Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis de Posgrado

Síntesis de 1,4-diaminoalcanos a partir de pirroles : un nuevo método para la obtención de putrescinas sustituídas

Alonso Garrido, Daniel Oscar

1990

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:
Alonso Garrido, Daniel Oscar. (1990). Síntesis de 1,4-diaminoalcanos a partir de pirroles : un nuevo método para la obtención de putrescinas sustituídas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2284_AlonsoGarrido.pdf

Cita tipo Chicago:
Alonso Garrido, Daniel Oscar. "Síntesis de 1,4-diaminoalcanos a partir de pirroles : un nuevo método para la obtención de putrescinas sustituídas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1990.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2284_AlonsoGarrido.pdf

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: digital@bl.fcen.uba.ar

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Orgánica

"SINTESIS DE 1,4-DIAMINOALCANOS A PARTIR DE PIRROLES. UN NUEVO METODO PARA LA OBTENCION DE PUTRESCINAS SUSTITUIDAS"

Daniel Oscar Alonso Garrido

Lugar de trabajo: Cátedra de Fitoquímica (FFyB. UBA)

Director de Tesis: Profesor Dr. Benjamín Frydman

2284
y 2

-1990-

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Orgánica

"SINTESIS DE 1,4-DIAMINOALCANOS A PARTIR DE PIRROLES. UN NUEVO METODO PARA LA OBTENCION DE PUTRESCINAS SUSTITUIDAS"

Daniel Oscar Alonso Garrido

Lugar de trabajo: Cátedra de Fitoquímica (FFyB. UBA)

Director de Tesis: Profesor Dr. Benjamín Frydman

-1990-

"I would... establish the conviction that Chemistry as an independent science offers one of the most powerful means towards the attaiment of a higher mental cultivation; that the study of Chemistry is profitable, not only inasmuch as it promotes the material interests of mankind, but also because it furnishes us with insight into those wonders of creation wich immediately surround us, and with wich our existence, life, and development, are most closely connected."

Justus von Liebig (1851)

A mis padres

A Mónica

A Alejandra

Quiero hacer llegar mi agradecimiento a las personas e Instituciones que hicieron posible la realización de esta Tesis Doctoral:

Al Dr. Benjamín Frydman por las valiosas enseñanzas y consejos brindados durante el transcurso de este trabajo.

A la Dra. Rosalía Bryks de Frydman quien me brindó su amistad y su constante apoyo.

A la Dra. Graciela Buldain por su permanente colaboración.

A todos y cada uno de mis compañeros de la Cátedra de Fitoquímica, de quienes siempre recibí ayuda y aliento.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y al Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, por el aporte económico brindado.

A la Srta. Marta Heguy por su colaboración en la transcripción dactilográfica de este trabajo.

INDICE

OBJETIVOS 1

Capítulo I. LAS POLIAMINAS NATURALES 2

Introducción 3

Distribución 6

Efectos sobre bacterias 11

partículas subcelulares 12

la permeabilidad de membranas 13

fagos 14

ácidos nucleicos 15

los procesos de crecimiento 16

Función regulatoria 19

Biosíntesis de putrescina 19

Biosíntesis de poliaminas 21

Biosíntesis y regulación 25

Metabolismo 28

Capítulo II. ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE PIRROLES 35

Estructura y reactividad del pirrol 36

RMN de pirroles 37

Espectros de masa 45

Sustitución electrofílica del anillo de pirrol 50

Reacciones de derivados carbonílicos del pirrol 73

Capítulo III. SINTESIS DE ANALOGOS DE LA PUTRESCINA A PARTIR DE DERIVADOS ALIFATICOS Y DE PIRROLES 99

Introducción 100

Síntesis de N-alquilputrescinas 102

N,N'-dialquilputrescinas y diacilputrescinas 111

N,N-dialquilputrescinas 113

N,N,N',N'-tetraalquilputrescinas 114

C-alquilputrescinas 114

α-alquilputrescinas 118

β-alquilputrescinas 122

di-C-alquilputrescinas 147

Síntesis de diamidinas 153
sales de amonio cuaternario 153
Capítulo IV. PARTE EXPERIMENTAL 154
RESUMEN Y CONCLUSIONES 199
BIBLIOGRAFIA 203
Bibliografía del cap. I 204
de los cap. II, III y IV 205

OBJETIVOS

El objeto de este trabajo es sintetizar análogos alquilados de la putrescina, a fin de estudiar su potencial acción como inhibidores de los sistemas enzimáticos que regulan la concentración de poliaminas, y por ende todos los procesos biológicos en que ellas intervienen, tales como la proliferación y diferenciación celular y el crecimiento.

Mientras que para obtener los análogos N-sustituídos se trabajó por la vía alifática, para la síntesis de los derivados C-sustituídos se decidió explorar la reacción de apertura de C-alquilpirroles.

El resultado de estos estudios podrá ser utilizado como base para el diseño de nuevas síntesis de análogos de la putrescina con sustituyentes biológicamente más reactivos que los grupos alquilo.

CAPITULO I

LAS POLIAMINAS NATURALES

INTRODUCCION

Las poliaminas son substancias que virtualmente están presentes en todas las células vivas. Aunque su función fisiológica no ha sido establecida claramente, se puede decir que estas aminas, cationes a pH fisiológico, tienen su concentración altamente controlada y que la diferenciación celular, el crecimiento y la biosíntesis de proteínas a niveles normales están firmemente relacionadas con ellas.

Durante los últimos treinta y cinco años fueron investigadas las rutas biosintéticas que dan origen a las poliaminas, así como muchos estudios que indican su importancia fisiológica. Una evidencia convincente de ello es la observación de que muchos microorganismos tienen un requerimiento absoluto de diaminas y poliaminas para crecer. La concentración de poliaminas y de sus enzimas biosintéticas, alta en tejidos animales proliferando, aumenta rápidamente si sobre ellos se induce la diferenciación o el crecimiento. Estos incrementos preceden a los incrementos de DNA, RNA y proteínas. Por último, la naturaleza policatiónica de estas aminas, hace que puedan unirse a los ácidos nucleicos, manifestando una variedad de efectos sobre su biosíntesis y metabolismo in vitro.

Basándose en estas y otras observaciones, se acepta generalmente que la biosíntesis de poliaminas está íntimamente ligada con la de ácidos nucleicos y proteínas. Algunos investigadores postularon que las poliaminas catalizan o controlan específicamente la biosíntesis de ácidos nucleicos, por lo que son directamente responsables del incremento en la biosíntesis de macromoléculas que ocurre durante el crecimiento y los procesos neoplásicos. Sin embargo, a pesar de grandes esfuerzos y la acumulación de enorme cantidad de datos experimentales, no existe una evidencia concluyente que soporte estas propuestas en forma específica.

Las poliaminas más importantes son la espermidina (1)*, la espermina (2) y la putrescina (3), y menos abundantes la cadaverina (4) y el 1,3-diaminopropano (5).

* La numeración de compuestos es propia de cada capítulo.

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(1)

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(2)

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(3)

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(5)

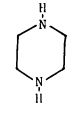
$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(4)

En 1678, Anton von Lewenhoeck describió la presencia de cristales que se formaban en el plasma seminal humano, los que mucho después se supo que correspondían al fosfato de espermina (2). Durante 200 años esta substancia se siguió "redescubriendo", ignorando cada vez los trabajos anteriores. Así primeramente se sugirió que se trataba de un fosfato, y posteriormente se fue encontrando en diversos tejidos y fluídos, de manera que hacia el fin del siglo anterior se conocía la misma substancia con no menos de diez nombres ("cristales de Charcot-Leyden", "cristales de Boettcher", etc.), e incluso se los mencionaba como proteínas. En 1878, Schreiner lo reconoció como el fosfato de una nueva base orgánica y pudo preparar algunos derivados, entre ellos su clorhidrato. Sin embargo, sus análisis no fueron correctos, pues llegó a la fórmula C_2H_5N, que se confundió con la etilenimina (6) y la piperazina (7) ($C_4H_{10}N_2$). Diez años después, Ladenburg y Abel sugirieron su nombre actual por primera vez, y así por varios años piperazina y espermina fueron sinónimos.

$$CH_3-CH=NH$$

(6)



(7)

En 1898, Poehl refutó la estructura de etilenimina para la base en cuestión, afirmando que la fórmula correcta era $C_5H_{14}N_2$, basándose en el cloroplatinato y cloroaurato que había preparado. En su monografía Poehl describió el uso de la espermina en la cura de varias enfermedades.

Rosenheim, recién en 1924, identificó a la espermina con la fórmula $C_{10}H_{26}N_4$, y en varios trabajos comprobó que la substancia aislada de semen era la misma que se podía obtener de diversos órganos y tejidos. Posteriormente Dudley, Rosenheim y Rosenheim en Inglaterra, y Wrede en Alemania, construyeron las bases para los estudios modernos, ya sea químicos como fisiológicos, de la espermina y varias poliaminas relacionadas.

La prueba final de la estructura química de la espermina se obtuvo con su síntesis a partir de la condensación de 1,4-diaminobutano (putrescina) con α-fenoxi-γ-bromopropano (8) seguido de bromación y aminación (figura 1). El compuesto obtenido resultó ser la misma substancia que proviene de fuentes naturales.

Figura 1

$$\underset{(3)}{H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2} + \underset{(8)}{C_6H_5\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Br} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_6H_5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow Br\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Br \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (2)$$

Durante la síntesis de la espermina (2), se obtuvo como contaminante una base distinta que luego se pudo identificar como el fosfato de espermidina (1). Esta substancia resultó idéntica a una poliamina que posteriormente se aisló en muchos preparados de tejidos, microorganismos y plantas.

DISTRIBUCION

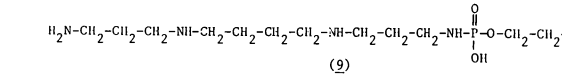
La espermidina (1) y la espermina (2) se encuentran en concentraciones variables (entre 0.05 y 2.5 μmoles/g de preparado seco) en diversos órganos de mamíferos (incluído el hombre), entre ellos próstata, páncreas, hígado, riñón, músculo, pulmón, etc. En cambio la putrescina (3) no está distribuída tan ampliamente, aunque se detectó en páncreas, cerebro, pulmón e hígado de varios mamíferos así como en el fluído seminal humano y también en plantas y bacterias.

El 1,3-diaminopropano (5) y la cadaverina (4) se encontraron en extractos de hígado y en bacterias.

En condiciones normales, la orina humana contiene muy pequeñas cantidades de putrescina y cadaverina (del orden de 0.1 μmoles/100 ml). Se excretan también en cantidades menores aún sus monoacetilderivados. Pero las concentraciones aumentan notablemente en pacientes que sufren cistinuria. Según Milne y col., ésto se debe a la metabolización de lisina y ornitina por enterobacterias, y como el nivel de esos aminoácidos está aumentado se desemboca en una "diaminouria".

En varios trabajos, Rusell reporta que la orina de pacientes con varios tipos de tumores sólidos o que sufren leucemia, contiene cantidades relativamente altas de poliaminas, llegando a aumentar hasta cincuenta veces su concentración. Después de extirpar la masa tumoral por cirugía, la concentración de poliaminas en orina, retorna a niveles normales.

La espermidina y la espermina están prácticamente ausentes en sangre humana normal, pero con posterioridad se determinó que la espermina se encuentra presente en los leucocitos y no en el plasma. Esto indica que los pacientes que sufren leucemia, es decir que poseen grandes cantidades de leucocitos en sangre, poseen una alta concentración de espermina. La aparición de espermina en el suero de pacientes cancerosos no se ha confirmado, pero existe una evidencia sólida de que los tejidos malignos contienen poliaminas. Tampoco se estableció con claridad el rol de la malignolipina (9), un fosfolípido que contiene espermina, en la sangre de pacientes cancerosos (ver pág.11).



(9)

También se encontró un nivel alto de poliaminas en el suero de hembras preñadas de algunos mamíferos así como también en la orina de mujeres en estado de gestación.

En el sistema nervioso central de mamíferos se encuentran presentes la espermina, espermidina y en menor concentración la putrescina (todas en niveles inferiores a 1 μmol/g de tejido seco). También se descubrió en el cerebro de conejo una base distinta, la putreanina (10), cuya concentración varía con el crecimiento del animal.

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$$

(10)

Como lo indican sus nombres triviales, la espermina y espermidina están presentes en el fluído seminal, en concentraciones que oscilan entre 5 y 10 μmoles por ml. También se detectaron niveles bajos de 1,3-diaminopropano y putrescina. El origen de la espermidina seminal posiblemente sea la secreción prostática, ya que está presente en el plasma seminal y no en los espermatozoides. Esta base se encuentra como tal, y sólo se convierte en su fosfato insoluble, cuando el fosfato proveniente de la hidrólisis enzimática de la fosforilcolina (11), se comienza a liberar.

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{P}}-O^-$$

(11)

Cuando se comenzaron a aclarar algunos aspectos referentes a las poliaminas, el interés principal de su presencia en el semen humano se basó en tres aspectos: a) la preparación de algunos derivados cristalinos, como el picrato de espermina, para usarlo como test forense; b) la oxidación de la espermina, responsable del olor peculiar del semen; c) la función de la espermina en la reproducción, refiriéndose particularmente a la movilidad de los espermatozoides.

El uso forense de derivados cristalinos de espermina fue superado por el uso de tests más sensibles que se desarrollaron con posterioridad. El olor peculiar del semen humano está relacionado con la actividad enzimática del plasma se

minal: se reportó que el plasma seminal contiene diamino-oxidasa, y que la actividad de la enzima es unas cien veces superior que la observada en el suero sanguíneo. A esta enzima se atribuyó la mayor responsabilidad en el consumo de oxígeno del fluido seminal. (Algunos de estos hechos tienen una confirmación parcial).

Las poliaminas estabilizan las membranas biológicas y varios polinucleótidos, lo cual apoya la suposición del beneficio sobre las células espermáticas. Esto se reafirma en varios trabajos, como el de Tabor y Rosenthal, quienes observaron la enorme influencia de las poliaminas en la movilidad de espermatozoides de toro suspendidos en diluyentes artificiales. Por otra parte, encontraron que la adición posterior de diamino-oxidasa de plasma resultó en una rápida pérdida de la movilidad. Este hecho se interpretó como la toxificación del medio por un producto de la oxidación enzimática de la espermina.

Con posterioridad, William-Ashman y col., clarificaron el rol de las poliaminas en la fisiología de la reproducción con énfasis especial sobre la acción hormonal.

Las poliaminas también están ampliamente distribuídas en vegetales, en forma tan diversa, como alguna de las siguientes menciones: putrescina en algas, hongos y plantas superiores; cadaverina en hongos; 1,3-diaminopropano en plantas superiores; espermina y espermidina en hongos, jugos de frutos (p.ej. tomate), semillas, polen, tallos y hojas de plantas, etc. Se descubrió la presencia de otras substancias básicas en vegetales que están relacionadas con poliaminas (se describen posteriormente).

La espermina se encuentra presente en bacterias y en otros microorganismos como hongos y levaduras. Con posterioridad se observó que se encuentra acompañada de espermidina, putrescina y 1,3-diaminopropano. También se detectó su existencia en virus, donde en algunos casos neutralizan el 40% de los fosfatos del DNA, debido a su capacidad catiónica.

Se aislaron también una serie de derivados de poliaminas y diaminas obtenidos de fuentes muy diversas, algunos de los cuales poseen estructuras más complejas.

-La 2-hidroxiputrescina (12) fue aislada de especies de *Pseudomonas* que

no contienen espermidina.

$$H_2N-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-NH_2$$

(12)

-Un nuevo aminoácido, la putreanina (10), fue descubierta en cerebro de mamíferos y de aves, y luego se encontró en otros órganos. Se supone que es un producto del metabolismo de la espermidina en el cerebro.

-La bis(3-aminopropil)amina (13), una poliamina inusual análogo de la espermidina, se extrajo de virus de plantas.

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(13)

-Otro análogo de la espermina que se aisló de vegetales es la homoespermina (14).

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(14)

-En la naturaleza existen varios diamidinoderivados como la arcaína (15) obtenida a partir de moluscos, que resultó de extraordinaria toxicidad cuando se suministró a mamíferos (80 y 100 mg/kg son las dosis letales para ratones y conejos, respectivamente); la hirudonina (16) obtenida de sanguijuela y la audonina (17), aislada de un anélido marino.

$$R-NH-(CH_2)_n-NH-R$$

(15): n=4

(17): n=5

$$R-NH-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_4-NH-R$$

(16)

$$R= \overset{\overset{\displaystyle NH}{\|}}{C}-NH_2$$

-Derivados monoacetilados como la monoacetilputrescina (18) y monoacetilcadaverina (19) se aislaron de extractos de cerebro de mamíferos y también de la orina de los mismos.

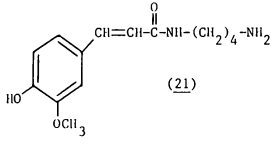
-En la cepa K 12 de E.coli se encontró una poliamina inusual análogo de la espermidina: el N-3-aminopropil-1,5-diaminopentano (20).

$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-(CH_2)_n-NH_2$ (18): n=4

(19): n=5

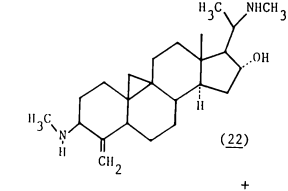
$H_2N-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_5-NH_2$ (20)

-A la feruloilputrescina (21), obtenida de frutos cítricos, se le asignó un efecto hipotensor notable.

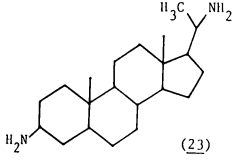


(21)

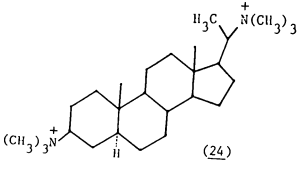
-Se aislaron diaminas esteroides, con poder bactericida, bacteriostático e inhibidor de la multiplicación de bacteriófagos, que afectan la permeabilidad de membranas. Algunos ejemplos son: la ciclobuxina (22), la irehdiamina A (23), la malouetina (24) y la chonemorfina (25).



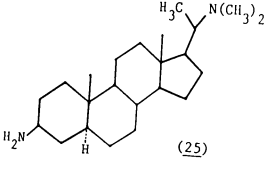
(22)



(23)

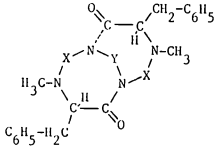


(24)

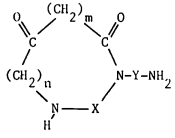


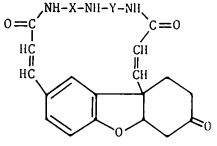
(25)

-Se aislaron una cantidad importante de alcaloides que contienen poliaminas en su estructura. Algunos ejemplos son: la inandeína A (26) y B (27), la lunarina (28) y la homalina (29).



(29)





(28)

X= $(CH_2)_3$

Y= $(CH_2)_4$

n=6 y m=8 (26)

n=7 y m=7 (27)

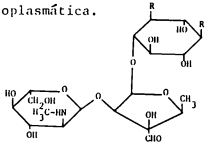
-La malignolipina (9) aislada inicialmente de sangre de pacientes cancerosos por Kosaki y col., se determinó que contiene además de fosfato una unidad de espermina. Su estructura fue elucidada con posterioridad. Se supuso que podría tener un rol importante en el desarrollo de células tumorales pero otros investigadores obtuvieron resultados poco firmes en este aspecto.

EFECTO SOBRE BACTERIAS

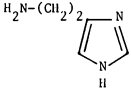
Las poliaminas pueden estabilizar bacterias y células en general, debido a su afinidad con los fosfolípidos y ácidos nucleicos. Su acción se desarrolla por efecto de agregación, en el caso de bacterias, y protección del ataque enzimático y daño mecánico, en el caso de los ácidos nucleicos. Realmente, el primer efecto fisiológico que se describió para poliaminas fue su capacidad para conferir estabilidad a muchos preparados de bacterias.

Se observó que bajas concentraciones de espermina, mantienen viables bacterias como Neisseria perflava o Pasteurella tulariensis, después de haber sido lavadas y suspendidas en cloruro de sodio diluído. También se demostró que

en preparados de protoplastos, previene la pérdida de componentes intracelulares, aunque no interfiere con la acción de la lisozima empleada. Esta capacidad protectora se observó para un número de bases como estreptomicina (30), varias diaminas e histamina (31), pero para iones como Mg^{2+}, hubo lisis de los protoplastos. Algunos investigadores sostienen que el modo de acción de la espermina sería penetrar la pared celular, y luego unirse a la membrana protoplasmática.



(30)



(31)

R= NH-C-NH_2 (NH)

Stevens comprobó que algunos homólogos de la espermina también estabilizan a los protoplastos, de lo que se concluye que el efecto observado es independiente del largo de la cadena. A su vez, en otras experiencias, se demostró que la putrescina, espermidina, 1,3-diaminopropano y cadaverina fueron menos efectivos para la estabilización.

El calor y el agregado de estreptomicina al medio de cultivo donde crece la Pseudomona aeruginosa, tiene un efecto destructor que comienza con el hinchamiento del microorganismo (posiblemente con pérdida de componentes intracelulares); esta acción se puede prevenir por el agregado de poliaminas.

Algunas bacterias marinas, que requieren una concentración alta de sales sódicas para su viabilidad y crecimiento normal, y que sufren una lisis rápida cuando se suspenden en agua destilada, se pueden hacer resistentes al shock osmótico y a la degradación enzimática en presencia de espermina.

EFECTO SOBRE PARTICULAS SUBCELULARES

Se sabe desde hace tiempo que las poliaminas agregan a los microsomas y a las subunidades ribosomales. El grado de agregación es función de la concentración de poliaminas, llegando incluso a obtenerse precipitación visible de microsomas o ribosomas por agregado de poliaminas si las concentraciones de

trabajo son las apropiadas.

Otro efecto manifiesto se produce sobre el RNA de virus, donde la espermina y la espermidina favorecen e incrementan su infectividad.

También se produce estabilización sobre partículas subcelulares: la espermina estabiliza a los ribosomas de páncreas y varias diaminas actúan favorablemente sobre mitocondrias aisladas, que tienden a hincharse en medio hipotónico.

Las poliaminas estimulan la síntesis de RNA en núcleos de hígado intactos, y también la biosíntesis de proteínas en núcleos de células de timo, hepáticas y pancreáticas.

La espirilización y desespirilización de cromosomas de plantas que ocurre durante la mitosis, está gobernado en parte por poliaminas. El cambio de su concentración, causa rupturas, condensación y aberraciones cromosomáticas, así como anormalidades en la espirilización y desespirilización.

EFECTO SOBRE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS

El contenido de poliaminas sobre la membrana es bajo respecto del contenido celular, sin embargo no está confirmado si ésto se debe a un intercambio de poliaminas (originalmente unidas a membrana) con otros cationes, o a un contenido inicial realmente bajo. Por otra parte, la estabilización de bacterias y protoplastos puede implicar la unión de poliaminas a membranas citoplasmáticas.

Otra indicación de la acción sobre membrana está dada en el caso de la promoción del desarrollo de algunos mutantes de E.coli y el rol que juegan las poliaminas en la división celular.

La espermina inhibe el transporte de aminoácidos alifáticos neutros (leucina, isoleucina, valina, alanina y glicina) a través de membrana en algunas bacterias, y además favorece su pérdida. En cambio, los aminoácidos básicos (arginina, histidina), aromáticos (fenilalanina, tirosina) y ácidos (ácido glutámico) no se ven afectados. Se puede obtener una respuesta similar si se usa espermidina o cadaverina, pero en concentraciones mayores.

Las bacterias tienden a perder potasio intracelular si se las expone a un medio que contenga espermidina. Generalmente a este fenómeno, sigue un incremento en la incorporación de potasio del medio, en un intento de restablecer la concentración intracelular.

Los microorganismos biosintetizan sus propias poliaminas, o las toman del medio en el cual crecen. Asimismo, los microorganismos muertos, o restos de ellos, incorporan poliaminas. De ésto puede inferirse que no es necesaria energía para que este proceso se lleve a cabo. Por otra parte, las levaduras y/o bacterias E.coli, necesitan energía para tomar poliaminas. Esta supuesta contradicción fue resuelta por Tabor y Tabor, quienes comprobaron que la incorporación de poliaminas por E.coli comprende dos pasos diferentes: el primero es rápido, no necesita energía y ocurre a baja temperatura; el segundo requiere energía, depende del tiempo y no ocurre a bajas temperaturas. Durante el primer paso, las poliaminas se pueden retirar de la pared celular por lavado con medios ricos en cationes, mientras que ésto es imposible hacerlo durante el segundo paso.

En otros experimentos se comprobó que la espermina (marcada radioactivamente) adsorbida en la membrana, se puede liberar al medio lavando con solución de espermina (fría). La unión de putrescina a E.coli es más rápida que la de espermidina, y ésta a su vez más rápida que la de espermina. En el estado final de la experiencia, la concentración intracelular de poliaminas es considerablemente mayor que la concentración exterior. La velocidad de incorporación de poliaminas decrece si el medio contiene NaCl. Aproximadamente el 70% de la espermina que entra a la bacteria se asocia con ácidos nucleicos, y puede ser desplazado por iones magnesio.

La velocidad de la etapa dependiente de energía para la toma de espermina por E.coli es 10 veces mayor a pH 8 que a pH 7; ésto se corresponde con el encuentro de una toxicidad 10 veces mayor de la espermina a pH 8 que a pH 7 para las mismas bacterias.

EFECTO SOBRE FAGOS

Aunque la función biológica de las poliaminas en fagos permanece poco clara, se puede afirmar que juegan un rol vital en su reproducción e infecti-

vidad. Incluso se estudió un modelo de inyección de DNA en una célula, donde un aumento en la fuerza iónica del medio, causaría la disociación del DNA y cationes (entre ellos Mg^{2+} y poliaminas) lo cual "desenvolvería" al DNA haciendo que la presión interna en la cabeza del fago aumente hasta 12 ó 15 atmósferas. La misma disociación sería la responsable de la ruptura del fago durante un shock osmótico. Por el contrario, las poliaminas estabilizan al DNA de fagos frente a un shock osmótico o térmico.

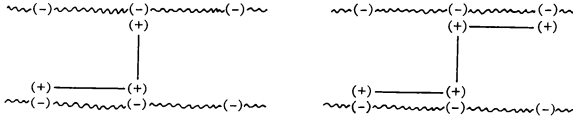
EFECTO SOBRE ACIDOS NUCLEICOS

Las poliaminas se unen fuertemente a ácidos nucleicos, llegando a precipitarlos si se hallan en las concentraciones adecuadas. La unión involucra el enlace no covalente entre los grupos fuertemente básicos de la poliamina y los grupos fosfato fuertemente ácidos del ácido nucleico. La neutralización de los grupos cargados negativamente que usualmente se repelen entre sí, desaparece favoreciendo la posibilidad de formación de estructuras secundarias como la doble hélice del DNA. Este motivo explica la protección de ácidos nucleicos por poliaminas, ya sea en condiciones de degradación térmica o enzimática.

Por estudios de difracción de rayos X en dos y tres dimensiones de moléculas de espermina y espermidina, se llegó a la conclusión que la conformación preferida es la zig-zag en el caso de la espermidina, aunque ésto no ocurre con la espermina. Las conformaciones observadas son un índice de la alta estereoespecificidad para la interacción con el DNA.

Un modelo de interacción propuesto con ambas cadenas del DNA se puede ver en la figura 2.

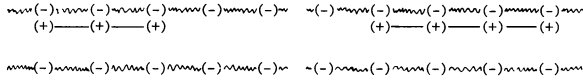
Figura 2



Este modelo ya había sido propuesto antes de obtener el análisis por difracción de rayos X del fosfato de espermina. Pero obtenidos estos datos, se comprobó que: los fosfatos estaban espaciados en cadenas paralelas a 7.65 Å, y que ambas cadenas estaban equiespaciadas en 11.65 Å; mientras que un análisis similar para la sal de litio del DNA mostró entre fosfatos una distancia de 7.3 Å, y entre cadenas una distancia de 13 Å.

Otros modelos geométricamente factibles que se propusieron suponen la formación de uniones entre la poliamina y una sola cadena del DNA (ver figura 3).

Figura 3



Las poliaminas se unen a ribosomas, promueven la agregación y previenen la disociación (que se daría con el agua oxigenada, por ejemplo) de las subunidades de 70 S y 30 S.

No se conoce el rol fisiológico exacto de las poliaminas unidas al DNA, pero se supone que la espermidina organiza la hélice en el DNA de cadena simple. Esta interacción protegería la molécula de la acción de nucleasas, así como la estabilizaría e impediría la transcripción.

Además, algunas formas inactivas del DNA se pueden convertir in vitro en formas activas por adición de poliaminas, las que posiblemente favorezcan la conformación de doble cadena.

EFECTO SOBRE LOS PROCESOS DE CRECIMIENTO

Uno de los efectos más importantes que se observa para poliaminas es su capacidad de estimular o inhibir (distintas circunstancias) el crecimiento en organismos tan dispares como bacterias, células de mamíferos,

plantas y virus.

En bacterias, el rol fisiológico de la espermina y espermidina permanecen desconocidos, pero se ha demostrado claramente que tienen actividad como factores de crecimiento sobre varios microorganismos. Por ejemplo, para el crecimiento del Haemophilus parainfluenzae hay un requerimiento absoluto de 1,3-diaminopropano, putrescina, espermidina o poliaminas sintéticas relacionadas, aunque no es efectiva la cadaverina. La situación es tal que los compuestos mencionados se pueden determinar realizando ensayos biológicos con el microorganismo.

Una explicación que justifica la promoción del crecimiento por poliaminas en bacterias, es la que establece que la prevención de la lisis es el motivo principal pues contribuye estabilizando las membranas. Otra explicación alternativa, se basa en que las poliaminas son requeridas para la división celular, sugiriendo que las concentraciones de DNA, proteínas y poliaminas se adaptan críticamente en el momento de la misma.

Por otra parte, la acción antibacteriana del semen humano y del fluído de próstata canino, se conocen desde hace mucho tiempo. Este efecto se atribuyó en principio a la espermina y espermidina, pero existen otras substancias que tienen acción antibacteriana.

Para diversos tipos de bacterias se observó que la espermina fue más efectiva que la espermidina para inhibir el crecimiento , mientras que la putrescina y cadaverina no exhibieron actividad.

Se dan varias explicaciones para la inhibición del crecimiento bacteriano por poliaminas. Una de ellas, basándose en la capacidad antimicrobiana de la polilisina y de la diamidina, así como el aumento del efecto para la espermina al pasar de pH 7 a pH 8, sugiere que la acción se debe a la naturaleza catiónica exclusivamente. Los sitios de unión cargados negativamente, pueden ser ocupados por otras substancias que compitan con poliaminas, como cationes inorgánicos o aminoácidos básicos. También los ácidos nucleicos, que complejan a las poliaminas, están reportados en experiencias realizadas con levaduras, donde se obtuvo la acción contraria.

El efecto bactericida se manifiesta en un medio rico en glucosa y a

37°C, lo que es consistente con que se requiere energía para que las poliaminas se unan a las células microbianas.

Otra explicación de la acción antimicrobiana de las poliaminas se basa en su capacidad como efectivos agentes quelantes.

En células de mamíferos, la promoción del crecimiento se explica por la estabilización de las membranas celulares o por su intervención en el proceso metábolico de la biosíntesis de RNA. Esto se manifestó en experimentos de cultivos de tejidos de fibroblastos, meningioma, hígado de rata, etc.

La administración parenteral de espermina resultó muy tóxica para diversos animales como ratas, perros y conejos, ya que se manifestaron cambios patológicos, principalmente en los riñones.

También se observó un efecto inhibitorio de varias poliaminas sobre el desarrollo de tumores en ratones.

En plantas, la espermina tiene una acción casi tan importante como el ácido 3-indolacético en la promoción del crecimiento. Entre otros efectos metabólicos se comprobó un aumento en la velocidad de síntesis de RNA. Pero en concentraciones altas, se observa un efecto tóxico como por ejemplo, la inducción hacia anormalidades cromosomales.

Algunos virus, mostraron un requerimiento casi específico de poliaminas en bajas concentraciones para lograr su crecimiento. También se reportó la factibilidad del reemplazo de Ca^{2+} por espermidina, para mantener infectividad normal. La putrescina protege al RNA infeccioso de la desnaturalización térmica.

Por el contrario, otros virus se inactivan por poliaminas manteniéndose como fagos maduros intracelularmente. Esto puede ocurrir porque la lisis está inhibida por la estabilización de la pared bacteriana. Sin embargo, la lisis por otros fagos procede normalmente.

FUNCION REGULATORIA

Uno de los avances más importantes en el estudio del rol fisiológico de poliaminas, es la demostración de la capacidad de la espermidina de actuar como agente regulador. En muchos sistemas se comprobó el aumento simultáneo de la concentración de espermidina y RNA: bacterias, hígado de rata en regeneración, embrión de pollo en regeneración, cerebro de pollo, etc. Aún más, la incorporación de uridina en el RNA de ratas se puede incrementar por el agregado de drogas que también estimulan la síntesis de poliaminas, entre ellas fenobarbital, 3-metilcolantreno, 3,4-benzopireno, heparina, etc., todas ellas activan la decarboxilación de ornitina y S-adenosilmetionina (ver biosíntesis de poliaminas).

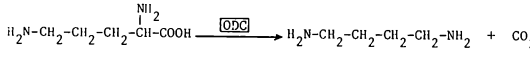
Esta amplia correlación entre los niveles de espermidina y la síntesis de RNA, sugiere que las poliaminas pueden regular la síntesis de RNA y luego, indirectamente, la promoción del crecimiento y la biosíntesis de proteínas.

En una experiencia de administración exógena de poliaminas marcadas radioactivamente que se hizo en ratas, se observó que los niveles de radioactividad declinaban paulatinamente. Esto se explicó no sólo por la interconversión espermina-espermidina, sino también por la unión a componentes celulares cargados negativamente como ribosomas, DNA o membranas. Hay otros fenómenos que pueden alterar la concentración de poliaminas, como la excreción, acetilación, conjugación y oxidación. El recambio de poliaminas se midió en distintos tejidos, encontrando que la espermidina radioactiva tiene una vida media de 4 a 5 días, mientras que la putrescina desaparece mucho más rápidamente (alrededor de 120 minutos).

BIOSINTESIS DE PUTRESCINA

En bacterias, la biosíntesis de putrescina responde a dos esquemas metabolicos distintos. La primera ruta es la que involucra la decarboxilación de la ornitina (ver figura 4). La enzima responsable es la ornitina decarboxilasa (ODC) (ver detalles en pág. 25). Para esta enzima se conocen dos formas: la inducible y la constitutiva, esta última es la responsable de la mayor cantidad de putrescina que se observa en cultivos de E.coli en crecimiento. Ambas difieren en su pH óptimo, estabilidad frente al calor y otras propiedades.

Figura 4: DECARBOXILACION DE LA ORNITINA

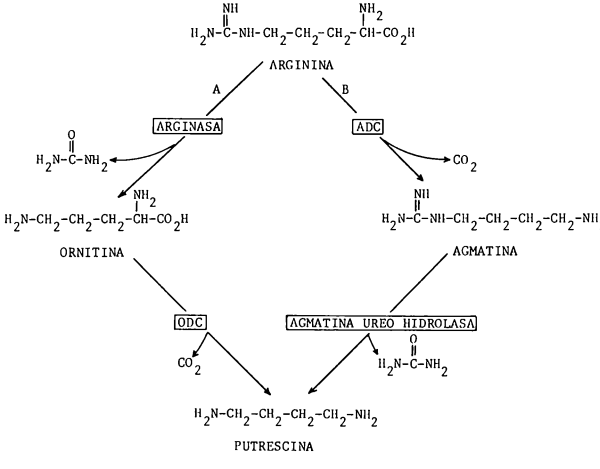


El segundo esquema metabólico para la biosíntesis de putrescina procede desde arginina a través de dos vías (vías A y B de la figura 5). Ambas involucran la producción de urea, que puede ser utilizada como indicador de la formación de putrescina.

En la vía A participa la arginasa, que convierte la arginina en ornitina. Esta última es sustrato de la ODC y produce putrescina.

La vía B involucra la decarboxilación inicial de arginina a agmatina, y la subsecuente hidrólisis a putrescina y urea por la intervención de la agmatina-ureohidrolasa. La arginina decarboxilasa (ADC) también presenta dos formas, una inducible y otra constitutiva.

Figura 5: BIOSINTESIS DE PUTRESCINA A PARTIR DE ARGININA



Según este esquema, existen varios mecanismos para regular la biosíntesis de putrescina: 1) inhibición de la actividad de la ODC o de la ADC por producto final (diaminas o poliaminas); 2) represión de la formación de la ODC o de la ADC por diaminas o poliaminas; 3) utilización selectiva de uno de los dos esquemas metabólicos.

También la presencia de la arginina en ciertas concentraciones bloquea la síntesis de ornitina por inhibición y represión, de manera tal que la putrescina sólo puede formarse por decarboxilación de la arginina. Cuando las bacterias crecen en un medio mínimo no suplementado, la mayor parte de la putrescina intracelular se forma a partir de ornitina.

Varias diaminas inhiben a la ODC parcialmente purificada: putrescina, cadaverina, 1,3-diaminopropano, espermidina y espermina. La cadaverina se forma a partir de la decarboxilación de la lisina, y el 1,3-diaminopropano a partir de la degradación de la espermidina. Estas diaminas, como se mencionó anteriormente, son menos abundantes y no están tan ampliamente distribuídas como la putrescina.

La primera ruta metabólica es la preferida en diversos tejidos de animales, como próstata ventral de rata, embrión de pollo, hígado de rata en regeneración, diversos tumores, sistema nervioso central de varios mamíferos, anfibios, etc.

En muchas plantas, la putrescina se biosintetiza a partir de ornitina. Esta diamina se acumula cuando el vegetal es deficiente en potasio.

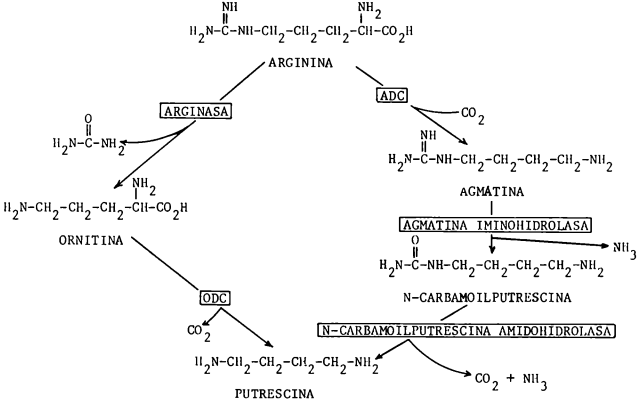
Sin embargo se observó que en varias plantas superiores, la putrescina se biosintetiza a partir de arginina, vía agmatina, además de detectar N-carbamoilputrescina. Ante estos hechos se sugirió el esquema biosintético de la fig. 6 En él participan: la ADC, la agmatina-iminohidrolasa, la N-carbamoilputrescina--amidohidrolasa, la arginasa y la ODC.

BIOSINTESIS DE POLIAMINAS

Varias experiencias con cultivos de bacterias en crecimiento demuestran que la putrescina marcada radioactivamente se incorpora a espermidina y espermina. Era un hecho concluyente que la putrescina fuese precursor de poliaminas,

pero el origen del fragmento de tres carbonos permanecía obscuro. En 1957, Greene observó que la unidad de aminopropilo proviene de metionina, ya que si este aminoácido se marcaba radioactivamente, aparecía luego la marca en espermidina.

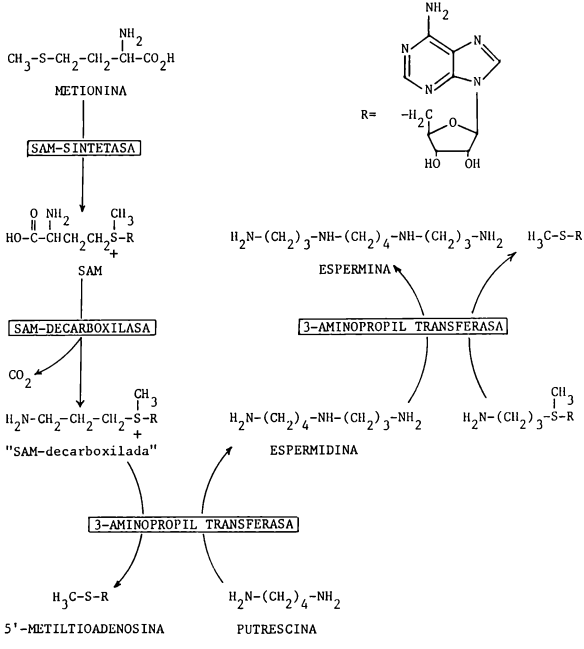
Figura 6: BIOSINTESIS DE PUTRESCINA EN PLANTAS



Tabor y col. estudiaron el mecanismo de la biosíntesis de espermidina con extractos de cultivos de E.coli libres de células, demostrando que se necesita Mg^{2+} y ATP, y luego aislaron y purificaron las enzimas responsables de los tres pasos de la biosíntesis (ver figura 7): 1) La biosíntesis de S-adenosilmetionina (SAM), con una enzima que requiere ATP. Por experiencias con ATP marcado con ^{32}P en el fosfato terminal, se demostró que se libera este último pero sin pasar por ADP como intermediario. La enzima purificada parcialmente permitió obtener SAM; 2) La decarboxilación de SAM, catalizada por una enzima (SAM-decarboxilasa) que se pudo aislar y purificar. La enzima tiene requerimiento de Mg^{2+}. El producto obtenido enzimáticamente, "SAM decarboxilada" (S-(5'-adenosil)-3-metiltiopropilamina) resultó idéntico al que fue obtenido por síntesis química. La en-

zima tiene piruvato como cofactor; 3) La condensación de la putrescina con el resto aminopropilo de la "SAM decarboxilada", lo cataliza la aminopropiltransferasa que fue aislada y purificada. Los productos del paso biosintético son espermidina y 5'-metiltioadenosina que sigue metabolizándose cuando se trabaja con extracto crudo de bacterias, mientras que se acumula si se trabaja con enzimas purificadas.

Figura 7: BIOSINTESIS DE POLIAMINAS EN BACTERIAS



En próstata ventral de rata como en los sistemas bacterianos, el primer paso involucra la síntesis de SAM a partir de metionina y en presencia de ATP. La enzima responsable de la decarboxilación, a diferencia de los extractos de bacterias, requiere específicamente putrescina, no se afecta por Mg^{2+} y se inhibe por 4-bromo-3-hidroxibenzoxiamina que se conoce como un inhibidor de enzimas que requieren fosfato de piridoxal como cofactor. Estas tres diferencias fundamentales son las que existen con la SAM-decarboxilasa de bacterias.

El último paso, transferencia de aminopropilo, es similar que en bacterias. En tejidos de mamíferos ricos en poliaminas no se encontraron cantidades importantes de 5'-metiltioadenosina debido a la presencia de una enzima que fue parcialmente aislada. Esta última continuaría el metabolismo a adenina y 5'-metiltioribosa.

La S-adenosiletionina resultó ser un precursor muy pobre (y más bien un inhibidor) en la biosíntesis de espermidina.

En bacterias,la putrescina se incorpora a espermina vía espermidina, aunque este hecho no fue descripto claramente con extractos libres de células. En próstata de ratas se encontró que la velocidad de síntesis de espermina es de alrededor del 25% de la espermidina. No se pudo separar las enzimas que catalizan la síntesis de ambas poliaminas; y además en sistemas parcialmente purificados de enzimas responsables de la síntesis de espermidina, se encontró espermina como producto contaminante, en un rendimiento aproximadamente similar. Estos hechos apoyaban la hipótesis que afirmaba que ambas poliaminas se biosintetizan con la catálisis de la misma enzima, pero con posterioridad se pudieron separar dos aminopropiltransferasas de hígado de rata parcialmente hepatectomizadas (espermina-sintetasa y espermidina-sintetasa).

Se usan dos moléculas de SAM y una de putrescina para obtener una de espermina y dos de 5'-metiltioadenosina.

Similares metabolismos de poliaminas fueron elucidados total o parcialmente en células de tumores, tejido de miocardio hipertrofiado, sistema nervioso central, anfibios y plantas.

BIOSINTESIS Y REGULACION

El esquema biosintético para la formación de poliaminas involucra la convergencia de dos aminoácidos: ornitina y metionina. La ornitina es decarboxilada por la ODC para dar putrescina, mientras que la metionina reacciona en presencia de ATP para dar SAM, la cual es decarboxilada por una decarboxilasa específica. Este último producto se condensa con la putrescina, formada anteriormente, para dar espermidina. La espermina requiere un paso más de condensación.

La enzima clave del proceso, y sobre la que han recaído mayor número de estudios es la ODC, cuya actividad está gobernada por diversos factores. En sí, es una enzima abundante, distribuída en numerosos organismos y tejidos (entre otros: bacterias, células y tejidos tumorales, plantas, embrión de pollo, y muchos órganos de mamíferos como próstata, hígado normal o en regeneración luego de hepatectomía parcial, ovarios, útero, corazón hipertrofiado, etc.).

La arginina reprime la actividad de la enzima en bacterias. También hay inhibición por producto (putrescina). La ODC requiere fosfato de piridoxal, pero no un catión metálico específico. Se activa con 2-mercaptoetanol y ditiotreitol, así como con otros tioles, debido posiblemente a que previenen la polimerización de la enzima. Las formas poliméricas de la ODC son catalíticamente inertes, pero el agregado de tioles puede reactivarla. La ODC tiene elevada actividad durante los procesos de crecimiento, lo cual está de acuerdo con la presencia de abundante cantidad de putrescina en los mismos. Después de una hora de efectuar una hepatectomía parcial en hígado de rata, la ODC es tres veces más activa; diez veces más activa a las cuatro horas y veinticinco veces más activa a las dieciséis horas. En varios tumores como hepatoma y sarcoma, la actividad de la ODC aumenta paralelamente con las concentraciones de putrescina y espermidina, mientras que cuando el crecimiento declina, también lo hace la actividad de la ODC.

La distribución intracelular de poliaminas no se puede determinar con certeza, pero indirectamente se puede aproximar el sitio de su biosíntesis, en el que la ODC está implicada directamente. En varios organismos se observó que el 50% de la actividad de ODC se hallaba en el núcleo, 40% en la fracción soluble, 5% en mitocondrias y 5% en microsomas.

Se comprobó que algunas sustancias como la actinomicina-D, que inhiben la síntesis de RNA (dependiente de DNA), previenen el aumento de la actividad de ODC en hígado de rata (parcialmente hepatectomizada o a la cual se suministró hormona de crecimiento). Se supone que la actinomicina-D inhibiría la síntesis del m-RNA de la ODC (así como se ha comprobado que lo hace con otros), de lo que se desprende que el m-RNA de la ODC se sintetizaría contínuamente, aún varias horas después de la administración de la hormona de crecimiento.

Para determinar la vida media y el recambio de la enzima se efectuaron varios estudios sobre la velocidad de declinación de su biosíntesis. La ODC tiene una vida media excepcionalmente corta, entre 10 y 11 minutos, determinado por administración de drogas inhibidoras; el resultado obtenido cuando se administró hormona de crecimiento, fue de 24 minutos. Este tiempo de vida media tan bajo, soporta la teoría del importante papel regulador que juega la ODC. (En mamíferos es la enzima de menor vida media que se conoce). La SAM-decarboxilasa, la otra enzima importante en la biosíntesis de poliaminas tiene una vida media de 60 minutos.

La RNA-polimerasa (dependiente de DNA) de bacterias y de mamíferos está muy fuertemente influída por la fuerza iónica del medio, a tal punto que si no es la correcta, se puede disociar en subunidades pequeñas. También la fuerza iónica afecta la unión de la enzima al DNA. Es posible que moléculas catiónicas pequeñas, como las poliaminas, influyan directamente en la actividad de estas enzimas. Como se demuestra en varios estudios, la capacidad estimulante de bajas concentraciones de poliaminas afecta la actividad de la RNA-polimerasa.

La síntesis de RNA se estimula por Mg^{2+}, pero este efecto no se puede lograr si se lo sustituye por espermidina. En forma opuesta, altas concentraciones de poliaminas, inhiben la actividad de la RNA polimerasa. Entre las explicaciones para este fenómeno figuran las siguientes: cambios desfavorables de conformación de la enzima, agregación, precipitación, formación de productos tóxicos (como se observa al inyectar espermidina en animales).

Una explicación ensayada para la activación de RNA polimerasa es que las poliaminas se unen al RNA producido, el cual ya no es inhibitorio para la enzima, además que inhibe la degradación del RNA recientemente sintetizado, a través de su conocido efecto frente a la desnaturalización térmica y degradación enzimática. Asimismo, las poliaminas también regulan la síntesis de la DNA po-

limerasa (dependiente de DNA).

Las poliaminas estimulan la biosíntesis de proteínas, a través de la estimulación de la transcripción del DNA. Pero como era de esperar, (debido a la inhibición de la síntesis de RNA), a altas concentraciones la inhiben.

Para explicar el efecto de las poliaminas sobre la biosíntesis de proteínas, se conocen varias hipótesis:

1) Regulan la transcripción del DNA (o sea que controlan la formación de las especies m-RNA) por lo que interactúan con los ribosomas antes que con el DNA.

2) El hecho de que las poliaminas causan la asociación de las dos subunidades ribosomales en varios organismos, es conocido y aceptado. También facilitan la unión del m-RNA y el t-RNA. Las poliaminas podrían favorecer la unión del aminoacil-t-RNA a ribosomas, como es el caso de la espermidina en levaduras.

3) La acción reguladora de las poliaminas afecta al t-RNA y no a los ribosomas. Esta afirmación se basa en los siguientes hechos: a) el t-RNA cristaliza al agregar poliaminas, que pueden reemplazar al Mg^{2+} y otros cationes diferentes en este proceso; b) la espermidina tiene la capacidad, a bajas concentraciones, de transformar al t-RNA de su configuración inactiva a la activa; c) el contenido de poliaminas varía en el t-RNA de bacterias dependiendo de la composición del medio de crecimiento.

La enzima aminoacil-t-RNA-sintetasa cataliza la activación de los aminoácidos y la formación de un enlace covalente entre el aminoácido y el t-RNA. Esta enzima requiere Mg^{2+}, espermidina o espermina para su activación.

Es un hecho conocido que en tumores, tejidos embrionarios o diferenciándose, células infectadas por virus y tejidos tratados con hormona de crecimiento, existe una actividad elevada de metilasa, enzima que cataliza la transferencia del grupo metilo de la SAM a las moléculas del t-RNA. La actividad de metilasa aumenta con K^+, NH_4^+ o espermidina. Esta modificación al t-RNA aporta otro mecanismo al control de biosíntesis de proteínas en el que influyen poliaminas.

METABOLISMO

En mamíferos, las poliaminas son oxidadas por enzimas que provienen de distintas fuentes (plasma, aorta, cerebro, etc.). La mayor cantidad de estudios se realizó sobre la aminooxidasa de plasma.

La aminooxidasa de plasma está presente en el suero de muchos rumiantes. Oxida poliaminas y bencilamina, pero no putrescina y otras diaminas. Se inhibe por cianuro.

Su concentración en el plasma de diversos animales varía con la edad; es muy pequeña en el nonato, y luego aumenta paulatinamente. Se pudo aislar y purificar por cristalización. La enzima contiene Cu^{2+} y fosfato de piridoxal.

