



**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE LA

PIRROLO[2,3-c]AZEPIN-6-ONA

Y LA

PIRROLO[2,3-d]AZEPIN-7-ONA

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS
(QUÍMICA ORGÁNICA)
PRESENTA**

Q. MARCO MARTÍN GONZÁLEZ CHÁVEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico de los proyectos de investigación CONACYT 32633E y DGAPA UNAM IN-206598, también con el apoyo económico de una beca de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico y una beca de Ayudante de Investigador Nivel III otorgada por el Sistema Nacional de Investigadores.

A mi mamá

María Amparo Chávez A.

Y a mi familia.

AGRADECIMIENTOS

- En especial a la Dra. Lucía E. Valle Aguilera, por todas sus enseñanzas, infundirme seguridad e impulsarme a realizar estudios de Posgrado.
- Al Dr. Roberto Martínez, por su amistad, su apoyo en la obtención de las becas y su invaluable asesoría en el presente trabajo de investigación.
- Al Dr. J. Gustavo Ávila Zarraga por su valiosa colaboración.
- Al Dr. Jorge F. Toro Vázquez, por su apoyo en el goce de licencia e incorporación a mis actividades académicas en la Fac. de C. Químicas de la UASLP.
- A la Q. Ma. de los Angeles Peña González por la capacitación en el manejo del equipo de RMN de 200 MHz.
- Al M. en C. Héctor Ríos Olivares por la obtención de los espectros de RMN.
- A la Q.F.B. Ma. del Rocío Patiño Maya por la obtención de los espectros de IR
- Al M. en C. Javier Pérez Flores y el I. Q. Luis Velasco Ibarra por la obtención de los espectros de EM.
- A todos mis maestros, compañeros de estudio y laboratorio del Instituto de Química de la UNAM y Síntesis Orgánica de la UASLP.
- A los miembros del Jurado por sus observaciones que contribuyeron en la mejoría de la redacción de la tesis.

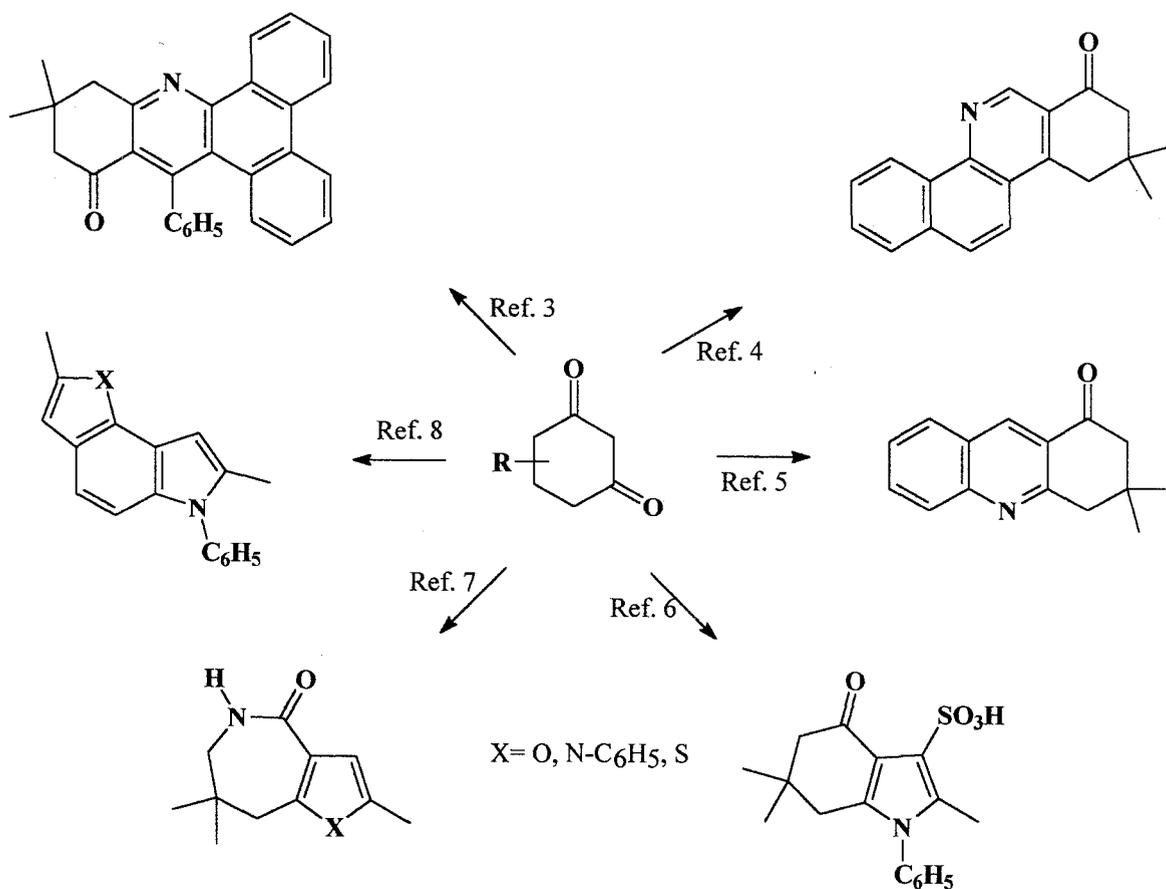
ÍNDICE

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	5
3. ANTECEDENTES	6
3.1. SÍNTESIS DE PIRROLOAZEPINONAS	
3.1.1. Pirrolo[3,2-b]azepina y Pirrolo [3,2-c]azepina	
3.1.2. Pirrolo[2,3-d]azepina	
3.1.3. Pirrolo[2,3-c]azepina	
3.1.4. Pirrolo[2,3-b]azepina	
3.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDOLONAS	12
3.2.1. Tetrahydroindol-5-ona	
3.2.2. Tetrahydroindol-6-ona	
3.2.3. Tetrahydroindol-7-ona	
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1. SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-6-ONA 31	18
4.2. SÍNTESIS DE LAS PIRROLOAZEPINONAS 29 Y 30	28
4.3. PROPUESTA DE SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-5-ONA	41
28	
5. PARTE EXPERIMENTAL	
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES	53
5.2. SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-6-ONA 31	54
5.2.1. Procedimientos de los pasos A, B, C, D, E y F del Esquema 15...	
5.2.2. Procedimientos de los pasos A, B, C, D y G del Esquema 15...	

5.3. SÍNTESIS DE PIRROLOAZEPINONAS 29 Y 30	60
5.3.1. Procedimiento Beckmann	
5.3.2. Procedimiento Schmidt	
5.4. PROPUESTA DE SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-5-ONA	63
5.4.1. Procedimientos de los pasos A, B, C, D, y E del Esquema 23...	
5.4.2. Procedimientos de los pasos A, B, F, G y H del Esquema 23....	
6. CONCLUSIONES	73
7. BIBLIOGRAFÍA	74
8. ANEXOS	77

1. INTRODUCCIÓN

Los heterociclos más comunes son los que contienen N, O y S como heteroátomos. Normalmente éstos son productos de origen natural o sintético, con una gran variedad de aplicaciones, por ejemplo algunos son copolímeros, disolventes e intermediarios de síntesis; otros son herbicidas, insecticidas, analgésicos, antibacterianos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos, etc.¹ El cáncer es una de las principales causas de muerte del ser humano a nivel mundial y en México fue la segunda causa de muerte en el año de 1995.² En este contexto el grupo de investigación donde se realizó el presente trabajo, ha llevado a cabo la síntesis de varios sistemas heterocíclicos utilizando la 1,3-ciclohexanodiona y la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona como materia prima (Esquema 1).³⁻⁸ Algunos de estos compuestos están siendo evaluados contra el cáncer y el SIDA por el *Instituto Nacional Contra el Cáncer* de los Estados Unidos.



Esquema 1. Síntesis de heterociclos a partir de 1,3-ciclohexanodionas.

El diseño de fármacos que puedan ser útiles para contrarrestar el cáncer da origen a una gran variedad de compuestos heterocíclicos cuyas síntesis representan todo un reto químico. A continuación se presentan algunos compuestos del tipo indólico o azepínico reportados en los últimos años con actividad citotóxica.

El compuesto **1** fue obtenido por Sulong Xiao y col. a partir de L-triptofano y es activo, especialmente contra la leucemia y el cáncer gástrico (Figura 1).⁹

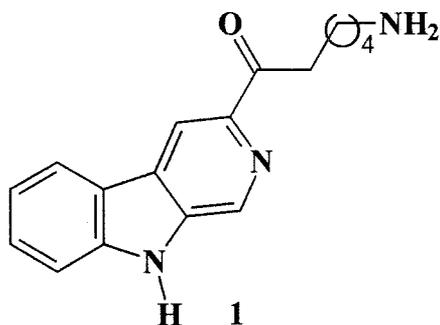


Figura 1. Derivado del L-triptofano

El compuesto **2** (CC-1065) es de origen natural y está compuesto por tres unidades de benzodipirrol. Además de ser antitumoral, es antibiótico, por lo cual algunas partes de su estructura son un blanco de síntesis, así como la preparación de análogos de la misma (figura 2).¹⁰

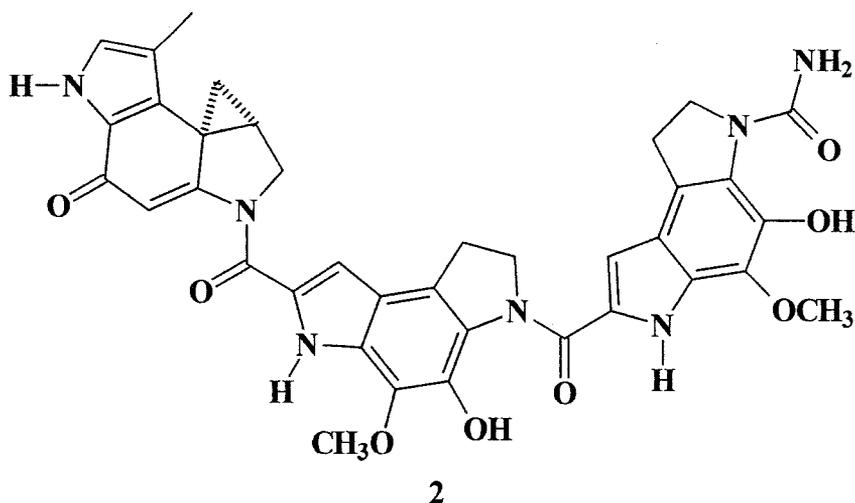


Figura 2. Estructura del compuesto 2 (CC-1065)

El número de derivados de azepina con actividad citotóxica, descritos en los últimos años, es pequeño en comparación con los derivados del indol, por ejemplo los compuestos **3** tiene actividad antileucémica (Figura 3).¹¹

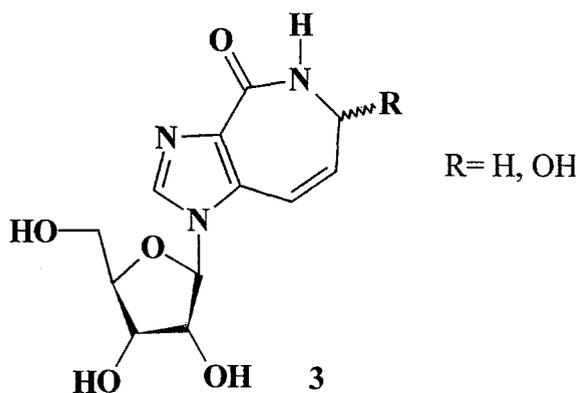


Figura 3. Estructura de Nucleósidos de las imidazo[4,5-c]azepinas, **3**.

También se ha descrito compuestos que contienen como parte principal de su estructura el sistema pirroloazepina, como los compuestos denominados Paullonas **4** y que tienen una excelente actividad citotóxica (Figura 4).¹²

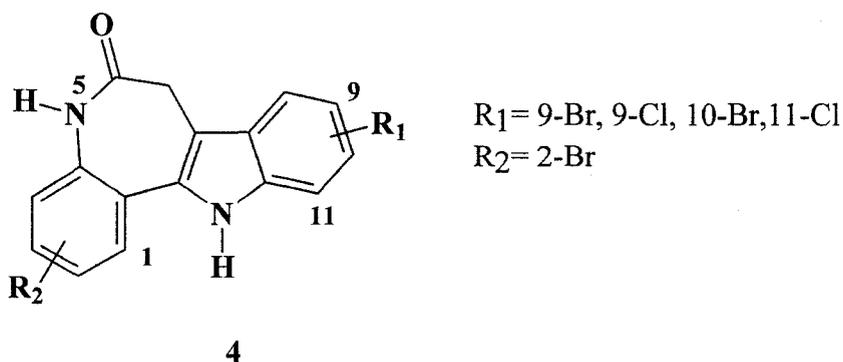


Figura 4. Estructura de las Paullonas, **4**.

Recientemente se informó la primer síntesis, regio y estereoselectiva, del sistema triheterocíclico C3N-C4N-C6N **5**.¹³ Los derivados con R= I, NO₂ e H mostraron una apreciable actividad citotóxica *in vitro* (Figura 5),¹⁴ lo cual hace atractivo continuar con investigaciones relacionadas con dichos compuestos.

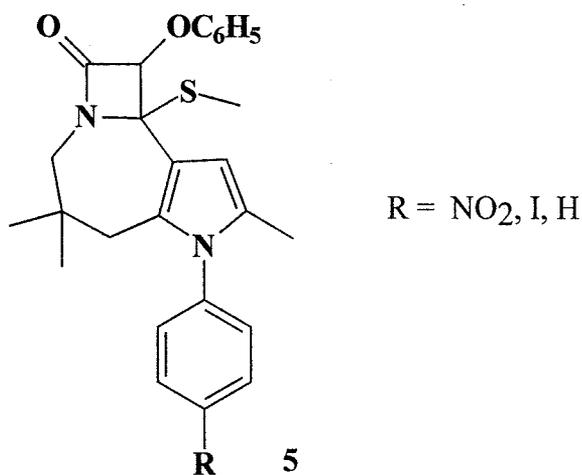


Figura 5. Estructura de las azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepinonas **5**.

2. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es desarrollar una ruta de síntesis nueva de la pirrolo[2,3-c]azepin-6-ona y de la pirrolo[2,3-d]azepin-7-ona.

3. ANTECEDENTES

3.1. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE PIRROLOAZEPINONAS

Las pirroloazepinas son biheterociclos del tipo C₄N-C₆N, en donde la combinación de posibilidades da como resultado un solo sistema con el átomo de nitrógeno en posición ipso y ocho sistemas con un átomo de nitrógeno en cada anillo; cinco de los cuales corresponden a sistemas en donde el anillo de azepina esta fusionado al anillo de pirrol por los átomos 2 y 3 del mismo: pirrolo[3,2-b]azepina **6**, pirrolo[3,2-c]azepina **7**, pirrolo[2,3-d]azepina **8**, pirrolo[2,3-c]azepina **9**, pirrolo[2,3-b]azepina **10** (Figura 6).

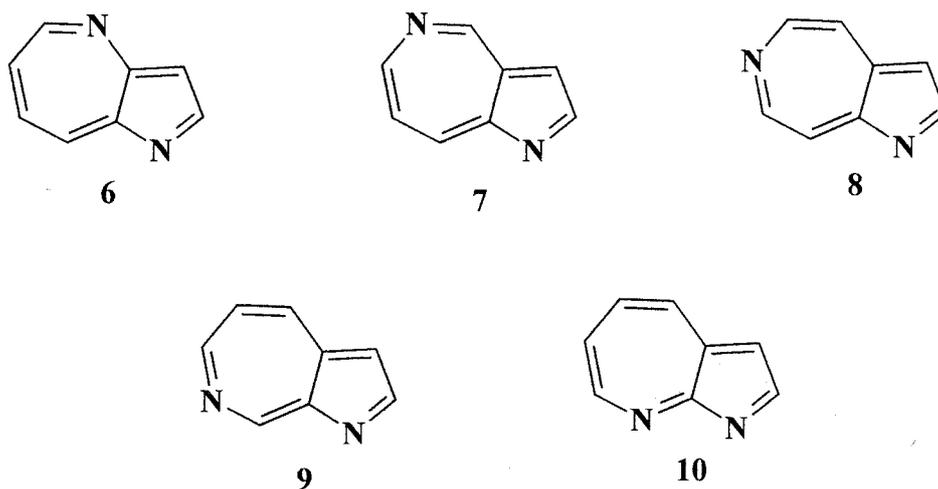
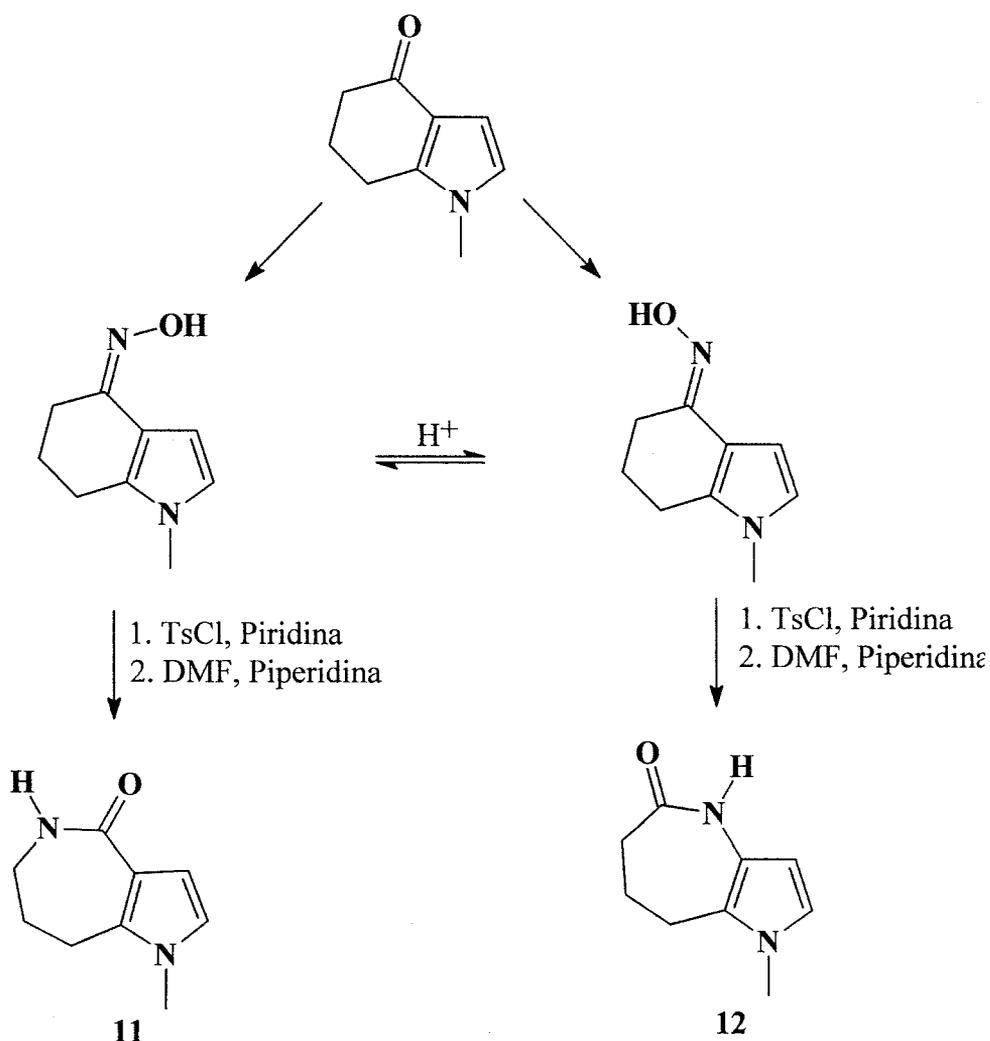


Figura 6. Sistemas anulares del tipo pirroloazepinas.

Los métodos que describen la síntesis de pirroloazepinonas es muy reducido y existe por lo menos un método para cada una de ellas. En los últimos años se han incrementado las citas bibliográficas para compuestos del tipo **9**, debido a que este sistema anular está presente en un derivado natural, conocido como Stevensina que tiene actividad antihipertensiva.¹⁵ Por otro lado, compuestos del tipo **7** sirven como intermediarios para la síntesis de las azetopirroloazepinonas **5**.¹³

3.1.1. Pirrolo[3,2-b]azepina y Pirrolo[3,2-c]azepina

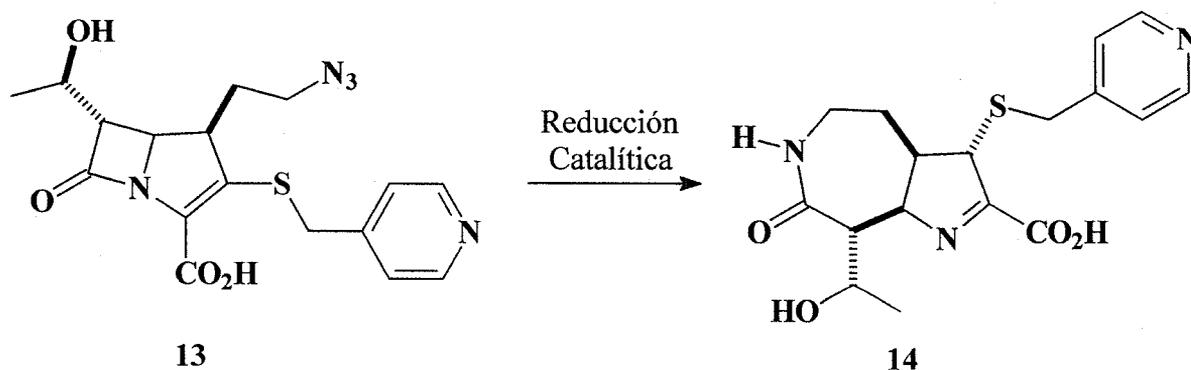
Un método general utilizado para la obtención de lactamas es el reordenamiento de Beckmann. Stoll y Troxler aplicaron esta reacción para sintetizar las pirroloazepinonas **11** y **12**, a través de los tosiloximinetetrahidroindoles (Esquema 2).¹⁶



Esquema 2. Síntesis de las pirroloazepinas **11** y **12**.

3.1.2. Pirrolo[2,3-d]azepina

No se ha descrito un método de síntesis total para este tipo de sistemas, sin embargo Rao Vanga informó la transformación de la β -lactama **13** a la pirroloazepinona **14** vía una transacilación intramolecular, en el proceso de reducción catalítica del grupo azida (Esquema 3).¹⁷



Esquema 3. Obtención de la pirroloazepinona **14**.

3.1.3. Pirrolo[2,3-c]azepina

La mayoría de los métodos descritos para la síntesis de las pirrolo[2,3-c]azepinas están relacionados a la síntesis de la Stevensina, un producto natural aislado por Faulkner de esponjas marinas, y análogos de ésta (Figura 7).¹⁵

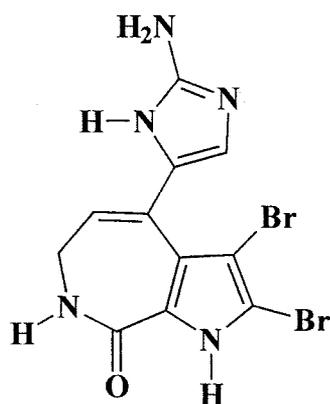
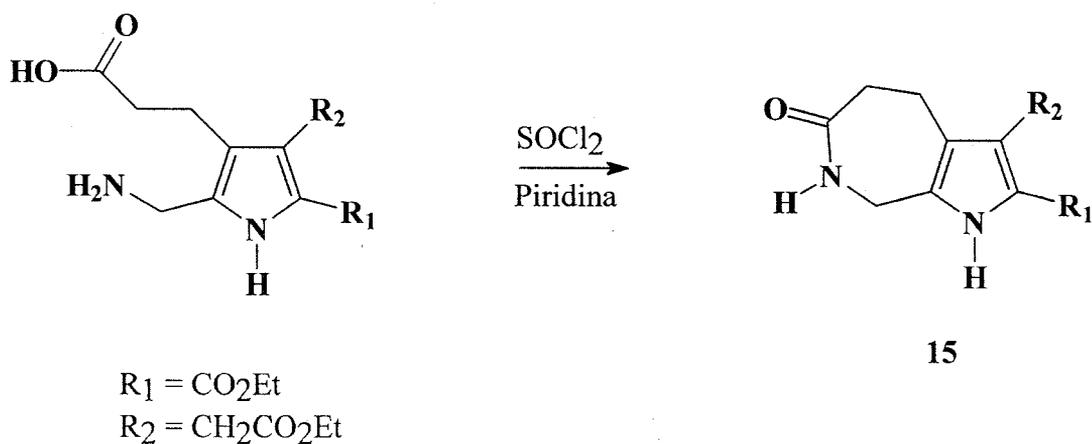


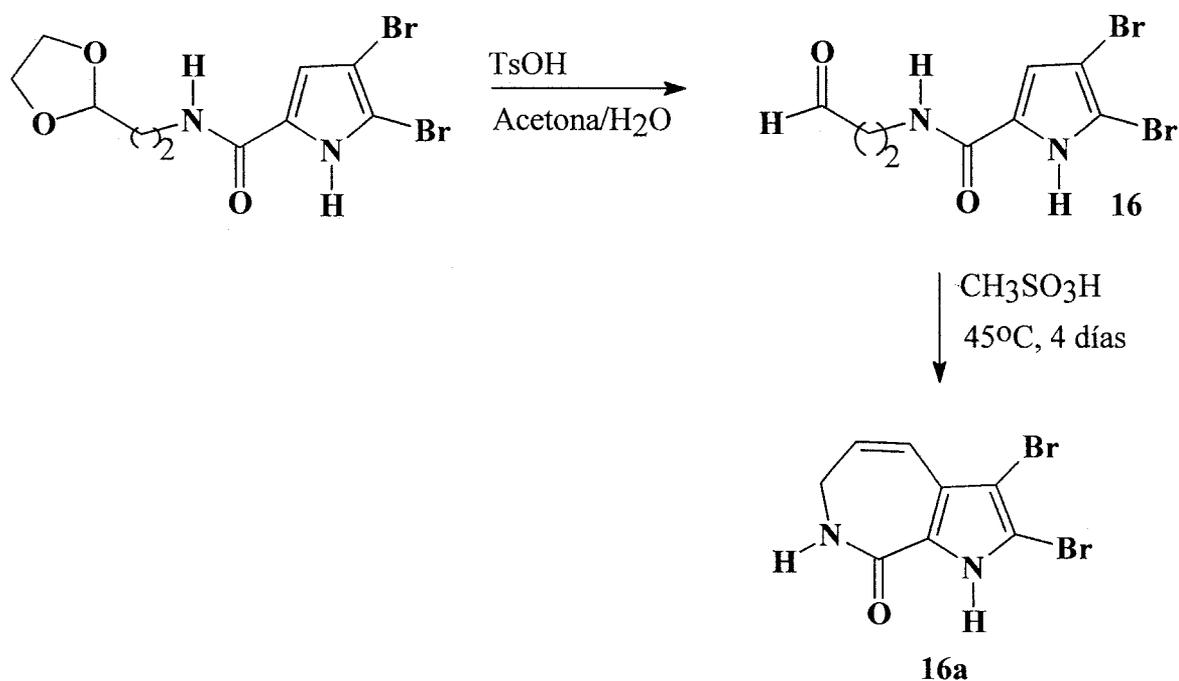
Figura 7. Estructura de la Stevensina

La pirroloazepinona **15** se obtiene haciendo reaccionar pirroles tetrasustituídos mediante la ciclación intramolecular de una amina con un cloruro de ácido (Esquema 4).¹⁸



Esquema 4. Obtención de la pirroloazepinona **15**.

