



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

27  
2EJ

**SINTESIS DE LAS ~~GM~~-1-(o-, m- y p-R-FENIL)-2, 7, 7-TRIMETIL-  
5, 6, 7, 8-TETRAHIDROPIRROLO[3,2-c]AZEPIN-4-ONAS**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO  
PRESENTA GEMA LOPEZ LOPEZ**

**MEXICO, D. F.**

**1995**

**FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, BAJO LA DIRECCION DEL DR. ROBERTO MARTINEZ, Y M. EN. C JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA, CON APOYO DE LA DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS DEL PERSONAL ACADEMICO IN-300293.

Este trabajo fué presentado en el XXX Congreso de Química Pura y Aplicada en Cancún ,  
Q. Roo., y aceptado en el Journal of Heterocyclic Chemistry., (1995).

Jurado asignado según el tema:

Presidente: Dra. ROCIO POZAS HORCASITAS.

Vocal: Dr. ROBERTO MARTINEZ.

Secretario: Q. ERNESTINA CERVERA FLORES.

1er. Suplente: Q. PATRICIA ELIZALDE GALVAN.

2do. Suplente: M en C JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA.

Se desarrolló el tema en el:

Departamento de Síntesis, Instituto de Química, UNAM.

Asesor:

  
DR. ROBERTO MARTINEZ.

Supervisor Técnico:

  
M en C. JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA.

Sustentante:

GEMA LOPEZ LOPEZ.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Roberto Martínez por darme la oportunidad de realizar esta tesis, por su confianza y apoyo recibido en momentos difíciles.

Al M. en C Jose Gustavo Avila Zarraga por su valiosa asesoría, y sus consejos

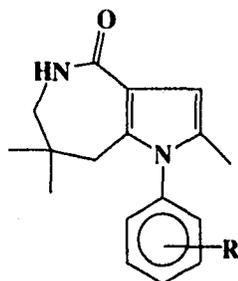
A mis padres Teresa López C. y Epifanio López S. por el cariño, confianza y apoyo recibidos durante toda mi carrera.

A mis Hermanos Elizabeth, Juanita, Miguel, y Jesús por su apoyo y amistad.

## INTRODUCCION

Las N-pirrol[3,2 c]azepinas son agentes tranquilizantes y a pesar de las propiedades<sup>1,2</sup> que presentan estos compuestos, solo se encuentra descrita su síntesis en dos patentes<sup>3,4</sup>.

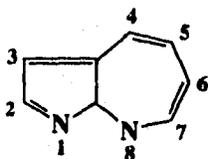
Como parte de un trabajo dirigido hacia la obtención y determinación de las propiedades físicas y espectroscópicas de compuestos heterocíclicos que eventualmente presentan propiedades farmacológicas el presente trabajo informa de los resultados cuando se trato de preparar las N-fenil-pirrol[3,2 c]azepin-4-onas sustituidas **12** utilizando la dimedona como materia prima.



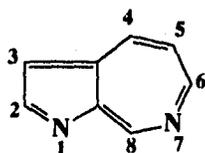
R= -H  
p-CH<sub>3</sub>  
p-OCH<sub>3</sub>  
p-Br  
m-Cl  
o-Cl

## ANTECEDENTES

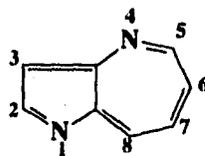
Las pirroloazepinas son compuestos constituídos de dos anillos: uno que corresponde a un anillo de pirrolo y el otro de una azepina.<sup>5,6</sup> La posición del átomo de nitrógeno en esta última genera las siguientes estructuras: pirrolo[2,3-b]azepina **1**, pirrolo[2,3-c]azepina **2**, pirrolo[3,2-b]azepina **3**, pirrolo[3,2-c]azepina **4** y pirrolo[3,4-d]azepina **5**.



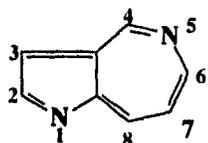
**1**



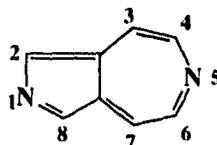
**2**



**3**



**4**



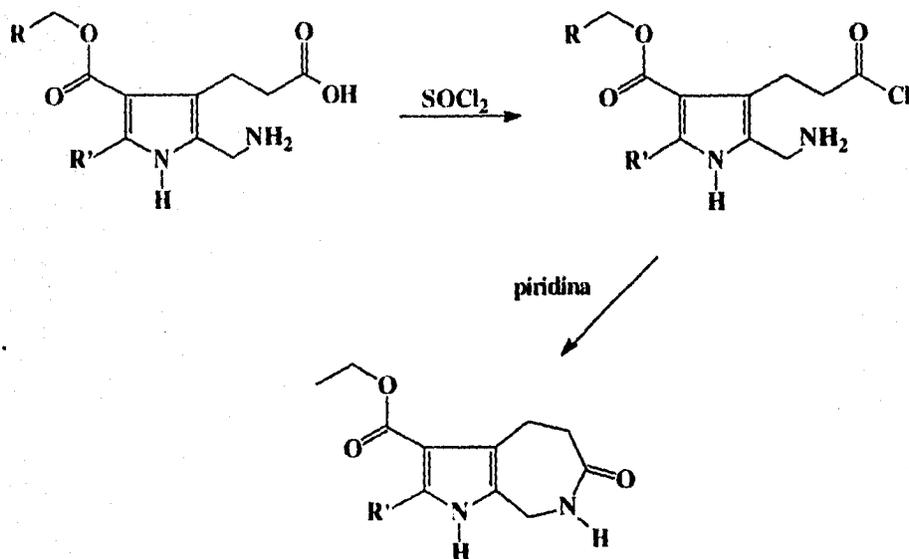
**5**

## SINTESIS

Los principales métodos para la preparación de las pirroloazepinas son:

1.- La ciclización de pirroles con grupos amino y ácido<sup>7,8</sup> en las posiciones 2 y 3 produce las pirrolo[2,3-c]azepinas **2** (Esquema 1)

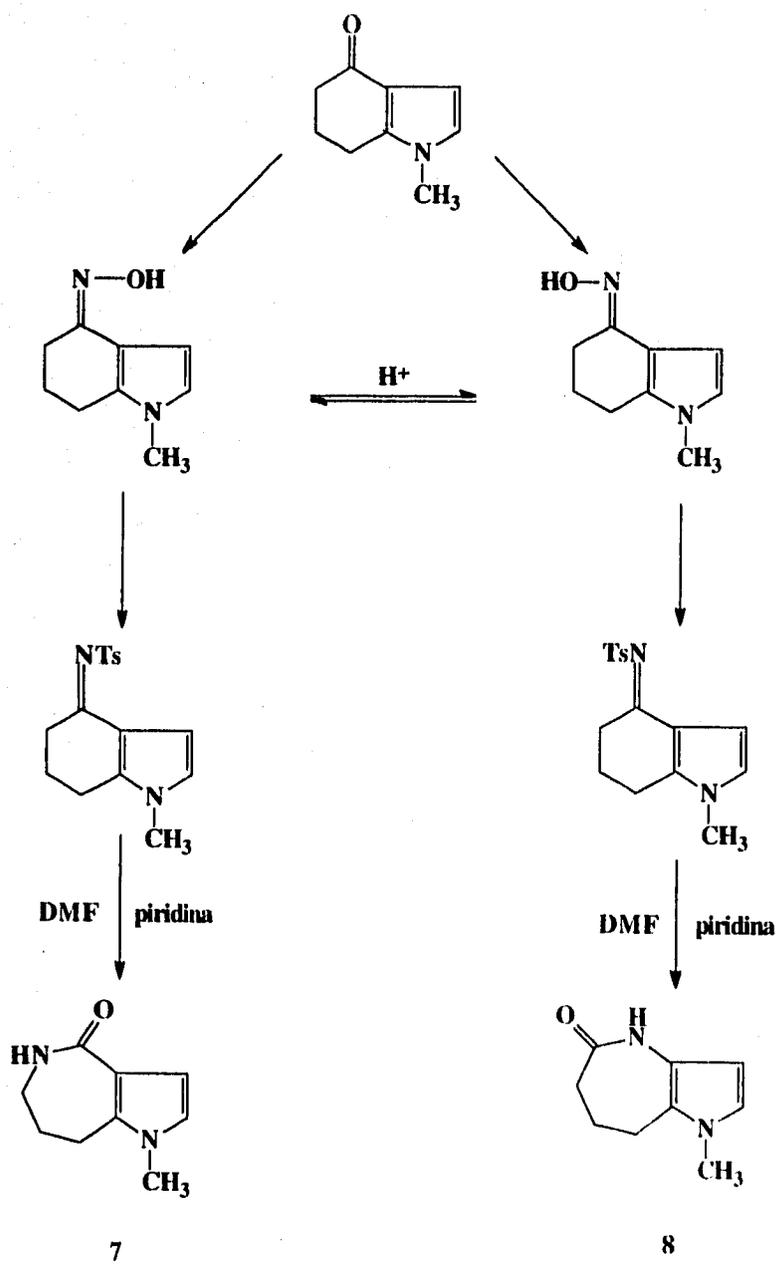
ESQUEMA I



- 1)  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  ;  $\text{R}' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
- 2)  $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ;  $\text{R}' = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
- 3)  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$
- 4)  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}' = \text{H}$

2.- La expansión del anillo cetónico de 6 miembros de tetrahydroindoles a través del tosilato de la oxima correspondiente<sup>9,10</sup> da la pirrolo[3,2-c]azepina. La pirrolo[3,2-b]azepina se obtiene por solvólisis del isómero *anti* del tosilato de la oxima correspondiente con dimetilformamida y piridina (Esquema 2)

ESQUEMA 2

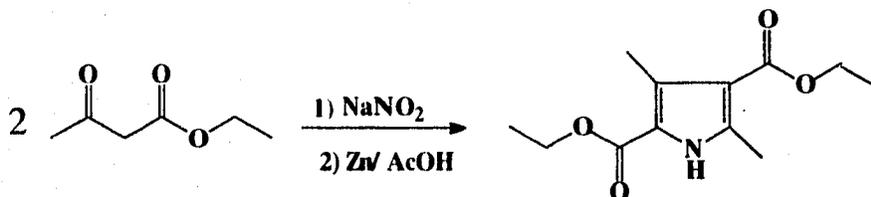


## MÉTODOS GENERALES PARA LA OBTENCIÓN DE PIRROLES.

El anillo del pirrol se puede obtener a través de 4 átomos de carbono por estabilización del enlace carbono-nitrógeno;<sup>11</sup> también puede obtenerse por medio de la unión de un enlace carbono-carbono. Tales métodos se mencionan a continuación:

1.- La Síntesis de Knorr<sup>12</sup>: consiste en poner a reaccionar acetoacetato de etilo con nitrito de sodio y la reducción posterior con zinc en ácido acético.

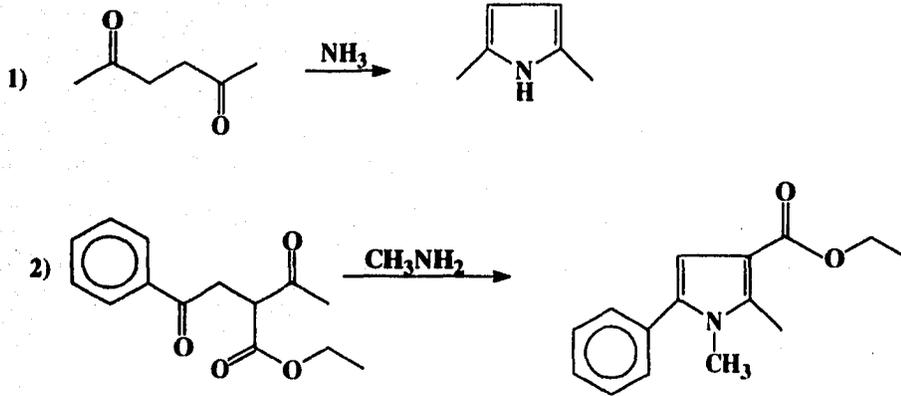
ESQUEMA 3



La reducción es catalítica.<sup>13</sup> Esta reacción da mejores resultados si se efectúa con la oxima de una β-dicetona y si el segundo componente es una monocetona.

