

00573

2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SINTESIS DE 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-
7,8-dihidro-furo[3,2-c] azepina, INTERMEDIARIO EN LA
OBTENCION DEL ESQUELETO DE SELAGINOIDINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA EL Q. F. B.
JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA

MEXICO, D. F.

1990.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

CONTENIDO

	PAGINA.
I. INTRODUCCION	1
II. DISCUSION	10
III. PARTE EXPERIMENTAL	33
A).- ANALISIS	
B).- RUTA GENERAL DE SINTESIS	
C).- ESPECTROS DE MASAS	
V. CONCLUSIONES	53
VI. BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION.

El campo de la química orgánica está íntimamente involucrado en la síntesis de moléculas¹, de allí el desarrollo de nuevos sistemas o métodos de estudio, para poder resolver los problemas de síntesis de las nuevas moléculas orgánicas, formadas o aisladas.

Para esto es necesario tomar un principio básico el cual establece que "La clave en la síntesis orgánica está en la habilidad de construir la molécula más compleja, iniciando con sustancias sencillas", realizando esto por medio de un procedimiento racional.

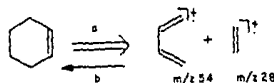
Las estructuras de los compuestos orgánicos, de origen natural o productos naturales pueden ser determinadas por el uso sistemático de reacciones químicas y métodos espectroscópicos². Durante la determinación, las características particulares de las moléculas dan usualmente una clave, ésta es muy útil en el trabajo de síntesis.

En contraste no se puede establecer un método definido o específico para la formación de productos naturales, aunque existe ya una larga historia en la síntesis orgánica de éstos. Las síntesis de tipo biogénica³ son una ruta efectiva, algunas veces las reacciones fotolíticas⁴ pueden ser de utilidad aplicativa. En otros casos utilizando un proceso de degradación, puede generarse una sustancia cuya reconstrucción puede ser realizada fácilmente⁵.

Corey⁶ desarrollo un método de análisis sintético auxiliándose con una computadora, lo cual permita hacer un

proceso de análisis lógico y breve de una molécula orgánica en la dirección antitética (retrosíntesis).

Recientemente un grupo de investigadores⁷ estableció una novedosa metodología de síntesis denominada retroespectrometría de masas, la cual utiliza como modelo de síntesis el análisis del espectro de masas de un compuesto orgánico que como se sabe puede proporcionar dos tipos de información: a) el conocimiento del peso molecular y la fórmula basada sobre el ión molecular, y b) la determinación de la estructura molecular fundamentada en el patrón de fragmentación. Este último es un proceso físico que resulta de la ruptura de enlaces, por lo tanto la fragmentación de un compuesto en el espectrómetro de masas es similar a las reacciones de degradación química. Por ejemplo el Ciclohexeno produce el radical iónico de m/z 54 que corresponde al Butadieno y el fragmento de m/z 28 del etileno. Es decir el Ciclohexeno puede obtenerse a partir del Butadieno y etileno, por una reacción de Diels-Alder tal como se muestra en el Esquema I.



A: PROCESO DE FRAGMENTACION

B: REACCION QUIMICA

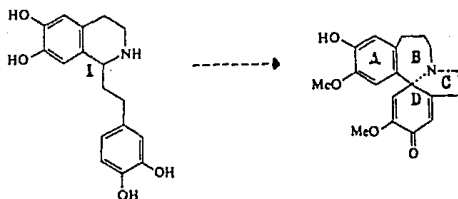
ESQUEMA I

En muchos espectros de masas, de moléculas orgánicas, los procesos de fragmentación pueden ser análogos a los procesos de degradación química y de allí usar como modelo el retroproceso de reacciones sintéticas para formar compuestos orgánicos. Es decir que la retroespectrometría de masas puede ser un método de análisis para diseñar aproximaciones sintéticas.

El interés que han despertado los alcaloides del tipo de Eritrinas y C-Homoeritrinas se ha centrado en la síntesis de sus esqueletos base, para las posteriores síntesis totales.

Esto se debe a que éstas sustancias presentan una gran diversidad de propiedades farmacológicas⁸.

Los alcaloides que pertenecen a la familia de las C-Homoeritrinas constituyen un grupo recientemente identificado⁹, los primeros productos fueron aislados e identificados de *Schelhamera pedunculata*. Las C-Homoeritrinas están formadas por una isoquinoleína, substituida en la posición 1 con un feniletilo¹⁰, como se muestra en el Esquema II.



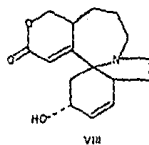
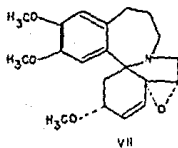
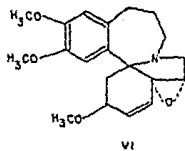
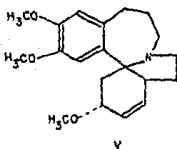
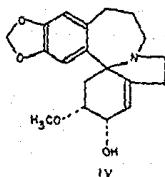
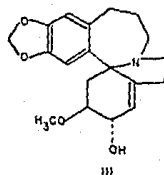
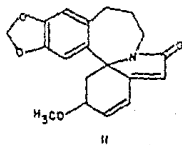
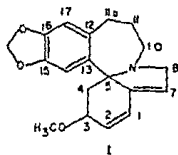
ESQUEMA II.

Las estructuras¹¹ que comprenden éstos alcaloides pueden agruparse en cinco divisiones o series estructurales caracterizadas de acuerdo a la funcionalidad de los anillos B, C y D.

- a) Serie de 1,6 dienos como la *Schelhammeridina I* o la *8-oxo-Schelhammeridina II*.
- b) Serie de alquenos $\Delta-1(6)$ tales como la *Schelhammerina III* y la *3-Epischelhammerina IV*.
- c) Serie de alquenos $\Delta-2(1)$ como la *6 α -7-Dihidrohomoeritrina V*

d) Serie epoxi- Δ -2(1) así por ejemplo están la *Wilsonina* VI y la *3-Epiwilsonina* VII.

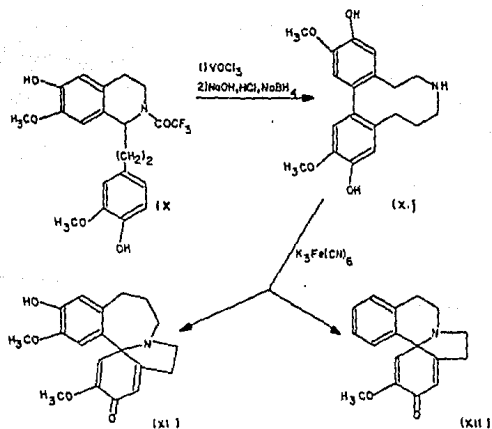
e) Serie de Homoeritronoidinas como la *Philibillina* VIII.



ESQUEMA III

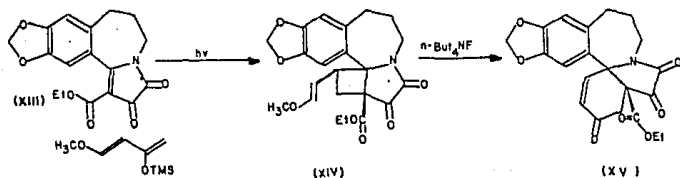
Actualmente las síntesis propuestas para la obtención de C-Homoeritrinas son escasas, destacando los siguientes métodos¹²⁻¹⁵.

En la preparación del sistema de anillos de las C-Homoeritrinas se ha usado la ruta biogénica, por medio de un acoplamiento oxidativo de 1-fenetiltetrahidroisoquinoleína IX la que posteriormente forma el difenol X, que después se oxida con ferrocianuro de potasio obteniendo un 45% del esqueleto base de C-Homoeritrina XI y un 15% del esqueleto de Eritrina¹²⁻¹³ XII (Esquema IV).



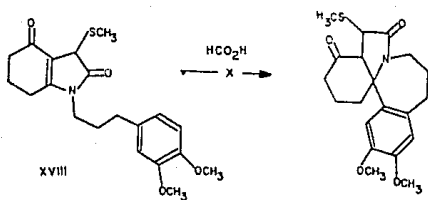
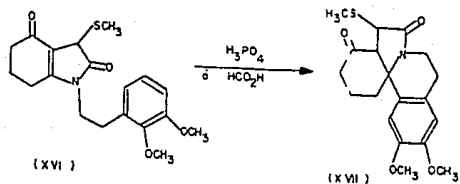
ESQUEMA IV

Otra ruta de síntesis que se ha desarrollado para obtener la *Schelhammericina* y su epímero incluye como pasos claves una fotocicloaddición de una benzazepinopirrolindiona XIII y un butadieno activado, seguido por el rearrreglo 1,3-dianiónico del viniloxidociclobutano XIV para formar el esqueleto de C-Homoeritrina XV¹⁴ (Esquema V).



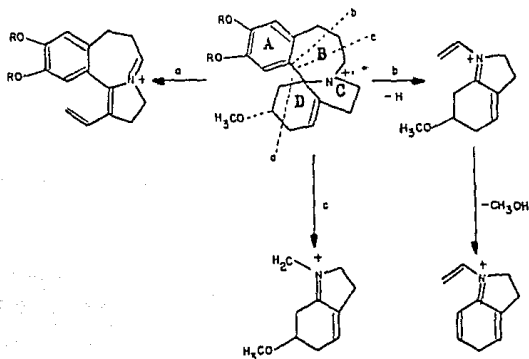
ESQUEMA V

También está descrita la construcción del esqueleto por otra ruta sintética¹⁵, la cual consiste en la N-ación de una enaminoacetona con anhídrido α -(metililo) acético y piridina seguido por la oxidación con metaperyodato de sodio y posteriormente la ciclización con ácido para-toluensulfónico para dar lugar a la tetrahidrometilfenil etilindolindiona XVI, la cual al tratarla con ácido polifosfórico o ácido fórmico da origen a la Eritrina XVII. Cuando se intento obtener la C-Homoeritrina, al tratar el 3,4-dimetoxifenilpropilenindol XVIII con ácido fórmico, no se formo la C-Homoeritrina esperada (Esquema VI).



ESQUEMA VI

En la determinación estructural de las C-Homoeritrinas de la serie de alquenos $\Delta^1(6)$, tales como la *Schellhammerina* III y la *3-Epischellhammerina* IV, se postuló mediante la técnica de espectrometría de masas¹⁰ un patrón de fragmentación (Esquema VII)



ESQUEMA VII

En donde destacan tres rutas:

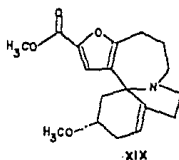
Ruta a: Una ruptura retro-Diels-Alder del anillo D perdiéndose 58 una que corresponden a la eliminación del dienófilo que en este caso es el éter metilvinílico.

Ruta b: Fragmentación del anillo B, formándose el ión N-vinilhidroindol.