El mecanismo de la oxidación de poliaminas fue estudiado por Tabor y col., quienes propusieron el esquema que muestra la figura 8 . Los productos de oxidación son muy lábiles, por lo que se aislaron los correspondientes alcoholes (por reducción con borohidruro de sodio), o las 2,4-dinitrofenilhidrazonas, que resultaron idénticos a los obtenidos sintéticamente. Tabor y col., sugirieron que la última etapa, que involucra la producción de acroleína, podría ocurrir a través de una reacción de β-eliminación no enzimática. Los productos de oxidación exhiben un poder antimicrobiano importante, pero son lábiles porque condensan o se descomponen, sobre todo a altas temperaturas o pH alcalino.

Aunque la función biológica de la aminooxidasa de plasma se desconoce, se especula con que sería reguladora del nivel de poliaminas.

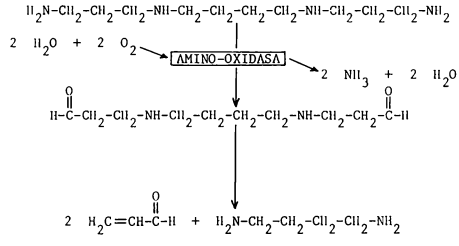
En plantas, la oxidación enzimática se produce sobre diaminas y poliaminas. Se encontró la enzima en semillas, observando que su capacidad aumenta durante la germinación. En algunos casos se observó un poder oxidante diez veces mayor que para la enzima de tejidos animales.

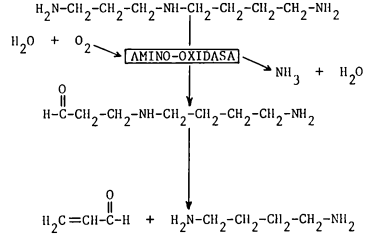
La enzima puede tomar como sustrato monoaminas aromáticas y diaminas, así como poliaminas. Los productos obtenidos (ver figura 9) pueden ser cíclicos, dada la labilidad del aminobutanal y sus derivados.

La enzima contiene Cu^{2+} como la de plasma sanguíneo, y requiere fosfato de piridoxal.

Un número importante de alcaloides tiene núcleos de Δ^1-pirrolina o

Figura 8: OXIDACION DE POLIAMINAS POR DIAMINO-OXIDASA DE PLASMA





Δ^1-piperideína, los que provienen de diaminas que fueron oxidadas en plantas, por lo que esas diaminas son los precursores de los alcaloides correspondientes. Se comprobó que la cadaverina radioactiva se incorpora a lupinina, esparteína, lupanina, matrina y anabasina; así como que la putrescina se incorpora a nicotina e hiosciamina (aparentemente en el resto de tropina). De la misma manera la higrina y la cuscohigrina se forman durante la oxidación de N-metilputrescina (ver figura 10).

Figura 9: OXIDACION DE POLIAMINAS POR AMINO-OXIDASA DE SEMILLAS

$$R\text{-}CH_2\text{-}NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow R\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}H + NH_3 + H_2O_2$$

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2 +$$

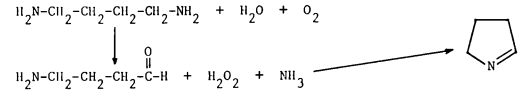
$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \longrightarrow$$

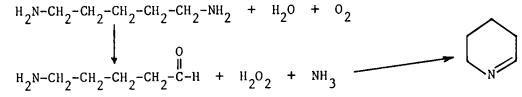
$$\longrightarrow H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2 +$$

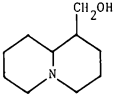
En bacterias, la aminooxidasa actúa en forma distinta que la enzima aislada de plantas. La espermina no se oxida al dialdehído visto anteriormente (fig. 8), sino que hay una ruptura a nivel de la amina secundaria, de modo de dejar dos moléculas pequeñas (ver figura 11): una de ellas es una diamina (1,3-diaminopropano o 1,4-diaminobutano), y la otra es el aminoaldehído complementario, 3-aminopropanal (que puede ser oxidado a β-alanina) o 4-aminobutanal (que cicla espontáneamente a Δ^1-pirrolina). La espermina es oxidada en forma similar.

La oxidación de diaminas fue comprobada en extractos de riñón de cerdo, plasma sanguíneo humano, tracto gastrointestinal de varios animales, placenta humana, plantas y bacterias.

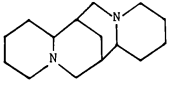
Figura 10: ALGUNOS ALCALOIDES QUE PROVIENEN DE LA OXIDACION DE DIAMINAS (PLANTAS)



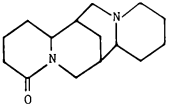




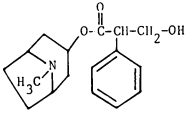
LUPININA



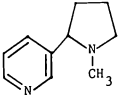
ESPARTEINA



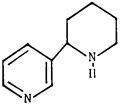
LUPANINA



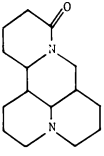
HYOSCIAMINA



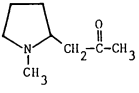
NICOTINA



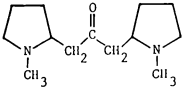
ANABASINA



MATRINA

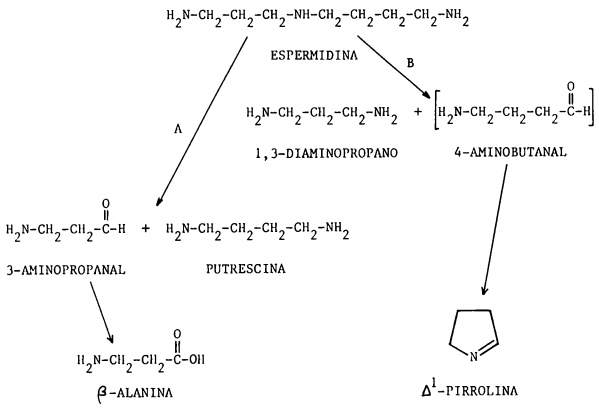


HIGRINA



CUSCOHIGRINA

Figura 11: OXIDACION DE ESPERMIDINA EN BACTERIAS



El mecanismo de acción propuesto se puede ver en la figura 10. La enzima responsable de la oxidación es la diaminooxidasa que contiene Cu^{2+} y FAD como cofactor.

La acumulación de peróxido de hidrógeno es tóxica para la enzima, por lo que las experiencias se suelen realizar en presencia de catalasa.

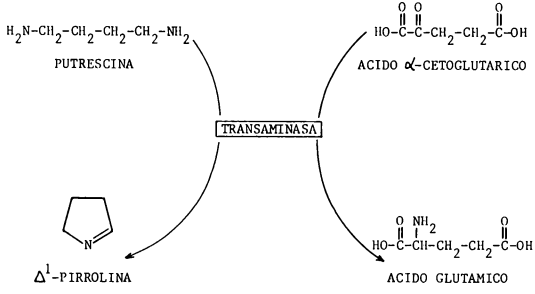
La 2-hidroxiputrescina puede ser sustrato de la enzima, obteniendo en ese caso pirrol como producto.

En bacterias se observó que la diaminooxidasa no es específica, y que también puede actuar sobre poliaminas. La primera etapa de la oxidación es la obtención del aminoaldehído (por deaminación oxidativa). Estas substancias ciclan

espontáneamente, dando heterociclos que continúan siendo oxidados con el correspondiente consumo de energía.

Otro paso metabólico de importancia, observado en plantas, bacterias, y en diversos tejidos de animales, es la transaminación de diaminas. Este ocurre produciendo aminas cíclicas (ver figura 12) y no es oxidativa. Las transaminasas pueden existir como enzimas constitutivas o adaptativas; la presencia de ellas significa una importante economía fisiológica pues cataliza dos reacciones en forma simultánea.

Figura 12: TRANSAMINACION DE LA PUTRESCINA



Por último, otra metabolización no oxidativa, comprende la acetilación y conjugación de poliaminas. Los derivados acetilados llamaron notablemente la atención debido a su posible rol en el control de la biosíntesis del RNA. La acetilación de poliaminas es probablemente un proceso de detoxificación, y más que un mecanismo regulador se observó que está relacionado con el crecimiento en medios no naturales (como el crecimiento de bacterias en frío, o en medios de cultivo ricos en poliaminas). Para la espermidina se extrajeron dos derivados acetilados a partir de cultivos de E.coli: N^8(32) y N^1-acetilespermidina (33).

Los derivados conjugados de poliaminas como la glutatión-espermidina, parecen estar involucrados en el control de la división celular y biosíntesis de RNA, observándose que su biosíntesis e hidrólisis responde a distintas condiciones fisiológicas de stress (estas observaciones fueron realizadas con cultivos bacterianos).

En el metabolismo de poliaminas en animales, se comprobó además la conversión de espermina en espermidina, cuando la primera se administra parenteralmente y la segunda se encuentra excretada en orina. Asimismo la administración de espermidina marcada con ^{14}C, resultó en el aislamiento de espermina y putrescina radioactivas.

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(32)

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$$

(33)

CAPITULO II

ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE PIRROLES

ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DEL PIRROL

El pirrol es una molécula plana que tiene un eje de simetría, afirmación que es posible hacer gracias a mediciones realizadas por espectrometría de microondas. Los valores de distancias interatómicas y ángulos de unión dados por varios autores figuran en la Tabla 1.

Tabla 1.(1-5)

TAMAÑO DE UNIONES Y ANGULOS EN LA MOLECULA DE PIRROL

	Pauling(a)	Sutton(b)	Bak(b)	Cumper(b)	Nygaard(b)
Largo de enlace					
$N-C_2$	1.42	1.42	1.383	1.309	1.370
C_2-C_3	1.35	1.35	1.371	1.453	1.382
C_3-C_4	1.44	1.44	1.429	1.436	1.417
N-H	—	1.04	0.993	1.061	0.996
C_2-H	1.09	1.09	1.075	1.051	1.076
C_3-H	1.09	1.09	1.075	1.053	1.077
Angulos de enlace					
C_5-N-C_2	105	105	108.90	118.16	109.8
$N-C_2-C_3$	110	110	108.08	104.67	107.7
$C_2-C_3-C_4$	108	107.5	107.45	106.20	107.4
$N-C_2-H$	—	125	120.70	128.90	121.5
C_2-C_3-H	—	126.5	125.85	126.55	125.5

a: por medidas de difracción electrónica; b: por espectroscopía de microondas

El pirrol puede considerarse un híbrido de resonancia entre las estructuras 1-6 (entre paréntesis figura la contribución de cada una de ellas):

1 (62%)

2 (1%)

3 (14.5%)

4 (14.5%)

5 (4%)

6 (4%)

En el caso del benceno se pueden escribir dos estructuras de Kekulé equivalentes, pero en el pirrol se tiene sólo la estructura clásica de tipo 1, que es la que más contribuye al híbrido de resonancia. Aunque las estructuras 3-6 contribuyen menos, ponen de manifiesto la presencia de una densidad electrónica importante sobre las posiciones α y β .

Las uniones $N-C_2$, $N-C_5$ y C_3-C_4 son más cortas que el tamaño normal de un enlace simple, mientras que las uniones C_2-C_3 y C_4-C_5 son más largas que un doble enlace común. Luego, el orden de unión es mayor que la unidad para las primeras y menor que una unión doble para las segundas; no obstante, el orden de unión π resulta 2.9, por lo que existe una estabilización adicional del anillo, que proviene de la deslocalización del par de electrones no compartido del nitrógeno. El efecto de deslocalización de seis electrones π sobre cinco átomos anulares (el sistema es isoelectrónico con el anión ciclopentadienilo), hace al anillo susceptible de ataques electrofílicos. Se dice que el sistema aromático del pirrol es electrónicamente "π excesivo".

Para una aromaticidad de 1.0 en el benceno, se obtiene un valor de 0.959 para el pirrol, mientras que es 0.95 para el furano y 0.964 para el tiofeno.[6] Estos valores, obtenidos a partir de la relación del tamaño de uniones, difieren de los encontrados por otros métodos como orbitales moleculares, medidas de desapantallamiento por la corriente electrónica del anillo en resonancia magnética nuclear[7], o medidas empíricas obtenidas por la diferencia de calores de hidrogenación. Sin embargo, en todos ellos se mantiene el mismo orden de aromaticidad: benceno > tiofeno > pirrol > furano.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE PIRROLES

Espectro de ^1H

El sistema de electrones π del pirrol, es capaz de inducir un campo magnético que se manifiesta en forma significante en el desplazamiento químico de los protones del anillo y de los sustituyentes. Se considera que la magnitud de este efecto está relacionada en forma directa con la aromaticidad del anillo.

El desplazamiento que resulta de la corriente electrónica del anillo de pirrol es de alrededor de 0.21 ppm, que corresponde a una aromaticidad de 0.59,

otorgando 1.0 al benceno. Este valor concuerda en forma relativa con el obtenido por otros experimentos de energía de resonancia.

Una serie de investigaciones de desplazamiento químico, revela que el cambio de sustituyentes en posición 1 afecta poco la corriente del anillo.

El espectro de pirrol medido en ausencia de solvente, a 60 MHz, muestra dos señales: una señal ancha a campo bajo ($\delta \simeq 7.2$ ppm) que corresponde al protón imino, y una señal multiplete sumamente compleja, centrada a 6.3 ppm, que corresponde al resto de los protones.[8]

Si el pirrol se diluye con un solvente no polar, la señal compleja se separa en dos señales que también son multipletes. Se produce un desplazamiento hacia campo alto de la señal de los hidrógenos β, y paralelamente un desplazamiento hacia campo bajo de la señal de los hidrógenos α. Esto se explica asumiendo que se rompe la asociación de la estructura dimérica del pirrol, ya que si se usa un solvente polar o aromático, ocurren efectos específicos de solvatación del núcleo de pirrol.[9]

Aparentemente, al aumentar la temperatura, también se logra un efecto disociativo, pues la señal de los protones α se desplaza a campos bajos.[10]

Si se intercambia el protón imino por deuterio, o se agrega una cantidad pequeña de sodio o potasio, se logra el desacoplamiento del resto de los protones con el N-H, y aparecen dos tripletes.[11]

La posición de las señales de pirroles 1-alquilsustituídos, también depende de la concentración y del solvente, lo que estaría indicando que no necesariamente están involucradas uniones puente de hidrógeno en la asociación de pirroles.[9a]

A través de un estudio iterativo en 100 MHz, del sistema AA'BB'CX del pirrol -^{15}N, que tiene 57 líneas de los protones del anillo y 20 líneas de protón imino, se pudieron determinar los valores de las constantes de acoplamiento que figuran en la Tabla 2.[12]

Tabla 2

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE PROTONES DEL PIRROL

J_{1-2} = 2.58 Hz	J_{2-4} = 1.49 Hz
J_{1-3} = 2.46 Hz	J_{2-5} = 1.84 Hz
J_{2-3} = 2.66 Hz	J_{3-4} = 3.36 Hz

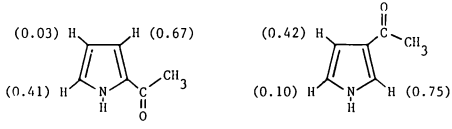
Debido a la relajación extremadamente eficiente que aporta el núcleo de ^{14}N, la resonancia debida al protón imino aparece como una señal ancha. Si se hace un experimento de doble irradiación a una frecuencia de 2.9 MHz, para desacoplar al ^{14}N, se elimina el efecto del cuadrupolo que éste provee y el protón imino aparece como una señal fuerte.[13] Algunos autores[14], en contraposición, afirman que el desacople del nitrógeno resulta en la obtención de un triplete ancho para el protón imino, característico de un sistema A_2B_2X.

El reemplazo de un protón por un grupo alquilo en un anillo no sustituído, produce una redistribución de la densidad de electrones π , que resulta en un desplazamiento hacia campos altos de la resonancia de los protones del anillo. Este efecto es mayor sobre los protones adyacentes al grupo alquilo, resultado que es útil para comparar la aromaticidad de un C-metilpirrol con el correspondiente tiofeno, donde la introducción de un grupo metilo afecta por igual a todos los protones del anillo.[15]

Los protones del anillo resuenan a campos más bajos cuando se efectúa una sustitución con grupos acilo, nitro o etoxicarbonilo. Los motivos son: la anisotropía magnética que genera el sustituyente, y el efecto mesomérico sustractor de electrones sobre la densidad electrónica π del sistema aromático. El último efecto parece ser el más importante, debido a que la magnitud de los desplazamientos que generan los sustituyentes en posición β es menor que la que generan sustituyentes sustractores de electrones en posición α .

Los protones adyacentes al sustituyente manifiestan desplazamientos grandes, pero por efectos conjugativos a través del anillo, también se observan desplazamientos importantes en posiciones más alejadas.

En el esquema siguiente, se puede observar la influencia sobre los protones aromáticos en el 2-acetil (7) y 3-acetilpirrol (8), a partir de los desplazamientos químicos de los protones del pirrol:[16]



(7) (8)

Las constantes de acoplamiento también están afectadas por los sustituyentes. Luego de estudiar gran cantidad de casos, se llegó a cuatro rangos principales (mostrados en la Tabla 3) los que mantienen el orden de magnitud de las constantes de acoplamiento de pirrol.[17]

Tabla 3

RANGOS DE VALORES DE J EN PIRROLES SUSTITUIDOS

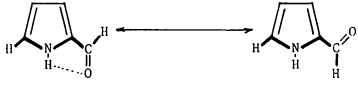
J_{3-4} = 3.40-3.80 Hz	J_{2-5} = 1.95-2.30 Hz
J_{2-3} = 2.40-3.10 Hz	J_{2-4} = 1.35-1.80 Hz

La medición de constantes de acoplamiento entre el protón aldehídico y los protones del anillo, aporta valiosos datos sobre el estudio de conformación de formilpirroles (9 ⟷ 10).

La señal de resonancia del protón aldehídico es un doblete, a temperatura ambiente, debido al acoplamiento que se produce con el protón de la posición 5.[18] Este hecho (y basándose en la regla del "zig-zag"), revela que el isómero syn es el más estable (9). La estabilidad del isómero syn está favorecida por la formación de uniones puente de hidrógeno intramoleculares entre el carbonilo y el N-H.

En una primera aproximación, la constante de acoplamiento mencionada es independiente del sustituyente que pueda existir en posición 1, aún para el caso del altamente impedido 1-terbutil-2-formilpirrol. El valor obtenido oscila

entre 1 y 1.2 Hz.



(9) (10)

Por otra parte la constante de acoplamiento entre el protón del formilo y el hidrógeno de posición 4 es nula en el 2-formilpirrol. Pero en el caso del 1-acetil ó 1-etoxicarbonil-2-formilpirrol esa constante tiene un valor apreciable, al mismo tiempo que es nula la constante de acoplamiento entre el protón de posición 5 y el protón aldehídico. Claramente, el confórmero más estable es ahora el anti (11).[18]

(11)

R= CO_2Et ó $COCH_3$

La barrera de energía para la rotación del grupo 2-formilo, obtenida haciendo mediciones a temperatura variable, es de aproximadamente 46 kJ/mol. A través de una larga serie de experiencias, se puede afirmar que la conformación syn (9) tiene una gran predominancia sobre la conformación anti (10).[19]

El espectro del 2-formilpirrol desacoplado de ^{14}N, presenta al protón aldehídico como un doble-doblete, debido al nuevo acoplamiento que se manifiesta con el protón de posición 1.[20]

La relación de confórmeros está gobernada por la temperatura y por el tipo de sustituyentes del anillo.

El caso del 3-formilpirrol es algo distinto. En él, la barrera de rota-

ción es de 10 kJ/mol. El confórmero anti (13) es el que predomina, pero sólo en una relación de 4:1.[21]

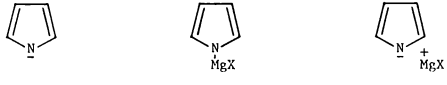
(12) (13)

Nuevamente, la calidad y posición de los sustituyentes del anillo, afecta la proporción de confórmeros.

Tanto en el caso del 2-formil, como en el del 3-formilpirrol, aunque en este último en forma muy notoria, el cambio de solvente para efectuar el experimento de RMN tiene un efecto muy marcado sobre la posición de equilibrio conformacional. Los solventes más polares tienden a estabilizar las conformaciones anti (10 y 13), que son más polares.

El espectro de hidrógeno del anión pirrilo (14) muestra dos tripletes desplazados a campos bajos en 0.23 y 0.31 ppm respecto de las resonancias α y β del pirrol.[22]

Un caso similar ocurre con el compuesto de Grignard del pirrol (16), lo que confirma que está en juego una unión covalente N-Mg, o un par extremadamente iónico $C_4H_4N^-$ MgX^+ (16), pero de ninguna manera una unión C-Mg.[23]



(14) (15) (16)

El espectro del pirriltalio (I), indica que el compuesto es esencialmente iónico, presentando además la interesante anomalía de ser estable en solución

acuosa, en contraposición de las sales de metales alcalinos del pirrol.

Espectro de ^{13}C

Las constantes de acoplamiento $^{13}C-H\alpha$ tienen un valor de 182-184 Hz, y 169-171 Hz para las $^{13}C-H\beta$ en el pirrol[24]. 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 sólo 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 de orden de hasta 4 ppm.[25]

Los sustituyentes sustractores 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 aditividad.

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.[26]

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.[27]

Tabla 4[26]

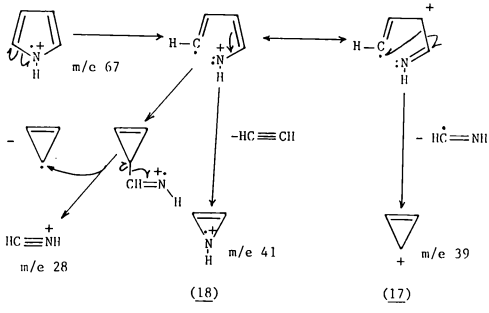
DESPLAZAMIENTO QUIMICO DE LOS CARBONOS DEL PIRROL
EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES*

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_3CO	14.5	9.9	2.6	8.1
2-CO_2R	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_2CO_2R	-1.9	8.0	0.9	-0.7
3-$(CH_2)_2CO_2R$	-2.8	14.0	0.0	-0.6
3-CHO	10.8	11.6	-1.5	3.0
3-CH_3CO	8.7	13.3	-0.7	1.6
3-CO_2R	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 ppm y 107.6 ppm (solv.: $CDCl_3$, ref.: TMS). Los valores positivos de la tabla indican desplazamiento de las señales hacia campos bajos.

ESPECTRO DE MASA

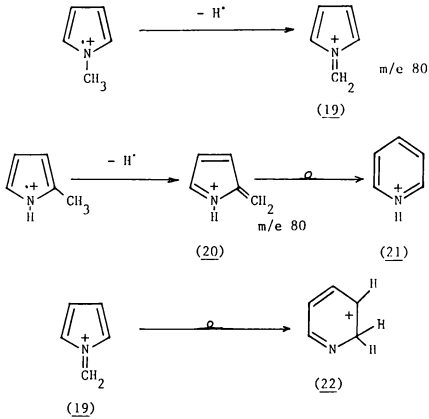
Las fragmentaciones clásicas del pirrol producidas por alto impacto electrónico son aquellas que originan los iones $C_3H_3^+$ de m/e 39 (17) y $C_2H_3N^+$ de m/e 41 (18), ambos de abundancia importante.[28]



El espectro de ionización de campo es muy similar al producido por el de impacto electrónico de bajo voltaje. No obstante, ambos difieren en el caso de C y N-metilpirroles, que se caracterizan por presentar un pico de alta abundancia que corresponde al M-1 (19 y 20), resultado de la pérdida de un hidrógeno del grupo metilo.[29] En el caso de C-metil pirroles suele ser el pico base debido al reordenamiento que produce el ión piridinio (21).

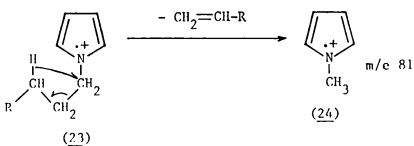
La fragmentación β de otros C-alquilpirroles, resulta también en el fragmento de m/e 80, que suele ser el pico base.

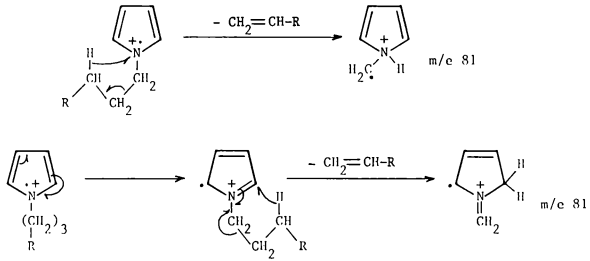
Para los N-alquilpirroles se tiene un desarrollo de fragmentación un poco distinto, pero la β-fragmentación es importante, y el pico base generalmente es el ión imonio (19), que reordena al ión piridinio C-protonado (22).[29c]



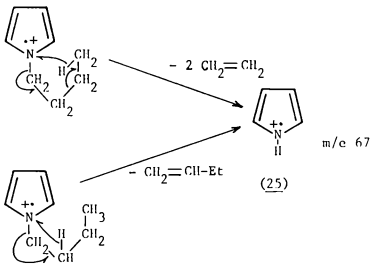
Otra ruptura importante en N-metilpirroles es la α-fragmentación del metilo, que origina 17 y 18, clásicos en el espectro de masa del pirrol.

Estudiando en detalle los espectros de masa de alta resolución de los derivados deuterados de N-alquilpirroles, se observan en detalle otras fragmentaciones características, como la extrusión de alqueno en N-butil y N-propilpirrol (23, R=CH_3, H), que deja el fragmento m/e 81 (24).[29a]

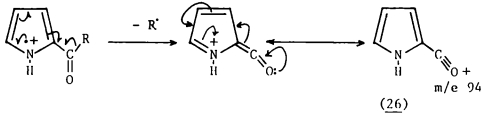




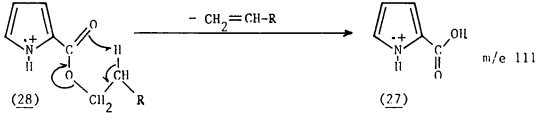
Otra ruptura característica origina el fragmento m/e 67 (25), que luego se desarrolla como el pirrol.



El fragmento típico de los espectros de masa de los derivados carbonílicos del pirrol es el catión acilio (26). Esta ruptura es particularmente favorable debido al carácter donor de electrones del anillo de pirrol, y constituye la formación del pico base para α y β acilpirroles, y para ésteres pirrolcarboxílicos simples. También son abundantes en estos compuestos m/e 66, que proviene de la pérdida completa del grupo acilo, y m/e 39, que corresponde al fragmento clásico del pirrol (17).



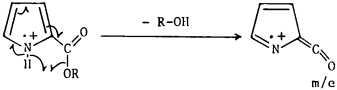
En ésteres etilpirrolcarboxílicos, se puede observar además una fragmentación importante que es el reordenamiento de McLafferty. Se produce una extrusión de alqueno que da m/e 111 (27)(por ejemplo en el caso del α-etoxicarbonilpirrol (28, R=H)).



Se destacan también m/e 66 (29), que proviene de la pérdida total del grupo éster, y m/e 93 (30), que se produce sólo en 1-H-pirroles, pues corresponde a la pérdida de etanol que involucra al hidrógeno de posición 1.

m/e 66

(29)

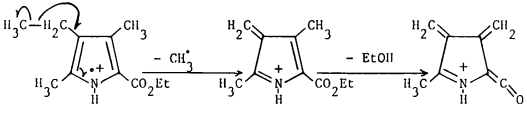


m/e 93

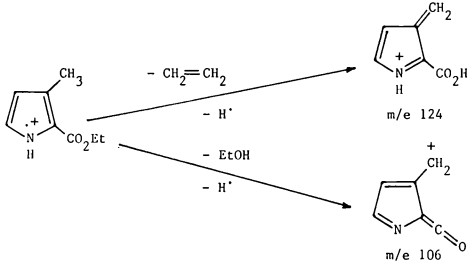
(30)

Los ésteres de metilo no pueden dar el fragmento (29), mientras que los ésteres de bencilo tienen como pico más importante el catión tropilio (m/e 91).

En pirroles polisustituídos, que tienen la posibilidad de varios modos de fragmentación, los picos que tienen la mayor abundancia en pirroles monosustituídos, se pueden transformar en insignificantes. Dos ejemplos de formación de iones estabilizados son los siguientes:



m/e 181 (5%) m/e 134 (100%)



SUSTITUCION ELECTROFILICA DEL ANILLO DE PIRROL

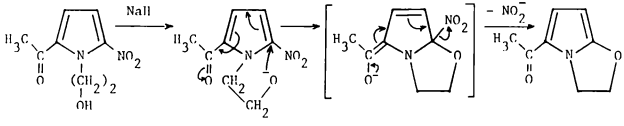
Introducción

El pirrol reacciona con electrófilos más fácilmente que el benceno debido a dos motivos fundamentales: a) es un compuesto " π excesivo"; b) la energía de resonancia del sistema aromático, que se pierde al formarse el intermediario de Wheland, es particularmente baja.

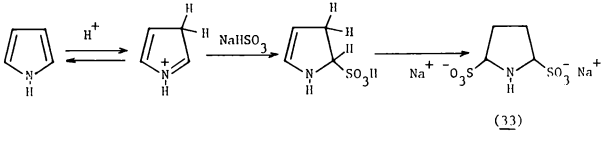
Los productos obtenidos son los de C- sustitución en α, al trabajar con la molécula neutra, y de C ó N-sustitución si se trabaja con el anión pirrilo.

La presencia de sustituyentes atractores de electrones en el núcleo de pirrol modifica el patrón de orientación y deactiva la molécula, permitiendo además el uso de condiciones más vigorosas de reacción que en el caso del pirrol sin sustituyentes.

Una especie nucleofílica fuerte puede atacar el anillo de pirrol, dando la correspondiente sustitución, especialmente si existen sustituyentes atractores de electrones y/o buenos grupos salientes (31→32).[30]

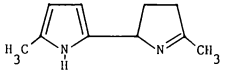


Pero, en general, y por analogía con la polimerización del pirrol en medio ácido, la reacción probablemente proceda a través del ataque nucleofílico sobre el ácido 3-conjugado del pirrol. Tal es el caso de la reacción de pirrol con bisulfito de sodio (33) descripta por Treibs[31], o con hidroxilamina, descripta por Ciamician.[32]



Protonación

El pirrol es un compuesto básico. Los sustituyentes alquilo aumentan su basicidad, mientras que los sustituyentes sustractores de electrones la disminuyen. Así, los 2,3,4-trialquilpirroles forman sales cristalinas al ser tratados con cloruro de hidrógeno, y revierten al correspondiente pirrol, con tratamiento básico. Sin embargo, los mono y dialquilpirroles forman dímeros (34) al tratarlos con cloruro de hidrógeno anhidro, como en el caso del 2-metilpirrol.

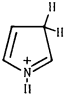


(34)

Se puede pensar que la protonación del pirrol se produce sobre el átomo de nitrógeno (35) (dando una estructura tipo ciclopentadieno), o sobre un átomo de carbono (dando una estructura del tipo sal de pirrolenina α (36) o β (37)).

(35)

(36)



(37)

Parece ser una regla general, obtenida a partir de numerosas evidencias experimentales, que un α-alquilpirrol se protona en el carbono α', mientras un β-alquilpirrol se protona en el carbono α adyacente. No hay evidencias de protonación del anillo en posición 1.

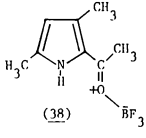
Por espectrometría ultravioleta se puede estimar, cambiando el pH, que el pirrol tiene un pKa de -5.9 para β protonación, lo que correspondería al 1% de la protonación en α, que está en el orden de pKa-3.8. Mientras que por otros métodos se puede estimar que la protonación en el nitrógeno está en el orden de la millonésima parte de α y β protonación (pKa $\simeq$ -10).[33]

La α-protonación está favorecida termodinámicamente, y es más rápida que la β-protonación en ácido diluído; pero en ácido concentrado es más rápi

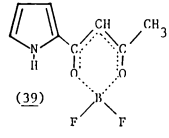
da la β-protonación.

En el caso de 2-formil y 2 y 3-acetilpirroles, se observa que la protonación ocurre mayormente sobre el átomo de oxígeno, lo que aumenta el efecto sustractor de electrones sobre el anillo de pirrol.[34]

Los ácidos de Lewis forman complejos con el acilpirrol (como en el caso del trifluoruro de boro (38) y tetracloruro de estaño), en otros casos forman aductos y quelatos (39):



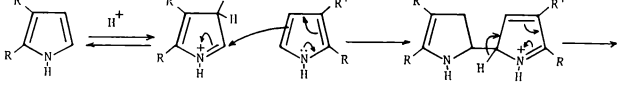
(38)

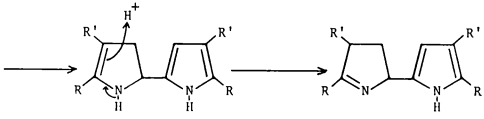


(39)

Tomando al ácido conjugado como intermediario, e ignorando el efecto isotópico, la sustitución electrofílica más simple es el intercambio de protones catalizado por ácidos. En condiciones neutras, o hasta pH mayor que 2, sólo intercambia el protón imino. Como la velocidad de intercambio aumenta con el pH, posiblemente ocurra a través del anión pirrilo. A pH menor que 1, intercambian los cinco protones. Este intercambio es aproximadamente 10^{15} veces más rápido para el pirrol que para el benceno.

Los alquilpirroles que tengan una posición α libre, tienden a dimerizar en presencia de un ácido fuerte (40). (Con las dos posiciones α libre pueden llegar al trímero).[35]





(40)

Nitración y nitrosación

Como los pirroles polimerizan rápidamente en soluciones fuertemente ácidas, sus nitraciones son llevadas a cabo en frío con ácido nítrico fumante o 70%, en anhídrido acético. El anhídrido acético reacciona rápidamente con el ácido nítrico dando nitrato de acetilo (41), que es el agente nitrante:[36]

$$(CH_3\text{-}CO)_2O + HNO_3 \longrightarrow CH_3CO_2\text{-}NO_2 + CH_3CO_2H$$

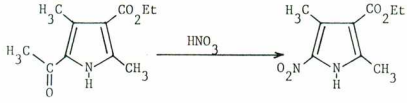
(41)

Por nitración del pirrol con nitrato de acetilo se obtiene una mezcla 14:1 de 2 y 3-nitropirrol.

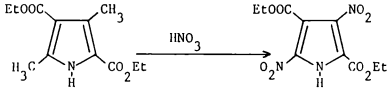
La presencia de un grupo alquilo activa el anillo y hace más fácil la nitración. Un metilo en posición 2, dirige la nitración a las posiciones 3 y 5. Si en vez de metilo es un alquilo más voluminoso, predominará el producto de sustitución en posición 5. Para los 1-alquilpirroles, aumenta el porcentaje de producto nitrado en posición 3.

Cuando se nitran pirroles con grupos acetilo o formilo, puede haber deacetilaciones o deformilaciones (42→43).[37]

De la misma forma, los metilos pueden oxidarse a *carboxilos*, y éstos sustituirse por iones nitronio (44)→(45).[37]



(42) (43)

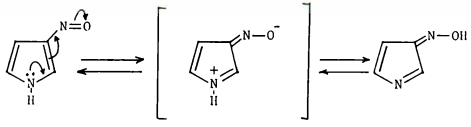


(44) (45)

Bajo condiciones muy básicas, donde el ataque electrofílico se efectúa sobre el anión pirrilo, se obtiene exclusivamente el 2-nitropirrol; en este caso se nitra con nitrato de amilo.[38]

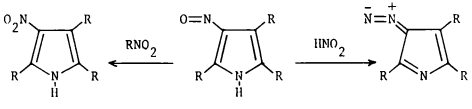
Los pirroles se pueden nitrosar en condiciones ácidas (con ácido nitroso), o básicas (con nitritos de alquilo). No se aislaron nitroso pirroles (46), pero sí las sales sódicas de los isonitroso pirroles (47).[39]

La reacción se puede llevar a cabo con nitritos de alquilo en presencia de etóxido de sodio. No hay reacción cuando se utiliza 1-metilpirrol, lo que pone de manifiesto el ataque nucleofílico del anión pirrilo al nitrito de alquilo. Si el nitroso pirrol fuese estable, se podría obtener por tratamiento con dióxido de carbono sobre la mezcla alcalina.



(46) (47)

Los β-nitrosopirroles suelen ser más estables que los α-derivados. Cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de bases, un exceso de nitrito de alquilo desemboca en el nitroderivado (48), mientras que un exceso de ácido nitroso desemboca en la sal de diazonio (49).



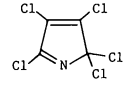
(48) (49)

Halogenación

No están descriptos estudios de la reacción del flúor con pirrol y sus derivados, pero sí hay información respecto del tratamiento con tetrafluorcobalto de potasio y trifluoruro de cobalto. Sobre 1-metilpirrol se produce octafluor-1-metilpirrolidina y otros compuestos polifluorados.[40]

En la cloración del pirrol, no se pueden obtener productos por tratamiento directo con cloro, debido a su alto poder oxidante. Trabajando en álcali frío, se puede obtener el tetracloropirrol. Los cloropirroles son poco estables.

La reacción con cloruro de sulfurilo en éter es muy controlable, pudiéndose obtener los siguientes derivados clorados: 2; 2,5; 2,3,5 y 2,3,4,5-tetracloropirrol, por aumento de la cantidad de agente clorante. Con exceso del mismo reactivo se puede llegar a pentacloropirrolenina (50):[31]



(50)

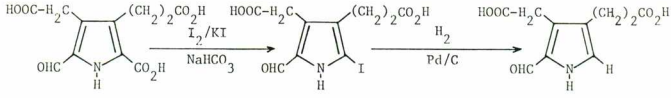
En síntesis de pirroles, merece destacarse la utilidad de la cloración de metilos, pues los diclorometilderivados pasan por hidrólisis a aldehídos, y los triclorometilderivados a ácidos. El agente clorante también es cloruro de sulfurilo, por lo que las posiciones no sustituídas del pirrol, se clorarán paralelamente.

El tetrabromopirrol se puede obtener en forma análoga que en el caso del tetracloropirrol. Es frecuente el uso de bromo en tetracloruro de carbono o en ácido acético, para bromar pirroles sustituídos.

En general, la iodación se lleva a cabo con una solución alcalina de iodo y ioduro de potasio, o con iodo en solución alcohólica.

En solución, el iodo forma un complejo de transferencia de carga con el pirrol, para dar luego monoiodopirrol y subsecuentes iodaciones hasta tetraiodopirrol, compuesto que es sumamente sensible a la luz y a la temperatura.[41]

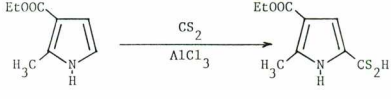
Una técnica muy usual en la conversión de ácidos carboxílicos en productos decarboxilados, es la iodación decarboxilativa de pirroles. En ésta se hace reaccionar el ácido en una solución alcalina de perioduro de potasio para dar el correspondiente iodo derivado, el que luego se hidrogena catalíticamente (51 ⟶ 52).[42]



(51) (52)

Reacciones de C-alquilación

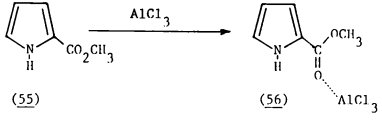
La alquilación de Friedel y Crafts de pirroles en cloruro de metileno, utilizando cloruro de aluminio como catalizador, transcurre en fase heterogénea. A pesar de trabajar a bajas temperaturas, ocurre una polimerización importante. La causa fundamental de esto es que el cloruro de aluminio forma un complejo insoluble con el pirrol. Un solvente alternativo es el sulfuro de carbono, pero debe tenerse en cuenta que en algunos casos puede reaccionar dando el ácido ditiocarboxílico (53)→(54).



(53) (54)

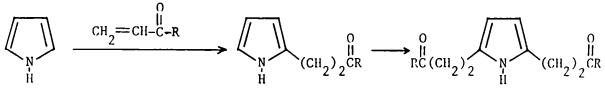
La alquilación de ésteres en menos problemática, ya que el grupo carboxilo se compleja con el catalizador de Lewis y aumenta el efecto sustractor de electrones del sustituyente, favoreciendo la sustitución en posición 4, como en el caso del 2-metoxicarbonilpirrol (55)⟶(56).[43]

No obstante debe mencionarse que dependiendo del catalizador y del solvente, se ha encontrado polialquilación y migración del grupo alquilo.



(55) (56)

En el caso de alquenos y alquinos activos (como acrilatos, vinilcetonas, etc.) y utilizando un catalizador ácido de Lewis como el trifluoruro de boro, el pirrol sufre una adición de Michael, obteniéndose los pirroles 2 y 2,5-sustituídos (57)→(58).[44]

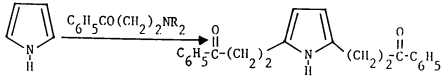


(57) (58)

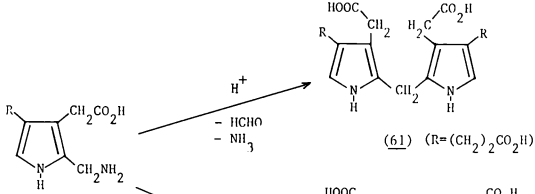
La sustitución nucleofílica por pirrol, sobre las bases de Mannich da el producto dialquilado (59).[45]

Algo similar ocurre en el caso de la formación de dipirrilmetanos (60)→(61); (60)→(62).

La forma general de síntesis de dipirrilmetanos es a través de la reacción de un 2-hidroximetil (o algún derivado de éste) ó 2-clorometilpirroles, que se hacen reaccionar con pirroles que tengan posiciones α-libres (o consigo mismo dando los 2,2'-dipirrilmetanos simétricos).

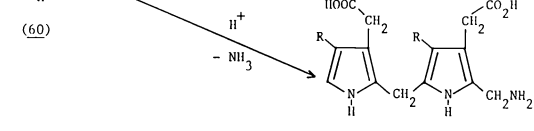


(59)



(60)

(61) (R=$(CH_2)_2CO_2H$)



(62) (R=CH_3)

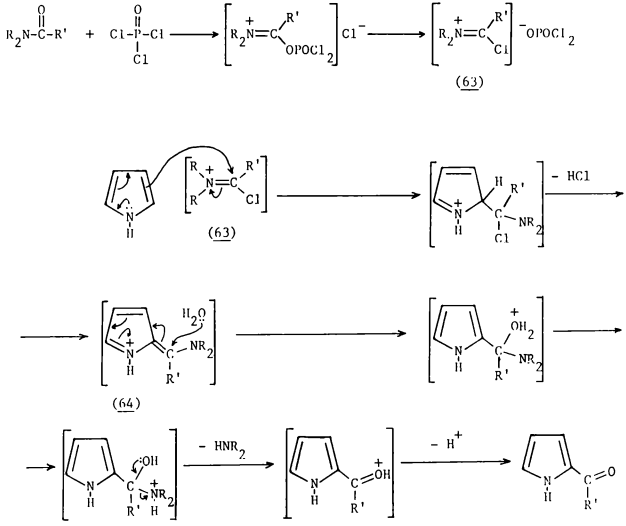
Reacciones de C-acilación

El pirrol, o sus derivados alquilados, se pueden formilar por la reacción de Gatterman: cloruro de hidrógeno y cianuro de hidrógeno o cianuro de zinc, en éter anhidro. Sin embargo, hay ausencia de reacción frente a la deactivación del anillo provocada por algunos sustituyentes sustractores de electrones.[46]

La reacción de Hoeben-Hoesch con nitrilos como acetonitrilo o benzonitrilo, da los esperados acetil y benzoílderivados.

A baja temperatura se puede formilar con ortoformiato de etilo en ácido trifluoracético.[47] Si se utiliza ácido paratoluensulfónico como catalizador, se puede obtener un tripirrilmetano.

La acilación más usual es la de Vilsmeier-Haack, donde el pirrol es atacado por la sal de imonio (63) formada por el oxicloruro de fósforo sobre la dialquilamida:[48]



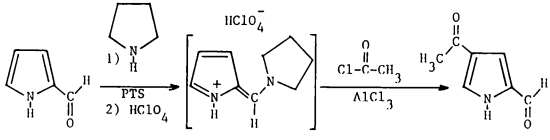
El intermediario es muy estable (64)(es una sal de azafulvenio) y se puede aislar como perclorato para hidrolizarlo posteriormente.

La reacción de formilación de 1-alquil y 1-aril derivados da mezclas de 2 y 3-formil pirroles, los cuales se enriquecen en el producto de sustitución en 3, cuanto más voluminoso es el grupo presente en posición 1.[49]

Los pirroles no muy deactivados pueden ser formilados con diclorometilmetiléter en presencia de un catalizador ácido de Lewis como cloruro de estaño o de aluminio.[50]

La acilación de Friedel y Crafts (con cloruros de ácido y un catalizador de Lewis) da, en general, los 2-acil derivados del pirrol. Pero debe destacarse el inconveniente de la polimerización que transcurre durante la reacción. Por ésto es preferible el uso de anhídridos en lugar de cloruros de ácido.[31] Este tipo de acilación funciona sin inconvenientes con gran cantidad de derivados del pirrol.

La reacción sobre la sal de azafulvenio obtenida con pirrolidina y 2-formilpirrol (65), da selectivamente productos de acilación en posición 4.[51]



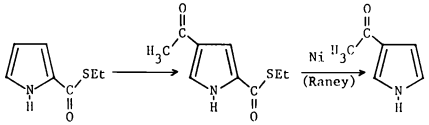
El pirrol y gran cantidad de derivados, reaccionan con el cloruro de tricloroacetilo en presencia de una base (como lutidina), para dar tricloroacetilpirroles, los cuales son intermediarios sumamente útiles en síntesis.[52]

Es de cierto interés la reacción del pirrol con anhídrido acético, que da una mezcla de 1 y 2-acetilpirroles. La proporción de éstos depende del medio utilizado, ya que el 1-acetilpirrol proviene de la reacción con el anión pirrilo, por lo que el agregado de acetato de sodio incrementa la proporción de derivado en 1, y el ácido acético aumenta la proporción de derivado en 2.

Así, hay N-acetilación exclusivamente si se trabaja en trietilamina; y 2-acetilación, trabajando en presencia de trifluoruro de boro, cloruro de zinc, cloro, o trazas de ácido sulfúrico concentrado.[53]

La presencia de 3-acetilpirrol, en cantidades pequeñas, siempre acompaña a los productos mencionados.

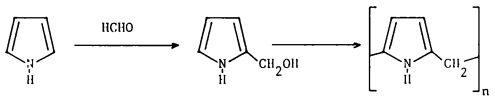
También es de interés la gran selectividad obtenida cuando se acilan ésteres 2-tiocarboxílicos (66); el producto obtenido puede desulfurizarse con níquel-Raney, obteniendo el 3-acil derivado (67)⟶(8).[54]



(66) (67) (8)

Reacción con compuestos carbonílicos

Como en el caso de la reacción del fenol, el pirrol da con formaldehído, un polímero del tipo "Bakelita", seguramente vía dicarbinoles (69).

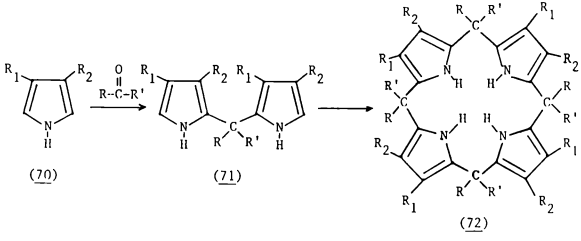


(69)

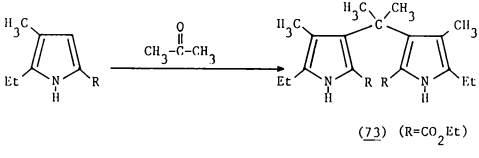
Trabajando alrededor de 40°C, puede obtenerse el 1-pirrilcarbinol.

Los pirroles α,α'-no sustituídos (70) reaccionan con aldehídos y cetonas, dando 2-dipirrilmetanos (71), los cuales a su vez siguen reaccionando

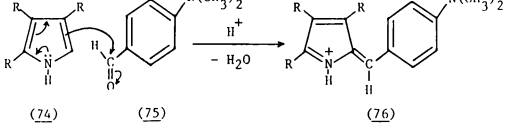
hasta porfirinógenos (72) que por fin se pueden oxidar a porfirinas:[55]



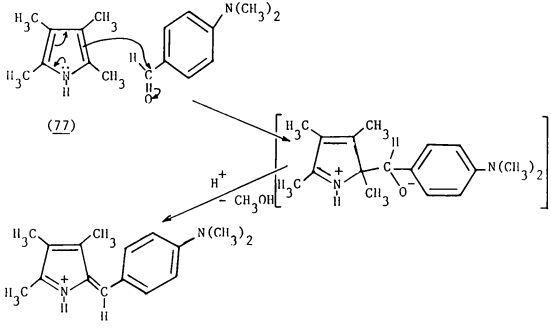
También pueden formarse 3,3'-dipirrilmetanos (73).



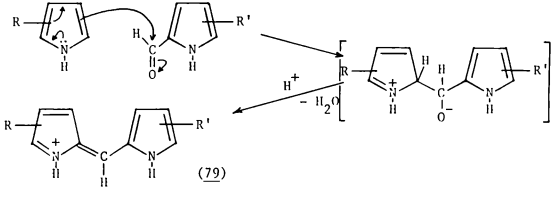
Los pirroles α-libres (74) reaccionan con aldehídos aromáticos en medio ácido dando colores muy vivos. Tal es el caso de la reacción del pirrol con madera de pino humedecida con ácido clorhídrico, o el test de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído (75), en medio de ácido clorhídrico). La presencia del catión azafulvenio (76) es responsable de la coloración obtenida:[31]



(La sensibilidad del test de Ehrlich está afectada por los sustituyentes, siendo menor cuando hay sustractores de electrones). La reacción también se obtiene con algunos pirroles tetrasustituídos, como el tetrametilpirrol (77 → 78).



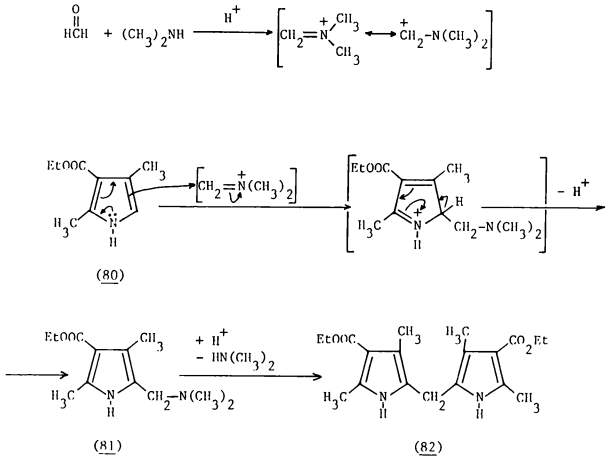
La reacción de pirroles α-libres con 2-formilpirroles, con catálisis ácida, da origen a 2,2'-dipirrilmetenos (79):[56]



Un ejemplo de ésto es la autocondensación de formilpirroles en presencia de una solución etanólica de ácido sulfúrico, con pérdida simultánea de un grupo formilo.[57]

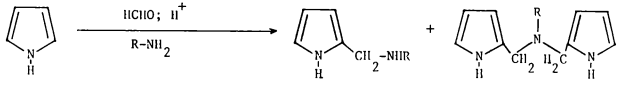
Los pirroles α-libres dan reacción coloreada con ninhidrina y con isatina; la intensidad del color azul obtenido, es función de la relación pirrol/ninhidrina del aducto.