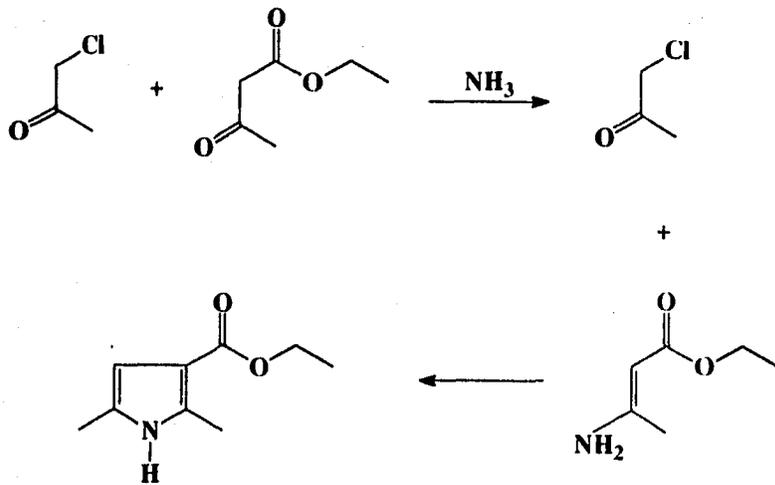
2.- La síntesis de Paal-Knorr<sup>14,15,16 y 17</sup> se lleva a cabo con compuestos 1,4-dicarbonílicos en presencia de amoníaco ó una amina primaria.

ESQUEMA 4



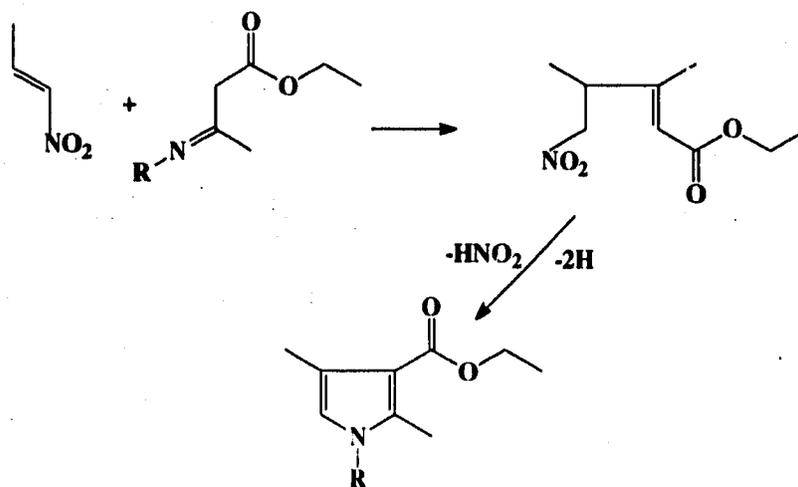
3.- Por interacción de un  $\beta$ -cetoéster y una  $\alpha$ -halocetona en presencia de amoníaco ó una amina primaria.<sup>18,19</sup>

ESQUEMA 5



5.- La interacción de una nitroolefina, un  $\beta$ -cetoéster y una amina primaria también produce pirroles. El compuesto nitroolefínico puede ser reemplazado por un compuesto  $\beta$ -aciloxinitro el cual se descompone *in situ* para dar la nitroolefina.<sup>20</sup>

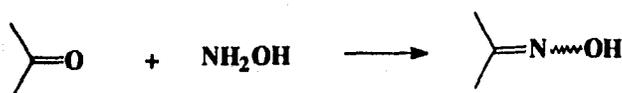
ESQUEMA 6



## FORMACION DE OXIMAS

Los aldehidos y las cetonas reaccionan rápidamente con la hidroxilamina para formar compuestos de adición.<sup>21</sup>

ESQUEMA 7



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 la adición de una base o por intercambio de iones básicos.<sup>22,23</sup>

Los experimentos clásicos de Barrett, Lapworth,<sup>24</sup> Olander, Conant y Barlett, y Westheimes demuestran que las reacciones de los compuestos carbonílicos con nitrógeno como base y con las sales de la hidroxilamina y semicarbazida dependen de la basicidad del medio de reacción y por lo tanto la velocidad de reacción es máxima a pH neutro. Este pH óptimo ha sido atribuido al efecto de oposición del catalizador ácido y del decremento en la concentración del ataque efectuado por el nitrógeno libre de la base debido a la existencia de su ácido conjugado a pH bajo.<sup>25,26</sup> También se encontró que el ataque del nitrógeno libre sobre el compuesto carbonílico se efectúa de una manera mas rápida.

Por lo tanto existen 3 medios de reacción para la formación de oximas :

1.- En medio neutro debido a la adición de una base acuosa al cloruro o sulfato de la hidroxilamina, la 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).

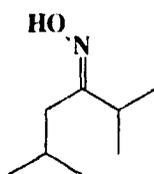
2.- En medios básicos solamente unas cuantas reacciones de las sales de hidroxilamina con compuestos dicarbonílicos se conocen, principalmente con oximas impedidas estéricamente. La cetona impedida y el cloruro de hidroxilamina se disuelven en una solución de t-amilato de potasio en alcohol t-amílico y se dejan reaccionar durante 32 horas, a temperatura ambiente. Esta reacción procede por un mecanismo diferente al de las condensaciones normales amino-carbonilo. El agente que ataca es cualquiera de los dos aniones siguientes.



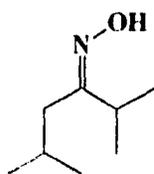
Otro método para la preparación de la oxima con cetonas muy impedidas estéricamente es la reacción del cloruro de la hidroxilamina sobre la cetamina correspondiente bajo presiones muy altas.<sup>27</sup>

3.- Las cetonas que son estables en medios ácidos muy fuertes producen oximas con nitrometano y calor (190-200 °C) en ácido polifosfórico.<sup>28</sup> El nitrometano es hidrolizado a ácido fórmico e hidroxilamina y ésta reacciona con la cetona para dar la oxima.

Las oximas pueden tener la configuración *syn* y *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 mas empleados para la confirmación de la configuración de una oxima es su tratamiento bajo las condiciones de la Transposición de Beckmann y de Schmidt

#### TRANSPOSICION DE BECKMANN

La transformación de una cetoxima a su amida correspondiente fue descubierta en 1886 por E. Beckmann.<sup>29,30</sup>



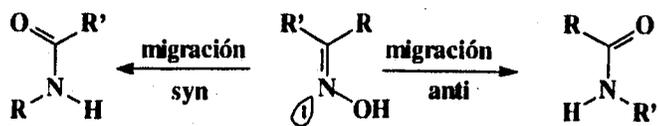
**R y R' = H, Arilo, Alquilo**

Los ácidos frecuentemente empleados son: ácidos próticos (sulfúrico concentrado, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico) o apróticos (pentacloruro de fosforo, cloruro de aluminio, cloruros de aril sulfonilo. etc).

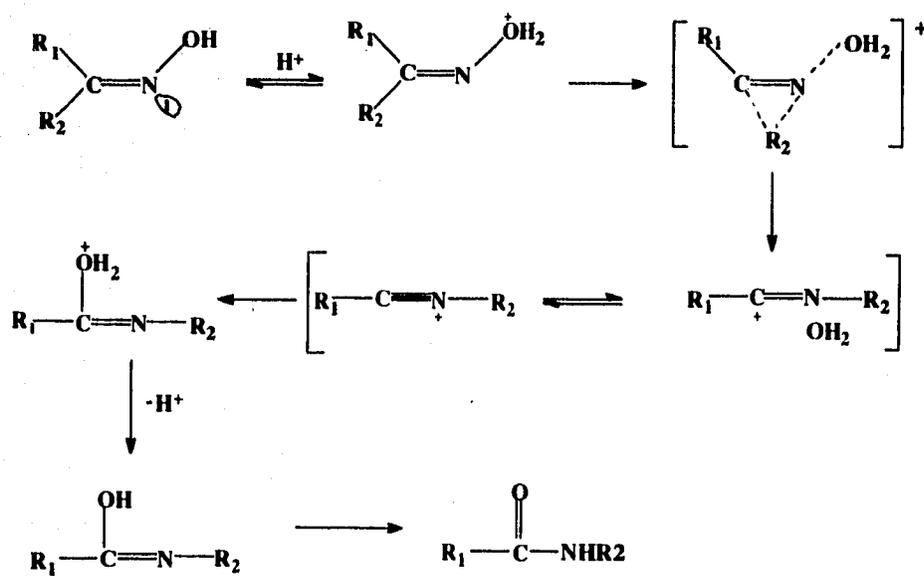
También es usada la llamada mezcla de Beckmann, la cual se forma con una solución saturada de ácido clorhídrico en una mezcla de ácido acético glacial y anhídrido acético; esta mezcla es usada solamente en el caso de que la oxima sea insoluble en otro medio.

El ácido polifosfórico y el ácido sulfúrico son los mas usados porque el tiempo de reacción es mas rápido. Teóricamente la transposición de Beckmann puede ocurrir con la migración *syn* o *anti* de los sustituyentes

ESQUEMA 7



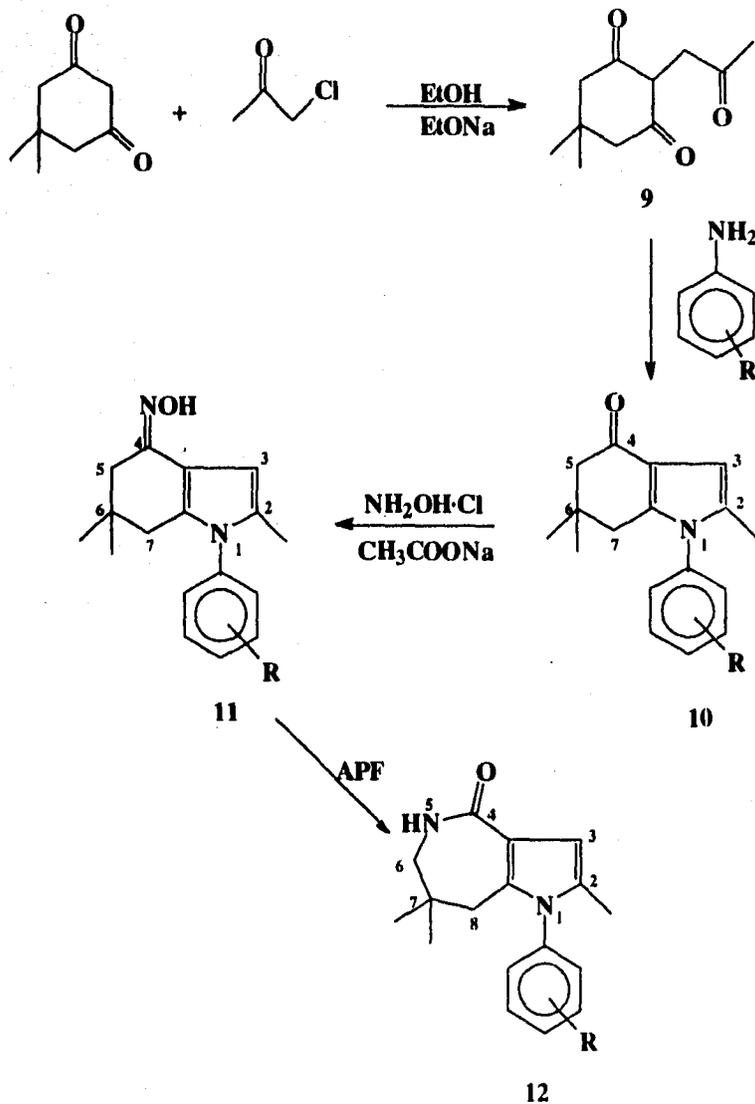
MECANISMO



## RESULTADOS Y DISCUSION

La síntesis de las 6H-1-(o-, m-, y p-R-fenil)-2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[3,2-

c]azepin-4-onas se realizó de acuerdo al siguiente esquema de reacciones:



El compuesto **9** se genero por la C-alkilación de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona con cloroacetona y etóxido de sodio/etanol con un rendimiento de 65% y su punto de fusión fué de 133-134 °C.

La estructura del compuesto **9** fué corroborada por espectroscopía de Infrarrojo y Espectometría de masas. Su espectro de IR (CCl<sub>4</sub>) mostró una banda intensa y fina a 1707 cm<sup>-1</sup> debida al carbonilo de la cetona; en 1614 cm<sup>-1</sup> se observa otra banda característica para la vibración de la β-dicetona enólica y en 1364 cm<sup>-1</sup> una banda intensa debida al gem-dimetilo. En el espectro de masas se observó su ion molecular a m/z 196, el cual corresponde al peso molecular del compuesto **9**.

