



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

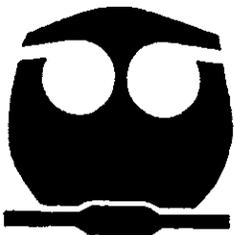
FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS CINETICOS EN LA SINTESIS DE 3-(4-YODOFENIL)-2,5,5-TRIMETIL-9a-METILSULFANIL-9-FENOXI-4,5,6,8,9,9a-HEXAHIDRO-3H-AZETO [1,2-a]PIRROLO[3,2-c]AZEPIN-8-ONA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
IRMA ESTHER DIAZ CASTAÑEDA



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

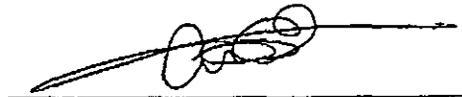
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	PROFA. YOLANDA CABALLERO ARROYO
VOCAL:	PROFA. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS
SECRETARIO:	PROF. VICTOR OSWALDO NAVA SALGADO
1er. SUPLENTE:	PROF. ROBERTO MARTINEZ
2do. SUPLENTE:	PROF. JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

INSTITUTO DE QUIMICA (UNAM)

ASESOR DEL TEMA:



DR. VICTOR OSWALDO NAVA SALGADO

SUPERVISOR TECNICO:



M. en C. JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA

SUSTENTANTE:


IRMA ESTHER DÍAZ CASTAÑEDA

*A MI MADRE:
TOMASA CASTAÑEDA GONZALEZ †
con todo cariño
donde te encuentres
Gracias.*

A mi padre:

Julio Díaz Velazco

Por tu apoyo incondicional.

A mis hermanos:

***Rosa Maria, Jose Antonio, Celia, Julio,
Alejandro y Adriana Verónica***

*Por su comprensión en los momentos
difíciles.*

A mi hijo:

Luis Alejandro Aguilar Díaz

Por que sigas siendo un chico brillante.

Con todo mi afecto a:

Juan Andrés Aguilar Torres

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Víctor O. Nava Salgado por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, y por su gran empeño en la asesoría del mismo.

Al Dr. Roberto Martínez por sus consejos en la escritura del mismo.

Al Dr Gustavo Avila Zarraga por su revisión en el trabajo realizado.

A mis compañeros del laboratorio: L. Chacón, V. Pérez., M. A. Peña., Marco M., María Esther y María Elena por su ayuda y amistad.

A los estudiantes de CONALEP que colaboraron en parte del trabajo.

Al Instituto de Química.

A la UNAM.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 3 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Víctor O. Nava Salgado, el Dr. José Gustavo Ávila Zarraga y los valiosos consejos del Dr. Roberto Martínez, durante la revisión del trabajo escrito. Con apoyo del proyecto (DGAPA IN-206598).

Parte de este trabajo fue presentado en el XXXIV Congreso de la Sociedad de Química de México, celebrado en el mes de octubre de 1999, en la Ciudad de Monterrey, N.L.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. OBJETIVO.....	5
3. ANTECEDENTES.....	7
3.1 Oximas.....	7
3.2 β -Lactamas.....	11
3.3 Termodinámica de reacción.....	15
3.4 Cinética de reacción.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	18
4.1 Síntesis.....	18
4.2 Estudio Cinético de la Transposición de Beckmann	23
4.3 Reacción de isomerización.....	30
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	32
5.1 Equipos empleados.....	32
5.2 Experimentos realizados.....	33
6. CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

1. INTRODUCCION.

La síntesis de compuestos triheterocíclicos y tetraheterocíclicos que presentan propiedades terapéuticas en contra de enfermedades tales como cáncer y SIDA, es punto de atención para muchos investigadores. Nuestro grupo ha descrito la síntesis de benzodipirroles, compuestos triheterocíclicos, utilizando como materia prima la 1,3-ciclohexanodiona.¹ Estos benzodipirroles están siendo investigados como agentes citotóxicos contra líneas celulares cancerígenas y se propone que el mecanismo de acción es vía la intercalación del DNA. Otro sistema heterocíclico muy estudiado es la β -lactama o 2-azetidiona, debido a su actividad antimicrobiana. Actualmente existen varios métodos sintéticos para su preparación,² pero la mayoría son variantes a la reacción de iminas con cloruros de ácido (Reacción de Staudinger³) dando resultados estereodivergentes. Recientemente preparamos en forma regio- y estereoselectiva, la *cis*-3-aryl-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]-azepin-8-ona a través de una secuencia de 4 pasos con excelentes rendimientos.⁴ Lo más relevante de esta síntesis es la existencia de una Transposición de Beckmann, que solo produce una de las dos posibles amidas y la formación estereoselectiva de la β -lactama.

En general, las reacciones, a nivel molecular, siguen una secuencia en la cual se rompen y se forman enlaces que pueden dar información acerca del comportamiento de los reactivos y productos en función del tiempo. Las secuencias, pueden ocurrir por separado, en pasos discretos, ellas pueden traslaparse en el sentido en que un

nuevo enlace entra en lugar de otro; o pueden ocurrir al mismo tiempo, esto es que cuando un enlace se rompe otro se forma. Este proceso es denominado **concertado** o reacción **sincrónica**. También es común la formación de los compuestos intermediarios que algunas veces son aislados, controlando las condiciones de reacción, o algunas veces observados por métodos físicos.⁵

La clasificación de las reacciones orgánicas esta relacionada a los cambios que ocurren en los enlaces de carbono, dependiendo del sitio de la reacción. El primer nivel de clasificación define tres tipos de reacciones: sustitución, adición y eliminación. La reacción ácido-base, puede ser considerada como la cuarta clase, aunque no presente cambio en la estructura del sustrato. Las transposiciones son frecuentemente listadas como una clase diferente.⁵

Por otra parte se conoce que la rapidez de una reacción química puede expresarse como producto de tres factores

$$\text{Rapidez} = \text{frecuencia de colisiones} \times \text{factor energía} \times \text{factor probabilidad}$$

Hasta ahora se ha empleado, esta relación para comprender problemas de orientación y reactividad relativa; al hacer esto, hemos comparado la rapidez de reacciones diferentes. Cuando se mantienen iguales las condiciones que podemos controlar (temperatura, concentración) en reacciones donde solo se cambia un sustituyente, las mismas proceden a rapidez diferente, principalmente porque tienen factores energéticos distintos, lo cual se explica, empleando la teoría estructural debido a las estabilidades

de los estados de transición.⁶ Dicha teoría menciona como ocurre la reacción considerando las propiedades de reactivos y productos.

El estudio de una reacción individual, también es útil para ver como afectan los cambios en condiciones experimentales y como influyen en su rapidez. Por ejemplo podemos determinar la E_{act} , si medimos la rapidez a diferentes temperaturas. Sin embargo, la información quizás más valiosa que se puede obtener acerca de una reacción es estudiando el efecto de los cambios de concentración sobre su rapidez.⁶

A temperatura constante, ¿cómo afecta a la rapidez de una reacción un cambio en la concentración de los reaccionantes? Un aumento en concentración no puede alterar la fracción de colisiones con suficiente energía o la fracción de colisiones con orientación apropiada; solamente puede servir para aumentar el número total de colisiones. Si las moléculas están confinadas al mismo espacio, chocarán más frecuentemente y la reacción será más rápida. La frecuencia de choques y, en consecuencia la rapidez depende de la concentración.⁶

El estudio de la velocidad de reacción llamada **cinética**, está ampliamente estudiada.^{5,6} Básicamente el experimento puede hacerse mezclando reactivos potenciales en concentraciones conocidas a temperatura constante y entonces determinar la velocidad de reacción en cierto tiempo; estas mediciones dan la velocidad de desaparición del material inicial. Se podrían observar