El pirrol actúa como nucleófilo en la reacción de Mannich. Aparentemente no pasaría por un pirrilcarbinol, ni actuaría como el anión pirrilo (80-81).[58]



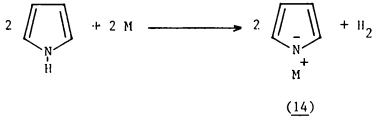
Por reacción con dimetilamina y formaldehído en medio ácido, generalmente se aisla el 2,2'-dipirrilmetano (82), obtenido por un proceso que involucra la pérdida de dimetilamina. En el caso de utilizar pirrol sin sustituir se obtiene el producto monoalquilado, y en particular si se utiliza una amina primaria se obtiene como producto una mezcla de la amina secundaria 83 y de la terciaria 84. La formación de esta última puede impedirse utilizando aminas volu-

minosas. Normalmente no se observan alquilaciones sobre el nitrógeno.

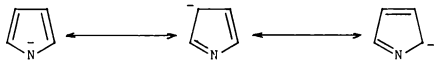


Reacciones sobre el anión pirrilo

El pKa del pirrol, que se determinó espectrofotométricamente[59], es de 17.5, por lo que como los alcoholes y alquinos (pKa de 22 y 18, respectivamente) reacciona con los metales alcalinos, con evolución de hidrógeno, formando la sal metálica del anión 1-pirrilo (14). Se pueden preparar las sales de litio, talio, sodio, potasio, plata e iones de amonio cuaternario.[49,60]



El grado de carácter covalente de la unión nitrógeno-metal depende del catión y del solvente. Los cationes pequeños (por su alta cantidad de carga por unidad de área, y la proximidad de los iones) forman uniones con alto grado de carácter covalente. Los cationes grandes, por el contrario, forman uniones esencialmente iónicas. A ésto contribuye el hecho de la solvatación de uno o ambos iones. La carga negativa del anión pirrilo está principalmente sobre el nitrógeno (14), pero la deslocalización de la carga aumenta la densidad electrónica sobre las posiciones α (86) y β (85).

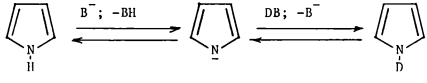


(14) (85) (86)

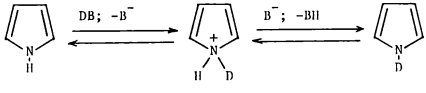
De esta forma, el ataque electrofílico sobre el anión pirrilo, puede dar los tres productos de monosustitución posibles, aunque indudablemente el producto mayoritario es el de N-sustitución. La composición de la mezcla puede variar con el solvente, el catión y el agente reactivo electrofílico.

En alquilaciones, puede aumentarse la C-alquilación trabajando en fase heterogénea. En acilaciones, se obtiene invariablemente el N-acilpirrol.

La mayoría de las acilaciones y alquilaciones catalizadas por bases dan los derivados 1-sustituídos, presumiblemente vía anión pirrilo. Una excepción notable es la reacción de acilación de Schotten-Baumann, donde posiblemente la concentración de anión pirrilo es relativamente baja. El producto obtenido es el 2-benzoílpirrol.[61] Como evidencia de que el intermediario es el anión pirrilo, se observa que el intercambio con agua deuterada del protón imino, aumenta con el pH, lo que se describe en el siguiente mecanismo:



Por el contrario, si se involucrara el ácido conjugado, el mecanismo sería:



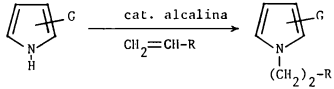
Esto se basa también en que el 3,5-dimetil-2,4-etoxicarbonilpirrol, sufre un intercambio más lento de protones que el pirrol, aunque su protón imino sea más ácido. Pero el pKa del pirrol es de 17.5, y el pKa del ácido conjugado N-pro

tonado, es aproximadamente de -10; ésto hace que la concentración relativa de ambas especies a pH 10, sea de $10^{12,5}$: 1, por lo que el segundo mecanismo es improbable.

Generalmente se usa pirrilsodio y pirrilpotasio, pero es muy conveniente el 1-pirriltalio para obtener altos rendimientos de 1-alquilación. Esta sal es más estable, se puede manipular en aire y no se descompone en presencia de agua. El tratamiento con ácido genera pirrol.

La facilidad para obtenerlos hace que se puedan usar como protectores del pirrol los 1-alcoxicarbonil y 1-bencil derivados, los que se generan a partir de las sales metálicas, y luego se pueden remover por hidrólisis o hidrogenólisis.

El pirrol reacciona, con catálisis alcalina, con vinil derivados dando pirroles N-etilsustituídos vía una reacción de Michael (87).[62]

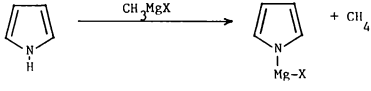


(87)

G= CH_3, NO_2, etc.; R= CN, ,etc.

Si el pirrol está sustituído con sustituyentes atractores de electrones, las 1-alquilaciones proceden bajo condiciones alcalinas relativamente más suaves.

Como ácido, el pirrol reacciona con el compuesto de Grignard bromuro de metilmagnesio, dando metano y bromuro de pirrilmagnesio (15).[63]



(15)

X= Br

Este nuevo reactivo organomagnesiano regenera pirrol al ponerlo en contacto con agua. Con dióxido de carbono, da el ácido pirrol 2-carboxílico; asimismo, otros productos de sustitución se obtienen en posición 2, a pesar que el compuesto de Grignard esté formado sobre el nitrógeno. Pruebas de ésto son:

1) el 1-d-pirrol libera metano monodeuterado cuando reacciona con bromuro de metilmagnesio;

2) el compuesto de Grignard del pirrol, al reaccionar con D_2O, da como único producto el 1-d-pirrol;

3) el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno del Grignard da dos tripletes de igual intensidad;

4) el espectro de infrarrojo del compuesto de Grignard da una banda a 1660 cm^{-1} que corresponde al núcleo aromático, mientras que no se observan bandas a 3360 cm^{-1}, correspondientes al NH.

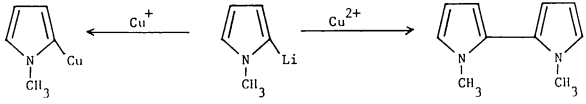
La reacción de alquilación del compuesto de Grignard con halogenuros de alquilo, da mezclas sumamente complejas de pirrol sin reaccionar, 2-alquil y 3-alquil derivados, polialquil derivados y polialquilpirroleninas. Con alquilos terciarios y alilos, hay menor procentaje de polialquilación y la reacción es más rápida. Se pudo confirmar que la alquilación involucra una reacción SN_2 (ataque del anión pirrilo sobre el halogenuro de alquilo), con inversión de la configuración.

Si el compuesto de Grignard se disuelve en hexametilfosforamida, predomina la 1-sustitución, debido a que se encontraría totalmente disociado; pero como en el caso de las sales, con haluros de alilo hay fundamentalmente C-alquilación.

Cuando se trata con haluros de acilo, da una mezcla de 2 y 3, y a veces 2,5-diacil derivados. También reacciona directamente con ésteres, y como la reacción es más lenta se obtiene con más selectividad el 2-acilpirrol.

El n-butil-litio reacciona rápidamente con el pirrol, dando 1-pirril-litio. Con 1-metilpirrol se obtiene más lentamente el 1-metil-2-pirril-litio (88). Este último reacciona con una amplia gama de compuestos.[60b,64]

El 1-metil-2-pirril-litio da el derivado de cobre 89, si se hace reaccionar con bromuro cuproso. En cambio con una sal cúprica, da el dímero 90.



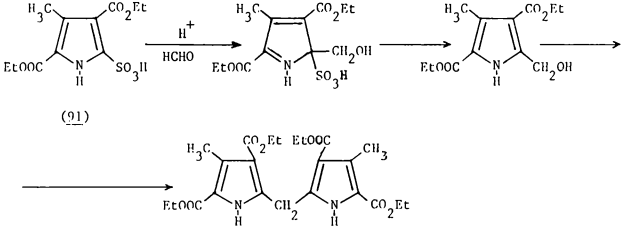
(89) (88) (90)

Sulfonación

En la literatura se encuentran pocos ejemplos de sulfonación, porque salvo en los casos en los que están presentes sustituyentes deactivantes, se produce mucha oxidación y polimerización con los agentes usuales de sulfonación.

En general, se usa el complejo de trióxido de azufre-piridina en cloruro de metileno, y en algunos casos oleum 5%.

Los ácidos sulfónicos de pirroles, reaccionan con formaldehído dando los correspondientes dipirrilmetanos (91→92).



(91)

(92)

Estos ácidos sulfónicos, reaccionan con ácido nítrico o con bromo, dando origen a los correspondientes nitro o bromo derivados dado que el sulfonato es un excelente grupo saliente.

Resumen de la reactividad del pirrol

El pirrol es más reactivo que el furano y que el tiofeno frente a las reacciones electrofílicas, y aún más reactivo que el benceno.

Desde el punto de vista de la velocidad de reacción, por ejemplo en el caso de la nitración, la posición α es un orden mayor que la β .

El intercambio de protones en posiciones α o β es alrededor de 10^{15} veces más rápido que en el benceno. Excluyendo este intercambio, que ocurre en un medio fuertemente ácido, las reacciones electrofílicas dan productos de sustitución en posición α .

Tanto los efectos inductivos, como los mesoméricos y estéricos de los sustituyentes, influyen en la reactividad del anillo pirrólico, y en la orientación del ataque que se produce.

Los efectos electrónicos parecen transmitirse entre los carbonos más que a través del nitrógeno anular; aunque éste mantiene su influencia haciendo siempre más reactiva la posición α que la β . Así, sustituyentes donores de electrones en posición 2 aumentan la reactividad de las posiciones 3 y 5, mientras que sustituyentes similares en posición 3, aumentan la reactividad de las posiciones 2 y 4.

Los efectos de los sustituyentes atractores de electrones están bien documentados. En posición 2, deactivan las posiciones 3 y 5, pero como esta última está activada por el nitrógeno anular, la relación de reactividades entre las posiciones 4 y 5, depende de la capacidad sustractora de electrones del sustituyente.

El efecto de un sustituyente ubicado sobre el nitrógeno anular es menor que si estuviese ubicado sobre un carbono, pero es más pronunciado para las posiciones 2 y 5. Por ejemplo, para la trifluoracetilación, la posición 5 del 2-

metilpirrol es 23.8 veces más reactiva que la posición 2 del pirrol, pero sólo 1.9 veces más reactiva la misma posición 2 en el caso del 1-metilpirrol.

Cuando el electrófilo es pequeño, el efecto electrónico controla la orientación; pero si es voluminoso, se hace importante el impedimento estérico para el ataque electrofílico.

La orientación del ataque electrofílico en un pirrol con dos sustituyentes, sigue un patrón predecible por los efectos combinados de los sustituyentes individuales.

En algunos casos, si se tiene un buen grupo saliente, como CO_2H o SO_3H, en posición "meta", o un sustituyente atractor de electrones puede haber sustitución y pérdida simultánea del grupo mencionado.

Los productos de ataque electrofílico sobre el anión pirrilo, dependen del catión, solvente y reactivo. Las condiciones que favorecen la presencia del anión pirrilo "libre", desembocan generalmente en ataques al átomo de nitrógeno, mientras que si el anión no está "libre", se observa tendencia a la obtención de productos α y β sustituídos. Esto último es muy importante en la reacción de "pirrilos de Grignard".

REACCIONES DE DERIVADOS CARBONILICOS DEL PIRROL

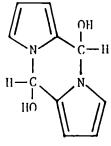
Interacción de resonancia entre el anillo de pirrol y el sustituyente

La baja reactividad del α-acilpirrol con nucleófilos, comparada con otros aldehídos y cetonas aromáticas se intentó explicar en primera aproximación por:

1) la existencia preferencial del acilpirrol en su forma tautomérica (93↔94).

(93) (94)

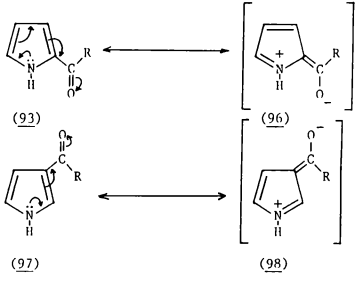
2) la posibilidad de formación de dímeros, como en el caso del 2-formilpirrol (95).



(95)

3) la formación de complejos muy estables de los quelatos intermediarios, o de aniones pirrilo producidos durante la reacción con nucleófilos.

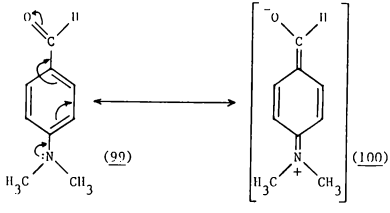
En la actualidad, y basándose en datos espectroscópicos, se puede decir que ninguna de las tres afirmaciones es correcta. La baja reactividad de estas sustancias se debe principalmente a una importante contribución de la forma canónica zwitteriónica a la estructura de resonancia híbrida del acilpirrol (93↔96; 97↔98).



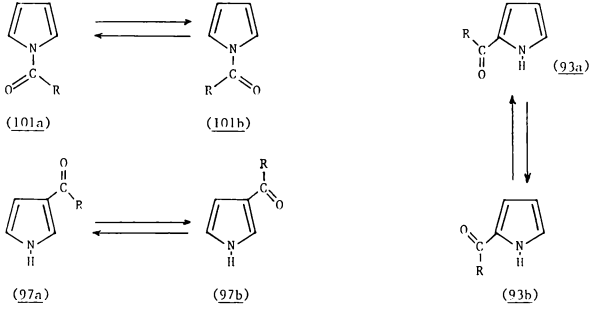
(93) (96)

(97) (98)

Se puede hacer una correlación directa con el caso del p-dimetilaminobenzaldehído que, debido a la conjugación del sustituyente dimetilamino con el grupo carbonilo, es menos susceptible que el benzaldehído al ataque nucleofílico (99 ↔ 100).



Como una consecuencia de la estabilización de resonancia dada por estas estructuras zwitteriónicas, los sustituyentes pueden adoptar cualquiera de las dos conformaciones estables (93a) ó (93b), (97a) ó (97b), (101a) ó (101b).



La barrera de energía para la rotación está dada por el grado de interacción de resonancia entre el anillo y el sustituyente, mientras que la estabilidad relativa de los dos confórmeros controla la posición de equilibrio.

En pirroles N-sustituídos, la frecuencia que en el espectro de infrarrojo corresponde al carbonilo, se halla a 60-80 cm^{-1} más alta que en los pirroles C-sustituídos. La vibración de estiramiento $\overset{+}{N}=C$ tiene también alta frecuencia e intensidad. Estos hechos indican que los electrones π aromáticos, están bien dispuestos para conjugarse con el grupo carbonilo. Otra evidencia está dada por la influencia de los sustituyentes acilo, en el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de varios pirroles. Las barreras rotacionales se encuentran en el órden de 50-60 kJ/mol.

En pirroles C-sustituídos, las primeras evidencias (por medición de momentos dipolares en 2-formil y 2-acetilpirrol) indicaron que prevalecía la conformación syn, sin tener en cuenta la contribución por zwitterión. Trabajando con otros 2-acilpirroles, y con experimentos modernos (RMN), se confirmó la preferencia por la conformación syn (93a). Las barreras rotacionales son próximas a 40-60 kJ/mol, en el caso de 2-acilpirroles.

Para 3-acilpirroles la preferencia no existe, sino que se tienen mezclas de confórmeros syn y anti (97a y 97b), con barreras rotacionales del orden de 10 kJ/mol.

Oxidación y reducción

A fin de lograr la reacción exclusivamente sobre el sustituyente, se debe proceder en condiciones suaves para evitar la oxidación y reducción parcial o completa del anillo de pirrol, sustituído con grupos acilo o etoxicarbonilo.

A diferencia de otros aldehídos aromáticos, ni el 2 ni el 3-formilpirrol dan resultado positivo con el reactivo de Fehling.[65] Sin embargo, reaccionan con el reactivo de Tollens, siendo ambos oxidados por el óxido de plata en medio alcalino a las correspondientes sales de ácidos carboxílicos.[66]

En general, los formilpirroles son oxidados a ácidos carboxílicos por una

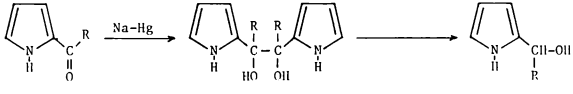
solución alcalina de permanganato de potasio. Con el mismo reactivo, las α-pirrilalquilcetonas dan los ácidos α-pirrilglioxílicos, mientras que con óxido de selenio dan los α-pirrilglioxales.

La presencia de un ácido o un etoxicarbonilo le confiere al pirrol una cierta estabilidad frente a oxidantes. Estudiando cuidadosamente los potenciales de reducción, se ha podido determinar que el órden aparente de facilidad de reducción es CHO > COR > CO_2R, y además, que la reacción depende del pH.

La hidrogenación de formil y acilpirroles en etanol, con paladio como catalizador, produce los correspondientes alquilpirroles;[67] mientras que si el catalizador es platino, se tiene la reducción completa del anillo pirrólico, fundamentalmente cuando se trabaja en solventes acídicos.[68] Debido a ésto, como norma se prefiere trabajar en condiciones neutras o básicas.

La hidrogenación de N-benzoílpirroles generalmente resulta en la pérdida del grupo bencilo intermediario, pero los C-benzoílpirroles pueden reducirse a C-bencilpirroles.

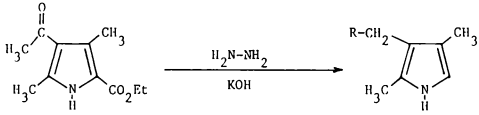
El tratamiento de formil y acetilpirroles con amalgama de sodio, da una mezcla de los correspondientes carbinoles (104) y pinacoles (103).[69]



La reducción de Wolff-Kishner se aplica con éxito para la reducción de acilpirroles a alquilpirroles, transcurriendo a través de las hidrazonas intermediarias.[70]

Si hay un grupo etoxicarbonilo presente en la molécula, éste podría hidrolizarse y luego perderse por decarboxilación durante el manipuleo, aunque es

probable que sea necesaria la presencia de grupos activantes en el pirrol para que esto ocurra (105 ⟶ 106).[67] La modificación de Huan-Minlon resulta exitosa en el caso de que el producto obtenido sea un alquilpirrol con un punto de ebullición inferior a 200°C.



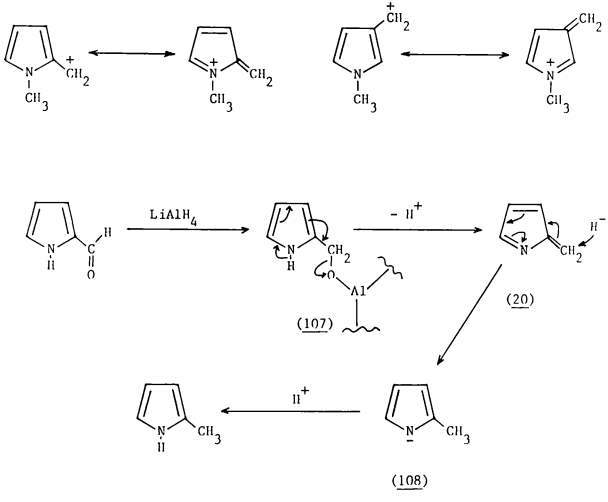
(105) (106)

El grupo éster puede ser retenido si se lleva a cabo la hidrogenación catalítica del grupo acilo, con paladio como catalizador. Nuevamente, es necesaria la presencia de sustituyentes activantes sobre el anillo de pirrol, prueba de ello es que la hidrogenación catalítica de 2 y 3-formilpirrol rinde los correspondientes alcoholes.

La reducción de acilpirroles con hidruros, da los correspondientes carbinoles o alquilpirroles, dependiendo de las condiciones experimentales. En algunos casos, se pueden obtener metilpirroles partiendo de los correspondientes etoxicarbonil derivados, o de los ácidos carboxílicos, utilizando hidruro de aluminio y litio.[71]

Una indicación del posible mecanismo de reacción, está dada por el hecho de que la reducción del 1-metil-2-formil y el ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico no lleguen a reducirse a dimetil derivados, sino a los carbinoles correspondientes.[71] Se propuso una eliminación catalizada por base del protón imino, y del oxígeno del acilo, para dar un azafulveno (107 ⟶ 20), el que sería reducido vía anión pirrilo (108).

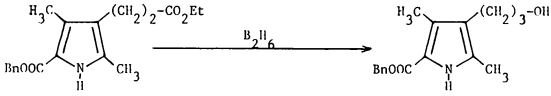
De igual manera, el 1-metil-3-formilpirrol, se reduce al carbinol.[71] Los causantes de la reducción parcial serían los intermediarios indicados a continuación, que estarían estabilizados por resonancia.



Los terbutoxicarbonil ésteres no se reducen a carbinoles ni a metilpirroles, posiblemente por factores estéricos.

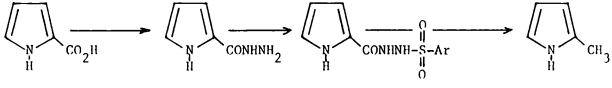
La reducción con diborano preparado externamente o in situ, da como resultado los correspondientes alquilpirroles. A pesar que ocurre vía los carbinoles intermediarios, éstos se aislan en muy pocas ocasiones.[72]

Los ácidos pirrolcarboxílicos y sus ésteres son inertes a la reducción con diborano, pero los ésteres carboxílicos separados por una cadena alquílica del anillo de pirrol, dan el alcohol con buen rendimiento (109 → 110).[72]



(109) (110)

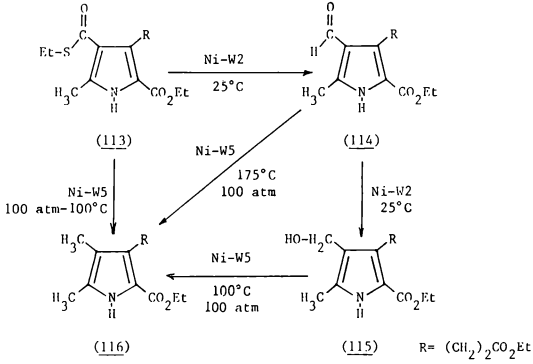
Los ácidos pirrol-2-carboxílicos, se pueden reducir a 2-metilpirroles vía una modificación de la reacción de McFayden-Stevens,[73] a través de las 2-pirrolilhidrazidas (111). Estas se pueden derivatizar con cloruros de arilsulfonilo (112), y luego degradarlos en presencia de etóxido de sodio e hidrazina, produciendo los correspondientes alquilpirroles.[73]



(111) (112)

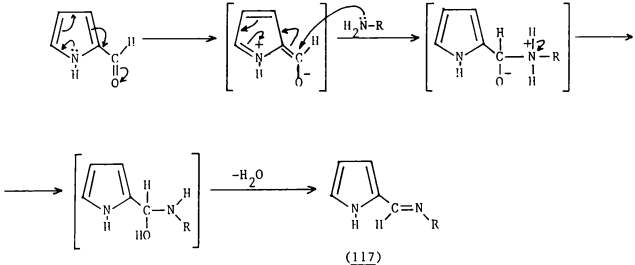
Por el contrario, la reacción de conversión de carbonilhidrazidas en aldehídos, por la reacción normal de McFayden-Stevens, está descripta como de un valor sintético relativamente pequeño.[74]

La desulfurización de pirroltiocarboxilatos de S-etilo (reacción de Mozingo), es útil pues se puede controlar la formación de aldehído,alcohol o alquilo dependiendo de las condiciones de reacción y actividad del catalizador níquel-Raney (113 → 114, ó 115 ó 116).[75]



Reacciones nucleofílicas con aminas y derivados del tipo R-NH_2-

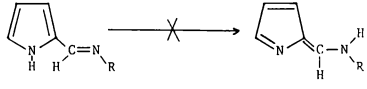
El 2-formilpirrol reacciona con aminas primarias para dar las 2-pirril-alquilideniminas (117).[76]



(117)

El aducto con amoníaco es polimérico.

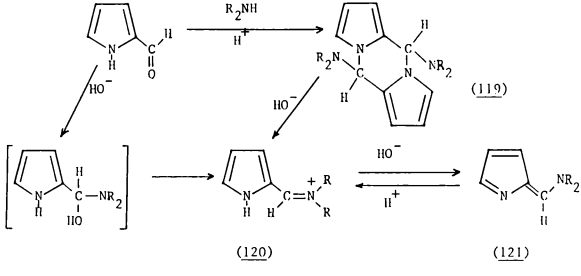
La estabilidad de la imina decrece con el aumento del tamaño del grupo alquilo, mientras que las ariliminas se obtienen fácilmente excepto que el arilo esté sustituído por grupos fuertemente electronegativos. Existen evidencias espectrales que indican que las ariliminas existen como tales, y no como los azafulvenos tautoméricos (118).[76]



(118)

El 2-formilpirrol reacciona normalmente con aminoácidos, dando las correspondientes iminas.

Con aminas secundarias se obtiene un producto dimérico (119), cuando se cataliza con una traza de ácido. En ausencia de ácido, se puede llegar hasta el azafulveno inestable 120, que se puede aislar como perclorato de azafulveno (121).

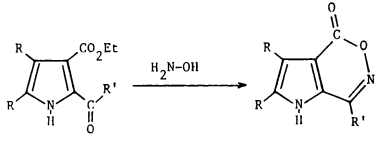


(119)

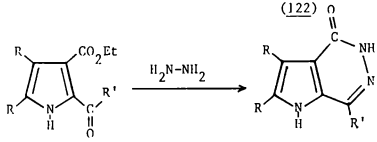
(120) (121)

Los tricloroacetilpirroles dan carboxamidas cuando reaccionan con aminas primarias o secundarias.[77] Lo mismo ocurre con ésteres pirrolcarboxílicos y cloruros de pirrilcarbonilo. A través del mismo razonamiento se explica que, en condiciones de decarboxilación, se pueden obtener N-(2-hidroxietil)-carboxamidas, al tratar algunos ácidos pirrolcarboxílicos con 2-aminoetanol.

Los pirrolaldehídos y cetonas, reaccionan con hidrazina e hidroxilamina, dando las hidrazonas y oximas correspondientes. Los α-carbonil derivados son más reactivos que los β, pero ambos aductos tienen las características químicas usuales. Las oximas e hidrazonas que tienen un grupo etoxicarbonilo adyacente, tienden a dar los derivados ciclados (122, 123).[78]



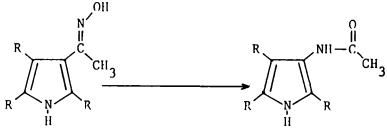
(122)



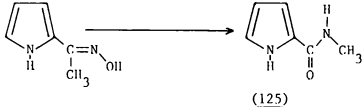
(123)

Las pirrolaldoximas se pueden convertir en nitrilos por calentamiento con anhídrido acético.[79]

Las oximas de acilpirroles sufren el reordenamiento de Beckman con éxito diverso. Existen casos de migración del grupo alquilo, y casos de migración del grupo pirrilo (124, 125).

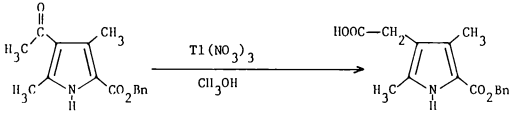


(124) R= C_6H_5



(125)

Un procedimiento exitoso para la transformación de acilpirroles (126) en pirrilacetatos (127), es el reordenamiento promovido por nitrato de talio (III) en metanol.[80]



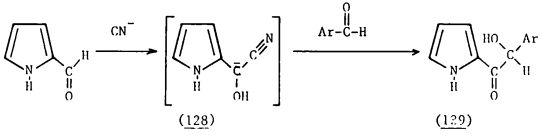
(126) (127)

Formación de uniones carbono-carbono

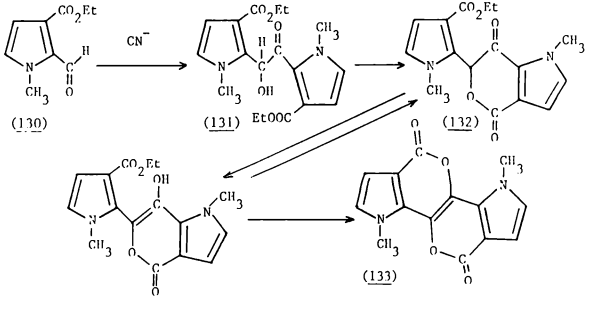
La facilidad con la cual el grupo carbonilo se conjuga con el anillo de pirrol es el factor más importante en el control del ataque por reactivos nu-

cleofílicos.

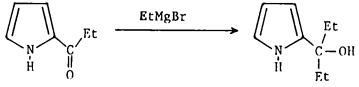
El 2-formilpirrol no reacciona con cianuro de hidrógeno, ni da el análogo de la benzoína con cianuro de potasio. El fracaso para formar la dipirrilaciloína se puede atribuir a la inestabilidad de la cianhidrina (128). Pero si se hace reaccionar con un arilaldehído, se obtiene la arilpirrilaciloína (129). Es posible que la especie carbaniónica activa provenga del 2-formilpirrol, como sugiere la estructura del producto obtenido.[81]



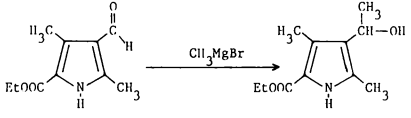
La presencia de sustituyentes electronegativos sobre el anillo de pirrol aumentan la susceptibilidad del ataque del 2-formilpirrol por nucleófilos. De esta manera, el 3-etoxicarbonil-2-formil-1-metilpirrol (130) forma la dipirrilaciloína (131), que en este caso cicla a la pirona 132 o a un compuesto tetracíclico (133). No obstante el rendimiento es bajo, y se recupera una considerable cantidad de aldehído de partida.[82]



Los pirroles no sustituídos en posición 1, reaccionan con compuestos de Grignard, dando haluros de pirrilmagnesio, pero los formil y acilpirroles reaccionan con un exceso de reactivo de Grignard, produciendo carbinoles inestables (133, 134).[83]

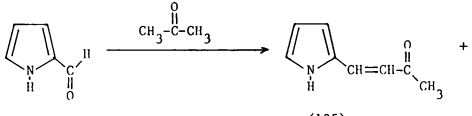


(133)

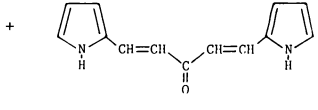


(134)

Los formilpirroles reaccionan con metilcetonas dando la condensación aldólica catalizada por bases (135, 136), no obstante no pueden hacerlo con acetaldehído y crotonaldehído, debido probablemente a la rápida autocondensación de los aldehídos alifáticos.[83]

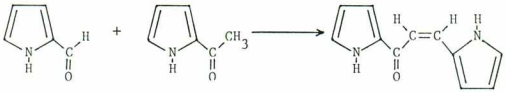


(135)

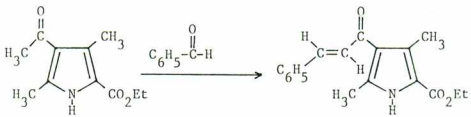


(136)

De igual forma, los acilpirroles reaccionan con aldehídos aromáticos en presencia de base fuerte (137, 138).

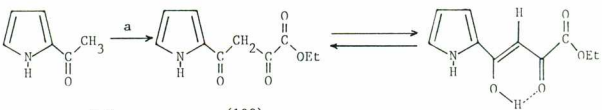


(137)



(138)

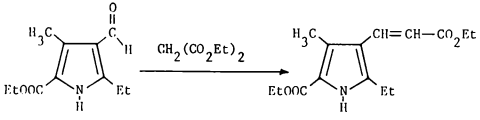
Los α y β acetilpirroles dan la condensación de Claisen con cierto éxito. La catálisis que se usa generalmente es etóxido de sodio o, en algunos casos, sodamida (139).[84]



(139)

(a= EtO-C-C-OEt)

La reacción de formilpirroles con compuestos que tienen grupos metilenos activos, es frecuentemente impredecible. La reacción de Perkin con ácidos alifáticos generalmente falla. La reacción de Knoevenagel es exitosa para α y β formil pirroles. Virtualmente sin excepción, todos los formilpirroles reaccionan con malonato de dietilo y malonodinitrilo en presencia de etóxido de sodio o hidróxido de sodio (140→141).[85]

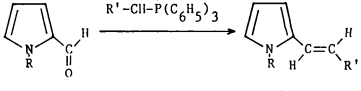


(140) (141)

La reacción de formilpirroles con nitrometano, catalizada por bases, da los nitrovinil derivados, que se pueden reducir a β-aminoetil derivados. Estos últimos constituyen intermediarios interesantes en la síntesis de vinilpirroles a través de la eliminación de Hofmann.

El 2-formilpirrol reacciona con fosforanos altamente reactivos (y con fosforanos estabilizados por resonancia) a 80°C, dando las olefinas esperadas (142). Mientras que el 2-acetilpirrol lo hace sólo lentamente con bencilidén y metilidentrifenilfosforanos. En general, se requieren condiciones más vigorosas cuando se trata de acilpirroles.[86]

El 3-formilpirrol es totalmente no reactivo frente a fosforanos.

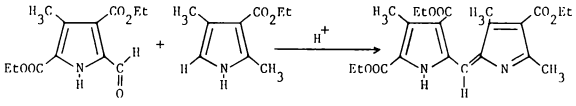


(142)

R= H ó CH_3

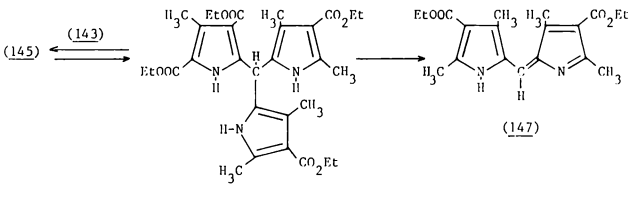
R'= H, CH_3CO, C_6H_5, CO_2Et

La preparación de di-(2-pirril)-metenos (145), muy útiles como intermediarios para la síntesis de porfirinas, se lleva a cabo mediante la reacción de condensación de 2-formil o 2-acilpirroles (143) con pirroles que poseen una posición α libre (144).[87]



(143) (144) (145)

La susceptibilidad de la posición meso del dipirrilmeteno recién formado, puede dar lugar a un nuevo ataque nucleofílico por otra molécula de pirrol (143), dando el tri-(2-pirril)-metano (146), el cual puede ser clivado al dipirrilmeteno original o a un nuevo dipirrilmeteno simétrico (147).[88]

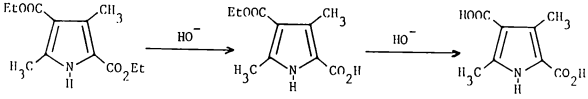


(146) (147)

Hidrólisis, esterificación y reacciones relacionadas

Las velocidades relativas de hidrólisis alcalina de los α y β-etoxicarbonilpirroles son tales que se puede hidrolizar selectivamente el éster de posición α, manteniendo intacto el de posición β (148), en una molécula que contenga a ambos. El último se hidroliza sólo después de un contacto prolonga-

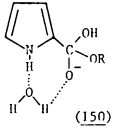
do con el álcali (148→149).[89]



(148) (149)

Como procedimiento general ambos ésteres se hidrolizan en hidróxido de potasio 30-40% en medio hidroalcohólico.

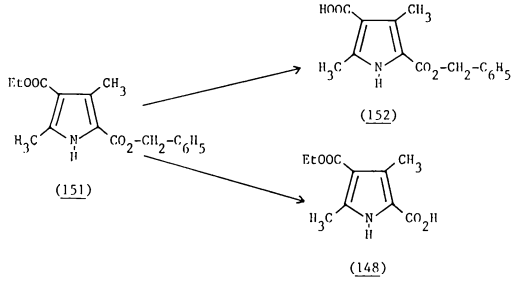
Debido a la mayor interacción mesomérica del grupo α-carbonilo con el anillo de pirrol, se podría esperar que el ataque nucleofílico del ión hidróxido sobre el éster α-carboxílico sea menos favorable que la reacción del éster de posición β. Sin embargo, se destaca el papel que juega el intermediario estabilizado 150, proveniente del ataque del ión hidróxido sobre el éster α-carboxílico, que no se puede formar en el caso de tener el isómero β.[90]



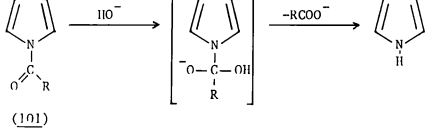
(150)

Los ésteres pueden ser protegidos con mayor eficiencia variando el grupo alcoxilo. Por ejemplo, los ésteres bencílicos son más estables frente a la hidrólisis alcalina que los ésteres metílicos o etílicos. De esta manera, es posible transformar un sustituyente β-alquiloxi en un ácido carboxílico, sin alterar un sustituyente α-benciloxicarbonilo (151→152). Por otra parte, la hidrogenación catalítica es un método muy eficiente para lograr la hidrogenóli

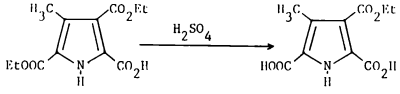
sis del éster de bencilo, sin alterar el de etilo (151 → 148).[91]



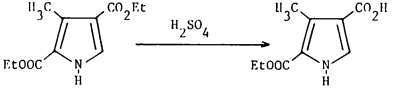
Los 1-acilpirroles (101) son extremadamente susceptibles al ataque nucleofílico, hidrolizándose rápidamente en presencia de ión hidróxido con ruptura de la unión N-C.[92]



También presenta utilidad la hidrólisis con ácido sulfúrico, en la cual si bien los ésteres β-carboxílicos se hidrolizan preferencialmente, cobran importancia factores estéricos y electrónicos que controlan la reacción (148 → 153; 154 → 155).[93]



(148) (153)



(154) (155)

La esterificación de los ácidos pirrolcarboxílicos es inconveniente cuando se utiliza una solución de cloruro de hidrógeno o de ácido sulfúrico en el alcohol, porque en general, se obtienen subproductos poliméricos. Es mejor utilizar diazometano o diazoetano, los procedimientos tradicionales vía cloruro de ácido, o la reacción entre la sal de plata del ácido pirrolcarboxílico con el halogenuro de alquilo.

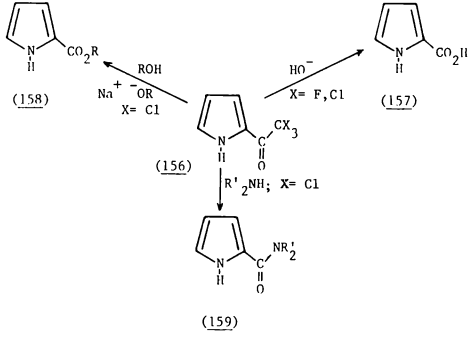
Los formil y acilpirroles no forman hidratos bajo condiciones alcalinas o acídicas, y a menos que el anillo de pirrol contenga un segundo sustituyente atractor de electrones, tampoco es posible obtener acetales estables. Generalmente al calentar formilpirroles en presencia de etilenglicol en medio ácido, los únicos productos aislables son dipirrilmetenos y tripirrilmetanos.

Los trihalogenoacetilpirroles reaccionan de la manera predecible en presencia de iones hidróxido, dando los ácidos pirrolcarboxílicos y los haloformos correspondientes. Esto constituye una manera eficiente de sintetizar ácidos pirrolcarboxílicos con rendimientos próximos a los cuantitativos, sobre to

do para trifluor y tricloroacetilpirroles (156→157).[94]

Los trifluoroacetilpirroles no reaccionan con alcoholes, pero sus análogos triclorados pueden ser convertidos en condiciones de catálisis básica, en los ésteres de alcoholes primarios con rendimientos mayores que el 80% (156→158), con alcoholes secundarios es menos eficiente y ronda el 15%, mientras que no se forma el éster con alcoholes terciarios.[53]

La reacción puede ser catalizada con un alcóxido de sodio o con aminas terciarias. Las aminas secundarias reaccionan dando las correspondientes carboxamidas (156→159).[77]

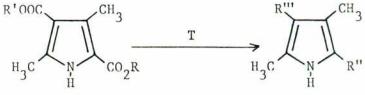


Reacciones de clivaje de sustituyentes carbonilo

La decarboxilación de los ácidos pirrolcarboxílicos ocurre frecuentemente a una temperatura próxima a su punto de fusión, donde se observa evolución de dióxido de carbono y, paralelamente, descomposición.

Los métodos generales son la destilación seca del ácido carboxílico (en-

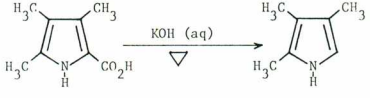
tre 150°C y 300°C) [95] y el calentamiento con cobre activo[96] o cromito de cobre[97] (A ⟶ B).



(A) (B)

T= 210°C	R= H;R'= Et (A= 148)	R''= H;R'''= CO_2Et (B= 80)
T= 270°C	R= Et;R'= H (A= 160)	R''= CO_2Et;R'''= H (B= 161)

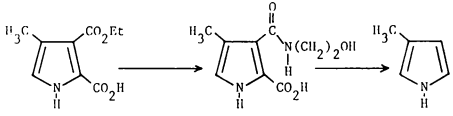
La temperatura a la cual se produce la decarboxilación es menor si el anillo contiene otros sustituyentes donores de electrones (162 ⟶ 163).[98]



(162) (163)

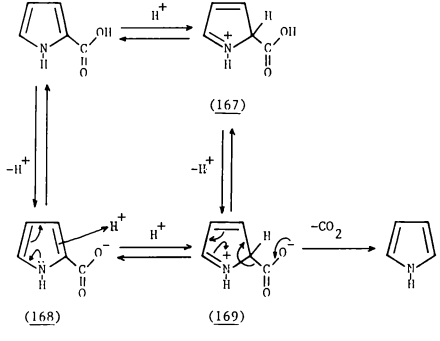
En forma opuesta, los sustituyentes sustractores de electrones estabilizan al ácido carboxílico, de modo que la presencia de tres sustituyentes de este tipo, incluyendo al ácido, es suficiente para impedir su decarboxilación.

Para evitar el uso de temperaturas excesivamente altas, se puede recurrir al uso de solventes de alto punto de ebullición como glicerol o 2-aminoetanol. El 2-aminoetanol deprotona al ácido, lo cual favorece su decarboxilación; no obstante en algunos casos en que hay presentes ésteres en la misma molécula, puede haber remoción simultánea de estos últimos (164 ⟶ 166), vía el carboxamido derivado (165).[99]



(164) (165) (166)

Mediciones cinéticas de decarboxilación del ácido pirrol-2-carboxílico, demuestran que la velocidad de decarboxilación disminuye al aumentar el pH. Los datos indican que la especie que decarboxila (169) puede resultar de la protonación del anillo del anión carboxilato (168), o por ionización del anillo ya protonado del ácido carboxílico (167). A baja acidez, la protonación del anillo es el paso lento, pero examinando el efecto isotópico del carbonilo marcado con ^{13}C, se ve que a alta acidez la ruptura carbono-carbono, es el paso determinante de la velocidad.[100]



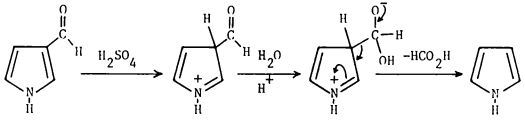
(167)

(168) (169)

La ruptura del grupo terbutiloxicarbonilo en medio ácido, está descripta por varios grupos de investigadores. Se sabe que el éster es muy susceptible de ser hidrolizado en medio ácido, pero aún no está claro si la pérdida del grupo éster completo ocurre en un único paso, vía protonación inicial del anillo, o si ocurre en dos pasos pasando primero por el ácido carboxílico.

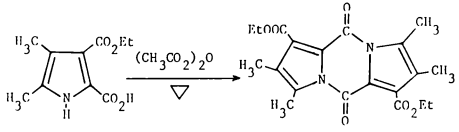
Trabajando en ácido fosfórico caliente, se pueden remover grupos carboxilo y etoxicarbonilo; asimismo, si la temperatura es suficientemente elevada, la ruptura afecta grupos acilo.

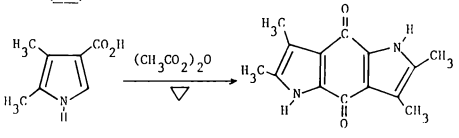
El tratamiento de formilpirroles con ácido sulfúrico diluído da como resultado el pirrol no sustituído. El mecanismo de la reacción no involucra el pasaje por el ácido carboxílico sino que, presumiblemente, sea parecido a la decarboxilación catalizada por ácidos, donde tendría lugar la protonación del anillo en el sitio donde está el sustituyente formilo, seguido por ataque nucleofílico de agua sobre el grupo carbonilo, con el desplazamiento final del sustituyente como ácido fórmico.[101]



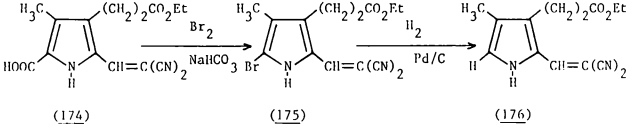
Los grupos acetilo pueden ser clivados en presencia de metóxido o etóxido de sodio, con formación simultánea de los metil o etilpirroles.

Destilando algunos ácidos como el pirrol-2-carboxílico, suelen obtenerse pirrocoles, al igual que si se calienta en presencia de anhídrido acético (170⟶171). Una situación parecida se produce cuando el pirrol que se destila es un ácido 3-carboxílico con su posición 2 no sustituída, en este caso el resultado es una dipirroloquinona (172⟶173).[102]





Los grupos carboxilo de los ácidos pirrolcarboxílicos (174), pueden ser desplazados por bromo o iodo, y luego, los haloderivados (175) pueden transformarse en los pirroles no sustituídos (176) a través de una hidrogenación catalítica. Este es un procedimiento general que es usado cuando el anillo tiene otros sustractores de electrones que impiden su decarboxilación térmica o en medio ácido.[89]



Los grupos α-formilo suelen ser retenidos, pero hay algunos casos en los que está descripta la pérdida de grupos formilo en posición β por iodación. No está aclarado si la formación del iodopirrol involucra un mecanismo de oxidación previa a ácido carboxílico, o si se trata de un solo paso como en el desplazamiento análogo en la reacción de protonación.

CAPITULO III

SINTESIS DE ANALOGOS DE LA PUTRESCINA

A PARTIR DE DERIVADOS ALIFATICOS Y DE PIRROLES

INTRODUCCION

La biosíntesis de poliaminas (ver Capítulo I) involucra tres etapas secuenciales distintas: la biosíntesis de putrescina, la biosíntesis de espermidina y la biosíntesis de espermina. Las tres son inmediatamente sucesivas, de manera que cada una se ha construído en base a la precedente, por lo que puede afirmarse que el pilar de la biosíntesis de poliaminas, es la putrescina. A ésto puede sumarse la importancia que por sí mismo se le acredita al 1,4-diaminobutano, reconocida en muchos procesos biológicos como proliferación y diferenciación celular, biosíntesis de RNA, traducción, fenómenos de transporte a través de membrana, etc. Estos factores nos impulsaron a investigar la relación entre la estructura y la acción biológica de la putrescina.

El estudio a nivel molecular de este tipo de relaciones, requiere que los cambios a realizar sobre la estructura sean precisos y pequeños, y a su vez que los sistemas biológicos utilizados sean lo más definidos posible. Este fundamento ha sido una premisa inicial en este trabajo, y se cumplió con toda la aproximación que las dificultades experimentales lo han permitido.

Existen trabajos en la bibliografía[103] que involucran cambios en el número de metilenos que separa a los dos grupos amino primarios de la putrescina. Se observó que cuando este número aumentaba, se obtenía una reducción progresiva en la estimulación del crecimiento (que en ese caso se probó sobre la mutante de E.coli MA 261, la cual requiere poliaminas agregadas al medio de cultivo para crecer). Este resultado nos decidió a mantener intacto el esqueleto carbonado de la putrescina, y nos propusimos realizar las siguientes modificaciones:

a) Cambios sobre los nitrógenos

Donde se afecta la capacidad de la molécula de formar uniones puente de hidrógeno, sin grandes cambios en la basicidad de la molécula. Para este fin se sintetizaron:

- N-monoalquilputrescinas (1)
- N,N'-dialquilputrescinas (2)
- N,N-dialquilputrescinas (3)
- N,N,N',N'-tetraalquilputrescinas (4)

b) Cambios sobre el esqueleto carbonado

Donde queda intacta la capacidad para formar uniones puente de hi

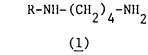
drógeno y la basicidad de la molécula, pero se afecta la capacidad de unión a macromoléculas posiblemente debido a factores estéricos. Con este fin se propuso la síntesis de:

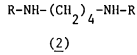
- C-monoalquilputrescinas
  - α-sustituídas (5)
  - β-sustituídas (6)
- C-dialquilsustituídas
  - asimétricas (7 y 8)
  - simétricas (9 y 10)

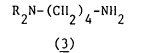
c) Otros cambios

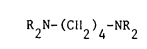
Donde se afecta la basicidad de la molécula. Se sintetizaron los siguientes derivados:

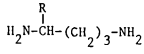
- Monoacilputrescinas (11)
- Diacilputrescinas (12)
- Diamidinas (13)
- Sales de amonio cuaternario (14)

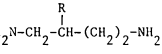

(1)

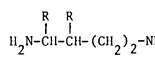

(2)

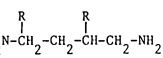

(3)

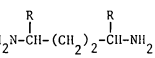

(4)

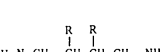

(5)

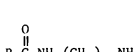

(6)

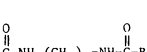

(7)

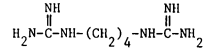

(8)


(9)

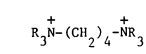

(10)


(11)


(12)



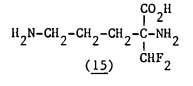
(13)



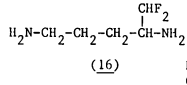
(14)

Aunque el grupo alquilo es relativamente poco reactivo desde el punto de vista biológico, se eligió para abrir el camino del método de síntesis de una serie de putrescinas con sustituyentes más complejos, que continuará con posterioridad a este trabajo.

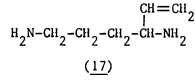
Se conocen algunas sustancias de gran importancia en la capacidad de inhibición de enzimas que actúan en la biosíntesis de poliaminas, y contienen en su estructura el esqueleto carbonado de la putrescina con sustituyentes que presentan grupos funcionales biológicamente más activos que un resto alquilo, entre ellas se pueden mencionar la α-difluormetilornitina (15), la α-difluormetilputrescina (16), la α-vinilputrescina (17), el 1,4-diaminohex-2-en-5-ino (18), etc.



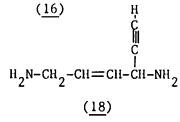
(15)



(16)



(17)



(18)

Estas sustancias mostraron un muy potente efecto inhibitorio sobre tumores animales y humanos, y también en el tratamiento clínico de algunas infecciones provocadas por Tripanosomas brucei brucei y otros parásitos.[104]

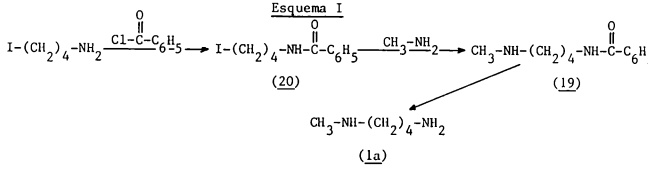
Síntesis de N-alquilputrescinas

El primer miembro de la serie, la N-metilputrescina (1a, R=CH_3) es una sustancia que se utilizó extensamente como precursor biosintético de los alcaloides del tropano y de la nicotina.[105] Es un producto natural que se forma por metilación de la putrescina en las raíces de la planta de tabaco.[106]

La N-metilputrescina fue sintetizada en primer término por Dudley y

Thorpe en 1925 [107], quienes obtuvieron la N-metil-N'-benzoílputrescina (19) haciendo reaccionar la 4-iodo-N-benzoílbutilamina (20) con metilamina. La hidrólisis del derivado benzoílado rindió el producto deseado con 63 % de rendimiento (esquema I).