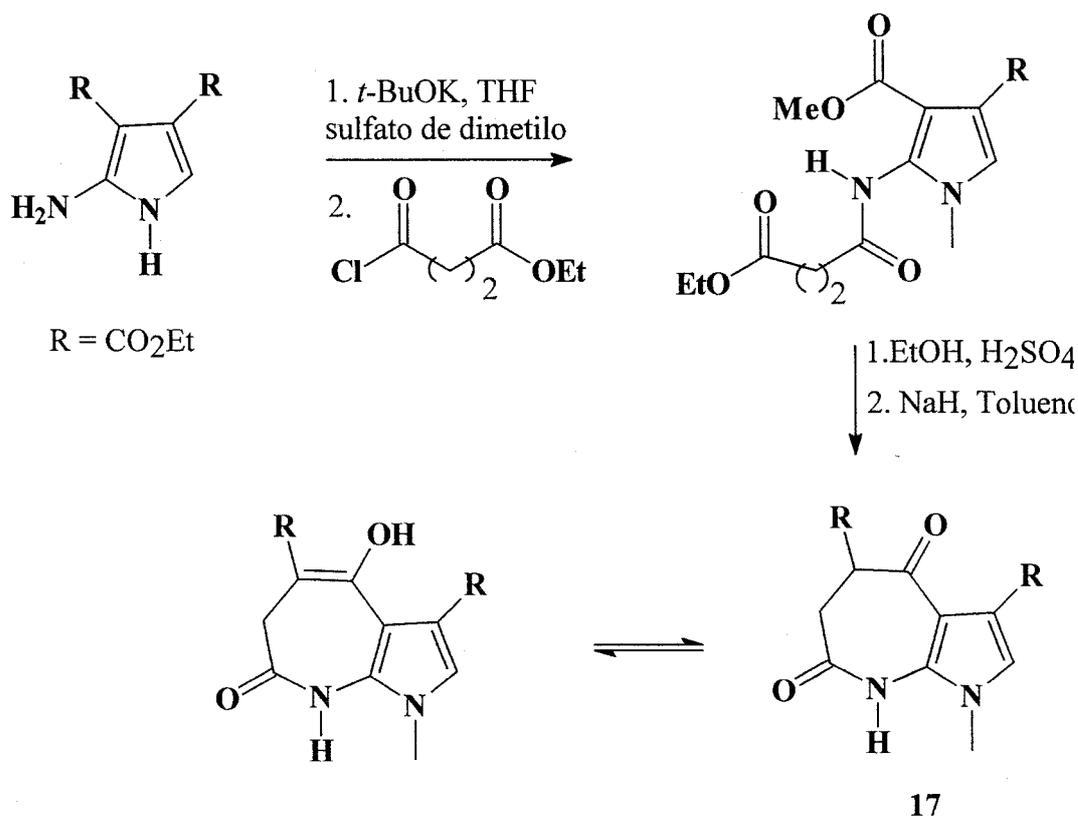
La mayoría de las síntesis para los derivados de la Stevensina involucran una reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular para la formación del anillo de azepinona. Un ejemplo reciente es la preparación de la pirroloazepinona **16a** cuyo último paso consistió en la ciclación, en condiciones ácidas del pirrol trisustituido **16** por largos tiempos de reacción (Esquema 5).¹⁹



Esquema 5. Síntesis de la pirroloazepinona **16a**.

3.1.4. Pirrolo [2,3-b]azepina

DeWitt Blanton Jr. y col. informaron en 1981 la primera síntesis de la pirrolo [2,3-b]azepina **17**; hasta la fecha es la única cita de tal sistema. Esta inicia por la metilación del nitrógeno pirrólico, de un 2-aminopirrol, con sulfato de dimetilo. A continuación se acila el pirrolo *N*-metilado con cloruro de 3-carboxipropanoilo. La transesterificación del grupo metoxi por etoxi y la ciclación tipo Dieckmann produce la pirroloazepinona **17**, en equilibrio con su forma tautomérica (Esquema 6).²⁰



Esquema 6. Síntesis de la pirroloazepinona **17**.

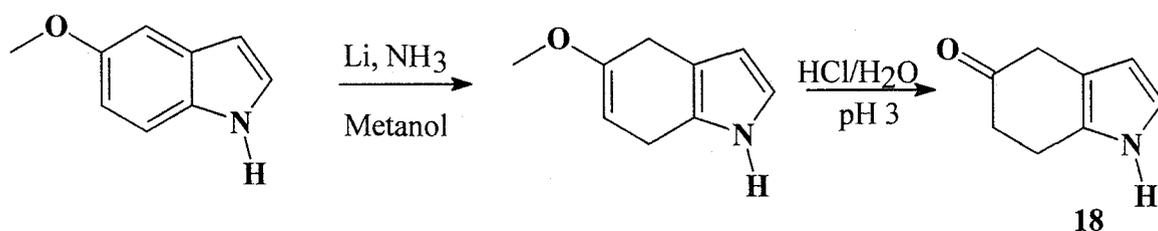
3.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDOLONAS

Una de las metodologías generales para la obtención de tetrahidroindol-4-onas es la aplicación del método de Paal-Knorr para sintetizar pirroles, que se lleva a cabo con compuestos 1,4-dicarbonílicos y aminas alifáticas o aromáticas, en medio ácido. La importancia de la síntesis radica en que estos derivados son utilizados como intermediarios para la obtención de indoles 4-sustituídos, de origen natural y sintético con actividad biológica.²¹

Como ya se mencionó, las pirrolo[3,2-b]azepinas y pirrolo[3,2-c]azepinas se obtienen mediante la transposición de Beckmann de tetrahidroindol-4-onas. Hasta la fecha no hay informes que nos sugieran como generar lactamas a partir de tetrahidroindolonas con el grupo oxo en la posición 5, 6 ó 7, lo que constituiría una alternativa de síntesis para las pirroloazepinas 7 al 10. A continuación se describen las síntesis reportadas para generar tetrahidroindol-5-onas y tetrahidroindol-6-onas, las cuales son escasas. Para las tetrahidroindol-7-onas existe un número mayor de informes en comparación a las dos anteriores.

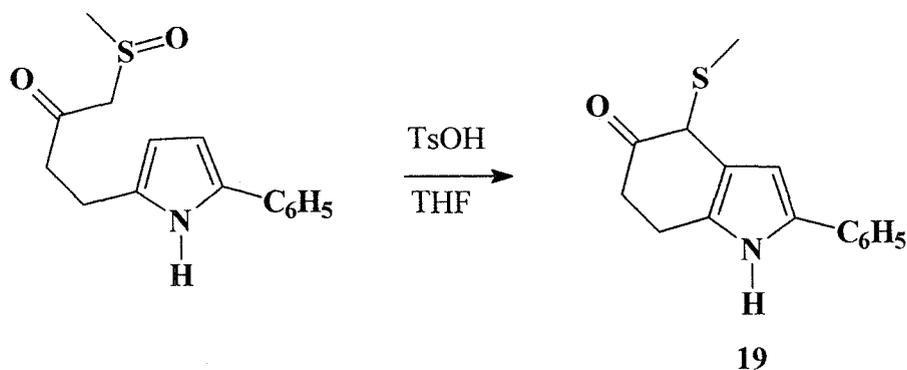
3.2.1. Tetrahidroindol-5-ona

El método de síntesis descrito por Remers y col. consiste en la reducción tipo Birch del 5-metoxiindol, la hidrólisis posterior en medio ácido a pH 3 genera la tetrahidroindol-5-ona **18** (Esquema 7).²²



Esquema 7. Síntesis de la tetrahidroindolona **18**.

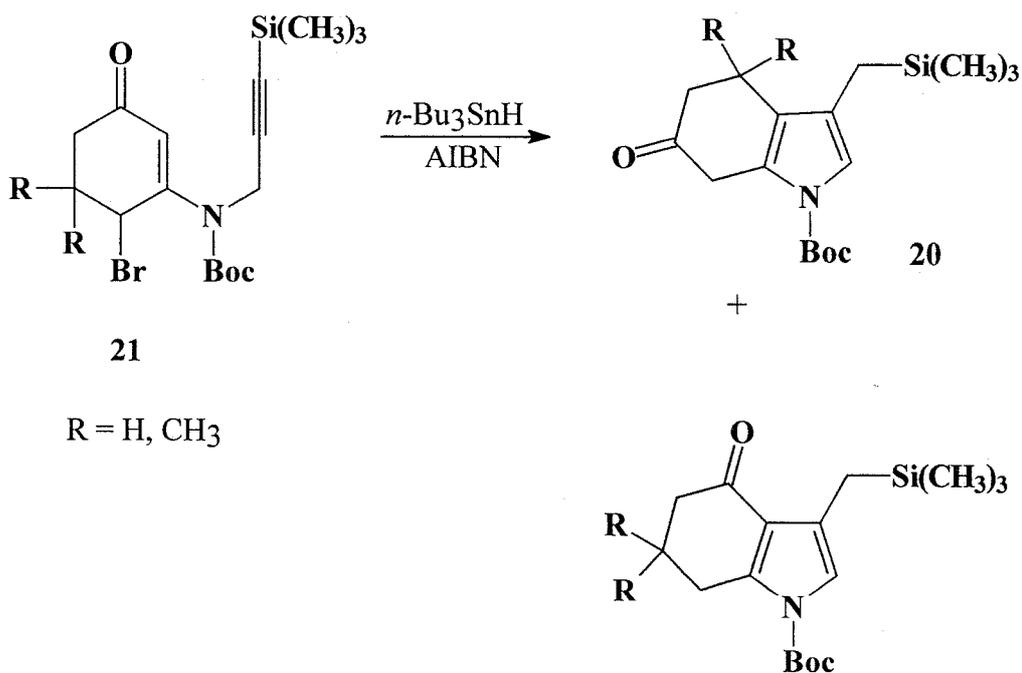
Por su parte Oikawa utiliza una extensión de la reacción de Pummerer para obtener la tetrahidroindolona **19**. Esta reacción consiste en la ciclación intramolecular de pirroles con β -sulfóxidos, en medio ácido y disolventes no polares apróticos (Esquema 8).²³



Esquema 8. Obtención de la tetrahidroindolona **19**.

3.2.2. Tetrahidroindol-6-ona

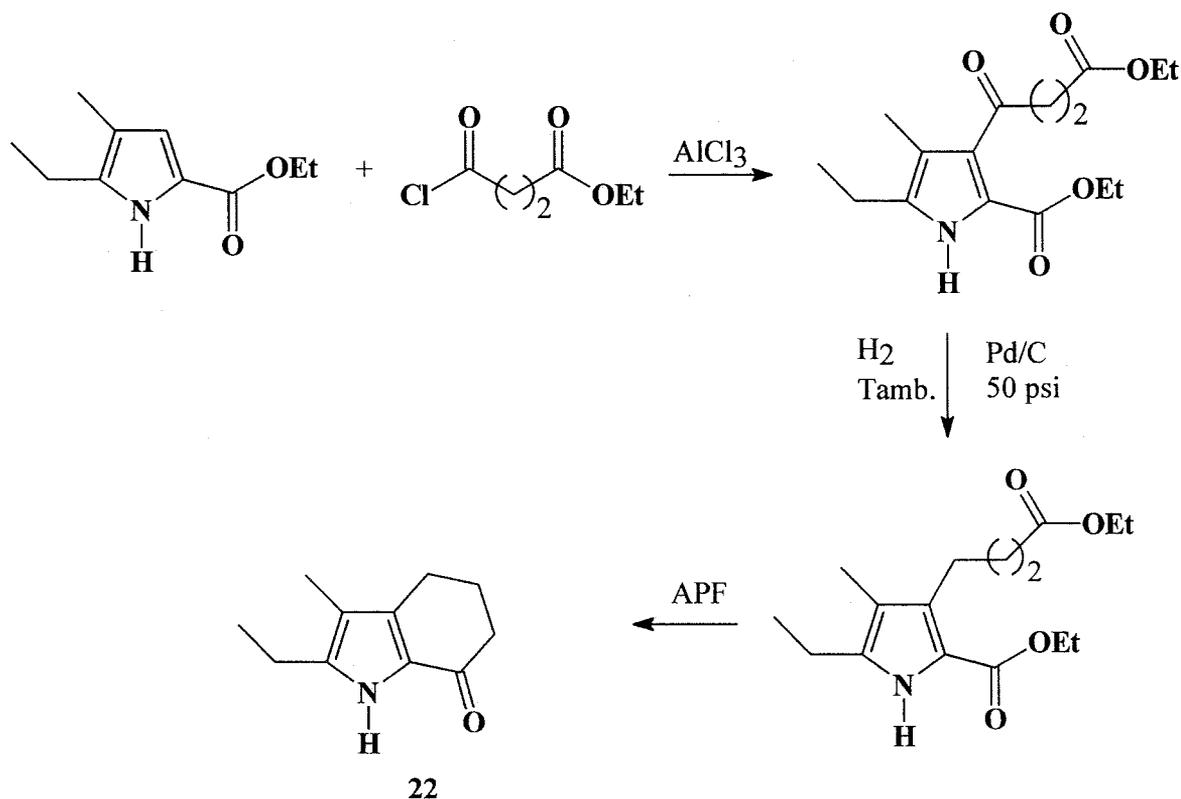
Las tetrahidroindol-6-onas **20** son obtenidas a través de una reacción de ciclación intramolecular de las 4-bromo- β -enaminonas **21** con hidruro de tri-*n*-butilestaño y AIBN. A su vez, éstas se prepararon por la reacción de condensación de la 3-trimetilsililpropinilamina con 1,3-ciclohexanodionas, y protección de la enaminona con di-*ter*-butil dicarbonato. La bromación de la posición 4 se realizó con NBS a reflujo de CCl_4 (Esquema 9).²⁴



Esquema 9. Síntesis de las tetrahidroindolonas **20**.

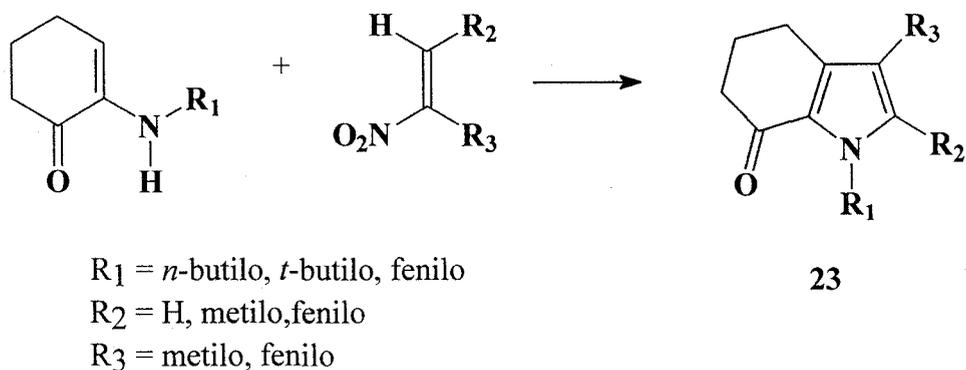
3.2.3. Tetrahidroindol-7-ona

Berger y col. informan una de las primeras síntesis del sistema tetrahidroindol-7-ona (Esquema 10). La síntesis inicia con una acilación Friedel-Crafts de pirroles 2,3,5-trisustituidos con el cloruro de 3-carbetoxipropanoilo, seguida por la reducción selectiva del grupo cetona, a través de una hidrógenación catalítica con paladio sobre carbono, a 50 psi, y temperatura ambiente; por último, la ciclación, hidrólisis y descarboxilación en medio de ácido polifosfórico, produce la indol-7-ona **22**.²⁵



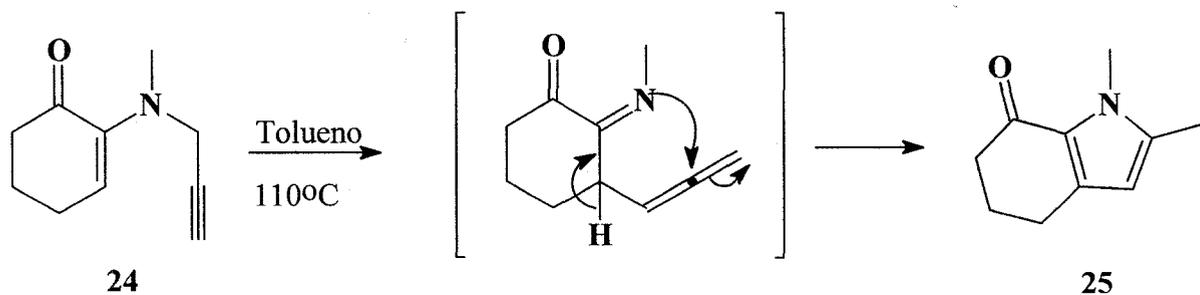
Esquema 10. Síntesis de la tetrahidroindolona **22**.

En 1990 Benedetti y col. reportan la síntesis de las indolonas **23** haciendo reaccionar 2-enaminocetonas con nitroolefinas (Esquema 11).²⁶



Esquema 11. Síntesis de las tetrahydroindolonas **23**.

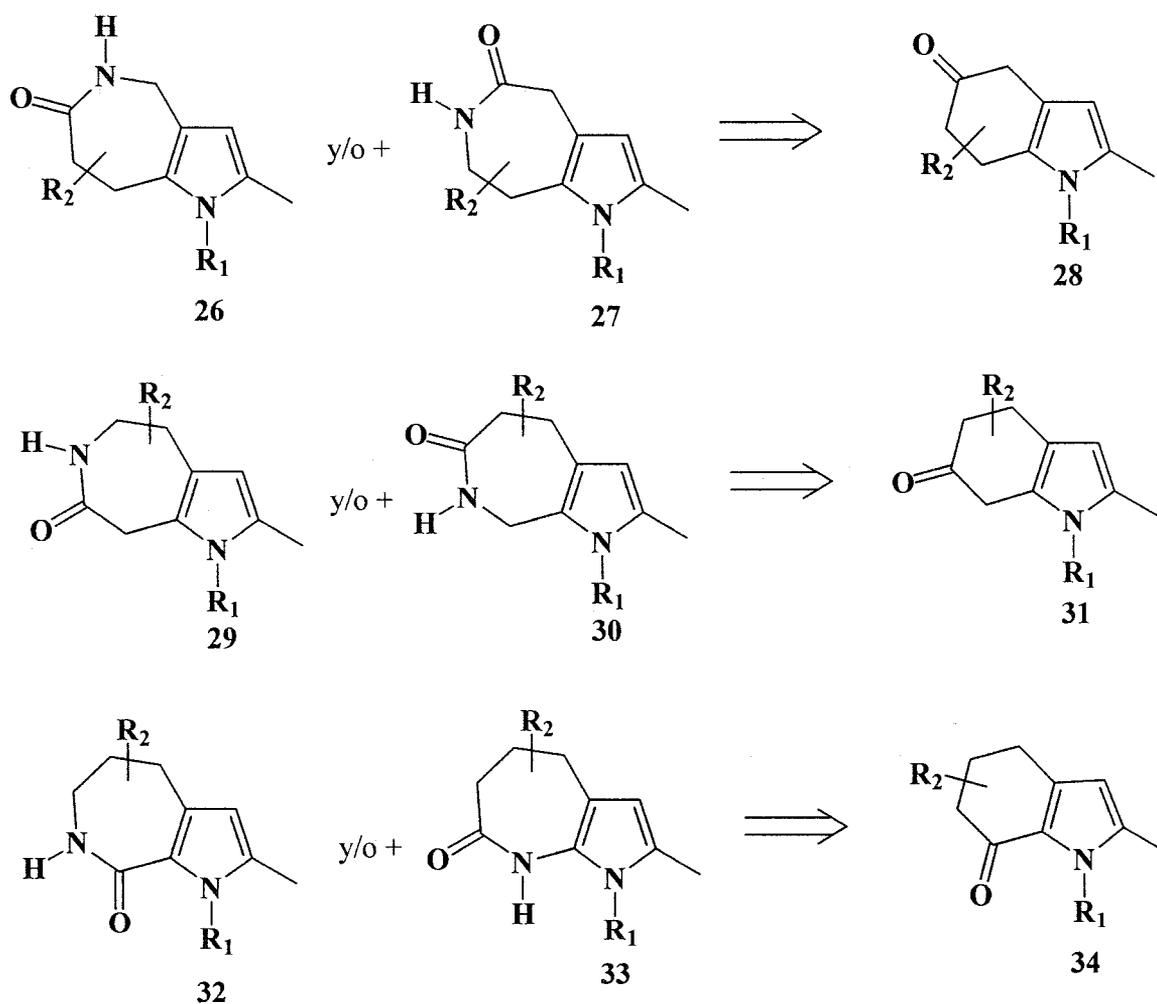
Una de las síntesis recientes de tetrahydroindol-7-onas es la de Cossy y col., que consiste en la termólisis de la *N*-alquil-*N*-vinilpropargilamina **24**. La formación de la indolona **25** implica, probablemente, un reordenamiento en cascada tipo aza-Claisen (Esquema 12).²⁷



Esquema 12. Síntesis de la tetrahydroindolona **25**.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó en los antecedentes, no hay trabajos previos que generen pirroloazepinonas del tipo **8**, **9** y **10** (ver página 6) a partir de tetrahydroindolonas con el grupo oxo en la posición 5 (**28**), 6 (**31**) ó 7 (**34**); por lo cual, esta estrategia novedosa representa una alternativa para generar los sistemas **26**, **27**, **29**, **30**, **32** y **33** (Esquema 13).



R_1 = fenilos *p*-sustituidos

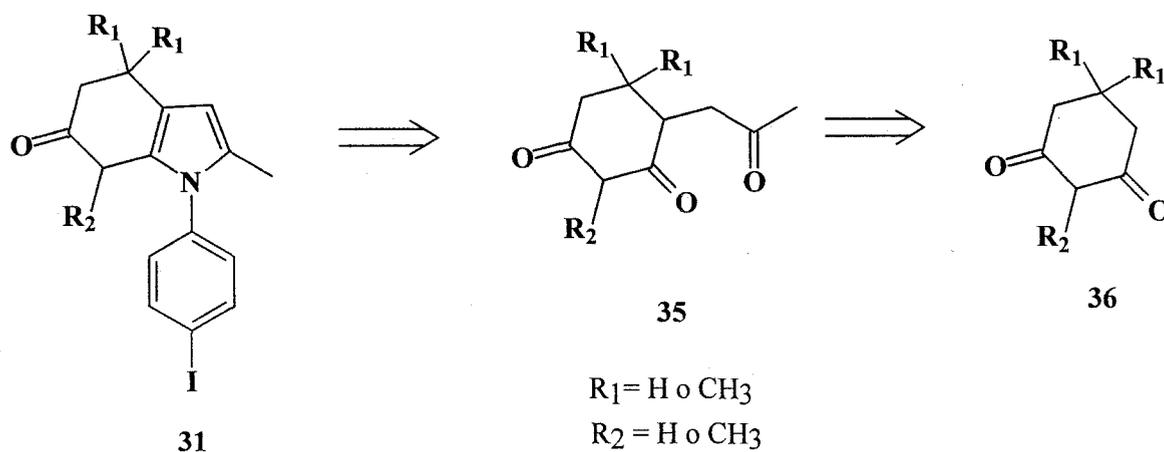
R_2 = H o grupos alquilo

Esquema 13. Retrosíntesis para obtener pirroloazepinonas.

El presente trabajo describe la exploración sintética para obtener la tetrahydroindol-5-ona **28** y la tetrahydroindol-6-ona **31**, y la posterior transformación de esta última en las pirroloazepinonas **29** y **30**.

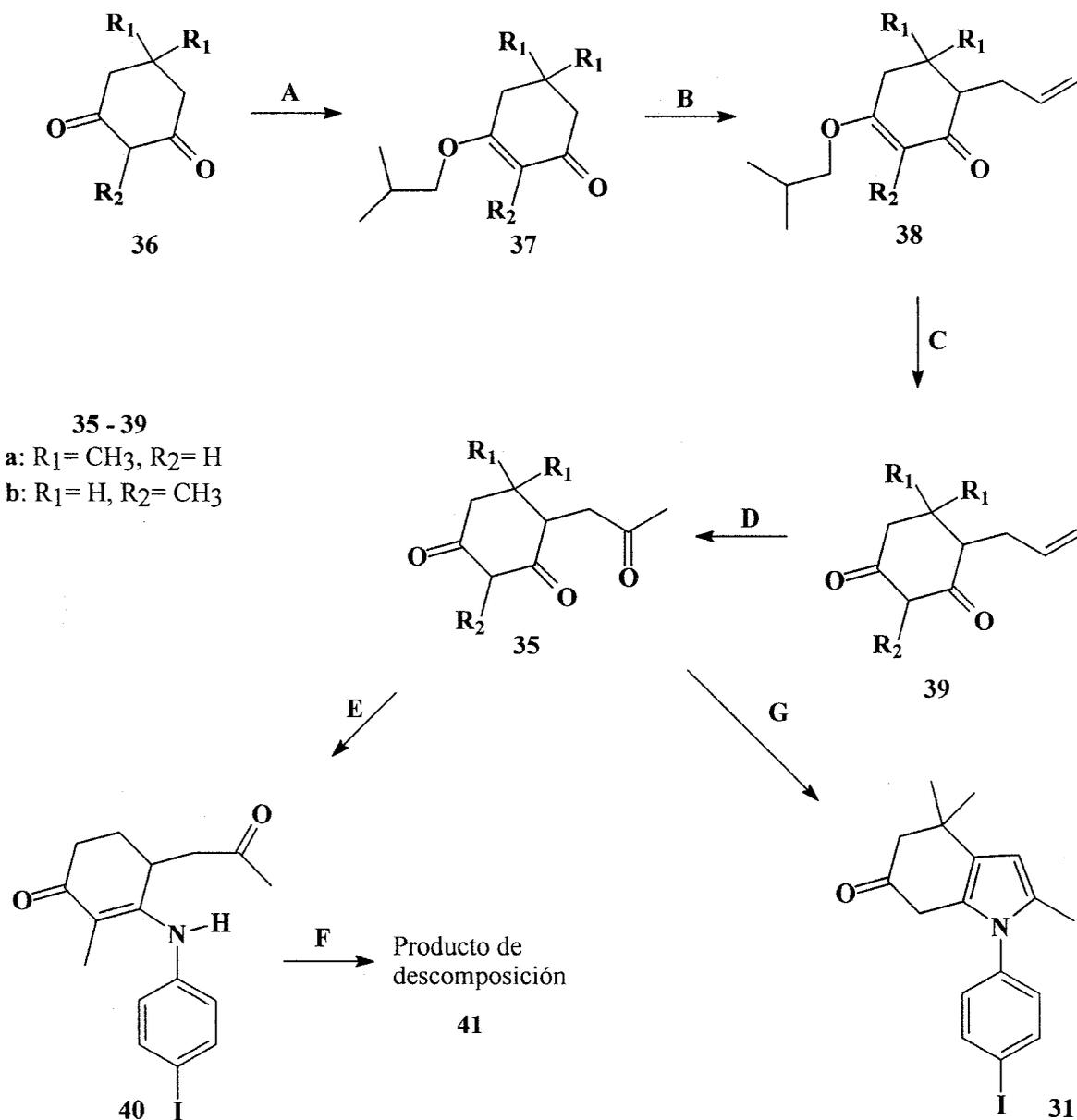
4.1. SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-6-ONA, 31.

