

25
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

SINTESIS DE 2-(p-R-fenil)-7.7-dimetil-5.6.7.8-
tetrahidrotieno[3.2-c]azepin-4-onas.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
MARIA ESTHER DURAN LINARES



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 según el tema:

Presidente: Prof. Eduardo Marambio D.

Vocal: Prof. José Manuel Méndez Stivalet

Secretario: Prof. Roberto Martínez


1er. Suplente: Prof. Anadela Sánchez Mendoza

2do Suplente: Prof. Héctor García Ortega

Se desarrolló el tema en el :

Departamento de Síntesis , Instituto de Química, UNAM.

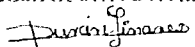
Asesor:


DR. ROBERTO MARTINEZ

Supervisor Técnico:


M en C. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZARRAGA.

Sustentante:


MARÍA ESTHER DURAN LINARES.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez y la supervisión técnica del M en C. J. Gustavo Avila Z.

DEDICATORIA

A mis padres:

*Edmundo Durán Aguilar.
Guadalupe Linares Talancón.*

La verdadera riqueza que me han dado es la vida,
gracias por apoyarme a lograr uno de mis sueños.

A mi abuela:

Julia Aguilar Durán.

Gracias a su ejemplo de honestidad y valor.

A mis hermanos:

*Marisela
Eduardo
Sandra*

por su apoyo y cariño

Para alguien muy especial:

SANDRA ELIZABETH

Esperó que tu seas mejor cada día y
que no importa el tiempo que inviertas,
si no que alcances tus metas y sueños.
Gracias por tu amor .

A la familia:

Hernández Morales

Gracias por todo.

Cuando caminas por la vida conoces mucha gente aparte de tu familia,
que va contribuyendo de alguna manera en tu formación como
persona y carrera profesionalista, pero hay algunos que se quedan
para siempre llamados **AMIGOS**, gracias a todos

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Química de la UNAM por sus facilidades otorgadas para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Roberto Martínez por su paciencia y gran apoyo para la realización de este trabajo.

Al M. en C. J. Gustavo Avila Z., por su asesoría y sus consejos.

A mis compañeros y amigos del laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la UNAM.

A todas las demás personas que contribuyeron a la realización de este proyecto

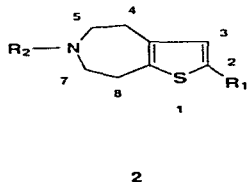
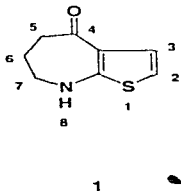
ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	5
I.- Tienozepinas.	5
II.- α -Halogenación	6
III.- C-alkilación.	8
IV.- Reacción de trionación (Reactivo de Lawesson)	11
V.- Obtención de 4,5,6,7 tetrahidrobenzotiofen-4-onas	13
VI.-Obtención de oximas	14
VII.- Transposición de Beckmann	16
PROPOSICIÓN DE SÍNTESIS	18
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
PARTE EXPERIMENTAL	34
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ESPECTROS	44

INTRODUCCION

La química orgánica abarca el estudio de una extensa variedad de compuestos formados principalmente de átomos de carbono, hidrogeno, oxígeno, nitrógeno y otros como el azufre, fósforo y halógenos. Dentro de esta serie de compuestos se encuentran los heterocíclicos que son aquellos que contienen una estructura cíclica formada por átomos de carbono y uno o más átomos diferentes a este, siendo los más comunes el nitrógeno, oxígeno y azufre, por lo tanto los sistemas heterocíclicos posibles son limitados.

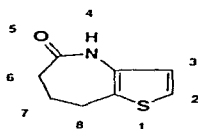
Las propiedades físicas, químicas y biológicas de los compuestos heterocíclicos varían de acuerdo al tamaño del heterociclo, el tipo y número de heteroátomos presentes, la posición que ocupan, etc. Así la tieno[2,3-b]azepina-4-ona¹ (1) tiene propiedades antineoplásicas. Sin embargo la tieno[2,3-d]azepina² (2) ayuda a disminuir el colesterol.



R₁ = CO₂Et

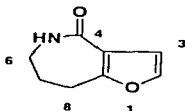
R₂ = PhCH₂

Por otra parte, después de una exhaustiva revisión bibliográfica solo se encontró, en 1961, un resumen en el Chemical Abstracts, ¹ donde se informa de la preparación de la tieno[3,2-b]azepin-5-ona (3) por parte de unos investigadores rusos, pero sin dar detalles.

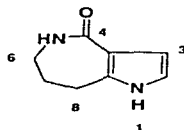


3

Como parte de un proyecto para la síntesis de compuestos heterocíclicos, con posible actividad biológica, a partir de la dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona) hemos informado la preparación de las furo[3,2-c]azepinonas (4) ⁴ y las pirrolo[3,2-c]azepinonas (5).⁵

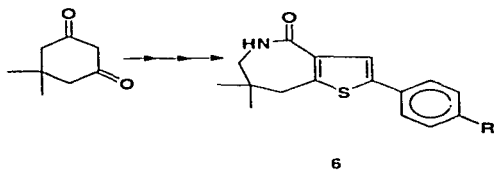


4



5

El presente trabajo informa de los resultados cuando se prepararon las 2-(p-R-fenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-c]azepin-4-onas (**6**) a partir de dimedona:

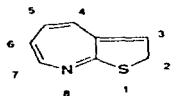


R= H, Br, Cl, F, OEt

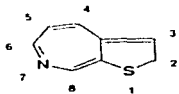
ANTECEDENTES

1.- TIENOAZEPINAS

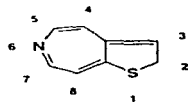
Las tienoazepinas son compuestos constituidos de dos anillos: uno que corresponde a un anillo de tiofeno y el otro a una azepina. La posición del átomo de azufre y del átomo de nitrógeno pueden generar las siguientes estructuras: tieno[2,3-b]azepina (7), tieno[2,3-c]azepina (8), tieno [2,3-d]azepina (9), tieno[3,2-b]azepina (10), tieno[3,2-c]azepina (11) y tieno[3,4-d]azepina (12).



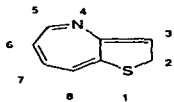
7



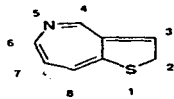
8



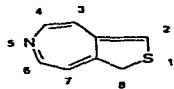
9



10



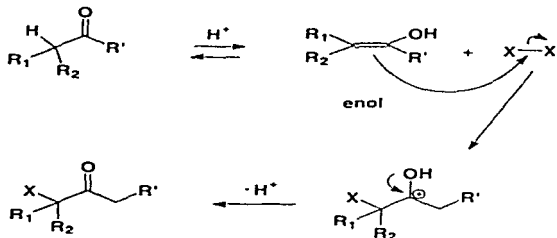
11



12

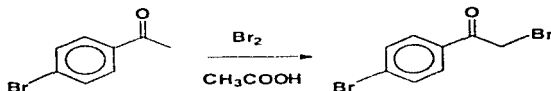
II.- α - HALOGENACION

Las cetonas se halogenan rápidamente en el carbono α .⁶ La reacción requiere condiciones alcalinas o catalisis ácida. La halogenación de acetofenonas catalizada por ácido procede vía el enol, siendo la formación de este la etapa determinante de la velocidad. El doble enlace carbono-carbono del enol experimenta una adición electrofílica, formando un carbocation muy estable, que pierde rápidamente un protón y forma la cetona halogenada en la posición α .⁶



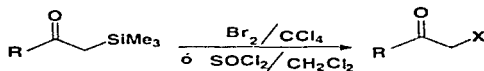
Algunos métodos para llevar a cabo la halogenación de la posición α de las cetonas:

1) Bromación, usualmente en ácido acético.⁷

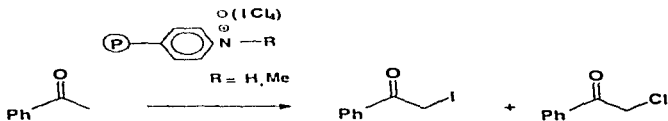


Otros agentes halogenantes incluyen *N*-bromosuccinimida, la tetrabromociclohexanodiona y el cloruro de sulfuro.⁸ Las reacciones que involucran bromo o cloro generan haluro de hidrógeno y son autocatalíticas.