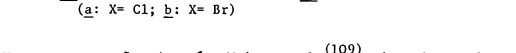
Esquema I



(20) (19) (1a)

En 1927, Keil [108] obtuvo N-metilputrescina por reacción de 4-clorobutironitrilo (21a) con metilamina, y posterior reducción del 4-metilaminobutironitrilo (22) intermediario (esquema II).

Esquema II



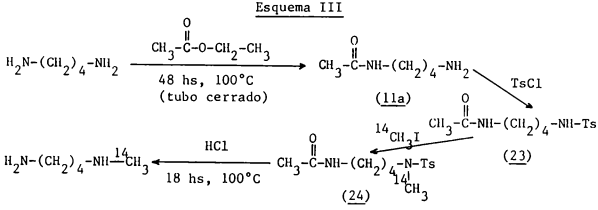
(21) (22)
(a: X= Cl; b: X= Br)

Unos cuarenta años después, Maier y col. [109] sintetizaron 1a radioactivamente marcada, necesaria para sus estudios biosintéticos, a través de distintos métodos:

-en uno de ellos [109a] (esquema III), la monoacetilputrescina (11a) se tosiló, obteniendo el derivado 23. Este compuesto presenta distinta reactividad en ambos nitrógenos, lo que permitió obtener el derivado monometilado radioactivo 24, que por hidrólisis ácida rindió 1a con 67% de rendimiento.

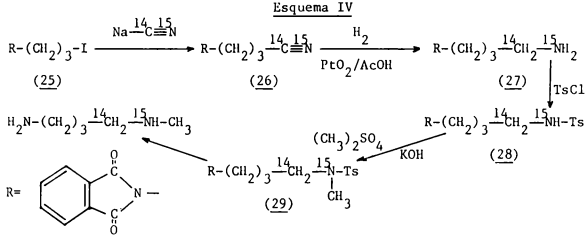
-en otro procedimiento [109a], se reproduce el esquema II, pero trabajando con metilamina doblemente marcada ($^{14}CH_3-^{15}NH_2$) y en condiciones experimentales diferentes (-80°C, 5 hs con NaOH sólido) en el paso de condensación, obteniendo un rendimiento de aproximadamente 11%.

Esquema III



-por último se sintetizó el producto con las marcas en posición diferente, con un método de síntesis distinto[109b] (esquema IV). El compuesto inicial que se utilizó fue el 3-ftalimido-1-iodopropano (25), que reaccionó con cianuro de sodio doblemente marcado ($Na-^{14}C\equiv^{15}N$), para dar el 4-ftalimidobutironitrilo (26). Por reducción de este último con catalizador de Adams se obtuvo la ftalimidoputrescina 27, que se tosiló (28) y luego se metiló (29), con la misma idea del esquema anterior. El producto final se obtuvo por hidrólisis ácida con un rendimiento general del 20%.

Esquema IV



Posteriormente, Imahori y col.[110] describieron la síntesis de N-alquilputrescinas haciendo una alquilación inespecífica de putrescina, y luego separando la mezcla obtenida a través de resinas de intercambio iónico (esquema V). Los rendimientos son inferiores al 8%.

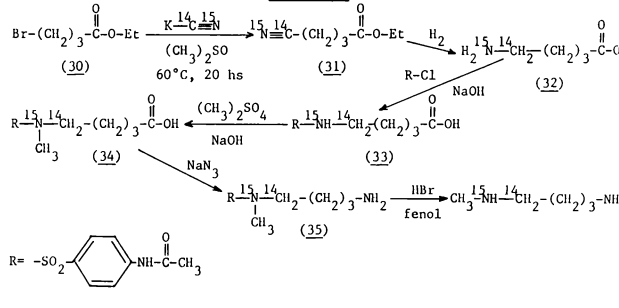
Esquema V

$$H_2N-(CH_2)_4-NH_2 \xrightarrow[16\ hs,\ 70°C]{XR/IpOH} H_2N-(CH_2)_4-NH-R$$

X= I, Br; R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, n-C_5H_{11}

Más recientemente, Leete y col.[105], quienes no pudieron reproducir la síntesis de Maier, desarrollaron un nuevo método para obtener N-metilputrescina doblemente marcada, partiendo de 4-bromobutanoato de etilo (30)(esquema VI). Esta sustancia se hizo reaccionar con cianuro de potasio doblemente marcado ($K-^{14}C\equiv^{15}N$), y el nitrilo obtenido (31) se redujo y posteriormente se hidrolizó al ácido 5-aminovalérico (32). Este fue derivatizado (33) y metilado (34), y posteriormente sometido a la degradación de Schmidt con el objetivo de obtener un esqueleto de cuatro carbonos con la funcionalidad correcta (35). La hidrólisis final rindió 32% de 1a doblemente marcada.

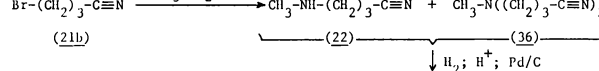
Esquema VI



Para obtener este tipo de sustancias a través de un método simple y con posibilidades preparativas, reexaminamos la condensación de 4-bromobutironitrilo (21b) con metilamina. En primera aproximación realizamos una serie de experiencias en las que el derivado halogenado (21b), disuelto en un solvente iner-

te, se mantenía agitado mientras se incorporaba una corriente de metilamina gaseosa diluída con nitrógeno. La solución saturada se agitaba un período de tiempo prolongado, y tras la evaporación del solvente, el residuo se sometía a reducción catalítica. La metilputrescina esperada (esquema VII), aparecía contaminada con una cantidad similar de una sustancia que revelaba con ninhidrina y poseía menor Rf en el sistema utilizado habitualmente en análisis de poliaminas[111] (TLC en celulosa microcristalina con un solvente de isopropanol-HCl(c)-H_2O : 8-3-2). El contaminante se pudo aislar, y el análisis de espectros de RMN de ^{13}C mostró una señal a 40.5ppm (cuarteto en un espectro totalmente acoplado a ^{1}H), que es característico de metilo de aminas terciarias. Asimismo los metilenos de aminas terciarias tienen un δ de alrededor de 56 ppm, como en el caso de esta sustancia. En contraposición, el metilo de 1a se encuentra en 33.9ppm, y un metileno en 49.3ppm, ambos característicos de aminas secundarias. Además, la sustancia contaminante sólo presenta cinco señales en el espectro de RMN de ^{13}C, una de las cuales es característica de metileno de amina primaria: 39.7 ppm (en 1a se tiene un valor de 39.9ppm, y para putrescina 40.0ppm). Sumando estos datos a los de espectrometría de masa y de RMN de ^{1}H, se concluyó que al condensar 21 con metilamina y luego reducir, se obtiene no solamente 1a, sino también una contaminación importante de bis-(4-aminobutil)-metilamina (37).

Esquema VII



Una serie de cambios experimentales (temperatura, tiempo de reacción, etc.) y solventes en la etapa de condensación, no arrojó mayores cambios en la relación de nitrilos 22/36 (que se analizó por cromatografía gaseosa). Posteriormente se procedió a su separación, y sus estructuras se determinaron por diversos métodos (RMN de ^{1}H, de ^{13}C, etc.). Cada uno de ellos, por separado, condujo a la correspondiente amina, que resultó idéntica a la obtenida de la sepa-

ración de la mezcla final (1a + 37) del esquema VII.

Algunos datos de bibliografía que contribuyen a sugerir la inconveniencia del método de condensación del 4-halobutironitrilo con una amina primaria (o amoníaco), debido fundamentalmente a la reacción competitiva que da los productos de policondensación, son los siguientes:

a) la reacción de 1,4-diclorobut-2-eno con amoníaco o con n-butilamina, conduce a productos poliméricos, obteniéndose bajo rendimiento de 1,4-diaminobut-2-eno en varias condiciones experimentales[112];

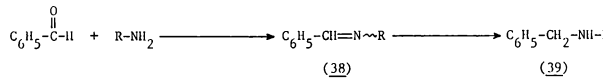
b) el bajo rendimiento obtenido por Maier y col., al repetir el método propuesto por Keil (esquema II)[109a];

c) la descripción que hace Keil de que la reacción de N-benzoíl-4-iodobutilamina con amoníaco no da N-benzoílputrescina sino posiblemente la bis-(N-benzoíl-4-aminobutil)-amina.

Esto llevó a pensar que, aunque el esquema sintético era razonable, los reactivos resultaban inapropiados. En efecto, un 4-halobutironitrilo (21), ofrece un esqueleto de cuatro carbonos con dos extremos funcionales distintos, uno de ellos originará el grupo amino sustituído (reaccionando con la amina conveniente), mientras que el segundo se transformará en el grupo amino libre de la N-alquilputrescina (en un paso de reducción posterior). Manteniendo la filosofía expuesta para la síntesis, y ante la evidencia de la posibilidad de reacción entre el 4-clorobutironitrilo y una amina secundaria como la dimetilamina[108], se ensayó la reacción de condensación con N-alquil-N-bencilaminas (39). El bencilo cumple en este caso con las características de grupo protector, ya que evita la formación de una bis-amina como la 37, y es fácilmente removible mediante hidrogenólisis, un paso compatible con la reducción que debe suceder a la condensación.

La obtención de las N-alquil-N-bencilaminas (39)(esquema VIII), se llevó a cabo sintetizando en primer término las bencilidénalquilaminas (38), que se obtuvieron por reacción de benzaldehído sobre las aminas primarias correspondientes, en solución acuosa[113], y luego se redujeron con borohidruro de sodio en metanol anhidro.

Esquema VIII



R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, n-C_5H_{11}

Las N-alquil-N-bencilaminas (39) se hicieron reaccionar en diversas condiciones experimentales con 4-bromobutironitrilo (21b). Algunos resultados se resumen en la tabla N°1. Los rendimientos son aproximados, pues los nitrilos intermediarios (40) no fueron purificados, no obstante se pueden establecer algunas relaciones:

a) la N-metil y N-etilbencilaminas (39a y 39b) reaccionan rápidamente con 4-bromobutironitrilo, al menos más rápidamente que la alteración de los reactivos por efecto de la temperatura, como parece desprenderse de la similitud de rendimientos obtenidos a temperatura ambiente y a reflujo (experimentos 1, 2 y 5; 8 y 10). En cambio la N-butilbencilamina (39d) se condensaría más lentamente a temperatura ambiente que a reflujo (experimentos 20 y 21), mientras que para el propil derivado (39c), se tendría un caso intermedio (experimentos 12, 13, 14, 15, 16 y 17).

b) en el caso de 39a, al aumentar el tiempo de reacción a temperatura ambiente, mejora el rendimiento (experimentos 1, 2, 3 y 4).

c) al aumentar la cantidad de 21b, aumenta un poco el rendimiento a temperatura ambiente (experimentos 2 y 3; 7, 8 y 9; 12, 13 y 14).

d) un solvente de mayor punto de ebullición, cuando se hace la reacción a reflujo, mejora el rendimiento para 39a y 39b (experimentos 5 y 6; 10 y 11), pero no modifica mayormente el rendimiento en los homólogos superiores (experimentos 16, 17 y 18; experimentos 23, 24 y 25).

e) al cambiar la base, y usando un solvente más polar y de mayor punto de ebullición, el rendimiento mejora notablemente para 39c y 39d. Con posterioridad estas condiciones se modificaron aumentando la cantidad de 21b, y agregándolo en partes para evitar una posible descomposición (experimentos 18 y

Tabla 1

Reacción entre bencilalquilaminas y 4-bromobutironitrilo

Exp.	amina	base	solvente	temp. (°C)	tiempo de reacción (hs)	relación molar (21b/amina)	rend. (%) (a)
1	39a	Et_3N	THF	20	18	1.37	53.3
2	39a	Et_3N	THF	20	18	1.37	61.0
3	39a	Et_3N	THF	20	72	1.50	82.1
4	39a	Et_3N	THF	20	72	1.50	83.0
5	39a	Et_3N	THF	67	18	2.32	76.8
6	39a	Et_3N	dioxano	101	18	2.29	91.6
7	39b	Et_3N	THF	20	18	1.37	57.5
8	39b	Et_3N	THF	20	18	1.12	52.8
9	39b	Et_3N	THF	20	18	1.11	55.8
10	39b	Et_3N	THF	67	18	2.32	74.2
11	39b	Et_3N	dioxano	101	18	2.32	90.8
12	39c	Et_3N	THF	20	18	1.37	56.8
13	39c	Et_3N	THF	20	18	1.37	57.4
14	39c	Et_3N	THF	20	18	1.15	37.0
15	39c	Et_3N	THF	67	18	1.16	53.5
16	39c	Et_3N	THF	67	18	2.32	44.6
17	39c	Et_3N	THF	67	18	2.32	49.2
18	39c	Et_3N	dioxano	101	18	2.35	40.0
19	39c	K_2CO_3	1-butanol	117	18	3.00*	98.2
20	39d	Et_3N	THF	20	18	1.14	28.9
21	39d	Et_3N	THF	67	18	1.25	45.9
22	39d	Et_3N	THF	67	18	2.32	9.9
23	39d	Et_3N	THF	67	18	2.35	37.2
24	39d	Et_3N	dioxano	101	18	2.35	32.7
25	39d	Et_3N	dioxano	101	18	2.36	33.0
26	39d	K_2CO_3	1-butanol	117	18	3.00*	81.5

*: 21b se agregó en tres partes iguales c/media hora.

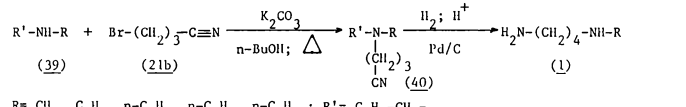
(a): el rendimiento es aproximado (el producto se purificó parcialmente)

19; 25 y 26).

Se concluyó que el reflujo de dioxano y trietilamina como base son condiciones apropiadas para las condensaciones que originan 40a y 40b, pero no son convenientes para las que resultan en 40c y 40d, en las que butanol a reflujo y carbonato de potasio anhidro como base resultaron satisfactorias.[114]

Los intermediarios obtenidos (40) se aislaron sin purificar, y sus estructuras se confirmaron por RMN de ^{13}C y de ^{1}H y por espectrometría de masa (salvo en los homólogos superiores). La hidrogenación catalítica en medio ácido de estos nitrilos intermediarios, rindió las N-alquilputrescinas como sus diclorhidratos (esquema IX).

Esquema IX



R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, n-C_5H_{11}; R'= C_6H_5-CH_2-

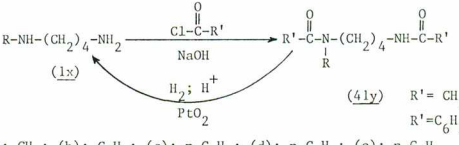
Los derivados monoalquilados de la putrescina se pueden transformar en los dietoxicarbonil derivados (41a), por reacción con cloroformiato de etilo (esquema X). Estas sustancias presentan la volatilidad adecuada para realizar estudios por cromatografía gaseosa.

Por otra parte, las sustancias finales del tipo 1a, a pesar de ser aisladas como sus diclorhidratos (que son recristalizables), tienen Pd^{2+} como impureza, para los que la recristalización de metanol o metanol-éter es un proceso de purificación ineficiente.

El Pd^{2+} constituye una fuerte interferencia para la mayoría de los sistemas biológicos que se probaron, por lo que es muy importante eliminarlo. Para esto, se recurrió a la derivatización de las N-alquilputrescinas a sus dibencil carbamatos 41b, obtenidos por reacción 1 con cloroformiato de bencilo. Estas sustancias se cromatografiaron en sílicagel (eluyendo con una solución de 3% de

metanol en benceno), luego se recristalizaron, y por último se hidrogenaron con óxido de platino como catalizador, y trabajando en medio ácido, para obtener nuevamente los diclorhidratos de 1.

Esquema X



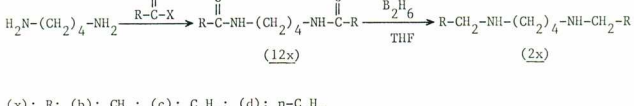
(x): R; (a): CH_3; (b): C_2H_5; (c): n-C_3H_7; (d): n-C_4H_9; (e): n-C_5H_{11}

Estos últimos mostraron tener la pureza adecuada. Si se los recristaliza de metanol en el que se ha disuelto una pequeña cantidad de cloruro de paladio, se puede reproducir la interferencia observada en la experiencia biológica.

Síntesis de N,N'-dialquilputrescinas y diacilputrescinas

La simetría de las moléculas a sintetizar, permitió utilizar a la putrescina como sintón adecuado (esquema XI).

Esquema XI



(x): R; (b): CH_3; (c): C_2H_5; (d): n-C_3H_7

X= Cl, R-C(=O)-O-

La putrescina se transformó en la diamida (12) por reacción con el cloruro o anhídrido de ácido correspondiente; se utilizó piridina como base y la reacción se efectuó en benceno. El paso siguiente correspondió a la reducción de diamida (12) a la N,N'-dialquilputrescina (2), que se efectuó con diborano generado externamente y utilizando tetrahidrofurano como solvente[115]. Las diamidas son poco solubles en tetrahidrofurano, de modo que un índice del grado de avance de la reacción se pudo obtener observando la transformación de la suspensión inicial en una solución. El esquema mencionado resultó útil para dietil (2b), dipropil (2c) y N,N'-dibutilputrescina (2d).

La diformil putrescina (12a), se obtuvo por deshidratación térmica del formiato de putrescina, y su posterior reducción dio, como en los casos anteriores, la dialquilputrescina simétrica 2a (esquema XII).

Esquema XII

$$H_2N-(CH_2)_4-NH_2 \xrightarrow[\text{2) 200°C, (1 h)}]{\text{1) HCOOH}} \underset{(12a)}{H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_4-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H} \xrightarrow[THF]{B_2H_6} \underset{(2a)}{CH_3-NH-(CH_2)_4-NH-CH_3}$$

Por el contrario, no dio resultado satisfactorio la condensación de 1,4-dibromobutano con bencilalquilaminas. Por este motivo no se pudo desarrollar el esquema XIII, donde las N,N'-dialquil-N,N'-dibencilputrescinas intermediarias (42), se hidrogenolizarían luego a las N,N'-dialquilputrescinas (2).

Esquema XIII

$$\underset{(40)}{Br-(CH_2)_4-Br + C_6H_5-CH_2-NH-R} \not\longrightarrow \underset{(42)}{C_6H_5-CH_2-\overset{R}{\overset{|}{N}}-(CH_2)_4-\overset{R}{\overset{|}{N}}-CH_2-C_6H_5}$$

$$\downarrow H_2;\ H^+;\ Pd/C$$

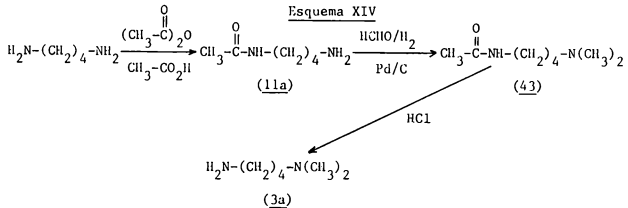
$$\underset{(2)}{R-NH-(CH_2)_4-NH-R}$$

R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9

Síntesis de N,N-dialquilputrescinas

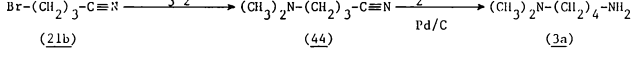
En primera aproximación se intentó utilizar a la putrescina como base del desarrollo sintético, para lo que fue necesario diferenciar ambos nitrógenos protegiendo uno de ellos. Un derivado satisfactorio para este fin resultó ser la monoacetilputrescina (11) que, por hidrólisis en ácido clorhídrico diluído a reflujo, se puede transformar de nuevo en putrescina. Obtenido el derivado, se sometió a metilación reductiva[116] (una alternativa posible es la metilación con sulfato o ioduro de metilo), para dar la N,N-dimetil-N'-acetilputrescina (43), que por hidrólisis generó N,N-dimetilputrescina (3a)(esquema XIV).

Esquema XIV



Sin embargo, las monoacilputrescinas (11) son de obtención poco práctica desde el punto de vista preparativo, pues involucran la separación de la putrescina sin reaccionar[117]. En vista de ésto, se llevó a cabo el esquema XV, donde se utilizó nuevamente como sintón el 4-bromobutironitrilo (21b), que con dimetilamina dio 4-dimetilaminobutironitrilo (44). Este intermediario se redujo, como en el caso de los nitrilos 40, con hidrógeno en etanol ácido y catalizando con paladio sobre carbón activado[118].

Esquema XV



El esquema XV resultó mucho más conveniente porque no requiere de etapas de purificación tediosa (como para obtener 11a puro en el esquema XIV). El único derivado de interés biológico fue el dimetilado (3a).

Síntesis de tetraalquilputrescinas

Nuevamente el único derivado que presenta interés biológico es el metilado (4a). La metilación de la putrescina con sulfato o ioduro de metilo, es inconveniente porque produce mezclas que descienden el rendimiento y obligan a etapas de purificación. En cambio una alquilación reductiva, como se mencionó anteriormente (esquema XIV), dio un único producto. La putrescina se hidrogenó en una solución de formaldehído en etanol, acidificado con ácido clorhídrico, catalizando con paladio sobre carbón (esquema XVI).

El producto (4a), se obtiene como un diclorhidrato cristalino.

Esquema XVI

$$H_2N-(CH_2)_4-NH_2 \xrightarrow[H_2;\ Pd/C]{HCHO;\ H^+} \underset{(4a)}{(CH_3)_2N-(CH_2)_4-N(CH_3)_2}$$

Síntesis de C-alquilputrescinas

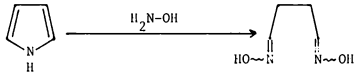
Hace más de un siglo, Ciamician y Dennstedt[32a], describieron la reacción de apertura del pirrol, cuando éste reacciona con hidroxilamina, para dar la dioxima del succinaldehído (45). La reacción ocurre a través del ataque nucleofílico sobre las posiciones 2 del pirrol, en forma similar a la reacción que tiene lugar con bisulfito de sodio (46) (esquema XVII)[31].

La apertura del pirrol por hidroxilamina fue muy poco utilizada, y encontró su principal aplicación en la síntesis de succinoaldehído[119] y putrescina[32], y más recientemente en la síntesis de $\alpha-\omega$-diácidos de cadenas carbonadas muy largas[120].

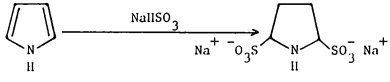
El mecanismo de reacción fue someramente estudiado por Findlay en 1956[121], aunque su trabajo aportó cierta luz desde el punto de vista de la es

tequiometría de la reacción.

Esquema XVII



(45)



(46)

El pirrol se transforma en un material polimérico oscuro si se lo hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en ausencia de una base (como carbonato, bicarbonato o hidróxido de sodio). El rendimiento de la reacción aumenta muy poco cuando la relación molar de pirrol/clorhidrato de hidroxilamina/carbonato de sodio pasa de ser 2/2.3/1 (Ciamician) a 1/2/1 (Willstater), oscilando en ambos casos entre el 35 y 40%.

Cuando el carbonato de sodio se reemplazó por bicarbonato (y la relación molar pasó a ser 1/2/2), sólo se obtuvo una traza de producto. Sin embargo, reduciendo la cantidad de base a la mitad (relación molar 1/2/1), el rendimiento subió al 43%. Asimismo, el reemplazo por hidróxido de sodio, arrojó idénticos resultados.

Las sales de la hidroxilamina son estables en solución acuosa, donde en general se las encuentra como $(NH_3OH)Cl$, $(NH_3OH)NO_3$, $(NH_3OH)_2SO_4$, etc. Aislados, son sólidos cristalinos blancos, en general también estables.

La hidroxilamina tiene propiedades que, como sugiere su estructura, están entre el amoníaco y el agua. La afinidad de la hidroxilamina por protones es me

nor que la del amoníaco, de modo que la descomposición de sus sales acuosas es más completa que la descomposición de las sales amoniacales. Por ésto, las sales de hidroxilamina tienen reacción francamente ácida, y su solución acuosa es mucho menos alcalina que la solución acuosa de amoníaco. A su vez, la solución acuosa de hidroxilamina, tiene un reducido número de especies $(NH_3OH)OH$ y, por lo tanto, menos iones hidroxilo que la solución acuosa de amoníaco (K_{NH_2OH}= 6.6 10^{-9}).[122]

En el caso del amoníaco, la capacidad aditiva del protón ácido no se halla limitada a una sola molécula de amoníaco, ya que se conocen varios poliamoniacatos del tipo $(H(NH_3)_n)X$, donde n= 2, 4 y 7, y X= Br, Cl, I y NO_3. La mayoría de ellos son estables a baja temperatura. Para la hidroxilamina, en cambio, estas combinaciones son más estables, y se conocen varias sales del tipo $(H(NH_2OH)_n)X$, donde n= 2 y 3, y X= Br, Cl e I.[122]

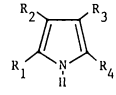
Por otra parte, se conocen propiedades oxidantes y reductoras de la hidroxilamina en medio ácido y básico.[122]

Según la estequiometría de la reacción propuesta por Findlay, el pirrol reaccionaría con el hemiclorhidrato de hidroxilamina (que había sido descripto por Lossen con anterioridad[123]: $(H(NH_2OH)_2)Cl$). Pero en vista de algunos hechos, como la pérdida de hidroxilamina de soluciones de hemiclorhidrato, es probable que las reacciones molares expresadas anteriormente no representen la verdadera estequiometría de la reacción.

Willstatter y Heubner[119c], utilizaron cantidades equimolares de base y bisulfato de hidroxilamina (comercial), pero es probable que la neutralización haya sido incompleta debido a factores mecánicos que favorecen la incrustación del cloruro de sodio que se forma sobre la base. En nuestros experimentos, comprobamos este tipo de inconvenientes, llegando a la conclusión de que la agitación de la mezcla de reacción incide notablemente en el rendimiento, visto que ésta ocurre en fase heterogénea. Además, está descripta la menor eficiencia del bisulfato en vez del clorhidrato de hidroxilamina, para efectuar la apertura del pirrol, posiblemente por cuestiones de solubilidad[119a]. Estos elementos también apoyan la teoría que indica al hemiclorhidrato de hidroxilamina como la especie activa que reacciona con el pirrol.

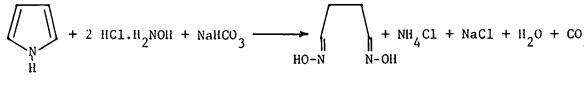
Tabla 2

Reacción de apertura de algunos pirroles



R_1	R_2	R_3	R_4	Rend. (%)	Ref. bibl.
H	H	H	H	35	121
CH_3	H	H	CH_3	90	32c
CH_3	H	CH_3	H	55	32d
CH_3	H	H	C_6H_5	25	32d
CO_2CH_3	H	H	H	0	32d
C_6H_5	H	H	C_6H_5	0	32d
C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	0	32d
CH_3	CO_2Et	CH_3	CO_2Et	0	32d

La reacción de apertura del pirrol se lleva a cabo reflujando, por un período de aproximadamente dos días, una suspensión de clorhidrato de hidroxilamida (0.75 moles) y bicarbonato de sodio (0.50 moles), en una solución de pirrol (0.25 moles) en etanol (250 ml), con una agitación eficiente. Durante el transcurso de la reacción se acumula en el refrigerante una cantidad creciente de sales de amonio, como lo indica la ecuación siguiente:



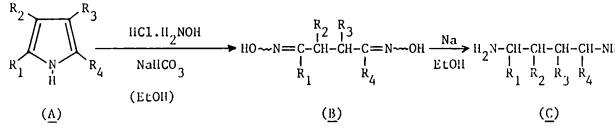
El método de síntesis de esta dioxima es aplicable al caso de pirroles N-alquil sustituídos, obteniendo en ese caso la liberación de la alquilamina correspondiente en lugar de amoníaco[32d], pues los nitrógenos del producto provienen ambos de la hidroxilamina. Otra observación importante, involucra la capacidad de reacción de pirroles C-sustituídos. Sobre ésta influye la calidad

del sustituyente: si se trata de un grupo alquilo, se obtienen rendimientos similares al caso del pirrol sin substituir; mientras que los sustituyentes electronegativos tienden a impedir la reacción (tabla 2).

La dioxima del succinaldehído se puede reducir con buen rendimiento a putrescina, por reacción con sodio en etanol anhidro.[32b] Asimismo, otras dioximas obtenidas de pirroles C-alquil sustituídos, darían las correspondientes C-alquil putrescinas, utilizando el mismo método de reducción.

A partir de estas referencias se diseñó la síntesis de putrescinas C-alquil sustituídas, donde los correspondientes alquilpirroles fueron los reactivos claves para su preparación (esquema XVIII).

Esquema XVIII



R_1	R_2	R_3	R_4	(A)	(B)	(C)
R	H	H	H	(47)	(53)	(5)
H	R	H	H	(48)	(54)	(6)
R	R	H	H	(49)	(55)	(7)
R	H	R	H	(50)	(56)	(8)
R	H	H	R	(51)	(57)	(9)
H	R	R	H	(52)	(58)	(10)

R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, n-C_5H_{11}, n-C_6H_{13}, n-C_7H_{15}, n-$C_{10}H_{21}$, n-$C_{12}H_{23}$

Síntesis de α-alquilputrescinas

La síntesis de putrescinas monoalquil sustituídas se llevó a cabo según el esquema XVIII, y como se trata de productos sustituídos por alquilo en el carbono α al nitrógeno (5), las moléculas "subgoal" resultaron los correspondientes 2-alquilpirroles (47). Estos se sintetizaron a partir de los 2-acilpirro-

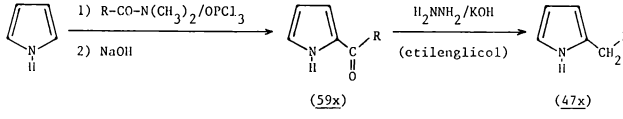
les (59), obtenidos por acilación directa del pirrol (esquema XIX).

El 2-formil (59a) y 2-acetilpirrol (59b) están descriptos en bibliografía, y su síntesis se lleva a cabo a partir de pirrol, a través de la reacción de Vilsmeier-Haak con N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, respectivamente, y oxicloruro de fósforo[124, 53].

Por otra parte, la modificación de Huan-Minlon[125] es satisfactoria para la reducción de Wolf-Kishner[126] del 2-formilpirrol (61a), que permite obtener el 2-metilpirrol (47a)[127]. En este paso de síntesis se aprovecha la volatilidad del producto frente a la del solvente de reacción (ya que se trata de una destilación parcial de una mezcla del acilpirrol e hidrato de hidrazina en una solución de hidróxido de potasio en etilenglicol).

Tanto el paso de acilación como el de reducción, fueron aplicados con éxito para la preparación del resto de la serie de 2-alquilpirroles (47a-i)(esquema XIX).

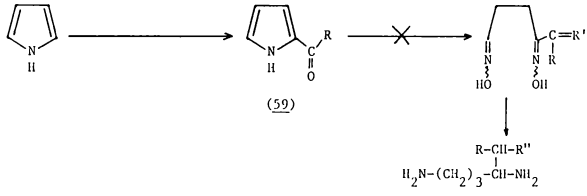
Esquema XIX



R= H, CH_3, C_2H_5, ..., n-$C_{12}H_{23}$; x= a, b, c, ..., i (ídem esquema XVIII)

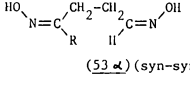
Los productos del tipo 47, presentan el núcleo de pirrol activado frente a la reacción con clorhidrato de hidroxilamina y, como lo indica el esquema XVIII, dan las α-alquildioximas (53). Este no es el caso de los 2-acilpirroles (59), donde el sustituyente determina una deactivación del núcleo aromático que impide que se efectúe la apertura que propone el esquema XX, en el que la secuencia sería: acilación del pirrol-apertura-reducción de la di(tri)oxima.

Esquema XX

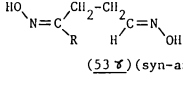


R'= O ó N⌇OH; R''= H ó NH_2

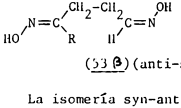
Los 2-alquilpirroles (47a-i) se sometieron a la acción de la hidroxilamina en las condiciones experimentales descriptas. Las α-alquildioximas (53a-i) resultaron ser productos de difícil cristalización, sobre todo en los homólogos de mayor peso molecular, en forma opuesta a la dioxima del succinaldehído (45), que se recristaliza de agua. Seguramente influye en este fenómeno el hecho de que se obtiene una mezcla compleja de isómeros del tipo 53 α - δ .



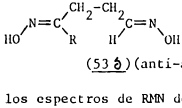
(53 α) (syn-syn)



(53 γ) (syn-anti)



(53 β) (anti-syn)



(53 δ) (anti-anti)

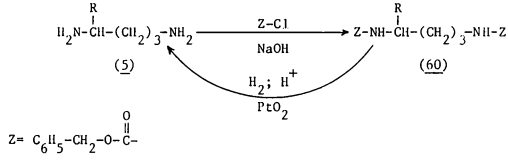
La isomería syn-anti se pone de manifiesto en los espectros de RMN de ^{13}C y de ^{1}H de las oximas 53, observando conjuntos de señales de muy complejo análisis, aún en aquellos casos en que el sustituyente alquilo no es una cadena muy larga. Es factible que ésto se deba a las distintas influencias, en los desplazamientos químicos de los carbonos e hidrógenos alifáticos, de los grupos syn y anti de las oximas. También se observa, a partir de los espectros de RMN,

que prevalecen algunos componentes de la mezcla de isómeros sobre otros, pero no pudieron identificarse cada uno de ellos.

La mezcla de dioximas se trató como tal, y sólo se purificó por extracción con solventes a distintos pH (para eliminar el pirrol que no reaccionó), o por cromatografía en sílicagel. Esta mezcla de sustancias (53 α-δ) se redujo con sodio en etanol anhidro[33b, 33d, 128], lo que dio lugar a la formación de las α-alquilputrescinas (5a-i)(esquema XVIII).

La base cruda se pudo purificar por destilación, solamente en uno o dos experimentos, en que se justificaba utilizar este procedimiento por la masa de sustancia obtenida. Pero en general, se debió recurrir a la derivatización. La base cruda no se pudo transformar en diclorhidratos cristalinos fácilmente purificables, por lo que se decidió trabajar con los bis(benciloxicarbonil) derivados, como se procedió con las N-alquilputrescinas (esquema X). El tratamiento de 5a-i crudas con cloroformiato de bencilo dio un aceite (un sólido en homólogos superiores), que por posterior cromatografía en sílicagel y recristalización, rindió las bis(benciloxicarbonil)- α-alquilputrescinas (60a-i). La hidrogenólisis de estos derivados, dio lugar a la formación de diclorhidratos de α-alquilputrescinas, con una pureza apta para ser utilizada en ensayos biológicos (esquema XXI).

Esquema XXI



Una ventaja adicional que presentan las sustancias del tipo 60, es que se pueden almacenar por períodos de tiempo largos, sin que se presenten alteraciones. Por el contrario, los diclorhidratos de diaminas 5, son sumamente higroscópicos, y tienden a descomponerse.

Síntesis de β-alquilputrescinas

Con la misma idea que se puso en práctica para la obtención de los isómeros α, se decidió utilizar a los 3-alquilpirroles (48a-f) como sintones adecuados para la síntesis de β-alquilputrescinas (6a-f) (esquema XVIII).

La exploración de la bibliografía existente para la síntesis de 3-alquilpirroles, muestra a las claras una mayor dificultad para su obtención respecto de los isómeros de posición 2. Por ejemplo, la síntesis de 3-metilpirrol (48a), provocó gran cantidad de trabajos, de los cuales los siguientes son los principales:

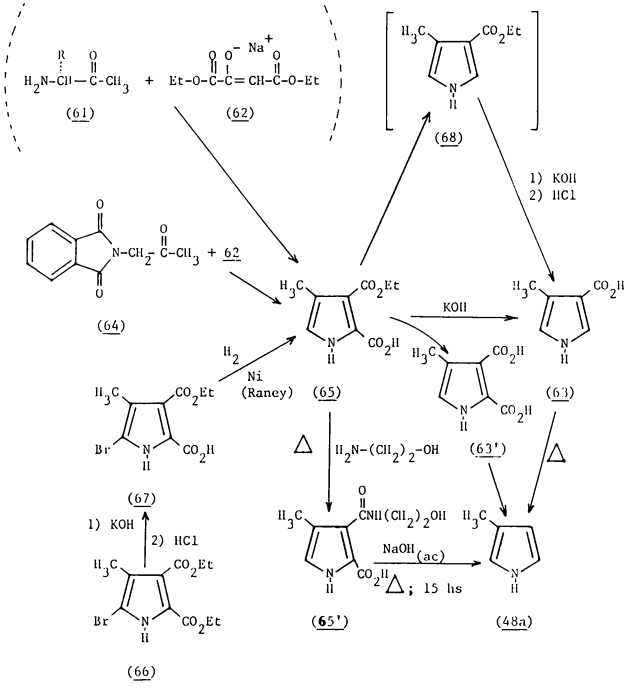
a) Los que involucran decarboxilación de ácidos pirrolcarboxílicos (esquema XXII):

-Lancaster y col.[96a] propusieron la obtención de 3-metilpirrol a partir del ácido 63, decarboxilándolo por destilación seca. Este ácido fue obtenido a partir del pirrol 65, y este a su vez fue sintetizado a partir de N-acetonilftalimida (64) y la sal sódica del oxalacetato de dietilo (62).(Modificando el método de Piloty[129], que parte de aminoacetona (61) y había sido utilizado para la síntesis del 2,3-dimetilpirrol: R= CH_3).

-Jones y col.[99], en cambio, efectuaron la decarboxilación de 65 en etanolamina, por lo que obtuvieron como intermediario a la amida 65'. El ácido 65 en este caso fue obtenido a través del método descripto por Nicolaus[130], que parte del 2-bromo-3,5-dietoxicarbonil-4-metilpirrol (66), y pasa por el intermediario 67.

-Elguero y col.[96b] revisaron el método anterior, y propusieron la ventaja de la decarboxilación térmica en presencia de cobre activo del ácido 4-metilpirrol-2,3-dicarboxílico (63'), obtenido por la saponificación de 65. Este ácido, sometido a decarboxilación térmica, dio el éster 68 en bajo rendimiento.

Esquema XXII



b) Los que no involucran decarboxilaciones (esquema XXIII):

-Skell y col.[70b] utilizaron el compuesto de Grignard del pirrol

(69), para luego hacerlo reaccionar con distintos agentes alquilantes. En todos los casos obtuvieron mezclas complejas de 2,3 y polialquilpirroles y pirrol sin reaccionar, de modo que obligadamente se purificó el producto a través de una dificultosa etapa de destilación.

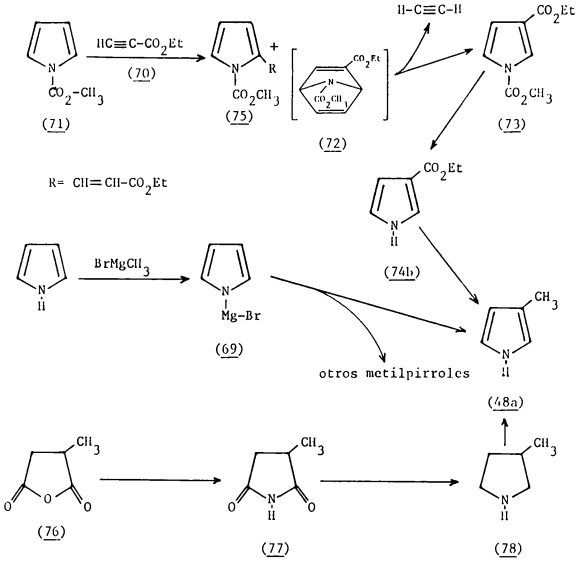
-Hinman y Theodoropulos[71] propusieron la reacción de adición de Diels-Alder del propiolato de etilo (70) al 1-metoxicarbonilpirrol (71), en la que el cicloaducto intermediario 72 se descompuso térmicamente liberando acetileno[131]. El sustituyente de posición 1 del producto 73, se eliminó selectivamente originando el 3-etoxicarbonilpirrol (74b), que por reducción dio 48a. Sin embargo, 72 se obtuvo contaminado con una importante cantidad de 3-(1-metoxicarbonilpirril)-acrilato de etilo (75), que provino de la adición conjugada del éster acetilénico al anillo de pirrol. Este tipo de adiciones conjugadas está descripto[132] como preferente a la adición de Diels-Alder.

-En el mismo trabajo, se describe la síntesis de 3-metilpirrol a partir de 3-metilpirrolidina (78). Esta se efectuó por deshidrogenación catalítica (catalizador de rhodio-alúmina) a altas temperaturas. La 3-metilpirrolidina se obtuvo por reducción de la metilsuccinimida (77), que a su vez se preparó por la reacción del anhídrido metilsuccínico (76) con amoníaco. El 3-metilpirrol se obtuvo contaminado, dependiendo de la temperatura de la deshidrogenación, con 3-metilpirrolidina (a 400°C) o con 2-metilpirrol (a 600°C) (dada la conocida isomerización de alquilpirroles a altas temperaturas[133]).

c) Los que involucran precursores alifáticos (esquema XXIV):

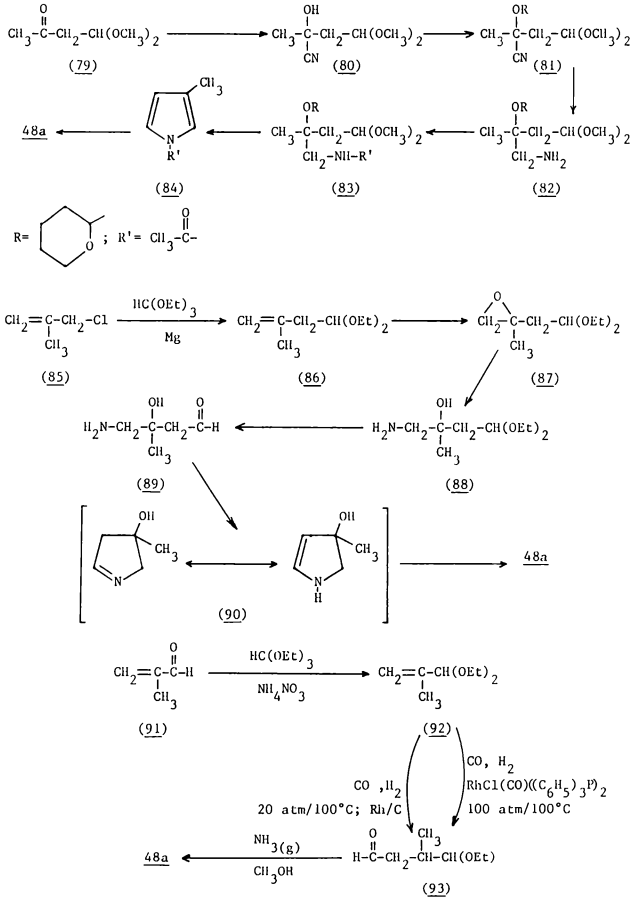
-Plieninger y col.[134] propusieron la síntesis de 3-metilpirrol a partir del acetal 79 que, transformado en la cianhidrina 80 y protegido con dihidropirano (81), se redujo a la amina 82. La ciclación requirió la formación de la acetamida 83, que en medio ácido dio el 1-acetil-3-metilpirrol (84). El paso final involucró una hidrólisis alcalina suave.

Esquema XXIII



-Cornforth[70a], en 1958, elaboró otra síntesis por vía alifática partiendo del diacetal 86, que se obtuvo por tratamiento de cloruro de 2-metilalilo (85) con ortoformiato de etilo en presencia de magnesio. Esta substancia, oxidada al epóxido 87 y tratada luego con amoníaco en metanol, dio lugar a la hidroxiamina 88. La ciclación se produjo al calentar 88 en medio ácido débil, por lo que probablemente atravesó un camino que involucró a los intermediarios aminoaldehído 89 e hidroxipirrolina 90.

Esquema XXIV



-Más recientemente, Botteghi[135] desarrolló la síntesis de varios 3-alquilpirroles, tiofenos y furanos, a partir de los monoacetales correspondientes del succinaldehído. Aunque el método no está descripto hasta el final para el 3-metilpirrol (48a), es muy probable que el esquema propuesto sea viable para este producto. El acetal de la metilacroleína (91→92)[136] se condensó con monóxido de carbono en presencia de hidrógeno y catalizando con el complejo de cloruro de rhodio-trifenilfosfina a alta presión, o bien con rhodio sobre carbón activado a media presión, lo que originó el monoacetal del metilsuccinaldehído (93). Este intermediario, tratado con amoníaco disuelto en metanol, daría 3-metilpirrol (48a).

Un análisis de los métodos de síntesis mencionados, indicaron que son poco convenientes dado una serie de factores que abarcan las limitaciones de escala en la obtención de los productos, el costo de algunos reactivos, los bajos rendimientos, algunos equipos sofisticados, etc. (ver tabla 3).

Tabla 3

Detalles de las preparaciones descriptas de 3-metilpirrol

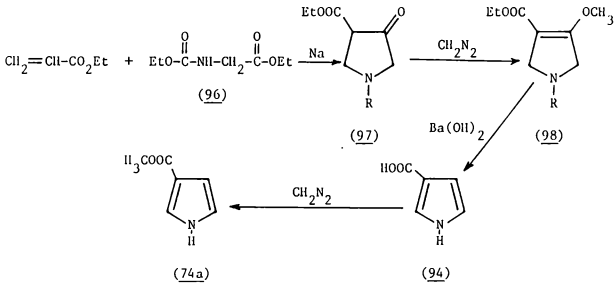
Ref. por autor	Pasos de reacción	Rend. total	Reactivos muy costosos ó peligrosos	Equipos ó condiciones poco comunes
Lancaster	4	38 %	-	-
Jones	4	24 %	-	x
Elguero	5	31 %	-	-
Skell	2	6 %	-	x
Hinman I	4	*	-	x
Hinman II	4	30 %	x	x
Plieninger	6	15 %	x	-
Cornforth	6	9 %	-	-
Botteghi	4	32 %	x	x

*: No hay datos de rendimiento.

En vista de estas dificultades, se decidió en primer término revisar la síntesis del ácido pirrol-3-carboxílico (94), que luego se transformaría en el producto deseado (48a), vía el 3-formilpirrol (95a).

En 1961, Rapoport[137] describió una síntesis viable del ácido 94. En ella se partió de la 1,3-dietoxicarbonil-4-pirrolidona (97), que por metilación dio la Δ^3-pirrolina 98, y por tratamiento en medio alcalino rindió el ácido 94, que se metiló al 3-metoxicarbonilpirrol (74a). A su vez, la pirrolidona original 97, había sido obtenida previamente[138] por reacción del acrilato de etilo sobre el N-etoxicarbonilglicinato de etilo (96) en presencia de sodio (esquema XXV).

Esquema XXV



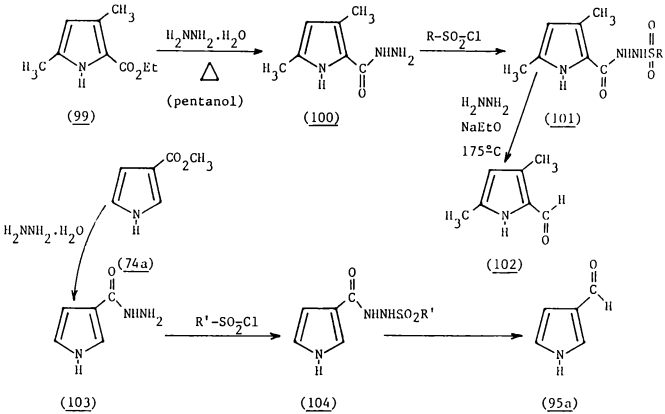
Los 2-etoxicarbonilpirroles como el 99, se pueden convertir en los 2-formil pirroles a través de una modificación[73] de la reacción de McFayden-Stevens. En este proceso los ésteres se transforman en las pirrolilhidrazidas (100), y éstas luego se derivatizan a las arilsulfonilhidrazidas (101), cuya hidrazinólisis origina 2-formilpirroles correspondientes (102)(esquema XXVI).

A pesar que en bibliografía[74] se ha mencionado que la conversión de hidrazidas del tipo 101 en formilpirroles tiene poco valor sintético, la secuencia 74a → 103 → 104 → 95a, se pudo efectuar satisfactoriamente con un rendi-

miento global del 30 % (esquema XXVI).

No obstante, como la síntesis del 3-etoxicarbonilpirrol (74b) resulta algo tediosa (esquema XXIII), se decidió investigar otra síntesis de 3-formilpirrol (95a) y otros 3-acil derivados que aclaren los métodos de obtención de pirroles β-alquilsustituídos.

Esquema XXVI

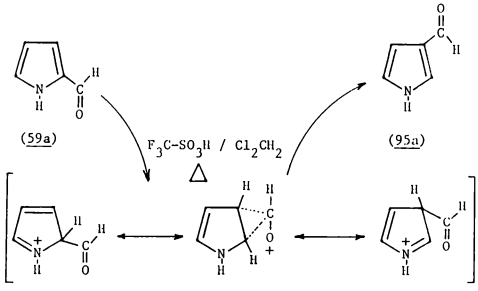


R= C_6H_5 ; R'= p-CH_3-C_6H_4

Una síntesis de 3-formilpirrol relativamente reciente[139], se basa en la simple isomerización del aldehído de posición 2, por calentamiento a temperaturas moderadas con ácidos fuertes. Se obtuvo una mezcla de 2 y 3-formilpirroles que, analizada cromatográficamente, indicó estar en una proporción de 63 y 37% respectivamente. De esta mezcla sólo se pudo recuperar el 60% del producto deseado. El mecanismo propuesto involucra la formación de un catión acilio que mi-

graría de posición (esquema XXVII).

Esquema XXVII



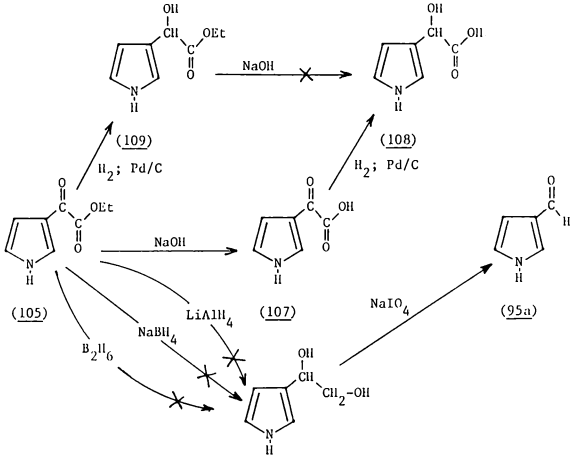
En 1983, Anderson y col.[140] describieron la síntesis del 3-etoxiglioxalil pirrol (105), obtenido en sólo dos pasos a partir de pirrol. Esta sustancia resultó un intermediario atractivo como punto de partida para el esquema XXVIII, donde el grupo carboxilo terminal se podría eliminar a través de una ruptura oxidativa del diol 106. No obstante, diversos tratamientos reductivos resultaron infructuosos para la obtención de 106. La reducción catalítica de 107, dio el α-hidroxiácido 108, que no se pudo obtener por saponificación del hidroxiéster 109, el cual proviene de la reducción catalítica del 3-etoxiglioxalilpirrol 105.

Las complicaciones experimentales del esquema anterior, así como la comprobación del descenso del rendimiento hacia los productos próximos a 95a, hicieron que la atención se dirija hacia la síntesis del mismo 3-etoxiglioxalilpirrol, y que factores influyeron en la obtención de un β-acilpirrol en un esquema sintético tan corto.