En el siguiente esquema se muestra el análisis retrosintético para preparar las indolonas 31. Los intermediarios tricarbónicos 35 darían origen a 31, a través de su reacción con la *p*-yodoanilina. Las materias primas seran las 1,3-ciclohexanodionas 36.



Esquema 14. Retrosíntesis para obtener la tetrahidroindol-6-ona 31.

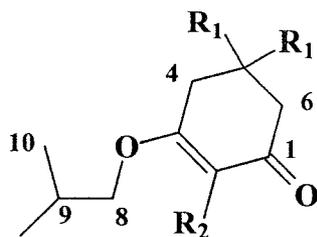
La secuencia de reacciones realizadas para la obtención de la tetrahidroindol-6-ona **31** se presenta en el Esquema 15.



(A) (CH₃)₂CHCH₂OH, C₆H₆, *p*-TsOH; (B) 1. [(CH₃)₂CH]₂NLi/THF, 2. CH₂CHCH₂Br, -70 °C, 25 °C; (C) HCl/H₂O, CH₃OCH₂CH₂OCH₃; (D) PdCl₂, CuCl, DMF/H₂O, O₂; (E) *p*-I-C₆H₄NH₂, AcOH; (F) Bentonita, 105 °C; Bentonita/1,2,4-triclorobenceno, 149 °C; (G) *p*-I-C₆H₄NH₂, AcOH.

Esquema 15. Secuencia de reacciones para la obtención de la tetrahidroindol-6-ona, **31**.

La síntesis inició con la preparación de los éteres de enol **37** de acuerdo al método de Eschenmoser, con la finalidad de inducir la C-alkilación en la posición 6 (Paso A). La reacción se llevó a cabo con la 1,3-ciclohexanodiona correspondiente, alcohol isobutílico, ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas y benceno como disolvente, eliminando el agua producida con una trampa Dean-Stark. El producto crudo proveniente de **36a** se purificó por destilación en un equipo Kugelrohr a 104-106 °C y 0.1 mm de Hg, obteniéndose un líquido cristalino **37a** con un rendimiento del 93%. El producto proveniente de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona fue líquido amarillo claro **37b** y se obtuvo con un rendimiento del 92%.²⁸ Ambos productos se identificaron por IR y RMN-¹H. Las absorciones de mayor relevancia en el espectro de IR del compuesto **37a** se encuentran en 1659 y 1608 cm⁻¹ y se atribuyen a la vibración C-O de cetonas α,β -insaturadas, y en 1221 cm⁻¹ a la vibración C-O del éter de enol. En el espectro de RMN-¹H se observa a campo alto una señal doble a 0.97 ppm que integra para 6 hidrógenos, que se asigna al *gem* dimetilo del grupo isopropilo; una señal a 1.08 ppm que integra para 6 hidrógenos, que se adjudican a los H del grupo R₁; el septeto a 2.03 ppm, que integra para un H, se asigna a H-9; dos señales simples a 2.29 ppm y 2.21 ppm adjudicadas a los H-4 y H-6 respectivamente; una señal doble a 3.60 ppm, que integra para dos H, que corresponde a los H-8; por último, una señal simple a 5.34 ppm, que integra para un H, adjudicada al hidrógeno vinílico (Figura 8 y Tabla 1). Un análisis similar para el compuesto **37b** permitió hacer las asignaciones correspondientes, las cuales se exhiben en la tabla 1.



37

a: R₁ = CH₃, R₂ = H

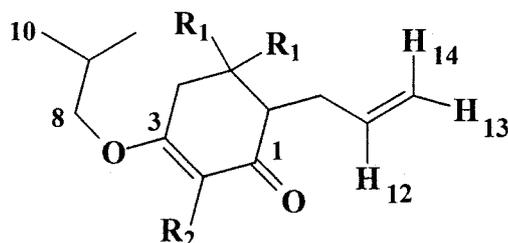
b: R₁ = H, R₂ = CH₃

Figura 8. Estructura de los éteres de enol **37**.

Tabla 1. Datos de IR y RMN-¹H de los éteres de enol 37.

37	IR, cm ⁻¹	RMN- ¹ H, ppm						
		H-4	H-6	H-8	H-9	H-10	R ₁	R ₂
a	1659	2.29 (s)	2.21 (s)	3.60 (d)	2.03 (sp)	0.97 (d)	1.08 (s)	5.34 (s)
	1608							
	1221							
b	1646	2.53 (t)	2.34 (t)	3.75 (d)		0.98 (d)	1.98 (q)	1.71 (s)
	1618							
	1235							

En el paso **B** se realizó la C-alkilación de la posición 6 de los compuestos **37**; para generar el carbanión se utilizó como base el diisopropilamido de litio, preparado *in situ* por tratamiento de diisopropilamina con *n*-butillitio en tetrahidrofurano. El carbanión de **37a** se hizo reaccionar con bromuro de alilo a -70 °C por 30 min y posteriormente 90 min a temperatura ambiente. Después de tratar la mezcla de reacción y purificar por cromatografía de columna se obtuvo el compuesto **38a** como un líquido cristalino con un rendimiento del 78%. El compuesto **37b** también se C-alkiló con bromuro de alilo usando condiciones similares a las de la C-alkilación del compuesto **37a**, obteniendo el compuesto **38b** con un rendimiento del 96%. Los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y espectrometría de masas corroboraron la identidad de **38a** y **38b**.²⁹ El espectro de IR para el compuesto **38a** muestra una banda de absorción de la vibración C-H insaturados a 3075 cm⁻¹ además de la banda de 1658 cm⁻¹ para el carbonilo. El espectro de RMN-¹H de **38a** confirma la presencia de los H vinílicos del grupo alilo por las señales de un sistema ABC; una señal ddt a 5.89 ppm, con una *J*_{trans} de 17 Hz y una *J*_{cis} de 10 Hz, que integra para un hidrógeno y corresponde al H-12; una señal ddt a 4.96 ppm, con *J*_{cis} de 10.1 Hz y *J*_{gem} de 2.1 Hz, asignado al H-13; y una señal ddt a 5.01 ppm con *J*_{trans} de 17 Hz y *J*_{gem} de 1.8 Hz asignada al H-14. El espectro de masas de **38a** presenta un pico a *m/z* 236 que corresponde al ión molecular y concuerda con su peso molecular (Figura 9, Tabla 2).



38

a: R₁ = CH₃, R₂ = Hb: R₁ = H, R₂ = CH₃

Figura 9. Estructura de los compuesto 38.

Tabla 2. Datos de IR, EM y RMN-¹H de los compuestos 38.

38	IR cm ⁻¹	EM, m/z (ab. rel.)	RMN- ¹ H, ppm					
			H-8	H-10	H-12	H-13	H-14	R ₂
a	1221	236	3.58 (d)	0.97	5.89 (ddt)	4.96 (ddt)	5.01 (ddt)	5.27
	1658	(42.25)	J= 6.64 Hz	(d)	J _{trans} = 17 Hz	J _{cis} = 10.1 Hz	J _{trans} = 17 Hz	(s)
	3075				J _{cis} = 10 Hz	Hz	Hz	
					J _{gem} = 2.1 Hz	J _{gem} = 1.8 Hz		
b	1233	222	3.76 (d)	0.99	5.79 (ddt)	5.02 (ddt)	5.04 (ddt)	1.72
	1645	(51.4)	J= 6.4 Hz	(d)	J _{trans} = 14 Hz	J _{cis} = 10.2 Hz	J _{trans} =	(s)
	3076		3.75 (d)		J _{cis} = 10.2 Hz	Hz	17.7 Hz	
			J= 6.4 Hz					

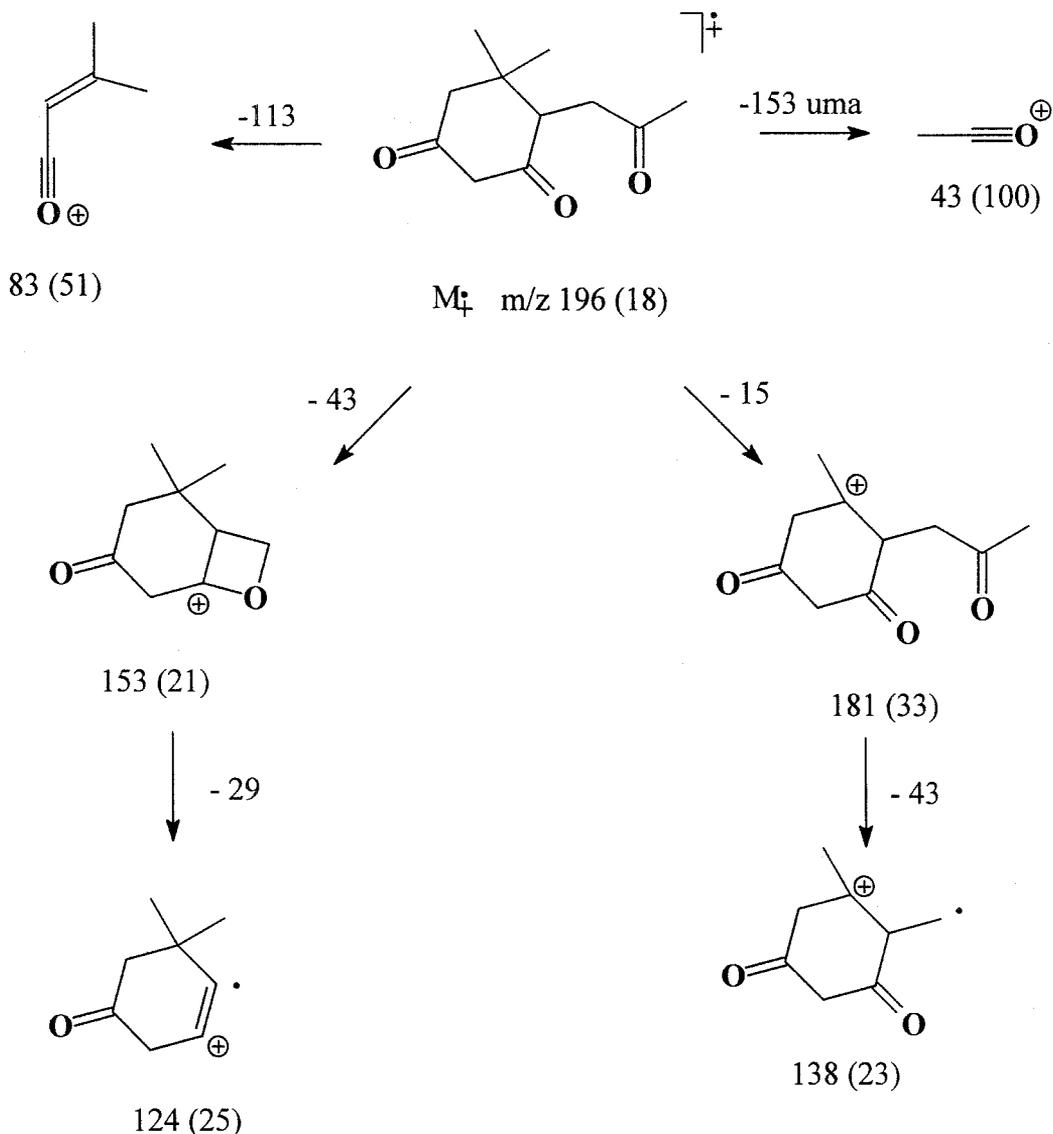
La hidrólisis de los compuestos 38 se realizó usando ácido clorhídrico al 5 % v/v, incorporando dimetoxietano a la mezcla de reacción, para hacer soluble la materia prima en la disolución acuosa-ácida. La reacción se llevó a cabo a temperatura de 75 °C, para el compuesto 38a, y a temperatura ambiente para el compuesto 38b (Paso C).

La transformación de cada uno se siguió por CCF y por los espectros de IR de los crudos de reacción. Piers y colaboradores describen la preparación del compuesto **39b** por el mismo método y Berry informa la obtención del compuesto **39a** por la alquilación directa, vía una especie dianiónica, preparada con diisopropilamido de litio y hexametilfosforamida, con rendimiento del 57%.³⁰

La oxidación del alqueno terminal de **39a** y **39b** a las metilcetonas **35a** y **35b** se realizó por un proceso tipo Wacker, con cloruro de paladio(II), en DMF, agua, cloruro de cobre (I) como reoxidante y en atmósfera de oxígeno (Paso **D**); este tipo de procesos es clave en la formación de grupos carbonilo a partir de alquenos ya que se lleva a cabo en un paso.³¹ La estructura de las 1,4-dicetonas **35a** y **35b** se confirmó por IR y EM.

En el espectro de IR del compuesto **35a** se observa dos bandas de absorción intensa a 1715 cm^{-1} de la vibración de tensión del grupo carbonilo de la cetona terminal y a 1617 cm^{-1} de la vibración de tensión de cetonas cíclica α,β -insaturadas; para el compuesto **35b** las bandas de absorción para este tipo de vibraciones de tensión se encuentran a 1712 y 1607 cm^{-1} .

En el espectro de masas de **35a** se observa un ión molecular congruente con su peso molecular a m/z 196 con el 18% de abundancia relativa. Por su parte el espectro de masas de **35b** mostró un ion molecular a m/z 182, con el 100% de abundancia relativa. El Esquema 16 presenta los fragmentos característicos observados en el espectro de masas de **35a**.



Esquema 16. Fragmentos característicos del compuesto **35a**.

La reacción de Paal-Knorr del compuesto **35b** y la *p*-yodoanilina se llevó a cabo en ácido acético glacial y luz infrarroja como fuente de energía, en atmósfera de nitrógeno. La temperatura que se alcanzó con esta energía fue de 92 a 93 °C y el tiempo de reacción fue de 3 horas, logrando aislar la enamina no cíclica **40** (Paso E). La formación de este producto es congruente con el mecanismo propuesto para la formación de anillos de pirrol por este método.³² En el espectro de IR del compuesto **40** se observa la banda de absorción de la vibración N-H de aminas secundarias a 3341 cm⁻¹ y la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo C=O alifático a 1714 cm⁻¹. Su espectro de RMN-¹H muestra

a campo alto una señal simple a 1.63 ppm que integra para 3H, correspondiente al metilo de la posición 2; una señal simple a 2.12 ppm que también integra para 3H, asignada al metilo de la metilcetona terminal; a campo bajo, dos señales dobles de dobles a 6.91 y 7.64 ppm que integran para 2H, cada una, y con J_o de 8.7 y 8.4 Hz respectivamente; una señal simple a 8.21 ppm que integra para un H y se asigna al protón unido al nitrógeno de la enamina. También se presenta un conjunto de señales a campo alto que se sobreponen y son difíciles de asignar. El espectro de masas muestra un ión molecular a m/z 383, con el 100% de abundancia relativa y corresponde al peso molecular de la enamina **40**.

Pensando que la enamina **40** podría transformarse al pirrol correspondiente se realizaron dos experimentos (Paso F): el primero consistió en la adsorción del compuesto **40** en bentonita y su posterior calentamiento con luz infrarroja, al alcanzar una temperatura de 105 °C se observó, por cromatografía de capa fina, la presencia de *p*-yodoanilina, lo que indicó descomposición de **40**; el segundo experimento fue similar, pero en este caso se utilizó 1,2,4-triclorobenceno anhidro como disolvente y 149 °C de temperatura. Después de dos horas de reacción se observó, por CCF, la formación de un producto de reacción predominante y otros minoritarios, la separación por cromatografía de columna permitió obtener un líquido viscoso de color café **41**, cuyos datos espectroscópicos no permiten su identificación.

También se realizó otro experimento con el compuesto **35b**, *p*-yodoanilina y ácido acético glacial, esta vez se usó el calentamiento convencional y tiempos largos de reflujo. La separación de la mezcla de reacción, por cromatografía de columna, permitió aislar de nuevo un líquido viscoso color café, cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto **41**, no identificado.

La reacción de Paal-Knorr del compuesto **35a** y la *p*-yodoanilina (Paso G), con ácido acético glacial y luz infrarroja a 92-93 °C, por 3 horas y en atmósfera de nitrógeno, dio un aceite viscoso. La separación de este aceite, por cromatografía de columna, permitió la obtención de **31**, como un sólido color pardo (36% de rendimiento) y de punto de fusión de 156-156.5 °C. La indolona **31** fue caracterizada por IR, RMN-¹H y EM.

El espectro de IR de **31** muestra una banda de absorción intensa y fina a 1702 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión de un grupo carbonilo normal.

Su espectro de RMN- ^1H exhibe a campo alto: una señal simple a 1.28 ppm, que integra para seis hidrógenos, asignada al *gem* dimetilo unido a C-4; una señal doble a 2.08 ppm, que integra para tres protones y una *J* alílica de 0.8 Hz, que se asigna al grupo metilo unido a C-2; una señal simple a 2.52 ppm, que integra para dos hidrógenos, que corresponden a los H-5; una señal simple a 3.19 ppm que integra para dos protones y es asignado a los H-7; una señal simple a 5.96 ppm que integra para un hidrógeno, con una *J* alílica de 0.8 Hz y corresponde al protón unido a C-3 y a 6.96 y 7.78 ppm dos señales dobles de dobles, que integran para dos hidrógenos cada una, con *J* *orto* de 8.6 Hz, y que se adjudican a los hidrógenos del grupo *p*-yodofenilo unido a N-1 (Figura 10).

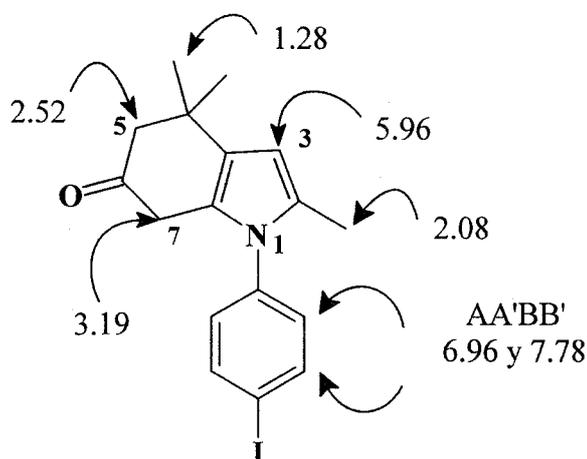
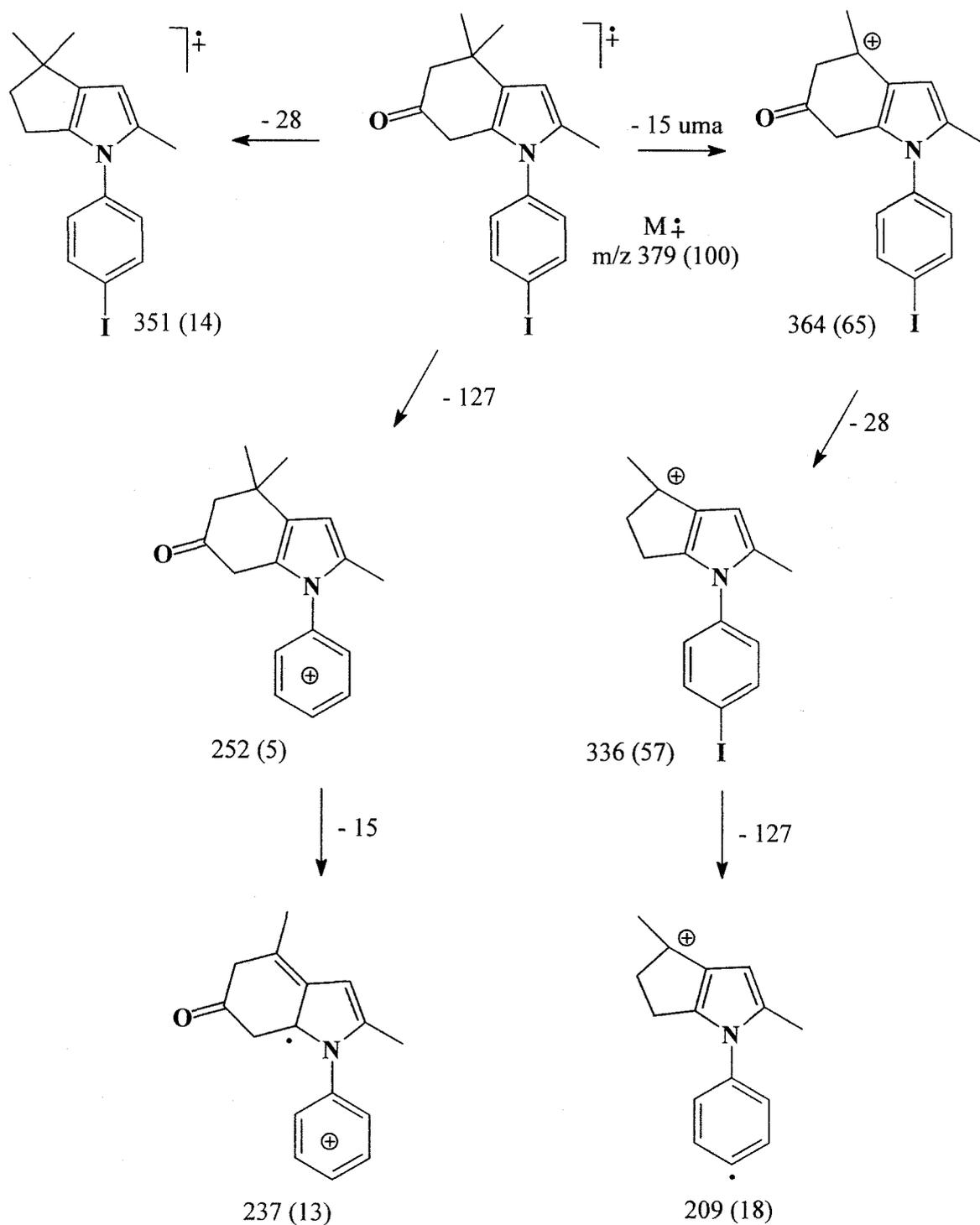


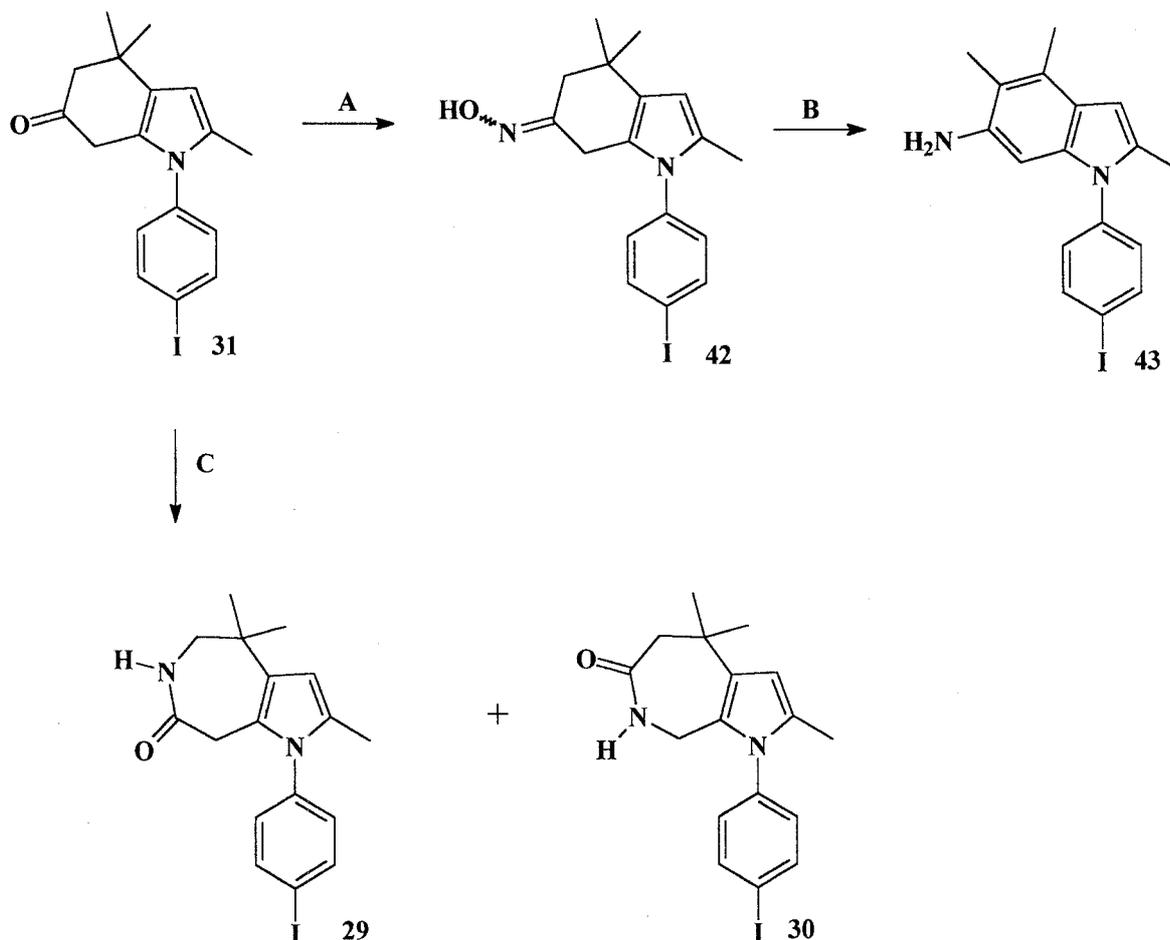
Figura 10. Asignación de señales de RMN- ^1H de la indolona **31**.

En el espectro de masas se observa el ión molecular a m/z 379, con el 100% de abundancia relativa, que corresponde al peso molecular de la 2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-1,4,5,7-tetrahidroindol-6-ona, **31** (Esquema 17).

**Esquema 17.** Fragmentos característicos de la indolona 31.

4.2. SÍNTESIS DE LAS PIRROLOAZEPINONAS 29 Y 30.

La exploración sintética para obtener las pirroloazepinonas **29** y **30** se realizó a través de dos posibles vías que se muestran en el siguiente esquema:



(A) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, CH_3COONa , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$; (B) APF, 80-82 °C; (C) $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, CHCl_3 , -60 °C, 25 °C.