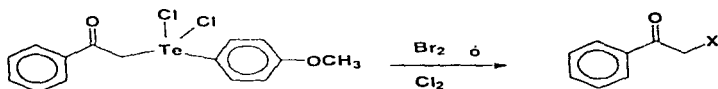
2) Un procedimiento usual para la formación selectiva de α -haloacetofenonas involucra el uso de las (trimetilsilil)metilcetonas, como intermediarios.⁹



3) La halogenación de acetofenonas también se puede realizar en presencia de un polímero conteniendo residuos de tetracloronodato de piridinio o N-metilpiridinio ¹⁰



4) Las α -haloacetofenonas también se pueden preparar de las α -(diclorotetraacetofenonas) con cantidades estequiométricas de cloro y bromo

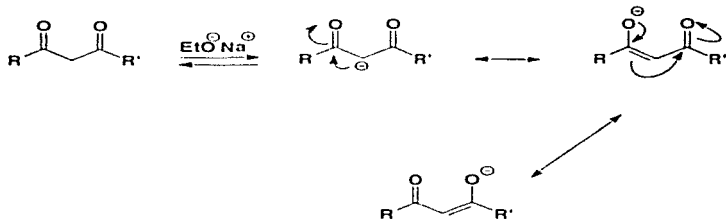


III.- C-ALQUILACION

Un enlace carbono-hidrógeno normalmente es estable, no polar y ciertamente no ácido, pero la presencia de un grupo carbonilo origina propiedades ácidas en los hidrógenos de la posición α . Si un átomo de hidrógeno está en la posición α respecto a dos grupos carbonilo, la acidez de aquel es lo bastante alta como para dar lugar a una sal por tratamiento con una base. La acidez de un hidrógeno α respecto al grupo carbonilo es

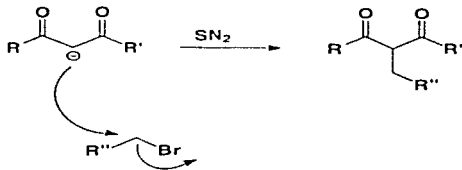
debida, principalmente, a la estabilización por resonancia del anión resultante (ion enolato).

Debido a esto la acetona es un ácido mucho más fuerte que un alcano.¹¹



Estructuras de resonancia del ion enolato

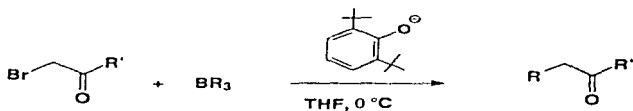
La reacción de alquilación se lleva a cabo por ataque del ion enolato sobre un carbono que tenga un buen grupo saliente, uno de los más utilizados es un halógeno de alquilo y la reacción se puede considerar como una S_N2 típica.¹²



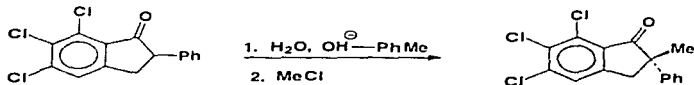
A continuación se muestran algunos métodos de alquilación de cetonas en la posición α :

a) Las cetonas pueden ser alquiladas en la posición α empleando alguna base, por ejemplo $t\text{BuOK}$, NaNH_2 , KH , Et_3NLA . Las cuales son suficientemente fuertes para convertir completamente la cetona a su ion enolato,¹¹ el cual ataca posteriormente a un carbono con un grupo saliente.

b) Alquilación con trialquilboranos. Los trialquilboranos reaccionan rápidamente y en altos rendimientos con α -halocetonas, en la presencia de una base para dar respectivamente las cetonas alquiladas en la posición α .¹³

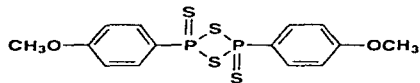


c) La metilación enantioselectiva de la indanona (13), se lleva a cabo por el uso de un catalizador quiral, bromuro de *N*-(*p*-(trifluorometil)fenil)cinchonina, bajo condiciones de transferencia de fase.¹⁴



IV.-REACCIÓN DE TIONACION CON REACTIVO DE LAWESSON

El 2,4-bis-(p-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfitano-2,4-disulfuro (14), es uno de los reactivos más efectivos para la conversión de una gran variedad de compuestos carbonílicos a tiocarbonílicos.¹⁵



14

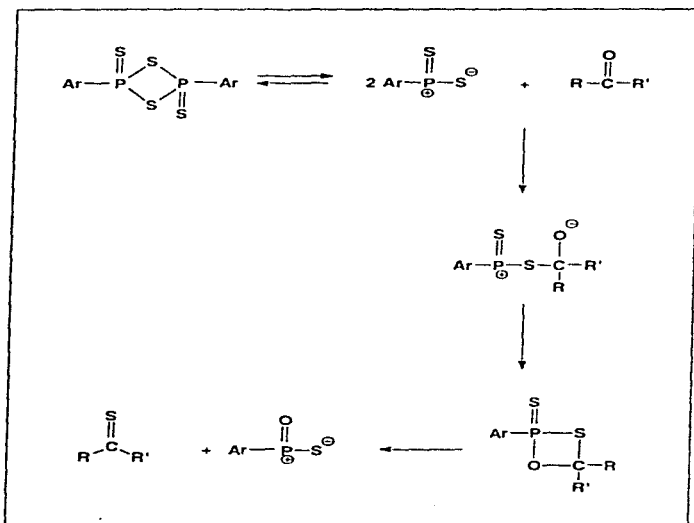
Desde 1967, Hoffman y Schumacher describieron que la acción de (14), en acetonitrilo, efectuaba la conversión de benzofenona en tiobenzofenona en rendimientos moderados.

El potencial de este reactivo permaneció inexplorado hasta 1978 cuando Lawesson y colaboradores iniciaron un estudio sistemático del uso de este compuesto, ahora popularmente referido como reactivo de Lawesson.



11

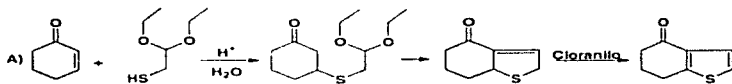
Se sugiere el siguiente mecanismo de reacción para la tionación de cetonas alifáticas o aromáticas.¹⁶



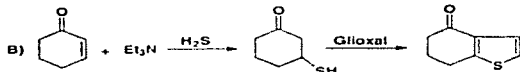
V.- OBTENCIÓN DE 4,5,6,7-TETRAHIDROBENZOTIOFEN-4-ONAS

Los métodos más comunes para obtener de 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-onas se ilustran en el siguiente esquema ^{17,18,19}

ESQUEMA 1



15



16



VI.-OBTENCIÓN DE OXIMAS.

Los aldehídos y las cetonas reaccionan rápidamente con la hidroxilamina para formar compuestos de adición-eliminación llamadas oximas.²⁰



El equilibrio de la reacción en presencia de hidróxido de sodio se ve favorecido hacia la formación de la oxima. La hidroxilamina y sus derivados son muy sensibles a temperatura ambiente por lo cual son sustituidos por sus sales, las cuales de manera parcial o completa se neutralizan por adición de una base o por intercambio de iones básicos.^{21,22,23}

Algunos métodos para la obtención de oximas:

- 1.- En medio neutro debido a la adición de una base acuosa al cloruro o sulfato de la hidroxilamina, lo cual produce un efecto buffer y nos lleva hasta un pH neutro. Algunas otras reacciones se llevan a cabo directamente en soluciones buffer (por ejemplo en un buffer de fosfatos).
- 2.-Solamente se conocen unas cuantas reacciones de las sales de hidroxilamina en medios básicos con compuestos dicarbonílicos, principalmente con cetonas impedidas estéricamente. La cetona impedida y el cloruro de hidroxilamina se disuelven en una solución de t-amifato de potasio en alcohol t-amílico y se deja reaccionar durante 32 horas a temperatura ambiente. Esta reacción procede por un mecanismo diferente al de las condensaciones normales amino-carbónilo.

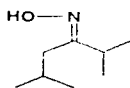
El agente que ataca es cualquiera de los dos aniones siguientes:



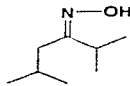
Otro método para la preparación de la oxima con cetonas muy impedidas estéricamente es la reacción del cloruro de hidroxilamina sobre la cetamina correspondiente bajo presiones muy altas.²⁴

3.- Las cetonas que son estables en medio ácido muy fuerte producen oximas con nitrometano y calor (190 °- 200 ° C) en ácido polifosfórico.²⁵ El nitrometano es hidrolizado a ácido fórmico e hidroxilamina y esta reacciona con la cetona para dar la oxima.