El tratamiento por el método de Paal-Knorr de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona **9** con 1 bromoanilina, en ácido acético, dió el compuesto **10d** como un sólido amarillo de pf 171-172 °C y un rendimiento del 43%. Su espectro de IR (espectro 3) mostró una banda fina e intensa en 1648 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo carbonilo de la cetona. En el espectro de masas se observa el ion molecular a m/z 331 (abundancia relativa del 100%) que corresponde al peso molecular del compuesto **10d** además del pico base. También es fácilmente deducible la presencia de bromo por la abundancia de sus isótopos de masa 79 (100 %) y 81 (99 %). En el esquema 8 se presentan los fragmentos característicos para **10** y en la Tabla 1 sus abundancias relativas (%).

Esquema 8

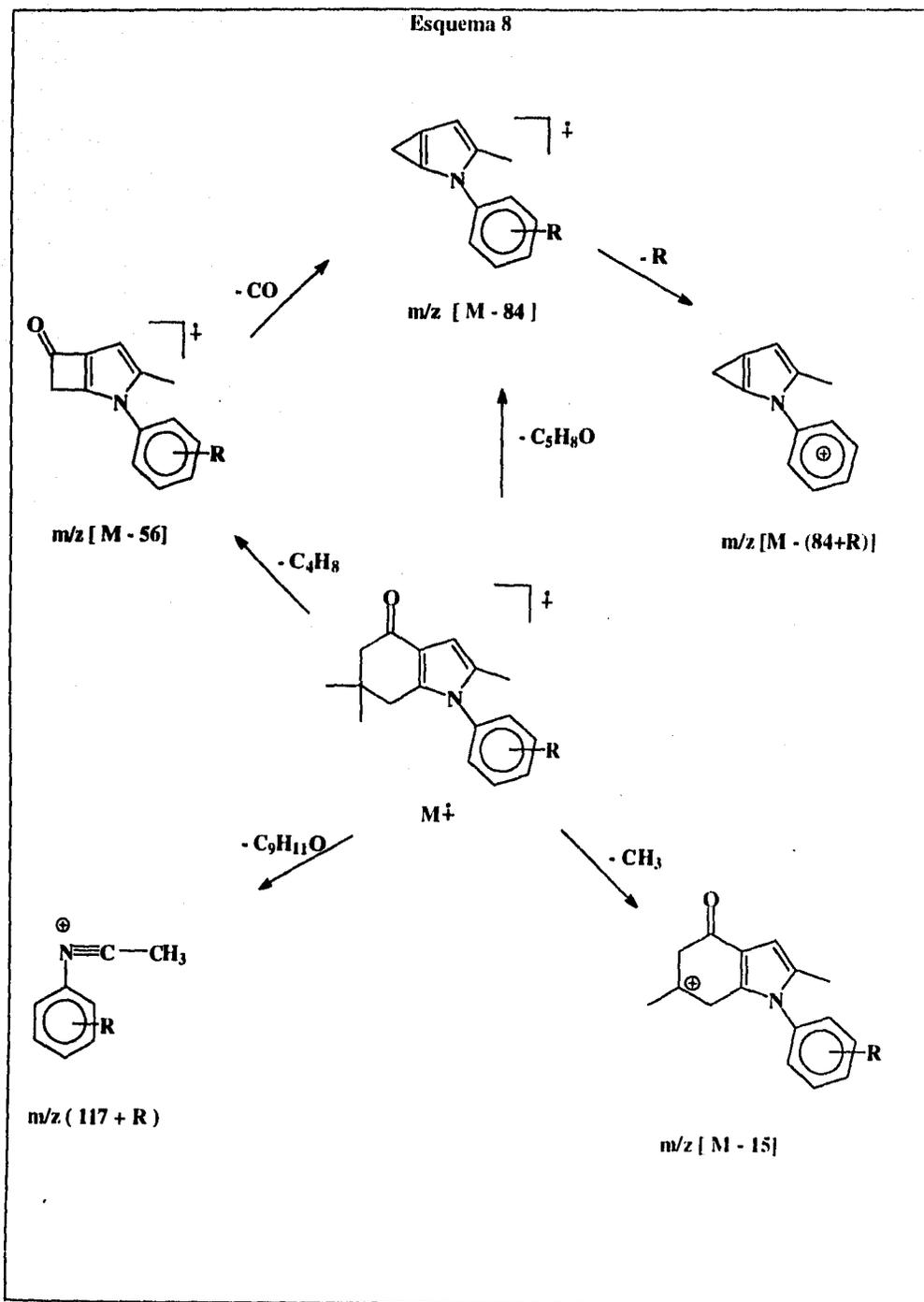


TABLA I

Abundancia relativa para los compuestos **10** (%)

(m/z)

Compuesto								
No.	R	M <sup>+</sup>	M-15	M-56	M-84	M-84-R	117+R	76+R
<b>10a</b>	-H	50	2.5	62.5	100	87.8	47.5	50
<b>10b</b>	p-CH <sub>3</sub>	32.5	2.5	57.5	97.5	100	62.5	60
<b>10c</b>	p-OCH <sub>3</sub>	55	2.5	62.5	62.5	47.5	30	7.5
<b>10d</b>	p-Br	27.5	2.5	42.5	30	100	27.5	12.5
<b>10f</b>	o-Cl	72.5	5	80	100	5	57.5	12.5

El espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 4) de **10d** muestra un singlete a δ 1.06 que integra para 6H y corresponde al gem-dimetilo unido a C6, una señal doble (J = 5 Hz ) a 2.04 ppm que se asigna a los hidrogenos del metilo unido al C2. Un doblete en 2.35 y 2.37 ppm (J = 5.4 Hz) que pertenece a los metilenos de C5 y C7. En 6.39 ppm se observa un singlete para el

hidrógeno unido al C3. Finalmente se tienen las señales en la región aromática como un sistema AA' BB' a  $\delta$  7.29 y 7.5 ( $J = 2.2$  Hz y  $J = 6.6$  Hz). En la Tabla 2 se muestran los desplazamientos químicos para los compuestos **10**

TABLA 2

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^1$ H para los compuestos **10** (ppm)

en  $\text{CDCl}_3$  y 25 °C

R	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C6	CH <sub>3</sub> -C2	H <sub>2</sub> -C5	H <sub>2</sub> -C7	H-C3	H-Ar	R-Ar
-H	1.06	2.05	2.39	2.35	6.36	7.2-7.5	-
p-CH <sub>3</sub>	1.05	2.03	2.38	2.34	6.35	7.1-7.3	2.44
p-OCH <sub>3</sub>	1.06	2.02	2.37	2.34	6.34	7.01-7.14	3.88
p-Br	1.06	2.04	2.37	2.35	6.37	7.11-7.66	-
m-Cl	1.09	1.96	2.39	2.37	6.39	7.29-7.50	-
o-Cl	1.07	2.06	2.39	2.36	6.37	7.24-7.47	-

La reacción de las cetonas (**10**) con hidroxilamina, en medio básico NaOH al 10%, no dió las oximas correspondientes, recuperando la materia prima. Sin embargo el tratamiento de la cetona **10d** con cloruro de hidroxilamina y acetato de sodio <sup>32</sup> dió un sólido blanco, **11d**, de pf 208-210 °C con un rendimiento del 94%. Su estructura se determinó mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de <sup>1</sup>H y EM.

En su espectro de IR se ve una banda ancha en 3566 cm<sup>-1</sup> correspondiente al hidroxilo del grupo N-OH, y otra en 1637 cm<sup>-1</sup> que se asigna a la vibración C=N y no se observa la banda fina e intensa para el grupo carbonilo de cetona. En su espectro de masas se presenta el ion molecular a m/z 346, que corresponde al peso molecular de **11d** y también corresponde al pico base (100 %) lo cual indica que es muy estable. En el esquema 9 se presentan los fragmentos característicos de los compuestos **11** y en la tabla 3 sus abundancias relativas (%).

Su espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró un singlete en 1.01 ppm (*syn*) y 1.03 ppm (*anti*) para los metilos unidos al C6, señal a 2.06 ppm (*syn*) y 2.29 ppm (*anti*) para el metilo unido al C2, singletes a 2.27 ppm (*syn*) y 2.58 ppm (*anti*) que integran para 2H y corresponden al metileno del C7. También observa un singlete para H-C3 pero con desplazamientos diferentes 6.22 ppm y 6.81 ppm esto se debe a las formas isoméricas de la oxima que están en posición *anti* y *syn*. Finalmente se observan las señales del sistema AA'BB' para los hidrógenos del anillo aromático unido al nitrógeno en δ 7.1 y 7.6 (J = 2 Hz y J = 6.6 Hz). En la Tabla 4 se muestran los desplazamientos para los compuestos **10**

Esquema 9

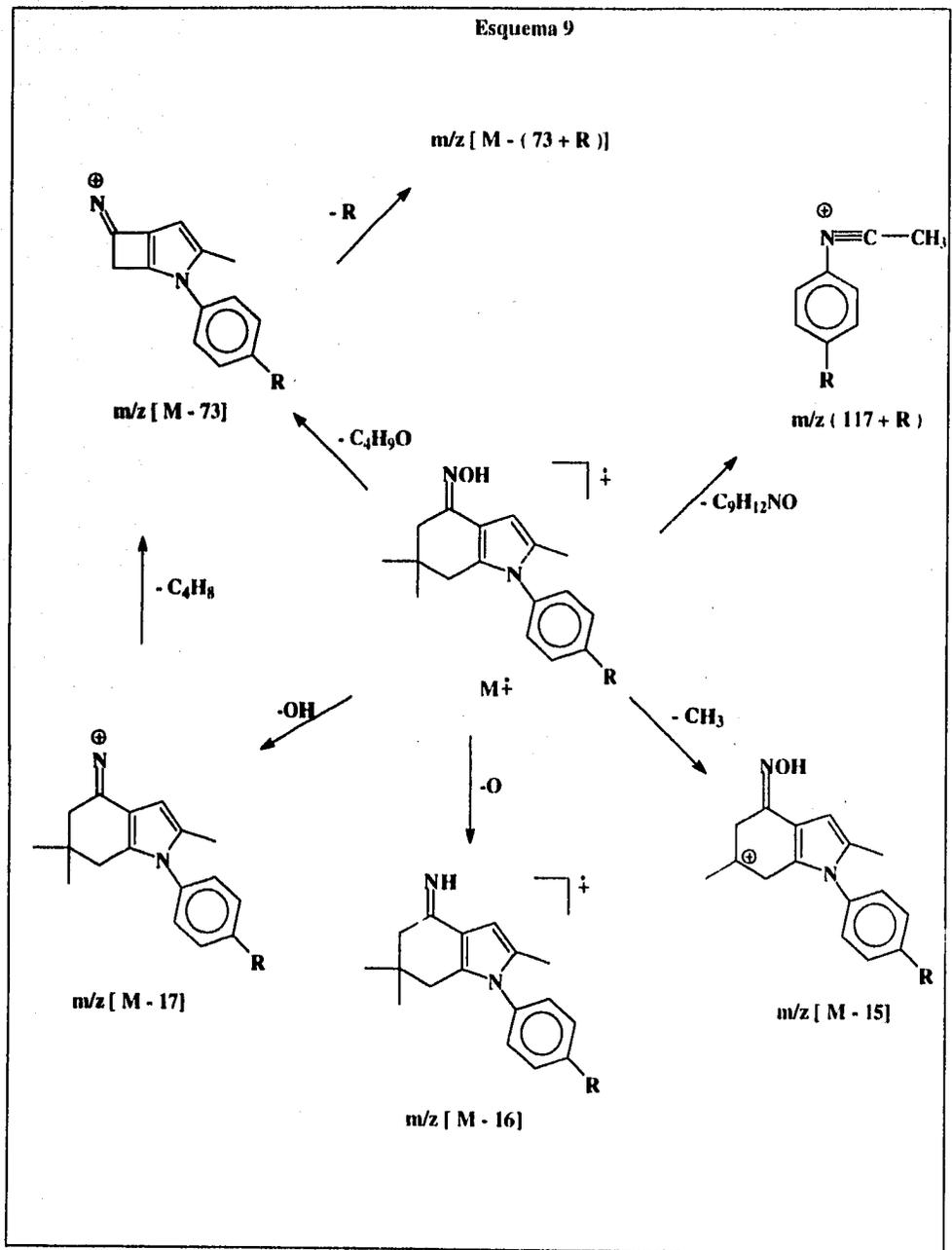


TABLA 3

Abundancia relativa (%) para los compuestos 11

(m/z)