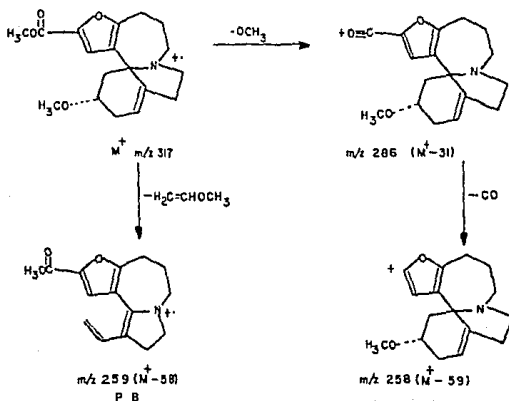
Ruta c: Ruptura del anillo B dando origen al fragmento de N-metilenhidroindol.

Por lo tanto la ruta a sugiere un método de retro-síntesis que pudiera usarse para la obtención del anillo D, de una C-Homoeritrina, como III y IV. Es decir que el anillo D de cualquier C-Homoeritrina, que presente éste tipo de fragmentación, pudiera obtenerse a través de una reacción Diels-Alder.

Así se procedió a analizar los datos espectroscópicos (Espectrometría de Masas), de una nueva C-Homoeritrina la cual se obtuvo de una planta de la familia *Taxodiaceae* del género *Atrotaxia* y especie *selaginoides*. Estudiándose y obteniendo las siguientes características estructurales: el anillo A es un anillo aromático del tipo furano, y además por su funcionalización en el anillo D, podría clasificarse en la serie de alquenos $\Delta-1(6)$. Esta estructura se denominó como *Selaginoidina*¹⁷ XIX.



Entre los datos descritos¹⁷ del espectro de masas de la *Selaginoidina* XIX, destacan los siguientes fragmentos a: m/z [M^+ ;317](10%), 286(18%), 259(100%). Apoyándonos en el patrón general de fragmentación de las C-Homoeritrinas de la serie de alquenos $\Delta-1(6)$ (Esquema VII), propusimos el siguiente patrón de fragmentación para la *Selaginoidina* descrito en el Esquema VIII.



Esquema VIII.

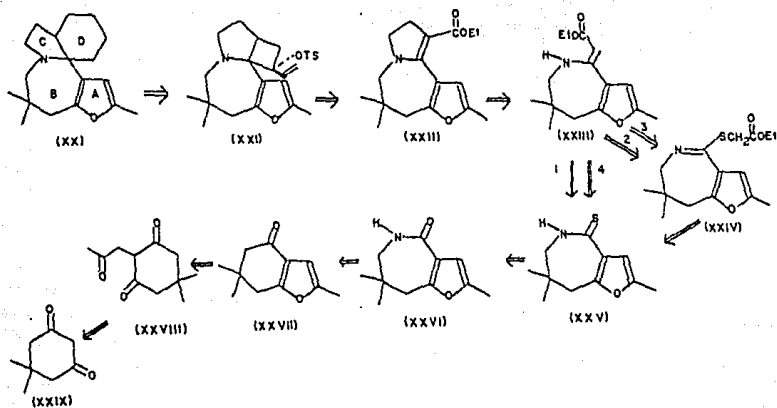
DISCUSION.

Hasta la fecha no se encuentra publicado ningun método de síntesis que conduzca a la estructura de la *Selaginoidina* XIX. De allí que el presente trabajo describa un método de síntesis de un intermediario, que pueda usarse para la obtención del esqueleto base de la *Selaginoidina*, tomando como esquema de trabajo la retroespectrometría de masas.

Tomando en consideración la fragmentación observada en los espectros de masas de algunas C-Homoeritrinas de la serie de alquenos $\Delta-1(6)$, ésta fragmentación muestra la *Selaginoidina* XIX, la cual se caracteriza por una reacción del tipo retro-Diels-Alder. Por lo que en ésta metodología se considerarán los siguientes objetivos.

- a) La síntesis de la furoazepinona XXVI (Esquema IX), la cual es un intermediario importante que contiene los anillos A y B, necesarios para la construcción del esqueleto de la *Selaginoidina*.
- b) La síntesis de 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidrofuro[3,2-c]-azepina XXIV que es un intermediario base en la formación de la alquenilactama XXIII, estructura clave para la formación del anillo C, el cual contiene el dienófilo necesario para llevar a cabo la reacción de cicloadición y obtener el compuesto XXI.

Las proposiciones sintéticas mencionadas se encuentran desarrolladas en el diagrama de un análisis antitético (Esquema IX), que está basado en el diagrama general de fragmentación de la *Selaginoidina* XIX (Esquema VIII).



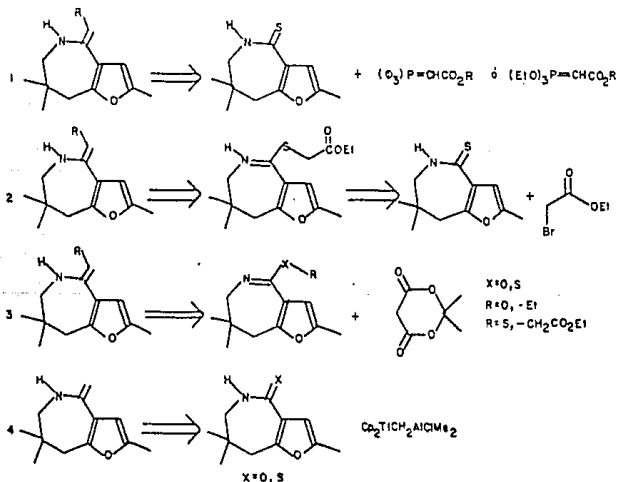
ESQUEMA IX

En el primer paso antitético se observa que el anillo D puede provenir de una reacción de cicloadición entre el dieno conjugado y el correspondiente dienófilo, situado en el anillo C de una furoazepinpirrolina (XXI).

En la literatura se encuentra descrito un método para preparar el anillo D del sistema de las Eritrinas¹⁸. La reacción puede ir regio y estereoespecíficamente para dar el aducto cis-endo, sin embargo existe un marcado efecto del disolvente, que modifica la relación exo-endo, conforme disminuye la polaridad del disolvente aumenta la selectividad en la formación de la forma exo. Así también se observa que cuando se cambia el sustrato por una benzoazepindioxopirrolina, se obtiene el producto de adición en-ona. Este cambio en la reactividad es atribuido a la falta de planaridad del anillo aromático con el anillo de dioxopirrolina, evitando así la aproximación adecuada del anillo.

Considerando los resultados descritos anteriormente cabe mencionar que éstos investigadores utilizaron como alternativa una cicloadición controlada, y para ello se tendría que recurrir a una fotocicloadición controlada (2+2) de la furoazepindioxopirrolina con un dieno adecuado, que daría como resultado la formación del viniloxiciclobutano derivado XXI, el cual posteriormente, mediante un rearrreglo 1,3-dianiónico se obtendría el anillo D^{1p}.

Por otra parte para la obtención del anillo C de la furoazepindioxopirrolina XXII se estableció que se formaría a través de la condensación de la alquilidenlactama XXIII y Cloruro de Oxalio²⁰. Así mismo en la alquenilación de la furoazepintiona XXIV se consideraron cuatro posibles rutas para la síntesis de la alquenilactama XXIII propuestas en el Esquema X.



ESQUEMA X

Ruta 1) La introducción directa del grupo carbometoxmetil en, a través de una reacción compuesta de un fosforano o un fosfonato adecuado²¹ y la furoazepintona XXV.

Ruta 2) Como una opción está la introducción indirecta de la funcionalidad, formando inicialmente el bromohidrato de tioiminoéster, a partir de la furoazepintiona XXV; posteriormente liberar la sal y aislar el tioiminoéster para después reaccionar con trifenilfosfina en medio básico²².

Ruta 3) Otra manera es considerar la formación del iminoéster²³, a partir de la furoazepinona XXVI, y posteriormente tratarlo con ácido de Meldrum²⁴.

Ruta 4) Como última consideración se pensó en formar dicho grupo con el reactivo de Tebbe²⁵.

Por otro lado la furoazepintiona XXV se formaría mediante la sulfuración del carbonilo de la furoazepinona XXVI, reaccionando ésta con P_2S_5 ²⁶ o con reactivo de Lawesson²⁷.

Mientras que la formación de la furoazepinona XXVI se llevaría a cabo por la expansión del anillo de un 4-oxo-tetrahidrobenzofurano XXVII, por la introducción de nitrógeno al ciclo de 6, a través de dos posibles rutas:

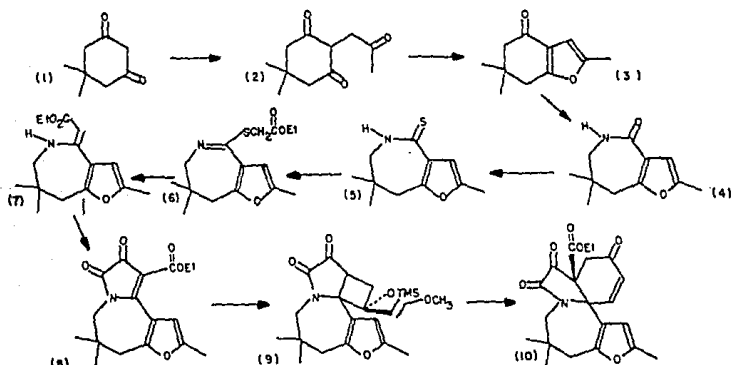
Ruta 1) La introducción del nitrógeno mediante la transposición de Schmidt²⁸.

Ruta 2) Introducción del nitrógeno por medio de la hidroxilamina, en la transposición de Beckman²⁹.

El 4-oxo-tetrahidrobenzofurano XXVII se obtendría por la ciclización en medio ácido del correspondiente compuesto 1,4-dicarbonílico³⁰ XXVIII.

Por último la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico 2-(2-oxo-propil)ciclohexano-1,3-diona XXVIII se realizaría por una C-alkilación de la 1,3-ciclohexanodiona XXIX con una α -halocetona o α -haloaldehído³¹.