Esquema 18. Secuencia de reacciones para la formación de pirroloazepinonas **29** y **30**.

El primer método que se exploró fue la llamada expansión de Beckmann, para lo cual se preparó la oxima de la tetrahidroindol-6-ona **31**. La reacción de **31** con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, en una mezcla de metanol-etanol-agua, a reflujo produjo la mezcla de *syn/anti* de las oximas **42**, como un sólido café (c.a.100% de rendimiento), de

punto de fusión de 98 a 100 °C. El espectro de IR de **42** mostró una banda ancha centrada en 3248 cm^{-1} de la vibración de tensión del grupo O-H y otra en 1489 de la vibración N=C.

El espectro de RMN- ^1H de **42** permitió corroborar que se tenía la mezcla de oximas *syn/anti*, en particular por los desplazamientos de los hidrógenos del *gem*-dimetilo y los metilénicos unidos a C-4 y C-7. Así para la oxima *syn* la señal simple a 1.24 ppm corresponde a los *gem* dimetilo y dos señales simple a 2.37 y 3.38 ppm de los H-5 y H-7; para la oxima *anti* una señal simple a 1.26 ppm se adjudica a los hidrógenos del *gem* dimetilo y las dos señales simples, a 2.65 y 3.12 ppm a los H-5 y H-7. El resto de las señales muestran poca diferenciación. La relación de las oximas *anti:syn* fue de 1:3.6, calculada del valor de la integral de las señales a 2.37 y 2.65 ppm (Figura 11).

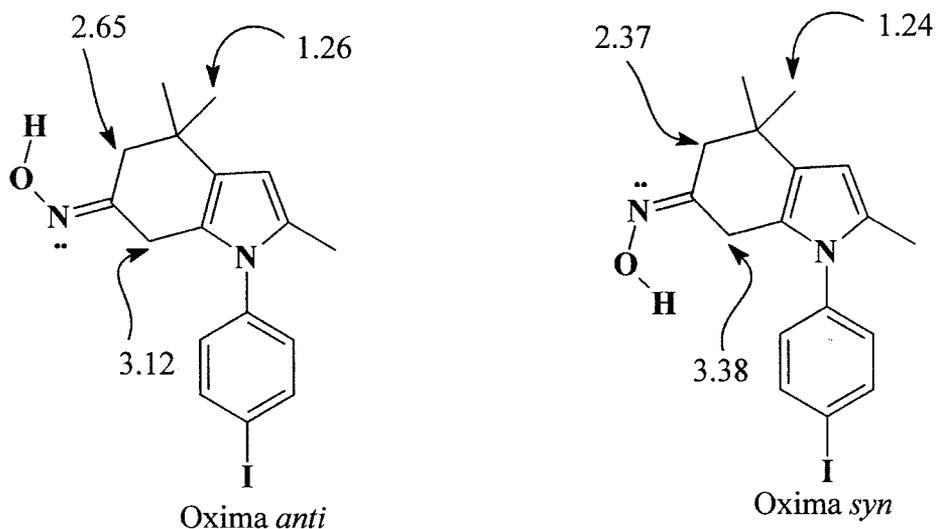


Figura 11. Asignación de señales de RMN- ^1H de las oximas **42**.

El espectro de masas de las oximas **42** mostró un ión molecular a m/z 394 con un 100% de abundancia relativa y corresponde al peso molecular de las mismas.

Para llevar a cabo la expansión de Beckmann se trató la mezcla de oximas con ácido polifosfórico a una temperatura de 80 a 82 °C, por el lapso de 1 h (Paso B). El seguimiento de la reacción por cromatografía de capa fina mostró un solo compuesto, pero en el proceso de neutralización de la mezcla de reacción se observó descomposición del mismo. A pesar

de ello, la purificación por cromatografía de columna de la mezcla permitió obtener un sólido color crema **43** con un rendimiento del 9 % y un punto de fusión de 176 a 177 °C.

Las bandas más relevantes en el espectro de infrarrojo de **43** son las de 3434 y 3351 cm^{-1} , agudas y de intensidad media, ambas de la vibración de tensión de N-H de aminas primarias.

Su espectro de RMN- ^1H presentó hacia campo alto tres señales simples a 2.18, 2.24 y 2.44 ppm, que integran cada una para tres H; una señal muy ancha centrada a 3.0 ppm, con una integración para dos H que intercambia con agua deuterada. Hacia campo bajo dos señales simples a 6.29 y 6.35 ppm, que integran cada una para un H; dos señales dobles de dobles, centradas en 7.07 y 7.82 ppm con J_o de 8.7 y 8.4 Hz respectivamente, cada una con integración para 2 hidrógenos (Figura 12).

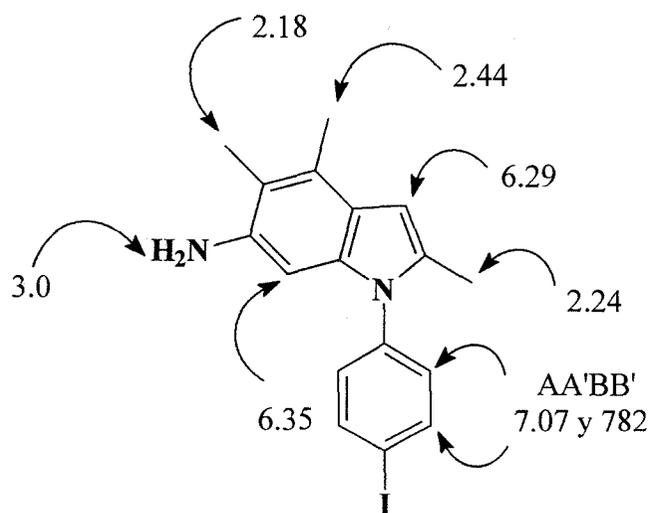


Figura 12. Asignación de señales de RMN- ^1H del indol **43**.

El espectro de RMN- ^{13}C mostró 15 señales, el experimento DEPT presentó siete señales de carbonos protonados: tres a campo alto con fase positiva, en 12.7, 13.3 y 16.0 ppm, corresponden a los carbonos de tres grupos CH_3 ; las cuatro restantes, con fase negativa en 93.8, 100.5, 129.7 y 138.6 ppm, las dos primeras pueden ser de los carbonos 3-CH y 7-CH respectivamente y las dos últimas de los cuatro CH del grupo de benceno. Las ocho señales

de carbonos no protonados, situadas a 92.1, 115.3, 122.0, 127.4, 133.4, 136.6, 138.1 y 140.5 ppm, no es posible asignarlas solo con el experimento DEPT.

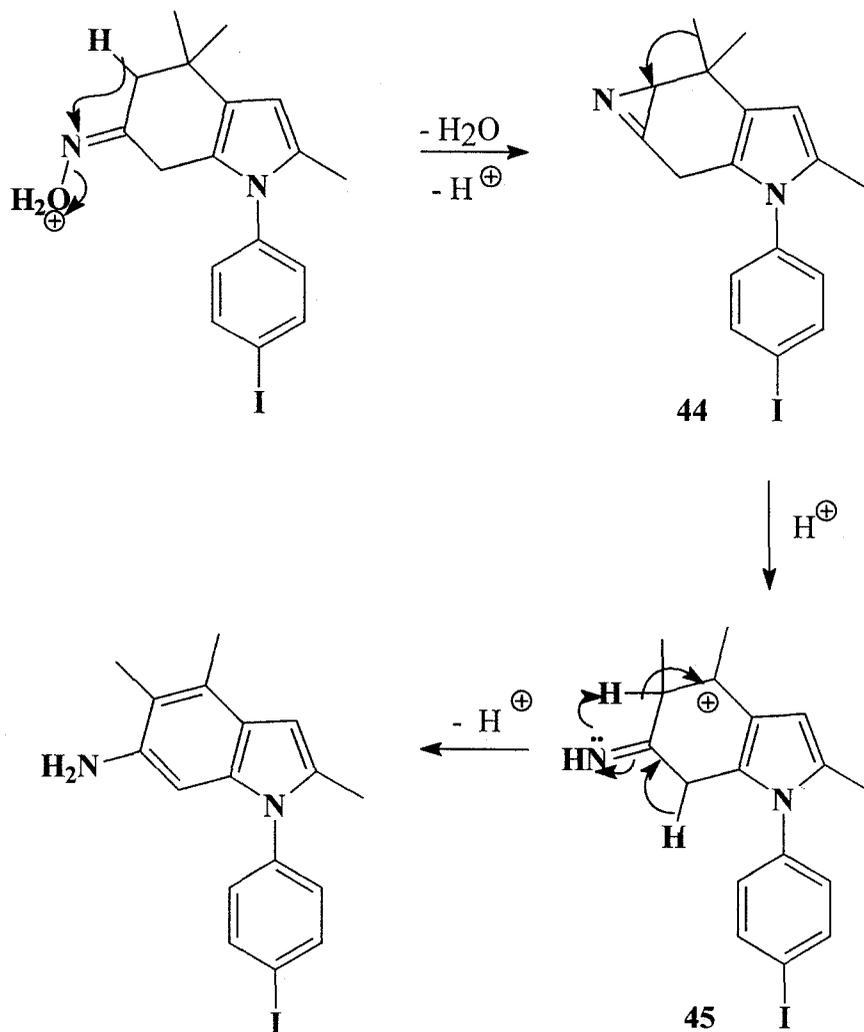
El espectro de masas de **43** mostró un ión molecular a m/z 376 con el 100% de abundancia relativa, que es congruente con el peso molecular de la estructura asignada a **43**.

La conversión de oximas a amidas en medio ácido fue citada por primera vez por Beckmann en 1886, a diferencia de otros métodos de formación de amidas o lactamas el reordenamiento de Beckmann es estereoespecífico, migrando el grupo anti al oxígeno de la oxima. Sin embargo, según las condiciones de reacción, las oximas pueden sufrir reacciones de fragmentación, ciclación intramolecular, y también obtenerse las dos posibles amidas cuando la oxima sufre isomerización previa al reordenamiento.³³

La transformación de las oximas de cetonas cíclicas insaturadas a aminas aromáticas, en medios ácidos, se conoce como la aromatización Semmler-Wolff.³⁴ El mecanismo de la transformación de las oximas **42** al aminoindol **43**, podría ser a través de un intermediario aziridina **44**, de acuerdo al mecanismo propuesto por Conley y Balling³⁵ en la aromatización de oximas de la α -tetralona y un intermediario carbocatión **45** similar al mecanismo propuesto por Nunn y Rowell para la aromatización de las oximas de tetrahydroindazoles (Esquema 19).³⁶

La segunda opción para la formación del anillo de azepinona fue la expansión directa de la indolona **31** con ácido hidrazoico, generado *in situ*, y conocida como el método de Schmidt (Paso C). El ácido hidrazoico fue generado con azida de sodio y ácido sulfúrico y la indolona se añadió disuelta en cloroformo, gota a gota, al ácido hidrazoico a la temperatura de hielo seco y después a temperatura ambiente; el desprendimiento de nitrógeno se observó desde la primera adición de la indolona, por la aparición de burbujas en la mezcla de reacción. La cromatografía de capa fina mostró la formación de dos productos de reacción, con R_f muy cercanos, y materia prima.

La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, después la mezcla de las pirroloazepinonas **29** y **30** se separó de la materia prima por cromatografía de columna con el 81% de rendimiento, recuperando el 19 % de la materia de partida.



Esquema 19. Posible mecanismo de formación del aminoindol **43**.

La relación de pirroloazepinas **29:30** presente en la mezcla se calculó por la integración de las señales de los grupos metilenos (C-5 y C-8) del anillo de azepina, obteniendo una relación de 1:1.8.

La mezcla de **29** y **30** se separó por cromatografía preparativa, eluyendo una vez con éter y dos veces con diclorometano. La extracción de la silica gel se realizó con diclorometano,

obteniendo de la mancha superior un sólido color paja, de punto de fusión de 250 °C y de la inferior, un líquido amarillento. Ambos compuestos fueron caracterizados por IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas, así como por los experimentos DEPT, HETCOR y FLOCK.

El compuesto **29** es el producto menos polar y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura de la 2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]azepin-7-ona (figura 13).

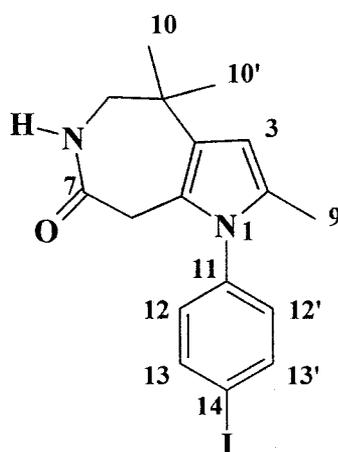


Figura 13. Estructura del compuesto **29**.

Su espectro de infrarrojo presentó una banda fina de intensidad media a 3421 cm⁻¹ de la vibración de tensión N-H de la amida y a 1673 cm⁻¹ una banda ligeramente ancha e intensa de la vibración de tensión del carbonilo de lactama.

En el Espectro de RMN-¹H la señal simple a 1.24 ppm, que integra para 6H, se asignó a los hidrógenos del grupo gem dimetilo y la señal simple a 1.99 ppm, que integra para 3H, a los hidrógenos del metilo de la posición 2. La señal doble en 3.28 ppm, que integra para 2H, con una J de 6.87 Hz, se adjudico a H-5 y la señal simple a 3.37ppm, que integra para 2H, a H-8. La señal doble a 5.88 ppm, con una J alílica de 0.81 Hz y que integra para un H, correspondió al H-3 del anillo de pirrol; la señal triple ancha centrada en 6.16 ppm, con una J de 6.87 Hz, correspondió al H enlazado al nitrógeno de la lactama. Las dos señales restantes forman un sistema AA'BB', dobles de dobles, centrados en 6.93 y 7.78 ppm, con

Jo de 8.79 y 8.52 Hz, respectivamente y que integran para de 2H cada una, corresponden a los H del anillo de benceno unido al N-1.

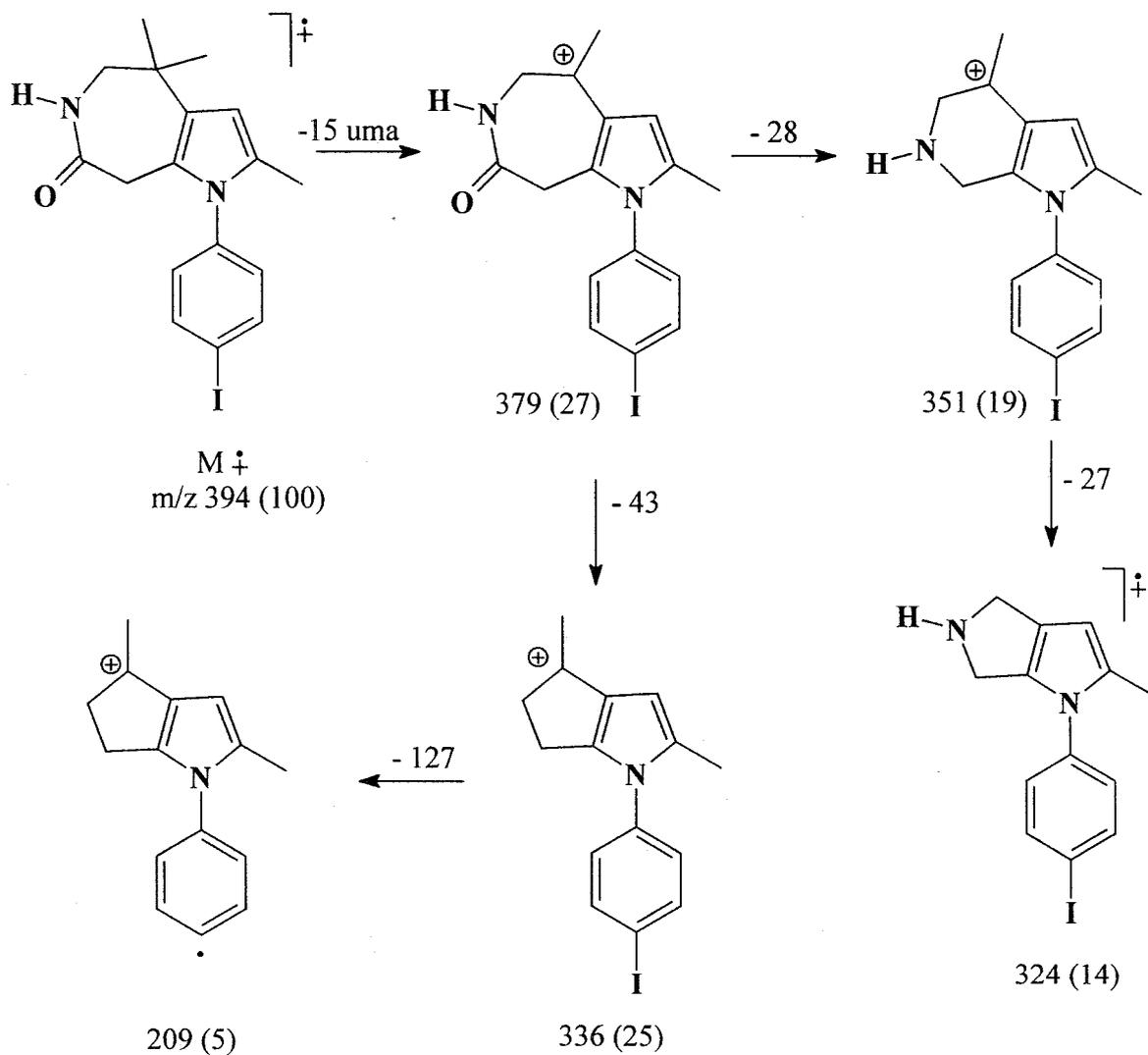
El espectro de RMN-¹³C de **29** exhibe 14 señales y el experimento DEPT siete señales para carbonos protonados. Las señales de 13.0 y 28.3 ppm están con fase positiva lo que indica que corresponden a carbonos primarios, en el experimento HETCOR es observable la correlación de la primera señal con la de 1.99 ppm del espectro de protones, por lo que corresponde al C-9 y la segunda es asignada al C-10, C-10' ya que correlaciona con la señal en 1.24 ppm. Las señales en 33.7 y 52.9 ppm, con fase negativa de grupos metileno correlacionan con las señales a 3.37 y 3.28 ppm respectivamente, por lo cual la primera se atribuye al C-8 y la segunda al C-5. Las tres señales restantes tienen fase positiva y corresponden a grupos metino, la primera a 105.8 ppm se asigna al C-3 por su correlación con la señal en 5.88 ppm, las señales en 130.5 y 138.5 ppm correlacionan con las señales de 6.93 y 7.78 ppm respectivamente, y se asignan a los carbonos C-13, C-13' y C-12, C-12'. Las señales que corresponden a carbonos cuaternarios se observan en 35.3, 93.3, 117.4, 127.2, 129.0, 137.7 y 173.8 ppm. Por su desplazamiento químico la primera se asigna al C-4 y la última al carbono del carbonilo de la lactama.

La conectividad de los átomos 5,6,7 y 8 con otros átomos de la molécula fue confirmada por el experimento FLOCK, así la señal de 1.24 ppm del gem dimetilo presenta correlación con las señales a 28.3 ppm de los C del mismo a un enlace, con la señal de 35.3 ppm del C-4 a dos enlaces, con la señal de 52.9 ppm (la cual correlacionó en el experimento HETCOR con la señal doble en 3.28 del espectro de protones) asignada al C-5. La correlación completa se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de RMN-¹H, de RMN-¹³C y de los experimentos DEPT, HETCOR y FLOCK de la pirroloazepinona **29**.

RMN- ¹ H				RMN- ¹³ C			
δ ppm	Multiplicidad	J Hz	Asignación	HETCOR Correlaciones δ, ppm	FLOCK Correlaciones δ, ppm	DEPT (C)	Asignación
1.24	s		H-10, 10'	28.3	28.3	Metílico	C-10, 10'
					35.3	Cuaternario	C-4
					52.9	Metilénico	C-5
					127.2	Cuaternario	C-3a
1.99	s		H-9	13.0		Metílico	C-9
					105.8	Metínico	C-3
					129.0	Cuaternario	C-2
3.28	d	6.87	H-5	52.9	28.3		
					127.2		
					173.8	Cuaternario	C-7
3.37	s		H-8	33.7		Metilénico	C-8
					117.4	Cuaternario	C-8a
					127.2		
					173.8		
5.88	d	0.81	H-3	105.8			
					117.4		
					127.2		
6.16	t	6.87	H-6				
6.93	dd	8.79	H-13,13'	130.5	130.5	Metínico	C-13,13'
					93.3	Cuaternario	C-14
7.78	dd	8.52	H-12,12'	138.5	138.5	Metínico	C-12,12'
					137.7	Cuaternario	C-11

En el espectro de masas de **29** se observa un pico a m/z 394, es el ión molecular y pico base, y corresponde a la fórmula molecular $C_{17}H_{19}IN_2O$ (Esquema 20).



Esquema 20. Fragmentos de la pirroloazepinona **29**.

El compuesto **30** es el producto más polar y fue caracterizado como la 2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]azepin-6-ona, por sus datos espectroscópicos (figura 14).

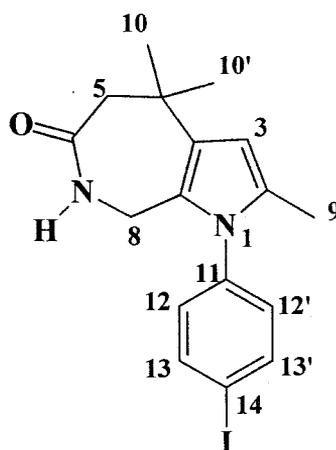


Figura 14. Estructura del compuesto **30**.

Su espectro de infrarrojo presenta una banda fina de intensidad baja a 3419 cm^{-1} de la vibración de tensión N-H de la amida y a 1662 cm^{-1} una banda intensa de la vibración de tensión del carbonilo de lactama.

El espectro de RMN- ^1H muestra una señal simple a 1.34 ppm, que integra para 6H, asignada a los H-10 y 10'; una señal simple en 2.01 ppm, que integra para 3H, atribuida a los H-9. La señal simple en 2.68 ppm, que integra para 2H, es asignada a los H-5 y una señal doble a 3.99 ppm, que integra también para 2H, con una *J* de 5.76 Hz, es atribuida a los H-8. La señal doble a 5.90 ppm, con *J* alílica de 1.11 Hz, que integra para un H, corresponde al H-3; la señal triple ancha centrada en 6.71 ppm, con una *J* de 5.49 Hz, es asignada al H del átomo de nitrógeno de la lactama. Las dos señales dobles de dobles centradas en 6.92 y 7.79 ppm, con *J orto* de 8.52 Hz y con integraciones de 2H para cada una, corresponden a los hidrógenos del anillo de benceno unido a N-1.

El espectro de RMN- ^{13}C de **30** muestra 14 señales y el experimento DEPT siete señales para carbonos protonados, las señales de 12.7 y 31.7 ppm están con fase positiva lo que indica que corresponden a carbonos primarios, en el experimento HETCOR es observable

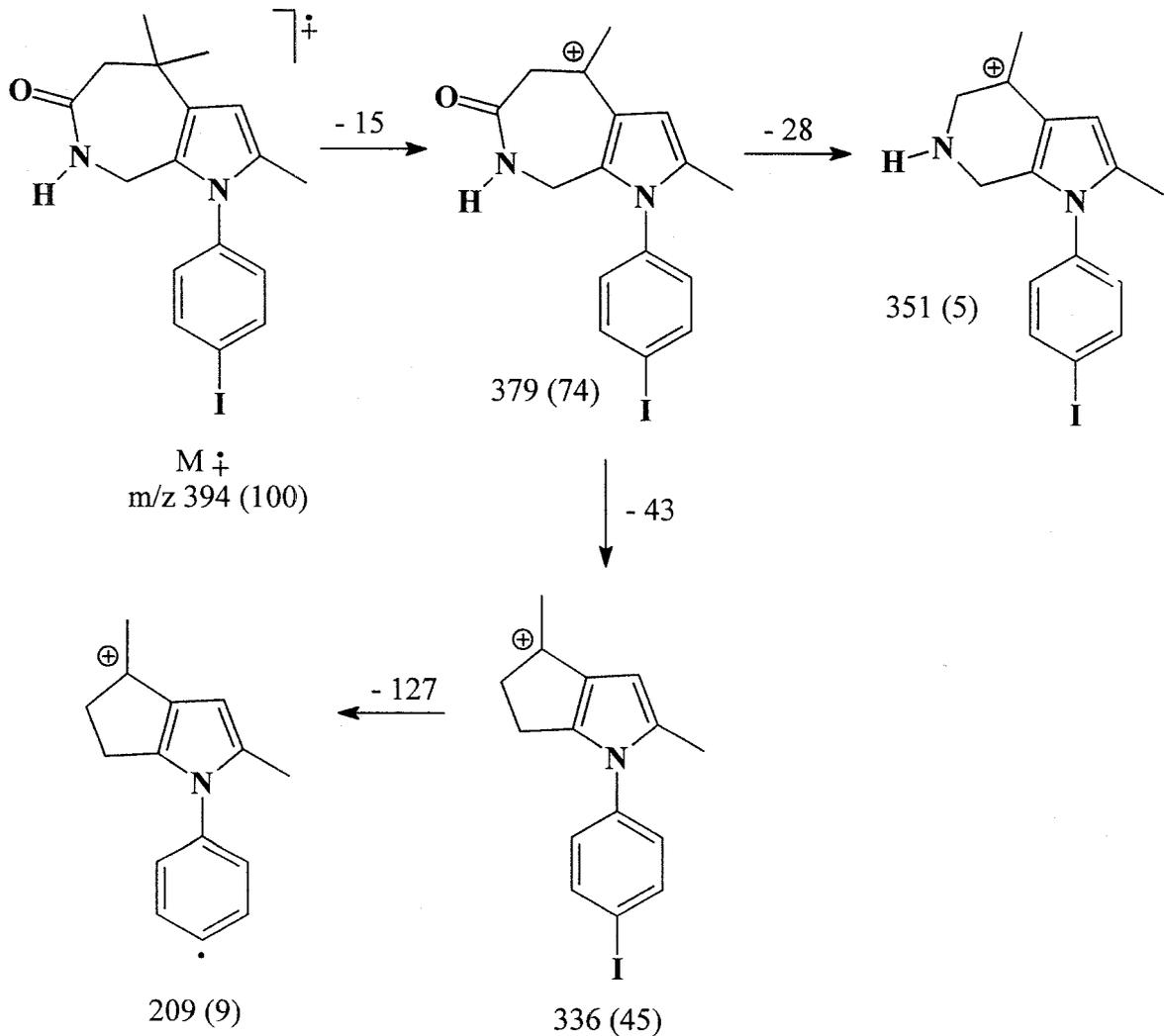
la correlación de la primera con la señales a 2.01 ppm y la segunda con la señal a 1.34 ppm del espectro de protones, por lo que corresponden respectivamente a los C-2 y C-4 . Las dos señales con fase negativa de grupos metileno, en 38.2 y en 47.9 ppm presentan correlación con la señal de 3.99 ppm y 2.68 ppm respectivamente, por lo cual la primera se asigna al C-8 y la segunda a C-5. Las tres señales restantes son observables en fase positiva y corresponden a grupos metino, la de 106.0 ppm es asignada al C-3 ya que correlaciona con la señal en 5.90 ppm, las señales a 130.1 y 138.5 ppm correlacionan con las señales de 6.92 y 7.79 ppm respectivamente y se asignan a los C13,13' y C12,12'. Las señales que corresponden a carbonos cuaternarios se observan en 32.6, 93.4, 123.2, 128.4, 129.0, 137.4 ppm. y 175.9 ppm, por su desplazamiento la primera corresponde al C-4 y la última al C-6.

