



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE AZAFULVENOS COMO  
INTERMEDIARIOS EN LA PREPARACION DE  
PIRROLIZIDINAS

## INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)  
P R E S E N T A :  
Q. ELENA IZUMI SHIBA MATSUMOTO



MEXICO, D. F.

1998



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

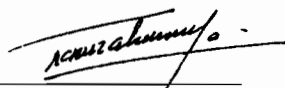
**Jurado asignado:**

Presidente:	Dr. Alfonso Romo de Vivar
Primer Vocal:	Dr. Federico García Jiménez
Segundo Vocal:	Dra. Martha Albores Velasco
Tercer Vocal:	Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff
Secretario:	Dr. Héctor Barrios López
Primer Suplente:	Dr. Guillermo Delgado Lamas
Segundo Suplente:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

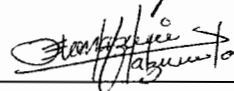
**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Instituto de Química, U.N.A.M.

**Director:** Dr. Raymundo Cruz Almanza



**Sustentante:** Q. Elena Izumi Shiba Matzumoto



*"Without publication, science is dead"*

*G. Piel*

*"Even mistaken hypotheses and theories are of use in leading to discoveries... It seems, indeed, a necessary weakness of our mind to reach truth only across a multitude of error and obstacles"*

*C. Bernard (1913-1878)*

*"There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art in organic synthesis"*

*R. A. Woodward*

Agradezco a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en la realización del presente trabajo; tanto apoyo técnico, económico, asesoría, como préstamos y facilidades en la biblioteca, laboratorio y la misma Institución. Como la lista es inmensa y no quisiera omitir a nadie, no menciono a alguien en especial... ¡ Mil Gracias !

*Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 del Instituto de  
Química de la Universidad Nacional Autónoma de México  
bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza  
y la asesoría del Dr. Joseph Muchowski con apoyo financiero  
del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).*

## ABREVIACIONES

AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
HCl	Ácido clorhídrico
ATFA	Ácido trifluoroacético
A.C.S.	American Chemical Society
Å	Angström
anh.	Anhídrido
n-BuLi	N-Butil litio
DMA	Dimetilamina
DMAD	Dimetilacetilendicarboxilato
DMF	Dimetilformamida
eq.	Equivalente molar
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
lig.	Ligeramente
líq.	Líquido
M.P.	Materia prima
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
M	Moles/litro
P.B.	Pico base
P atm	Presión atmosférica
p.f.	Punto de fusión
pH	Potencial de hidrógeno
soln.	Solución
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMU	Tetrametilurea
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina

## RESÚMEN

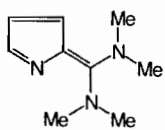
En el presente trabajo se describen las síntesis de 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos **52** y **60** a partir de las sales de imonio derivados de la tetrametilurea **50** y pirrol. Un método adicional es la reacción de la *N*-(1-pirroil)morfolina **58** con cloruro de oxalilo o bien oxiclorigeno de fósforo para generar la sal **59**. Las reacciones para obtener los productos deseados **52** y **60** fracasaron en ambos casos; debido probablemente a la baja estabilidad de los 1-azafulvenos. La reacción de **58** con cloruro de oxalilo generó **53**, **61** y **62** como productos mayoritarios.

Las carboxamidas empleadas **58** y **69** fueron preparadas mediante reacciones simples de sustitución nucleofílica del tricloroacetil pirrol **57** ó **68** y la morfolina; esta última fue preparada mediante la bromación de **57**.

En general, los 1-azafulvenos son compuestos relativamente inestables, por lo que se realizaron intentos por atraparlos a través de reacciones de cicloadición [6+2] *in situ* con compuestos multipolares; no obstante, los productos obtenidos **65**, **66** y **67** fueron de la reacción de adición de Michael.

La ruta sintética utilizada tiene como paso clave la preparación de 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos **52** y **60**, en donde el carbono en la posición 6 se encuentra disustituído, los cuales son intermediarios claves para la preparación de pirrolizinas.

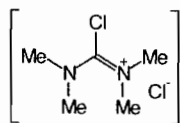




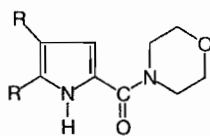
52



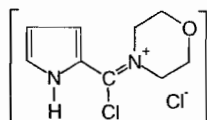
60



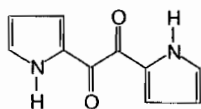
50



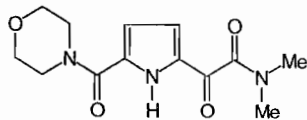
58 R = H  
69 R = Br



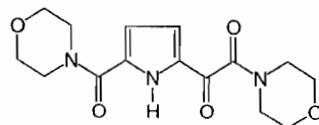
59



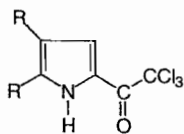
53



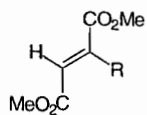
61




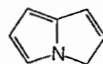
62



57 R = H  
68 R = Br



65 R = NEt<sub>3</sub>  
66 R = OAc  
67 R = 



37

## ABSTRACT

This study describes the synthesis of 6,6-bis(dialkylamino)1-azafulvenes **52** and **60** from the iminium salts **50** derived from tetramethyl urea. An additional method is the reaction of *N*-(1-pyrrole)morpholine **58** with oxalylchloride or phosphorus oxychloride to generate the iminium salt **59**. In both cases the reaction failed to yield the desired products **52** and **60**; this is probably due to the low stability of 1-azafulvenes. The reaction of **58** with oxalylchloride afforded **53**, **61** and **62** as main products.

The carboxamides **58** and **69** were prepared by nucleophilic displacements of the trichloroacetylpyrrole moieties **57** or **68** with morpholine. Additionally, **68** were prepared by a facile bromination of **57**.

1-azafulvenes are relatively unstable compounds and apparently behave as 1,3-dipoles, so [6+2]cycloaddition reactions were performed *in situ* with polar multi-bond compounds to attempt to trap them as bicycle moieties. However, the compounds isolated **65**, **66** and **67** were from Michael addition reaction between the bases and the polar multi-bond compound, and not from the expected [6+2]cycloaddition reaction.

The important feature of this proposed strategic route was that 6,6-bis(dialkylamine)1-azafulvenes **52** and **60** have the 6-carbon atom disubstituted, which eventually are versatile intermediates in the syntheses of pirrolizines.

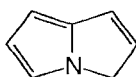
# CONTENIDO

	PAG.
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	
2.1. 1-Azafulvenos	
I <i>Antecedentes</i>	4
II <i>Síntesis</i>	5
III <i>Propiedades</i>	8
2.2. 3H-Pirrolizinas	
I <i>Antecedentes</i>	11
II <i>Síntesis</i>	13
III <i>Aplicaciones</i>	15
3. OBJETIVOS	17
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
5. CONCLUSIONES	29
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	30
7. BIBLIOGRAFÍA	43

# 1

## INTRODUCCIÓN

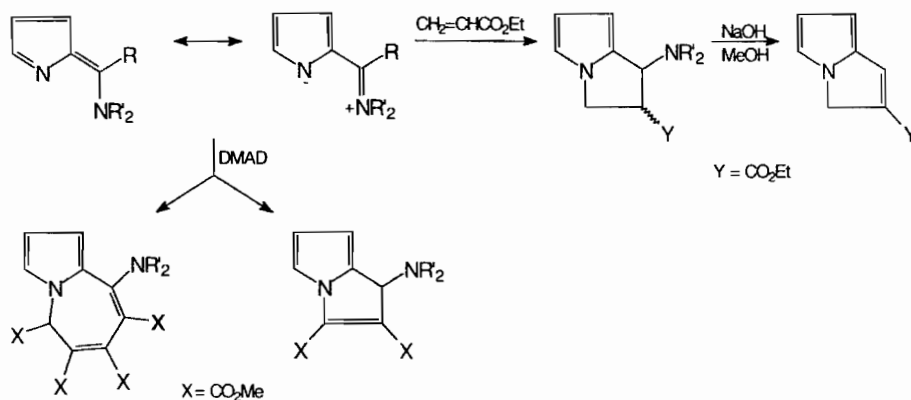
Las pirrolizinas son compuestos heterocíclicos 5,5 fusionados insaturados con cabeza de puente de nitrógeno. Los dihidro, tetrahidro y hexahidro derivados de la pirrolizina se encuentran distribuidos en la naturaleza en forma de alcaloides.<sup>1,2</sup> Las plantas que contienen tales alcaloides han sido de interés medicinal desde épocas remotas y fueron usadas para el tratamiento de tumores desde la Edad Media. Recientemente, tales plantas han atraído la atención debido a sus efectos tóxicos sobre el ganado. En el presente, se conoce que los alcaloides de la pirrolizina son los principios activos de ciertas plantas que se usan en la medicina tradicional para el tratamiento de desórdenes menstruales, como eméticos y diuréticos.<sup>1,3</sup>



Pirrolizina

Tomando en cuenta la importancia de estos compuestos bicíclicos y el campo relativamente nuevo de la química de pirrolizinas, se planteó una ruta sintética de pirrolizinas partiendo del núcleo del pirrol, y explorando la reactividad que presenta estos pirroles para efectuar reacciones de Vilsmeier-Haack, generando así 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos como intermediarios claves.

Por lo tanto, en el presente trabajo se propone una nueva ruta sintética de núcleos de pirrolizinas, teniendo como estrategia la construcción de dos nuevos enlaces (1,2 y 3,4) a través de una reacción de cicloadición [6+2] entre el intermediario clave: 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos y compuestos con enlaces multipolares como el acetileno dicarboxilato de dimetilo o bien el acrilato de etilo.



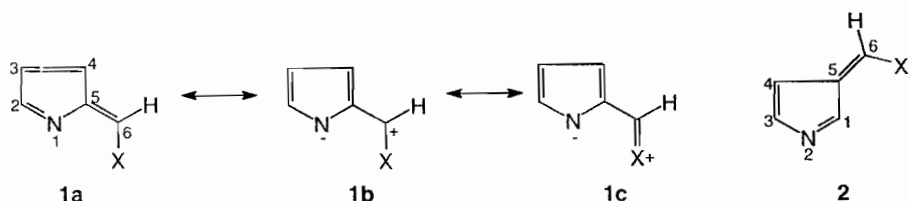
# 2

## ANTECEDENTES

### 1-AZAFULVENOS

#### I. Antecedentes

Los monoazafulvenos **1(a-c)** y **2** [Esquema 1] son estructuras relacionadas a los pirroles. Existe una nomenclatura para asignar a los compuestos isoméricos **1** y **2**, en el cual para **1** (X = H) se denota como 1-azafulveno y a **2** (X = H) como 2-azafulveno. Una nomenclatura alterna está basada en los sistemas pirrólicos 2H-, 3H- respectivamente.<sup>4</sup>



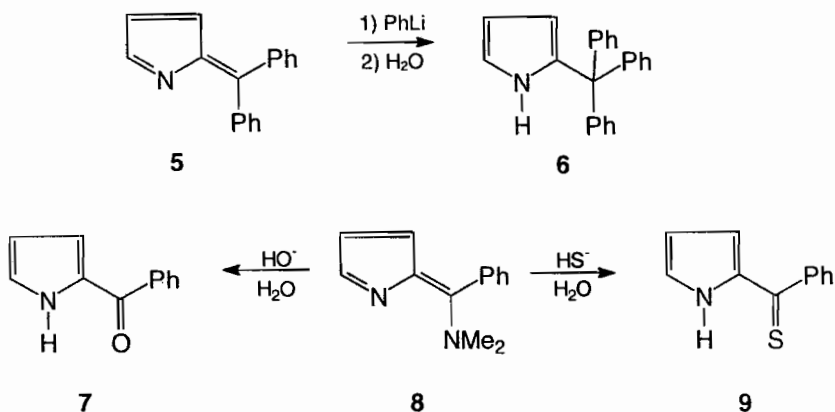
Esquema 1

La coloración de los azafulvenos y la de sus sales son la mejor característica de estos sistemas.