Hace más de veinte años, el grupo de investigación liderado por Anderson, investigó[43a] la capacidad de un substituyente alcoxicarbonilo en posición α del pirrol para dirigir la alquilación de Friedel-Crafts. El agente alquilante

(cloruro de isopropilo) y el catalizador (cloruro de aluminio), forman un complejo polarizado (110) que está en equilibrio con el correspondiente par iónico. En este equilibrio influyen varios factores, entre ellos la estabilidad del ión carbonio (111) y las condiciones de la reacción. Aunque el núcleo de pirrol sin sustituir tiene una gran preferencia de reacción para la posición 2 (por la influencia del nitrógeno), en el 2-metoxicarbonilpirrol (112) prevalece el efecto electrónico, y dado el carácter sustractor de electrones del sustituyente, que se magnifica cuando está complejado con cloruro de aluminio (113), prevalece la posibilidad de la sustitución en posición 4.

Esquema XXVIII

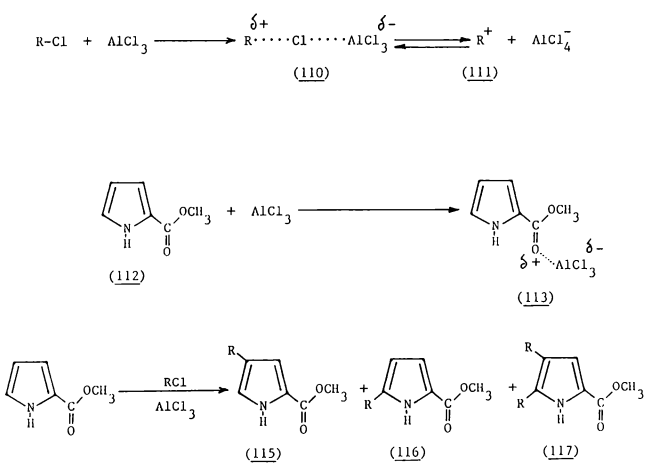


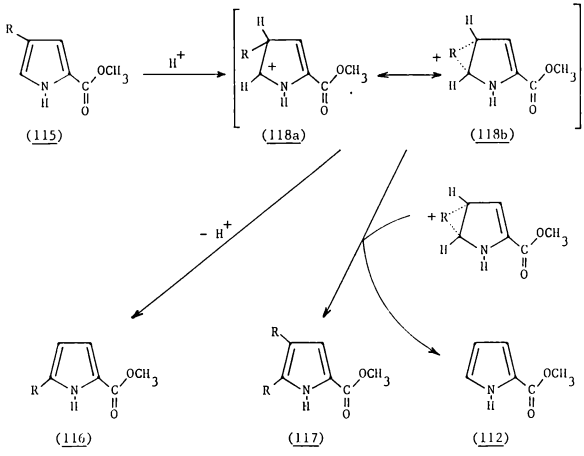
La formación del complejo del ácido de Lewis con el éster, tiene un efecto marcado en el desplazamiento químico de las señales que corresponden a los hidró

genos aromáticos en el espectro de RMN, en el orden de 0.52 y 0.42 ppm para los protones 3 y 5, y 0.23 ppm para el protón 4, todas hacia campos bajos.[43b] Estos desplazamientos son un índice de que la posición 4 es la más activada frente a la sustitución electrofílica.

Sin embargo, al efectuar la alquilación apareció, además del producto esperado (115), una cantidad notable de 5-isopropil (116) y de 4,5-diisopropil-2-etoxicarbonilpirrol (117), y una pequeña cantidad de derivado alquilado en posición 3. Para explicar la aparición de esta mezcla se propuso la posibilidad de isomerización y desproporción, que luego se comprobó que ocurría en las condiciones de reacción (esquema XXIX).

Esquema XXIX





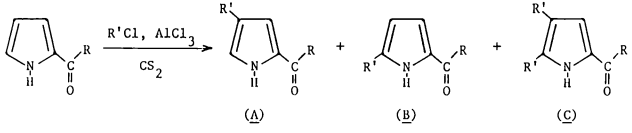
La pequeña cantidad de HCl, que siempre acompaña al catalizador, sería suficiente para protonar la posición 4 que es la más reactiva del producto 115. Esto originaría un intermediario (118a ⟷ 118b) que es susceptible de isomerizar (118b ⟶ 116), o sufrir una transferencia intermolecular de alquilo (118b ⟶ 117).

En estudios posteriores realizados por el mismo grupo de investigación[43b], se comprobó que la misma reacción se puede llevar a cabo sobre 2-formil (59a) y 2-acetilpirrol (59b). Se estableció, a través de una larga serie de experiencias (donde se cambió el solvente, el catalizador y el tiempo de reacción), que el aldehído es más reactivo que la cetona, y a su vez ésta más reactiva que el éster. Una ventaja adicional refuerza al aldehído como candidato a la alquilación, y ésta es su capacidad de dar un solo producto (119), sin contaminación del isómero de posición 5 (120) o de derivado dialquilado (121)(esquema XXX).

También se encontró que el efecto del desplazamiento químico en el espec-

tro de RMN de ^1H para el complejo entre cloruro de aluminio y el 2-formil y el 2-acetilpirrol es de alrededor del doble que el observado para el que se forma con el 2-metoxicarbonilpirrol (protón 3 $\simeq$ 0.93 ppm, protón 4 $\simeq$ 0.52 ppm, protón 5 $\simeq$ 0.88 ppm, todos hacia campos bajos).

Esquema XXX

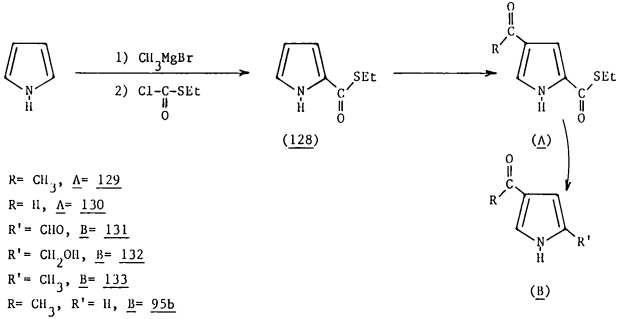


R	A	B	C	% A	% B	% C	% total de alquilación
CH_3O	122	123	124	11.6	10.1	3.2	24.8[a]
CH_3	125	126	127	86.3	3.0	3.4	86.3[b]
H	119	120	121	81.8	—	—	81.8[a]

a: 60' de reacción; b: 240' de reacción

Otro trabajo[54] que avanzó sobre la idea de síntesis de 3-acilpirroles, es la acilación de Friedel-Crafts realizada sobre el 2-tioetoxicarbonilpirrol (128). Esta sustancia, obtenida a partir de la reacción del compuesto de Grignard del pirrol con clorotioformiato de etilo, demostró tener un fuerte carácter dirigente hacia la posición 4. Se obtuvieron el acetil (129) y el formil derivado (130), éste último por reacción con diclorometoximetano (formilación que ya había sido descripta para otras sustancias aromáticas[141]), los cuales por tratamiento con níquel-Raney pueden transformarse en los aldehídos (131), alcoholes (132) o metil derivados (133), como se había descripto anteriormente[75a], pero con el catalizador suficientemente activo (W5), fue posible obtener el 3-formil y el 3-acetilpirrol (95a y b)(esquema XXXI).

Esquema XXXI



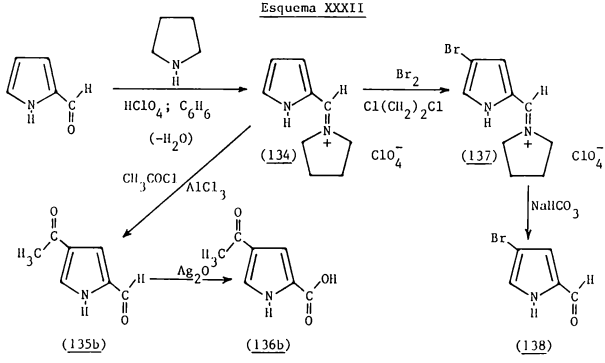
R= CH_3, A= 129
R= H, A= 130
R'= CHO, B= 131
R'= CH_2OH, B= 132
R'= CH_3, B= 133
R= CH_3, R'= H, B= 95b
R= H, R'= H, B= 95a

Sonnet[51b], exploró nuevamente el carácter "meta dirigente" del grupo formilo ubicado en posición α, pero transformado en la sal cuaternaria de imonio (134) por reacción de 2-formilpirrol con pirrolidina en presencia de ácido perclórico. Con ésto se logró proteger al aldehído, al mismo tiempo que el carácter deactivante del anillo (y por lo tanto, la mayor reactividad relativa de la posición 4) aumentó frente a las reacciones electrofílicas. Una cantidad importante de sales similares ya habían sido preparadas en forma sistemática[142] (esquema XXXII).

La sal de imonio 134, sometida a acilación, rindió el producto sustituído en posición 4, el que luego se hidrolizó suavemente en medio alcalino para dar el 4-acil-2-formilpirrol (135b). Esta sustancia se oxidó, por tratamiento con óxido de plata[43b], rindiendo el correspondiente ácido (136b). Además, la sal de imonio 134, dio un único derivado bromado (137), que por hidrólisis originó el 4-bromo-2-formilpirrol (138). En resumen, la idea central consiste en sintetizar un pirrol que posea un sustituyente lo suficientemente deactivante en posición 2, tal que una sustitución electrofílica posterior, sólo dé lugar a la formación del derivado 4-sustituído. Además, el sustituyente introducido ini-

cialmente, debe ser removido con facilidad luego del segundo paso de la reacción, a fin de obtener un pirrol 3-sustituído.

Esquema XXXII



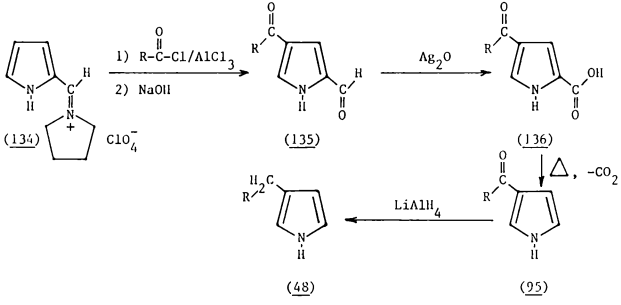
En otro trabajo del mismo autor[51a], la sal 134 fue sometida a diversas reacciones de halogenación, nitración y acilaciones (incluyendo formilación con diclorometoximetano). Los 4-acil-2-formilpirroles (135), se transformaron en los correspondientes ácidos (136), que decarboxilados térmicamente, dieron los 3-acilpirroles (95). Estos últimos, por reducción con hidruro de aluminio y litio, originaron los 3-alquilpirroles (48)(esquema XXXIII).

Con estas evidencias, y a través de una conveniente modificación de la reacción de Vilsmeier-Haack que produjo el intermediario 139, Anderson y col.[143] también sintetizaron 3-acilpirroles[144] (95), pero por un nuevo método que involucra una decarbonilación (esquema XXXIV).

La sal 139 se obtuvo por reacción del pirrol y dimetilformamida utilizando cloruro de oxalilo como agente clorante. Esta sal que no aisló, se hizo reaccionar con cloruro de acetilo, o con cloruro de benzoílo, en presencia de cloruro de aluminio, con lo que se obtuvieron el 4-acetil (135b) y el 4-benzoíl-2-formilpirrol (135g), demostrando que la capacidad "meta dirigente" que se había en

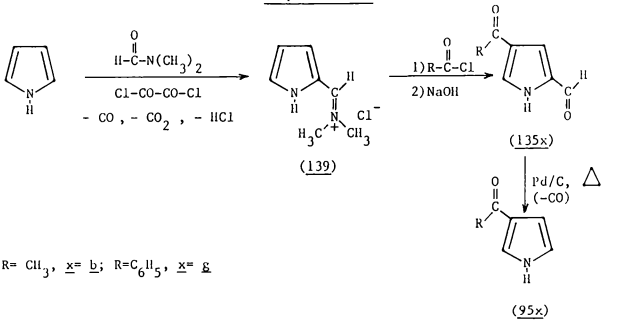
contrado antes (134, 112, etc.), también estaba presente en el intermediario 139. El paso siguiente hacia 3-acilpirrol (95b y 95g en este caso), se llevó a cabo decarbonilando térmicamente, en presencia de paladio sobre carbón activado, calentando la mezcla sólida a más de 200°C.

Esquema XXXIII



R= $CH_3-(CH_2)_{14}-$; $CH_3-\underset{CH_3}{CH}-(CH_2)_2-$; $CH_3-\underset{CH_3}{CH}-(CH_2)_2-CH_2-\underset{CH_3}{CH}-(CH_2)_2-$

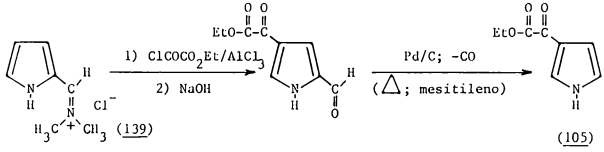
Esquema XXXIV



R= CH_3, x= b; R=C_6H_5, x= g

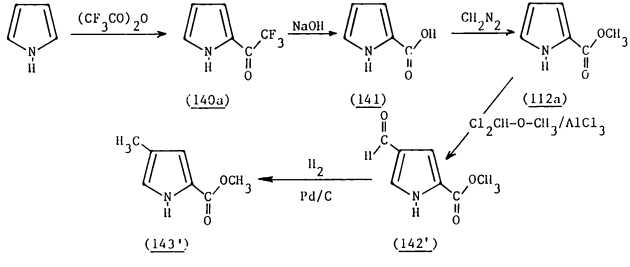
Una adaptación[140] de esta última técnica (esquema XXXV), proporcionó el método de síntesis que se utilizó para el pirrol 105, materia prima en la aproximación mencionada en el esquema XXVIII.

Esquema XXXV



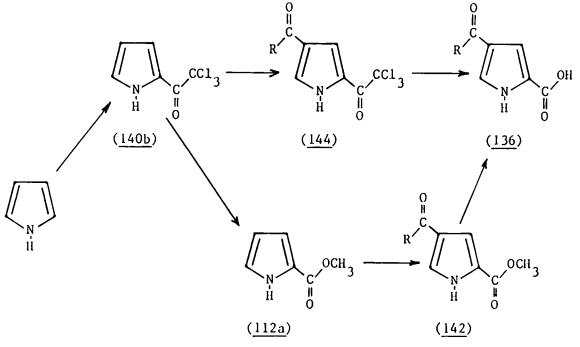
El 2-tricloroacetilpirrol (140b) y el 2-trifluoroacetilpirrol (140a), resultaron ser precursores adecuados del ácido pirrol-2-carboxílico, cuando se sometieron a una hidrólisis alcalina, liberando el haloformo correspondiente. Ambos se pueden sintetizar por tratamiento directo del anhídrido (en el caso de 140a) o del cloruro de ácido (en el caso de 140b) que corresponda.[145, 52, 146] Aprovechando esta circunstancia, y conociendo la capacidad "meta dirigente" del 2-metoxicarbonilpirrol, Sonnet[94a] sintetizó el 4-metil-2-metoxicarbonilpirrol (143'), sustancia a la que se atribuye la capacidad de ser el marcador de la senda de la hormiga Atta texana[147] (esquema XXXVI).

Esquema XXXVI



Como se mencionó anteriormente, los tricloroacetilpirroles reaccionan, con rendimientos superiores al 80%, con alcoholes primarios, dando los ésteres correspondientes. Si esta ventaja se utiliza en el esquema XXXVI, cambiando 140a por 140b, se puede ahorrar un paso de síntesis, obteniendo 112a sin pasar por 141 (esquema XXXVII).

Esquema XXXVII



Se desprende de este análisis, que los ácidos 4-acil-2-pirrolcarboxílicos (136), propuestos como precursores de 3-acil y 3-alquilpirroles (ver el esquema XXXIII), se podrían obtener por hidrólisis de los 4-acil-2-tricloroacetilpirroles (144) y éstos, a su vez, por acilación directa del 2-tricloroacetilpirrol (140b). La propuesta se basó en la capacidad "meta dirigente" del 2-tricloroacetilpirrol, con la ventaja del ahorro de otro paso más de síntesis, pues el producto acilado 144 se hidrolizaría directamente al ácido 136.

Se desarrolló el siguiente método de síntesis de 3-alquilpirroles, aprovechando la posibilidad de acilar en posición 4 el 2-tricloroacetilpirrol (esquema XXXIX).

La síntesis de los 4-acil-2-tricloroacetilpirroles (144a-f), se efectuó de manera análoga a la descripta para acilar el 2-metoxicarbonilpirrol.[94a] La re-

acción se llevó a cabo en condiciones suaves (-20°C, 16 hs). Los intermediarios sintetizados (144, a: R=H; b: R=CH_3; c: R=C_2H_5; d: R=n-C_3H_7; e: R=n-C_4H_9; f: R=n-C_5H_{11}) son sólidos cristalinos que se pueden recristalizar de etanol-agua. Estas sustancias se descomponen si se someten a hidrogenación catalítica (con paladio sobre carbón activado u óxido de platino), de manera que de esta forma es imposible obtener los 4-alquil-2-tricloroacetilpirroles.

Los ácidos 136, se obtuvieron tratando los derivados 144 con una solución de hidróxido de sodio y posterior acidificación del medio de reacción. Estos ácidos también son sólidos cristalinos.

En bibliografía existen mencionadas gran cantidad de decarboxilaciones térmicas en las que, como requisito para que funcionen efectivamente,el pirrol debe estar activado. No obstante, también se describieron decarboxilaciones de ácidos 4-acilpirrol-2-carboxílicos[51a], en que la cadena del acilo tiene seis o más carbonos (esquema XXXIII). Estas reacciones se efectuaron a presión reducida, o a presión atmosférica bajo corriente de nitrógeno.

Por otra parte, el ácido 4-formilpirrol-2-carboxílico (136a), se decarboxila con sólo un 10% de rendimiento en quinolina a 180°C.[74] Los ácidos pirrolcarboxílicos 136a-f, no se pudieron decarboxilar por tratamiento térmico con (quinolina, etilenglicol, etc.) o sin solvente. Se obtuvo en todos los casos una cantidad pequeña del 3-acilpirrol muy contaminado con productos de descomposición. En un caso (136a), el ácido sometido a calentamiento a presión reducida, se recuperó sublimado, permaneciendo intacta su estructura.

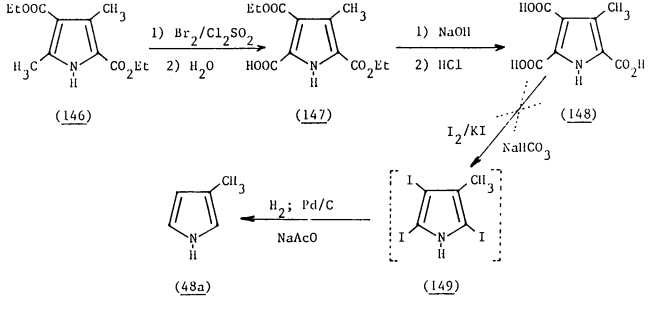
En forma opuesta, fue satisfactorio el método de iodación seguido de hidrogenólisis. Las primeras pruebas indicaron que era imposible controlar la iodación, de modo de obtener los 4-acil-2-iodopirroles. En general, se obtenían mezclas complejas de mono, di y triiodopirroles junto con el ácido sin reaccionar, debido a la posibilidad similar de iodación de las posiciones no sustituídas. Posteriormente, triplicando la cantidad de iodo, se obtuvieron, con buen rendimiento, los 3-acil-2,4,5-triiodopirroles (145a-f).

A fin de ahorrar un paso de síntesis, se investigó la posibilidad de obtener los aciltriiodo derivados 145 directamente a partir de los aciltricloroacetil derivados 144, evitando el aislamiento de los ácidos intermediarios 136. El paso

de hidrólisis se lleva a cabo en medio alcalino fuerte, mientras que para la iodación se utiliza bicarbonato de sodio. Sin embargo, ajustando las condiciones experimentales se logró poner en práctica esta idea.

Los derivados triiodados se recristalizaron de etanol. Se comprobó que son sustancias estables, probablemente debido a la presencia del grupo acilo. Por el contrario el iodol (2,3,4,5-tetraiodopirrol), se descompone en solución, por calentamiento o por acción de la luz, para dar iodo y un compuesto polimérico del pirrol.[148] De la misma forma, los alquiltriiodopirroles, son sustancias de muy baja estabilidad. Esto se pudo comprobar fehacientemente cuando se pretendió sintetizar 3-metilpirrol (48a) como se muestra en el esquema XXXVIII: el 3,5-dimetil-2,4-etoxicarbonilpirrol (146) se oxidó con bromo y cloruro de sulfurilo, y posterior hidrólisis, al ácido 147, el que por saponificación dio el triácido 4-metilpirrol-2,3,5-tricarboxílico (148). El triiodo correspondiente (149) que no se pudo aislar, luego sería sometido a hidrogenólisis, para dar 48a.

Esquema XXXVIII



A pesar de iodar en diversas condiciones experimentales, o de intentar el paso de hidrogenólisis con el supuesto alquiltriiodopirrol (149) crudo, no se tu

vo ninguna evidencia de su obtención. La ausencia de un grupo deactivante, determinaría su inestabilidad.

En cambio, los 3-acil-2,4,5-triiodopirroles (145), hidrogenados en solución de etanol, con paladio sobre carbón y en presencia de acetato de sodio (que mantiene el pH ante la liberación de ácido iodhídrico durante la hidrogenólisis), dieron los 3-acilpirroles (95a-f). Estas sustancias resultaron ser intermediarios cristalinos, excepto en el caso del 3-butiroílpirrol (95d) que es un aceite, aún después de cromatografía en sílicagel.

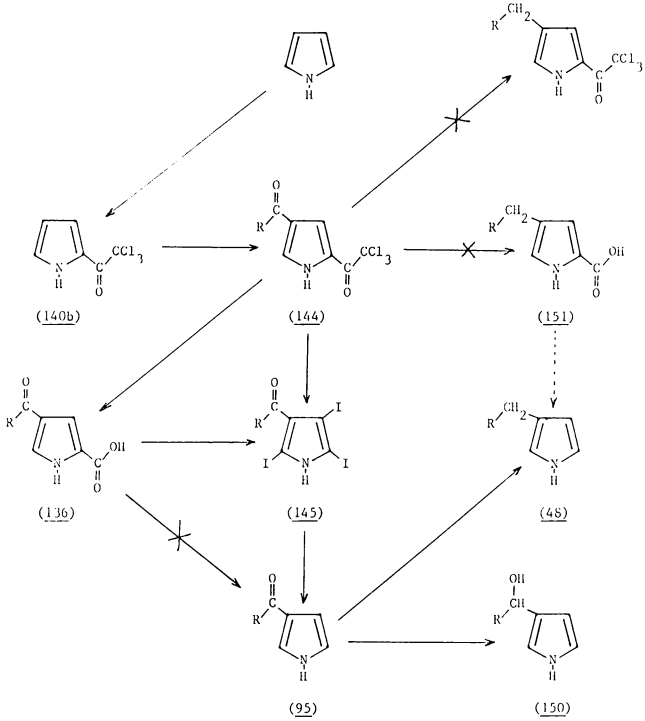
Un método que se probó para reducir los 3-acilpirroles, fue la hidrogenación catalítica. De ésta se obtuvieron los correspondientes alcoholes (150), a pesar de utilizar un extenso rango de condiciones experimentales (solvente, catalizador, presión y tiempo de reacción), en bajo rendimiento.

En cambio, la reducción de Huan-Minlon, como en el caso de los 2-acilpirroles, resultó satisfactoria, aunque el rendimiento en 3-alquilpirroles (95a-f) resultó algo menor que el de los isómeros de posición 2. Estos productos fueron purificados por destilación a presión reducida, ya que todos son líquidos a temperatura ambiente.

Los 4-acil-2-tricloroacetilpirroles (144) sometidos directamente a las condiciones de reacción de Huan-Minlon, no dan el producto de decarboxilación ni el de reducción, y tienden a descomponerse en su mayor parte. En efecto, la decarboxilación del ácido 136, que se produciría in situ, no prospera debido posiblemente a la deactivación que provee el grupo acilo. Por otra parte, el grupo acilo de posición 4, no se reduciría debido a la presencia del carboxilo de posición 2. Si esta reducción procediese, el alquilpirrol formado (151) se decarboxilaría rápidamente.

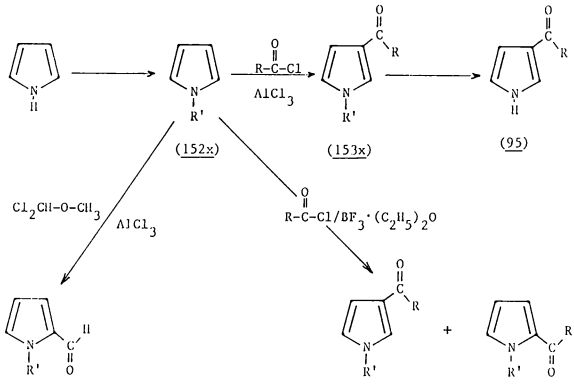
Otro esquema desarrollado para la síntesis de 3-alquilpirroles, y que pasa por los 3-acilpirroles intermediarios, utiliza como sustancia inicial al 1-fenilsulfonilpirrol (152a).[149] En este trabajo, Kakushima y col.[150], encontraron que 152a sufre la acilación de Friedel-Crafts casi en forma regioselectiva en posición β. Además, el sustituyente de posición 1, se puede remover fácilmente por hidrólisis alcalina suave. La acilación mencionada ocurre en presencia de cloruro de aluminio, pero si se cataliza con trifluoruro de boro-éter, predo

Esquema XXXIX



mina la acilación sobre la posición 2, aunque la contaminación por acilación en posición 3 se hace importante. No obstante, en el caso de la reacción con diclorometoximetano en presencia de cloruro de aluminio, sólo se obtuvo el producto de sustitución en posición 2 (esquema XL).

Esquema XL



R= CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_5, n-C_5H_{11}

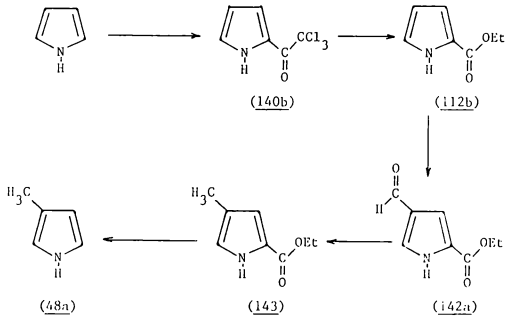
R'= C_6H_5 (x=a); R'= p-CH_3-C_6H_4 (x=b)

Este esquema de síntesis resultó ser útil para preparar los 3-acilpirroles 95b-f, pero no es adecuado para obtener el 3-formilpirrol 95a.

Del análisis del esquema XXXVI, se hace evidente la utilidad del método de síntesis de Sonnet modificado (esquema XXXVII), de manera de no aislar el ácido 4-acilpirrol-2-carboxílico, si se pretende obtener 3-alquilpirroles (48), aun

que sin pasar por 3-acilpirroles (95). Se observó que el 4-alquil-2-etoxicarbonilpirrol (143), saponifica y decarboxila sucesivamente, al calentarlo en una solución de hidróxido de potasio en etilénglicol. El producto, que destila de la mezcla caliente, es el 3-alquilpirrol (esquema XLI). Este método resultó particularmente útil para el caso del 3-metilpirrol, ya que si R≠H se obtienen mezclas cuando se efectúa el paso de reducción a 143, lo que disminuye el rendimiento del alquilpirrol final 48.

Esquema XLI



Con esto se comprobó el concepto expresado anteriormente: la decarboxilación de un ácido pirrolcarboxílico es factible si en el núcleo existe un cierto grado de activación, dado por otro sustituyente, como puede ser un grupo alquilo en posición 4.

Concluyendo, la síntesis de 3-alquilpirroles a partir de pirrol es factible a través de tres vías (esquema XLII): dos de ellas involucran el pasaje por un intermediario 3-acilpirrol:

a) vía 1-tosilpirrol, es más corta (cuatro pasos), pero no permite obtener 3-formilpirrol.

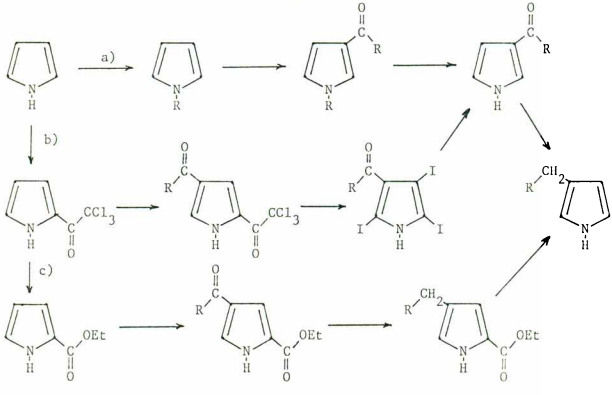
b) vía 2-tricloroacetipirrol (cinco pasos), es experimentalmente más

compleja, pero permite obtener todos los 3-acilpirroles.

la tercera no pasa por el 3-acilpirrol:

c) vía 2-etoxicarbonilpirrol (cinco pasos), recomendable para el 3-metilpirrol exclusivamente.

Esquema XLII



Los 3-alquipirroles se sometieron, en una primera aproximación, a las mismas condiciones experimentales que los 2-alquilpirroles, para lograr la reacción de apertura del anillo pirrólico a las correspondientes dioximas β-alquil sustituídas (6). Esto resultó extremadamente inconveniente, pues no se pudo aislar producto, mientras que el reactivo se descompuso casi totalmente en una sustancia polimérica oscura.

Se comprobó que la reacción de apertura de 3-alquilpirroles es mucho más lenta que la correspondiente a los isómeros 2-alquilados. En forma paralela, los 3-alquilpirroles son más sensibles a la acción combinada del calor y del oxígeno del aire que los 2-alquilpirroles. Así, después de un estudio minucioso de las condiciones experimentales, se comprobó que si la reacción se lleva a cabo en un aparato exento de aire, y el tiempo de reacción se aumenta más de tres

veces (se llevó a 168 hs), fue posible obtener rendimientos próximos al 40%. Así mismo, es beneficioso que la relación entre reactivos y pirrol aumente cerca de un orden (ver esquema XVIII, pág.118).

De esta manera, se obtuvieron las β-alquildioximas 54a-f, que no cristalizaron, o lo hicieron muy dificultosamente en el caso de los homólogos superiores, debido a la presencia de isómeros syn y anti, cuya mezcla compleja se observó en los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C (como en el caso de las α-alquildioximas -pág. 120-).

La reducción con sodio en etanol de estas sustancias no presentó mayores dificultades experimentales (54 → 6), aunque nuevamente las alquilputrescinas no se pudieron purificar en forma directa por recristalización de sus diclorhidratos.

Como en el caso de los isómeros α, las β-alquilputrescinas se purificaron a través de sus bis-(benciloxicarbonil) derivados (154), que luego de cromatografía en sílicagel y posterior recristalización, se hidrogenolizaron en medio ácido a los diclorhidratos finales. Estos no resultaron ser sustancias cristalinas, excepto en el caso del metil derivado (6a).

De la misma forma que para otras alquilputrescinas, los derivados 154, además de un sistema de purificación eficiente, presentan la ventaja de ser estables durante largos períodos de tiempo.

Síntesis de di-C-alquilputrescinas

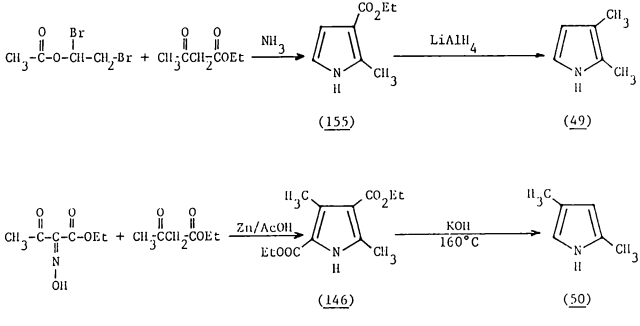
Solamente resultaron de interés biológico los dimetil derivados, por lo que, en vista de la idea central que presenta el esquema XVIII (pág.118), el primer objetivo fue la síntesis de los dimetilpirroles 49, 50, 51 y 52 (esquema XLIII).

El 2,3-dimetilpirrol (49) se obtuvo por reducción con hidruro de aluminio y litio del 2-metil-3-etoxicarbonilpirrol (155)[71], y éste a su vez por condensación del acetato del 1,2-dibromoetilo con acetoacetato de etilo, en presencia de amoníaco.[153]

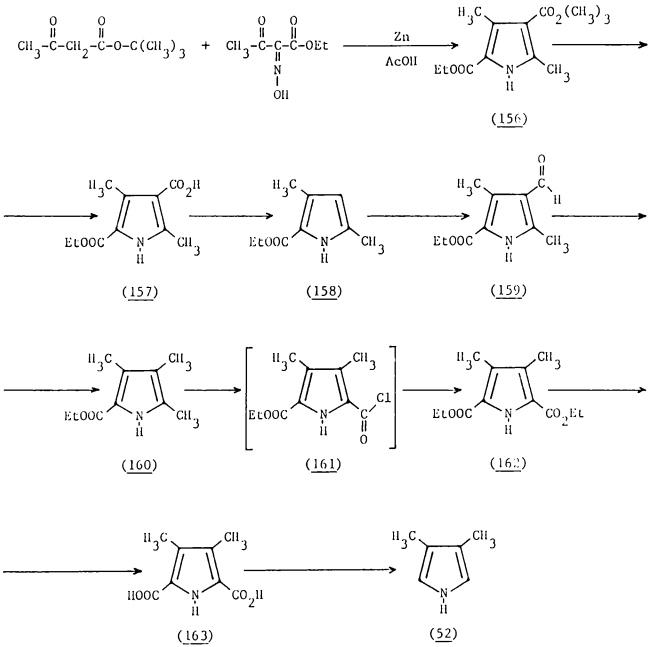
El 2,4-dimetilpirrol (50), se sintetizó a partir del pirrol 146[151], que proviene de una síntesis de Knorr, utilizando acetoacetato de etilo nitrosado que se condensa con acetoacetato de etilo.[152] La reacción involucra una saponificación total y una decarboxilación doble. De la masa final de la reacción, se puede extraer el pirrol 50 con éter, y luego purificarlo destilándolo a presión reducida.

El 3,4-dimetilpirrol (52) se preparó partiendo del pirrol 156, que se obtuvo por condensación del acetoacetato de etilo nitrosado, con acetoacetato de terbutilo. En medio ácido fuerte, se produjo la hidrólisis del éster de terbutilo al ácido 157 (la misma sustancia también se puede obtener por hidrólisis ácida[154] del pirrol 146). Este ácido decarboxiló en etanolamina, para dar el pirrol β-libre 158, que se pudo formilar[93] por una reacción de Vilsmeier-Haack, dando el aldehído 159. La reducción catalítica de 159 dio origen al 2,3,4-trimetil-5-etoxicarbonilpirrol (160) que, por oxidación controlada[155] con cloruro de sulfurilo, dio el cloruro de ácido 161. El 3,4-dimetil-2,5-etoxicarbonilpirrol (162) fue el resultado del tratamiento de 161 con etanol anhidro; a su vez, la saponificación de 162 rindió el diácido 163, que decarboxiló en etanolamina originando el producto final[155].

Esquema XLIII

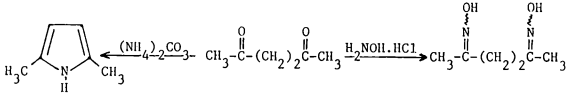


Esquema XLIII (continuación)



El 2,5-dimetilpirrol (51) se obtuvo por reacción de la 2,5-hexadiona con carbonato de amonio. La 2,5-hexadiona es un producto comercial y la dioxima se puede obtener directamente a partir de ella (esquema XLIV).

Esquema XLIV



(51) (57)

Las dioximas que corresponden 2,3 y 2,4-dimetilpirrol se obtuvieron con rendimientos aceptables utilizando la misma técnica que la aplicada en el caso de los 2-alquilpirroles.

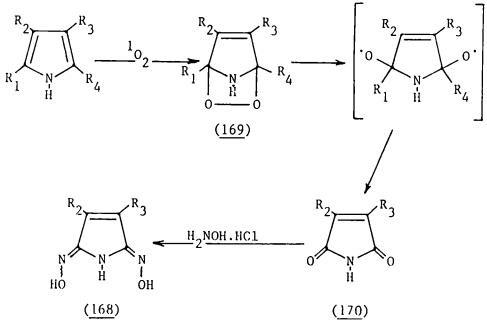
Estas dioximas se redujeron a las diaminas correspondientes con sodio en etanol anhidro, y se purificaron como sus bis-carbobenciloxi derivados, siguiendo la mecánica de trabajo de los casos anteriores: putrescinas α- y β-alquil sustituídas.

La hidrogenólisis de estos compuestos rindió los clorhidratos de dimetilputrescinas(C-alquiladas) esperados, con la suficiente pureza como para realizar ensayos biológicos. En todos los casos se trabajó con la mezcla de diastereoisómeros (esquema XVIII).

El caso del 3,4-dimetilpirrol resultó totalmente distinto, ya que no pudo efectuarse la reacción de apertura de este compuesto para dar la correspondiente dioxima (58). En lugar de esta se aisló, con bajo rendimiento, la dioxima de la 3,4-dimetilmaleimida (168) (esquema XLVI).

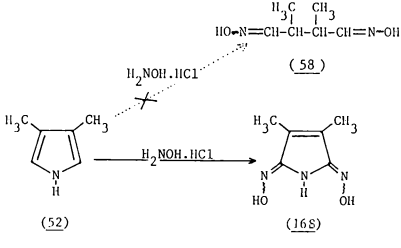
Este hecho se puede explicar basándose en la acción oxidante de la hidroxilamina sobre el pirrol, en vez de observar las rupturas de las uniones carbono-nitrógeno y consecuente pérdida del nitrógeno del anillo, como en los casos vistos anteriormente. Aquí el anillo original permanece inalterado aunque cambia su estado de oxidación.

Esquema XLV



En efecto, en el medio de reacción se tiene hidroxilamina como especie oxidante, la cual puede producir lentamente peróxido de hidrógeno[158]. Este compuesto es una fuente conocida de oxígeno singlete[159], y esta especie de oxígeno en estado de alta energía da reacciones de adición 1,4 sobre el anillo de pirroles[160].

Esquema XLVI



La naturaleza de los sustituyentes del pirrol influye notablemente en el ataque del oxígeno singlete. Los pirroles que tienen sustituyentes dadores de electrones son más susceptibles a la oxidación que aquellos que tienen sustituyentes atractores de electrones. A su vez, los C-alquil pirroles reaccionan más rápidamente que los N-alquil pirroles.

El mecanismo de la reacción se podría explicar de la siguiente manera: el ataque del oxígeno sobre el pirrol da lugar a la formación del endoperóxido 169, que a través de una ruptura homolítica de la unión entre oxígenos origina la maleimida 170. Como se ve en el esquema XLV , este paso involucra la pérdida de los sustituyentes de posición α del pirrol. La acción posterior del exceso de hidroxilamina en el medio de reacción, determina la formación de la dioxima de la maleimida correspondiente (como en el caso conocido de la reacción de la maleimida sin sustituír con hidroxilamina[161]).

De los alquilpirroles con los que se ha trabajado para intentar la reacción de apertura del anillo, el 3,4-dimetilpirrol es el que más probabilidades tiene de ser atacado por el oxígeno singlete presente en el medio de reacción, a tal punto que el único producto aislable es el que proviene de este ataque. En menor medida se manifiesta esta reacción paralela para los 3-alquilpirroles, y aún menos para los 2-alquilpirroles, así como para el 2,4 y 2,3-dimetilpirrol. El 2,5-dimetilpirrol sería el menos afectado por la oxidación. (Esta situación es comparable con la producción de las correspondientes maleimidas obtenidas en estudios de fotooxidación de varios alquilpirroles en solución[162]).

← MAYOR TENDENCIA A LA REACCION DE APERTURA DEL ANILLO PIRROLICO

2,5-dimetilpirrol	2,3-dimetilpirrol 2,4-dimetilpirrol 2-alquilpirrol	3-alquilpirrol	3,4-dimetilpirrol

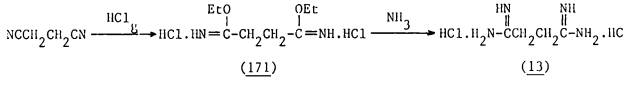
→ MAYOR TENDENCIA A LA OXIDACION

Diamidinas

Resultó de interés biológico la succinodiamidina (13) cuya estructura está relacionada con la arcaína y la audonina (ver pág. 9), y mantiene una distancia de cuatro carbonos entre nitrógenos.

Para su síntesis se aprovechó la formación del imidoéter intermediario 171, que fue obtenido haciendo reaccionar succinodinitrilo en etanol anhidro con cloruro de hidrógeno. (De manera análoga a la síntesis de clorhidrato de acetamidina [157]). El posterior tratamiento de la mezcla de reacción con amoníaco disuelto en etanol anhidro rindió el producto deseado (esquema XLVII).

Esquema XLVII

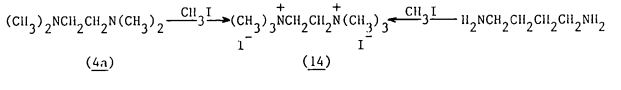


Sales de amonio cuaternario

Nuevamente respetando la distancia de cuatro carbonos entre nitrógenos, sólo resultó interesante la sal de hexametildiaminobutano (14).

Se sintetizó a partir de tetrametilputrescina (4a) metilándola con ioduro de metilo en metanol y con carbonato de potasio como base (esquema XLVIII).

Esquema XLVIII



Una alternativa viable es partir directamente de putrescina y utilizar la misma técnica experimental, debido a que el exceso de reactivo metilante es suficiente para completar la reacción.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales

Los puntos de fusión descriptos fueron determinados en placa de Kofler ó en capilar cerrado al vacío cuando así se señala; en ningún caso se hallan corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en $CDCl_3$, sino se indica el solvente utilizado. Fueron obtenidos en un espectrómetro Varian FT-80A.

Los espectros de masa fueron obtenidos en un espectrómetro Varian CH-7.

Los análisis elementales se determinaron en el Alfred Bernhart Mikroanalitisches Laboratorium (Elbach).

El avance de las reacciones de pirroles se siguió por cromatografía en capa delgada, utilizando placas de silicagel y benceno o cloroformo con un porcentaje entre 0 y 5% de metanol dependiendo del caso. Las manchas se observaron bajo luz UV (254 nm) cuando las placas tenían indicador fluorescente, o bien revelando con reactivo de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído al 2% en HCl 6 N). Las poliaminas se corrieron en placas de celulosa microcristalina sin indicador fluorescente, utilizando como solvente una mezcla de isopropanol:HCl:H_2O 8:3:2, y revelando con una solución de ninhidrina al 5%, lutidina al 0,4% y ácido acético al 0,1% en acetona.

4-bromobutironitrilo (21b).

En un balón de 2 litros de una boca, se coloca una solución de 42.4 g de cianuro de potasio (652 mmoles) en 60 ml de agua, y se agregan 161.6 g de 1,3-dibromopropano (800 mmoles) y 640 ml de etanol. Se agita (magnéticamente) 1 hora, y luego se refluja 45 minutos más. Se enfría a temperatura ambiente, y se agregan 1800 ml de agua. La mezcla obtenida se extrae con cloroformo (5 x 200 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El aceite residual se destila a presión reducida, de donde se recuperan 54 g de 1,3-dibromopropano (268 mmoles), y se obtienen 38 g de 4-bromobutironitrilo (257 mmoles), que corresponden a un 48% del reactivo consumido (p.e. 98-100°C a 20 mm Hg; lit.[163] 104-107°C a 23 mm Hg). RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 3.53 (CH_2-Br, t:J=6 Hz, 2 H), 2.58 (CH_2-CN, t:J=6 Hz, 2 H), 2.20 (CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2, m, 2 H); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 117.8 (CN), 30.7 (CH_2-Br), 27.3 (CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2), 15.1 ($\underline{CH_2}$-CN).

4-metilaminobutironitrilo (22) y bis-(3-cianopropil)-metilamina (36) (VII)*

Una corriente suave de metilamina seca disuelta en nitrógeno (obtenida por burbujeo de nitrógeno sobre 100 ml de una solución 33% de metilamina en agua, a 50°C, y pasaje de los vapores a través de un tubo desecador (30 cm x 1.5 cm) que contiene cloruro de calcio anhidro), se hace burbujear en una solución de 5 g de 4-bromobutironitrilo (33.8 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, que está contenida en un balón de dos bocas de 2 litros, enfriado exteriormente con una mezcla de agua y hielo. La operación mencionada se efectúa hasta agotar la corriente de metilamina (2 a 4 horas). Luego se agita (magnéticamente) la suspensión obtenida durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora el solvente, y el residuo se suspende en 100 ml de ácido clorhídrico 2N. Se lava con cloroformo (2 x 20 ml) y se alcaliniza lentamente en frío con hidróxido de sodio 30%. Se extrae con cloroformo (5 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo aceitoso es una mezcla aproximadamente 1:1 de 22 y 36, como se comprobó por cromatografía gaseosa (columna de 6 pies x 1/8" con 15% de Apiezon-L en Chromosorb P (80-100) a 200°C: Rt(22)= 1.3 minutos; Rt(36)= 6.2 minutos). Ambos nitrilos se pudieron separar parcialmente por cromatografía en sílica gel (solvente: benceno-metanol 1:1, Rf(22)= 0.36; Rf(36)= 0.78).

4-metilaminobutironitrilo (22): RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 3.10 (CH_3, s, 3 H), 2.40

*: Con números romanos se hace referencia al esquema del cap. III donde se sintetizó el compuesto.

($N-CH_2$ y CH_2-CN, m, 4 H) , 1.75 ($CH_2-\underline{CH_2}-CH_2$, m, 2 H) , 1.30 (NH, s, 1 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 119.1 (CN) , 49.5 ($NH-CH_2$) , 35.6 (CH_3) , 24.9 ($CH_2-\underline{CH_2}-CH_2$) , 14.2 ($\underline{CH_2}-CN$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 98 (M^+, 30). Análisis elemental: calculado para $C_5H_{10}N_2$: C= 61.2, H= 10.3, N= 28.5 ; experimental: C= 61.3, H= 10.4, N= 28.3.

Bis-(3-cianopropil)-metilamina (36): RMN de ^1H: δ (ppm)= 2.40 ($N-CH_2$ y CH_2-CN, m, 8 H) , 2.15 (CH_3, s, 3 H) , 1.75 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 118.9 (CN) , 54.7 ($N-CH_2$) , 40.3 (CH_3) , 22.2 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$) , 13.5 ($\underline{CH_2}CN$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 165 (M^+, 5) , 125 ($M^+ - CH_2CN$, 5) , 111 ($M^+ - (CH_2)_2CN$, 100) , 58 (CH_2CH_2CN, 16). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{15}N_3$: C= 65.4, H= 9.2, N= 25.4 ; experimental: C= 65.4, H= 9.1, N= 25.5.

N-metilputrescina (1a) y bis-(4-aminobutil)-metilamina (37) (VII)

La mezcla de nitrilos obtenida en el paso anterior (22 + 36) se puede reducir como tal con la siguiente técnica: a una solución de 2 g de la mezcla de nitrilos y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 mmoles) en 100 ml de etanol, se agregan 2 g de paladio sobre carbón activado (10%) y se hidrogena 18 horas a 50 psi, en un frasco de 300 ml para reacciones a presión. La suspensión se filtra, y el filtrado se evapora a seco. El residuo está constituído por una mezcla de 1a y 37. Esta se cromatografió en celulosa microcristalina (solvente: isopropanol-ácido clorhídrico concentrado-agua 8:3:2, Rp (Rf referido a putrescina) 1a= 1.6, Rp(37)= 1.1. Ambas sustancias se recristalizaron de metanol anhidro-éter anhidro: p.f.(1a)= 176°C (lit.[107] 179°C, lit.[105] 179-181°C), p.f.(37)= 172°C. De la primera se obtuvieron 1.5 g (84%) y de la segunda 1.6 g (93%)(los rendimientos están basados en que la mezcla inicial de nitrilos -22 y 36- contiene cantidades iguales de ambos). Las mismas sustancias se obtuvieron con alícuotas de nitrilos puros, reduciéndolos en forma análoga al caso de la mezcla (no se obtuvo depresión observable en los puntos de fusión mezcla de los clorhidratos).

N-metilputrescina (diclorhidrato) (1a): RMN de ^1H: δ (ppm)(D_2O)= 3.5 (NCH_2, m, 4 H) , 3.15 (CH_3, s, 3 H) , 2.2 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_2$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 49.3 ($CH_3NH\underline{CH_2}$) , 39.9 (CH_2NH_2) , 33.9 (CH_3) , 24.8 ($\underline{CH_2}CH_2NH_2$) , 23.5 ($\underline{CH_2}CH_2CH_2NH_2$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 102 (M^+, 4) , 86 ($M^+ - NH_2$, 6),58 ($M^+ - (CH_2)_2NH_2$ ó $M^+ - CH_3NHCH_2$, 100). Análisis elemental: calculado para $C_5H_{14}N_2 \cdot 2\,HCl$: C= 34.3, H= 9.1, N= 16.0 ; experimen-

tal: C= 34.2, H= 9.0, N= 16.1.

Bis-(4-aminobutil)-metilamina(triclorhidrato) (37): RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O)= 2.15 ($CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_2$, m, 8 H) , 3.25 ($CH_3$, s, 3 H) , 3.45 ($CH_3N\underline{CH_2}$ y CH_2NH_2, m, 8 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 56.2 ($CH_3\underline{N}CH_2$) , 40.5 (CH_3) , 39.7 (CH_2NH_2) , 24.7 ($\underline{CH_2}CH_2CH_2NH_2$) , 21.7 ($\underline{CH_2}CH_2CH_2NH_2$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 174 (M^++1, 2) , 173 (M^+, 7) , 130 (M^++1 - $CH_2CH_2NH_2$, 12) , 115 (M^+ - $CH_2CH_2CH_2NH_2$, 59) , 102 (M^++1 - $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, 11) , 72 ($CH_2CH_2CH_2NH_2$, 100). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{23}N_3$. 3 HCl: C= 38.2, H= 9.2, N= 14.9 ; experimental: C= 38.3, H= 9.3, N= 14.7.

Síntesis de bencilidénalquilaminas. Método general (38 a-d) (VIII)

En un balón de 200 ml de una boca se agitan (magnéticamente) 30 g de benzaldehído (283 mmoles), mientras se enfría externamente con un baño de agua y hielo. Lentamente, se agrega una solución aproximadamente 33% de la amina primaria (453 mmoles) en agua. Luego de finalizar el agregado, se agita 15 minutos más en frío, y luego 16 horas a temperatura ambiente. Se agregan 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El aceite residual se destila a presión reducida.

N-bencilidénmetilamina (38a): rend. 83%; p.e. 80-82°C (30 mm Hg) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 8.2 (CH, c:J=2 Hz, 1 H) , 7.65-7.35 (Ar., m, 5 H) , 3.45 (CH_3, d: J= 2 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 161.6 (CH) , 136.4-130.1-128.2-127.8 (Ar.) , 47.7 (CH_3). Análisis elemental: calculado para C_8H_9N: C= 80.6, H= 7.6, N= 11.8 ; experimental: C=80.5, H=7.3, N=11.9 .

N-bencilidénetilamina (38b): rend. 86%; p.e. 88-89°C (30 mm Hg) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 8.15 (CH, t:J=2 Hz, 1 H) , 7.6-7.25 (Ar., m, 5 H) , 3.55 (CH_2, dc:J=2 y 8 Hz, 2 H) , 1.25 (CH_3, t:J=8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 159.6 (CH) , 136.5-130.1-128.3-127.9 (Ar.) , 55.5 (CH_2) , 16.2 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{11}N$: C= 81.2, H= 8.3, N= 10.5 ; experimental: C=81.3 , H=8.3 , N=10.4 .