Al igual que el isómero **29**, la conectividad de los átomos 5,6,7 y 8 de **30** con los otros átomos de la molécula, se confirma por el experimento FLOCK. Así, la señal de 1.34 ppm del gem dimetilo presenta correlación con las señales a 31.7 ppm de los C-10 y 10'; a un enlace, con la señal de 32.6 ppm del C-4 a dos enlaces y con la señal de 47.9 ppm a tres enlace sigma, esta última correlacionó en el experimento HETCOR con la señal simple en 2.68 ppm del espectro de protones, por lo que es asignada al C-5. También se puede corroborar la conectividad del C-5 con el carbonilo de la lactama, por la correlación de la señal de 2.68 ppm de protones con la señal de 175.9 ppm a 2 enlaces sigma. La correlación completa para el compuesto **30** se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de RMN-¹H, de RMN-¹³C y de los experimentos DEPT, HETCOR y FLOCK de la pirroloazepinona **30**.

RMN- ¹ H				RMN- ¹³ C			
δ ppm	Multiplicidad	J Hz	Asignación	HETCOR Correlaciones δ, ppm	FLOCK Correlaciones δ, ppm	DEPT (C)	Asignación
1.34	s		H-10, 10'	31.7	31.7	Metílico	C-10, 10'
					32.6	Cuaternario	C-4
					47.9	Metilénico	C-5
					129.0	Cuaternario	C-3a
2.01	s		H-9	12.7		Metílico	C-9
					106.0	Metínico	C-3
					128.4	Cuaternario	C-2
2.68	s		H-5	47.9			
					31.7		
					32.6		
					129.0		
					175.9	Cuaternario	C-6
3.99	d		H-8	38.2		Metilénico	C-8
					123.2	Cuaternario	C-8a
					175.9		
5.90	d	1.11	H-3	106.0			
					128.4		
					129.0		
6.71	t	5.49	H-7				
6.92	dd	8.52	H-13,13'	130.1	130.1	Metínico	C-13,13'
					93.4	Cuaternario	C-14
7.79	dd	8.52	H-12,12'	138.5	138.5	Metínico	C-12,12'
					137.4	Cuaternario	C-11

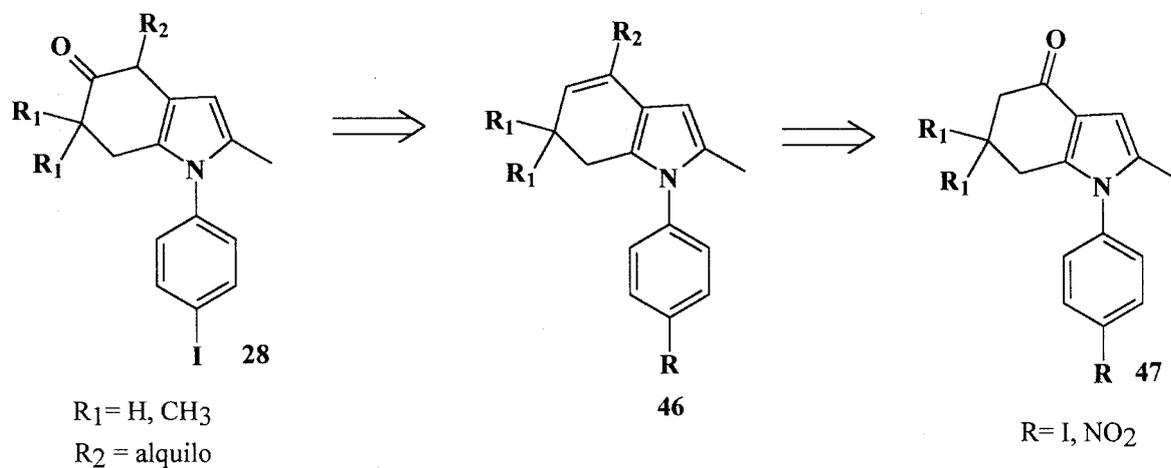
El espectro de masas de **30** exhibe el ion molecular a m/z 394, y es el pico base. Su fragmentación es similar a la del isómero **29**, variando principalmente en la abundancia relativa de los fragmentos (Esquema 21).



Esquema 21. Fragmentos de la pirroloazepinona **30**.

4.3. PROPUESTA DE SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-5-ONA, 28

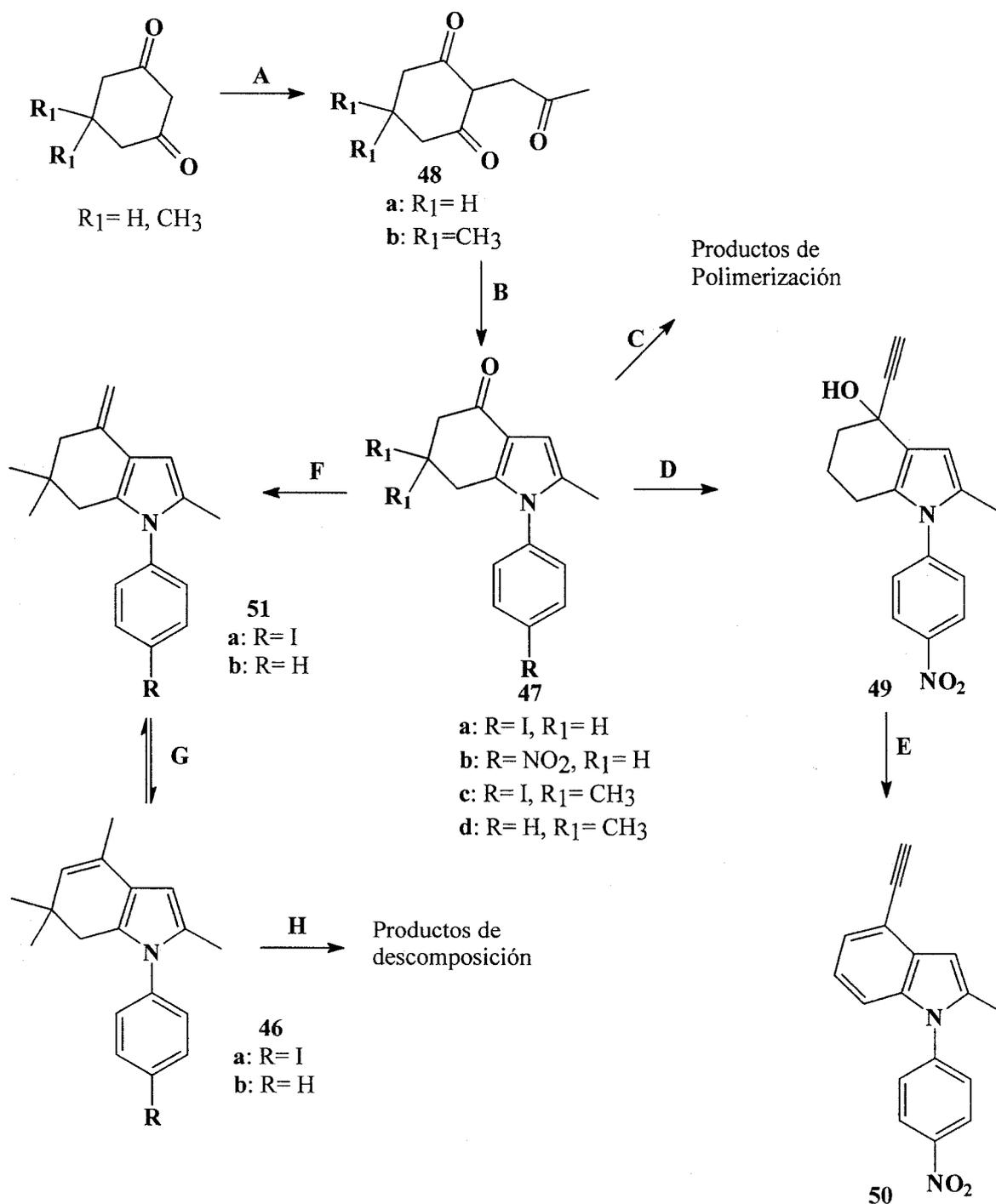
El análisis retrosintético que se siguió para tratar de obtener la tetrahydroindol-5-ona **28**, se presenta en el Esquema 22.



Esquema 22. Retrosíntesis para obtener la tetrahydroindol-5-ona **28**.

La isomerización del grupo carbonilo unido a C-4 a la posición 5 se llevaría a cabo en 2 procesos generales: la formación del doble enlace C4=C5, del indol **46** y su posterior transformación en el carbonilo unido a C-5.

Las reacciones que se llevaron a cabo para efectuar la isomerización C4=O a C5=O se muestran en el esquema siguiente:



(A) 1. CH_3CH_2ONa/CH_3CH_2OH , 2. CH_3COCl ; (B) $p\text{-}IC_6H_4NH_2$, CH_3CO_2H ; (C) CH_3MgI , $(CH_3CH_2)_2O$; (D) $CeCl_3$, $CHCMgBr$, THF; (E) CH_2Cl_2 , $n\text{-}Bu_4NI$, $(HO_2CC_6H_4CO_3)_2Mg \cdot 6H_2O$; (F) $(C_6H_5)_3PCH_3I$, NaH , THF, (G) Ver Tablas 8 y 9; (H) CH_2Cl_2 , $n\text{-}Bu_4NI$, $(HO_2CC_6H_4CO_3)_2Mg \cdot 6H_2O$.

Esquema 23. Secuencia de reacciones para la obtención de la tetrahidroindol-5-ona **28**.

Paso A

Como se muestra en el Esquema 23 la síntesis emplea como materia prima la 1,3-ciclohexanodiona o la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. El primer paso consistió en la C-alquilación del carbono 2 de las ciclohexanodionas, en ambos casos la base utilizada para generar el carbanión fue etóxido de sodio y como electrófilo la cloroacetona. Para la preparación del compuesto **48a**, la reacción se realizó a la temperatura que alcanza una mezcla de enfriamiento de hielo/sal. La mejor forma de obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico **48a** fue separar por filtración las sales formadas y evaporar el disolvente a presión reducida. En el espectro de infrarrojo del líquido resultante se observa dos bandas de absorción de intensidad fuerte, una a 1712 cm^{-1} , característica de la vibración de tensión de cetonas alifáticas normales que se asigna al grupo carbonílico alifático y otra a 1657 cm^{-1} que corresponde a β -dicetonas en su forma enólica. La reacción de alquilación del compuesto **48b** se llevo a cabo a temperatura de reflujo del etanol; la separación del compuesto 1,4-dicarbonilo **48b** se realizó por cambio del pH básico a ácido de la mezcla de reacción y la posterior extracción con diclorometano. El sólido color crema que se obtuvo se recrystalizó de acetona, lo que produjo un sólido cristalino de punto de fusión de 133 a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Su espectro de IR exhibe las dos bandas características para este tipo de compuestos a 1719 y 1567 cm^{-1} , y su espectro de masas muestra un ión molecular a m/z 196, con una abundancia relativa del 57%, que corresponde al peso molecular del compuesto 1,4-dicarbonílico **48a**. Los datos físicos y espectroscópicos de ambos compuestos concuerdan con los reportados.⁸

Paso B

La formación de las indolonas **47** se llevo a cabo utilizando la reacción de Paal-Knorr con los respectivos compuestos 1,4-dicarbonílicos y las anilinas *p*-sustituidas, en ácido acético glacial y luz infrarroja como fuente de energía, en atmósfera de nitrógeno. La temperatura que se alcanzó con esta energía fue de 92 a $93\text{ }^{\circ}\text{C}$ y los tiempos de reacción fueron de 1 a 3 horas. Cabe mencionar que con estas condiciones se disminuyó el tiempo de reacción de 18 horas cuando la reacción se llevó a cabo únicamente con reflujo de ácido acético.¹³ A

continuación se presenta una tabla con tiempos de reacción, rendimientos y punto de fusión de los compuestos obtenidos.

Tabla 5. Tiempos de reacción, rendimientos y puntos de fusión de las indolonas **47**.

Compuesto 47	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%) global hasta este paso)	Punto de fusión (°C)
A	1	16.3	249-251
B	3	9.1	165-166
C	1.5	45.5	182-183 (175-177) ¹³
D	1.5	45.3	144-144.5 (138-141) ¹³

La estructura de las 4 indolonas **47a-d** se corroboraron con sus datos espectroscópicos de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de Protones y Espectrometría de Masas.

En el espectro de Infrarrojo del compuesto **47a** se observa una banda de absorción intensa y fina a 1642 cm^{-1} , característica de la vibración de tensión de cetonas α,β -insaturadas. Su espectro de RMN-¹H muestra a campo alto: una señal doble a 2.05 ppm que integra para 3 protones con una constante de acoplamiento (J) alílica de 1.2 Hz, y que corresponde a los hidrógenos del metilo unido a C-2, a 2.08 ppm una señal quintuple que integra para 2 H, asignada a los H-6; dos señales triples a 2.48 ppm y 2.52 ppm, cada una de ellas integra para 2 H, que se asignan a los H-5 y H-7, respectivamente. A campo bajo se observa: una señal doble a 6.38 ppm que integra para 1H, con una J alílica de 0.9 Hz, asignada al H-3 del anillo de pirrol y por último dos conjuntos de señales, dobles de dobles de un sistema AA'BB', centradas en 6.98 ppm (2H, J_o de 8.7 Hz) y 7.84 ppm (2H, J_o de 8.7 Hz), estas señales corresponden a los protones del anillo de benceno disustituido, unido a N-1, en posición relativa 1,4 (Ver Tabla 6).

En el espectro de masas de **47a** se observa el pico de m/z 351, con una abundancia relativa del 100%, que corresponde al ion molecular y al peso molecular del compuesto **47a**. El Esquema 24 presenta los fragmentos característicos para la indolona **47a**.³⁷

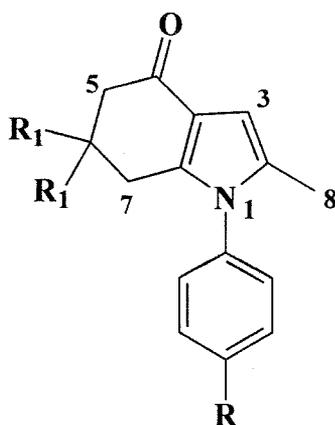
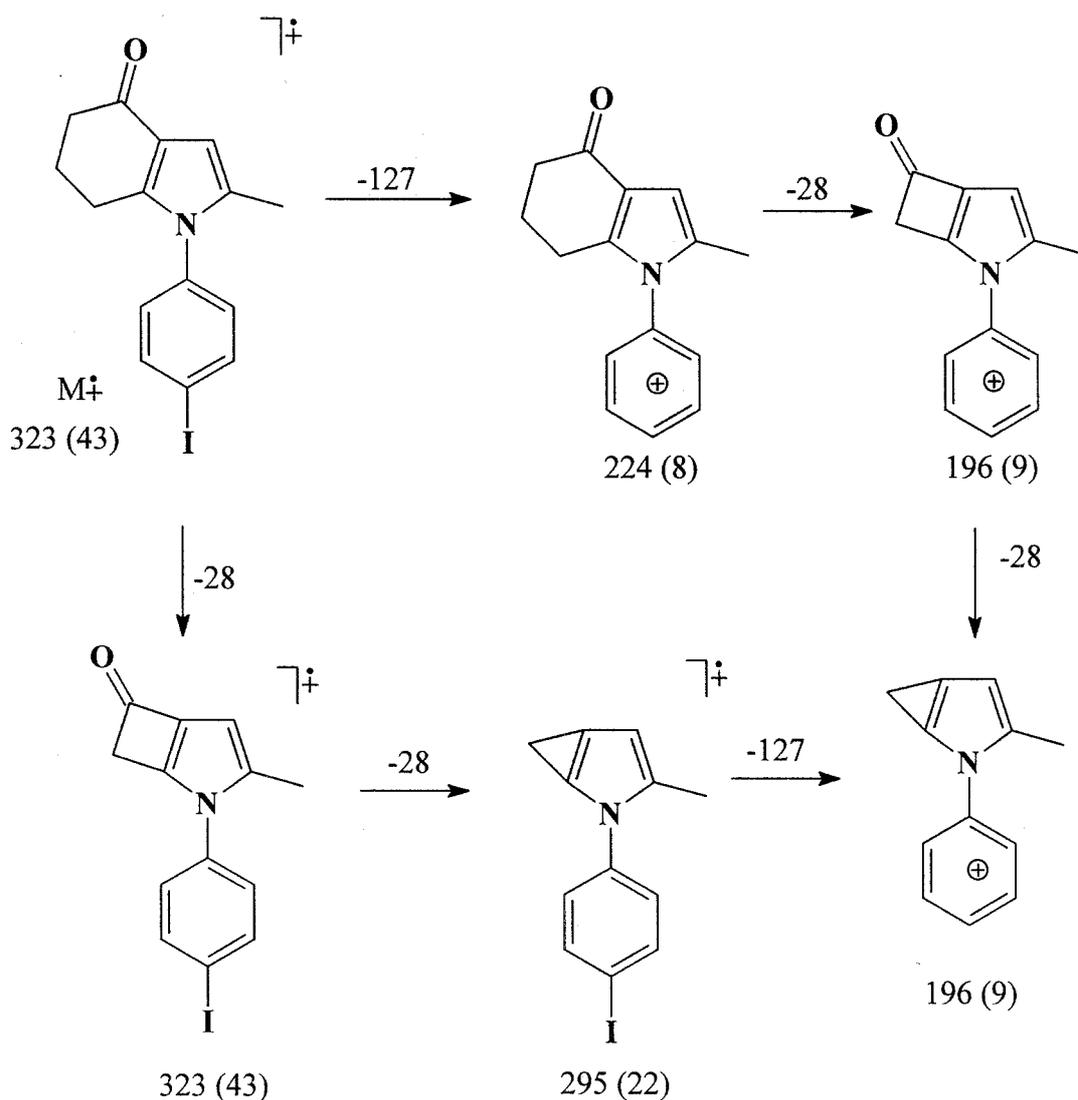


Tabla 6. Datos de IR, EM, y RMN-¹H de las indolonas 47.

47	IR cm ⁻¹	E.M M ⁺ m/z (%ab.rel.)	RMN- ¹ H, ppm						R ₁
			H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	AA'BB'	
a	1642	351 (100)	6.38 d (Jal=0.9 Hz)	2.48 t	2.08 q	2.52 t	2.05 d (Jal=1.2 Hz)	6.98 dd (Jo=8.7 Hz) 7.84 dd (Jo= 8.7 Hz)	
b	1657	270 (100)	6.43 s	2.51 t	2.12 q	2.52 t	2.10 s	7.45 dd, (Jo=8.9 Hz) 8.41 dd (Jo=8.8 Hz)	
c	1646	379 (100)	6.36 s	2.35 s		2.38 s	2.04 s	6.97 dd (Jo=8.5 Hz) 7.85 dd (Jo=8.6 Hz)	1.06 s
d	1653	253 (100)	6.37 s	2.36 s		2.39 s	2.04 s	7.21 dd (Jo=8.0 Hz) 7.56 m	1.06 s



Esquema 24. Fragmentos característicos que presenta el espectro de masa de la indolona **47a**.

Paso C

Una vez obtenidas las tetrahidroindol-4-onas, el siguiente sintón que se observa en la retrosíntesis del Esquema 22 tiene un doble enlace entre los carbonos 4 y 5. La primera opción para obtenerlo fue por la adición de un reactivo de Grignard a las indolonas **47** con posterior eliminación del alcohol formado. La reacción inicial que se exploró fue la de la indolona **47a** y el yoduro de metilmagnesio, preparado *in situ*, usando éter dietílico como disolvente. De la mezcla de reacción se purificó un compuesto que descompone a 220 °C,

su espectro de IR muestra la presencia de grupos OH en 3432 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H no muestra resolución de las señales y en el espectro de masas el ión molecular parece ser el de m/z 694. Es posible que el producto sea resultado de la polimerización a través de una reacción de trasmetalación.

También la indolona **47b** se hizo reaccionar con yoduro de metilmagnesio empleando como disolventes mezclas éter dietílico, THF y THF-HMPA para favorecer la solubilidad de la indolona, sin embargo en todos los casos la reacción no procedió recuperando la materia de partida.

Paso D

Recientemente Hernández publicó la reacción de adición de reactivos de Grignard, usando como catalizador el cloruro de cerio, a benzaldehídos y acetofenonas con grupos nitro en diferentes posiciones del anillo de benceno. El cloruro de cerio evita la adición del compuesto organometálico al nitrógeno y permite obtener el producto de adición al grupo carbonilo con mayor eficiencia.³⁸ Tomando en cuenta esta información se trató de realizar la adición de yoduro de metilmagnesio al compuesto **47b**, empleando el tricloruro de cerio, pero tampoco procedió la reacción. Con bromuro de etinilmagnesio y THF como disolvente, la conversión de la nitroindolona **47b** al alcohol **49** fue cuantitativa. El espectro de IR del crudo de reacción exhibe una banda ancha de intensidad media, centrada en 3380 cm^{-1} , característica de la vibración de tensión del grupo OH y otra banda fina de intensidad baja a 2243 cm^{-1} , para la vibración de tensión del grupo etinilo. En el espectro de RMN- ^1H se puede observar la señal simple a 2.59 ppm que integra para un H, y que se asigna al hidrógeno acetilénico.

Paso E

El alcohol propargílico **49** se utilizó, sin purificarlo, para la formación del doble enlace entre los carbonos 4 y 5 del indol, por medio de la eliminación del hidroxilo unido a C4. La eliminación se llevo a cabo empleando la sal de magnesio hexahidratada del ácido monoperóxiftálico disuelto en agua, diclorometano como disolvente y yoduro de tetrabutilamonio como intercambiador de fase. La cromatografía de capa fina al final de la

reacción exhibe un solo producto, pero al tratar de purificarlo por cromatografía de columna este se descompone y sólo se logró obtener una cantidad pequeña de un sólido amarillo de punto de fusión de 162-164 °C, que permitió obtener sus espectros de IR, RMN-¹H y masas. En el espectro de RMN-¹H se observa a campo bajo un conjunto de señales para un sistema ABC de un anillo aromático situadas a 7.34 ppm una señal doble de doble que integra para un H con J_o de 6.8 y J_m de 1.5 Hz, a 7.15 ppm una señal doble de doble que integra para un H con J_o de 6.8 Hz y a 7.08 ppm una señal doble de doble que integra para un H con una J_o de 8.2 Hz. El conjunto de señales en RMN-¹H indican la aromatización del anillo de seis miembros del anillo de tetrahidroindol, obteniéndose así el compuesto **50**. La asignación de las señales de RMN-¹H se muestra en la figura siguiente.

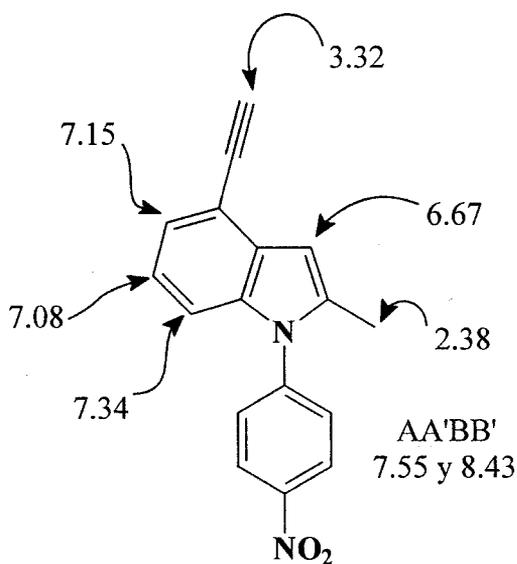


Figura 15. Asignación de señales de RMN-¹H del indol **50**.

En el espectro de IR se observa la presencia de una banda de absorción a 2100 cm⁻¹ por la vibración de tensión del enlace C-C triple enlace y su espectro de masas muestra el ión a m/z 276, que corresponde al peso molecular del compuesto **50**.

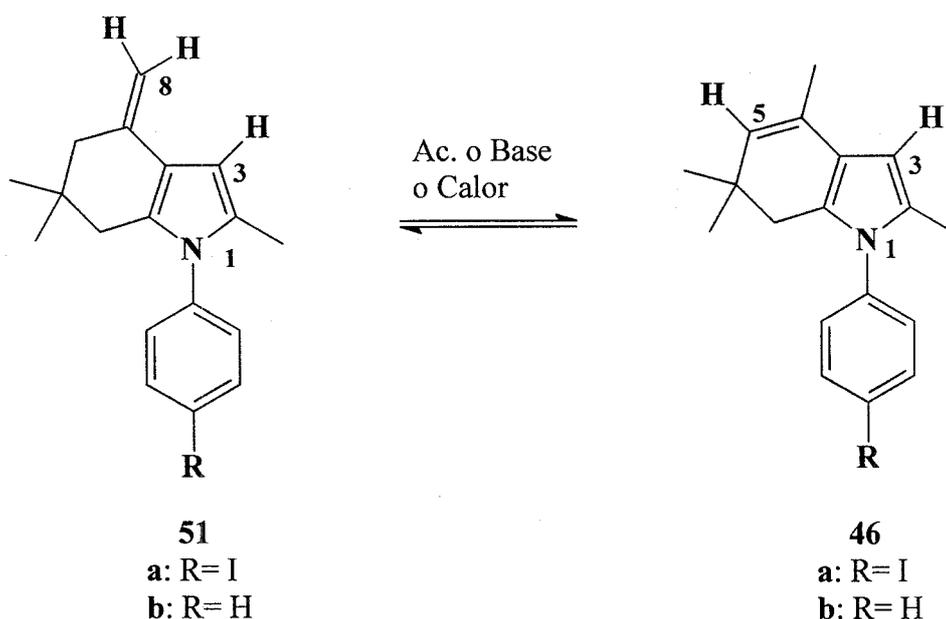
Paso F

Una segunda opción para tratar de formar un doble enlace entre los carbonos 4 y 5 de la indolona **47** es a través de una reacción tipo Wittig. Se utilizó yoduro de trifenilmetilfosfonio recién preparado con trifenilfosfina y yoduro de metilo. El iluro correspondiente se obtuvo usando el hidruro de sodio como base, posteriormente se le puso a reaccionar con las indolonas **47c** y **47d** respectivamente, por un periodo de 16 horas a temperatura de reflujo de THF. En ambos casos la reacción procede cuantitativamente, observándose por CCF la formación de un producto, con la conversión total de materia prima. Los productos son líquidos viscosos color café en ambos casos.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **51a** muestra la presencia de dos señales dobles a 4.57 ppm y 4.98 ppm, que integran para dos hidrógenos y tienen una constante de acoplamiento de 1.8 Hz. El valor de la constante de acoplamiento corresponde a dos hidrógenos con acoplamiento a 2 enlaces σ , en posición *gem*. Lo que permite apoyar la presencia de un doble enlace exocíclico en **51a** (Tabla 7).