Las oximas pueden tener la configuración *syn* o *anti*.



anti



syn

La obtención de una u otra se puede lograr cambiando las condiciones experimentales de reacción, por ejemplo el isómero *anti* es más estable termodinámicamente por lo que el isómero *syn* puede pasar fácilmente a la forma *anti*. Uno de los métodos más empleados para determinar la configuración de una oxima es analizar los productos que se obtienen bajo condiciones de transposición de Beckmann y Schmidt.²⁶

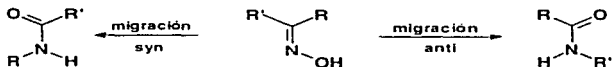
VII.-TRANSPOSICIÓN DE BECKMANN.

La transformación de una oxima a su amida correspondiente fue descubierta en 1886 por E. Beckmann.²⁷

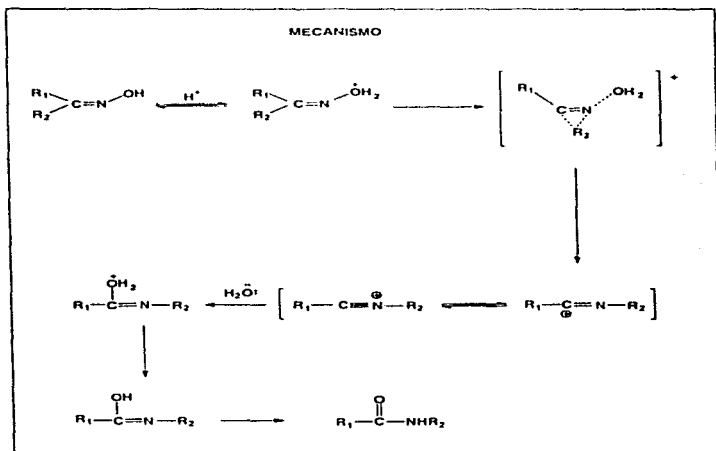


R y R' = H, Arilo, Alquilo.

Los ácidos frecuentemente empleados son: ácidos próticos (sulfúrico concentrado, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico) o apróticos (pentacloruro de fósforo, cloruro de aluminio, cloruros de aril sulfonilo, etc.) También es usada la llamada mezcla de Beckmann, la cual se forma con una solución saturada de ácido clorhídrico en una mezcla de ácido acético glacial y anhídrido acético, esta mezcla es usada solamente en el caso de que la oxima sea insoluble en otro medio. El ácido polifosfórico y el ácido sulfúrico son los más usados por que el tiempo de reacción es más rápido. Teóricamente la transposición de Beckmann puede ocurrir con la migración *syn* o *anti* de los sustituyentes.

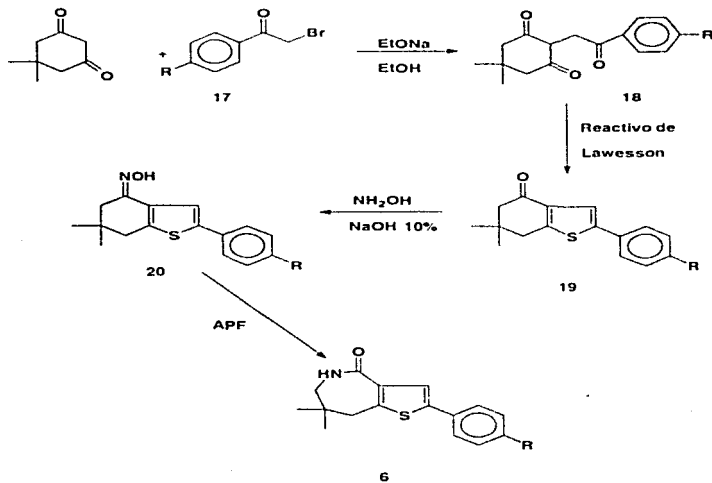


Propuesta del mecanismo para la transposición de Beckmann



PROPOSICIÓN DE SÍNTESIS

El esquema sintético que se planteó para obtener las 2-(p-R-fenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroeno[3,2-c]azepin-4-onas (6) es el siguiente:



RESULTADOS Y DISCUSION

Las α -bromoacetonas **17a-e** se generaron por la bromación²⁸ de las cetonas correspondientes. Así, la 2,4'-dibromoacetofenona **17a** se preparó por la bromación de la 4'-bromoacetofenona en ácido acético glacial, con rendimiento del 40%. La estructura de los compuestos **17a-e** fue comprobada por comparación de su punto de fusión con el descrito en la bibliografía y por espectrometría de masas, cuyos espectros muestran los iones que corresponden a sus pesos moleculares.

La C2-alkilación de la 5,5 dimetil-1,3-ciclohexanodiona con las α -haloacetonas **17a-e** se llevó a cabo en presencia de etóxido de sodio y etanol como disolvente.²⁹ Cuando la α -haloacetona fue la 2,4'-dibromoacetofenona **17a**, se obtuvo la 2-[2'-(p-bromo- fenil)-2'-oxoetil]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona **18a**, de punto de fusión 148-150 °C, con un rendimiento del 22%. Su espectro de IR (espectro 1) muestra una banda fina e intensa en 1690 cm⁻¹ que corresponde al grupo carbonilo de la cetona. En su espectro de masas (espectro 2) se observa el ion molecular a m/z 336 (abundancia relativa del 33%) que corresponde a su peso molecular. El patrón de fragmentación de los compuestos **18a-e** se muestra en el esquema 2 y en la tabla 1 sus abundancias relativas (37).

ESQUEMA 2

Patrón de fragmentación de los compuestos 18a-e.

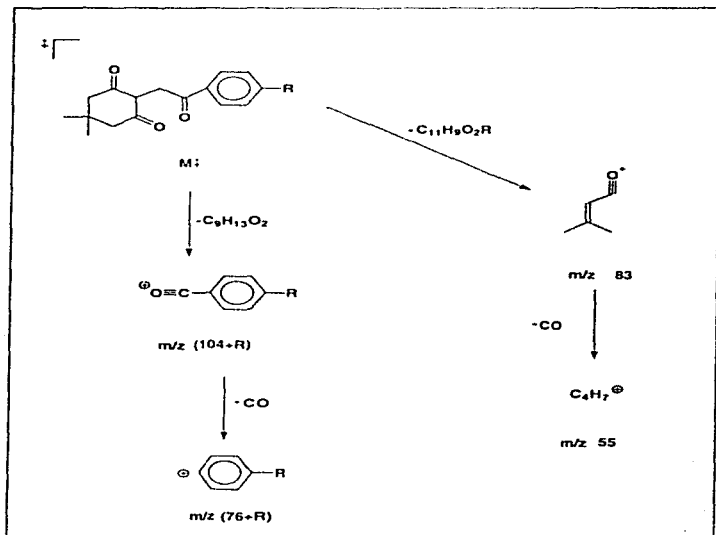
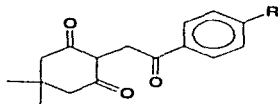


TABLA 1

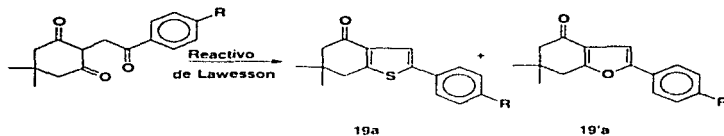
Abundancia relativa para los fragmentos de los compuestos 18a-e (%).



m/z

Compuesto No	R	M+	104+R	153	83	55	(76+R)
18a	bromo	33	100	14	9.0	9.0	13
18b	cloro	100	100	80	12	7.0	10
18c	fluoro	33	100	6.0	4.0	3.0	16
18d	etoxi	23	100	1.0	2.0	3.0	25
18e	-H	30	100	2.0	3.0	3.0	23

La reacción del compuesto 18a con el reactivo de Lawesson, en tolueno anhidro,²⁷ dio dos productos principales 19a y 19'a, que se separaron por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente diclorometano. El compuesto menos polar 19a de punto de fusión de 129-131°C, se obtuvo con un rendimiento de 15%. Su estructura se elucidó mediante el análisis de sus espectros de IR, RMN de ¹H y EM.



En su espectro de IR (espectro 3) se observa una banda fina intensa en 1672 cm^{-1} que corresponde al carbonilo de la cetona. Su espectro de masas (espectro 4) muestra su ion molecular a m/z 336 que corresponde al peso molecular de **19a** y es el pico base con abundancia relativa del 100%. En el esquema 3 se muestran los fragmentos característicos que presentan los espectros de masas de los compuestos **19a-e** y en la tabla 2 sus abundancias relativas ($\%$)

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **19a** (espectro 5) muestra un singlete (6H) en 1.18 ppm para los metilos unidos al C6; singletes en 2.46 (2H) y 2.94 (2H) ppm asignados a los protones metilénicos unidos al C5 y C7, respectivamente. Otro singlete (1H) en 7.59 ppm asignado al hidrógeno unido al C3. También se observan las señales para el sistema AA' BB' del grupo fenilo unido al C2, en 7.45 (2H) y 7.54 (2H) ppm. En la tabla 3 se muestran los desplazamientos químicos (δ) de RMN de ^1H para los compuestos **19a-e**.