Compuesto No	R	M <sup>+</sup>	M-15	M-17	M-59	M-73	M-73-R	M-88-R	117+R
11a	-H	100	7.5	15	5	92.5	7.5	15	12.5
11b	p-CH <sub>3</sub>	100	7.5	15	42.5	72.5	12.5	10	7.5
11c	p-OCH <sub>3</sub>	100	12.5	22.5	30	77.5	12.5	10	17.5
11d	p-Br	70	22.5	15	45	75	85	100	17.5
11e	o-Cl	100	15	12.5	50	60	40	35	10

TABLA 4

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>1</sup> H para las oximas *syn* y *anti* II (ppm)

en CDCl<sub>3</sub> y 25 ° C

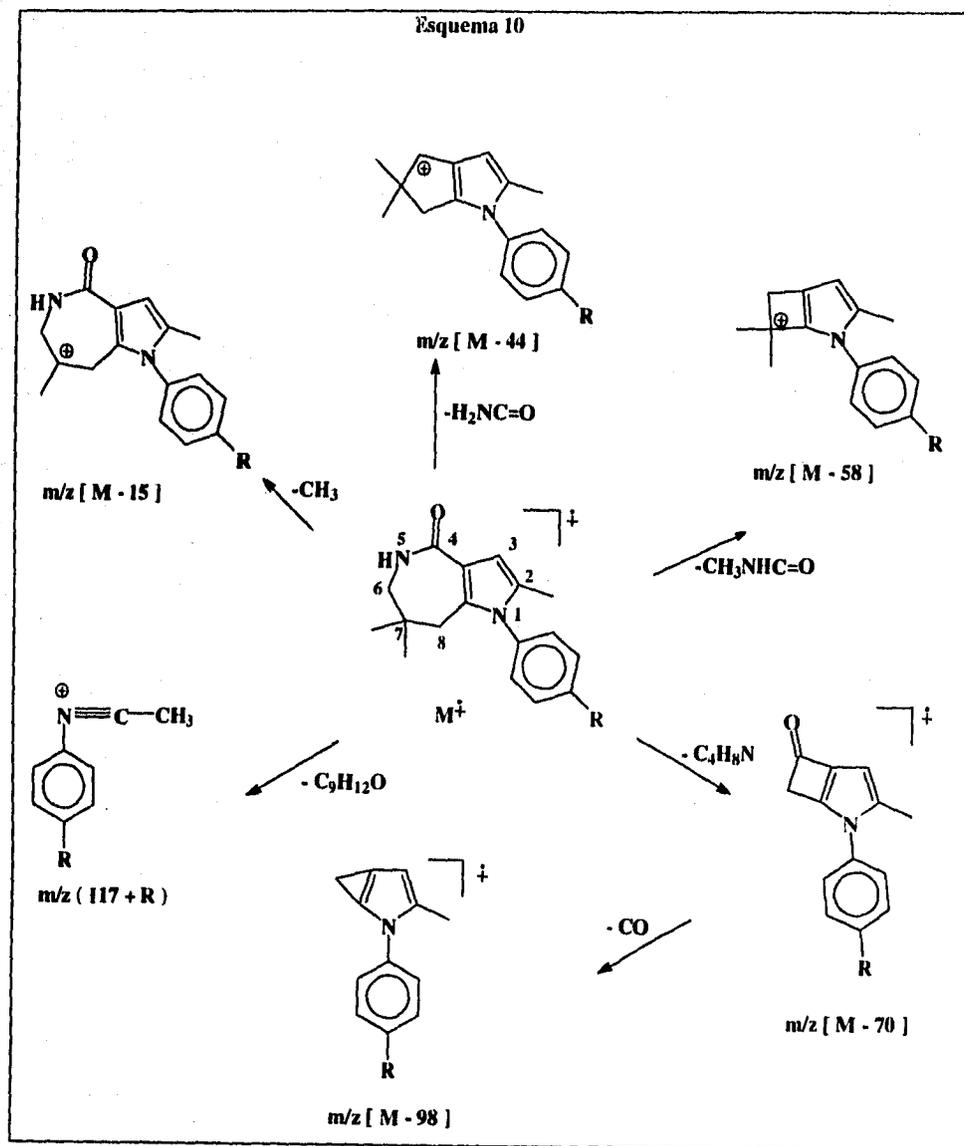
R	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C6	CH <sub>3</sub> -C2	H <sub>2</sub> -C5	H <sub>2</sub> -C7	H-C3	H-Ar	R-Ar
	<i>syn</i>	<i>syn</i>	<i>syn</i>		<i>syn</i>		
	<i>anti</i>	<i>anti</i>	<i>anti</i>		<i>anti</i>		
-H	0.99	2.27	2.25	2.24	6.81	7.17-7.45	-
	1.01	2.04	2.58		6.24		
p-CH <sub>3</sub>	0.98	2.24	2.25	2.24	6.78	7.05-7.24	2.40
	1.00	2.03	2.56		6.19		
p-OCH <sub>3</sub>	0.97	2.26	2.28	2.26	6.71	6.97-7.1	3.88
	1.00	2.05	2.59		6.23		
p-Br	1.01	2.28	2.25	2.24	6.83	7.08-7.62	-
	1.03	2.06	2.58		6.25		
m-Cl	1.02	2.29	2.27	2.26	6.81	7.2-7.4	-
	1.05	2.06	2.58		6.22		
o-Cl	0.99	2.26	2.14	2.12	6.83	7.25-7.54	-
	1.02	1.96	2.64		6.23		

Para la obtención de los compuestos **12** se probaron diferentes métodos. El primero se realizó tratando el compuesto **11d** con anhídrido trifluoro acético,<sup>33</sup> Sin embargo no se obtuvo el producto deseado. En el segundo método se trató el compuesto **11d** con ácido sulfúrico, a una temperatura de 10°C, ya que este reactivo se encuentra descrito como uno de los más utilizados para llevar a cabo la transposición de Beckmann. En este caso la materia prima se polimeriza por lo que tampoco se obtiene el producto deseado.

Cuando la reacción se efectuó con ácido polifosfórico, a una temperatura en 120 °C, se obtuvo un sólido color amarillo **12d** con pf 247-248°C y un rendimiento del 50%. La caracterización del compuesto **12d** por espectroscopía de IR se debe a la presencia de una banda ancha e intensa a 1631 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo carbonilo de la lactama y la banda a 3421 cm<sup>-1</sup> del enlace N-H de la lactama.

Su espectro de masas presentó el ion molecular a m/z 346 (100 % en abundancia relativa) y corresponde al peso molecular de **12d**. El patrón de fragmentación para los compuestos **12** se muestran en el esquema 10 y en la tabla 5 la abundancia relativa de los fragmentos más importantes.

Esquema 10



Abundancia relativa (%) para los compuestos 11

(m/z)

Compuesto No	R	M <sup>+</sup>	M-15	M-44	M-58	M-70	M-98	M-98-R	117+R
11a	-H	100	37.5	10	45	77.5	31.5	30	25
11b	p-CH <sub>3</sub>	100	37.5	22.5	40	72.5	32.5	5	20
11c	p-OCH <sub>3</sub>	100	35	17.5	40	60	27.5	22.5	17.5
11d	p-Br	88	32.5	37.5	37.5	75	17.5	22.5	17.5
11f	o-Cl	7.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	5	7.5

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 12d se observa una señal en 0.97 ppm que integra para 6H y que corresponde al gem-dimetilo del C7; en 1.96 ppm se presenta una señal que corresponden a los hidrógenos del metilo unido al C2; en 2.32 ppm la señal del metileno que esta unido C8, en 3.00 ppm se encuentra una doblete que corresponde a los hidrógenos del metileno del C6 los cuales se encuentran a campo bajo debido a la presencia del nitrógeno, a 6.32 ppm se presenta una señal en forma de triplete ancho que corresponde al hidrogeno unido al nitrógeno de la lactama y que intercambia con agua deuterada, un singulete a 6.46 ppm (1H) para el hidrógeno unido a C-2. Los hidrógenos del anillo aromático forman un sistema AA' BB' y aparecen en 7.07 y 7.6 ppm ( $J = 2\text{ Hz}$  y  $J = 6.6\text{ Hz}$ ). El espectro de  $^{13}\text{C}$  muestra 14 señales y un experimento de DEPT indican que dos de ellas corresponden a  $\text{CH}_3$ , dos a  $\text{CH}_2$ , tres a CH y siete a carbonos cuaternarios. El experimento de correlación heteronuclear (HETCOR)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  permitió identificar nueve de estas señales:  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ -C2), 26.7 ( $2\times\text{CH}_3$ -C8), 35.2 (C8), 40.4 (C9), 52.9 (C7), 108.0 (C3), 130.0 y 132.7 (carbonos aromáticos) y 169.9 (C=O, amida), las señales remanentes corresponden a carbonos cuaternarios.

TABLA 6

Desplazamientos quimicos ( $\delta$ ) de RMN  $^1\text{H}$  para los compuestos 12 (ppm)

en  $\text{CDCl}_3$  y  $25^\circ\text{C}$

R	$(\text{CH}_3)_2\text{-C}_8$	$\text{CH}_3\text{-C}_2$	$\text{H}_2\text{-C}_6$	$\text{H}_2\text{-C}_8$	H-N	H-C	H-Ar	R-Ar
-H	0.96	1.96	3.01	2.33	5.98	6.46	7.19-7.49	-
p- $\text{CH}_3$	0.96	1.95	3.00	2.32	5.90	6.44	7.04-7.28	2.44
p- $\text{OCH}_3$	0.96	1.95	3.02	2.32	6.04	6.44	7.00-7.09	3.88
p-Br	0.97	1.96	3.03	2.32	6.32	6.46	7.07-7.65	-
m-Cl	0.94	1.94	2.99	2.29	6.03	6.43	7.18-7.42	-
o-Cl	0.96	1.96	3.04	2.33	6.34	6.45	7.23-7.47	-

**TABLA 7**

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **12** (ppm)

en  $\text{CDCl}_3$  y  $25^\circ\text{C}$

R	C-C2	C-C7	C8	C6	C3	C4	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C-C4'
-H	12.6	26.7	40.3	53.1	107.7	170.0	129.4	128.4	128.4	128.4	129.4	
p- $\text{CH}_3$	12.6	26.7	40.4	53.2	107.5	170.0	128.1	130.0	-	130.0	128.1	21.2
p- $\text{OCH}_3$	12.5	26.6	40.3	53.0	107.3	170.2	129.4	114.5	-	114.5	129.4	55.4
p-Br	12.6	26.7	40.4	52.9	108.0	170.0	132.7	130.0	-	130.0	132.7	-
m-Cl	12.6	26.7	40.4	53.0	108.1	169.7	126.8	-	130.4	128.7	126.8	-
o-Cl	12.6	26.7	40.4	53.1	108.0	170.0	-	130.3	128.5	129.3	131.5	

## DATOS GENERALES

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

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X ó/y en un Perkin Elmer 283-B de doble haz , empleando la técnica de solución en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>).

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (<sup>1</sup>H) y carbono trece (<sup>13</sup>C) se determinaron en un espectrómetro Varian Geminin 2000 y Varian VXR-3000 S , utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) 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 JOEL JSM-SX 102 A de doble haz y en el espectrómetro de masas cuadrupolo Hewlett-Packard 5985-B utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico (EIMS) y bombardeo por átomos rápidos (FABMS).

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.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Obtención de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona **9**

La mezcla de dimedona 1g (0.0071 mol), cloroacetona recién destilada (0.0072 mol) y etóxido de sodio-etanol (0.055 mol) en 10 ml de etanol fueron refluídos entre 15 a 20 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada a sequedad; el residuo disuelto en 10 ml de NaOH al 10%, y extraído con diclorometano (2 x 5 ml), la fase acuosa acidulada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y concentró obteniendo un sólido, que se recrystalizó de diclorometano-hexano. *pf* 133-134 °C, con un rendimiento del 65% 1.95g (bibliografía:<sup>31</sup> 135-137 °C)

### Síntesis de las N-(o-,m- y p-R-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas **10**.

#### Método general (R = p-Br)

En un matraz bola de 50 ml se colocaron 0.2 g (0.001 mol) de **9** disolviéndose en la cantidad mínima de ácido acético glacial. Posteriormente se adicionaron 0.17 g (0.001 mol) de p-bromoanilina manteniendo la mezcla de reacción con agitación y reflujo durante 18 horas. Después se le agregó hielo, formándose un precipitado el cual es filtrado y purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1) obteniéndose 0.147 g de **10d** con rendimiento del 44% y *pf* 171-172 °C. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos preparados se muestran en la Tabla 8

Síntesis de las oximas de las N-(o-,m- y p-R-fenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas **11**

Método general ( R = p-Br)

En un matraz de 50 ml se colocó una solución de **10d** en etanol. Después se le adicionó, gota a gota, una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina 0.13g ( $5.5 \times 10^{-4}$  mol). y 0.218 g de acetato de sodio ( $7.5 \times 10^{-4}$  mol); la mezcla de reacción se mantiene con agitación y reflujo. Al finalizar la reacción se filtra y obtiene **11d** como un sólido blanco (0.084 g) con un rendimiento del 94%, y de pf 208-210. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **11a-11f** preparados se muestran en la Tabla 9

Preparación de la 6H-1-(o-, m-, y p-R-fenil)-2,7,7-trimetil-4,5,7,8-tetrahidropirrolol[3,2-c]jazepin-4-ona **12**.

