



00573⁶
2ej.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

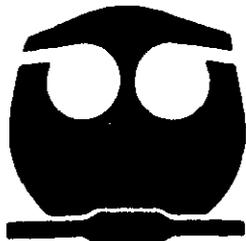
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-onas.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
**MAESTRA EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)**

**P R E S E N T A
QUIMICA GEMA LOPEZ LOPEZ**



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

75870



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 SEGUN EL TEMA:

Presidente: Dr Luis Angel Maldonado Graniel
Primer Vocal: Dr. Eduardo Diaz Torres
Secretario: Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer Suplente: Dra. Rocio Pozas Horcasitas.
Segundo Suplente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Asesor:



Dr Roberto Martínez

Supervisor Técnico:



M. en C José Gustavo Avila Z.

Sustentante:



Q. Gema López López.

AGRADECIMIENTO

A DIOS

Cantad alegres a Dios, habitantes de toda la tierra, servir a Dios con alegría; venid ante su presencia con regocijo.

Reconoced que Dios nos hizo y no nosotros a nosotros mismos; pueblo suyo somos.

Entrad por sus puertas con acción de gracias, por sus atrios con alabanza; alabadle, bendecid su nombre.

Por que Dios es bueno; para siempre en su misericordia, y su verdad por todas las generaciones.

Sin fe es imposible agradar a Dios; por que es necesario que el que se acerca a Dios crea que le hay, y que es galardonador de los que le buscan.

Gracias Dios por la vida y por todas las cosas que me has dado hasta el día de hoy, por poder hacer que este sueño se haga realidad, gracias por verme favorecida con toda mi familia, y por todas las personas buenas que me rodean, nuevamente.

GRACIAS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Roberto Martínez por el apoyo brindado durante la realización de esta tesis.

Al M. en C José Gustavo Avila Zarraga por su amistad consejos, enseñanzas y el apoyo recibido a lo largo de este trabajo.

Al Dr. Victor O. Nava Salgado por la revisión del trabajo escrito, por sus consejos además de su amistad.

Gracias Q.F.B Brigida Camacho por su valiosa ayuda, y consejos durante mis estudios.

A todo el personal del Instituto de Química que hicieron mas agradable mi estancia en estos años.

A todos mis compañeros y amigos del laboratorio 1-2 y del posgrado por todos los momentos compartidos.

Gracias a todos los profesores que han estado presentes a lo largo de toda mi vida academica por compartir conmigo sus conocimientos .

Gracias:

A mis padres por darme su amor, apoyo y confianza durante toda mi vida, por seguir siempre conmigo.

EPIFANIO LÓPEZ SAAVEDRA

TERESA LÓPEZ CRUZ.

A mis hermanos por todos los momentos que hemos compartido.

Jésus Mario

Miguel Ángel

María Elizabeth

y en especial a **Juanita** por hecharle ganas a la vida, por sus grandes esfuerzos y luchas a la que esta la ha enfrentado, por seguir viviendo alegremente, sonriendo, por estar entre nosotros siguiendo adelante sabiendo que siempre hay un mañana por vivir, que dios nos protege y cuida siempre por enseñarme el valor de la vida gracias.

En la vida siempre nos encontramos con personas que nos ayuda, apoyan y dan consejos desinteresadamente, y que forman parte importante de nuestras vidas estos son los amigos: gracias

ALVARO SANTIAGO LÓPEZ

CORNELIO LÓPEZ LÓPEZ.

Gracias a Martha Toga López por su presencia en mi vida por que sin su ayuda hubiera sido esto mas difícil y por traer a nuestras vidas un Angelito; Maribel Azucena que ha iliminado nuestro hogar.

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, BAJO LA DIRECCION DEL DR. ROBERTO MARTÍNEZ, Y EL M. EN C JOSÉ GUSTAVO AVILA ZARRAGA, CON LA BECA OTORGADA POR EL CONACYT DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVO	5
III. ANTECEDENTES	6
3.1 Síntesis de pirroloazepinas	
3.2 Síntesis de β -lactamas	
3.3 Síntesis de β -lactamas bicíclicas de uso farmacéutico	
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	21
4.1 Preparación de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona.	
4.2 Preparación de las N-(4-R ₁ -fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas.	
4.3 Preparación de las oximas de las N-(4-R ₁ -fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas.	
4.4 Preparación de las 6H-1-(4-R ₁ -fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrol[3,2-c]azepin-4-onas.	
4.5 Preparación de las 6H-1-(4-R ₁ -fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrol[3,2-c]azepin-4-tionas.	
4.6 Preparación de las 1-(4-R ₁ -fenil)-2,7,7-trimetil-4-(metilsulfanil)-6,7-dihidropirrol[3,2-c]azepinas.	
4.7 Preparación de las 3-(4-R ₁ -fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R ₂ -alcoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrol[3,2-c]azepin-8-onas.	
V. SECCION EXPERIMENTAL	58
VI. CONCLUSIONES	67
VII. BIBLIOGRAFIA	68

I. INTRODUCCIÓN

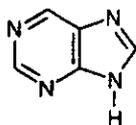
Los compuestos orgánicos poseen una enorme diversidad de estructuras, muchas de las cuales contienen sistemas anulares. Si el anillo está constituido por átomos de carbono y al menos otro elemento, el compuesto puede clasificarse como heterocíclico. Los elementos que acompañan con más frecuencia al carbono en sistemas anulares son el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. Las estructuras de cerca de la mitad de los compuestos orgánicos conocidos incluyen al menos un componente heterocíclico¹.

Los compuestos heterocíclicos tienen una amplia gama de aplicaciones: como productos farmacéuticos, agroquímicos y de uso veterinario, como aditivos, abrillantadores, antioxidantes, inhibidores de la corrosión, colorantes y pigmentos².

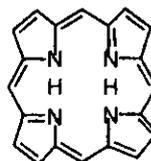
Así mismo los compuestos heterocíclicos se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza y son componentes claves de varios procesos biológicos. Las bases de los ácidos nucleicos, por ejemplo, que son derivados de los sistemas anulares de la pirimidina (**1**) y la purina (**2**), resultan cruciales para el mecanismo de replicación. La clorofila y el hemo, que son derivados del sistema de la porfirina (**3**), son componentes requeridos para la fotosíntesis en las plantas superiores y para el transporte de oxígeno en los animales, respectivamente.



1

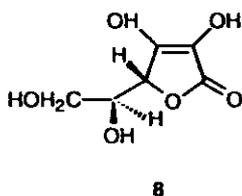
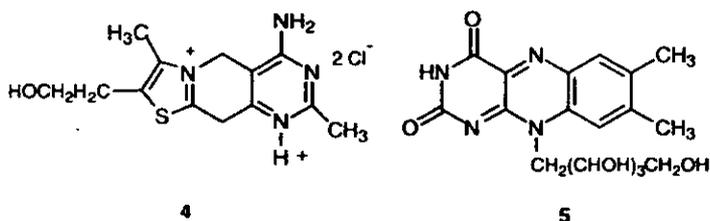


2



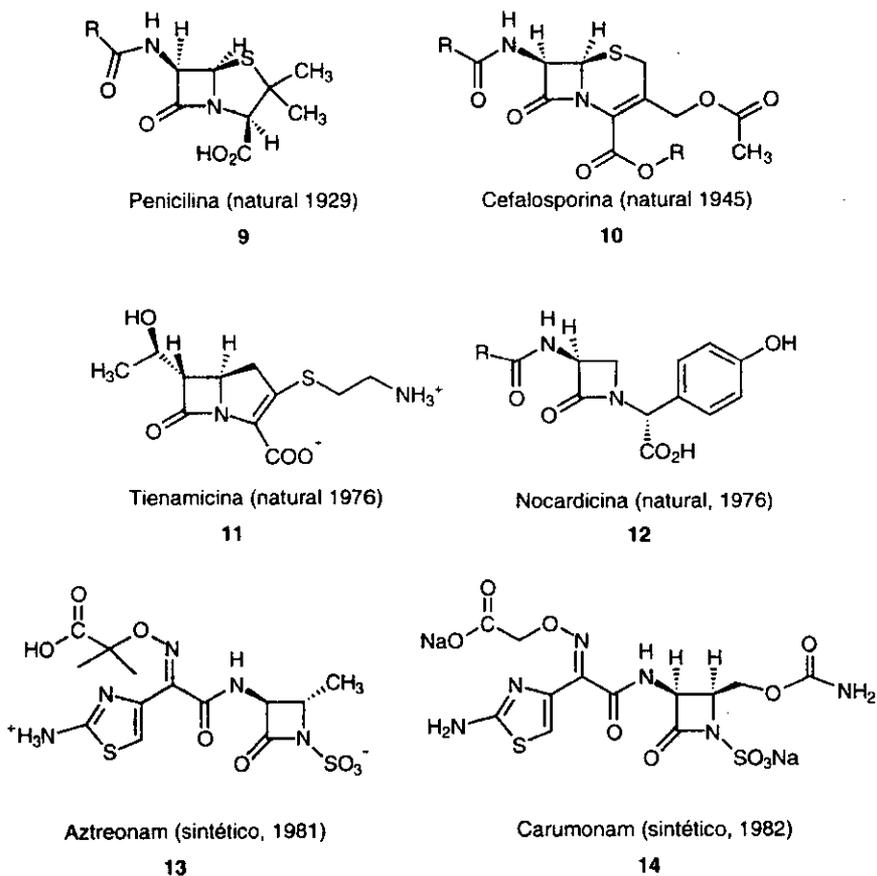
3

Ingredientes esenciales de la dieta, como la tiamina (vitamina B1) (4), la riboflavina (vitamina B2) (5), el piridoxol (vitamina B6) (6), la nicotinamida (vitamina B3) (7) y el ácido ascórbico (vitamina C) (8), son compuestos heterocíclicos.



Lo anterior explica por que la síntesis de los compuestos heterocíclicos se desarrolló a partir del estudio de los productos naturales y así por ejemplo la síntesis de los colorantes a la tina se basó en la estructura del indigo mientras que la invención de nuevos agentes antibacterianos utilizó como base la estructura β -lactámica de la penicilina. Aunque la primera β -lactama (cuyo nombre sistemático es 2-azetidiona) fué sintetizada por Staudinger³ en 1907, no fué sino hasta el descubrimiento de la penicilina (9) por Fleming en 1929.

que se reconoció la importancia de ellas debido a su actividad antibacteriana. Posteriormente se aislaron de fuentes naturales o se sintetizaron miles de compuestos conteniendo una β -lactama. En el esquema 1 se presentan las estructuras de algunos antibióticos que contienen el anillo de la 2-azetidiona⁴ (9-14).



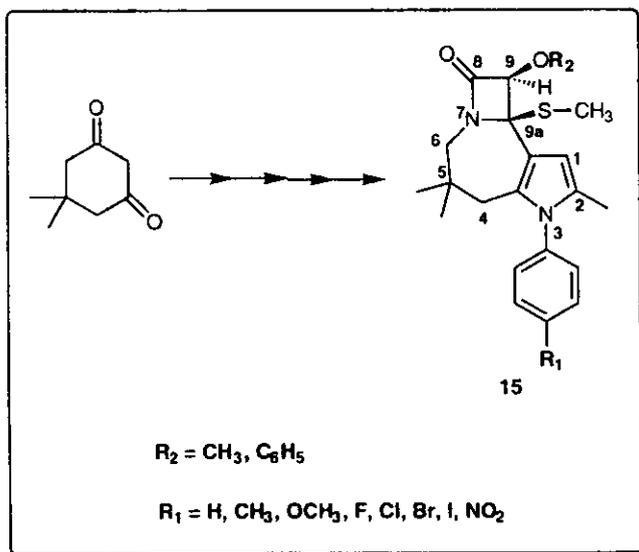
ESQUEMA 1

Así mismo, parte de la investigación en síntesis orgánica está dirigida a descubrir nuevos métodos de síntesis de anillos. Algunos de los métodos clásicos para la síntesis de compuestos heterocíclicos continúan utilizándose ampliamente, pero existe una necesidad constante de procedimientos capaces de proporcionar nuevos derivados, métodos altamente selectivos y otros que sean susceptibles de llevarse a cabo en condiciones particularmente suaves.

Como parte de un estudio dirigido hacia el diseño y síntesis de compuestos heterocíclicos que eventualmente presentan propiedades farmacológicas el presente trabajo informa de los resultados, obtenidos en la preparación del nuevo sistema C₃N-C₄N-C₆N partiendo como base de una ruta conocida para la obtención de las respectivas furo[3,2-c]azepinas^{5,6}.

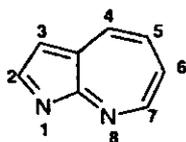
II. OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo consistió en la síntesis de las 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1.2-a]pirrolo[3.2-c]azepin-8-onas (**15**) a partir de dimedona, como primeros ejemplos del nuevo sistema anular C₃N-C₄N-C₆N.

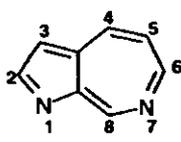


III. ANTECEDENTES

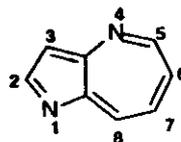
Las pirroloazepinas son compuestos diheterobicclicos constituidos de dos anillos fundidos: uno que corresponde a un anillo de pirrol y el otro a una azepina^{7,8}. La posición relativa de los átomos de nitrógeno en las pirroloazepinas puede generar las siguientes estructuras: pirrolo[2,3-b]azepina (**16**), pirrolo[2,3-c]azepina (**17**), pirrolo[3,2-b]azepina (**18**), pirrolo[3,2-c]azepina (**19**) de las cuales se halla descrita su síntesis, aunque existen otras posibilidades (**20**, **21**, **22**, y **23**).



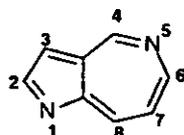
16



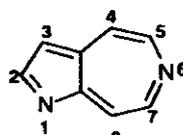
17



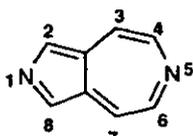
18



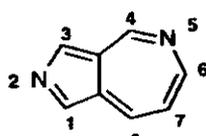
19



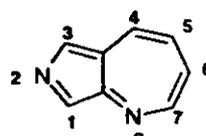
20



21



22

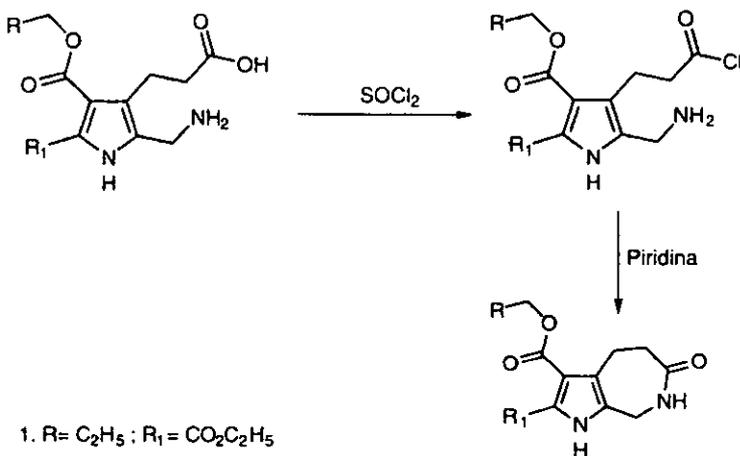


23

3.1 SÍNTESIS DE PIRROLOAZEPINAS

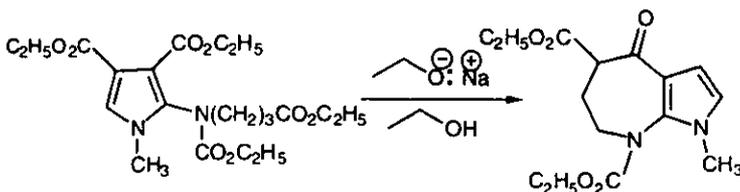
En la literatura se encuentran descritos muy pocos métodos de preparación para estos sistemas biheterocíclicos, los cuales son los siguientes:

1.- La ciclización de pirroles que contienen grupos amino y ácido terminales^{8,9} en las cadenas de las posiciones 2 y 3 produce hidroderivados de las pirrolo[2.3-c]azepinas (**17**).

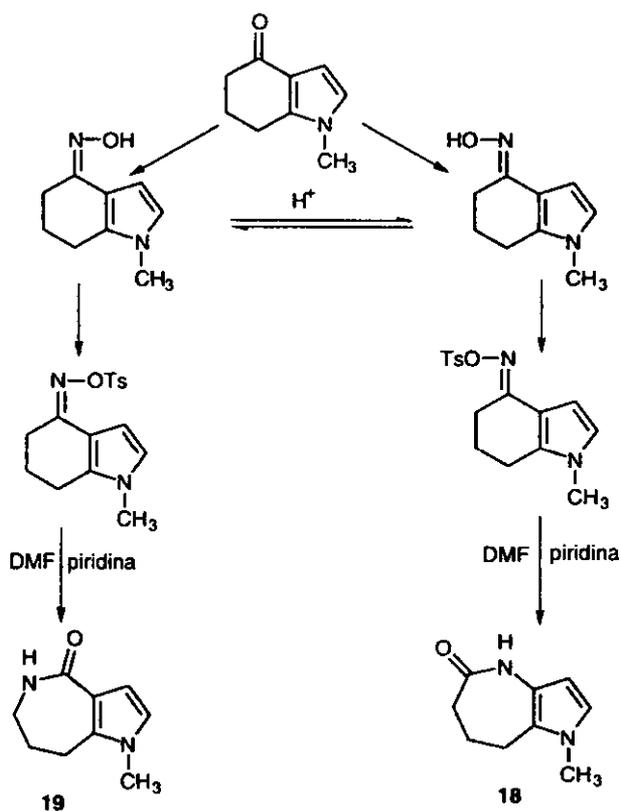


1. R= C₂H₅ ; R₁= CO₂C₂H₅
2. R= CH₂C₆H₅ ; R₁= CO₂CH₂C₆H₅
3. R= R₁= H
4. R= CH₃ ; R₁= H

2. la ciclización de pirroles sustituidos en las posiciones 2 y 3 con grupos ester, los cuales bajo las condiciones de Dickmann forman la correspondiente [2.3-b]pirroloazepina (**16**).



3. La expansión del anillo cetónico de 6 miembros de tetrahydroindoles a través del tosilato de la oxima *syn*^{9,10} da la pirrolo[3.2-c]azepina (**19**). Por otra parte la pirrolo[3.2-b]azepina (**18**) se obtienen por solvólisis del isómero *anti* del tosilato de la oxima (esquema 2).



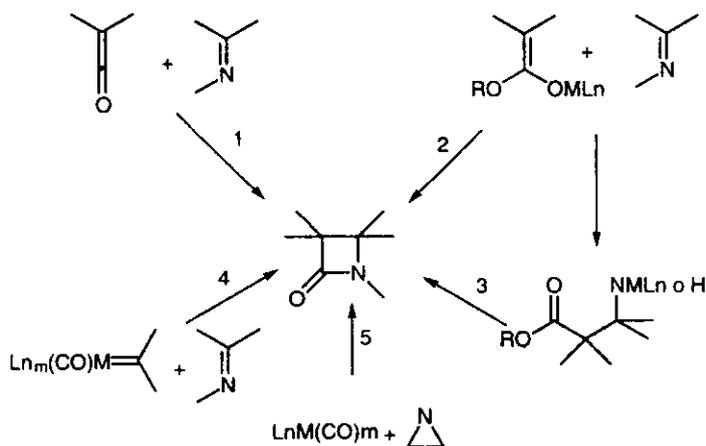
ESQUEMA 2

β -LACTAMAS

Las β -lactamas son heterociclos de 4 miembros derivados del ácido 3-aminopropiónico¹². En la literatura se les conoce también como azetidín-2-onas ó 2-oxoazetidina en base al nombre del aza heterociclo ciclobutánico del cual se derivan (la azetidina).