ESQUEMA 3

Patrón de fragmentación de los compuestos 19a-e.

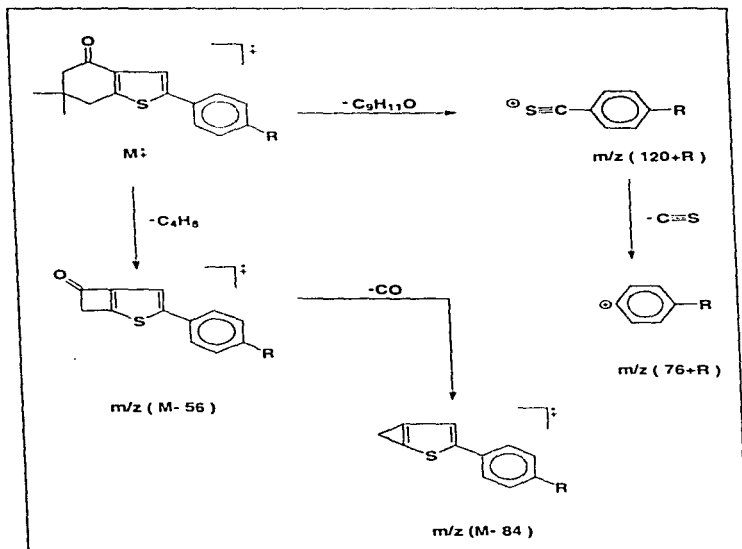
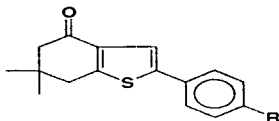


TABLA 2

Abundancia relativa para los fragmentos de los compuestos 19a-e (%)

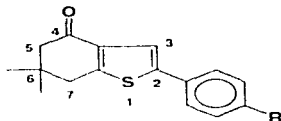


m/z

Compuesto No.	R	M+	(120+R)	M-56	M-84	(76+R)
19a	bromo	100	10	71.9	54	5.0
19b	cloro	100	10	88	79	5.0
19c	fluoro	100	36	83	100	9.0
19d	etoxi	100	10	81	50	1.6
19e	-H	100	20	88	66	13

TABLA 3

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H , en CDCl_3 y 25°C , para los compuestos 19a-e .



Compuesto No.	R	(CH_2) ₂ -C6	H-C5	H-C7	H-C3	H-Ar	Otros
19a	bromo	1.18	2.43	2.94	7.59	7.45-7.54	
19b	cloro	1.11	2.40	2.91	7.50	7.34-7.48	
19c	fluro	1.15	2.43	2.90	7.56	7.49-7.52	
19d	etoxi	1.16	2.42	2.90	7.50	7.25-7.45	4.06, 1.5
19e	H	1.13	2.41	2.89	7.56	7.27-7.53	

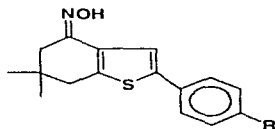
La reacción del tioteno 19a con clorhidrato de hidroxilamina, en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y una temperatura de $98-100^\circ\text{C}$,²¹ genero la mezcla de las oximas correspondientes 20a con un rendimiento del 85% y punto de fusión de $225-227^\circ\text{C}$. Su estructura se determinó mediante el análisis de sus espectros de IR, RMN de ^1H y EM.

En su espectro de IR se ve una banda ancha en 3297 cm^{-1} correspondiente al hidróxido del grupo N-OH y otra en 1639 cm^{-1} que se asigna a la vibración de $\text{C}=\text{N}$ y no se observa la banda fina e intensa para el grupo carbonilo de la cetona (espectro 6). Su espectro de masas

(espectro 7) presenta el ion molecular a m/z 351, que corresponde al peso molecular de **20a** y es el pico base (100%). En la tabla 4 se presentan las abundancias relativas de los fragmentos característicos de los espectros de masas de los compuestos **20a-e** y en el esquema 4 su patrón de fragmentación.

TABLA 4

Abundancia relativa para los fragmentos de los compuestos **20a-e** (%)

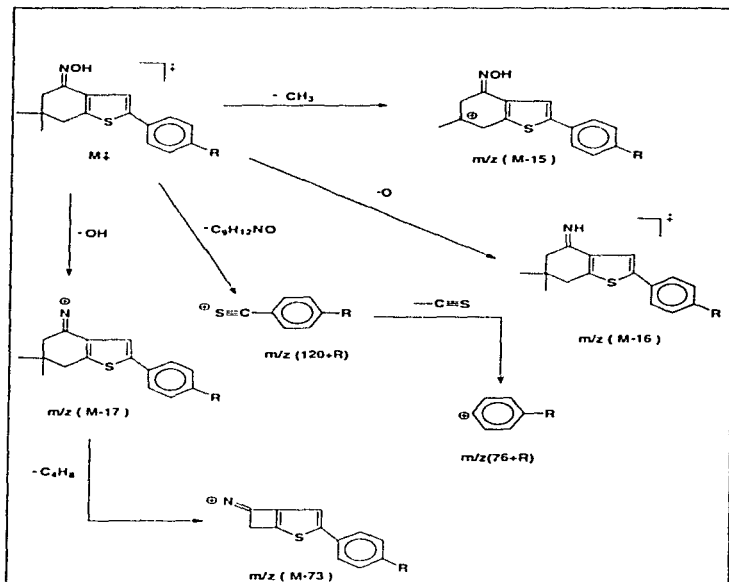


m/z

Compuesto No.	R	M+	M-15	M-16	M-17	M-73	M-150	M(76+R)
20a	bromo	100	11	23	20	40	8.0	8.0
20b	cloro	100	17	22	13	30	8.0	8.0
20c	flour	100	5.0	4.0	10	29	7.0	9.0
20d	etoxi	100	9.0	10	20	13	12	35
20e	-H	100	18	30	15	50	19	35

ESQUEMA 4

Patrón de fragmentación de los compuestos 20a-e.

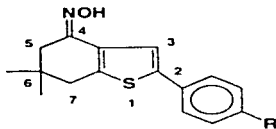


El espectro de RMN ^1H (espectro 8), de la mezcla de oximas 20a muestra singuletes en 1.08 ppm (*syn*) y 1.09 ppm (*anti*) para los metilos unidos al C6, otros singuletes en 2.68

ppm (*syn*) y 2.59 ppm (*anti*) para el metileno del C5, y un singlete en 2.38 ppm para el metileno de C7. También se observan singletes en 7.52 ppm (*syn*) y 7.34 ppm (*anti*) que corresponden a los hidrógenos de C3. Finalmente se observan las señales del sistema AA''BB'' para los hidrógenos del anillo aromático unido al C2, en 7.41 (2H) y 7.47 (2H) ppm. En la tabla 5 se muestran los desplazamientos químicos (δ) de RMN de ^1H para los compuestos **20a-e**.

TABLA 5

Desplazamiento químico (δ) de RMN ^1H , en acetona- d_6 , y 25°C, para las oximas **20a-e**.



