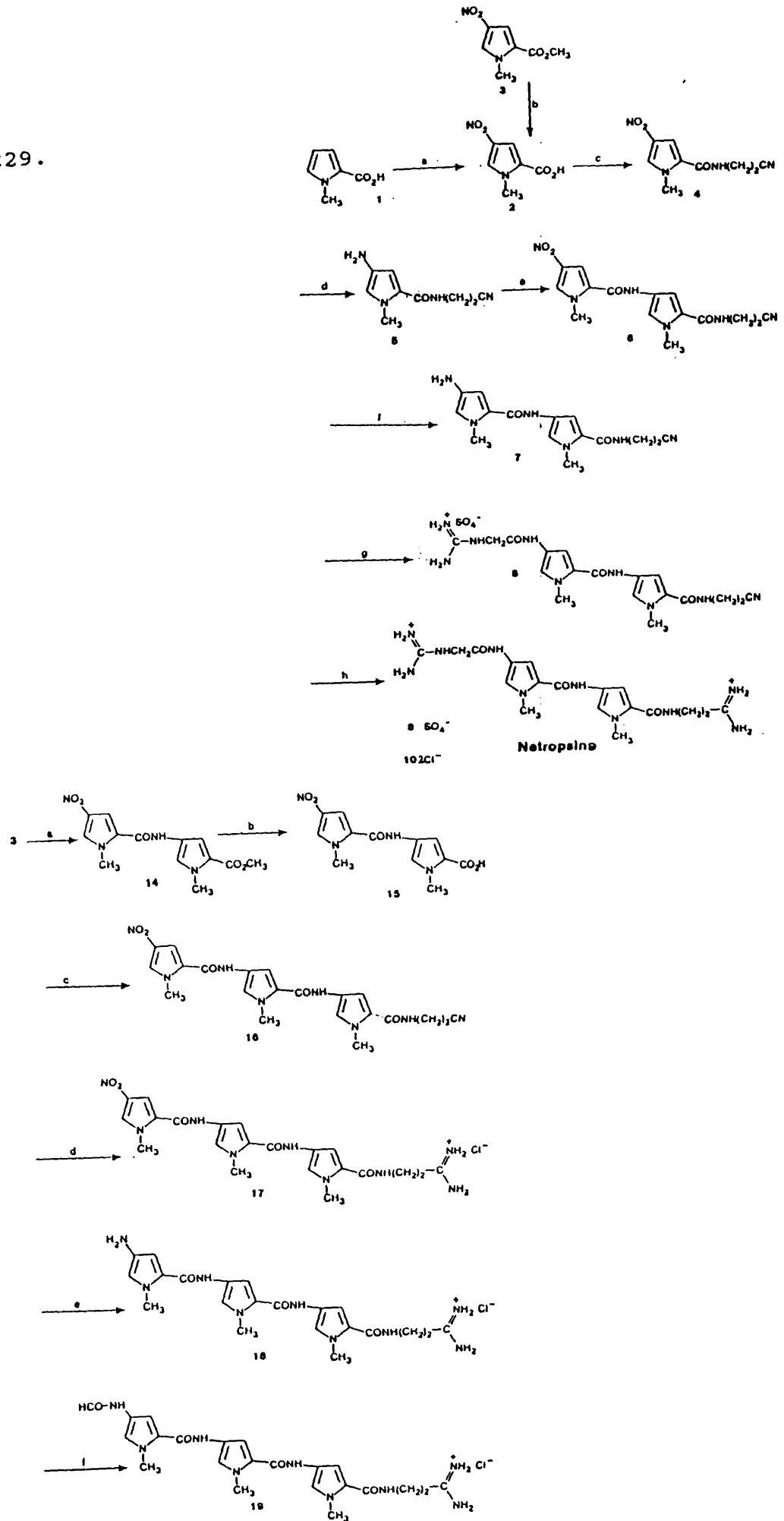
Ref. 232.



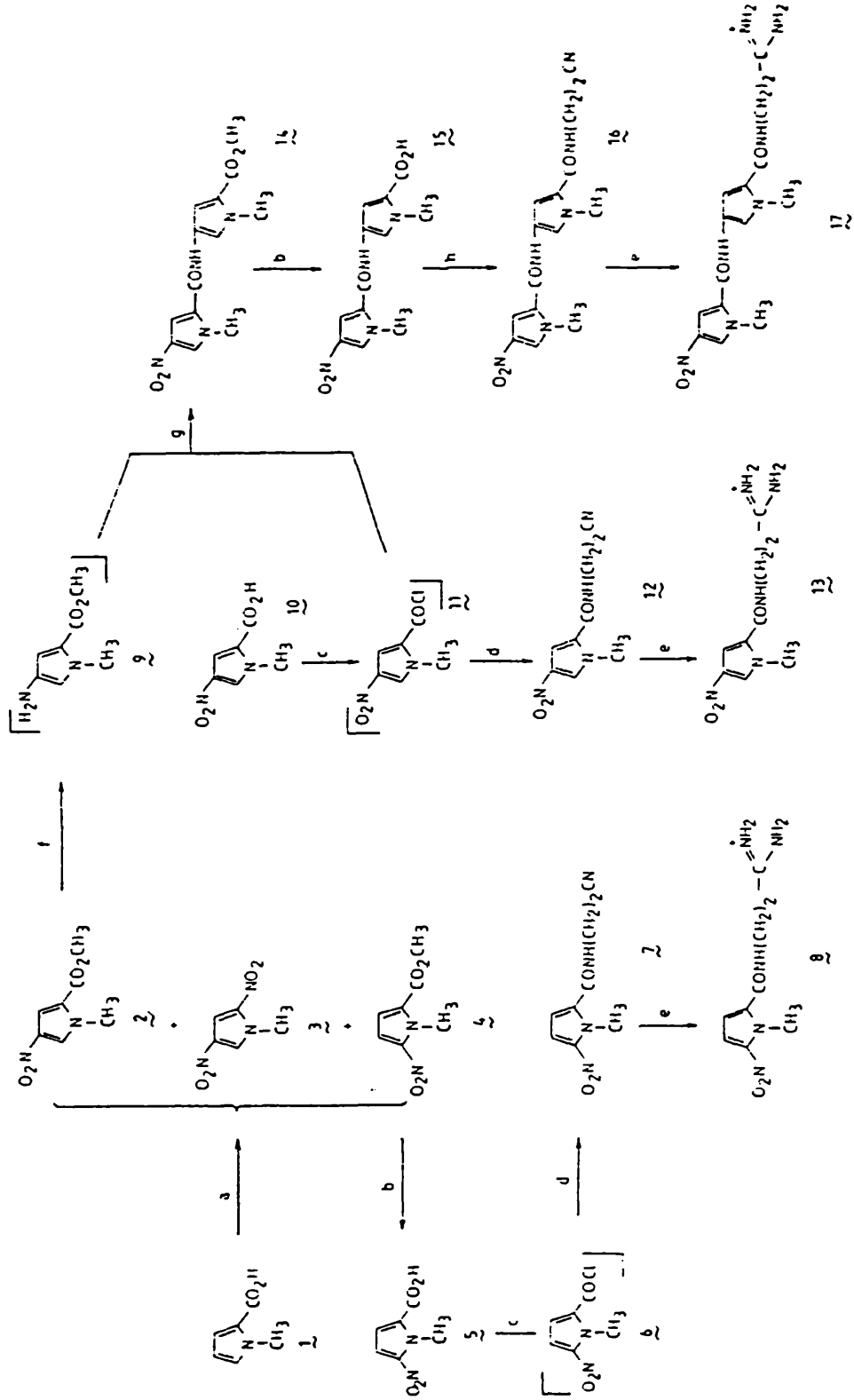
Ref. 231.



Ref. 229.



Ref. 230.



CAPITULO III

SINTESIS, PROPIEDADES GENERALES, Y MECANISMO DE ACCION DE LOS COMPLEJOS UTILIZADOS EN ESTA TESIS.

Los complejos de paladio y de níquel, han resultado excelentes herramientas en la síntesis de una gran cantidad de sustancias químicas, y también para la elaboración de diferentes estrategias sintéticas. Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos reactivos y métodos basados en complejos de níquel y paladio es hoy, uno de los campos más productivos de la química orgánica en general.

Acetato de paladio

Los carboxilatos de paladio, y de platino, $[\text{Pd}(\text{OCOR})_2]_n$ fueron preparados por Wilkinson^(234,235) y por Hausman⁽²³⁶⁾. Los primeros prepararon el acetato de paladio, disolviendo esponja de paladio en una mezcla caliente de ácido nítrico y ácido acético, o por calentamiento de nitrato de paladio comercial en ácido acético, en cambio, los últimos lo obtuvieron disolviendo $\text{PdO} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ en ácido acético. En nuestro caso, se utilizó el método descrito por los primeros autores, siguiendo muy estrictamente la técnica, ya que de lo contrario, y como se verá en el Capítulo 4, se pueden obtener productos contaminados con óxidos de nitrógeno, cuyo comportamiento es completamente diferente del compuesto puro. Una ruta alternativa para obtener este complejo, a partir del metal y ácido acético a 100°C , en presencia de oxígeno, fue descrito por Brown⁽²³⁷⁾. Los cristales rojo-anaranjados, son monoméricos en benceno a 80°C , pero se presentan como un trímero en el mismo solvente a 37°C . El comportamiento del etanoato de paladio es similar, pero en cambio el benzoato de paladio es un trímero en benceno a 37° y 80°C , y en clorobenceno a 132°C . Los perfluoralquilcarboxilatos, son todos monómeros en acetato de etilo a 37°C . Los carboxilatos en general, forman aductos relativamente estables con aminas (trietilamina, piridina, etc.), del tipo $\text{L}_2\text{Pd}(\text{OCOR})_2$, para los cuales se sugirió una estructura *trans*-plano cuadrada⁽²³⁵⁾, en la que los carboxilatos actúan como ligandos monodentados. La estructura de la Fig. 101, basada en un ordenamiento triangular de los átomos metálicos, con los seis grupos acetatos como puentes,

fue obtenida para el $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mediante el uso de rayos $\text{X}^{(238)}$.

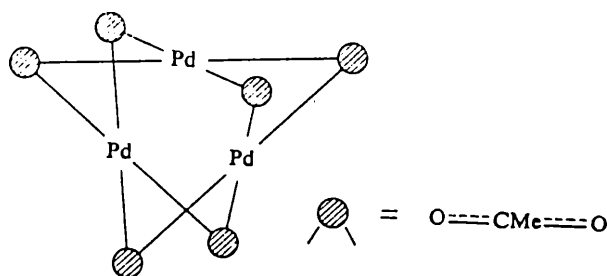


Fig. 101

Los carboxilatos son indefinidamente estables al aire y solubles en la mayoría de los solventes orgánicos, además presentan la interesante propiedad de descomponerse cuando son calentados en alcoholes, formándose una cantidad catalítica de paladio metálico, que es, como veremos en el Capítulo 4, la especie encargada de iniciar el ciclo catalítico para las reacciones desarrolladas en este trabajo. Se debe destacar asimismo, que la unión Pd-O es muy lábil, y ésto debe tenerse muy en cuenta para explicar determinadas reacciones que presenta el acetato de paladio. En general, la carga del átomo metálico en los complejos de paladio, resulta de un balance entre la donación y la retrodonación de electrones, entre los ligandos y el átomo metálico. Un estudio muy interesante sobre la estructura electrónica, y las variaciones producidas sobre el átomo de paladio al intercambiar diferentes ligandos, para varios complejos de Pd(0) y Pd(II), incluido el acetato de paladio, fue realizado por Böckman, mediante la técnica de E.S.C.A ("electron spectroscopy for chemical analysis")⁽²³⁹⁾.

Tris(trifenilfosfin)níquel

Este complejo, como se verá en el Capítulo 4, fue preparado por los dos métodos descriptos en literatura. En ambos casos se obtiene el complejo de Ni(II), y luego mediante la utilización de distintos agentes reductores, llegamos al complejo de Ni(0). Este último es muy difícil de caracterizar, ya que es extremadamente

sensible al oxígeno y tiende a atrapar solvente cuando se lo precipita en solución, y además se descompone en ésta después de algunas horas, aún bajo condiciones rigurosas de ausencia de oxígeno, observándose la formación de un precipitado negro, para el cual Herrmann, propuso la estructura de la figura 102, basada en estudios degradativos.

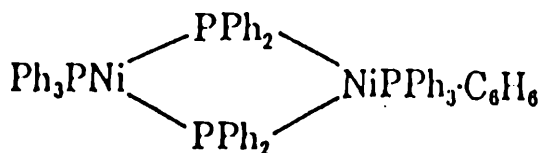


Fig. 102

En general, los metales de transición exhiben una pronunciada tendencia a formar complejos con compuestos trivalentes de fósforo y arsénico, y en menor extensión con aquellos de antimonio y bismuto. Las fosfinas terciarias son los ligandos más comúnmente encontrados, asociados a compuestos organo metálicos de transición. Los ligandos fosfinas en catalizadores homogéneos, son a menudo modificados procurando un cambio de actividad o selectividad del catalizador.

El número de complejos de metales de transición conteniendo fosfinas terciarias como ligandos, es realmente muy grande, incluyendo ejemplos mono-, bi-, y tridentados así como grandes fosfinas quelantes, incluyendo una gran variedad de sustituyentes sobre el fósforo. Ejemplos representativos de fosfinas terciarias y ligandos relacionados del grupo V se muestran en la figura 103. Estos ligandos presentan un amplio rango de características estéricas y electrónicas.

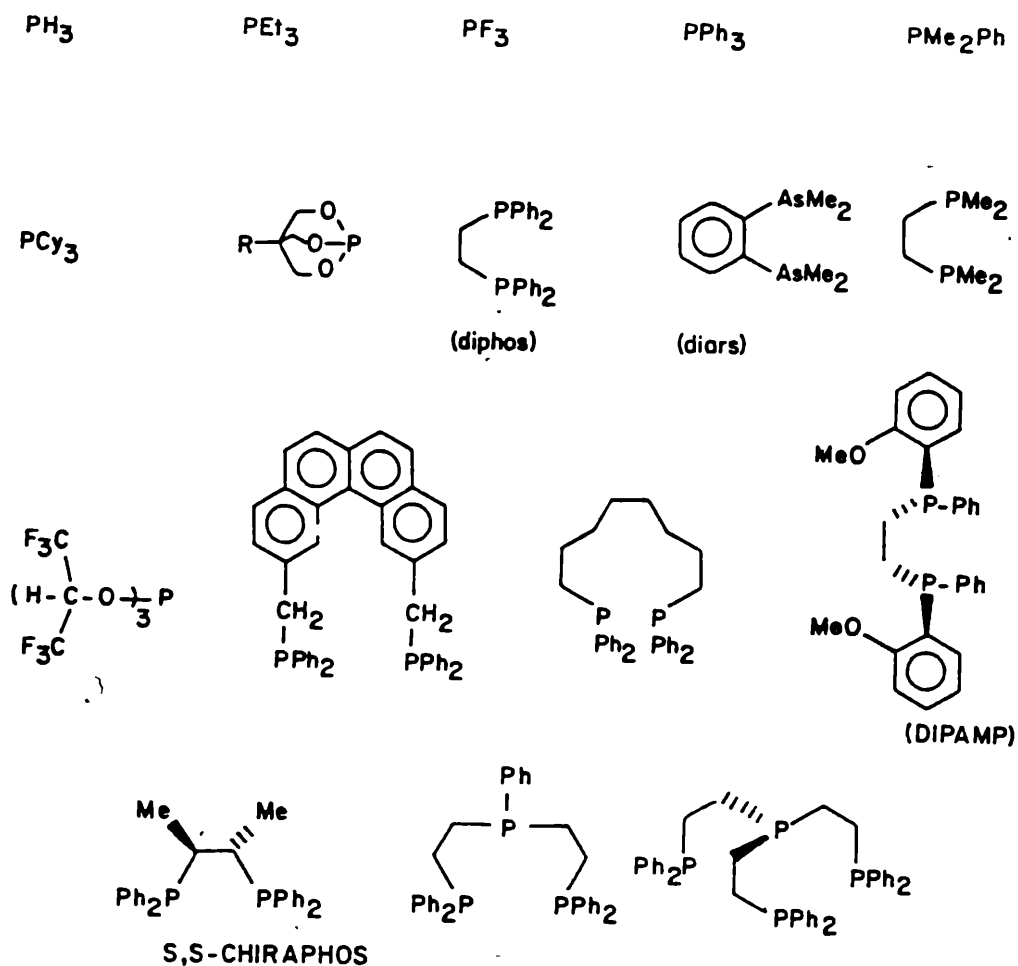
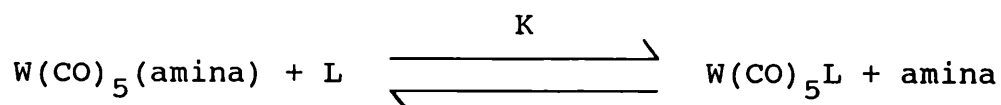


Fig. 103

Las propiedades de enlace de las fosfinas como ligandos son difíciles de determinar debido a que los efectos estéricos esencialmente dominan cualquier reacción que involucre enlaces de dos o más fosfinas sobre el mismo átomo metálico. Una reacción en la cual los efectos estéricos no son significativos⁽²⁴⁰⁾, fue utilizada para medir la afinidad relativa de las fosfinas y de ligandos relacionados del grupo V. La ecuación que representa la reacción es la siguiente:



La constante de equilibrio disminuye en el siguiente orden: $\text{Bu}_3\text{P} > \text{Cy}_3\text{P} \sim \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3\text{P} > (\text{n-BuO})_3\text{P} > \text{Ph}_3\text{P} > \text{Ph}_3\text{As} > (\text{PhO})_3\text{P} > \text{Ph}_3\text{Bi}$. El volumen estérico de los ligandos fosfinas es su propiedad estructural más importante. Ligandos de gran volumen como la trifenilfosfina, no sólo protegen al metal sino que distorsionan el entorno de otros ligandos afectando marcadamente la química que involucra complejos con fosfinas. La presencia de varios ligandos fosfina voluminosos en la misma esfera de coordinación, puede causar desviaciones con respecto a la geometría de coordinación ideal, y a menudo facilita la disociación de los ligandos. El efecto de las interacciones estéricas sobre la estructura y las propiedades físicas de los complejos de fosfinas fueron extensamente tratadas por Tolman⁽²⁴¹⁾, quien propuso que el ángulo cónico de un ligando fosfina puede ser utilizado como una medida de su volumen estérico (Fig. 104 y Tabla 15).