N-bencilidénpropilamina (38c): rend. 91%; p.e. 102-104°C (30 mm Hg) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 8.05 (CH, t:J=2 Hz, 1 H) , 7.55-7.15 (Ar., m, 5 H) , 3.40 (NCH_2, dt: J=2 y 8 Hz, 2 H) , 1.55 ($CH_2\underline{CH_2}CH_3$, m, 2 H) , 0.80 (CH_3, t:J=2 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 160.3 (CH) , 136.6-130.3-128.4-128.0 (Ar.) , 63.4 (NCH_2) , 24.1 ($CH_2\underline{CH_2}CH_3$) , 11.8 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{13}N$: C= 81.6, H= 8.9, N= 9.5 ; experimental: C=81.7 , H=9.0 , N=9.3 .

N-bencilidénbutilamina (38d): rend. 87%; p.e. 120-122°C (30 mm Hg) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 8.25 (CH, s, 1 H) , 7.70-7.35 (Ar., m, 5 H) , 3.65 (NCH_2, t:J=6 Hz, 2 H) , 1.65-1.40 ($\underline{CH_2}CH_2CH_3$, m, 4 H) , 1.00 (CH_3, t:J=6 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 160.0 (CH) , 136.6-130.2-128.3-128.0 (Ar.) , 61.3 (NCH_2) , 33.1 ($N-CH_2\underline{CH_2}$) , 20.5 ($\underline{CH_2}CH_3$) , 13.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{15}N$: C= 81.9, H= 9.4, N= 8.7 ; experimental: C= 81.6, H=9.4 , N=8.8 .

Síntesis de bencilalquilaminas. Método general (39 a-d) (VIII)

En un balón de 1 litro de una boca se agita (magnéticamente) una solución de 170 mmoles de N-bencilidénalquilamina en 250 ml de metanol anhidro. Se tapa con un tubo desecador que contiene cloruro de calcio anhidro, y se enfría externamente con un baño de agua y hielo. Lentamente se incorporan 19.1 g de borohidruro de sodio (503 mmoles), reponiendo el tubo desecador luego de cada agregado; al finalizar, se agita 1 hora más en frío. En iguales condiciones se agregan, lentamente, 250 ml de ácido clorhídrico 3N (750 mmoles). Se evapora el metanol y se extrae con cloroformo (50 ml). La fase acuosa se alcaliniza, agitando en frío, con hidróxido de sodio 30%, hasta pH netamente alcalino. Se extrae con cloroformo (5 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo aceitoso se destila a presión reducida.

N-metil-N-bencilamina (39a): rend. 86%; p.e. 128-129°C (30 mm Hg)(lit.[113b] 184-185°C (749 mm Hg)) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.15 (Ar., m, 5 H) , 3.6 (CH_2, s, 2 H) , 2.3 (CH_3, s, 2 H) , 1.2 (NH, s, 1 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 140.4-128.1-127.9-126.6 (Ar.) , 55.9 (CH_2) , 35.8 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{11}N$: C= 79.3, H=9.1 ,N=11.6 ; experimental: C=79.4 , H=9.2 , N=11.8.

N-etil-N-bencilamina (39b): rend. 94%; p.e. 136-137°C (140 mm Hg)(lit.[113b] 191-194°C (740 mm Hg)) RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.20 (Ar., m, 5 H) , 3.70 (Ar., CH_2, s, 2 H) , 2.60 ($\underline{CH_2}CH_3$, c:J= 8 Hz, 2 H) , 1.30 (NH, s, 1 H) , 1.10 (CH_3, t:J=8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 140.7-128.1-127.9-126.6 (Ar.) , 53.0 ($Ar\underline{CH_2}$) , 43.5 ($\underline{CH_2}-CH_3$) , 15.2 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{13}N$: C=79.9, H=9.7 , N=10.4 ; experimental: C=79.7, H=9.5, N=10.1.

N-propil-N-bencilamina (39c): rend. 96%; p.e. 129°C (100 mm Hg)(lit.[113b] 210°C (741 mm Hg)) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.20 (Ar, m, 5 H) , 3.70 ($Ar\underline{CH_2}$, s, 2 H) , 2.55 ($N\underline{CH_2}CH_2$, t:J=8 Hz, 2 H) , 1.45 ($NCH_2\underline{CH_2}$, m, 2 H) , 1.25 (NH, s, 1 H) , 0.90 (CH_3, t:J=8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 141.0-128.1-127.9-126.6 (Ar) ,

53.9 ($Ar\underline{C}H_2$) , 51.3 ($N\underline{C}H_2CH_2$) , 23.3 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 11.7 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{15}N$: C=80.5 , H=10.1, N=9.4 ;exp.:C=80.3, H=10.0, N=9.4.

N-butil-N-bencilamina (39d): rend. 94%; p.e. 180-182°C (200 mm Hg)(lit.[113c] 226-230°C (715 mm Hg)) ; RMN de ^1H: δ (ppm)= 7.30 (Ar, m, 5 H) , 3.80 ($Ar\underline{C}H_2$, s, 2 H) , 2.75 ($N\underline{C}H_2CH_2$, t:J=8 Hz, 2 H) , 1.50 ($CH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2CH_3$, m, 4 H) , 1.30 (NH, s, 1 H) , 0.95 (CH_3, t:J=6 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 140.8-128.3-128.0-126.8 (Ar) , 54.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 49.2 ($NHCH_2$) , 32.4 ($NHCH_2\underline{C}H_2$) , 20.5 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.0 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{17}N$: C= 80.9, H=10.5, N=8.6; experimental: C= 80.7, H=10.3, N= 8.7 .

Síntesis de N-alquil-N-(3-cianopropil)-bencilaminas (40 a-d) (IX)

Método A

En un balón de 100 ml de 1 boca se agita (magnéticamente) a reflujo una solución de 1.9 g de trietilamina (19mmol) y 8 mmoles de N-alquil-N-bencilamina en 35 ml de dioxano anhidro. Se agregan 3.6 g de 4-bromobutironitrilo (24.3 mmoles) divididos en tres partes iguales, cada 1/2 hora. Luego se refluja por otras 18 horas. Se evapora el solvente y el residuo se toma con 50 ml de ácido clorhídrico 1N y 50 ml de cloroformo. Se decanta la fase acuosa, que se vuelve a lavar con 50 ml de cloroformo. La fase acuosa se alcaliniza, agitando en frío, por agregado de hidróxido de sodio 30%. Se extrae con cloroformo (5 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo aceitoso es la N-alquil-N-(3-cianopropil)-bencilamina cruda, que se puede usar como tal para el próximo paso de síntesis.

Método B

En un balón de 100 ml de 1 boca se agita (magnéticamente) a reflujo una suspensión de 3.3 g de carbonato de potasio anhidro (24 mmoles). En una solución de 8 mmoles de N-alquil-N-bencilamina en 35 ml de butanol anhidro. Se agregan 3.6 g de 4-bromobutironitrilo (24.3 mmoles) divididos en tres partes iguales, cada 1/2 hora. Luego se refluja 18 horas más. Se enfría, se filtra y se lava sobre el filtro con éter (50 ml). El filtrado se extrae con ácido clorhídrico 3N (3 x 50 ml). La fase acuosa se lava con éter (2 x 50 ml), y luego se alcaliniza, agitando en frío, con hidróxido de sodio 30%. Se extrae con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo aceitoso es la N-alquil-N-(3-cianopropil)-bencilamina cruda, que se puede usar como tal para el próximo paso de síntesis.

N-metil-N-(3-cianopropil)-bencilamina (40a): rend. 1.7 g= 92% (método A) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.20 (Ar, m, 5 H) , 3.40 ($ArC\underline{H}_2$, s, 2 H) , 2.40 y 2.30 ($NC\underline{H}_2CH_2$ y CH_2CN, t 8 Hz y t 8 Hz, 4 H) , 2.10 (CH_3, s, 3 H) , 1.40 ($CH_2C\underline{H}_2CH_2$, m, 2 H); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 138.0-127.8-127.2-126.0 (Ar) , 118.8 (CN) , 61.2 ($Ar\underline{C}H_2$) , 54.2 ($N\underline{C}H_2CH_2$) , 40.6 (CH_3) , 22.4 ($\underline{C}H_2CH_2CN$) , 13.4 ($\underline{C}H_2CN$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 189 (M^++1, 4) , 188 (M^+, 26) , 134 (M^+ - CH_2CH_2CN, 100) , 111 (M^+ - C_6H_5, 28) , 91 ($C_6H_5CH_2$, 85). Análisis elemental: calculado para $C_{12}H_{16}N_2$: C=76.6 , H=8.6 , N=14.8; experimental: C=76.4 , H=8.5 , N=14.9.

N-etil-N-(3-cianopropil)-bencilamina (40b): rend. 1.84 g= 94% (método A) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.30 (Ar, m, 5 H) , 3.55 ($ArC\underline{H}_2$, s, 2 H) , 2.55-2.25 ($NC\underline{H}_2CH_3$, $NC\underline{H}_2CH_2$ y CH_2CN , m, 6 H) , 1.75($CH_2C\underline{H}_2CH_2$, m, 2 H) , 1.10 (CH_3, t:J=8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 138.7-127.6-127.2-125.8 (Ar) , 118.8 (CN) , 57.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 50.3 ($N\underline{C}H_2CH_3$) , 46.3 ($N\underline{C}H_2CH_2$) , 22.5 ($\underline{C}H_2CH_2CN$) , 13.5 ($\underline{C}H_2CN$) , 10.7(CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 203 (M^++1, 1) , 202 (M^+, 6) , 187 (M^+ - CH_3, 8) , 148 (M^+ - CH_2CH_2CN, 40) , 125 (M^+ - C_6H_5, 6) , 91 ($C_6H_5CH_2$, 100). Análisis elemental: calculado para $C_{13}H_{18}N_2$: C=77.2 , H=9.0 , N=13.8 ; experimental: C=77.0 , H=8.8 , N=14.0.

N-propil-N-(3-cianopropil)-bencilamina (40c): rend. 1.98 g= 96% (método B) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.20 (Ar, m, 5 H), 3.45 ($ArC\underline{H}_2$, s, 2 H) , 2.6-2.2 ($NC\underline{H}_2$-Et, $C\underline{H}_2(CH_2)_2CN$ y CH_2CN, m, 6 H) , 1.8-1.3 ($C\underline{H}_2CH_3$ y $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, m, 4 H) , 0.85 (CH_3, t:J=8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 138.1-127.8-127.2-125.8 (Ar) , 117.5 (CN) , 56.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 53.1 ($N\underline{C}H_2Et$) , 50.1 ($N\underline{C}H_2(CH_2)_2CN$) , 19.2 ($NCH_2\underline{C}H_2$-$CH_2CN$) , 15.9 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.1 ($\underline{C}H_2CN$) , 10.1 ($CH_3$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 217 (M^++1, 1) , 216 (M^+, 2) , 187 (M^+ - CH_2CH_3, 25) , 162 (M^+ - CH_2CH_2CN, 8) , 91 ($C_6H_5CH_2$, 100). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{20}N_2$: C=77.7 , H=9.3 , N=13.0; experimental: C=78.0 , H=9.4 , N=12.6.

N-butil-N-(cianopropil)-bencilamina (40d): rend. 2.05 g= 94% (método B) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.25 (Ar, m, 5 H) , 3.5 ($ArC\underline{H}_2$, s, 2 H) , 2.6-2.3 ($NC\underline{H}_2Pr$, $NC\underline{H}_2$ $(CH_2)_2CN$ y CH_2CN, m, 6 H) , 1.70 ($C\underline{H}_2CH_2CN$, m, 2 H) , 1.55-1.10 ($C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$, m, 4 H) , 0.9 ($CH_3$, m, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 138.5-127.6-127.0-125.7 (Ar), 118.8 (CN) , 57.6 ($Ar\underline{C}H_2$) , 52.5 ($N\underline{C}H_2Pr$) , 51.0 ($N\underline{C}H_2(CH_2)_2CN$) , 28.1 ($NCH_2$-$\underline{C}H_2Et$) , 22.5 ($\underline{C}H_2CH_2CN$) , 19.4 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.4 ($\underline{C}H_2CN$) , 12.9 ($CH_3$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 231 (M^++1, 1) , 230 (M^+, 1) , 187 (M^+ - $(CH_2)_2CH_3$, 25) , 176 (M^+ - $(CH_2)_2CN$, 6) , 91 ($C_6H_5CH_2$, 100). Análisis

elemental: calculado para $C_{15}H_{22}N_2$: C= 78.2 , H= 9.6 , N= 12.2; experimental: C= 78.0, H= 9.7 , N= 12.3.

Síntesis de N-alquilputrescinas. Método general (1 a-d) (IX)

En un frasco de 150 ml para reacciones a presión, se coloca una solución de 6 mmoles de N-alquil-N-(3-cianopropil)-bencilamina (considerando al reactivo puro) y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 mmoles) en 70 ml de etanol, y sobre ésta se suspenden 2 g de paladio sobre carbón activado (10%). La mezcla se hidrogena durante 18 horas a 50 psi. Se filtra y se evapora el filtrado. El residuo, que es el diclorhidrato de N-alquilputrescina crudo, se recristaliza de etanol anhidro-éter anhidro.

Diclorhidrato de N-metilputrescina (1a): rend. 945 mg= 90%; todos los datos de los análisis efectuados sobre esta muestra resultaron idénticos a los que se obtuvieron del producto originado a partir del nitrilo 22.

Diclorhidrato de N-etilputrescina (1b): rend. 985 mg= 87%; p.f. 220-221°C; RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O)= 3.40 ($C\underline{H}_2NH_2$ y $C\underline{H}_2NHC\underline{H}_2$, m, 6 H) , 1.70 ($CH_3$, t:J= 7 Hz, 3 H) , 2.15 ($C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2N$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 47.3 ($CH_2\underline{C}H_2NH$) , 43.9 ($NH\underline{C}H_2CH_3$) , 39.9 (CH_2NH_2) , 24.9 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 23.7 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2NH_2$) , 11.7 ($CH_3$) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 116 (M^+, 6) , 101 (M^+ - CH_3, 6) , 87 (M^+ - Et, 7) , 72 (M^+ - EtNH ó M^+ - $(CH_2)_2NH_2$, 11) , 58 ($EtNHCH_2$ ó $(CH_2)_3NH_2$, 100). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{16}N_2$. 2 HCl: C= 38.1 , H= 9.6 , N= 14.8; experimental: C= 37.9 , N= 15.0, H= 9.5 .

Diclorhidrato de N-propilputrescina (1c): rend. 1.05 g= 86%; p.f. 272°C; RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O): 3.50 ($C\underline{H}_2NH_2$ y $C\underline{H}_2NHC\underline{H}_2$, m, 6 H) , 2.20 ($NHCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$ y CH_3-$C\underline{H}_2$, m, 6 H) , 1.20 (CH_3, t:J=7 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 50.1 ($\underline{C}H_2$-$(CH_2)_3NH_2$) , 47.6 ($Et\underline{C}H_2$) , 39.8 (CH_2NH_2) , 24.8 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 23.6 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2$-NH_2) , 20.0 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 11.9 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 131 (M^++1, 1) , 130 (M^+, 2) , 101 (M^+ - Et, 49) , 87 (M^+ - Pr, 5) , 72 (M^+ - PrNH ó M^+ - $(CH_2)_3NH_2$, 100) , 58 ($(CH_2)_3NH_2$ ó PrNH, 14). Análisis elemental: calculado para $C_7H_{18}N_2$. 2 HCl: C= 41.4 , H= 9.9 , N= 13.8; experimental: C= 41.5 , H= 9.8 , N= 13.6.

Diclorhidrato de N-butilputrescina (1d): rend. 1.11 g= 85%; p.f. 300°C; RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O): 3.45 ($C\underline{H}_2NC\underline{H}_2$ y $C\underline{H}_2NH_2$, m, 6 H) , 2.15 ($C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$ y $C\underline{H}_2CH_2$-NH_2, m, 8 H) , 1.30 (CH_3, t:J= Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 48.3 ($\underline{C}H_2$-$(CH_2)_3NH_2$) , 47.8 ($\underline{C}H_2Pr$) , 39.7 (CH_2NH_2) , 28.3 ($\underline{C}H_2Et$) , 24.8 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$), 23.5 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2NH_2$) , 19.9 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.6 ($CH_3$) ; espectro de masa: m/e (fragmento,

abundancia relativa)= 145 (M^++1, 2) , 144 (M^+, 4) , 101 (M^+ - Pr, 76) , 86 (M^+ - $(CH_2)_3NH_2$, 84), 84(M^+-Pr-NH_3,100) , 72 (M^+ - BuNH ó M^+ - $(CH_2)_4NH_2$, 42) , 57 (M^+ - $NH(CH_2)_4NH_2$, 15). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{20}N_2$. 2 HCl: C= 44.2 , H= 10.2, N= 12.9; experimental: C= 44.2 , H= 10.1, N= 12.6.

Bis-(etoxicarbonil)-N-alquilputrescinas. Método general (41a) (X)

En un balón de 50 ml de una boca se colocan 10 ml de hidróxido de sodio 10% (25 mmoles) y se disuelve 1 mmol de diclorhidrato de N-alquilputrescina. Se agregan 10 ml de cloroformo y se agita (magnéticamente) a temperatura ambiente. Se agregan cada 15 minutos, 0.1 g de cloroformiato de etilo, totalizando 0.4 g (3.7 mmoles). Luego se agita la mezcla durante 15 minutos más a temperatura ambiente. Se decanta la fase orgánica y la acuosa se extrae con cloroformo (2 x 10 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo aceitoso es el bis-(etoxicarbonil) derivado que se puede utilizar como tal en cromatografía gaseosa (columna de 6 pies x 1/8" con 1.5% de SE-30 y 0.3% de Carbowax 20 M sobre Chromosorb W HP (100-120) a 190°C).

Bis-(etoxicarbonil)-N-metilputrescina: rend. 64%; Rt= 2.8 minutos ; RMN de ^1H: δ (ppm)= 4.75 (NH, s(a), 1 H) , 4.05 (CH_2O, c:J=7 Hz, 4 H) , 3.15 (NCH_2, m, 4 H), 2.80 (CH_3N, s, 3 H) , 1.45 ($\underline{CH_2}CH_2N$, m, 4 H) , 1.20 ($\underline{CH_3}CH_2$, t:J=7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.5 y 156.2 (CO) , 60.7 y 60.1 (CH_2O) , 47.9 ($\underline{CH_2}NCH_3$) , 40.2 (CH_2NH) , 33.6 (CH_3N) , 26.7 ($\underline{CH_2}CH_2NH$) , 24.6 ($\underline{CH_2}(CH_2)_2NH$) , 14.3 ($\underline{CH_3}$-$CH_2$).

Bis-(etoxicarbonil)-N-etilputrescina: rend. 67%; Rt= 3.1 minutos ; RMN de ^1H: δ (ppm)= 4.80 (NH, s(a), 1 H) , 4.05 (CH_2O, c:J=7 Hz, 4 H) , 3.20 (NCH_2, m, 6 H), 1.50 ($\underline{CH_2}CH_2N$, m, 4 H) , 1.25 ($\underline{CH_3}CH_2O$, t:J=7 Hz, 6 H) , 1.10 ($\underline{CH_3}CH_2N$, t:J= 9 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.6 y 156.0 (CO) , 60.6 y 60.2 (CH_2O) , 46.0 ($\underline{CH_2}NEt$) , 41.5 ($CH_3\underline{CH_2}N$) , 40.3 (CH_2NH) , 26.9 ($\underline{CH_2}CH_2NH$) , 25.4 ($\underline{CH_2}(CH_2)_2NH$), 14.3 ($\underline{CH_3}CH_2O$) , 13.2 ($\underline{CH_3}CH_2N$).

Bis-(etoxicarbonil)-N-propilputrescina: rend. 63%; Rt= 4.0 minutos ; RMN de ^1H: δ (ppm)= 4.70 (NH, s(a), 1 H) , 4.10 (CH_2O, c:J=8 Hz, 4 H) , 3.15 (NCH_2, m, 6 H), 1.50 ($\underline{CH_2}CH_2N$, m, 6 H) , 1.25 ($\underline{CH_3}CH_2O$, t:J=8 Hz, 6 H) , 1.20 ($\underline{CH_2}CH_3$, c:J= 7 Hz, 2 H) , 0.90 ($\underline{CH_3}(CH_2)_2N$, t:J=7 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.8 y 156.3 (CO) , 60.8 y 60.5 (CH_2O) , 48.6 ($\underline{CH_2}NPr$) , 46.5 ($N\underline{CH_2}Et$) , 40.5 (CH_2NH) , 27.1 ($\underline{CH_2}CH_2NH$) , 25.4 ($\underline{CH_2}(CH_2)_2NH$) , 21.6 ($CH_3\underline{CH_2}CH_2$) , 14.7 ($\underline{CH_3}CH_2O$) , 11.2 ($\underline{CH_3}$-$(CH_2)_2N$).

Bis-(etoxicarbonil)-N-butilputrescina: rend. 65%; Rt= 5.2 minutos ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 4.75 (NH, s(a), 1 H) , 4.10 (CH_2O, c:J=8 Hz, 4 H) , 3.20 ($C\underline{H}_2N$, m, 6 H) , 1.50 ($C\underline{H}_2CH_2N$, m, 6 H) , 1.25 ($C\underline{H}_3CH_2O$, t:J=8 Hz, 6 H) , 1.20 ($C\underline{H}_2CH_3$, c:J=7 Hz, 2 H) , 0.95 ($C\underline{H}_3(CH_2)_3N$, t:J=7 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.1 y 155.9 (CO), 60.4 y 60.0 (CH_2O) , 46.3 ($\underline{C}H_2NBu$) , 46.0 ($N\underline{C}H_2Pr$) , 40.1 ($\underline{C}H_2NH$) , 30.0 ($Et\underline{C}H_2$), 26.7 ($\underline{C}H_2CH_2N$) , 25.0 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2N$) , 19.4 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.0 ($\underline{C}H_3CH_2O$) , 13.2 ($\underline{C}H_3$-$(CH_2)_3N$).

Bis-(benciloxicarbonil)-N-alquilputrescinas. Método general (41b) (X)

En un balón de 200 ml de una boca se colocan 50 ml de hidróxido de sodio 10% (125 mmoles) y se disuelven 5 mmoles de diclorhidrato de N-alquilputrescina. Se agregan 50 ml de cloroformo y se agita (magnéticamente) a temperatura ambiente. Se agregan cada 10 minutos, 0.4 g de cloroformiato de bencilo, totalizando 2.4 g (14 mmoles). Luego se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (2 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo se cromatografía en sílica (solvente: benceno-metanol 98:2). El producto puro no cristaliza.

Los rendimientos obtenidos son: 49%, 45%, 42% y 35%, para los metil, etil, propil y butil derivados, respectivamente. Los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C de estas sustancias fueron en todo similares a los de los compuestos 41a, excepto para la función bencilo del grupo carbamato donde en todos los casos se obtuvieron los siguientes valores (a cambio de los valores correspondientes a los del grupo etilcarbamato presente en 41a): RMN de ^{1}H: 7.35 (Ar, m, 5 H) , 5.15 y 5.13 ($Ar\underline{CH}_2$, s, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.3 y 155.7 (CO) , 136.5-128.3-127.8 (Ar) , 66.3 ($Ar\underline{CH}_2$).

N,N'-diformilputrescina (12a) (XII)

En un balón de 50 ml de una boca se agita (magnéticamente) una solución de 0.93 g de putrescina (10.6 mmoles) en 10 ml de etanol. Se enfría externamente con agua-hielo y se agregan lentamente 15 ml de ácido fórmico. Se reemplaza el baño refrigerante por un baño calefactor, y se calienta progresivamente, hasta 200°C. Este proceso debe insumir un tiempo no menor de 1 hora, y luego se calienta 1/2 hora adicional a 200°C, permitiendo la libre evaporación del ácido. El balón se enfría y el residuo se toma en metanol anhidro, se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo obtenido se recristaliza de benceno-etanol. Se obtuvieron

740 mg (48% de rend.), p.f. 89-91 °C ; RMN de ^1H: δ (ppm)= 8.15 (HC, s, (a), 2 H) , 3.40 ($\underline{CH}_2NH$, m, 4 H) , 1.70 ($\underline{CH}_2CH_2NH$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C; δ (ppm)= 164.8 (CO), 38.4 (CH_2NH) , 26.6 ($\underline{CH}_2CH_2NH$). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{12}N_2O_2$: C= 50.0, H=8.4 , N=19.4, experimental : C=50.2 , H=8.2 , N=19.6.

Síntesis de N,N'-diacilputrescinas. Método general (12 b-d) (XI)

En un balón de 200 ml de una boca se disuelven 5 g de putrescina (56.8 mmoles) en 60 ml de benceno y 10 ml de piridina (124 mmoles). La solución se enfría con un baño de agua-hielo, y lentamente se agregan 115 mmoles de anhídrido o cloruro del ácido con el que se desea acilar la putrescina. Luego de agitar 15 min. más en frío, la solución se deja agitando 18 horas a temperatura ambiente. Se agregan 100 ml de cloroformo y 100 ml de agua, se agita y se decanta la fase orgánica, que se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo se recristaliza de benceno.

N,N'-diacetilputrescina (12b): rend. 75%; p.f. 140-141°C; RMN de ^1H: δ (ppm)=8.20 (NH, s(a), 2 H) , 3.40 ($\underline{CH}_2NH$, m, 4 H) , 2.30 (CH_3, s, 6 H) , 1.80 ($\underline{CH}_2CH_2NH$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 174.7 (CO) , 40.2 (CH_2NH) , 25.4 ($\underline{CH}_2CH_2NH$) , 20.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{16}N_2O_2$: C=55.8%, H=9.4%, N=16.3%,O=18.5 % ; experimental: C=55.7%, H=9.3%, N=16.4%.

N,N'-dipropionilputrescina (12c): rend. 71%; p.f. 152-153°C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 6.30 (NH, s(a), 2 H) , 3.25 (CH_2NH, m, 4 H) , 2.30 (CH_2CO, c:J=7 Hz, 4 H) , 1.55 ($\underline{CH}_2CH_2NH$, m, 4 H) , 1.20 (CH_3, t:J=7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 174.1 (CO), 38.7 (CH_2NH) , 29.2 ($\underline{CH}_2CO$) , 26.6 ($\underline{CH}_2CH_2NH$) , 9.7 (CH_3). Analisis elemental: calculado para $C_{10}H_{20}N_2O_2$: C=60.0 , H=10.1 , N=14.0, O=15.9; experimental: C= 59.9, H=10.3, N=13.9 .

N,N'-dibutiroilputrescina (12d); rend. 70%; p.f. 163-165°C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 6.30 (NH, s(a), 2 H) , 3.35 ($\underline{CH}_2NH$, m, 4 H) , 2.20 (CH_2CO, t:J=7 Hz, 4 H) , 1.65 ($\underline{CH}_2CH_2NH$ y $\underline{CH}_2CH_3$, m, 8 H) , 1.05 (CH_3, t:J=7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 171.9 (CO) , 37.5 (CH_2NH) , 36.9 ($\underline{CH}_2CO$) , 25.7 ($\underline{CH}_2CH_2NH$) , 17.9 ($\underline{CH}_2CH_3$) , 12.6 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{12}H_{24}N_2O_2$: C=63.1 , H=10.6, N=12.3, O=14.0; experimental: C=63.3 , H=10.4, N=12.3 .

Síntesis de N,N'-dialquilputrescinas. Método general (2 a-d) (XII)

En un balón de 200 ml de 3 bocas provisto de un tubo capilar para burbujear nitrógeno, una ampolla (con sifón compensador) de 100 ml y un tubo acodado para salida de gases, se suspenden 12 g de borohidruro de sodio (.315 moles) en 40 ml

de diglima. Lentamente (aprox. en 3 horas) y mientras se burbujea nitrógeno en la suspensión agitada (magnéticamente), se agregan desde la ampolla 40 ml de trifluoruro de boro-eterato recientemente destilado. El diborano producido se hace burbujear en un balón de 100 ml que contiene una solución de 5 a 10 mmoles de diacil o diformilputrescina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Luego se desconecta la entrada de diborano y la solución se deja 18 horas a temperatura ambiente. Se enfría, y lentamente se agregan 20 ml de metanol, 20 ml de agua, y por último 3 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución obtenida se evapora a seco, y el residuo se toma en metanol anhidro a ebullición (y se filtra en caliente si es necesario). Por enfriamiento se obtiene el diclorhidrato de 2.

Diclorhidrato de N,N'-dimetilputrescina (2a): rend. 49%; p.f. 273 °C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)(D_2O)= 3.50 ($\underline{CH_2}NH$, m, 4 H) , 3.15 (CH_3, s, 6 H) , 2.20 ($\underline{CH_2}CH_2NH$, m, 4 H); RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 49.0 (CH_2N) , 33.5 (CH_3) , 23.2 ($\underline{C}H_2CH_2NH$). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{16}N_2$. 2 HCl: C= 38.1 , H= 9.6 , N= 14.8 ; experimental: C= 37.9 , H= 9.5 , N= 15.0.

Diclorhidrato de N,N'-dietilputrescina (2b): rend. 58%; p.f.>300 °C; RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O)= 3.40 ($\underline{CH_2}NHCH_2$, m, 8 H) , 2.15 ($\underline{CH_2}CH_2NH$, m, 4 H) , 1.70 (CH_3, t:J= 7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 47.2 ($CH_2\underline{CH_2}NH$) , 43.8 ($CH_3\underline{CH_2}NH$) , 23.7 ($\underline{C}H_2CH_2NH$) , 11.5 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{18}N_2$. 2 HCl: C= 44.2, H= 10.2, N= 12.9; experimental: C= 44.3 , H= 10.2, N=12.6.

Diclorhidrato de N,N'-propilputrescina (2c): rend. 53 %; p.f.>300°C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)(D_2O)= 3.45 ($\underline{CH_2}NHCH_2$, m, 8 H) , 2.20 ($\underline{CH_2}CH_2NH$ y $\underline{CH_2}CH_3$, m, 8 H) , 1.20 (CH_3, t:J=7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 50.0 ($CH_2\underline{CH_2}NH$) , 47.4 ($EtCH_2NH$), 23.5 ($\underline{CH_2}CH_2NH$) , 19.8 ($\underline{CH_2}CH_3$) , 10.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{22}N_2$. 2 HCl: C= 49.0 , H= 10.7, N= 11.4; experimental: C= 48.8 , H= 10.9, N=11.2.

Diclorhidrato de N,N'-butilputrescina (2d): rend. 61 %; p.f.>300°C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)(D_2O)= 3.45 ($\underline{CH_2}NHCH_2$, m, 8 H) , 2.20 ($\underline{CH_2}CH_2NH$ y $CH_3\underline{CH_2}\underline{CH_2}$, m, 12 H) , 1.25 ($CH_3$, t:J=7 Hz, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 48.1 (CH_2NH) , 47.4 ($PrCH_2NH$), 28.2 ($\underline{CH_2}Et$) , 23.4 ($\underline{CH_2}CH_2NH$) , 19.8 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.4 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{12}H_{26}N_2$. 2 HCl: C= 52.7 , H= 11.0, N=10.3; experimental: C=52.5 , H= 11.1, N=10.2.

Monoacetilputrescina (11a) (XIV)

En un balón de 25 ml de una boca se agitan (magnéticamente) 10 ml de ácido acético glacial. Se enfría exteriormente con un baño de agua-hielo, y se agregan lentamente 1.64 g de putrescina (18.6 mmoles). Se reemplaza el baño refrigerante

por uno calefactor y se calienta a 50-60°C. El diacetato de putrescina formado previamente, se disuelve al entibiar. Se agregan 1.4 ml de anhídrido acético (14.8 mmoles), dividido en 10 partes iguales, de modo que el tiempo de agregado total sea de alrededor de 1 hora. Se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora a seco y el residuo se disuelve en 6 ml de ácido clorhídrico 3N. Se evapora a seco nuevamente, y el residuo se toma con 10 ml de isopropanol a reflujo. Se forma una suspensión (donde el sólido es diclorhidrato de putrescina, mientras que el clorhidrato de monoacetilputrescina permanece en solución), que se filtra en caliente. Por enfriamiento del filtrado (varias horas) se obtiene el producto precipitado. Se obtuvieron 350 mg de insoluble en isopropanol caliente, y 645 mg de precipitado (a partir del filtrado). Por cromatografía en celulosa microcristalina (solvente: isopropanol-ácido clorhídrico concentrado-agua 8:3:2), se observa que la putrescina recuperada está contaminada con producto, así como el producto se encuentra contaminado con putrescina. (Rf(11a)= 0.88; Rf(putrescina)= 0.43). En una operación similar en que se cromatografió la totalidad de los diclorhidratos obtenidos, se pudieron separar 510 mg de 11a (3.1 mmoles) y 460 mg de diclorhidrato de putrescina (2.9 mmoles).

Rend. 21% (en base al anhídrido acético) ; p.f. 138-140°C ; RMN de ^{1}H: δ (ppm) (D_2O)= 3.40 ($\underline{CH_2}N$, m, 4 H) , 2.30 (CH_3, s, 3 H) , 1.80 ($\underline{CH_2}CH_2N$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)= 174.7 (CO) , 39.8 (CH_2NH_2) , 39.3 ($CH_3CONH\underline{CH_2}$) , 26.0 ($\underline{CH_2}CH_2$-CH_2NH_2) , 24.8 ($\underline{CH_2}CH_2NH_2$) , 22.6 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{14}N_2O$. HCl: C=43.2 , H=9.1 , N=16.8 , O=9.6 ; experimental: C=43.3 , H=8.9 , N=16.9 .

N,N-dimetilputrescina (3a)

Método A (Vía monoacetilputrescina) (XIV)

En un frasco para reacciones a presión se prepara una solución de 500 mg de clorhidrato de monoacetilputrescina (3.0 mmoles), 0.85 ml de solución de formaldehído 36% (10.2 mmoles), y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado (50.7 mmoles) en 100 ml de agua. Luego se agrega 1 g de paladio sobre carbón activado (10%), y se hidrogena 18 horas a 50 psi y temperatura ambiente. La solución se filtra y el filtrado se evapora a seco. El residuo se refluja durante 3 horas en 20 ml de ácido clorhídrico 3N. Se evapora a seco nuevamente, y el residuo se cromatografía en celulosa microcristalina (solvente: isopropanol-ácido clorhídrico concentrado-agua 8:3:2; Rf(3a)= 0.72). Las fracciones que contienen el producto se evaporan a seco a baja temperatura. El residuo se toma con 20 ml de agua y se alcaliniza

con hidróxido de sodio 30%. Luego se extrae con cloroformo (6 x 20 ml), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se evapora el solvente. El residuo se toma con isopropanol anhidro, y a esta solución se le introduce una corriente débil de cloruro de hidrógeno hasta que no se produzca más precipitado. El sólido obtenido se filtra y se recristaliza de metanol anhidro-éter anhidro. Se obtuvieron 130 mg de diclorhidrato de N,N-dimetilputrescina (23% desde clorhidrato de monoacetilputrescina); p.f. 174-175°C ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)(D_2O)= 3.50 ($\underline{CH_2}NH_2$ y CH_2N, m, 4 H) , 3.30 (CH_3, s, 6 H) , 2.20 ($CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_2$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(D_2O)=57.7 ($\underline{C}H_2N(CH_3)_3$) , 43.6 ($CH_3$) , 39.7 ($\underline{C}H_2NH_2$) , 24.6 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 22.0 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2NH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{16}N_2.2HCl$: C= 38.1 , H= 9.6 , N= 14.8; experimental: C= 37.9 , H= 9.5 , N=15.0 .

Método B (Vía 4-bromobutironitrilo) (XV)

Operando en forma idéntica que para la condensación de metilamina y 4-bromobutironitrilo, se hacen reaccionar 5 g de 21b (33.8 mmoles) con dimetilamina. Se obtuvo el 4-dimetilamino-butironitrilo que, sin purificar, se utilizó en el próximo paso de síntesis: rend.: 2.5 g= 66% ; RMN de ^{1}H: 2.31 y 2.27 (CH_2CN y CH_2N, 2 t:J=8 Hz, 4 H) , 2.20 (CH_3, s, 6 H) , 1.82 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$, m, 2 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 119.4 (CN) , 57.3 (CH_2N) , 45.0 (CH_3) , 23.3 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$) , 14.4 ($\underline{C}H_2CN$).

En un frasco de 300 ml para reacciones a presión se disuelven 2.0 g de 44 crudo (18 mmoles) en 100 ml de etanol, y se agregan 4 ml de ácido clorhídrico concentrado (41 mmoles) y 4 g de paladio sobre carbón activado (10%). Se hidrogena durante 18 horas a 50 psi, se filtra y se evapora el filtrado a seco. El residuo se recristaliza de etanol, obteniendo 3 g de diclorhidrato de N,N-dimetilputrescina (88%). Tanto el p.f. mezcla como los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C, indicaron que se obtuvo la misma sustancia que la que se produjo utilizando el método A.

N,N,N',N'-tetrametilputrescina (4a) (XVI)

En un frasco de 300 ml para reacciones a presión, se coloca una solución de 500 mg de diclorhidrato de putrescina (3.1 mmoles) y 1.5 ml de formaldehído 36% (18 mmoles) en 100 ml de agua. Se agrega 1 g de paladio sobre carbón activado (10%) y se hidrogena durante 18 horas a 50 psi. La suspensión se filtra,y el filtrado se evapora a seco. El residuo obtenido se recristaliza de metanol anhidro. Se obtuvieron 300 mg (44%) ; p.f. 262°C (d)(cap. cerrado) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm) (D_2O)= 3.50 (CH_2N, m, 4 H) , 3.30 (CH_3, s, 12 H) , 2.20 ($CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_2$, m, 4 H) ; RMN de ^{13}C; δ(ppm)(D_2O)= 59.9 (CH_2N) , 44.0 (CH_3) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_2CN$). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{20}N_2$. 2 HCl: C= 44.2 , H= 10.2, N=12.9; experimental: C=

44.3, H=10.1 , N=12.8.

Síntesis de N,N-dimetilacilaminas. Método general (XIX)

Operando en forma idéntica que para la síntesis de 4-dimetilaminobutironitrilo, una corriente de dimetilamina seca se hace burbujear en una solución de 500 mmoles de cloruro de ácido en 1 litro de benceno, colocada en un balón de 2 litros provisto de agitación (magnética) y enfriamiento externo (baño de agua-hielo). La corriente de dimetilamina se interrumpe cuando cesa la precipitación de clorhidrato de dimetilamina. Luego se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se agregan 500 ml de agua, se agita, se decanta la fase acuosa, la que se vuelve a extraer con benceno (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el solvente. El residuo líquido es la dimetilamida cruda, que se destila a presión reducida.

N,N-dimetilpropionamida: rend. 80 % ; p.e. 176°C ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)=171.2 (CO), 33.5 y 33.4 (CH_3) , 16.9 (CH_2) , 12.2 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_5H_{11}NO$: C=59.4%, H=11.0, N=13.8, O=15.8; experimental: C=59.4 , H=11.1, N=13.9

N,N-dimetilbutiramida: rend. 84 % ; p.e. 120°C (110 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 173.9(CO) , 36.0 y 34.2 (CH_3N) , 26.3 ($\underline{C}H_2CO$) , 25.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 7.9 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{13}NO$: C=62.6 , H=11.4, N=12.2, O=13.8; experimental: C=62.6 , H=11.2, N=12.0.

N,N-dimetilpentanamida: rend. 79 % ; p.e. 142°C (100 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 171.2(CO) , 35.4 y 33.3 (CH_3N) , 31.1 ($\underline{C}H_2CO$) , 25.5 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 20.7 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 12.1 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_7H_{15}NO$: C=65.1 , H=11.7, N=10.8, O=12.4; experimental: C=65.3 , H=11.7, N=10.7.

N,N-dimetilhexanamida: rend. 90% ; p.e. 135°C (2.5 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 172.1 (CO) , 36.3 y 34.3 (CH_3N) , 32.3 ($\underline{C}H_2CO$) , 30.7 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 24.0 ($\underline{C}H_2CH_2$-CH_3) , 21.6 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.0 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{17}NO$: C=67.1 , H=12.0, N=9.8 , O=11.1; experimental: C=67.2 , H=12.1, N=9.6.

N,N-dimetilheptanamida: rend. 78% ; p.e. 68°C (0.1 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 171.0 (CO) , 35.1 y 33.1 (CH_3N) , 31.2 ($\underline{C}H_2CO$) , 29.6 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 27.1 ($\underline{C}H_2Pr$) , 23.1 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$) ; 20.4 ($\underline{C}H_2CH_3$) ; 11.9 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{19}NO$: C=68.7 , H=12.2, N=8.9 , O=10.2; experimental: C=68.9 , H=12.1, N=8.7.

N,N-dimetildecanamida: rend. 93% ; p.e. 110°C (0.5 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)=

170.8 (CO) , 35.4 y 33.4 (CH_3N) , 31.6 ($\underline{C}H_2CO$) , 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 28.0 ($Pr(\underline{C}H_2)_4$), 23.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$) , 21.1 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 12.4 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_{12}H_{25}NO$: C= 72.3 , H= 12.6 ,N=7.0 , O= 8.1 ; experimental: C= 73.2 , H=12.5, N= 7.9

N,N-dimetil-lauramida: rend. 92% ; p.e. 124°C (0.3 mm Hg) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 173.1 (CO) , 37.1 y 35.1 (CH_3N) , 33.2 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.7 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 29.4-29.0 ($Pr(\underline{C}H_2)_6$) , 25.0 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$) , 22.5 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.9 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{29}NO$: C= 73.9 , H= 12.9, N= 6.2 , O= 7.0 ; experimental: C= 73.7 , H= 12.8, N= 6.4.

Síntesis de 2-acilpirroles. Método general (59 a-i) (XIX)

En un balón de 1 litro de 2 bocas provisto con un tubo de secador de cloruro de calcio anhidro y una ampolla con sifón compensador de 200 ml, se agita (magnéticamente) una solución de 610 mmoles de N,N-dimetilacilamina en 60 ml de benceno anhidro, que se enfría exteriormente con un baño de agua-hielo. Desde la ampolla se agrega lentamente una solución de 85.3 g de oxicloruro de fósforo (556 mmoles), en 90 ml de benceno anhidro. Luego se agita 30 minutos a temperatura ambiente, se repone el baño refrigerante, y la ampolla se reemplaza por otra similar que contiene una solución de 33.5 g de pirrol (500 mmoles), en 50 ml de benceno anhidro. Esta solución se hace gotear lentamente (aproximadamente 30 minutos). Luego se agita 30 minutos más en frío, y 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se vuelve a enfriar, y se agregan 450 ml de agua helada. Se transvasa la mezcla a un Erlenmeyer de 3 litros, y mientras se agita (magnéticamente) en frío, se agrega con cuidado bicarbonato de sodio sólido hasta que el pH de la fase acuosa sea próximo a 7, y luego hidróxido de sodio 40% hasta alcalinidad neta. La agitación se continúa 1 hora más a temperatura ambiente. Se decanta la fase acuosa, que se extrae con benceno (3 x 100 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 2-acilpirrol crudo, que se puede purificar por recristalización o destilación al vacío (según el caso).

2-formilpirrol(59a): rend. 78 %; p.f. 44-45°C (lit.[124] 44-45°C); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 170.1 (CO) , 118.7-113.4-112.4 (Ar). Análisis elemental: calculado para C_5H_5NO: C=63.1 , H= 5.3, N=14.7, O=16.9; experimental: C= 63.2, H= 5.5, N=14.5.

2-acetilpirrol(59b): rend. 75%; p.f. 88-89°C (éter de petróleo)(lit.[65] 90°C) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 188.0 (CO) ; 131.8-125.2-117.1-110.0 (Ar) , 25.0 (CH_3). Análi-

sis elemental: calculado para C_6H_7NO: C= 66.0 , H= 6.5 , N= 12.8, O= 14.7; experimental: C= 66.2 , H= 6.7 , N= 12.7 .

2-propionilpirrol (59c): rend. 78%; p.f. 51-52°C (metanol-agua) (lit.[65] 52°C); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 191.7 (CO) , 131.5-125.0-116.2-110.2 (Ar) , 30.9 (CH_2) , 8.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para C_7H_9NO: C= 68.3 , H= 7.4 , N= 11.4, O= 12.9; experimental: C= 68.4 , H= 7.3 , N= 11.5.

2-butiroílpirrol (59d): rend. 97%; p.f. 43-45°C (metanol-agua); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 191.2 (CO) , 132.0-125.1-116.5-110.6 (Ar) , 39.7 ($\underline{C}H_2CO$) , 18.7 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.7 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{11}NO$: C= 70.1, H= 8.0, N=10.2, O= 11.7; experimental: C= 70.1, H= 8.1, N=10.1 .

2-pentanoílpirrol (59e): rend. 80%; p.e. 86-87°C (0.1 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 191.3 (CO) , 131.6-125.2-116.5-109.9 (Ar) , 37.3 ($\underline{C}H_2CO$) , 27.2 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.5 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{13}NO$: C= 71.5, H= 8.6, N= 9.3, O= 10.6; experimental: C= 71.3, H= 8.4, N= 9.5.

2-hexanoílpirrol (59f): rend. 84%; p.e. 114-116°C (0.75 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 189.7 (CO) , 130.9-124.1-115.3-108.8 (Ar) , 36.6 ($\underline{C}H_2CO$) , 30.5 ($\underline{C}H_2Pr$) , 23.9 ($\underline{C}H_2Et$) , 21.3 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 12.7 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{15}NO$: C= 72.7, H= 9.1, N= 8.5, O= 9.7 ; experimental: C= 72.5, H= 9.0, N= 8.7.

2-heptanoílpirrol (59g): rend. 89%; p.e. 92-95°C (0.1 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 190.9 (CO) , 131.4-124.9-116.2-109.5 (Ar) , 37.3 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.0 ($\underline{C}H_2Bu$) , 28.5 ($\underline{C}H_2Pr$) , 24.8 ($\underline{C}H_2Et$) , 21.9 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.3 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{17}NO$: C= 73.7, H= 9.5, N= 7.8, O= 9.0 ; experimental: C= 73.9, H= 9.7, N= 7.5.

2-decanoílpirrol (59h): rend. 77%; p.f. 52-53°C (etanol); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 191.3 (CO) , 131.8-125.0-116.4-110.0 (Ar) ; 37.8 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.6 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 29.2 (($\underline{C}H_2)_3Bu$) , 29.0 ($\underline{C}H_2Pr$) , 25.2 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.4 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.8 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{23}NO$: C= 76.0, H= 10.4, N= 6.3, O= 7.3 ; experimental: C= 76.1, H= 10.5, N= 6.2.

2-lauroílpirrol (59i): rend. 76%; p.f. 65-66°C (etanol); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 191.3 (CO) , 131.9-124.8-116.2-110.2 (Ar) ; 37.9 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.7 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 29.3 (($\underline{C}H_2$)-Bu) , 25.3 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.5 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{16}H_{27}NO$: C= 77.1, H= 10.8, N= 5.6, O= 6.5 ; experimental: C= 77.0, H= 10.8, N= 5.6 .

Síntesis de 2-alquilpirrol. Método general (47 a-i) (XIX)

En un balón de 1 litro de dos bocas se agita (magnéticamente) a temperatura ambiente, una solución de 50 g de hidróxido de potasio (890 mmoles) en 300 ml de etilenglicol y se agregan 500 mmoles de 2-acilpirrol, y 38 ml de hidrato de hidrazina 80% (aprox. 600 mmoles). La mezcla se calienta lentamente hasta 200°C, en un período de tiempo mínimo de 1.5 horas, mientras se recoge el destilado. A este último se agregan 100 ml de agua y se extrae con éter (4 x 80 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 2-alquilpirrol crudo, que se purifica por destilación a presión reducida. (En el caso de los homólogos superiores es conveniente diluir la mezcla de reacción con 500 ml de agua, y extraerla varias veces con éter, obteniendo el producto a partir de esos extractos).

2-metilpirrol (47a): rend. 70%; p.e. 150°C (lit.[65] 149°C); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 127.1-115.9-107.6-105.2 (Ar) , 12.1 (CH_3).

2-etilpirrol (47b): rend. 65%; p.e. 59-60°C (15 mm Hg)(lit.[65] 68°C(14 mm Hg)); RMN de ^{13}C: δ (ppm): 134.7-116.7-108.3-104.4 (Ar) , 21.1 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.0 (CH_3).

2-propilpirrol (47c): rend. 93%; p.e. 111°C (80 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 133.0-116.6-108.1-105.1 (Ar) , 30.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 23.4 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.2 (CH_3). Análisis calculado para $C_7H_{11}N$: C= 77.1, H= 10.1, N= 12.8; experimental: C= 77.0, H= 10.0, N= 13.0.

2-butilpirrol (47d): rend. 60%; p.e. 116°C (20 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.2-115.2-107.2-104.0 (Ar) , 31.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 26.8 ($\underline{C}H_2Et$) , 21.9 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.3 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{13}N$: C= 78.0, H= 10.6, N= 11.4; experimental: C= 78.1, H= 10.7, N= 11.6.

2-pentilpirrol (47e): rend. 70%; p.e. 133°C(50 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.9-116.4-107.8-104.9 (Ar) , 32.0 ($Ar\underline{C}H_2$) , 30.0 ($\underline{C}H_2Pr$) , 28.0 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.9 ($\underline{C}H_2CH_3$), 14.3 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{15}N$: C= 78.8, H=11.0 , N= 10.2; experimental: C= 78.6, H= 10.8, N= 10.2.

2-hexilpirrol (47f): rend. 64%; p.e. 92°C (1.5 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.9-116.1-108.0-104.0 (Ar) , 31.8 ($Ar\underline{C}H_2$) , 29.8 ($\underline{C}H_2Bu$) , 29.2 ($\underline{C}H_2Pr$) , 27.8 ($\underline{C}H_2Et$), 22.7 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.1 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{17}N$: C=79.5, H= 11.3, N= 9.3; experimental: C= 79.4, H= 11.1, N= 9.5.

2-heptilpirrol (47g): rend. 61%; p.e. 160°C (40 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.9-116.5-107.9-104.9 (Ar) , 32.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 30.2 ($\underline{C}H_2Pe$) , 29.9 ($\underline{C}H_2Bu$) , 29.7 ($\underline{C}H_2Pr$) , 28.0 ($\underline{C}H_2Et$) , 23.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.4 (CH_3). Análisis elemental: calcula-

do para $C_{11}H_{19}N$: C=80.0,H= 11.5, N= 8.5; experimental: C=80.3 , H= 11.4, N= 8.6.
2-decilpirrol (47h): rend. 60%; p.e. 102°C (0.5 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.7-115.8-107.9-104.6 (Ar) , 31.7 ($Ar\underline{C}H_2$) , 29.3 ($(\underline{C}H_2)_6Pr$) , 27.5 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.5 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.9 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{25}N$: C= 81.1, H= 12.1, N= 6.8; experimental: C= 81.0, H= 12.2, N= 6.7.
2-laurilpirrol (47i): rend. 57 %; p.e. 142°C (0.2 mm Hg); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 132.7-115.8-108.1-104.7 (Ar) , 31.8 ($Ar\underline{C}H_2$) , 29.5-29.3 ($(\underline{C}H_2)_8Pr$) , 27.6 ($\underline{C}H_2Et$), 22.6 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.0 (CH_3). Análisis elemental calculado para: $C_{16}H_{29}N$: C= 81.7, H= 12.3, N= 6.0; experimental: C= 81.6, H= 12.3, N= 5.9.