Con la presencia de grupos electrodonadores en la posición 6 se esperaría una mayor estabilización del sistema *vía* una estructura canónica **1c**. Esto verdaderamente puede ocurrir, pero en contraste

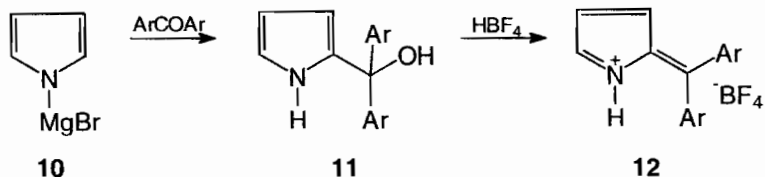
difenil-1-azafulveno (**5**) es estable y reacciona con nucleófilos fuertes para dar **6**, el 6-(*N,N*-dimetilamino)-6-fenil-1-azafulveno (**8**) es extremadamente susceptible al ataque nucleofílico en la posición 6 generando **7** y **9**<sup>5</sup> [Esquema 2].

Esquema 2



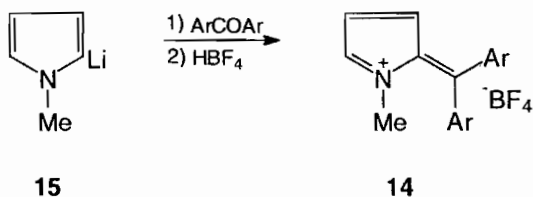
## II. Síntesis

Se ha descrito una serie de reacciones para la síntesis de azafulvenos, sin embargo, pocas tienen como objetivo la preparación de 1-azafulvenos-6,6-disustituídos. Tal es el caso de las sales de 6,6-diaril-1-azafulvonio **12** que son rápidamente obtenidas por la reacción de bromuro de pirril magnesio **10** con benzofenonas apropiadamente sustituidas pasando por diaril-2-pirrilcarbinoles **11**.<sup>5</sup> La conversión de las sales a la base es efectuada por tratamiento con  $\text{Et}_3\text{N}$ <sup>5</sup> [Esquema 3].



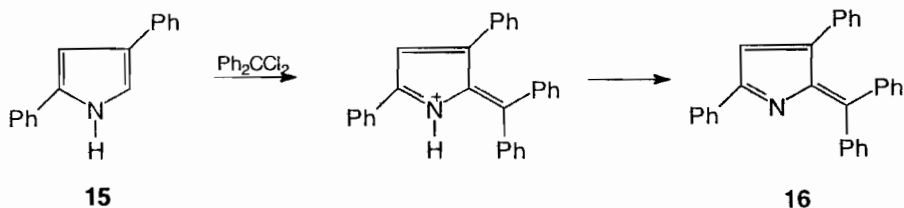
**Esquema 3**

La reacción de 2-litio-1-metilpirrol **13** con benzofenonas sustituidas da las correspondientes sales de 1-metil-1-azafulvonio **14** [Esquema 4].



**Esquema 4**

También se han sintetizado 6,6-difenilazafulvenos **16** mediante el calentamiento a reflujo de 2,4-difenilpirrol **15** [Esquema 5] con el difenildiclorometano. La sal intermedia puede ser aislada por la adición del ácido perclórico.<sup>6</sup>



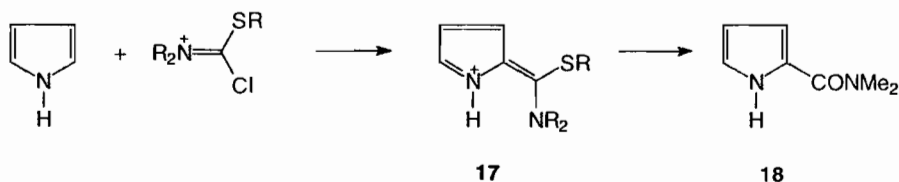
**Esquema 5**

Un criterio general para la formación de productos de condensación requiere la presencia de un grupo 6-arilo con exceso de electrones  $\pi$ , sin embargo, la reacción de 2-formiltiofeno con



pirroles polisustituídos sólo han generado trazas del producto de condensación.<sup>7</sup> Por otro lado, hay evidencia espectroscópica<sup>8</sup> para la formación de 6-piridil-1-azafulvenos, que pueden ser aislados como complejos del cloruro de zinc, de la reacción de formilpirroles con 2,4-dimetilpirrol-3-carboxilatos.<sup>6</sup>

Los iones 6-(*N,N*-dimetilamino)azafulvenio se forman como intermediarios en la formilación de Vilsmeier-Haack y en la acilación de pirroles, donde las sales de perclorato<sup>4</sup> cristalinas pueden aislarse de la mezcla de reacción. Alternativamente, estas sales pueden obtenerse de formilpirroles o acilpirroles por la reacción con dialquilaminas apropiadas en presencia de un ácido fuerte.<sup>9</sup> En ausencia de ácido se forma preferentemente el pirrol dimérico, el cual por descomposición térmica puede generar el 6-amino-1-azafulveno.<sup>10,11</sup> Una reacción análoga es la reacción de pirrol con sales de cloroformamidonio dando buenos rendimientos de la sal de azafulvenio **17**, que al ser tratada con base genera *N,N*-dialquilcarboxamidopirrol **18**<sup>12</sup> [Esquema 6].

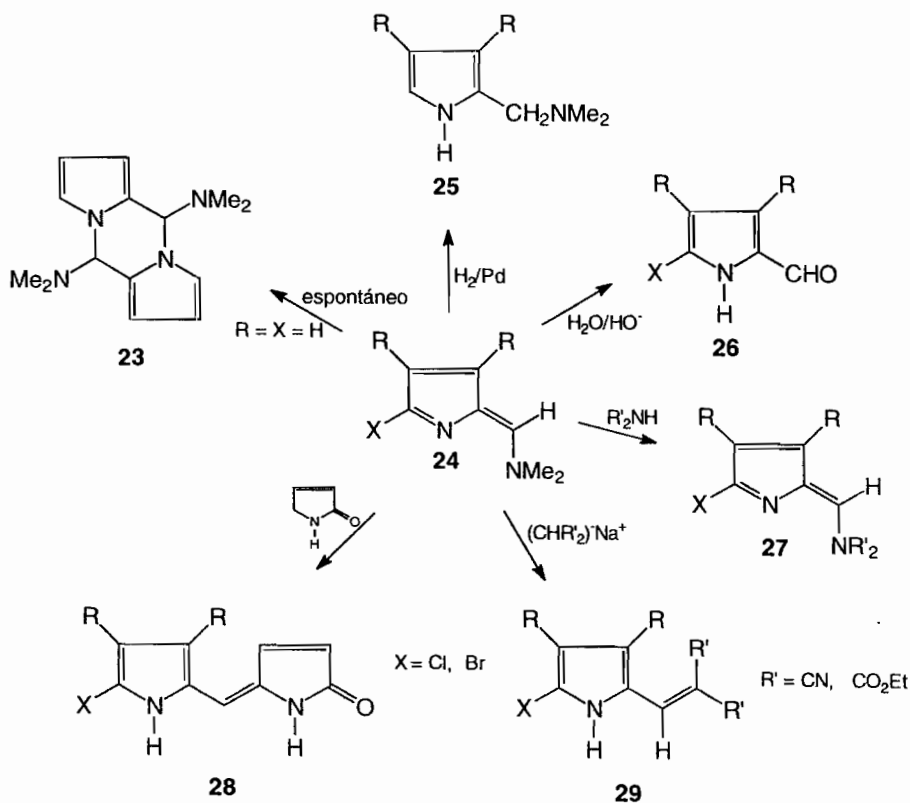


Esquema 6

Se han realizado algunos intentos para preparar 6,6-bis(*N,N*-dimetilamino)-1-azafulvenos **19** por procedimientos aplicables a la síntesis de los fulvenos correspondientes, los cuales han fracasado,<sup>4</sup> pero azafulvenos que tienen 2 sustituyentes electrodonadores en la posición 6 parece que son estabilizados por la presencia de grupos fenilo en el anillo de 5 miembros. Así, los 2,4-difenil-1-azafulvenos **20-22** [Esquema 7] se han descrito como sólidos, mientras que los correspondientes compuestos 2,4-dimetilo son sólo estables en solución.<sup>6,13</sup> Además, la estabilidad para azafulvenos análogos es muy baja.<sup>13</sup>



En ausencia del fenilo en la posición 6, la estabilidad del sistema azafulveno se hace extremadamente baja. Las sales protonadas en la posición 1 del compuesto **1**, cuando  $X = \text{NMe}_2$ , [Esquema 1] son intermediarias en la reacción de Vilsmeier-Haack y, a pesar de que es posible observar la formación de la base en solución por neutralización de la sal con trietilamina, cualquier intento para aislar la base conduce a la dimerización 1,3-dipolar para generar bispirrolo[1,2-*a*][1',2'-*d*]pirazina **23**.<sup>14</sup> Sin embargo, se ha informado el aislamiento de 2-halógeno-3,4-dialquilderivado **24** ( $X = \text{Br}, \text{Cl}; \text{R} = \text{alquilo}$ ), y del 2,3-dicloro-4-(3-cloro-2-nitrofenil)-6-dimetilamino-1-azafulveno<sup>15,16</sup> [Esquema 8].



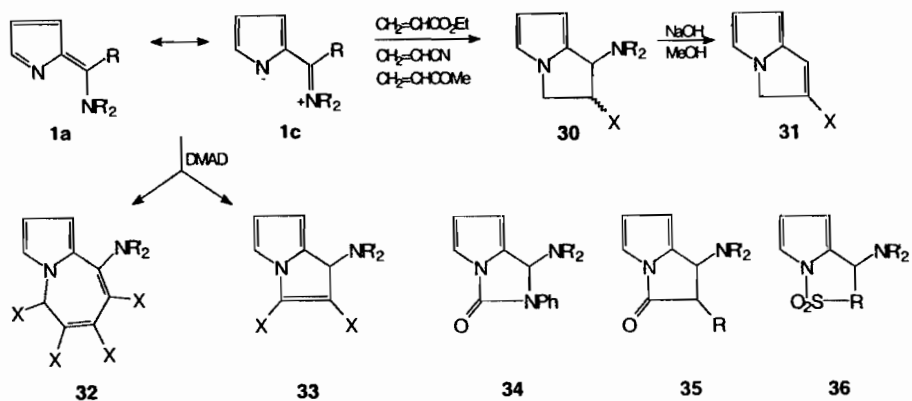
Esquema 8

El 1-azafulveno **24** ( $X = NMe_2$ ) puede sufrir una reducción catalítica generando 2-(*N,N*-dimetilamino)pirrol **25** ( $R = H$ ), y bajo condiciones básicas, la reducción análoga de **24** produce la posterior eliminación del halógeno.<sup>17,18</sup> Los dimetilaminoazafulvenos son hidrolizados al correspondiente formil pirrol **26** y los derivados de halógeno pueden sufrir un intercambio nucleofílico del sustituyente en C-6 con aminas secundarias para generar **27**.<sup>15</sup>

El ataque nucleofílico en la posición 6 de **24** por pirrolin-2-onas en presencia de metóxido de sodio procede por una eliminación del grupo 6-dimetilamino y la formación de **28**. El grupo 6-dimetilamino es también desplazado por carbaniones para generar 2-pirriletenos **29**<sup>18</sup> [Esquema 8].

