

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**“SINTESIS DE UNA NUEVA AZEPINONA: 2,7,7-trimetil-
5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO

PRESENTA

CHRISTIAN ARTURO FERNANDEZ GARCIA



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.

Agradecimientos

Son tantas las personas a las que quiero agradecer, que a pesar de ser extensa, la nómina siguiente de seguro no será exhaustiva. Por lo tanto y como primera medida agradezco profundamente a TODAS Y CADA UNA de las personas que hicieron realidad todo este proceso en mi vida y pido excusas a todos aquellos que involuntariamente no pueda citar a continuación.

A mi familia: Edith, Fernando, Luis, Ricardo, Evelia, Ignacio, Rolando, Nancy, Mirna, Yolanda, Claudia, Daniela, Michelle, Ariadna y todos los demás que faltan.

A todos mis amigos (de Juanita, del CBTis, del ITO, de la UNAM y de la Olimpiada), los cuales mencionarlos a todos serian imposible.

Dedicatoria especial a José Miguel Ramos Pittol, al que no tengo palabras para agradecer todo lo que ha hecho por mí, así como a Jorge Augusto González González y Beczalia Mendoza Cueto que tanto me han apoyado en esta ciudad.

A Karen Alicia Martínez Chapa, porque con ella pase mis mejores momentos en la facultad.

A la familia Ramos Pittol, por todo lo que me han apoyado.

A mi asesor Dr. José Gustavo Ávila Zárraga de tesis por ayudarme a realizar este trabajo.

A todos los maestros que he tenido durante mi vida escolar.

Mención especial merece la maestra Edith Haydee Cárdenas Uribe por toda su ayuda y consejos y a quien no tengo como agradecerle.

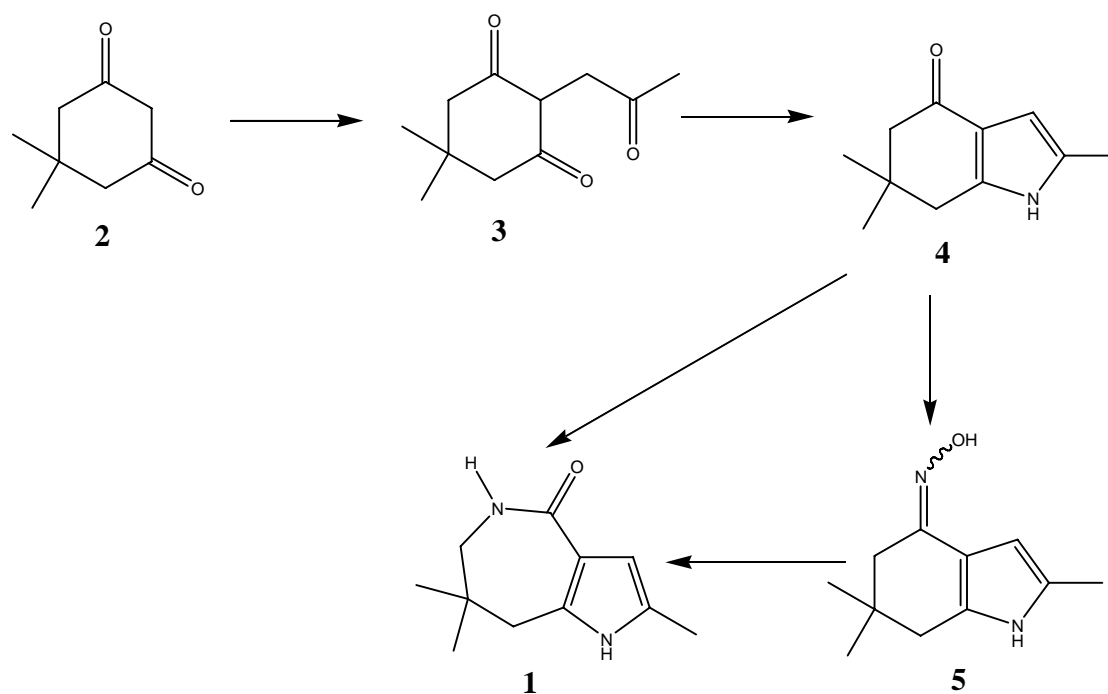
A TODOS, mencionados aquí o no, nuevamente, MUCHÍSIMAS GRACIAS.

INDICE

Resumen	2
Introducción	4
Antecedentes	7
Objetivo	21
Análisis retrosintético	22
Esquema general de síntesis	27
Discusión de resultados	33
Conclusiones	54
Parte experimental	55
Bibliografía	63
Anexos	68

Resumen

Como consecuencia del serio problema de salud que actualmente es el cáncer, se han realizado esfuerzos para la síntesis de moléculas con actividad anticancerígena. Algunas de estas moléculas presentan un anillo de azepinona en su estructura. Este trabajo presenta una contribución en la preparación de compuestos con este sistema y sus intermediarios. En este se presentan los resultados obtenidos en la preparación de compuestos intermediarios para llegar a la síntesis de **2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1)**.



Esquema 1. Síntesis de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1)

Se probaron diversas maneras de sintetizar **2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1)**, el cual es un compuesto que puede presentar actividad biológica debido al anillo de azepinona presente. Además, si se incorpora un azúcar a (1) la solubilidad en agua debe de ser mayor debido a la presencia de este último, haciendo que el compuesto sea más fácil de asimilar en el cuerpo. Por esta

razón se exploró la reacción de N-glicosidación de (1) para obtener 2,7,7-trimetil-1-[3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona (7), lo cual representa una valiosa contribución a la Química de esta clase de compuestos, debido a que en la bibliografía no se encontraron referencias acerca de este tipo de reacción para este compuesto.

Así mismo, se exploraron rutas de obtención de diversos compuestos relacionados a (1), tales como 2,7,7-trimetil-1-[2-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona (16) y 2,7,7-trimetil-1-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona (11), compuestos que difieren de (7) ya que (16) y (11) presentan una cadena alifática unida al nitrógeno del pirrol.

Se exploraron diversas rutas de síntesis, las cuales comienzan con el tratamiento de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (2) con α -cloro acetona para producir 2-(2-oxo-2-propil)-1,3-ciclohexadiona (3) que se transforma a los intermediarios (4) y (12) utilizando diversas fuentes de nitrógeno, posteriormente se trabajó con la ruta A con la cual se obtuvo la azepinona (1) y se exploró la N-glicosidación de este compuesto. En la ruta B se continuó trabajando con (1) para explorar la adición de una cadena.

Todos los compuestos se caracterizaron con base a sus propiedades espectroscópicas y por espectrometría de masas, I.R. y RMN-¹H, confirmando las estructuras propuestas.

Introducción

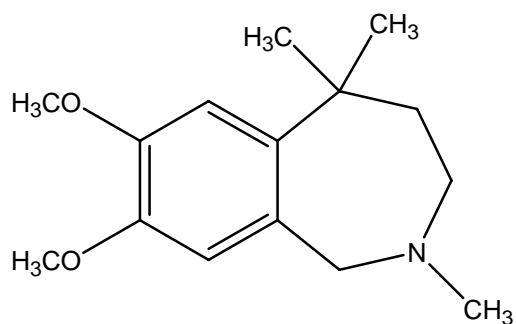
hablar de Química Orgánica es hablar de la síntesis de moléculas. Debido a esto se tienen constantes avances en este campo y se han desarrollado nuevos sistemas y métodos de estudio para poder resolver los problemas de síntesis.¹

Con la incorporación de los diversos métodos espectroscópicos, tales como espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de diversos núcleos, ha sido posible la determinación de las estructuras de los nuevos compuestos formados.²

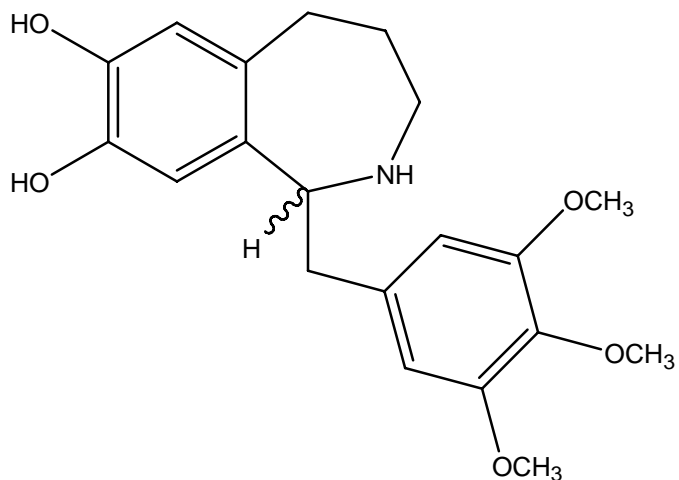
Aun con todos estos avances, no se ha podido establecer un método definitivo o específico para la formación de productos naturales y no naturales con actividad biológica, a pesar de que los problemas relacionados con la síntesis orgánica de estos tienen una larga historia.²

La síntesis de diversos compuestos naturales y no naturales y sus derivados despierta gran interés debido a la actividad biológica que algunos de ellos presentan.

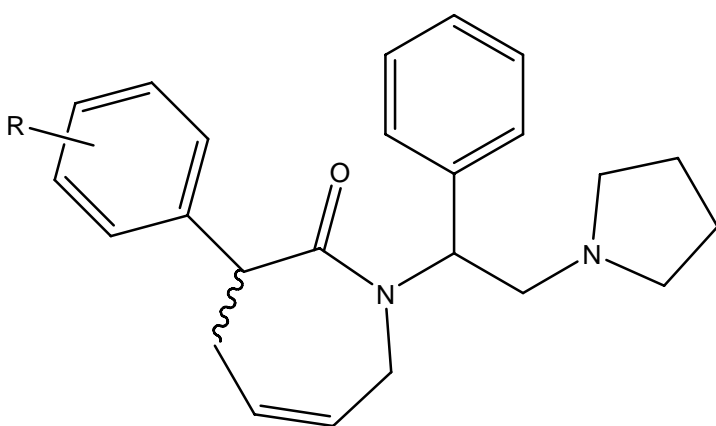
La síntesis de diversas azepinonas continúa despertando interés como resultado de las propiedades farmacológicas atribuidas a este tipo de compuestos, en consecuencia, se han desarrollado varias estrategias sintéticas para prepararlos. Las siguientes moléculas son ejemplos de algunos de ellos.^{3,4,5,6}



Analgésico



Anticoagulante



R =

— Cl

— OCH₃

— CF₃

Actividad antinociceptiva

Esquema 2. Azepinas y azepinonas con actividad biológica

Martínez y colaboradores han diseñado diversas azepinonas, las cuales fueron probadas en diversas líneas celulares para la determinación de su citotoxicidad y el rol que juega el anillo de azepinona y diversos sustituyentes.⁷

Este trabajo presenta una contribución para la síntesis de una nueva azepinona y sus intermediarios. Se describe la síntesis de diversos intermediarios para la obtención de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]azepin-4-ona (**1**), así como el estudio de la N-glicosidación de esta azepinona.

Antecedentes

Generalidades

Los compuestos que contienen un anillo pirrólico fusionado a un anillo de azepinona se denominan pirrolazepinonas.

La nomenclatura asignada para estos tipos de compuestos es un poco más elaborada que para otros debido a la estructura más compleja que presentan.

En estos sistemas la posición del átomo de nitrógeno del pirrol se toma como la posición uno (debido a que de esta manera los átomos de carbono fusionados quedan con el menor número posible) y se empieza a contar la cadena siguiendo las reglas de la IUPAC, poniendo a los grupos de mayor prioridad con el número menor posible y omitiendo de este conteo los átomos de carbono a través de los que están unidos los anillos (estos átomos tienen el mismo número que el carbono anterior inmediato modificado por una letra: a, b, c, etc).

En el nombre aparece una *H* en itálicas que indica un átomo de hidrógeno, estos átomos son llamados hidrógenos indicados y se citan cuando un nombre puede ser usado para dos o más sistemas isoméricos y cuando el nombre puede ser designado específicamente indicando la posición de uno o más átomos de hidrógeno en la estructura.

Para describir como se unen los dos anillos se usan descriptores de fusión. Primero debemos conocer cuáles son los anillos fusionados, para esto tenemos que seleccionar primeramente el componente principal, la selección del componente principal sigue las siguientes reglas:

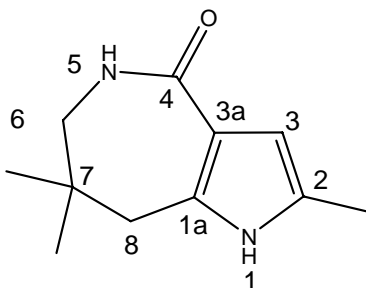
- a. Se prefiere aquel heterociclo que contenga el heteroátomo en el siguiente orden:
N, F, Cl, Br, I, O, S, Se, Te, P, As, Sb, Bi, Si, Ge, Sn, Pb, B, Hg.⁸
- b. Se prefiera el anillo de mayor tamaño.

Los lados del anillo principal son identificados con letras itálicas a, b, c, etc, con una a para el lado 1,2; b para el lado 2,3, etc. Continuando por todo el perímetro del anillo. Cada letra implica también una dirección para el enlace especificado.

Para identificar el ciclo unido al anillo principal se usan números. Para indicar entonces la posición por medio de la cual se fusiona, se citan los números del anillo unido y la letra de la posición respecto al componente principal, separando por mediante un guión y citado entre corchetes. Los números se escriben en la misma dirección en que se citaron las letras. El nombre del anillo secundario se pone antes de los números y la letra que indican el lugar de fusión de los anillos, los cuales están citados antes del nombre del componente principal.⁹

Todo lo anterior se explica para la molécula (1):

Numeración:

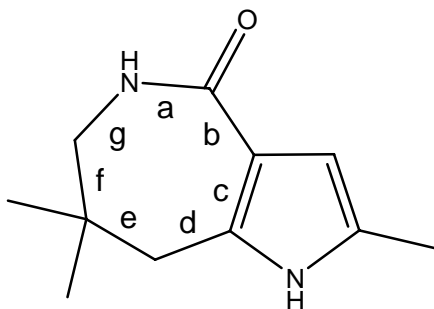


Esquema 3. Forma de numerar un anillo de pirrol azepinona

Selección del anillo principal: azepinona por ser de mayor tamaño.

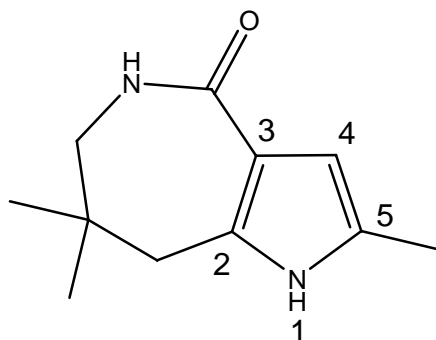
Anillo secundario: pirrol.

Se designan los lados del anillo principal con letras:



Esquema 4. Anillo principal

Se designan los carbonos del anillo secundario:



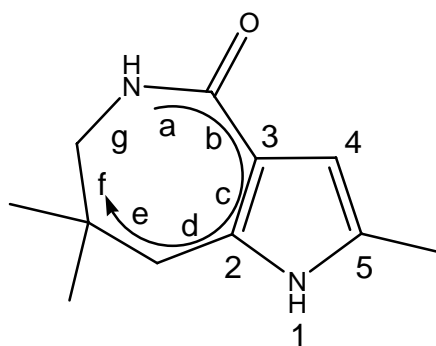
Esquema 5. Anillo secundario (numeración)

Con esto podemos dar el nombre de nuestro compuesto:

Para los sustituyentes del anillo tenemos: grupos metilo en posiciones 2,7,7; grupo oxo en posición 4.

Nombre: 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona.

La designación [3,2-c] se debe al sentido del giro en la asignación de letras:



Esquema 6. Forma de giro en la asignación de letras

Que sería diferente a [2,3-c].

Importancia y actividad farmacológica del núcleo pirrolazepinona

Antes de discutir las diferentes metodologías que han sido utilizadas para preparar estos compuestos, es necesario hacer un análisis de su importancia farmacológica, lo cual ha motivado al desarrollo de las estrategias conocidas para su preparación.

Actualmente el cáncer es considerado como un serio problema de salud, aun cuando se han tenido avances en entender la biología y farmacología del mismo, debido a que el cáncer no es una enfermedad sino un grupo de enfermedades que afectan diferentes órganos y sistemas del cuerpo. El cáncer se desarrolla debido a una división celular anormal y descontrolada, esto frecuentemente se lleva a cabo a una velocidad mayor a la de las células sanas del cuerpo.¹⁰

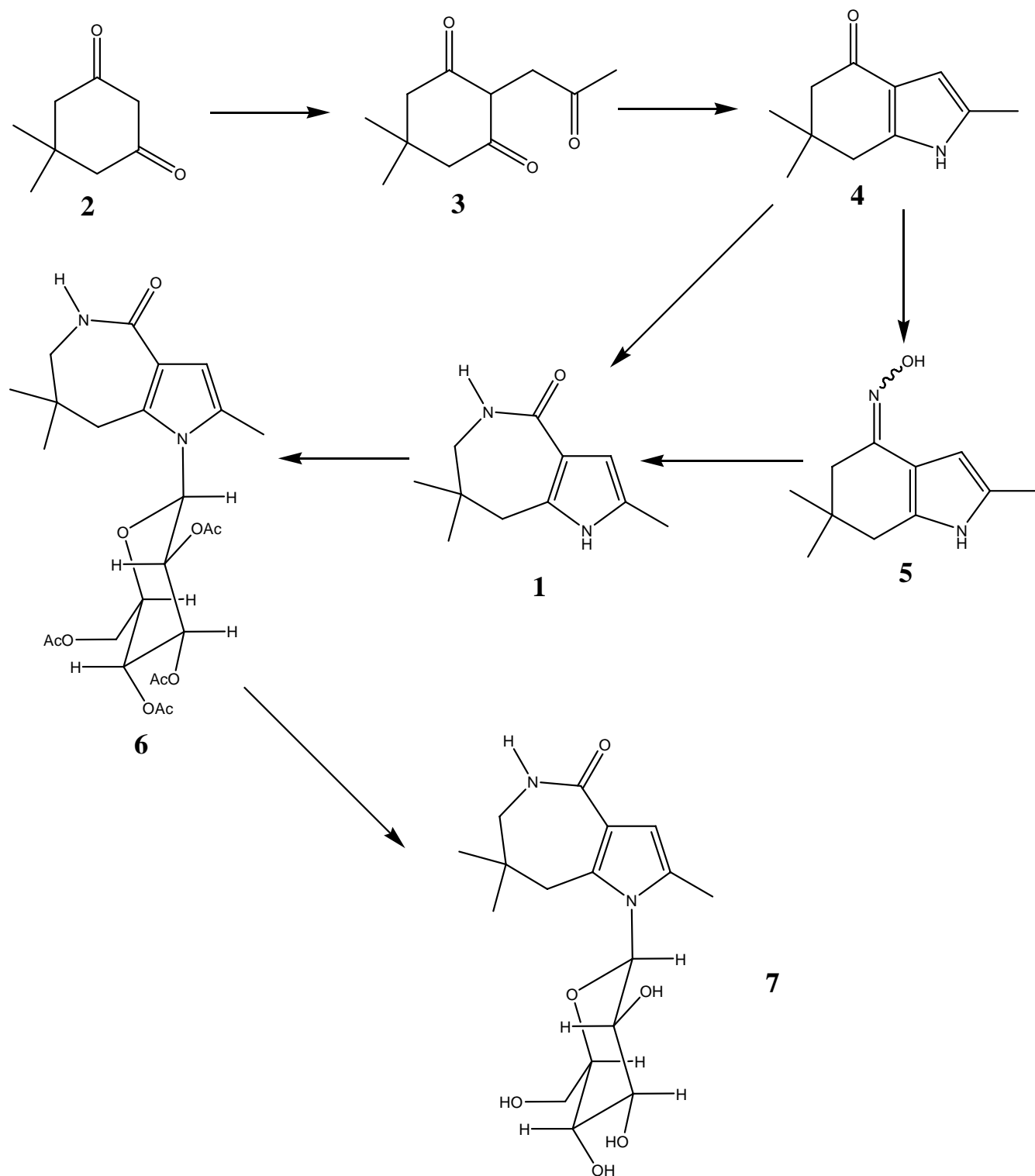
Actualmente las diversas técnicas de tratamiento contra el cáncer han elevado la esperanza de vida de los pacientes, estas técnicas se emplean solas o combinadas. Una de estas técnicas es la quimioterapia, la cual emplea diversos tipos de compuestos para el combate de ciertos cánceres. Algunos grupos de investigación como el del Dr. Martínez han sintetizado diversos compuestos heterocíclicos con actividad citotóxica.¹¹

Algunos compuestos sintetizados a los que se les han encontrado actividad citotóxica son diversas azepinonas.¹² Diversos estudios han probado que estos compuestos son inhibidores selectivos de cinasas dependientes de ciclina (CDK s), una familia de enzimas cuya función parece ser el regular la aparición y crecimiento de tumores humanos.¹³ Muchas azepinonas actúan como inhibidores competitivos de ATP, otras actúan inhibiendo a la CDK, debido a la formación de puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas entre aminoácidos de la enzima y el anillo de la azepinona.¹⁴

Métodos utilizados en la síntesis del núcleo pirrolazepinonas

Para la síntesis de azepinonas se han empleado diversos métodos como copulaciones de Heck,¹⁵ introducción del nitrógeno a una cetona mediante la transposición de Schmidt,¹⁶ o la introducción del nitrógeno por medio de la hidroxilamina en la trasposición de Beckmann.^{17,18} En el caso de la reacción de Schmidt y de Beckmann existe la posibilidad de que se obtenga la mezcla de las amidas isoméricas, generadas por la posibilidad de migración de dos grupos diferentes cuando se trabajan con cetonas asimétricas, sin embargo resultados previos muestran la posibilidad de formación de sólo uno de estos isómeros.

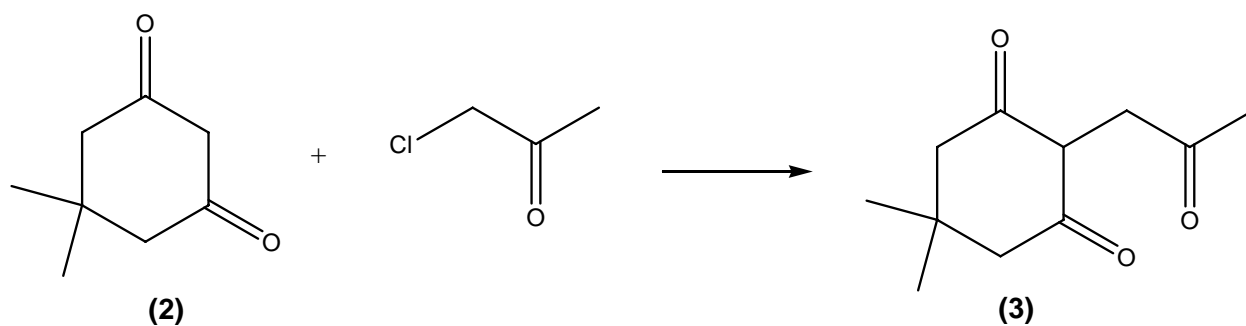
Martínez, Ávila y colaboradores han sintetizado diversas pirrolazepinonas que actúan sobre células cancerosas del pecho, próstata, etc.¹⁴ En este trabajo se muestra la síntesis de diversos intermediarios para obtener 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (**1**), además se presenta un estudio de la N-glicosidación de esta azepinona. Una de las rutas sintéticas empleadas se muestra en el esquema 7.



Esquema 7. Síntesis de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona (1) y reacción de N-glicosidación.

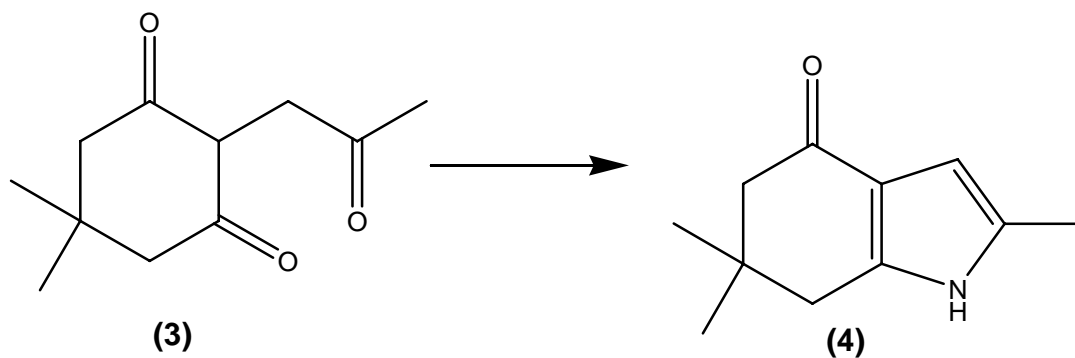
Reacción de C-alquilación

El primer paso de la síntesis es la C-alkilación de la 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (**2**) con α -cloro acetona siguiendo métodos descritos en la literatura^{19,20}. La reacción se basa en la eliminación de uno de los hidrógenos ácidos de la 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona usando como base etóxido de sodio y la posterior incorporación de la cadena por medio de una reacción de sustitución nucleofílica del halógeno correspondiente.



Esquema 8. Reacción de C-alkilación.

Reacción de Paal Knorr



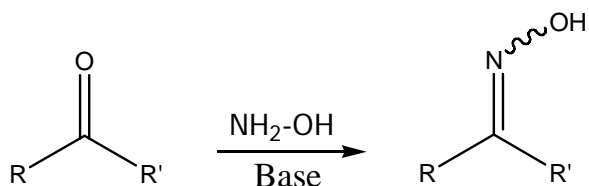
Esquema 9. Reacción de Paal Knorr

El siguiente paso de la síntesis es la reacción de Paal Knorr en la cual existe la adición de una fuente de nitrógeno a un compuesto 1,4-dicarbonílico teniendo como primer paso la formación de un hemiaminal, el hemiaminal puede eliminar agua para formar una imina que se tautomeriza a una enamina, posteriormente se lleva a cabo la formación del anillo, siendo este el paso determinante en la rapidez de la reacción.²¹ Aunque este fue el método empleado para la síntesis del pirrol deseado, se han descrito un gran número de métodos para la síntesis de estos compuestos, algunos métodos clásicos para la formación de estos anillos continúan usándose ampliamente aunque muchas variaciones han sido descritas resultando en la formación de nuevos pirroles y en el mejoramiento en los rendimientos. Por ejemplo, se han preparado 1-aminopirroles por medio de la reacción de Paal Knorr entre alcóxicarbonilhidrazinas y compuestos 1,4-dicarbonílicos, seguido por la remoción del grupo alcóxicarbonilo.²² Varios pirroles sustituidos en la posición 3 han sido preparados por modificaciones de la reacción de Paal Knorr en donde se han formado acetales 3-cianopropionaldehído son intermediarios.²³

El siguiente paso en nuestras tres rutas sintéticas es la introducción del átomo de nitrógeno. Para esto se cuenta con dos opciones: la transposición de Beckmann o la reacción de Schmidt.