Paso G

Ya que el compuesto que se necesita debe tener el doble enlace endocíclico, se llevó a cabo el estudio de la isomerización del doble enlace exocíclico, de **51a**, a endocíclico utilizando diferentes medios ácidos y básicos. La isomerización del compuesto **51b** se realizó térmicamente. La relación de isómeros endo:exo se cuantificó empleando el valor de las integrales de los protones vinílicos en los espectros de RMN-¹H de los compuestos **51** y **46** (Esquema 25, Tabla 7).



Esquema 25. Isomerización de los tetrahidroindoles 51.

Tabla 7. Datos de RMN-¹H de los indoles 51 y 46.

Compuesto	RMN- ¹ H, ppm		
	H-8 (AB)	H-5	H-3
51a	4.57 (d, $J_{gem}= 1.8$ Hz) 4.98 (d, $J_{gem}= 1.8$ Hz)		6.1 (s)
51b	4.56 (d, $J_{gem}=1.5$ Hz) 4.97 (s)		6.09 (s)
46a		4.98 (c, $J_{al}= 1.5$ Hz)	5.95 (s)
46b		4.95 (c, $J_{al}= 1.6$ Hz)	5.91 (d, $J_{al}= 0.81$)

Como se muestra en la tabla 8, los mejores métodos para realizar la isomerización del doble enlace exocíclico son los medios ácidos. El más exitoso fue el método A, que consistió en pasar el producto a través de una columna con sílica gel, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo, 90:10. La mezcla de isómeros es un líquido viscoso, color café, y se logra con un 87% de rendimiento. El espectro de masas de la mezcla muestra un ion molecular a m/z 377 y corresponde al peso molecular de los compuestos 51a y 46a.

Tabla 8. Isomerización prototrópica, con catálisis ácida y básica del indol **51a**. ^a El compuesto se pasó a través de una columna con la respectiva fase sólida y mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. ^b El tiempo de reacción fue de 12 h a temperatura ambiente. ^c El tiempo de reacción fue de 12 h a temperatura de reflujo.

Método	Condiciones de isomerización	Relación de isómeros endo:exo
A	Sílica gel ^a	1:1.5
B	Alumina neutra ^a	1:2.7
C	HCl/CH ₂ Cl ₂ ^b	Productos de descomposición
D	Ac. <i>p</i> -toluensulfónico/CH ₂ Cl ₂ ^b	1:1.5, mas productos de descomposición
E	Sílica gel / CH ₂ Cl ₂ ^b	Productos de descomposición
F	NaH / THF ^b	1:3.9
G	KOH / MeOH ^c	1:7.4

La isomerización térmica de **51b** se efectuó utilizando 10 mg de muestra, en tubos sellados y sumergidos en un baño de arena; al llegar a las temperaturas indicadas en la Tabla 9, los tubos fueron retirados del calentamiento. Como se observa en la misma tabla, el efecto de la temperatura en el proceso de isomerización es determinante ya que a una temperatura de 125 °C inicia el proceso de isomerización y conforme aumenta la temperatura aumenta la proporción del isómero endo pero también los productos de descomposición.

Por otra parte, la isomerización del compuesto **51b** usando silica gel produce una menor isomerización al producto endo, comparado con la obtenida para el compuesto **51a**. Los resultados del estudio de isomerización de dobles enlaces para este tipo de compuestos indican que el proceso puede ser prototrópico, con catálisis ácida, o térmico.

Tabla 9. Isomerización prototrópica con catálisis ácida y térmica del indol **51b**.

Método	Condiciones de isomerización	Relación de isómeros endo:exo
A	Silica gel ^a	1:3.6
B	125 °C ^b	1:9.6
B	150 °C ^b	1:0.68, mas productos de descomposición
B	200 °C ^b	1:0.69, mas productos de descomposición
B	250 °C ^b	Productos de descomposición

Paso H

Con el objeto de obtener la tetrahidroindolona **28** se trató de oxidar el doble enlace C4=C5 de la mezcla de los indoles **51** y **46**. La reacción se llevó a acabo con la sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico hexahidratada; en un primer intento se usó un reactivo de intercambio de fase como es el yoduro de tetrabutilamonio, disolviendo el ácido en agua y la mezcla de compuesto **51a** y **46a** en diclorometano; la cromatografía en placa fina mostró múltiples productos de reacción y al tratar de separarlos por cromatografía de columna no se logro separar ningún producto.

El segundo intento se llevó a cabo usado el mismo ácido oxidante y ácido acético glacial como medio de reacción, en este caso el comportamiento de la reacción fue similar a la reacción de oxidación anterior, pero se logró separar un sólido blanco que sublima a 224-226 °C. Sin embargo, sus datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y espectrometría de masas no fueron suficientes para identificarlo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-Temp II, empleando tubos capilares abiertos y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT Magna-IR 750, las muestras sólidas se corrieron en pastilla de KBr y las muestras líquidas se depositaron en forma de película en cristales de KBr.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN- ^1H) y de Resonancia Magnética de Carbono trece (RMN- ^{13}C) se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200 a 200 MHz y UNITY-300 a 300 MHz, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN- ^1H se usaron las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d), doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (sp) septuple, (m) múltiple, (dd) doble de doble, (ddt) doble de doble de triple.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol JMS AX505HA, de doble enfoque, por la técnica de impacto electrónico (IE).

Los disolventes anhidros o secos se obtuvieron de acuerdo a los procedimientos descritos,³⁹ el n-butillitio empleado fue valorado por el método de Juaristi y col.⁴⁰

El progreso de las reacciones y pureza de los productos se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF), utilizando cromatofolios de silicagel 60 F-254 y luz UV como revelador.

La cromatografía de columna se realizó empleando silica gel 60 G de 70-230 mallas y mezclas de eluyentes adecuadas.

5.2. SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-6-ONA, 31.

5.2.1. Procedimientos de los pasos A, B, C, D, E y F del Esquema 15, utilizando la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona como materia prima.

2-metil-1,3-ciclohexanodiona, **36b**.

En un matraz de fondo redondo se colocaron 2 g (17.9 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona y se añadieron 0.86 g (21.5 mmol) de hidróxido de sodio, disueltos en la mínima cantidad de agua, 1.34 mL de dioxano y 1.47 mL (23.6 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por aproximadamente 8 horas, después de lo cual precipitó un sólido que se separó por filtración. El precipitado se lavó con agua y secó en una estufa a 100 °C, por dos horas. Se obtuvieron así 0.83 g de **36b** como un sólido color crema (37% de rendimiento), este sólido funde a 209-210 °C, con descomposición.

IR (KBr, cm^{-1}): 1572 (O-C=C).

RMN- ^1H (CDCl_3 + DMSO-d_6 200 MHz) δ 1.48 (s, 3H), 1.71 (q, 2H), 2.19 (t, 2H).

3-isopropoxi- 2-metilciclohex-2-en-1-ona, **37b**.

En un matraz balón se colocaron 1 g (7.94 mmol) de 2-metil-1,3-ciclohexanodiona, 3 mL de alcohol isobutílico, 0.03 g de ácido *p*-toluensulfónico y 50 mL de benceno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. Al término de este tiempo se enfrió y se le añadió agua, después se hicieron extracciones con éter dietílico. La fase etérea se lavó sucesivamente con disoluciones de bicarbonato de sodio al 5% y de cloruro de sodio al 10%. Después de secarla con sulfato de sodio anhidro, el benceno y exceso de alcohol se destilaron a vacío en un rotavapor. El producto se purificó por destilación en un aparato Kugelrohr a 104-106 °C y 0.1 mm de Hg, obteniendo 1.32 g de **37b** como un líquido amarillo claro con un 92 % de rendimiento.

IR (película, cm^{-1}): 1646 y 1618 (C=C-C=O), 1235 (C=C-O-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.98 (d, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.98 (q, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.53 (t, 2H) 3.75 (d, 2H).

6-alil-3-isopropoxi-2-metilciclohex-2-en-1-ona, **38b**.

A un matraz de 2 bocas provisto de una barra de agitación, sellado y drenado con nitrógeno se le añadió, vía cánula, un poco de tetrahidrofurano seco y recién destilado, después se adicionaron 2.8 mL (19.8 mmol) de diisopropilamina seca. El matraz se colocó sobre un baño con hielo seco y se añadieron 13.4 mL (21.5 mmol) de *n*-butilitio 1.6 M en hexano, dejándolo en agitación por 20 minutos. Después de agregar acetona al baño con hielo seco se añadieron, vía cánula, 3 g (16.5 mmol) de **37b** disuelto en THF. Enseguida se adicionaron 7.14 mL (82.5 mmol) de bromuro de alilo, recién destilado y disuelto en THF, la adición se realizó gota a gota en un lapso de 30 minutos. Al terminar la adición la mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos en las mismas condiciones y 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo una disolución de cloruro de sodio al 10%, luego se realizaron extracciones con éter. La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró a sequedad obteniéndose un líquido ligeramente amarillo. Este se purificó por cromatografía de columna, utilizando alumina neutra como fase estacionaria y éter como eluyente, obteniendo 3.51 g de un líquido claro, **38b**, con un 96% de rendimiento.

IR (película, cm^{-1}): 3076 (C=C-H), 1645 y 1621 (C=C-C=O), 1233 (C-O-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.99 (d, 6H), 1.72 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 3.76 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 5.02 (ddt, 1H, $J_{\text{cis}}=10.2$ Hz), 5.04 (ddt, 1H, $J_{\text{trans}}=17.7$ Hz), 5.79 (ddt, 1H, $J_{\text{trans}}=14$ Hz, $J_{\text{cis}}=10.2$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 222 (M^+ , 51), 166 (99).

4-alil-2-metilciclohexano-1,3-diona, **39b**.

A un matraz de fondo redondo se le agregaron 1.95 g (8.76 mmol) de **38b**, 27 mL de dimetoxietano, 35 mL de agua y 0.9 mL de HCl concentrado. La mezcla de reacción se dejó en agitación por un lapso de 16 horas a temperatura ambiente, después de este tiempo se le hicieron extracciones con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró a sequedad en un rotavapor, obteniéndose un líquido amarillento. Por CCF se observó la formación de un solo producto.

IR (película, cm^{-1}): 1711 (C=O).

2-metil-4-(2-oxopropil) ciclohexano-1,3-diona, **35b**.

En un matraz balón se colocaron 0.81 g (4.54 mmol) de cloruro de paladio (II), 1.29 g (13.08 mmol) de cloruro de cobre(I), 32 mL de dimetilformamida y 3.2 mL de agua. El matraz de reacción se dejó en atmósfera de oxígeno y agitación por un lapso de 24 h. Después de este tiempo se añadieron 1.95 g (8.76 mmol) de **39b** disuelta en dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó con agitación por 1.5 horas, al término de este tiempo la reacción se paró añadiendo 90 mL de agua, con lo que precipitó un sólido negro, este se separó por filtración a vacío sobre una capa de celita. Después se realizaron extracciones con diclorometano, a la fase orgánica se añadió sulfato de sodio anhidro para eliminar el remanente de agua, se decantó y concentró en un rotavapor, obteniéndose un líquido café viscoso. La purificación del líquido café por cromatografía en columna utilizando sílica gel y éter como eluyente, dió 0.72 g de **35b**, líquido amarillento obtenido con 45% de rendimiento desde el paso de la hidrólisis ácida.

IR (película, cm^{-1}): 1712 y 1607 (C=O).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 182 (M^+ , 100), 139 (37), 124 (70), 111 (67).

2-metil-3-(4-yodofenilamino)-4-(2-oxopropil)ciclohex-3-en-1-ona, **40**.

En un matraz de fondo redondo se pusieron 1.62 g (8.92 mmol) de **35b**, 1.95 g (8.92 mmol) de yodoanilina y 16 mL de ácido acético glacial. Al matraz se le colocó un refrigerante y el sistema se drenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo usando una lámpara de infrarrojo (lámpara de marca OSRAM de 250 W y 125 V, para uso medicinal/industrial), por tres horas. El tratamiento usual de la mezcla de reacción permitió obtener un líquido café viscoso, cuya purificación por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo, 80:20, permitió aislar 0.288 g de **40** como un sólido color pardo con un 8.5 % de rendimiento, con punto de fusión de 181.5-182 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3341 (N-H), 1714 (C=O), 1543 (-C=C-C=O).

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 1.63 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 6.91 (dd, 2H, $J_o = 8.7$ Hz), 7.64 (dd, 2H, $J_o = 8.4$), 8.21 (s, H).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 383 (M^+ , 100).

Exploración para la transformación de 40 a 31.

Experimento 1.

En un matraz balón se colocó 0.1 g (0.26 mmol) de **40**, éste se adsorbió en bentonita con una mezcla de cloroformo y etanol, después la mezcla de disolventes se eliminó aplicando vacío, a temperatura ambiente. El polvo obtenido se calentó con una lámpara de IR hasta 105 °C, en este punto se tomó una pequeña muestra del polvo al que se añadió un poco de etanol, se corrió una CCF y se observó regeneración del compuesto tricarbónico y yodoanilina, principalmente.

Experimento 2.

En un matraz de fondo redondo se pusieron 0.14 g (0.37 mmol) de **40**, 0.7 g de bentonita y 10 mL de 1,2,4-triclorobenceno anhidro. La mezcla de reacción se calentó con una lámpara de infrarrojo a 149 °C, por dos horas. Se observó por CCF, la formación de un solo producto, éste se separó de la mezcla de reacción por cromatografía de columna, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo, 80:20, se obtuvieron 0.02 g de un semisólido café.

IR (KBr, cm^{-1}): 3282, 1625, 1606, 1427.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.38 (s), 2.419 (s), 2.42 (s), 4.68 (s ancho), 6.25 (d, $J= 1.1$ Hz), 6.26 (d, $J=1.1$ Hz), 6.69 (d, $J= 8.2$ Hz), 7.11 (d, $J= 8.4$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 353 (M^+ , 2), 162 (100).

Experimento 3.

En un matraz balón se pusieron 0.25 g (1.37 mmol) de **35b**, 0.3 g (1.37 mmol) de yodoanilina y 4 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a 108 °C, por 18 horas. Se observó por CCF, la descomposición de **35b**. De la separación de la mezcla de reacción por cromatografía de columna, usando como eluyente una mezcla de hexano/éter, 90:10, se obtuvieron 0.03 g de un semisólido de color café, que se repurificó por sublimación, obteniéndose 2 mg de **41** como un sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s), 2.418 (s), 2.42 (s), 4.54 (s ancho), 6.25 (s), 6.68 (d, $J= 8.1$), 7.11 (d, $J= 8.4$).

5.2.2. Procedimientos de los pasos A, B, C, D y G del Esquema 15 usando la dimedona como materia de partida.

3-isopropoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona, **37a**.

En un matraz balón se colocaron 5 g (35.7 mmol) de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 12 mL (0.23 mol) de alcohol isobutílico, 0.98 g de ácido *p*-toluensulfónico y 50 mL de benceno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h, al término de este tiempo se enfrió y vertió en agua, después se extrajo con éter etílico. La fase etérea se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 5% y con una disolución de cloruro de sodio al 10%. El benceno y exceso de alcohol se destilaron a vacío en un rotavapor, obteniendo un líquido cristalino. Este se purificó en un aparato Kugelrohr, a 104-106 °C y 0.1 mm de Hg, obteniendo 6.51 g de **37a** como un líquido cristalino con un rendimiento del 93.0 %.

IR (película, cm^{-1}): 1659 y 1608 (C=C-C=O), 1221 (C=C-O-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.97 (d, 6H), 1.08 (s, 6H), 2.03 (sp, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 5.34 (s, 1H).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 196 (M^+ , 14), 181 (4), 57 (100).

6-alil-3-isopropoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona, **38a**.

A un matraz de 2 bocas provisto de una barra de agitación, sellado y drenado con nitrógeno, se le agrego, vía cánula, un poco de tetrahidrofurano seco y recién destilado, y después 5.15 mL (36.8 mmol) de diisopropilamina seca. El matraz se colocó sobre un baño con hielo seco y se le añadió 24.9 mL (39.8 mmol) de *n*-butillitio 1.6 M en hexano, dejándolo en agitación por 20 minutos. Después de añadir acetona al baño con hielo seco, se adicionaron, vía cánula, 6.56 g (33.45 mmol) de **37a** disuelto en THF. Enseguida se agregaron 14.5 mL (0.17 mol) de bromuro de alilo recién destilado y disuelto en THF, la adición se realizó gota a gota en un lapso de 30 minutos. Al terminar la adición la mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos en las mismas condiciones y posteriormente 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo una disolución de cloruro de sodio al 10%, se extrajo con éter y la fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró obteniéndose un líquido cristalino. Se purificó por cromatografía de columna

utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano/éter, 80:20 como eluyente, obteniendo 6.174 g de **38a** como un líquido cristalino con un rendimiento del 78%.

IR (película, cm^{-1}): 3075 (C-H), 1658 y 1615 (C=C-C=O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.97 (d, 6H), 1.00 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.02 (sp, 1H), 3.58 (d, 2H), 4.96 (ddt, 1H, $J_{\text{cis}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 2.1$ Hz), 5.01 (ddt, 1H, $J_{\text{trans}} = 17$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1.8$ Hz), 5.27 (s, 1H), 5.89 (ddt, 1H, $J_{\text{trans}} = 17$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 236 (M^+ , 42), 221 (65).

4-alil-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona, **35a**.

En un matraz balón se colocaron 1 g (4.14 mmol) de **38a**, 13 mL de dimetoxietano, 13 mL de agua y 0.7 mL ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C por dos hora, después de enfriar se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró a sequedad obteniendo un líquido amarillo y viscoso. Se obtuvieron 0.766 g de **39a** como un líquido ligeramente amarillo (producto crudo), con un rendimiento del 94 %.

IR (película, cm^{-1}): 1597 (C=C-C=O).

5,5-dimetil-4-(2-oxopropil) ciclohexano-1,3-diona, **35a**.

En un matraz de fondo redondo se colocaron 2.04 g (11.51 mmol) de cloruro de paladio (II), 3.28 g (33.13 mmol) de cloruro de cobre (I), 82 mL de dimetilformamida y 8.2 mL de agua. El matraz se dejó en atmósfera de oxígeno y agitación por 24 h. Después se adicionaron 4 g (22.2 mmol) de **39a** disuelta en DMF y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 horas. Después del tratamiento usual se obtuvieron 3.33 g de **35a** como un líquido amarillento, con un rendimiento del 77 %.

IR (película, cm^{-1}): 1715 (C=O), 1617 (C=C-C=O).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 196 (M^+ , 18), 181 (33), 153 (21).

2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-1,4,5,7-tetrahidroindol-6-ona, **31**.

A un matraz balón se le adicionaron 3.33 g (17.0 mmol) de **35a**, 3.72 g (17 mmol) de yodoanilina y 33 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo

(92-93 °C aproximadamente) con atmósfera de nitrógeno, usando como fuente de calentamiento una lámpara de IR, durante 3 horas. Después de este tiempo la mezcla se le dió el tratamiento usual, obteniéndose un líquido café viscoso. La purificación del mismo por cromatografía de columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo, 90:10, como eluyente proporcionó 2.32 g de **31** como un sólido color pardo, con un rendimiento del 36 % y un punto de fusión del 156-156.5 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1702 (C=O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.28 (s, 6H), 2.08 (d, 3H, $J_{al} = 0.84$ Hz), 2.52 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 5.96 (d, 1H, $J_{al} = 0.78$ Hz), 6.96 (dd, 2H, $J_o = 8.62$ Hz), 7.78 (dd, 2H, $J_o = 8.6$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 379 (M^+ , 100), 364 (65).

5.3. SÍNTESIS DE LAS PIRROLOAZEPINONAS, 29 Y 30.

5.3.1. Procedimiento Beckmann.

Oximas de la 2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-1,4,5,7-tetrahidroindol-6-ona, **42**.

En un matraz balón se pusieron 1.85 g (4.87 mmol) de **31** y se disolvieron con 100 mL de una mezcla 1:1 de etanol/metanol, a continuación se adicionaron 1.19 g (17.0 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 2.2 g (26.79 mmol) de acetato de sodio, ambos disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 30 minutos, después de transcurrido este tiempo se enfrió y al estar eliminando la mezcla etanol/metanol con un rotavapor, precipitó un sólido café, que se separó por filtración al vacío y luego se lavó con agua, obteniendo 1.913 g de **42** con un rendimiento c.a. del 100% y un punto de fusión de 98 a 100 °C, con descomposición.

IR (KBr, cm^{-1}): 3248 (O-H), 1489 (N-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.24 (s), 1.26 (s), 2.06 (s), 2.373 (s), 2.65 (s), 3.12 (s), 3.376 (s), 5.90 (s), 6.99 (dd, $J_o = 8.4$ Hz), 7.78 (dd, $J_o = 8.7$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 394 (M^+ , 100).

6-amino-2,4,5-trimetil-1-(4-yodofenil)-1*H*-indol, **43**.

En un matraz balón se preparó APF con 4.14 g de pentóxido de fósforo y 2.3 mL de ácido fosfórico, a continuación se adicionaron 0.23 g (0.58 mmol) de **42**. La mezcla de reacción se calentó entre 80 y 82 °C por 1 hora, y después de enfriarla se le añadió agua fría. El contenido del matraz balón se pasó a un vaso de precipitado más grande para realizar la neutralización con bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro y concentró, obteniéndose un líquido morado que se purificó por cromatografía de columna, utilizando diclorometano como eluyente, obteniéndose un líquido que solidificó al añadir un poco de éter, obteniendo 0.02 g de **43** como un sólido color crema, con un rendimiento del 9 % y un punto de fusión de 176 a 177 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3434 Y 3360 (-N-H₂).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.445 (s, 3H), 3 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.07 (dd, 2H, $J_o = 8.7$ Hz), 7.82 (dd, 2H, $J_o = 8.4$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.7 (C-H₃), 13.3 (C-H₃), 16.0 (C-H₃), 92.1 (C), 93.8 (C-H), 100.5 (C-H), 115.3 (C), 122.0 (C), 127.4 (C), 129.7 (C-H), 133.4 (C), 136.6 (C), 138.3 (C-H), 138.6 (C), 140.5 (C).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 376 (M⁺, 100), 361 (5).

5.3.2. Procedimiento Schmidt.

2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]azepin-7-ona, **29** y 2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]azepin-6-ona, **30**.

En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.027 g (0.415 mmol) de azida de sodio, enseguida se tapó el matraz con un septum y colocó en una baño con hielo seco, después se vertieron 0.2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Al terminar la adición, el matraz se sacó del baño y se agitó manualmente. Después de colocar nuevamente el matraz de reacción sobre el baño con hielo seco, se adicionaron 0.1 g de **31** disueltos en la mínima cantidad de cloroformo, la adición se llevó a cabo gota a gota, después de lo cual se retiró del baño con hielo seco y se dejó a temperatura ambiente y agitación durante 1 h. La reacción se detuvo

añadiendo agua fría, gota a gota, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10%, se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró. La mezcla de reacción se separó por cromatografía de columna, utilizando sílica gel como fase estacionaria y diclorometano como eluyente, obteniendo 0.084 g de la mezcla de **29** y **30** como un sólido café claro, con un rendimiento del 81 % y 0.019 g de materia de partida.

La purificación de 0.065 mg de la mezcla de **29** y **30** por cromatografía en placa preparativa eluyendo una vez con éter y dos veces más con diclorometano, permitió obtener 0.013 g de **29** como un sólido color pardo con punto de fusión de 250 °C y 0.022 g de **30** como un líquido amarillento.

2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]azepin-7-ona, **29**.

IR (KBr, cm^{-1}): 3421 (N-H), 1673 (N-C=O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.24 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.28 (d, 2H, $J = 6.87$ Hz), 3.37 (s, 2H), 5.88 (d, 1H, $J = 0.81$ Hz), 6.16 (t, 1H, $J = 6.87$ Hz), 6.93 (dd, 2H, $J = 8.79$ Hz), 7.78 (dd, 2H, $J = 8.52$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13.0 (C-H3), 28.3 (C-H3), 33.7 (C-H2), 35.3 (C), 52.9 (C-H2), 93.3 (C), 105.8 (C), 117.4 (C), 127.2 (C), 129.0 (C), 130.5 (C-H), 137.7 (C), 138.5 (C-H), 173.8 (C).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 394 (M^+ , 100), 379 (27), 351(19), 336(25).

2,4,4-trimetil-1-(4-yodofenil)-4,5,7,8-pentahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]azepin-6-ona, **30**.

IR (película, cm^{-1}): 3419 (N-H), 1662 (N-C=O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.34 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.99 (d, 2H, $J = 5.76$ Hz), 5.90 (d, 1H, $J = 1.11$ Hz), 6.71 (t, 1H, $J = 5.49$ Hz), 6.92 (dd, 2H, $J = 8.52$ Hz), 7.79 (dd, 2H, $J = 8.52$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.7 (C-H3), 31.7 (C-H3), 32.6 (C), 38.2 (C-H2), 47.9 (C-H2), 93.4 (C), 106.0 (C), 123.2 (C), 128.4 (C), 129.0 (C), 130.1 (C-H), 137.4 (C), 138.5 (C-H), 175.9 (C).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 394 (M^+ , 100), 379 (74), 351(5), 336(45).

5.4. PROPUESTA DE SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROINDOL-5-ONA, 28.

5.4.1. Procedimientos de los pasos A, B, C, D y E del Esquema 23, utilizando la 1,3-ciclohexanodiona como materia prima.

2-(2-oxopropil) ciclohexano-1,3-diona, 48a.

Se le agregaron 2 g de 1,3-ciclohexanodiona (17.8 mmol) a un matraz redondo que contenía una solución de etóxido de sodio (19.6 mmol, preparado con 451 mg de sodio y 15 mL de etanol seco), a partir de este momento la reacción se mantuvo con presión positiva de nitrógeno. Después de la disolución de la diona, la temperatura del seno de reacción se mantuvo entre -5 y 0°C por 40 minutos. Enseguida se adicionaron, gota a gota, 1.47 mL de cloroacetona (17.8 mmol), recién destilada y diluida en 2 mL de etanol anhidro. Al terminar la adición, la reacción se mantuvo por 2 h más en las mismas condiciones de atmósfera y temperatura. Las sales formadas se separaron por filtración y la solución se diluyó a 25 mL con etanol, ésta se separó en diferentes porciones, cada una de las cuales se concentró a vacío.