3.2 SÍNTESIS DE β -LACTAMAS

Existen diversos métodos para preparar 2-azetidínonas. En el esquema 3 se muestran las rutas más comunes que se aplican para la construcción de este tipo de sistemas.

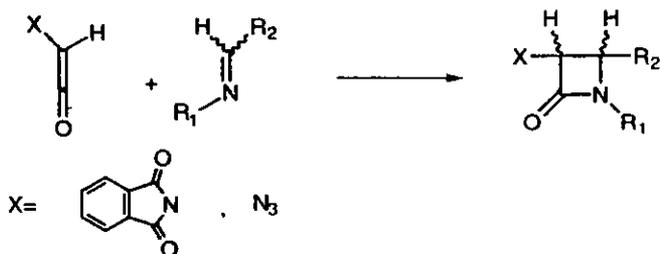


ESQUEMA 3

La ciclización de Staundinger³ es la reacción mas estudiada; sin embargo en la mayoría de los casos, los productos que se obtienen vía esta reacción son mezclas de todos los posibles estereoisómeros. Debido a esto varios grupos de investigadores se dieron a la tarea de desarrollar síntesis altamente estereoselectivas de varias 2-azetidínonas, basadas en la cicloadición cetena-

imina (1) modificada. El progreso de la química organometálica ha demostrado que el uso de reactivos organometálicos en reacciones orgánicas pueden llevarse a cabo de manera selectiva y teniendo además un control sobre la regio-, diastereo- y enantio- selectividad de la reacción. Basados en ello se han desarrollado varias rutas para formar β -lactamas mediadas con metales: la condensación de los enolatos de ésteres con iminas lleva directamente hacia la formación de la β -lactama (2) o hacia los β -amino ésteres correspondientes los cuales pueden ciclizar en medio ácido (3), la cicloadición de cetonas con iminas usando intermediarios metalo-carbenos (4) y la ciclización de aziridinas utilizando catalizadores de metales de transición (5).

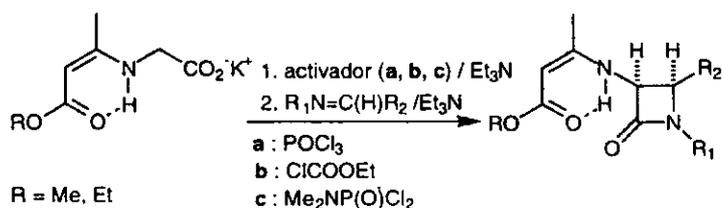
1. Reacción de cicloadición de cetonas con iminas.



La cicloadición de una cetona con imina (reacción de Staudinger) fué el primer método por el cual se sintetizó la 2-azetidiona. Los reactivos mas usados para llevar a cabo esta transformación son los cloruros de ácidos azido acético y ftaloimido acético los cuales al tratarlos con una base suave, generalmente trietilamina, *in situ* se convierten en las correspondientes cetonas. Bachi y colaboradores han estudiado la reacción de las cetonas con varios tioformidatos acíclicos obteniendo los productos *trans* con rendimientos moderados (22-69%)^{13,14,15}. Bose y colaboradores han demostrado que cuando se utilizan N-ariliminas la esteoquímica de la reacción con azido-cetonas es influida por modificaciones de las condiciones experimentales¹⁶. Si el cloruro

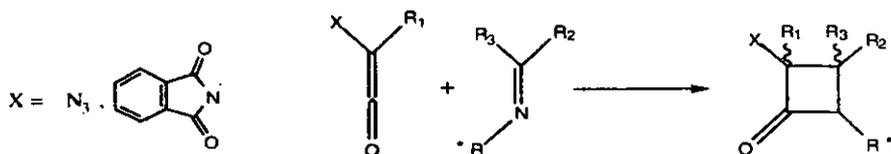
de azidoacetilo se adiciona a una solución que contiene la imina y trietilamina, el producto mayoritario es la *cis*-2-azetidionona. Si la adición es de la trietilamina a la solución que contiene el cloruro de azidoacetilo y la imina el producto es la *trans*-2-azetidionona.

1.a Una modificación a este tipo de reacción es utilizar como reactivo la sal de Danés que incorpora directamente el sustituyente 3-amino del anillo de la 2-azetidionona, en presencia de un activador apropiado (a, b, o c) y la imina; en donde posteriormente la desprotección se realiza en medio ácido.



Sharman y Gupta fueron los primeros en describir este grupo protector (Sal de Danés) en la cicloadición de cetenas con iminas.¹⁷ Bose y colaboradores usaron como grupo protector al α -metil- β -metoxycarbonilvinilo con buenos rendimientos (40-80% ee)^{18,19} en todos estos casos se obtiene únicamente el isómero *cis*.

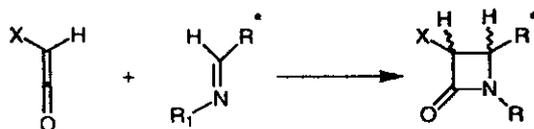
1.b Una segunda variante es la que emplea una ruta enantioselectiva cetena-imina, con ftalimido- y azido cetenas e iminas N-sustituidas con un auxiliar quiral.



Kamiya y colaboradores han utilizado esta metodología para la síntesis de nocardinas. La imina quiral se prepara *in situ* por tratamiento de hexahidro-

triazinas, derivadas de la glicina quiral con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Las 2-azetidionas se forman con buenos rendimientos (39-89%) y de una moderada a buena enantioselectividad (50-82% ee)²⁰. También se ha descrito la síntesis de las *cis*-3-amino-4-estiril-2-azetidionas, usando iminas derivadas de cinamaldehído y α -amino ésteres quirales obteniendo rendimientos del 50-62% únicamente del isómero *cis*, con un ee del 43-90%^{21,22,23}.

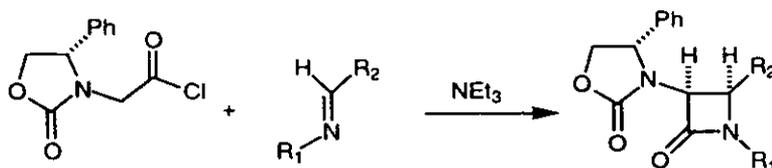
1.c Una tercer variante es la síntesis enantioselectiva de 3-amino-2-azetidionas utilizando iminas C-sustituidas con un *sinton* quiral.



En este caso se usan iminas derivadas del acetono-(S)-gliceraldehído. Este sustituyente se puede transformar en un grupo formilo, para posteriormente obtener las *cis*-3-amino-2-azetidionas²⁴ que pueden servir como intermediarios en la síntesis de varios antibióticos. Los rendimientos obtenidos varían entre 55-76% con un ee del 99%. Evans y Williams han usado epoxilimas quirales, derivadas de α,β -epoxialdehídos para la síntesis enantioselectiva (80-94% ee) de varias *cis*-3-amino-4-epoxi-2-azetidionas con buenos rendimientos (60-88%); en este caso el grupo epóxido es oxidado para obtener el grupo formilo²⁵.

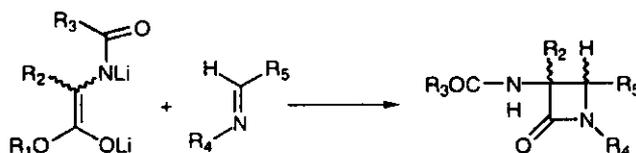
1.d Otra modificación de la síntesis enantioselectiva de las 3-amino-2-azetidionas es utilizar como materia prima un precursor quiral de la cetena. Evans y Sjogren fueron los primeros en describir este método haciendo uso del cloruro de (4S)-feniloxazolidilacetilo (preparado de la (S)-fenilglicina) como precursor de una cetena quiral²⁶.

Las reacciones con varias N-bencil iminas substituidas dan las *cis*-2-azetidionas, en buenos rendimientos (80-90%) y con un ee del 84-94%²⁷.



Ojima preparó *cis*-3-amino-4-aryl-2-azetidionas, con rendimientos del 76 al 95% y excesos enantioméricos del 99%, haciendo reaccionar (4*S*)-feniloxazolidilcetena con iminas C-sustituidas^{28,29}.

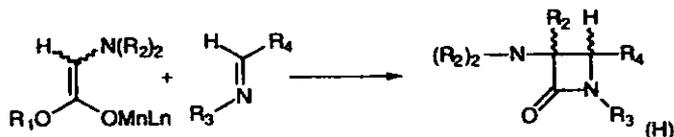
2. Condensación de enolatos de ester con iminas.



Gilman y Speeter fueron los primeros que informaron la preparación de una β -lactama por condensación de los reactivos de Reformansky con iminas simples³⁰. En el caso de la síntesis de 3-amino-2-azetidionas la función imino del ester de la glicina se protege con un grupo acilo o carbamato; el tratamiento del α -amino ester protegido con dos equivalentes de diisopropil amiduro de litio (LDA) forma el dianion de litio que reacciona con iminas para formar 2-azetidionas-3-(acil)amino. Gluchowski y Bose sintetizaron 3-metoxi-2-azetidionas empleando N-aryl y C-aryl iminas substituidas, en este caso se observa una excelente diastereoselectividad ya que solamente se obtiene la *trans*-3-amino-4-aryl-2-azetidionas^{31,32} en buenos rendimientos (75-91%).

Estos resultados son sorprendentes ya que el enolato monoanionico de litio usualmente forma la *cis*-2-azetidionona o la mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Overman y Osawa³³. han generado *in situ* iminas derivadas del formaldehido para sintetizar 2-azetidiononas-4-sustituidas, las cuales se emplean como intermediarios en la síntesis de nocardinas; en este caso al incrementar el volumen de R₂ los rendimientos de las 2-azetidiononas disminuye marcadamente.

2.a Una modificación a la reacción del enolato de ester-imino es la protección de la función amino como dialil, dibencil, y disilil derivados. Por ejemplo se han utilizado iminas N-sustituidas con el grupo trimetilsililo.



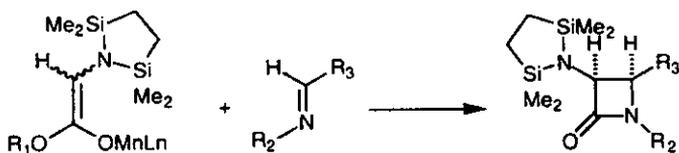
1a: R₁ = Me R₂ = alil; 1b: R₁ = Et, R₂ = Me₂SiCH₂CH₂SiMe₂

1c: R₁ = Et, R₂ = bencilo; 1d: R₁ = Et, R₂ = Me₃Si.

Overman y Osawa³⁴ han aplicado este grupo protector para la obtención de intermediarios de la nocardina y obtienen buenos rendimientos de las 3-amino-2-azetidiononas (50-80%). Caineli ha estudiado la reacción del enolato de litio (1b) con varias N-(trimetilsilil)iminas preparadas *in situ* para formar las 3-amino-4-sustituidas-2-azetidiononas en rendimientos moderados (23-57%). Estas reacciones^{35,36} generalmente presentan una alta diastereoselectividad *cis* (80-90% ee).

2.b Una segunda modificación nos conduce a la síntesis enantioselectiva de 2-azetidiononas. La información quiral puede estar tanto en el ester inicial (R₁) o en la imina (R₂ o R₃).

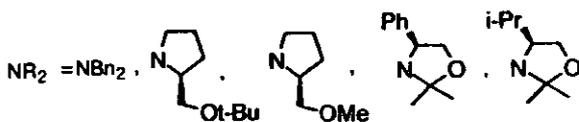
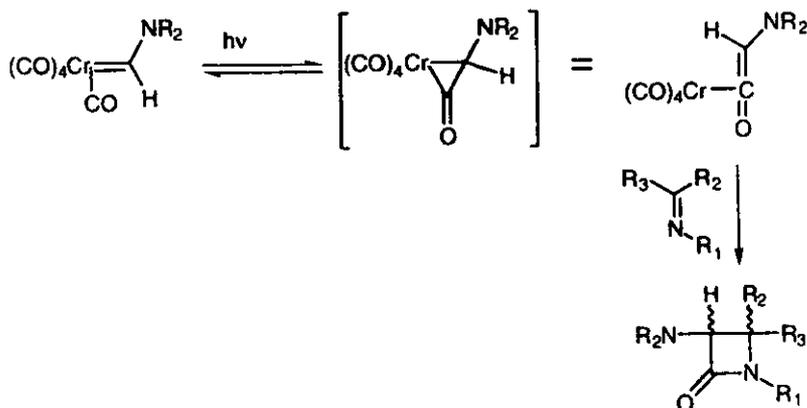
Overman y Osawa fueron los primeros en describir la aplicación de aminas quirales, N-sustituidas con un grupo que contiene información quiral en el enolato de litio del ester para formar las 3-amino-2-azetidionas en rendimientos aceptables (54-72%) y con una alta enantioselectividad (83% ee). Mientras que con el uso de esteres quirales no hay inducción asimétrica, cuando se utilizan esteres de glicina N,N-disilil quirales originan una alta inducción quiral (99% ee).



3.- Cicloadición de complejos metal-carbenos con iminas.

Las primera síntesis de una 2-azetidionona vía complejos metalicos de monóxido de carbono e iminas se informó por Hegedus y colaboradores³⁷ en 1982. Estudios mecanísticos³⁸, indican que cuando el complejo cromo-carbeno se somete a irradiación con luz ultravioleta se efectua la inserción de monóxido de carbono en el doble enlace metal-carbono formando el complejo de cetena. Diversas 3-amino-2-azetidionas se han preparado utilizando amino-carbenos como materia prima. La ruta es general y se aplica a una gran variedad de iminas cíclicas y acíclicas. Con estas últimas, se obtienen mezclas de las *cis* y *trans*-3-dibencilamino-2-azetidionas. La característica mas notable del método metal-carbeno es la facilidad con la que las iminas cíclicas se convierten en *trans*-2-azetidionas con rendimientos de moderados a excelentes. Hegedus y colaboradores describieron recientemente el uso de aminocarbenos de cromo quirales, derivados de la (S)-prolina, (R)-fenilglicina y (S)-valina para la síntesis de 3-amino-2-azetidionas. Las reacciones de los aminocarbenos derivados de la (S)-prolina con 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina,

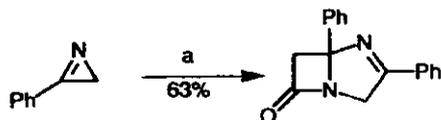
produce una inducción quiral moderada³⁹; mientras que la reacción de los aminocarbemos derivados del (R)-fenilglicina y (S)-valina con la misma imina se obtienen diastereoespecíficamente los productos *trans* 100% con un ee del 99%⁴⁰.



ESQUEMA 4

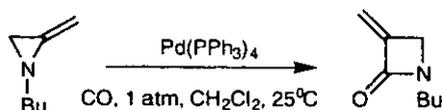
4. Ciclización de aziridinas con catalizadores de metales de transición.

Alper et. al han estudiado la preparación del sistema β -lactámico usando la expansión de anillo por carbonilación de aziridinas y azirinas, por ejemplo la 1-azirina fue carbonilada por catálisis con el tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) para formar el sistema del azafenam⁴¹.



a : CO , 1 atm, PhH , $Pd(PPh_3)_4$, 40°C

Las metilnaziridinas llevan a cabo la reacción de expansión del anillo por carbonilación formando la correspondiente α -metilen- β -lactama⁴².



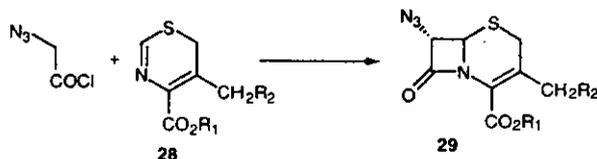
Los derivados de aziridina no sufren expansión del anillo usando como catalizador de paladio. Alper⁴³ ha realizado dicha transformación utilizando catalizadores de rodio.

3.3 SÍNTESIS DE β -LACTAMAS BICICLICAS DE USO FARMACEUTICO

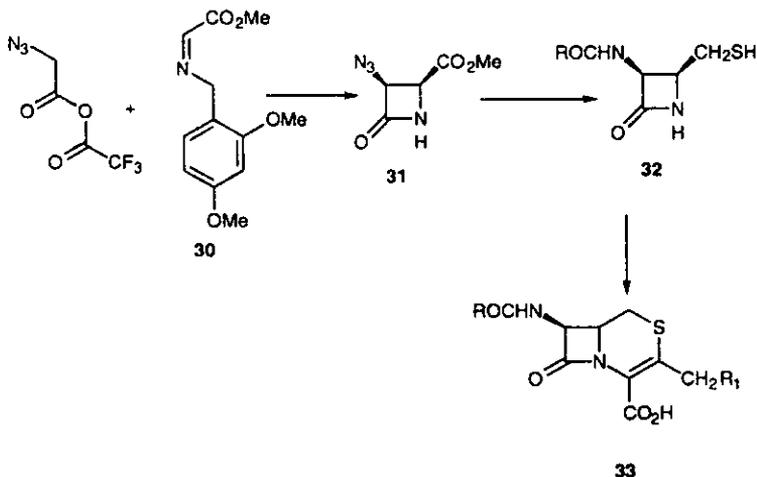
La fermentación controlada por microorganismos es una fuente de β -lactamas, por ejemplo: la penicilina (**9**) fué descubierta en 1929; posteriormente la cefalosporina (**10**) en 1953 y las cefamicinas en 1971. En 1976 se aislaron la tienamicina (**11**) y ácido clavulánico (**26**) de la fermentación de la especie *Streptomyces* (ver esquema 1). Sin embargo, los bajos rendimientos obtenidos por los procesos de fermentación, ha generado el interes por sintetizarlos dada la importancia biológica de los mismos.

La síntesis total de la cefalosporina C (**10**) utiliza como materia prima la L-cisteína (**27**) el cual ya tiene el centro quiral para el producto final en el C-7 (esquema 5).

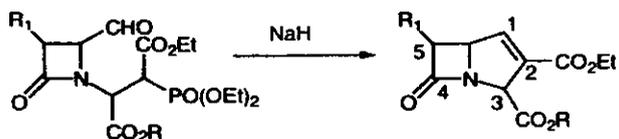
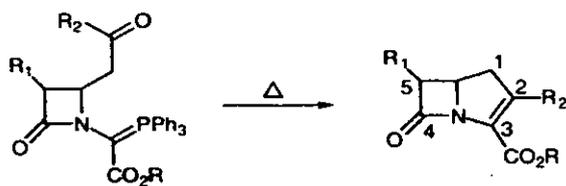
Otra síntesis de la cefalosporina C se basa en la adición del cloruro de azidoacetilo a 1,3-tiazinas (**28**). En este caso se obtiene el epímero 7 α (**29**), que puede equilibrarse a la mezcla de los epímeros 7-amino, de los cuales se puede separar el isómero 7 β que da lugar posteriormente al producto deseado⁴⁴.



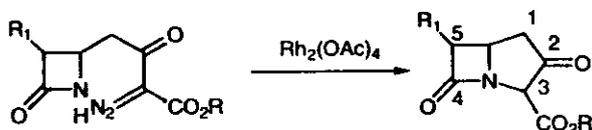
La compañía farmacéutica Smith & Kline and French desarrolló la síntesis para obtener análogos tanto de la penicilina (**9**) como de la cefalosporina (**10**) utilizando la β -lactama monocíclica (**31**), la cual posee la estereoquímica correcta (*cis*) para poder ser utilizada como intermediario clave. Esta se prepara mediante la reacción del anhídrido obtenido de la mezcla de reacción del anhídrido azidoacético y ácido trifluoroacético con la imina (**30**), seguida de una hidrogenación para remover el grupo dimetoxibencilo. La transformación de (**31**) a (**32**) se realiza a través de una serie de reacciones sencillas. Finalmente la reacción de la lactama (**32**) con una α -bromoacetofenona produce la isocefalosporina (**33**)⁴⁵.