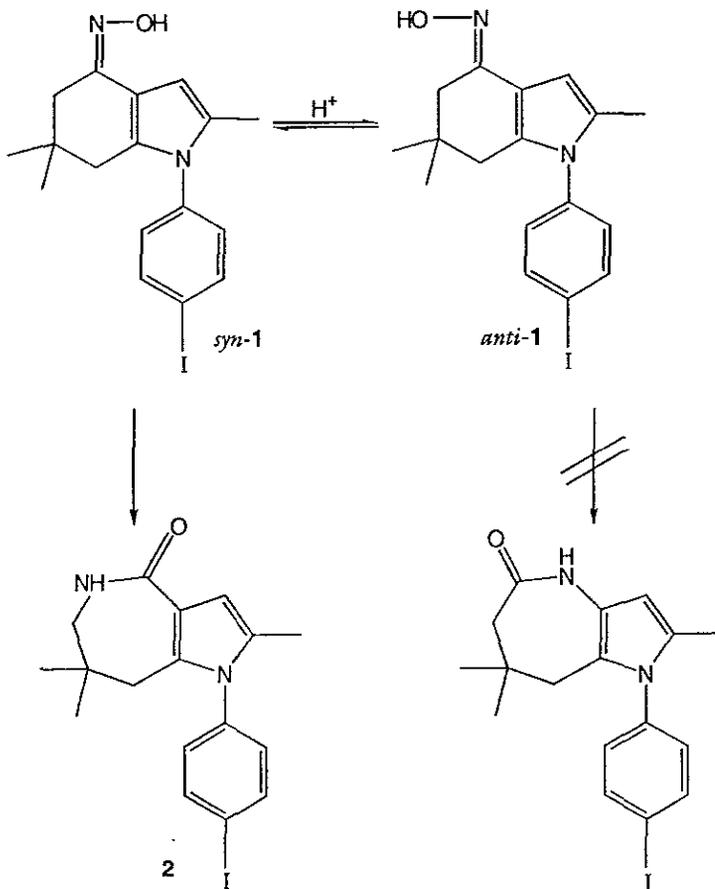
estas concentraciones a intervalos de tiempo específicos tomando muestras de la mezcla y obteniendo los espectros de Resonancia Magnética nuclear de Hidrógeno (RMN¹H).⁵

Así mismo existe un gran número de métodos para determinar los mecanismos de reacción, entre los cuales están la Espectroscopía Infrarroja y Ultravioleta, RMN¹H y Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE).⁷

2. OBJETIVOS

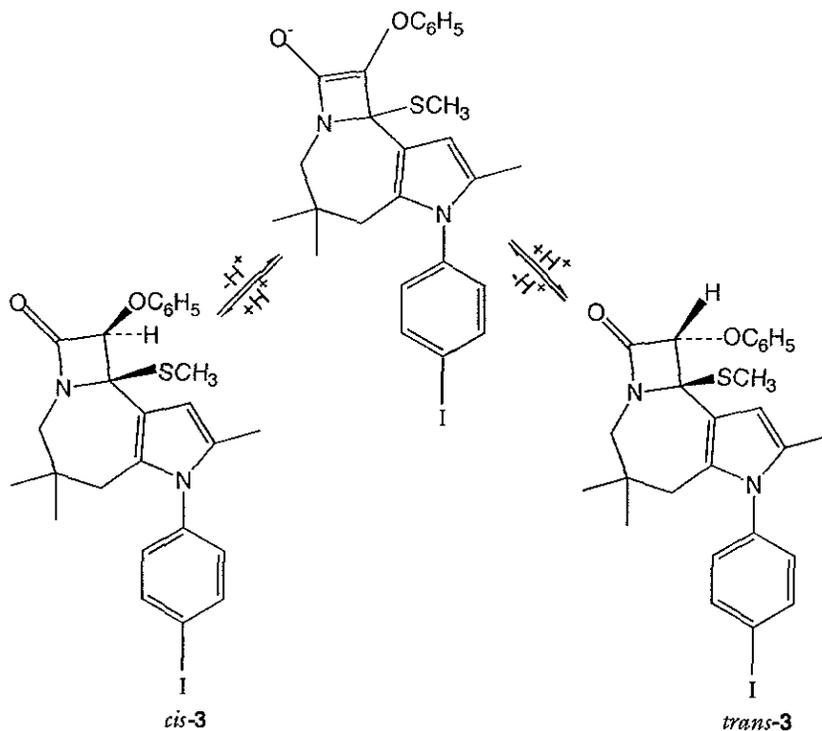
Los objetivos de este trabajo son:

a) Realizar un estudio cinético de la transposición de Beckmann de la mezcla de oximas *syn/anti* de la N-(4-yodofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (1), a la 6H-1-(4-yodofenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrol[3,2-c]azepin-4-ona(2), Esquema 1.



Esquema 1. Transposición de Beckmann

b) Realizar la reacción de isomerización de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3*H*-azeto [1,2-*a*]pirrolo[3,2-*c*]-azepin-8-ona (**3**) Esquema 2.



Esquema 2. Reacción de isomerización

3. ANTECEDENTES

3.1 Oximas

3.1.1. Síntesis.

La síntesis de oximas a partir de cetonas y de aldehídos frecuentemente es llevada a cabo con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base. Se sabe que los aldehídos y cetonas asimétricas producen dos isómeros, *syn/anti* que algunas veces pueden ser separados y otras veces interconvertidos.⁸ En la figura 1, se muestran los isómeros *syn/anti*.

$R \neq R'$; prioridad $R > R'$

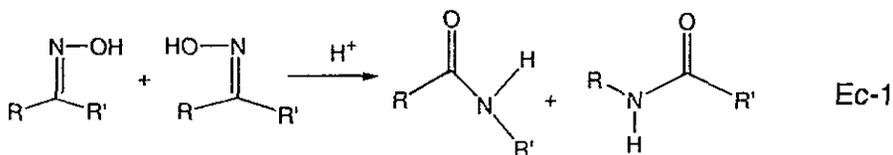


Fig.1. Isómeros *syn/anti*.

Actualmente se utilizan métodos físicos tales como momento dipolo, espectroscopía infrarroja y ultravioleta, y resonancia magnética nuclear para establecer la configuración de oximas, que depende de sus efectos electrónicos y estéricos.⁸

3.1.2 Transposición de Beckmann

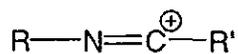
La reacción en la que las oximas se convierten en amidas por efecto de un medio ácido se conoce como Transposición de Beckmann, Ecuación-1 (Ec-1).^{8,9}



Se sabe que esta transposición ocurre estereoespecíficamente, con una migración del grupo que se encuentra en la posición *anti* del grupo hidróxilo hacia el hidrógeno, denominándose como migración *anti*.^{10,11} Los catalizadores que se utilizan en la transposición de Beckmann son ácidos, algunos ejemplos son; PCl_5 , HCl , H_2SO_4 en disolventes polares tales como agua o ácido acético y son particularmente capaces de la isomerización de las oximas.^{8,9}

El catalizador es usualmente un ácido que a la vez se utiliza como disolvente y su función es convertir al grupo OH en un buen grupo saliente.⁸ La posición del equilibrio y la proporción intrínseca de migración de cada grupo en la transposición de Beckmann son dependientes de la temperatura.^{8,9}

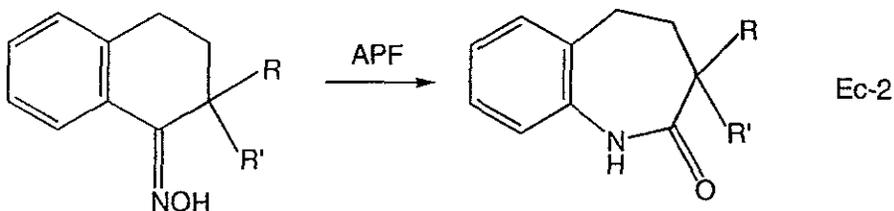
Jones, Hammett y Waters^{8,9} han propuesto un proceso sincrónico; donde un ion iminocarbonio actúa como intermediario.



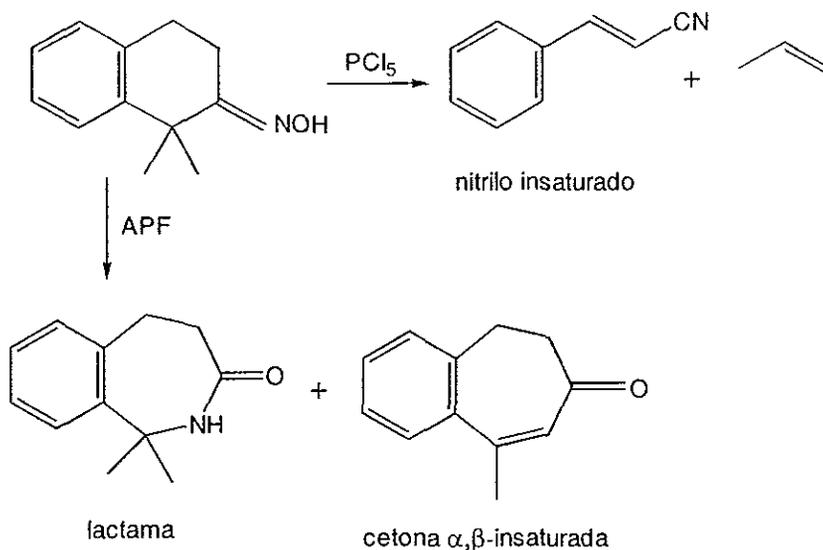
Ion iminocarbonio

La isomerización durante la transposición de Beckmann depende de las condiciones de la reacción así como de la estructura de la oxima,⁹ el equilibrio de los isómeros es más rápido que la transposición y la composición del producto queda determinada por la proporción relativa de la migración de los dos grupos y es independiente de la estereoquímica del isómero inicial.⁸

Las oximas de las tetralonas 2,2 disustituidas en APF (ácido polifosfórico) producen cantidades cuantitativas de lactamas en la transposición de Beckmann⁸ (Ec-2).