IR (película, cm^{-1}): 1711.8 (C=O), 1656.5 (C=C-C=O).

2-metil-1-(4-yodofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona, 47a.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.91 g de 48a sin purificar y 1.18 g (5.39 mmol) de 4-yodoanilina con 9 mL de ácido acético glacial. La reacción se mantuvo con presión positiva de nitrógeno y calentó con luz infrarroja a una temperatura de 92 a 93°C por 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se vertió sobre hielo e hicieron extracciones con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disoluciones de bicarbonato de sodio al 10% y cloruro de sodio al 10%, se le añadió sulfato de sodio anhidro para eliminar el agua residual, se decantó y concentró a sequedad.

La mezcla de reacción se separó por cromatografía de columna rápida utilizando sílica gel de malla 230-400 como fase estacionaria y con una mezcla de elusión de hexano/acetato de etilo, 80:20, se obtuvieron 0.41 g (16.25 % de rendimiento global) de 47a, como un sólido color pardo con punto de fusión de 249 - 251°C .

IR (KBr, cm^{-1}): 1642 (NC=CCO).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.05 (d, *J*_{al}=1.2 Hz, 3H), 2.08 (q, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 6.38 (d, 1H, *J*=0.9 Hz), 6.98 (dd, 2H, *J*_o=8.7 Hz) y 7.84 (dd, 2H, *J*_o=8.7 Hz).

EM (IE)m/z (intensidad relativa) 351 (M⁺, 100), 323 (43), 295 (23).

Metilación de la 2-metil-1-(4-yodofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona.

El material de vidrio se secó en la estufa y utilizó recién sacado de la misma, drenando con presión positiva de nitrógeno. A 30 mg (1.2 mmol) de magnesio, previamente activado a 120 °C durante toda la noche, se le añadió un cristal de yodo, 1 mL de éter anhidro y 0.4 mL de yoduro de metilo recién destilado. Al consumirse el magnesio se agregó 0.2 g (0.57 mmol) del compuesto **47a** y la reacción se dejó por 1.5 h a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo agua, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y extrajo con éter. La solución etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, decantó y concentró. El crudo de reacción se separó por cromatografía de columna usando hexano como eluyente, separándose 16 mg de un sólido café que descompone a 220 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3432 (O-H).

EM (IE) m/z (Intensidad relativa) 692 (M⁺, 6.3), 350 (100).

2-metil-1-(4-nitrofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona, **47b**

La indolona **47b** se obtuvo de forma similar a **47a**, a partir de 2 g (17.84 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona. En este caso el compuesto **48a** (sin purificar) se hizo reaccionar con 2.46 g (17.84 mmol) de *p*-yodoanilina por 3 horas. La purificación del crudo de reacción se realizó por cromatografía de columna rápida, utilizando sílica gel de malla 230-400 y con una mezcla de elusión de hexano/acetato de etilo, 50:50, se obtuvieron 0.44 g de **47b** como un sólido amarillo, con un 9 % de rendimiento global y con un punto de fusión de 165-166 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1657 (NC=CCO).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.1 (s, 3H), 2.12 (q, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.45 (dd, 2H, *J*_o=8.88 Hz) y 8.41 (dd, 2H, *J*_o=8.84 Hz).

EM (IE) m/z (Intensidad relativa) 270 (M⁺, 100), 242(47), 224 (4).

Metilación de la 2-metil-1-(4-nitrofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona.

Método A

El procedimiento utilizado fue el mismo que se usó para la metilación del derivado **47a**. El reactivo de Grignard se preparó con 0.022 g (0.89 mmol) de magnesio y 0.4 mL de yoduro de metilo, después se añadieron 0.2 g (0.74 mmol) del compuesto **47b** disuelto en THF. Se observó por cromatografía de capa fina que la reacción no procedió. La reacción se trató de la manera usual recuperando la materia de partida cuantitativamente.

Método B

El reactivo de Grignard se formó con 0.011 g (0.44 mmol) de magnesio y 0.2 mL de yoduro de metilo. Se añadieron 0.1 g del compuesto **47b**, disuelto en éter y hexametilfosforamida. La reacción se mantuvo por 1 h, a temperatura ambiente; 1 h mas calentando suavemente y toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo una solución de cloruro de amonio al 10% (50 mL) y se hicieron extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro de sodio (seis lavados de 20 mL cada uno). La fase orgánica se secó, con sulfato de sodio anhidro, decantó y concentró a vacío, recuperando la materia de partida.

Método C

Procedimiento de secado del CeCl_3 : el tricloruro de cerio heptahidratado se colocó en una estufa a 120 °C, durante toda la noche. Después se dejó enfriar en un desecador y finalmente se deshidrató y secó, en un baño con sal a 180 °C, con vacío durante 2 horas.

En un matraz balón se colocaron 0.14 g (0.56 mmol) de CeCl_3 seco y se le agregaron, vía cánula, 20 mL de THF recién destilado. La mezcla se agitó vigorosamente por 2 horas, después se enfrió en un baño con hielo/sal y se le añadieron, vía cánula, 0.56 mmol de yoduro de metilmagnesio (formado con 13.5 mg de magnesio, 0.1 mL de yoduro de metilo recién destilado y un cristal de yodo). La mezcla se agitó por 1.5 horas y se le adicionaron 0.1 g (0.37 mmol) de **47b** disuelta en THF y se dejó reaccionar por 14 horas a temperatura

ambiente con atmósfera de nitrógeno y agitación. El avance de la reacción se observó por CCF durante las primeras 3 horas y al final no se observó productos de reacción.

La mezcla de reacción se trató de la manera usual, recuperándose **47b** cuantitativamente.

Método D

4-etinil-2-metil-1-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ol, **49**.

La metodología anterior se aplicó para hacer reaccionar 0.2 g (0.75 mmol) de **47b** con 0.92 g (3.74 mmol) de CeCl_3 y 7.47 mL (3.74 mmol) de una solución al 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF. Después de la adición de **47b** se retiró el baño con hielo/sal y dejó reaccionar la mezcla de reacción por 1 hora más a temperatura ambiente. Al final de este tiempo se observó la transformación total de la materia prima. La reacción se paró añadiendo una solución de cloruro de sodio al 10 %, se realizaron extracciones con diclorometano y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, después de concentrar se obtuvo cuantitativamente el compuesto **49** como un líquido viscoso color ámbar.

IR (KBr, cm^{-1}): 3380 (O-H), 3300 (=C-H), 2243 (C=C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.86 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.16 (q, 2H), 2.35 (t, 3H), 2.59 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H, $J_o = 8.99$ Hz), 8.34 (dd, 2H, $J_o = 9.03$ Hz).

4-etinil-1-(4-nitrofenil)-2-metilindol, **50**.

En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.03 g (0.10 mmol) del compuesto **49** disueltos en diclorometano. Posteriormente se añadió un cristal de yoduro de tetrabutilamonio y el matraz de reacción se colocó en un baño con hielo y sal. Después se vertió, gota a gota, una disolución acuosa con 0.06 g (0.11 mmol) de la sal de magnesio hexahidratada del ácido monoperóxiftálico; al terminar la adición la mezcla de reeacción se dejó por 1 hora, a 0°C y 1 hora más a temperatura ambiente. La reacción se paró agregando una disolución de bisulfito de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna, obteniendo 1 mg de un sólido amarillo de punto de fusión de $162\text{-}164^\circ\text{C}$ con un rendimiento del 4 %.

IR(película, cm^{-1}): 2100 (C=C), 1521 y 1343 (NO_2).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.38 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J_o= 8.2 Hz), 7.15 (dd, 1H, J_o= 6.7 Hz), 7.34 (dd, 1H, J_o= 6.8 y J_m= 1.5 Hz), 7.55 (dd, 2H, J_o= 8.9 Hz), 8.43 (dd, 2H, J_o= 8.9 Hz).

EM (IE) m/z (%Intensidad relativa) 276 (M⁺, 100), 230 (27).

5.4.2. Procedimientos de los pasos A, B, F, G y H del Esquema 23, utilizando la dimedona como materia prima.

5,5-dimetil-2-(2-oxopropil) ciclohexano-1,3-diona, **48b**.

En un matraz balón se preparó una solución de etóxido de sodio (0.12 mol) en etanol y posteriormente se agregaron 15.34 g (0.11 mol) de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. Después de la disolución de la diona, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 20 minutos. Enseguida se adicionaron 8.73 mL (0.11 mol) de cloroacetona, gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de eliminar el disolvente se adicionó agua y neutralizó con hidróxido de sodio sólido, se extrajo con diclorometano y la fase acuosa se llevó a pH ácido con ácido clorhídrico concentrado y también se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, decantó y concentró, obteniendo 17.67 g (82% de rendimiento) de un sólido color crema. Este sólido se recrystalizó de acetona, obteniéndose un sólido cristalino **48b** en forma de escamas con un punto de fusión de 133 a 135 °C.

IR(KBr, cm⁻¹): 1719 (C=O), 1567 (C=C-C=O).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 196 (M⁺, 57).

2,6,6-trimetil-1-(4-yodofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona, **47c**.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 10 g de **48b** y 11.169 g (51.0 mmol) de *p*-yodoanilina en 100 mL de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1.5 horas, usando con una lámpara de IR. La mezcla de reacción se trató de la manera usual.

La purificación de la mezcla por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo, 80:20, permitió obtener 10.7 g de **47c** como un sólido color crema, con un rendimiento global del 46 % y un punto de fusión de 182 a 183 °C.

IR(KBr, cm^{-1}): 1646 (NC=CCO).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.06 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 6.36 (s, 3H), 6.97 (dd, 2H, $J_o = 8.6$ Hz), 7.85 (dd, 2H, $J_o = 8.5$ Hz).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 379 (M^+ , 100), 323 (68), 295 (27).

Preparación del yoduro de trifenilmetilfosfonio.

En un matraz balón se disolvieron 10 g (51 mmol) de trifenilfosfina en 9 mL de benceno seco, enseguida se colocó el matraz en un baño con hielo. El matraz se tapó y drenó con nitrógeno, después se le agregaron 4.27 mL (68.6 mmol) de yoduro de metilo seco, gota a gota. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por un lapso de 24 horas, después de lo cual precipitó un sólido blanco. La mezcla de reacción se calentó, el sólido se filtró lavándolo un par de veces más con benceno caliente. El sólido blanco se secó en la estufa a 100 °C, obteniendo 13.41 g del yoduro de trifenilfosfonio con un rendimiento del 65%.

2,6,6-trimetil-4-metilen-1-(4-yodofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, **51a**.

Se pesaron 10.66 g (26.39 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y se pusieron en un matraz de 150 mL de 2 bocas, provisto de barra de agitación y refrigerante. Se pesaron 1.06 g (26.4 mmol de NaH) de una dispersión de hidruro de sodio y aceite mineral al 60% en peso de NaH, y se vertieron en el matraz de reacción. Una vez drenado el equipo con flujo de nitrógeno, se adicionó THF, seco y recién destilado, vía cánula. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se observó que se disolvió todo el yoduro de trifenilfosfonio y al reaccionar con el hidruro de sodio se formó una solución amarilla clara (aproximadamente a las 2 horas). Una vez formado el yoduro se adicionaron 2 g (5.28 mmol) del compuesto **47c** disuelto en THF seco. La mezcla de reacción continuó en calentamiento por 16 horas. Pasado este tiempo la reacción se paró, adicionando agua destilada poco a poco y se hicieron extracciones con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y concentró obteniendo una mezcla de semisólido y líquido

viscoso. El residuo se lavó con hexano hasta que por CCF no se observó extracción del producto de reacción. Al evaporar el hexano precipitó un sólido blanco, el líquido se separó por decantación y se lavó el sólido con hexano. Los lavados de hexano se juntaron y se repitió la operación hasta que no se observó precipitación del sólido blanco. La evaporación del hexano dió un líquido viscoso color café.

RMN-¹H (C₂D₆CO, 200 MHz) δ 4.57 (d, 1H, *J*_{gem} = 1.8 Hz), 4.98 (d, 1H, *J*_{gem} = 1.8 Hz), 6.1 (s, 1H).

Isomerización del doble enlace exocíclico del 2,6,6-trimetil-4-metilen-1-(4-yodofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol.

Método A

El compuesto **51a** obtenido a partir de 2 g (5.28 mmol) del compuesto **47c**, se pasó a través de una columna con sílica gel, usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo, 90:10, obteniendo 1.74 g de la mezcla de **51a** y **46a** como un líquido viscoso color café, con un rendimiento del 88 %.

2,6,6-trimetil-4-metilen-1-(4-yodofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, **51a**.

RMN-¹H (C₂D₆CO, 200 MHz) δ 4.64 (d, 1H, *J*_{gem} = 1.7 Hz), 5.04 (d, 1H), 6.15 (s, 1H)

2,4,6,6-tetrametil-1-(4-yodofenil)-6,7-dihidro-1*H*-indol, **46a**.

RMN-¹H (C₂D₆CO, 200 MHz) δ 4.98 (c, 1H, *J*_{al} = 1.5 Hz), 5.95 (s, 1H).

EM de la mezcla de **51a** y **46a** (IE) *m/z* (% de Intensidad relativa) 377 (M⁺, 44).

Los compuestos **51a** y **46a**, obtenidos en los métodos B al G, presentan los mismos datos de RMN-¹H que el método A.

Método B.

10 mg del compuesto **51a** se pasaron a través de una columna empacada con alumina neutra y se utilizó como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 90:10.

Método C.

10 mg del compuesto **51a** se disolvieron con diclorometano y añadió 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10 %, se añadió sulfato de sodio, decantó y concentró a sequedad.

Método D.

10 mg del compuesto **51a** se disolvieron con diclorometano y añadió aproximadamente 5 mg de ácido *p*-toluensulfónico, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Después se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10 %, se añadió sulfato de sodio, decantó y concentró a sequedad.

Método E.

10 mg del compuesto **51a** se disolvieron con diclorometano y añadió aproximadamente 1g de sílica gel, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Después la sílica se separó por filtración y el líquido se concentró a sequedad.

Método F

10 mg del compuesto **51a** se disolvieron con metanol y añadió aproximadamente 100 mg de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60 % en peso de NaH, la mezcla se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Después los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a sequedad.

Método G

10 mg del compuesto **51a** se disolvieron con metanol y añadió aproximadamente 100 mg de hidróxido de potasio, la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10 %, se añadió sulfato de sodio anhidro, decantó y concentró a sequedad.

1-fenil-2,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona, **47d**.

La metodología usada para preparar **47c** se aplicó para hacer reaccionar 2 g de **48b** y 0.93 mL (10.2 mmol) de anilina recién destilada en 20 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se trató de la manera acostumbrada y se separó por cromatografía de columna; de las fracciones eluidas con una mezcla de hexano/acetato de etilo, 80:20, se obtuvieron 1.421 g de **47d** como un sólido color crema con un rendimiento global del 45 % y un punto de fusión de 144-144.5 °C.

IR(KBr, cm^{-1}):1653 (NC=CCO).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.06(s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.22 (dd, 2H, $J_o = 7.99$ Hz), 7.56 (m, 3H).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 253(M^+ , 100), 197 (63), 169(39).

1-fenil-2,6,6-trimetil-4-metilen-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, **51b**.

La metodología usada para preparar **51a** se aplicó para hacer reaccionar 1 g (3.9 mmol) de **47d**, 8 g (19.8 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 0.87 g de una dispersión de NaH en aceite mineral al 60% de NaH (21.7 mmol). Se obtuvo **51b** como un semisólido café del tratamiento de mezcla de reacción, de manera similar a **51a**.

RMN- ^1H ($\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$, 200 MHz) δ 4.56 (d, 1H, $J_{gem} = 1.55$ Hz), 4.97 (s, 1H), 6.09 (s, 1H).

Isomerización del doble enlace exocíclico del 1-fenil-2,6,6-trimetil-4-metilen-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol.

Método A

El indol **51b** obtenido a partir de 1 g (3.9 mmol) del compuesto **27d**, se pasó por una columna con sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo, 95:5, obteniendo 0.76 g de la mezcla de **51b** y **46b** como un sólido café con punto de fusión de 61-63 °C y un rendimiento del 82%.

1-fenil-2,6,6-trimetil-4-metilen-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, **51b**.

RMN- ^1H ($\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$, 200 MHz) δ 4.59 (d, 1H, $J_{gem} = 1.7$ Hz), 5.00(d, 1H), 6.12 (s, 1H).

1-fenil-2,4,6,6-tetrametil-6,7-dihidro-1*H*-indol, **46b**.

RMN-¹H (C₂D₆CO, 200 MHz) δ 4.95 (c, 1H, *Jal* = 1.6 Hz), 5.91 (d, 1H, *Jal* = 0.8 Hz).

EM de la mezcla de **51b** y **46b** (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 251 (M⁺, 100).

Método B.

Se prepararon 4 tubos de vidrio colocando 10 mg del **31b** en cada uno, enseguida se sellaron e introdujeron en un baño con sal, calentando gradualmente hasta llegar a 250 °C.

El primer tubo se retiró del baño a 125 °C, el segundo a 150 °C, el tercero a 200 °C y el cuarto a 250 °C.

Oxidación de la mezcla de **51a** y **46a**.

Se disolvieron 1.07 g (2.835 mmol) de la mezcla de **51a** y **46a** en la mínima cantidad de ácido acético anhidro y se añadieron 1.75 g (3.54 mmol) de la sal del ácido monoperoxiftálico al 80%. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h. Después de enfriar a la reacción, ésta se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones de bicarbonato de sodio al 10% y de cloruro de sodio al 10%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó, se concentró y separó por cromatografía de columna, usando como eluyenes mezclas de hexano/acetato.

De los múltiples productos observados por CCF se separó 16 mg de un sólido blanco que sublima a los 224 a 226 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1736, 1710 (C=O).

EM (IE) m/z (% de Intensidad relativa) 349 (M⁺, 100).

La reacción con la mezcla de **51b** y **46b** se realizó a la temperatura de 0-5 °C y también dió múltiples productos de reacción.

6. CONCLUSIONES

Se desarrollo una ruta novedosa de seis pasos para la síntesis de la pirrolo[2,3-d]azepin-7-ona **29** y su isómero pirrolo[2,3-c]azepin-6-ona **30**. Estos compuestos no habían sido sintetizados. Las reacciones generales para cada paso son: 1) eterificación; 2) alquilación; 3) oxidación; 4) hidrólisis; 5) reacción de Paal-Knorr; 5) reacción de Schmidt.

También se propuso una ruta de síntesis para obtener la pirrolo[3,2-c]azepin-6-ona **26** y/o la pirrolo[2,3-d]azepin-5-ona **27**. El paso clave para obtenerlas es la oxidación en un solo paso, de un doble enlace endocíclico hasta una cetona cíclica, sin embargo no se pudo lograr.

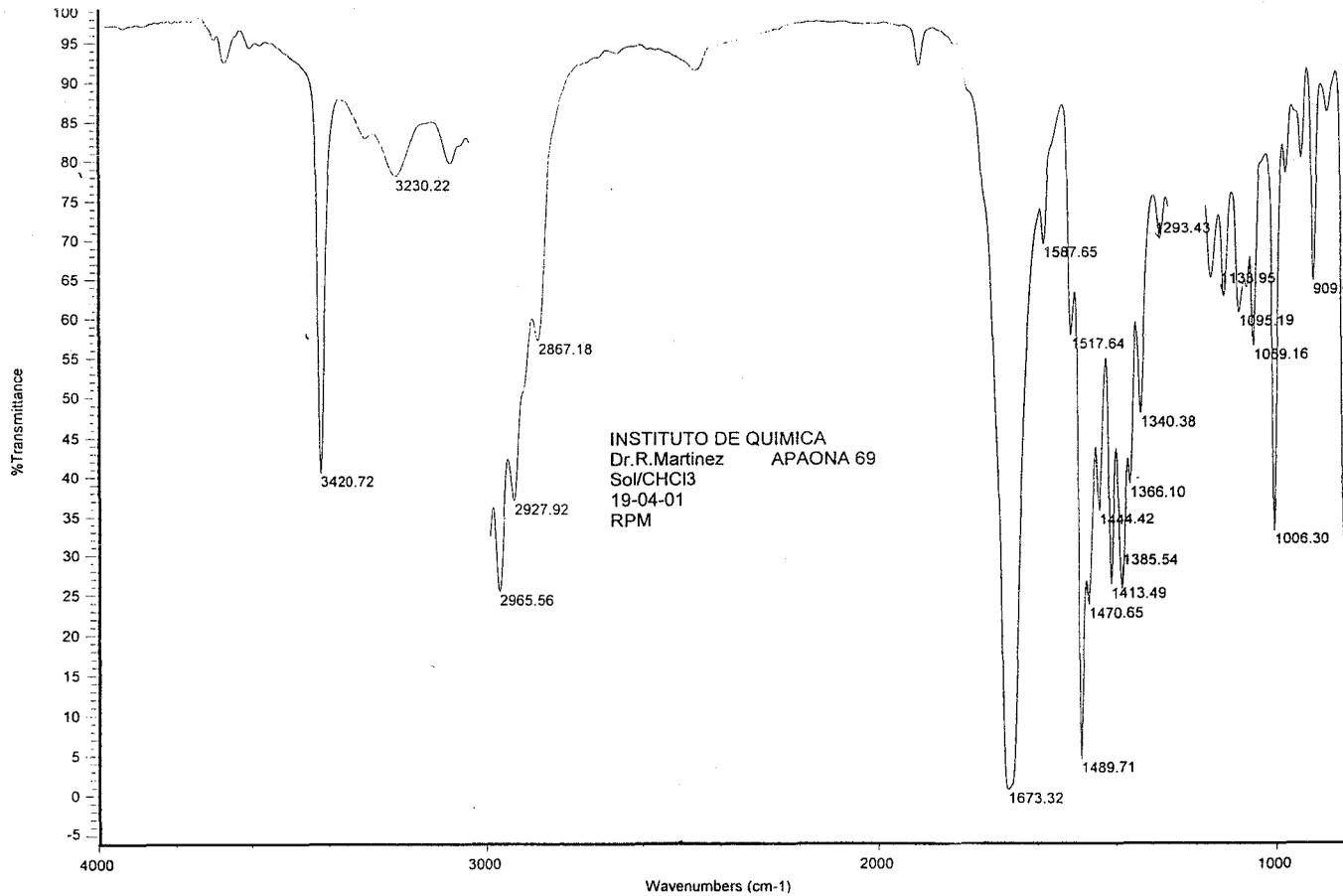
7. BIBLIOGRAFÍA

1. A. R. Katritzky, C. W. Ress, E. F. V. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed. Bird C. W., Pergamon, Oxford, 1996, **2**, 207.
2. J. B. Summers y S. K. Davidsen, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed. J. A. Bristol, Academic Press, San Diego, 1998, **33**, 131. Dr. Jorge Platt García, <http://www.internet.uson.mx/webpers/platt/cancer.htm>, 2001.
3. R. Martínez, P. Arteaga y C. Mancera, *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, **33**, 385.
4. R. Marínez, R. A. Toscano, I. Linzaga y H. Sánchez, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, **29**, 385.
5. R. Martínez, G. Espinosa y M. Brito, *J. Chem. Crystallogr.*, 1995, **25**, 201.
6. R. Martínez, G. Avila y E. Reyes, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 1071.
7. E. Cortés, R. Martínez y J. G. Avila, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, **29**, 1617. R. Martínez, G. López y G. Avila, *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, **32**, 491.
8. R. Martínez, J. Sandoval y G. Avila, *J. Heterocycl. Chem.*, 1998, **35**, 585.
9. S. Xiao, W. Lin, C. Wang y M. Yang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, **11**, 437.
10. L. J. Hanka, a. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel y D. G. Martin, *J. Antibiot*, 1978, **31**, 1211. P. Martin, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 1554.
11. N. Minakawa, T. Sasaki y A. Matsuda, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 13517.
12. D. W. Zaharevitz, R. Gussio, M. Leost, A. M. Senderowicz, T. Lahusen, C. Kunick, L. Meijer y E. A. Sausville, *Cancer Research*, 1999, **59**, 2566.
13. R. Martínez, J. G. Avila-Zarraga, G. López-López y V. O. Nava-Salgado, *Heterocycles*, 2000, **53**, 557.
14. R. Martínez, Comunicado personal del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.
15. S. Matsuki, A. Mizuno, H. Annoura y T. Tatsuoka, *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, **34**, 87. A. Mizuno, N. Inomata, M. Miya, T. Kamei, M. Shibata, T. Tatsuoka, M. Yoshida, C. Takiguvhi y T. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1999, **47**, 246.
16. A. P. Stoll y F. Troxler, *Helv. Chim. Acta*, 1968, **51**, 1864.
17. S. R. Vanga, *Spectroscopy*, 1991, **9**, 93. *Chemical Abstracts*: 116:151381q.
18. A. Valasinas, E. S. Levy y B. Frydman, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 2872.
19. A. C. Barrios Sosa, K. Yakushijin y D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4295.