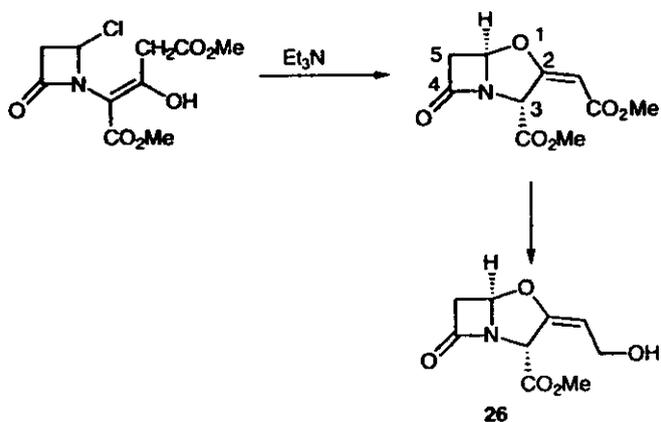
La ruta de síntesis usual para preparar carbapenems sustituidos, involucra la reacción intramolecular de Wittig para formar los enlaces C_2-C_3 , o el enlace C_1-C_2 .^{46,47,48} Reacciones similares también se han aplicado a la síntesis de cefems y fenems.



Otra ruta utiliza la inserción de un carbeno para formar el enlace C₃-N₄ vía un α -diazob- β -ceto ester empleando como catalizador el acetato de Rhodio (II) 49.50,51.

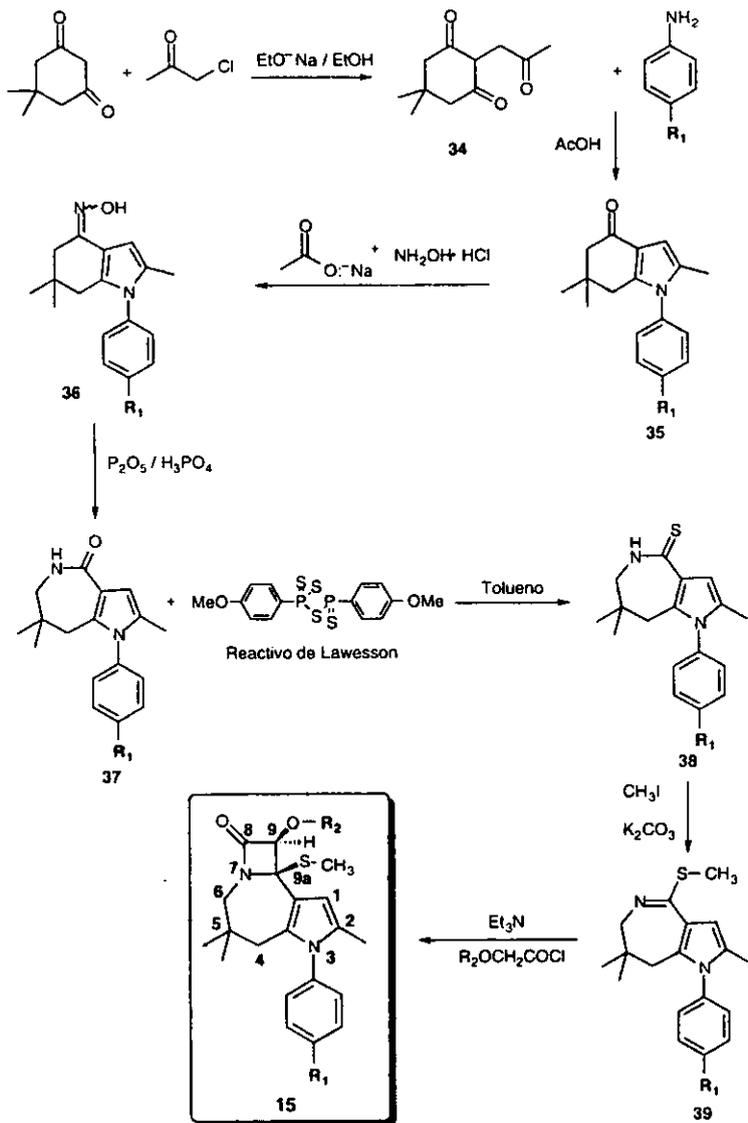


El método general para preparar el ácido clavulánico(26) y los oxafenams involucra la formación del enlace O₁-C₅, a través de una sustitución nucleofílica intramolecular.

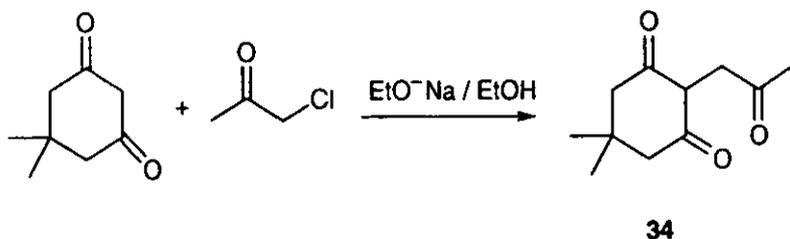


IV. RESULTADOS Y DISCUSION

La síntesis de las 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2,-c]azepin-8-onas (**15**) se realizó de acuerdo al siguiente esquema de reacciones:



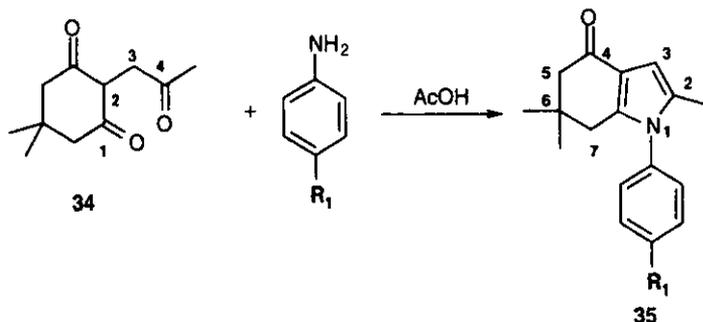
4.1 Preparación de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (34).



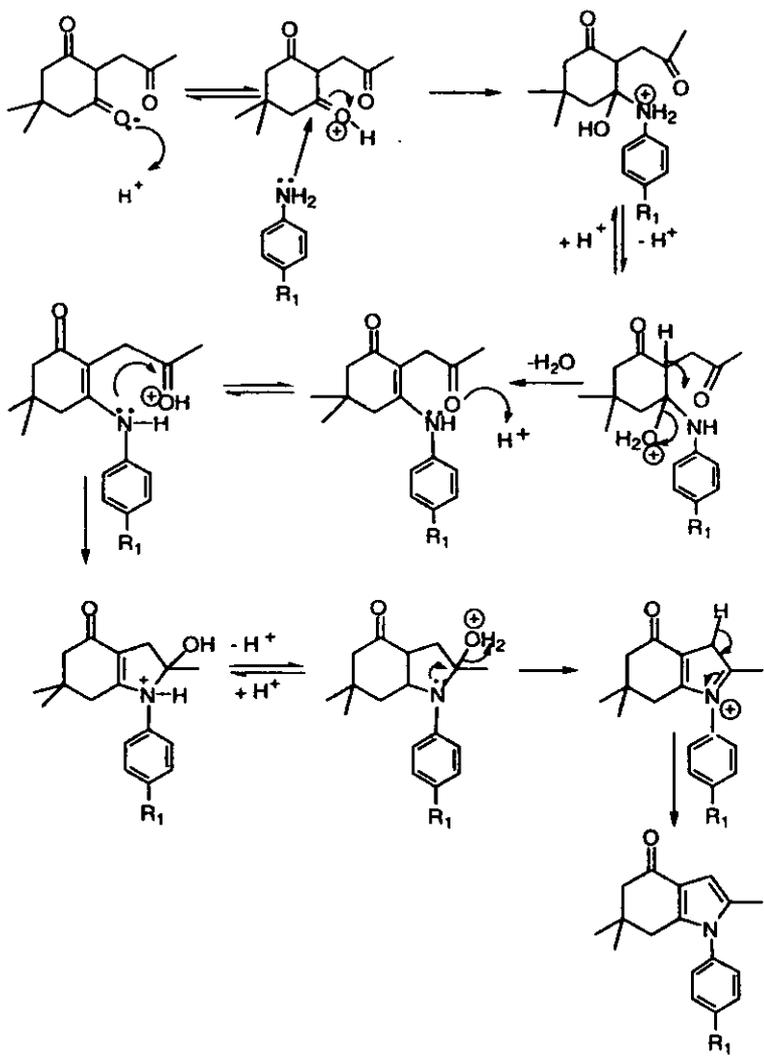
La C-alquilación⁵² de la dimedona con cloroacetona produce el compuesto 1,4 dicarbonílico (**34**) correspondiente. Para generar el anión de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona se emplea etóxido de sodio como base y etanol anhidro como disolvente. El compuesto **34** se obtiene con un rendimiento del 65% y tiene un punto de fusión 133-134°C, semejante al descrito previamente⁵³.

La estructura del compuesto **34** fué corroborada por espectroscopia de Infrarrojo y espectrometría de masas. Su espectro de IR (película) muestra: una banda intensa y fina a 1707 cm⁻¹ asignada a la absorción de la vibración carbono-oxígeno de la cetona y a 1614 cm⁻¹ la banda correspondiente a la vibración de la β-dicetona enólica. En el espectro de masas se observa un ion molecular a m/z 196, el cual corresponde al peso molecular del compuesto **34**.

4.2 Preparación de las N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas (35).



La formación de los enlaces N-C₁ y N-C₄ se realiza empleando el método de Paal-Knorr⁵⁴ partiendo del compuesto 1,4 dicarbonílico **34** el cual se ciclica con un mol de las anilinas p-sustituídas (R= H,CH₃,OCH₃,F,Cl,Br,I, y NO₂) utilizando como medio de reacción ácido acético glacial. El esquema 6 muestra el mecanismo de la reacción con el cual se forman las tetrahidroindol-4-onas (**35**). Los rendimientos de los productos dependen del sustituyente del anillo aromático los mayores rendimientos corresponde a los sustituyentes electrodonadores mientras que los grupos electroattractores disminuye ligeramente. Las tetrahidroindolonas obtenidas son sólidos de color amarillo-café y su estructura fué corroborada por las técnicas espectroscopicas de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno, Infrarrojo y espectrometría de masas.



ESQUEMA 6

ANALISIS ESPECTROSCOPICO

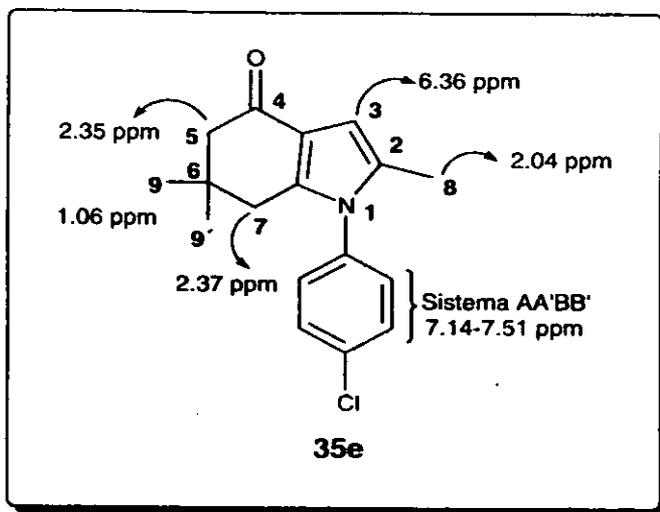
INFRARROJO

El compuesto **35e** muestra la banda característica para el sistema de enamina en 1649 cm^{-1} y las bandas características para el anillo aromático. En la tabla 8 se recopilan los datos correspondientes a las vibraciones de estas bandas para los demás derivados del compuestos **35**.

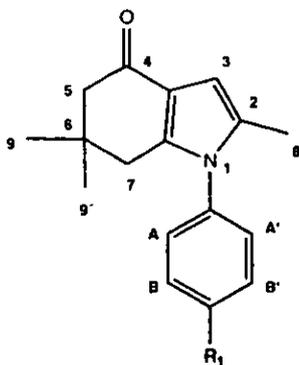
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO.

El espectro de resonancia magnética nuclear de protones del compuesto **35e** muestra las siguientes señales: una señal simple en δ 1.06 que integra para 6 hidrógenos y que corresponde al gem-dimetilo 9 y 9', en δ 2.04 una señal doble ($J= 0.1\text{ Hz}$) por acoplamiento alílico con el hidrógeno de la posición 3, para el metilo 8 : dos señales simples a δ 2.35 y δ 2.37 se asignan a los metilenos de las posiciones 5 y 7, respectivamente; el metileno a campo mas alto es el que se encuentra vecino al grupo carbonílico mientras que el otro metileno se encuentra vecino al anillo del pirrol; un cuarteto ($J= 0.1\text{ Hz}$) a δ 6.36 que integra para un protón y se asigna al hidrógeno unido al C3. Finalmente, encontramos en la región de señales aromáticas se observa un sistema AA'BB' para los hidrógenos del anillo aromático que esta unido a N1. En la tabla 1 se presentan los desplazamientos químicos para todos los hidrógenos de las tetrahidroindol-4-onas **33 a-h** sintetizadas. Como es de esperar la presencia de un sustituyente en el anillo bencénico provoca que los desplazamientos químicos para los hidrógenos del sistema AA'BB' difieran: el efecto de los grupos electrodonadores, como CH_3 y OCH_3 , desplazan las señales a campo alto mientras que los grupos electroattractores como NO_2 , F, Cl, Br y I despla-

zan las señales de este sistema hacia campo bajo.



**DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE RMN ¹H (ppm) PARA LOS
COMPUESTOS 35 a-h.**

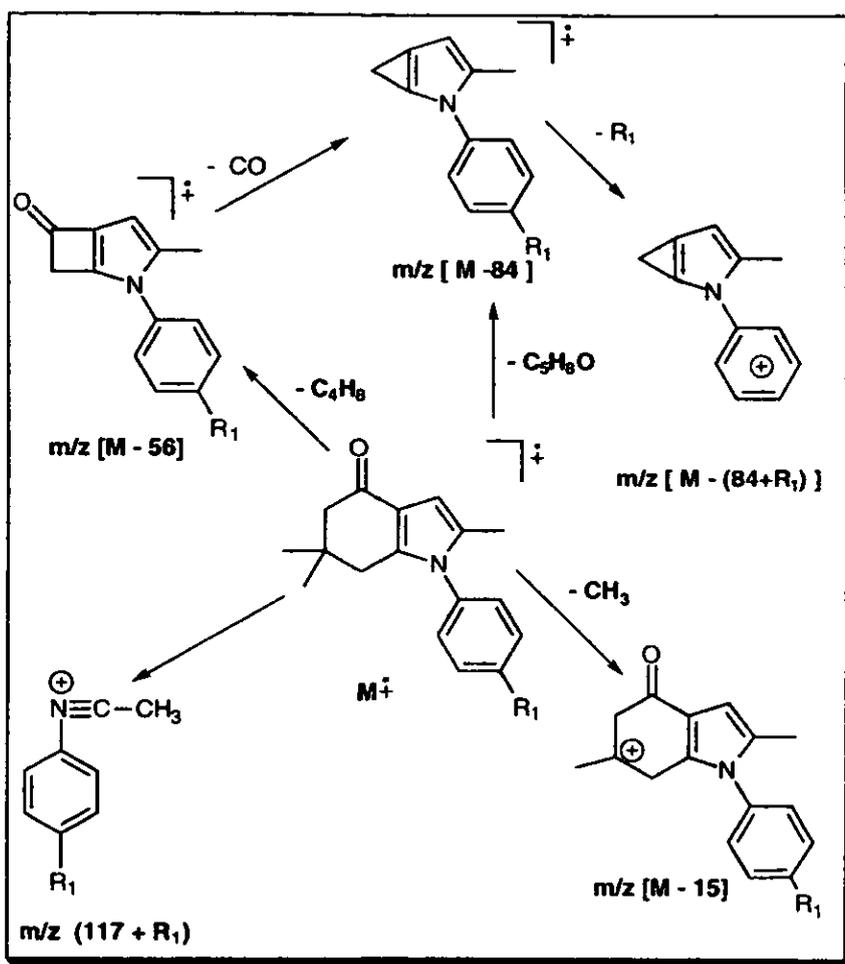


35

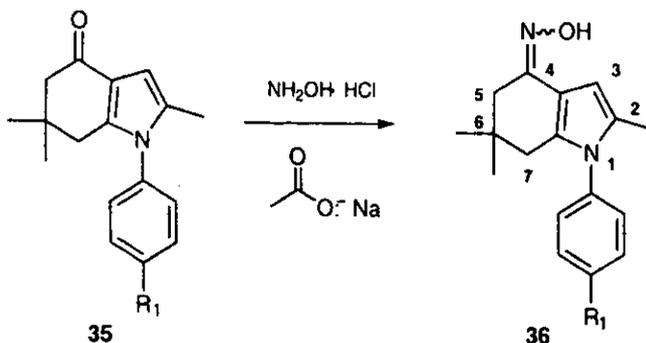
TABLA 1

35	R ₁	H-3	H-5	H-7	H-8	H-9, 9'	AA'BB'	P ₁
a	H	6.37	2.35	2.38	2.04	1.06	7.18-7.57	-
b	CH ₃	6.35	2.34	2.38	2.03	1.05	7.06-7.32	2.44
c	OCH ₃	6.34	2.34	2.37	2.02	1.05	6.98-7.15	3.8
d	F	6.36	2.35	2.36	2.03	1.06	7.18-7.22	-
e	Cl	6.36	2.35	2.37	2.04	1.06	7.14-7.51	-
f	Br	6.37	2.35	2.37	2.04	1.05	7.08-7.67	-
g	I	6.36	2.35	2.37	2.04	1.06	6.90-7.87	-
h	NO ₂	6.46	2.37	2.42	2.10	1.07	7.39-8.45	-

FRAGMENTOS CARACTERÍSTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LAS N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas (35).



4.3 Preparación de las Oximas de N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas (36).



La siguiente reacción consiste en la formación de la oxima **36e** con cloruro de hidroxilamina, usando la cetona **35e** como materia prima, y acetato de sodio; este último se utiliza para controlar la velocidad de formación de la oxima ya que el pH óptimo se encuentra a pH 4 en un medio de etanol-agua.⁵⁵ La transformación fué completa obteniendo la mezcla de isómeros *syn* y *anti* en un rendimiento de 13 y 87% respectivamente como productos únicos. Todos los compuestos son sólidos blancos y la estructura de cada uno de ellos fué determinada por las técnicas de infrarrojo, RMN ¹H y espectrometría de masas.