Compuesto No.	R	(CH ₂) ₂ -C6 <i>syn/anti</i>	H ₂ -C5 <i>syn/anti</i>	H ₂ -C7	H-C3 <i>syn/anti</i>	H-Ar	Otros
20a	bromo	1.07	2.59	2.38	7.52	7.41-7.47	
		1.08	2.68		7.34		
20b	cloro	1.05	2.33	2.30	7.54	7.39-7.59	
		1.06	2.58		7.35		
20c	fluor	1.09	2.43	2.32	7.59	7.42-7.50	
		1.10	2.52		7.36		
20d	etoxi	1.11	2.61	2.37	7.51	7.42-7.49	4.0, 1.9
		1.13	2.66		7.34		
20e	-H	1.08	2.35	2.34	7.61	7.32-7.42	
		1.09	2.44		7.54		

La mezcla de oximas **20a** se sometió a la expansión de Beckmann utilizando ácido polifosfórico y una temperatura de 80-90 °C,¹⁰ obteniendo un sólido color amarillo **6a** con punto de fusión 245-247 °C y un rendimiento del 20%. La evidencia de la estructura del compuesto **6a** se obtuvo por las espectroscopias de IR, RMN de ¹H y EM. En el espectro de IR (espectro 9) se puede observar una banda ancha e intensa a 1655 cm⁻¹ que corresponde al grupo carbonilo de la lactama y la banda a 3418 cm⁻¹ al enlace N-H de la lactama. Su espectro de masas (espectro 10) presentó el ion molecular a m/z 351, con una abundancia relativa del 100%, que corresponde al peso molecular de **6a**. El patrón de fragmentación para los compuestos **6a-e** se muestra en el esquema 5 y en la tabla 6 la abundancia relativa de los fragmentos más importantes.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **6a** (espectro 11) muestra un singulete (6H) en 1.11 ppm que corresponde a los hidrógenos del gem-dimetilo unidos a C7, en 2.75 ppm un singulete (2H) que corresponde a los hidrógenos unidos a C8, un doblete (2H) que se encuentra a 2.92 ppm que corresponde a los hidrógenos del metileno del C6, los cuales se encuentran a campo bajo debido a la presencia del nitrógeno, a 6.35 ppm una señal en forma de triplete ancho (1H) que corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno de la lactama. También un singulete (1H) en 7.54 ppm que corresponde al hidrógeno unido a C3. Por último se observan las señales del sistema AA'BB' para los hidrógenos del anillo aromático unido a C2, en 7.42 (2H) y 7.50 (2H) ppm. En la tabla 7 se muestran los desplazamientos químicos (δ) de RMN de ¹H para los compuestos **6a-e**.

ESQUEMA 5

Patrón de fragmentación de los compuestos 6a-e (%)

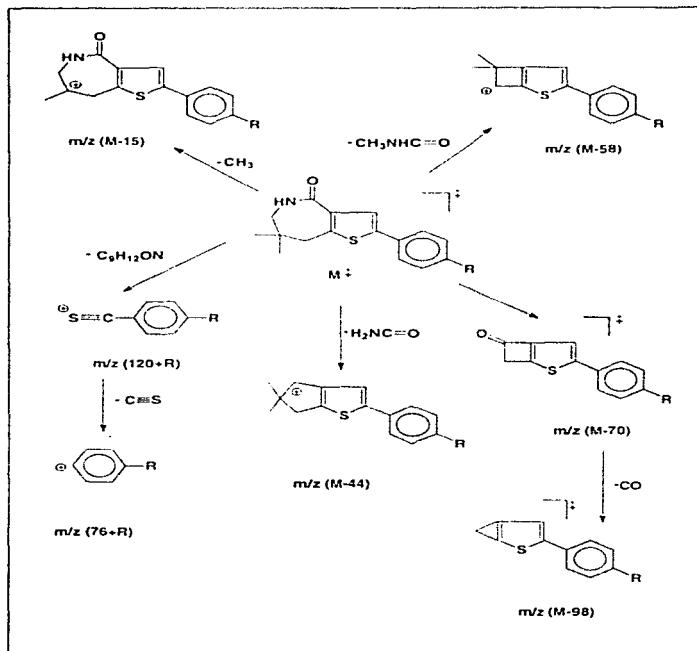
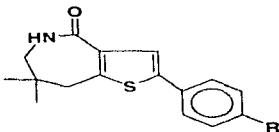


TABLA 6

Abundancia relativa para los fragmentos de los compuestos 6a-e (%).

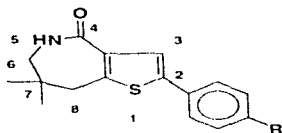


m/z

Compuesto No.	R	M+	M-15	M-44	M-58	M-98	(120+R)	(76+R)
6a	bromo	100	15	29	20	12.5	10	8.0
6b	cloro	100	25	30	16	10	10	10
6c	fluoer	100	23	38	23	20	31	17
6d	etoxi	100	14	4.0	15	5.0	4.0	8.0
6e	-H	100	18	19	20	14	24	26

TABLA 7

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H , en CDCl_3 y 25°C , para los compuestos 6a-e.



Compuesto No.	R	(CH ₃) ₂ -C7	H-C6	H-C8	H-C3	H-N	H-Ar	Otros
6a	bromo	1.11	2.92	2.75	7.54	6.35	7.42-7.49	
6b	cloro	1.08	2.92	2.76	7.55	6.25	7.37-7.48	
6c	fluo	1.09	2.92	2.76	7.52	6.50	7.04-7.49	
6d	ctoxt	1.22	2.89	2.70	7.52	6.80	7.35-7.46	4.07-1.6
6e	-H	1.25	2.88	2.70	7.55	6.75	7.34-7.49	

DATOS GENERALES

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Melt-Temp II, se dan en °C y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT Magna-IR 750, empleando la técnica de solución en cloroformo (CHCl₃) y pastilla. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H) se determinaron en los espectrómetros Varian Gemini 200 y UNITY 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) y acetona-d₆ como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro (δ). Los espectros de masas se corrieron en un espectrómetro de masas JEOL JSM AX505HA, de doble entoque, utilizando la técnica de impacto electrónico (EIMS).

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna empleando sílica gel Merck 60G 70-230 mallas. El avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina analítica de gel de sílice 60F-254 Merck, usando como revelador luz ultravioleta.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de las 4'-R-2-bromoacetofenonas

Método general

R= bromo

En un matraz bola se disolvió 1g (5×10^{-3} moles) de 4'-bromoacetofenona en 10 ml de ácido acético glacial, se le agregó, gota a gota, 0.3 ml (5×10^{-3} moles) de bromo, manteniendo una agitación magnética vigorosa por 10 minutos. Finalmente la mezcla de reacción se entró en hielo y vertió en agua helada, precipitando un sólido que se filtró al vacío. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de hexano/diclorometano (8/2), obteniendo 0.587 g de **17a** con un rendimiento del 40% y un punto de fusión de 95-97 °C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **17a-e** preparados se muestran en la tabla 8.

Síntesis de las 2-[2'-(p-(R-tenil)-2'-oxoetil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas, **18a-e**.

Método general

R= bromo

En un matraz bola se colocaron 0.99 g (3.5×10^{-3} moles) de 2,4'-dibromoacetofenona, 0.5 g (3.5×10^{-3} moles) de dimedona y etóxido de sodio 0.089 g (1.3×10^{-3} moles) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró, el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel), eluyendo con diclorometano, obteniendo 0.263 g de **18a**, con rendimiento del 22% y un punto de fusión de 148-150 °C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **18a-e** se presentan en la tabla 9.

Síntesis de las 2-(p-R-fenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotrieno-4-onas, **17a-e**

Método general

R= bromo

En un matraz bola de 2 bocas se pusieron 0.1 g (2.9×10^{-4} moles) del compuesto **18a** con 0.08 g (1.9×10^{-4} moles) del reactivo de Lawesson y 5 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se puso a reflujo, con agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno por 6 horas. Posteriormente de la mezcla de reacción se eliminó el disolvente por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando como eluyente diclorometano-hexano 9:1. Se aisló solo el producto menos polar, obteniéndose 0.015g de **19a**, con un rendimiento del 15% y un punto de fusión de 130-132 °C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos preparados, **19a-e** se presentan en la tabla 10.

Síntesis de las oximas de las 2-(p-R-fenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotrieno-4-onas, **20a-e**

Método general

R= bromo

En un matraz bola se colocaron 0.1 g (2.9×10^{-4}) del compuesto **19a** y etanol hasta disolverlo, después se agregó clorhidrato de hidroxilamina 1.08 g (0.0155 moles) disuelto en 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se mantuvo en agitación a una temperatura de 98-100 °C por 20 minutos, al cabo de los cuales se enfrió y se extrajo con diclorometano (7x5 ml), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con diclorometano, obteniendo 0.082 g de **20a**, con un rendimiento del 85 %.

y un punto de fusión de 225-27°C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **20a-e** se presentan en la tabla 11:

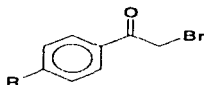
Síntesis de las 2-(p-R-fenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroindol[3,2-c]azepin-4-onas, **6a-e**.

Método general

R= bromo

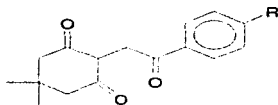
Se pesaron, en un matraz bola, 1.8g (7.0×10^{-4} moles) de pentóxido de fósforo, rápidamente, después se agregó lentamente 1 ml (0.0102 moles) de ácido fosfórico (86.19 %). Posteriormente se le adicionó la mezcla de oximas 0.05 g (1.4×10^{-3} moles) manteniéndose con agitación magnética a una temperatura de 80-90 °C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió en hielo, se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo exhaustivamente con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con diclorometano, obteniendo 0.010 g de **6a**, con un rendimiento del 20% y un punto de fusión de 245-247°C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **6a-e** se muestran en la tabla 12.