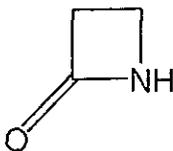
Conley y Lange⁸ encontraron que la transposición de la oxima de la 1,1-dimetil-2-tetralona, usando PCl_5 como catalizador, da como resultado un nitrilo insaturado producto de la fragmentación de la oxima. Sin embargo la transposición de esta oxima en ácido polifosfórico, produce mediante la transposición de Beckmann una lactama normal y una cetona α, β -insaturada (Esquema 3).



Esquema 3. Transposición de Beckmann en la oxima Tetralona

3.2 β -Lactamas

3.2.1 Estructura.



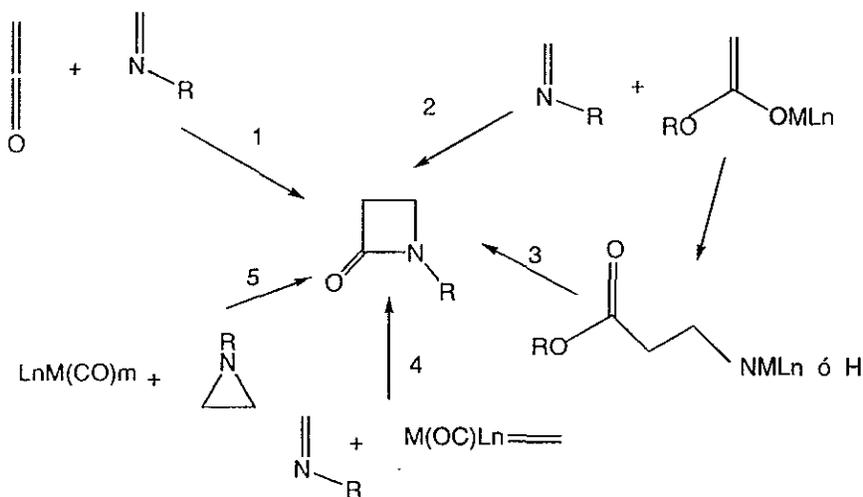
2-azetidinona

Las β -lactamas son heterociclos de 4 miembros derivados del ácido 3-aminopropiónico. 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.¹²

3.2.2 Síntesis

La cicloadición de una cetena con una imina fue el primer método por el cual se sintetizó la 2-azetidinona y se conoce como la ciclización de Staudinger; sin embargo en la mayoría de los casos, los productos que se obtienen por esta reacción son mezclas de todos los posibles estereoisómeros.¹² Los reactivos más usados para llevar a cabo la reacción de Staudinger son los cloruros de ácido, ácido acético¹³ y ftaloimido acético los cuales al tratarlos con una base suave, generalmente trietilamina, *in situ* se convierten en las correspondientes cetenas.^{12,18}

Debido a esto, varios grupos de investigadores se han dado a la tarea de desarrollar síntesis altamente estereoselectivas de 2-azetidionas, basadas en la cicloadición cetena-imina (1) modificada. Otras rutas para formar β -lactamas son las realizadas con metales: la condensación de enolatos de esteres con iminas lleva directamente a la formación de β -lactamas (2) o hacia los β -amino esteres correspondientes los cuales se pueden ciclar en medio ácido (3), la cicloadición de cetenas con iminas usando intermediarios metalocarbenos (4) y la ciclación de aziridinas utilizando catalizadores de metales de transición (5),¹² todos estos métodos de preparación se muestran en el Esquema 4.

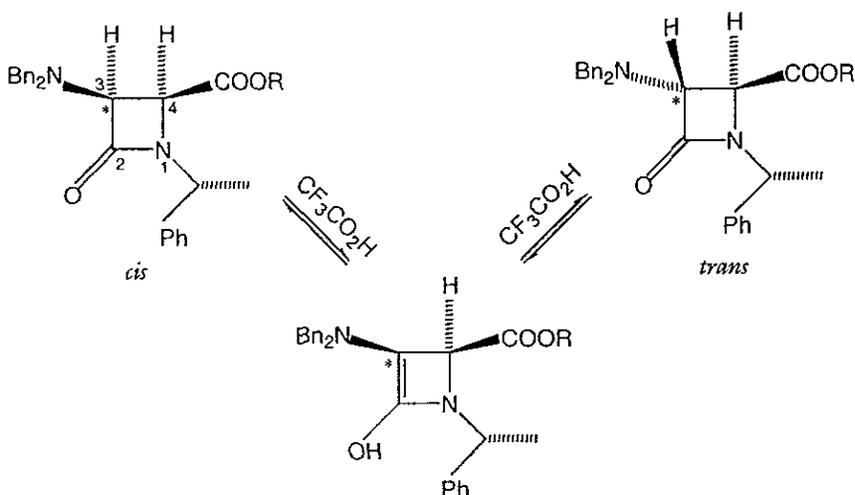


Esquema 4. Síntesis de azetidionas.

3.2.3 Isomerización

El término epimerización describe un caso especial de racemización de un solo centro estereogénico en un diastereómero, en el cual se mantiene la configuración de los otros centros.¹⁴

Cuando un compuesto carbonílico presenta un centro asimétrico en la posición α al grupo carbonilo, el tratamiento con ácido o base de éste, puede resultar en la epimerización del centro quiral. De esta forma el epímero menos estable puede ser convertido en el más estable mediante el proceso que se llama "equilibración". Un ejemplo de este proceso se muestra en el Esquema 5.

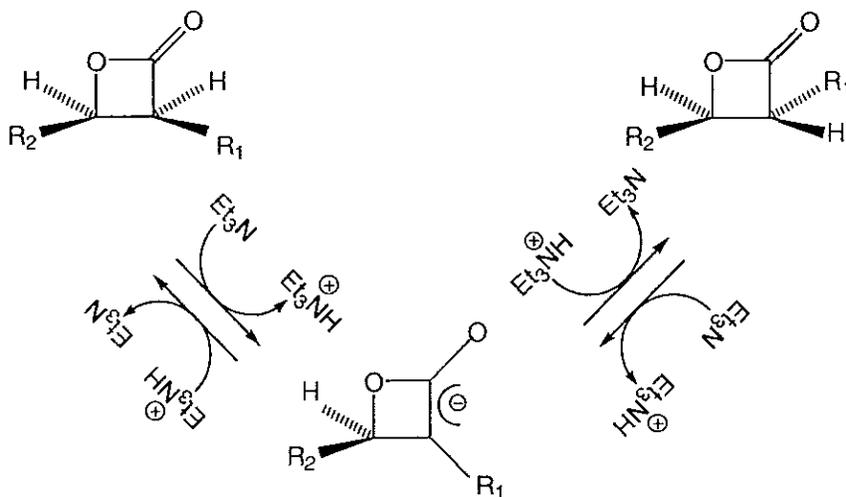


Esquema 5. Equilibración

En este caso la protonación con ácido trifluoroacético tanto del grupo dibenzilamino como del grupo carbonilo produce un incremento en la acidez del protón α -carbonílico, que como consecuencia da origen a

la forma enólica de la azetidinona, la cual tautomeriza hacia el producto termodinámicamente más estable, es decir, la lactama *trans*.¹⁵

Otro ejemplo que podemos mencionar de inversión en la configuración es la isomerización de β -lactonas *cis* a *trans* realizada con trietilamina a reflujo a través de un intermediario enólico de la β -lactona como se ilustra en el esquema 6. Esto muestra que el isómero *trans* es el isómero termodinámicamente más estable (Esquema 6).¹⁶



Esquema 6. Isomerización de β -Lactonas

3.3 Termodinámica de reacción.

Todas las reacciones orgánicas pueden estar asociadas con sus cambios en Entalpía ΔH , Entropía ΔS y energía libre ΔG . Los principios de termodinámica nos aseguran que ΔH , ΔS y ΔG son independientes del camino de la reacción. Ellos están interrelacionados por la ecuación fundamental:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

donde los valores de ΔG están relacionados a la constante de equilibrio para la reacción:

$$\Delta G = -RT \ln K$$

La información acerca de ΔH , ΔS y ΔG nos indican la viabilidad en alguna reacción específica. La entalpía y la energía libre de muchas reacciones orgánicas puede ser estimada por datos termodinámicos tabulados o de energía de enlace. Hay extensas recopilaciones de ΔH_f° y ΔG_f° de muchos compuestos donde f se refiere a la entalpía y energía libre de formación de los compuestos y el superíndice $^\circ$ es usado para designar a la sustancia en su estado estándar a 25°C y 1 atmósfera. Estas recopilaciones pueden ser usadas para calcular la entalpía o energía libre de una reacción, si tenemos los datos disponibles de cada reactivo y producto, por lo tanto la entalpía y la energía libre de la reacción se calcula como sigue:

$$\Delta H^\circ = \sum \Delta H_{f \text{ productos}}^\circ - \sum \Delta H_{f \text{ reactivos}}^\circ$$

$$\Delta G^\circ = \sum \Delta G_{f \text{ productos}}^\circ - \sum \Delta G_{f \text{ reactivos}}^\circ$$

Si los datos de los compuestos de interés no han sido

tabulados, es posible estimar sus ΔH_f° o ΔG_f° a partir de datos tabulados de sus unidades estructurales.