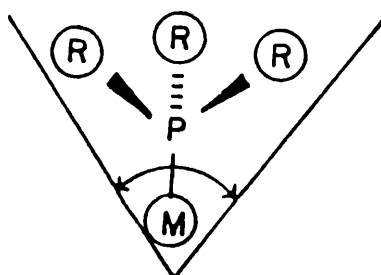


Fig. 104

Ligando fosforado	Angulo cónico θ°
PH_3	87
$\text{P}(\text{OCH}_2)_3\text{CR}$	101
PH_2Ph	101
PF_3	104
$\text{P}(\text{OMe})_3$	107
PMe_3	118
PMe_2Ph	122
$\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$	123
PEt_3	132
PPh_3	145
$\text{PPh}_2(\text{t-Bu})$	157
PCy_3	170
$\text{PPh}(\text{t-Bu})_2$	170
$\text{P}(\text{t-Bu})_3$	182
$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	184
$\text{P}(\text{mesitol})_3$	212

Tabla 15

Los efectos electrónicos de las fosfinas terciarias dependen marcadamente de la naturaleza de los sustituyentes sobre el átomo de fósforo. Las fosfinas terciarias alifáticas y aromáticas, estabilizan los derivados alquílicos con metales de transición a través de una retrodonación $d\pi-d\pi$ en la cual, los orbitales d llenos del metal, interactúan con los orbitales d vacantes del fósforo. La importancia de la retrodonación π en complejos de metales de transición fue examinada mediante el uso de varias técnicas fisico-químicas (IR, RMN y rayos X), para una gran variedad de complejos-fosfina en varios estados de oxidación. Si bien esta retrodonación π es importante, no es suficiente para explicar las propiedades físicas observadas para fosfinas terciarias simples. Fenómenos tales como el *trans* debilitamiento de enlaces, otras veces explicado por el fenómeno de retrodonación π , puede explicarse por los fuertes enlaces σ , que se forman entre las fosfinas y los metales de transición. Estos efectos *trans* son conocidos para varios metales en distintos estados de oxidación, inclusive para valores positivos altos donde la retrodonación π es muy improbable. La pronunciada tendencia termodinámica de pares de fosfinas a enlazarse en posición *trans* es sin duda una manifestación de este fenómeno. En general, los efectos estéricos y electrónicos en este tipo de complejos están muy interrelacionados, y por lo tanto son muy difíciles de separar.

Adición oxidativa y eliminación reductiva

Las reacciones de adición oxidativa enlazan nuevos ligandos a los metales de transición, en particular ligandos orgánicos, y son por lo tanto esenciales en las aplicaciones catalíticas y estequiométricas de los reactivos con metales de transición usados para síntesis orgánica. Se conocen dos tipos de mecanismos de adición oxidativa: las que involucran un electrón y las que involucran dos electrones (Fig. 105).

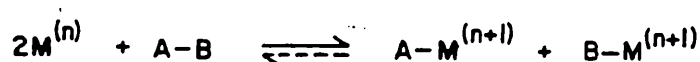
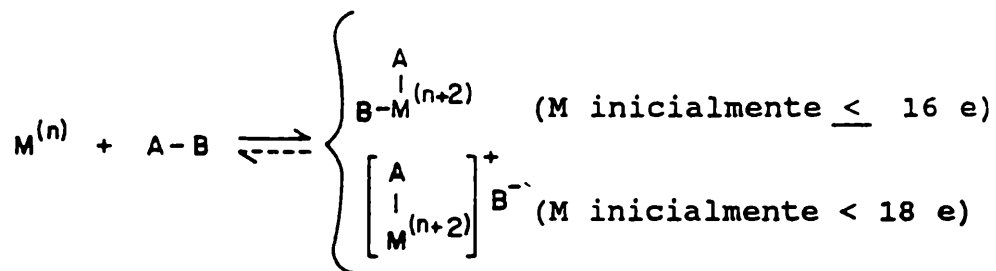


Fig. 105

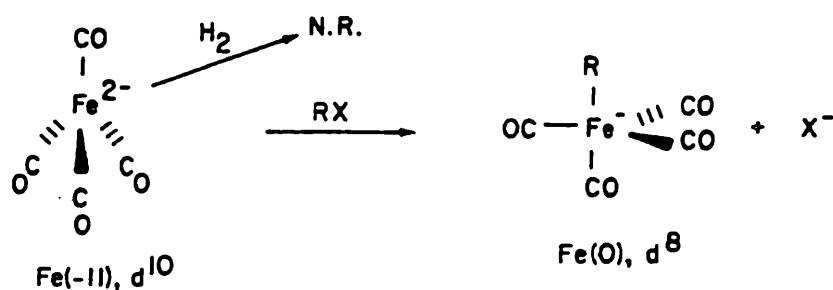
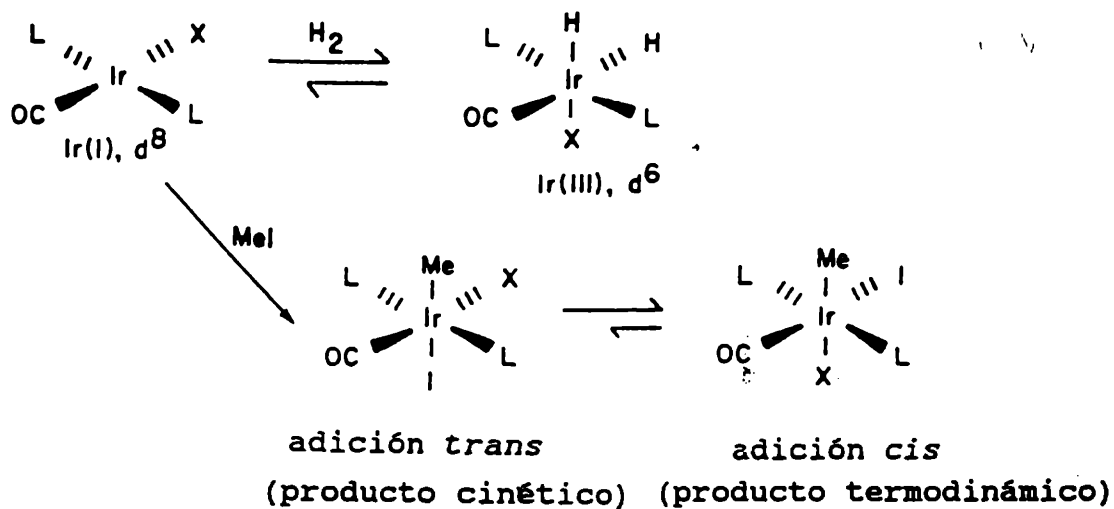
En la primera, el metal incrementa su estado de oxidación formal de n a $n+2$, y pierde dos electrones de su configuración d . En la segunda, el metal incrementa su estado de oxidación formal de n a $n+1$, removiendo un electrón de su configuración d . En cada caso, en total hay un cambio de dos electrones, $M^{(n)}$ a $M^{(n+2)}$ ó $2M^{(n)}$ a $2M^{(n+1)}$, acompañado siempre por un incremento en el número de coordinación. Cuando ocurre la reacción inversa de la descripta, ésta se conoce como eliminación reductiva.

En la figura 106, se presentan ejemplos característicos de los dos tipos de adición oxidativa.

Los reactivos del grupo A-B, que pueden reaccionar por el mecanismo de adición oxidativa, se pueden dividir en tres grandes grupos como lo muestra la tabla 16.

En nuestro caso particular, trabajamos con reactivos pertenecientes al grupo B (reactivos electrofílicos), y evidentemente, como veremos en el Capítulo 4 las reacciones se producen por la secuencia conocida de adición oxidativa, metátesis y eliminación reductiva, descriptas para reacciones en las que participan catalizadores con metales de transición^(242,243).

Adición oxidativa involucrando 2 e



Adición oxidativa involucrando 1 e

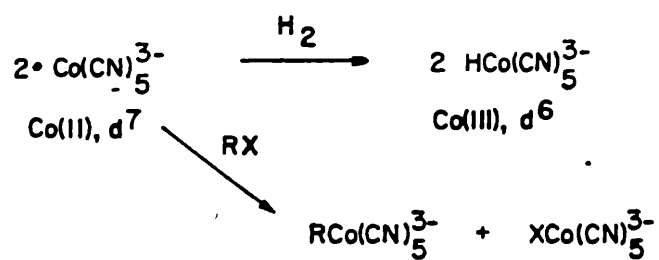


Fig. 106

Clase A: reactivos no polares o de baja polaridad

H_2 , R_3SiH , RH , ArH , R_3SnH , RSH , $RSSR$, $RTeTeR$, $(SCN)_2$, $NC-CN$,
 $PhPPh_2$, $B-H$, $R_3Sn-SnR_3$

Clase B: reactivos electrofílicos

HX , X_2 , RCO_2H , RX , ArX , $ArCN$, CCl_4 , $CHCl_3$, CH_2X_2 , $CH_2(OTs)_2$,
 RSO_2X , $HCHO$, $RCHO$, H_2O , ROH , $SnCl_4$, Ar_2SnCl_2 , R_3PbCl

Clase C: reactivos donde A y B permanecen unidos por un enlace

O_2 , S_2 , Se_2 , ciclopropano, epóxidos, especies 1,3 dipolares

Tabla 16



CAPITULO I V

DISCUSIÓN DE LA PARTE EXPERIMENTAL

Metodologías generales

Reacciones de N-sustitución

En la mayor parte de estas reacciones, excepto en la N-acetilación, los derivados se obtienen previa formación del anión del pirrol. Lo más usual para estos casos es la formación de la sal de potasio. El solvente para esta reacción es THF, que debe estar perfectamente anhidro. Para ello se calienta a reflujo con sodio y benzofenona hasta la aparición del color azul característico, se lo almacena de esta manera, y se lo destila inmediatamente antes de usar directamente en el balón en el cual se va a llevar a cabo la reacción.

Se deben tomar todas las precauciones necesarias para trabajar con potasio. Generalmente, se halla almacenado en forma de trozos sumergidos en xileno. Se toma uno de estos trozos con la ayuda de una espátula o pinza metálica, y se lo sumerge inmediatamente en un vaso de precipitado que contiene hexano anhidro. Allí mismo se procede a limpiar la superficie del metal, y a cortarlo en pequeños trozos con la ayuda de dos espátulas. Luego se colocan, mediante el uso de la pinza metálica, los trozos pequeños y limpios en otro vaso de precipitado con hexano anhidro previamente tarado, y de esta manera se pesa la cantidad necesaria a utilizar. Finalmente con la pinza se traslada al medio de reacción. Mediante calentamiento a reflujo, y con vigorosa agitación magnética, se obtiene una suspensión del metal en THF, sobre la cual se agrega gota a gota el pirrol, siempre recién destilado. Con el tiempo de reacción necesario, se obtiene un rendimiento cuantitativo de la sal de potasio.

La obtención de los derivados N-alquilados se hace por reacción de la sal de potasio con el halogenuro correspondiente (ioduro de metilo, cloruro de bencilo, ó cloruro de triisopropilsililo), o en algunos casos con otros derivados como el sulfato de dimetilo. Las condiciones de reacción no presentan dificultades, y la purificación de los productos, líquidos todos, se realiza mediante destilaciones a presión normal o reducida, sin mayores inconvenientes. Los rendimientos oscilan entre 55 y 85%.

Como se mencionó al principio, la reacción para la N-acetilación fue diferente. En este caso, se encontró en la literatura un método que brinda excelentes resultados, por transferencia directa del grupo acetilo del N-acetilimidazol a la molécula de pirrol, mediante un simple reflujo de una hora y media. La reacción de N-acetilación del imidazol es rápida y cuantitativa. El N-acetilpirrol se obtiene en un 90% y se purifica por destilación a presión reducida.

El objetivo de la N-sustitución en nuestro caso, tiene una relación directa con el producto que se pretendía sintetizar, N-metilado, y además como se verá más adelante, el trabajo se realiza vía intermediarios monohalogenados del pirrol, que de no estar N-sustituídos son prácticamente inmanejables.

Finalmente, cabe destacar, que como tema de investigación lateral, y no siendo el objetivo fundamental de este trabajo de tesis, estamos estudiando la importancia de los diferentes grupos sobre el nitrógeno, fundamentalmente con respecto a cuestiones estéricas, para obtener una mayor sustitución directa sobre posiciones β con respecto a las α .

Síntesis de los complejos

Acetato de paladio

La síntesis de este complejo a partir de esponja de paladio, ácido acético glacial y una pequeña cantidad de ácido nítrico concentrado, no ofrece mayores dificultades. La única precaución que se debe tener, es la de observar residuos de paladio metálico cuando desaparecen los humos marrones, para prevenir la formación del nitroacetato de paladio. El rendimiento es excelente.

Tris(trifenilfosfin) níquel

Se utilizaron dos métodos. En el primero de ellos, se parte de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, y junto con ácido acético glacial y trifenilfosfina, se obtiene el complejo $\text{NiCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$. Hasta aquí no hay inconvenientes y el rendimiento es muy bueno.

El siguiente paso es la reducción de este complejo de Ni(II) a Ni(0), en presencia de trifenilfosfina. Para ello, se utiliza una aleación de Mn/Fe finamente dividida. El problema fundamental en este caso, es conseguir la aleación con la composición adecuada. El solvente de la reacción es metanol y debe estar completamente anhidro. Para ello se lo somete al método de Lund-Bjerrum. La trifenilfosfina se seca en tambor antes de ser utilizada y se trabaja siempre bajo una atmósfera de nitrógeno seco, para prevenir la formación del óxido de trifenilfosfina y la descomposición del complejo. Los rendimientos son bajos.

En el segundo método se parte de NiCl₂ anhidro, que se obtiene calentando a reflujo el hexahidrato con cloruro de tionilo, y se lo hace reaccionar con trifenilfosfina seca, utilizando acetonitrilo anhidro como solvente. Para obtener este último, se lo deja primero sobre tamices moleculares (4A), luego se lo agita con H₂Ca, hasta no más desprendimiento de H₂, y finalmente se lo somete a una destilación fraccionada.

Una vez formado el complejo de Ni(II), se lo reduce con zinc. En este caso, se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno. El rendimiento es muy bueno.

En muchas de las síntesis realizadas para obtener este complejo, se observó en lugar de un sólido de color rojo, la formación de sólidos de color anaranjado intenso, amarillo pálido, gris claro y también negro. Los dos primeros casos se atribuyen a una reducción incompleta, mezclas de estados de oxidación 0 y +1 para el anaranjado, y estado de oxidación +1 para el amarillo. En los dos últimos casos se debe a la descomposición del complejo de Ni(0) en presencia de oxígeno en el medio.

Teniendo en cuenta que las reacciones tanto de haluros aromáticos, como con los derivados halogenados de pirrol, se llevan a cabo en etanol anhidro, había que efectuar un cambio de solvente sobre la obtención del complejo. Se procedió de la siguiente manera: primero se centrifugó el complejo en acetonitrilo, con una jeringa a través del septum se eliminó la mayor parte del solvente, y el resto haciendo vacío. Sobre el sólido seco se introdujo, también mediante jeringa, etanol anhidro que se hallaba en un recipiente purgado con nitrógeno. Se agitó magnéticamente, y una vez obtenida la solución etanólica

del complejo, también vía jeringa, se introdujo en el balón en el cual se iba a llevar a cabo la reacción.

Ensayos de los complejos con haluros bencénicos

Tanto el complejo de paladio como el de níquel fueron ensayados mediante reacciones perfectamente descritas en la literatura. En todas ellas se hace reaccionar el complejo correspondiente frente a iodo, bromo o clorobenceno y cianuro de sodio o de potasio, en diferentes condiciones, obteniéndose siempre muy buenos rendimientos de benzonitrilo. Las condiciones generales para las reacciones están descritas en el capítulo experimental. El objetivo de nuestro trabajo fue adaptar estas reacciones para compuestos heterocíclicos aromáticos, y especialmente para obtener vía derivado cianurado, partiendo del derivado halogenado correspondiente, el ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico.