TABLA 8
Rendimientos y puntos de fusión para las 4'-R-2-bromoacetofenonas, 17a-e



COMPUESTO	R	pf. °C	RENDIMIENTO%
a	bromo	95-97	40
b	cloro	96-97	30
c	fluoro	40-43	30
d	etoxi	42-45	40
e	H	46-48	30

TABLA 9
Rendimientos y puntos de fusión de las 2-[2'-(p-R-fenil)-2'-oxoetil]-1,3-ciclohexanodionas, 18a-e

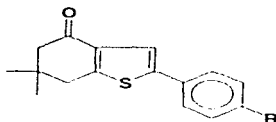


COMPUESTO	R	pf. °C	RENDIMIENTO%
a	bromo	148-150	22
b	cloro	145-147	26
c	fluoro	152-155	51
d	etoxi	138-143	20
e	-H	170-172	47

TABLA 10

Rendimientos y puntos de fusión para las

2-(p-R-fenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-onas, 19a-e

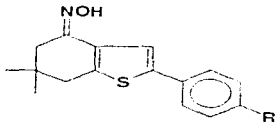


COMPUESTO	R	pf °C	RENDIMIENTO %
a	bromo	130-132	15
b	cloro	128-130	25
c	fluoro	98-101	16
d	etoxi	115-118	20
e	H	124-126	17

TABLA 11

Rendimientos y puntos de fusión para las

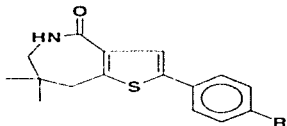
oximas de las 2-(p-R-fenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-onas, 20a-e.



COMPUESTO	R	pf °C	RENDIMIENTO %
a	bromo	225-226	85
b	cloro	208-210	90
c	fluoro	230-235	97
d	etoxi	201-205	80
e	-H	210-215	90

TABLA 12

Rendimientos y puntos de fusión para las
2-(p-R-fenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[3,2-c]azepin-4-onas, 6a-e.



COMPUESTO	R	p.f. °C	RENDIMIENTO %
a	bromo	245-247	20
b	cloro	232-235	20
c	fluoro	210-215	25
d	etoxi	220-225	25
e	-H	247-250	20

TABLA 13

Bandas características en Infrarrojo de los compuestos 18, 19, 20, 6.

R	18	19	20	20	6	6
	C=O	C=O	N-OH	C=N	C=O	N-H
bromo	1690	1672	3288	1638	1655	3418
cloro	1692	1663	3241	1639	1654	3421
fluoro	1691	1667	3276	1603	1667	3455
etoxi	1690	1666	3355	1604	1663	3373
-H	1686	1660	3283	1601	1669	3460

CONCLUSIONES

1.- Se sintetizaron 5 :

a) 4'-R-2-bromoacetofenonas.

B) 2-[-2'-(p-R-fenil)-2'-oxoetil]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas

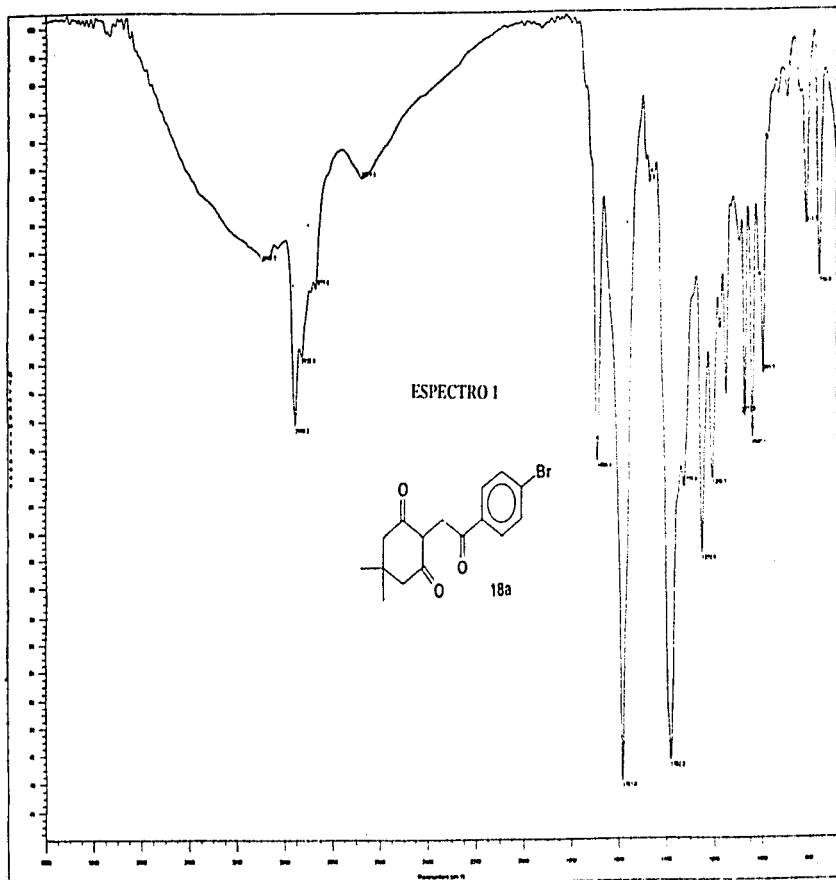
c) 2-(p-R-fenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-onas y sus correspondientes oximas.

2.- Finalmente, se llevó a cabo la transposición de las oximas por el método de Beckmann obteniéndose las 2-(p-R-fenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-c]azepin-4-onas, compuestos que no han sido descritos.

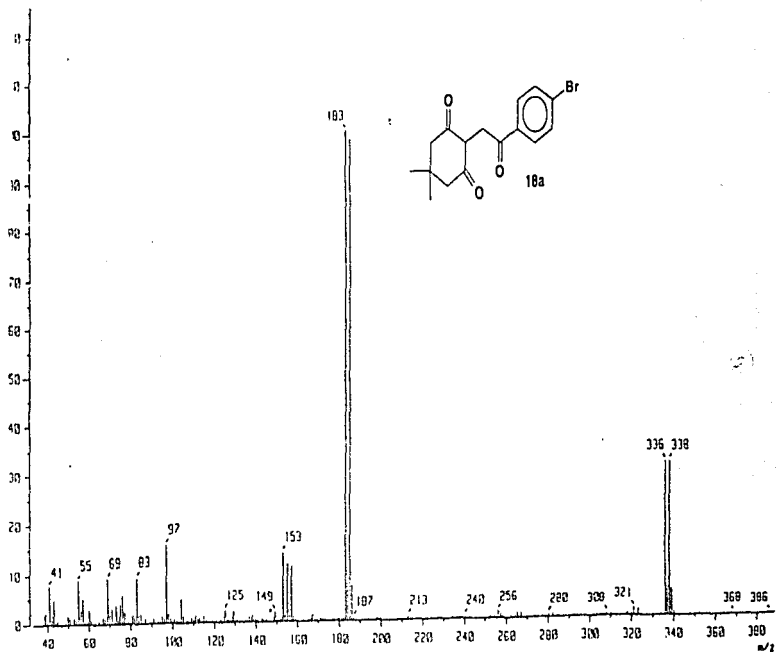
BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Koebel, R.F.; Needham, L.L.; Blanton, C.; *J. Med. Chem.* **18**, 192-4, (1975)
- 2.- Sauter, R.; Griss, G.; *Chem. Abstr.* **97**, 216151 a, (1982)
- 3.- McFabrichny, B.P.; Shalayina, I.F., and YalGol'dfarb, Zhobshch, Khim; *Chem. Abstr.*, **55**, 23488b, (1961)
- 4.- Cortés, E., Martínez, R.; Avila, J.G.; *J.Heterocyclic Chem.* **29**, 1617 (1992)
- 5.- Martínez, R., Velasco, L., López, G. and Avila, G.; *Spectroscopy*; **12**, 109-116, (1995).
- 6.- Morrison, T. R.; Boyd, N. R.; *Química Orgánica*; Ed Fondo Educativo Interamericano, México, D.F., (1973)
- 7.- Carey, F.A and Sundberg, R.J.; *Advanced Organic Chemistry*, Part B, Third Edition, Plenum Press, N.Y., (1990)
- 8.- Benneche, T.; Christiansen, M. L. and Undheim, K.; *Acta Chimica Scandinavica*; **40**, 700 702, (1986)
- 9.- Sket, B. and Zupan, M.; *Tetrahedron*; **40**, No. 15, 2865-2870, (1984)
- 10.- Stefani, H. A.; Chieffi, A. and Comasseto, J.V.; *Organometallics*; **10**, 1178, (1991).
- 11.- Fessenden, R.J.; Fessenden, J.S.; *Química Orgánica*; 2a Edición, Ed. Iberoamericana, México, (1982).
- 12.- March, J.; *Advanced Organic Chemistry*; Third Edition, John Wiley and Sons, USA, (1985).
- 13.- Brown, H.C.; Rogie, M.M. and Rathke, M.W.; *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 6218, (1968).
- 14.- Dolling, U.H.; Davis, P.D. and Grabowski, E.J.J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **106**, 446, (1984)
- 15.- Sheibye, S.; Shabana, R. and Lawesson, S.O.; *Tetrahedron*, **38**, 993, (1982).