La estimación de los cambios de energía libre asociados con una reacción permiten el cálculo de la posición del equilibrio de la reacción e indica la viabilidad de un proceso químico dado. Por ejemplo un ΔG° negativo indica que la reacción es termodinámicamente favorable, mientras que un ΔG° positivo impone un límite sobre como ocurre la reacción.¹⁴

3.4 Cinética de reacción.

El campo de la química que se ocupa de la rapidez de las reacciones, específicamente la que depende de las concentraciones, se denomina **cinética**.⁶ Básicamente, un experimento puede hacerse mezclando los reactivos en concentraciones conocidas a temperatura constante y entonces determinar la disminución de estas concentraciones a cierto tiempo. Estas mediciones dan la velocidad de la reacción.⁵

3.3.1. Reacción y equilibrio.

Todas las reacciones tienen un principio de equilibrio:



Las concentraciones en el equilibrio a un tiempo, son expresadas mediante la siguiente ecuación, donde **K** es la constante de equilibrio:

$$K = \frac{(C)(D)}{(A)(B)} \quad \text{Ec-4}$$

donde,

K > 1 los productos son favorecidos en el equilibrio

K < 1 los reactantes son favorecidos en el equilibrio

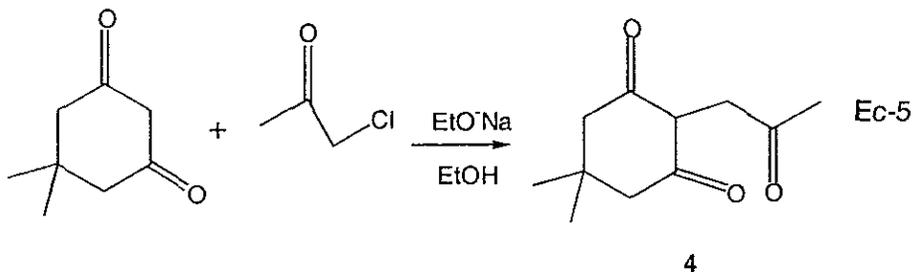
Valores grandes de **K** implican una reacción completa a productos. Por otra parte, la energía de una reacción química es igual a la diferencia en energía entre la suma de reactantes y la suma de productos. En la mayoría de los casos, es la diferencia en energía entre los enlaces rotos y los enlaces formados. La energía en su mayor parte puede usarse en el rompimiento de enlaces (en **A** y **B**), pero es liberada nuevamente en grandes o pequeñas cantidades, cuando un nuevo enlace es formado (en **C** y **D**). Si la diferencia neta es negativa, la reacción se dice que es **exotérmica**; es decir, los productos son más estables que los reactantes. Por lo que, en una reacción **endotérmica**, los productos son menos estables que los reactantes y pueden únicamente llevarse a cabo por la energía suministrada a la reacción (por ejemplo, aplicando calor).⁵

4. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

4.1 Síntesis.

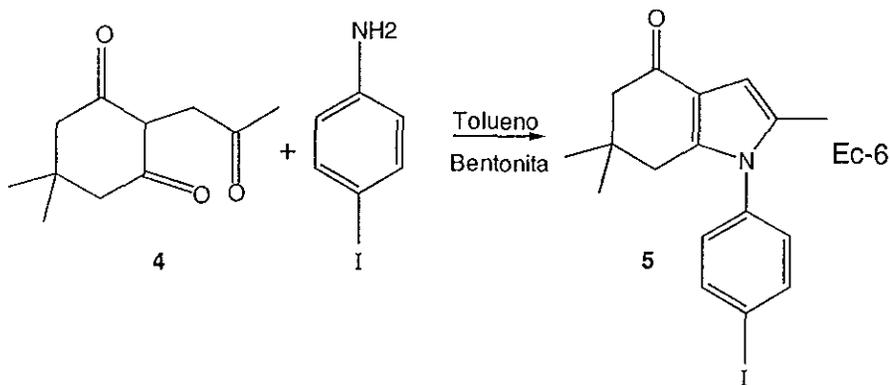
La síntesis de las oximas *syn/anti* de la N-(4-yodofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (**1**), así como de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metisulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-ona (**3**) se realizó utilizando el método de Martínez y Colaboradores.^{4,12}

El primer paso es la alquilación de la 5,5-dimetilciclohexanodiona (dimedona) con cloroacetona, utilizando etóxido de sodio como base y etanol como disolvente para producir el compuesto 1,4 tricarbonílico **4** correspondiente al Experimento-1 (Exp-1), con un rendimiento del 62% (Ec-5).

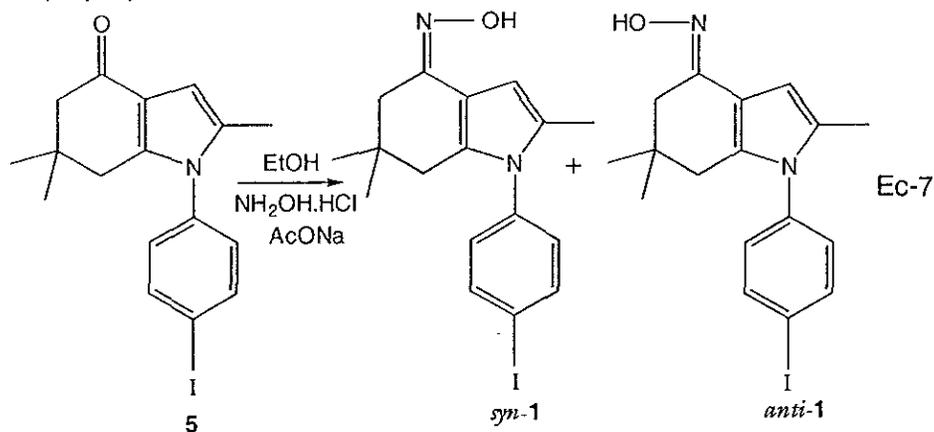


El Espectro de Infrarrojo del compuesto **4** muestra: una banda intensa y fina a 1707 cm⁻¹ asignada a la absorción de la vibración del enlace C=O de la cetona y a 1616 cm⁻¹ la banda correspondiente a la vibración de la β-dicetona enólica.

El compuesto tricarbonílico **4** se condensó con *p*-yodoanilina en una reacción de tipo Paal-Knorr, utilizando tolueno como disolvente y bentonita como catalizador e irradiando con una lámpara de infrarrojo para obtener la tetrahidroindolona **5** (Exp-2) con un rendimiento del 57% (Ec-6). Este compuesto muestra en la espectroscopía de infrarrojo una banda característica para el sistema del C=O de la enaminona en 1648 cm^{-1} .