Halogenación de compuestos aromáticos heterocíclicos

Los derivados halogenados de piridina no ofrecen mayores dificultades, fundamentalmente por la estabilidad de los productos finales. La situación es muy diferente para el caso del pirrol. Nos encontramos con que no tenía sentido trabajar con los derivados monoclorados o monobromados sin N-sustituir, ya que los mismos tardaban desde segundos a algunos minutos en descomponerse. El derivado monoiodado no está descrito en literatura.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se realizó en primera instancia la metilación y luego la halogenación. De esta manera, nos encontramos que para el caso de la cloración no hay mayores inconvenientes, y el producto se purifica por destilación a presión reducida. Para el derivado bromado, en cambio, debido a su inestabilidad, se lo utiliza inmediatamente después de preparado. En ambos casos, durante las halogenaciones, se efectúa un control cinético de las mismas.

Reacción del derivado clorado con el complejo de níquel

El procedimiento general de la reacción es el mismo que el descrito para los haluros bencénicos, con la diferencia del agregado de KOH para favorecer la alcoholisis *in-situ* del nitrilo, a fin de obtener el ácido carboxílico correspondiente. Encontramos que para esta reacción es crítica la ausencia total de oxígeno en el medio. La evidencia experimental de la presencia de este último, es terminante: la formación del óxido de trifenilfosfina, muy estable. Su presencia fue detectada en más de una oportunidad luego del aislamiento, y fue confirmada por espectros IR y por punto de fusión.

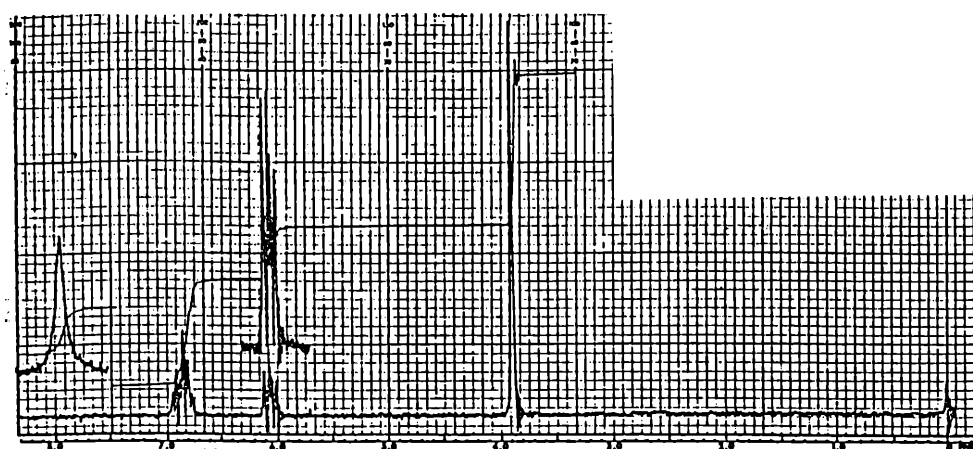
Es interesante destacar que antes de agregar el cianuro de sodio al medio de reacción la solución tenía una coloración rojo rubí intenso. Al introducir el cianuro de sodio se observó una decoloración inmediata de la solución, y un intenso reflujo de etanol, lo que estaba denotando una reacción inmediata.

Llevada a cabo la reacción, se obtenía del aislamiento una mezcla compleja, hecho que surge de los ensayos en CCF, teniendo en cuenta la descomposición del complejo y del derivado halogenado. Haciendo espectros IR de la mezcla aislada la única información interesante que obtenemos es la ausencia de señales en la zona del nitrilo.

Experimentalmente encontramos, por los ensayos en CCF, que la mejor manera de resolver la mezcla era utilizando solventes puros y no mezclas de ellos. Efectuado el desarrollo en columna, la fracción eluída con acetato de etilo, una vez evaporado el solvente, condujo a un sólido blanco cuyo punto de fusión era de 135-137°C (Lit. ⁽²⁵⁷⁾ ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico 135°C). Al hacer una reacción en placa con diazometano, se logró la separación de la única mancha observada en dos. La identificación final se realizó por métodos espectroscópicos, IR y ¹H-RMN, cuyos espectros se presentan a continuación.



Espectro IR del ácido-N metil-2-pirrolcarboxílico



Espectro de ^1H -RMN del ácido-N-metil-2-pirrolcarboxílico

Reacción de otros derivados clorados heterocíclicos aromáticos con el complejo de níquel.

Estas reacciones se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que la anterior para el derivado clorado del pirrol. En este caso, se hicieron reaccionar con el complejo de níquel, los siguientes sustratos: 2-cloropiridina, 3-cloropiridina, 2-clorotiofeno y 3-cloroquinoleína. En ninguno de estos casos se observó la decoloración de la solución y el reflujo de etanol, cuando se agregó el cianuro de sodio al medio de reacción; la misma mantuvo su color rojo rubí intenso. Efectuados el aislamiento y la purificación correspondientes, se determinó espectroscópicamente que los productos recuperados eran los reactivos de partida. Sugerimos una explicación para este

comportamiento más adelante al tratar el mecanismo de la reacción.

Reacción del derivado bromado de pirrol con el complejo de paladio

Se eligió este derivado halogenado teniendo en cuenta los resultados obtenidos por reacción con los haluros bencénicos. El procedimiento general seguido es el descrito en el capítulo experimental, pudiéndose destacar el oscurecimiento que se producía en el medio de reacción a medida que la misma progresaba.

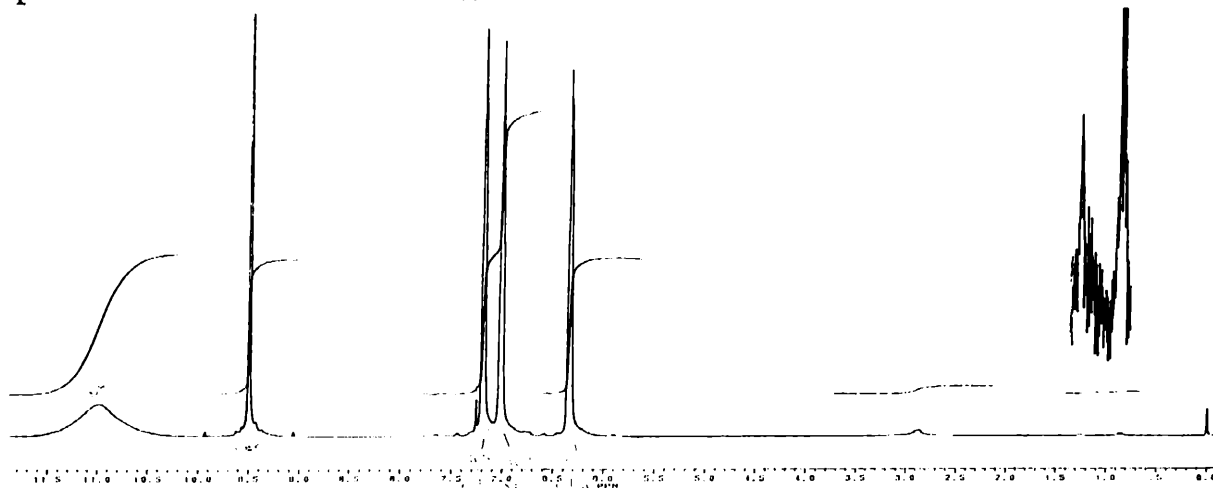
Luego del aislamiento, la mezcla fue purificada de la misma manera que la indicada para el derivado clorado de pirrol. La fracción de acetato de etilo, condujo nuevamente a un sólido blanco. Se hizo con el mismo un punto de fusión mezcla, con el ácido obtenido con el complejo de níquel, sin observarse depresión alguna. También fue positivo el ensayo con diazometano en CCF, y los datos espectroscópicos resultaron idénticos a los ya presentados. Vale la pena destacar que en este caso, en la fracción eluida con metanol se recupera casi la totalidad del complejo de paladio.

Con el sentido de ensayar algún derivado iodado heterocíclico se sintetizó el 3-iodoindol. Comprobamos su inestabilidad, cuando se descompuso totalmente al secarlo en tambor de vacío a 35°C. Se volvió a sintetizar, se secó en vacío sin calentar y se realizaron sin éxito todos los ensayos que se encuentran descritos en el capítulo experimental.

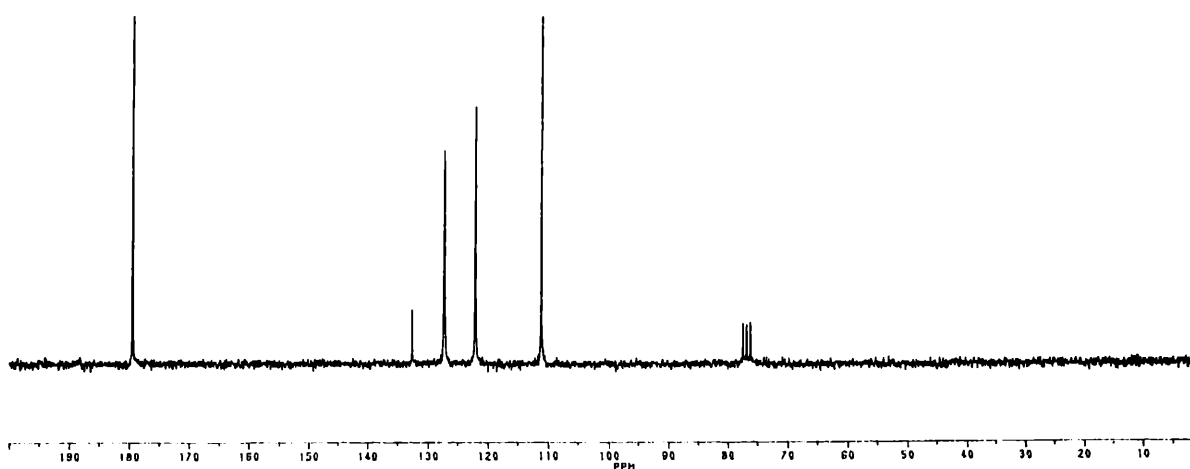
Obtención de la 2-pirrolcarbamidina a partir de pirrol, vía 2-pirrolcarboxaldehído.

La síntesis del 2-pirrolcarboxaldehído, se lleva a cabo sin inconvenientes según literatura, por reacción de pirrol con el complejo DMF-POCl₃. Se obtienen buenos valores de punto de ebullición a presión reducida para el aislamiento, y de punto de fusión para su purificación. La confirmación estructural se realizó mediante los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, que se

presentan a continuación.



Espectro de ^1H -RMN del 2-pirrolcarboxaldehído

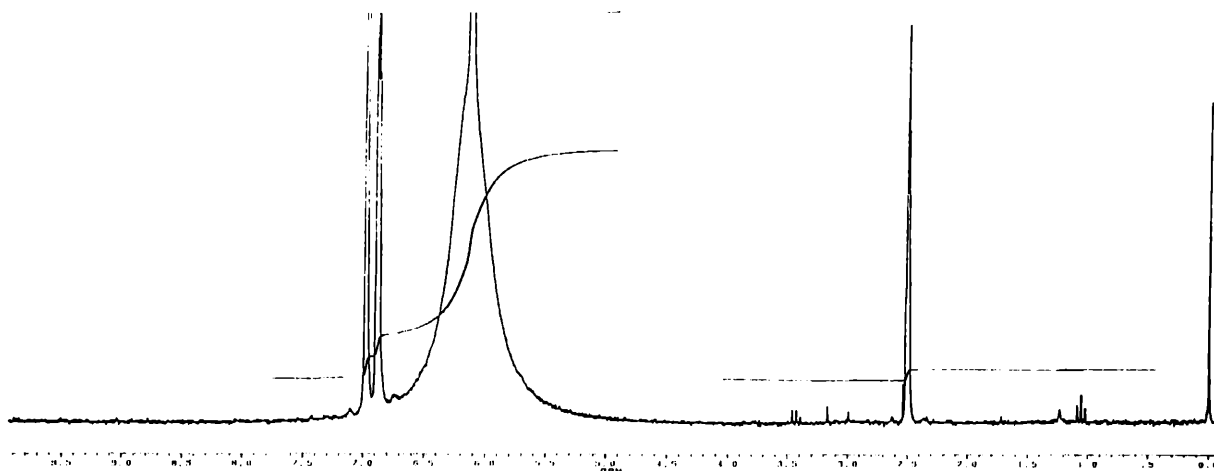


Espectro de ^{13}C -RMN del 2-pirrolcarboxaldehído

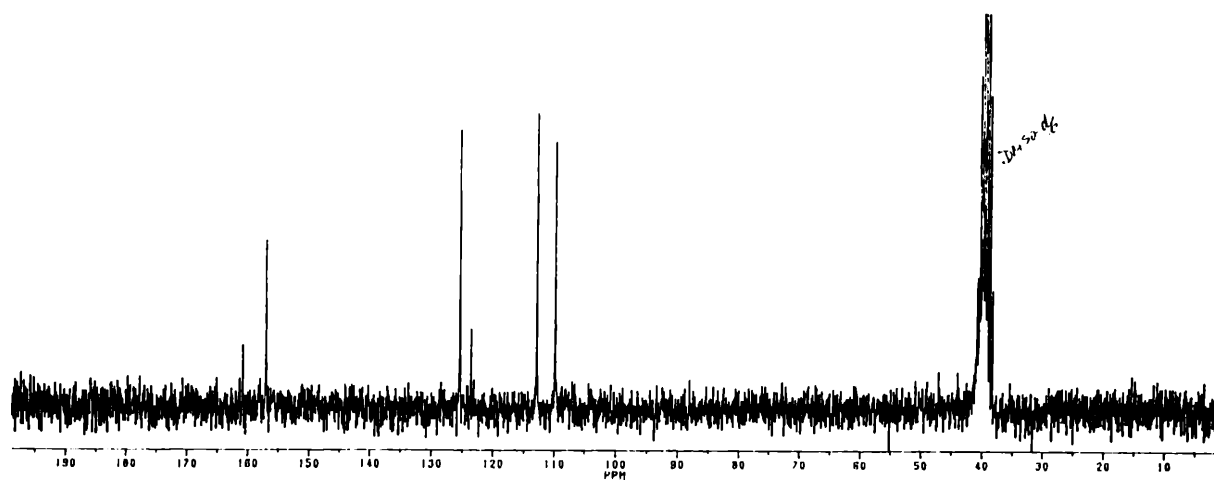
A partir del producto anterior se obtiene la oxima correspondiente por reacción con clorhidrato de hidroxilamina, que se identifica por su punto de fusión. Efectuando la deshidratación de este último producto con anhídrido acético, obtenemos el pirrol-2-carbonitrilo, que presenta un punto de ebullición idéntico al de literatura, durante su purificación a presión reducida; la presencia del grupo ciano fue confirmada por la señal obtenida a 2200 cm^{-1} en el espectro IR.

La obtención de la carbamidina se realiza por reacción del nitrilo con amiduro de sodio finamente dividido, utilizando tolueno anhidro como solvente. Este último se obtiene por destilación fraccionada y almacenado sobre sodio. El aislamiento se realiza mediante una extracción con solventes activos, aprovechando la basicidad de las amidinas. Teniendo en cuenta la

poca estabilidad de las pirrolcarbamidinas se la obtiene en forma de carbonato, por saturación con CO_2 gaseoso de la fase etérea que la contiene. Se obtiene un buen punto de fusión, con abundante desprendimiento gaseoso. Este carbonato no está descrito en literatura. La identificación se realizó mediante los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, que se presentan a continuación.