Síntesis de dioximas de 1-alquilsuccinaldehído.Método general (53 a-i) (XX)

En un balón de 200 ml de una boca se agita (magnéticamente) una solución de 100 mmoles de 2-alquilpirrol en 100 ml de etanol. Se agregan 16.8 g de bicarbonato de sodio (200 mmoles y 20.8 g de clorhidrato de hidroxilamina (300 mmoles)). La suspensión se refluja durante 48 horas con agitación (magnética). Se enfría, se filtra y se lava sobre el filtro con etanol a ebullición (3 x 20 ml); el filtrado y el lavado se evaporan juntos a sequedad. En el caso de las dioximas de menor peso molecular (53 a-f) se puede hacer una purificación intermedia para eliminar el pirrol que no ha reaccionado: el residuo se disuelve en 200 ml de hidróxido de sodio 10%, y la solución obtenida se lava con éter (3 x 100 ml). La fase acuosa se lleva a neutralidad con ácido clorhídrico (agitando, en frío), se satura con carbonato de potasio y por último se extrae con éter (3 x 200 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es la dioxima cruda libre de pirrol. Para las oximas de mayor peso molecular (53 g-i), el residuo inicial se particiona entre 200 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Luego la fase acuosa se reextrae con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es la dioxima cruda.

En ambos casos,un método conveniente de purificación, consiste en realizar una cromatografía en sílica gel (solvente: benceno-etanol 85:15). Posteriormente se recristalizan de hexano o benceno-hexano.
Dioxima del 4-cetopentanal (53a): rend. 50%; p.f. 61-63°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 155.0-155.9-150.1-149.9-149.4 ($\underline{C}$=NOH); espectro de masa: *m/e* (fragmento, abundancia relativa)= 131 (M^++1, 2), 130 (M^+, 5) , 113 (M^+-OH, 78) , 99 (M^+-NOH, 74) , 98 (M^+- CH_3OH, 100) , 81 (M^+-CH_3OH-OH, 21) , 72 (M^+-CH_3CNOH, 17). Análisis

elemental: calculado para $C_5H_{10}N_2O_2$: C= 46.2, H= 7.7, N= 21.5, O= 24.6; experimental: C= 46.1, H= 7.6, N= 21.6

Dioxima del 4-cetohexanal (53b): rend. 46%; p.f. 68-70°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm): 161.1-160.9-151.0-150.6-150.0 (C=NOH); espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 145 (M^++1, 2.4) , 144 (M^+, 9) , 127 (M^+- OH, 75) , 113 (M^+- NOH, 70) , 112 (M^+- CH_3OH, 100) , 98 (M^+- EtOH, 17). Análisis elemental: calculado para $C_6H_{12}N_2O_2$:C=50.0, H= 8.3, N= 19.5, O=22.2; experimental: C= 49.9, H= 8.2, N= 19.7.

Dioxima del 4-cetoheptanal (53c): rend. 49%; p.f. 55-57%; RMN de ^{13}C: δ (ppm): 160.1-159.9-150.9-150.5-149.7 (C=NOH); espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 159 (M^++1, 1) , 158 (M^+, 14) , 141 (M^+- OH, 50) , 127 (M^+- NOH, 43) , 98 (M^+- PrOH, 44) , 41 (C_2H_3N, 100). Análisis elemental: calculado para $C_7H_{14}N_2O_2$: C= 53.1, H= 8.8, N= 17.7, O=20.4 ; experimental: C= 53.0, H= 8.7, N= 17.8.

Dioxima del 4-ceto-octanal (53d): rend. 50%; p.f. 76-78°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm): 160.1-160.0-159.9-159.8-150.7-150.3 (C=NOH); espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 173 (M^++1, 1.5) , 172 (M^+, 6) , 155 (M^+- OH, 30) , 141 (M^+- NOH , 25) , 113 (M^+- C_2H_5NO, 100) , 98 (M^+- BuOH, 80). Análisis elemental: calculado para $C_8H_{16}N_2O_2$: C= 55.8, H= 9.3,N= 16.3, O=18.6; experimental: C= 55.7, H= 9.2, N= 16.4.

Dioxima del 4-cetononanal (53e): rend. 51%; p.f. 78-80°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm): 159.8-153.0-150.2-149.5 (C=NOH); espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 187 (M^++1, 1.9) , 186 (M^+, 15) , 169 (M^+- OH, 62) , 98 (M^+- n-$C_5H_{11}OH$, 70). Análisis elemental: calculado para $C_9H_{18}N_2O_2$: C= 58.1, H= 9.7, N= 15.0, O= 17.2 ; experimental: C= 58.0, H= 9.6, N= 15.1.

Dioxima del 4-cetodecanal (53f): rend. 45%; p.f. 80-81°C; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa): 201 (M^++1, 2) , 200 (M^+, 25) , 183 (M^+- OH, 59) , 98 (M^+- n-$C_6H_{13}OH$, 82). Análisis elemental: calculado para $C_{10}H_{20}N_2O_2$: C= 60.0, H= 10.0, N= 14.0, O= 16.0 ; experimental: C= 60.1, H= 10.1, N= 13.9.

Dioxima del 4-cetoundecanal (53g): rend. 40%; p.f. 82-84°C; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa): 215 (M^++1, 3) , 214 (M^+, 21) , 197 (M^+- OH, 70) , 143 (M^+- n-$C_5H_{11}OH$, 10) , 113 (M^+- $C_5H_{11}NO$, 100) , 98 (M^+- n-$C_7H_{15}OH$, 99). Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{22}N_2O_2$: C= 61.7, H= 10.3, N= 13.1, O=14.9 ; experimental: C= 61.5, H= 10.2, N= 13.0.

Dioxima del 4-cetotetradecanal (53h): rend. 41%; p.f. 86-88°C; espectro de masa:

m/e (fragmento, abundancia relativa)= 257 (M^++1, 3) , 256 (M^+, 20) , 239 (M^+- OH, 40) , 113 (M^+- $C_8H_{17}NO$, 100) , 98 (M^+- n-$C_{10}H_{21}OH$, 56). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{28}N_2O_2$: C= 65.6, H= 10.9, N= 10.9, O= 12.6 ; experimental: C= 65.5, H= 10.8, N= 11.0.

Dioxima del 4-cetohexadecanal (53i): rend. 46%; p.f. 87-89°C; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 285 (M^++1, 3) , 284 (M^+, 15) , 267 (M^+- OH, 35) , 113 (M^+- $C_{10}H_{21}NO$, 100) , 98 (M^+- n-$C_{12}H_{25}OH$, 31). Análisis elemental: calculado para: $C_{16}H_{32}N_2O_2$: C= 67.6, H= 11.3, N= 9.8, O= 11.3 ; experimental: C= 67.6, H= 11.2, N= 9.9.

Síntesis de bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminoalcanos. Método general(60 a-i)

En un balón de una cap. de 1 litro de dos bocas se refluja agitando (magnéticamente), una solución de 6 g de dioxima cruda (20-45 mmoles) en 300 ml de etanol anhidro. se agregan con precaución 30 g de sodio (1.3 moles) cortado en pequeños trozos. Luego se calienta 4 horas a reflujo. La solución se enfría con un baño de agua y hielo, y con precaución se agregan 600 ml de agua helada. La solución final se extrae con cloroformo (5 x 200 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es la diamina cruda, que se derivatiza como se explica a continuación: el residuo se toma con 20 ml de cloroformo y se coloca en un balón de 200 ml. Se agregan 100 ml de hidróxido de sodio 10% (250 mmoles). La mezcla se agita (magnéticamente), y durante 1 hora se agregan 12 g de cloroformiato de bencilo (70 mmoles) en 5 porciones iguales. Posteriormente se agita 1 hora más a temperatura ambiente. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (4 x 20 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el bis-(benciloxicarbonil) derivado de la 1,4-diamina crudo, que se puede purificar por cromatografía en columna de sílica-gel (solvente: benceno-metanol 97:3), y posterior recristalización de benceno-hexano.

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminopentano (60a): rend. 50%; p.f. 130-131°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 156.3 y 155.7 (CO) , 136.5-128.3-127.8 (Ar) , 66.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 46.7 ($CH_3\underline{C}HN$) , 40.7 (CH_2N) , 34.0 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2N$) , 26.3 ($\underline{C}H_2CH_2N$) , 21.0 ($CH_3$)

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminohexano (60b): rend. 51%; p.f. 117-118°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 156.3 y 156.0 (CO) , 136.4-128.5-127.9 (Ar) , 66.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 53.4 ($Et\underline{C}HNH_2$) , 40.0 ($\underline{C}H_2NH_2$) , 29.7 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 23.5 ($\underline{C}H_2CH_2N$) , 25.5 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2$-

NH_2) , 9.3 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminoheptano (60c): rend. 48%; p.f. 117-118°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.1 y 155.5 (CO) , 136.5-128.5-128.1 (Ar) , 76.6 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.9 (Pr$\underline{C}$HNH) , 41.1 (CH_2NH) , 37.8 y 32.8 (Et$\underline{C}H_2$ y $\underline{C}H_2(CH_2)_2$NH) , 26.5 ($\underline{C}H_2CH_2$-NH) , 19.1 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 13.9 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminooctano (60d): rend. 46%; p.f. 110-111°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm): 156.2 y 156.0 (CO) , 136.4-128.1-127.7 (Ar) , 66.2 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.8 (Bu$\underline{C}$HNH) , 40.7 (CH_2NH) , 34.9 y 32.3 (Pr$\underline{C}H_2$ y $\underline{C}H_2(CH_2)_2$NH) , 27.7 ($\underline{C}H_2$-CH_2NH) , 26.1 (EtCH_2) , 22.2 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 13.7 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminononano (60e): rend. 42%; p.f. 104-105°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.2 y 155.9 (CO) , 136.4-128.1-127.7 (Ar) , 66.2 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.8 (n-$C_9H_{11}\underline{C}$HNH) , 40.6 (CH_2NH) , 35.2-32.3-31.4-26.1-25.2-22.2 (($\underline{C}H_2)_2$NH y $CH_3(\underline{C}H_2)_4$) , 13.7 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminodecano (60f): rend. 52%; p.f. 112-113°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.2 y 156.0 (CO) , 136.5-128.1-127.6 (Ar) , 66.1 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.8 (n-$C_0H_{13}\underline{C}$HNH) , 40.6 ($\underline{C}H_2$NH) , 35.2-32.3-31.4-28.8-26.1-25.5-22.2 (($\underline{C}H_2)_2$-NH y $CH_3(\underline{C}H_2)_5$) , 13.7 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminoundecano (60g): rend. 57%; p.f. 112-113°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.2 y 156.0 (CO) , 136.4-128.2-127.7 (Ar) , 66.2 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.9 (n-$C_7H_{15}\underline{C}$HNH) , 40.7 ($\underline{C}H_2$NH) , 35.3-32.4-31.5-29.2-28.9-26.1-25.6-22.3 ($(\underline{C}H_2)_2$NH y $CH_3(\underline{C}H_2)_6$) , 13.8 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminotetradecano (60h): rend. 50%; p.f. 109-110°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.5 y 156.3 (CO) , 136.7-128.4-127.9 (Ar) , 66.5 (Ar$\underline{C}H_2$) , 51.11 (n-$C_{10}H_{21}\underline{C}$HNH) , 40.9 ($CH_2$NH) , 35.6-35.5-32.6-31.9-29.6-29.3-26.4-25.9-22.7 (($\underline{C}H_2)_2$NH y $CH_3(\underline{C}H_2)_9$) , 14.1 (CH_3).

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-diaminohexadecano (60i): rend. 45%; p.f. 109-110°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 156.3 y 156.1 (CO) , 136.5-128.3-128.0 (Ar) , 66.3 (Ar$\underline{C}H_2$) , 50.9 (n-$C_{12}H_{25}\underline{C}$HNH) , 40.7 ($CH_2$NH) , 35.4-32.5-31.7-29.4-29.1-26.2-25.6-22.5 (($\underline{C}H_2)_2$NH y $CH_3(\underline{C}H_2)_{11}$) , 13.9 ($CH_3$).

Síntesis de 1,4-diaminoalcanos. Método general (5 a-i) (XXI)

Se procede como en el caso de la hidrogenólisis de las bis-(benciloxicarbonil)-N-alquilputrescinas. En este caso no se pudieron determinar los p.f. debido a que los diclorhidratos obtenidos son sumamente higroscópicos.

Diclorhidrato de 1,4-diaminopentano (5a): rend. 98%; espectro de masa: m/e (frag

mento, abundancia relativa)= 102 (M^+, 4), 44 (M^+- $CH_2CH_2NH_2$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 48.1 ($CH_3\underline{C}HNH_2$) , 39.8 (CH_2NH_2) , 31.6 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2NH$) , 23.8 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$), 18.1 ($CH_3$).

Diclorhidrato de 1,4-diaminohexano (5b): rend. 98%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 117 (M^++1, 0.4) , 87 (M^+- Et, 21) , 70 (M^+- $EtNH_3$, 99) , 58 ($EtCHNH_2$ ó $(CH_2)_3NH_2$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 53.4 ($Et\underline{C}HNH_2$) , 39.9 (CH_2NH_2) , 29.3 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2NH_2$) , 25.5 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 23.6 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 9.3 ($CH_3$).

Diclorhidrato de 1,4-diaminoheptano (5c): rend. 95%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 131 (M^++1, 0.6) , 87 (M^+- Pr, 38) , 72 ($PrCHNH_2$, 99) , 70 (M^+- $PrNH_3$, 100) , 43 (Pr, 60) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 51.9 ($Pr\underline{C}HNH_2$) , 39.8 (CH_2NH_2) , 34.4 ($\underline{C}H_2Et$) , 29.7 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2NH_2$) , 23.5 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 18.4 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 13.7 ($CH_3$).

Diclorhidrato de 1,4-diaminooctano (5d): rend. 98%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 145 (M^++1, 0.5) , 87 (M^+- Bu, 39) , 86 ($BuCHNH_2$, 99) , 70 (M^+- $BuNH_3$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 52.3 ($Bu\underline{C}HNH_2$) , 40.1 (CH_2NH_2) , 32.1-29.8-27.2-23.6-22.6 (($\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y $CH_3(\underline{C}H_2)_3$) , 14.1 (CH_3).

Diclohidrato de 1,4-diaminononano (5e): rend. 98%: espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 159 (M^++1, 0.5) , 100 (M^+- $(CH_2)_3NH_2$, 90) , 87 (M^+- n-C_5H_{11}, 24) , 70 (n-$C_5H_{11}CHNH_2$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 54.1 (n-C_5H_{11}-$\underline{C}HNH_2$) , 41.8 (CH_2NH_2) , 34.2-33.4-31.6-26.5-25.5-24.4 (($\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y CH_3-$(\underline{C}H_2)_4$) , 15.9 (CH_3).

Diclorhidrato de 1,4-diaminodecano (5f): rend. 98%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 173 (M^++1, 0.8) , 114 (M^+- $(CH_2)_3NH_2$, 88) , 87 (M^+- n-C_6H_{13}, 23) , 70 (M^+- n-$C_6H_{13}NH_3$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 52.2 (n-C_6-$H_{13}\underline{C}HNH_2$) , 39.9 (CH_2NH_2) , 32.3-31.5-29.8-28.9-24.9-23.6-22.7 (($\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y $CH_3(\underline{C}H_2)_5$) , 14.1 (CH_3).

Diclorhidrato de 1,4-diaminoundecano (5g): rend. 95%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 187 (M^++1, 1.8) , 128 (M^+- $(CH_2)_3NH_2$, 97) , 87 (M^+- n-C_7H_{15}, 36) , 70 (M^+- n-$C_7H_{13}NH_3$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 52.4 (n-$C_7H_{15}\underline{C}HNH_2$) , 40.2 ($CH_2NH_2$) , 32.5-31.8-29.8-29.2-28.9-25.0-23.8-22.8 (($\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y $CH_3(\underline{C}H_2)_6$) , 14.3 (CH_3).

Diclorhidrato de 1,4-diaminotetradecano (5h): rend. 97%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 229 (M^++1, 0.9) , 228 (M^+, 0.8) , 170 (M^+-$(CH_2)_3NH_2$, 87) , 87 (M^+- n-$C_{10}H_{21}$, 28) , 70 (M^+- n-$C_{10}H_{21}NH_3$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 52.3 (n-$C_{10}H_{21}\underline{C}HNH_2$) , 40.0 ($CH_2NH_2$) , 32.9-32.3-30.0-29.8-29.7-25.4-

23.7-23.1 ($(\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y $CH_3(\underline{C}H_2)_9$) , 14.4 (CH_3).
Diclorhidrato de 1,4-diaminohexadecano (5i): rend. 98%; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 257 (M^++1, 1.7) , 256 (M^+, 1) , 198 (M^+-$(CH_2)_3NH_2$, 99) , 87 (M^+- n-$C_{12}H_{25}$, 68) , 70 (M^+- n-$C_{12}H_{25}NH_3$, 100) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 52.3 (n-$C_{12}H_{25}\underline{C}HNH_2$) , 39.9 ($CH_2NH_2$) , 33.0-32.4-30.6-30.1-29.8-29.4-25.4-23.6-23.1 ($(\underline{C}H_2)_2CH_2NH_2$ y $CH_3(\underline{C}H_2)_{11}$) , 14.4 ($CH_3$).

2-tricloroacetilpirrol (140b) (XXXVII)

En un balón de dos bocas de 1 litro (provisto de una ampolla de 250 ml con sifón compensador, y un refrigerante para reflujo, cerrado con un tubo desecador con cloruro de calcio anhidro), se disuelven 32.4 ml de cloruro de tricloroacetilo (53.8 g = 295 mmoles) en 140 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución se refluja agitando (magnéticamente), mientras se agrega lentamente (aprox. en 1.5 horas) una solución de 18 g de pirrol (268 mmoles) y 31.5 g de 2,6-lutidina (295 mmoles) en 140 ml de cloruro de metileno anhidro. Luego se refluja durante 15 minutos más, se evapora el solvente, y se agregan 500 ml de ácido clorhídrico 5% y 100 ml de cloroformo. La mezcla se agita, y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con cloroformo. La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo se recristaliza de heptano, obteniendo: 45.4 g (80 %); p.f. 73-75°C (lit.[146] 73.5-74°C); RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 173.2 (CO) , 127.5-122.7-121.3-111.7 (Ar) , 94.5 (CCl_3).

Síntesis de 4-acil-2-tricloroacetilpirroles. Método general (144 a-f) (XXXVII)

En un balón de dos bocas de 1 litro (provisto de un tubo desecador con cloruro de calcio anhidro), se disuelven con agitación (magnética) 38 g de cloruro de aluminio (289 mmoles) en 200 ml de nitrometano. Luego se agregan 50 g de 2-tricloroacetilpirrol (235 mmoles) disueltos en 200 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución final se enfría a -20°C, y se agregan 287 mmoles del agente acilante, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro. Se deja 18 horas a -20°C (sin agitación). Luego se agregan 100 g de hielo, y se agita a temperatura ambiente hasta que se haya derretido, se agregan 100 ml de agua y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra , y se evapora el solvente. El residuo es el 4-acil-2-tricloroacetilpirrol

crudo, que se purifica por recristalización de etanol o etanol-agua.

4-formil-2-tricloroacetilpirrol (144a): rend. 97%; p.f. 136 -138°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 186.2 (CHO) , 173.2 ($\underline{C}OCCl_3$) , 134.0-127.4-123.4-119.3 (Ar) , 94.6 (CCl_3) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 9.90 (CHO, s, 1 H) , 7.80 y 7.75 (Ar, 2 s, 2 H); espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 240.5 (M^+, 8.5), 122 (M^+ - CCl_3, 100) , 66 (C_4H_4N, 43).

4-acetil-2-tricloroacetilpirrol (144b): rend. 75%; p.f.188-189°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 193.2 ($\underline{C}OCH_3$) , 173.4 ($\underline{C}OCCl_3$) , 132.6-127.5-123.2-120 (Ar) , 94.8 (CCl_3) , 27.7 (CH_3) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.70 y 7.65 (Ar, 2 s, 2 H) , 2.5 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 254.5 (M^+, 16), 239.5 (M^+- CH_3, 8) , 136 (M^+- CCl_3, 100) , 120 (M^+- CCl_3 - CH_4, 34).

4-propionil-2-tricloroacetilpirrol (144c): rend. 87%; p.f.179-181°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 195.2 ($\underline{C}OEt$) , 172.7 ($\underline{C}OCCl_3$) , 129.5-126.1-122.7-119.1 (Ar) , 94.7 (CCl_3) , 32.0 (CH_2) , 7.6 (CH_3) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.70 y 7.65 (Ar, 2 s, 2 H) , 2.83 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 1.20 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 268.5 (M^+, 26) , 239.5 (M^+- Et, 95), 150 (M^+- CCl_3, 100) , 120 (M^+- CCl_3 - C_2H_6, 85).

4-butirofl-2-tricloroacetilpirrol (144d): rend. 66%; p.f. 120-122°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 196.0 ($Pr\underline{C}O$) , 173.7 ($\underline{C}OCCl_3$) , 129.6-127.5-123.5-119.8 (Ar) , 94.2 (CCl_3) , 41.6 ($\underline{C}H_2CO$) , 17.7 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 13.7 (CH_3) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.75 y 7.70 (Ar, 2 s, 2 H) , 2.80 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.75 ($\underline{C}H_2CH_2CO$, m, 2 H) , 1.03 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (framento, abundancia relativa)= 282.5 (M^+, 29) , 253.5 (M^+- Et, 23) , 239.5 (M^+- Pr, 100) , 164 (M^+- CCl_3, 98) , 120 (M^+- CCl_3 - C_3H_8, 63).

4-pentanofl-2-tricloroacetilpirrol (144e): rend. 91%; p.f. 89-91 °C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 196.3 (n-$C_4H_9\underline{C}O$) , 173.6 ($\underline{C}OCCl_3$) , 129.7-127.4-123.5-119.8 (Ar) , 94.2 (CCl_3) , 39.4 ($\underline{C}H_2CO$) , 26.4 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 22.2 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2CO$) , 13.6 ($CH_3$) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.75 y 7.70 (Ar, 2 s, 2 H) , 3.83 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.8-1.2 ($CH_3(\underline{C}H_2)_2$, m, 4 H) , 0.95 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 296.5 (M^+, 1.2) , 178 (M^+- CCl_3, 7) , 136 (M^+- CCl_3 - C_3H_8, 13) , 94 (M^+- n-C_4H_9CO - $CCl_3^{\cdot}$, 100).

4-hexanofl-2-tricloroacetilpirrol (144f): rend. 67%; p.f. 82-84 °C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 196.5 (n-$C_5H_{11}\underline{C}O$) , 173.6 ($\underline{C}OCCl_3$) , 129.8-127.3-123.4-119.8 (Ar) , 94.2 (CCl_3) , 39.6 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.2 ($\underline{C}H_2CH_2CO$) , 24.0 ($\underline{C}H_2(CH_2)_2CO$) , 22.2 ($\underline{C}H_2$-$CH_3$) , 13.6 ($CH_3$) ; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.73 y 7.67 (Ar, 2 s, 2 H) , 2.80 (CH_2-

CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.75 y 1.35 ($CH_3(\underline{C}H_2)_3$, 2 m, 6 H) , 0.95 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 310.5 (M^+, 10) , 253.5 (M^+- Bu, 92) , 192 (M^+- CCl_3, 57) , 136 (M^+- CCl_3 - C_4H_8).

Síntesis de ácidos 4-acilpirrol-2-carboxílicos. Método general (136 a-f) (XXXVII)

En un balón de una boca de 2 litros, se coloca una solución de 1 litro de hidróxido de sodio 20% (5 moles), y se agregan, lentamente, 333 mmoles de 4-acil-2-tricloroacetilpirrol. La mezcla se refluja durante una hora, se enfría, y se acidifica (enfriando) por agregado de ácido clorhídrico 5N. Se extrae con éter (5 x 200 ml) en el caso del formil y del acetil derivados, mientras que en el caso de los homólogos superiores el ácido se puede filtrar. El producto obtenido se puede purificar por recristalización de etanol-agua.

Acido 4-formilpirrol-2-carboxílico (136a): rend.84 %; p.f. 218-220°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 186.5 (CHO) , 162.3 (CO_2H) , 131.2-127.3-126.3-113.6 (Ar) ; espectro de masa: m/e (fragmento,abundancia relativa)= 139 (M^+, 87) , 120 (M^+-H_2O, 100).

Acido 4-acetilpirrol-2-carboxílico (136b): rend.85 %: p.f. 212-214°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 193.4 ($\underline{C}OCH_3$) , 162.3 (CO_2H) , 128.3-126.9-125.3-114.6 (Ar) , 27.5 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 153 (M^+, 69) , 138 (M^+- CH_3, 52) , 120 (M^+- CH_3 - H_2O, 100).

Acido 4-propionilpirrol-2-carboxílico (136c): rend.76 %: p.f. 202-203°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 196.1 ($\underline{C}OEt$) , 162.2 (CO_2H) , 127.6-126.2-125.1-114.4 (Ar) , 32.4 (CH_2) , 8.7 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 167 (M^+, 52) , 138 (M^+- Et, 88) , 120 (M^+- Et - H_2O, 100).

Acido 4-butiroílpirrol-2-carboxílico (136d): rend.84 %: p.f. 190-192°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 196.1 ($\underline{C}OPr$) , 162.2 (CO_2H) , 127.8-126.6-125.1-114.4 (Ar) , 41.1 ($\underline{C}H_2CO$) , 18.1 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 14.0 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 181 (M^+, 50) , 138 (M^+- Pr, 95) , 120 (M^+- Pr - H_2O, 100).

Acido 4-pentanoílpirrol-2-carboxílico (136e): rend.78 %: p.f. 173-175°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm) (d_6-DMSO)= 196.1 ($\underline{C}OBu$) , 162.6 (CO_2H) , 127.1-126.4-125.0-113.5 (Ar) , 38.6 ($\underline{C}H_2CO$) , 26.8 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.0 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 195 (M^+, 32) , 138 (M^+- Bu, 80) , 120 (M^+- Bu - H_2O, 100).

Acido 4-hexanoílpirrol-2-carboxílico (136f): rend.86 %: p.f. 175-177°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 195.4 ($\underline{C}OPe$) , 162.0 (CO_2H) , 127.6-126.3-124.9-114.1

(Ar) , 38.9 ($\underline{C}H_2CO$) , 31.3 ($\underline{C}H_2Pr$) , 24.3 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.3 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.1 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 209 (M^+, 18) , 153 (M^+ - C_4H_8, 97) , 138 (M^+ - Pe, 85) , 120 (M^+ - Pe - H_2O, 100).

Síntesis de 3-acil-2,4,5-triiodopirroles. Método general (145 a-f) (XXXIX)

En un balón de 5 litros de tres bocas (provisto de agitador magnético, refrigerante para reflujo y ampolla de 1 litro), se suspenden 193.5 g de bicarbonato de sodio (2.3 moles) en 1250 ml de agua. Mientras se agita, se agregan 100 mmoles del ácido 4-acilpirrol-2-carboxílico; y se continúa agitando hasta disolución total (a veces es necesario calentar). Luego se agrega, a temperatura ambiente, una solución de 83.3 g de iodo (328 mmoles) y 108 g de ioduro de potasio (651 mmoles) en 500 ml de agua, en un período de aprox. 1 hora. Luego se calienta durante 2 horas a 60°C (en el caso del formil derivado) ú 80°C (en el caso del resto de los homólogos). Se deja llegar a temperatura ambiente, y luego se enfría durante 18 horas. Se filtra, se lava sobre el filtro con agua, y se recristaliza de etanol.

3-formil-2,4,5-triiodopirrol (145a): rend. 82%; p.f. 221-222°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(d_6-DMSO)= 186.3 (CO) , 126.2-88.3-83.8-77.8 (Ar) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 474 (M^++1, 12) , 473 (M^+, 100) , 472 (M^+-1, 87) , 345 (M^+- HI, 25) , 254 (I_2, 72).

3-acetil-2,4,5-triiodopirrol (145b): rend. 87%; p.f. 161-163°C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)(d_6-DMSO)= 191.7 (CO) , 130.4-87.2-77.0-75.6 (Ar) , 29.7 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 488 (M^++1, 10) , 487 (M^+, 98) , 472 (M^+ - CH_3, 100) , 254 (I_2, 69).

3-propionil-2,4,5-triiodopirrol (145c): rend. 81%; p.f. 139-141°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 195.3 (CO) , 130.6-86.8-76.4-74.9 (Ar) , 34.1 (CH_2) , 8.5 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 501 (M^+, 13) , 471 (M^+ - C_2H_6, 31) , 254 (I_2, 100).

3-butiroíl-2,4,5-triiodopirrol (145d): rend. 79%; p.f. 106-108°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 195.0 (CO) , 130.7-86.2-76.3-73.7 (Ar) , 48.5 ($CO\underline{C}H_2$) , 17.8 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 13.7 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 515 (M^+, 9) , 486 (M^+ - Et, 27) , 254 (I_2, 100) , 127 (I, 82).

3-pentanoíl-2,4,5-triiodopirrol (145e): rend. 86%; p.f. 135-136°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 195.1 (CO) , 130.5-86.6-76.4-74.9 (Ar) , 41.8 ($CO\underline{C}H_2$) , 27.0 ($Et\underline{C}H_2$) , 22.1 ($CH_3\underline{C}H_2$) , 14.0 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 529 (M^+, 13) , 472 (M^+ - Bu, 24) , 254 (I_2, 25) , 127 (I, 100).

3-hexanoil-2,4,5-triiodopirrol (145f): rend. 90%; p.f. 131-133°C; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 195.2 (CO) , 130.8-86.5-76.5-74.3 (Ar) , 40.6 ($CO\underline{C}H_2$) , 30.8 ($Pr\underline{C}H_2$) , 23.9 ($Et\underline{C}H_2$) , 22.0 ($CH_2\underline{C}H_2$) , 13.9 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 543 (M^+, 14) , 472 (M^+- Pe, 17) , 254 (I_2,100).

Síntesis de 3-acilpirroles. Método general (95 a-f) (XXXIX)

En un frasco de 300 ml para reacciones a presión, se colocan 20 g de acetato de sodio trihidratado (147 mmoles), 1.5 g de paladio sobre carbón activado (10%) y 160 ml de etanol. Sobre esta suspensión se agregan 8 mmoles de 3-acil-2,4,5-triiodopirrol, y se hidrogena durante 2 horas a 50 psi. Luego se filtra, y el filtrado se evapora a seco. El residuo se particiona en agua (50 ml) y cloroformo (50 ml). Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 3-acilpirrol crudo, que se puede purificar por recristalización de benceno-hexano.

3-formilpirrol (95a): rend. 69%; p.f. 57-59 °C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 9.75 (CHO, s, 1 H) , 9.40 (NH, s(a), 1 H) , 7.40,6.80 y 6.65 (Ar, 3 m, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 186.3 (CO) , 128.5-125.8-120.8-106.5 (Ar) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 96 (M^++1, 15) , 95 (M^+, 100) , 94 (M^+-1, 99) , 66 (C_4H_4N, 88).

3-acetilpirrol (95b): rend. 74%; p.f. 110-112°C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 9.45 (CHO, s(a), 1 H) , 7.38,6.73 y 6.60 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.40 (CH_3, s, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 194.9 (CO) , 125.4-124.3-119.8-108.1 (Ar) , 26.8 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 110 (M^++1, 17) , 109 (M^+, 99) , 94 (M^+- CH_3, 100) , 66 (C_4H_4N, 80).

3-propionilpirrol (95c): rend. 73%; p.f. 109-111°C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 9.15 (NH, s(a), 1 H) , 7.40,6.75 y 6.63 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.80 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H), 1.20 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 198.1 (CO) , 125.0-123.5-119.7-108.1 (Ar) , 32.4 (CH_2) , 8.8 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 124 (M^++1, 21) , 123 (M^+, 99) , 94 (M^+- Et, 100) , 66 (C_4H_4N, 81).

3-butiroílpirrol (95d): rend. 75%; p.f. (aceite) ; RMN de ^1H: δ(ppm)= 9.55 (NH,s(a), 1 H) , 7.43,6.75 y 6.65 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.75 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2H), 1.75 ($\underline{C}H_2CH_3$, m, 2 H) , 1.05 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 138 (M^++1, 8) , 137 (M^+, 85) , 109 (M^+- Et, 31) , 94 (M^+- Pr, 100) , 66 (C_4H_4N, 37) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 197.2 (CO) ,

124.8-123.7-119.4-107.6 (Ar) , 40.7 ($Ar\underline{C}H_2$) , 18.0 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.1 (CH_3).

3-pentanoílpirrol (95e): rend. 81%; p.f. 81-83 °C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 8.95 (NH, s(a), 1 H) , 7.40,6.75 y 6.65 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.75 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.85-1.50 ($(\underline{C}H_2)_2CH_3$, m, 4 H) , 0.95 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 197.9 (CO) , 125.1-123.9-119.7-108.8 (Ar) , 39.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 27.2 ($ArCH_2\underline{C}H_2$) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.5 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 152 (M^++1, 8) , 151 (M^+, 73) , 122 (M^+- Et, 11) , 109 (M^++1- Pr, 99), 94 (M^+- Bu, 100) , 66 (C_4H_4N, 45).

3-hexanoílpirrol (95f): rend. 78%; p.f. 47-49 °C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 9.15 (NH, s(a), 1 H) , 7.40,6.75 y 6.65 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.75 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.90-1.20 ($(\underline{C}H_2)_3CH_3$, m, 6 H) , 0.93 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: 198.1 (CO) , 125.2-123.9-119.7-108.1 (Ar) , 39.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 31.4 ($ArCH_2\underline{C}H_2$) , 24.6 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.6 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 166 (M^++1, 8) , 165 (M^+, 67) , 122 (M^+- Pr, 23) , 109 (M^+- Bu, 99) , 94 (M^+- Pe, 100) , 66 (C_4H_4N, 39).

Síntesis de 3-alquilpirroles. Método general (48 a-f) (XXXIX)

En un balón de 1 litro de dos bocas, se agita (magnéticamente) una solución de 43.7 g de hidróxido de potasio (780 mmoles) en 300 ml de etilenglicol, y se agregan, a temperatura ambiente, 185 mmoles de 3-acilpirrol y 35 ml de hidrato de hidrazina 80% (aprox. 875 mmoles). La mezcla se calienta lentamente hasta 200°C, en un período de tiempo mínimo de 1.5 horas, mientras se recoge el destilado. A este último, se agregan 100 ml de agua y se extrae con éter (4 x 80 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El líquido residual es el 3-alquilpirrol crudo, que se puede purificar por destilación a presión reducida.

3-metilpirrol (48a): rend.42 %; p.e.[1] 62-64°C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 7.90 (NH,s(a), 1 H) , 6.75,6.63 y 6.15 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.25 (CH_3, s, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 117.7-117.4-115.2-108.8 (Ar) , 11.1 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 81 (M^+, 10) , 31 (CH_5N, 100).

3-etilpirrol (48b): rend. 49%; p.e.[1] 65-66°C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 7.95 (NH, s(a), 1 H) , 6.85,6.70 y 6.30 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.75 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 1.45 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 95 (M^+, 18) , 80 (M^+- CH_3, 81) , 31 (CH_5N, 100).*

3-propilpirrol (48c): rend. 46%; p.e.[1] 75 -76 °C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 8.00 (NH, s(a), 1 H) , 6.73,6.60 y 6.13 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.58 ($Ar\underline{C}H_2$, t:J= 8 Hz, 2 H) ,

(1: 30 mm Hg)

1.65 ($C\underline{H}_2CH_3$, m, 2 H) , 1.05 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 124.6-118.3-115.7-108.8 (Ar) , 29.8 ($Ar\underline{C}H_2$) , 25.1 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.6 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 109 (M^+, 6) , 80 (M^+- Et, 54) , 31 (CH_5N, 100).

3-butilpirrol (48d): rend. 53%; p.e.[1] 98-100°C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 8.00 (NH, s(a), 1 H) , 6.70,6.58 y 6.08 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.50 ($ArC\underline{H}_2$, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.53 ($CH_3(C\underline{H}_2)_2$, m, 4 H) , 0.95 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 124.7-118.2-115.5-108.7 (Ar) , 34.1 ($Ar\underline{C}H_2$) , 27.3 ($\underline{C}H_2Et$) , 23.1 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.5 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 123 (M^+, 25 , 80 (M^+- Pr, 100).

3-pentilpirrol (48e): rend. 45%; p.e.[2] 79-80 °C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 7.95 (NH, s(a), 1 H) , 6.80,6.65 y 6.20 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.65 ($ArC\underline{H}_2$, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.60 ($CH_3(C\underline{H}_2)_3$, m, 6 H) , 1.10 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 123.9-117.2-114.5-107.8 (Ar) , 31.4 ($Ar\underline{C}H_2$) , 30.6 ($\underline{C}H_2Pr$) , 26.6 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.2 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.6 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 138 (M^++1, 0.9) , 137 (M^+, 0.2) , 80 (M^+- Bu, 28) , 67 (M^++1- Pe, 18) , 41 (C_2H_3N, 100).

3-hexilpirrol (48f): rend. 44%; p.e.[3] 54-56 °C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 7.95 (NH, s(a), 1 H) , 6.85,6.73 y 6.33 (Ar, 3 m, 3 H) , 2.78 ($ArC\underline{H}_2$, t:J= 8 Hz, 2 H) , 1.70 ($CH_3(C\underline{H}_2)_4$, m, 8 H) , 1.20 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 124.0-117.3-114.5-108.9 (Ar) , 31.5 ($Ar\underline{C}H_2$) , 31.0 ($\underline{C}H_2Bu$) , 28.9 ($\underline{C}H_2Pr$) , 26.6 ($\underline{C}H_2Et$) , 22.3 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.7 (CH_3) ; espectro de masa: m/e (fragmento, abundancia relativa)= 151 (M^+, 8) , 94 (M^+- Bu, 10) , 80 (M^+- Pe 100) , 41 (C_2H_3N, 12).

*: RMN de ^{13}C para 48b: δ(ppm)= 125.2-117.3-114.0-107.1 (Ar) , 19.5 (CH_2) , 14.8 (CH_3).

N-tosilpirrol (152b) (XL)

En un balón de 1 litro de dos bocas se colocan 10 g de pirrol (149 mmoles) y 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agrega, en pequeños trozos, 4.8 g de potasio (123 mmoles). La mezcla se refluja agitando (magnéticamente), hasta que todo el metal haya reaccionado. Se enfría a temperatura ambiente, y se agregan 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, y luego, lentamente y enfriando, una solución de 19.1 g de cloruro de tosilo (100 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita 18 horas a temperatura ambiente, se filtra, y se evapora el solvente del filtrado a baja temperatura ($<$40°C). El residuo es el N-tosilpi-

(1: 30 mm Hg; 2: 2.5 mm Hg; 3: 0.2 mm Hg)

rrol crudo, que se puede purificar recristalizando de metanol. Se obtuvieron 21 g (95%); p.f. 104-105°C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.65 y 7.20 (Ar-toluil-, 2 m, 4 H) , 7.10 y 6.20 (Ar-pirril-, 2 m, 4 H) , 2.35 (CH_3, s, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 129.7-126.5-120.4-117.4-113.3-107.7 (Ar) , 21.2 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{11}H_{11}NO_2S$: C=59.7 , H=5.0 , N=6.3 , O=14.5 , S=14.5 ; experimental: C=59.7 , H=5.2 , N=6.1

Síntesis de 3-acil-1-tosilpirroles. Método general (153b) (XL)

En un balón de 1 litro de dos bocas, se disuelven 136 mmoles del cloruro de ácido con el que se quiere acilar, en 270 ml de diclorometano anhidro. Se agregan 21.8 g de cloruro de aluminio (163 mmoles), y se agita (magnéticamente) hasta disolución total. Luego se agrega, gota a gota, una solución de 30 g de N-tosilpirrol (136 mmoles) en 55 ml de diclorometano anhidro. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se vuelca sobre 300 ml de agua helada. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 3-acil-1-tosilpirrol crudo, que se puede purificar por recristalización de etanol-agua.

3-acetil-1-tosilpirrol: rend. 89%; p.f. 87-88 °C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.75 y 7.25 (Ar-toluil-, 2 m, 4 H) , 7.65,7.05 y 6.58 (Ar-pirril-, 3 dd, 3 H) , 2.30 (CH_3CO y $\underline{CH}_3Ar$, s, 6 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 192.4 (CO) , 145.5-134.3-129.8-128.8-126.7-124.3-121.1-111.7 (Ar) , 21.0 ($\underline{CH}_3Ar$) , 26.7 ($\underline{CH}_3CO$). Análisis elemental: calculado para $C_{13}H_{13}NO_3S$: C=59.3 , H=5.0 , N=5.3 , O=18.2 , S=12.2 ; experimental: C=59.3 , H=5.0 , N=5.3.

3-propionil-1-tosilpirrol: rend. 77%; p.f. 67-68 °C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.65 y 7.15 (Ar-toluil-, 2 m, 4 H) , 7.60,6.98 y 6.50 (Ar-pirril-, 3 dd, 3 H) , 2.60 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 2.30 ($\underline{CH}_3Ar$, s, 3 H) , 1.05 ($\underline{CH}_3CH_2$, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 194.9 (CO) , 145.2-134.2-129.5-128.1-126.4-123.8-121.2-112.0 (Ar) , 20.6 ($\underline{CH}_3Ar$) , 31.9 (CH_2) , 7.3 ($\underline{CH}_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_{14}H_{15}NO_3S$: C=60.6 , H=5.4 , N=5.1 , O=17.3 , S=11.6 ; experimental: C=60.5 , H=5.4 , N=4.9 .

3-butiroil-1-tosilpirrol: rend. 85%; p.f. 75-77 °C; RMN de ^{1}H: δ(ppm)= 7.65 y 7.15 (Artoluil-, 2 m, 4 H) , 7.60,6.98 y 6.50 (Ar-pirril-, 3 dd, 3 H) , 2.55 (CH_2CO, t:J= 8 Hz, 2 H) , 2.25 ($\underline{CH}_3Ar$, s, 3 H) , 1.55 ($CH_3\underline{CH}_2$, m, 2 H) , 0.80 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 195.1 (CO) , 145.7-134.9-130.0-128.9-126.9-123.8-121.2-112.0 (Ar) , 21.3 ($\underline{CH}_3Ar$) , 41.3 ($\underline{CH}_2CO$) , 17.4 ($\underline{CH}_2$-

CH_3) , 13.5 ($\underline{C}H_3CH_2$). Análisis elemental: calculado para $C_{15}H_{17}NO_3S$: C= 61.8, H= 5.9 , N= 4.8 , O= 16.5 , S= 11.0 ; experimental: C= 62.0 , H= 6.0 , N= 4.7 .

3-pentanoíl-1-tosilpirrol: rend. 95%; p.f. 63-65 °C; RMN de ^1H: δ(ppm)= 7.70 y 7.20 (Ar-toluil-, 2 m, 4 H) , 7.65,7.05 y 6.55 (Ar-pirril-, 3 dd, 3 H) , 2.60 ($\underline{C}H_2CO$, t:J= 8 Hz, 2 H) , 2.30 ($\underline{C}H_3Ar$, s, 3 H) , 1.70-1.20 ($CH_3(\underline{C}H_2)_2$, m, 4 H) , 0.90 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H). Análisis elemental: calculado para $C_{16}H_{19}NO_3S$: C= 62.9, H= 6.3 , N= 4.6 , O= 15.7 , S= 10.5 ; experimental: C= 62.7 , H= 6.1 , N= 4.8 ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 195.1 (CO) , 145.3-134.5-129.7-128.6-126.6-123.6-121.0-111.7 (Ar) , 20.8 ($\underline{C}H_3Ar$) , 38.7 ($\underline{C}H_2CO$) , 25.8 ($\underline{C}H_2Et$) , 21.7 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.3 (CH_3).

3-hexanoíl-1-tosilpirrol: rend. 82%; p.f. 53-55 °C; RMN de ^1H: δ (ppm)= 7.75 y 7.25 (Ar-toluil-, 2 m, 2 H) , 7.68,7.05 y 6.60 (Ar-pirril-, 3 dd, 3 H) , 2.65 ($\underline{C}H_2CO$, t:J= 8 Hz, 2 H) , 2.35 ($\underline{C}H_3Ar$, s, 3 H) , 1.85-1.15 ($CH_3(\underline{C}H_2)_3$, m, 6 H), 0.85 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 195.1 (CO) , 145.3-134.4-129.7-128.4-126.6-123.6-120.9-111.6 (Ar) , 20.9 ($\underline{C}H_3Ar$) , 38.9 ($\underline{C}H_2CO$) , 30.7 ($\underline{C}H_2Pr$) , 23.4 ($\underline{C}H_2Et$) , 21.8 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 13.2 (CH_3). Análisis elemental: calculado para $C_{17}H_{21}NO_3S$: C= 63.9 , H= 6.6 , N= 4.4 , O= 15.0 , S= 10.1 ; experimental: C= 64.0 , H= 6.6 , N= 4.5 .

Síntesis de 3-acilpirroles. Método general (95 b-f) (XL)

En un balón de 1 litro de una boca, se disuelven 100 mmoles de 3-acil-1-tosilpirrol en 400 ml de dioxano. Se agregan 400 ml de hidróxido de sodio 5N (2 moles), y la mezcla se agita (magnéticamente) durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregan 400 ml de agua y se extrae con cloroformo (4 x 150 ml). Los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 3-acilpirrol crudo, que se puede purificar por recristalización de benceno-hexano.

Los productos obtenidos por este método, resultaron idénticos a los que se obtuvieron por hidrogenólisis de 3-acil——2,4,5-triiodopirroles (ver esquema XXXIX) (comprobado por p.f. mezcla y RMN de ^1H y ^{13}C).

2-etoxicarbonilpirrol (112b) (XLI)

En un balón de 1 litro de una boca (provisto de un tubo desecador con cloruro de calcio anhidro), se disuelven 75 g de 2-tricloroacetilpirrol (353 mmoles) en 300 ml de etanol anhidro. La solución se agita (magnéticamente), y se

agregan, en pequeños trozos, 2 g de sodio (87 mmoles). La mezcla se agita hasta que el sodio haya reaccionado, y luego 30 minutos más. Se evapora el solvente, y el residuo se particiona entre 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (2 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 2-etoxicarbonilpirrol crudo, que se puede purificar por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 42 g (86%) ; p.e. 65°C (0.11 mm Hg)(lit.[146] 125-128°C (25 mm Hg)) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 161.5 (CO) , 123.0-122.5-115.0-109.8 (Ar) , 60.0 (CH_2) , 14.0 (CH_3).

Síntesis de 4-acil-2-etoxicarbonilpirroles (142 a-c) (XLI)

En un balón de dos bocas de 1 litro (provisto de un tubo desecador con cloruro de calcio anhidro), se disuelven con agitación (magnética) 34.3 g de cloruro de aluminio (257 mmoles) en 200 ml de nitrometano. Luego se agregan 14.9 g de 2-etoxicarbonilpirrol (107 mmoles) disueltos en 200 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución final se enfría a -20°C, y se agregan 130 mmoles del agente acilante, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro. Se deja 18 horas a -20°C (sin agitación). Luego se agregan 100 g de hielo, y se agita a temperatura ambiente hasta que éste se haya derretido, se agregan 100 ml de agua y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 4-acil-2-etoxicarbonilpirrol crudo, que se purifica por recristalización de hexano o de benceno-hexano.

4-formil-2-etoxicarbonilpirrol (142a): rend. 80%; p.f. 97-99°C; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 9.85 (CHO, s, 1 H) , 7.55 y 7.30 (Ar, 2 dd, 2 H) , 4.35 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 1.40 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 185.9 (CHO) , 161.0 (CO) , 129.2-127.0-124.9-114.0 (Ar) , 60.9 (CH_2) , 14.0 (CH_3).

4-acetil-2-etoxicarbonilpirrol (142b): rend. 82%; p.f. 216°C(d); RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.60 y 7.35 (Ar, 2 dd, 2 H) , 4.35 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 2.55 (CH_3CO, s, 3 H) , 1.40 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 193.5 ($COCH_3$) , 161.2 (CO_2Et) , 127.2-126.7-123.6-114.8 (Ar) , 60.6 (CH_2) , 27.7 (CH_3CO) , 14.8 (CH_3CH_2).

4-propionil-2-etoxicarbonilpirrol (142c): rend. 87 %; p.f. 213°C(d) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 7.53 y 7.27 (Ar, 2 dd, 2 H) , 4.33 (CH_2CH_3, c:J= 8 Hz, 2 H) , 2.80

(CH_2CO, c:J= 8 Hz, 2H) , 1.38 ($\underline{CH}_3CH_2$, t:J= 8 Hz, 3 H) , 1.20 ($\underline{CH}_3CH_2CO$, t:J= 8 Hz, 3 H) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 196.7 ($\underline{CO}Et$) , 161.0 ($\underline{CO}_2Et$) , 127.3-126.3-123.8-114.6 (Ar) , 60.7 (CH_2O) , 32.5 ($CO\underline{CH}_2$) , 14.0 ($\underline{CH}_3CH_2O$) , 8.15 ($\underline{CH}_3CH_2$-CO).

Síntesis de 4-metil-2-etoxicarbonilpirrol (143) (XLI)

En un frasco de 300 ml para reacciones a presión, se disuelven 65 mmoles* de 4-formil-2-etoxicarbonilpirrol en 160 ml de etanol. Sobre esta solución se suspenden 2 g de paladio sobre carbón activado (10 %), y se hidrogena durante 16 horas a 50 psi. Efectuada esta operación, se filtra y el filtrado se evapora a seco. El residuo es el 4-metil-2etoxicarbonilpirrol, que se puede recristalizar de etanol-agua. Se obtuvo un rendimiento del 90 %; p.f. 37-8 ºC; RMN de ^1H: δ(ppm)= 6.70 (Ar, s(m), 2 H) , 4.30 (CH_2, c:J= 8 Hz, 2 H) , 2.10 ($\underline{CH}_3Ar$, s, 3 H) , 1.35 (CH_3, t:J= 8 Hz, 3 H) , 9.50 (NH, s(a), 1 H) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 161.9 (CO) , 122.4-122.0-120.6-116.2 (Ar) , 60.2 (CH_2) , 11.6 ($\underline{C}H_3Ar$) , 14.4 ($\underline{C}H_3CH_2$).

Síntesis de 3-metilpirrol (48a) (XLI)

En un balón de 1 litro de una boca se disuelven 76 g de hidróxido de potasio (1.36 moles) en 580 ml de etilenglicol. Sobre esta solución se agregan 38.3 g (250 mmmoles) de 4-metil-2-etoxicarbonilpirrol. La mezcla obtenida se calienta lentamente (en un período no menor de una hora), hasta 200 ºC, mientras se recoge el destilado. Se deja llegar a temperatura ambiente y se agregan 500 ml de agua. Se vuelve a destilar hasta 200 ºC. Los destilados se particionan juntos entre 200 ml de agua y 200 ml de cloroformo. Se decanta la fase orgánica, la acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y evapora el solvente. El residuo líquido es el 3-metilpirrol crudo, que se puede purificar destilándolo a presión reducida.

El producto obtenido por este método resultó idéntico (p.e., RMN de ^1H y de ^{13}C) al que proviene de la reducción del 3-formilpirrol. Se obtuvo un rendimiento de 73 %.

*: 10.9 g.