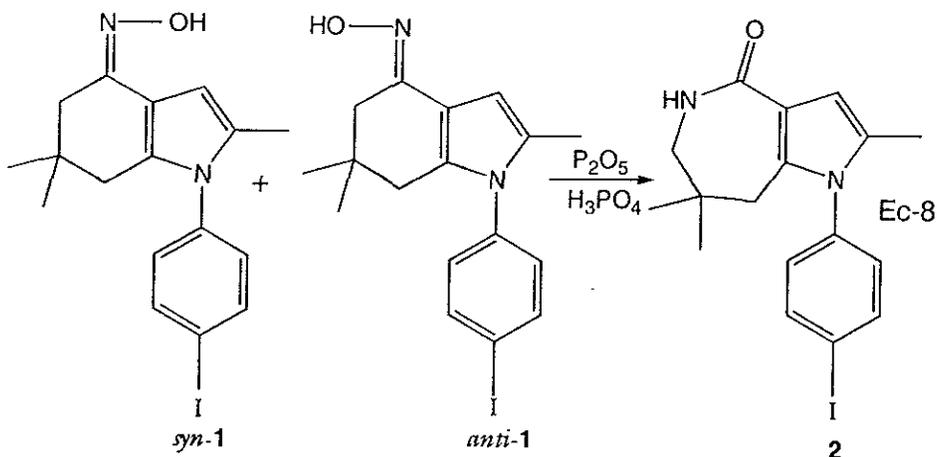


El tratamiento de la tetrahidroindolona **5** con clorhidrato de hidroxilamina y el acetato de sodio produce la mezcla de las respectivas oximas *syn/anti* **1** con un rendimiento del 77% (Ec-7) (Exp-3).



El espectro infrarrojo de la mezcla de oximas *syn/anti* **1** muestra la banda característica para oximas como una absorción de la vibración del enlace O-H de la oxima en 3588 cm^{-1} .

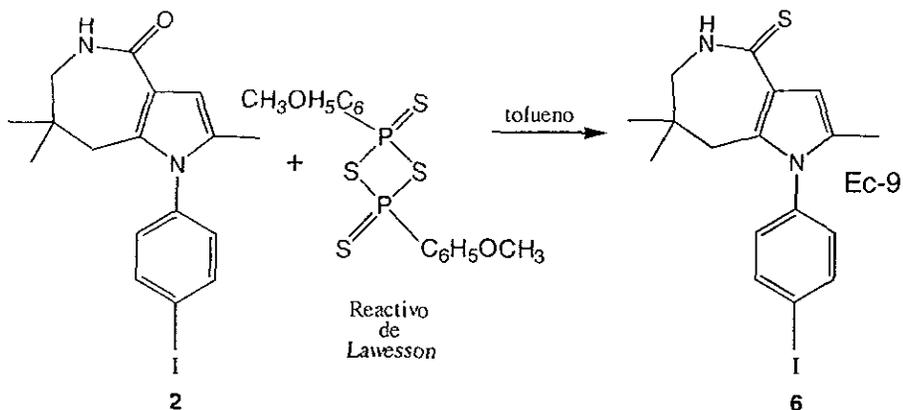
Una expansión del anillo se llevó a cabo mediante una Transposición de Beckmann de la mezcla de oximas *syn/anti* **1** en ácido polifosfórico a una temperatura entre 90 a 100°C , obteniendo la azeponona **2** con un rendimiento del 49% (Ec-8) (Exp-4).



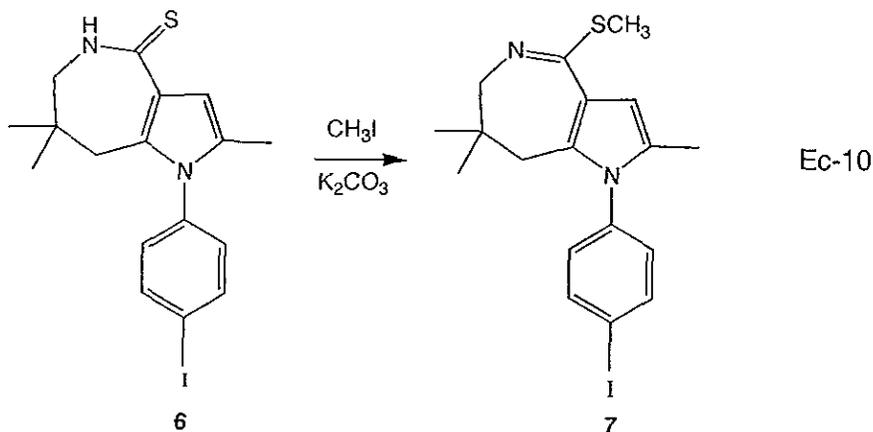
Las bandas características en el espectro de infrarrojo del compuesto **2** están en 2962 y 2927 cm^{-1} para la absorción debida a la vibración del enlace N-H y en 1630 cm^{-1} para la vibración del enlace C-O del grupo carbonílico de la lactama.

La pirrolotioazepinona **6** se obtuvo tratando la pirroloazepinona **2** con el Reactivo de Lawesson utilizando como disolvente tolueno a reflujo obteniéndose un rendimiento del 53% (Ec-9) (Exp-5).

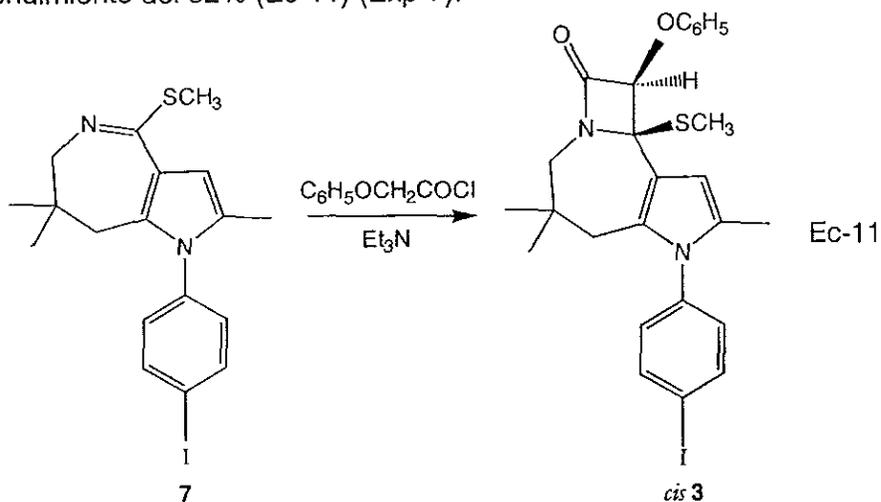
Las bandas características en el espectro de infrarrojo de la tio lactama **6** están en: 1192 cm^{-1} correspondiente a la vibración C=S y 1317 cm^{-1} para la vibración del enlace N-H.



La alquilación de la tioazepinona **6** con yoduro de metilo, utilizando diclorometano como disolvente produce el tioimino éter **7** con un rendimiento del 66% (Ec-10) (Exp-6).



Por último, la reacción de Staudinger de la metiltioazepinona **7** se llevó a cabo con el cloruro de fenoxiacetilo y trietilamina, utilizando como disolvente benceno, obteniendo la *cis*-**3** β-lactama con un rendimiento del 32% (Ec-11) (Exp-7).



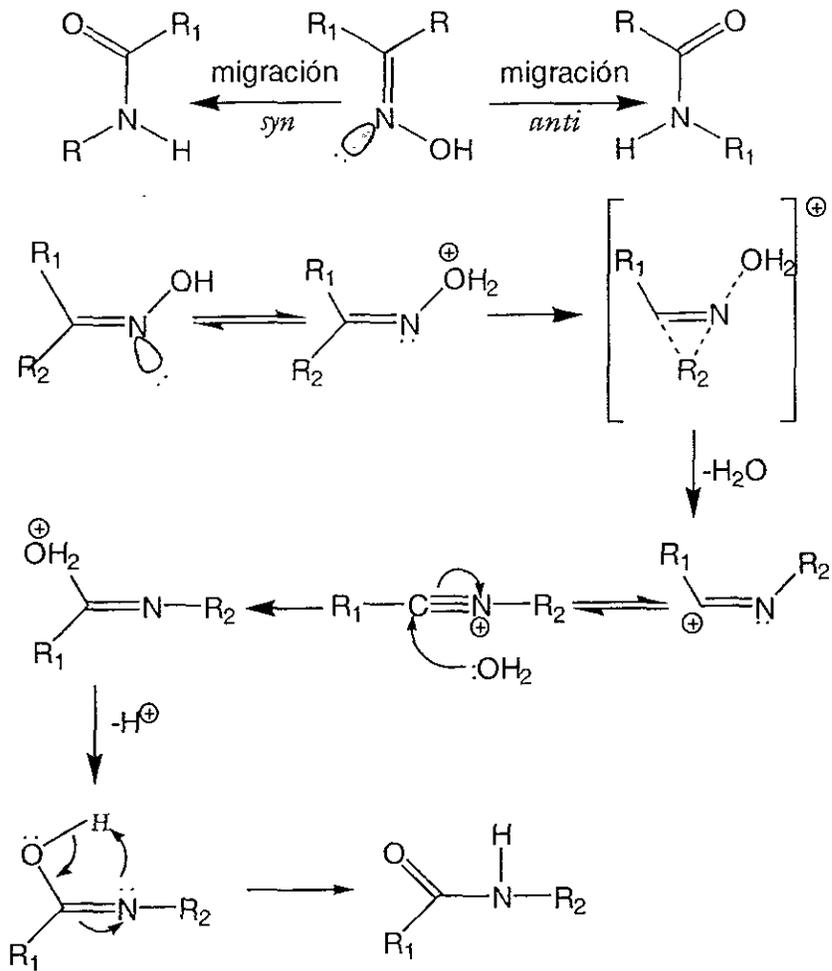
El espectro de infrarrojo de la β-lactama tricíclica **3** se caracteriza por una banda fina e intensa de la vibración del grupo carbonilo de la lactama en 1755 cm^{-1} .