Espectro de ^1H -RMN de la 2-pirrolcarbamidina

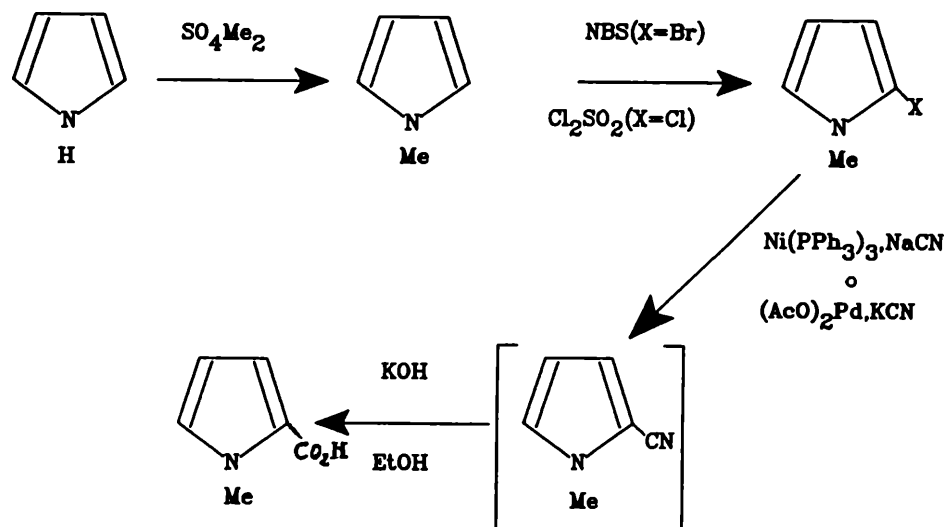


Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-pirrolcarbamidina

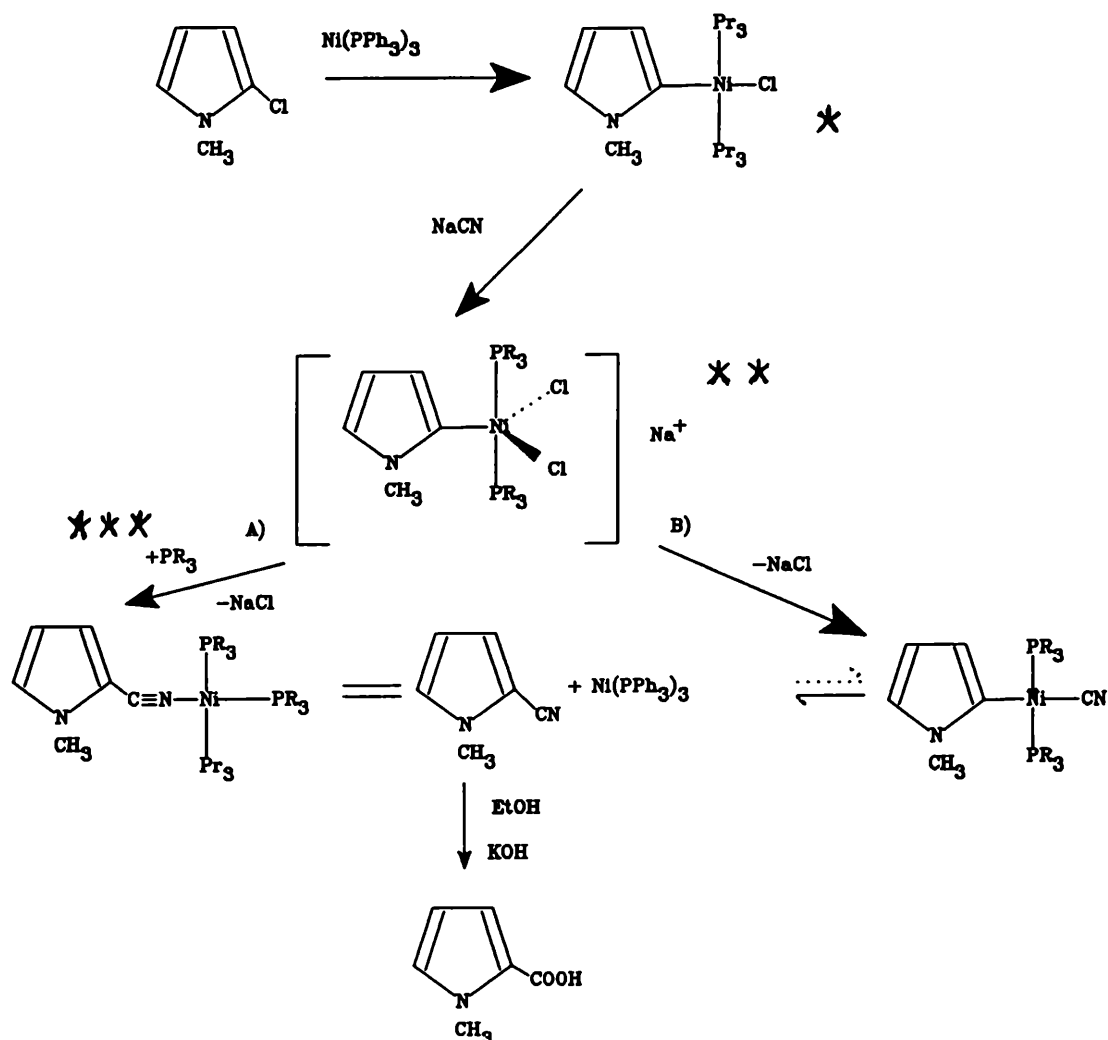
DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Reacción utilizando el complejo de Ni como catalizador

Teniendo en cuenta uno de los objetivos de este trabajo, desarrollamos dos nuevos métodos de obtención para el ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico, partiendo de la molécula de pirrol. La ruta sintética diseñada fue la siguiente:



La elección de esta ruta se llevó a cabo fundamentalmente, a partir del conocimiento de la transformación de haluros bencénicos en benzonitrilo, utilizando catalizadores de metales de transición^(242,243), que actúan mediante el mecanismo de adición oxidativa, metátesis y eliminación reductiva. En nuestro trabajo se adaptó la técnica descrita para derivados bencénicos, utilizándola para el caso específico de derivados halogenados del N-metilpirrol, pero eligiendo las condiciones de reacción para generar *in situ* la transformación final del nitrilo en ácido carboxílico: alcoholisis del nitrilo, por calentamiento en etanol, en presencia de hidróxido de potasio. Para el caso del complejo de níquel, el mecanismo propuesto es el siguiente:



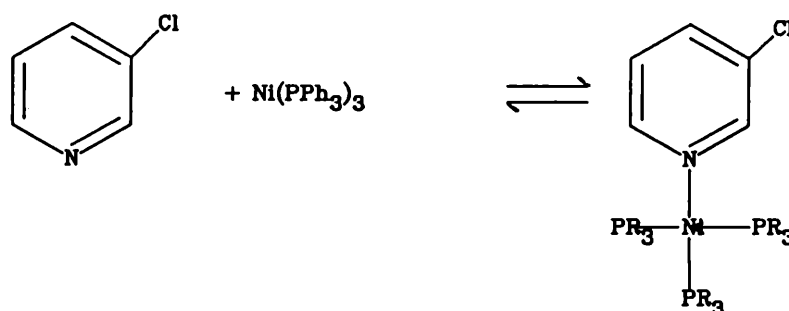
En este caso, por reacción del derivado halogenado del pirrol con el complejo de Ni(0) se obtiene el producto de adición oxidativa *. En este último, el estado de oxidación del níquel es +2, o sea un típico d^8 cuadrado plano. Como era de esperar, una reacción de sustitución sobre un complejo de este tipo tiene lugar vía un intermediario pentacoordinado como **. Este último es común a dos procesos:

i) la formación del cianuro

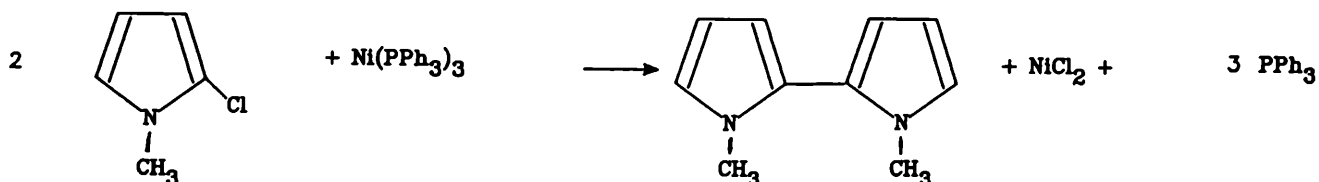
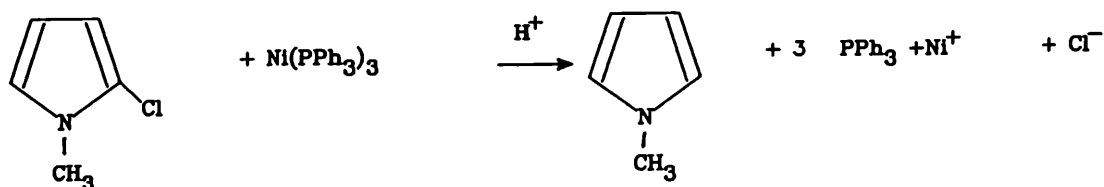
ii) el reemplazo metatético

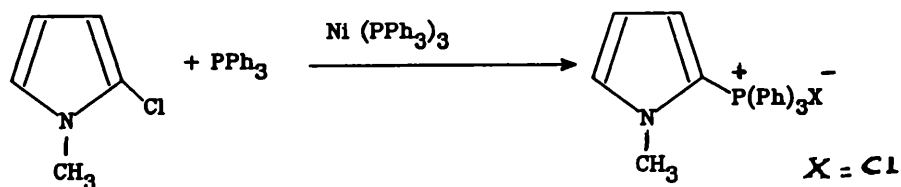
En ambos casos, durante la formación final del producto se produce una eliminación reductiva, en la cual el níquel vuelve al estado de oxidación cero. Por último, mediante una etanólisis del nitrilo se obtiene el ácido correspondiente.

Teniendo en cuenta la etapa *** del mecanismo descrito anteriormente, se puede explicar la falta de reacción con el resto de los heterociclos nitrogenados, no sustituidos sobre el nitrógeno, y por ende con un par de electrones libres, sobre los cuales se coordinaría el complejo, en lugar de actuar sobre el átomo de halógeno. Por ejemplo, para el caso de la 3-cloropiridina ocurriría la siguiente reacción:



Este hecho, se confirma en la práctica con la recuperación del haluro de partida. En ninguna de las reacciones ensayadas se observó la formación de los probables productos, debidos a alguna de las reacciones secundarias que se pueden presentar en estos casos, y que se muestran a continuación:



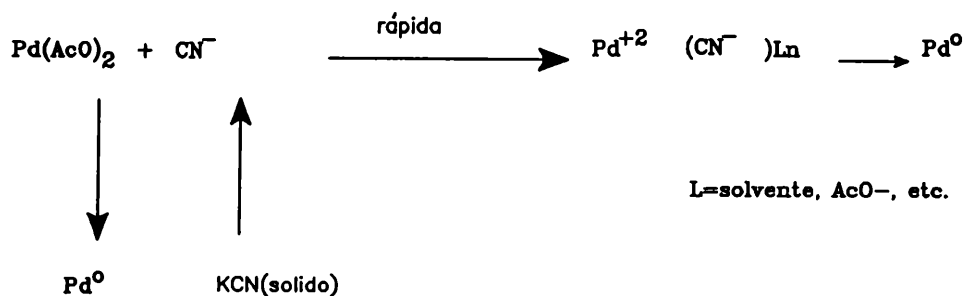


Por las condiciones de reacción utilizadas, y por el uso de la molécula de pirrol sin otro sustituyente sobre los carbonos más que el halógeno, estas reacciones no interfieren con la cianación.

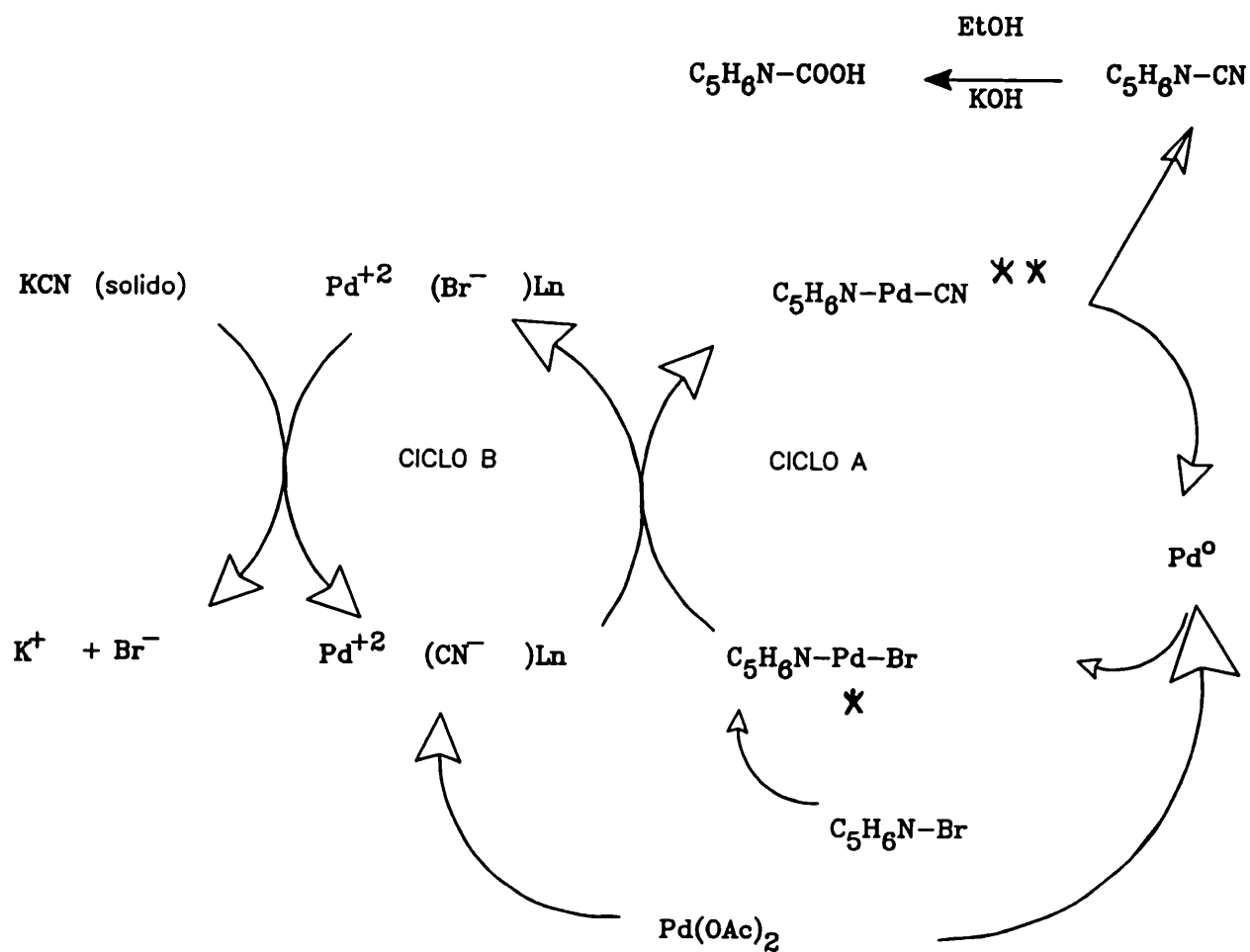
Reacción utilizando acetato de paladio como catalizador

En este caso, el catalizador real es el paladio metálico que se genera al descomponerse el acetato de paladio, cuando es calentado en etanol^(243,244) en atmósfera de nitrógeno. Durante esta reacción el hidróxido de potasio cumple una doble función: por un lado brinda las condiciones necesarias para la etanólisis del nitrilo para dar el ácido, y por otra favorece, al actuar como reductor, la formación de paladio metálico.

Un detalle de mucha importancia, es que la concentración inicial de acetato de paladio debe exceder a la de cianuro de potasio en la solución. Esto se debe a que durante el inicio de la reacción el anión cianuro, generado por el cianuro de potasio, es atrapado⁽²⁴⁵⁾ rápidamente por el acetato de paladio formando el complejo cianurado correspondiente, que es inactivo para el comienzo de la reacción, como se indica en la siguiente secuencia:



Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, proponemos en el diagrama que sigue, el mecanismo más probable para esta reacción:



En este caso, el paladio metálico proveniente del acetato de paladio, reacciona con el derivado halogenado para dar el producto de adición oxidativa *. Por metátesis de este último con el complejo de cianopaladio, se forma el complejo de

pirrilcianopaladio (II) **, que luego forma el cianoderivado y regenera paladio metálico cerrando el ciclo A. El cianoderivado, por las condiciones de reacción ya indicadas, se transforma en el ácido carboxílico correspondiente. El ciclo B indica cómo se realiza la transferencia de cianuro desde el cianuro de potasio sólido, formando luego el cianopaladato correspondiente con el acetato de paladio, y por metátesis pasa a formar parte del producto final. Al igual que en el caso del complejo de níquel, no se observó la presencia de ninguno de los posibles productos debidos a las tres reacciones secundarias mencionadas anteriormente.

Comparación con otros métodos

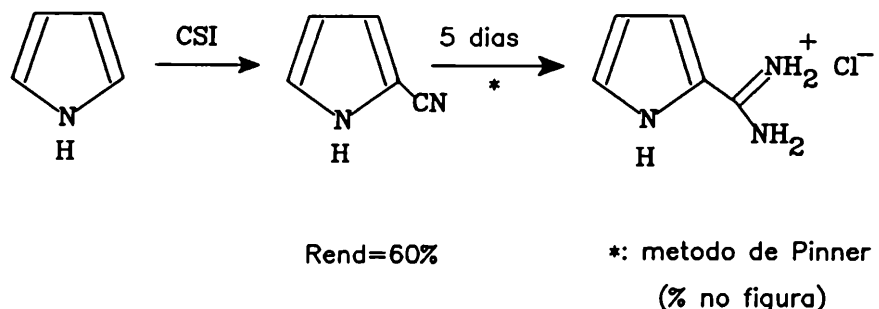
Se presentan a continuación, los métodos descriptos en literatura para la obtención de ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico, incluidos los dos métodos desarrollados en este trabajo.