Rearreglo de Beckmann

La reacción de Beckmann consiste en un rearrreglo en el cual una oxima es convertida a una amida, a través de un mecanismo bien documentado en la literatura.²⁴

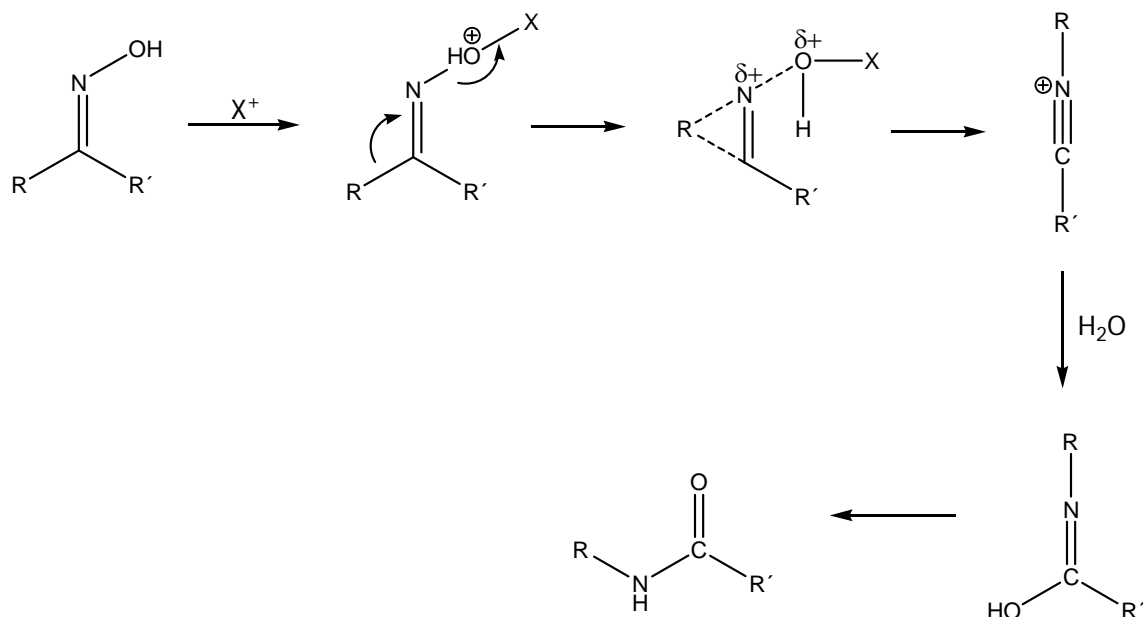


Esquema 10. Formación de una oxima

Cuando la cetona es asimétrica se obtiene la mezclas de oximas, pero termodinámicamente el isómero *anti* es el más favorecido. Esta isomería geométrica que se presenta es ocasionada por la rigidez de la doble ligadura carbono-nitrógeno.²⁵

En las reacciones de formación de oximas por catálisis básica el medio juega un papel muy importante dentro de la estereoquímica de la reacción, pues se ha demostrado que en estas condiciones se puede llegar a tener solo un estereoisómero.²⁶

Una vez que se tiene la oxima, esta es tratada con ácidos próticos, ácidos de Lewis o anhídridos de ácidos para llevar a cabo el rearrreglo de Beckmann. El mecanismo implica la conversión del grupo hidroxilo de la oxima en un buen grupo saliente. La ionización y migración ocurre como un proceso concertado, con el grupo que está anti al hidroxilo de la oxima como el que migra. La migración resulta en la formación de un ion nitrilo que captura a un nucleófilo (agua). Posteriormente una tautomerización a la obtención conduce a la amida:²⁷



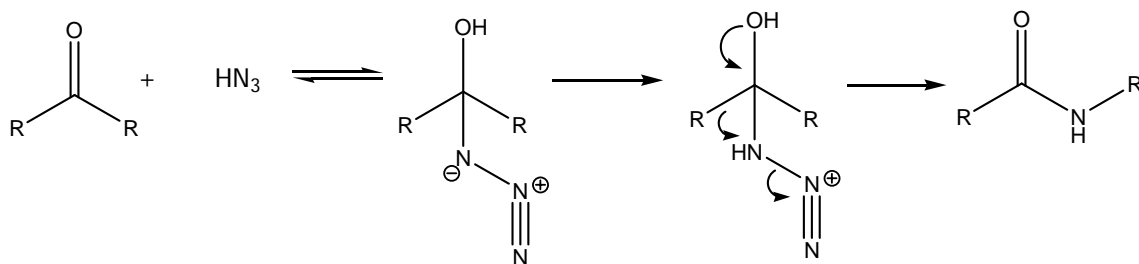
Esquema 11. Mecanismo de la reacción de Beckmann

Debido a que es uno de los métodos más importantes en síntesis orgánica se han investigados nuevos métodos para el mejoramiento de la reacción, actualmente se hace uso de agua supercrítica,^{28,29} procesos en fase vapor³⁰ y de líquidos iónico.^{31,32,33,34} También se han usados activadores catalíticos como algunos complejos de rodio.³⁵ Sin embargo estos métodos presentan ciertos inconvenientes como (a) el uso de disolventes tóxicos, (b) reactivos costosos, (c) producción de una considerable cantidad de subproductos, (d) largos tiempos de reacción y (e) bajos rendimientos³⁶. Por lo que continúan los esfuerzos por obtener nuevos métodos para mejorar esta reacción.

El grupo que migra generalmente es el que se encuentra *anti* al hidroxilo, pero se sabe que con algunas oximas el grupo *syn* es el que migra, o bien se puede obtener la mezcla de amidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la oxima se isomeriza bajo las condiciones de reacción, antes de que ocurra la migración.³⁷

Reacción de Schmidt

Otra reacción valiosa para generar azeponas es la reacción de Schmidt³⁸ la cual consiste en tratar a una cetona con ácido hidrazoico (HN₃). En esta reacción se genera un intermediario azido al adicionarse el ácido hidrazoico al grupo carbonilo, después se produce una migración con retención de la configuración, tal y como se muestra en el siguiente esquema.^{39,40}



Esquema 12. Mecanismo de la reacción de Schmidt

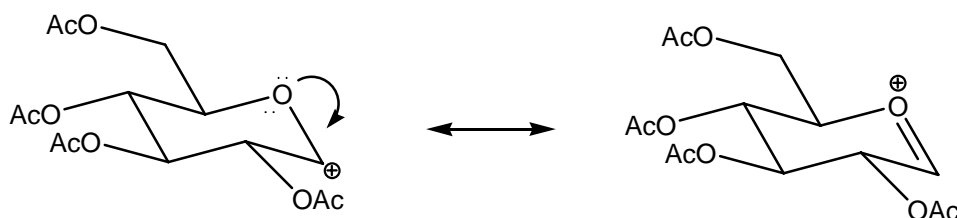
El ácido hidrazoico se prepara *in situ*, usando alguna sal de azida y en presencia de un ácido como el ácido metansulfónico,⁴¹ ácido sulfúrico,⁴² entre otros ácidos.

Aunque la reacción de Schmidt comúnmente usa ácido hidrazoico como fuente de nitrógeno, ahora se sabe que las alquilazidas pueden ser usadas en este tipo de reacciones.⁴³⁻⁵²

En este punto la secuencia sintética toma diversos caminos. Uno de estos caminos es la introducción de un azúcar mediante una reacción de N-glucosidación.

Reacción de N-glucosidación

Esta reacción consiste en la formación de un enlace C-N en donde el carbono pertenece a un azúcar, prefiriéndose que se lleve a cabo esto en el carbono 1 del azúcar. Para hacer esto se realiza una serie de reacciones a partir de la glucosa en la que se introducen los grupos acetil usando anhídrido acético y una base para la eliminación del protón.⁵³ Posteriormente se trata con bromuro de hidrógeno en ácido acético para la introducción del bromo en el carbono 1, la regioselectividad de esta reacción se debe a la formación de un carbocation estabilizado por resonancia:^{54, 55, 56}



Esquema 13. Ion oxonio

Teniendo el azúcar bromado se procede a realizar la N-glicosidación. Para esta reacción lo más común es realizar un acoplamiento con sales de plata.^{57,58} El grupo de Jacquelyn Gervay-Hague ha descubierto que el calentamiento con microondas puede acelerar las reacciones de α -glucosidación. Además los rendimientos obtenidos son mucho mayores que los obtenidos a temperatura ambiente.⁵⁹ Se han explorado además reacciones de N-glicosidación en estado sólido que mejoran el rendimientos de este tipo de reacción, aunque no se llegan a conseguir rendimientos mayores del 43 %.⁶⁰

Reacción de N-alquilación

Otra alternativa explorada fue la adición de una cadena al pirrol a través de una reacción de N-alquilación. La necesidad de investigar pirroles sustituidos en la posición 1 es reconocida debido a su importancia en el área farmacéutica.⁶¹ De forma natural la sustitución de pirroles e indoles están presente en muchos ejemplos,^{62, 63, 64, 65,66} en la inhibición de enzimas,⁶⁷ o cuando se usan fármacos antiinflamatorios, analgésicos, antirreumáticos y antidepresivos.⁶⁸ La N-alquilación de pirroles e indoles es de gran importancia en Química Orgánica Heterocíclica debido a sus bioactividades inusuales. Un posible camino para la N-alquilación es el uso de cantidades estequiométricas de una base fuerte. Otros métodos usan bases de metales alcalinos y alcalinotérreos,⁶⁹ en especial KOH en DMSO⁷⁰ o superóxido de potasio en éteres corona.⁷¹ El grupo de Zhen-Chu ha usado líquidos iónicos (tetrafluoroborato 1-n-butil-3-metilimidazolio [bmim][BF₄]) en reacciones de N-sustitución de pirroles, entre las sustituciones que ha presentado se tiene la reacción de pirrol con bromuro de alilo. Con líquidos iónicos se observa una alta regioselectividad hacia la N-sustitución de pirroles con haluros de alquilo, cloruros de sulfonilo, cloruros de bencilo para dar pirroles sustituidos en excelentes rendimientos. Esta reacción está acompañada de una base como el KOH.⁷² Los métodos mencionados anteriormente son usados debido a los altos rendimientos que presentan, sin embargo implican el uso de disolventes orgánicos de alta toxicidad y carcinógenos. Además, durante el proceso de trabajo de la reacción, estos disolventes son convertidos en subproductos haciendo su reciclado imposible. De ahí que los métodos tradicionales se basan entre la reacción de un halogenuro de alquilo y una base fuerte, por ejemplo, se ha usado carbonato de potasio en la N-metilación de pirroles e indoles,⁷³ el uso de otras bases, como hidruros de metales alcalinos y etóxido de sodio ha sido reportado para llevar a cabo N-alquilaciones.⁷⁴

Reacción de Brown

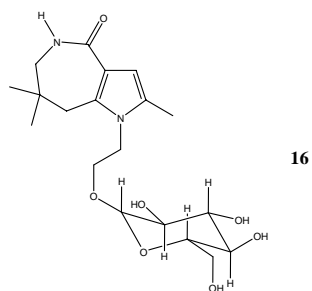
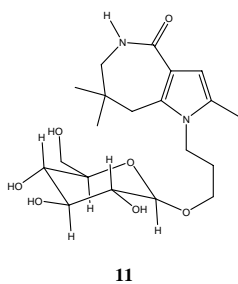
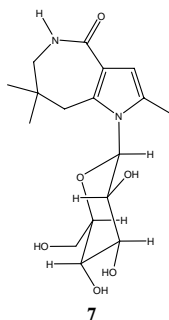
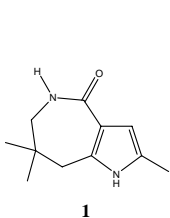
Una vez que se ha adicionado la cadena alílica, se procede a oxidarla por medio de una reacción de Brown. En esta reacción un borano se adiciona de forma *syn* al alqueno, en la cual juegan un rol importante el borano que se use, una subsecuente oxidación nos lleva a la formación de alcoholes anti Markovnikov. Esta reacción es altamente regio y estereoselectiva. La reactividad y selectividad del borano puede ser modificada por el uso de diversos complejos borano-base de Lewis.^{75,76,77,78,79}

Objetivo

Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente de síntesis de la 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (**1**) y explorar la reacción de N-glucosidación de (**1**) para la obtención de 2,7,7-trimetil-1-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (**7**).

Preparar diversos intermediarios que conducirán a la obtención de compuestos relacionados con (**1**), tales como: 2,7,7-trimetil-1-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (**11**) y 2,7,7-trimetil-1-[2-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (**16**).



Objetivos particulares

Caracterización de los productos y optimización de cada una de las reacciones.

Análisis retrosintético

Las propuestas sintéticas se encuentran desarrolladas en los siguientes diagramas de análisis retrosintético, se presentan diversas alternativas para llegar al producto final.

Ruta A

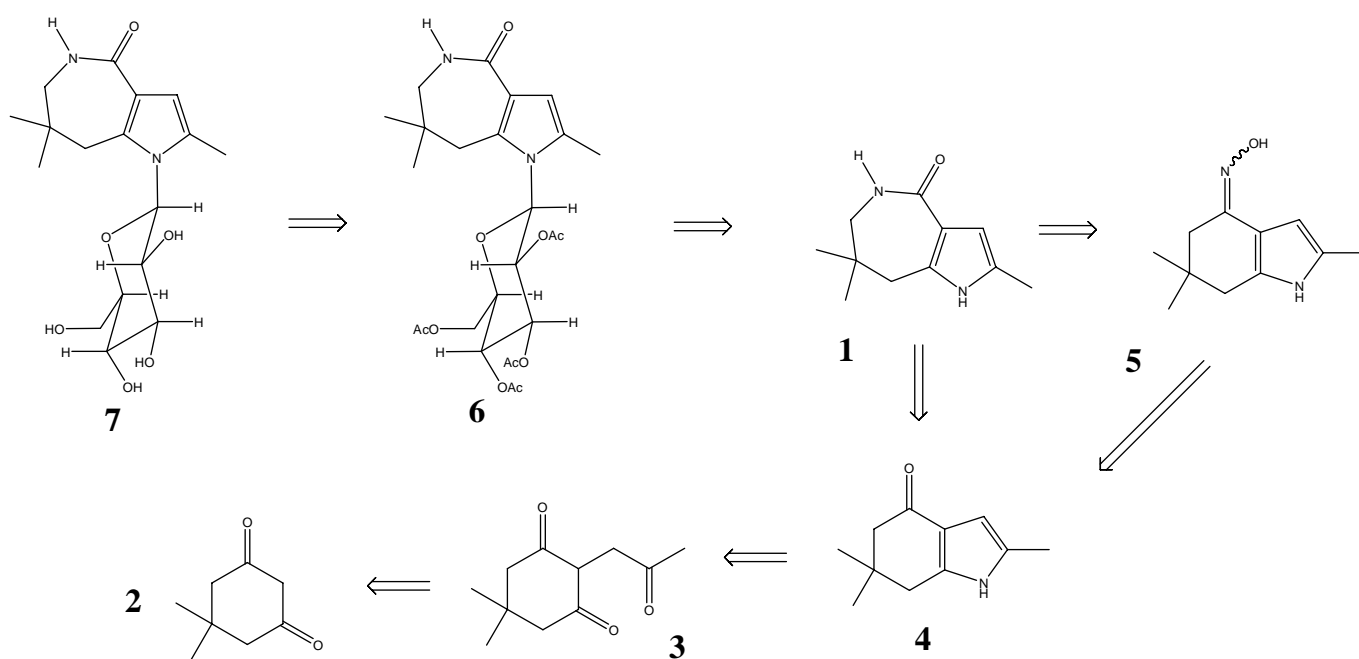


Figura 14. Ruta sintética A

Ruta B

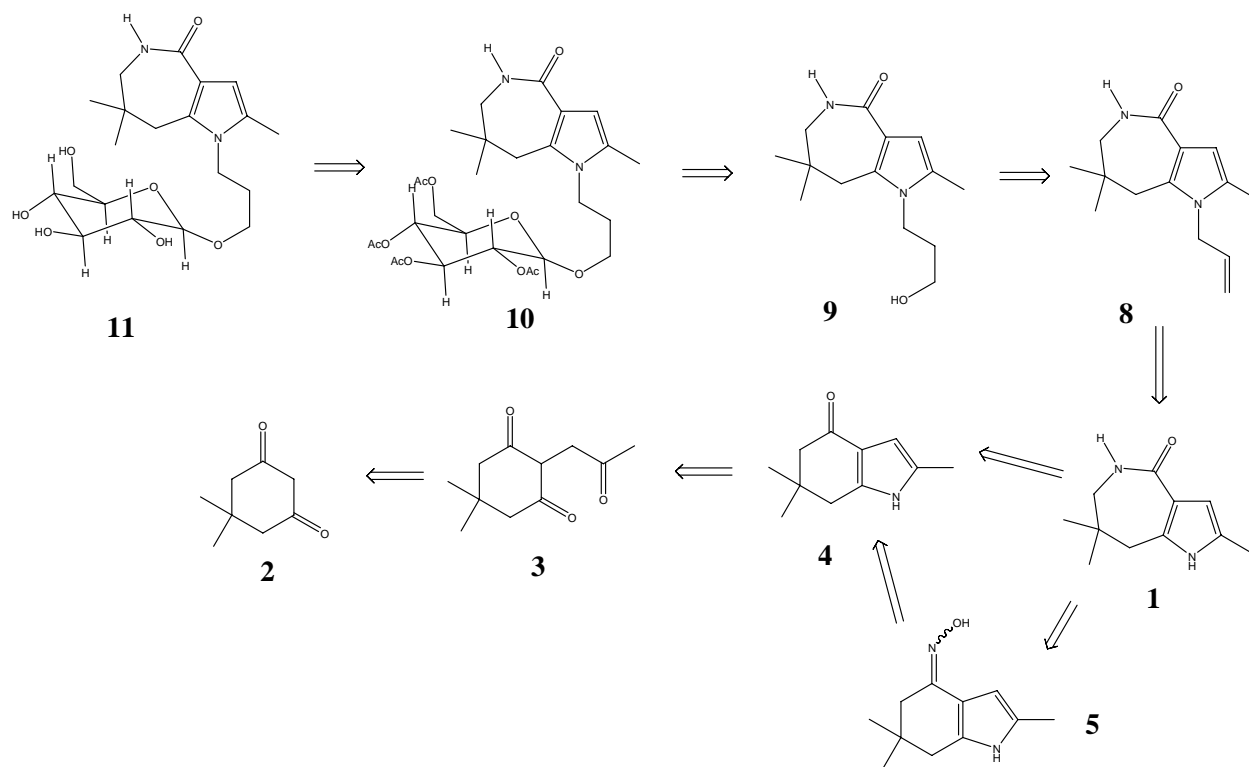


Figura 15. Ruta sintética B

Ruta C

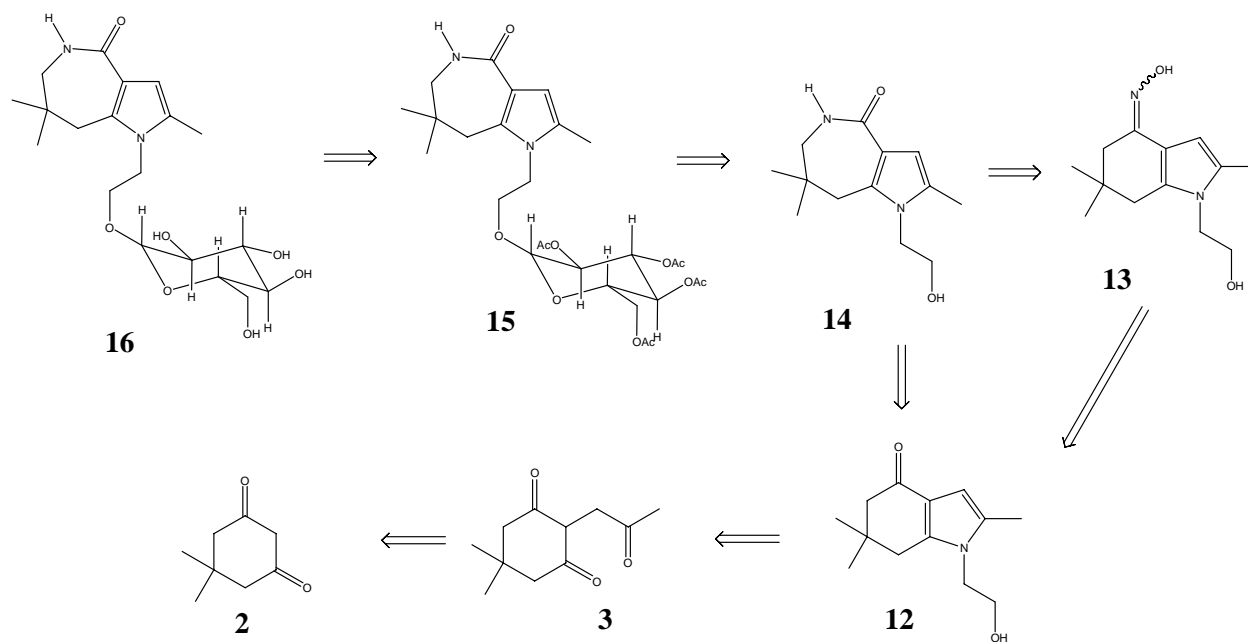


Figura 16. Ruta sintética C

El compuesto (7) puede ser obtenido mediante una N-glicosidación, mientras que los compuestos (11) y (16) pueden ser obtenidos a través una α -glicosidación, para ello se introducirá el azúcar (21), estas reacciones no se pueden llevar a cabo a partir de glucosa sin acetilar debido a que se perdería la regioselectividad, de ahí que se tenga que pasar por los intermediarios (6), (10) y (15). De hecho los puntos claves en nuestra síntesis son la formación de (6), (10) y (15); y a partir de una hidrólisis de estos compuestos se puede obtener y (7), (11) y (16) respectivamente. Por lo tanto, (6), (10) y (15) pueden ser preparados a partir de (1), (9) y (14) respectivamente y el azúcar (21).

El intermediario (9) puede ser preparado por medio una oxidación anti Markovnikov de (8). La manera más frecuente de hacerlo es por la reacción de hidrobtoración de Brown.

El compuesto (8) se prepara a través de una N-alkilación de (1) usando bromuro de alilo, aunque se tienen dos nitrógenos para dar la N-alkilación, se espera que solo se lleve a cabo en el nitrógeno del pirrol ya que la acidez del hidrógeno de éste es mucho mayor que la observada en el hidrógeno enlazado al nitrógeno de la azepinona, por lo tanto es necesario usar cantidades equimolares de la base y del bromuro de alilo para evitar la dialquilación.

Los intermediarios (1) y (14) pueden ser sintetizados directamente de (4) y (12) respectivamente a partir de una reacción de Schmidt o bien primero pasando por las oximas (5) y (13) y después haciendo la transposición de Beckmann; en ambos casos pueden obtenerse azepinonas isoméricas. Si bien en los diagramas retrosintéticos no se presentan las otras azepinonas, es de relevancia el estudio de los factores que intervienen en la obtención de una sola o bien de la mezcla de azepinonas.

Los intermediarios (4) y (12) pueden ser preparados a través de una reacción de Paal Knorr a partir de (3) en las que las fuentes de nitrógeno podría ser alguna sal de amonio y etanolamina respectivamente. En el caso del intermediario (4) es más

conveniente utilizar sales de amonio y eliminar amoniaco *in situ* en lugar del uso de amoniaco de forma directa debido a la dificultad de trabajar con el amoniaco. Las técnicas a utilizar emplean como disolvente acido acético anhídrido.

El intermediario **(3)** puede ser preparado a través de una reacción de C-alquilación aprovechando la acidez de los hidrógenos α a los dos grupos carbonilos de **(2)**. El reactivo **(2)** puede ser obtenido de forma comercial con una pureza mayor al 99 % haciéndolo ideal para utilizarlo como materia prima para las síntesis.

Esquema general de síntesis

Los siguientes esquemas resumen las rutas sintéticas a utilizar para lograr la formación de los productos esperados.

Las rutas consisten de diversos números de pasos. La 2-(2-oxo-2-propil)-1,3-ciclohexadiona (**3**) fue sintetizada de acuerdo a métodos descritos en los artículos consultados^{80,81, 82,83,84}, la cual sugiere la C-alkilación de la 1,3-ciclohexadiona con un α haloaldehído, posteriormente con (**3**) se lleva a cabo una reacción de Paal Knorr produciendo (**4**) o (**12**) dependiendo de la fuente de nitrógeno usado.^{85,86}

La reacción de las cetonas formadas anteriormente con clorhidrato de hidroxilamina, permite obtener de una mezcla de oximas E y Z. La expansión regioespecífica del anillo de las oximas (**5**) con ácido polifosfórico conduce a la formación de (**1**).

La N-alkilación de (**1**) usando bromuro de alilo nos lleva a la formación de (**8**).⁸⁷ El compuesto (**1**) también puede ser preparado por medio de la reacción de Schmidt usando ácido hidrazoico.⁸⁸ A partir de (**1**) se puede obtener el compuesto (**8**) por medio de una N-alkilación y (**6**) a través de una N-glicosidación. Aquí se tiene la posibilidad de sustitución en el nitrógeno de la azepinona, sin embargo la acidez que presenta el hidrógeno del pirrol es mayor que el hidrógeno presente en la azepinona; en la síntesis de usarán cantidades equimolares de la base para llevar a cabo sólo la eliminación del hidrógeno del pirrol. Por medio de espectroscopía se comprobará si se llevó a cabo la sustitución tal y como se espera.

El compuesto (**8**) tratado con borano en THF y posteriormente con peróxido de hidrógeno básico nos conduce al intermediario (**9**).

Una alternativa para la obtención de (**9**) es realizando primero una C-alkilación del compuesto (**4**). En la síntesis se usarán cantidades equimolares de la base para llevar a cabo sólo la eliminación del hidrógeno del pirrol, y no la eliminación de algunos de los hidrógenos α al grupo carbonilo; después se realizará la hidrobtoración de Brown

para llevar a cabo la oxidación de la cadena recién incorporada y así obtener el compuesto **(18)**. El intermediario **(18)** por medio de una reacción de Schmidt o Beckmann nos conducirá a la formación de **(10)**.

Los compuestos **(9)** y **(14)** se tratan con **(21)** para llevar a cabo una glicosidación que nos conducirá el compuesto **(10)** y **(15)**. De igual manera, el compuesto **(1)** se someterá a una N-glucosidación con **(21)** usando sales de plata para llevar a cabo el acoplamiento y obtener **(6)**.

La hidrólisis de **(6)**, **(10)** y **(15)** nos llevará a la formación de de los productos **(7)**, **(11)** y **(16)** respectivamente.

Para obtener el compuesto **(21)**, primero se trata la glucosa con anhídrido acético y en presencia de una base, por ejemplo acetato de sodio, para obtener el pentaacetato de glucosa **(20)**, posteriormente se llevará a cabo una reacción regioselectiva para introducir el bromo usando bromuro de hidrógeno en disolución de ácido acético.