4.2 Estudio Cinético de la Transposición de Beckmann de la mezcla de oximas *syn/anti* 1(Exp-8).

La Transposición de Beckmann en las oximas *syn/anti* 1, produce exclusivamente la azepinona 2. Esta reacción se llevó a cabo por medio del calentamiento de las oximas 1 en APF a una temperatura entre 80 y 110°C, aproximadamente en un tiempo de una hora para la conversión completa (Esquema 1) obteniendo un rendimiento del 49%.

Nuestro estudio de la cinética de reacción para obtener la azepinona 2 se llevó a cabo calculando la concentración de las oximas a diferentes tiempos y a dos temperaturas de reacción 80°C y 110°C monitoreando la reacción por medio de un análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de la mezcla.⁵

El mecanismo de esta reacción involucra la eliminación del grupo hidroxilo de la oxima como un buen grupo saliente, formándose un ion iminocarbonio que sufre el ataque nucleofílico del agua para generar finalmente la amida (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo en la Transposición de Beckmann

Como se observa en la tabla 1 la distribución del equilibrio de las oximas *syn/anti* es constante antes y durante la reacción tanto a 80°C como a 110°C lo que indica que el equilibrio de la mezcla de oximas *syn/anti* coexiste todo el tiempo. La distribución de oximas (*syn/anti*) es de cálculo aproximado (ca.) 80:20 a 80°C y de 70:30 a 110°C y a pesar de que una de ellas se va consumiendo para dar la azepinona **2**, esta distribución se mantiene constante todo el tiempo (ver figura 2).

TABLA 1 Distribución de las oximas *syn/anti* **1** durante la reacción de transposición en APF a distintos tiempos de reacción.

Tiempo (min.)	Distribución 80°C		Distribución 110°C	
	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>
0	65	35	65	35
5	76	24	71	29
10	78	22	72	28
15			68	32
20	80	20	65	35
30			68	32
40			70	30
50	77	23		
80	79	21		
110	80	20		
120	79	21		
150	82	18		

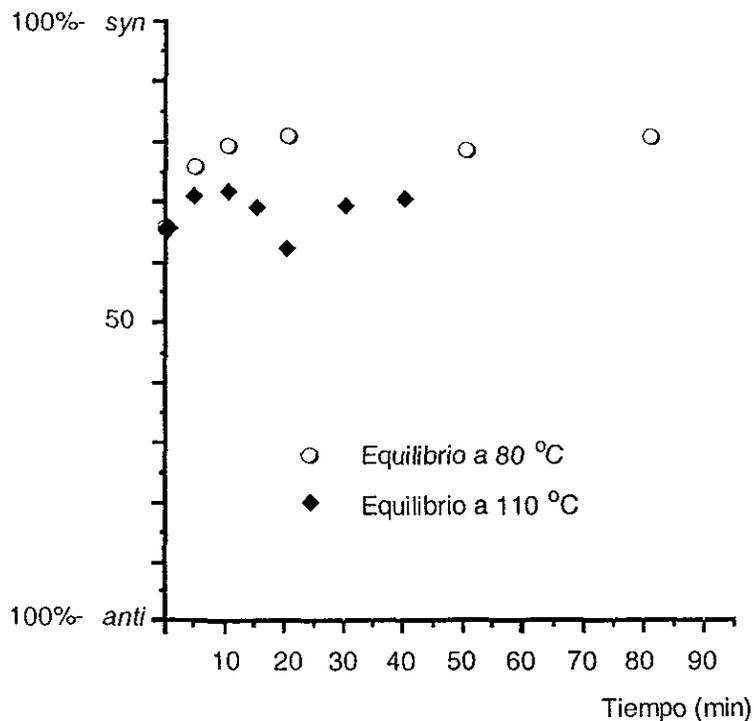


Fig. 2. Equilibración de las oximas *syn/anti* I

El hecho que solo se observa el producto de migración del grupo alquilo y nada del producto de migración del grupo pirrólico, indica que probablemente la oxima *syn* (precursora de la azepinona 2) se consume durante la transposición, mientras que la oxima *anti* se equilibra en medio ácido para dar mezclas (*syn/anti*) de las oximas antes de que pueda reaccionar a la azepinona no observada.¹⁷

En esta cinética también se encontró que la transposición es altamente dependiente de la temperatura y que a una temperatura de 80°C casi no hay reacción, y apenas se observa un 16% de conversión después de 110 min, mientras que a una temperatura de 110°C, la reacción se efectúa más rápido y se completa en solamente 50 minutos (ver tabla 2 y figura 3).

TABLA 2 Transposición de las oximas *syn/anti* 1 a azepinona 2 en diferentes tiempos de reacción

TIEMPO (min.)	% DE CONVERSION	
	80°C	110°C
0	*	*
5	*	15
10	3	30
15	**	41
20	3	52
30	**	75
40	**	88
50	3	100
80	5	**
110	16	**