Síntesis de dioximas de 2-alquilsuccinaldehído.Método general (54 a-f) (XVIII)

En un balón de 200 ml de tres bocas se agita (magnéticamente) una solución de 10 mmoles de 3-alquilpirrol en 100 ml de etanol. Se agregan 16.8 g de bicarbonato de sodio (200 mmoles) y 20.8 g de clorhidrato de hidroxilamina (300 mmoles). Se coloca un refrigerante para reflujo, y en el extremo libre del mismo una trampa que impida el ingreso de aire aunque sí la libre expansión de vapores, mientras que en la boca lateral del balón, se coloca una válvula que permita purgar el equipo. La mezcla se agita durante 20-30 minutos, y se purga varias veces a temperatura ambiente. Posteriormente se comienza a calentar (siempre con agitación eficiente) hasta que refluje el etanol (en este momento es necesario purgar el equipo varias veces). La suspensión se refluja durante 168 horas, procurando que la agitación sea eficiente, y sin interrumpir el proceso para evitar incrustaciones.

Se enfría, se filtra y se lava sobre el filtro con etanol a ebullición (3 x 20 ml). El filtrado y los lavados se evaporan juntos. El residuo obtenido se particiona entre 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (5 x 20 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es la dioxima cruda del 2-alquilsuccinaldehído correspondiente, que se puede utilizar como tal en el paso de síntesis que sigue.

La purificación de estas sustancias por cromatografía en silicagel (solvente: cloroformo-metanol 95-5), no permitió obtener productos cristalinos. Los rendimientos sobre productos crudos fueron: 54a= 44% , 54b= 43% , 54c= 47% , 54d= 62% , 54e= 62% , 54f= 54%. Como en el caso de las dioximas 53, la zona de carbonos alifáticos del RMN de ^{13}C, resulta extremadamente compleja, pero invariablemente se observa para todos los productos de esta serie los picos de carbono de dioxima situados a 154.5 y 149.5 ppm, con mínimas variaciones.

Síntesis de bis-(benciloxicarbonil)-β-alquilputrescinas. Método general(154 a-f)

Estos derivados se obtuvieron en forma absolutamente similar que en el caso de los α-alquilderivados (60).

Bis-(benciloxicarbonil)-β-metilputrescina (154a): rend. 21%; p.f. 91-93 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{21}H_{26}N_2O_4$: C= 68.1 , H= 7.1 , N= 7.6 , O= 17.2 ; experimental: C= 67.9 , H= 7.3 , N= 7.4 .

Bis-(benciloxicarbonil)-β-etilputrescina (154b): rend. 30%; p.f. 75-77 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4$: C= 68.7 , H= 7.3 , N= 7.3 , O= 16.7 ; experimental: C= 68.8 , H= 7.2 , N= 7.1 .

Bis-(benciloxicarbonil)-β-propilputrescina (154c): rend. 14%; p.f. 69-71 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_4$: C= 69.3 , H= 7.6 , N= 7.0 , O= 16.1 ; experimental: C= 69.4 , H= 7.4 , N= 7.1 .

Bis-(benciloxicarbonil)-β-butilputrescina (154d): rend. 21%; p.f. 84-86 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{24}H_{32}N_2O_4$: C= 69.9 , H= 7.8 , N= 6.8 , O= 15.5 ; experimental: C= 70.1 , H= 7.6 , N= 7.0 .

Bis-(benciloxicarbonil)-β-pentilputrescina (154e): rend. 18%; p.f. 82-84 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{25}H_{34}N_2O_4$: C= 70.4 , H= 8.0 , N= 6.6 , O= 15.0 ; experimental: C= 70.3 , H= 8.1 , N= 6.5 .

Bis-(benciloxicarbonil)-β-hexilputrescina (154f): rend. 16%; p.f. 65-67 °C. Análisis elemental: calculado para $C_{26}H_{36}N_2O_4$: C= 70.9 , H= 8.2 , N= 6.4 , O= 14.5 ; experimental: C= 71.0 , H= 8.0 , N= 6.4 .

Síntesis de 2-alquil-1,4-diaminobutano. Método general (6 a-i) (XVIII)

Se procede como en el caso de la hidrogenólisis de las bis-(benciloxicarbonil)-N-alquilputrescinas. Los productos obtenidos, excepto el metil derivado, resultaron ser sustancias sumamente higroscópicas, y muy difíciles de cristalizar.

Diclorhidrato de 2-metil-1,4-diaminobutano (6a): rend. 74%; p.f. 173-4 °C; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 45.5 ($CH_2\underline{C}H_2NH_2$) , 38.1 ($CH_3CH\underline{C}H_2NH_2$) , 31.8 (CH) , 29.7 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 16.6 ($CH_3$).

Diclorhidrato de 2-etil-1,4-diaminobutano (6b): rend. 70%; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 42.7 ($CH_2\underline{C}H_2NH_2$) , 38.0 ($EtCH\underline{C}H_2NH_2$) , 35.5 (CH) , 28.6 y 23.1 ($\underline{C}H_2CH_2$-NH_2 y $CH_3\underline{C}H_2$) , 10.0 (CH_3).

Diclorhidrato de 2-propil-1,4-diaminobutano (6c): rend. 65%; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 43.0 ($CH_2\underline{C}H_2NH_2$) , 37.8 ($PrCH\underline{C}H_2NH_2$) , 34.0 (CH) , 32.5 y 29.0 ($\underline{C}H_2CH_2$-NH_2 y $Et\underline{C}H_2$) , 19.0 ($\underline{C}H_2CH_3$) , 14.1 (CH_3).

Diclorhidrato de 2-butil-1,4-diaminobutano (6d): rend. 66%; RMN de ^{13}C: δ(ppm) (D_2O)= 43.2 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2NH_2$) , 38.0 ($BuCH\underline{CH_2}NH_2$) , 34.3 (CH) , 30.1 y 29.1 ($\underline{CH_2}CH_2$-NH_2 y $Pr\underline{CH_2}$) , 27.9 ($Et\underline{CH_2}$) , 22.9 ($\underline{CH_2}CH_3$) , 14.1 (CH_3).
Diclorhidrato de 2-pentil-1,4-diaminobutano (6e): rend. 76%; RMN de ^{13}C: δ(ppm) (D_2O)= 43.2 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2NH_2$) , 38.0 ($PeCH\underline{CH_2}NH_2$) , 34.4 (CH) , 31.9 y 30.4 ($\underline{CH_2}CH_2$-NH_2 y $Bu\underline{CH_2}$) , 29.1 ($\underline{CH_2}Pr$) , 25.4 ($\underline{CH_2}Et$) , 22.7 ($\underline{CH_2}CH_3$) , 14.2 (CH_3).
Diclorhidrato de 2-hexil-1,4-diaminobutano (6f): rend. 63%; RMN de ^{13}C: δ(ppm) (D_2O)= 43.1 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2NH_2$) , 37.9 ($nC_6H_{13}CH\underline{CH_2}NH_2$) , 34.3 (CH) , 31.8 y 30.4 ($\underline{CH_2}$-CH_2NH_2 y $nC_5H_{11}\underline{CH_2}$) , 29.3 ($\underline{CH_2}Bu$) , 29.0 ($\underline{CH_2}Pr$) , 25.7 ($\underline{CH_2}Et$) , 22.8 ($\underline{CH_2}CH_3$), 14.3 ($CH_3$).

2,3-dimetilpirrol (49) (XLIII)

En un balón de 200 ml de una boca se disuelven 6.9 g de 3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (45 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agregan 3.4 g de hidruro de aluminio y litio (90 mmoles) y se refluja durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y, en frío, se agregan sucesivamente: 3.5 ml de agua, 3.5 ml de hidróxido de sodio 15% (13 mmoles) y 10.5 ml de agua. Se filtra y se toma la fase orgánica del filtrado, que se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo líquido es el 2,3-dimetilpirrol crudo, que se puede purificar por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 2.22 g (52%), p.e. 128°C (570 mm Hg)(lit.[71] 97°C (65 mm Hg)); RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 123.4-114.7-113.9-109.8 (Ar), 10.6 y 10.3 (CH_3).

3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (155) (XLIII)

En un balón de 100 ml de dos bocas se colocan 25 g de acetato de vinilo (290 mmoles), se agita (magnéticamente) mientras se enfría exteriormente con un baño de agua-hielo. Se agregan 14.5 ml de bromo (283 mmoles), de manera tal que la temperatura de la mezcla oscile entre 20 y 30°C. Al finalizar el agregado, se pasa la solución obtenida a un balón de 500 ml de tres bocas (provisto de baño refrigerante exterior, agitador mecánico y ampolla de 300 ml), y se mezcla con 37 g de acetoacetato de etilo (285 mmoles). Mientras se agita vigorosamente, se agregan 265 ml de amoníaco 10% (aprox. 1.6 moles) de una sola vez. Al cabo de un breve lapso, se produce una reacción muy exotérmica, que eleva la temperatura de la mezcla hasta 70°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se comienza a separar un aceite que luego cristaliza. Se decanta y se filtra, para recristalizarlo luego de éter de petróleo (60-80°C). Se obtuvieron 19.3 g

(45%) ; p.f. 75-76°C (lit.[153] 78°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 166.0 (CO) ,135.3 - 115.8-111.3-110.1 (Ar) , 59.2(CH_2) , 14.2 y 12.9 (CH_3).

2,4-dietoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol (146) (XLIII)

En un balón de 100 ml de una boca se agita (magnéticamente) una solución de 13 g de acetoacetato de etilo (100 mmoles) en 30 ml de ácido acético glacial. Lentamente se agrega una solución de 7.2 g de nitrito de sodio (104 mmoles) en 25 ml de agua, procurando que la temperatura nunca exceda los 5°C (baño externo de hielo-sal). La mezcla se deja 16 horas a 4°C.

En un balón de 500 ml de tres bocas, provisto de agitador mecánico, se disuelven 13 g de acetoacetato de etilo (100 mmoles) en 70 ml de ácido acético glacial, y se agregan, simultáneamente, la solución de isonitroso derivado preparada anteriormente y una mezcla de 18.5 g de zinc (283 mmoles) y 18.5 g de acetato de sodio anhidro (280 mmoles). Luego se calienta a 75°C durante 1.5 horas. Posteriormente se vuelca la mezcla sobre 500 ml de agua-hielo, se filtra y se recristaliza de etanol. Se obtuvieron 17 g (71%) ; p.f. 136-137°C (lit.[152] 137°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 165.3 y 162.1 (CO) , 139.5-130.7-117.7-113.0 (Ar) , 60.1 y 59.1 (CH_2) , 14.1 ($CH_2\underline{CH_3}$) , 13.7 y 11.7 ($\underline{CH_3}Ar$ y $\underline{CH_3}CH_2$) ; RMN de ^{1}H: δ (ppm)= 4.28 (CH_2, c:J= 8 Hz, 4 H) , 2.56 y 2.48 (CH_3Ar, 2 s, 6 H) , 1.30 ($\underline{CH_3}CH_2$, t:J= 8 Hz, 6 H).

2,4-dimetilpirrol (50) (XLIII)

En un recipiente de acero inoxidable para reacciones a presión, se colocan 9.5 g de 2,4-dietoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol (40 mmoles), 14.5 g de hidróxido de potasio molido y 7 ml de agua. El recipiente se cierra y se calienta 7 horas a 160 °C. Se enfría, se filtra la mezcla obtenida y se toma el filtrado con 100 ml de agua y 100 ml de éter. Se decanta la fase acuosa, que se vuelve a extraer con éter (3 x 30 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo líquido es el 2,4-dimetilpirrol crudo, que se puede purificar por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 1.6 g (42%) ; p.e. 116°C (160 mm Hg)(lit.[151] 70-71°C (35mm Hg)) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 127.9-118.9-114.4-107.9 (Ar) , 13.0 y 12.1(CH_3).

3,5-dimetil-2-etoxicarbonil-4-terbutoxicarbonilpirrol (156) (XLIII)

Esta sustancia se sintetizó por un método absolutamente similar al utilizado para la síntesis del pirrol 146, con la diferencia de la utilización de

15.8 g de acetoacetato de terbutilo (100 mmoles) en 70 ml de ácido acético glacial, en vez de 13 g de acetoacetato de etilo (en la etapa de condensación). Se purifica por recristalización de etanol-agua, obteniendo 17.2 g (64%); p.f. 124-6 °C ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 164.7 y 162.0 (CO) , 146.2-138.8-130.7-117.5 (Ar) , 79.7 ($\underline{C}(CH_3)_3$) , 60.1 (CH_2) , 28.3 ($C(\underline{CH}_3)_3$) , 14.1 ($CH_2\underline{CH}_3$) , 14.0 y 11.9 ($\underline{CH}_3Ar$).

Acido 3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrol-4-carboxílico (157) (XLIII)

En un balón de 200 ml de una boca, se disuelven 10 g de 3,5-dimetil-2-etoxicarbonil-4-terbutoxicarbonilpirrol (37 mmoles) en 50 ml de ácido acético glacial y 50 ml de ácido bromhídrico 30% en ácido acético glacial (780 mmoles). La solución se agita (magnéticamente) 4 horas a temperatura ambiente. Luego se vuelca sobre 300 ml de agua helada, se agita y se deja 16 horas sin agitación a 4 °C. Se filtra y se recristaliza de acetona. Se obtuvieron 5.8 g (74%) ; p.f. 250-254 °C (lit.[93] 272°C (d)) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_5-C_5H_5N)= 168.2 y 161.8 (CO), 140.0-131.5-119.0-114.7 (Ar) , 59.8 (CH_2) , 14.5,14.1 y 12.7 (CH_3).

3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrol (158) (XLIII)

En un balón de 200 ml de una boca se colocan 30 g de ácido 3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrol-4-carboxílico (142 mmoles) y 18 g de monoetanolamina (295 mmoles), se coloca un refrigerante para reflujo, y se calienta flameando el balón progresivamente hasta transformación total en líquido. A partir de ese momento se refluja durante una hora. Se vuelca en 1 litro de agua helada. Se filtra y se recristaliza de etanol, obteniendo 20 g (84%) ; p.f. 124-126°C (lit.[93] 124.5-125°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 162.0 (CO) , 132.7-128.7-117.5-111.0 (Ar) , 59.5 (CH_2) , 14.3 y 12.8 (CH_3).

3,5-dimetil-2-etoxicarbonil-4-formilpirrol (159) (XLIII)

En un balón de 200 ml de tres bocas (provisto de refrigerante para reflujo y ampolla de 50 ml) se disuelven 7.3 g de N,N-dimetilformamida (100 mmoles) en 20 ml de benceno. La solución se agita (magnéticamente) sumergiendo el balón en un baño de agua y hielo, y lentamente, se agregan 15.4 g de oxicloruro de fósforo en 30 ml de benceno (100 mmoles). Se retira el baño refrigerante y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Se repone el baño frío, y se agrega, gota a gota, una solución de 13.4 g de 3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrol (80 mmoles) en 30 ml de benceno. Luego del agregado se calienta 2 horas a 60°C, se

enfría a temperatura ambiente y se vuelca sobre 200 ml de agua helada. Se decanta la fase acuosa, que se extrae con benceno (3 x 50 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 3,5-dimetil-2-etoxicarbonil-4-formilpirrol crudo, que se puede purificar por recristalización de etanol-agua (1:1). Se obtuvieron 14 g (90%) ; p.f. 144-146°C (lit.[164] 145-145.5°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 186.0 (CHO) , 162.0 (CO) , 141.2-130.0-121.2-118.5 (Ar) , 60.3 (CH_2) , 14.0,11.9 y 10.2 (CH_3).

2-etoxicarbonil-3,4,5-trimetilpirrol (160) (XLIII)

En un frasco de 300 ml para reacciones a presión se disuelven 4 g de 3,5-dimetil-2-etoxicarbonil-4-formilpirrol (20 mmoles) en 100 ml de etanol, y luego se agregan 2 g de paladio sobre carbón activado (10%). La suspensión se hidrogena durante 16 horas a 50 psi. Se filtra y se evapora el solvente. El residuo es el 2-etoxicarbonil-3,4,5-trimetilpirrol, que se puede recristalizar de metanol-agua. Se obtuvieron 3.3 g (91%) ; p.f. 126-128°C (lit.[164] 128°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 161.6 (CO) , 129.4-126.6-116.2-115.9 (Ar) , 58.9 (CH_2) , 13.9,10.6, 10.0 y 8.0 (CH_3).

2,5-dietoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol (162) (XLIII)

En un balón de 500 ml de dos bocas (provisto de una ampolla de 100 ml con sifón compensador) se suspenden 20 g de 2-etoxicarbonil-3,4,5-trimetilpirrol (110 mmoles) en 150 ml de éter anhidro. La suspensión se agita (magnéticamente), y se enfría a -15/-20°C, con un baño refrigerante de acetona-hielo seco. En un período de tiempo no menor de 2.5 horas, se agregan 47 g de cloruro de sulfurilo (348 mmoles), siempre trabajando a baja temperatura. A medida que la reacción transcurre, la suspensión se transforma en una solución. Luego se deja 16 horas a 0°C. La solución se mantiene a menos de 20°C mientras se agregan 100 ml de agua helada. Se decanta la fase acuosa, y la fase orgánica se enfría con un baño de agua-hielo, y mientras se agita (magnéticamente) se agregan lentamente, 40 ml de etanol. Se evapora el solvente y el residuo se disuelve en 200 ml de éter. Esta solución se lava sucesivamente con 100 ml de hidróxido de sodio 10%, 100 ml de sulfito de sodio 30% y 100 ml de agua, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora hasta 1/3 de su volumen original. Por enfriamiento rápido se obtiene el 2,5-dietoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol, que se filtra para dar 16.2 g (62%)(de las aguas madres se puede obtener otra cosecha,

con la que se totalizó un 76% de rendimiento) ; p.f. 68-69°C (lit.[155] 67-68°C) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 160.6 (CO) , 126.5 y 121.3 (Ar) , 60.1 (CH_2) , 14.0 y 9.6 (CH_3).

Acido 3,4-dimetilpirrol-2,5-dicarboxílico (163) (XLIII)

En un balón de 200 ml de una boca se suspenden 15 g de 2,5-dietoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol (63 mmoles) en 100 ml de hidróxido de sodio 10% (250 mmoles), y se refluja durante 1 hora. La solución obtenida se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se coloca en un balón de 200 ml de una boca y se agita (magnéticamente), mientras se enfría exteriormente con un baño de agua-hielo. La solución se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra y el precipitado se seca. El ácido obtenido (8.1 g) no se purificó; RMN de ^{13}C: δ(ppm)(d_6-DMSO)= 162.5 (CO) , 126.1 y 122.5 (Ar) , 10.2 (CH_3).

3,4-dimetilpirrol (52) (XLIII)

El ácido obtenido en el paso anterior (8.1 g sin purificar) se suspende en 10 ml de 2-aminoetanol, en un balón de 50 ml de una boca. Se refluja durante una hora y se neutraliza en frío con ácido acético. Se extrae con éter (5 x 40 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con 50 ml de sulfato de cobre 5% y 50 ml de bicarbonato de sodio 5%. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo líquido es el 3,4-dimetilpirrol, que se puede purificar por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 2.7 g (45% desde 2,5-dietoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol) ; p.e. 78-79°C (20 mm Hg) (lit.[155] 65-66°C(14 mm Hg)) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)= 117.3 y 115.2 (Ar) , 9.4 (CH_3).

2,5-dimetilpirrol (51) (XLIV)

En un balón de 200 ml de una boca se colocan 20 g de 2,5-hexadiona (175 mmoles) y 40 g de carbonato de amonio monohidratado (351 mmoles). Se calienta 1.5 horas a 100°C, y luego se refluja a 115°C, durante 30 minutos más. La mezcla se enfría y luego se particiona entre 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Se decanta la fase orgánica, y la acuosa se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). La fase orgánica y los extractos se secan juntos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El residuo líquido es el 2,5-dimetilpirrol, que se purifica por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 13 g (78%) ; p.e. 83-86°C (30 mm Hg)(lit.[156] 78-80°C(25 mm Hg)) ; RMN de ^{13}C: δ(ppm)=

125.7 y 105.4 (Ar) , 12.3 (CH_3).

Dioxima de la hexadiona (57) (XLIV)

En un balón de 500 ml de una boca se disuelven 50 g de clorhidrato de hidroxilamina (719 mmoles) en 100 ml de agua. Lentamente, y mientras se agita (magnéticamente) en frío, se agregan 150 ml de una solución de hidróxido de sodio 20% (750 mmoles), y luego, operando en forma similar, 40 g de 2,5-hexadiona (351 mmoles). Posteriormente, se agita 16 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se recristaliza de etanol, obteniendo 42.1 g (83%) ; p.f. 136-138 ºC (lit.[165] 137 ºC) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm)= 155.5 y 155.0 (CH=NOH) , 32.5 y 31.5 (CH_2) , 13.4 (CH_3).

(También es posible obtener la dioxima de la hexadiona a partir del 2,5-dimetilpirrol (51), con un rendimiento del 70%, siguiendo la técnica de las dioximas de apertura de los 2-alquilpirroles).

Dioximas de 1,2 (55) y 1,3-dimetilsuccinaldehído (56) (XVIII)

Se utilizó el mismo procedimiento que el descripto para la síntesis de las dioximas de 1-alquilsuccinaldehído, a partir de 100 mmoles de 2,3-dimetil (49) y 2,4-dimetilpirrol (50), respectivamente. Los productos obtenidos (rendimientos: 39 y 41%), se utilizaron sin purificar en el siguiente paso de síntesis.

Síntesis de bis-(benciloxicarbonil)-di-(C)-metilputrescinas. Método general (XLV)

Estos derivados se obtuvieron en forma absolutamente similar que en el caso de los α-alquilderivados (60). Los productos obtenidos son mezclas de diasteroisómeros, que no fueron resueltos.

Bis-(benciloxicarbonil)-1,2-dimetil-1,4-diaminobutano (165): rend. 18% ; p.f. 94-7 ºC. Análisis elemental: calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4$: C=68.7 , H= 7.3, N= 7.3, O=16.7 ; experimental: C=68.9 , H=7.4 , N=7.3 .

Bis-(benciloxicarbonil)-1,3-dimetil-1,4-diaminobutano (166): rend. 20% ; p.f. 164-176 ºC. Análisis elemental: calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4$: C=68.7 , H=7.3 , N=7.3 , O=16.7 ; experimental: C=68.8 , H=7.3 , N=7.1.

Bis-(benciloxicarbonil)-1,4-dimetil-1,4-diaminobutano (167): rend. 23% ; p.f. 185 ºC. Análisis elemental: calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4$: C=68.7 , H=7.3 , N=7.3 O=16.7 ; experimental: C=68.7 , H=7.2 , N=7.3.

Síntesis de di-(C)-metilputrescinas. Método general (XLV)

Se procede como en el caso de la hidrogenólisis de las bis-(benciloxicarbonil-N-alquilputrescinas, pero partiendo de los carbamatos 165, 166 y 167. Las diaminas obtenidas son mezclas de diasteroisómeros que no fueron resueltas.

Diclorhidrato de 1,2-dimetil-1,4-diaminobutano (7): rend. 79% ; aceite ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 57.7-51.8 ($CHNH_2$) , 38.3 (CH_2NH_2) , 34.5-33.8 ($\underline{C}HCHNH_2$) 30.9-29.7 ($\underline{C}H_2CH_2NH_2$) , 15.8-14.7-13.6-12.8 (CH_3).

Diclorhidrato de 1,3-dimetil-1,4-diaminobutano (8): rend. 77% ; aceite ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 46.5-46.4-46.0-45.4 ($CHNH_2$) , 39.5-38.9 (CH_2NH_2 y $CH_2\underline{C}HCH_2$) , 28.8 y 28.7 ($CH\underline{C}H_2CH$) , 19.4-18.0-17.1-16.3 (CH_3).

Diclorhidrato de 1,4-dimetil-1,4-diaminobutano (9): rend. 77% ; p.f. 291-3 ºC ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 48.4 y 48.3 (CH) , 30.7 y 30.6 (CH_2) , 18.4 y 18.2 (CH_3).

Dioxima de la 3,4-dimetilmaleimida (168) (XLVI)

En un balón de 200 ml de tres bocas se agita (magnéticamente) una solución de 0.95 g de 3,4-dimetilpirrol (10 mmoles) en 100 ml de etanol. Se agregan 16.8 g de bicarbonato de sodio (200 mmoles) y 20.8 g de clorhidrato de hidroxilamina (300 mmoles), y se efectúa la reacción en las mismas condiciones que las utilizadas para las dioximas de 2-alquilsuccinaldehído.

Al particionar el residuo entre agua y cloroformo, aparece un sólido insoluble en ambos que se filtra y seca.

De la fase orgánica no se pudo obtener dioxima (se esperaría obtener la dioxima del 2,3-dimetilsuccinaldehído).

El precipitado obtenido es la dioxima de la 3,4-dimetilmaleimida: rendimiento= 500 mg (32%) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (DMSO-d_6)= 151.3 (C=N) , 131.2 (C=C) , 8.6 (CH_3) ; espectro de masa de alta resolución: m/e= 155.0723 (100%, M^+). Análisis elemental: calculado para $C_6H_9N_3O_2$: C=46.4 , H=5.8 , N=27.1 , O=20.7 ; experimental: C=46.5 , H=5.7 , N=27.0

Dioduro de N,N,N,N',N',N'-hexametil -1,4-diaminobutano (14) (XLVII)

En un balón de 100 ml de una boca (provisto de refrigerante para reflujo), se suspenden 360 mg de carbonato de potasio anhidro (2.6 mmoles) y 190 mg de dicloruro de tetrametilputrescina (0.9 mmoles) en 20 ml de metanol. Se agregan 320 mg de ioduro de metilo, y la solución se refluja suavemente durante 15 minutos. Se enfría, se agregan otros 320 mg de ioduro de metilo y se vuelve a

reflujar otros 15 minutos. Se enfría, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo sólido se recristaliza de metanol anhidro-éter anhidro. Se obtuvieron 360 mg (94%) ; p.f. >300ºC ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 66.5 (CH_2N, t:J= 2.5 Hz*) , 54.0 (CH_3N, t:J= 4 Hz*) , 20.5 ($\underline{C}H_2CH_2N$, t:J= 1.7 Hz*).

(La misma técnica puede utilizarse partiendo de 79.2 mg de putrescina 0.9 mmoles)).

Diclorhidrato de succinodiamidina (13) (XLVII)

En un frasco kitasato de 100 ml se disuelven 10 g de succinodinitrilo (125 mmoles) en 15 ml (11.8 g= 256 mmoles) de etanol anhidro. Mientras se enfría externamente con un baño de hielo-sal, se hace burbujear en la solución una corriente de cloruro de hidrógeno seco, hasta que la masa de reacción aumente su peso en 10 g (aproximadamente 4 horas). El frasco se tapa, y en la salida lateral se coloca una trampa de cloruro de calcio anhidro. Se deja dos días en reposo (agitando ocasionalmente). La masa cristalina que se ha formado, se disgrega con ayuda de 10 ml de etanol anhidro caliente. Se agregan (en frío y agitando) 20 ml de amoníaco 25%* (268 mmoles). Luego de dos ó tres horas de agitación la masa cristalina se ha disuelto totalmente y al mismo tiempo se ha formado un precipitado de cloruro de amonio. Se filtra y el filtrado se evapora hasta que queden unos 20 ml de solución. Por enfriamiento se obtienen 9 g (39%) ; p.f. 196 ºC (d) ; RMN de ^{13}C: δ (ppm) (D_2O)= 190.8 (CNH_2) , 30 (CH_2).

*: en etanol anhidro.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La síntesis de los análogos N-alquilados de la putrescina resultó ser de menor dificultad que la de los análogos C-alquilados.

En este trabajo queda demostrada la eficiencia del método de síntesis de N-monoalquilderivados a través de la condensación de N-alquil-N-bencilaminas con 4-bromobutironitrilo, que evita el problema de la polialquilación de la putrescina, pues brinda un método regioselectivo.

Tambien se puede concluir que la reacción de apertura del pirrol es útil para construir análogos C-alquilados de la putrescina. Los sintones que se utilizaron son los correspondientes C-alquilpirroles, que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina y bicarbonato de sodio en etanol, dieron las dioximas de alquilsuccinaldehído.

Los 2-alquilpirroles se obtuvieron sin inconvenientes a partir de pirrol, a través de una reacción de Vilsmeier-Haak con la correspondiente dimetilalquilamida, y una posterior reacción de Huan-Minlon.

Los 3-alquilpirroles se sintetizaron a partir de los 3-acilpirroles correspondientes. Para la obtención de estos últimos fueron utilizadas dos rutas de reacción:

- a partir del N-tosilpirrol, a través de una reacción de acilación de Friedel-Crafts, excepto en el caso del formil derivado porque se obtienen mezclas de productos acilados en posición 2 y 3,
- a partir del 2-tricloroacetilpirrol, acilando selectivamente en posición 4, sin restricciones para toda la serie de homólogos alquílicos.

La eliminación del grupo "meta dirigente" se llevó a cabo exitosamente: con una hidrólisis alcalina en el caso del grupo tosilo, y con una secuencia de hidrólisis alcalina, iodación e hidrogenólisis en el caso del grupo 2-tricloroacetilo.

La acilación del grupo 2-etoxicarbonilpirrol también resultó ser regioselectiva, pero de los 4-acil-2-tricloroacetilpirroles probados, solo se redujo al alquil derivado sin dar mezclas con hidroxialquilpirroles el 4-formil-2-etoxicarbonilpirrol. El 4-metil derivado se pudo hidrolizar y decarboxilar en un solo paso, ofreciendo un buen método para la síntesis de 3-metilpirrol. Sin embargo, esta ruta sintética es inconveniente para la obtención de homólogos superiores.

La reacción de apertura del anillo aromático se pudo llevar a cabo para los 2-alquil y los 3-alquilpirroles. Estos últimos con mayores dificultades debido a la menor velocidad de reacción.

El 2,5 , el 2,4 y el 2,3-dimetilpirrol también dieron las correspondientes dioximas de dialquilsuccinaldehído. En cambio el 3,4-dimetilpirrol se oxidó a mayor velocidad que su transformación en dioxima del 2,3-dimetilsuccinaldehído, a tal punto que solamente se pudo aislar la dioxima de la 3,4-dimetilmaleimida. Esta última proviene de la oxidación del 3,4-dimetilpirrol con el oxígeno activado al estado singlete que se genera en el medio reacción, y posterior derivatización de la 3,4-dimetilmaleimida intermediaria con hidroxilamina. De esta forma se comprueba una limitación del método de apertura de alquilpirroles a dioximas de dialquilsuccinaldehido, y su eventual transformación a C-dialquilputrescinas: no se puede utilizar para 3,4-dialquilpirroles, y su eventual transformación a 2,3-dialquilputrescinas.

Las dioximas de mono o dialquilsuccinaldehído se pudieron reducir con buenos rendimientos con sodio en etanol anhidro.

Por último, fue muy satisfactorio derivatizar las diaminas crudas, principalmente en el caso de las C-alquilputrescinas, con cloroformiato de bencilo. Este reactivo rindió los benciloxicarbonilderivados, que se pudieron cromatografiar en sílicagel en todos los casos y recristalizar en la mayoría de ellos. Se pudo eliminar el grupo benciloxicarbonilo con una hidrogenólisis en medio ácido, para dar los análogos alquilados de la putrescina con una pureza suficiente para ser utilizados en ensayos biológicos. Una ventaja adicional es que los biscarbamatos de alquilputrescina son mucho más estables que los correspondientes diclorhidratos, así como menos higroscópicos, por lo que pueden ser conservados como derivados por largos períodos de tiempo.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía general del capítulo I

- Bachrach U., "Function of Naturally Occurring Polyamines", Academic Press, New York (1973)
- Ganem B., Acc. Chem. Res., 15, 292 (1982)
- Cohen S. S., "Introduction to the Polyamines", Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey (1971)
- "Advances in Polyamine Research", Vol. 1 y 2, Campbell R. A., Morris D. A., Bartos D., Davies G. D., Bartos F. Editors, Raven Press, New York (1978)
- Idem, Vol. 3, Caldarera C. M., Zappia V., Bachrach U., (1981)
- Ibidem, Vol. 4, Bachrach U., Kaye A., Chayen R., (1983)

Bibliografía de los capítulos II, III y IV

(1) Nygaard L., Nielsen J. T., Kircheimer J., Maltesen G., Rastrup-Andersen J., Sverensen G. O., J. Mol. Structure, 3, 491 (1969)

(2) Schomaker V., Pauling L., J. Am. Chem. Soc., 61, 1769 (1939)

(3) Sutton L. E., "Tables of Interatomic Distances", The Chem, Soc., London (1958)

(4) Bak B., Chritensen D., Hansen L., Rastrup-Andersen J., J. Chem. Phys., 24, 720 (1956)

(5) Cumper C. W. N., Trans. Faraday Soc., 54, 1266 (1958)

(6) Marino G., Adv. Het. Chem., 13, 235 (1971)

(7) Eldvige J. A., Jackman L. M., J. Chem. Soc., 859 (1961)

(8) Dischler B., Englert G., Z. Naturforsch., 16 A, 1180 (1961)

(9) a) Royane J., Williams D. H., J. Chem. Soc. (B), 805 (1967)
b) Ledaal T., Tetr. Lett., 1683 (1968)
c) Porter D. M., Brey W. S., J. Phys. Chem., 72, 650 (1968)

(10) Perkampus H. H., Kruger U., Kruger W., Z. Naturforsch., 24 B, 1365 (1969)

(11) Abraham R. J., Bernstein H. J., Can. J. Chem., 37,1056 (1959)

(12) a) Rahkma E., Mol. Phys., 19, 727 (1970)
b) Rahkma E., Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. 6 A, 354 (1970) = Chem. Abstr., 75, 42862 (1971)

(13) Happe J. A., J.Phys. Chem., 65, 72 (1961)

(14) Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., 78, 4495 (1956)

(15) Reddy G. S., Goldstein J. H., J. Am. Chem. Soc., 83, 5020 (1961)

(16) Morgan K. J., Morrey D. P., Tetrahedron, 27, 245 (1971)

(17) Shimokawa S., Fukui H., Sohma J., Mol. Phys., 19, 695 (1970)

(18) Jones R. A., Wright P. H., Tetr. Lett., 5495 (1968)

(19) Roques B. P., Combisson S., Can. J. Chem., 51, 573 (1973)

(20) Jaureguiberry C., Fournie-Zaluski M. C., Roques B. P., Combrisson S., Org. Magn. Res., 5, 165 (1973)

(21) a) Fournie-Zaluski M. C., Jaureguiberry C., Roques B. P., Tetr. Lett., 4177 (1973)
b) Chadwick D. J., Meakins G. D., Richards E. E., Tetr. Lett., 3183 (1974)

(22) Bradamante S., Pagani G., Marchesini A., J. Chem. Soc. Perkin II, 568 (1973)

(23) a) Reinecke M. G., Johnson H. W., Sebastian J. F., J. Am. Chem. Soc., 85, 2859 (1963)
b) Castro A. J., Deck J. F., Ling N. C., Marsh J. P., Means G. E., J. Org. Chem., 30, 344 (1965)
(24) a) Moritz A. G., Katekar G. F., Austr. J. Chem., 22, 1199 (1969)
b) Tori K., Nakagawa T., J. Phys. Chem., 68, 3163 (1964)
c) Goldstein J. H., Reddy G. S., J. Chem. Phys., 36, 2644 (1962)
d) Page T. F., Alger T., Grant D. M., J. Am. Chem. Soc., 87, 5333 (1965)
(25) Elguero J., Marzin C., Roberts J. D., J. Org. Chem., 39, 357 (1974)
(26) a) Abraham R. J., Lapper R. D., Smith K. M., J. Chem. Soc. Perkin II, 1004 (1974)
b) Lippmaa E., Magi M., Novikov S. S., Khmelnitskii L. I., Pridodko A. S., Lebedev O. V., Epishina L. V., Org. Magn. Res., 4, 153 (1972)
c) Idem, 4, 197 (1972)
(27) Pugmire R. J., Grant D. M., J. Am. Chem. Soc., 90, 4232 (1968)
(28) Budzikiewicz H., Djerassi C., Jackson A. H., Kenner G. W., Newman D. J., Wilson J. M., J. Chem. Soc., 1949 (1964)
b) Jennings A. L., Boggs J. E., J. Org. Chem., 29, 2065 (1964)
(29) a) Duffiel A. M., Bengelmans R., Budzikiewicz H., Lightner D. A., Williams D. H., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 87, 805 (1965)
b) Jackson A. H., Kenner G. W., Budzikiewicz H., Djerassi C., Wilson J. M., Tetrahedron, 23, 603 (1967)
c) Marx M., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 90, 678 (1968)
d) Padwa A., Gruber R., Pashayan D., Bursey M., Dusold L., Tetr. Lett., 3659 (1968)
(30) Vecchietti V., Pradi E., Lauria F., J. Chem. Soc. (C), 2555 (1971)
(31) Treibs A., Zimmer-Galler R., Ann., 664, 140 (1963)
(32) a) Ciamician G., Dennstedt M., Ber., 17, 533 (1884)
b) Ciamician G., Zanetti C. U., Ber., 22, 1968 (1889)
c) Idem, 22, 3176 (1889)
d) Idem, 23, 1787 (1890)
(33) Chen H. J., Hakka L. E., Hinman R. L., Kresge A. J., Whipple E. B., J. Am. Chem. Soc., 93, 5102 (1971)
(34) Treibs A., Kolm H. G., Ann., 606, 166 (1957)
(35) Smith G. F., Adv. Het. Chem., 2, 287 (1963)

(36) Bordwell F. G., Garbisch E. W., J. Am. Chem. Soc., 82, 3588 (1960)
(37) Fischer H., Zerweck W., Ber., 55, 1949 (1922)
(38) Sprio V., Fabra I., Ricerca Sci., 4 B, 581 (1964)
(39) Kreutzberger A., Kalter P., J. Org. Chem., 26, 3790 (1961)
(40) Coe P. L., Smith P., Tatlow J. C., Wyatt M., J. Chem. Soc. Perkin I, 781 (1975)
(41) Treibs A., Kolm H. G., Ann., 614, 176 (1958)
(42) Badger G. M., Harris R. L. N., Jones R. A., Austr. J. Chem., 17, 987 (1964)
(43) a) Anderson H. J., Hopkins L. C., Can. J. Chem., 42, 1279 (1964)
b) Idem, 44, 1831 (1966)
c) Anderson H. J., Huang C. W., ibídem, 48, 1550 (1970)
d) Groves J. K., Anderson H. J., Nagy H., ibídem, 49, 2427 (1971)
(44) Voltz H., Draese R., Tetr. Lett., 4917 (1970)
(45) Andreani F., Andrisano R., Della Casa C., Tramontini M., Tetr. Lett., 1059 (1968)
(46) a) Mac Donald S. F., J. Chem. Soc., 4176 (1952)
b) Idem, 4184 (1972)
(47) Clezy P. S., Fookes C. J. R., Liepa A. J., Austr. J. Chem., 25, 1979 (1972)
(48) Martin G., Povignant S., J. Chem. Soc. Perkin II, 1964 (1972)
(49) Jones R. A., Candy C. F., Wright P. H., J. Chem. Soc. (C), 2563 (1970)
(50) Fournari P., Fournier M., Fournier C., Bull. Soc. Chim. Fr., 283 (1972)
(51) a) Sonnet P. E., J. Org Chem., 37, 925 (1972)
b) Idem, 36, 1005 (1971)
(52) Harbuck J. W., Rapoport H., J. Org. Chem., 37, 3618 (1972)
(53) Linda P., Marino G., Ricerca Sci., 37, 424 (1967)
(54) Loader C. E., Anderson H. J., Tetrahedron, 25, 3879 (1969)
(55) a) Ball R. H., Dorough G. D., Calvin M., J. Am. Chem. Soc., 68, 2278 (1946)
b) Adler A. D., Longo F. R., Shergalis W., J. Am. Chem. Soc., 86, 3145 (1965)
(56) a) Castro A. J., Marsh J. P., Nakata B. T., J. Org. Chem., 28, 1943 (1963)
b) Bullock E., Grigg R., Johnson A. W., Wasley J. W. F., J. Chem. Soc., 2326 (1963)
(57) Castro A. J., Tertzakian G., Nakata B. T., Brose D. A., Tetrahedron, 23, 4499 (1967)

(58) a) Bachman W., Heisel L., J. Am. Chem. Soc., 68, 2496 (1946)
b) Herz W., Dittmer K., Cristol S., J. Am. Chem. Soc., 69, 1698 (1947)
(59) Yagil G., Tetrahedron, 23,2855 (1967)
(60) a) Alexander E. R., Herrick A. B., Roder T. M., J. Am. Chem. Soc., 72, 2760 (1946)
b) Shirley D., Gross B., Roussel P., J.Org. Chem., 20, 255 (1955)
c) Candy C. F., Jones R. A., ídem, 36,3993 (1971)
(61) Jones R. A., Laslett R. L., Austr. J. Chem., 17, 1056 (1964)
(62) Meinwald J., Meinwald Y. C., J. Am. Chem. Soc., 88, 1305 (1966)
(63) Oddo B., Gazz. Chim. Ital., 39, 649 (1909)
(64) Lindarev M. W., Smith H. A., J. Org. Chem., 27, 2245 (1962)
(65) Fischer H., Orth H., "Die Chemie des Pyrrols", Vol. 1, 150, Akademische Verlag, Liepzig (1934)
(66) Anderson H. J., Nagy H., Can. J. Chem., 50, 1961 (1972)
(67) Kleinspehn G. G., Corwin A. W., J. Am. Chem. Soc., 82, 2750 (1960)
(68) Doyle F. P., Mehta M. D., Sach G. S., Pearson J. L., J. Chem. Soc., 4458 (1958)
(69) a) Dennstedt M., Zimmerman J., Ber., 19, 2204 (1886)
b) Silverstein R. M., Ryskiewicz E. E., Chaikin S. W., J. Am. Chem. Soc., 76, 4485 (1954)
(70) a) Cornforth J. W., Firfth M. E., J. Chem. Soc., 1091 (1958)
b) Skell P. S., Bean G. P., J. Am. Chem. Soc., 84, 4655 (1962)
(71) Hinman R. L., Theodoropulos S., J. Org. Chem., 28, 3052 (1963)
(72) Biswas K. M., Jackson A. H., Tetrahedron, 24, 1145 (1968)
(73) Baltazzi E., Compt. Rend., 254, 702 (1962)
(74) Khan M. K. A., Morgan K. J., Morrey D. P., Tetrahedron, 22, 2095 (1966)
(75) a) Bullock E., Chen T. S., Loader C. E., Can. J. Chem., 44, 1007 (1966)
b) Bullock E., Chen T. S., Loader C. E., Wells A. E., ídem, 48, 1651 (1970)
(76) Jones R. A., Austr. J. Chem., 17, 894 (1964)
(77) Bailey D. M., Johnson R. E., J. Med. Chem., 16, 1300 (1973)
(78) Anderson H. J., Griffiths S. J., Can. J. Chem., 45, 2227 (1967)
(79) Anderson H. J., ídem, 46, 798 (1968)
(80) Kenner G. W., Smith K. M., Unsworth J. F., Chem. Commun., 43 (1973)
(81) Gardner T. S., Wenis E., Lee J., J. Org. Chem., 23, 823 (1958)
(82) Bisagni E., Marquet J. P., André-Louifert J., Bull. Soc. Chim. Fr., 637 (1968)

(83) a) Herz W., Brasch J., J. Org. Chem., 23, 1513 (1958)
b) Lubrzynska E., J. Chem. Soc., 1118 (1916)
(84) Howarth T. T., Jackson A. H., Judge J., Kenner G. W., Newman D. J., J. Chem. Soc. Perkin I, 490 (1974)
(85) Agosta W. C., J. Am. Chem. Soc., 82, 2258 (1960)
(86) Jones R. A., Lindner J. A., Austr. J. Chem., 18, 875 (1965)
(87) Corwin A. H., Andrews J. S., J. Am. Chem. Soc., 58, 1086 (1935)
(88) Bailey W. A., Corwin A. H., Paden J. H., J. Am. Chem. Soc., 62, 418 (1940)
(89) Corwin A. H., Straughn J. L., J. Am. Chem. Soc., 70, 1415 (1948)
(90) Williams A., Salvadori G., J. Chem. Soc. Perkin II, 883 (1972)
(91) Howarth T. T., Jackson A. H., Kenner G. W., J. Chem. Soc. Perkin I, 502 (1974)
(92) Menger F. M., Donohue J. A., J. Am. Chem. Soc., 95, 432 (1973)
(93) Chu E. J., Chu T. C., J. Org. Chem., 19, 266 (1954)
(94) a) Sonnet P. E., J. Med. Chem., 15, 97 (1972)
b) Bailey D. M., Johnson R. E., Salvador U. J., J. Med. Chem., 16, 1298 (1973)
(95) a) Khan M. K. A., Morgan K. J., Tetrahedron, 21, 2197 (1965)
b) Corwin A. H., Straughn J. L., J. Am. Chem. Soc., 70, 2698 (1948)
(96) a) Lancaster R. E., VanderWerf C. A., J. Org. Chem., 23, 1208 (1958)
b) Elguero J.,Jacquier R., Shimizu B., Bull. Soc. Chim. Fr., 2996 (1967)
(97) Pfaffi P., Tamm. C., Helv. Chim. Acta, 52, 1911 (1969)
(98) Grigg R., Johnson A. W., Wasley J. W. F., J. Chem. Soc., 359 (1963)
(99) Badger G. M., Harris R. L. N., Jones R. A.,Austr. J. Chem., 17, 1022 (1964)
(100) Dunn G. E., Lee G. K. J., Can. J. Chem., 49, 1032 (1971)
(101) Ajello T., Giambrone S., Ricerca Sci., 23, 2233 (1953)
(102) Corwin A. H., Harrell B., J. Am. Chem. Soc., 78, 3135 (1956)
(103) Yatsumina T., Kimura E., Biochim. Biophys. Acta, 633, 457 (1980)
(104) Sjoderma A., Schechter P. J., Clin. Pharm. Ther., 35, 287 (1984)
(105) Leete E., McDonell J. A., J. Am. Chem. Soc., 103, 658 (1981)
(106) Misuzaki S., Tanake Y., Noguchi M., Tanaki E., Plant. Cell. Physiol., 12, 633 (1971)
(107) Dudley H. W., Thorpe W. V., Biochem. J., 19, 845 (1925)
(108) Keil W., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 171, 242 (1927)
(109) a) Maier W., Newman D., Schroeter H. B., Schutte H. R., Z. Chem., 6, 341 (1966)

b) Maier W., Schutte H. R., ídem, 7, 155 (1967)

(110) a) Okada M., Kawashima S., Imahori K., J. Biochem., 85, 1235 (1979)

b) Idem, 86, 97 (1979)

(111) Tabor C. W., Tabor H., Bachrach U., J. Biol. Chem., 239, 2194 (1964)

(112) Amundsen L. H., Mayar R. H., Pitts L. S., Malentacchi L. A., J. Am. Chem. Soc., 73, 2118 (1951)

(113) a) Cromwell N. H., Babson R. D., Harris C. E., J. Am. Chem. Soc., 65, 313 (1943)

b) Zaunschirm H., Ann., 245, 282 (1888)

c) Einhorn A., Pfeiffer H., Ann., 310, 226 (1899)

(114) Bergeron R. J., Mc Govern K. A., Channing M. A., Burton P. S., J. Org. Chem., 45, 1589 (1980)

(115) Brown H. C., Heim P., J. Org. Chem., 38, 912 (1973)

(116) Bowman R.E., Stroud H. H., J. Chem. Soc., 1342 (1950)

(117) Jackson E. L., J.Org. Chem., 21, 1374 (1956)

(118) Huber W., Clinton R.O., Boehme W., J. Am. Chem. Soc., 67, 1618 (1945)

(119) a) Keagle L. C., Hartung. W., J. Am. Chem. Soc., 68, 1608 (1946)

b) Mannich C., Budde H., Arch. Pharm., 270, 283 (1932)

c) Willstater R., Heubner W., Ber., 40, 3869 (1907)

(120) Buchta E., Huhn C., Ann., 695, 42 (1966)

(121) Findlay S. P., J. Org. Chem., 21, 644 (1956)

(122) a) Cotton A., Wilkinson G., "Advanced Inorganic Chemistry", 340, 2ª Edición Interscience Publishers, New York (1966)

b) Ephraim F., "Química Inorgánica", 585, 2ª Edición, Manuel Marín Editor, Barcelona (1926)

c) Kleinberg J., Argersinger W. J., Griswold E., "Inorganic Chemistry", 390, Heat & Co., Boston (1960)

(123) Lossen W., Ann., 160, 242 (1871)

(124) Silverstein R. M., Ryskiewicz E.E., Willard C., Org. Synth. Coll. Vol. IV, 831, John Wiley & Sons Inc., New York (1963)

(125) Huan-Minlon, J. Am. Chem. Soc., 68, 2487 (1946)

(126) Todd D., "Organic Reactions" Vol. IV, 378, John Wiley & Sons Inc., New York (1949)

(127) Gassman P. G., Fentiman A., J. Org. Chem., 32, 2388 (1967)

(128) a) Suter C. M., Moffett E. W., J. Am. Chem. Soc., 56, 487 (1934)

b) Lycan W. H., Puntambeker S. V., Marvel C. S., Org. Synth. Coll. Vol. II, 318, John Wiley & Sons Inc., New York (1943)

(129) Piloty O., Hirsch P., Ann., 395, 63 (1913)

(130) Nicolaus R. A., Mangoni L., Misiti D., Ann. Chim. (Roma), 46, 847 (1956) = Chem. Abstr. 6599 d (1957)

(131) a) Gabel N. W., J. Org. Chem., 27, 301 (1972)

b) Acheson R. M., Vernon J. M., J. Chem. Soc., 457 (1961)

(132) Buchta E., Schamberger H., Ber., 92, 1363 (1959)

(133) a) Jacobson I. A., Heady H. H., Dineen G. V., J. Phys. Chem., 62, 1563 (1958)

b) Jacobson I. A., Jensen H. B., Idem, 66, 1245 (1962)

(134) a) Plieninger H., Buhler W., Angew. Chem., 71, 163 (1959)

b) Plieninger H., Bauer H., Buhler W., Kurze J., Lerch U., Ann., 680, 69 (1964)

(135) Botteghi C., J. Org. Chem., 38, 2361 (1973)

(136) Van Allan J. A., Org. Synth. Coll. Vol. IV, 21, John Wiley & Sons Inc., New York (1963)

(137) Rapoport H., Wilson C. D., J. Org. Chem., 26, 1102 (1961)

(138) Kuhn R., Osswald G., Ber., 89, 1423 (1956)

(139) Carson J. R., Davis N. M., J. Org. Chem., 46, 839 (1981)

(140) Demopoulos B. J., Anderson H. J., Loader C. H., Faber K., Can. J. Chem., 61, 2415 (1983)

(141) Rieche A., Gross H., Hoft E., Ber., 93, 88 (1960)

(142) Leonard N. J., Paukstelis J. V., J. Org. Chem., 28, 3021 (1963)

(143) Barnett G. H., Anderson H. J., Loader C. E., Can. J. Chem., 58, 409 (1980)

(144) Anderson H. J., Loader C. E., Foster A., Can. J. Chem., 58, 2527 (1980)

(145) Cooper W. D., J. Org. Chem., 23, 1382 (1958)

(146) Bailey D. M., Johnson R. E., Albertson N. F., Org. Synth., 51, 100, John Wiley & Sons Inc., New York (1971)

(147) Tumlinson J. H., Silverstein R. M., Moser J. C., Brownlee R. G., Roth J. M., Nature, 234, 348 (1971)

(148) Lang R. P., J. Am. Chem. Soc., 84, 4438 (1962)

(149) Papadopoulos E. P., Haidar N. F., Tetr. Lett., 1721 (1968)

(150) a) Rokach J., Hamel P., Kakushima M., Tetr. Lett., 22, 4901 (1981)

b) Kakushima M., Hamel P., Frenette R., Rokach J., J. Org. Chem., 48, 3214 (1983)