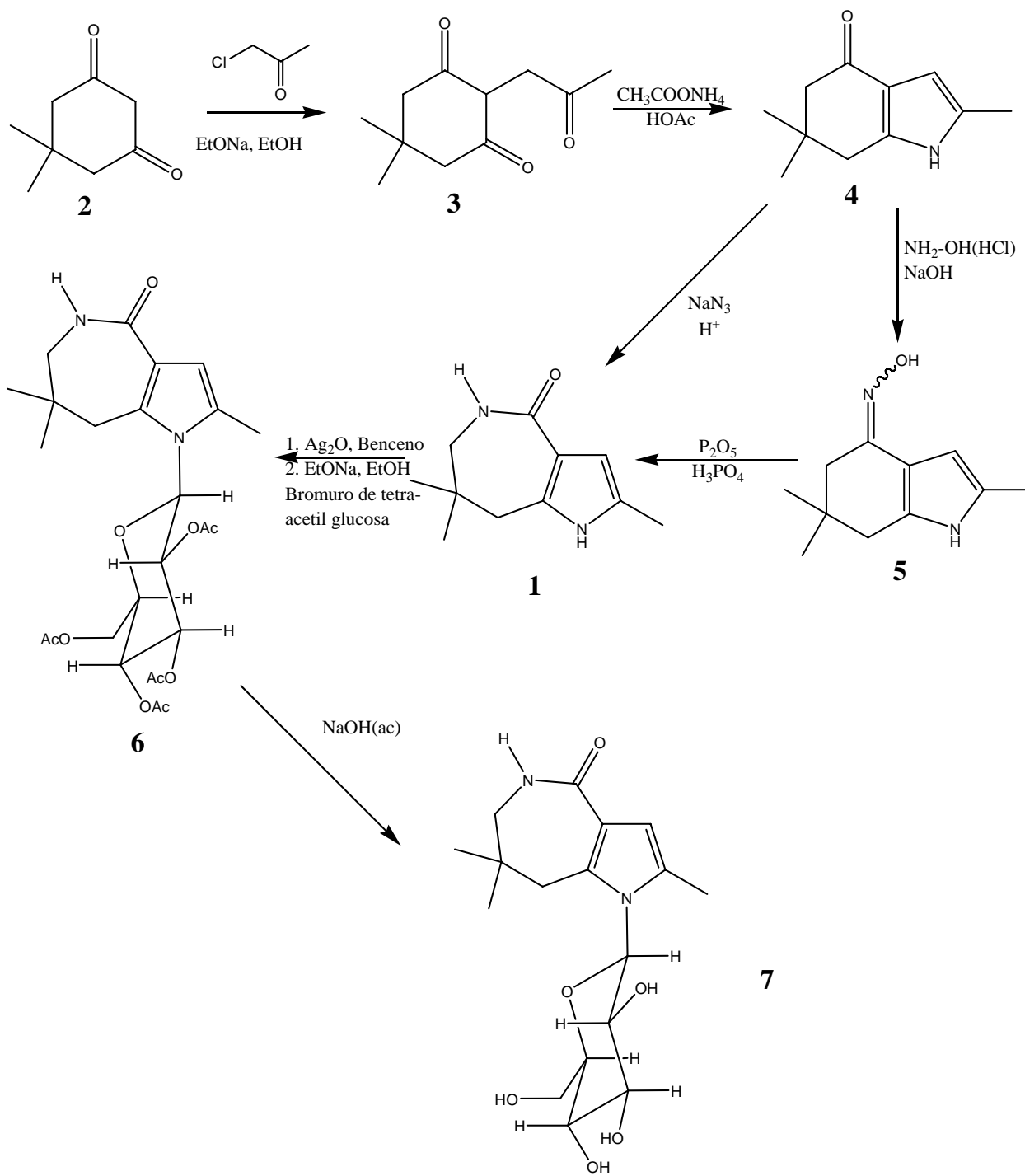


Figura 17. Ruta A

Ruta B

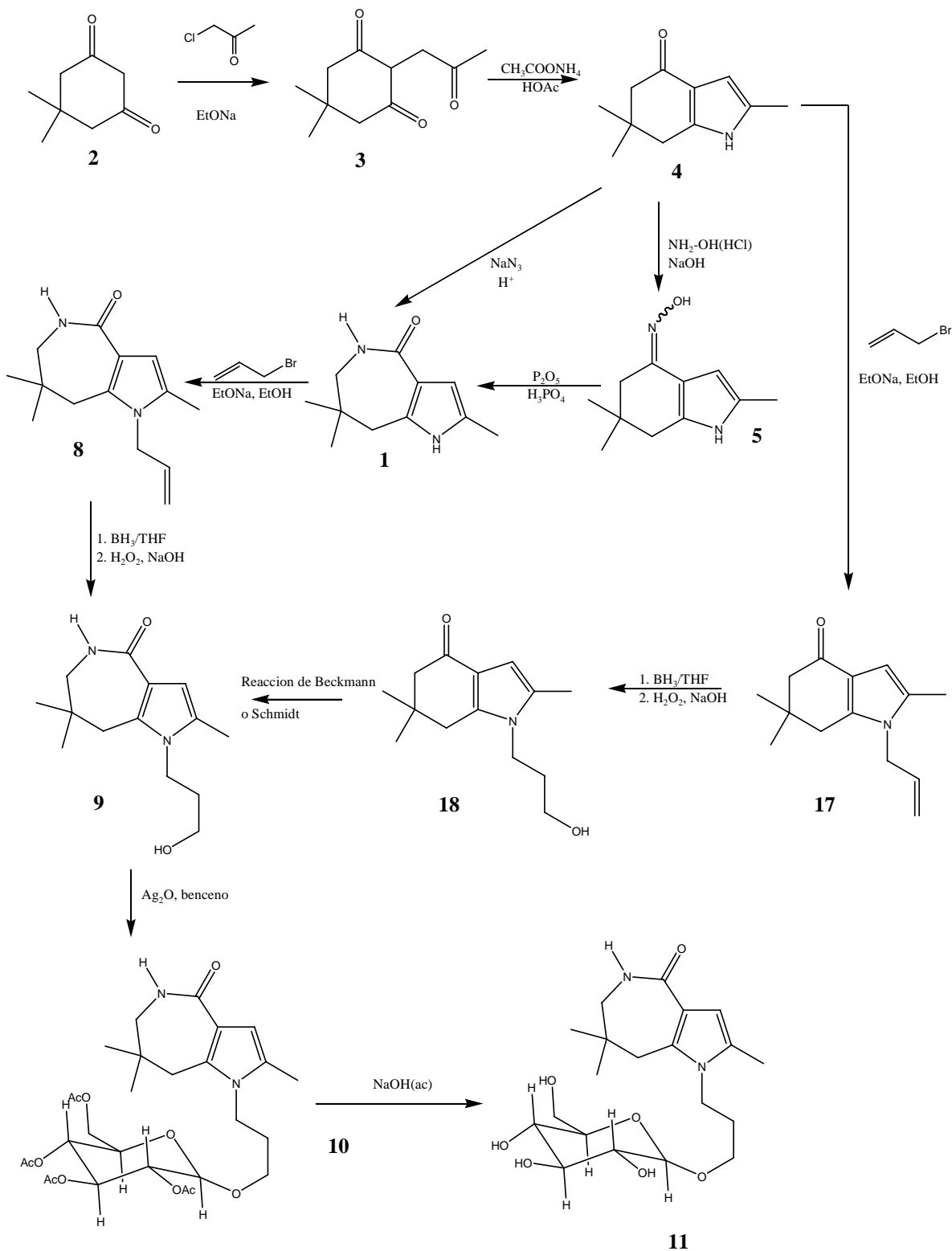


Figura 18. Ruta B

Ruta C

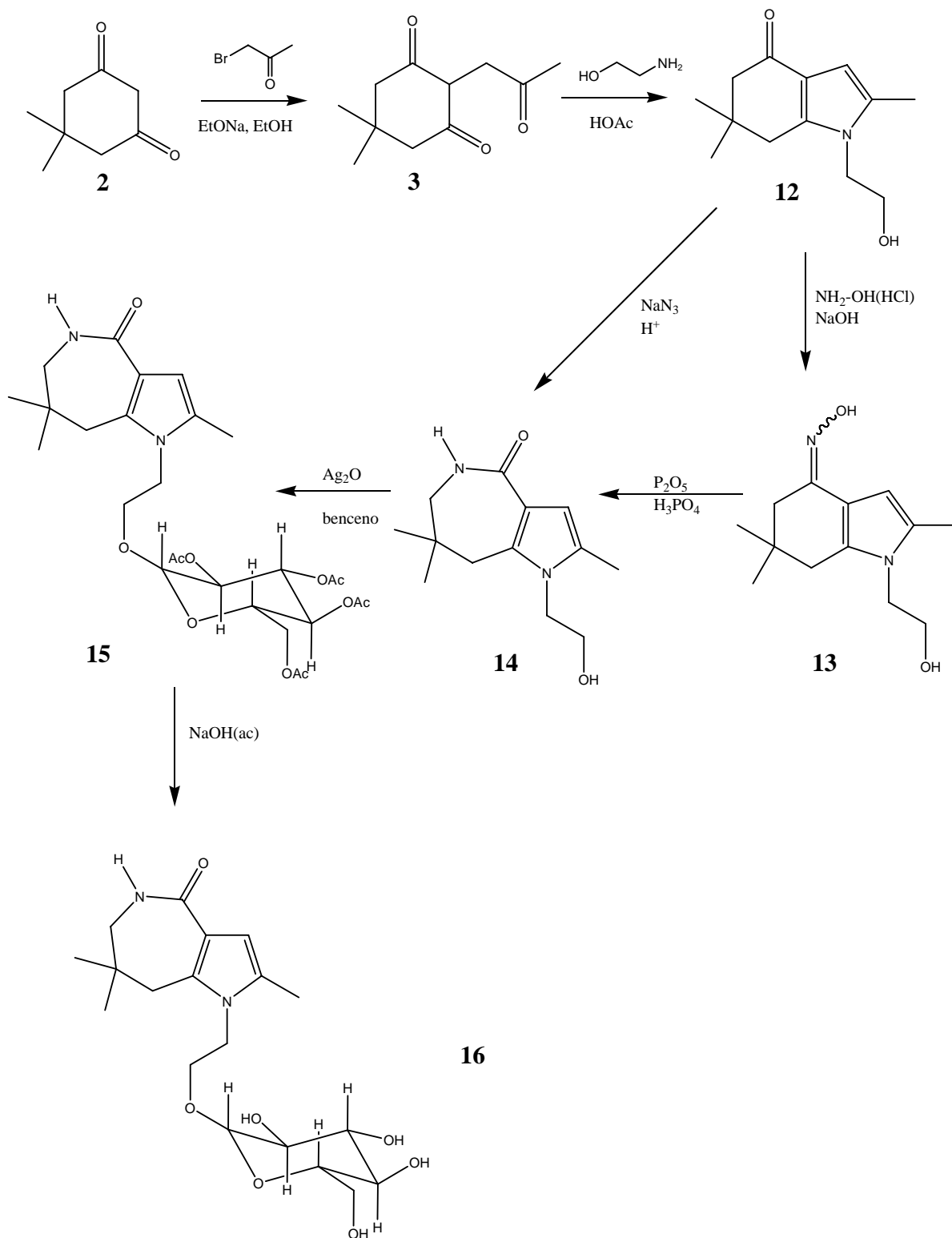


Figura 19. Ruta C

Síntesis de 1-bromo-tetraacetilglucosa.

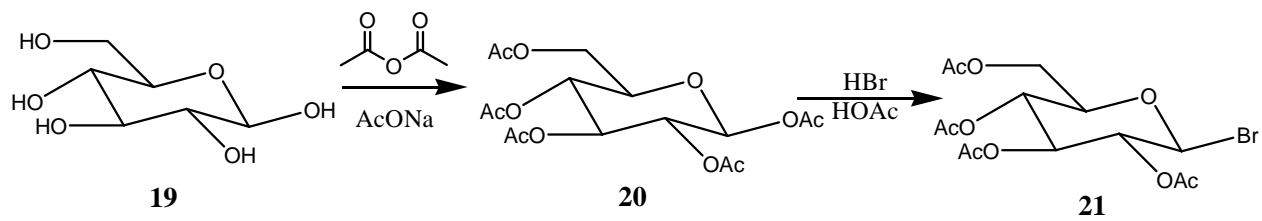


Figura 20. Síntesis de 1-bromo-tetraacetilglucosa

Discusión de resultados

Hasta la fecha no se encuentra publicado ningún método de N-glicosidación de pirroloazepinonas. De ahí que el presente trabajo describa un método de síntesis de una nueva azepinona y el estudio de reacciones de N-glicosidación.

Se discutirá la obtención de productos e intermediarios obtenidos mediante las secuencias de reacciones ilustradas en los esquemas 17-20.

Ruta A

Obtención de 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (3).

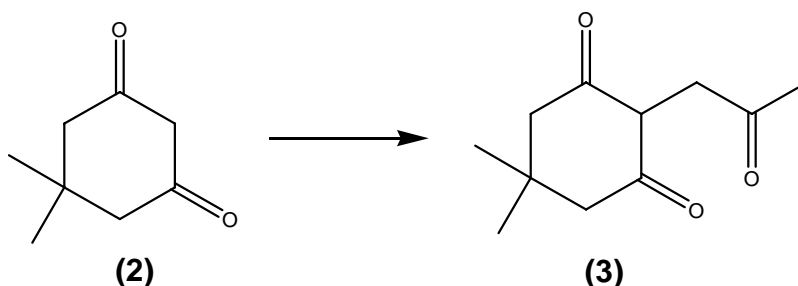


Figura 21. Obtención del compuesto (3)

Para la síntesis de la 2-(2-oxo-propil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (3) se trató la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) (2) con cloroacetona y etóxido de sodio en etanol bajo calentamiento a reflujo,⁸⁹ obteniendo un sólido con p.f. de 135 - 137 °C y rendimiento de 79 %. Esta técnica ha sido empleada por el grupo de trabajo del laboratorio donde se realizó este proyecto, no se hicieron estudios de espectroscopía del producto, sin embargo se comparó el punto de fusión y se analizó por cromatografía en capa fina con productos obtenidos y analizados previamente, concluyendo que el producto sintetizado era (3), al cual le corresponde un p.f de 136-137 °C.

Obtención de la 2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (4)

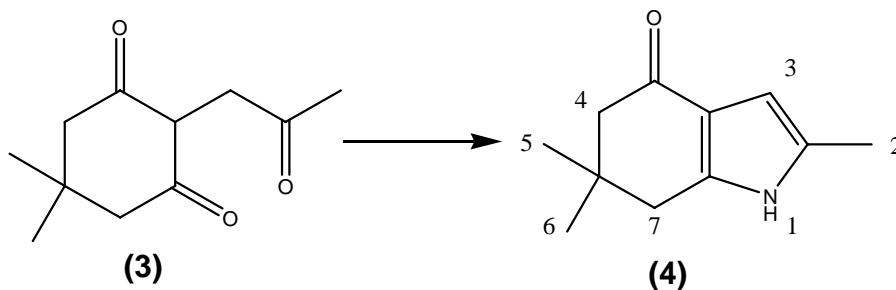


Figura 22. Obtención del compuesto (4)

Se lleva a cabo la síntesis de (4) por medio de la reacción de Paal Knorr y utilizando como fuente de nitrógeno acetato de amonio y nitrato de amonio. Se realizaron diversos, los cuales se resumen en la siguiente tabla:

Experimento	3 + fuente de N(disolvente)	Relación	Rendimiento (%)
1	3 + NH ₄ NO ₃ (Metanol)	1:1	20
2	3 + CH ₃ COONH ₄ (Etanol)	1:1.8	40
3	3 + CH ₃ COONH ₄ (Etanol)	1:3	50
4	3 + CH ₃ COONH ₄ (Ac. Acético)	1:3	90

El experimento número (4) fue el que proporcionó los mejores resultados. Se obtuvo el compuesto (4) como un sólido amarillo y p.f. de 184 – 186 °C; el espectro de IR presenta bandas en 1629.27 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonílico, en 3243.20 cm⁻¹ correspondiente al enlace N-H del pirrol así como varias bandas entre 2864.42 cm⁻¹ y 3171.55 cm⁻¹ debido a las insaturaciones.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear-¹H presenta señales en 8.009 ppm que integra para un protón el cual corresponde al hidrógeno del enlace N-H (número 1 en el compuesto (4) de la figura 22). En 7.12 ppm se tiene otra señal que integra para un hidrógeno, esta señal es un doble de dobles el cual se asigna al hidrógeno del sistema aromático (hidrógeno número 3 en la figura 22). A 2.35 y 2.6 ppm se presentan singuletes que integran para dos protones cada uno, lo que nos indica que se trata de los grupos metilenos del ciclo saturado (grupo de hidrógenos números 4 y 7). Se observa un doblete en 2.25 ppm que integra para tres protones los

cuales corresponden al grupo metilo unido al ciclo aromático (grupo de hidrógenos 2), por último se tiene un singulete en 1.05 que integra para 6 hidrógenos correspondientes a los grupos metilos geminales presentes en el ciclo saturado. El espectro de masas muestra un ion molecular a $m/z = 177$, siendo el peso esperado de 177.24. El patrón de fragmentación general se propone con base al espectro obtenido es el siguiente:

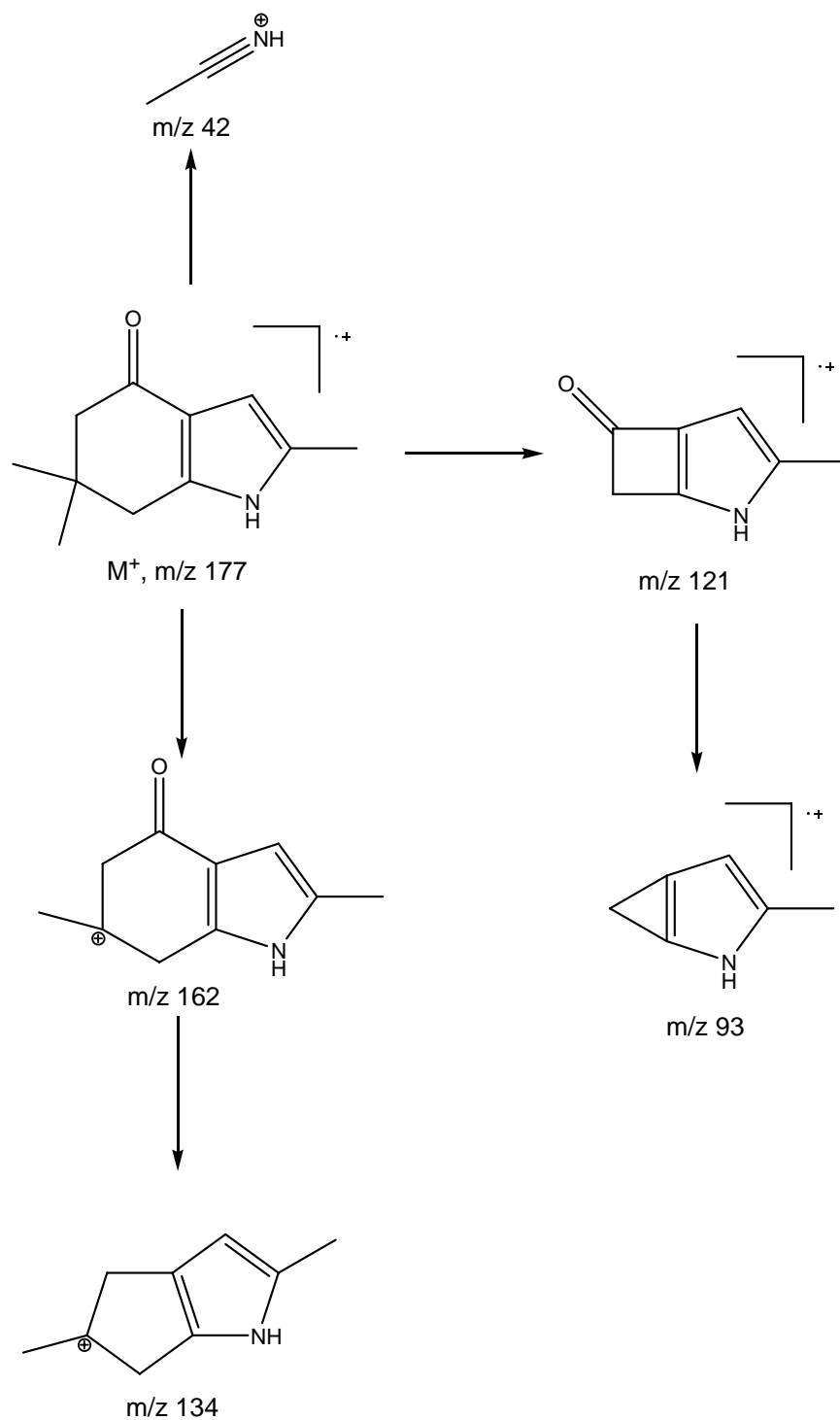


Figura 23. Patrón de fragmentación del compuesto (4)

Por lo tanto, las técnicas espectroscópicas indican que el compuesto obtenido es (4).

Transposición de Schmidt o de Beckmann

De acuerdo al análisis sintético la pirrolazepinona (**1**) puede ser obtenida a partir de dos posibles rutas: la transposición de Schmidt o la transposición de Beckmann.

La cetona (**4**) puede formar dos mezclas de isómeros por ser asimétrica.⁹⁰

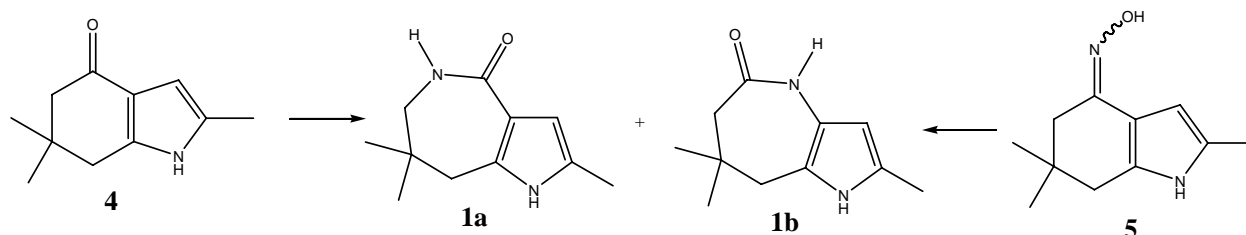


Figura 24. Síntesis de las azepinonas 1a y 1b

La manera más directa de realizar la expansión del anillo es a través de la reacción de Schmidt. Para esto se realizaron pruebas con pequeñas cantidades de (**4**) y variando las condiciones tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Obtención de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1**) por medio de la reacción de Schmidt.**

	Acido	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
4 + NaN ₃	CH ₃ SO ₃ H	24 horas	25 °C	5 %
4 + NaN ₃	H ₂ SO ₄	22 horas	25 °C	5 %
4 + NaN ₃	APP*	20 horas	25 °C	10 %
4 + NaN ₃	APP	20 horas	70 °C	10 %

* ácido polifosfórico

El producto sintetizado se analizó por Espectrometría de Masas, donde se observa la aparición de un ion molecular a 192 tal y como se esperaba. Aunque la espectrometría indicaba que era el compuesto deseado, los bajos rendimientos llevaron a intentar la síntesis de (**1**) a través de la reacción de Beckmann.

Obtención de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1**) por medio de la transposición de Beckmann.**

Como primer paso para llevar a sintetizar (1) por medio de esta ruta, es necesario obtener la oxima del compuesto (4).

Síntesis de la oxima de la 2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (5)

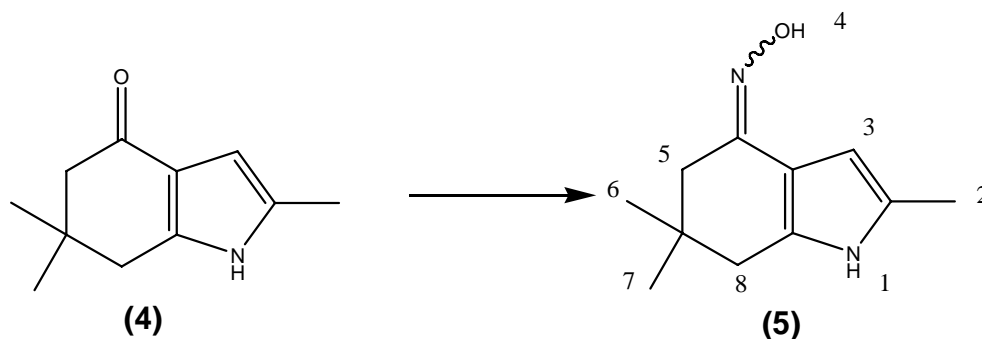


Figura 25. Formación de la oxima (5)

Para la formación de la oxima, se trata (4) con clorhidrato de hidroxilamina y una base para liberar la hidroxilamina de su sal, los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla.

Experimento	Relación	Rendimiento
4 + NH ₂ OH(HCl) + NaOAc	1:7:17	30 %
4 + NH ₂ OH(HCl) + NaOH	1:7:17	95 %

Investigaciones previas realizadas por Phillip⁹¹ y por Lustig⁹² han demostrado que pueden haber dos posibles oximas: E y Z, sin embargo casi nunca han sido aislados en forma pura cada uno de estos dos isómeros^{93,94} debido a una rápida velocidad de isomerización.⁹⁵ Este mismo problema se presentó en nuestra síntesis, un análisis por c.c.f presentó dos compuestos con R_f muy semejantes que al intentar separarlos y obtener uno solo de los isómeros se llevó a cabo la isomerización con una velocidad tan rápida que hacía imposible estudiar por cualquier técnica instrumental a cada isómero sin la presencia del otro.

El espectro IR presenta señal a 3298.19 cm⁻¹ correspondientes a enlaces –OH con puentes de hidrógenos a N sp². Otras bandas confirmatorias de –OH se

encuentran en aproximadamente 1430 a 1450. Señales entre 2833.62 y 2956.68 cm^{-1} debidas a los grupos alifáticos. A 3400.99 cm^{-1} se presenta una banda correspondiente al N-H del pirrol. Tenemos además una banda en 1638.51 cm^{-1} típica del enlace C=N de las oximas que se encuentran en sistemas cíclicos conjugados.

La espectroscopía de RMN- ^1H (DMSO) presenta señales a $\delta = 6.18$ y 5.78 ppm ambas como un singlete que integran para un hidrógeno, (los cuales son los hidrógenos 3 de la figura 25 correspondiente a cada oxima, E y Z), La señal de 6.18 ppm se debe al hidrógeno del pirrol de la forma Z, esta señal se desplaza a campo más bajo debido a que los electrones del oxígeno de la oxima Z interactúan con el átomo de hidrogeno del pirrol,⁹⁶ desprotegiéndolo. De manera que se presenta como una señal simple a campo más bajo. La figura 26 muestra esta interacción.

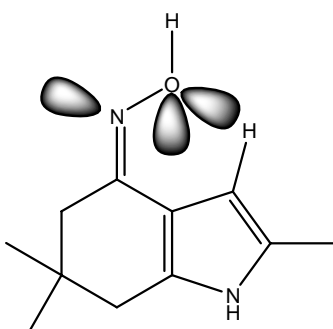


Figura 26. Interacción de los electrones del oxígeno y el hidrógeno 3

El espectro de RMN- ^1H también presenta señales diferentes para los hidrógenos del OH y el hidrogeno del enlace N-H. De hecho, en estos tres casos la relación de intensidades de cada grupo de señales se conserva. La espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases muestra dos picos con tiempos de retención muy parecidos para la mezcla sintetizada muestra. En la espectrometría de masas, estos dos picos presentan un ion molecular a $m/z = 192$, sin embargo, la fragmentación varía ligeramente. En un caso se observa la pérdida de oxígeno para dar un ion con $m/z = 176$, mientras que el otro isómero pierde OH para dar un ion con $m/z = 175$. El patrón de fragmentación que sigue después de estas pérdidas es muy parecido.