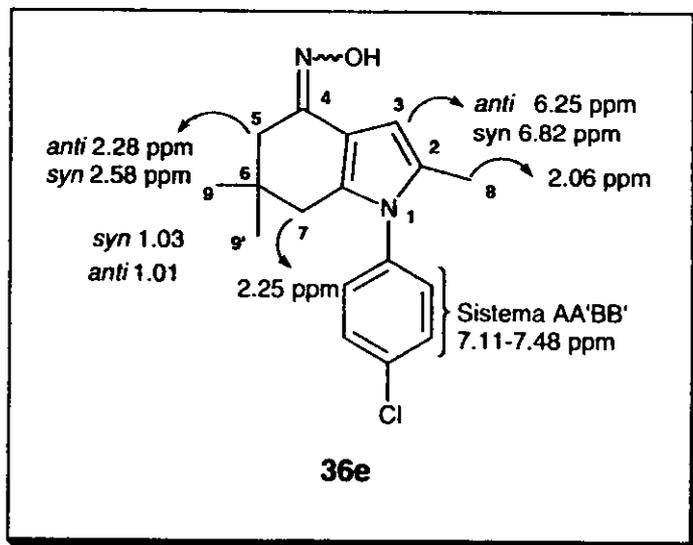
ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

INFRARROJO

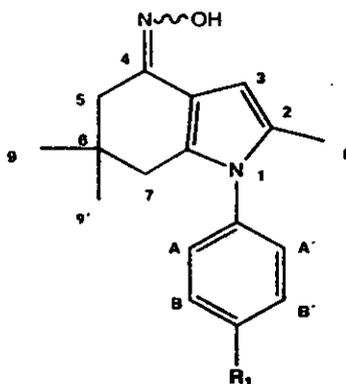
Como podemos observar en el espectro del compuesto **36e**, y para toda la serie de compuestos **36**, la banda característica de este sistema se debe a la absorción de la vibración del enlace O-H de la oxima en 3588 cm⁻¹. Las frecuencias de absorción para los demás compuestos se pueden observar en la tabla 8.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO

El espectro del compuesto **36e** muestra las siguientes señales: una señal simple a 1.01 ppm para el gem-dimetilo 9, 9' del isómero *anti* y otra a 1.03 ppm para el isómero *syn*; una señal simple en 2.06 ppm para el metilo 8; otra señal simple en 2.25 ppm para el metileno de la posición 7; para el metileno de la posición 5 se observan dos señales simples, una para la oxima *anti* en 2.28 ppm y otra a 2.58 ppm para la oxima *syn*; también se observan dos señales simples en 6.25 ppm y 6.82 ppm para el protón del la posición 3 que corresponden a la oxima *anti* y *syn* respectivamente; finalmente un sistema aromático AA'BB' entre 7.11-7.48 ppm. En al tabla 2 se muestran los desplazamientos químicos para los hidrógenos de todos los compuestos **36 a-h**.



DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE RMN ¹H (ppm) PARA LOS
COMPUESTOS 36 a-h.

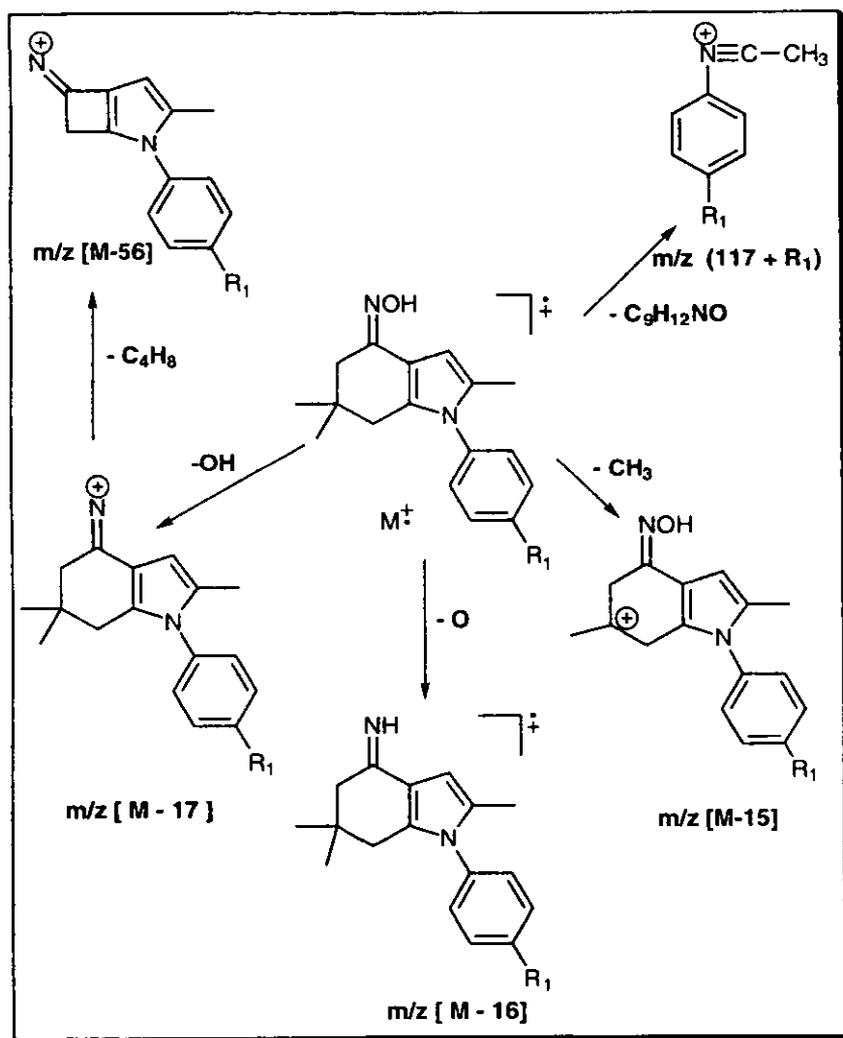


36

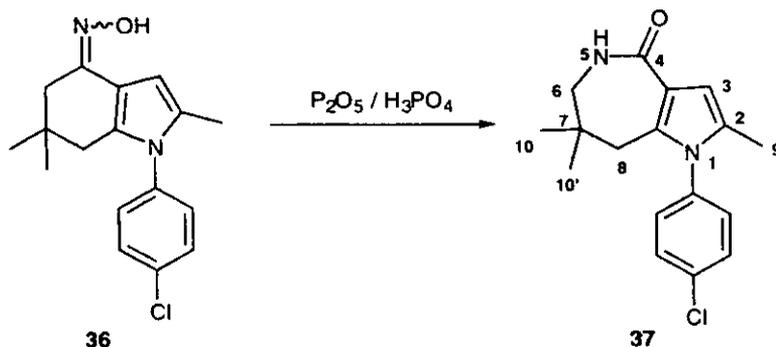
TABLA 2

36	R	H-3		H-5	H-7	H-8		H-9,9'	AA'BB'	R ₁
		Syn	Anti			Syn	Anti			
a	H	6.81	2.58	2.24	2.27	0.93	7.17-7.45	-		
		6.24	2.25			2.04				0.91
b	CH ₃	6.78	2.56	2.24	2.24	0.94	7.05-7.24	2.4		
		6.19	2.25			2.03				0.92
c	OCH ₃	6.70	2.59	2.26	2.26	0.93	6.97-7.1	3.87		
		6.23	2.28			2.05				0.91
d	F	6.80	2.58	2.57	2.22	0.95	7.18-7.26	-		
		6.21	2.27			2.04				0.93
e	Cl	6.82	-	2.28	2.25	0.93	7.11-7.48	-		
		6.25	-			2.06				0.90
f	Br	6.83	2.58	2.24	2.28	0.94	7.08-7.62	-		
		6.25	2.25			2.06				0.91
g	I	6.82	2.58	2.37	2.35	0.96	6.9-7.87	-		
		6.23	2.25			2.05				0.92
h	NO ₂	6.9	2.37	2.26	2.29	0.94	7.3-8.4	-		
		6.3	2.12			2.10				0.92

FRAGMENTOS CARACTERISTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LAS Oximas de las N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas (36).

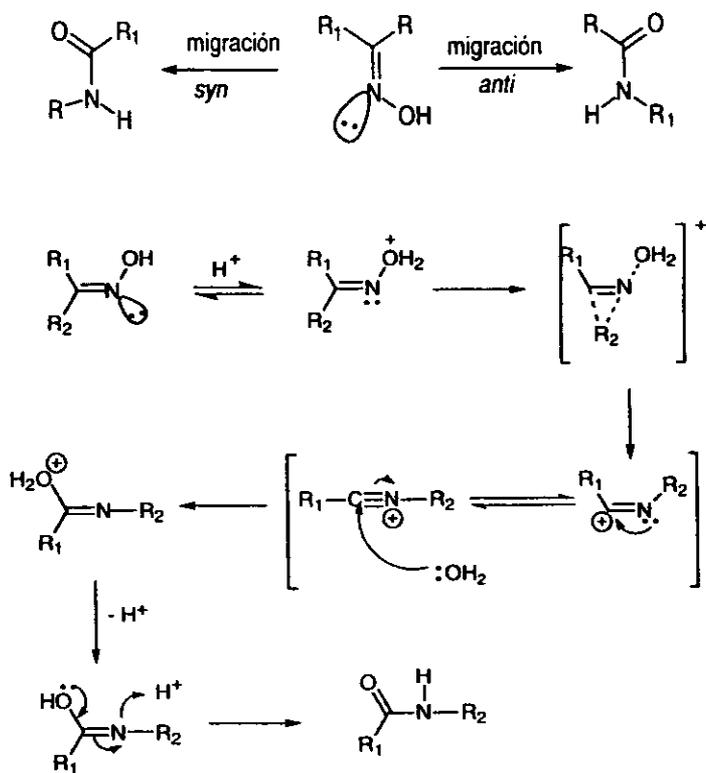


4.4 Preparación de las 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-onas (37).



Existen diversos métodos que llevan a cabo la expansión de cetonas cíclicas de seis miembros para la formación de azepinonas. Sin embargo el método de Smith con azida de sodio⁵⁶ es uno de los más versátiles y efectivos. En nuestro caso, la expansión se realizó con el método de Beckmann⁵⁷, el cual utiliza ácidos próticos como: el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, ácidos de Lewis ó anhídridos de ácidos.

El tratamiento de la mezcla de las oximas de las tetrahidroindol-4-onas **36** con ácido polifósforico, a una temperatura de 80°C, produce las pirroloazepinonas **37**. El mecanismo para esta reacción involucra la conversión del grupo hidroxilo de la oxima en un buen grupo saliente, la ionización y la migración del grupo alquilo ocurren como un proceso concertado. El sustituyente que migra es aquel que se encuentra en posición *anti* al grupo hidroxilo de la oxima, formándose un ion nitrilo, éste sufre el ataque nucleofílico del agua, para finalmente generar la amida; cuando se tiene una mezcla de oximas se obtiene una mezcla de productos (esquema7).



ESQUEMA 7

En nuestro caso a diferencia de lo que ocurre en la reacción que se muestra en el esquemas 2 solo se obtiene un producto, lo que primero ocurre es la isomerización de las oximas favoreciéndose la formación de una (*syn*)⁵⁸ y posteriormente se efectua la formación de la lactama. Los compuestos obtenidos son sólidos de color blanco hasta ligeramente amarillos, los rendimientos son buenos y para el compuesto **37e** se obtiene un rendimiento del 98% y un punto de fusión de 245-248 °C.

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

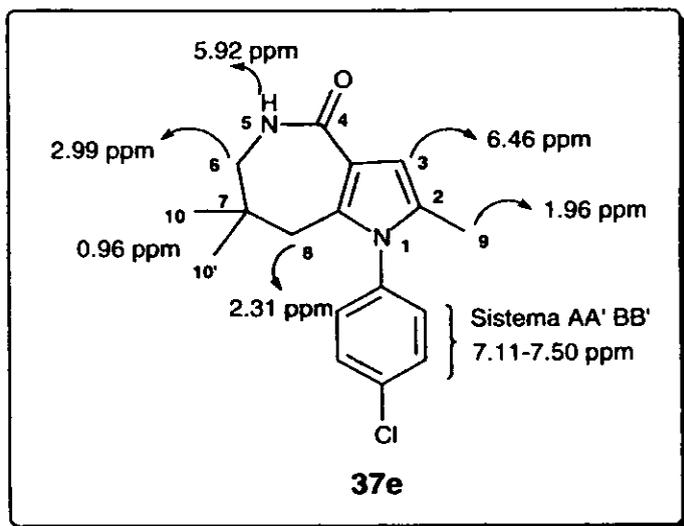
INFRARROJO

En el caso de la pirroloazepina **37e** las bandas que caracterizan dicho compuesto están en 3206 cm^{-1} y 3271 cm^{-1} para la absorción debida a la vibración del enlace N-H. En 1635 cm^{-1} para la vibración del enlace C-O del grupo carbonílico de lactama. En la tabla 8 se recopilan todas las frecuencias de vibración de las bandas características para los compuestos **37 a-h**.

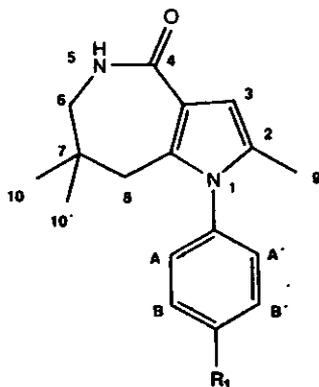
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO.

Las señales para el compuesto **37e** que soportan su estructura son las siguientes: una señal simple a 0.96 ppm que integra para 6 hidrógenos del gem-dimetilo 10 y 10', una señal doble ($J= 0.8\text{ Hz}$) en 1.96 ppm que corresponde a los hidrógenos del metilo 9, una señal simple en 2.31 ppm, que integra para dos hidrógenos, asignado al metileno de la posición 8, una señal doble ($J= 5.6\text{ Hz}$) a 2.99 ppm que corresponde al metileno de la posición 6, el cual se encuentra acoplado con el hidrógeno de la amida. Una señal triple a 5.92 ppm la cual integra para un hidrógeno del grupo NH de la amida; esta señal al intercambiarla con agua deuterada desaparece y el acoplamiento con el metileno se pierde dando un singulete. Al hidrógeno de la posición 3 se le asigna el cuarteto ($J= 0.8\text{ Hz}$) a 6.46 ppm; la multiplicidad se atribuye al acoplamiento alílico con el metilo de la posición 2. Los hidrógenos aromáticos muestran señales simétricas en la región de 7.11-7.50 ppm para el sistema AABB.

En la tabla 3 se presenta los desplazamientos químicos para los hidrógenos de cada uno de los compuestos **37 a-h**.



DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE RMN ¹H (ppm) PARA LOS
COMPUESTOS 37 a-h .



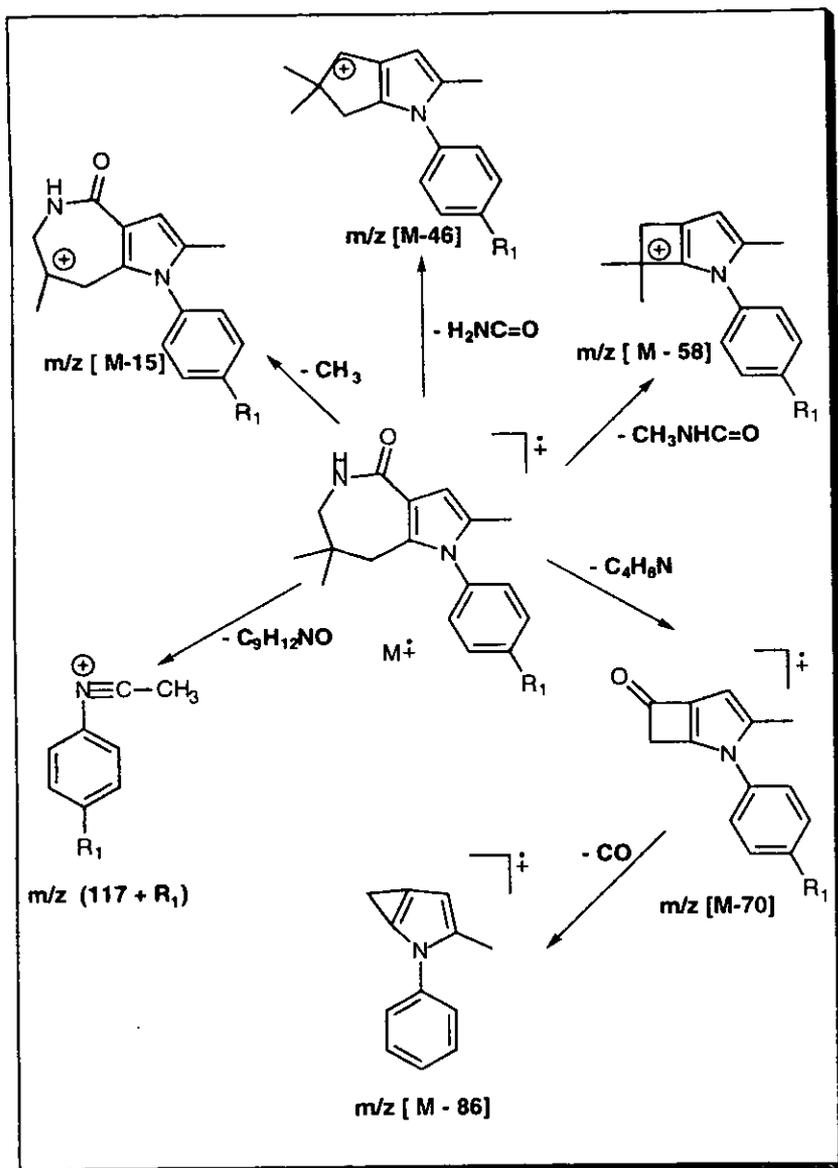
37

TABLA 3

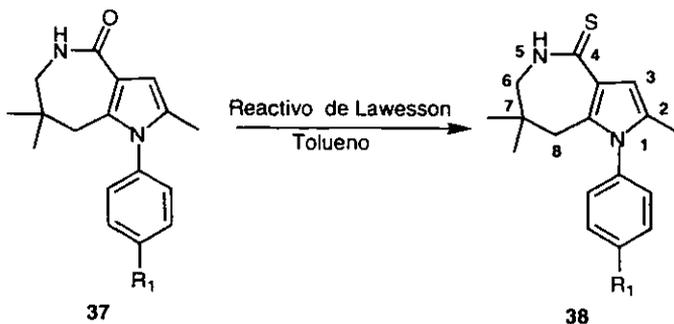
37	R ₁	H-3	H-5	H-6	H-8	H-9	H-10, 10'	AA'BB'	R ₁
a	H	6.47	5.97	2.99	2.33	1.96	0.96	7.16-7.51	-
b	CH ₃	6.43	5.90	2.98	2.32	1.95	0.94	7.04-7.38	2.31
c	OCH ₃	6.44	6.03	2.99	2.32	1.95	0.96	6.96-7.12	3.87
d	F	6.45	5.89	2.99	2.31	1.96	0.96	7.16-7.2	-
e	Cl	6.46	5.92	2.99	2.31	1.96	0.96	7.09-7.51	-
f	Br	6.48	6.41	2.99	2.33	1.97	0.97	7.04-7.67	-
g	I	6.46	5.94	2.98	2.31	1.96	0.96	6.91-7.85	-
h	NO ₂	6.52	6.22	3.02	2.34	2.00	0.98	7.39-8.42	-

FRAGMENTOS CARACTERISTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LAS 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidro-pirrol[3,2-c]azepin-4-onas (37).

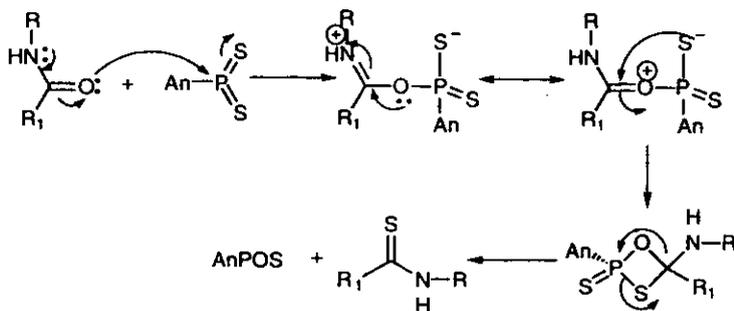
4-onas (37).