Método general (R = p-Bromo)

0.1 g del compuesto **11d** (0.0003 mol). La mezcla de reacción se calentó a  $120^{\circ}$  C en ácido polifosfórico. Al término de la reacción se agregó agua con hielo enseguida se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y concentró a vacío, obteniéndose un sólido el cual se purificó por cromatografía utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (6:4), obteniendo 0.052 g del compuesto **12** con un rendimiento del 52% y de pf  $247-248^{\circ}$ C. En la tabla 10 se presentan los puntos de

fusión y rendimientos de los compuestos **12**

TABLA 8

Rendimientos y puntos de fusión para las

N-(o-,m- y p-R-FENIL)-2,6,6-TRIMETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROINDOL-4-ONAS

10a-10f

COMPUESTO	R	FORMULA	pf °C	RENDIMIENTO %
10a	-H	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO	140-141	47
10b	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	171-173	41
10c	p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	142-143	40
10d	p-Br	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO	171-172	44
10e	o-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	139-141	41
10f	m-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	122-123	40

TABLA 9

Rendimientos y puntos de fusión para.

LAS OXIMAS DE LAS N-(o-, m- y p-R-FENIL)-2,6,6-TRIMETIL-4,5,6,7,-  
TETRAINDOL-4-ONAS. 11a-11f

COMPUESTO	R	FORMULA	pf °C	RENDIMIENTO %
11a	-H	$C_{17}H_{20}N_2O$	186-190	95
11b	p-CH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{22}N_2O$	220-225	90
11c	p-OCH <sub>3</sub>	$C_{18}H_{22}N_2O_2$	212-213	97
11d	p-Br	$C_{17}H_{19}BrN_2O$	208-210	94
11e	o-Cl	$C_{17}H_{19}ClN_2O$	195-197	90
11f	m-Cl	$C_{17}H_{19}ClN_2O$	175-180	94

TABLA 10

Rendimiento y punto de fusión de las

6H-1-(o-, m- y p-R-FENIL)-2,7,7-TRIMETIL-

5,6,7,8-TETRAHIDROPIRROLO[3,2C]AZEPIN 4-ONAS **12a-12f**

COMPUESTO	R	FORMULA	pf °C	RENDIMIENTO %
12a	-H	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	237-238	47
12b	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	250-251	45
12c	p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	230-231	55
12d	p-Br	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O	247-248	50
12e	o-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O	221-223	47
12f	m-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O	169-170	45

BANDAS CARACTERISTICAS EN INFRARROJO DE LOS COMPUESTOS

10, 11, Y 12.

R	10	11	11	12	12
	$\text{C}=\text{O}$	$\text{N}-\text{OH}$	$\text{C}=\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{N}-\text{H}$
-H	1645	3588	1637	1631	3421
p-CH <sub>3</sub>	1644	3588	1631	1629	3420
p-OCH <sub>3</sub>	1644	3588	1632	1628	3422
p-Br	1648	3588	1634	1631	3421
m-Cl	1648	3587	1632	1617	3370
o-Cl	1649	3588	1630	1610	3381

## CONCLUSIONES

1) Se obtuvieron seis compuestos nuevos que corresponden a las oximas de las N-(o-, m- y p-R-fenil) 2,6,6-trimetil 5,6,7,8 tetrahydroindol-4-onas.

2) Se logró la síntesis quimioselectiva de seis 6H-1-(o-, m-, y p-R-fenil)-2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[3,2 c]azepin-4-onas. Estos compuestos no han sido descritos en la bibliografía y son intermediarios para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica probada.

3) Se realizaron varios experimentos para llevar a cabo la transposición de las oximas encontrando que el mejor método fue con ácido polifosfórico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-K.Nagarajan, P.K.Talwalker, A.Gould, R.K.Shah, S.J.Shenoy & N.D.Desai, *Indian J. of Chem.* **27** 1113-1123 (1988)
- 2.-B. G. McDonald & Proctor G.R, *J.Chem.Soc.Perkin.Trans I*, 1446 (1975)
- 3.-M.J.Weiss, G.J.Gibbs, J.F Poletto and W.A.Remers, U.S Patent 3,758,501; *Chem. Abstr.*, **79**, 115550 c (1973).
- 4.-R.C. Effland, G. C. Davis, and L. Helsley, G. C., U.S., Pat., 3,952,025. Apr. 20, (1976)
- 5.-B. Renfroe, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Azepines part I Vol 33*, de John Wiley and Sons, Inc New York. (1984) pag 648.
- 6.- *Chemical Abstracts*, The Rings Systems File I
- 7.-A.Valasinas, E.S. Levy and B.Frydman, *J.Org. Chem.*, **39**, 2872 (1974)
- 8.- G.Ufer, S.S.Tjoa and S.F.Mac Donald, *Can. J.Chem.*, **56**, 2437 (1978)
- 9.-F. Troxler, A.P Stoll and P.Niklaus, *Helv.Chim.Acta.*, **51**, 1870 (1968)
- 10.-A.P Stoll, and F. Troxler, *Helv. Chim. Acta.*, **51**, 1864 (1968)
- 11.-R. Robinson, J. W. Cook, R. D. Hawarth, Y. Heilbron and E. L. Hirst, *Chemistry of Carbon Compounds Vol IV*, ed E. H. Rodd, (1957) pag 28.
- 12.-S. F. MacDonald *J. Chem. Soc.*, 4176, (1952).
- 13.-C. F. Winans, and H. Adkins *J. Amer. Chem. Soc.*, **55**, 4167 (1933).
- 14.-L. Lederer and C. Paal *Ber.*, **18**, 2591 (1885)
- 15.-W.S. Bishop *J. Amer. Chem. Soc.*, **67**, 2261, (1945).
- 16.-C. A. C. Haley and P. Maitland, *J. Chem. Soc.*, 3155 (1951)

- 17.- W. Borsche, and A. Fels, *Ber.*, **39**, 3877 (1906)
- 18.-G. Korschun, *Ber.*, **44**, 493 (1911).
- 19.-F. Feist, *Ber.*, **35**, 1537,1545 (1902).
- 20.-C. A. Grob, *Helv. Chem. Acta.*, **36**, 49 (1953)
- 21.-J. P. William, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81** 475 (19569)
- 22.- a) Mc Carty, C. G., *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double Bond, de Patai, Interscience, New York.*, (1970) pag 69.  
b) Shriner, Fuson. and Curtin, *The systematic identification of Organic Compounds*, p.311, John Wiley & Sons, New York, 1977.
- 23.- Brady and Bishop, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1357 (1925).
- 24.-E. Barrett, and A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **93**, 85 (1908).
- 25.-R. L. Reeves, *In Chemistry of the Carbonyl Group.*, ed.S. Patai, Interscience, (1966) pag 567.
- 26.-W. P. Jencks, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 475 (1959)
- 27.- C. R. Hauser and D. S. Hoffenberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 4885 (1955)
- 28.- F. A. L. Anet, P. M. Bavin and M. J. S Dewar, *Can. J. Chem.*, **35**, 180 (1957).
- 29.- L. G. Donaruma and W. Z. Heldt, *Organic. Reactions II.*, de John Wiley & Sons, Inc. London (1960) pag 3.
- 30.- F. A. Carey and Richard J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B Third Edition.*, de Plenum Press N. Y. (1990)
- 31.- J. G. Avila. Zarraga, Tesis de Maestria *Síntesis de 4-(2-tioacetatode etilo)-2,7,7-trimetil-6H-7,8-dihidro-furo[3,2-c]azepina. INTERMEDIARIO EN LA OBTENCION DEL*

*ESQUELETO DE LA SELAGINOIDINA*, Universidad Nacional Autonoma de Mexico.

(1990), pag 37.

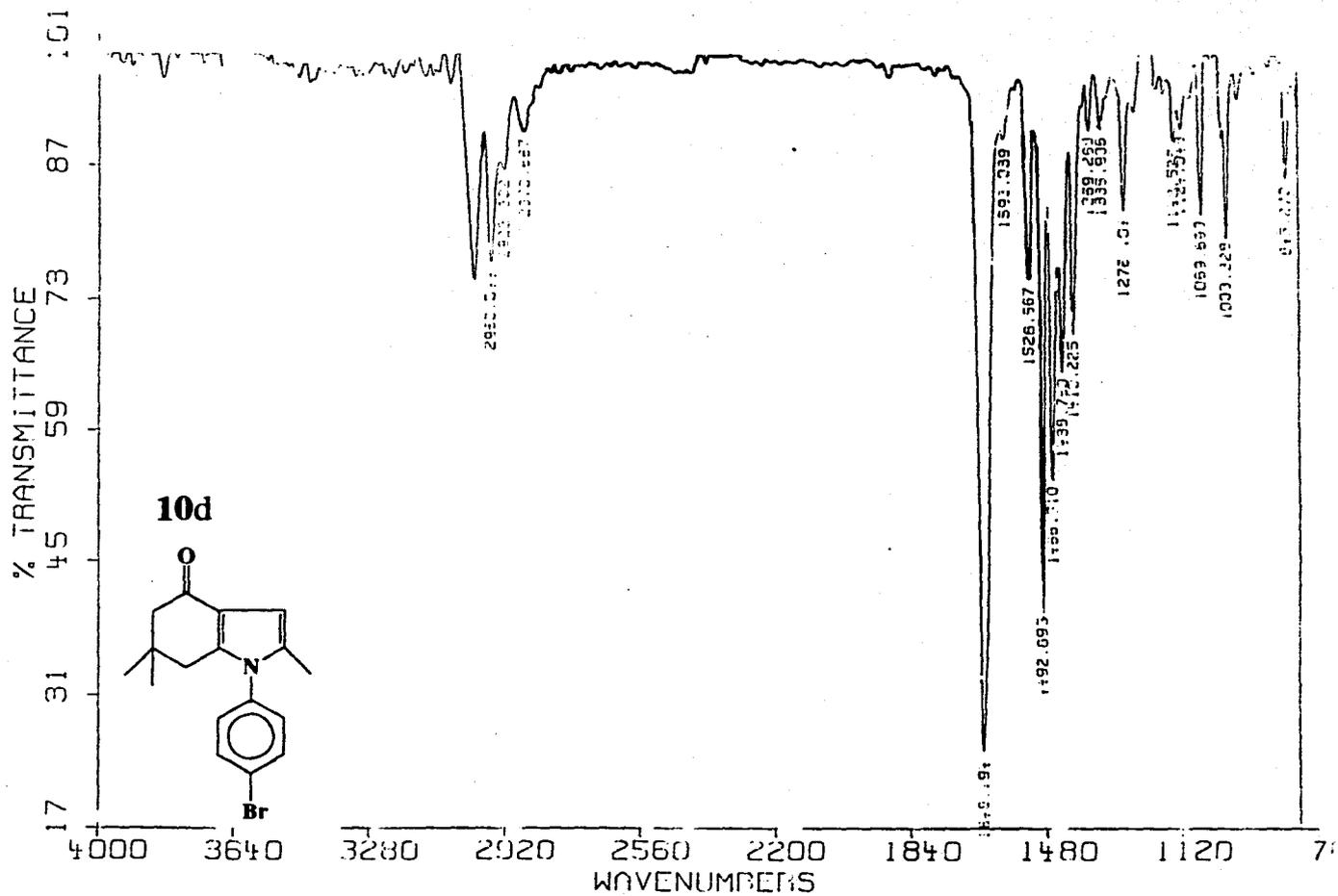
33.-Roland E. Dolle, H. S. Allaudeen and Lawrence Y. Kruse., *J. Med. Chem.* **33**, 877-880

(1990).