El siguiente paso es llevar a cabo la transposición de la mezcla de oximas.

Obtención de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona (1) por transposición de la oxima (5)

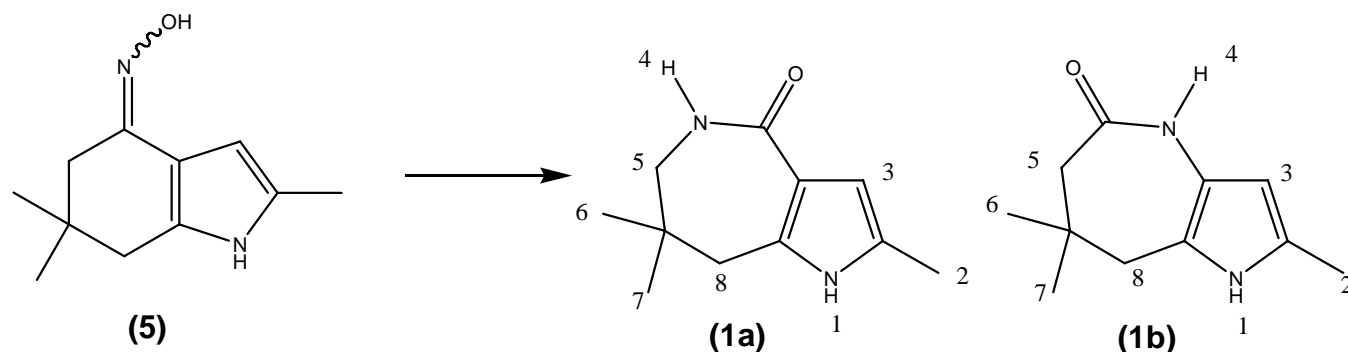


Figura 27. Síntesis de las azepinonas (1a) y (1b) por transposición de Beckmann

Para realizar la transposición de la mezcla de oximas, se realizaron diversos experimentos variando la temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Experimento	Mezcla de reacción	Tiempo	Rendimiento
1	(5) + P ₂ O ₅ + H ₃ PO ₄	2 horas (120 °C)	30 %
2	(5) + P ₂ O ₅ + H ₃ PO ₄	4 horas (120 °C)	Varios productos
3	(5) + P ₂ O ₅	2 horas (120 °C)	10 %
4	(5) + P ₂ O ₅ + H ₃ PO ₄	2 horas (130 °C)	60 %
5	(5) + P ₂ O ₅ + H ₃ PO ₄	2 horas (140 °C)	62 %

Las mejores condiciones se encontraron cuando se realizó el experimento 4 y 5, obteniendo productos que se caracterizaron por RMN-¹H y por espectrometría de masas. Por espectroscopia de RMN-¹H se observó que si la reacción se lleva a 130 °C se obtiene la mezcla de azepinonas (1a) y (1b), mientras que si se realiza a 140 °C se obtiene sólo el producto (1a). Se ha observado con otras oximas que la forma E isomeriza a la oxima Z en lugar de dar la mezcla de azepinonas. El mecanismo es el siguiente:¹⁴

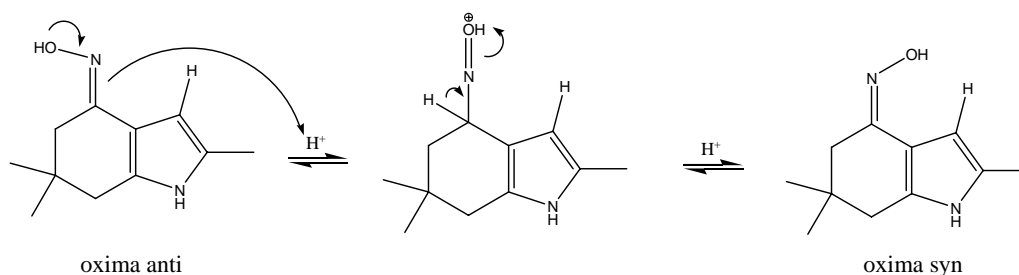


Figura 28. Mecanismo de isomerización de las oximas

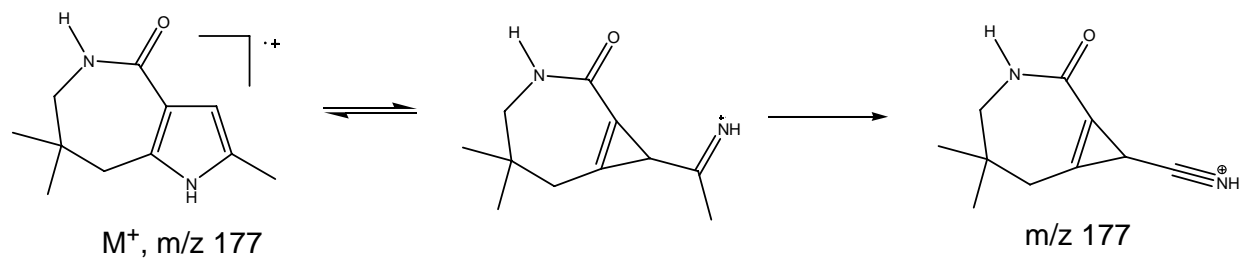
A 140 °C se tienen las mejores condiciones para que ocurra la isomerización de una manera más rápida que la migración para dar la azepinona. Con estas condiciones se logró entonces tener un sólo producto, el cual se analizó por espectroscopía IR y Resonancia Magnética Nuclear-¹H.

El espectro de IR presentó bandas en 3242.32 cm⁻¹ correspondientes al enlace N-H de la azepinona; una banda en 3171.30 cm⁻¹ correspondiente al enlace N-H del pirrol, así como una serie de bandas entre 2956.49 y 2864.15 cm⁻¹ que prueban la presencia de cadena alifática. En 1629.15 cm⁻¹ se tiene una banda intensa correspondiente al grupo carbonilo, característica de lactamas de siete miembros.

En el espectro de resonancia magnética se tienen señales en 10.617 ppm presentes como un singulete correspondiente al enlace N-H del pirrol, la cual desaparece al hacer el análisis con agua deuterada. En 7.09 ppm se tiene un triplete el cual corresponde al enlace N-H de la azepinona, esta señal es muy importante en nuestro análisis debido a que será una de las señales que nos ayuden a decidir cuál de las azepinonas fue la que se sintetizó, al presentar el triplete se espera que el enlace N-H de la azepinona este próximo a un grupo de dos hidrógenos, esto se consigue si se obtiene la azepinona a partir de la oxima Z. En 5.94 ppm se presenta un cuarteto el cual corresponde al hidrógeno del anillo aromático (hidrógeno 3 en la figura 2), esta multiplicidad se presenta debido a un acoplamiento con un grupo metilo próximo. En 0.92 ppm se presenta una señal que integra para seis protones y se presenta como un singulete, esta corresponde a los hidrógenos 6 y 7 según la figura 27. En 2.077 ppm se presenta un singulete que integra para tres hidrógenos, los cuales son los hidrógenos número 2 de la figura 27. Por último, se presentan señales en 2.55 y 2.8 ppm las cuales corresponden a los hidrógenos 8 y 5 respectivamente. La señal de 2.8 ppm presenta un

doblete; lo cual se debe a la proximidad de un grupo con un protón, esto nos indica que el metileno 5 es vecino al hidrógeno 4 del compuesto (**1a**), en tanto la señal en 2.55 ppm se presenta como un singulete. De este análisis espectroscópico se puede concluir que el compuesto obtenido a 140 °C es la azepinona (**1a**).

El espectro de masas obtenido para el producto sintetizado con una temperatura de 140 °C muestra el patrón de fragmentación mostrado en la Figura 29.



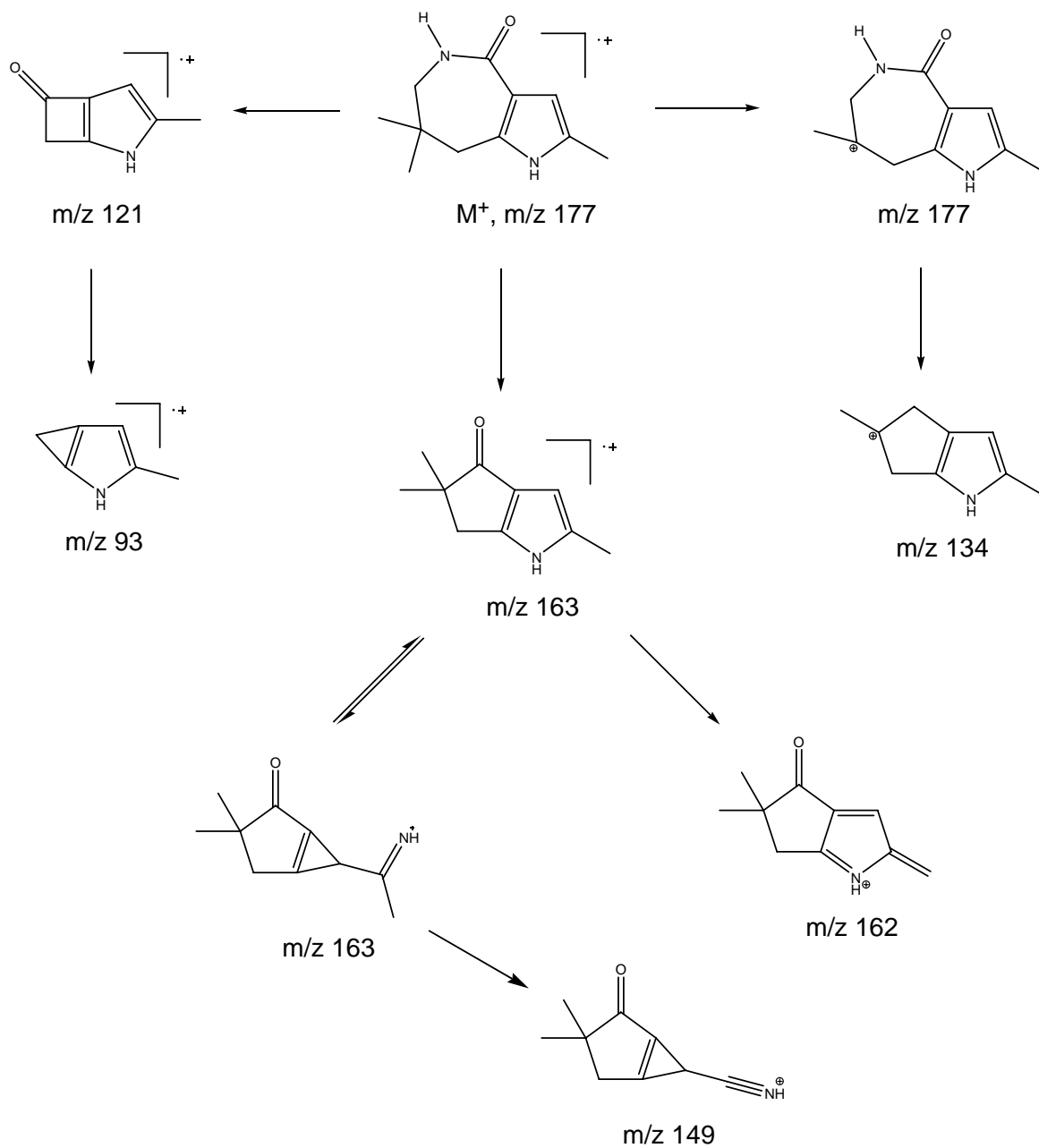


Figura 29. Patrón de fragmentación de la azepinona (**1a**)

Exploración de N-glicosidación

Una vez sintetizado el compuesto 1, se exploró la reacción de N-glicosidación.

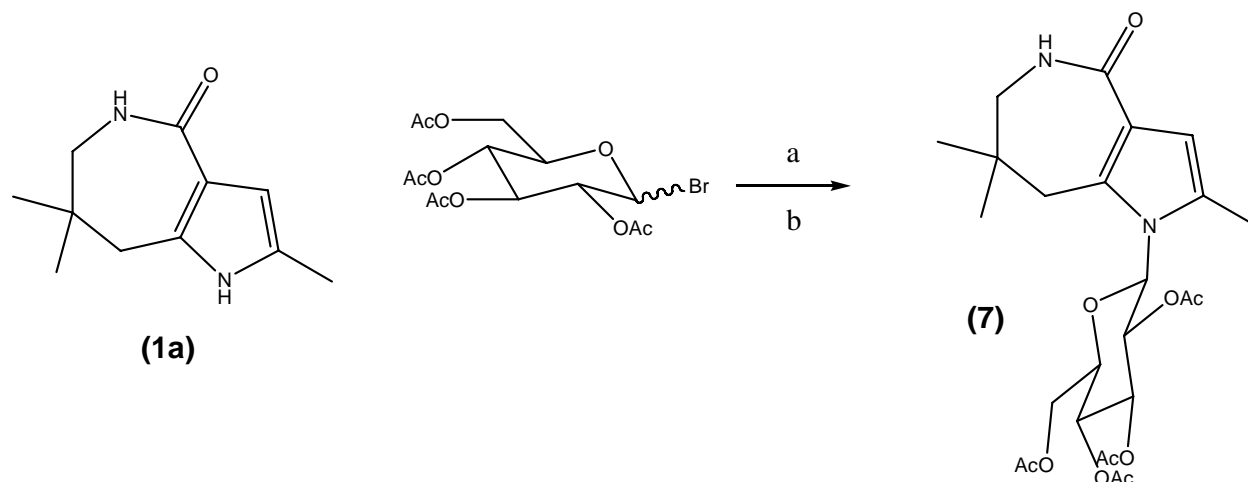


Figura 30. Formación del compuesto (7)

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

a	b	T	Tiempo	Resultado
KOH/ Na ₂ SO ₄	CH ₃ CN	TA	24 horas	5 %
NaH	THF	TA	24 horas	8 %
NaH	Etanol	TA	20 horas	8 %
Ag ₂ O	Benceno	70 °C	24 horas	No se observa aparición de un producto
KOH	DMSO	TA	24 horas	No se observa aparición de un producto
KOH	DMSO	70 °C	24 horas	No se observa aparición de un producto
K ₂ CO ₃	DMSO	TA	24 horas	No se observa aparición de un producto
K ₂ CO ₃	DMSO	70 °C	24 horas	No se observa aparición de un producto
CF ₃ SO ₃ Ag	Benceno	90 °C	30 horas	10 %
Ag ₂ O	Benceno	90 °C	4 horas	65.4 %

a= base utilizada b= disolvente

Los resultados en la mayoría de las pruebas fueron poco satisfactorios. Sólo la reacción en la que ocupamos óxido de plata (I) a 90 °C muestra resultados satisfactorios, y es que tanto la espectrometría de masas como la resonancia magnética nuclear de hidrógeno muestran la presencia de impurezas no obstante que ya se había purificado el producto por cromatografía en columna y se ha verificado con un análisis por ccf la presencia de un solo producto. El producto obtenido es un líquido viscoso color amarillo.

Aunque el espectro de RMN-¹H presenta una gran cantidad de señales debidas a las impurezas y a que se partió de la mezcla de azepinonas, es muy importante observar que las señales que aparecían 10 ppm y que se habían asignado previamente

como señales del enlace N-H de pirrol, mientras que si se observan las señales N-H de la azepinona las cuales aparecen en 8 ppm, en el espectro se puede observar dos señales en 8 ppm y los cuales correspondían a los N-H de la azepinona para la mezcla de las pirrolazepinonas.

La espectrometría de masas (FAB) muestra la presencia de impurezas en los dos espectros obtenidos para el producto de reacción. Se espera una masa molecular de 522.5, correspondiendo a un pico 523 en nuestros espectros. Se observan además una gran cantidad de picos debido a la interacción de nuestros compuestos y los fragmentos de degradación con la matriz que se usó para llevar a cabo el análisis.

**Obtención de 1-alil-2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]azepin-4-ona
(8)**

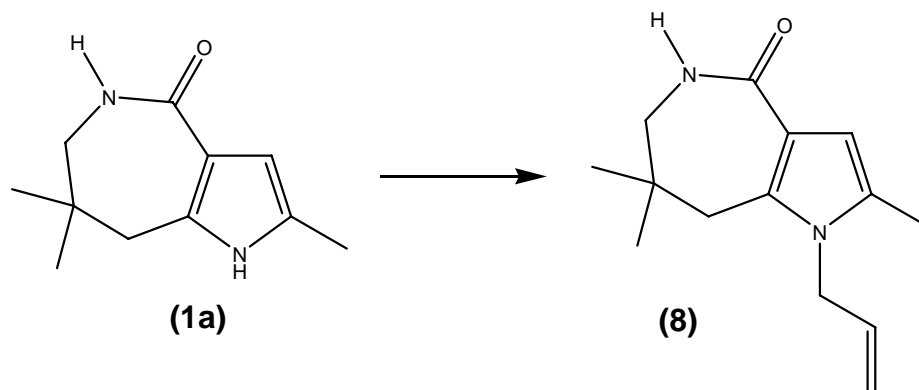


Figura 31. Síntesis del compuesto (8)

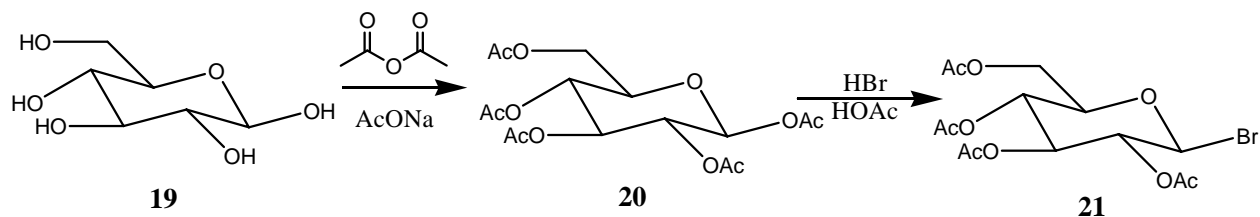
Para la N-alkilación de la azepinona (adición de la cadena alílica) se probaron diversas condiciones las cuales se muestran en la siguiente tabla:

Base	Disolvente	Tiempo (horas)	Rendimiento %
NaH	THF	18	30
EtONa	Etanol (18 horas)	18	35
EtONa	Etanol (36 horas)	36	35

Las mejores condiciones obtenidas se tienen cuando se forma EtONa, después de un tiempo de reacción de 18 horas no se observa un aumento considerable del rendimiento, por el contrario, se observa la aparición de un subproducto por lo que no es recomendable tanto tiempo de reacción. El producto de la reacción se analizó usando espectrometría de masas y Resonancia Magnética Nuclear ^1H . En el cromatograma se observan varios picos, lo que indica que nuestro compuesto estaba impuro. Uno de estos picos presenta un ion molecular en $m/z = 232$, el cual corresponde a el compuesto 8. El espectro de resonancia que se obtuvo presenta una gran cantidad de bandas, sin embargo para nuestros fines es de importancia observar las multiplicidades entre 4.2 y 5.4, las cuales corresponden a los grupos unidos al doble enlace de la cadena incorporada. Se observa la desaparición de la señal en aproximadamente 10 ppm, la cual correspondía al H del enlace N-H del pirrol, además se sigue teniendo una señal en 7.12, en el espectro de la azepinona se tenía una señal en 7.09 ppm que correspondía al enlace N-H de la azepinona. Con esto se pudo

concluir que el compuesto obtenido si es (**8**) y que no se llevó a cabo la alquilación en el nitrógeno de la azepinona. Debido a que los rendimientos eran muy pobres se optó por sintetizar (**9**) a partir de (**17**) y (**18**).

Síntesis de 1-bromo-tetraacetilglucosa.



El compuesto (**20**) fue obtenido según lo descrito en la literatura,⁵³ el rendimiento obtenido fue de 70 % como un sólido blanco al cual se le realizó un análisis por RMN-¹H y se comparó con la literatura, obteniéndose las misma señales, por lo que el compuesto obtenido si fue el pentaacetato de glucosa.

El compuesto (**21**) también fue preparado según las referencias consultadas^{54,55,56} y se analizó por RMN-¹H comparando el espectro obtenido con los reportados en la literatura.

Obtención de 1-alil-2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (**17**)

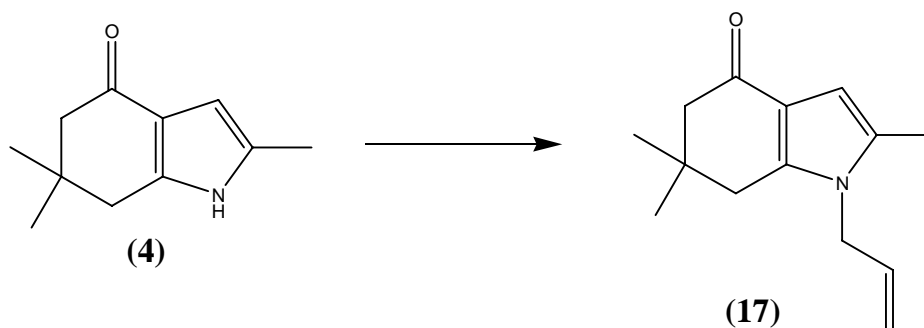


Figura 32. Síntesis del compuesto (17)

Para la N-alquilación del pirrol por adición de la cadena alílica se hizo reaccionar el pirrol con etóxido de sodio en etanol como disolvente, posteriormente se agregó el bromuro de alilo, la reacción requirió 18 horas para completarse; un tiempo mayor daba paso a la formación de subproductos, el rendimiento fue del 30 %. El uso de otros disolventes y/o bases generaban un menor rendimiento. El producto de la reacción se analizó usando espectrometría de masas y Resonancia Magnética Nuclear- ^1H . Por espectrometría masas se observa un ion molecular a $m/z = 217$ el cual corresponde a el compuesto (17). Sin embargo, los bajos rendimientos llevaron a que se abandonara esta opción sintética.

Además de la ruta A y B, se exploró la ruta C con el objetivo de lograr sintetizar un compuesto similar a (1), difiriendo en la presencia de una cadena alifática. Para este fin se usó etanolamina como fuente de nitrógeno.

Obtención de 1-(2-hidroxi-etil)-2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (12)

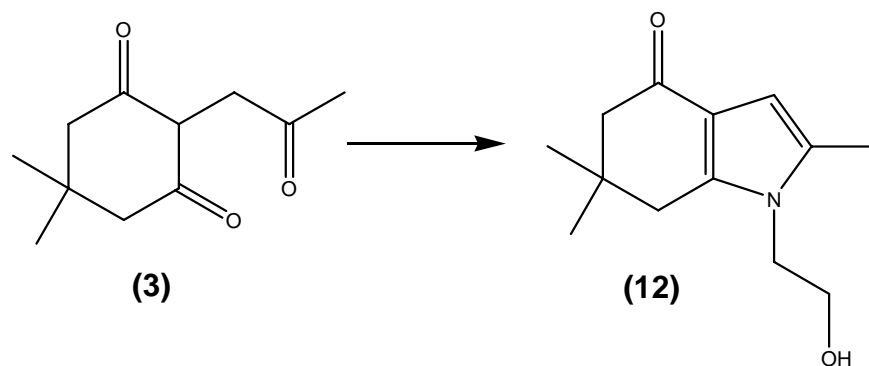


Figura 33. Obtención del compuesto (12)

En este paso se llevó a cabo la síntesis de (12) por medio de una reacción de Paal-Knorr. Para esto se realizaron diversas reacciones variando concentraciones de reactivos, el catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción; tal y como muestra la siguiente tabla:

Experimento	Etanolamina (moles)	Temperatura °C	Rendimiento %
1	1	100	49
2	1	80	45
3	1	120	36
4	3	100	52
5	3 + H ₂ SO ₄	80	19
6	3 + ZnCl ₂	80	26

Después de realizar varias reacciones se determinó que las mejores condiciones eran utilizar una relación 1:3 del compuesto (3):etanolamina respectivamente, una temperatura de 100 °C, y como medio de reacción se utilizó ácido acético, el tiempo necesario para tener un rendimiento de un poco más de 55 % fue de 24 horas. No se adicionó catalizador pues se observó que la adición de un catalizador como el ácido sulfúrico o cloruro de zinc nos llevaba a una competencia entre la formación del pirrol y la formación del furano correspondiente.

El producto obtenido en el experimento número 4 se obtuvo como un líquido viscoso que fue caracterizado por espectroscopia de masas en donde se presenta un ion molecular en 263, aunque se esperaba el ion molecular en 221, por lo que se propone la siguiente estructura:

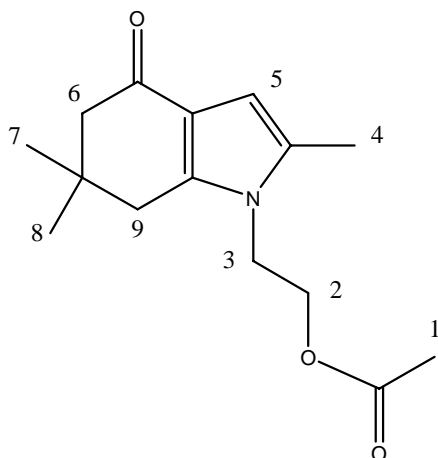


Figura 34. Estructura propuesta para el compuesto sintetizado en la reacción de (3) y etanolamina en medio acético.

En el espectro de infrarrojo se observan bandas en 2957 y 2869 cm^{-1} lo que nos indica cadena saturada, no se observan insaturaciones ya que se obtuvo una banda ancha en 3307 cm^{-1} que probablemente es humedad. Se observan bandas en 1384 y 1367 cm^{-1} que nos indican la presencia de grupos metilos. En 1556 y 1526 cm^{-1} se observan bandas características de las insaturaciones. Los grupos carbonilos aparecen como bandas largas en 1742 y 1650 cm^{-1} . Se observa también una banda en 1229 cm^{-1} característica de un éster formado por un acetato, por lo que la banda de 1742 cm^{-1} corresponde al grupo carbonilo del éster.

El espectro de RMN^{-1}H muestra una señal a 6.34 ppm que integra para un protón, esta señal corresponde al hidrógeno 5. A 4.26 ppm se observa una señal que integra para dos protones, esto corresponden al metileno 3. A 4.05 ppm se observa una señal que integra para dos protones correspondiente al metileno 2. La señal en 2.6 corresponde a otro grupo metileno, en este caso, es el designado como 9 en la figura 34; por último la señal en 0.6 integra para 6 hidrógenos, esto corresponde a los dos grupos metilos 7 y 8. La señal en

2.06 corresponde al metilo número 1 y la señal en 2.2 corresponde al metilo número 4.

De acuerdo con el análisis sintético la pirrolazepinona (**14**) se podía obtener por medio de dos rutas posibles ya conocidas: a) mediante la trasposición de Schmidt, b) a través de la transposición de Beckmann.