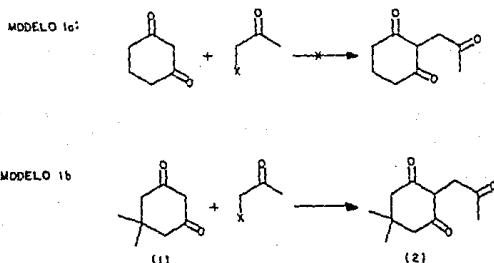
De acuerdo a la discusión anterior el plan de síntesis se resume de la siguiente manera: consistiría en partir de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1) y por medio de una reacción de C-alkilación obtener 2-(2-oxo-propil)-ciclohexano-1,3-diona (2). Posteriormente, mediante la ciclización del compuesto (2) se obtendrá el 4-oxo-tetrahidro benzofurano (3), el cual en condiciones de la reacción de Schmidt o Beckmann se formaría la furoazepina (4) la que después con el reactivo de Lawesson, se introduciría el átomo de azufre obteniendo así la furoazepintiona (5), que serviría como materia prima para formar el tioiminoéster (6), el cual daría lugar al producto de alquienilación, obteniéndose así la 4-carbetoximetileno-furoazepina (7). Después éste con cloruro de oxalilo daría lugar a la furoazepindioxopirrolina (8), la que con 2-trimetilsililoxi-butadieno en condiciones de fotocicloaddición [2+2] produciría el viniltrimetilsililoxi-ciclobutano derivado (9), el que mediante una migración [1,3] produciría el esqueleto de la *Selaginoidina* (10), como se muestra en el Esquema XI



ESQUEMA XI

La síntesis se inició con la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico, en primera instancia se intentó la C-alkilación³¹ usando como modelo la 1,3-ciclohexanodiona **1a** la cual se hizo reaccionar con halocetona (X=Cl,-Br) en medio básico (KOH y CH₃ONa). En ambos casos no se obtuvo el producto esperado, en su lugar se aisló una mezcla compleja. En vista de los resultados anteriores se procedió a utilizar la dimedona **1b**, en diferentes condiciones, obteniéndose los resultados que se describen en la tabla 1.

TABLA 1



X	condiciones	tiempo	resultados
1) Br	KOH/H ₂ O/50 °C	2 h.	Mezcla
2) Cl	EtO ⁻ Na ⁺ /EtOH	15'	(2)

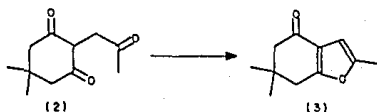
Cabe mencionar que los mejores resultados^{31c}, para la obtención de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (2) se obtuvieron cuando se trató la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) con cloroacetona y etóxido de sodio en etanol bajo reflujo, obteniendo un sólido con p.f. de 135-137 °C y rendimiento de 68% el cual presentó en el espectro de I.R. a 1719 cm⁻¹ una banda de vibración debida al C=O, en 1567 cm⁻¹ la vibración característica para la β-dicetona enólica y en 1386 cm⁻¹ una banda intensa debida al gem-dimetilo.

En el espectro de H^1 -RMN aparecen aparecen las señales debido a las formas en equilibrio (ceto-enol); como una señal ancha a $\delta=4.5$ p.p.m. la cual desaparece con agua deuterada; un triplete a $\delta=3.85$ p.p.m. ($J=5.3$ Hz) asignada al hidrógeno del metino el cual se acopla con el metileno, de la forma cetónica; a $\delta=3.52$ p.p.m. un singulete atribuido al metileno de la forma enólica; además se presenta un doblete a $\delta=2.96$ p.p.m. ($J=5.3$ Hz) debido al metileno de la forma cetónica.

El espectro de masas confirma la formación del producto esperado, el cual presenta el ión molecular (M^+) a m/z 196; el pico base (P.B.) a m/z 43 [CH_3CO^+] debido a una ruptura α al carbonilo de la cetona y el ion de m/z 98 (90.7 %).

El siguiente paso consistió en obtener el tetrahydrobenzofurano (3) por medio de la ciclización descrita por Shaeffer^{31c}. Así se trató el compuesto 1,4-dicarbonílico (2) con ácido clorhídrico acuoso a reflujo, obteniendo así una mezcla compleja. Debido a esto se ensayaron otras condiciones³⁰ con diferentes reactivos tal como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2

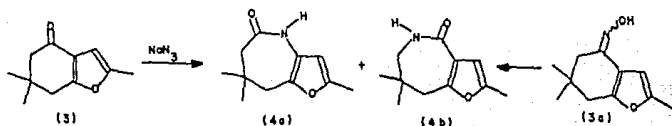


	condiciones	tiempo	resultados
1)	HCl/H ₂ O	25 h.	Mezcla
2)	HCl/H ₂ O/50%	2 h.	"
3)	H ₂ SO ₄ /H ₂ O/0 °C/N ₂	1 h.	"
4)	H ₂ SO ₄ /120 °C	30'	"
5)	H ₂ SO ₄ /t.a.	30'	(3) ^{28a} 33%
6)	H ₃ PO ₄ /50 °C	30'	(3) ^{28b} 29%
7)	H ₃ PO ₄ -P ₂ O ₅ /150 °C	1 h.	(3) ^{28c} 20%
8)	H ₃ PO ₄ -P ₂ O ₅ /130 °C	30'	(3)75%

Las mejores condiciones fueron cuando se hizo reaccionar el compuesto 1,4-dicarbonílico (2) con ácido polifosfórico³² a 130 °C, obteniendo un sólido de p.f.=73-75 °C. El que fue caracterizado mediante sus datos espectroscópicos de I.R. (CHCl₃), muestra bandas correspondientes a el (C=O) en 1670 cm⁻¹ y en 1565 cm⁻¹ debida al (C=C) del furano, y mediante el espectro de H¹-RMN el cual muestra señales para el protón aromático del furano en δ=6.22 p.p.m. como un singlete que integra para un hidrógeno; además un singlete a δ=2.3 p.p.m. que integra para 3 hidrógenos, la cual fue asignada para el metilo del furano. El espectro de masas confirma la estructura obtenida; el cual presenta un ion molecular (M⁺) a m/z 178 (42 %) y un pico base a m/z 122 [M⁺-56] que corresponde a una pérdida de isobuteno. Otros fragmentos importantes que aparecen a m/z: 94 (65 %) que corresponde a la pérdida sucesiva de isobuteno y del grupo [C=O] (28 u.m.a.). Además el fragmento de m/z 43 (22 %) corresponde al ion CH₃CO⁺ característico de los sistemas furánicos³³.

De acuerdo al análisis sintético la furoazepinona (4b) se podía obtener de dos posibles rutas ya conocidas: a) mediante la transposición de Schmidt²⁸. b) A través de la transposición de Beckman²⁹.

Esquema XII.



ESQUEMA XII

Se debe de considerar que la cetona (3) por ser así métrica dara como productos una mezcla de isómeros³⁴ 4a y 4b.

La forma más directa de introducir el nitrógeno con la expansión del anillo es a través de la reacción de Schmidt, por lo que se inició una serie de pruebas para obtener el producto deseado teniendo los mejores resultados cuando se verifica la reacción tratando con azida de sodio en ácido polifosfórico a temperatura controlada el tetrahidrobenzofurano derivado (3), obteniéndose solo el isómero (4b) deseado de la furoazepinona³⁵, con un rendimiento de 16-20 % ; y un p.f.= 199-201 °C. (Tabla 3).

TABLA 3



	condiciones	tiempo	resultados
1)	NaN ₃ /APP/60 °C/t.a.	2 h./18 h.	Mezcla
2)	NaN ₃ /APP/70 °C/t.a.	2.h/18 h.	(4b)16%
3)	NaN ₃ /H ₂ SO ₄ /CH ₂ Cl ₂ /t.a.	1 h.	(4b)10%

Como éstos resultados no fuerón satisfactorios, ya que los rendimientos fuerón bajos, se opto por intentar la ruta b, tratando la tetrahidrobenzofuranona (3) e hidroxilamina³⁵ en medio básico acuoso obteniendose un semi-sólido que por c.c.f. analítica presentó dos compuestos con un Rf muy semejante, que se intentó separarlos, sin resultados positivos, considerando que se trataba de la mezcla de las oximas (syn y anti); se confirmó con el análisis espectroscópico de la mezcla: obteniendose en el espectro de I.R. (CHCl₃) una vibración en 3590 cm⁻¹ debido al (-OH) de las oximas, también se observó una señal intensa a 1645 cm⁻¹ atribuida a la vibración (C=N). La espectroscopia de H¹-RMN (CDCl₃ + D₂O) presenta señales a $\delta=6.65$ p.p.m. como un singulete que integra para un hidrógeno, asignado al hidrógeno del furano, mientras que a campo más alto aparece una señal ancha $\delta=6.05-6.25$ p.p.m. la cual integra para tres hidrógenos, la que se simplifica a una señal fina $\delta=6.12$ p.p.m. e integra para un hidrógeno, cuando se agrega D₂O.

Estos datos implican que la señal de $\delta=6.65$ p.p.m. se debe al hidrógeno del furano de la forma syn, mientras que en la señal ancha se encuentran los hidrógenos de las dos oximas y cuando se afina la señal con D₂O, se observa la señal que corresponde al hidrógeno del furano de la oxima-anti. Esto se puede deber a que los electrones del oxígeno de la oxima-syn interactúan, con el átomo de hidrógeno del furano, desprotegiendolo³⁶, De tal manera que éste se presenta como una señal simple a campo más bajo. fig. 1.

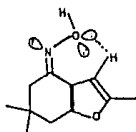


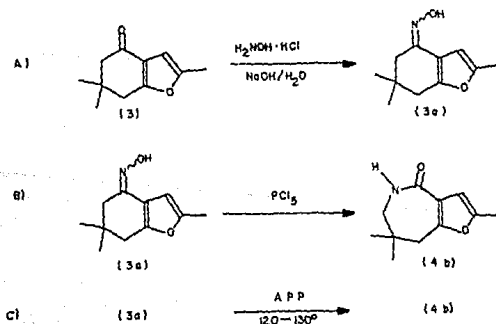
figura 1

En el espectro de masas se observa el (M^+), m/z 193 (100 %), también el fragmento de m/z 177 (25 %) que se debe a la pérdida de oxígeno³⁷ [$M^+ - O$], y el ión molecular pierde [NO] obteniéndose el ión de m/z 163 (10 %); ésta fragmentación sirve para comprobar la estructura de la oxima (3a).

La siguiente etapa fue encontrar las condiciones adecuadas para la transposición de la mezcla de oximas. Se inició intentando la transposición, utilizando pentacloruro de fósforo en éter seco, obteniéndose la furoazepinona (23%). Este bajo rendimiento probablemente se debe a que existe la reacción de competencia^{2p} de la transposición que es la fragmentación. Por lo que se intentó llevar a cabo la transposición en otras condiciones; Para lo cual se pusieron a reaccionar la mezcla de oximas con ácido polifosfórico^{30b,c} y así obtenerse el producto de transposición (4b) con un rendimiento de 98%.

(Tabla 4)

Tabla 4



La furoazepinona (4b) presentó en espectroscopía de I.R.(CHCl₃) una vibración en 3422 cm⁻¹ atribuida al (NH), otra banda se encuentra a 1645 cm⁻¹ debida a la vibración del (C=O). Mientras que la espectroscopía de H¹-RMN (CDCl₃ + D₂O) presentó las siguientes señales: a δ =6.3 p.p.m. un singlete ancho que integra para dos hidrógenos, el cual se afina cuando se agrega agua deuterada, por lo que se considero que en la señal ancha se encuentran la señal del furano y de la amida; a campo mas alto se tiene un doblete centrado en δ =3.05 p.p.m. (j =5.3Hz) éste se debe al acoplamiento del metileno (Co) con el hidrógeno de la amida (NH) el cual simplifica a un singlete a δ =3.05 p.p.m. con D₂O. Este acoplamiento apoya la estructura de la 4-furoazepinona (4b) y descarta la posibilidad de que el producto obtenido de las transposiciones fuera 5-furoazepinona (4a), el otro isómero el cual presentaría ésta señal como un singlete. figura 2.