4.5 Preparación de las 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-tionas (38).



Existen diversos reactivos para realizar la transformación de amidas a tioamidas. i) H₂S utilizando un ácido como catalizador, generalmente se emplea HCl aunque los rendimientos no son buenos ya que la tioamida tiende a trimerizarse⁵⁹. ii) El bis(triciclohexilestañil)sulfuro (R₃Sn)₂S [R= ciclohexil] y BCl₃ lleva a cabo la transformación⁶⁰ del grupo C=O de cetonas, lactonas y lactamas a grupos C=S. iii) también se ha descrito que el tratamiento de lactamas con el 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiofosfetano-2,4-disulfuro, conocido como reactivo de Lawesson también forma el enlace C=S en excelentes rendimientos. La transformación de **37e** a **38e** se realizó utilizando el reactivo de Lawesson en tolueno como disolvente^{61,62}. Las tiolactamas obtenidas son sólidos de color amarillo y olor penetrante. En particular la tiolactama **38e** se obtiene con un rendimiento del 92% y un punto de fusión de 283-285°C. Lawesson sugirió un mecanismo en el que se pensaba que podría estar presente una especie dipolar en baja concentración^{63,64} involucrando intermediarios del tipo Wittig. Pero la investigación del mecanismo permite proponer que la especie AnPS₂ es un potente electrófilo, dicho monómero es el que sufre un ataque nucleofílico por parte del oxígeno del grupo carbonílico (esquema 8)⁶⁵.



ESQUEMA 8

Este método resulta adecuado ya que el rendimiento de las tiolactamas no se ve afectado por los diferentes sustituyentes del fenilo. Cada una de las tiolactamas se caracterizó por su espectroscopia de IR, RMN ¹H y espectrometría de masas.

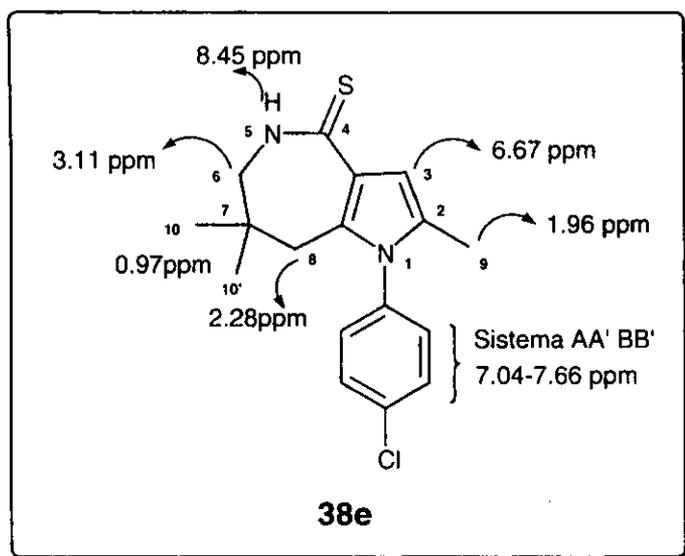
ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO INFRARROJO

Las bandas características de la tiolactama **37e** son: en 1179 cm⁻¹ para la vibración C=S y la absorción para la vibración del enlace N-H se localiza en 1309 cm⁻¹. Las frecuencias de absorción características para las demás tiolactamas **37 a-h** se enlistan en la tabla 8.

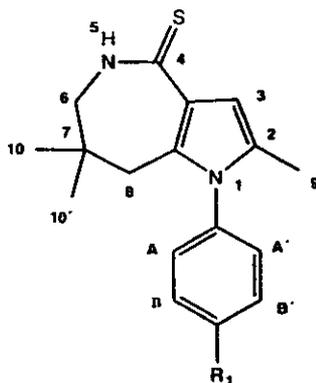
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO.

Los desplazamientos químicos que presentan los protones de las tiolactamas **38** son similares a los que presentan las lactamas **37**, probablemente por que solo se substituyo el átomo de oxígeno por uno de azufre; la unica señal que cambia considerablemente es la del protón 5 del nitrógeno de la tioamida que

ahora se encuentra a 8.45 ppm como una señal triple por el acoplamiento con el metileno de la posición 6. En la tabla 4 se dan los desplazamientos químicos para cada uno de los hidrógenos de los compuestos **38 a-h**.



**DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE RMN ¹H (ppm) PARA LOS
COMPUESTOS 38 a-h.**

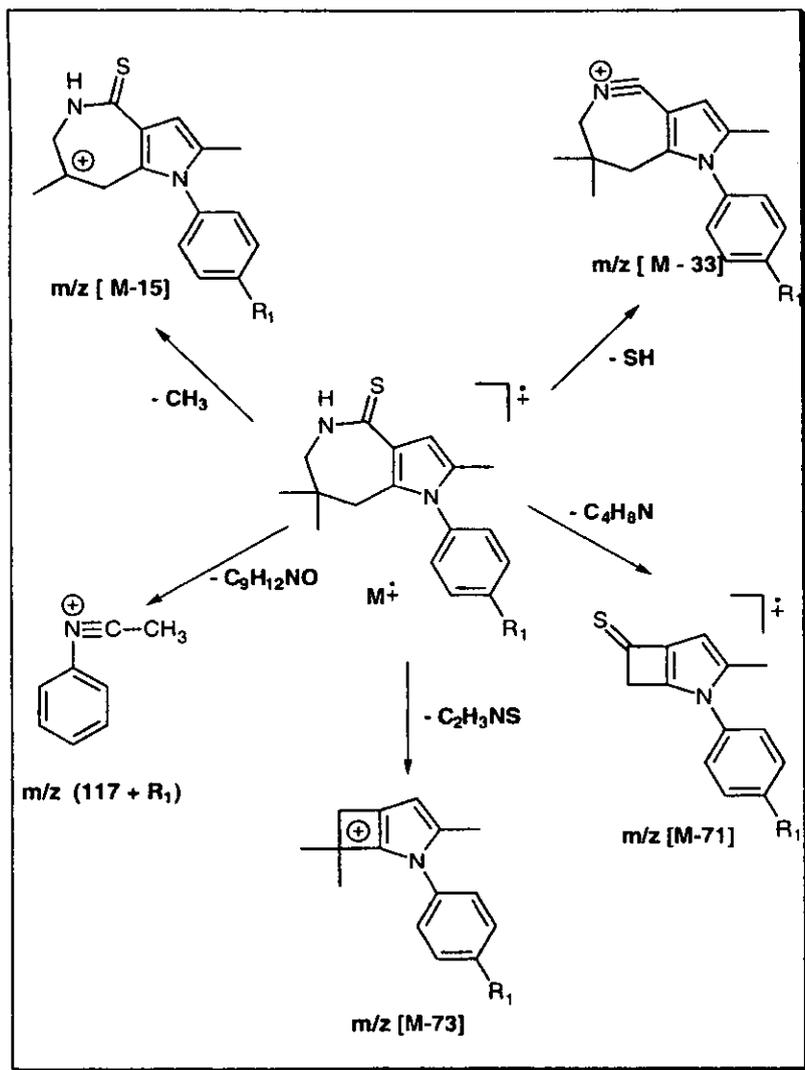


38

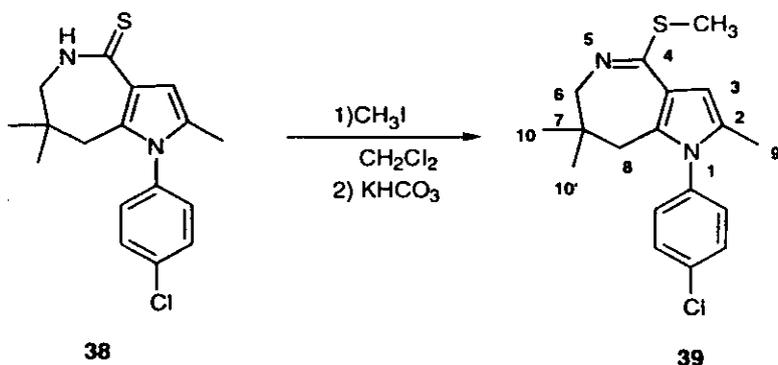
TABLA 4

38	R ₁	H-3	H-5	H-6	H-8	H-9	H-10, 10'	AA'BB'	R ₁
a	H	6.67	8.45	3.11	2.29	1.95	0.96	7.15-7.49	-
b	CH ₃	6.66	8.16	3.10	2.28	1.95	0.96	7.02-7.31	2.44
c	OCH ₃	6.65	8.28	3.09	2.28	1.94	0.95	6.96-7.11	3.87
d	F	6.67	8.49	3.11	2.28	1.95	0.97	7.16-7.2	-
e	Cl	6.67	8.45	3.11	2.28	1.96	0.97	7.04-7.66	-
f	Br	6.67	8.22	3.10	2.28	1.96	0.97	7.02-7.66	-
g	I	6.65	8.54	3.09	2.26	1.94	0.95	6.89-7.84	-
h	NO ₂	6.65	9.47	3.08	2.3	2.01	0.97	7.45-8.43	-

FRAGMENTOS CARACTERISTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LAS 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]azepin-4-tionas (38).



4.6 Preparación de las 1-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-4-(metilsulfanil)-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]azepinas (**39**).

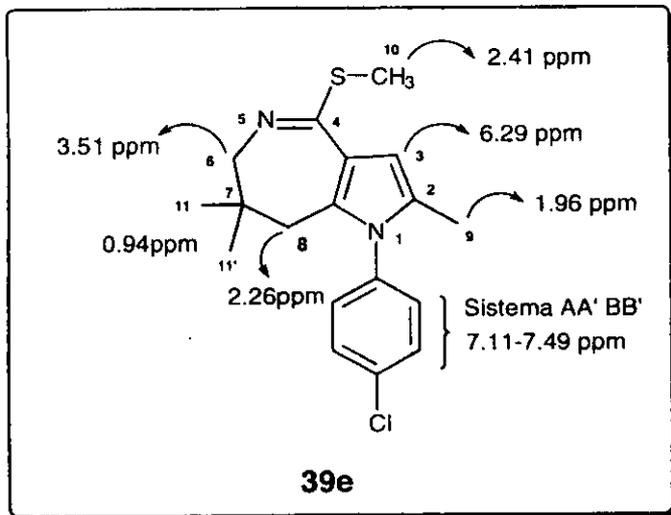


En la bibliografía se encuentran descritos diversos métodos de obtención de los compuestos S-alquilados pero en condiciones drásticas y con rendimientos bajos⁶⁶. En nuestro caso se decidió llevar a cabo la S-alquilación empleando yoduro de metilo como agente alquilante y diclorometano como disolvente. Posteriormente se trató la sal obtenida con bicarbonato de potasio obteniéndose las dihidropirrolo[3,2-c]azepinas (**39**) como sólidos de color amarillo y de olor característico, en forma cuantitativa. Estos compuestos se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, infrarrojo y espectrometría de masas.

ANALISIS ESPECTROSCOPICO

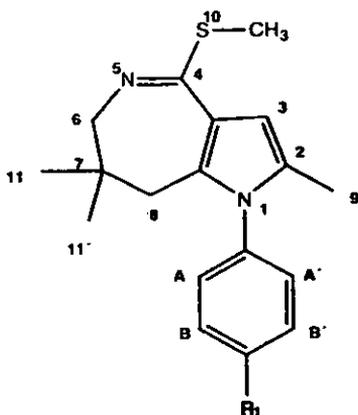
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H .

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **39e** muestra una señal característica a 2.41 ppm para los hidrógenos del metilo 10 que se encuentra unido al átomo de azufre y que debido al tamaño y la electronegatividad de este átomo la señal se desplaza a campo bajo; una señal simple a 1.96 ppm para los protones del metilo 9; para el gem-dimetilo de la posición 11 y 11' una señal simple en 0.94 ppm. Los hidrógenos de las posiciones 6 y 8 se observan como señales simples a 3.51 ppm y 2.26 ppm, respectivamente. El cuarteto a 6.29 ppm, que integra para un protón se asigna al hidrógeno de la posición 3. Finalmente los desplazamientos químicos del sistema aromático AA'BB' varía de acuerdo a cada sustituyente diferente, como se puede observar en la tabla 5.



DESPLAZMIENTOS QUIMICOS DE RMN ¹H (ppm) PARA LOS COMPUESTOS

39 a-h

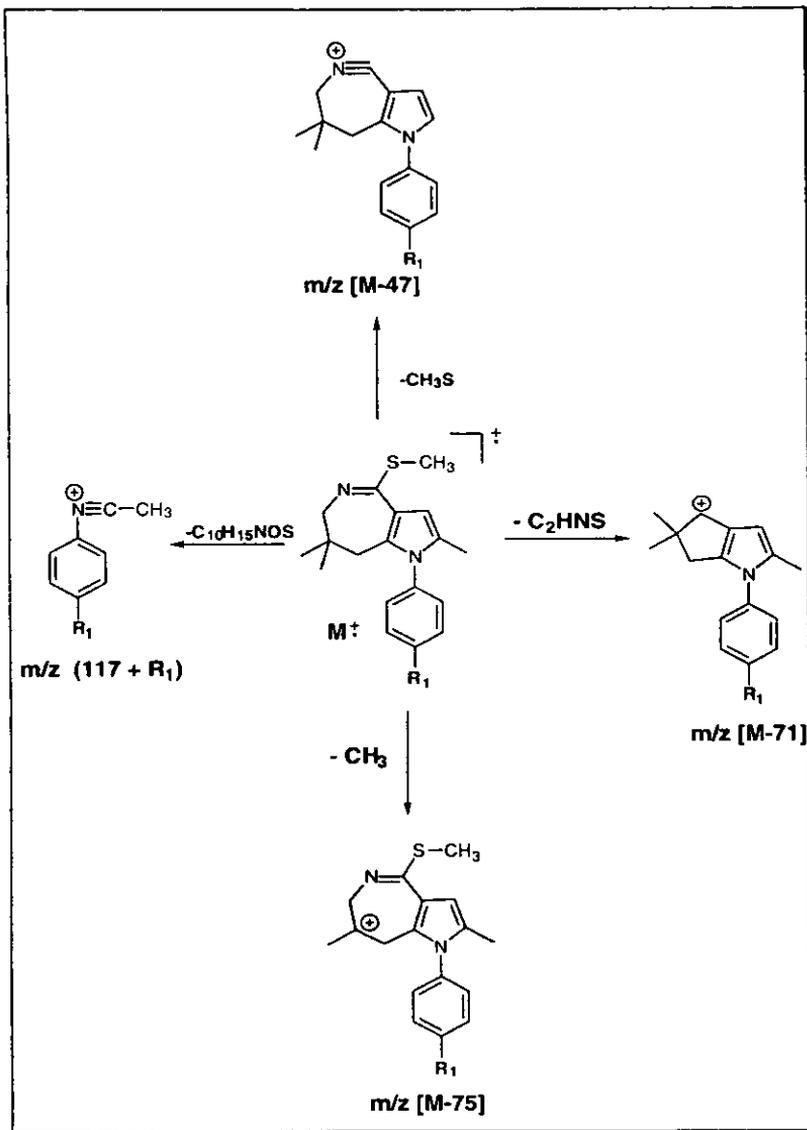


39

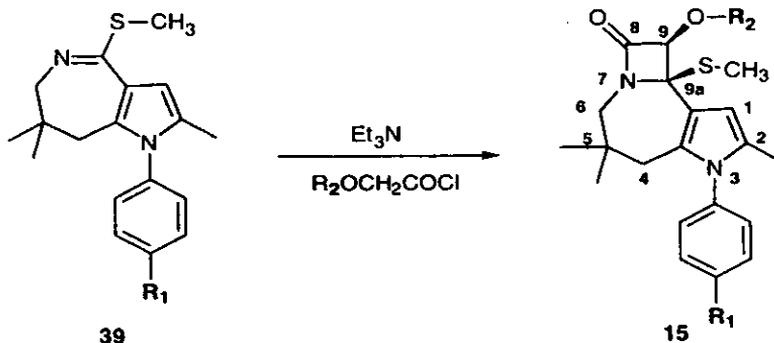
TABLA 5

39	R ₁	H-2	H-3	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10	H-11, 11'	AA'BB'	R ₁
a	H	6.29	3.52	2.27	1.96	2.40	0.93	7.16-7.50	-		
b	CH ₃	6.28	3.52	2.27	1.96	2.43	0.94	7.04-7.3	2.43		
c	OCH ₃	6.29	3.52	2.27	1.96	2.40	0.93	7.16-7.5	3.86		
d	F	6.29	3.51	2.25	1.96	2.40	0.94	7.16-7.19	-		
e	Cl	6.29	3.51	2.26	1.96	2.41	0.94	7.11-7.49	-		
f	Br	6.29	3.51	2.25	1.96	2.40	0.93	7.05-7.65	-		
g	I	6.29	3.51	2.26	1.96	2.41	0.94	6.90-7.86	-		
h	NO ₂	6.34	3.52	2.27	2.00	2.40	0.84	7.38-8.41	-		

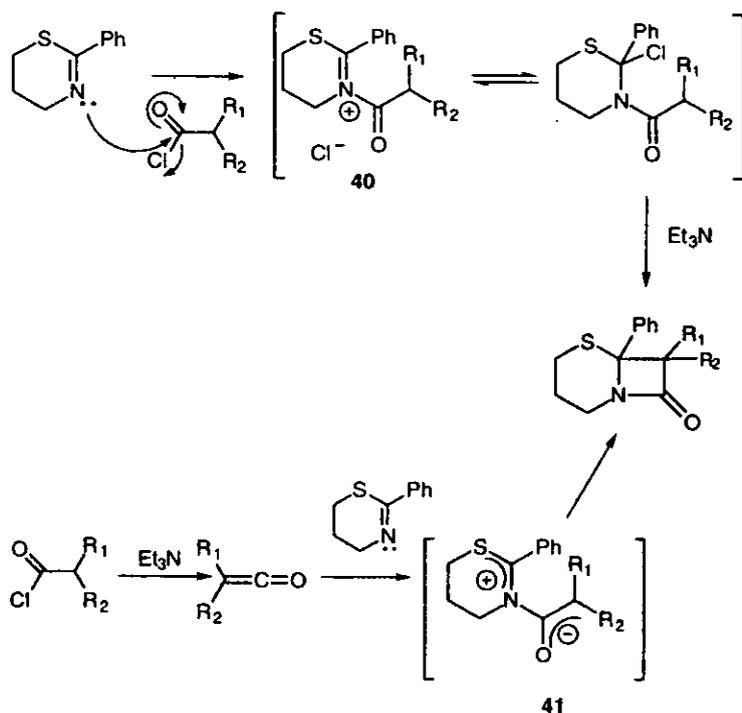
**FRAGMENTOS CARACTERISTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE
 LAS 1-(4-R-fenil)-2,5,5-trimetil-4-(metilsulfanil)-6,7-dihidropirrol
 [3,2,-c]azepinas (39).**



4.7 Preparación de las 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2,-c]azepin-8-onas(15).



Para la obtención del anillo β -lactámico se empleó uno de los métodos clásicos: la reacción entre una imina y cloruro de fenoxiacetilo, utilizando como base la trietilamina. Una variante fué el ensayar la reacción en dos diferentes disolventes. El primer disolvente fué diclorometano, la reacción se siguió a diferentes tiempos: 2, 12, y 24 h; sin embargo siempre se recuperó la materia prima **15e**, además del ácido fenoxiacético. Cuando se empleó benceno como disolvente y la mezcla de reacción se reflujo durante una hora se obtuvo la β -lactama con buen rendimiento 50%. La tabla 14 muestra los rendimientos y puntos de fusión de las lactamas **39 a-h**. Las investigaciones⁶⁷ acerca del mecanismo de esta reacción permiten proponer que la misma puede llevarse a cabo a través del intermediario **40** ó **41** (esquema 9) dependiendo de que se adicione primero, la trietilamina o el cloruro de fenoxiacetilo a la solución del sustrato.