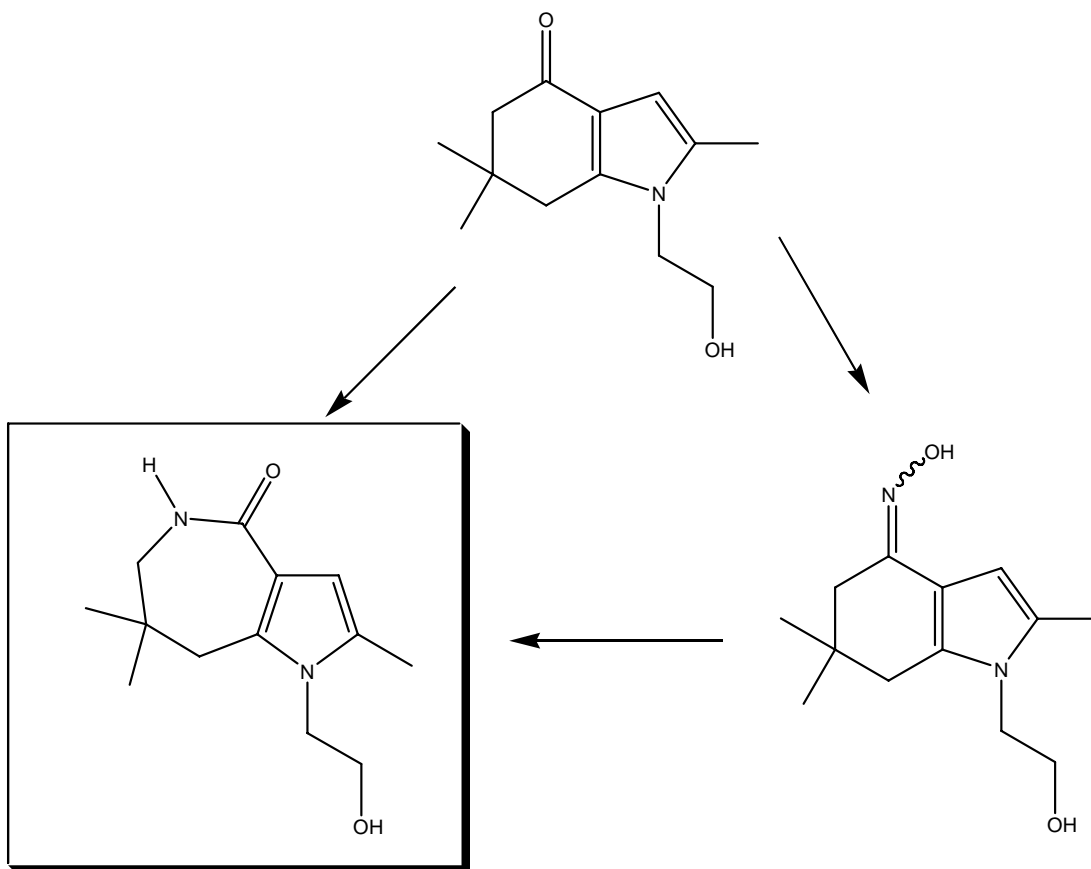


Figura 35. Alternativas para la obtención del compuesto (14)

En ambas rutas se puede tener una mezcla de isómeros (a) y (b) debido a que la cetona utilizada es asimétrica.

Obtención de la oxima del compuesto (12)

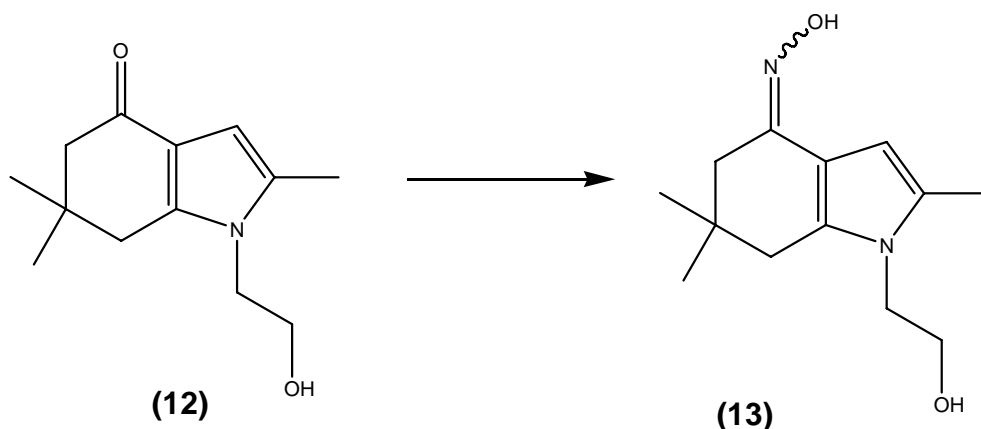


Figura 36. Obtención del compuesto (13)

Con el pirrol (**12**) se comenzó a explorar la formación de la oxima, esto para poder realizar la reacción de Beckmann. Se utilizó el clorhidrato de hidroxilamina, para liberar la hidroxilamina se emplearon diversas bases, cuando se usó NaOH se obtuvieron rápidamente una mezcla de varios productos si la reacción se llevaba a 60 °C o en baño de vapor. Si se usa acetato de sodio como base se obtiene un sólo producto al usar baño de vapor. Este producto no se pudo separar de la mezcla de reacción. Luego se estudió el efecto de la temperatura en esta reacción, sin embargo los resultados fueron semejantes aun cuando se usó hidróxido de sodio: formación de varios productos. Una posible explicación a este problema es la presencia del grupo acetato que protegía al alcohol, debido que algunas veces podía desprotegerse y dar otros productos. Debido al problema ya mencionado, se decidió cambiar a la reacción de Schimtd.

Obtención de (14) por medio de la reacción de Schimtd

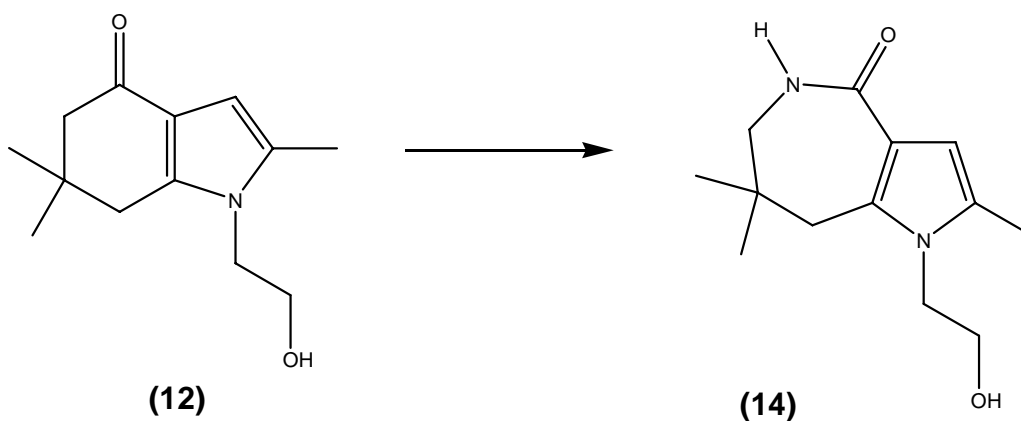


Figura 37. Obtención del compuesto (14)

La forma más directa de introducir el nitrógeno con la expansión del anillo es a través de la reacción de Schmidt. A partir de (12) se buscó el obtener el producto deseado por medio de esta reacción, para lo cual se exploraron diversas condiciones de temperatura. Todos los resultados fueron negativos ya que nos daban mezclas de varios productos y el compuesto que estaba en mayor proporción era la cetona (12).

Conclusiones

Fue posible la síntesis de (**4**) a través de una reacción de Paal Knorr obteniéndose un rendimiento del 90 %.

Se obtuvieron las oximas E y Z (**5**), las cuales presentan un equilibrio de isomerización que se favorece hacia la forma Z con un aumento de temperatura, por lo que se determina que al tener temperaturas más elevadas al momento de realizar la expansión del anillo se puede sintetizar una sola azepinona 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]azepin-4-ona (**1**) ya que la velocidad de isomerización se hace mayor que la velocidad de migración para formar la azepinona.

Tanto las oximas como la azepinona son compuestos nuevos. Con estos resultados cumplimos con el objetivo planteado dentro del esquema general de síntesis. Las otras rutas se seguirán explorando.

Se estudió la N-glucosidación de 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]azepin-4-ona (**1**) obteniéndose bajos rendimientos en la mayoría de las pruebas realizadas y un rendimiento mayor cuando se uso óxido de plata (I).

Sección experimental

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Melt – Tem II y no están corregidos.

Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum RX I.

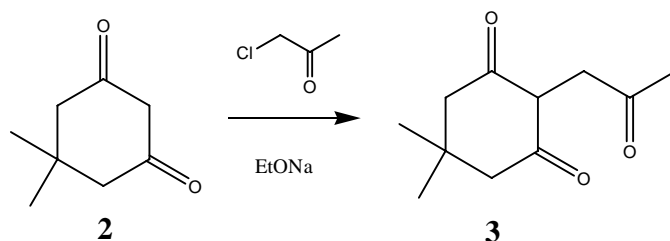
La RMN-¹H fue determinada en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 400 en soluciones de deuteriocloroformo y deuteriodimetilsulfóxido conteniendo tetrametilsilano como estándar interno con desplazamientos químicos expresados a campo bajo del TMS.

Los espectros de masa se obtuvieron con un espectrómetro de masas Leco Pegasus 4 D.

Las mezclas de reacción y cromatografía se concentraron usando rotavapor.

Para las columnas cromatográficas se empleo silica gel F250 marca Merck. Todos los reactivos se usaron sin purificar excepto que sea indicado.

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



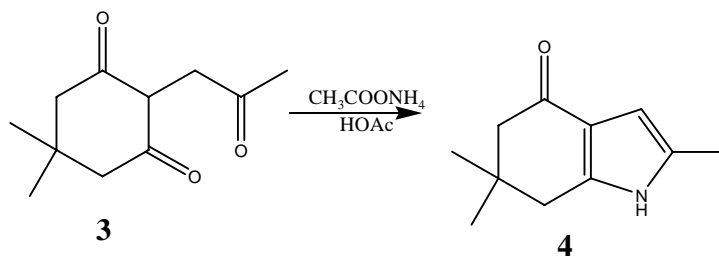
La mezcla de dimedona (2) (7.57 g, 0.054 mol), cloroacetona recién destilada (5.0 g, 0.054 mol) y etóxido de sodio en etanol (0.055 mol) en 100 mL de etanol se calentaron a reflujo por 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 50 mL de solución de NaOH al 10 %, se aisló por extracción líquido-líquido con diclorometano (3 x 25 mL). La fase acuosa se aciduló con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidrido y se concentró, se obtuvo un sólido que se recristalizó de diclorometano-hexano como un sólido amarillo de p.f = 136 – 137 °C con un rendimiento del 70.7 %.

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

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.5 (s.a. OH, forma enólica desaparece con D_2O), 3.85 (t, $j=5.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.52 (s, $-\text{CH}_2\text{-C=}$), 2.96 (d, $j=5.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 2.65 (s, $\text{CH}_2\text{-C=O}$, forma enólica), 2.25 (s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$, forma cetónica), 1.2 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, forma enólica), 1.05 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, forma cetónica), 0.86 ppm (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, forma enólica).

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

Síntesis de 2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona(4)



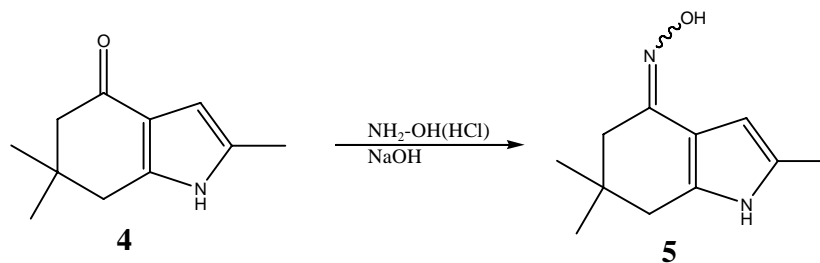
Se pesaron 200 mg del compuesto tricarbónico (3) y se agregó 2 ml de ácido acético (solvente). Se adaptó una atmósfera inerte (N_2). Se agregó acetato de amonio manteniendo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó hasta $80\text{ }^\circ\text{C}$ en baño de aceite por un tiempo de 24 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, después se adicionaron 10 mL de mezcla agua-hielo, la mezcla de reacción se aisló por extracción líquido-líquido con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos se neutralizaron con solución de bicarbonato de sodio al 10 %. Las trazas de bicarbonato se eliminaron con solución de NaCl. El producto se purificó por cromatografía en columna obteniendo sólido amarillo con p.f. = $184 - 186\text{ }^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 90 %.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 1629.27, 3243.20, 1483.89, 2955.90, 3171.55 cm^{-1} .

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 ppm (s, 6H), 2.25 ppm (s, 3H), 2.35 ppm (s, 2H), 2.6 ppm (s, 2H), 6.2 ppm (s, 1H), 8.0 ppm (s, 1H).

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 177(62), 121(94), 93(100)

Síntesis de la oxima de la 2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (5)



Se depositó la cetona (100 mg) en el matraz de fondo redondo. Por separado se adicionó el clorhidrato de hidroxilamina a una disolución de 0.500 g de NaOH en 5 ml de agua. La mezcla hidroxilamina/hidróxido de sodio se agregó a la cetona (**4**), manteniendo agitación vigorosa y calentando con baño de vapor por 24 horas.

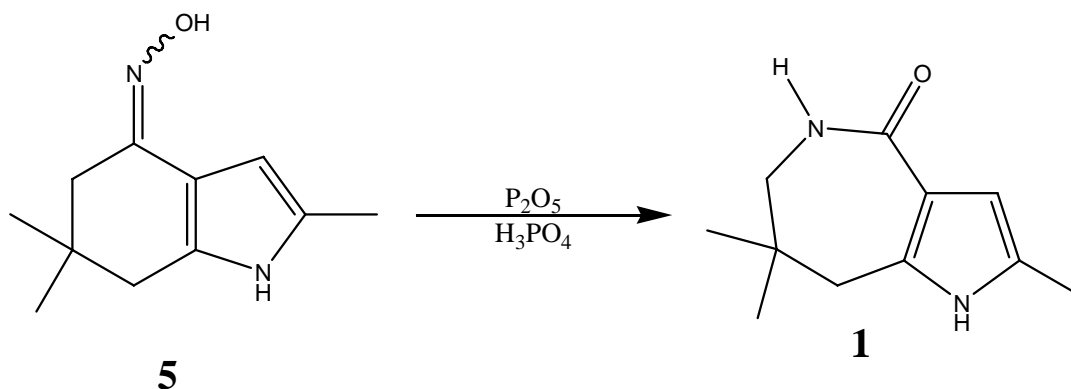
La mezcla de reacción se aisló por extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación al vacío. El residuo se purifica por medio de columna cromatográfica obteniéndose un sólido blanco con un del 95 % y punto de fusión: 186 – 187 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3400.99, 3298.19, 2956.68, 2923.71, 2867.76, 2894.08, 2833.62, 1683.51, 1448.29, 1430.04.

RMN- ^1H (400 Hz, DMSO) δ 0.9 ppm (s, 6H), 2.1 ppm (s, 3H), 2.4 ppm (s, 2H), 2.6 ppm (s, 2H), 6.2 ppm (s, 1H), 11 ppm (s, 1H), 11.2 ppm (s, 1H).

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 192(50), 133(62), 119(100), 93(29).

Síntesis de (1) por medio de la reacción de Beckmann



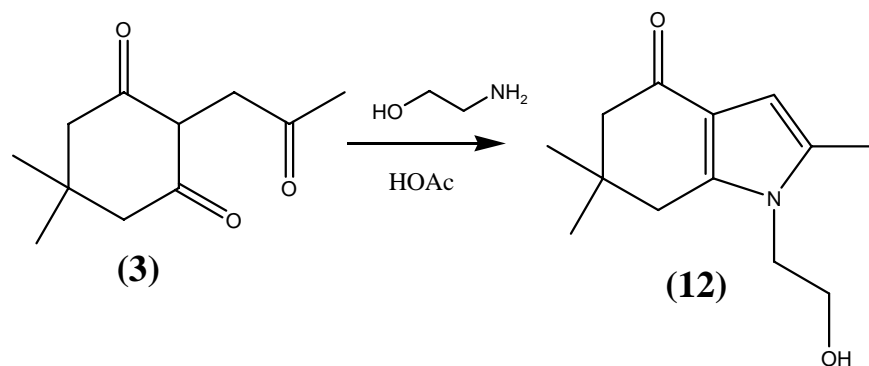
Se colocaron 1.3 g de P_2O_5 en un matraz de fondo redondo y se agregaron 100 mg de la oxima (5), se mantuvo a una temperatura constante no mayor de $60\text{ }^\circ\text{C}$, se agregaron 3 mL de H_3PO_4 y se calentó la mezcla de reacción a $140\text{ }^\circ\text{C}$ por dos horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se neutralizó con solución de bicarbonato. Se aisló la mezcla de reacción por extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 10 mL). El disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío. El producto obtenido se lleva a cromatografía en columna. Se obtiene un sólido café con punto de fusión de $220 - 222\text{ }^\circ\text{C}$ y rendimiento de 60 %.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3242.32, 3171.30, 2956.49, 2921.84, 2864.15, 1629.15, 1483.69, 1459.76, 1446.99.

RMN- ^1H (400 Hz, DMSO) δ 0.95 ppm (s, 6H), 2.05 ppm (s, 3H), 2.55 ppm (s, 2H), 2.8 ppm (d, 2H), 5.95 ppm (s, 1H), 7.1 ppm (t, 1H), 10.6 ppm (s, 1H).

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 192(100), 148(82), 134(122), 98(94), 51(42).

Síntesis de 1-(2-hidroxi-etil)-2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (12)



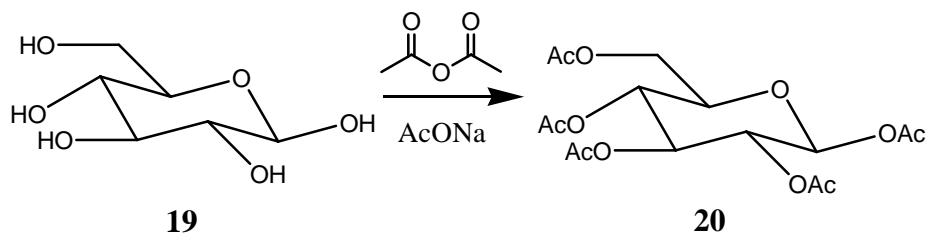
Se pesaron 200 mg del compuesto tricarbónico (3) y se agregaron 2 ml de ácido acético (solvente), bajo una atmósfera inerte (N_2). Se agregó la etanolamina manteniendo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó hasta $80\text{ }^\circ\text{C}$ en baño de aceite por un tiempo de 24 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, después se adicionaron 10 mL de mezcla agua-hielo. La mezcla de reacción se aisló por extracciones líquido-líquido con diclorometano ($3 \times 10\text{ mL}$). Los extractos se neutralizaron con solución de bicarbonato de sodio al 10 %. Las trazas de bicarbonato se eliminaron con solución de NaCl. Se eliminó el disolvente con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna obteniéndose un líquido viscoso café en un rendimiento del 51 %.

IR (película, cm^{-1}) ν_{max} 3307.19, 2957.06, 2869.63, 1742.61, 1650.85, 1479.68, 1446.47, 1229.56.

RMN- ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ 1.05 ppm (s, 6H), 2.07 ppm (s, 3H), 2.25 ppm (s, 3H), 2.4 ppm (s, 2H), 2.65 ppm (s, 2H), 4.0 ppm (t, 2H), 4.25 ppm (t, 2H), 6.3 ppm (s, 1H).

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 263(100), 207(77), 179(59), 164(81), 121(61), 87(34).

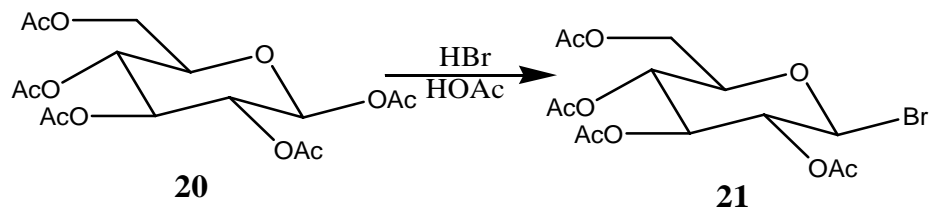
Síntesis de pentaacetilglucosa (20)



Se coloca la glucosa (0.250 g, 0.1389 mmoles) y acetato de sodio anhidro (0.200 g, 0.244 mmoles) en un matraz de fondo redondo, se adiciona anhídrido acético (1.5 mL) y se calienta en baño de agua por 1.5 horas manteniendo agitación vigorosa. Se añade a una mezcla de agua/hielo (10 mL) y se agita por 30 minutos. El sólido formado aisla por medio de una filtración y se lava con agua fría. Se recristaliza de metanol. Se obtienen un sólido blanco con punto de fusión de 107 °C. Rendimiento 70 %.

RMN-¹H δ 5.70-5.73 ppm (m, 1H), 5.22-5.29 ppm (m, 1H), 5.14-5.17 ppm (m, 1H), 5.10-5.12 ppm (m, 1H), 4.0-4.30 ppm (m, 2H), 3.81-3.87 ppm (m, 1H), 2.01-2.12 ppm (m, 15H).

Síntesis de bromuro de tetraacetil glucosa (21)



El pentaacetato de glucosa (2.05 g, 0.57 M en ácido acético) se disuelve en ácido acético. Se adicionó lentamente HBr (0.64 mL, 33 % en ácido acético). La reacción se mantuvo en agitación 12 horas, se depositó en agua/hielo. La mezcla de reacción se aisló por extracciones liquido-liquido con diclorometano (3 x 5 mL). Se neutralizó con bicarbonato de sodio y secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al vacío. Se obtuvo un compuesto líquido viscoso de color café. Rendimiento 60 %.

RMN-¹H δ 6.62-6.61 ppm (m, 1H), 5.59-5.55 ppm (m, 1H), 5.19-5.15 ppm (m, 1H), 4.86-4.83 ppm (m, 1H), 4.36-4.30 ppm (m, 2H), 4.15-4.12 ppm (m, 1H), 2.11 ppm (s, 3H), 2.10 ppm (s, 3H), 2.06 ppm (s, 3H), 2.05 ppm (s, 3H).

Bibliografía

1. Ireland, R.I, Organic Synthesis, Ed. Printice-Hall, Inc, N.J, USA
2. Kametani, T; Fukumoto, K. Synthesis, **1972**, 657.
3. A Diamond, J. Heterocyclic Compounds; Elderfield Wiley and Sons, Inc; New York, **1964**, 9, 358.
4. C Clark, M.T; Chang, J; Navran, S.S; Huzoor-Akbar; Mukhopadhyay, A; Amin, H; Feller, D.R, Miller, D.D. J Med Chem. **1986**, 29, 181
5. D Walpole, C.S.J; Bevan, S; Bovermann, G; Boelsterli, J.J; Breckenridge, R; Davies, J.W; Hughes, G.A; James, I; Oberer, L; Winter, J; Wriggles, W.R. J Med Chem. **1994**, 37, 1942
6. E Tutthill, P.A; Seida, P.A; Barker, W; Cassel, J.A; Belanger, S; DeHaven, R.N; Kloblish, M; Gottshall, S.L; Little, P.J; DeHaven-Hudkins, D.L; Dolle, R.E. Bioorganic and Medical Chemistry Letter. **2004**, 14, 5693-5697.
7. Martínez, R; Clara-Sosa, A; Ramirez Apan M.T. Bioorganic and Medical Chemistry. **2007**, 15, 3912-1918
8. Revision of the extended Hantzsch-Widman system of nomenclature for heteromonocycles, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 409-416.
9. *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993*, Blackwell Scientific Publications, **1993**.
10. Gupta, S.P.; Chem. Rev. **1994**, 94, 1507
11. Chacón-García, L., Martínez, R., Eur. J. Med. Chem. **2001**, 36, 731.
12. Martinez, R; Avila J.G; Duran M.E, Ramirez, M.T, Cañas, R., Biorganic and Medical Chemistry Letters. **2002**, 12, 1675 – 1677.
13. Kunick, C. Current Pharmaceutical Design. **1999**, 5(3), 181-194.
14. Martinez, R; Avila, J.G; Ramirez, M.T; Perez, A; Martinez, A., Bioorganic and Medical Chemistry. **2006**, 14(12), 4007-4016.
15. Joucla, L; Putey, A, Joseph, B., Tetrahedron Letters. **2006**, 46(47), 8177-8179.
16. Shridnar, D.R; Reddy-Sastir, C.V., Indian J. Chem. **1983**, 22B, 300.