* No se detecta conversión. **no se determino el % de conversión

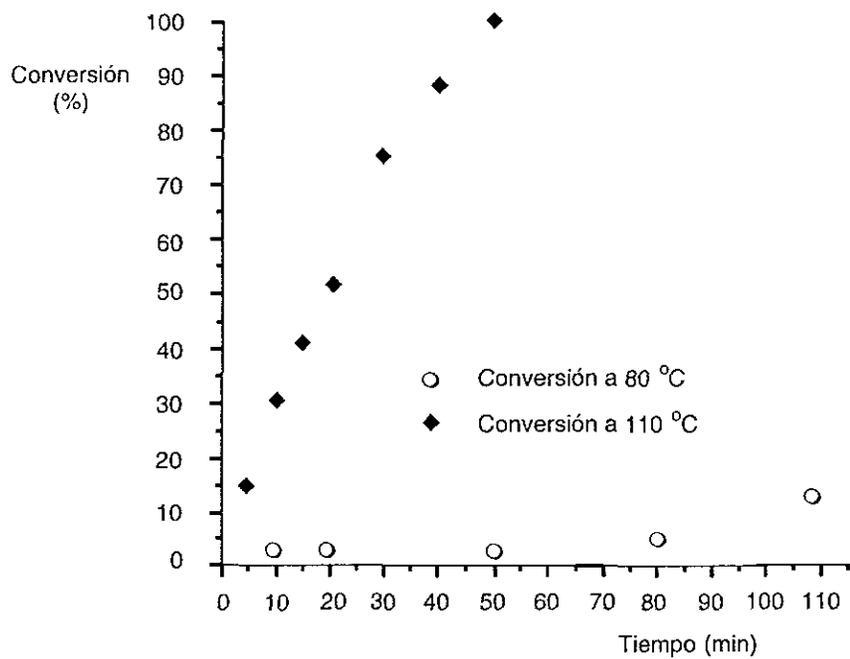
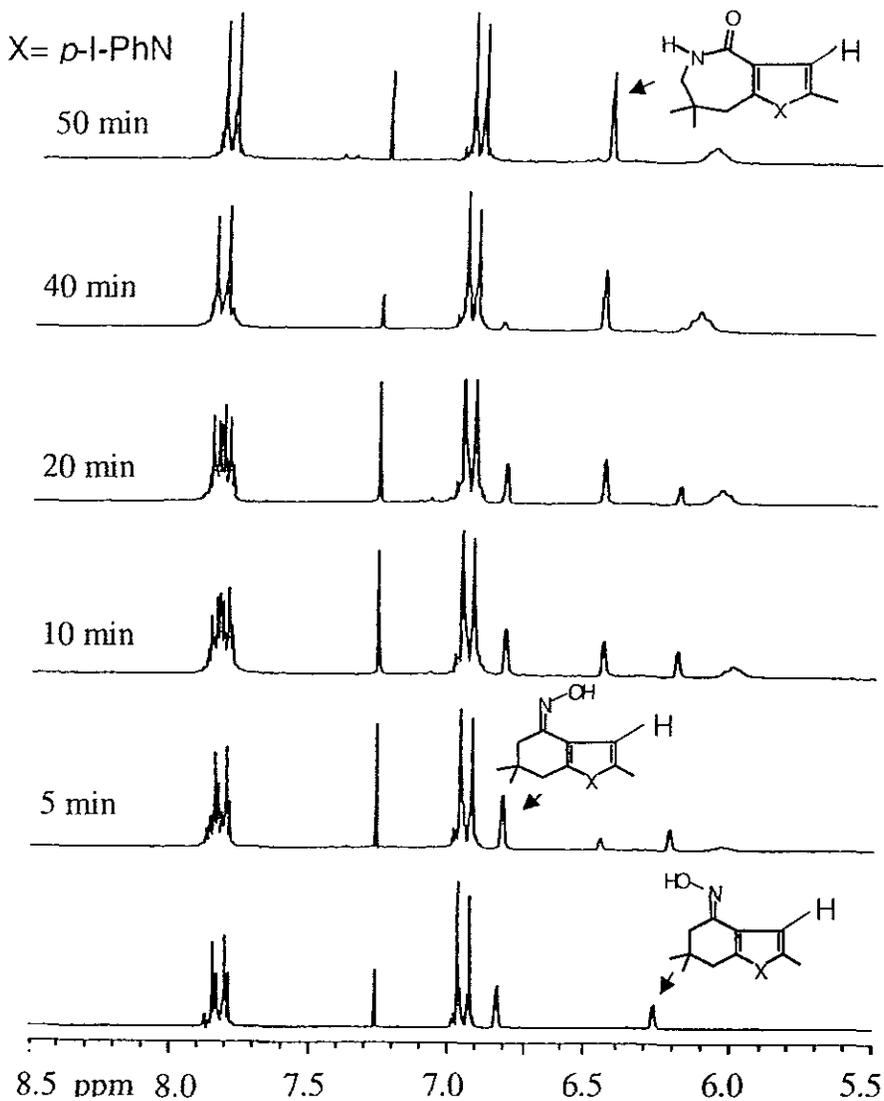
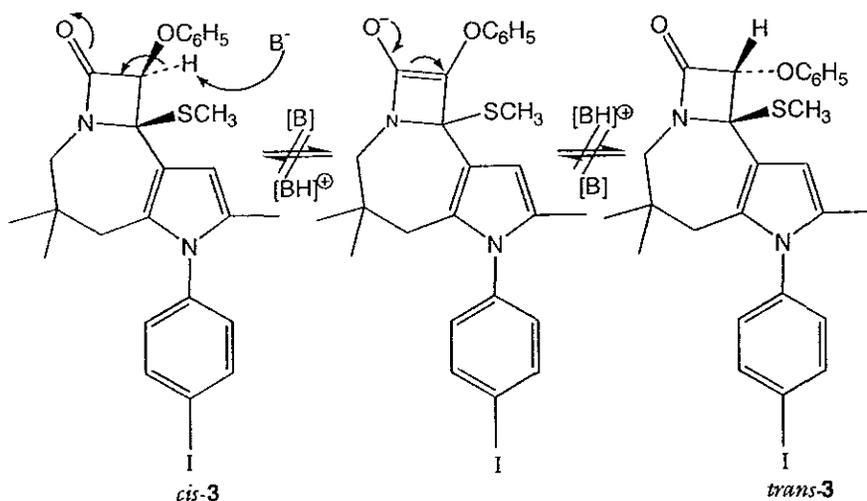


Fig.3. Conversión a azepinona 2



Espectros comparativos de Resonancia Magnética Protónica de la cinética de la reacción de Beckmann de las oximas *syn/anti* **1** a la azepinona **2** a 110°C

4.3 Reacción de Isomerización de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-ona (**3**).



Mecanismo de Isomerización.

Con el propósito de establecer la naturaleza cinética o termodinámica de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-ona (**3**), se realizaron varios intentos de isomerización para obtener el enolato correspondiente que pudiera llevar a la obtención del isómero *trans* **3**, después de la protonación correspondiente.

Desafortunadamente en ninguno de estos experimentos se logró la isomerización deseada. Las bases y condiciones de reacción se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. Condiciones de reacción.				
Parámetro	LDA/THF	Et ₃ N	NaH/Et ₃ N	n-butilitio
Temperatura	-78°C	85-95°C	25°C	-78°C
Tiempo(hr)	24	24 y 72	24	1

Los resultados obtenidos en los espectros de RMN¹H nos mostraron que no hubo conversión. El comportamiento del anillo β-lactámico con las diferentes bases en las condiciones de reacción respectivas se verificó en los espectros de RMN¹H de las mezclas de cada experimento. En ningún caso se observó la formación de enolatos para realizarse la conversión del estereoisómero *cis* del anillo β-lactámico al isómero *trans*. Así mismo ninguna de las bases utilizadas logró extraer el protón del anillo β-lactámico, ya que cuando la reacción se terminó con agua deuterada no se observó ningún intercambio de hidrógeno, esto puede atribuirse al impedimento estérico que se presenta en la región del anillo de cuatro miembros.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipos empleados.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-temp II y se dan en °C sin correcciones. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT Magna-IR 750. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN¹H) se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200, el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y están referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. La purificación de los productos se realizó 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. Experimentos realizados

5.2.1 Exp-1. Obtención del compuesto tricarbonílico (4).

En un matraz bola de 500 ml se disolvieron 4.0 g (0.17 mol) de Na, en 250 ml de etanol. A continuación se agregaron 25.0g (0.178 mol) de dimedona y subsecuentemente 15.6 ml de cloroacetona (0.18 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo por 60 min. Después de este tiempo se le permitió enfriar a temperatura ambiente (20 °C), se filtró y concentró a sequedad. El residuo se disolvió con 250 ml de NaOH al 10% y se extrajo con diclorometano (2x100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron. El producto crudo se recrystalizó de diclorometano-hexano obteniéndose un sólido blanco 21.6 g (62%), *pf* 129-136°C (bibliografía¹ 135-137°C).

5.2.2 Exp-2. Obtención de la N-(4-yodoFenil)-2,6,6 trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (5).

En un matraz bola de 50 ml se agregaron 0.5 g (2.50 mmol) del compuesto tricarbonílico 4, disueltos en 5 ml de tolueno. Posteriormente se agregaron 0.54 g (2.50 mmol) de p-yodoanilina con una pequeña cantidad de bentonita y se calentó a temperatura de reflujo utilizando una lámpara de luz infrarroja por aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró a sequedad y el residuo se recrystalizó de diclorometano-hexano obteniendo 0.49 g (57%) de un sólido amarillo obscuro, con punto de fusión de 171-179°C (bibliografía¹² 175-177°C).

5.2.3 Exp-3. Obtención de las oximas de la N-(4-yodofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (1).

En un matraz bola de 500 ml, adaptado con un aparato de agitación magnética, se colocaron 10.0 g (26.0 mmol) del compuesto **5** disuelto en etanol. Posteriormente se adicionaron 8.4 g (26.0 mmol) del clorhidrato de hidroxilamina y 15.6 g (26.0 mmol) de acetato de sodio, ambos disueltos en la mínima cantidad de agua, se calentó por dos horas a temperatura de reflujo. Después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se recristalizó de diclorometano-hexano obteniendo 8.0 g (77%) de **1** como un sólido amarillo claro con un punto de fusión de 212-215°C (bibliografía¹² 210-212°C).

5.2.4 Exp-4. Obtención de la 6H-1-(4-yodofenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidro pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (2).

Se preparó ácido polifosfórico (APF) en un matraz bola de 50 ml agregando 9.0 g de P₂O₅ y 5 ml de H₃PO₄, con agitación magnética. Después de la disolución completa del P₂O₅, se calentó la mezcla de reacción entre 90 a 110°C y se agregó lentamente 0.65 g (1.65 mmol) de la mezcla **1** *syn/anti* de las oximas. Después de una hora de calentamiento, a 110°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (ca. 20°C) y se le agregó una mezcla de hielo con agua (30 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con diclorometano (3X10 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se recristalizó de dicloro metano-hexano obteniendo 0.48 g (48.4%) de

un sólido amarillo (**2**) con un punto de fusión de 251-260°C (bibliografía¹² 264-265°C).