Por espectrometría de masas se observa un M⁺ a m/z 193 (65 %), el pico base a m/z 149 (100 %).

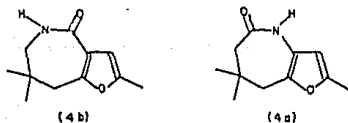
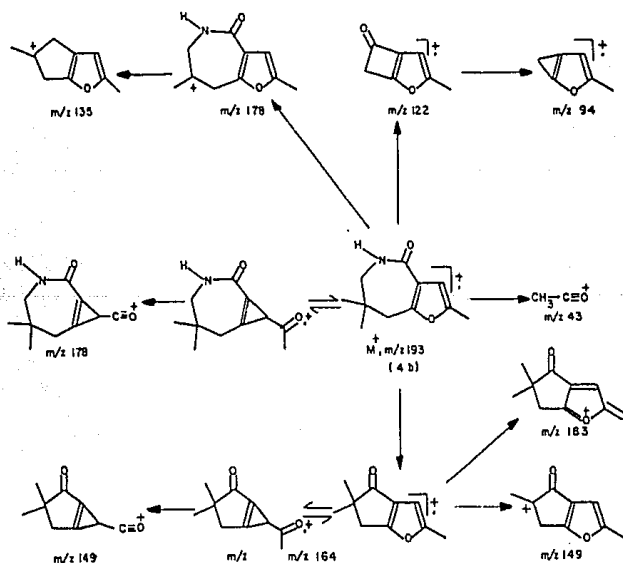


Figura 2

Para comprobar que el producto de transposición correspondía a la 4-furoazepinona (4b) se procedió a deutero-
 rar el producto³⁸ obtenido de la reacción de transposición, disolviendo una muestra en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOD-D}_2\text{O}$ con Carbonato de
 Potasio, después del tratamiento adecuado se obtuvo un producto sólido el cual aumento 1 u.m.a. al deutero-
 nitrógeno de la lactama lo que corrobora que éste producto es la 4-furoazepinona ya que si fuera la 5-furoazepinona
 (4a), se hubiera obtenido, en las mismas condiciones, un aumento de 3 u.m.a. debido a las deutero-
 nitrógeno y del metileno α al carbonilo y del nitrógeno de la lactama. Por lo cual se propone el siguiente patrón general de fragmentación 1
 del Espectro de Masas obtenido para dicho compuesto.

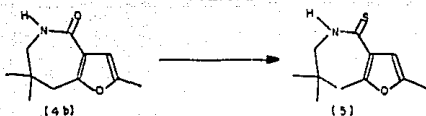
PATRON DE FRAGMENTACION 1



El siguiente paso de la ruta de síntesis consistió en la sulfuración del carbonilo de la 4-furoazepinona (4b). Para lo cual se encuentran en la literatura varios métodos²⁷. Se selecciono el reactivo de Lawesson (dimero del sulfuro de para-metoxifenil-tiofosfina) (10) probandose en diferentes condiciones de reacción (Tabla 5), obteniendo se los mejores resultados cuando la 4-furoazepinona (4b) fué tratada con reactivo de Lawesson³⁰, en tolueno y corriente de nitrógeno purificandose el producto obtenido en cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 obteniendose un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento de 98 %. El cual se comprobó su estructura por las siguientes técnicas espectroscópicas. I.R. (CHCl_3) en 3398 cm^{-1} se observa una banda intensa atribuida a (NH) mientras que a 1565 y 1250 cm^{-1} se presentan dos bandas intensas asignadas a la vibración de alargamiento de ($-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$). El espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) se observa mayor definición de señales, comparada con la resonancia de la 4-furoazepinona, ya que se tiene una señal ancha centrada en $\delta=8.83$ p.p.m. que integra para un hidrógeno la cual desaparece con agua deuterada, que se asigna a (NH), además la señal atribuida al hidrógeno del furano se desplaza a campo más bajo $\delta=6.56$ p.p.m., así también el doblete asignado al metileno vecino al nitrógeno se desplaza a $\delta=3.15$ p.p.m. simplificando su señal cuando se le agrega D_2O . Mientras que las demás señales mantienen su desplazamiento.

La E.M. nos ayuda a corroborar la estructura encontrandose el (M^+) a m/z 209 (100 %) y la contribución isotópica a m/z (M^++2) a m/z 211 con una abundancia isotópica para un azufre, otros fragmentos importantes se encuentran a m/z 194 [M^+-CH_3] (73.9%) y a m/z 43 [CH_3-CO^+] (39.9 %).

TABLA 5

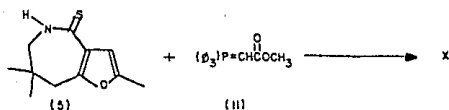


	condiciones	tiempo	resultados
1)	$C_6H_6/(10)/N_2/l.a.$	30 h.	x
2)	$C_6H_6/(10)/N_2$	2 h.	x
3)	$Tol/(10)/N_2$	1 h.	(5)
4)	$Tol/(10)/N_2$	2 h.	(5)98%

1

A continuación se procedió a intentar la alqueniación; Primero mediante la reacción de Wittig⁴⁰ ya que es el método más directo de introducir una doble ligadura. Para lo cual se pusieron a reaccionar la 4-furoazepintona (5) con el carbometoximetileno-trifenilfosforano (11) en diferentes condiciones como se presenta en la Tabla 6.

TABLA 6

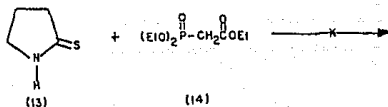


	condiciones	tiempo	resultados
1)	Tol/N_2	18 h.	recuperado
2)	Tol/N_2	34 h.	"
3)	Xy/Ar	24 h.	"
4)	$140^\circ C/Ar$	24 h.	"

Debido a los resultados anteriores: se pensó primero en aumentar la reactividad del carbanión, utilizando un reactivo de Wadsworth-Emmons⁴¹, en segundo lugar utilizar una sustancia que tuviera la misma funcionalidad de la 4-furoazepintiona (5), para utilizarla como modelo.

En primera instancia se partió de 2-pirrolidona (12) que se puso a reaccionar con reactivo de Lawesson, para formar la 2-pirrolidintiona (13) la cuál fué identificada con sus datos espectroscópicos, los cuales estaban de acuerdo con los ya descritos⁴². Poniéndose a reaccionar la 2-pirrolidintiona (13) en diferentes condiciones⁴³ como se presenta en la Tabla 7.

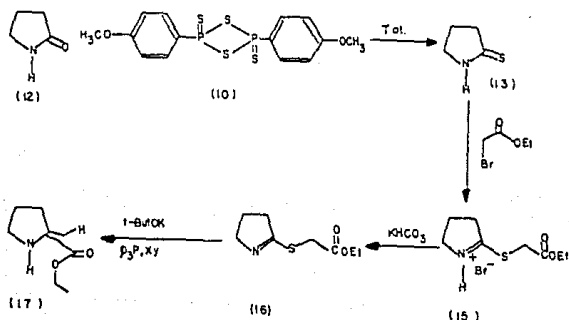
TABLA 7



	condiciones	tiempo	resultados
1)	NaH/C ₆ H ₆ /t.a.	6 h.	recuperado
2)	NaH/C ₆ H ₆	24 h.	"
3)	EtO ⁻ Na ⁺ /EtOH/t.a.	24 h.	"

Por los resultados obtenidos se tuvo que abandonar la ruta de introducción directa de la doble ligadura. Así que se considero la vía de Eschenmoser²², que consta de tres pasos: a) la formación del Bromohidrato de tioiminoéster b) La liberación de la sal para formar el tioimino-

éster c) Posteriormente formar un tiorano ó episulfuro para que a continuación se lleve a cabo una desulfuración para formar así la doble ligadura como se describe en Esquema XIII.



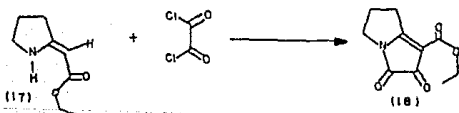
ESQUEMA XIII

Se pusieron a reaccionar 2-pirrolidintiona²², bromoacetato de etilo en diclorometano seco, obteniéndose cuantitativamente un sólido el cual presentó los siguientes datos espectroscópicos. I.R. (CHCl_3) una banda intensa en 1737 cm^{-1} debida al ($\text{C}=\text{O}$) del éster; también se observó otra banda intensa en 1612 cm^{-1} debida a la vibración de ($\text{C}=\text{N}$); en espectroscopia de H^2 -RMN(CDCl_3), se presentaron señales a $\delta: 4.32 \text{ p.p.m.}$ como un singlete que integra para 2H asignados al metileno del tioéster ($\text{S}-\text{CH}_2$), a $\delta=4.32-4.05 \text{ p.p.m.}$ aparece un múltiplete que integra para 6H, en 3.26 p.p.m. un triplete para 2H ($j=7.5 \text{ Hz.}$) asignado al metileno α al imino a $\delta=2.35 \text{ p.p.m.}$ aparece un quintuplete para 2H ($j=8.0 \text{ Hz.}$) asignado a metileno ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) por último

aparece en $\delta=1.27$ p. p. m. un triplete ($2H; j=7.2$ Hz.) del metileno de Cs. Por E.M. se confirmó su estructura; obteniéndose el ion de m/z 187 [$M^+ - HBr$] éste fragmento corresponde al peso molecular con la pérdida de HBr comprobándose que se trata de un bromohidrato con la aparición de los fragmentos de m/z 80 y 82 (HBr), el pico base se presentó a m/z 114 (100 %). Estos datos corresponden al bromohidrato de tioiminoéster (15).

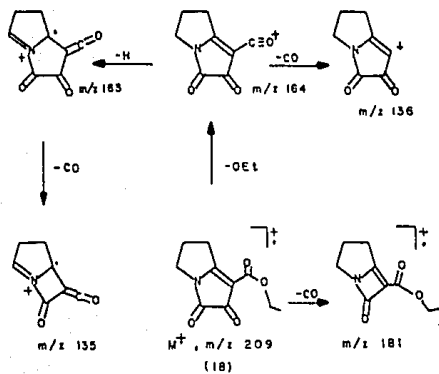
El siguiente paso consistió en liberar la sal, al tratar el bromohidrato con carbonato de potasio, obteniéndose un líquido el cual presentó en I.R., una banda de alargamiento del (C=N) a 1596 cm^{-1} . En la H^1 -RMN las señales están de acuerdo con la estructura orgánica liberada (16), solamente se desplazan a campo más alto. Además por E.M. se comprueba su peso molecular M^+ a m/z 187 y 189 [$M^+ + 2$] que es la contribución característica para un S. Así que el siguiente paso fue poner a reaccionar el tioiminoéster (16) con terbutóxido de potasio y trifetilfosfina en xileno, después del tratamiento adecuado se obtuvo un sólido el cual se caracterizó por sus datos espectroscópicos de I.R. ($CHCl_3$) teniendo una señal intensa en 3378 cm^{-1} de (NH), la señal de (C=O) en 1733 cm^{-1} y las bandas a 1653 y 1593 cm^{-1} de (N-C=O). En H^1 -RMN ($CDCl_3$) la aparición de una señal ancha a $\delta=7.5-7.9$ p. p. m., la cual desaparece con D_2O , atribuida al hidrógeno del enaminoéster, otra señal que también confirma la estructura a $\delta=4.49$ p. p. m. como un singulete que integra para un hidrógeno asignado al hidrógeno vinílico de la estructura (17). Mientras que en E.M. se observó el M^+ a m/z 155 (27.5 %), el pico base es el fragmento de m/z 110 que corresponde a la pérdida de CH_2CH_2O ($M^+ - 45$), además se observó el fragmento de m/z 83 (90 %) que se origina por la pérdida del carboxetilo [$M^+ - 73$]. Con todos éstos datos se comprobó la estructura de α -(tetrahidro-2-pirrolidinilideno) acetato de etilo (17)⁴².