Reactivo de partida	Cond. de reacción	Rend. (%)
N-Metil-2-N-metilcarboxamido-pirrol	EtOH, KOH, 120-130°C	-
N-Metil-2-pirrolcarboxaldehído	A) Ag ₂ O, H ₂ O, 100°C B) MnO ₄ K	- 20
N-Metilpirrol	1) BuLi, reflujo 20hs 2) CO ₂	42
N-Metil-2-tricloroacetilpirrol	NaOH, 60-70°C	72
N-Metil-2-cloropirrol	Ni(PPh ₃), EtOH, 80°C 3 hs., KOH, CNNa	80
N-Metil-2-bromopirrol	Pd(AcO) ₂ , EtOH, 80°C 3 hs., KOH, CNK	70

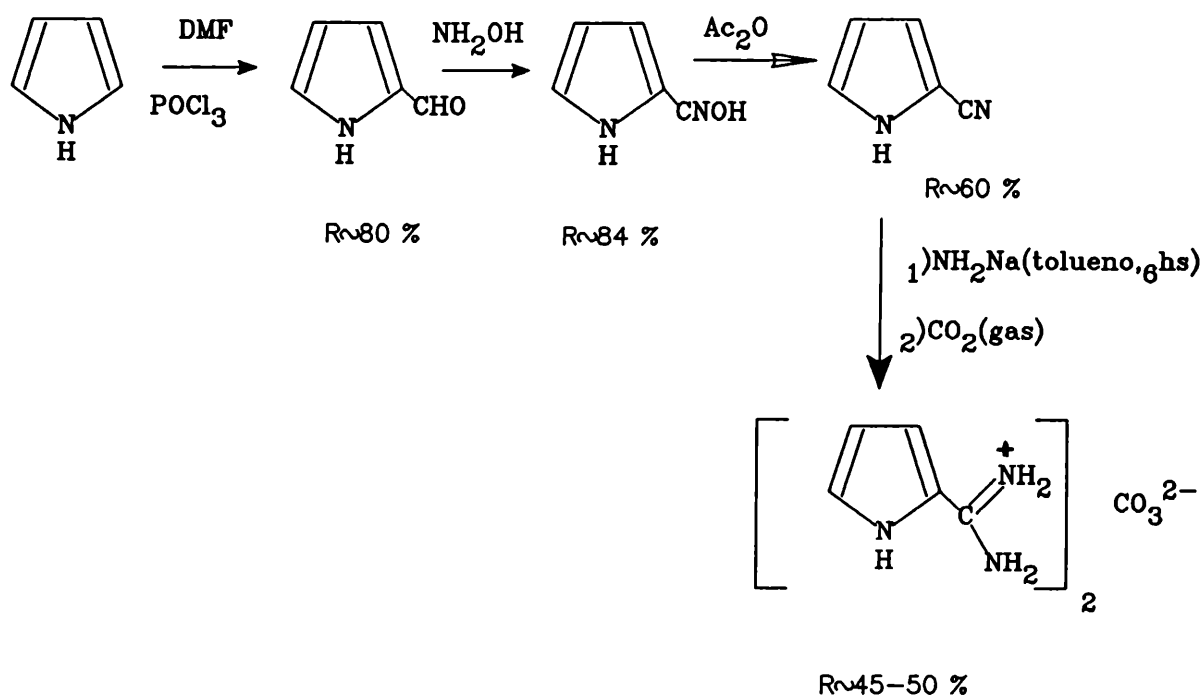
Tabla 17

Síntesis de 2-pirrolcarbamidina

La única referencia hallada en literatura para la síntesis de este compuesto, es la de una patente de la compañía alemana Nattermann del año 1986. La reacción que allí figura es la siguiente:



En el método desarrollado en este trabajo, se utilizó una secuencia sintética de intercambio de grupos funcionales, trabajando con reactivos simples y fundamentalmente, una rápida transformación del nitrilo en carbamidina, por reacción del primero con amiduro de sodio. Además, el producto final se obtuvo como carbonato, no descrito en literatura, como así tampoco los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN que obtuvimos, y cuyos espectros ya fueron presentados en este mismo capítulo. La secuencia sintética es la siguiente:



METODOS GENERALES

Es muy importante destacar las dificultades de tipo experimental que se presentan para el manejo de sustancias tan inestables como lo son, en general, los derivados monosustituídos de pirrol, y en especial los derivados halogenados. Las precauciones se hacen aun mayores al tener que hacer reaccionar alguno de estos derivados con complejos como el de Ni (0) que se utilizó en este trabajo, que es terriblemente sensible a la presencia de oxígeno y humedad en el medio de reacción. Por lo mencionado, las reacciones se realizan utilizando, en general, cantidades moderadas de sustancia y utilizando tapones septum de goma para uniones estándar 14/20 y jeringas de vidrio con perfecto cierre. En el capítulo 4 en la discusión de la parte experimental se describe cada caso en particular.

El pirrol utilizado (BDH) se secó sobre lentejas de NaOH, se destiló y se guardó en recipientes de vidrio opaco bajo atmósfera de nitrógeno. Se volvió a destilar antes de ser utilizado para cada reacción. Los solventes utilizados se llevaron a condiciones anhidras siguiendo las indicaciones de las referencias 262 y 263. Los puntos de fusión descriptos fueron determinados en un equipo Electrothermal; en ningún caso se hallan corregidos.

Los índices de refracción fueron determinados en un refractómetro de ABBE, termostatzado a la temperatura indicada.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se realizaron en CDCl_3 , de lo contrario se indica el solvente utilizado. Fueron obtenidos en los espectrómetros Varian XL-100 y Brucker ACE-200.

Los espectros IR fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin-Elmer 577.

Los análisis elementales se realizaron en el laboratorio de microanálisis del U.M.Y.M.F.O.R.- C.O.N.I.C.E.T.

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada utilizando placas de silicagel con indicador de fluorescencia. Para pirroles, en algunos casos, se utilizó también para revelar el reactivo de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído al 2% en HCl 6N).

La silicagel utilizada para cromatografía en columna fue Silicagel 60 (Merck), 230-400 Mesh.

PARTE EXPERIMENTAL

N-Metilpirrol

En un balón de dos bocas, con refrigerante y ampolla de compensación, se colocan a reflujo 80 ml de THF anhidro y 1,48 g (37,9 mmol) de potasio, con agitación vigorosa. A la suspensión de potasio se agregan gota a gota 2,55 g (38 mmol) de pirrol recién destilado en 20 ml de THF anhidro. Luego de calentar a reflujo durante 15 min., la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 12 hs..El rendimiento de la sal de potasio es virtualmente cuantitativo. Se obtuvieron 4 g. PF=200-205°C (d) (Lit.⁽²⁴⁶⁾ 205°C). A la sal se agregan de a gotas y con agitación 5 g (39,6 mmol) de SO₄Me₂, en 40 ml de THF anhidro. Luego de calentar a reflujo durante 2 hs., se filtra el SO₄MeK formado, se elimina el THF por evaporación a presión reducida, y se destila la mezcla. Se obtuvieron 1,2 g (56 %), de un líquido incoloro. P.eb.= 112-113°C (Lit.⁽²⁴⁶⁾ 112°C), $\eta_{D}^{20}=1,4877$ (Lit.⁽²⁴⁶⁾ 1,4875).
 IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1600, 1563 (ν_{N}), 1550 (ν_{CH}), 1514, 1423, 1387 (δ_{CH}), 1329 (ν_{CH}), 1280 (ν_{CN}), 1233, 1091 (δ_{CH}), 1062 (δ_{CH}), 1045 (δ_{CH}), 970 (δ_{CH}), 811, 718 (δ_{CH}) y 598 (δ_{CH}).
¹H-RMN, δ (ppm): 3,62 (s, 3H, N-Me); 6,11 (m, 2H; H-3 e H-4); 6,57 (m, 2H; H-2 e H-5).

Nota: para generar la sal de pirrol, se utilizó también HNa en DMF a 0°C, con similares resultados a los descritos arriba. Se optó por el otro método por las ventajas que ofrecía el THF con respecto a su eliminación y facilidad de purificación.

N-Bencilpirrol

En un balón de dos bocas, con refrigerante y ampolla de compensación, se colocan 120 ml de THF anhidro y 24,7 g (63,2 mmol) de potasio, y se procede de la manera antes descrita, agregando 4,25 g de pirrol recién destilado en 40 ml de THF anhidro. Se obtuvieron 6,68 g. PF=200-205°C (desc.)
 A la sal se agregan de a gotas y agitando, a reflujo, 8,06 g

(63,6 mmol) de cloruro de bencilo en 30 ml de THF anhidro. Se calienta la mezcla a reflujo durante una hora, y luego se realiza el aislamiento destilando por arrastre con vapor. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con éter (3 x 20 ml), se reúnen las fases etéreas, y se seca sobre SO_4Na_2 anhidro. Se evapora el solvente y se destila a presión reducida. Se obtuvieron 5 g (75 %), de un líquido incoloro. P.eb.=122-124°C a 11 mm (Lit.⁽²⁴⁷⁾ 138-139°C a 27 mm).

IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1510, 1450 (δ_{CH}), 1329 (ν_{CH}), 1290 (ν_{CN}), 1090 (δ_{CH}), 1070 (δ_{CH}), 1050 (δ_{CH}) y 718 (δ_{CH}).

N-Acetilpirrol

Se disuelven en un balón, 6,24 g (94,8 mmol) de imidazol en 9,37 g (91,8 mmol) de anhídrido acético, agitando a temperatura ambiente. Se elimina el ácido acético formado y el exceso de anhídrido acético, destilando a presión reducida. El rendimiento es cuantitativo. Se obtuvieron 10,1 g. PF=103.5-105°C (Lit.⁽²⁴⁸⁾ 103-105°C).

El N-acetilimidazol se calienta a reflujo durante 1 hora 30 min. con 6,15 g (91,8 mmol) de pirrol recién destilado. La mezcla final se destila a presión reducida. Se obtuvieron 9 g (90 %) de un líquido incoloro. P.eb.= 63-64°C a 11 mm. (Lit.⁽²⁴⁹⁾ 181-182°C).

IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1720 (ν_{CO}), 1550 (ν_{CH}), 1450 (δ_{CH}), 1390 (δ_{CH}), 1310 (ν_{CN}), 1140, 1100 (δ_{CH}), 923 (δ_{CH}) y 745 (δ_{CH}).

Cloruro de triisopropilsililo

Primera reacción

En un balón de dos bocas, con refrigerante y ampolla de compensación, agitación magnética y una corriente de nitrógeno seco, se prepara de la forma habitual 22,05 g (150 mmol) de i-PrMgBr, a partir de 18,5 g (150,6 mmol) de i-PrBr recién destilado, 3,6 g (150 mmol) de Mg, en 150 ml de THF. Se titula el compuesto de Grignard, obteniéndose N= 0,988.

En un balón de dos bocas con refrigerante y septum, se colocan 8,5 g (50 mmol) de SiCl_4 en 50 ml de THF. A través del septum,

vía jeringa, se comienza a agregar el compuesto de Grignard en pequeñas porciones y con agitación. La solución se torna amarillenta y luego con la agitación el color desaparece. Esto se repite en cada agregado hasta que a los 45 min., la solución se torna opalescente y se observa la aparición de un sólido blanco. Siempre con agitación, se agrega el compuesto de Grignard durante 2 hs.. A continuación, se agita a temperatura ambiente aproximadamente durante 6 hs., y luego 5 hs. a 40°C. Se filtra el insoluble de color blanco, resultando un líquido filtrado límpido de color amarillo. El sólido blanco se calienta a reflujo con hexano anhidro, se filtra, se elimina el hexano y no se obtiene residuo. Se elimina por destilación el THF de la reacción, y el líquido color amarillo intenso es sometido a una destilación a presión reducida. Luego de 4 hs. a 8 mm y una temperatura de baño de 95°C no hay destilación.

Segunda reacción

Se repite la reacción anterior, pero luego del agregado del compuesto de Grignard durante 2hs. 45 min., la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 12 hs.. Repitiendo las condiciones anteriores, tampoco se observó destilación.

Tercera reacción

Se procede en la forma habitual, pero luego del agregado del compuesto de Grignard, se añaden a temperatura ambiente 13,2 g (150 mmol) de 1,4-dioxano (precipitación de Schlenk), y se observa la formación inmediata de un sólido blanco, acompañada por reflujo de éter. Durante el agregado de los últimos 10 ml de 1,4- dioxano no se observa reflujo. Se calienta a reflujo y se agita la mezcla durante 10 hs. Se procede como en las preparaciones anteriores, obteniéndose un producto amarillo de aspecto siruposo que no destila.

Cuarta reacción

En este caso, se invierte el orden de agregado de los reactivos y una vez finalizado éste se calienta la mezcla a reflujo durante 20 hs.. El producto se recupera por tratamiento a reflujo del sólido blanco formado, con hexano anhidro. Una vez eliminado el

solvente, se destila a presión reducida. Se obtuvieron 0,53 g (5 %), de un líquido incoloro. P.eb.= 58-59°C a 8 mm (Lit.⁽²⁵⁰⁾ 59°C a 8 mm), $\eta = 1,4519$ (Lit.⁽²⁵⁰⁾ 1,4518).

$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm): 1,03-1,07 (m, 18H; CH_3); 1,26 (m, 3H; CH).

$^{13}\text{C-RMN}$, δ (ppm): 13,6 (CH_3); 17,2 (CH).

N-Triisopropilsililpirrol

En un balón de dos bocas, con refrigerante y agitación magnética, se colocan 0,10 g (2,5 mmol) de potasio, en 10 ml de THF anhidro, y se calienta a reflujo hasta obtener una suspensión del metal. A ella se agregan muy lentamente, 0,18 ml (2,5 mmol) de pirrol recién destilado en 5 ml de THF anhidro. Luego de calentar la mezcla 15 min a reflujo, se agita a temperatura ambiente durante 12 hs.. Luego a 0°C, se agregan 0,50 g (2,5 mmol) de cloruro de triisopropilsililo con vigorosa agitación. La mezcla se agita nuevamente 12 hs a temperatura ambiente. Se filtra el sólido remanente, se lava con THF, se elimina este último al vacío, y se destila a presión reducida. Se obtuvieron 0,51 g, (88 %), de un líquido incoloro. P.eb.= 80-81°C a 1,5 mm (Lit.⁽²⁵¹⁾ 78°C a 0,4 mm).

$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm): 6,78 (t, 2H; H-2 e H-5); 6,28 (t, 2H; H-3 e H-4).

Tris(trifenilfosfin) níquel

Método 1

En un tubo de reacción se colocan 2,38 g (10 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 2ml de agua y 5 ml de ácido acético glacial. Se agregan 5,25 g (20 mmol) de Ph_3P en 25 ml de ácido acético glacial y se calienta a reflujo con agitación magnética durante una hora. Los cristales verdes formados se dejan en contacto toda la noche con las aguas madres, que son de un color azul intenso. Se filtran, se lavan con ácido acético glacial y se secan en tambor hasta peso constante. Se obtuvieron 5,49 g (84 %).

En un tubo de reacción con agitación magnética y una corriente de nitrógeno seco, se colocan 5 g (7,6 mmol) de $\text{NiCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, 3 g de aleación Mn/Fe (Mn 79 %, Fe 16 %) finamente dividida, 4,5 g (17,2 mmol) de Ph_3P y 50 ml de metanol anhidro. La mezcla se agita bajo

nitrógeno toda la noche. El sólido remanente, se filtra y se disuelve en 60 ml de benceno a 50°C. Se filtra la solución caliente, y se agregan 120 ml de éter etílico. La solución se mantiene a -20°C durante toda la noche. Cristaliza un sólido rojo, se filtra, se lava con éter etílico frío, y se seca en Abderhalden durante 8 hs.. Se obtuvieron 0,97 g (15 %). PF= 122-124°C (Lit.⁽²⁵²⁾ 124-126°C).

Análisis calculado para Ni(Ph₃P): C 76,7 %, H 5,3 %, Ni 7,0 %, P 11,0 %

Encontrado: C 76,2 %, H 5,6 %, Ni 7,4 %, P 10,8 %.

Método 2

En un tubo de reacción con agitación magnética y una corriente de nitrógeno seco, se colocan 56 mg (0,43 mmol) de Cl₂Ni anhidro, 460 mg (1,76 mmol) de Ph₃P, 7 ml de acetonitrilo anhidro y se calienta a reflujo durante una hora. Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agregan 44 mg (6,73 mmol) de Zn. Se agita durante toda la noche bajo corriente de nitrógeno. Se forma un sólido de color marrón-rojizo. Se elimina el solvente y se seca durante 3 hs. en Abderhalden. Se obtuvieron 350 mg (70 %). PF=124-126°C (Lit.⁽²⁵²⁾ 124-126°C).

Análisis calculado para Ni(Ph₃P): C 76,7 %, H 5,3 %, Ni 7,0 %, P 11,0 %

Encontrado: C 77,4 %, H 5,3 %, Ni 6,5 %, P 10,8 %.

Ensayos del complejo de níquel con diversos haluros aromáticos

En todos los casos, se utilizó el complejo preparado según el método 2.

Procedimiento general

En un balón de dos bocas y bajo corriente de nitrógeno seco, se colocan el haluro correspondiente, el complejo de níquel y etanol anhidro. Esta mezcla se agita magnéticamente y se calienta a 60°C. Se agrega luego el CNNa, y se calienta con agitación durante 3 hs. a la temperatura antes indicada. Una vez finalizada la reacción, se particionan los productos de la misma entre agua-éter, se separa la fase etérea, se extrae la fase acuosa con

éter (3 x 20 ml), se reúnen los extractos, y se secan con SO_4Na_2 anhidro. Se elimina el solvente y se purifica el producto obtenido.