Los 6-dialquilamino-1-azafulvenos tienen un alto carácter 1,3-dipolar **1c**, explicado por la alta barrera energética a la rotación en el enlace C(6)-N.<sup>22</sup> El carácter dipolar es aparente por la reactividad química de los compuestos. La reacción de **1** ( $X = H$ ) regenerado por termólisis del dímero correspondiente,<sup>23</sup> con alquenos deficientes de electrones  $\pi$ , como acrilato, acrilonitrilo y but-1-en-3-ona da los aductos del tipo **30** ( $X = CO_2Et, CN, COMe$ ),<sup>16</sup> donde el grupo dialquilamino puede eliminarse bajo condiciones básicas para dar 3H-pirrolizinas **31**.<sup>1</sup>

La reacción de cicloadición de la base de Vilsmeier **1** con DMAD produce 3*a*-azaazuleno **32** y la pirrolizina **33**,<sup>1</sup> las reacciones de cicloadición similares entre **1** ( $R = H$ ) y el isocianato de fenilo y cetenas dieron **34** y **35**, respectivamente, mientras que la reacción con fenilsulfeno dió **36** [Esquema 9]. También se han obtenido, utilizando esta misma metodología, cicloaductos análogos con benzo[*b*]-1-azafulvenos.<sup>19</sup>

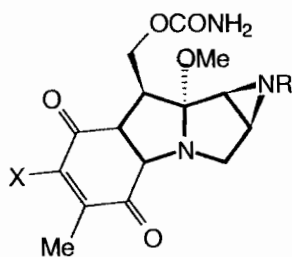


Esquema 9

## 3-H-PIRROLIZINAS

### I. Antecedentes

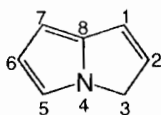
Las pirrolizinas son parte de una amplia familia de productos naturales y son intermediarios útiles para la síntesis total de compuestos más complejos tal como las mitomicinas, que tienen importancia por su gran actividad farmacológica, específicamente, la mitomicina es usada en la quimioterapia para el tratamiento de cáncer gastrointestinal.<sup>23</sup>



R = H, X = NH<sub>2</sub>

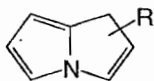
Mitomicina

El nombre trivial 3H-pirrolizina ha sido propuesto para el compuesto base **37**, y se ha reemplazado el nombre sistemático 3H-Pirrolo[1,2-*a*]pirrol, correspondiente a un sistema 5-5 bicíclico con un átomo de nitrógeno en la fusión de los anillos.

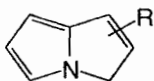


**37**

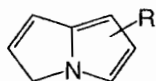
De los posibles 4 tautómeros de la pirrolizina, los de interés particular son el equilibrio entre **37b** ↔ **37c** y **37a** ↔ **37d**.



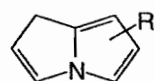
**37a**



**37b**



**37c**



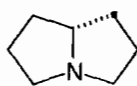
**37d**

### Esquema 10

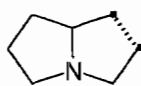
En ausencia de influencias significativas de los sustituyentes, las 3H-pirrolizinas (**37b** y **37c**) son más estables que sus 1H-tautómeros **37a** y **37d**.<sup>1,3</sup>

## II. Síntesis

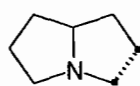
Los métodos generales para preparar el esqueleto de pirrolizina inician con derivados del pirrol y pueden ser clasificados en dos grupos principales de acuerdo al número de enlaces nuevos formados.<sup>3</sup> Los métodos del primer grupo implican la formación de un enlace por ciclación intramolecular de pirroles mono- y di-sustituídos llevando funciones adecuadas. Los del segundo se refieren a aquellos métodos en los cuales 2 enlaces son formados sucesivamente.<sup>3,24</sup>



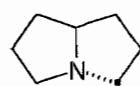
enlace 1,8



enlace 1,2

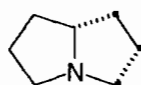


enlace 2,3

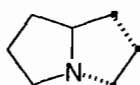


enlace 3,4

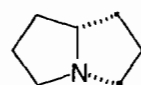
### i) Síntesis mediante la formación de un enlace



enlaces 1,8:2,3



enlaces 1,2:3,4



enlaces 1,8:3,4

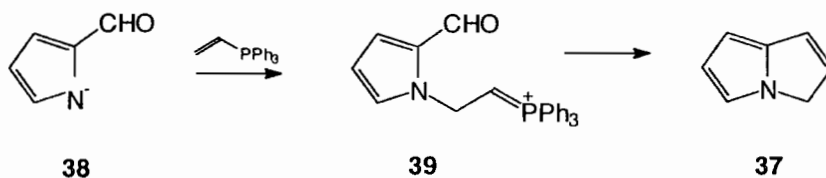
### ii) Síntesis mediante la formación de dos enlaces

#### Esquema 11

El método que se propone en el presente trabajo se encuentra incluido en el segundo grupo, que consiste en la formación de dos enlaces entre los carbonos 1,2 y 3,4 [Esquema 11]. A continuación se describirán algunos métodos mencionados en la literatura para la preparación de pirrolizina generando enlaces 1,2:3,4.

Un método de ciclación ampliamente usado<sup>25</sup> es el descrito por Schweizer<sup>26</sup> el cual está basado en la adición nucleofílica del pirrol a sales de vinilfosfonio seguido de una reacción de Wittig intramolecular. Por ejemplo, la reacción del anión **38** con el bromuro

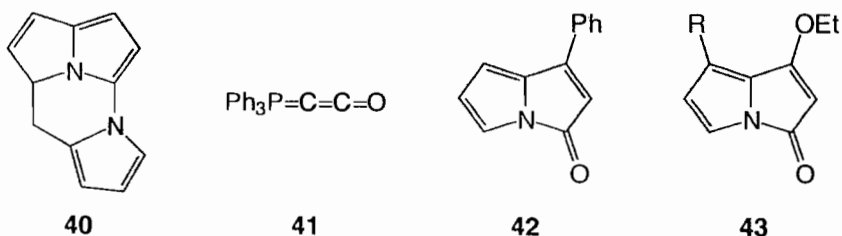
de vinilfosfonio, a través del intermediario **39** puede generar la pirrolizina **37**<sup>27</sup>[Esquema 12].



**Esquema 12**

Se han obtenido por esta ruta varias pirrolizinas sustituidas a partir de 2-acilpirroles e indoles respectivamente, con sales de vinilfosfonio sustituido.<sup>1</sup>

Una modificación al método descrito por Schweizer es la reacción del anión **38** con sales de bisfosfonio para generar el derivado Pirrolo[2,2,3]ciclazina **40**.<sup>3</sup>[Esquema 13]

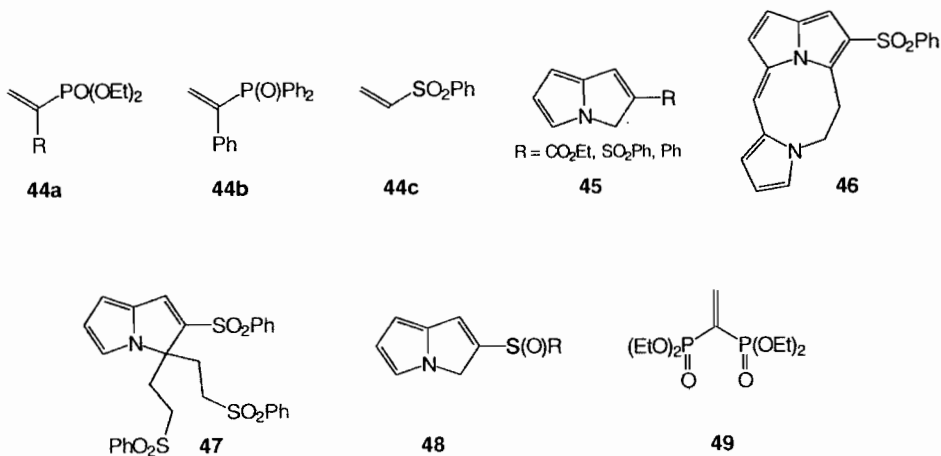


**Esquema 13**

La 3H-pirrolizin-3-ona **42** fue generada a partir de 2-benzoilpirrol y el ílido **41**.<sup>28</sup> Esta reacción no se pudo llevar a cabo con 2-formilpirrol. Sin embargo, las pirrolizinas del tipo **43** [Esquema 13] fueron obtenidas en buenos rendimientos a partir de los ésteres correspondientes.<sup>29</sup>



La reacción del pirrolcarboxaldehído con varios etenos heterosustituídos **44** generó 3H-pirrolizinas **45**, la cual en el caso de vinilsulfonas, éstas reaccionan posteriormente para dar una ciclazina **46** y la pirrolizina disustituída **47**<sup>30</sup> [Esquema 14].



**Esquema 14**

El auxiliar quiral **48**, el cual es usado en síntesis asimétrica,<sup>31</sup> fue obtenido de la reacción del anión generado del pirrol-2-aldehído y fosfonato **49** [Esquema 14].

### **III. Aplicaciones**

Los derivados del pirrol representan una clase de heterociclos de gran importancia.<sup>2</sup> Estos compuestos que contienen anillos de pirrol se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y los pirroles sustituidos frecuentemente presentan actividad biológica, más aún, polímeros derivados del pirrol han encontrado aplicaciones como materiales ópticos no-lineales y conductores.<sup>1</sup> Por otro lado, pirroles *N*-puenteados, específicamente las pirrolizinas e indolizinas corresponden a derivados del pirrol fusionados, los cuales

corresponden a derivados del pirrol fusionados, los cuales constituyen el esqueleto base de muchos alcaloides con propiedades farmacológicas bien conocidas.<sup>2</sup>

Recientemente, los estudios sobre la síntesis de esqueletos de mitomicina y compuestos análogos han atraído la atención,<sup>3</sup> debido a que presentan gran actividad contra una variedad amplia de bacterias y tumores. Sin embargo, después de 70 años, la química de pirrolizinas está aún relativamente poco desarrollada. Algunos derivados han alcanzado un considerable interés como agentes quimioterapéuticos potenciales, por lo que se ha revisado la química de estos heterociclos.<sup>1</sup>

# 3

## OBJETIVOS

Los objetivos propuestos inicialmente son los que a continuación se citan.