5.2.5 Exp-5. Obtención de la 6H-1-(4-yodofenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrol[3,2-c]azepin-4-tiona (6**).**

En un matraz bola de 50 ml se agregaron 0.3 g (0.76 mmol) de la yodoazepin-4-ona **2** y se disolvieron en 11 ml de tolueno. Posteriormente se agregaron 0.18 g (0.44 mmol) de reactivo de Lawesson, la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se dejó enfriar y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-diclorometano (60:40) obteniendo 0.20 g (53%) de **6** como un sólido ligeramente amarillo, con un punto de fusión de 271-279°C (bibliografía¹² 275-277°C).

5.2.6 Exp-6. Obtención de la 1-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-4-metilsulfanil-6,7-dihidropirrol[3,2,-c]azepina (7**).**

En un matraz de 50 ml se agregaron 0.20 g (0.48 mmoles) de la tioazepinona **6** que se disolvieron en 2.6 ml de diclorometano, posteriormente se agregaron 0.016 g (0.96 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Después se agregó una solución saturada de bicarbonato de potasio (3 ml), se extrajo con dicloro metano (3X10 ml) y se concentró a sequedad. Se recrystalizó de diclorometano-hexano obteniendo 0.137 g (67%) de **7**, con un punto de fusión de 221-225°C (bibliografía,¹² 214-216°C).

5.2.7 Exp-7. Obtención de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2,-c]azepin-8-ona (**3**).

A un matraz bola de dos bocas, adaptado con un refrigerante, un embudo de adición y en atmósfera de nitrógeno, se agregaron 0.96 g (1.72 mmol) de la tiometilazepinona **7**, la cual se disolvió en 18 ml de benceno anhidro. Lentamente se agregaron 0.75 ml (1.19 mmol) de cloruro de fenoxiacetilo, enseguida se adicionaron 0.75 ml (1.48 mmol) de trietilamina también lentamente. Posteriormente se colocó la mezcla a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como mezcla de eluyentes hexano-acetato de etilo (95:5), obteniendo 0.31 g (32%) de la β -lactama *cis* **3**, como un sólido blanco muy ligeramente amarillo con un punto de fusión de 172-178°C (bibliografía¹² 194-195°C).

5.2.8 Exp-8. Cinética de la Transposición de Beckmann de la mezcla de oximas *syn/anti* **1**.

En un matraz bola de 50 ml se preparó APF *in situ*, como en el Exp-4, se agregaron lentamente 0.5 g (1.26 mmol) de una mezcla *syn/anti* **1** de la oxima. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C, con agitación constante, posteriormente se tomó la primera alícuota a los 5 min, la siguiente a los 10 min, y así sucesivamente hasta completar la reacción (tabla 1). A cada alícuota se le siguió el procedimiento del Exp-4 hasta obtener el sólido que se envió a RMN¹H.

Un experimento similar se llevó a cabo a la temperatura de 110°C.

5.2.9 Exp-9 Reacción de Isomerización de la *cis* 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-metilsulfanil-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-ona (3).

Se realizaron cuatro reacciones utilizando diferentes bases; LDA, trietilamina, hidruro de sodio y n-butilitio

a) Se montó un sistema con atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se preparó LDA *in situ*, agregando 8.0 mg (0.08 mmol) de diisopropilamina y 0.05 ml de una solución de butilitio 2 M en hexano (0.1 mmol), dejándose 20 min en hielo. Por otro lado se disolvieron 30 mg (0.53 mmol) de la *cis* 3 β-lactama en THF agregándose lentamente a la mezcla anterior, controlando la temperatura a -78°C. La reacción se dejó 1 hora agregando 5 ml de una solución de cloruro de amonio saturada, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano.

b) En un matraz de bola se pesaron 14 mg (0.025 mmol) de *cis* 3 β-lactama y se disolvieron en 1.4 ml de trietilamina, se dejó a reflujo por 24 hr tomando una alícuota y, el disolvente de esta mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se envió a RMN¹H. A 72 hr se

tomó otra alicuota procesándola de la misma forma y enviándola a RMN¹H.

c) En un matraz bola de 10 ml se pesaron 4.3 mg (0.026 mmol) de hidruro de sodio (NaH), se agregaron 15 mg (0.026 mmol) de la *cis* **3** β-lactama disuelta en Et₃N (trietilamina), se dejó en agitación por 24 horas, posteriormente se agregó lentamente agua deuterada (D₂O) Se extrajo con diclorometano frío (3X2 ml), se preparó una solución saturada de NaCl y se lavó la porción orgánica, por último se concentró a sequedad y se le realizó RMN¹H.

d) En un matraz bola se pesaron 15 mg (0.026 mmol) de la *cis* **3** β-lactama, que se disolvieron en la mínima cantidad de THF (1 ml) esto se colocó en atmósfera de nitrógeno con agitación constante, se agregaron lentamente 0.033 ml de n-butillitio 1.6 M en hexano (0.0528 mmol). La reacción se llevó a cabo en un baño de hielo seco/acetona hasta llegar a temperatura ambiente, posteriormente se dejó 1 hora más, se le agregó un exceso de D₂O, se extrajo con diclorometano frío (3X2 ml), se concentró a sequedad y el residuo se le analizó por RMN¹H.

6. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en la cinética de reacción de la transposición de las oximas *syn/anti* **1** a la azepinona **2** se estableció que existe un equilibrio entre las primeras, el cual se alcanza después de un tiempo mínimo (ca. 5 min. a 110°C y 20 min. a 80°C) y permanece constante durante toda la reacción a las dos diferentes temperaturas en que se llevó a cabo el experimento. Este equilibrio explica, al mismo tiempo, la formación del único producto de reacción de esta transposición, ya que al consumirse la oxima *syn*, la cual produce la única azepinona **2**, la oxima *anti* isomeriza a la *syn* antes de que reaccione para dar lugar a la azepinona producto de la migración del anillo pirrólico, la cual, no fue observada.

En el caso de las reacciones de isomerización realizadas para la *cis*-**3** β -lactama, con las cuatro diferentes bases (LDA, BuLi, NaH y Et₃N) se corroboró que no hay isomerización al producto *trans*, el cual se esperaría que fuera el termodinámicamente más estable. El hecho de que no haya intercambio de hidrógeno por deuterio en las condiciones de reacción con el NaH y tratamiento con D₂O sugiere que no hay formación del enolato correspondiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez, R., Sandoval, O.,J., Avila, G., *J. Heterocyclic. Chem.*, **1998**, *35*, **585**.
2. G.I. Georg, and V.T. Ravikumar *The Chemistry of Lactams*, VCH: New York, 1993.
3. a) Staudinger, H., *Justus Liebigs Ann. Chemm.*, **1907**, *356*, **51**.
b) Hegedus, L.,S., Montgomery, J., Narukawa, Snustad, D.,C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, **5784**.
4. Martínez, R., Avila, J.,G., López, L., G., Nava, S., V.,O.,*Heterocycles.*, **2000**, No. *3*, **53**
5. Hendrickson-Cram-Hammond, *Organic Chemistry*, tercera edición, McGraw-Hill, 1970.
6. Morrison R.T.,Boyd R.N., *Química Orgánica*, Fondo Educativo Interamericano, 1976.
7. March J., *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, McGraw-Hill Book Company, 1968.
8. Patai Saul, *The Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Interscience Publishers, 1970.
9. Paul de Mayo, *Molecular Rearrangements,Part 1*, Interscience Publishers, N.Y. London, 1963.
10. Donaruma, L.G., *Organic Reactions*, V-11, John Wiley & Sons, N.Y., London, 1960.
11. Minh, T., N., Greet, R., Luc, G., V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1997**, *821*.

12. Lopez, L.Gema, Síntesis de las 3-(4-yodofenil)-2,5,5-trimetil-9a-(metil-sulfanil)-9-fenoxi-4,5,6,8,9,9a -hexahidro-3H azeto(1,2-a)pirrolo(3,2-c)-azepin-8-onas, Tesis de Maestría, UNAM, **1998**.
13. Fernando, P.,C., Iñiqui, G., J., M.,G., Begoña L., Palomo, C., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(17), **1945**.
14. Carey F.A, Richard J.S., *Advanced Organic Chemistry, Part A, Structure and Mechanisms*, tercera edición, 1990.
15. Takeo K., Kazuhiro I., and Tamejiro H., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(36), **4837**.
16. Mulzer, J., Kerkmann, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102(10), **3620**.
17. Gajda, T.;zwierzak, A.*Synthesis*, **1981**, 1005. Koziara, A.;Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis*. **1979**, 527. Gajda, T.; Koziara, A.; Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1979**, 549.
- 18 Martel, A., Collette, J., Banville, J., Daris, J.,P., Lapointe, P., Belleau, B., Menard., M., *Can. J. Chem.* **1983**, 61, **613** .