Aprovechando la formación de la α -(tetrahidro-2-pirrolidinilideno) acetato de etilo (17) se procedió a probar el siguiente paso de la reacción. El cual consistió en la condensación de un β -enaminoéster²⁰ y cloruro de oxalilo, para formar un anillo de cinco miembros. Así que se pu so a reaccionar el compuesto (17) con cloruro de oxalilo en éter seco, Esquema (XIV), obteniéndose un sólido el cual se caracterizó por su espectroscopia : en I.R. (CHCl₃) se observan bandas a 750, 1690 y 1612 cm⁻¹, destacando la desaparición de la absorción de la amina. En H¹-RMN (CDCl₃), se confirmó la condensación por la desaparición de la señal de la amina y del protón vinílico de la 2-pirrolidinilidenoacetato de etilo (17). Otro desplazamiento es el que se observa del metileno α al nitrógeno en δ =3.72 p. p. m. (j =7.5 Hz), mientras que el metileno vecino a la doble ligadura en δ =3.2 p. p. m. (j =8 Hz). Se confirma la estructura por espectrometría de masas proponiendo un patrón de fragmentación 2. Con todos éstos datos se comprueba la estructura de la Pirrolizidindiona⁴⁴ (18).



ESQUEMA XIV

PATRON DE FRAGMENTACION 2.

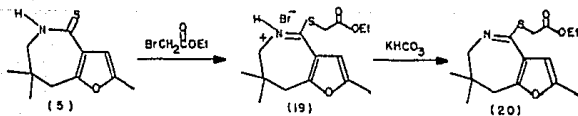


Habiendo concluido las pruebas con la materia prima modelo (α -tiopirrolidona) y siendo satisfactorios los resultados para la alquenilación por el método de Eschenmoser y la posterior condensación de la alquenilactama con cloruro de oxalilo. Se procedió a efectuar los ensayos con la 4-furoazepintiona (5). Así que se pusieron a reaccionar la 4-furoazepintiona con bromoacetato de etilo en diclorometano seco, en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se concentró y se obtuvo cuantitativamente un sólido ligeramente amarillo el cual presento en I.R. una banda ancha en 3023 cm^{-1} atribuida a la sal ($\text{C}=\text{NH}^+$) y en 1736 cm^{-1} una vibración debida a ($\text{C}=\text{O}$) del éster, en tanto que por el espectro de H^1 -RMN se caracterizó el compuesto por la presencia de una señal ancha en $\delta=11.0$ p.p.m. debido al hidrógeno de la sal de imino ($\text{C}=\text{NH}^+$), otra señal es la de los hidrógenos del metileno del tioéter ($\text{S}-\text{CH}_2$) el cual aparece como un singlete $\delta=4.87$ p.p.m., además del cuarteto que aparece a $\delta=4.25$ p.p.m. ($j=8$ Hz) y el triplete a $\delta=1.32$ p.p.m. ($j=6.2$ Hz) correspondientes al etilo del éster (OCH_2CH_3). Por espectrometría de masas se confirmó el bromohidrato al observarse los fragmentos a m/z 80 y 82 correspondientes al HBr típico en sales orgánicas⁴⁵ de éste tipo (19); y el ión molecular de la parte orgánica a m/z 295.

Obtenido el bromohidrato del tioiminoéster (19) se intentó liberar la sal, lo cual se logró disolviendo el sólido en diclorometano seco y enfriando a 0°C y posteriormente se mezcla con una solución saturada de KHCO_3 frío manteniendo en agitación por diez minutos, enseguida se extrajo y concentró obteniéndose cuantitativamente un líquido amarillo el cual hay que mantenerlo en atmósfera de nitrógeno y refrigeración, ya que descompone rápidamente. El tioiminoéster en I.R. destaca la desaparición de la banda ancha de la sal ($\text{C}=\text{NH}^+$) además en 1738 cm^{-1} se tiene la banda de ($\text{C}=\text{O}$) y en 1623 cm^{-1} la banda de ($\text{C}=\text{N}$). Mientras que el espectro

de ^1H -RMN presenta a $\delta=4.18$ p.p.m. un cuarteto que integra para dos hidrógenos y en $\delta=1.28$ p.p.m. un triplete que integra para tres hidrógenos, éstas dos señales se asignaron al grupo etilo del éster, otra señal característica es la que aparece a $\delta=3.78$ p.p.m. que integra para dos hidrógenos que se asigna al metileno vecino al azufre. En el Espectro de masas para éste compuesto se observa el ion molecular $[\text{M}^+]$ a m/z 295 (42 %) y el ión de m/z 297 $[\text{M}^++2]$ que corresponde a la contribución isotópica del azufre, además otros fragmentos importantes como el de m/z 250 que corresponde a la pérdida del etoxilo del ion molecular $[\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{CH}_3]$, también se presenta el fragmento de m/z 222 (52 %) que se debe a la pérdida del carboetoxilo $[\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$, además uno importante es el ión de m/z 208 que se origina por la pérdida del metileno vecino al azufre del ion de m/z 222 ó de la pérdida de 87 u.m.a. del ion molecular $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}]$. El Pico Base se presenta a m/z 120 que se origina a partir del fragmento de m/z 208 por la pérdida consecutiva del azufre y de una unidad de isobuteno.

La secuencia de reacciones para la obtención del compuesto (20) se presenta en el Esquema XV.



ESQUEMA XV

PARTE EXPERIMENTAL.

A) ANALISIS.

Los espectros de Infrarrojo (I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X ó/y en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, en pastilla de Bromuro de potasio ó en solución de cloroformo para los sólidos y en película para los líquidos con aire como referencia.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (H^1 -R.M.P.) se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A (80 MHz) en $CDCl_3$ empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (p.p.m.) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de H^1 -RMN representan lo siguiente: s= singlete, d= doblete, q= cuarteto, m= multiplete y s.a.= señal ancha.

La Espectrometría de Masas (E.M.) se realizó en un Espectrómetro de Masas cuadrípolo Hewlett-Packard 5985-A. utilizando la técnica de introducción directa y ionización por impacto electrónico a 70 e.v. y 215 °C.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Johns, los cuales se dan en °C y no están corregidos.

Las purificaciones y separaciones de los productos se realizaron por destilación a presión reducida o por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60 (30-70 mallas ASTM).

El curso de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina analítica de gel de sílice F-254 tipo 60 de Merck usando como revelador luz ultravioleta y vapores de yodo.

Para encontrar las condiciones de reacción más adecuadas para cada uno de los pasos de la síntesis, se efectuaron pruebas piloto con cantidades pequeñas de reactivos (100-200 mg.). Una vez establecidas las condiciones de reacción apropiadas, se efectuaron las mismas reacciones en cantidades mayores. Las técnicas que a continuación se describen representan aquellas para las que los rendimientos fueron los más altos, ya sea en las pruebas piloto o en el lote mayor.

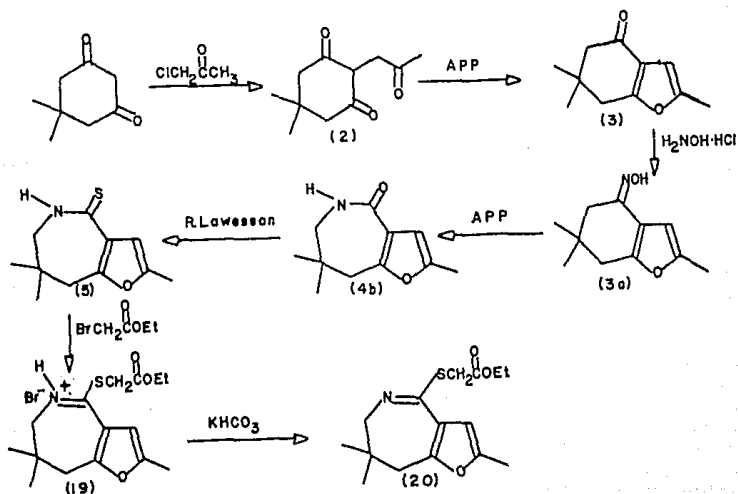
Al final se presentan los espectros de Espectroscopía de Masas de los compuestos.

a) Bromohidrato de 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-furo[3,2-c] azepina (19).

b) 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-furo[3,2-c] azepina (20).

B).-RUTA GENERAL DE SINTESIS.

La Ruta General de Sintesis para la obtención de los compuestos que forman parte de la presente tesis esta dado en el Esquema XVI.



Esquema XVI.

C).- OBTENCION DE COMPUESTOS.

2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2).

La mezcla de Dimedona (1)(7.57 g., 0.054 mol), Cloroacetona recién destilada (5.0 g., 0.054 mol) y Etóxido de sodio-Etanol (0.055 mol) en 100 ml. de Etanol fueron refluados durante 15-20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml. de NaOH al 10 % ;se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml.). La fase acuosa se aciduló con HCl concentrado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml.). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron, se obtuvo un sólido que se recrystalizó de CH_2Cl_2 -Hexano como un sólido blanco de p.f.=135-137 °C con un rendimiento de 68 % .

I.R.(KBr) ν máx. 1719 (C=O);1615, 1567 (β -dicetona enolizada) cm^{-1} .

H^1 -R.M.P. (CDCl₃) δ - 4.5(s.a. OH, forma enólica desaparece con D₂O), 3.85(t, j=5.3 Hz, CH₂-CH), 3.52(s, -CH₂-C=O), 2.96(d, j=5.3 Hz, CH₂-CH), 2.65(s, CH₂-C=O, forma enólica), 2.55(s, CH₂C=O, forma cetónica), 2.3(s, CH₃C=O, forma enólica), 2.25(s, CH₃C=O, forma cetónica), 1.2(s, (OH)₂C, forma enólica), 1.05(s, (CH₃)₂C, forma cetónica), 0.86 p. p. m. (s, (CH₃)₂C, forma enólica).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M^+ 196(44.3), 154(42.5), 98(90), 97(78.8), 83(32), 69(32.5), 43(100)

2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano (3).