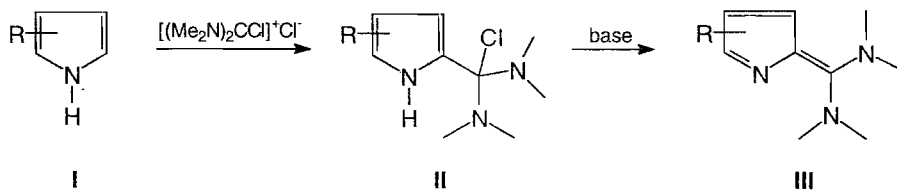
- Obtener derivados de 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos *vía* sales de imonio.
- Efectuar un estudio de la reactividad de los 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos como intermediarios reactivos para reacciones de cicloadición.
- Diseñar una ruta general de síntesis para la obtención de pirrolizinas *vía* cicloadición [6+2] entre el azafulveno y acetileno.

# 4

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

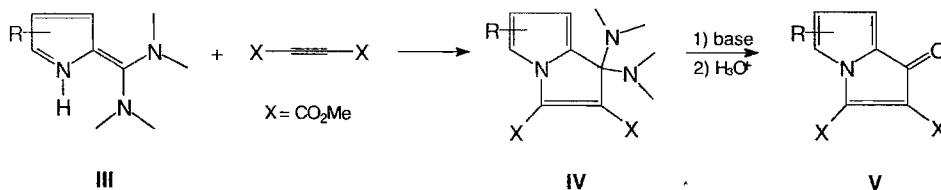
Tomando en consideración que los 6,6bis(dialquilamino)1-azafulvenos pudieran ser precursores para la síntesis corta de [3,2,2] ciclazinas e indolizinas *vía* reacciones de cicloadición [6+2] con olefinas activadas y acetilenos, se propone el siguiente esquema sintético dividido en 2 partes:

*i) Generación de 6,6-bis(dialquilamino)1-azafulvenos.*



Esquema 15

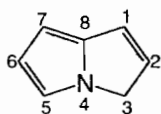
*ii) Reacción de cicloadición [6+2] de 1-azafulvenos.*



Esquema 16

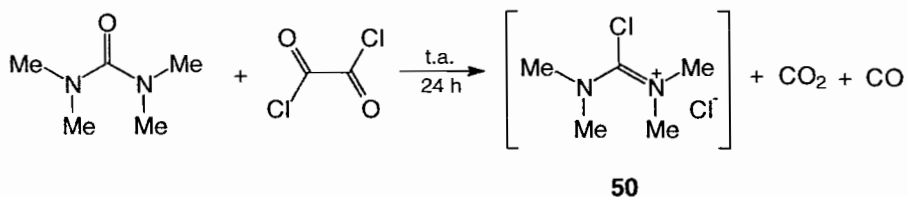
Una característica interesante de esta propuesta sintética [Esquema 15], es la generación de 6,6-bis(dimetilamino)1-azafulveno **III** como intermediario sintético para la formación de núcleos de pirrolizinas **V**. A pesar de que se han descrito en la literatura una serie de reacciones para la síntesis de 1-azafulvenos, son pocos los estudios que se han realizado para los 1-azafulvenos-6,6-disustituídos.

El método propuesto para la generación del núcleo de pirrolizina **37** fue la segunda metodología discutida en el capítulo 2, la cual involucra la formación de dos nuevos enlaces 1,2:3,4 [Esquema 11].



**37**

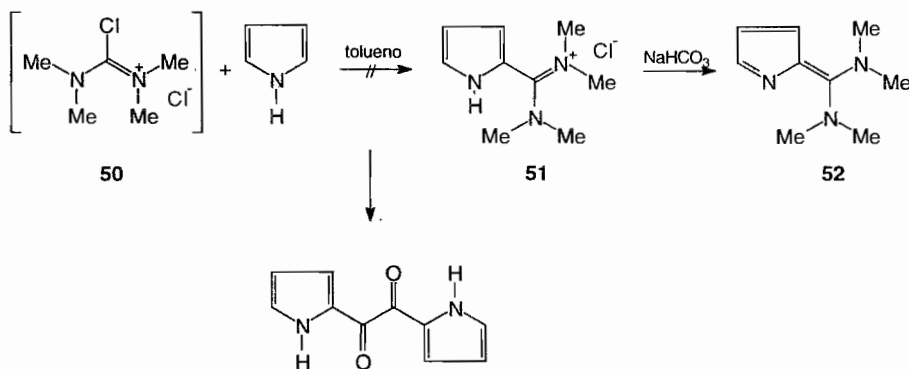
El primer paso de la síntesis consistió en la generación de la sal de *N,N,N',N'*-tetrametilcloroformamidinio **50**, la cual se formó a partir de la tetrametilurea y cloruro de oxalilo en tolueno. Después de 24 h de reacción, se observó la precipitación de la sal blanca cristalina, la cual es muy higroscópica, por lo que se requirió de su manejo en condiciones anhidras. Sin embargo, esta sal no fue aislada como tal para su análisis espectroscópico, valiéndonos únicamente de la CCF para seguir el curso de la reacción [Esquema 17].



**Esquema 17**

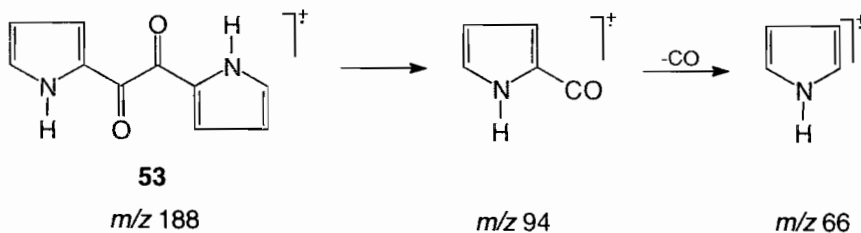
El siguiente paso fue la reacción de la sal de imonio **50** *in situ* con el pirrol para obtener la sal **51**, la cual posteriormente debería de ser tratada en medio básico para generar el azafulveno **52** [Esquema 18].

Sin embargo, el producto obtenido no fue el esperado **52**, sino el 2,2'-oxalildi(1H-pirrol) **53**, el cual fue caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR y EM.



**Esquema 18**

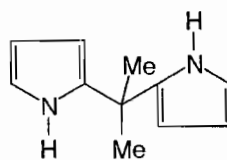
Se observó en el espectro de IR del compuesto **53**, la presencia de los grupos carbonilo por una banda ancha en  $1625\text{ cm}^{-1}$  y vibraciones N-H en  $3291\text{ cm}^{-1}$ . En EM se observó un ion molecular de  $m/z$  188 correspondiente al peso molecular del compuesto **53**, el cual presentó las fragmentaciones típicas del grupo oxalilo: principalmente la ruptura del compuesto simétrico en dos fragmentos generando un pico base de  $m/z$  94 y posterior pérdida de monóxido de carbono [Esquema 19].



**Esquema 19**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan las señales correspondientes a los tres protones del pirrol a  $\delta$  6.289, 7.223, 7.019 ppm para H-5, H-3 y H-4, respectivamente. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se presentan señales para carbono protonado del pirrol a  $\delta$  129.21, 122.63 y 112.20 ppm, además dos señales correspondientes a los carbonos cuaternarios:  $\delta$  130.42 ppm del pirrol y a  $\delta$  182.88 ppm del grupo carbonilo.

En vista de que no se logró la obtención del producto deseado **52** y pensando que posiblemente la polaridad del tolueno influía de alguna manera en la poca solubilidad de la sal de imonio (intermediario **51**) y por consecuencia no se llevara a cabo la reacción, se cambió a un disolvente más polar que el tolueno, como el acetonitrilo o diclorometano. Sin embargo, al efectuar la reacción utilizando acetonitrilo como disolvente [Esquema 18], se aisló casi cuantitativamente un compuesto cuya estructura corresponde a **54**, diferente al azafulveno esperado **52**.



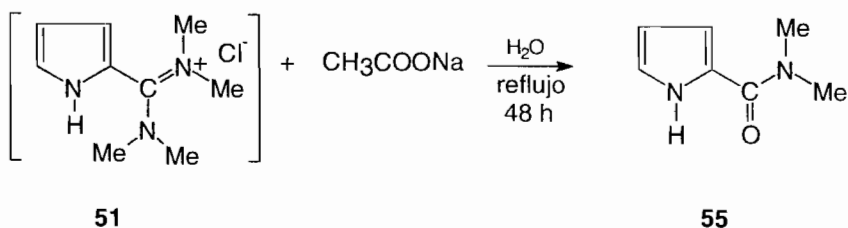
**54**

Este compuesto **54** fue identificado por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR y EM como 2,2-bis(2-pirroil)propano, el cual representó un gran desconcierto en cuanto a la incorporación de los grupos metilos sobre el C-2 del propano. El espectro de IR presentó señales anchas en 3463 y 3378 debido a las vibraciones N-H de cada pirrol presente en la molécula. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron desplazamientos correspondientes a los protones 5, 4 y 3 del pirrol a  $\delta$  7.65, 6.59 y 6.11 ppm, respectivamente; y una señal simple a  $\delta$  1.626 ppm que integra para seis hidrógenos correspondientes a los metilos.

La sorprendente formación de este compuesto **54** con la incorporación de los grupos metilo, sólo se podría explicar por la presencia de impurezas en el disolvente, como la acetona.

En la misma forma, la reacción llevada a cabo con diclorometano como disolvente [Esquema 18] no fue satisfactoria, logrando obtener otra vez el compuesto 54.

Antes de rendirse con estas sales de imonio derivadas de la tetrametilurea, lo primero fue asegurarse de que la reacción con pirrol no ocurría, para probar esto, fue hidrolizado el producto intermediario hipotéticamente obtenido 51 *in situ* adicionando acetato de sodio acuoso y calentando a reflujo, para generar la *N,N*-dimetilpirrol-2-carboxamida 55 (Esquema 20).



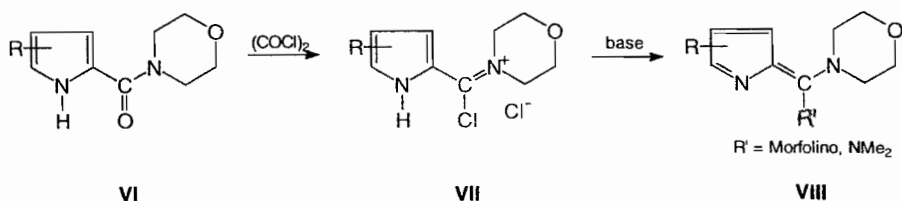
**Esquema 20**

Efectivamente, no se formó la carboxamida 55 a partir del intermediario de la sal de imonio de la TMU 51, sólo se logró aislar un producto caracterizado como 2,2-bis(2-pirrolil)propano 54.

A partir de estos hechos, se pensó que el problema radicaba en la reacción de sustitución electrofílica sobre el anillo del pirrol para generar 51 [Esquema 18], debido probablemente a que el heterociclo no se encuentra suficientemente activado.