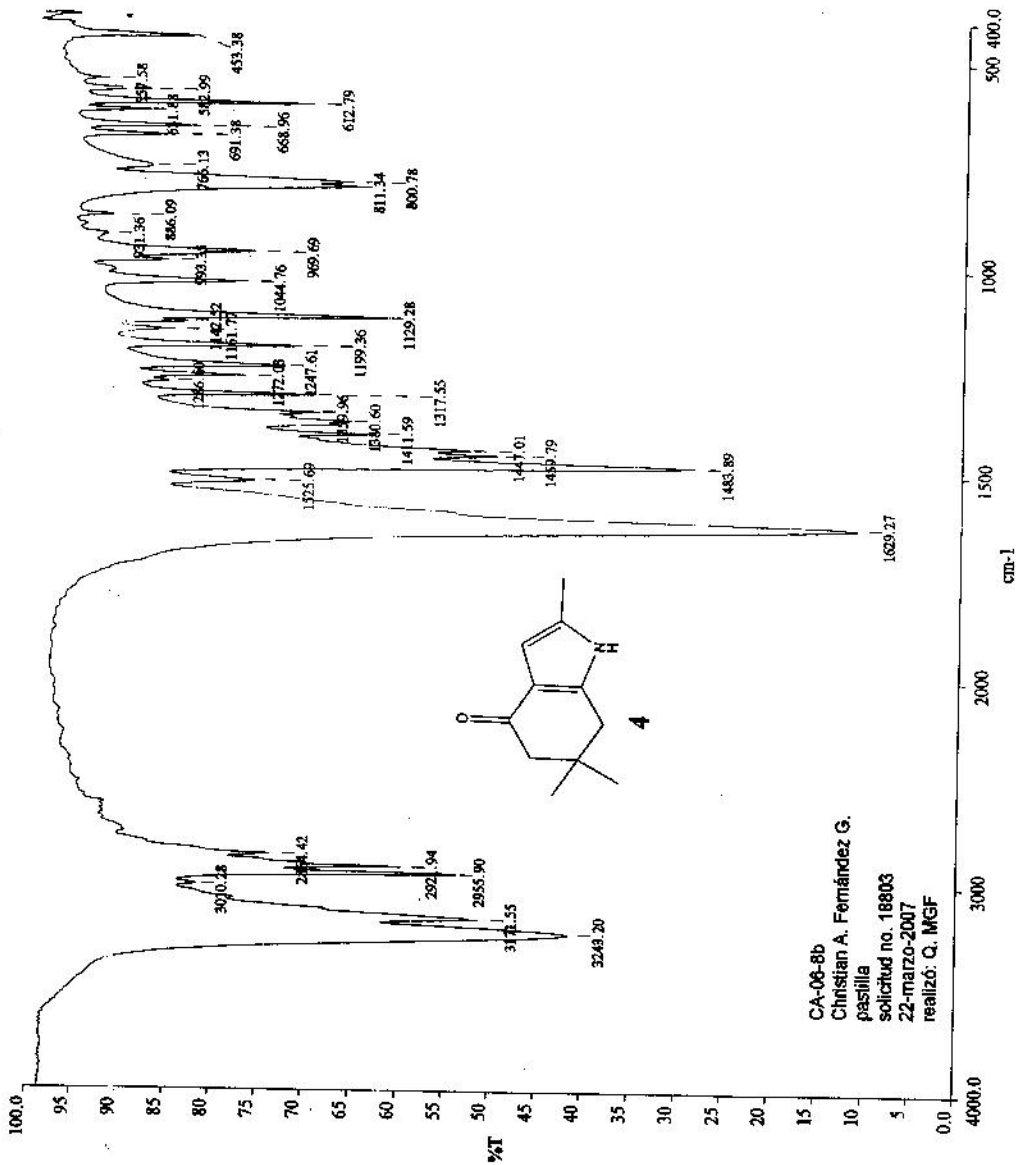
17. McCarty, C.G., "The Chemistry of the carbon nitrogen double bond", 408-439, Editor Patai, Interscience, N.Y, **1970**.
18. Donarum, L.G y Heldt, W.Z, Org. Reactions, **1960**, 11, 1.
19. Shaffer, J.H; vince, R. J. Org. Chem. **1962**, 27, 4502
20. Yoshida, J; Yano, S.; Ozawa, T; Kawabata, N. J.Org. Chem, **1985**, 50, 3467
21. Venkataraman A, Douglas C.A, Kalyani A; William, M.V, Lawrance A, Wetterau, Doyle G.G., J. Org. Chem, **1991** (56), 6924-6931.
22. McLeod M; Broudeault N; Leblanc Y. J. Org. Chem. **1996**, 61, 1180.
23. Méndez J.M; Flores B; León F; Martínez M.E; Vázquez A; García G.A; Salmon M. Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 4099.
24. Joucla, L; Putey, A, Joseph, B., Tetrahedron Letters. **2006**, 46(47), 8177-8179.
25. Rakoff, H. Química Orgánica Fundamental, Editorial Limusa-wiley, Mexico, **1971**.
26. Roman, G; Comanita, E; Comanita, B. Tethahedron, **2002**, 58, 1617
27. Shridnar, D.R; Reddy-Sastir, C.V., Indian J. Chem. **1983**, 22B, 300.
28. Ikushima, Y.; Hatakeda, K.; Sato, O.; Yokoyama, T.; Arai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1908.
29. Sato, O.; Ikushima, Y.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9100.
30. Izumi, Y.; Sato, Y.; Urabe, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1649.
31. Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 403.
32. Ren, R. X.; Zueva, L. D.; Qu, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8441.
33. Gui, J.; Deng, Y.; Hu, Z.; Sun, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2681.
34. Quo, K.; Deng, Y.; Yokoyama, C.; Sato, H.; Yamashita, M. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1350.
35. Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 311.
36. Sardarian, A.R; Shabsavari-Fard, Z; Shabsaravi, H.R; Ebrahimi, Z. Tetrahedron Letters, **2007**, 48, 2639-2643

37. Smith, M.B; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^a edición, John Wiley and sons Inc. Nueva York, **2001**.
38. W.R. Judd, C.E. Katz and J. Aubé, *Sci. Synth.* **2005**, 21, pp. 133–178
39. McCarty, C.G., "The Chemistry of the carbon nitrogen double bond", 408-439, Editor Patai, Interscience, N.Y, **1970**.
40. Donarum, L.G y Heldt, W.Z, *Org. Reactions*, **1960**, 11, 1.
41. Gálvez, N, Moreno-Mañas' M, R Sebastián, R.M; Vallribera, A. *Tetrahedron*, **1996**, 52(5), 1609-1616
42. Chen, Chang, Miaw, Liao, Chen, Wang, *Bioorganic and Medical Chemistry*, **2007**, 15(20), 6527-6534
43. S. Bräse, C. Gil, K. Knepper and V. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, pp. 5188–5240.
44. S. Lang and J.A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 2, 146–156.
45. E. Nyfeler and P. Renaud, *Chimia*, **2006**, 60, 276–284.
46. L.H. Briggs, G.C. De Ath and S.R. Ellis, *J. Chem. Soc.* **1942**, 61–63.
47. P.A.S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 320–323.
48. W.H. Pearson and J.M. Schkeryantz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5291–5294.
49. W.H. Pearson, R. Walavalkar, J.M. Schkeryantz, W.-K. Fang and J.D. Blickensdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10182–10194.
50. W.H. Pearson and W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2682–2684.
51. W.H. Pearson and W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4960–4961.
52. W.H. Pearson, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1489–1496.
53. Vogel A.I; Tatchell A.R; Furnis B. S; Hannaford A.J; Smith P.W.G. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edition. **1989**, 644-645.
54. Blom, P; Ruttens B; Van Hoof I.H; Van der Eycken, J; Sas B; Van Hemel J; Vandekerckhove J; *Journal Org. Chemistry*, **2005**, 70(24) 10109-10112.
55. Oberthur M; Kuhler C. L; Kruger R.G; Lu W; *Journal Amer. Chem. Soc.* **2005**, 127(30), 10747-10752.
56. Desai R.N; Blackwell I.F. *Synlett*, **2003**, 13, 1981-1984.
-

57. Kaeothip, S; Pornsuriyasak, P; Demchenko, A. V. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49(9), 1542-1545.
58. Okamoto, ; Kondon, T; Goto, T. *Tetrahedron*, **1987**, 43(24), 5919-28.
59. Gervay-Hague J; Du W; kulkarni S.S. *Chem. Commun*, **2007**, 2336-2338
60. Im. J; Kim, J; Kim, S; Hahn, B. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(3), 451-452
61. S. Jiang, H. Lu, S. Liu, Q. Zhao, Y. He and A.K. Debnath, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 4349–4359.
62. G.W. Gribble, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1996**, 68, 133–141.
63. L.S. Evans, W.A. Tramontano and R. Gill, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 2891–2893.
64. R. Kyburz, E. Schoepp, I. Bick, C. Ralph and M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **1979** 62, 2539–2546.
65. A.R. Mattocks and H.E. Driver, *Toxicology*, **1983**, 27, 159–177.
66. V.H. Rawal, R.J. Jones and M.P. Cava, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19–28.
67. M. Kato, K. Komoda, A. Namera, Y. Sakai, S. Okada, A. Yamada, K. Yokoyama, E. Migita, Y. Minobe and T. Tani, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1767–1776.
68. P.G. Sammes and S.B. Taylor, Editors, *Comprehensive Medicinal Chemistry* Vol. 6, Pergamon Press, Oxford **1990**, 280, 403, 613, 801, 951, and 963.
69. C.F. Hobbs, C.K. McMillin, E.P. Papadopoulos and C.A. VanderWerf, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 43–51.
70. H. Heaney and S.V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1973**, 499–500.
71. E.S. Yim, M.K. Park and B.H. Han, *Ultrason. Sonochem.* **1997**, 4, 95–98.
72. Z.-G Lea, Z.-C. Chen, Y. Hu, Q.-G. Zhen, *Synthesis*, **2004**, 1951-1954.
73. Sharma V; Lansdell, T.A; Jin G; Tepe J.J. *J. Med. Chem*, **2004**, 17, 3700-3703.
74. Griera R, Huguet J, Bosch J. *Synthetic Communications*, **2004**, 32, 323-330
75. J. V. B. Kanth, H. C. Brown, *J. Org. Chem*, **2001**, 66, 5359-5365.
76. J. M. Clay, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5766-5767.
77. G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.*, **1989**, 5930-5933.
78. P. K. Patra, K. Nishide, K. Fuji, M. Node, *Synthesis*, **2004**, 1003-1006.
79. K. Shirakawa, A. Arase, M. Hoshi, *Synthesis*, **2004**, 1814-1820.
80. Sttetter, H y Sienhold, E, *Chem. Ber*, **1955**, 88(2), 271.

81. Matsumoto, M y Watanabe, N., *Heterocycles*, **1984**, 22(10), 2313.
82. Shaeffer, J.H y Vince, R., *J. Org. Chem*, **1962**, 27, 4502.
83. Yoshida, J; Yano, S; Ozawa, T; Kawabata, N., *J. Org. Chem*, **1985**, 50, 3467.
84. Kneen, G y Maddock, P., *Synthetic Comm*, **1986**, 16(13), 1635.
85. Sundberg, R.J., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R, Rees, C.W, Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 4, p 329-330.
86. Gilchrist T, L., *Synthesis of aromatic heterocycles*, *J. Chem. Soc, Perkin Trans*, **1**, **1998**, 616-628.
87. Griera R, Huguet J, Bosch J., *Synthetic Communications*, **2004**, 34(2), 323-330.
88. Shridnar, D.R; Reddy-Sistar, C.V. *Indian J. Chem*, **1983**, 22B, 300.
89. Shaeffer, J.H, Vince, R. *J. Org. Chem*, **1962**, 27, 4502.
90. Troxler, F; Stoll, A.P; Niklaus, P. *Helv. Chim. Act.* **1968**, 51(8), 1870.
91. Phillips W.D, *Ann, N.Y. Acad. Sci*, **1958**, 70, 817.
92. Lustig, J. *Phys. Chem*, **1961**, 65, 491.
93. Duston W.R, Dymond T.S., *J.Chem. Soc. Trans.* **1992**, 61, 470.
94. Hoering P. *Ann.*, **1994**, 332, 324.
95. Vassian E.G, Murmann R.K, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(12), 4309-4312.
96. Stoll, A.P; Troxler, F., *Helv. Chem, Act.*, **1968**, 51(8), 1864.

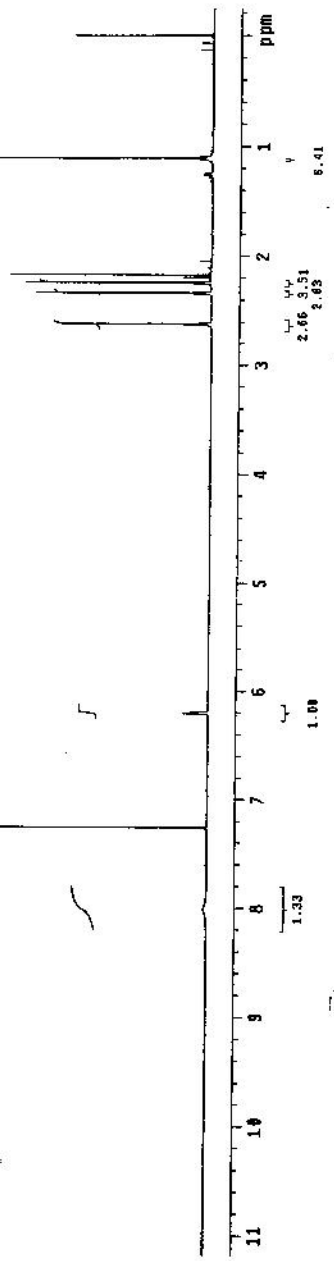
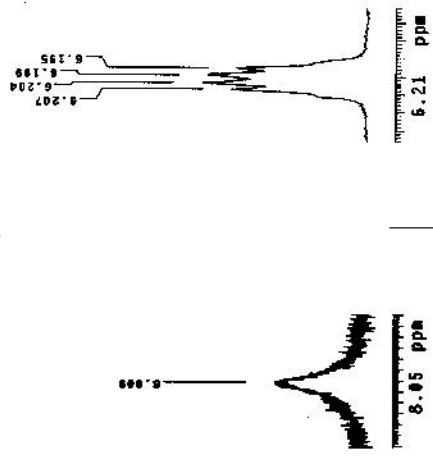
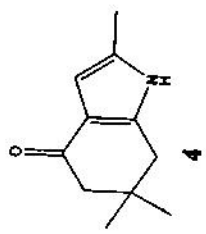
ANEXOS



CA-06-8b
 Christian A. Fernández G.
 pastilla
 solicitud no. 18803
 22-marzo-2007
 realizó: Q. MGF

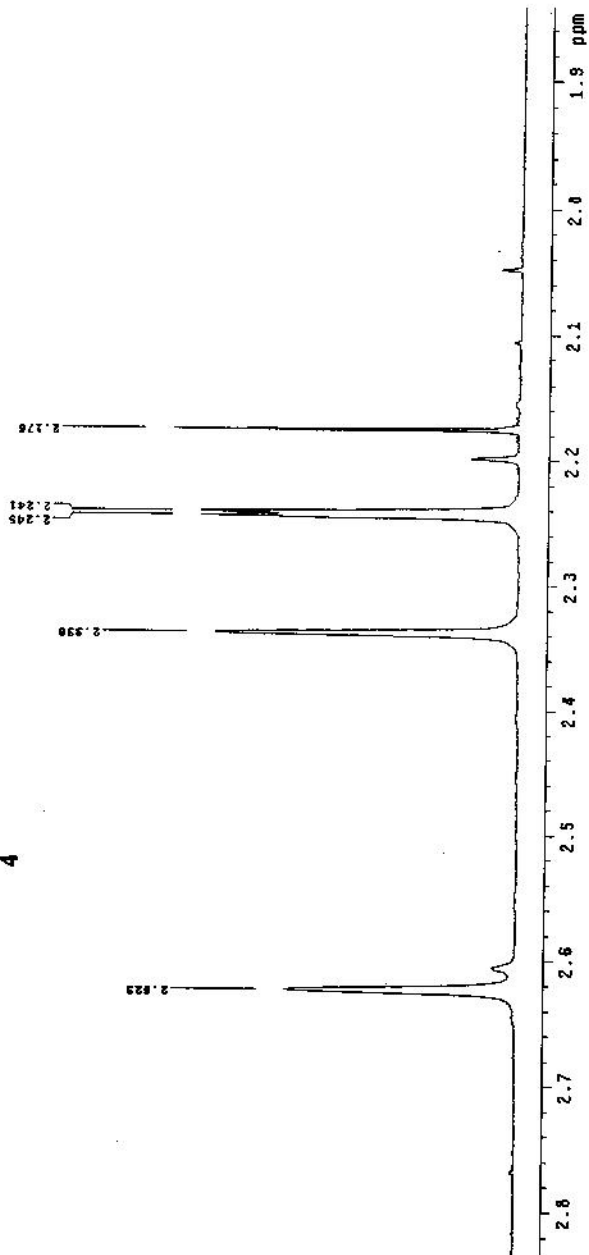
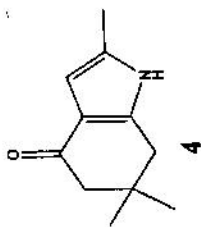
MSA1-40404
 12-11-88
 Dr. OSTIANO Avila/Christian Fernandez
 CA-84-MA/CDC13
 IR 598.2 MHz
 400-1 TMS 6 ppm
 VMS

Pulse Sequence: zgpg1



USAI-0906
12-11-94
Dr. Carlos Avila/Christian Fernandez
CA-46-8a/GDC13
3M 300.2 MHz
Ref. TMS δ ppm
304-1
VWAS

Pulse Sequence: s2pul



Data : OT12750_CA-06-0A_002

Date : 21-Nov-2006 17:25

Sample : -
Note : -

Inlet : GC

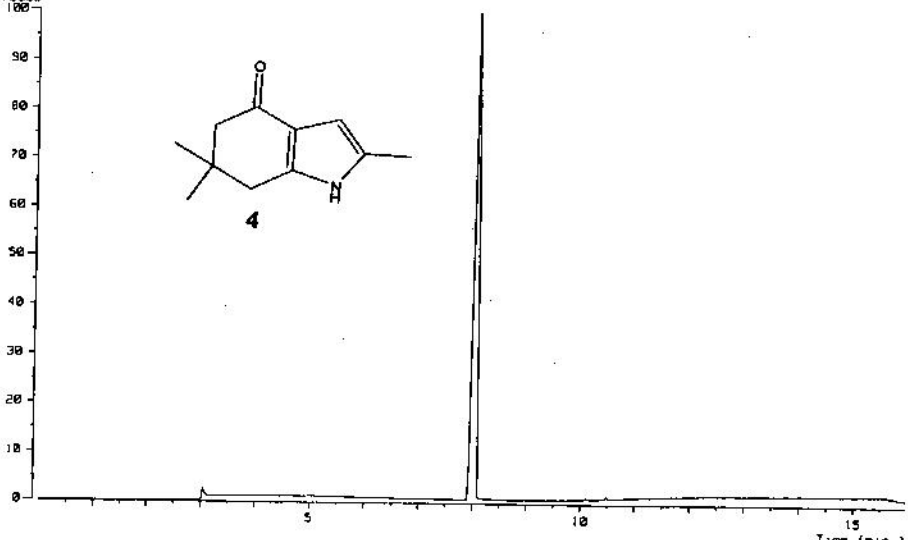
Ion Mode : EI+

Ion Species : Normal Ion [HF-Linear]

TIC Range : m/z 33 to 800

Output RT Range : 0.00 to 15.99 min

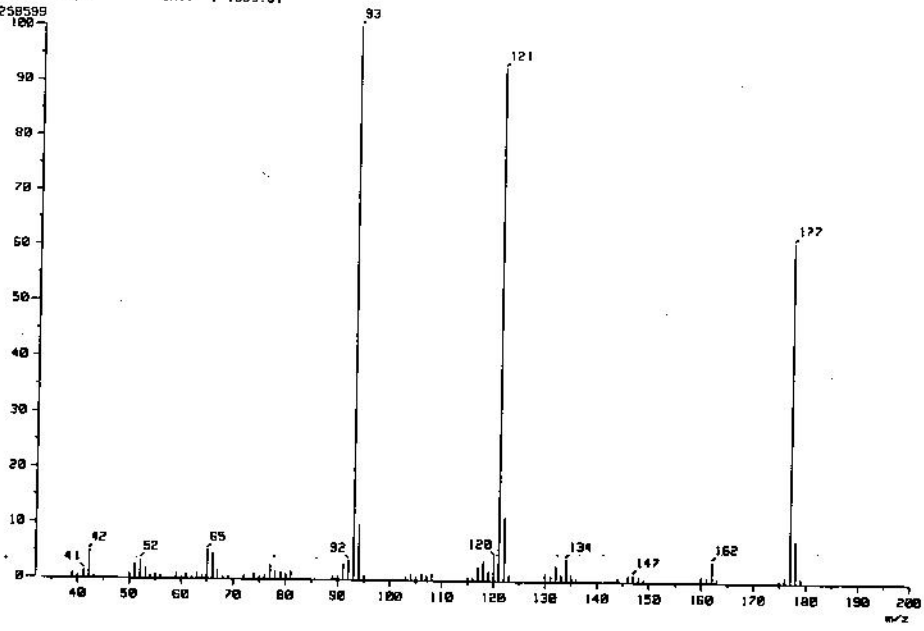
65772588

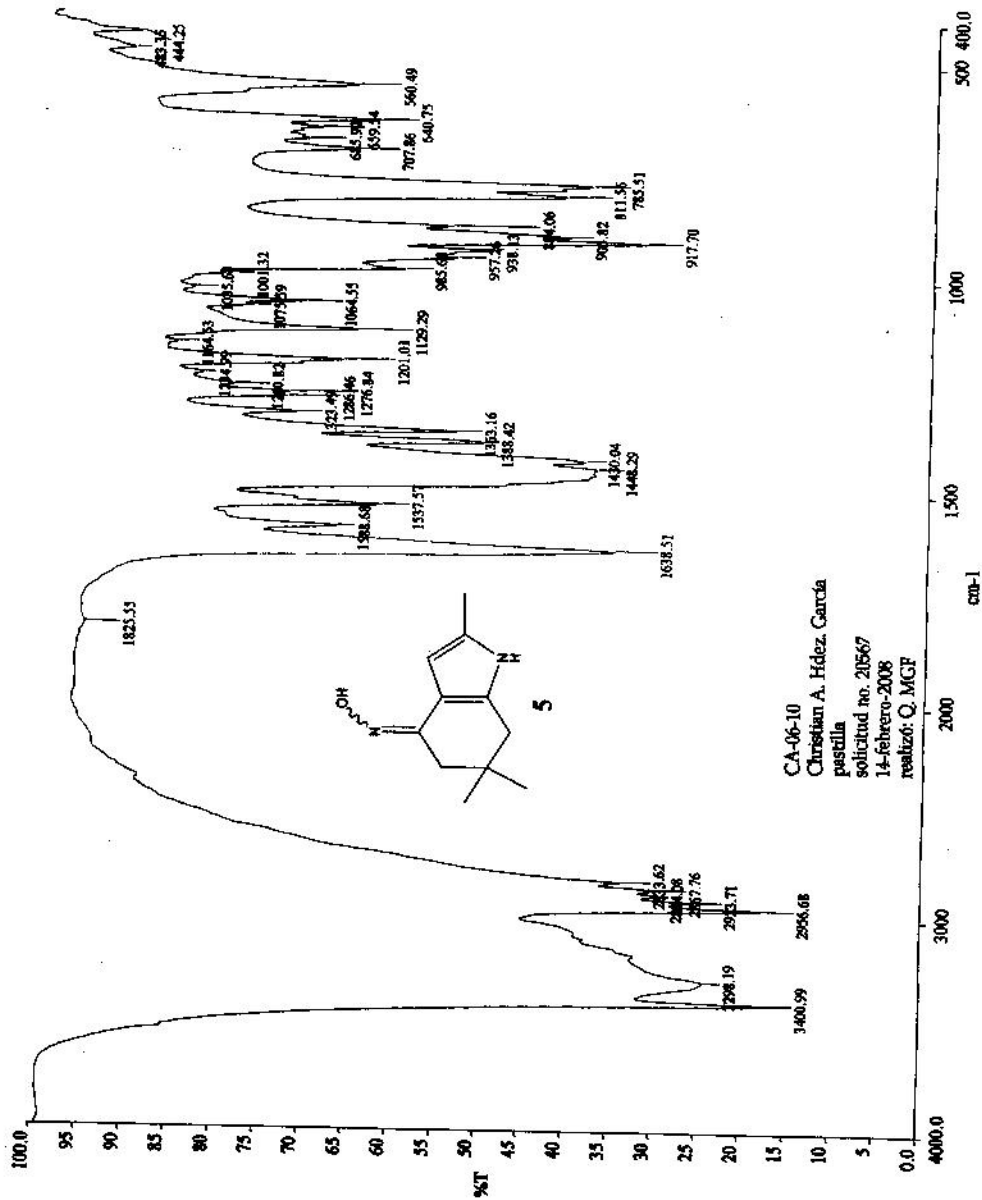


[Mass Spectrum]

RT : 8.04 min
Ion Mode : EI+

Scan# : (286,298)-k(306,321)(k=1.0)
Int. : 1359.01



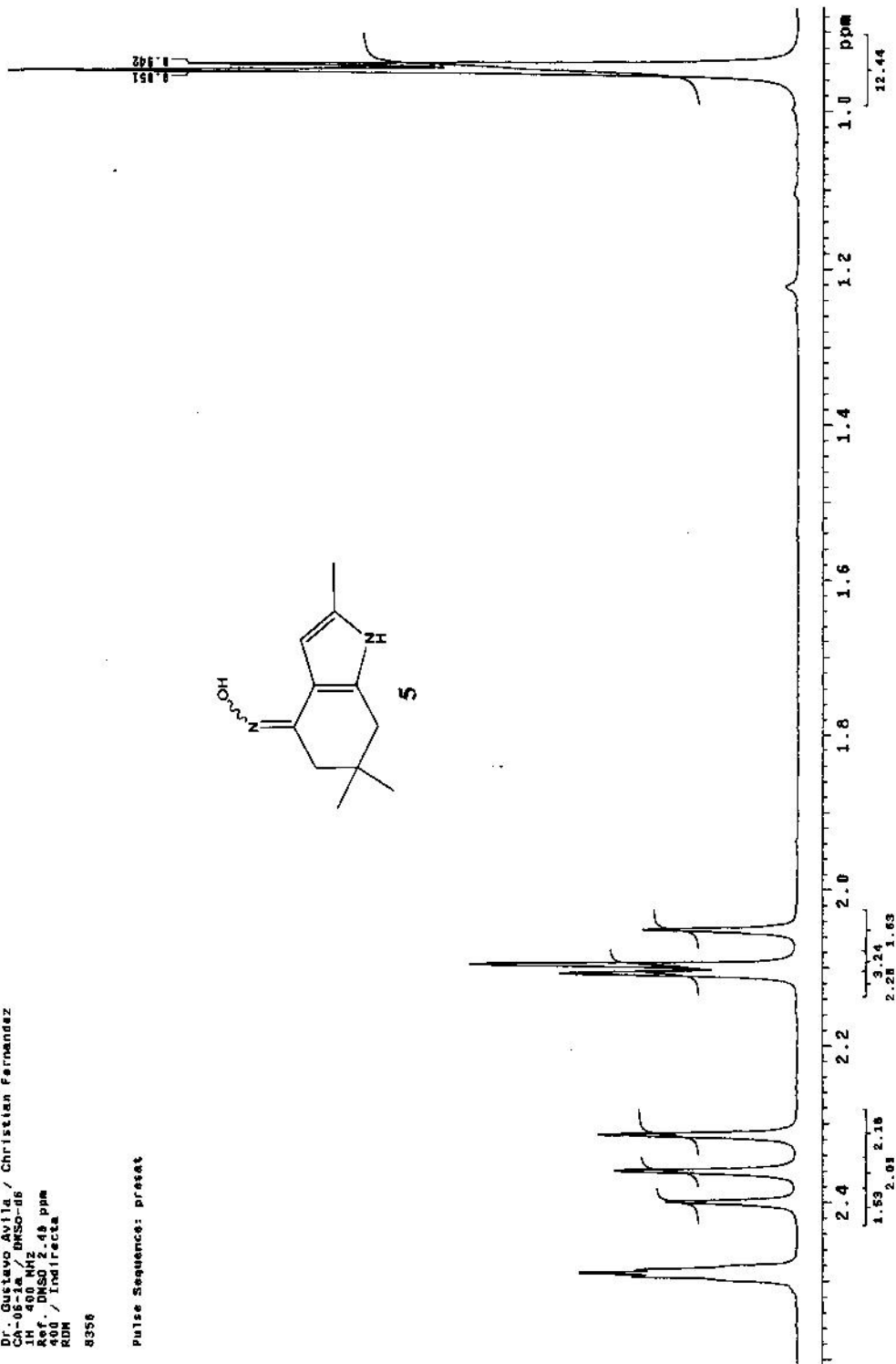
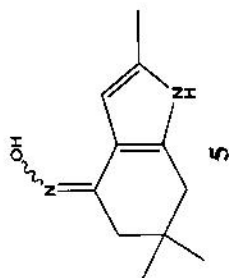


CA-06-10
 Christian A. Hdez. García
 pastilla
 solicitud no: 20567
 14-febrero-2008
 realizó: Q. MGF

USF-UNAM
07/18/2007
Dr. Gustavo Avila / Christian Fernandez
CA-08-1a / BMSO-08
1H 400 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
RDN / Indirecta