ESQUEMA 9

En el primer caso el sustrato actúa como nucleófilo llevando a cabo un ataque sobre el centro electrofílico del cloruro de ácido y formar la sal **40**; el siguiente paso es la abstracción del protón del metino vecino al carbonilo con ayuda de la trietilamina, para generar un carbanión que desplaza al cloruro para formar el anillo de la 2-azetidionona.

En el segundo caso, primero se genera la cetena y en presencia del sustrato se lleva a cabo una reacción de adición concertada [2 + 2]. La ciclización para obtener la β-lactama en nuestro caso es una reacción regio- y diastereoespecífica ya que se obtiene el compuesto **15e** con los sustituyentes en posición *cis*.

La disposición espacial de los sustituyentes en el anillo de 4 miembros fué establecido por métodos espectroscopicos y comprobada con el difractograma de rayos-X de la β -lactama **15e** (Espectro 8).

ANALISIS ESPECTROSCOPICOS

INFRARROJO

Los datos de infrarrojo correspondientes a los compuestos **15** se caracterizan por una banda fina e intensa en 1765 cm^{-1} que es característica de la vibración del grupo carbonilo C-O en el anillo de la β -lactama. En la tabla 8 se muestran las frecuencias de vibracion del grupo carbonilo de lactama, para los demás derivados **15 (a-h)**.

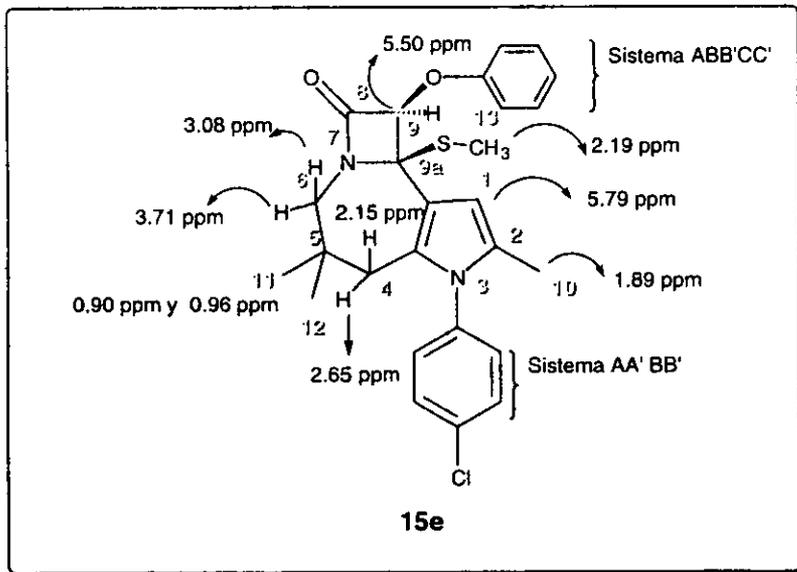
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO.

La característica más importante del espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (espectro 1) del compuesto **15e** es la pérdida de la simetría para algunas señales debido a la distribución y configuración de los grupos en el nuevo anillo de cuatro miembros; así el gem-dimetilo 11 y 12 muestran dos señales simples, una para cada metilo, con desplazamientos químicos de 0.90 ppm y 0.93 ppm respectivamente. Los hidrógenos del metilo 10 aparecen como una señal simple a 1.89 ppm, la señal simple de 2.19 ppm se asigna al metilo unido al átomo de azufre. Una señal simple en 5.50 ppm para el metino de la posición 9 que se encuentra a campo bajo, debida a la desprotección ejercida por los grupos fenoxilo y carbonilo; el protón de la posición 1 en 5.79 ppm es un cuarteto debido al acoplamiento alílico con el metilo unido a C2. También podemos distinguir los hidrógenos axiales de ecuatoriales de los metilenos C4 y C6, los primeros muestran señales a 2.15 y 2.65 ppm con una constante de acoplamiento $J = 15.6\text{ Hz}$; además el protón ecuatorial (2.15) tiene un acopla-

miento $J = 1.4$ Hz a través de 4 ligaduras σ con el protón ecuatorial (3.71) del metileno C6. Los hidrógenos del metileno C6 muestran desplazamientos químicos a 3.71 ppm y 3.08 ppm, a campo más bajo que los hidrógenos de la posición C4 por efecto del nitrógeno vecino. Las señales para los protones aromáticos de los fenilos aparecen entre 6.99-7.46 ppm.

En la tabla 6 se encuentran los desplazamientos químicos de los hidrógenos para cada uno de los compuestos **15 a-h**.

Para la asignación correcta de las señales de los hidrógenos se procedió a realizar el experimento COSY (espectro N° 2). Este permitió observar que hidrógenos se encuentran vecinos: Así observamos la vecindad de los hidrógenos axial y ecuatorial de H-4 y H-6 y la vecindad a más de tres ligaduras sigma para H-1 y H-10.



DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE RMN ¹H PARA LOS COMPUESTOS 15

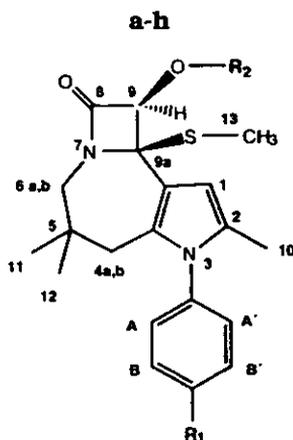


TABLA 6

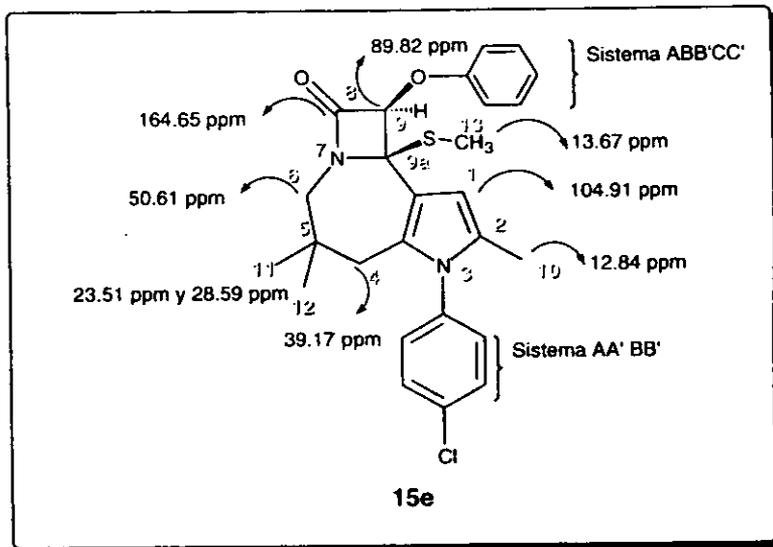
15	R ₁	H-1	H-4a	H-4b	H-6a	H-6b	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13	aromáticos	R ₂
a ^a	H	5.79	2.63	2.15	3.7	3.08	5.52	1.89	0.91	-	2.19	7.04-7.47	-
b ^a	CH ₃	5.78	2.64	2.18	3.7	3.07	5.52	1.89	0.92	-	2.19	6.90-7.40	2.42
c ^a	OCH ₃	5.78	2.63	2.16	3.7	3.07	5.52	1.89	0.91	0.93	2.19	6.90-7.37	3.86
e ^a	Cl	5.8	2.65	2.12	3.69	3.07	5.5	1.89	0.9	0.93	2.19	6.90-7.40	-
f ^a	Br	5.8	2.65	2.12	3.7	3.07	5.5	1.89	0.91	0.94	2.19	6.90-7.90	-
g ^a	I	5.8	2.65	2.14	3.69	3.07	5.5	1.89	0.92	0.96	2.19	6.80-7.80	-
h ^a	NO ₂	5.85	2.71	2.12	3.7	3.09	5.5	1.93	0.82	0.94	2.20	7.05-8.40	-
d ^b	F	5.81	2.64	2.07	3.69	3.0	4.7	1.96	0.85	0.91	2.10	6.98-7.47	3.7
e ^b	Cl	5.81	2.64	2.07	3.63	3.01	4.71	1.96	0.85	0.91	2.13	7.13-7.16	3.78

a) se empleo el cloruro de fenoxiacetilo, b) se realizó la reacción con cloruro de metoxiacetilo

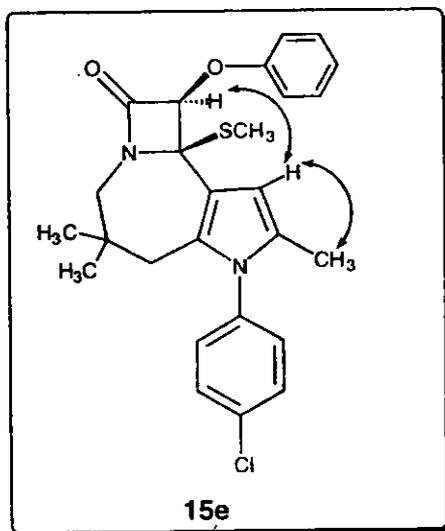
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE ^{13}C .

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de carbono ^{13}C para el compuesto **15e** (espectro 3) de fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ mostró veintidos señales. Los experimentos de resonancia magnética DEPT (espectro 4) y HETCOR ^1H - ^{13}C (espectro 5) mostraron que 13 de estas señales corresponden a carbonos hidrogenados, 4 de ellas a metilos, 2 a metilenos y 7 a metinos; por diferencia ($22 - 13$) las nueve señales restantes corresponden a carbonos cuaternarios. Así, las señales a 12.84, 13.67, 23.51 y 28.59 ppm, corresponden a los carbonos de los metilos 2, 13, 11 y 12 respectivamente. Las señales a 39.17 y 50.61 ppm se asignan a los carbonos metilénicos C4 y C6. De las siete señales para carbonos metínicos las que aparecen a 89.82, 104.98 ppm corresponden a C9 y C1, las señales que aparecen en 116.89, 122.67, 129.83 ppm, se asignan a los carbonos metínicos del fenoxido y las señales de 129.59 y 130.20 ppm corresponden a los metinos del anillo aromático unido a N1. En la tabla 7 se presentan los desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **15**. Para la asignación de las nueve señales que corresponden a los carbonos cuaternarios, se empleó el experimento llamado FLOCK (espectro 6), que permite observar interacciones a 2 y 3 enlaces por lo que; la señal a 33.38 ppm se asigna a C-5 ya que interactúa con los hidrógenos del gem-dimetilo, la señal en 74.01 ppm interactúa con H-13 por lo que se asigna a C9a; la señal a 119.68 ppm interactúa con H-4 por lo que se asigna a C3a; la señal a 128.08 ppm interactúa con H-1, y por lo tanto se asigna a C1a; la señal a 128.79 ppm interactúa con H1 y por tanto se asigna al C2.

Para la verificación de la disposición espacial para los sustituyentes en **15e**, además del difractograma de rayos-X, se empleó el experimento NOESY (espectro 7).



EXPERIMENTO NOESY 15e



DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C (ppm) PARA LOS COMPUESTOS 15

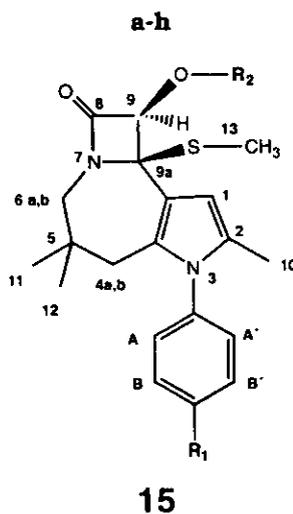
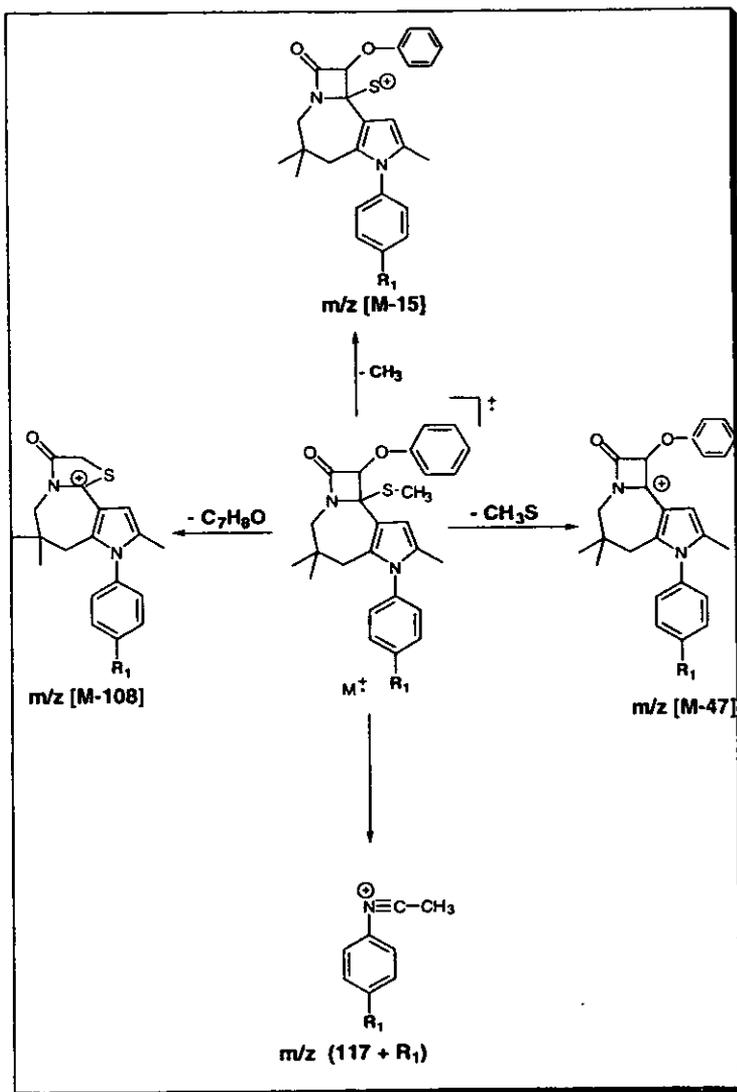


TABLA 7

15	R ₁	C-1	C-4	C-6	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-8	R ₁
a	H	104.53	39.11	50.67	89.79	12.86	28.58	23.46	13.67	164.68	-
b	CH ₃	104.32	39.06	50.69	89.76	12.87	28.59	23.46	13.69	164.72	21.16
c	OCH ₃	104.18	39.06	50.67	89.73	12.85	28.59	23.48	13.69	164.72	55.46
d	Cl	104.98	39.17	50.61	89.82	12.85	28.59	23.51	13.67	164.65	-
e	Br	104.95	39.10	50.58	89.71	12.85	28.57	23.48	13.66	164.64	-
f	I	105.04	39.17	50.64	89.82	12.87	28.59	23.51	13.67	164.65	-
g	NO ₂	106.06	39.27	50.49	89.72	12.93	28.57	23.51	13.62	164.5	-

**FRAGMENTOS CARACTERISTICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE
 LAS 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,9,9a-
 hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2,-c]azepin-8-onas(15 a-h).**



**BANDAS CARACTERISTICAS DE INFRARROJO PARA LOS COMPUESTOS
33,34,35 y 15.**

TABLA 8

R_1	$\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} 33	$\text{O}-\text{H}$ cm^{-1} 34	$\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} 35	$\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} 15
H	1649	3588	1631	1764
CH ₃	1646	3588	1629	1763
OCH ₃	1646	3588	1628	1763
F	1641	3581	1641	1759
Cl	1649	3588	1635	1765
Br	1649	3588	1631	1761
I	1648	3589	1631	1759
NO ₂	1655	3586	1638	1761

V. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 DATOS GENERALES

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-temp II se dan en °C y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotometro Nicolet FT Magna-IR 750. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ¹H) y Resonancia Magnética de Carbono trece (RMN ¹³C) se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200 y UNITY-300, el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y están referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en los espectros de RMN ¹H y a la línea central de CDCl₃ en 77.00 ppm, para los espectros de RMN ¹³C; se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente para los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C.

Para la espectrometría de masas (EM) se utilizó el espectrómetro de masas Jeol JMS AX505HA de doble enfoque empleándose la técnica de impacto electrónico (EIMS).

El difractograma del compuesto **15g**, C₂₆H₂₇IN₂O₂S PM 558.45 g/mol, se realizó en un difractómetro automático Nicolet P3/F, equipado con radiación de cobre monocromatizada con un cristal de grafito.

La purificación de los productos se realizaron por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60 F-254.

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

5.2 Obtención de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (34).

La mezcla de dimedona 1g (7.1 mmol), cloroacetona recién destilada (7.1 mmol) y etóxido de sodio (5.5 mmol) en 10ml de etanol se refluxó de 15 a 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y concentró a sequedad; el residuo se disolvió en 10ml de NaOH al 10%, y se realizaron extracciones con diclorometano (2 X 5ml). La fase acuosa se aciduló con ácido clorhídrico concentrado, nuevamente se extrajo (3 x 10ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniendo un sólido, 1.95g (65%) que se recristalizó de diclorometano-hexano, *mp* 133-134 °C (bibliografía⁵³: 135-137°C).