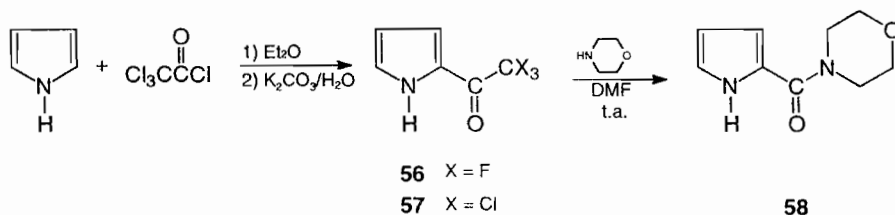
En vista de los resultados anteriores, se pensó en una nueva estrategia sintética, la de formar la sal de Vilsmeier-Haack en un sustrato que ya incluyera el anillo del pirrol [Esquema 21].





**Esquema 21**

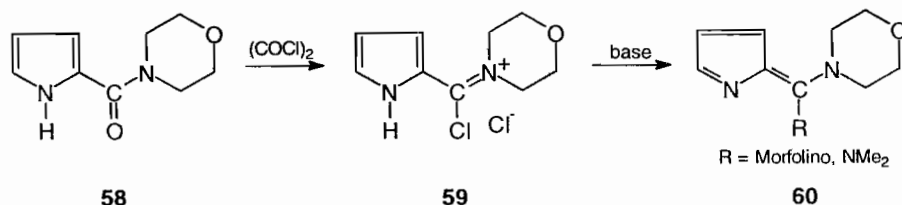
Así, primeramente se procedió a la preparación de la carboxamida correspondiente a partir de una reacción simple de sustitución nucleofílica de la morfolina sobre el tricloroacetilpirrol **57** en DMF, generando casi cuantitativamente (93%) *N*-(2-pirroil)morfolina **58** [Esquema 22].



**Esquema 22**

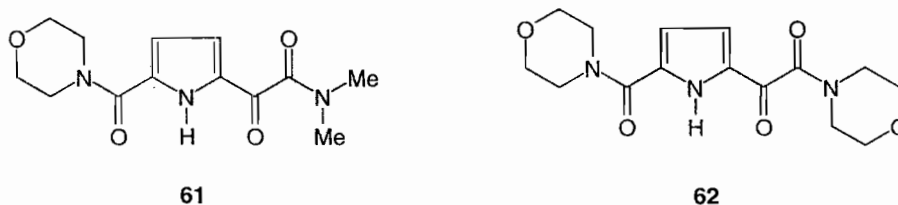
Cabe mencionar que cuando esta reacción se intentó con trifluoroacetilpirrol **56** la reacción de sustitución nucleofílica para producir **58** no se llevó a cabo, debido tal vez a la gran estabilidad del compuesto **56**, y por lo tanto la no susceptibilidad hacia la reacción de sustitución.

Una vez preparado **58** se procedió de manera usual a efectuar la reacción de Vilsmeier-Haack; generando así la sal de imonio **59**, la cual fue identificada por CCF por la desaparición completa de la materia prima **58** [Esquema 23].



**Esquema 23**

Adicionalmente se pensó en probar diferentes bases para la abstracción del protón unido directamente al nitrógeno en la sal **59** correspondiente. De nueva cuenta no se obtuvo el 1-azafulveno **60**, sino únicamente los derivados acilados **61** y **62** [Esquema 24] dependiendo de la base usada.



**Esquema 24**

La variación de los equivalentes adicionados de base sobre la sal de imonio **59** no produjo diferencias significativas en los rendimientos de estos derivados acilados. Cabe destacar que cuando la reacción [Esquema 23] se llevó a cabo usando como base dimetilamina en tolueno, se aisló 85% de **61**, recuperando 10% de materia prima **58**, mientras que con morfolina en dicloroetano se obtuvo 65% de **62** y 11% de **58**. La diferencia de rendimientos en los derivados **61** y **62** se debe probablemente a que la molécula de morfolina es grande y por ende existe cierto efecto de volumen sobre la molécula **62**.

Los derivados acilados **61** y **62** [Esquema 24] fueron identificados por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR y EM.

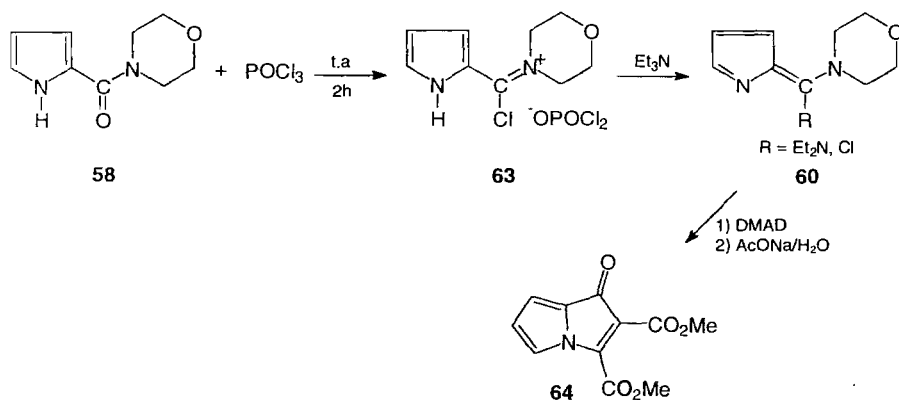
En el espectro de IR para el compuesto **61** se observa vibraciones a 1656 y 1644  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos carbonilo en la molécula, por otro lado en EM se observan como señales características el ion molecular a  $m/z$  279 correspondiente al peso molecular del producto **61**, la posterior pérdida de dimetilamino genera el pico base con  $m/z$  207. Subsecuente pérdida de morfolina genera  $m/z$  120. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra señales típicas de los protones correspondientes al pirrol a  $\delta$  6.995 y 6.491 ppm para H-3 y H-4, respectivamente; a  $\delta$  3.814 y 3.768 correspondiente a los protones de la morfolina, finalmente a  $\delta$  3.082 y 3.056 ppm se encuentran los protones correspondientes a los metilos unidos al nitrógeno. Los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **61** muestran señales de la dimetilamina a  $\delta$  37.419 y 34.723, a  $\delta$  66.772 ppm correspondiente a los metilenos de la morfolina, a  $\delta$  119.191 y 112.993 ppm correspondientes a los carbonos del pirrol y finalmente, las señales de carbonos cuaternarios correspondientes al pirrol a  $\delta$  165.554, 160.659, y las señales correspondientes al carbonilo a  $\delta$  130.794, 130.277 y 29.698 ppm.

Para el compuesto **62**, los espectros siguen una pauta semejante a **61**. En espectroscopía de IR se observan bandas anchas a 3440 y 3188  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones N-H y a 1641  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a los grupos carbonilo presentes. Por otro lado, se confirmó el peso molecular del compuesto **62** por el ion molecular  $m/z$  321, y la posterior pérdida de N-morfolinilcarbonilo para generar el pico base  $m/z$  207. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se presentó una señal ancha a  $\delta$  10.30 ppm correspondiente al protón unido al nitrógeno del pirrol, las señales de los protones del pirrol a  $\delta$  7.02, 6.50 se asignaron para H-3 y H-4, respectivamente, un par de señales múltiples a  $\delta$  3.72 y 3.502 ppm asignadas para los protones correspondientes a la molécula de la morfolina. Los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  muestran señales del carbono terciario del pirrol a  $\delta$  119.48 y 113.06 ppm; las correspondientes a la morfolina a  $\delta$  66.78, 66.57, 46.51 y 41.45; finalmente, los carbonos cuaternarios del pirrol a  $\delta$  162.7 y 160.55, del carbonilo a  $\delta$  131.12, 130.23 y 42.02.

De estos hechos se dedujo que el problema radicaba en la gran reactividad del cloruro de oxalilo como reactivo para la generación de la sal de Vilsmeier-Haack **59**, la cual puede sufrir reacciones secundarias de acilación subsecuentes sobre el C-5 del anillo del pirrol. Por lo tanto, se decidió cambiar a oxicloriguro de fósforo para la formación de las sales de imonio **59**.

Tomando en consideración que la reacción de la sal de imonio **II** con dos equivalentes de base generaría el 1-azafulveno **III** *in situ* y la evidencia de la inestabilidad del azafulveno para su aislamiento [Esquema 15], la cual representaba un problema, fue entonces que se procedió a plantear la generación *in situ* a bajas temperaturas del azafulveno **III** y subsecuentemente atraparlo mediante la reacción con un dipolarófilo apropiado [Esquema 16].

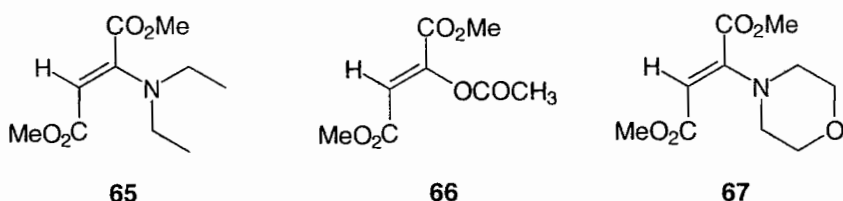
Así, se llevó a cabo la reacción de **58** con  $\text{POCl}_3$ , usando como base  $\text{Et}_3\text{N}$  con la finalidad de generar la sal de imonio **63**, identificado por CCF por la desaparición completa de **58**, y atrapar posteriormente al producto intermediario hipotético **60** por medio de la adición de DMAD y subsecuente cicloadición [6+2] para obtener el producto esperado **64** [Esquema 25].



Esquema 25

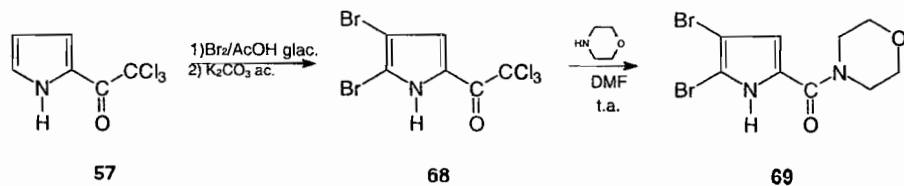
Sin embargo, sólo se observó la reacción de adición de Michael sobre el DMAD de la Et<sub>3</sub>N, aislando 56% de 1-dietilamino-1,2-bis(carbometoxi)etileno **65**, y un subproducto **66** en un 17% de rendimiento, identificado por espectroscopía como 1-acetoxi-1,2-bis(metoxicarbonil)etileno.

Considerando estos hechos, se pensó que posiblemente la base no era suficientemente fuerte para abstraer un protón de la sal **63** para generar **60** [Esquema 25], por lo que se procedió a usar el compuesto organolitiado de la morfolina como base. Sin embargo, similarmente a los resultados anteriores, la reacción no procedió como lo habíamos esperado, obteniendo sólo el producto de la adición de Michael de esta base sobre el DMAD, generando **67** en un 83%.