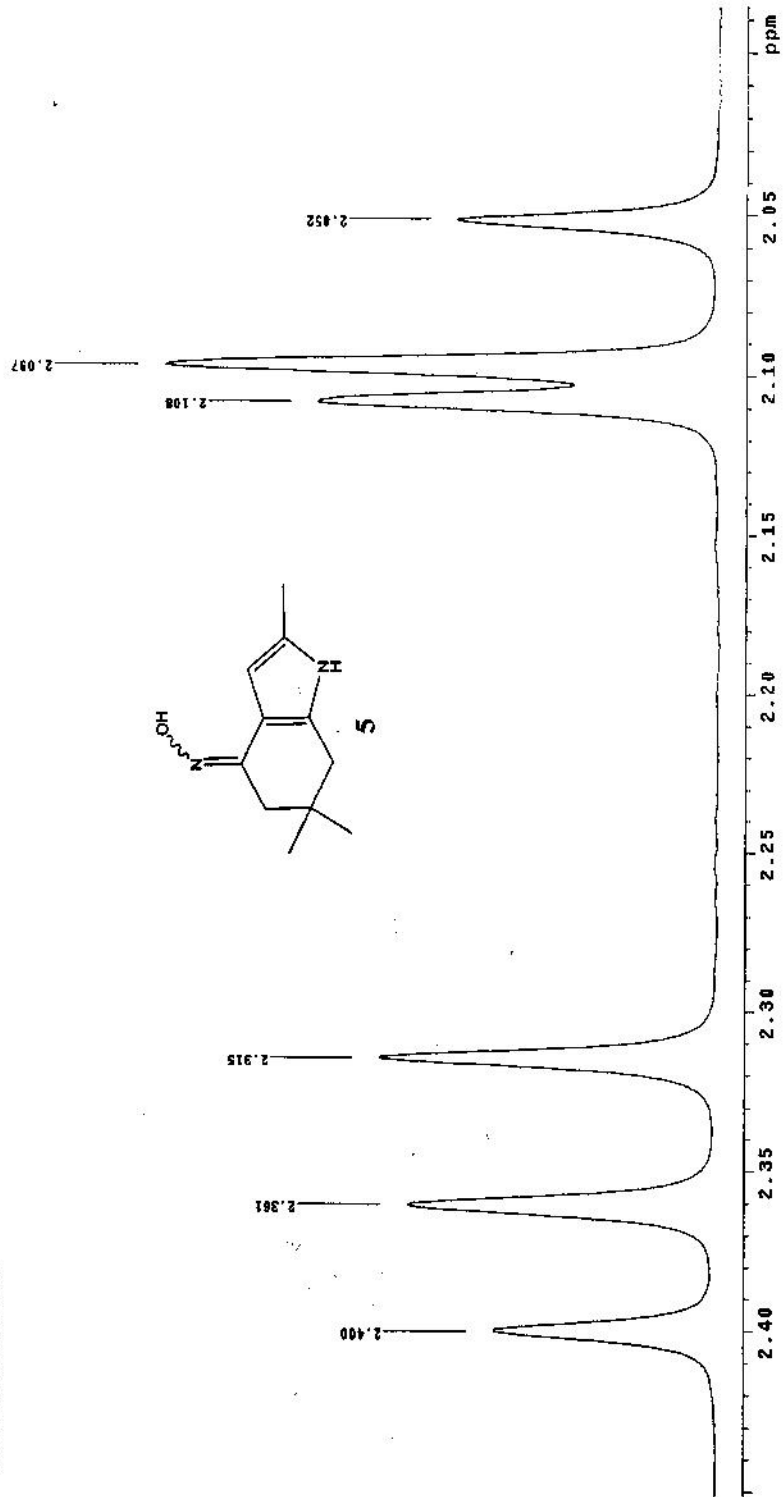
8356

Pulse Sequence: preset



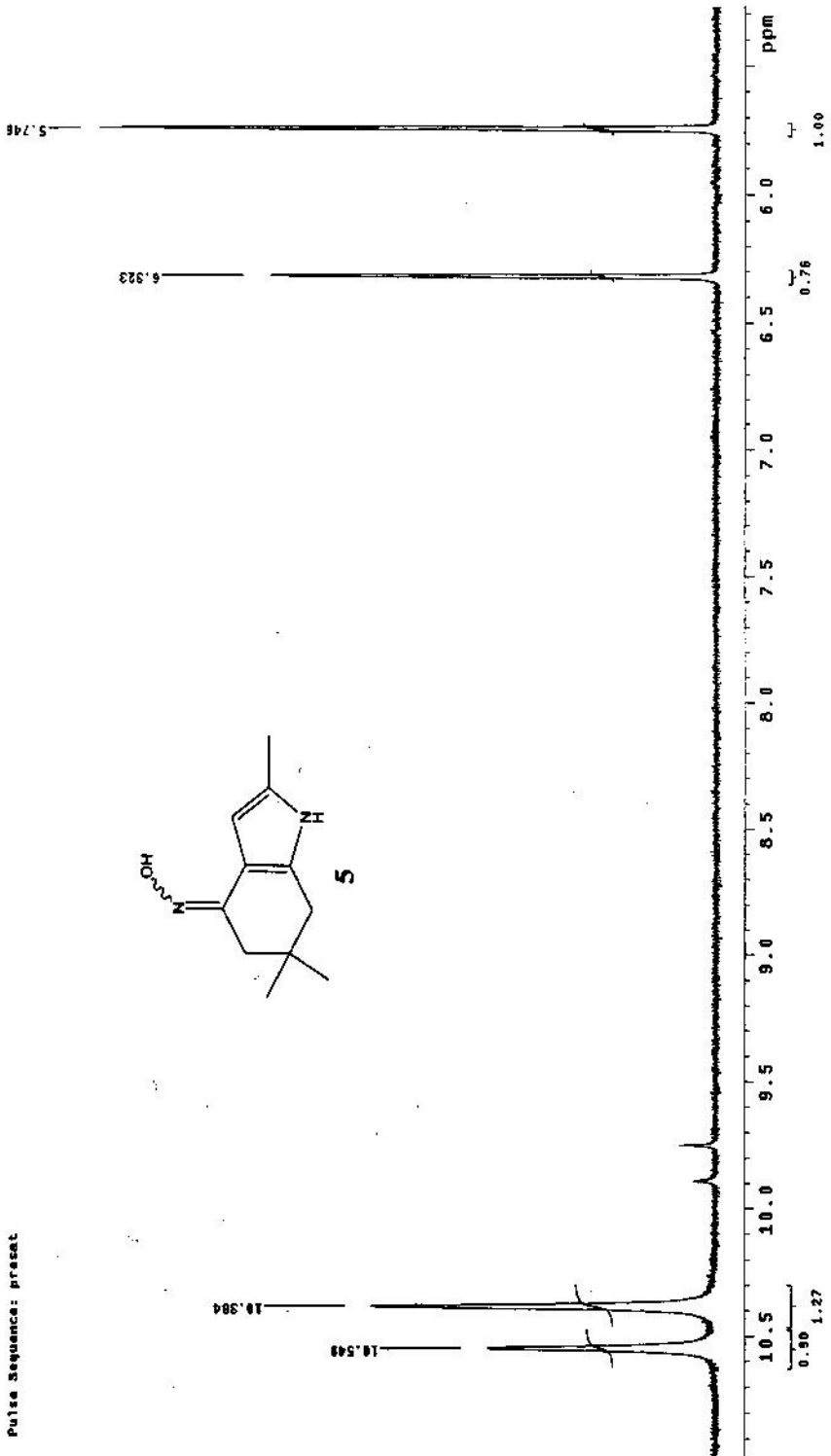
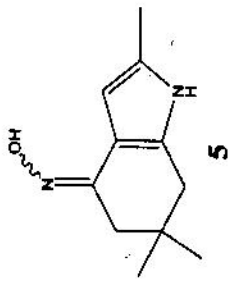
USA1-UWMAH
07/MAR20/2007
Dr. J. A. Kwock
CA-08-14-0000 DMSO-d6
1H 400 MHz
Ref. DMSO 2.48 ppm
400 / Indirecta
RDM
8356

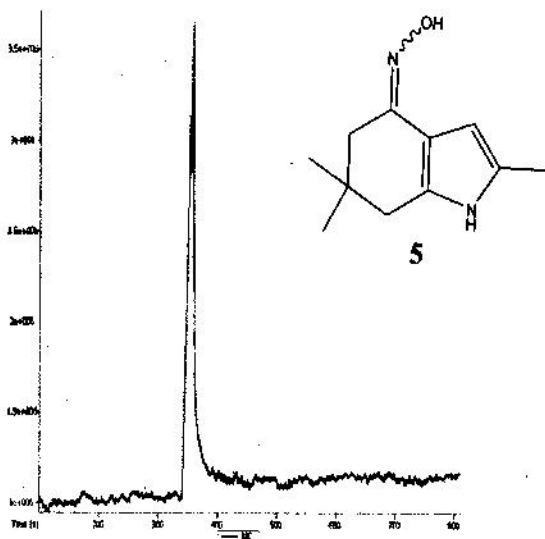
Pulse Sequence: presat



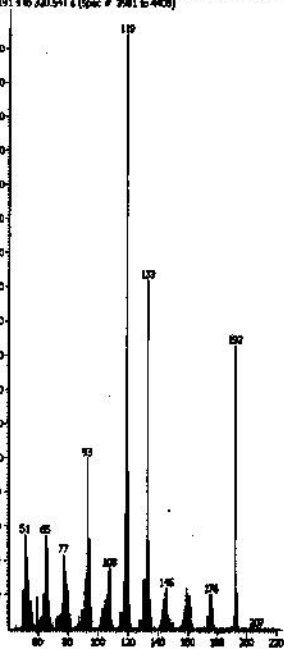
USAI-UNAM
07/MARZO/2007
Dr. Gustavo Avila / Christian Fernandez
CA-06-1a / DMSO-d6
400 MHz
Ref. DMSO 2.48 ppm
400 / Indirecta
RDM
8356

Pulse Sequence: prsac4

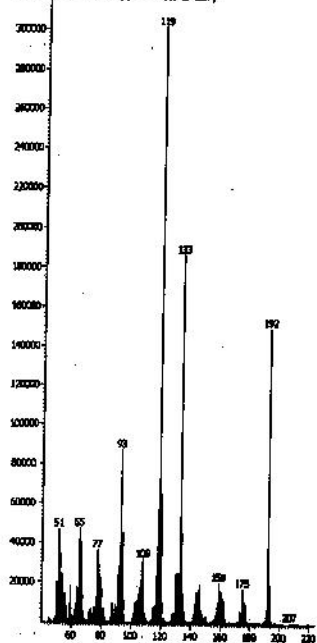


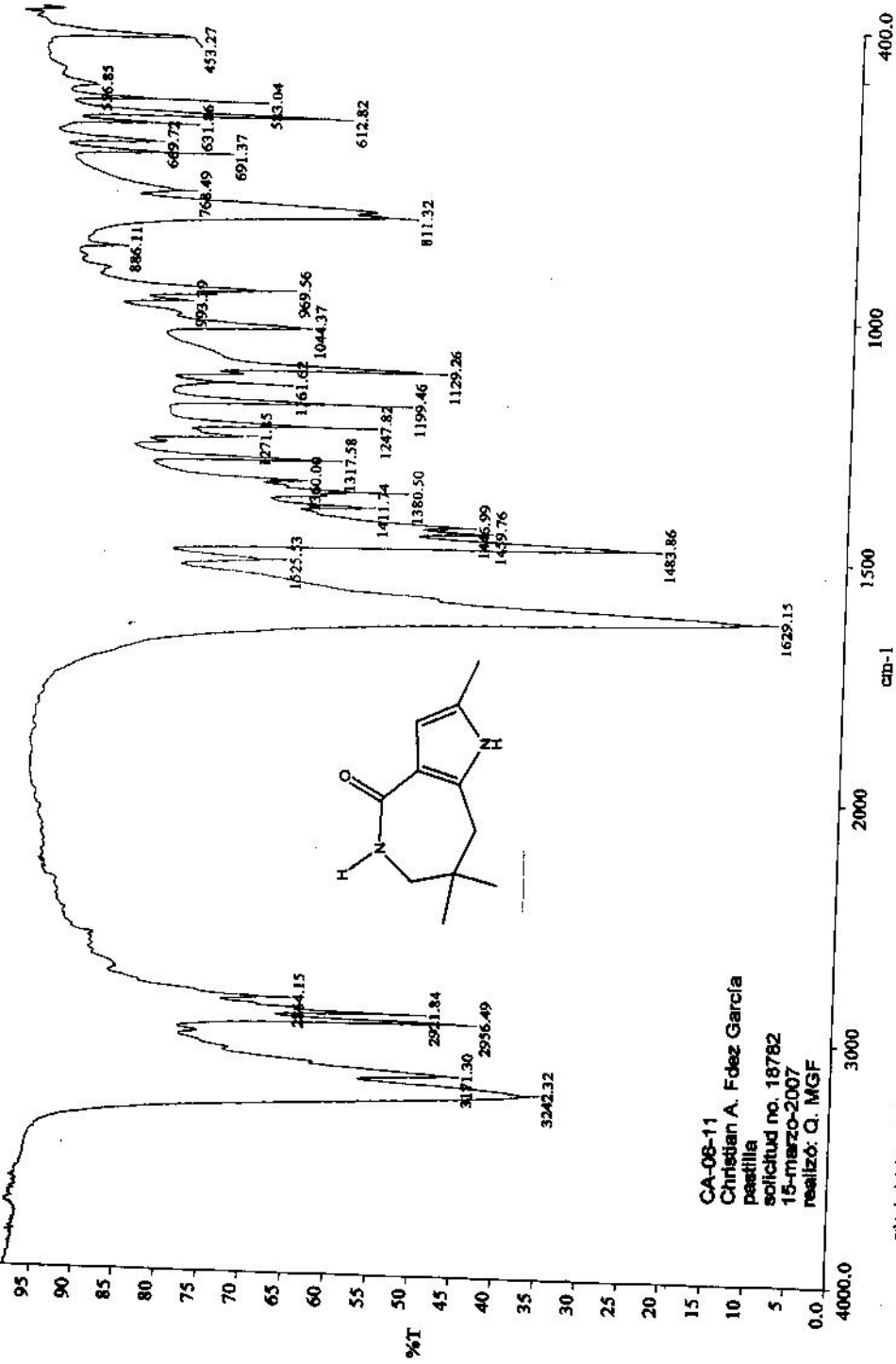


Order - sample "CA-05-10A-1", 327.591 s to 327.591 s (Spec # 5149 to 5149)
 - 299.191 s to 299.541 s (Spec # 3281 to 400)



Client - sample "CA-05-104-1", 392.241 s to 392.241 s (Spec # 5044 to 5044)
- 395.591 s to 395.591 s (Spec # 4309 to 4307)



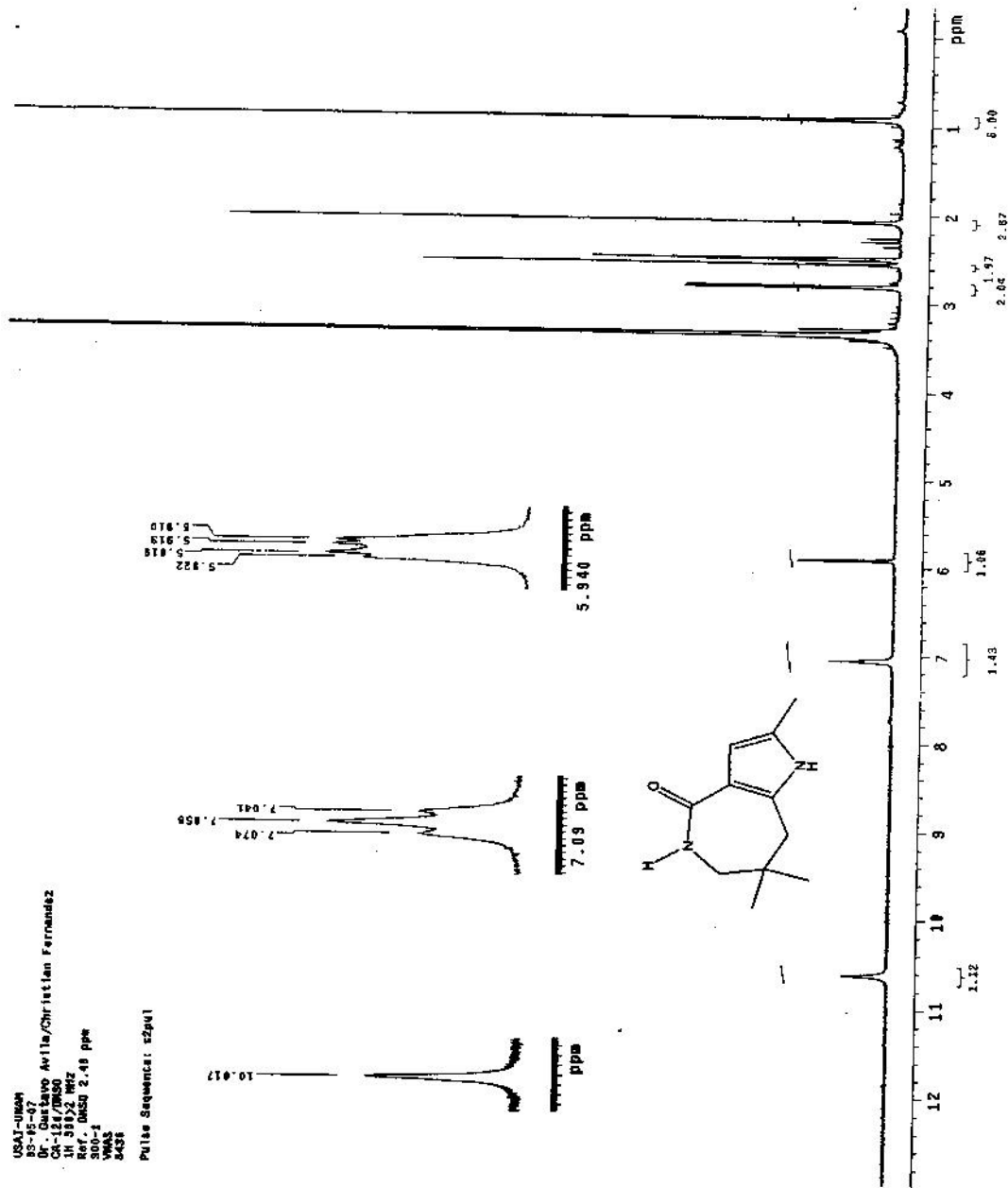


CA-08-11
 Christian A. Fdez García
 pasadilla
 solicitud no. 18782
 15-marzo-2007
 realizó: Q. MGF

c:\vol_data\spectroquimico\avistacafig18782.sp - USAI, Facultad de Química UNAM

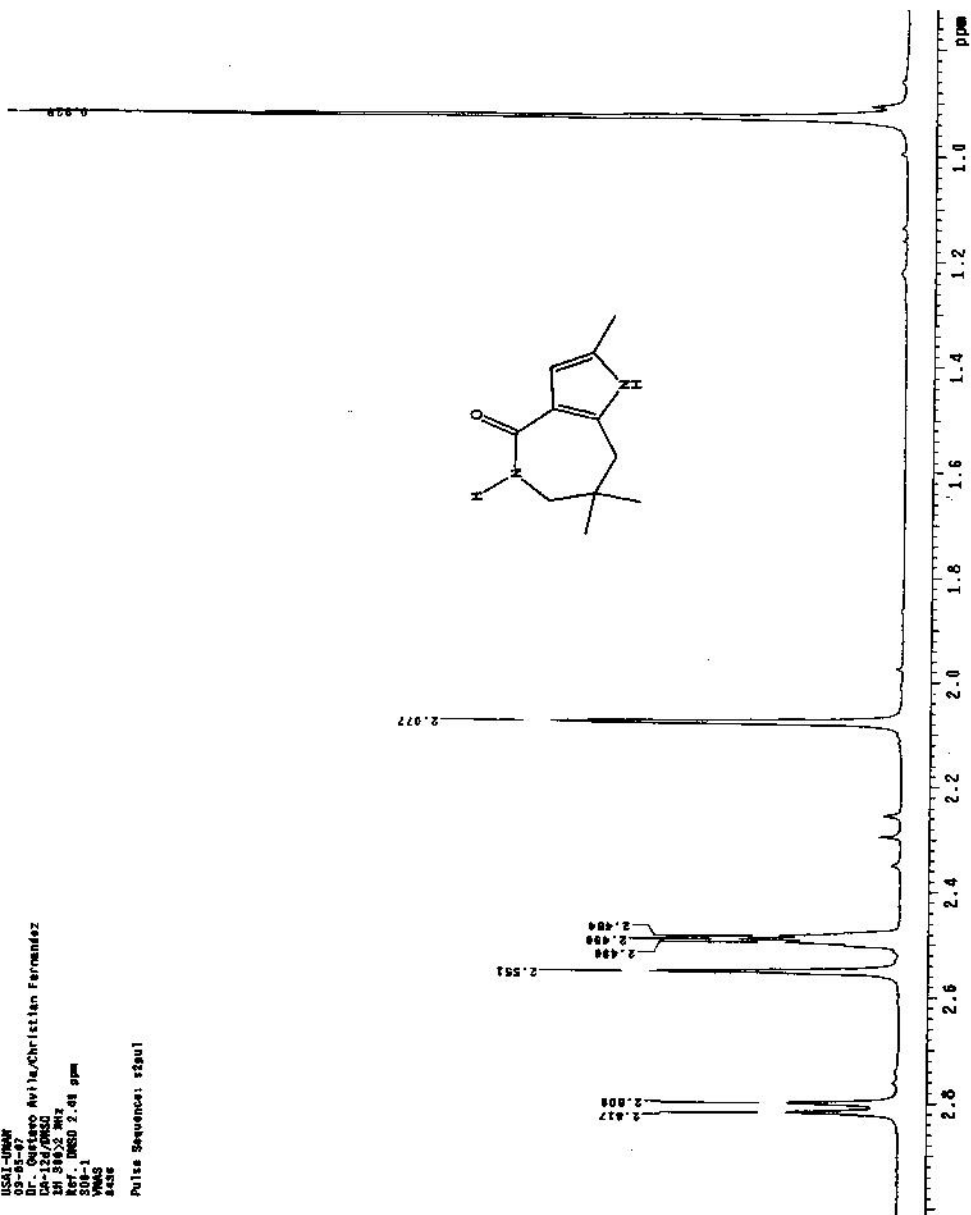
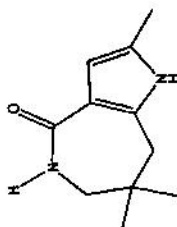
USAT-UMAM
85-15-07
MAYO
CA-1247880
IN 5812 WZ2
Ref. DMSO 2.48 ppm
300-2
VWAS
843E

Pulse Sequence: szp01



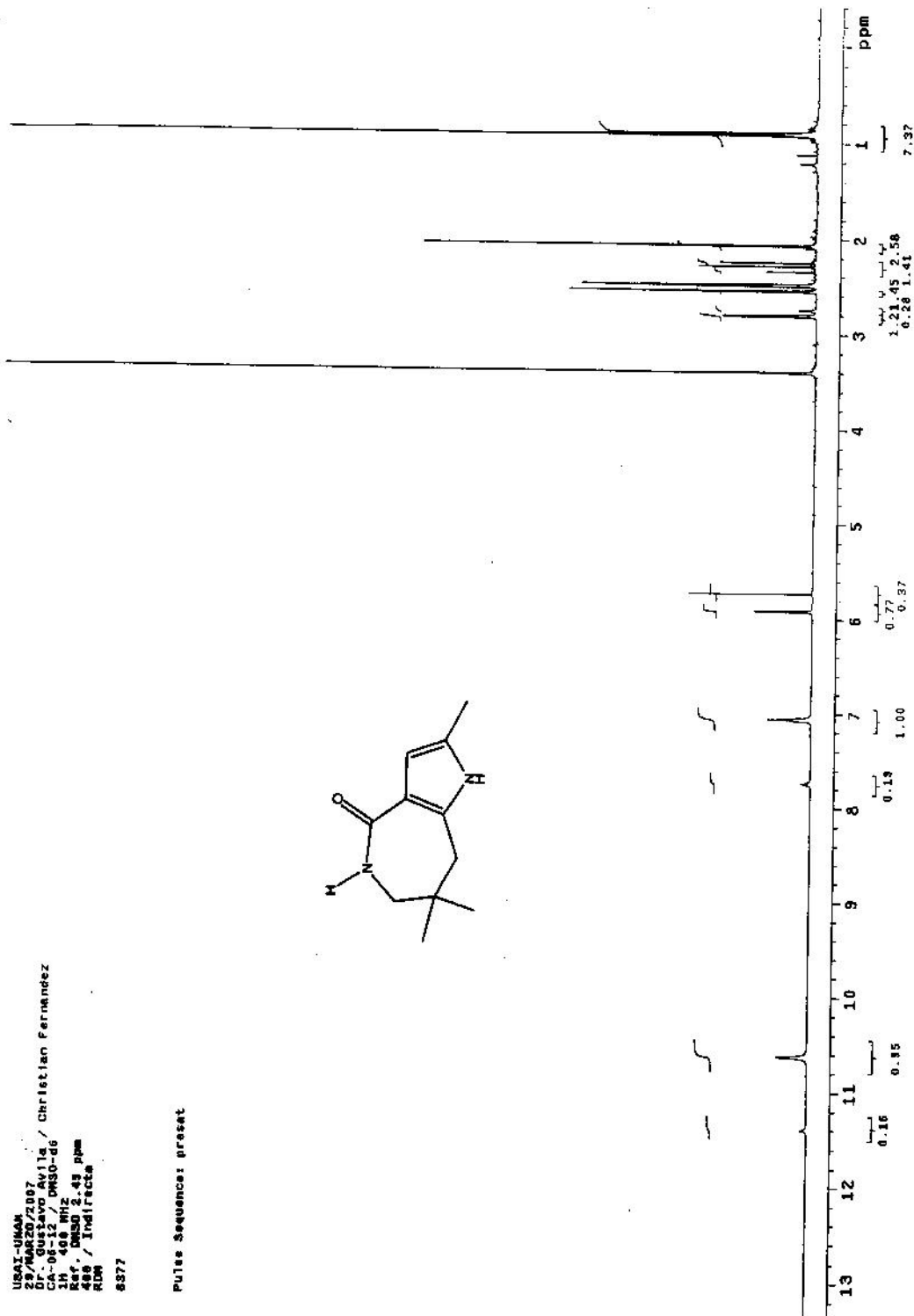
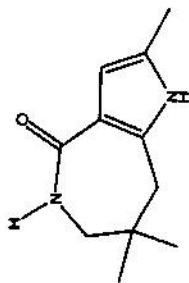
USGI-UNIV
05-05-97
Dr. Francisco Avila/Christian Fernández
DA-124/MSD
351 500.52 MHz
Ref. DMSO 2.48 ppm
S09-1
PWS
8426

Pulse Sequence: zgpg1



USAI-UMAK
29/MAR20/2007
Dr. Gustavo Avila / Christian Fernandez
1H - 400 MHz DMSO-d6
Ref. DMSO 2.43 ppm
400 / Indirecta
RDM
8377