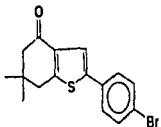
- 16.- Cava, M. P. and Levinson, M.I.; *Tetrahedron*; **41**, 5061-5087, (1985).
- 17.- Napier, R.P.; Kaufman, H.A.; Dunscoil, P.R.; Gluck, L.A.; Chiu, C.C.; Foster, H.M.;
J. Heterocycl. Chem; **7**, 393-4, (1970).
- 18.- Napier, R.P.; *Int J. Sulfur Chem*; **7**, 393-394, (1971)
- 19.- Nishio, T.; Okuda, N. and Kashima, J.; *J. Heterocyclic Chem*; **25**, 1437-38, (1988)
- 20.- William, J.P.; *J. Amer. Chem. Soc.*; **81**, 475, (1969)
- 21.- McCarty, C.G.; *The Chemistry of the Nitrogen Double Bond*; Ed. S. Patai, Interscience,
pag. 69, N. Y., (1970)
- 22.- Shriner, R. L.; Fuson, R.C. and Curtin, D. Y.; *The Systematic Identification of Organic
Compounds*, Ed. John Wiley & Sons, pag. 311, N. Y. (1977).
- 23.- Brady, L. O. and Bishop, G.; *J. Chem. Soc.*; 1357, (1925)
- 24.- Hauser, C.R. and Hottenberg, D.S.; *J. Amer. Chem. Soc.*; **77**, 4885, (1955).
- 25.- Anet, F.A.L.; Bavin, P.M. and Dewar, M.J.S.; *Can. J. Chem.*; **35**, 180, (1957).
- 26.- Craig, J.C.; Naik, A.R.; *J. Amer. Chem. Soc.*; **84**, 3410, (1962)
- 27.- Donatuma, L.G. and Heldt, W.Z.; *Organic Reactions II*, Ed. John Wiley & Sons Inc.,
pág. 3, (1960)
- 28.- Sánchez, Viesca, F. and Gomez, Ma R.; *Rev. Latinoamericana Quim*; **16**, 91, (1985).
- 29.- Avila, Zuruga, J.G.; *Tesis de maestría: Síntesis de 4-(2-oxociclo de etilo)-2,7,7-
trimetil-6H-7,8-dihidrofur[3,3-c]azepina. INTERMEDIARIO EN LA OBTEN-
CIÓN DEL ESQUELETO DE LA SELAGINODINA*, Universidad Nacional Autónoma
de México. (1990)
- 30.- Cortes, López, C.; *Tesis de La licenciatura: Síntesis de 2-R-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-
benzotiofen-4-onas*; Universidad Nacional Autónoma de México, (1996).



ESPECTRO 2



ESPECTRO 3

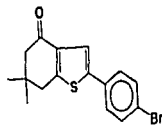


19a

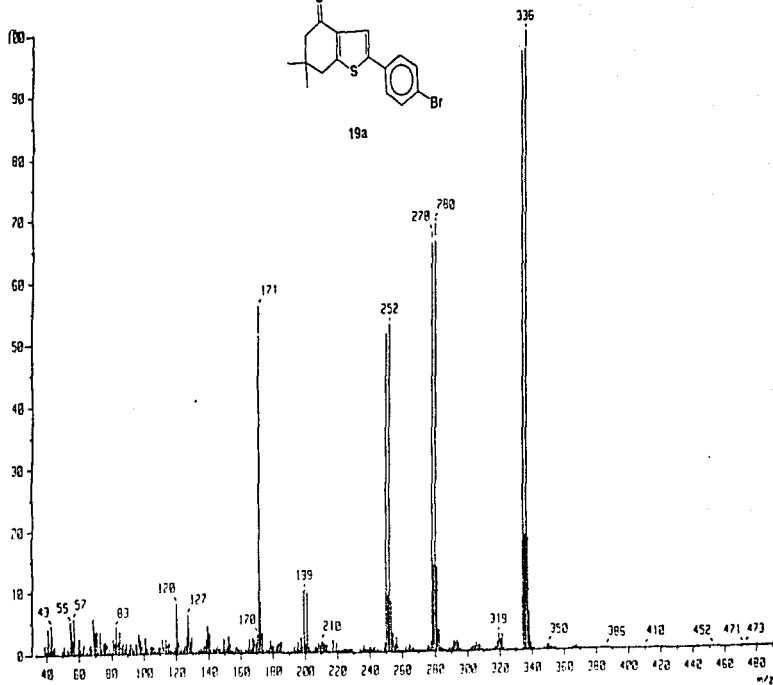
ESPECTRO 3
19a

ESTA TERNAS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

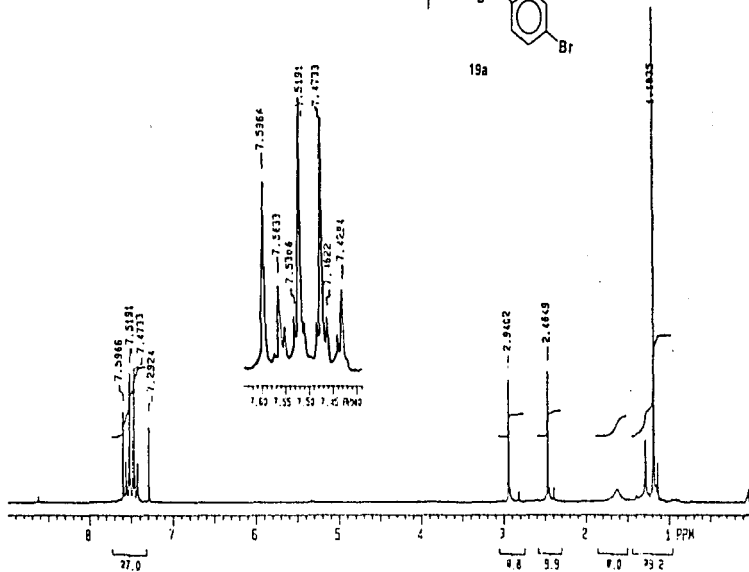
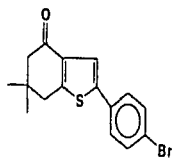
ESPECTRO 4