Reacción con bromobenceno

Se mezclaron 1,63 g (10,4 mmol) de bromobenceno, 350 mg (0,42 mmol) del complejo y 20 ml de etanol anhidro. Se lleva a las condiciones antes descritas y se agregan 510 mg (10,4 mmol) de CNa . Se purifica por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 0,94 g (88 %) de benzonitrilo. P.eb. = 70-72°C a 10 mm (Lit. ⁽²⁵³⁾ 69,1 a 10 mm).

^1H -RMN, δ (ppm): 7,41-7,65 (m, 5H aromáticos)

^{13}C -RMN, δ (ppm): 112,0 (C-1); 118,5 (CN); 128,8 (C-3 y C-5); 131,8 (C-2 y C-6); 132,5 (C-4).

Reacción con clorobenceno

Se mezclaron 1,17 g (10,4 mmol) de clorobenceno, 350 mg (0,42 mmol) del complejo de níquel y 20 ml de etanol anhidro. Se lleva a las condiciones antes descritas y se agregan 510 mg (10,4 mmol) de CNa . Se purifica por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 0,96 g (90 %) de benzonitrilo.

Los datos espectroscópicos y las propiedades físicas son idénticos a los anteriores.

Reacción con iodobenceno

Se mezclaron 2,12g (10,4 mmol) de iodobenceno, 350mg (0,42 mmol) del complejo de níquel y 20 ml de etanol anhidro. Se llevó a las condiciones antes descritas y se agregan 510mg (10,4 mmol) de CNa . Se purifica a través de una columna de SiO_2 (relación adsorbente/muestra: 35/1), utilizando hexano como solvente de elución. Se obtuvieron 0,7g (65 %) de benzonitrilo.

Los datos espectroscópicos y las propiedades físicas son idénticos a los anteriores.

N-Metil-2-cloropirrol

En un balón de una boca con agitación magnética, se colocan 5g (60 mmol) de N-metilpirrol y 20 ml de éter etílico. Se enfría a

0°C, y se agregan 8,5g (60 mmol) de Cl₂SO₂ en 20 ml de éter. Se agita por debajo de los 10°C durante 10 min., se agregan 70 ml de CO₃K₂ al 10 %, y la mezcla se destila por arrastre con vapor. El destilado se extrae cuidadosamente con éter etílico (3 x 10ml). Las fases etéreas combinadas se secan sobre SO₄Na₂ anhidro, se filtra y se destila a presión reducida. Se obtuvieron 5,34g (74 %). P.eb.=35-37°C a 15 mm (Lit.⁽²⁵⁴⁾ 30-32 a 10 mm).
¹H-RMN, δ(ppm): 3,53 (s, 3H; N-Me); 5,90 y 5,92 (m, 2H; H-3 e H-4); 6,40 (q, 1H; J=2,5 y 3,0 Hz; H-5).

Acido N-metil-2-pirrolcarboxílico

En un balón de dos bocas, con refrigerante y agitación magnética, y corriente de nitrógeno seco, se colocan 1,2 g (10,4 mmol) de N-metil-2-cloropirrol, 350 mg (0,42 mmol) del complejo de níquel, 50 mg de KOH y 30 ml de etanol anhidro. La mezcla se agita y se calienta a 78°C durante 3 hs. La mezcla de reacción se particiona entre agua y éter, se separa la fase etérea, y se seca sobre SO₄Na₂ anhidro. Se elimina el solvente al vacío, y la mezcla se purifica a través de una columna de SiO₂ (relación adsorbente/muestra: 35/1), usando sucesivamente los siguientes eluyentes: hexano, acetato de etilo y metanol.

El extracto de acetato de etilo poseía 1,04 g (80 %) de ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico. PF= 135-137°C (Lit.⁽²⁵⁵⁾ 135°C).

IR (KBr) ν_{máx}(cm⁻¹): 3080, 2950 (ν_{CH}), 2900 (ν_{OH}), 1710 (ν_{CO}), 1575, 1470, 1430 (ν_{C=C}), 1140 (ν_{CN}) y 720 (δ_{CH}).

¹H-RMN, δ(ppm): 3,92 (s, 3H; N-Me); 6,07 (m, 1H; H-4); 6,84 (m, 2H; H-3 e H-5); 10,80 (s ancho, 1H; COOH).

Pirril litio

En un balón de tres bocas con refrigerante, ampolla compensada y agitación mecánica, se colocan 9,3 g (1330 mmol) de litio (cortado en pequeños trozos) y 200 ml de éter anhidro. Agitando se agregan gota a gota 106 g (660 mmol) de bromobenceno, disueltos en 130 ml de éter anhidro. Una vez agregado todo el bromobenceno, se continúa la agitación durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla se coloca entonces en un baño de

hielo, y se agregan 33,5 g (500 mmol) de pirrol durante el curso de 1 hora y 30 min.: Esta solución etérea se utiliza inmediatamente para la preparación de la 3-cloropiridina.

3-Cloropiridina

A la solución de pirrillitio preparada anteriormente, se agregan con vigorosa agitación, 80 g (660 mmol) de cloroformo en 200 ml de éter anhidro. Se continúa la agitación durante 12 hs., observándose un cambio de color en la solución desde un marrón claro al negro. El contenido del balón se trasvasa a otro de dos bocas, que contiene 50 g de HCl concentrado en 200 ml de H₂O y se destila por arrastre con vapor. A continuación, se cambia el colector, se agregan al balón de destilación 50 g de NaOH en 50 ml de H₂O y se vuelve a destilar por arrastre con vapor. Se extrae el destilado con éter (5 x 50 ml), se seca con SO₄Mg anhidro, se elimina el éter a presión reducida y se destila fraccionadamente. Se obtuvieron 2,7 g (9,5 %), de un líquido incoloro. P.eb. = 145-147°C (Lit.⁽²⁵⁶⁾ 146-149°C).

¹H-RMN, δ(ppm): 7,25 (dd, 1H; J_{4,5} = 8,5 Hz; J_{5,6} = 4,4 Hz; H-5); 7,68 (dq, 1H; J_{4,5} = 8,5 Hz; J_{2,4} = 2,4 Hz; J_{4,6} = 1,3 Hz; H-4); 8,50 (dd, 1H; J_{4,6} = 1,3 Hz; J_{5,6} = 4,4 Hz; H-6); 8,59 (d, 1H; J_{2,4} = 2,4 Hz; H-2).

¹³C-RMN, δ(ppm): 124,3 (C-5); 133,0 (C-3); 135,8 (C-4); 147,5 (C-6); 148,9 (C-2).

2-Clorotiofeno

En un balón de dos bocas, con refrigerante y agitación magnética, conteniendo 4,21 g (50 mmol) de tiofeno, se agregan durante 1 hora y 30 min. 6,80 g (50 mmol) de SO₂Cl₂. A continuación se calienta a reflujo durante una hora, y se destila a presión reducida. Se obtuvieron 2,25 g (38 %). P.eb. = 130-131°C (Lit.⁽²⁵⁷⁾ 127-129°C a 742 mm).

¹H-RMN, δ(ppm): 6,88 (dd, 1H; J_{3,4} = 3,8 Hz; J_{3,5} = 1,3 Hz; H-3); 7,05 (dd, 1H; J_{3,4} = 3,8 Hz; J_{4,5} = 2,4 Hz; H-4); 7,26 (dd, 1H; J_{3,5} = 1,3 Hz; J_{4,5} = 2,4 Hz; H-5).

¹³C-RMN, δ(ppm): 110,1 (C-2); 122,8 (C-5); 126,7 (C-4); 130,0 (C-3).

Reacción del complejo de níquel con 2-cloropiridina, 3-cloropiridina, 2-clorotiofeno y 3-cloroquinoleína

Procedimiento general

En un balón de dos bocas, con refrigerante, agitación magnética y corriente de nitrógeno seco, se colocan 10,4 mmol del haluro correspondiente, 350 mg (0,42 mmol) del complejo de níquel, 50 mg de KOH y 30 ml de etanol anhidro. La mezcla se calienta y agita a 78°C. Se agregan 513 mg (10,4 mmol) de CNNa y se agita a 78°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se particiona entre agua y éter, se separa la fase etérea, se seca sobre SO_4Na_2 anhidro y se purifica por cromatografía en columna de SiO_2 (relación adsorbente/muestra: 20/1). Eluyendo con hexano se recupera la totalidad del sustrato de partida, en todos los casos. No hay reacción.

Acetato de paladio

En un balón de una boca con refrigerante, se colocan 1 g (9,4 mmol) de esponja de paladio, 25 ml de ácido acético glacial y 0,6 ml de HNO_3 concentrado. La mezcla se calienta ligeramente a reflujo hasta que no se desprendan más humos marrones. No se observaron residuos de paladio. Por ello, y para prevenir la formación del $\text{PdNO}_2\cdot\text{OAc}$ se agrega una pequeña cantidad del metal y se vuelve a calentar a reflujo. Finalmente, la solución amarronada se filtra en caliente y se deja enfriar a temperatura ambiente. Cristaliza un sólido marrón-anaranjado. Se filtra y se seca en vacío durante 1 hora. Se obtuvieron 1,99 g (94 %). PF= 204-205°C (d) (Lit. ⁽²⁵⁸⁾205°C (d)).

Ensayos del acetato de paladio con diversos haluros aromáticos

Procedimiento general

En un balón con refrigerante y agitación magnética, se colocan el CNK, el haluro correspondiente y el complejo de paladio (estos dos en una relación molar variable). Finalmente, se agrega el solvente elegido. El sistema, en condiciones anhidras se purga con nitrógeno seco bajo vigorosa agitación. Se lleva a la

temperatura elegida y se procede a agitar. Una vez concluida la reacción se lleva la mezcla a temperatura ambiente, y se agrega solución acuosa de ClNa al 20 %. Los productos orgánicos se extraen con éter y se secan sobre SO_4Na_2 anhidro. Se elimina el éter y se purifica por cromatografía en columna de SiO_2 , eluyendo con hexano, o por destilación a presión reducida.

Los datos espectroscópicos y las propiedades físicas coinciden con los descriptos para los ensayos del complejo de níquel.

Reacción con iodobenceno

Reacción 1

Se mezclaron 1,02 g (5 mmol) de iodobenceno, 11,2 mg (0,05 mmol) de acetato de paladio, 455 mg (7 mmol) de CNK y 30 ml de HMPT. Se agitó y calentó a 100°C durante 4 horas y media. Se obtuvieron 0,48 g (94 %), de benzonitrilo.

Reacción 2

Se mezclaron 1,02 g (5 mmol) de iodobenceno, 22,4 mg (0,1 mmol) de acetato de paladio, 0,65 g (10 mmol) de CNK y 50 ml de DMF. Se agitó y calentó a 140°C durante 20 min.. Se obtuvieron 0,41 g (80 %) de benzonitrilo.

Reacción 3

Se mezclaron 1,02 g (5 mmol) de iodobenceno, 17,2 mg (0,077 mmol) de acetato de paladio, 0,67 g (10,3 mmol) de CNK, una pequeña cantidad de KOH (~ 0,5mg), 0,075 g (0,45 mmol) de IK y 30 ml de HMPT. Se agitó y calentó a 60°C durante 9 hs.. Se obtuvieron 0,50 g (97 %) de benzonitrilo.

Reacción 4

Se mezclaron 1,02 g (5 mmol) de iodobenceno, 22,4 mg de acetato de paladio, 0,65 g (10 mmol) de CNK, 50 ml de DMF y 5 μl de H_2O . Se agitó y calentó a 140°C durante 1 hora. No hubo reacción.

Reacción con bromobenceno

Reacción 1

Se mezclaron 0,785 g (5 mmol) de bromobenceno, 24,4 mg (0,1 mmol) de acetato de paladio, 0,65 g (10 mmol) de CNK y 50 ml de DMF. Se agitó y calentó a 153°C durante 11 horas 30 min..Se obtuvieron 0,40 g (78 %) de benzonitrilo.

Reacción 2

Se mezclaron 0,785 g (5 mmol) de bromobenceno, 0,172 g (0,77 mmol) de acetato de paladio, 0,5 g (7,7 mmol) de CNK, 0,40 g (1,54 mmol) de Ph₃P, 0,057 g (0,77 mmol) de Ca(OH)₂ y 20 ml de DMF. Se agitó y calentó a 100°C durante 20 min.. Se obtuvieron 0,46 g (90 %) de benzonitrilo.

Reacción con clorobenceno

Se mezclaron 0,56 g (5 mmol) de clorobenceno, 17,2 mg (0,077 mmol) de acetato de paladio, 0,67 g (10,3 mmol) de CNK, una pequeña cantidad de KOH (~ 0,5 mg), 75 mg (0,45 mmol) de IK y 30 ml de HMPT. Se agitó y calentó a 90°C durante 1 hora 30 min.. Se obtuvieron 10 mg (2 %) de benzonitrilo.

2-Bromo-N-metilpirrol

En un balón de una boca, con agitación magnética, se colocan 0,41 g (5 mmol) de N-metilpirrol en 20 ml de THF anhidro y se colocan en un baño a -78°C. Una vez que el sistema adquiere la temperatura adecuada se agregan 0,89 g (5 mmol) de NBS. Cuando se disuelve totalmente la NBS la mezcla se retira del baño refrigerante y se agita durante 15 min.. Se obtiene una solución incolora. Se coloca la misma a -10°C durante 2 hs.. Luego se agrega 1 g de sulfito de sodio y se elimina el solvente en vacío, a temperatura ambiente. Debido a la inestabilidad del producto se lo utiliza inmediatamente para la siguiente reacción.

¹H-RMN, δ(ppm): 3,63 (s, 3H; N-Me); 5,97 (m, 1H; H-3); 6,11 (m, 1H; H-4); 6,55 (m, 1H; H-5).

Acido N-metil-2-pirrolcarboxílico

Al balón de la reacción anterior se adosa un refrigerante, y a los 0,73 g (4,55 mmol) del derivado bromado se agregan 15 mg (0,07 mmol) de acetato de paladio, 50 mg de KOH, 0,604 g (9,3 mmol) de CNK, 0,075 g (0,45 mmol) de IK y 30 ml de etanol anhidro. La mezcla se calienta a 80°C durante 3 hs.. Se agregan 10 ml de solución acuosa al 20 % de ClNa, y los productos orgánicos se extraen con éter etílico (3 x 10 ml). Se separa la fase etérea, se seca sobre SO₄Na₂ anhidro y se evapora el solvente. La mezcla se purifica por cromatografía en columna de SiO₂, eluyendo con hexano, acetato de etilo y metanol sucesivamente. Se obtuvieron 0,39 g (70 %). PF= 135-137°C (Lit. ⁽²⁵⁵⁾ 135°C).

Los datos espectroscópicos son exactamente los mismos que los obtenidos para el caso de la reacción con el complejo de níquel.

3-Iodoindol

En un balón de una boca con vigorosa agitación magnética, se mezclan una solución de 2,93 g (25 mmol) de indol, 1 g (25 mmol) de NaOH y 100 ml de metanol, con 26 ml de una solución acuosa de I₂/IK que contiene 6,35 (0,05 mmol) de I₂. Esta última se agrega lo más rápidamente posible tratando que el sistema no desarrolle calor. Una vez finalizado el agregado se agita durante 15 min. a temperatura ambiente. Se agrega agua y se observa la formación inmediata de un precipitado blancuzco. Se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a temperatura ambiente. Debido a la inestabilidad del producto se usa directamente sin purificar. Se obtuvieron 5,5 g (90 %). PF= 70-71°C (Lit. ⁽²⁵⁹⁾ 72°C).

Ensayos de reacción de 3-Iodoindol con acetato de paladio

Se procedió de la misma manera que para el derivado bromado de pirrol, utilizando las condiciones que figuran en la tabla siguiente:

Temp. de reacc. ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo de reacc. (hs.)	Relación molar Iodoindol/Pd
60	3	100
60	1,5	65
60	0,2	40
40	3	100
40	1,5	65
40	0,2	40
20	3	100
20	1,5	65
20	0,2	40

Tabla 18

Trabajando a 60°C y 40°C se produce la descomposición total del reactivo de partida. A 20°C , sólo en los casos de menor tiempo de reacción se logra recuperar parte del mismo.

2-Pirrolcarboxaldehído

En un balón de tres bocas con refrigerante, ampolla compensada y agitación magnética, se colocan 11,4 g (153,2 mmol) de DMF. Se coloca el balón en un baño de hielo y se mantiene la temperatura interna entre 10 y 20°C mientras se agregan 23,5 (153,2 mmol) de POCl_3 , gota a gota durante 15 min.. Se produce una reacción exotérmica al formarse el complejo DMF- POCl_3 . Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita 15 min.. Se agregan 35 ml de 1,2-dicloroetano durante 1 hora. Una vez finalizado el agregado, se reemplaza el baño de hielo por un baño de vaselina, y se calienta a reflujo durante 15 min.. Se debe conectar el sistema a una trampa para gases, pues se forma una gran cantidad de cloruro de hidrógeno. La mezcla se enfría a $25-30^{\circ}\text{C}$, y se agrega con mucho cuidado al principio y lo más rápidamente al final una solución de 104,2 g (764 mmol) de $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 140 ml de H_2O . La mezcla se vuelve a calentar a reflujo durante 15 min.. Una vez

a temperatura ambiente se transfiere el contenido del balón a una ampolla de decantación, y se separa la fase de 1,2-dicloroetano. La fase acuosa se extrae con éter etílico (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con solución saturada de CO_3Na_2 (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre CO_3Na_2 anhidro y los solventes se destilan. El líquido remanente se destila a presión reducida. Se obtuvieron de producto crudo 12,46 g (90 %). P.eb.= 76-78°C a 2 mm. Cristaliza como un sólido blanco. Se recrystaliza usando éter de petróleo (P.eb.= 40-60°C), obteniéndose 10,6 g (78 % de rendimiento total). PF= 44-45°C (Lit.⁽²⁶⁰⁾ 44-45°C).