A 7.1 g (0.036 mol) del compuesto 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2) se le agregarón 50 g de ácido polifosfórico, manteniéndose en agitación a una temperatura de 110-120 °C por 30 minutos. Después se agregó hielo, obteniéndose un sólido de p.f.=73-75 °C con un rendimiento de 75 %.

I.R. (CHCl₃) ν máx. 1670 (C=O) y 1583 (C=C, aromático) cm^{-1}
 ^1H -R.M.P. (CDCl₃) δ 6.22 (s, 1H, furano), 2.7 (s, 2H, CH₂-fur), 2.35 (s, 2H, CH₂C=O), 2.3 (s, 3H, -CH₃) y 1.14 p. p. m. (s, 6H, (CH₃)₂C).
 E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M⁺ 178(42), 122 [M⁺-56](100), 94(65) y 43(22).

**2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]
azepin-4-ona (4b).**

Una mezcla del 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano (3) (5.4 g., 0.03 mol) y azida de sodio (2.95 g., 0.045 mol) en 35 g. de ácido polifosfórico se mantuvo en agitación por 2 horas a 65-70 °C y posteriormente a temperatura ambiente durante 18-20 horas. Después se le agregó hielo hasta que se disolvió la pasta formada, la se neutralizó con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x25 ml.) La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada a sequedad. El residuo orgánico se recrystalizó con éter obteniéndose un sólido blanco con un 16 % de rendimiento y p.f.=199-201 °C.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 3420(NH), 1650(C=O) cm^{-1}

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 6.3 (s.a., 2H, H-furano; NH, D_2O , disminuye la señal la mitad), 3.05 (d, j=6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 2.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{furano}$), 2.22 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.07 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M^+ , 193(100), 149(85), 122(40) y 43(50).

Oxima de 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano (3a).

Se disolvieron (0.318 g., $1.78 \cdot 10^{-3}$ mol.) de tetrahidrobenzofurano (3) en la mínima cantidad de etanol, posteriormente se añadió una mezcla de 0.62 g. de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml. de hidróxido de sodio al 10 %. La mezcla se mantuvo con agitación en baño de vapor por 30 minutos, al cabo de los cuales, se enfrió y se extrajo con di-clorometano (7x5 ml.), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, concentrándose en rotavapor obteniéndose 0.344 g. (98 %) de un semi-sólido incoloro que resulta ser la mezcla de isómeros de las oximas.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 3590, 3200-3400 (N-OH), 1645 (C=N) cm^{-1}

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 6.65 (s, 1H, C=C-H, syn), 6.05 (s.a., 3H, C=C-H, anti y N-OH syn-anti), 2.55 (s, 6H, -CH₃), 2.25 (s.a., 8H, C=C-CH₂ y -CH₂-C=N), 1.09 p. p. m. (s, 12H, (CH₃)₂C).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M^+ 193(100), 177 [$\text{M}^+ - \text{O}$](15), 163 [$\text{M}^+ - \text{NO}$](10), 134(73.8) y 120(67.7).

2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[3,2-c] azepin-4-ona (4b).

TRANSPOSICION DE BECKMAN.

1.- Con Pentacloruro de fosforo (PCl₅).

En un matraz de bola de 25 ml. se colocaron (0.161 g., 8.3×10^{-3} mol) de la mezcla de oximas (3a) y se mezclaron con (0.3496 g., 1.6×10^{-4} mol) de Pentacloruro de fósforo en 10 ml. de éter seco y con agitación por una hora a temperatura ambiente, posteriormente se concentró a vacío y al residuo se le agregaron 10 g. de hielo, enseguida se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml.) y los extractos se lavaron con agua dos veces; la porción orgánica se seco con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío, obteniendo un sólido, con un rendimiento de 23 %. El p.f. y las espectroscopias corresponden al producto de transposición (4b), obtenido anteriormente usando Azida de Sodio.

1.- Con Acido Polifosforico.

Se mezclaron (3.44 g., 1.78×10^{-3} mol) de la mezcla de oximas (3a) con 20 g. de ácido polifosfórico, manteniéndose durante 20-30 minutos con agitación mecánica a una temperatura de 120-130 °C, concluido el tiempo se dejó enfriar y se le agregó hielo, manteniéndose la agitación hasta disolución, a continuación se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo exhaustivamente con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose un residuo de 0.337 g. (98 %) el cual se recrystalizó de acetato de etilo obteniéndose un 80 % del compuesto 4b.

**2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]
azepin-4-tiona (5).**

En una solución de tolueno la furoazepinona (4b) (0.65 g., 3.2×10^{-3} mol), Reactivo de Lawesson (10) (0.65 g., 1.6×10^{-3} mol) fueron refluados por 2 horas. Posteriormente se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 obteniéndose un sólido ligeramente amarillo con rendimiento del 98 % y un p.f.=193-194 °C.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 3398 (NH), 1565 (C=S) cm^{-1}

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 8.85 (s.a., 1H, NH, desaparece con D_2O), 6.56 (s, 1H, H-furano), 3.15 (d, $J=6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 2.72 (s, 2H, CH_2 -furano), 2.2 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.05 p. p. m. (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$)

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M^+ 209(100), 211 [M^++2], 194(74), 138(45) y 43(40).

Bromuro de carbometoximetilen trifenilfosfonio (IIa).

Se disolvieron (6.8 g., 25×10^{-3} mol) de trifenil fosfina en 250 ml. de benceno y se adicionó lentamente una solución de Bromoacetato de metilo (3.37 g., 25×10^{-3} mol) en benceno. Durante la adición aumentó la temperatura a 30-40 °C. la mezcla se mantuvo en agitación toda la noche y el precipitado que se formó se filtró y se lavó con una mezcla de Hexano-Benceno. Obteniéndose un sólido con un p.f.=169-170 °C (lit., p.f.=163 °C) y rendimiento de 85 %

I.R. (KBr) ν max. 3432, 3053 y 3007 (ArH), 2990, 2953, 2829, 2803 (-CH₂,-CH₃), 1725 cm⁻¹ (C=O).

H¹-R.M.P. (CDCl₃) δ 7.8 (m, 15H, ArH), 5.57 (d, j=13.6 Hz, 2H, -CH₂-P) y 3.59 p. p. m. (s, 3H, CO₂CH₃).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M⁺(parte orgánica) 334(50), 333 (M⁺-1)(100), 301(58), 303(56), 277(52), 183(55) y 79, 81(CHBr).

Carbometoximetilen trifenilfosforano (11).

Se disolvieron (2.595 g., 6.25×10^{-3} mol) del bromuro de fosfonio (11a) en 50 ml. de agua y se enfriaron a 0-5 °C posteriormente se le gotearon lentamente y con agitación constante una solución de hidróxido de sodio (0.3 g.) en 10 ml. de agua formándose un precipitado blanco el cual se filtró y se lavó con agua y secó al vacío. El producto se recrystalizó de Acetato de Etilo-Hexano. Obteniéndose 2.044 g. de producto puro con un p.f.=170-172 °C. y un rendimiento de 98%.

I.R. (KBr) ν máx. 3057(ArH), 2960,2941,2842 (-CH₂,-CH₃), y 1619 cm⁻¹ (C=O).

H¹-R.M.P. (CDCl₃) δ 7.5(m, 15H, ArH), 3.46(s, 3H, CO₂CH₃) y 2.9 p. p. m. (s, 1H, P=CH-).

E.M.f/m/z (Abun. rel. %) M⁺ 334(75.5), 333(M⁺-1)(100), 303 (86), 301 (98) y 183(100).

2-Tiopirrolidona (13).

Una mezcla de reactivo de Lawesson (8.0 g., 0.0197 mol) y 70 ml. de tolueno seco, se calentaron bajo corriente de nitrógeno hasta disolución; posteriormente se agregaron (3.36 g., 0.0394 mol) de 2-pirrolidinona (12) (recien destilada), manteniendose el reflujo durante 2 h. Se concentró a vacío y el residuo se purificó en cromatografía de columna (gel de sílice-CH₂Cl₂) obteniendose un sólido, el cual se recrystalizó de (CH₂Cl₂-Hexano) con un rendimiento de 84 % puro y un p.f.=115-117 °C (Lit. p.f.=114-115 °C).

I.R. (CHCl₃) ν máx. 3415(NH), 2979,2890(-CH₂-) y 1516 cm⁻¹ (C=S).

¹H-R.M.P. (CDCl₃) δ 8.9 (s.a., 1H, NH, se intercambia con D₂O), 3.68(t, j=5.3 Hz, 2H, CH₂-C=S), 2.94 (t, j=8 Hz, 2H, NCH₂) y 2.22 p. p. m. (q, j=6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] 103 [M⁺+2], [M⁺]101(100), 100 (28), 42(18) y 41(32).

Obtención del fosfonoacetato de trietilo (14) .

En un matraz de dos bocas, equipado con un sistema de destilación y un embudo de adición se colocan (35g., 0.21 mol) de trietil fosfito se vierten lentamente (35g., 0.21 mol) de Bromoacetato de etilo. Después de un periodo de inducción de 30-40 minutos (calentamiento suave) empieza a destilar Bromuro de etilo, se continúa la adición de tal manera que se mantenga la reacción. Después de que se completa la adición, la mezcla se refluja por 10-12 horas. Posteriormente se destila a presión reducida obteniendo el producto en la fracción que destila entre 140-142 °C/9 mm como un líquido incoloro.

I.R. (película) ν máx. 1738 (C=O), 1271 y 1028 (OCH₂CH₃).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ 4.15(m, 6H, COCH₂, POCH₂), 2.97(d, j=22 Hz, PCH₂C) y 1.36 p. p. m. (m, 9H, POCH₂CH₃, COCH₂CH₃).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M⁺, 224(1.3), 123(100), 81(60.1), 43(50) y 42(91).

Bromohidrato de 2-(2-tioacetato de etilo)-3H-4,5-dihidropirrol (15).

Se disolvió 2-Tiopirrolidona(13)(0.982 g., 9.72×10^{-3} mol) en 15 ml. de diclorometano seco, en seguida se agregaron (1.948 g., 0.0116 mol) de Bromoacetato de Etilo y se dejaron en agitación a temperatura ambiente por 30 minutos; posteriormente se concentraron a vacío obteniéndose cuantitativamente un sólido de p.f.=121-123 °C.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 2642 (s.ancha, $\text{C}=\text{NH}^+$), 1737 ($\text{C}=\text{O}$) y 1612 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 4.32(s, 2H, S- CH_2), 4.35-4.05(m, 6H), 3.26 (t, $j=7.5$ Hz, N=C- CH_2), 2.35 (m, $j=8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) y 1.27 p. p. m. (t, $j=6.25$, 2H, OCH $_2$ CH $_3$).

E.M [m/z (Abun. rel. %)] M^+ (parte orgánica), 187(20), 142(38), 114(100), 80 y 82 [HBr] $^+$ y 72(42).