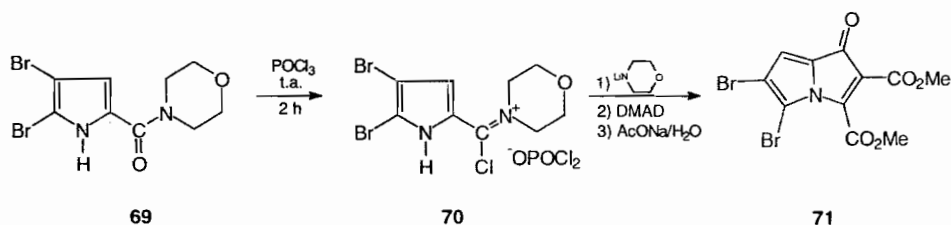
Esquema 26

Paralelamente a estas reacciones, se propuso el uso de una carboxamida disustituída que favoreciera la formación de 1-azafulveno, como es el caso de 4,5-dibromopirrol-2-il triclormetilcetona **68**, la cual fue preparada a partir de la bromación del tricloroacetilpirrol **57** y posteriormente se efectuó la reacción de sustitución nucleofílica para generar *N*-morfolinil-4,5-dibromopirrol-2-carboxamida **69** casi cuantitativamente [Esquema 27].



Esquema 27

En la reacción con **69** al utilizar  $\text{POCl}_3$  para la formación de la sal de imonio **70** y posteriormente adicionar la sal de litio de la morfolina, se observó que la reacción no se favoreció hacia la cicloadición para generar **71**, sino que, ocurrió la adición de Michael sobre el DMAD de la base, aislando nuevamente 81% de 1-*N*-morfolinil-1,2-bis(carbometoxi) etileno **67** [Esquema 28].



**Esquema 28**

De igual modo, en la reacción llevada a cabo con  $(\text{COCl})_2$  y **69** se obtuvo el mismo rendimiento del compuesto **67**.

Por otro lado, se trataron estas reacciones utilizando hidruro de sodio como base, impidiendo así la formación de subproductos deseados (**65** – **67**), sin embargo no se logró aislar algún producto de cicloadición de nuestro interés.

# 5

## CONCLUSIONES

- En vista de que los 1-azafulvenos presentan inestabilidad, no se logró su síntesis a partir de las sales de imonio de Vilsmeier. En su lugar se aislaron los compuestos **53**, **61** y **62** [Esquema 18, 24] provenientes de la acilación de Friedel-Crafts, y por medio de la reacción de adición de Michael los compuestos **65**, **66** y **67** [Esquema 26].
- Las reacciones de Vilsmeier-Haack, utilizando las sales de cloroformamidonio derivado de la tetrametilurea sobre pirrol no son susceptibles de llevarse a cabo, a pesar de que se utilizaron condiciones más fuertes a las reportadas.
- Se lograron analizar por espectroscopía de RMN protónica y de carbono 13, IR, EM todos los derivados de las reacciones llevadas a cabo.

# 6

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones fue seguido utilizando cromatofolios de aluminio para cromatografía en capa fina (CCF), de gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, Merck y, como reveladores una lámpara de luz ultravioleta, vapores de yodo, solución de molibdato de amonio al 10% y/o solución de ninhidrina al 5%.

Los disolventes empleados en las reacciones fueron grado reactivo, secados por métodos descritos en la literatura<sup>32</sup> y destilados antes de su uso, como son: dimetil formamida, acetonitrilo, dicloroetano, cloruro de metileno, metanol, tetrahidrofurano, benceno libre de tiofeno, tolueno, éter etílico; estos cuatro últimos en forma anhidra, destilados sobre sodio metálico en presencia de benzofenona como indicador.

Para las reacciones sensibles a la humedad, el material de vidrio fue secado directamente a la flama y/o dejado 24 h en la estufa a 150 °C. La atmósfera inerte fue mantenida con gas Argón.

El tratamiento usual del producto, fue secar la fracción orgánica con sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar.

Las purificaciones de los productos fueron llevadas a cabo por cristalización, destilación (por arrastre de vapor o en el Kugelrohr bajo presión reducida), o bien cromatografía en columna. Para esta última, la sílica gel utilizada fue del tipo 9385 Merck, 60 Å (230-400 Mesh ASTM).



Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750 para las técnicas de película, disolución, y en el equipo Perkin Elmer 282B para las técnicas de pastilla de KBr y película.

Los espectros de masa (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JMS-AX505HA por impacto electrónico y/o ionización química a un potencial de ionización de 70eV. En algunos casos, en las determinaciones de iones moleculares fueron obtenidos en el equipo Jeol JMS-SX102A usando FAB<sup>+</sup> (fast atom bombardment) como técnica de ionización.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN <sup>1</sup>H) y carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) fueron obtenidos en un aparato Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), según sea el caso, y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) en los espectros protónicos y la línea central de CDCl<sub>3</sub> en 77.23 ppm para los de carbono-13. Los espectros de 300 MHz fueron realizados en el equipo Varian Unity 300 y Varian VXR-300S.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están referidos en partes por millón (ppm) y las abreviaciones utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de dobles; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; br, señal ancha. Las constantes de acoplamiento (J) fueron medidas directamente de los espectros y/o de los listados anexos a los espectros y están en Hertz (Hz).

Los puntos de fusión indicados fueron obtenidos en el aparato Fisher-Johns, dados en grados centígrados (°C) y no están corregidos.

La parte experimental se encuentra dividida en tres apartados los cuales son:

**I. Síntesis de 1-Azafulveno.**

**I-a** Generación de la sal de Vilsmeier-Haack a partir de la TMU.

**I-a.1** Variando disolventes

**I-a.2** Variando bases para la generación de 1-azafulveno.

**I-b** Generación de la sal de Vilsmeier-Haack a partir del *N*-(2-pirroil)morfolina.

**II. Síntesis *in situ* de pirrolizinas.**

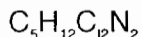
**II-a** Variando las carboxamidas de partida.

**II-b** Variando bases para la generación de 1-azafulveno.

**II-c** Variando los electrófilos para la reacción de cicloadición [6+4].

## **SÍNTESIS DE *N,N,N',N'*-TETRAMETILCLOROFORMAMIDONIO**

50



En un matraz de fondo redondo de 15 mL de una boca con una barra magnética, se adicionó gota por gota, a temperatura ambiente, cloruro de oxalilo (0.5938 g, 4.6787 mmol) sobre una solución de tetrametilurea (0.4855 g, 4.179 mmol) en tolueno anhidro (5.4 mL) bajo atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La sal precipitó (cristales blancos) y fue eliminado el disolvente con ayuda de una cánula y secado con la bomba de vacío.<sup>33</sup>

## **INTENTO DE SÍNTESIS DE 6,6-bis(DIMETILAMINO)-1-AZAFULVENO**

**(Método I)**

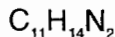
### **\* Síntesis de 2,2'-oxalildi(1H-pirrol) 53**



Una solución de pirrol (preparado de 4.179 mmol de pirrol en 0.9 mL de tolueno anhidro) se adicionó lentamente con ayuda de una cánula a la sal de imonio anteriormente preparada y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Cuando la adición fue completa, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Transcurridos 25 min, se adicionó 1 mL de una solución 0.5 M de NaHCO<sub>3</sub>. En este punto, la solución presentó dos fases, siendo la inferior de color ligeramente café-verdosa. La fase orgánica se separó, la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con solución al 10% de NaOH, NaHCO<sub>3</sub> 0.5 M y solución saturada de NaCl. Después de secar con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el producto crudo fue filtrado y secado en la bomba.

Del crudo se aisló un sólido insoluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> el cual fue cristalizado en acetona-hexano, obteniendo 0.28 g (70%) de hojuelas de color verde nacarado. p.f. 215-216 °C. IR (KBr): 3291, 1625, 1546, 1394, 1313, 1138, 1096, 1042 cm<sup>-1</sup>; EM *m/z* (abundancia relativa %): 188 (M<sup>+</sup>, 83), 160 (2), 94 (100), 66 (41); RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 6.289 (dd, J = 2.7 y 3.9 Hz, 1H), 7.223 (dd, J = 1.5, 2.4 Hz, 1H), 7.019 (dd, J = 1.5 y 3.9 Hz, 1H), RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz): δ 182.88 (s), 130.42 (c), 129.21 (d), 122.63 (d), 112.20 (d).

### **\* Obtención de 2,2-bis(2-pirroil)propano 54**



La sal de imonio **50**, preparada por la técnica descrita previamente, fue disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6.5 mL). A esta solución enfriada a 0 °C se le adicionó gota por gota pirrol (0.3246 g, 0.34 mL, 0.0048 mol), concluida la adición, la reacción se dejó en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de 3 h de

reacción, el disolvente se destiló y el residuo verdoso se secó con la bomba de vacío por 1 h.<sup>34</sup>

A una parte de este residuo verdoso, se le adicionó THF anh. (11.6 mL) en atmósfera de Argón. La suspensión se agitó y enfrió a -30 °C, y se adicionó 0.079 g de NaH al 95%. La mezcla fue agitada a esta temperatura por 2 h y posteriormente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por otras 2.5 h.

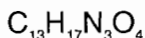
El crudo fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente Hexano-AcOEt, 9:1, del cual fue obtenido 0.038 g (95%) de un líq. ligeramente amarillento. **IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3461, 3378, 3103, 2974, 2931, 2873, 1714, 1649, 1558, 1472, 1416, 1400, 1363, 1144, 1108, 1084, 1032 cm<sup>-1</sup>; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 174 (M<sup>+</sup>, 70), 159 (100), 157 (12), 143 (13), 130 (13), 108 (12), 92 (58), 79 (7); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.65 (br, 1H), 6.59 (td, J = 1.8 y 2.7 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 6.08 (td, J = 1.8 y 3.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H); **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 139.11 (s), 117.01 (d), 107.81 (d), 103.73 (d), [103.50 (s)], 35.36 (s), 29.28 (c).

#### \* Hidrólisis del compuesto 51 a *N,N*-dimetilpirrol-2-carboxamida 55

A los 5 mL de la solución restante (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con sal imonio 51) se le adicionó una solución acuosa de AcONa (5 eq., 1 mL/mmol) y la mezcla fue calentada a reflujo por 20 h. Al término del tiempo, la mezcla se colocó en agua y fue extraída con éter. El extracto etéreo se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evaporó a vacío.

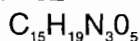
La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 95:5). Se aislaron e identificaron trazas del compuesto 53 únicamente.

**\* Obtención de 1-(*N*-oxalildimetilamino)-5-morfolincarboxamidil pirrol 61**



En un matraz de 10 mL de una boca y barra magnética se colocaron 0.047 g (0.26 mmol) de *N*-(2-pirroil)morfolina **58** y 0.54 mL de tolueno, a esta solución se adicionó 0.025 mL (0.29 mmol) de  $(COCl)_2$  y se dejó agitando a temperatura ambiente por 2.5 h, protegido de la humedad con atmósfera de Argón. Al término de la reacción, se adicionó cuidadosamente una solución saturada de DMA (tratada previamente con KOH) en 1.2 mL de tolueno anh.; o bien, 2 eq. de DMA condensada a -78 °C en tolueno. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 45.5 h sobre atmósfera de Argón. Transcurrido el tiempo, se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , aislando 0.04 g (85%) de sólido blanco **61** insoluble en éter y soluble en  $CH_2Cl_2$ , p.f. 200 °C. **IR** (KBr): 3208, 2962, 2928, 2860, 1656, 1644, 1621, 1543, 1422, 1278, 1256, 1157, 1118, 828, 748  $cm^{-1}$ ; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 280 ( $M^+ + 1$ , 4), 279 ( $M^+$ , 19), 208 (8), 120 (88), 92 (6), 72 (18); **FAB<sup>+</sup>**: 280 ( $M^+ + 1$ , 100), 279 ( $M^+$ , 19), 208 (8), 207 (55), 193 (29), 120 (32); **RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  10.270 (br, 1H), 6.995 (dd,  $J = 2.64$  y 4.02 Hz, 1H), 6.491 (dd,  $J = 2.54$  y 4.06 Hz, 1H), 3.814 (m, 4H); 3.768 (m, 4H), 3.082 (s, 3H), 3.056 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta$  165.554 (s), 160.659 (s), 130.277 (s), 119.191 (d), 112.993 (d), 66.772 (t), 37.419 (c), 34.723 (c), 29.698 (s).