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

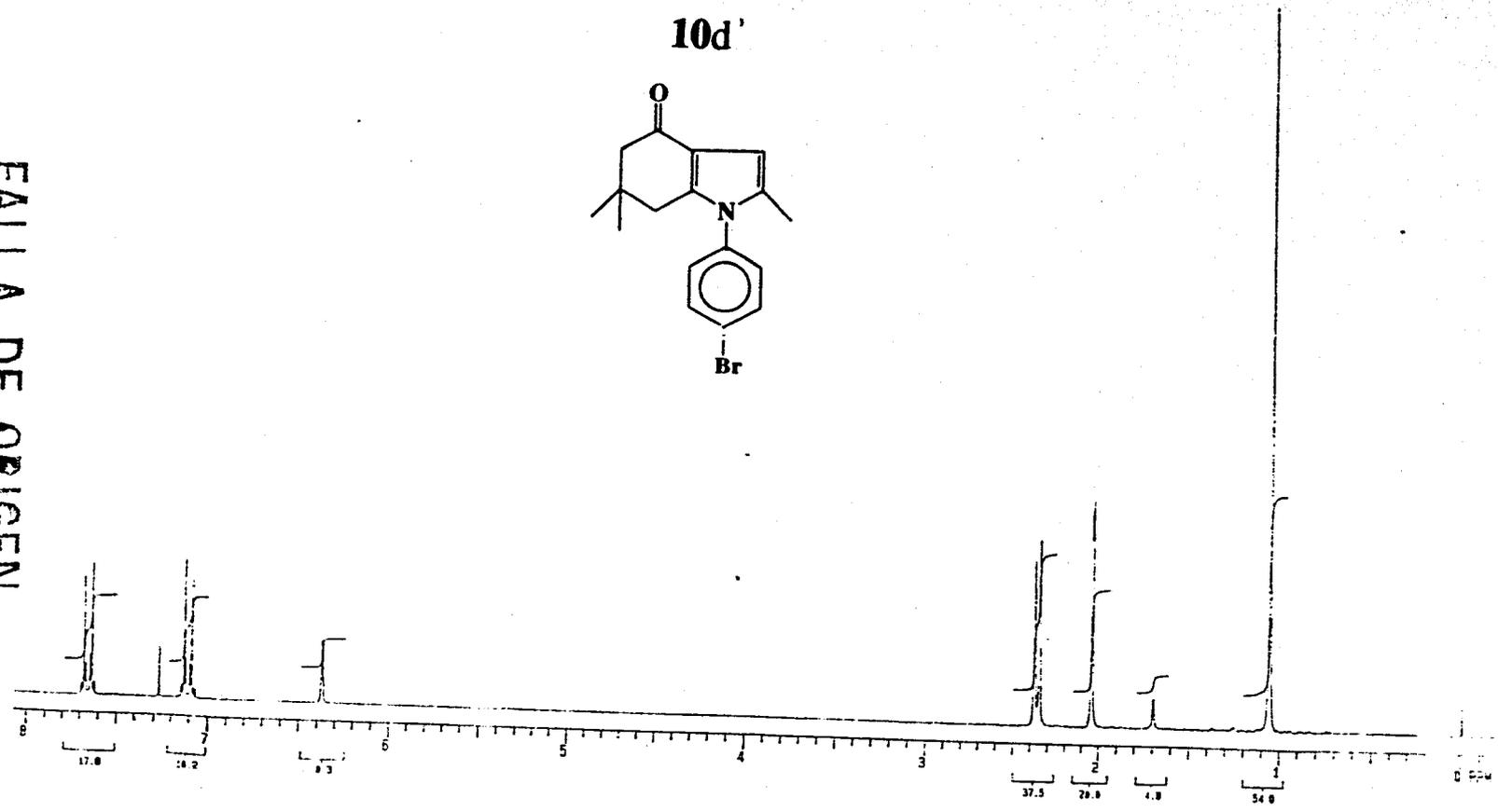
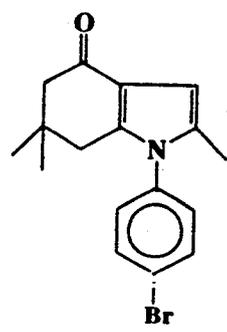
# FALLA DE ORIGEN



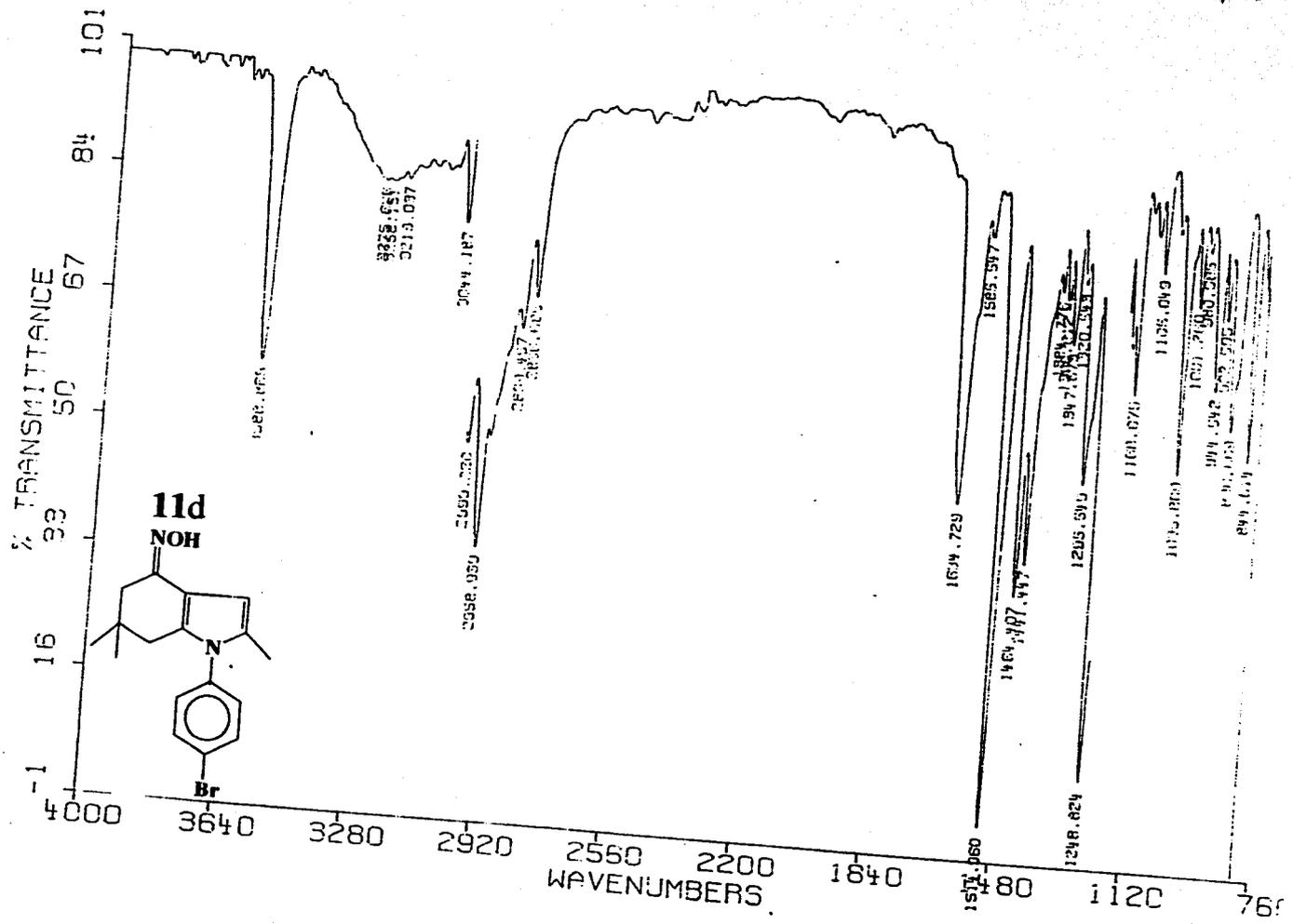


FALLA DE ORIGEN

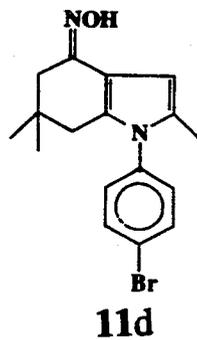
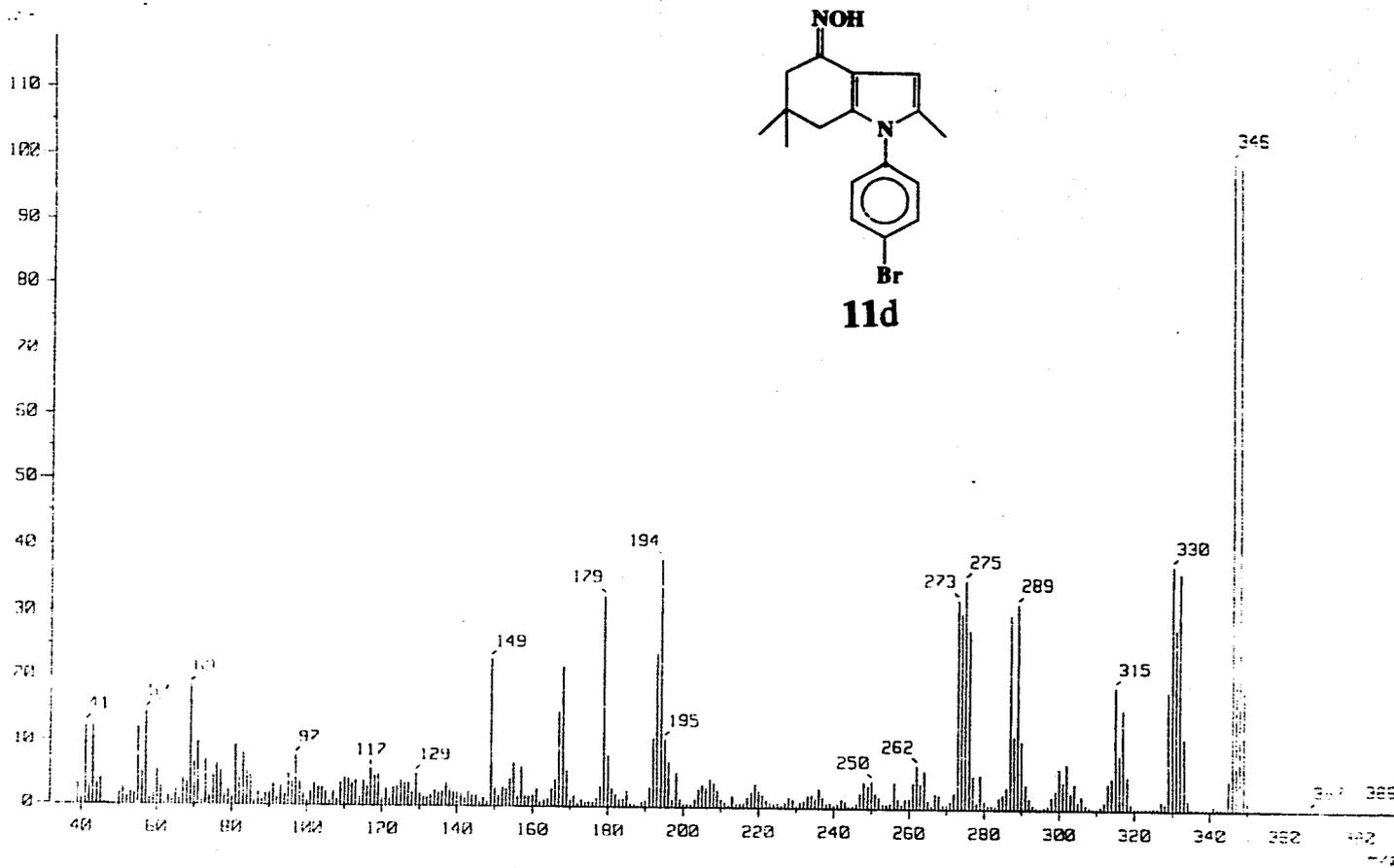
10d'