2-(2-tioacetato de etilo)-3H-4,5-dihidro-pirrol (16).

El Bromohidrato de tioimino éster (15) se disolvió en 15 ml. de diclorometano seco y se enfrió a 0 °C, posteriormente se agregaron 20 ml. de una solución saturada de KHCO_3 (0 °C). La mezcla se agitó por 5 minutos; Enseguida se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 ml.). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío obteniéndose cuantitativamente un líquido que correspondió al compuesto (16).

I.R. (CHCl_3) ν máx. 2982, 2869(- CH_3 , - CH_2 -), 1735($\text{C}=\text{O}$) y 1596 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 4.17(c, j=7.5 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 (s, 2H, S- CH_2), 3.8(t, j=7.5 Hz, 2H, CH_2 -C=N), 2.63 (t, j=8.75, 2H, CH_2 -N), 2(m, j=7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) y 1.25 p.p.m. (t, j=7.5 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

E.M. [m/z (Abun. rel.)] [M^+ -2]189, [M^+]187, 142(30), 114(100), 72(65), 45(50) y 41(67).

Preparación de α -(Tetrahidro-2-pirrolidiniliden) acetato de etilo (17).

Una solución de tioimino éster (16) (0.6182 g., 3.3×10^{-3} mol), trifenilfosfina (2.1 g., 8×10^{-3} mol), terbutóxido de potasio-terbutanol (1.32×10^{-4} mol) en xileno seco, se reflujo en atmósfera de Argón por 24 h. Después se destiló el xileno. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano frío (0 °C), posteriormente se extrajo con una solución de ácido fosfórico 2 N. a 0 °C (4x10 ml.). La solución acuosa se llevó a pH básico con KHCO_3 sólido; posteriormente se extrajo con diclorometano (4x20 ml.), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron, el residuo se purificó en cromatografía de columna (gel de sílice- CH_2Cl_2 /Hexano 90:10) obteniéndose 0.2 g del producto puro con un p.f.=63-65 °C (Lit. p.f.=62 °C); y un rendimiento de 40%.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 3378(NH), 1733(C=O), 1653 cm^{-1} (C=C).

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 7.85(s.a.,1H, NH, desaparece con D_2O), 4.49(s,1H,C=CH), 4.07(c,j=6.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.5(t, j=6.2.Hz, 2H, CH_2 -C=CH), 2.56(t,j=7.5 Hz,2H,NH- CH_2), 1.96(m,j=7.5 Hz,2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) y 1.24 p. p. m. (t,j=7.5 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] M^+ 155 (27.5), 110 [M^+ - OCH_2CH_3] (100), 109 (36), 83(90) y 54 (32).

1-Carboxi-2,3-dioxo-1,8-en-pirrolizidina (18).

Se disolvieron (0.2 g., 1.29×10^{-3} mol) de α -(tetrahidro-2-pirrolidiniliden) acetato de etilo (17) en eter seco y posteriormente se adicionaron lentamente (0.1700 g., 1.3×10^{-3} mol) de cloruro de oxalilo recién destilado, se mantuvo a reflujo, por 30 minutos. Después de concluido el tiempo de reacción se obtuvo un sólido amarillo, el cual se recristalizó de Diclrometano-Hexano, con un p.f.=139-141°C. y un rendimiento de 20%.

I.R. (CHCl₃) ν máx. 1750 (C=O, ester), 1690 (C=O, cetona), 1612 (C=C) cm^{-1} .

H¹-R.M.N. (CDCl₃) δ 4.12(q, j=6.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.72

(t, j=7.5 Hz, 3H, CH₃-C=C), 3.2(t, j=8 Hz, 3H, CH₂-N),

1.98(m, j=6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.25 p.p.m. (t, j=8 Hz,

2H, OCH₂CH₃)

E.M. [m/z (Int. rel. %)] M⁺, 209(83), 135(100), 109(96).

Bromohidrato de 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-furo(3,2-cl)azepina (19).

Se pusieron a reaccionar (0.1 g., 4.7×10^{-4} mol) de furoazepintiona (5) con (0.0815 g., 4.8×10^{-4} mol) de bromoacetato de etilo en 10 ml. de diclorometano seco en atmósfera de nitrógeno y ausencia de luz, por 2h. con agitación magnética a temperatura ambiente. Concluido el tiempo de reacción se concentro a vacío obteniéndose cuantitativamente un sólido ligeramente amarillo el cual presento un p.f.=145-147 °C, el cual correspondió al compuesto (19).

I.R. (CHCl₃) ν máx. 3023-2892 (NH⁺), 1736(C=O) y 1593,1557 cm^{-1} (N=C-S).

H¹-R.M.P. (CDCl₃) δ 11 (s.a., 1H, NH⁺, se intercambia con D₂O), 6.37(s, 1H, CH=C), 4.87(s, 2H, S-CH₂), 4.25(q, j=8 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.73(d, j=5 Hz, 2H, CH₂N⁺, se simplifica con D₂O), 2.92(s, 2H, C=C-CH₂), 2.3(s, 3H, C=C-CH₃), 1.32(t, j=6.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃) y 1.17 p. p. m. (s, 6H, (CH₃)₂C).

E.M. [m/z (Abun.rel. %)] [M⁺+2]297, [M⁺]295 (45), 222(76), 208(47), 179(45), 120(100) y 80, 82 [HBr] (17).

**4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-
furo(3,2-c) azepina (20).**

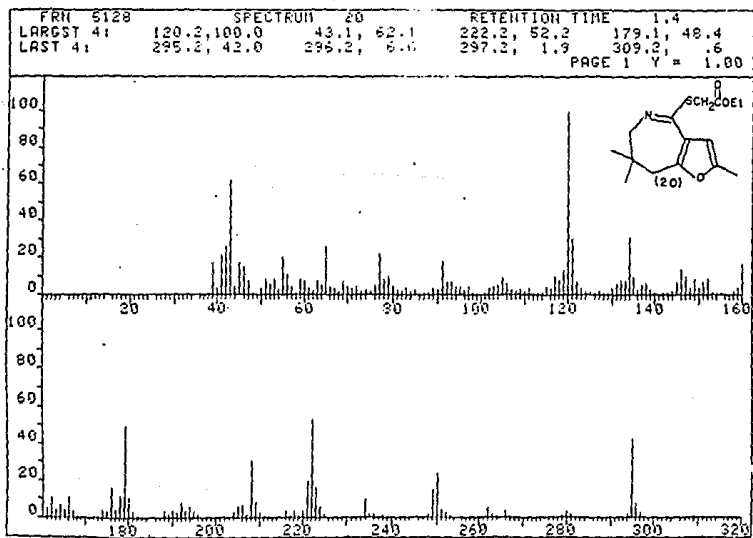
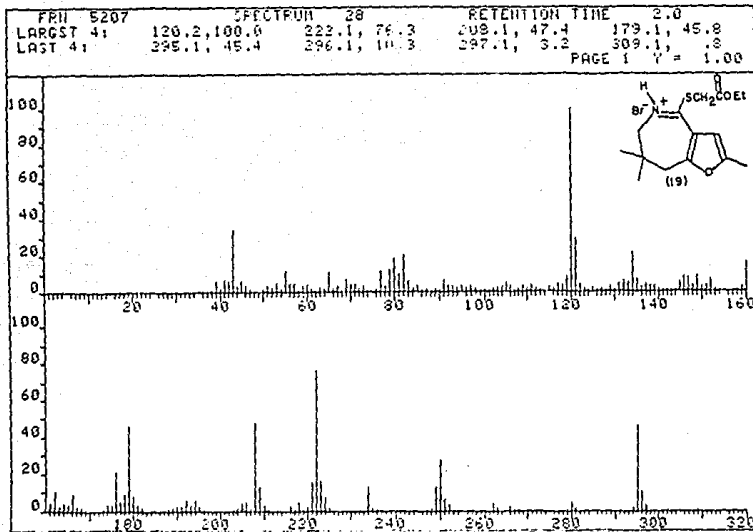
El bromohidrato del tioimino éster (19) (0.1815g, 4.7×10^{-4} mol) se disolvieron en 10 ml. de diclorometano y se mantuvo a 0°C, posteriormente se agregaron 15 ml de una solución saturada de KHCO_3 y se mantuvo en agitación por 10 minutos a 0°C. En seguida se separó la fase orgánica y se le hicieron extracciones a la fase acuosa (3x8 ml.) con diclorometano; se juntaron los extractos orgánicos y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, obteniéndose una solución amarilla la cual se concentró a vacío, quedando como residuo un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo el cual corresponde al compuesto (20) esperado, éste se descompone fácilmente (debe protegerse de la luz y con atmósfera de nitrógeno).

I.R. (Película) ν máx. 1738(C=O), 1623(C=N), 1579(C=C), 1283 y 1154 cm^{-1} (OCH₂CH₃).

^1H -R.M.P. (CDCl_3) δ 6.13(s, 1H, C=CH), 4.18(q, j=Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.78(s, 2H, S-CH₂), 3.57(s, 2H, CH₂N=C), 2.7(s, 2H, CH₂C=C), 2.23(s, 3H, C=C-CH₃), 1.28(t, j=Hz, 3H, OCH₂CH₃) y 0.97 p. p. m. (s, 6H, (CH₃)₂C).

E.M. [m/z (Abun. rel. %)] [M^+ +2]297, [M^+]295(42), 222 (52.2), 179(48.4), 134(30), 120(100) y 43(62).

ESPECTROS DE MASAS.



CONCLUSIONES.

- 1) Se preparó el 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro benzofurano (3), en forma diferente al reportado^{31c}.
- 2) Se obtuvieron las oximas de 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano (3a)
- 3) Se sintetizó estereoespecíficamente la 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo [3,2-c] azepin-4-ona (4b), no reportada en la literatura; siguiendo dos métodos: a) transposición de Schmidt, con azida de sodio y ácido polifosforico b) transposición de Beckman con las oximas (3a) y ácido polifosfórico; El derivado (4b) es un intermediario importante para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica probada^{29b}.
Además se estableció su patrón de fragmentación en Espectrometría de Masas.
- 4) Se sintetizó la 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[3,2-c] azepin-4-ona (5) no reportada en la literatura. Por su funcionalidad puede ser un intermediario útil para la formación de otros heterocícl^{4d}.
- 5) Se obtuvo cuantitativamente la 4-(2-tio-acetato de etilo)-2,7,7-trimetil-7,8-dihidro-6H-furo[3,2-c] azepina (20) a través de su bromohidrato (19) también aislado; no reportado en la literatura.
- 6) Todos los nuevos compuestos no reportados en la literatura fueron caracterizados utilizando las técnicas de I.R., H¹-RMN y E.M.

7) Se utilizó la α -pirrolidona (12), como modelo de grupo funcional, lográndose mejorar su transformación a α -tiopirrolidona⁴² (13) con el reactivo de Lawesson (10).