^1H -RMN, δ (ppm): 6,34 (dd, 1H; $J_{3,4} = 3,8\text{Hz}$, $J_{4,5} = 2,4\text{Hz}$; H-4); 7,02 (dd, 1H; $J_{3,4} = 3,8\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1,3\text{Hz}$; H-3); 7,19 (dd, 1H; $J_{3,5} = 1,3\text{Hz}$, $J_{4,5} = 2,4\text{Hz}$; H-5); 9,50 (s, 1H; CHO); 10,99 (s ancho, 1H; NH).

^{13}C -RMN, δ (ppm): 111,2 (C-4); 122,3 (C-3); 127,4 (C-5); 132,7 (C-2); 179,5 (CHO).

2-Pirrolaldoxima

En un erlenmeyer con agitación magnética se mezclan, una solución de 7,5 g (108 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 15 g (110 mmol) de $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 30 ml de H_2O con 9 g (95 mmol) de 2-pirrolaldehído. Se agita durante 5 min. y se deja en refrigerador durante toda la noche. Se forma un sólido blanco que se recrystaliza de benceno. Se obtuvieron 9,2 g (84 %). PF= 164-165°C (Lit.⁽²⁶¹⁾ 165-166°C).

2-Pirrolcarbonitrilo

En un balón de una boca con refrigerante, se calientan a reflujo durante 20 min. 9,2 g (76,6 mmol) de 2-pirrolaldoxima con 30 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se deja enfriar y se vuelca sobre 200 ml de H_2O fría. Se extrae con éter etílico (3 x 20 ml) y se seca sobre SO_4Na_2 anhidro. Se elimina el éter por evaporación al vacío, y se destila a presión reducida. Se obtuvieron 4,39 g (57 %). P.eb.= 89-90°C a 1,5 mm (Lit.⁽²⁶¹⁾ 89-90°C a 1,5 mm).

IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3410 (ν_{NH}); 2200 (ν_{CN}).

2-Pirrolcarbamidina

En un balón de una boca con refrigerante, se colocan 4,2 g (45,6 mmol) de 2-pirrolcarbonitrilo, 3,56 g (91,2 mmol) de NH_2Na finamente dividida y 40 ml de tolueno. Se calienta a reflujo durante 6 hs. Se desprende una pequeña cantidad de NH_3 . La mezcla se coloca luego en baño de hielo y con vigorosa agitación se agregan lentamente 50 ml de H_2O , observándose abundante desprendimiento de NH_3 . A la mezcla se agregan 10 ml de HCl concentrado y los productos neutros se extraen con éter etílico (3 x 10 ml). A la solución acuosa ácida, se le agregan 10 ml de solución de NaOH al 50 %. Las bases se extraen con éter etílico (3 x 10 ml), se seca con KOH , y se satura de CO_2 gaseoso. Se obtienen cristales blancos en forma de aguja. Se filtra y se seca en tambor de vacío a 40°C . Se obtuvieron 0,4 g (47 %) en la forma de carbonato de 2-pirrolcarbamidina. PF= $165-167^\circ\text{C}$.

^1H -RMN, δ (ppm), ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): 6,14 (dd, 1H; $J_{3,4} = 3,7\text{Hz}$, $J_{4,5} = 2,4\text{Hz}$; H-4); 6,87 (dd, 1H; $J_{3,4} = 3,7\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1,5\text{Hz}$; H-3); 6,99 (dd, 1H; $J_{4,5} = 2,4\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1,5\text{Hz}$; H-5). No se ven las señales de NH por haberse intercambiado el H por D con D_2O .

^{13}C -RMN, δ (ppm), (DMSO-d_6): 109,9 (C-4); 113,0 (C-3); 123,6 (C-2) 125,5 (C-5); 157,1 ($\text{CO}_3^{=}$); 160,9 (C amidínico).

CONCLUSIONES

Basándonos en los objetivos fijados al comenzar este trabajo, durante el mismo desarrollamos nuevos métodos sintéticos para pirroles sustituidos que presentan interés farmacológico. Teniendo en cuenta la descripción realizada en el capítulo 4 y evaluando la información resumida en la tabla 15, se puede concluir que los dos métodos desarrollados en este trabajo para la obtención del ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico presentan las siguientes ventajas con respecto a los descriptos hasta ahora:

- i) rendimiento: se obtienen los mayores
- ii) condiciones de reacción: se trabaja a temperaturas moderadas y con buenos tiempos de reacción
- iii) facilidad de aislamiento y purificación del producto obtenido

Encontramos que el método que parte del N-metil-2-tricloroacetilpirrol es también muy conveniente, pero presenta la desventaja de tener que trabajar con cloruro de tricloroacetilo que es altamente tóxico.

El desarrollo de éstos métodos cobra una importancia adicional, teniendo en cuenta que el producto obtenido se utiliza como materia prima para la síntesis de antibióticos que son ampliamente utilizados en la actualidad.

Para el caso de la 2-pirrolcarbamidina, encontramos que aparte de ser una molécula prácticamente no estudiada, presenta un interés muy grande desde el punto de vista de su actividad farmacobiológica, teniendo en cuenta los múltiples usos terapéuticos de las amidinas descriptos en el capítulo 2 y que los antibióticos para los cuales se utiliza como materia prima el ácido N-metil-2-pirrolcarboxílico, poseen este grupo como principio activo. Con el fin de realizar estudios en este campo, desarrollamos en este trabajo de tesis un método conveniente para su síntesis en el laboratorio. Si bien el número de pasos es mayor con respecto a la ruta sintética presentada en la patente,

sabemos por experiencia que es bastante complejo reproducir los métodos descritos de esta manera. La ventaja fundamental que presenta nuestro método es la simplicidad y rapidez para transformar el grupo ciano en grupo amidina. El rendimiento de la reacción es aceptable, más teniendo en cuenta que en la patente el mismo no figura.

James G. Kell

James G. Kell

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gossauer A., "Die Chemie der Pyrrole", Springer-Verlag, Berlin, 18, (1974).
- (2) Idem, 11
- (3) Simonetta M., J. Chim. Phys., 49, 68, (1952).
- (4) Idem (1), 21.
- (5) Eisner U. y Grove P., J. Chem. Soc., 922, (1958).
- (6) Scott A., "Interpretation of the Ultra-Violet Spectra of Natural Products", Pergamon Press, Oxford, (1964).
- (7) Abraham R., Bullock E. y Mitra S., Can. J. Chem., 37, 1859, (1959).
- (8) Jones A. y Moritz A., Spectrochim. Acta, 21, 295, (1965).
Jones A. y Guy W., Austral. J. Chem., 19, 107, (1966).
- (9) Idem (1), 60-77.
- (10) Elvidge J. y Jackman L., J. Chem. Soc., 859, (1961).
Elvidge J., Chem. Comm., 160, (1965).
- (11) Jones A., Spotswood L. y Chenychit P., Tetrahedron, 23, 4469, (1967).
- (12) Abraham R. y Bernstein H., Can. J. Chem., 39, 905, (1971).
- (13) Gronowitz S., Hörnfeldt B., Gestblom B. y Hoffman R., Arkiv. Kemi., 18, 133, (1961).
- (14) Moritz A. y Katekar G., Austral. J. Chem., 22, 1199, (1969);
Tori K. y Nakagawa T., J. Phys. Chem., 68, 3163, (1964);
Goldstein J. y Reddy G., J. Phys. Chem., 36, 2644, (1962);
Page T., Alger T. y Grant D., J. Amer. Chem. Soc., 87, 533 (1965).
- (15) Elguero J., Marzin C y Roberts J., J. Org. Chem., 39, 357, (1974).
- (16) Abraham R., Lapper R. y Smith K., J. Chem. Soc. Perkin II, 1004, (1974);
Lippmoa E. y colab., Org. Magn. Res., 4, 153, 1972; 4, 19 (1972).
- (17) Pugmire R. y Grant D., J. Amer. Chem. Soc., 90, 4232, (1968).
- (18) Budzikiewicz H., Djerassi C. y Williams D., "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco, 596, (1967).
- (19) Yagil G., Tetrahedron, 23, 2855, (1967).

- (20) Reinecke M., Johnson H. Jr. y Sebastian J., J. Amer. Chem. Soc., 85, 2859, (1963).
- (21) Seel F. y Sperbe V., J. Organomet. Chem., 14, 405, (1968).
- (22) Marino G., Adv. Heterocyclic Chem., 13, 235, (1971).
- (23) Albert A., "Heterocyclic Chemistry", University of London, London, (1959).
- (24) Abraham R. y Bernstein H., Can. J. Chem., 37, 1056, (1969).
- (25) Bean G., Chem Comm., 421, (1971).
- (26) Chiang Y. y Whipple E., J. Amer. Chem. Soc., 85, 2763, (1963).
- (27) Pieroni A. y Moggi A., Gazzetta, 53, 126, (1923).
- (28) Potts H. y Smith G., J. Chem. Soc., 4018, (1957).
- (29) Smith G., Adv. Heterocyclic Chem., 2, 287, (1963).
- (30) Cooksey A., Morgan K. y Morrey D., Tetrahedron, 26, 5101, (1970).
- (31) Wong J. y Ritchie M., Chem. Comm., 142, (1970).
- (32) Clementi S. y Marino G., Tetrahedron, 25, 4599, (1969).
- (33) Fischer H. y Zerweck W., Chem. Ber., 55, 1942, (1922).
- (34) Clezy P., Fookes C. y Liepa A., Austral. J. Chem., 25, 1979, (1972).
- (35) Anthony W., J. Org. Chem., 25, 2049, (1960);
Burbridge P., Collier G., Jackson A. y Kenner G., J. Chem. Soc. (B), 930, (1967).
- (36) Rothmund P., J. Amer. Chem. Soc., 58, 625, (1936).
- (37) Corwin A., Chivers A. y Stone C., J. Org. Chem., 29, 3702, (1964).
- (38) Treibs A. y Michl K., Annalen, 589, 163, (1954).
Carelli V., Cardellini M. y Marlachi F., Ann. Chim. (Roma), 53, 309, (1963).
- (39) Gregorovitch B., Liang K., Clugston D y Mac Donald S., Canad. J. Chem., 46, 3291, (1968);
Stoll M., Elder G., Games D., Millington D. y Jackson A., Biochem. J., 131, 429, (1973).
- (40) Treibs A. y Fritz G., Annalen, 611, 162, (1958).
- (41) Rees C. y Smith C., Adv. Heterocyclic Chem., 3, 57 (1964).
- (42) Hine J. y Van der Veen J., J. Amer. Chem. Soc., 81, 6446, (1959).
- (43) Gambacorta A., Nicoletti R. y Forcellese M., Tetrahedron,

- 27, 985, (1971).
- (44) Badger G., Elix J. y Lewis G., Austral. J. Chem., 20, 1777, (1967).
- (45) Haffner K. y Kaiser W., Tetrahedron Letters, 2185, (1964).
- (46) Acheson R. y Vernon J., J. Chem. Soc., 457, (1961); 1008, (1963).
- (47) Barlow M., Haszeldine R. y Hubbard R., J. Chem. Soc. (C), 90, (1971).
- (48) Turro N., Edelson S., Williams J., Darling T. y Hammond W., J. Amer. Chem. Soc., 91, 2283, (1969).
- (49) Gritter R y Chriss R., J. Org. Chem., 29, 1163, (1964).
- (50) Bender C. y Bonnett R., J. Chem. Soc. (C), 3036, (1968); Bonnett R. y White J., J. Chem. Soc., 1648, (1963).
- (51) Hudson C. y Robertson A., Tetrahedron Letters, 4015, (1967).
- (52) Wibaut J., Konink. Ned. Akad. Wetenschap. Proc. Ser. B, 68, 117, (1965); Chem. Abs., 63, 11306, (1965).
- (53) Pratesi P., Gazzetta, 67, 188, 199, (1937).
- (54) Gardini G. y Bocchi V., Gazzetta, 102, 91 (1972).
- (55) Chierici L. y Gardini G., Tetrahedron, 22, 53, (1966).
- (56) Bocchi V., Chierici L. y Gardini G., Tetrahedron, 23, 737, (1967).
- (57) Atkinson J., Atkinson R. y Johnson A., J. Chem. Soc., 5999, (1964).
- (58) Nabih I. y Helmy E., J. Pharm. Soc., 56, 649, (1967).
- (59) Plancher G. y Ravenna C., Atti. Acad. Lincei., 14 I, 214, (1905).
- (60) De Mayo P. y Reid S., Chem. and Ind. (London), 1576, (1962).
- (61) Lightner D., Bisacchi G. y Norris R., J. Amer. Chem. Soc., 98, 802, (1976).
- (62) Dufraisse Ch., Rio G. y Raujou A., Compt. Rend. (C), 265, 310, (1967).
- (63) Wasserman H. y Liberles A., J. Amer. Chem. Soc., 82, 2086, (1960).
- Wasserman H. y Miller A., Chem. Comm., 199, (1969).
- (64) Fischer H., Org. Synth., 15, 17, (1935); 17, 96, (1937).
- (65) Fisher H. y Fink E., Z. Physiol. Chem., 280, 123, (1944); 152, 283, (1948).

- (66) Crook P., Jackson A. y Kenner G., Annalen, 748, 26, (1971).
Clezy P. y Nichol A., Austral. J. Chem., 18, 1977, (1965).
Roomi M. y Mac Donald S., Canad. J. Chem., 48, 1689, (1970).
- (67) Kleinspehn G., J. Amer. Chem. Soc., 77, 1546, (1955).
- (68) Bullock E., Johnson A., Markham E. y Shaw K., J. Chem. Soc.,
1430, (1958).
- (69) Kleinspehn G. y Corwin A., J. Org. Chem., 25, 1048, (1960).
- (70) Johnson A., Markham E., Price R. y Shaw K., J. Chem. Soc.,
4254, (1958).
- (71) Plieninger H., Hess P. y Ruppert J., Chem. Ber., 101, 240,
(1968).
- (72) Treibs A. y Ohorodnik A., Annalen, 611, 139, 149, (1958).
- (73) Plieninger H. y Husseini H., Synthesis, 587, (1970).
- (74) Hantzsch A., Chem. Ber., 23, 1474, (1890).
- (75) Feist F., Widmer B. y Dubusc R., Chem. Ber., 35, 1545,
(1902);
Benary E., Chem. Ber., 44, 493, (1911).
- (76) Karschun G., Chem. Ber., 37, 2183, 2196, (1904).
- (77) Broadbent H., Burham W., Olsen R. y Scheeley R.,
J. Heterocyclic Chem., 5, 757, (1968).
- (78) Keller-Schierlein W., Mihailovic M. y Prelog V., Helv. Chim.
Acta, 41, 220, (1958).
- (79) Gotthardt H., Huisgen R. y Bayer H., J. Amer. Chem. Soc.,
92, 4340, (1970).
- (80) Piloty O., Chem. Ber., 43, 489, (1910);
Robinson G. y Robinson R., J. Chem. Soc., 113, 639, (1918).
- (81) Jurjew Ju., Zh. obshchei Khim., 8, 1934, (1938).
- (82) Dimroth K. y Pintschorino V., Annalen, 639, 102, (1961).
Friedman M., J. Org. Chem., 30, 859, (1965).
- (83) Terry W., Jackson A., Kenner G. y Kornis G., J. Chem. Soc.,
4389, (1965).
- (84) Mac Donald D. y Mac Donald S., Canad. J. Chem., 33, 573,
(1955).
- (85) Chu E. y Chu T., J. Org. Chem., 19, 266, (1954).
- (86) Corwin A. y Kleinspehn G., J. Amer. Chem. Soc., 75, 2098,
(1953); 76, 6541, (1954).
- (87) Grob C. y Ankli A., Helv. Chim. Acta, 32, 2010, 2023,
(1949).