Pulse Sequence: presat

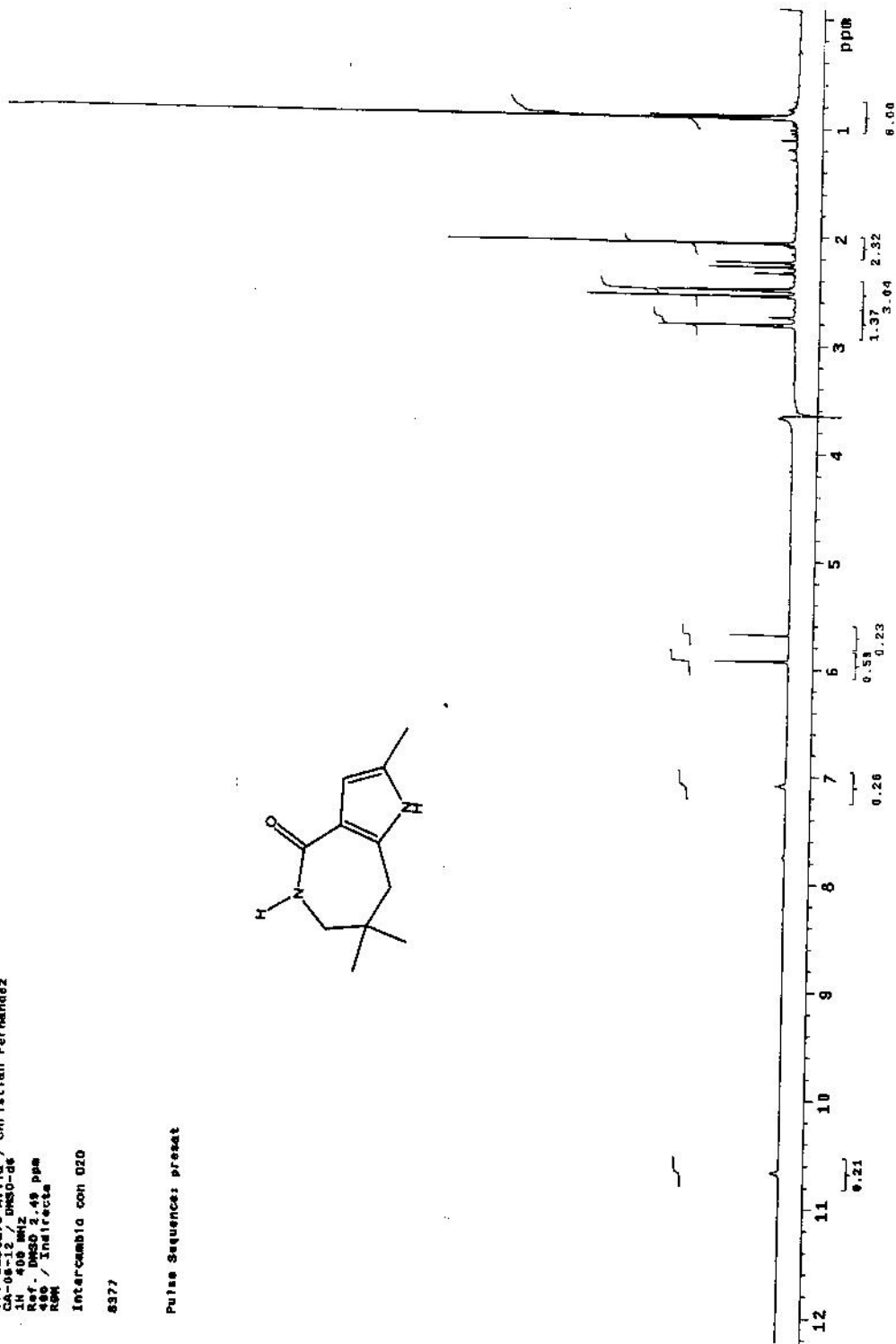
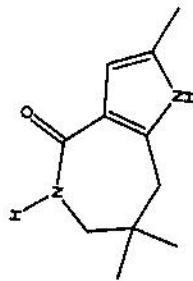


USAI-UMAM
28/MARZO/8807
Dr. Gustavo Avila / Christian Fernandez
14-08-12 / DMSO-d6
100 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
400 / Indirecta
RMN

Intercambio con D2O

8377

Pulse Sequences: presat

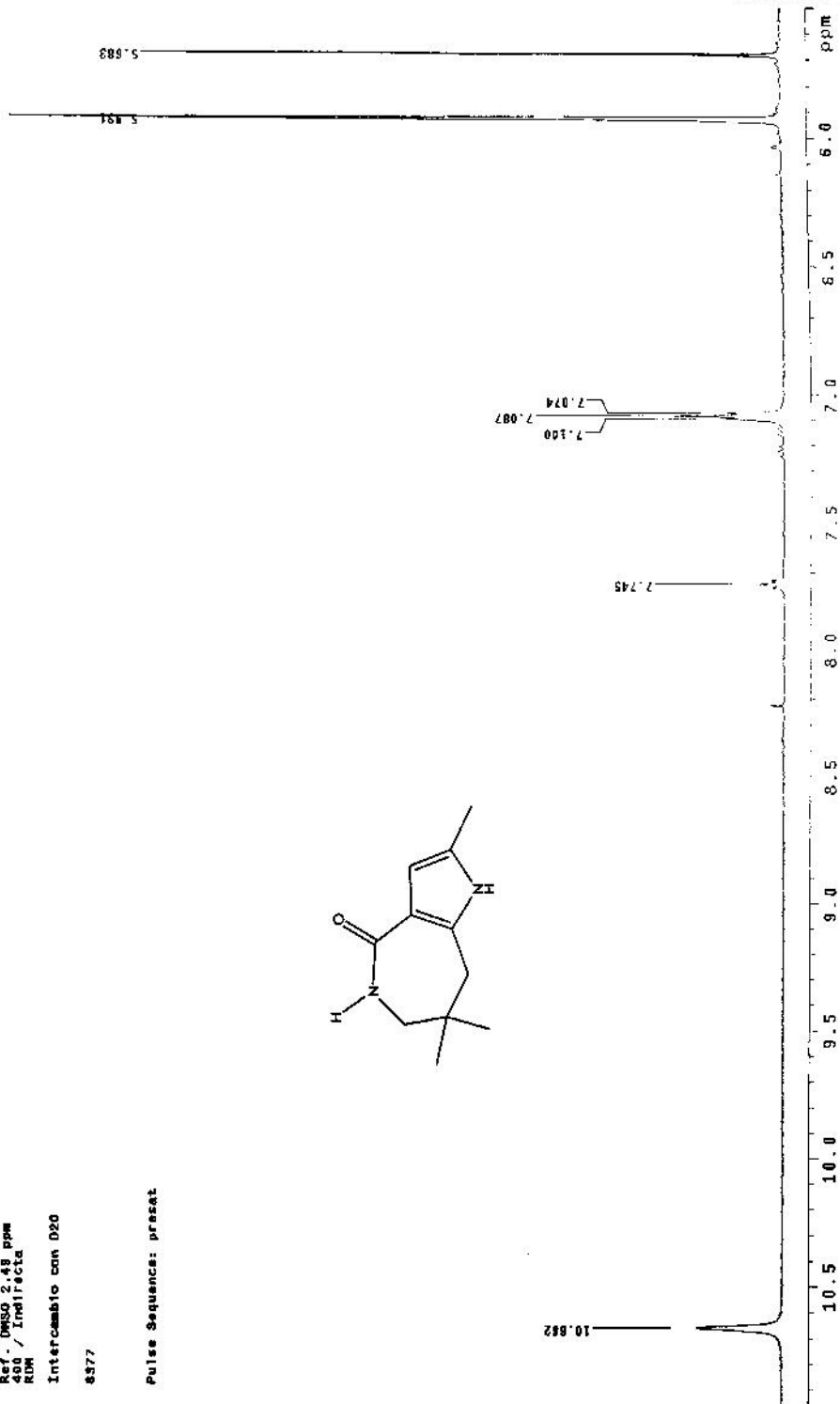
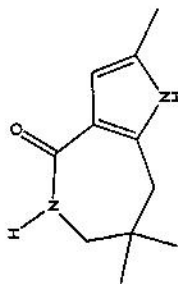


USAI-UNAM
29/MARZO/2007
Cristóbal Escobedo, Ila / Christian Fernández
CA-08-11 DMSO-d6
1H 400 MHz
Ref. DMSO 2.48 ppm
400 / Indirecta
RDM

Intercambio con D2O

8377

Pulse Sequence: presat

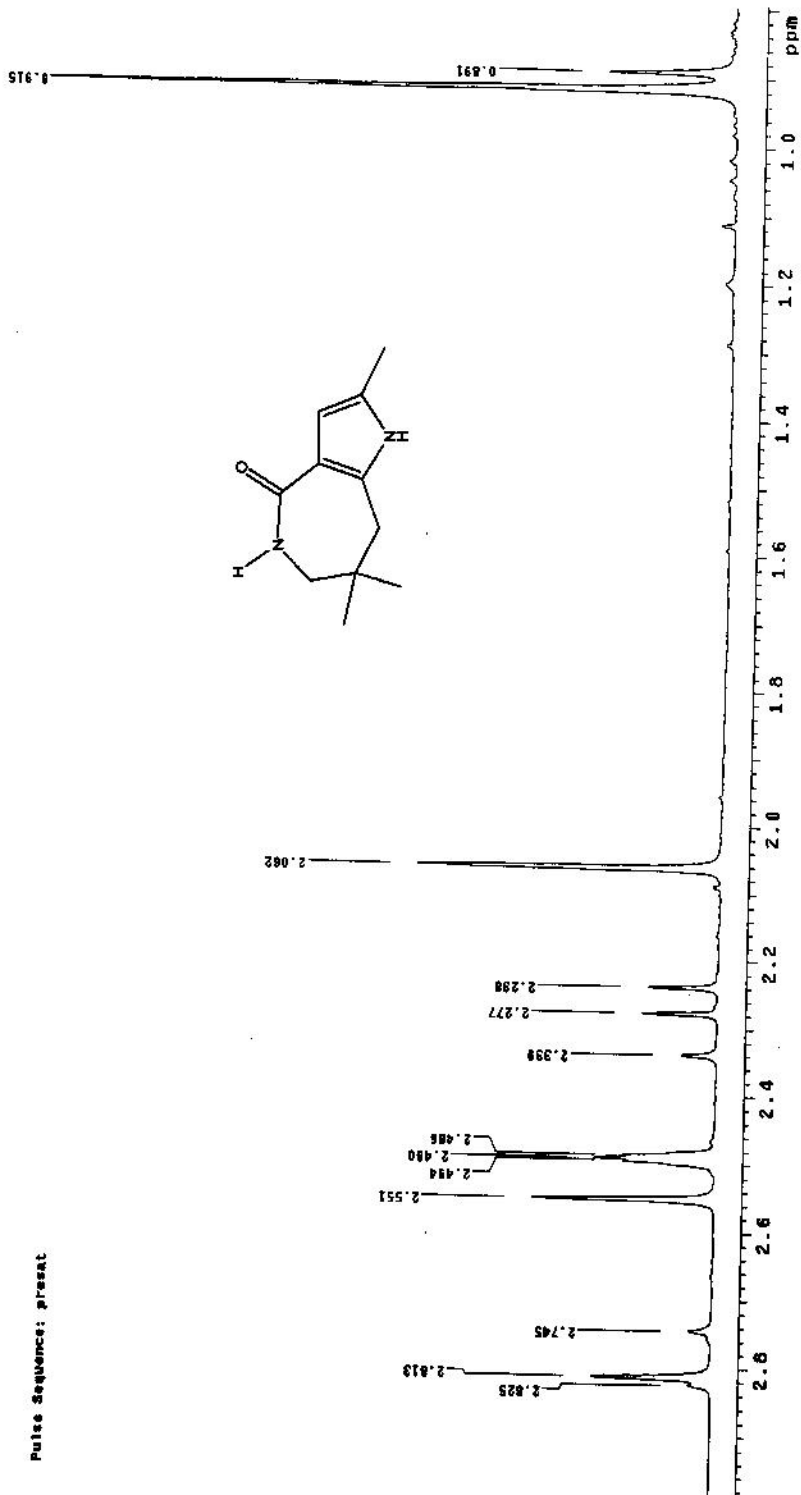


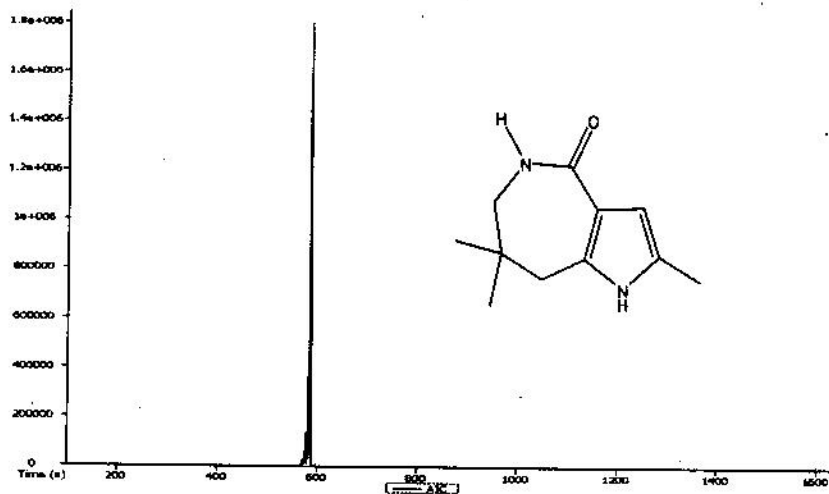
USAT-UNAM
28/Nov/2007
Dr. Gustavo Avila / Christian Fernandez
CA-08-12 / 0050-30
1H 400 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
KOH / Indirecta
KOH

Intercambio con D2O

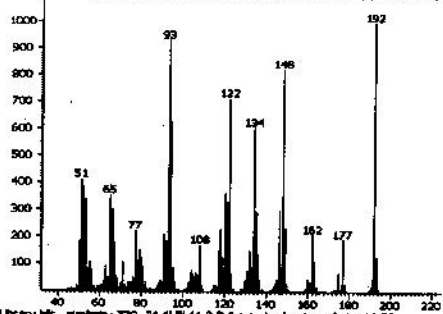
8277

Pulse Sequence: presat

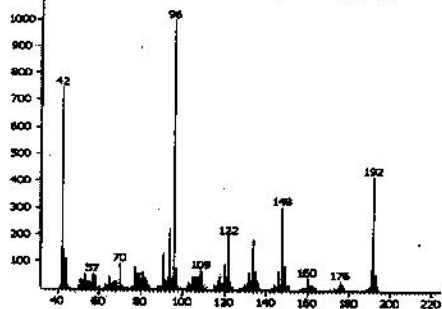


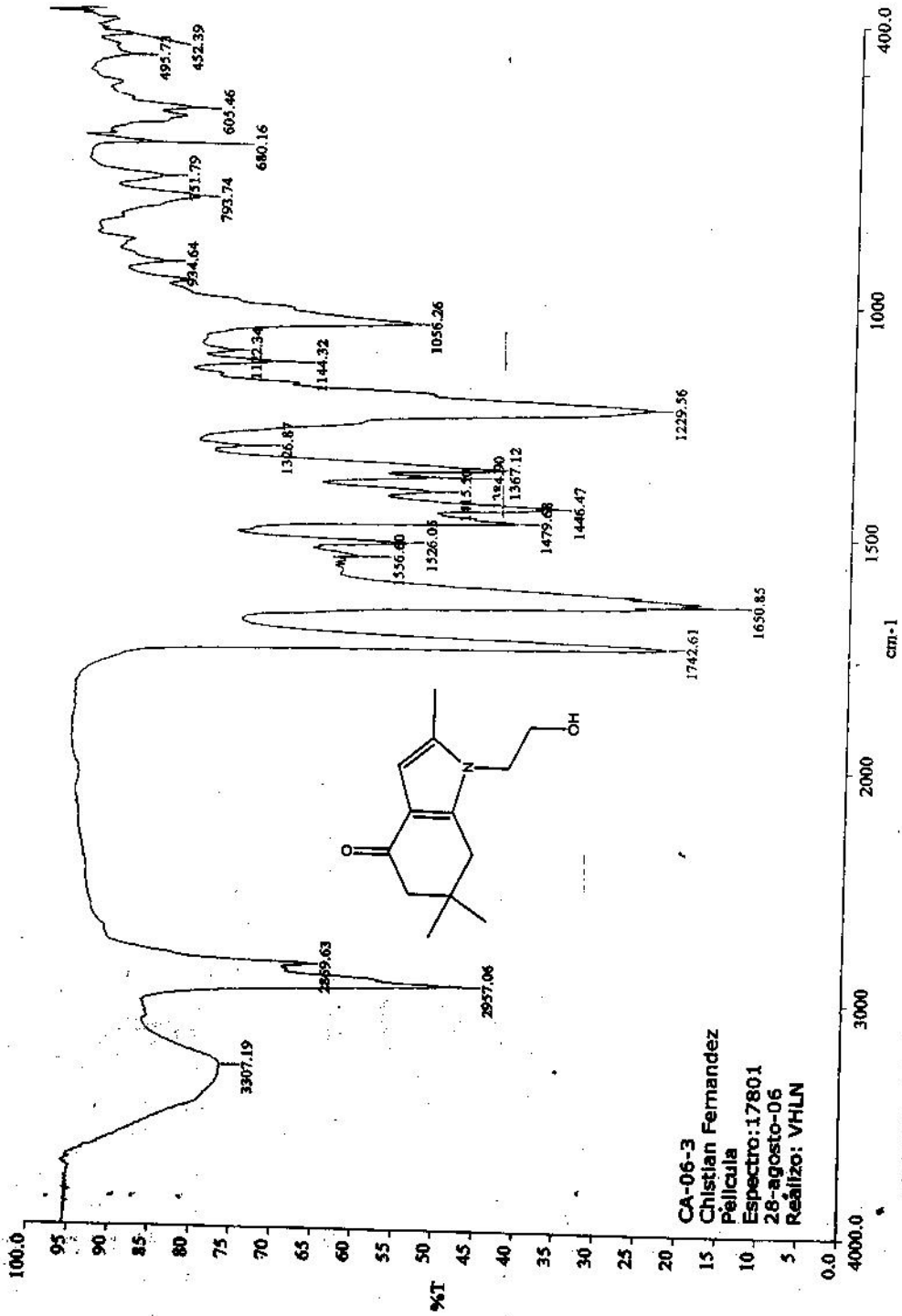


Peak True - sample "OTD49-CA-05-12:1", peak 1, at 584.44 s (Spec # 4843)



Library fit - similarity 730, "4,4'-bis(1,2,3,6-tetrahydro-1-methylpyridyl)"

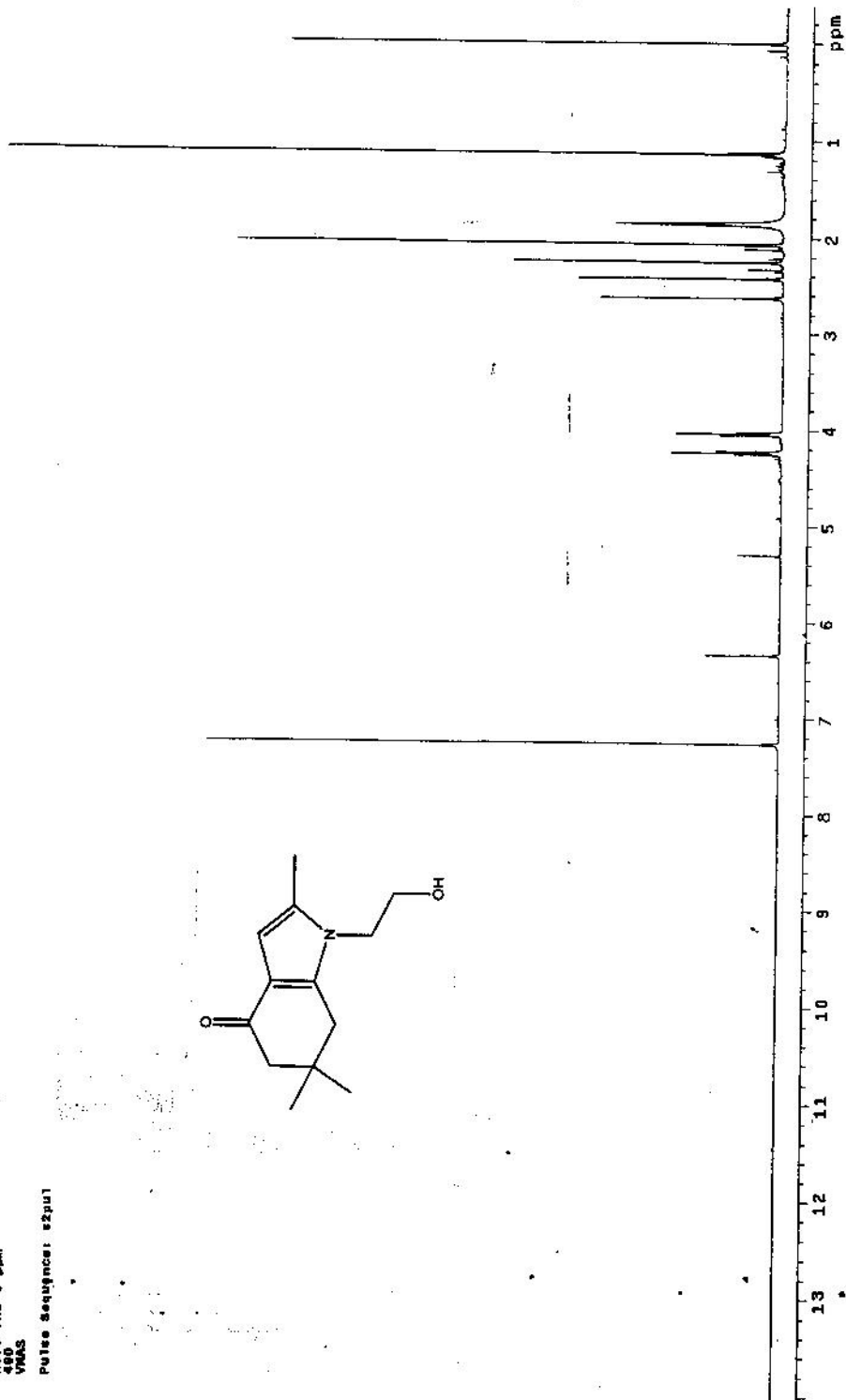
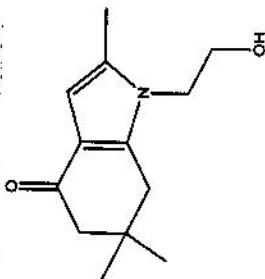




CA-06-3
 Christian Fernandez
 Pellicula
 Espectro: 17801
 28-agosto-06
 Realizo: VHLN

USAI-UNAP
88-09-08
Dr. Gustavo Ayala/Christian Fernandez
JA-490 84/03
Ref. TMS 6 ppm
490
VWAS

Pulse Sequence: szpul



USAJ-UNAM
05-09-06
Dr. Gustavo Aulia/Christian Fernandez
14 00 00.15
14 00 00.15
Ref. TMS 6 ppm
449
V0005

Pulse Sequence: zgpg1

6.342
6.348

6.350 ppm

4.252

4.223

4.26 ppm

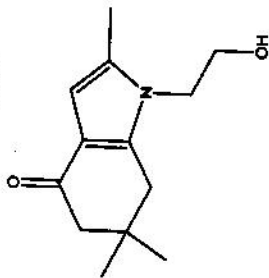
4.236

4.055

4.028

4.05 ppm

2.063



6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 ppm

0.31

2.11
1.94

1.97
1.88
3.19

6.00

Data : 0712492_03-06-30_002-A

Date : 29-Sep-2006 19:11

Sample : -

Note : -

Inlet : GC

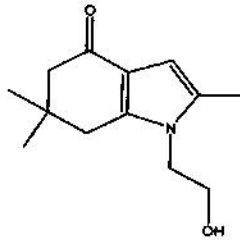
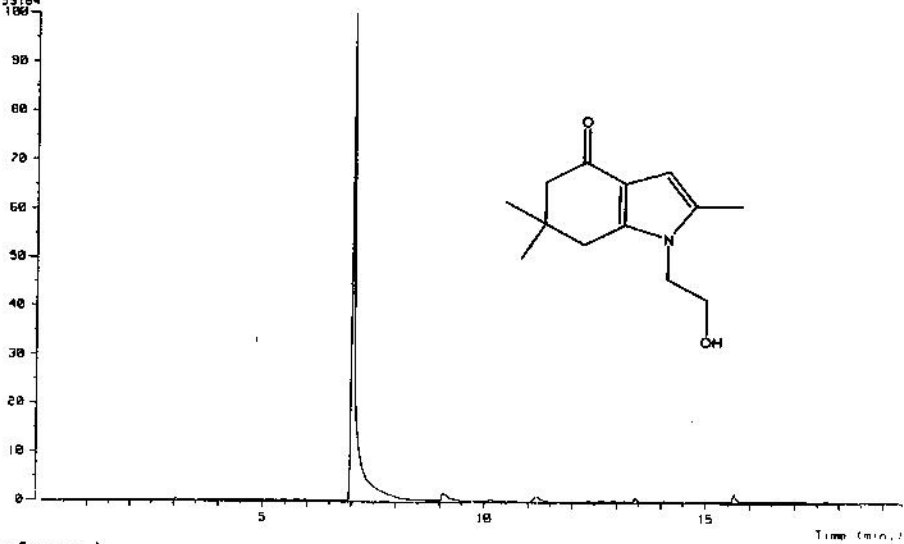
Ion Mode : EI+

Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)

TIC Range : m/z 33 to 800

Output RT Range : 0.00 to 19.45 min

16:159:84



[Mass Spectrum]

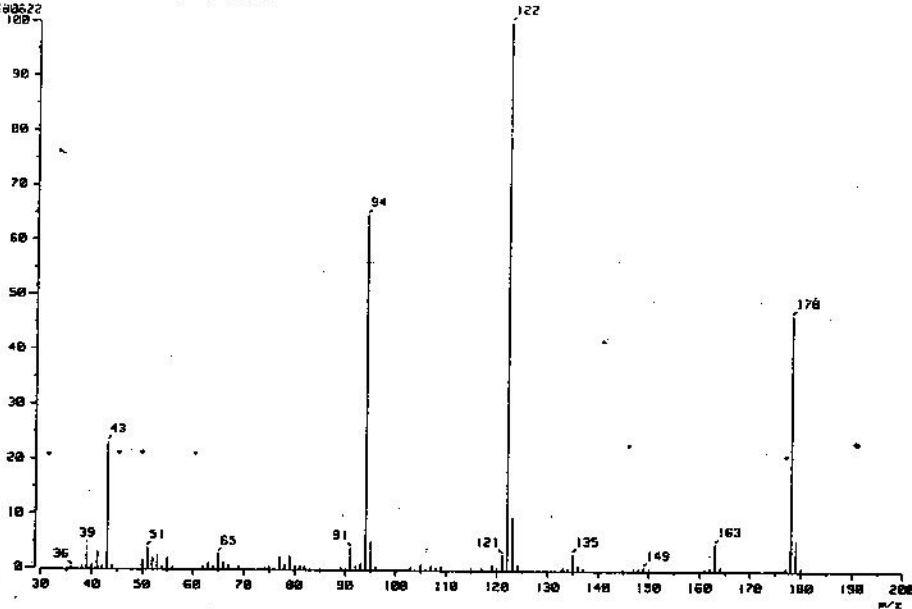
RT : 7.10 min

Scan# : 1251,2633-k(1287,3063)(k=1.0)

Ion Mode : EI+

Int. : 732.48

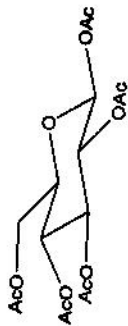
7:00:22



USF1-UNAM
14-FEBRERO-2008
Dr. Gustavo A. Cristian A.
CA-07-PA/CBCL3
14-301-PMG
647 FMS 0 ppm
388-1
885-4

AWM

Pulse Sequence: s2su1



20



USAI UNK
15-15-82
07-GS-60-206
CA-07-11/CDC13
IN 400 MHz
Sfr. TMS 0 ppm
400/Directa
9053

AHM

Pulse Sequence: s2pu1