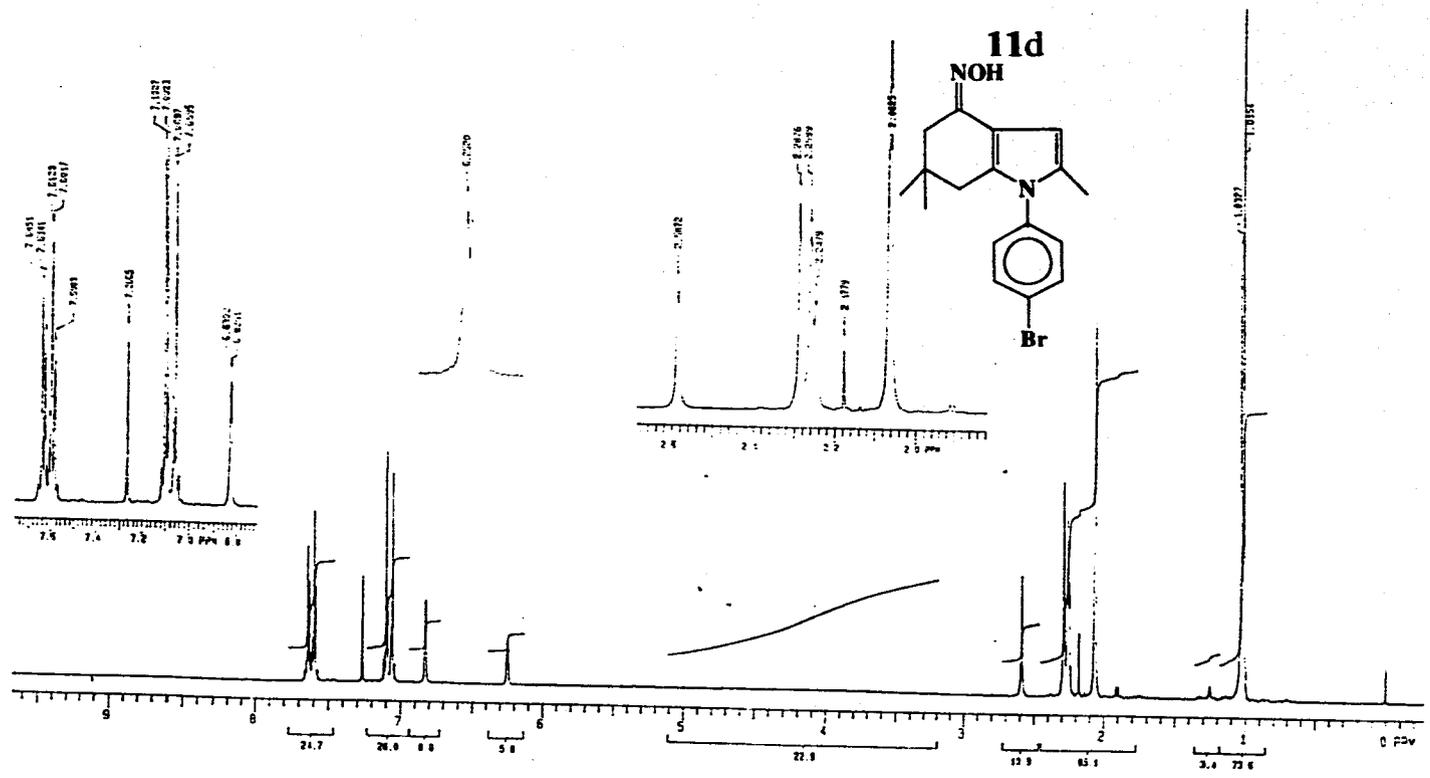
# FALLA DE ORIGEN



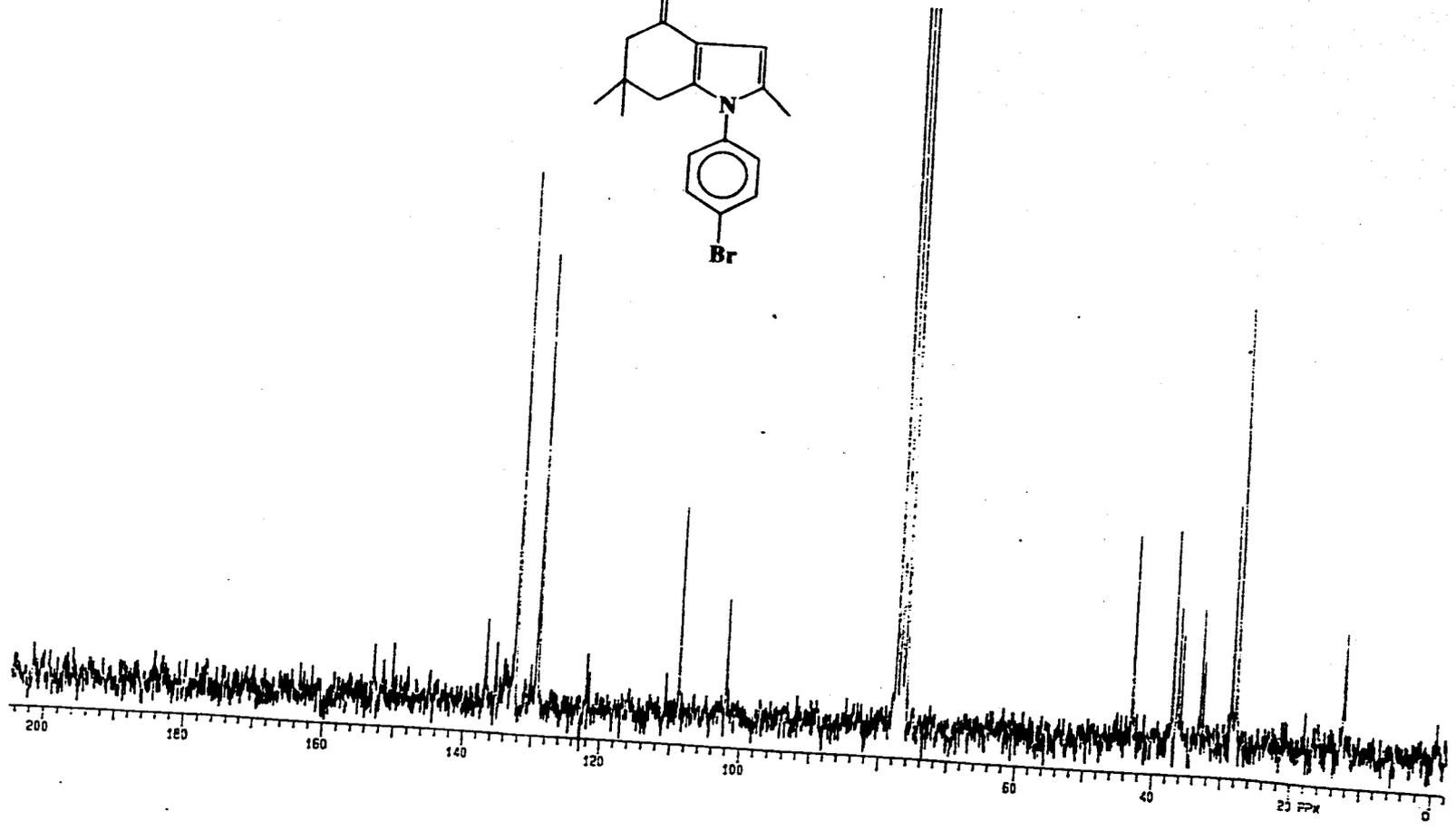
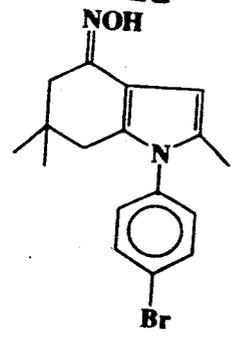
FALLA DE ORIGEN