8) Se sintetizó el 2-(2-tioacetato de etilo)-4,5-dihidro-3H-pirrol (16) y su respectivo bromohidrato (15) ambos en forma cuantitativa. Como modelo de reacción.

9) Se logró la alqueniación de acuerdo a las condiciones de Eschenmosser²² obteniendo el α -(tetrahidro-2-pirrolidiniliden) acetato de etilo (17).

10) Se ensayo la reacción de condensación del esquema de síntesis (Esquema XIV), con α -(tetrahidro-2-pirrolidiniliden) acetato de etilo (17) y cloruro de oxalio, formándose un esqueleto de Pirrolizidina⁴⁴ (18) la 1-carbetoxi-2,3-dioxo-1,8-en-pirrolizidina, no reportada en la literatura, éste puede ser un compuesto intermediario importante para la síntesis de algunos alcaloides y sustancias con actividad farmacológica probada⁴⁷.

11) Se sintetizó la 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-furo[3,2-c] azepina (20), como se muestra en el Esquema XV.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Ireland, R.I., *Organic Synthesis*, Ed. Prentice-Hall, Inc., N.J., U.S.A.
- 2.-Silverstein, R., Basler, G. and Morrill, T., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4a Ed., John Wiley & Sons., Inc., N.Y. 1985.
- 3.-Kametani, T. and Fukumoto, K., *Synthesis*, 657 (1972).
- 4.-a) Sammes, P.G., *Q. Rev., Chem. Soc.*, 24, 37 (1970).
 b) Kametani, T. and Fukumoto, K., *Acc. Chem. Res.*, 5, 212 (1972).
- 5.-Simonsen, J.L., *The Terpenes*, Cambridge University Press v. 2, p. 373-383 (1949).
- 6.-a) Corey, E.J., *Pure Appl. Chem.*, 14, 19 (1967).
 b) Corey, E.J., Howe, W.J. and Pensak, D.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7724 (1974).
- 7.-Kametani, T. and Fukumoto, K., *Acc. Chem. Res.*, 2, 319 (1976)
- 8.-Singh, H. and Chawla, S.A., *Experientia*, 25, 785 (1969).
- 9.-a) Hegnauer, R., "Chemotaxonomic der Pflanzen", Birkha user Verlag, V 1, p. 41 y 42.
 b) Strasburger, E., Moll, F., Schenck, H., Schimper, A.F., "Tratado de Botanica", Trd. Bolos, O., Ed. Manuel Marin, Barcelona Esp. 4a Ed. 1953.
 c) Johns, S.R., Kowala, C., Lanberton, J.A., *Chem. Comm.*, 1102 (1968).
- 10.-Dyke, S.F. and Quessy, S.N., "Erihrina and Related Alkaloids" en *The Alkaloids*, Manske, R.H.F., Editor, V. XVIII, cap. I, p. 27-98, Academic Press, N.Y., (1981).
- 11.-Battersby, A.R., McDonald, E., Milner, J.A., *Tetrahedron Lett.*, 3419 (1975).
- 12.-Marino, J.P. and Samanen, J.M., *J. Org. Chem.*, 41, 179 (1976).
- 13.-Kametani, T. and Fukomoto, K., *Chem. Comm.*, 26 (1968).
- 14.-Sano, T. and Toda, J., *Heterocycles*, 22(1), 49 (1984).

- 15.-Ishibashi,H.,Harada,S.,Sato,K.,Ikeda,M.,Akai,S.,
Tamura,Y.,*Chem.Pharm.Bull.*,33(12),5278(1985).
- 16.-Fitzgerald,J.S.,Johns,S.R.,Lamberton,J.A.,Sioumis,
A.A.,*Aust.J.Chem.*,22,2187(1969);Johns,S.R.,Lamberton,J.A.
Sioumis,A.A.,Suarez,H.,*ibid.*,2203(1969);Johns,S.R.,
Lamberton,J.A.,Sioumis,A.A.,*ibid.*,2219(1969).
- 17.-Panichanum,S. and Bick,R.C.,*Tetrahedron*,40,2685(1984).
- 18.-a)Tsuda,Y. and Toda,J.,*Heterocycles*,19(11),2025(1982).
b)Tsuda,Y. and Oshima,T.,*ibid.*,2053(1982).
- 19.-Tsuda,Y.,Hosoi,S.,Oshima,T.,Kaneuchi,S.,*Chem.Pharm.
Bull.*, 33(8),3574(1985).
- 20.-a)Ziegler,E.,Eder,M.,Belagratis,C.,Prevedourakis,E.,
Chem.Ber.,102,2248(1967).
b)Ott,W.,Kollenz,G.,Ziegler,E.,*Synthese*,546(1976).
- 21.-March,J. "Advanced of Organic Chemistry", p.845-854
,3a. Ed.,J. Wiley editor (1985).
- 22.-Roth,M.,Dubs,P.,Götschi,E.,Eschenmoser,A.,*Helv.Chim.
Acta*,54(2),710(1971).
- 23.-Celerier,J.,Deloisy,E.,Lhomme,G.,Maille,P.,*J.Org.
Chem.*,44(17),3089(1979).
- 24.-Davison,D. and Bernhard,S.A.,*J.Am.Chem.Soc.*,70,3426 .
(1948).
- 25.-Tebbe,F.N.,Parshall,G.W.,Reddy,G.S.,*ibid.*,100(11),
3611(1978).
- 26.-a)Achenson,R.M., and Tully,W.R.,*J.Chem.Soc.(C)*, 1623 .
(1968).
b)Cameron,D.W. and Giles,R.,*ibid.*,1462(1968).
- 27.-Thomsea,K.G.,Scheibye,S.,Lawesson,S.O.,Heathcock,H.G.,
Senner,M.,Rosen,T.,*Org.Synth.*,62,158(1984).
- 28.-a)Shridhar,D.R.,Reddy-Sastir,C.V.,Lal,A.,*Indian,J.Chem.*
,22B,300(1983).
- b)Efland,R.C.,Davis,L.,Helsley,G.C.,U.S.Patt.,3,952,
025,Apr. 20,(1976).
- 29.-a)McCarty,C.G.,*The Chemistry of the Carbon Nitrogen
Double Bond*,p. 408-439,Editor Patai,Interscience,N.Y.,1970.
b)Donarum,L.G. y Heldt,W.Z.,*Org. Reactions.*,11,1(1960).

- 30.-a) Nienhouse, E.J., Irwin, R.M., Finnt, G.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, (17), 4557 (1967).
 b) Popp, F.D. y McEwen, W.E., *Chem. Rev.*, 58, 322-345 (1958).
 c) Pizer, J.S., "Synthetic Reagents", V.6, cap.3, p.243-347, .
 Editor Horwood, E., J. Wiley, England, (1985).
- 31.-a) Stetter, H. and Sienhold, E., *Chem. Ber.*, 88(2), 271 (1955).
 b) Matsumoto, M. and Watanabe, N., *Heterocycles*, 22(10), 2313 .
 (1984).
 c) Shaeffer, J.H. and Vince, R., *J. Org. Chem.*, 27, 4502 (1962).
 d) Yoshida, J., Yano, S., Ozawa, T., Kawabata, N., *J. Org. Chem.*,
50, 3467 (1985).
 e) Kneen, G. and Maddock, P., *Synthetic Comm.*, 16(13), 1635 (1986).
 f) House, H., "Modern Synthetic Reactions", p. 510-530,
 2a.ed., Benjamin, W.A., Cal. (1972).
 g) Deslongchamps, P., "Stereochemical Effects in Organic
 Chemistry ", V.1, p.274-276, Editor Baldwin, J.E., Pergamon
 Press (1983).
- 32.- Nowlin, G., *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5754 (1950).
- 33.- Cortés, E. and Salmon, M., *Org. Mass Spectrom.*, 6, 85 (1972).
- 34.- Troxler, F., Stoll, A.P., Niklaus, P., *Helv. Chim. Act.*,
51(8), 1870 (1968).
- 35.- Weiss, J.M., Gibs, J.G., Poletto, F.J., Remers, W.A., U.S. Pat.
 Off., 3,758,501, Sep. 11, (1973).
- 36.- Stoll, A.P. and Troxler, F., *Helv. Chim. Act.*, 51(8), .
 1864 (1968).
- 37.- Goldsmith, D., Becher, D. Samples, S., Djerassi, C.,
Tetrahedron Supp., 22(7), 145 (1966).
- 38.- Mitera, J. and Kubelka, V., *Org. Mass Spectrom.*, 5, 651 (1971).
- 39.-a) Scheiby, S., Pedersen, A., Lawesson, S.O., *Bull. Soc. Chem.
 Belg.*, 88, 229 (1978).
 b) Shridhar, D.R., Reddy-Sastry, C.V., Vishwakarma, L.C.,
 Narayan, A.A., *Org. Prep. Proc.*, 12(3), 203 (1980).
- 40.-a) Flitsch, W. and Schindler, S.R., *Synthese*, 685 (1975).
 b) Flitsch, W. and Peters, H., *Chem. Ber.*, 103, 805 (1970).
 c) Flitsch, W. and muter, B., *ibid.*, 104, 2847 (1971).

- 41.-Wolinsky, J and Erickson, K.L., *J. Org. Chem.*, 30, 2208 (1965).
- 42.-Pinnick, H.W. and Chang, Y., *ibid*, 43(24), 4662 (1968).
- 43.-a) Wadsworth, W.S., Emmons, W.D., Parham, W.E., Dodson, R.M., Salo, W.L., Wemple, S., *Org. Synth.*, 45, 44 (1965).
 b) Takahashi, H., Fujimara, K., Otha, M., *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, 35(9), 1498 (1967).
 c) Sundberg, J.R., Bukowick, P.A., Holcombe, F.O., *J. Org. Chem.*, 32, 2938 (1967).
- 44.-a) Aase, A.J., Culvenor, O.C.J., Willing, R.I. *Aust. J. Chem.*, 24, 2575 (1971).
 b) Stevens, R.V., "The Total Synthesis of Natural Products", V.3, p. 515-524, Editor ApSimon, J. Wiley (1977).
 c) Boppré, M., *Naturwissenschaften*, 73, 17 (1986).
- 45.-Budzikiewicz, H., Jerassi, C., William, D., "Mass Spectrometry of Organic Compounds", p. 330-336, Ed. Holden-Day (1967)
- 46.-a) Achenson, R.M. and Tulli, W.R., *J. Chem. Soc. (C)*, 1623 (1968).
 b) Gomez Parra, V. and Madronero, R., *En. Chem.*, 70, 614 (1974).
- 47.-Carpio, H., Galeazzi, E., Greenhouse, R., Guzmán, A., Velarde, E., Antonio, Y., Franco, F., Leon, A., Pérez, V., Salas, R., Valdez, D., *Can. J. Chem.*, 60, 2295 (1982).
 b) Cobarrubias, A. y Guzman, A., "Síntesis del ácido 5-benzoil-6-trifluorometil-1,2-Dihidro-3H-pirroló(1,2-a)pirrol-1-carboxílico", p. 49-51, Tesis, Méxco (1989).