5.3 Obtención de las N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas **35**.

Método general (R = Cl)

En un matraz bola de 50 ml se colocaron 0.5 g (2.5 mmoles) del compuesto 1,4-tricarbonílico **35**, disueltos en 10 ml de ácido acético glacial, posteriormente se le adicionaron 0.325 g (2.5 mmoles) de p-cloroanilina dejando a reflujo durante 18 h. Después se vertió la mezcla de reacción en hielo-agua, precipitando un sólido que se filtro y peso obteniendo 0.55 g (75%) de **35e** cuyo punto de fusión fué de 169-171°C. En la tabla 9 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLA 9

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
35a	H	C ₁₇ H ₁₉ NO	138-141°C	84%
35b	CH ₃	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	175-180°C	80%
35c	OCH ₃	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	146-147°C	70%
35d	F	C ₁₇ H ₁₈ FNO	155-157°C	78%
35e	Cl	C ₁₇ H ₁₈ ClNO	169-171°C	75%
35f	Br	C ₁₇ H ₁₈ BrNO	171-175°C	71%
35g	I	C ₁₇ H ₁₈ I NO	175-177°C	72%
35h	NO ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	187-190°C	88%

5.4 Obtención de las Oximas de las N-(4-R₁-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas (36).

Método General (R = Cl)

En un matraz bola de 50 ml adaptado con un aparato de agitación magnética, se colocaron 0.5 g (1.73 mmoles) de la clorotetrahidroindol-4-ona **35e** disuelta en etanol; posteriormente se le adicionaron lentamente y con agitación 0.42 g (6.05 mmoles) del clorhidrato de hidroxilamina y 0.78 g (9.5 mmoles) de acetato de sodio, ambos disueltos en agua. Después de colocarle un condensador a reflujo se calentó durante un período de 2 horas; pasado este tiempo se enfrió la mezcla de reacción obteniendo 0.52 g (99%) de **36e** como un sólido blanco, con punto de fusión 185-190 °C. En la tabla 10 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLA 10

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
36a	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	189-191°C	94%
36b	CH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	203-205°C	96%
36c	OCH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	220-225°C	92%
36d	F	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	212-214°C	95%
36e	Cl	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	185-190°C	99%
36f	Br	C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ O	228-230°C	98%
36g	I	C ₁₇ H ₁₉ IN ₂ O	210-212°C	95%
36h	NO ₂	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	255-258°C	90%

5.5 Obtención de las 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrol[3,2-c]azepin-4-onas (37).

Método General (R = Cl)

En un matraz bola de 50 ml se preparo ácido polifósforico a partir de 9 g de pentóxido de fosforo + 5 ml de ácido fosfórico. Después se agregaron 0.5 g de la mezcla de las oximas **36e** manteniendose la adición durante una hora, con agitación y calentamiento a 80 °C. Posteriormente se dejo enfriar la mezcla de reacción, se le adicono hielo observando la precipitación de un sólido. La solución se neutralizo con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica fué secada con sulfato de sodio anhidro y se concentro al vacio obteniendo 0.49g (98%) de **37e**, como un sólido cristalino con un punto de fusión de 245-248 °C. En la tabla 11 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLA 11

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
37a	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	237-238°C	97%
37b	CH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	236-238°C	92%
37c	OCH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	229-231°C	92%
37d	F	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	235-238°C	98%
37e	Cl	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	245-248°C	98%
37f	Br	C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ O	247-249°C	99%
37g	I	C ₁₇ H ₁₉ IN ₂ O	264-265°C	98%
37h	NO ₂	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	250-255°C	90%

5.6 Obtención de las 6H-1-(4-R₁-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-tionas (38).

Método General (R = Cl)

En un matraz bola, adaptado con un aparato de agitación, se colocaron 0.4 g (1.32 mmoles) de la cloroazepin-4-ona **37e** y se disolvieron en 15 ml de tolueno anhidro, posteriormente se adicionaron 0.32 g (0.79 mmoles) del reactivo de Lawesson, se le colocó un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, para calentar la mezcla durante 1 h. Después de dejar enfriar la reacción y evaporar el disolvente a sequedad el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de disolventes hexano:diclorometano (60:40). De las fracciones más polares se obtiene 0.39g (93%) **38e** de un sólido ligeramente amarillo y olor penetrante con un punto de fusión de 283-285 °C. En la tabla 12 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLA 12

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
38a	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S	214-216°C	87%
38b	CH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S	272-274°C	84%
38c	OCH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS	280-282°C	82%
38d	F	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ S	270-273°C	90%
38e	Cl	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ S	283-285°C	93%
38f	Br	C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ S	267-269°C	93%
38g	I	C ₁₇ H ₁₉ IN ₂ S	275-277°C	95%
38h	NO ₂	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	265-270°C	81%

5.7 Obtención de las 1-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-4-(metilsulfanil)-6,7-hexahidro-pirrolo[3,2.-c]azepinas (39).

Método General (R = Cl)

Se colocaron en un matraz bola de 50 ml 0.3 g (0.94 mmol) de la cloroazepino-4-tiona **38e** se disolvieron en 5 ml de diclorometano y posteriormente se adicionaron 0.032 g (1.88 mmol) de yoduro de metilo, recién destilado. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después se le agregó una solución saturada de bicarbonato de potasio (3 ml) a 0 °C, y se dejó agitando durante 5 minutos, pasado este tiempo se hicieron extracciones con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad, obteniendo 0.31g (98%) de **39e** como un sólido de color amarillo con olor penetrante y un punto de fusión de 145-148 °C. En la tabla 13 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLA 13

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
39a	H	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S	144-145°C	97%
39b	CH ₃	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ S	183-185°C	91%
39c	OCH ₃	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ OS	191-194°C	97%
39d	F	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ S	171-172°C	90%
39e	Cl	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ S	145-148°C	99%
39f	Br	C ₁₈ H ₂₁ BrN ₂ S	209-210°C	99%
39g	I	C ₁₈ H ₂₁ IN ₂ S	214-216°C	95%
39h	NO ₂	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	182-185°C	94%

5.8 Obtención de las 3-(4-R₁-fenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metilsulfanil)-9-R₂-alcoxi-4,5,6,8,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2,-c]azepin-8-onas(15).

Método General (R = Cl).

En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con un refrigerante y un embudo de adición, y puesto sobre un aparato de agitación magnética, se colocaron 0.2 g (0.6 mmoles) del compuesto **37e** el cual se disolvió en 5 ml de benceno anhidro, posteriormente se adicionaron 0.2 ml (1.19 mmoles) de cloruro de fenoxiacetilo (o el respectivo cloruro de metoxiacetilo) y 0.2 ml (1.48 mmol) de la trietilamina disuelta en 2 ml de benceno anhidro; la adición se llevo a cabo durante 45 minutos. Después se colocó a reflujo la mezcla de reacción durante una hora, pasado este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, la mezcla fue separada por cromatografía en columna, utilizando como mezcla de eluyentes hexano: acetato de etilo (98:2) obteniendo 0.04 g de materia prima (80% conversión) y un sólido de color ligeramente amarillo 0.11 g (50%) de **15e** el cual tiene un punto de fusión de 177-179 °C.

La reacción se lleva a cabo con una conversión del 80% en todos los casos y la materia prima sin reaccionar se recuperó después de la purificación. En la tabla 14 se muestran los rendimientos para cada uno de los compuestos y sus puntos de fusión.

TABLE 14

Compuesto	Sustituyente	Formula	Punto de Fusión	Rendimiento
15a	H	$C_{26}H_{28}N_2O_2S$	160-161°C	50%
15b	CH ₃	$C_{27}H_{30}N_2O_2S$	170-171°C	48%
15c	OCH ₃	$C_{27}H_{30}N_2O_3S$	181-183°C	48%
15d	F	$C_{26}H_{27}FN_2O_2S$	semi-sólido	47%
15e	Cl	$C_{26}H_{27}ClN_2O_2S$	177-179°C	50%
15f	Br	$C_{26}H_{27}BrN_2O_2S$	semi-sólido	50%
15g	I	$C_{26}H_{27}IN_2O_2S$	194-195°C	56%
15h	NO ₂	$C_{26}H_{27}N_3O_4S$	136-140°C	55%

VI. CONCLUSIONES:

- Se logro la síntesis de un nuevo sistema cíclico de tres anillos C₃N-C₄N-C₆N, obteniendo una serie de nueve compuestos nuevos (**15**) en buenos rendimientos.

- La ciclización de las nuevas β-lactamas se llevo acabo de una manera regio y diastereoespecífica ya que unicamente se obtiene el diastereoisómero *cis*, estereoquímica que se comprobó por difracción de rayos X.

- Las condiciones sencillas con las que se llevan a cabo cada una de las transformaciones, así como los buenos rendimientos, permiten afirmar que la metodología es una buena opción para la preparación del sistema anular C₃N-C₄N-C₆N.

-Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas de espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C, de infrarrojo y espectrometría de masas, los cuales se describen y se discuten en función de las estructuras propuestas. En especial para el compuesto **15e** se realizaron experimentos de resonancia magnética bidimensional.

VII. BIBLIOGRAFIA:

1. Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*. 2dn. Ed, John Wiley and Sons, Inc., New York. (1992). p 1
2. Katritzky, R. A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds part 1), First Edition. Pergamon Press., New York (1984). p 413.
3. Staundiger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 51, 365.
4. Van der Steen, F. H.; Van Koten, G. *Tetrahedron Report.* **1991**, 47, 7503.
5. Martínez, R. ; Avila Zarraga J. G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, 29, 1617.
6. Martínez, R. ; Avila Zarraga J. G.; López L. G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 491.
7. Renfro, B. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Azepines*. part 1 Vol 33, John Wiley and Sons, Inc., New York. (1984) p 648.
8. *Chemical Abstracts*, the Rings Systems File I.
9. Valasinas, A.; Levy, E.S.; Frydman, B. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2872.
10. Ufer, G.; Tjoa, S. S.; Mac Donald, S. F. *Can. J. Chem.*, **1978**, 56, 2437.
11. Troxler, F.; Stoll, A. P.; Niklaus, P. *Helv. Chim. Acta.* **1968**, 51, 1870 .
12. Stoll, A. P.; Troxler, F.; *Helv. Chim. Acta.* **1968**, 51, 1864 .
13. Prajapati, D.; Singh, J. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* **1993**, 13, 2419
14. Bachi, M.D.; Goldberg. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1972**, 2332.
15. Bachi, M.D.; Goldberg. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 319.

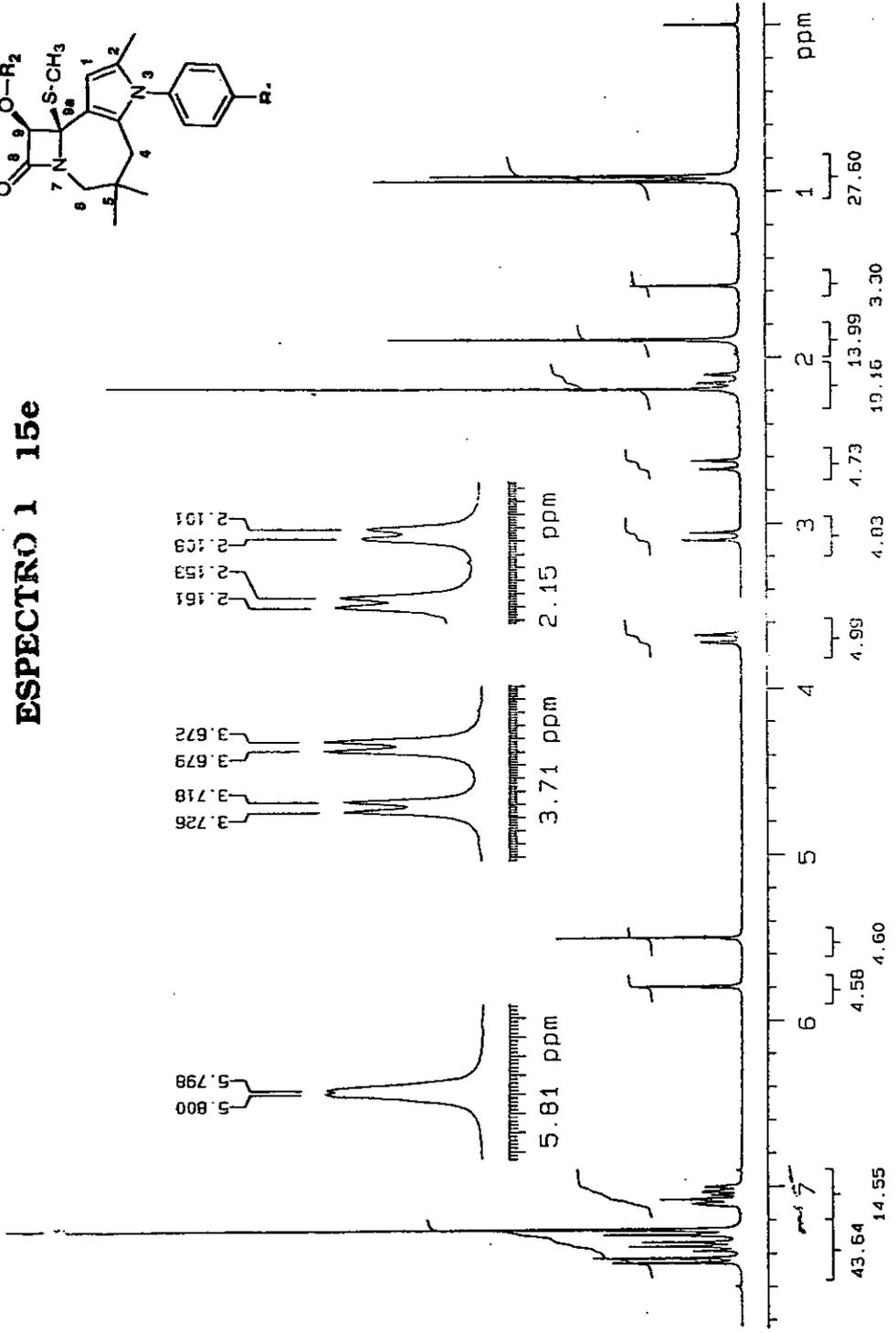
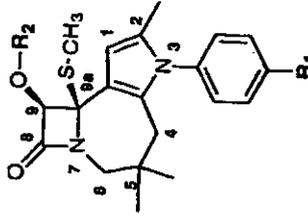
16. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4769.
17. Sharma, S. D.; Gupta, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4587.
18. Cossío, F. P.; Ganboa, I.; García, J. M. *Tetrahedron Lett* **1987**, *28*, 1945.
19. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Vicent, J. E. *Tetrahedron*. **1981**, *37*, 2321.
20. Kamiya, T.; Oku, T.; Nakaguchi, O.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5119.
21. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Bari, S. S. and Hegde, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 33.
22. Belleau, B.; Tenneson, S. M. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1605.
23. Gunda, T. E.; Vieth, S.; Kövér, K. E.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6707.
24. Wagle, D. R.; Garai, C.; Montelon, M. G.; Strohmeyer, B. E.; Bose, A. K. *Bose J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227.
25. Evans, D. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5065.
26. Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.
27. Hubschwerlen, C.; Schmid, G. *Synthesis*. **1986**, 962.
28. Ojima, I.; Chen, C. H-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625.
29. Ojima, I.; Chen, C. H-J.; Qiu, X. *Tetrahedron*. **1988**, *44*, 5307.
30. Gilman, H.; Speeter, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255.

31. Gluchowski, C.; Cooper, L.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3413.
32. Bose, A. K.; Khajavi, M. S.; Manhas, M. S. *Synthesis*, **1982**, 407 .
33. Apsimon, J. P. and Seguin P. R. *Tetrahedron*. **1986**, *42*, 5157.
34. Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panunzio, M. ; Martelli, G.; Spunta G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5369.
35. Andreoli, P.; Cainelli, G.; Contento, M.; Giacomini, D.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1695.
36. Andreoli, P.; Cainelli, G.; Contento, M.; Giacomini, D.; Martelli.; Panunzio, M. *J. Chem. Soc., Perkin Tr. I* **1988**, 945.
37. McGuire, A. M.; Hegedus, S. L.; *J. Am. Chem Soc.*, **1982**, *104*, 5538.
38. Hegedus, S. L.; de Weck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2122.
39. Borel, C.; Hegesdu, L. S.; Krebs, J.; Satoh Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1101.
40. Hegedus, L. S.; Imwikelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1109.
41. Alper, H.; Chulangani, P. P.; Ahmed, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1289.
42. Alper, H.; Hamel, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3237.
43. Roberto, D.; Alper, H. *Organometallics*. **1984**, *3*, 1767.
44. Holden, K. G. "In Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics", ed. Marin, R. B. and German, M. Academic Press, New York, 1982, *2*, p 99.

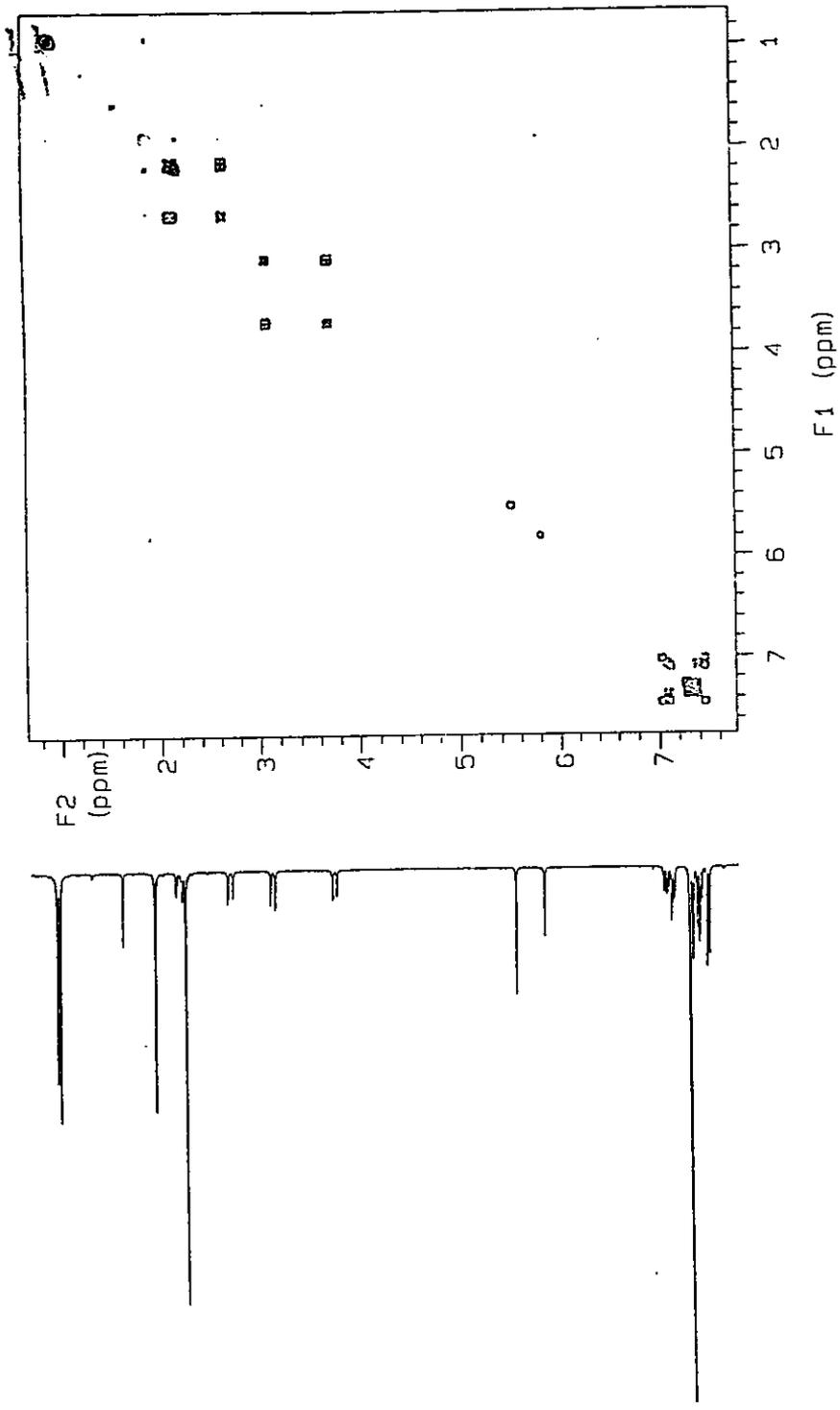
45. Holden, K. G.; Gleason, J. G.; Huffman, W. F.; and Perchonock, C. D. in "Drug Action and Design", ed, T. I. Kalman; Elsevier-North Holland, New York, 1979, p. 225.
46. Cama, L. D.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8004.
47. Kametani, T.; Huang S. P.; Yokohama, S.; Suzuki, Y.; Ihira, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2060.
48. Cama, L. D.; Chistensen, B. G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2013.
49. Ratcliffe, R. W.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett*, **1980**, 21, 31.
50. Berges, D. A.; Snipes, E. R.; Chan G. W.; Kingsbury, W. D.; Kinzig, C. M. *Tetrahedron Lett*, **1981**, 22, 3557.
51. Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Chistensen, B. G.; Boufflard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6161.
52. Carey, A. F.; Sundberg, J. R.; *Advanced Organic Chemistry*. 3d Ed, Part B: Reactions and Synthesis. Plenum Press Inc., New York , 1993. p 1
53. Avila, Z. J. G. Tesis de Maestría Síntesis de 4-(2-tioacetato de etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-furo[3,2-c]azepina. INTERMEDIARIO EN LA OBTENCION DE L ESQUELETO DE LA SELAGINOIDINA., Universidad Nacional Autonoma de México . (1990). p 37.
54. Breukelman, S.P.; Meakins, G. D. and Tirel, M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 800.

55. Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, (1992). p 906.
56. Krow, G. R. *Tetrahedron.*, **1981**, *37*, 1283 .
57. Gawley, R. E. *Org. React.*, **1988**, *35*, 1.
58. P. T. Lansbury and N. R. Mancuso, **1965**, *29*, 2445.
59. Mc Carty, C. G., *The Chemistry of the Double-Bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 2; Wiley: New York, 1977, p. 189.
60. Steliou, K.; Mrani, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3041.
61. Cava, M. P. and Levinson, M. I. *Tetrahedron.*, **1985**, *41*, 5061.
62. Cheerkason, R. A.; Kutyrev, G. A. and Pudovik, A. N. Pudovik., *Tetrahedron .*, **1985**, *41*, 5061.
63. Perregoard, J.; Thomsen, I.; Lawensson, S.O. *Bull. Soc. Chim. Belg .*, **1977**, *86*, 321.
64. Navech, J.; Majoral, J. P.; Kraemer, R. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5885.
65. Rauchfuss, T. B.; Zank, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3445-1986.
66. Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.*, **1971**, *54*, 710
67. Fodor, L.; Szabó, J. ; Sohár, P. *Tetrahedron.*, **1981**, *37*, 963-1981.

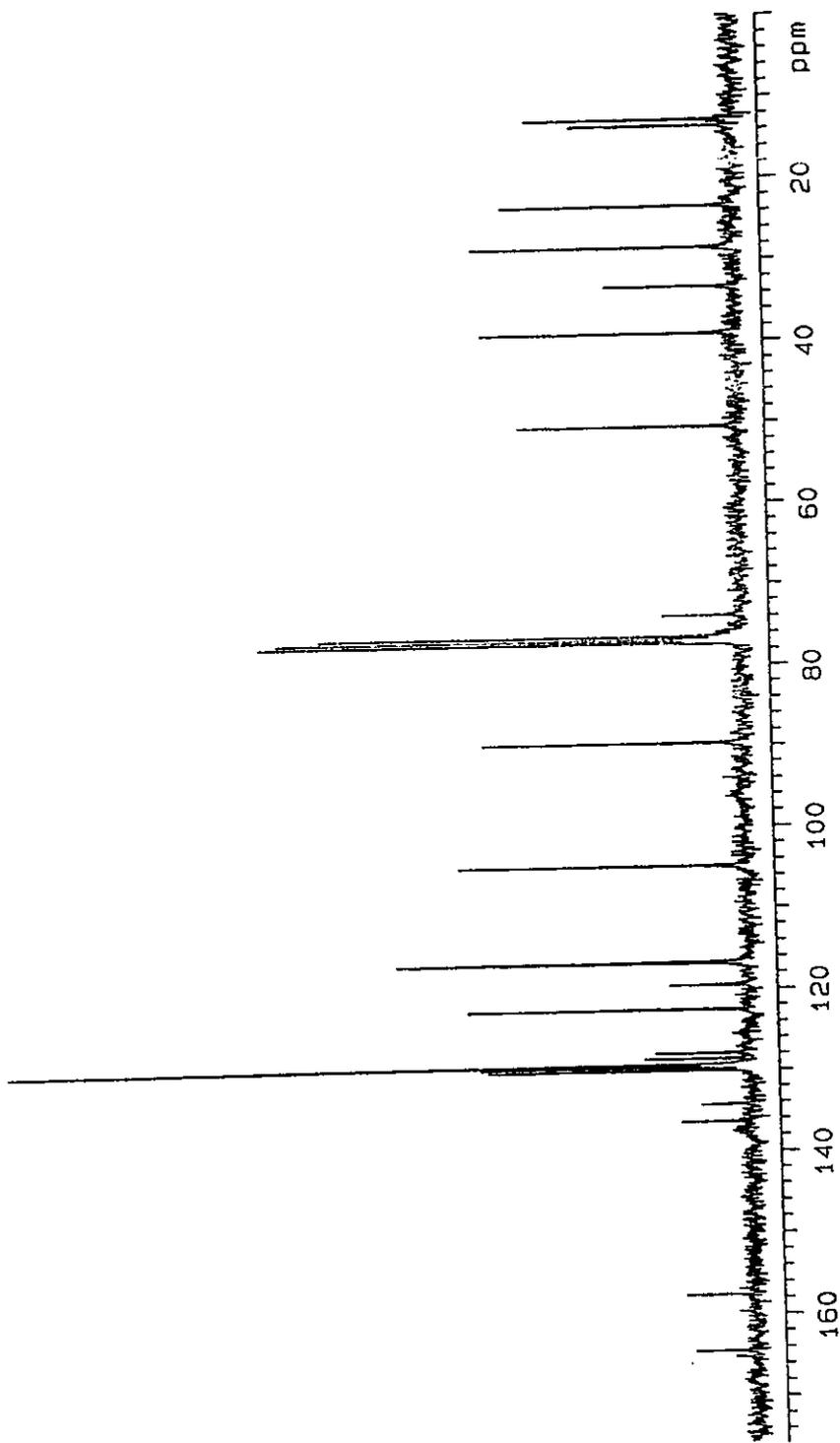
ESPECTRO 1 15e



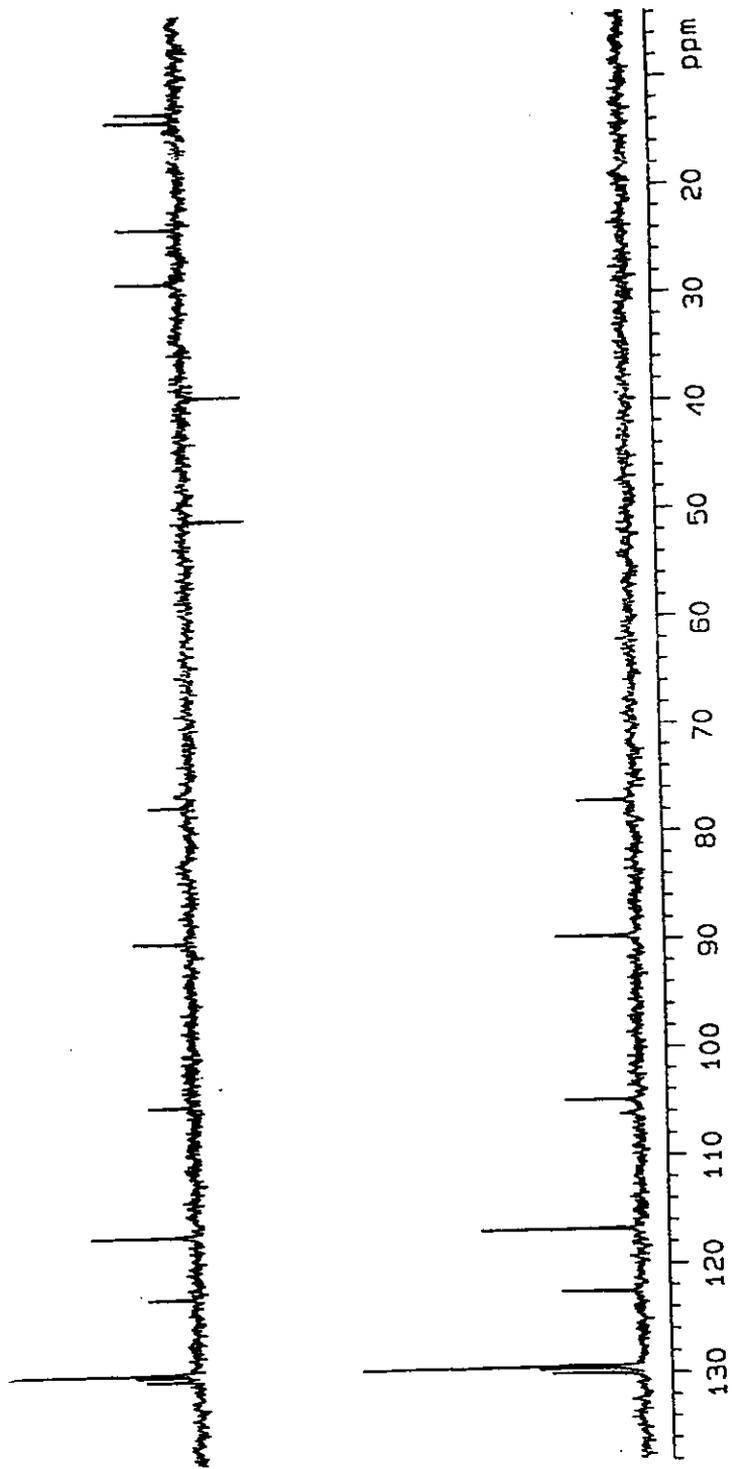
ESPECTRO 2 15e



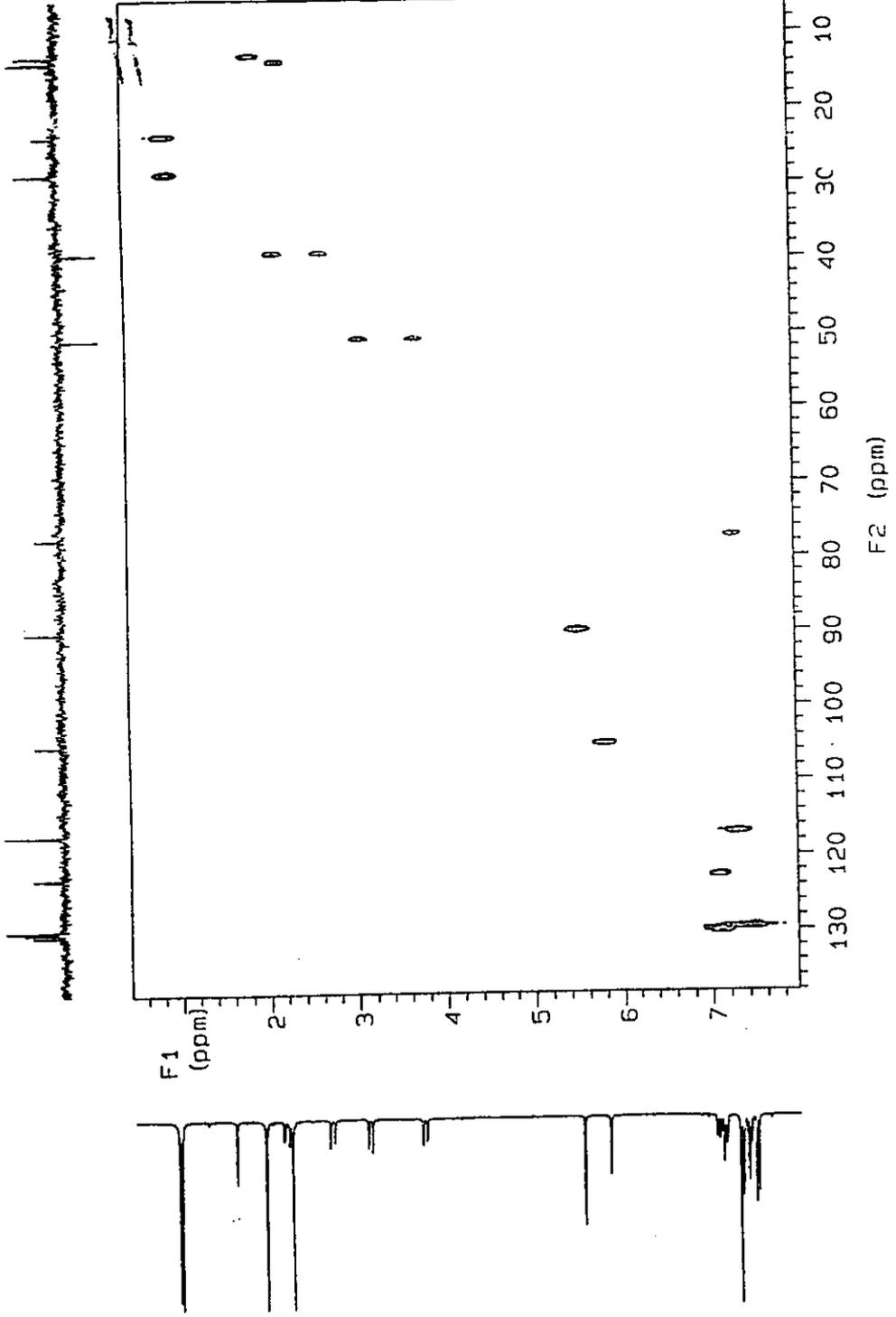
ESPECTRO 3 15e



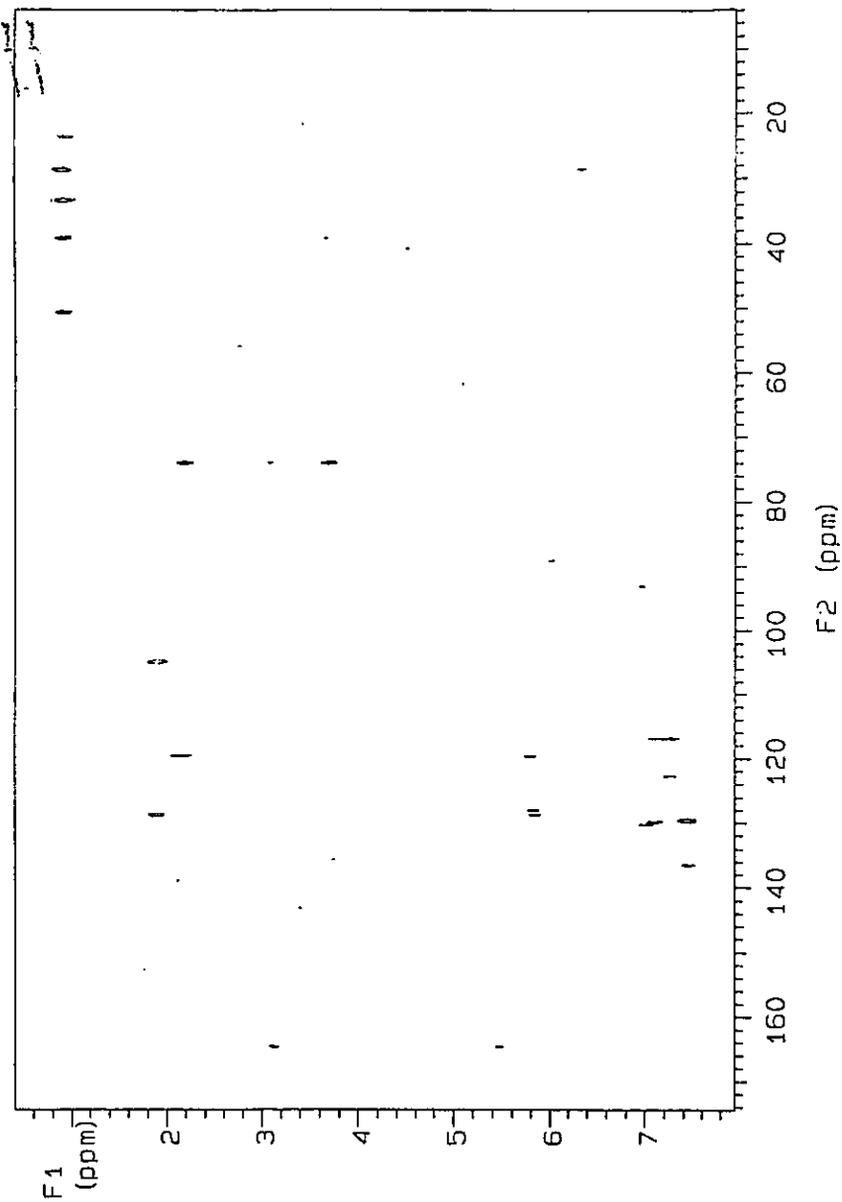
ESPECTRO 4 15e



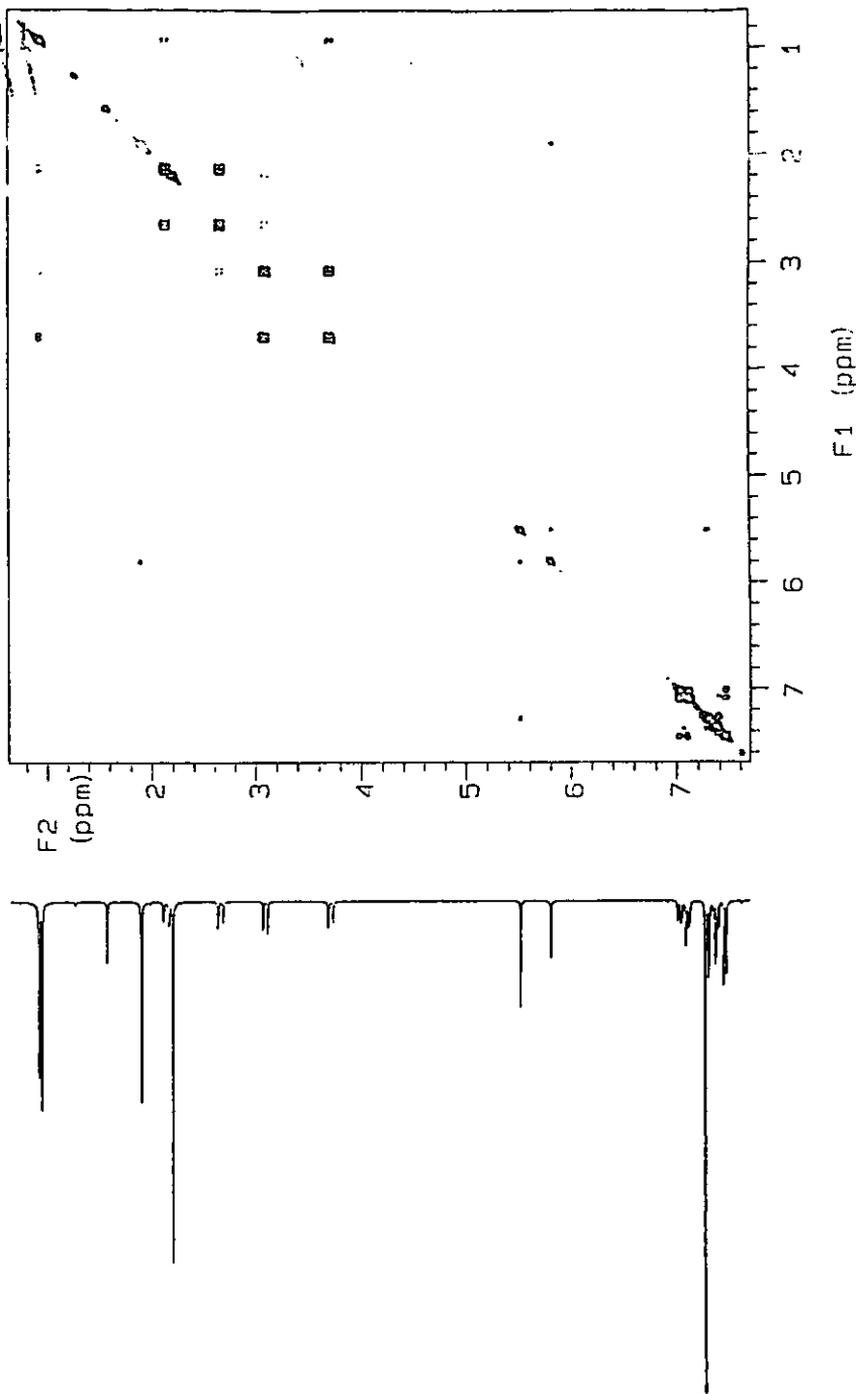
ESPECTRO 5 15e



ESPECTRO 6 15e



ESPECTRO 7 15e



ESPECTRO 8 15g