**\* Obtención de 2-(*N*-oxalilmorfolinil)-5-*N*-morfolincarboxamidinil pirrol 62**



La técnica usada fue la misma para la preparación de **61**, con la única diferencia de ocupar morfolina en vez de DMA. *N*-(2-pirroil)morfolina **58** = 0.05 g (0.27 mmol),  $(COCl)_2$  = 0.027 mL (0.31 mmol), dicloroetano, 14h, temperatura ambiente. Posteriormente, morfolina = 0.024 g (0.27 mmol) en dicloroetano, t.a., 24 h. Producto **62** = 0.052 g (65%), p.f. 143-145 °C (descomp). **IR** (KBr): 3440, 3188, 2964, 2918, 2864, 1641, 1435, 1271, 1234,

1114, 1013, 833, 754, 581  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM**  $m/z$  (abundancia relativa %): 322 ( $M^+ + 1$ , 5), 321 ( $M^+$ , 26), 208 (13), 207 (100), 120 (59), 114 (10), 86 (14), 70 (9);  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ : 228 ( $M^+$ , 28), 207 (4), 200 (4), 185 (10), 149 (4), 129 (7), 114 (96), 86 (14), 70 (9); **RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  10.30 (br, 1H), 7.02 (d,  $J = 4.08$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 4.12$ , 1H), 3.72 (m, 10H), 3.50 (m, 6H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  162.7 (s), 160.55 (s), 131.12 (s), 130.23 (s), 119.48 (d), 113.06 (d), 66.78 (t), 66.57 (t), 46.51 (t), 42.02 (s), 41.45 (t).

### **SÍNTESIS DE 2-TRIFLUOROACETILPIRROL 56<sup>35</sup>**

**{Pirrol-2-il trifluorometilcetona}**



En un matraz de dos bocas, provisto de refrigerante, embudo de adición y barra magnética, se colocó una solución de 7 mL de ATFA anh. en 60 mL de tolueno y fue enfriada a 0 °C. Mientras la solución anhidra se estuvo agitando vigorosamente, una solución de 3 g de pirrol en 8 mL de tolueno (grado HPLC) fue adicionada, gota por gota mediante un embudo de adición, durante 2 h. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por otras 4 h. Al término de dicho tiempo, se lavó con agua y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. El tolueno se removió por destilación a alto vacío y el residuo fue destilado por arrastre de vapor. El producto fue recuperado del destilado por extracción con éter. (100%).<sup>35</sup> **IR** (KBr): 3321, 1658, 1547, 1437, 1410, 1351, 1193, 1148, 1100, 1053, 759  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM**  $m/z$  (abundancia relativa %): 164 ( $M^+ + 1$ , 3), 163 ( $M^+$ , 29), 94 (100), 66 (62), 39 (36); **RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  9.75 (br, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.43 (ddd,  $J = 4.1$ , 2.4, y 0.83 Hz, 1H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  128.9 (d), 125.9 (s), 121.7 (d), 118.0 (s), 114.0 (s), 112.7 (d).

## **SÍNTESIS DE TRICLOROACETILPIRROL 57<sup>36</sup>**

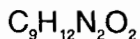
**{Pirrol-2-il triclorometilcetona}**



En un matraz de 250 mL de tres bocas equipado con agitador magnético, embudo de adición y un condensador eficiente para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$ , se colocaron 18.978 g (0.1044 mol) de cloruro de tricloroacetilo y 12 mL de éter anhidro (secado con sodio y destilado a P atm). La solución fue agitada mientras 4 g (0.05962 mol) de pirrol recién destilado en 33.2 mL de éter anh. se adicionaba durante un periodo de 2 h (soln. púrpura). El calor de la reacción provocó el reflujo durante la adición. Seguida de la adición, la mezcla fue agitada por 1 h y posteriormente se adicionó el  $\text{K}_2\text{CO}_3$ : = 5.16 g (0.0373 mol) en 15.6 mL de agua en forma lenta a través del embudo de adición, y en seguida, otros 2.22 g en 7 mL de agua. Las capas fueron separadas, y las fases orgánicas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , tratado con 0.31 g de norita y filtrado. El disolvente se removió y el residuo fue disuelto en hexano, enfriado en hielo, hasta precipitación.<sup>36</sup> Se obtuvo 12.56 g de sólido plateado con p.f. 75-76 °C (99%). **IR** (KBr): 3325, 1658, 1536, 1437, 1427, 1387, 1360, 1136, 1112, 1037, 845, 809, 757, 738, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM**  $m/z$  (abundancia relativa %): 215 ( $M^+ + 3$ , 3), 213 ( $M^+ + 1$ , 8), 212 ( $M^+$ , 1), 211 ( $M^+ - 1$ , 8), 177 (0.5), 95 (7), 94 (100), 91 (17), 66 (20); **RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  9.6 (br, 1H), 7.39 (ddt,  $J = 1.24, 2.5$  y  $3.8$ , 1H), 7.17 (td,  $J = 1.28$  y  $2.76$  Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J = 2.56$  y  $2.46$ , 1H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  173.29 (s), 127.18 (d), 121.25 (d), 111.91 (d), [140.00 (s), 111.95 (s)].

## **SÍNTESIS DE N-(2-PIRROIL)MORFOLINA 58**

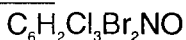
**{2-Morfolincarbonilpirrol}**



En un matraz de 5 mL con una solución de 0.1018 g (0.479 mmol) del compuesto **56** en 0.2 mL de DMF (grado A.C.S. de 99.8%, dejada en mallas moleculares de 4Å) se adicionó rápidamente 0.0922 g (0.09 mL, 1.058 mmol) de morfolina (previamente destilada de KOH y almacenada sobre potasa). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente por 2.5 h. Posteriormente, se adicionó 1.2 mL de agua y HCl concentrado hasta obtener un pH de 7.0. El producto crudo fue extraído 2 veces con éter y lavado con solución acuosa 0.5 M de NaHCO<sub>3</sub>. Las fracciones etéreas se secaron con MgSO<sub>4</sub> anh. y se concentraron para obtener 0.08 g (93%)<sup>37</sup> de cristales ligeramente cafés. (0.07 g, 83%, p.f. 120-121 °C cristalizados de EtOH). **IR** (KBr): 3222, 3116, 2969, 2904, 2858, 1591, 1056, 1031, 960, 864, 796, 753 cm<sup>-1</sup>; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 180 (M<sup>+</sup>, 55), 165 (3), 152 (3), 137(12), 121 (3), 110 (6), 94 (100), 86 (27), 66 (17), 57 (13); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9.9 (br, 1H), 6.9 (td, J<sub>5,3</sub> = 1.5, J<sub>5,4</sub> = 2.4, 1H), 6.5 (ddd, J<sub>5,3</sub> = 1.2, J<sub>1,3</sub> = 2.4, J<sub>3,4</sub> = 3.6 Hz, 1H), 6.2 (dd, J<sub>4,5</sub> = 2.7, J<sub>3,4</sub> = 3.6, 1H), 3.74 (tf, J = 5.1, 1.5 Hz, 4H), 3.85 (td, J = 5.1, 1.5 Hz, 4H); **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 161.88 (s), 124.20 (d), 112.00 (d), 109.00 (d), 66.80 (t), 45.10 (s).

### **SÍNTESIS DE 4,5-DIBROMOPIRROL-2-IL TRICLOROMETIL CETONA 68**<sup>37</sup>

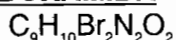


Una solución de 2.3693 g (0.0148 mol) de bromo en 30.3 mL de AcOH glacial se adicionó lentamente (con ayuda de un embudo de adición de 50 mL) a una soln. agitada de 1.5 g (0.0071 mol) de **58** en 3.4 mL de AcOH. La temperatura se incrementó ligeramente durante la adición. Después de 3 h, la soln. se concentró con la bomba (usando trampa de KOH para eliminar Br<sub>2</sub> remanente) y se adicionó un exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (50 mL). El residuo fue secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), decolorado con carbón activado (sigma), y el disolvente removido, quedando un sólido ligeramente amarillento (1.8237 g, 98%). La cristalización de benceno, dió **68** como un sólido ligeramente amarillento 0.8285 g (p.f. 137-138 °C): **IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3412, 1671, 1635, 1432, 1404, 1371, 1318, 1155, 845 cm<sup>-1</sup>; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 373 (7), 367 (5), 371 (M<sup>+</sup>+1, 15), 369 (M<sup>+</sup>-1, 13), 310 (2), 308 (12), 304 (3), 306 (10), 254 (49), 252 (100), 250 (52), 226 (7), 224 (12), 222 (11), 199 (9), 197 (7), 195 (9), 118 (9), 116 (9); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 9.65 (br, 1H), 7.34 (d, J = 2.98, 1H).



De las aguas madres se recuperó 0.5754 g de **67** como sólido anaranjado, p.f. 137-138 °C.

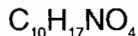
### SÍNTESIS DE N-MORFOLINIL-4,5-DIBROMOPIRROL-2-CARBOXAMIDA 69



Se adicionó rápidamente 0.4308 g (4.9 mmol) de morfolina a una solución de 0.8285 g (2.2 mmol) de **68** en 0.9 mL de DMF, y la mezcla fue dejada por 25 h a temperatura ambiente. Después de que la solución fue diluida con 5.40 mL de agua, se adicionó HCl concentrado. El producto fue cristalizado de EtOH absoluto para dar 0.71 g (98.6%, p.f. 200 °C) de **69**<sup>37</sup> como sólido blanco brillante. **IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3421, 2864, 1618, 1546, 1462, 1436, 1320, 1117, 973 cm<sup>-1</sup>; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 338 (M<sup>+</sup>, 100), 340 (M<sup>+</sup>+1, 50), 336 (M<sup>+</sup>-2, 51), 296 (19), 294 (36), 292 (19), 254 (35), 252 (67), 250 (35), 226 (10), 224 (20), 222 (10), 198 (6), 197 (13), 195 (12), 173 (4), 144 (5), 118 (6), 87 (86), 86 (92), 72 (12), 57 (87), 56 (31); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 6.50 (d, J = 2.98, 2H), 3.825 (m, 4H), 3.74 (m, 4H).