- (88) Plieninger H. y Decker M., Annalen, 598, 198, (1956).
- (89) Pesson M., Humbert D., Dursin M. y Tecker H., Compt. Rend. (C), 272, 478, (1971).
- (90) Plieninger H., Bauer H., Katritzky A. y Lerch U., Annalen, 654, 165, (1962).
- (91) Plieninger H., Bauer H., Bühler W., Kurze J. y Lerch U., Annalen, 680, 69, (1964).
- (92) Chong R. y Clezy P., Austral. J. Chem., 20, 935, (1967).
- (93) Bauer H., Annalen, 736, 1, (1970).
- (94) Ramasseul R. y Rassat A., Bull. Soc. Chim. France, 4330, (1970).
- (95) Spiro V. y Fabra I., Ann. Chim. (Roma), 50, 1635, (1960).
- (96) Jackson A. y Smith K., "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, Wiley, New York, 143, (1974).
- (97) Smith K. (ed.), "Porphyrins and Metalloporphyrins", Elsevier, Amsterdam (1975).
- (98) Farnier M., Soth S. y Fournari P., Canad. J. Chem., 54, 1083, (1976).
- (99) Rapoport H. y Castagnoli G., J. Amer. Chem. Soc., 84, 2178, (1962);
Rapoport H. y Bordmer J., J. Org. Chem., 29, 2727, (1964).
- (100) Grigg R., Johnson A. y Wasley J., J. Chem. Soc., 359, (1963);
Grigg R. y Johnson A., J. Chem. Soc., 3315, (1964);
Johnson A. y Leng J., J. Chem. Soc., 1460, (1965).
- (101) Fischer H. y Orth H., "Die Chemie des Pyrrols", vol I, Akademische Verlag, Leipzig, (1934).
- (102) Johnson A., Kay I., Markham E., Price R. y Shaw K., J. Chem. Soc., 3416, (1959).
- (103) Ellis J., Jackson A., Jain A. y Kenner G., J. Chem. Soc., 1935, (1964).
- (104) Jackson A., Kenner G. y Warburton D., J. Chem. Soc., 1328, (1965).
- (105) Valasinas A., Levy E. y Frydman B., J. Org. Chem., 39, 2872, (1974);
Valasinas A. y Frydman B., J. Org. Chem., 41, 2991, (1976).
- (106) Fischer H., Baumann E. y Riedl H., Annalen, 475, 205, (1929).

- (107) Jackson A., Kenner G. y Wass J., J. Chem. Soc. Perkin I, 1475, (1972).
- (108) Corwin A. y Doak K., J. Amer. Chem. Soc., 77, 464, (1955).
- (109) Ballantine J., Jackson A., Kenner G. y Mc Gillivray G., Tetrahedron Suppl. N^o7, 241, (1966).
- (110) Westall R., Nature, 170, 614, (1952).
- (111) Cookson G. y Rimington C., Biochem. J., 57, 476, (1954).
- (112) Frydman B., Reil S., Despuy M. y Rapoport H., J. Amer. Chem. Soc., 91, 2338, (1969); 92, 1810, (1970).
- (113) Jones M., Froussious C y Evans D., Chem. Comm., 472, (1976).
- (114) Mauzerall D., J. Amer. Chem. Soc., 82, 2601, 2605, (1960).
- (115) Birch A., Hodge P., Richards r., Takeda R. y Watson T., J. Chem. Soc., 2461, (1964).
Durham D. y Rees A., Chem. and Ind. (London), 343, (1974).
- (116) Imanaka H., Kousaka M., Tamura G. y Arimo K., J. Antibiot. Ser. A (Tokyo), 18, 207 (1965).
García E., Benjamin L. y Fryer R., J. Heterocyclic Chem., 11, 275, (1974).
- (117) Burkbolder P., Pfister R. y Leitz F., Appl. Microbiol., 14, 649, (1966);
Hanessian S. y Kaltenbronn J., J. Amer. Chem. Soc., 88, 4509, (1966).
- (118) Fetz E. y Tamm Ch., Helv. Chim. Acta, 49, 349, (1966).
- (119) Julia M. y Joseph N., Bull. Soc. Chim. France, 4348, (1967).
- (120) Penco S., Redaelli S. y Arcamone F., Gazzetta, 97, 1110, (1967).
- (121) Rapoport H. y Holden K., J. Amer. Chem. Soc., 84, 635, (1962).
- (122) Wasserman H., Rogers G. y Keith D., Chem. Comm., 825, (1966).
- (123) Wasserman H., Rogers G. y Keith D., J. Amer. Chem. Soc., 91, 1263, (1969).
- (124) Gerber N., Appl. Microbiol., 18, 1 (1969).
- (125) Gerber N., Tetrahedron Letters, 809, (1970).
- (126) Gerber N., J. Antibiot., 24, 636, (1974).
- (127) Khokhlova Yu et al., Khim. prir. Soedin., 4, 307,

- (1968).
- (128) Deol B., Alden J., Still J., Robertson A. y Winkler J., Austral. J. Chem., 27, 2657, (1974).
- (129) Lemberg R. y Legge J., "Haematin Compounds and Bile Pigments", Interscience, New York, (1949).
- (130) Hudson M. y Smith K., Chem. Soc. Rev., 4, 363, (1975).
- (131) Schmid R. y Mc Donagh A., Ann. N.Y. Acad. Sci., 244, 533, (1975).
- (132) "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", (Ed. Patai S.), Interscience Publ., London, (1970).
- (133) "The Chemistry of Amides", (Ed. Zabicky J.), Interscience Publ., London, (1972).
- (134) Kotera A., Morita T., Aoyagi S., Kakiuchi Y., Nagakura S. y Kume K., Nippon Kagaku Zasshi, 82, 302, (1961); Chem. Abstr., 55, 15128e, (1961).
- (135) Kiro Z., Teterin Yu., Nikolenko L. y Stepanov B., Zh. Org. Khim., 8, 2573, (1972); Chem. Abstr., 78, 15210z, (1973).
- (136) Hantzsch A., Chem. Ber., 63, 1782, (1930).
- (137) Runner M., Kilpatrick M., y Wagner E., J. Amer. Chem. Soc., 69, 1406, (1947).
- (138) Neuman R. y Hammond G., J. Phys. Chem., 67, 1659, (1963).
- (139) Delaby R., Horisse J. y Renard S., Bull. Soc. Chim. France, 11, 227, (1944).
- (140) Shriner R. y Neumann F., Chem. Rev., 35, 351, (1944).
- (141) Rosenberg E., Ann. Intern. Med., 25, 832, (1946).
- (142) Jerez A., Farmacother. Actual (Madrid), 4, 702, (1947).
- (143) Fastier F., Pharmacol. Revs., 14, 37, (1962).
- (144) Hieke E., Pharmazie, 18, 653, (1963).
- (145) Kreuzberger A., Progr. Drug. Res., 11, 356, (1968).
- (146) Hall D. y Llewellyn F., Acta Cryst., 9, 108, (1956).
- (147) Hall D., Acta Cryst., 18, 955, (1965).
- (148) Häfelinger G., Chem. Ber., 103, 3370, (1970).
- (149) Häfelinger G., Chem. Ber., 103, 2902, (1970).
- (150) Sutton L., "Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions", Special Publications of the Chemical Society, Burlington House, London.

- Nos. 11 (1958) y 18 (1965).
- (151) Gage J., J. Chem. Soc., 221, (1949).
- (152) Mason S., J. Chem. Soc., 2071, (1954).
- (153) Davies M. y Parsons A., Chem. Ind. (London), 628, (1958).
- (154) Davies M. y Parsons A., Z. Phys. Chem. NF, 20, 34 (1959).
- (155) Bose A., Kugajevsky I., Funke P. y Das K.,
Tetrahedron Lett., 3065, (1965).
- (156) Grützmacher H. y Kuschel H., Org. Mass Spectrom., 3, 605,
(1970).
- (157) "The Chemistry of Amidines and Imidates", (Ed Patai S.),
Interscience Publ., London, (1975)
- (158) Cornell E., J. Amer. Chem. Soc., 50, 3311, (1928).
- (159) Kirssanoff A. y Poliakowa I., Bull. Soc. Chim. France, 2,
1600, (1936).
- (160) Chem. Abstr., 66, 85785v, (1967).
- (161) Newberry G. y Webster W., J. Chem. Soc., 738, (1947).
- (162) Cooper F. y Partridge M., J. Chem. Soc., 255, (1953).
- (163) Houben-Weyl, "Die Methoden der Organischen Chemie", 4ta.
ed., Vol. XI (2), 47, Thieme G., Leipzig.
- (164) Hullin R., Miller J. y Short W., J. Chem. Soc., 394,
(1947).
- (165) Lorz E. y Baltzly R., J. Amer. Chem. Soc., 70, 1904,
(1948).
- (166) Chem. Abstr., 43, 5801b, (1949).
- (167) Partridge M. y Short W., J. Chem. Soc., 390, (1947).
- (168) Schaefer F. y Krapcho P., J. Org. Chem., 27, 1255, (1962).
- (169) Pinner A. y Klein Fr., Chem. Ber., 10, 1889, (1877).
- (170) Pinner A., "Die Imidoäther und ihre Derivate", Oppenheim,
Berlin (1892).
- (171) Roger R. y Neilson D., Chem. Rev., 61, 179, (1961).
- (172) Moreau R. y Reynaud P., Bull. Soc. Chim. France, 2997,
(1964).
- (173) Reynaud P. y Moreau R., Bull. Soc. Chim. France, 2002,
(1960).
- (174) Lumbroso H., Bertin D. y Reynaud P.,
C.R. Acad. Sci. Paris, 261, 399, (1965).
- (175) Delaby R., Reynaud P. y Lilly F., Bull. Soc. Chim. France,

- 2067, (1961).
- (176) Ashley J., Barber H., Ewins A., Newbery G. y Self D., J. Chem. Soc., 103, (1942).
- (177) Bose A., Greer F., Gots J. y Price C., J. Org. Chem., 24, 1309, (1959).
- (178) Chem. Abstr., 49, 9507, (1955).
- (179) King F., Latham K. y Partridge W., J. Chem. Soc., 4268, (1952).
- (180) Strecker A., Ann. Chem., 103, 321, (1857).
- (181) Brunner K., Matzler M. y Mössmer V., Monatsh. Chem., 48, 125, (1927).
- (182) Brunner K. y Haslwanter F., Monatsh. Chem., 48, 133, (1927).
- (183) Partridge M. y Smith A., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 5, 453, (1973).
- (184) Hill A. y Johnston J., J. Amer. Chem. Soc., 76, 920, (1954).
- (185) Chem. Abstr., 74, 124914y, (1971).
- (186) Tsatsas G., Delaby R., Quevauviller A., Damiens R. y Blanpin O., Ann. Pharm. Fr., 14, 607, (1956).
- (187) Tsatsas G. y Delaby R., Ann. Pharm. Fr., 14, 621, (1956).
- (188) Mandel G. y Hill J., J. Amer. Chem. Soc., 76, 3978, (1954).
- (189) Hill A. y Cox V., J. Amer. Chem. Soc., 48, 3214, (1926).
- (190) Chem. Abstr., 78, 3981s, (1973).
- (191) Bredereck H., Gompper R., Klemm K. y Rempfer H., Chem. Ber., 92, 837, (1959).
- (192) Eilingsfeld H., Seefelder M. y Weidinger H., Chem. Ber., 96, 2671, (1963); Angew. Chem., 72, 836, (1960).
- (193) Chem. Abstr., 78, 124596d, (1973).
- (194) Markwald W., Ann., 286, 343, (1895).
- (195) Bernthsen A., Ann., 184, 321, (1876).
- (196) Chew C. y Pyman F., J. Chem. Soc., 2318, (1927).
- (197) Cohen J. y Marshall J., J. Chem. Soc., 328, (1910).
- (198) Pyman F., J. Chem. Soc., 367, (1923).
- (199) Pyman F., J. Chem. Soc., 3359, (1923).
- (200) Young G. y Crookes So., J. Chem. Soc., 59, (1906).
- (201) Wheeler H., Am. Chem. J., 20, 481, (1898).

- (202) Burtles R. y Pyman F., J. Chem. Soc., 123, 361, (1923).
- (203) Pechmann H., Chem. Ber., 30, 1779, (1897).
- (204) Lander G., J. Chem. Soc., 320, (1903).
- (205) Chapman A. y Perrott C., J. Chem. Soc., 1770, (1932).
- (206) Chapman A. y Perrott C., J. Chem. Soc., 1775, (1932).
- (207) Pinner A., Chem. Ber., 22, 1600, (1899).
- (208) Pinner A., Chem. Ber., 23, 2923, (1890).
- (209) Kunckell F. y Bauer R., Chem. Ber., 34, 3029, (1901).
- (210) Beckmann E. y Fellrath E., Ann., 273, 1, (1893).
- (211) Kirsanov A. y Polyakova I., Bull. Soc. Chim. [5], 3, 1600, (1936).
- (212) Joshi S., Khanolkar A. y Wheeler T., J. Chem. Soc., 793, (1936).
- (213) Watanabe C., J. Biol. Chemistry, 33, 253, (1918).
- (214) Bischoff F., Sahyun M. y Long M., J. Biol. Chemistry, 81, 325, (1928).
- (215) Williams R., Tanner D. y Odell W., Diabetes, 7, 87, (1958).
- (216) Krall L., White P. y Bradley R., Diabetes, 7, 468, (1958).
- (217) Kreutzberger A., Progr. Drug. Res., 11, 356, (1968).
- (218) Bergey M., Manual of Determinative Bacteriology, 7, (1957).
- (219) Lourie E., y Yorke W., Ann. trop. Med. Parasitol., 32, 177, (1938).
- (220) Dickens F., Biochem. J., 33, 2017, (1939).
- (221) Bayrd E. y Heck F., J. Amer. med. Assoc., 133, 147, (1947).
- (222) Loddo B. y Gessa G., Nature, 205, 401, (1965).
- (223) Nakazawa F. y Abe S., Tahoku J. exp. Med., 11, 308, (1928).
- (224) Buschi C. y Pomilio A., Phytochemistry, 26 (3), 863, (1987).
- (225) Thrum H., Naturwissenschaften, 46, 87, (1959).
- (226) Arcamone F., Orezzi P., Barbieri W., Nicoletta V. y Penco S., Gazz. Chim. Ital., 97, 1097, (1967).
- (227) Zimmer E., et al., Eur. J. Biochem., 21, 269, (1971).
- (228) Zimmer C., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 15, 285, (1975).
- (229) Lown J. y Krowicki K., J. Org. Chem., 50, 3774, (1985).
- (230) Debart F., et al., J. Med. Chem., 32, 1074, (1989).
- (231) Grehn L. y Ragnarsson U., J. Org. Chem., 46, 3492, (1981).
- (232) Bialer M., Yagen B. y Mechoulam R., Tetrahedron, 34, 2389,

- (1978).
- (233) Penco S., Redaelli S. y Arcamone F., Gazz. Chim. Ital., 97, 1110, (1967).
- (234) Wilkinson G., et al., Chem. Ind. (London), 544, (1964).
- (235) Wilkinson G., et al., J. Chem. Soc., 3632, (1965).
- (236) Chem. Abstr., 63, 12717 h, (1965).
- (237) Brown R., Davidson J. y Triggs C., Amer. Chem. Soc., Div. Petrol. Chem. Prepr., 14, B23, (1969).
- (238) Skapski A. y Smart M., Chem. Commun., 658, (1970).
- (239) Böckman F., Gogoll A., Pettersson L., Bolsman O y Siegbahn H., Organometallics, 11, 1784, (1992).
- (240) Colton R. y Tomkins I., Austral. J. Chem., 19, 1143, (1967).
- (241) Tolman C., Chem. Rev., 77, 313, (1977).
- (242) Cassar L., Ferrara S. y Foá M., "Homogeneous Catalysis-II", Advances in Chemistry Series N° 132, Amer. Chem. Soc., Washington, 252, (1974).
- (243) Takagi K., Okamoto T., Sakakibara Y., Ohno A., Oka S. y Hayama N., Bull. Soc. Chim. Japan, 48 (11), 3298, (1975).
- (244) Maitlis P., "The Organic Chemistry of Palladium", Academic Press (London), 48, (1971).
- (245) Idem (243), 49 (11), 3177, (1976).
- (246) Pouchert J., "The Aldrich Library of IR Spectra", 880, (1970).
- (247) Ciamician G. y Silber P., Chem. Ber., 20, 1368, (1887).
- (248) Aldrich, Catalog Handbook of fine Chemicals, 21, (1988-1989).
- (249) Beilstein, Band XX, 165.
- (250) Gilman H. y Clark R., J. Amer. Chem. Soc., 69, 1499, (1947)
- (251) Stefan K., Shuhmann W., Parlar H. y Korte F., Chem. Ber., 122, 169, (1989).
- (252) Tolman C., Seidel C. y Gerlach D., J. Chem. Soc., 94 (8), 2669, (1972).
- (253) Beilstein, Band IX, 275.
- (254) Cordell G., J. Org. Chem., 40 (22), 3161, (1975).
- (255) Beilstein, Band XXII, 24.
- (256) Alexander E., Herrick A. y Roder T., J. Amer. Chem. Soc., 72, 2760, (1950).

- (257) Campaigne E. y Le Suer W., J. Amer. Chem. Soc., 70, 415, (1948).
- (258) Stephenson T., Morehouse S., Powell A., Heffer J. y Wilkinson G., J. Chem. Soc., 3632, (1965).
- (259) Beilstein, Band XX, 310.
- (260) Silverstein R., Ryskiewicz E. y Willard C., Org. Synth., 36, 74.
- (261) Anderson H., Can. J. Chem., 37, 2053, (1959).
- (262) Pomilio A. y Vitale A., "Métodos Experimentales en Química Orgánica", O.E.A, monografía N° 33, (1988).
- (263) Perrin D. y Armarego W., "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Second Edition, (1980).