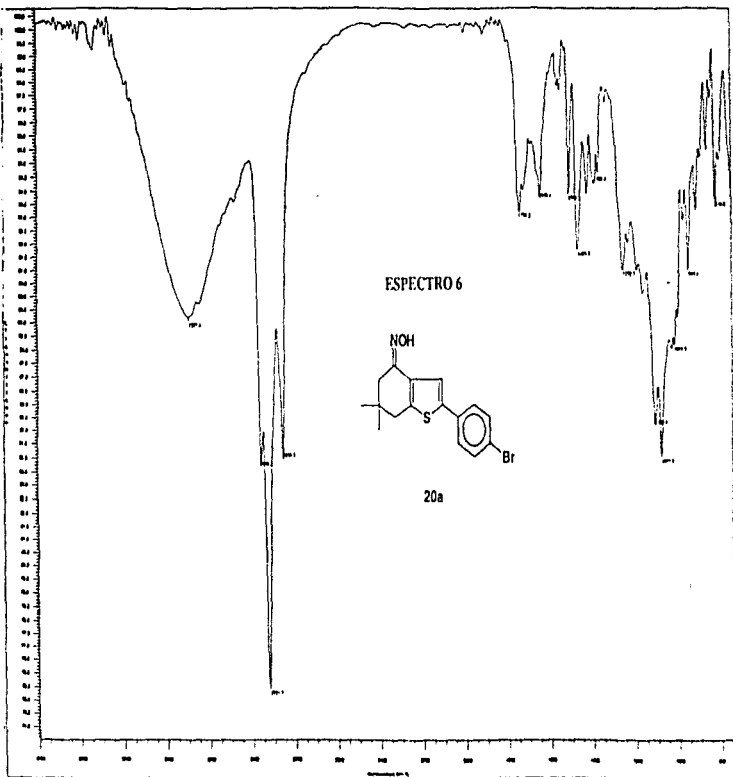


19a

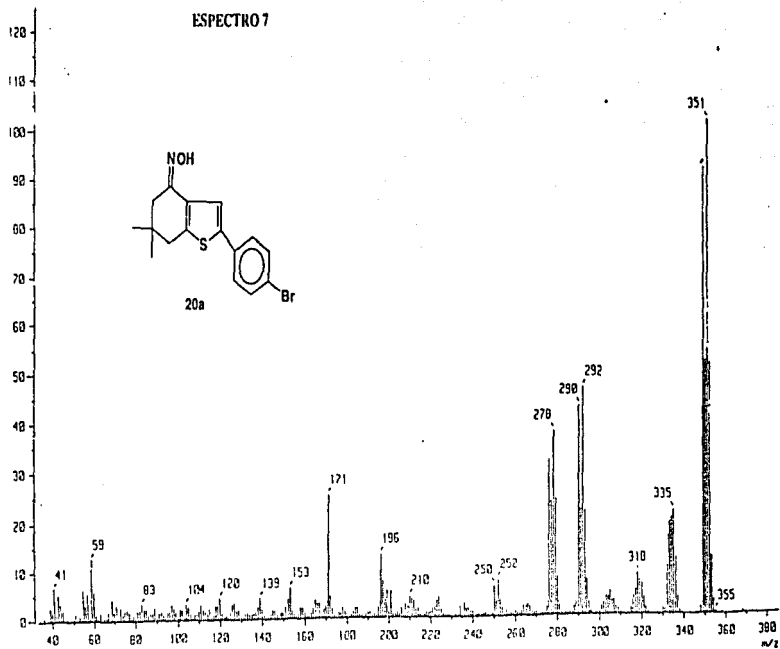
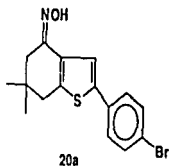


ESPECTRO 5

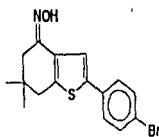




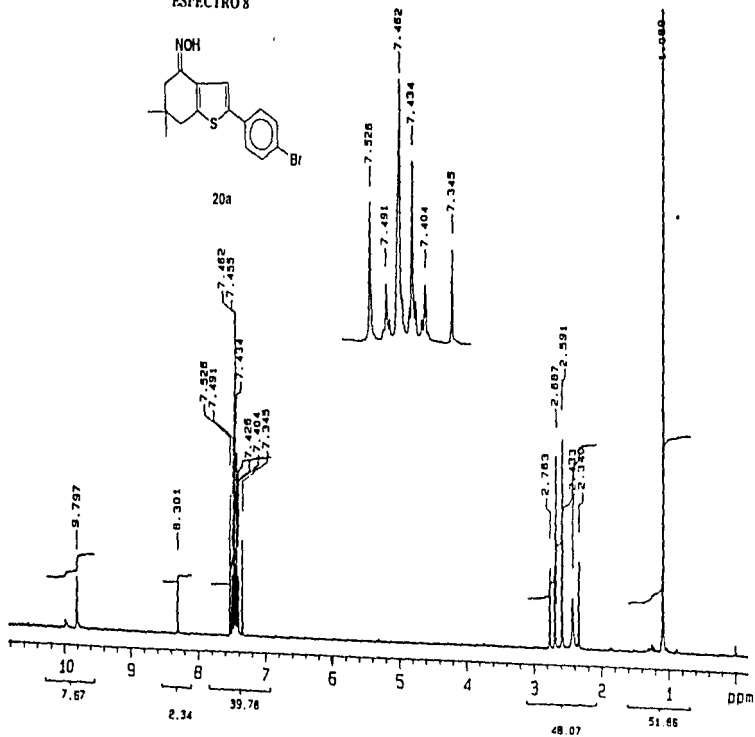
ESPECTRO 7

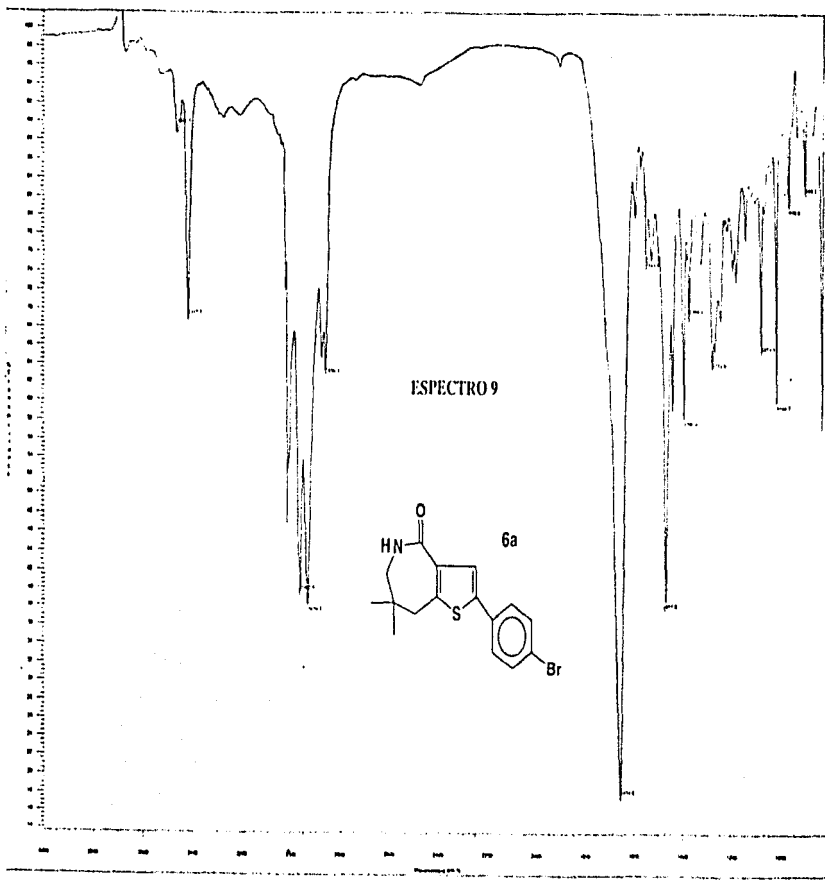


ESPECTRO 8

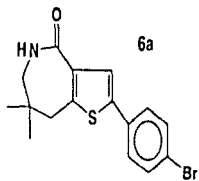


20a

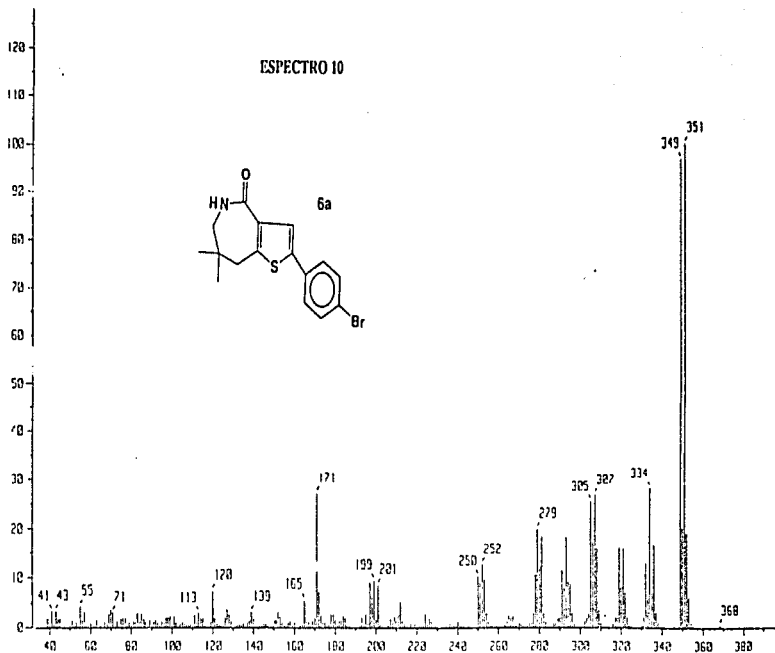
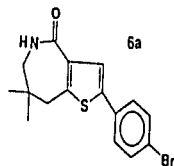




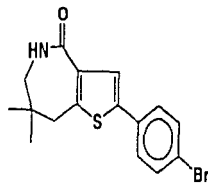
ESPECTRO 9



ESPECTRO 10



ESPECTRO II



6a