### INTENTO DE SÍNTESIS DE 2,3-bis(CARBOXILATO DE METIL)PIRROLO[1,2-*a*]-PIRROL *in situ* (Método II)

\* 1-dietilamino-1,2-bis(metoxicarbonil)etileno **65**  
{1-dietilamino-1,2-bis(metoxicarbonil)-1-eteno}

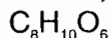


En un matraz de 10 mL de una boca y agitador magnético, se agregó gota a gota 0.027 mL (0.31 mmol) de (ClCO)<sub>2</sub> a temperatura ambiente a una solución de 0.05 g (0.227 mmol) de **59** en 1 mL de tolueno, y se dejó en agitación por 23 h protegida de la humedad con atmósfera de Argón. Posteriormente, se adicionó 0.077 mL (0.55 mmol) de Et<sub>3</sub>N (recién destilada a P atm.) y se agitó por 24 h. Al

término del tiempo, se adicionó 0.068 mL (0.55 mmol) de DMAD (recién destilado a P atm.) y fue refluada por 6 h. La mezcla de reacción fue extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavada con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y después con salmuera. Finalmente se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se concentró. El crudo fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente Hexano-AcOEt 9:1, recuperando 0.0584g (55%) de materia prima **58** y aislando 0.05318 g (56 %) de **65** como un líquido oleoso amarillo-anaranjado. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3288, 2949, 1743, 1682, 1573, 1445, 1164, 1131  $\text{cm}^{-1}$ ; EM  $m/z$  (abundancia relativa %): 215 ( $\text{M}^+$ , 38), 200 (30), 184 (42), 183 (34), 156 (100), 140 (24), 128 (31), 102 (18), 100 (42), 96 (54), 82 (15), 68 (58); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  4.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.18 (c, J = 7.08 Hz, 4H), 1.17 (t, J = 7.12 Hz, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  168.32 (s), 166.09 (s), 153.75 (s), 82.87 (d), 52.78 (c), 50.62 (c), 44.84 (t), 12.63 (c).

\* **1-acetoxi-1,2-bis(metoxicarbonil)etileno 66**

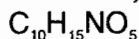
{**1-acetoxi-1,2-bis(metoxicarbonil)-1-eteno**}



En un matraz de 10 mL de una boca y barra magnética se colocó 0.05 g (0.227 mmol) de **58** y se le adicionó cuidadosamente 0.09196 g (0.056 mL, 0.559 mmol) de  $\text{POCl}_3$  y dejado en agitación a temperatura ambiente por 3 h.<sup>38</sup> Al término del tiempo, se agregó 1.5 mL de dicloroetano y 0.1124 g (0.15 mL, 1.111 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  (recién destilada a P atm.) y fue agitado a  $-20^\circ\text{C}$  por 1 h con atmósfera de Argón. Posteriormente, a la misma temperatura se adicionó 0.1973 g (0.17 mL, 1.389 mmol) de DMAD. Terminada la adición se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por 39 h. La mezcla de reacción fue diluída con agua y extraída dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y después con salmuera. Finalmente, la solución se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y se concentró. El crudo líquido fue purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente Hexano-AcOEt 9:1, del cual se obtuvo 0.0278 g (17.4 %) de **66** como un líquido oleoso ligeramente amarillento. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 2956, 1776, 1729, 1664, 1438, 1372, 1282, 1166, 1102, 1021  $\text{cm}^{-1}$ ; EM  $m/z$  (abundancia relativa %): 202

relativa %): 202 (M<sup>+</sup>, 0.5), 187 (2), 171 (8); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 6.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 167.82 (s), 163.2 (s), 161.5 (s), 146.6 (s), 116.9 (d), 53.19 (c), 52.09 (c), 20.37 (c).

**\*Obtención de 1-morfolinil-1,2-bis(metoxicarbonil)etileno 67**  
**{1-morfolinil-1,2-bis(metoxicarbonil)-1-eteno}**



En un matraz de 10 mL de una boca y barra magnética se colocó 0.05 g (0.277 mmol) de **58** y se le adicionó 0.0919 g (0.031 mL, 0.3287 mmol) de POCl<sub>3</sub>. Se agitó por 3 h a temperatura ambiente (líq. oleoso ligeramente rojizo). Al mismo tiempo se preparó la sal de litio, adicionando gota por gota 0.0434 g (0.5466 mL, 0.6774 mmol, 1.2392 M) de n-BuLi a una solución destilada de 0.5177 g (0.5942 mmol) de morfolina en 2.2 mL de THF a -78 °C y atm. de Argón. Terminada la formación del compuesto organolitiado, se le adicionó una solución de sal de imonio previamente preparada en 0.5 mL de THF anh. La mezcla resultante se dejó en agitación por 4 h a una temperatura de -78 °C (líq. anaranjado). Posteriormente, fue agitada a temperatura ambiente, de la cual precipitó un sólido amarillento.<sup>39</sup> Después, se le adicionó 0.0789 g (0.068 mL, 0.5554 mol) de DMAD (recién destilado a Patm) y se agitó a temperatura ambiente por otras 24 h. Finalmente, la mezcla de reacción fue hidrolizada con AcOEt acuoso (0.1884 g/0.8 mL) por 30 min a reflujo, extraída con éter, tratada como de costumbre y concentrada. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 9:1), del cual fue recuperado 0.0336 g (25%) de **58** y aislado 0.0988g (73%) de **67** como un líq. oleoso ligeramente amarillento. **IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2954, 2865, 1741, 1693, 1587, 1440, 1372, 1276, 1215, 1165, 1118, 1037 cm<sup>-1</sup>; **EM** *m/z* (abundancia relativa %): 229 (M<sup>+</sup>, 77), 214 (13), 198 (74), 186 (31), 182 (23), 170 (100), 169 (28), 158 (8), 154 (23), 140 (36), 139 (28), 138 (33), 126 (12), 111 (38), 85 (35), 82 (24); **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 4.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (m, 4H); **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.784 (s), 165.806 (s), 154.671 (s), 87.262 (d), 65.857 (t), 64.422 (s), 52.998 (q), 50.993 (q), 47.128 (s), 47.717 (t).

**\* A partir del compuesto 69**

Se siguió la técnica anteriormente descrita, empleando **69** = 0.05 g (0.148 mmol),  $\text{POCl}_3$  = 0.006 g (0.016 mL, 0.176 mmol), 3 h, temperatura ambiente. Li-morfolina = 0.296 mmol, THF = 2.2 mL, DMAD = 0.0422 g (0.296 mmol), t.a., 24 h. **67** = 81 %, **69** = 12 %.

Paralelamente, cuando se usó  $(\text{COCl})_2$  = 0.001 mL (0.016 mmol), se obtuvo **67** = 81 %, **69** = 14 %.

**INTENTO DE SINTESIS DE 6,6-bis(DIMETILAMINO)-1-AZAFULVENO USANDO  $\text{POCl}_3$  (producto no identificado)**

En un matraz de 25 mL de dos bocas con barra magnética se colocaron 0.1499 g (0.83 mmol) de carboxamida **58** y 0.17 mL (1.78 mmol) de  $\text{POCl}_3$  (redistilado a P atm.), fue dejado en agitación toda la noche a temperatura ambiente. A esta sal de imonio, se le adicionó, en condiciones anhidras, DMA en exceso en 5 mL (0.0634 mol) de dicloroetano (recién destilado de  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) y dejado en agitación por una semana protegido de la humedad con atm. de Argón. Se filtró un sólido blanco muy higroscópico de la mezcla de reacción y el filtrado anaranjado se concentró, obteniendo unas agujas largas. Posteriormente sobre este sólido se adicionó un exceso de DMA en dicloroetano, precipitando un sólido gelatinoso, blanco. Se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con soln. al 10% de NaOH. De las aguas madres se separó 0.0249 g de un sólido lig. amarillento (17% de M.P. recuperada, p.f. 113-114 °C), además, un polvo blanco de alto punto de fusión (p.f. > 260 °C). Y de la fracción orgánica, después del tratamiento usual, se obtuvo 0.060 g de un líq. oleoso de color anaranjado.

# 7

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flitsch, W.; Jones, G. *Adv. Het. Chem.* **1984**, *37*, 1; Hall, G.; Sugden, J. K.; Waghela, M. B. *Synthesis* **1987**, 10.
2. Katritzky, A. R.; Fali, G. N.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4148.
3. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Elsevier: Oxford, U. K., **1996**; Vol. 8, Capítulo 1.
4. Jones, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press; London, **1977**, 425.
5. Hafner, K.; Pfeiffer, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4311.
6. Gomper, R.; Weiss, R. *Angew. Chem. Internat Ed. Engl.* **1968**, *7*, 296.
7. Castro, A. J. Tertzakian, G.; Nakata, B. T.; Bose, D. A. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4499.
8. Strell, M.; Zocher, A.; Kopp, E. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1798.
9. Sonnett, P. E. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1005.
10. Watanabe, M.; Kobayashi, T.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1973**, 601.
11. Kobayashi, T.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3255.

12. Harris, R. L. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5217.
13. Neiss, R.; Gomper, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 481.
14. Hensel, H. R. *Chem. Ber.* **1966**, *23*, 711; Herz, W.; Brasch, J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 711.
15. Von Dobeneck, H.; Schmierles, F. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5327.
16. Treibs, A.; Kreuzer, F. H.; Naeberle, N. *Annalen* **1970**, *733*, 57.
17. von Dobeneck, H.; Messerschmitt, T. *Annalen* **1971**, *751*, 32.
18. von Dobeneck, H.; Messerschmitt, T.; Brunner, E.; Wunderer, U. *Annalen* **1971**, *751*, 40.
19. Candy, C. F.; Jones, R. A. *J. Chem. Soc (B)* **1971**, 1405.
20. Watanabe, M.; Kobayashi, T.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1975**, 607.
21. Sonnet, P. E. *J. Heteroc. Chem.* **1974**, 811; Mori, S.; Watanabe, M.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Heterocycles* **1976**, *4*, 957.
22. Kobayashi, T.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Heterocycles*, **1976**, *4*, 1281.
23. Mison, P.; Laurent, A.; Belloir, P. T. *Synth.* **1986**, 683.
24. Mison, P.; Laurent, A.; Belloc, P. F. *Synth.* **1986**, 683.
25. Zbirral, E. *Synthesis*, **1974**, 775; Becker, K. B. *Tetrahedron* **1980**, 1717.
26. Schweizer, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2744.
27. Schweizer, E. E.; Light, K. K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 870.

28. Bestmann, H. J.; Bansal, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3839.; Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, , 92.
29. Klose, W.; Nickisch, K.; Bahlmann, F. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2694; Nickisch, N.; Klose, W.; Nordhoff, E.; Bohlmann, F. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3086.
30. Flitsch, W.; Lubisch, W. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1424; *C. A.* *101*:38293q.
31. Mikołajczyk, M.; Midura, W. H. *Tetrahedron Asym.* **1992**, 1515.
32. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1980**.
33. Eilingsfeld, H.; Neubauer, G.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1232 .
34. J. M.; Scheller , M. E. *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 863.
35. Cooper , W. D. ; *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1382.
36. Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100.
37. Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300.
38. White, J.; McGillivray, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4248.
39. Katritzky, A.; Jiang, J.; Harris, Ph. A. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1153.