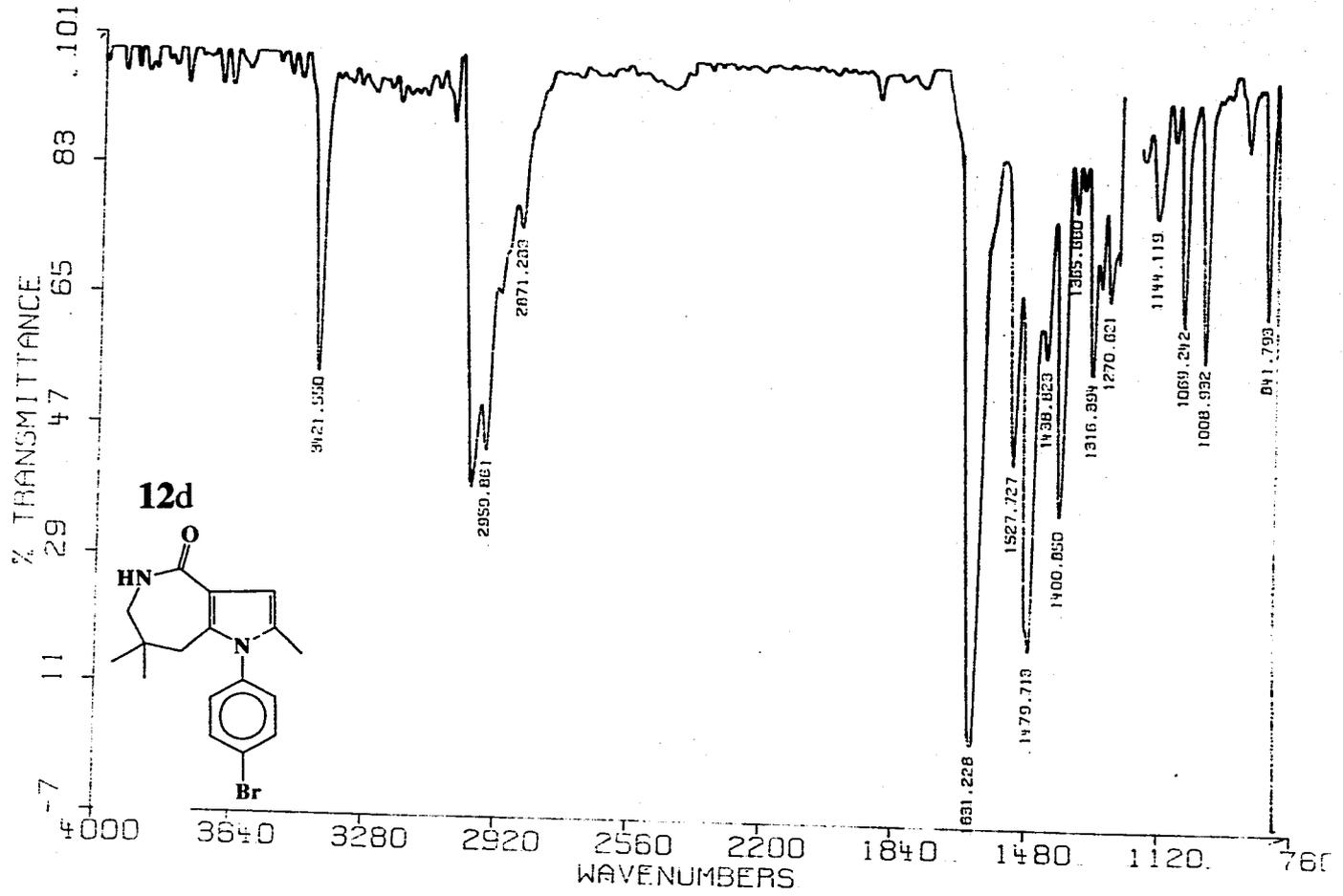
FALLA DE ORIGEN



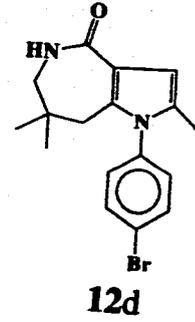
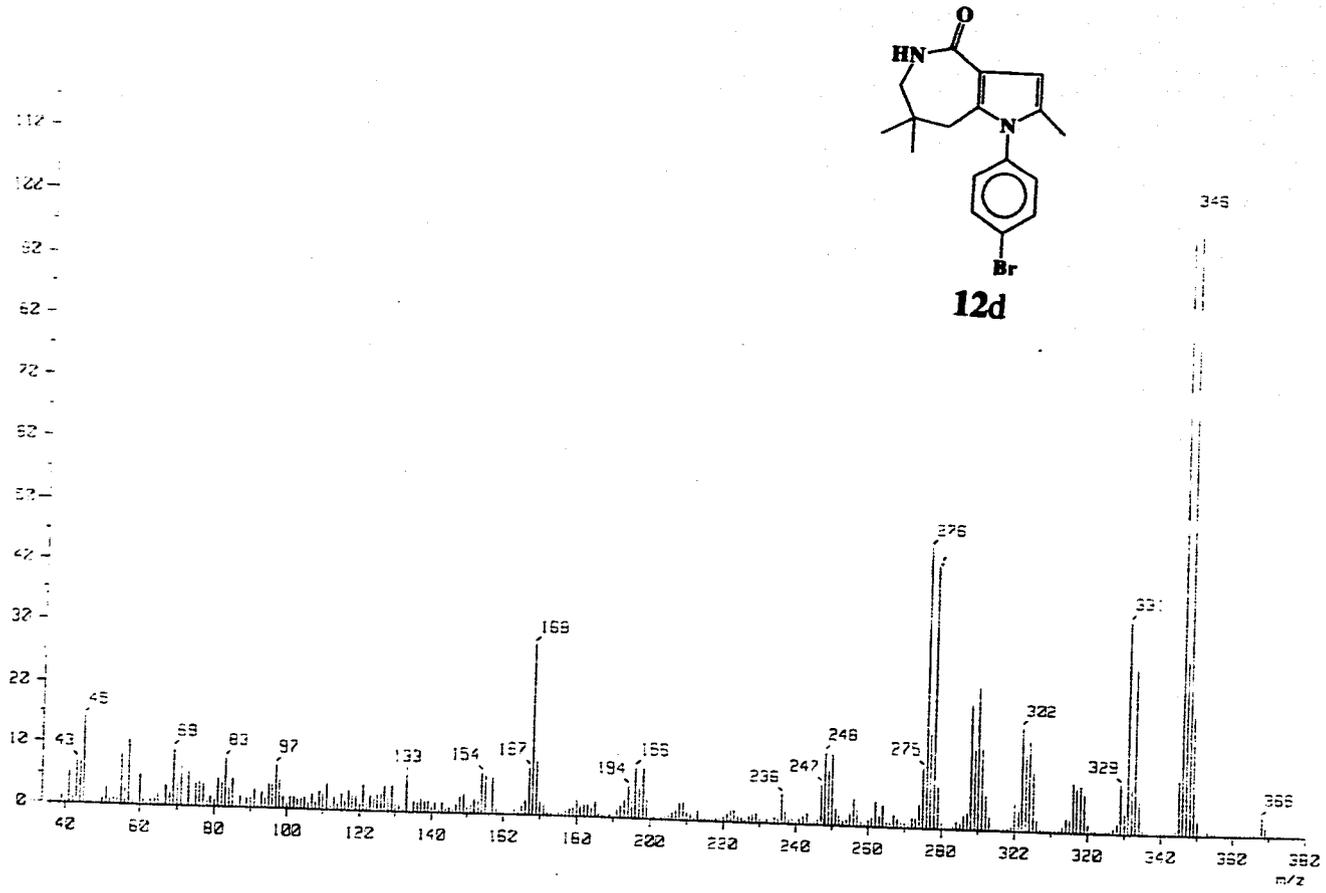
11d



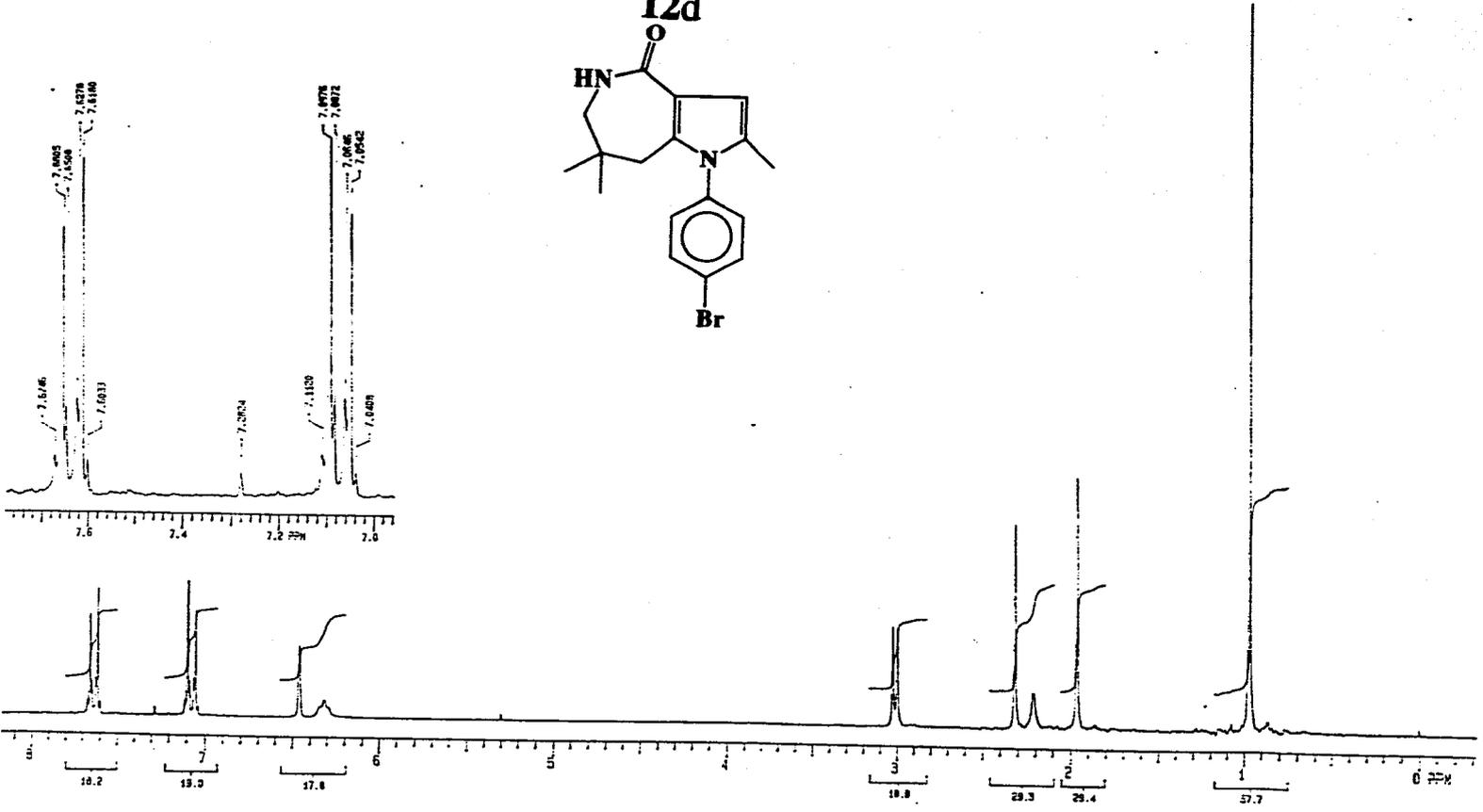
# FALLA DE ORIGEN



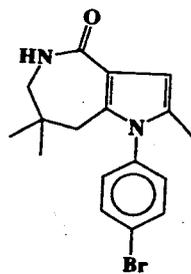
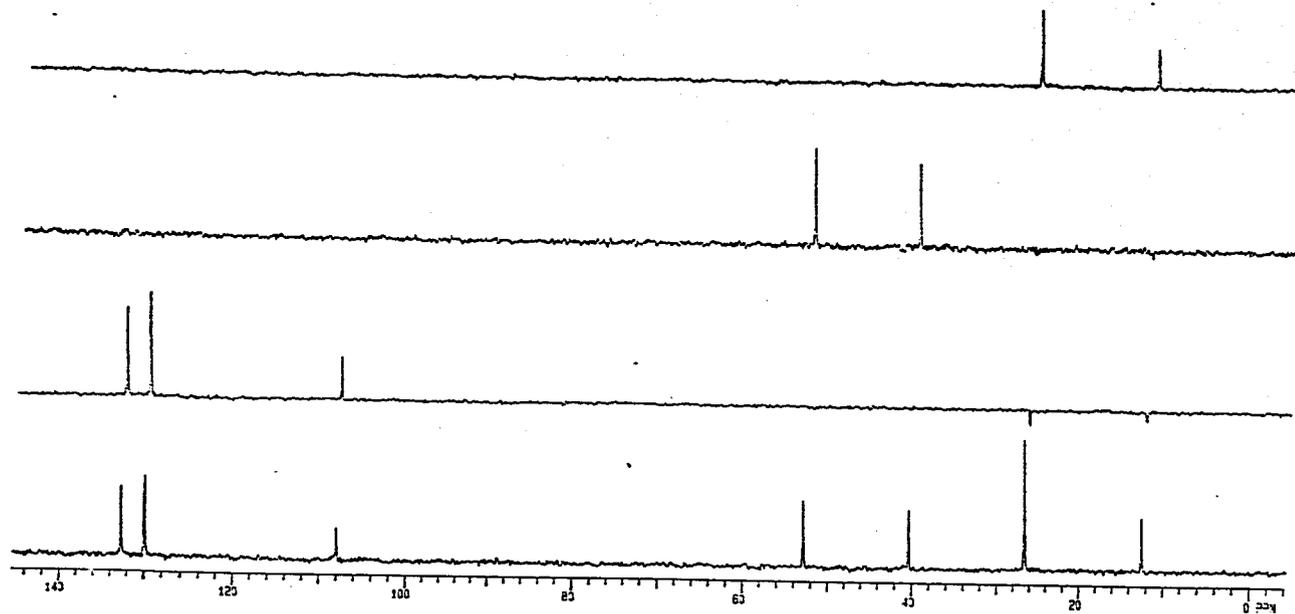
FALLA DE ORIGEN



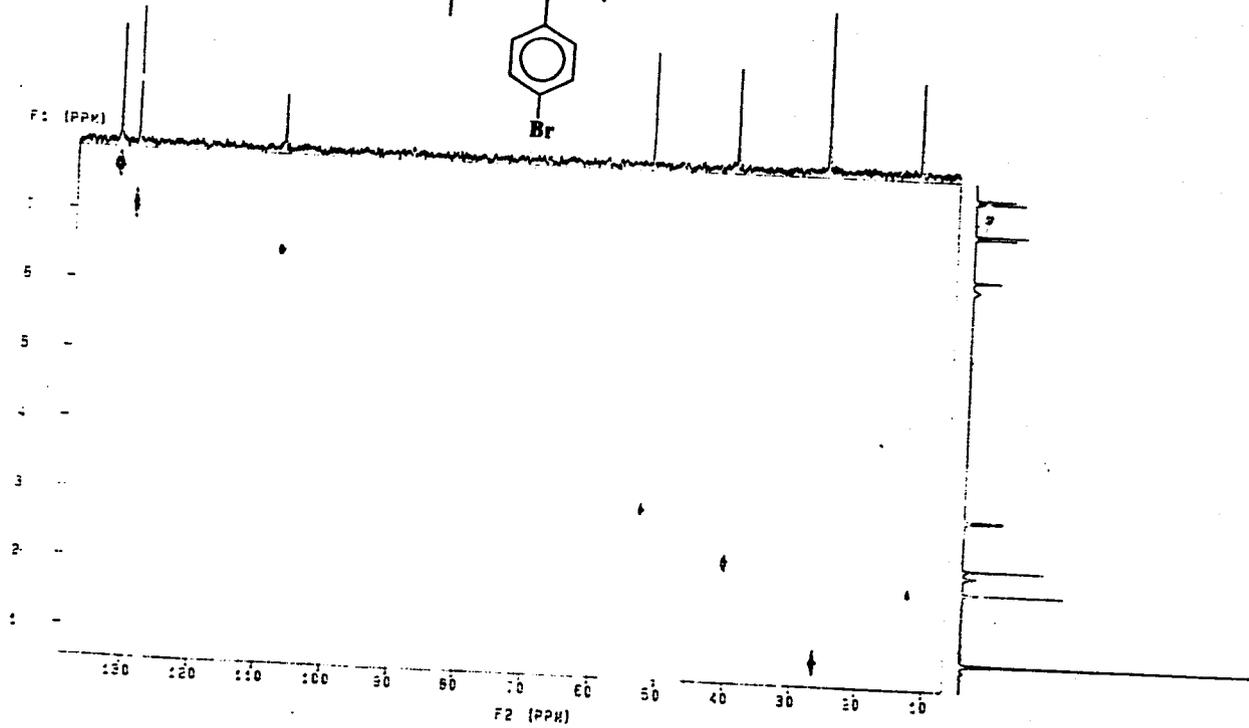
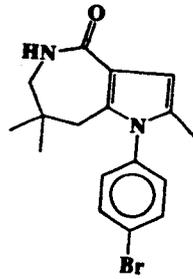
FAILIA DE ORIGEN



12d



12d



FALLA DE ORIGEN