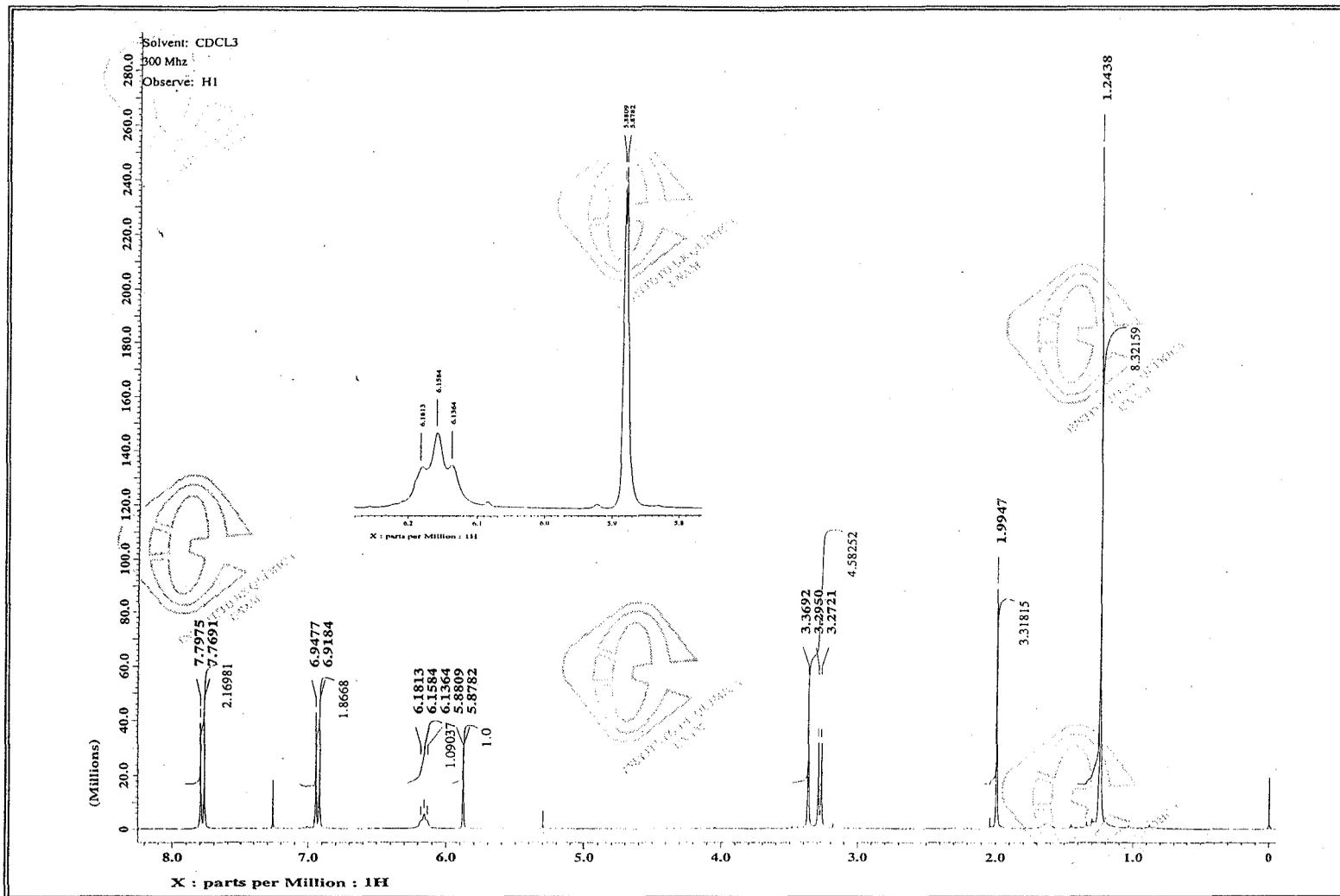
20. M. M. Vora, C. S. Yi y C. DeWitt Blanton Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, **18**, 507.
21. N. K. Nayyar, D. R. Hutchison y M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 982.
22. W. A. Remers, G. J. Gibs y M.J. Weiss, *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, **8**, 1083.
23. Y. Oikawa y O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1118.
24. C.-K. Sha, W.-H. Tseng, K.-T. Huang, K.-M. Liu, H.-Y. Lin y S.-Y. Chu, *Chem. Commun.*, 1997, **2**, 239.
25. J. G. Berger, S. R. Teller y I. J. Pachter, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 3122.
26. F. Benedetti, F. Berti, P. Nitti, G. Pitacco y E. Valentin, *Gazz. Chim. Ital.*, 1990, **120**, 25.
27. J. Cossy, C. Poitevin, L. Sallé y P. D. Gomez, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6709.
28. A. Eschenmoser, J. Schreiber, S. A. Julia, *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36**, 482.
29. E. Piers, J. R. Grierson, C. K. Lau y I. Nagakura, *Can J. Chem.*, 1982, **60**, 210. J. W. Muskopf y R. M. Coates, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 69.
30. N. M. Berry, M. C. P. Darey y L. M. Harwood, *Synthesis*, 1986, **6**, 476.
31. W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 241. J. Tsuji, I. Shimizu y K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **34**, 2975.
32. A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 623.
33. R. E. Gawley, *Organic Reactions*, Ed. A. S. Kende, John Wiley & Sons, 1988, New York, **35**, 1.
34. L. Guy Donaruma y W. Z. Heldt, *Organic Reactions*, Ed. A. C. Cope, John Wiley & Sons, New York, 1960, **11**, 29.
35. R. T. Conley y P. F. Balling, Abstract 151st National Meeting Amer. Chem. Soc., Pittsburg, Pa., March 1966.
36. A. J. Nunn y F. J. Rowell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1973, 2697.
37. R. Martínez, L. Velasco, G. López y J. G. Avila, *Spectroscopy*, 1994, **12**, 109.
38. J. A. Hernández Calderón, Reacción de adición de reactivos de Grignard a compuestos nitrocarbonílicos catalizada con tricloruro de cerio, Tesis de Maestría, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, 1997.
39. D. D. Perrin & W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1998, **3**, 65.

40. E. Juaristi, A. Martínez-Richa, A. García-Rivera y J. S. Cruz-Sánchez, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2603.

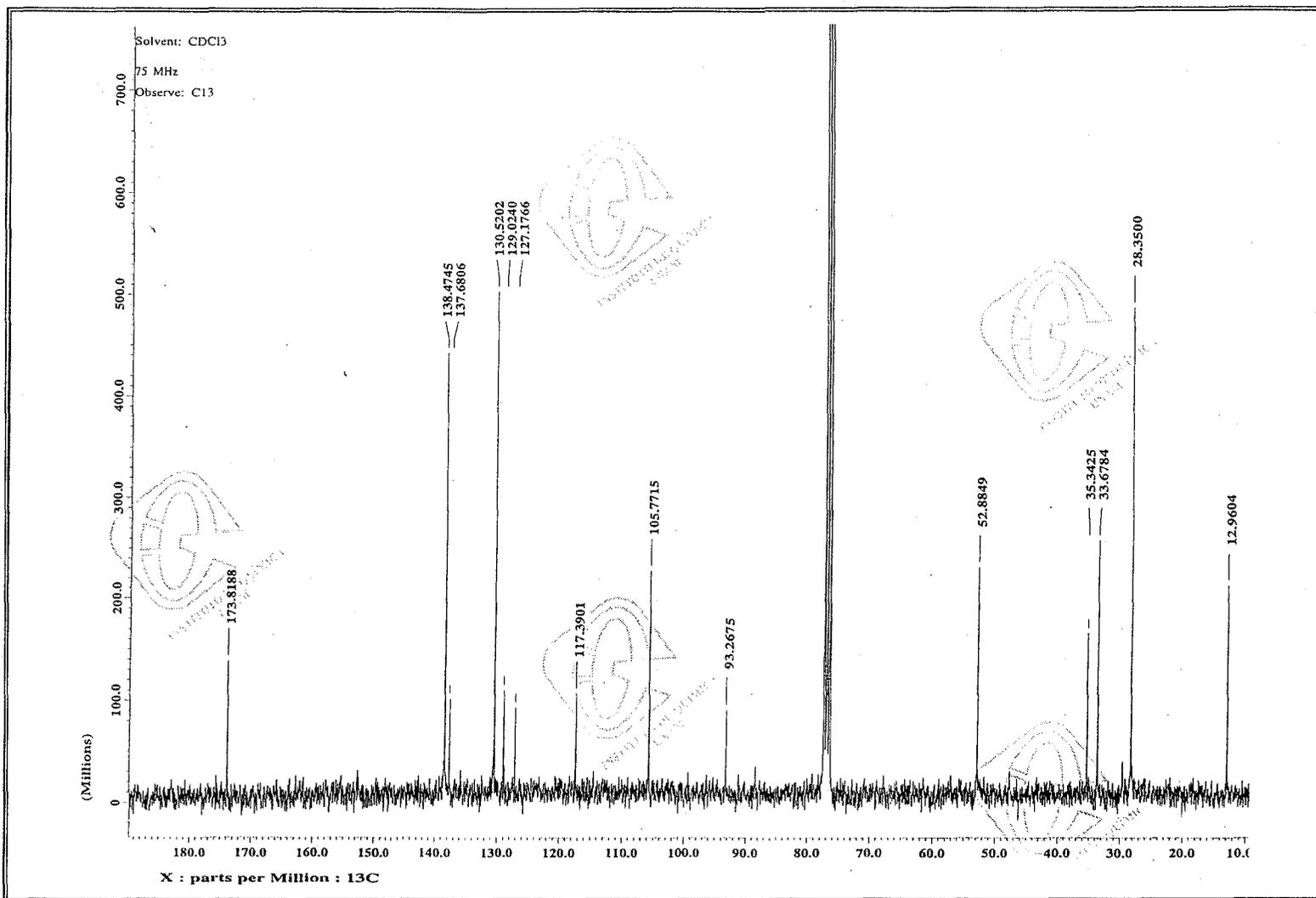
8. ANEXOS



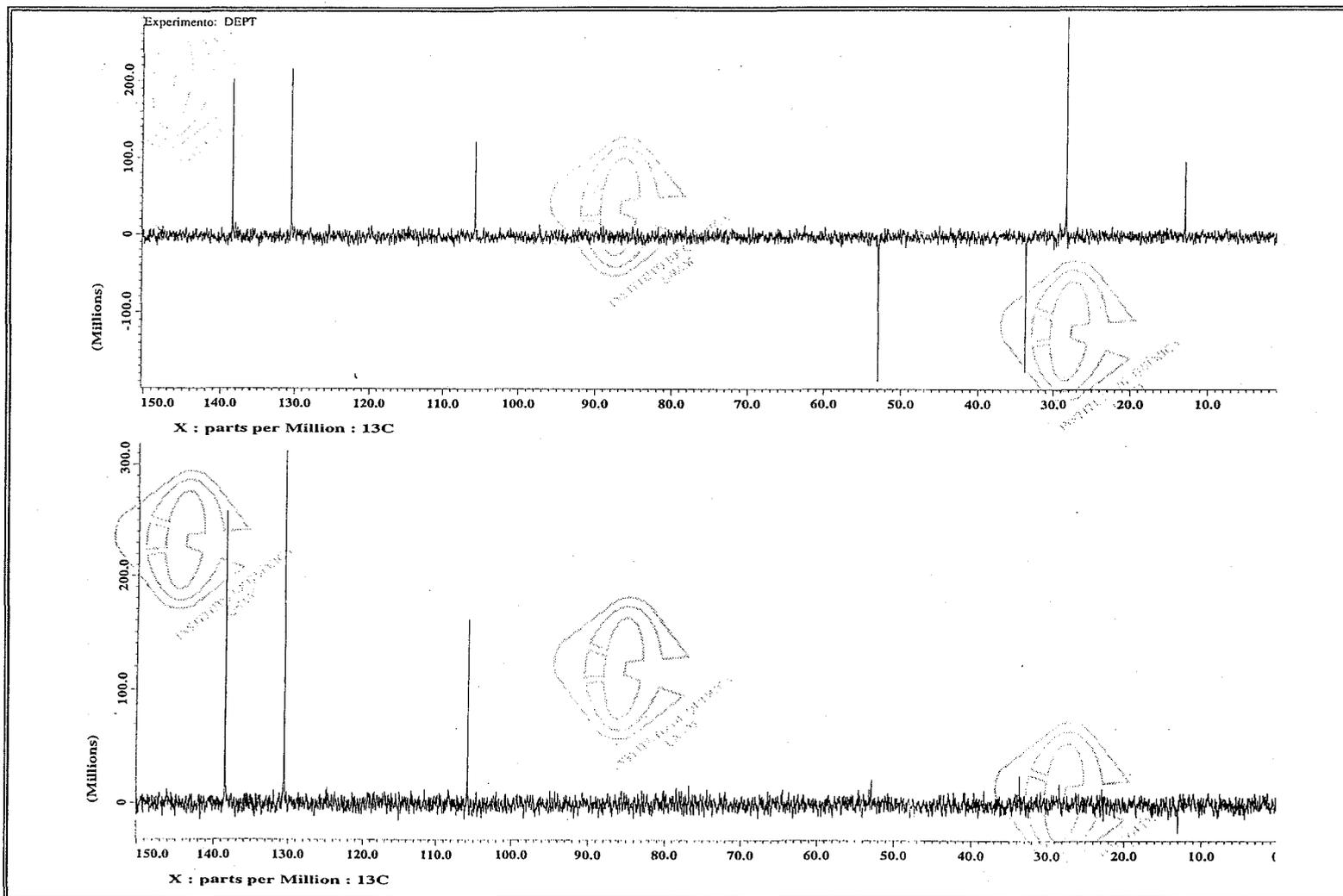
Espectro 1. IR de la pirroloazepinona **29**.



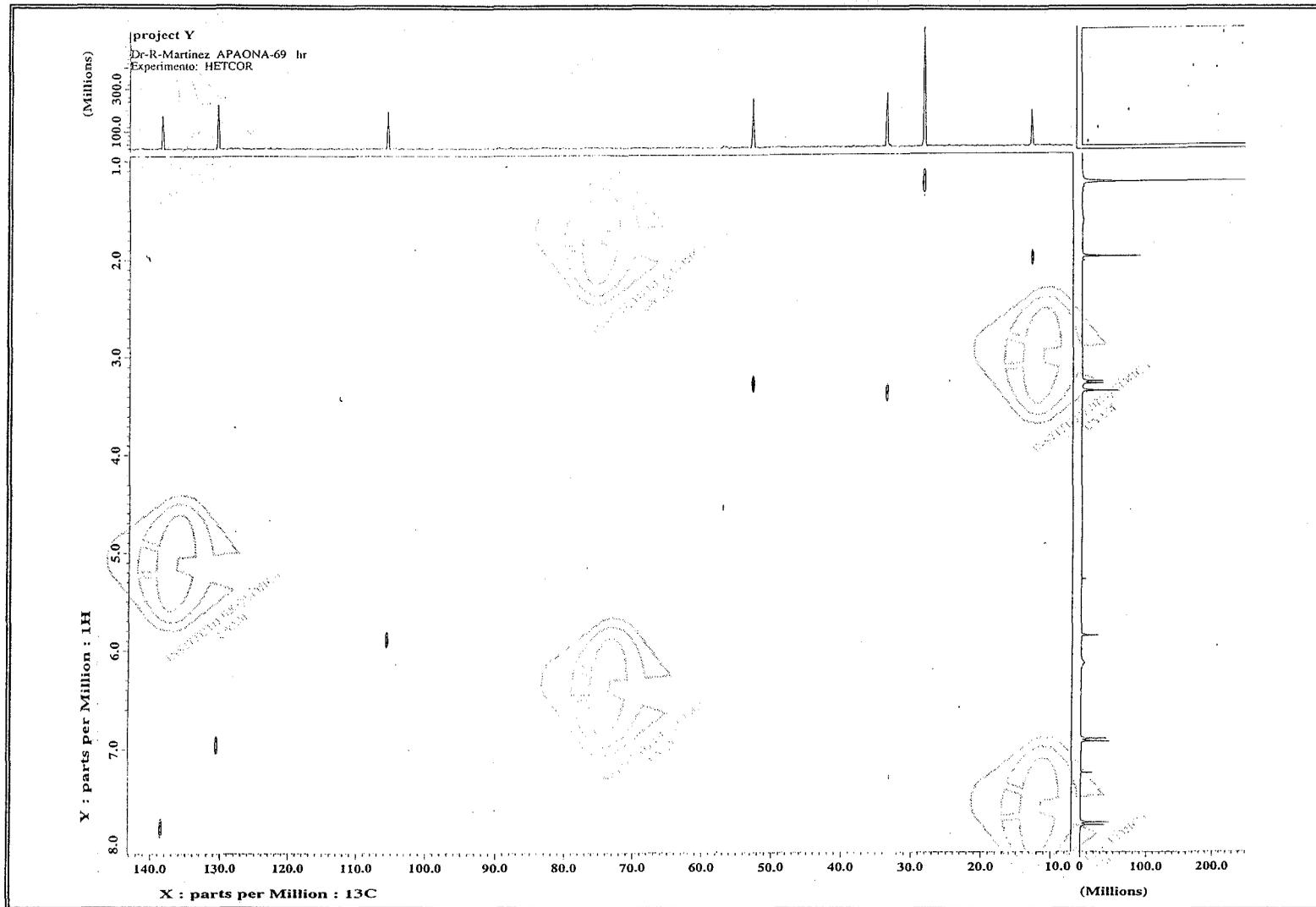
Espectro 2. RMN-¹H de la pirroloazepinona 29.



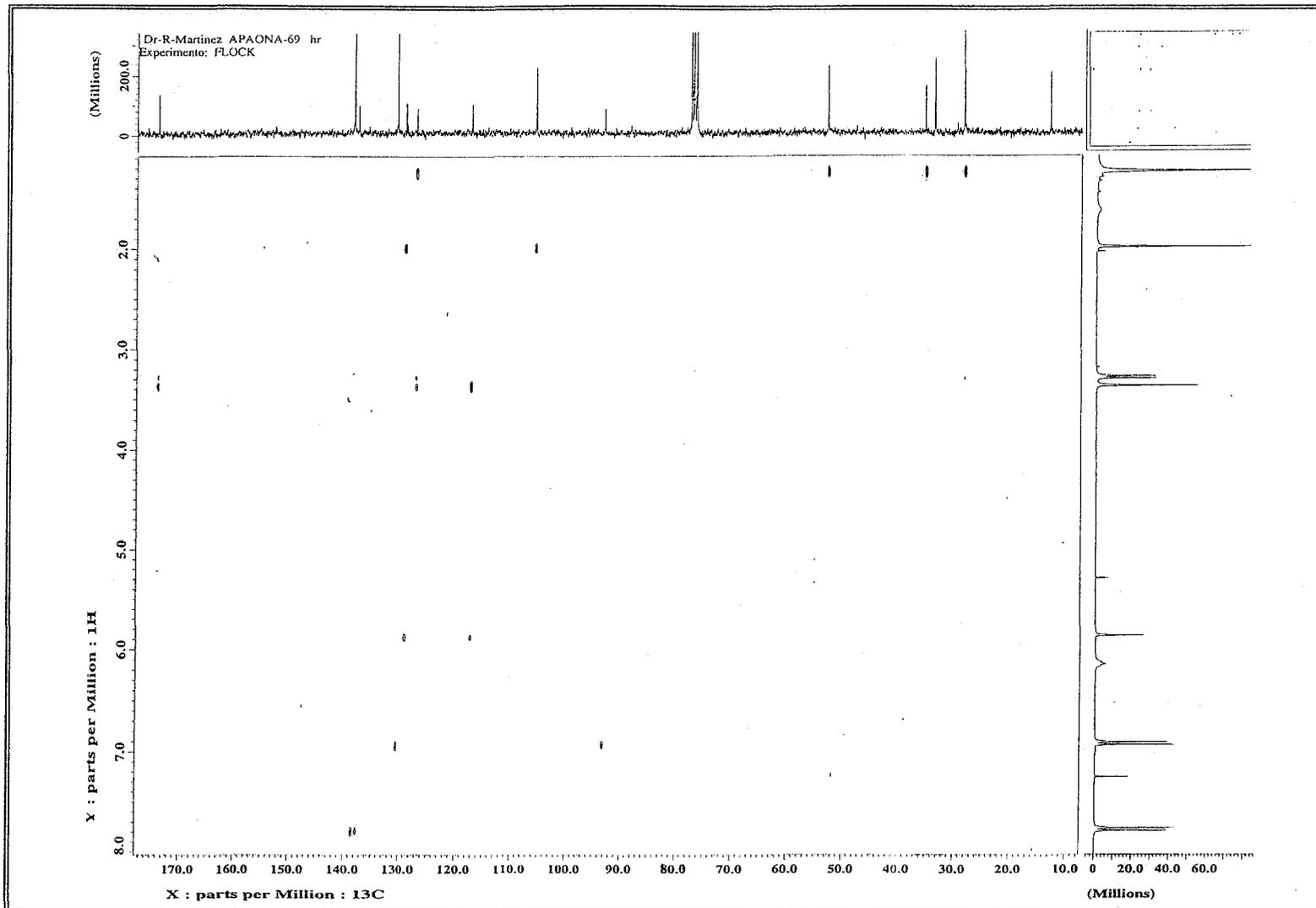
Espectro 3. RMN-¹³C de la pirroloazepinona 29.



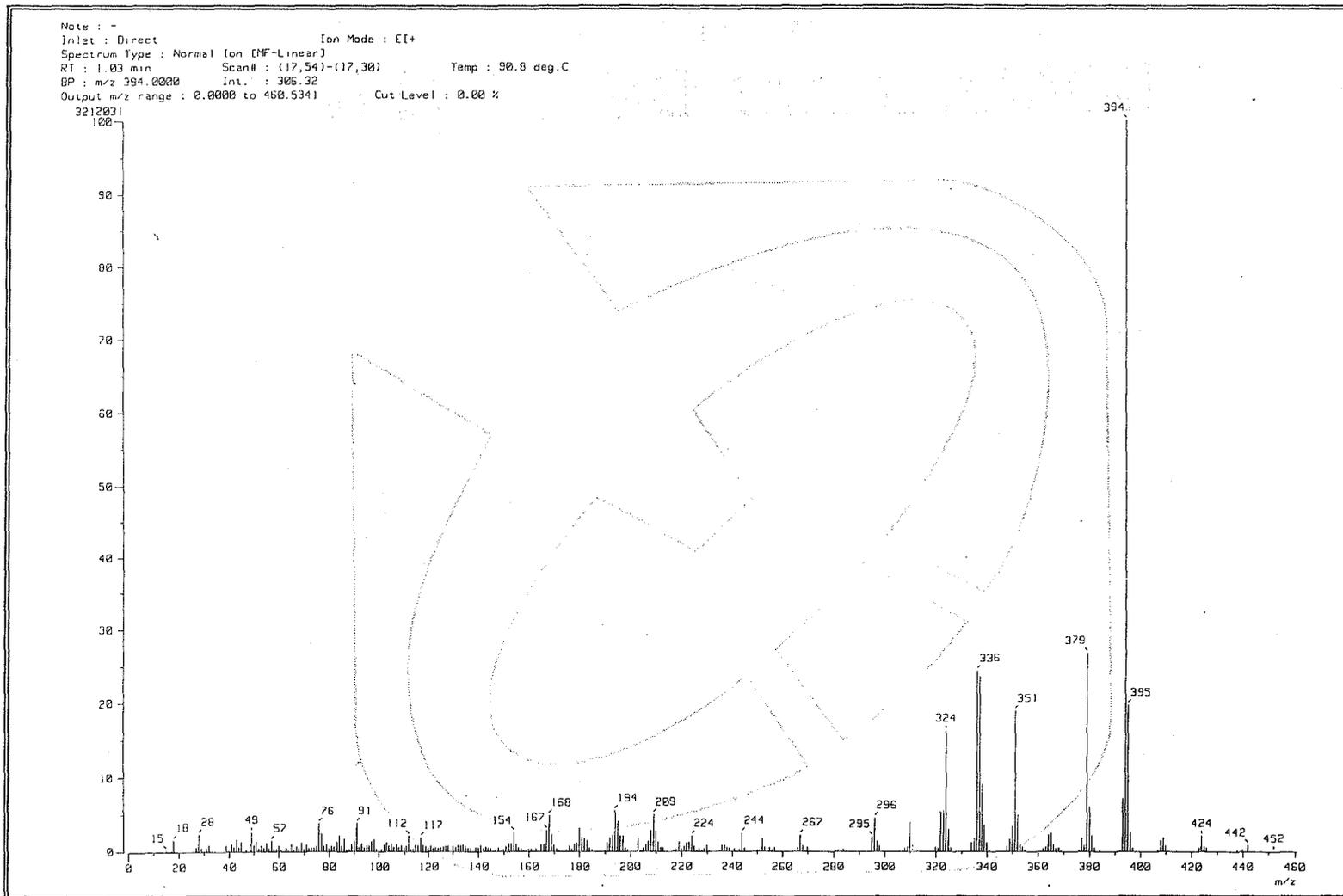
Espectro 4. DEPT de la pirroloazepinona 29.



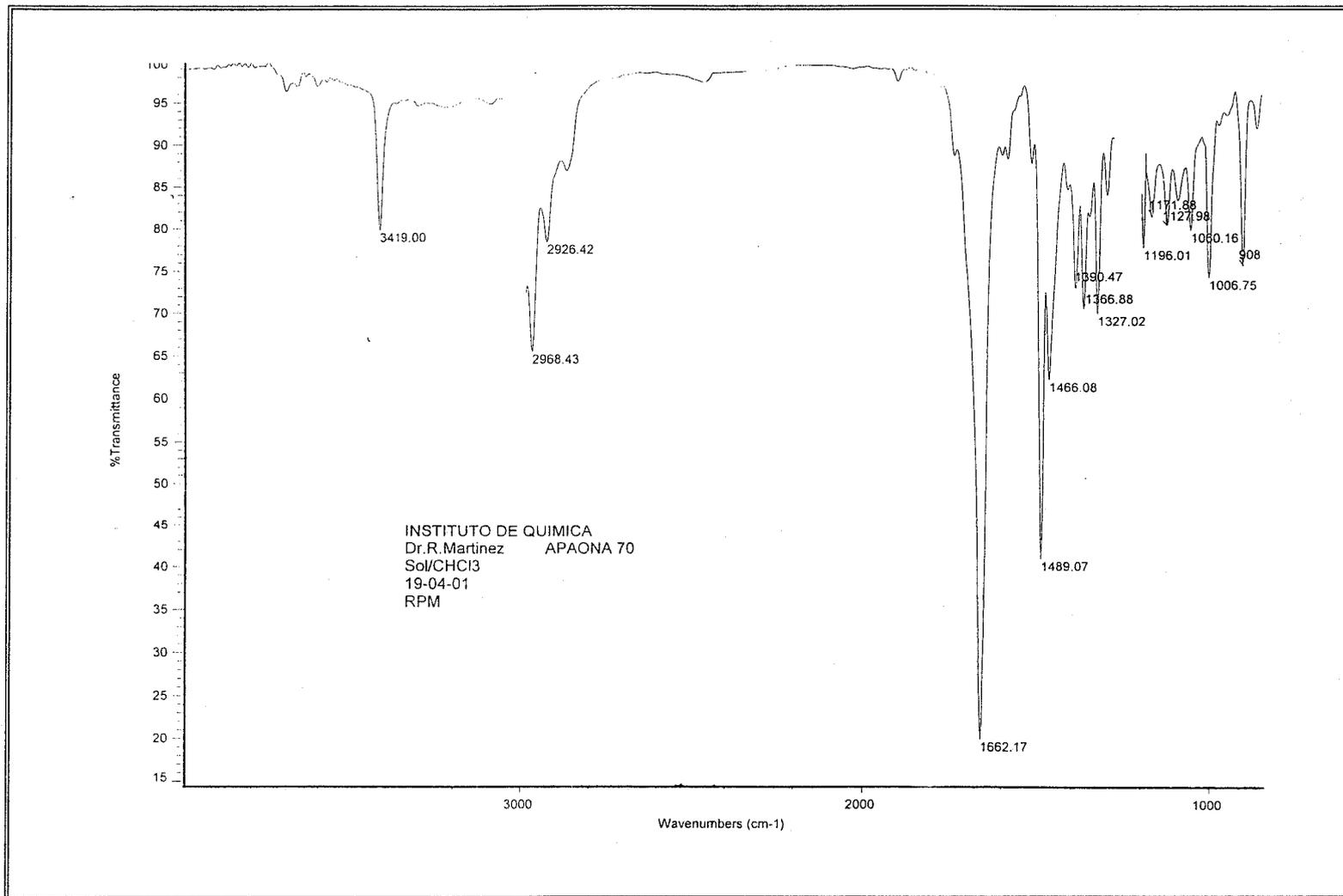
Espectro 5. HETCOR de la pirroloazepinona **29**.



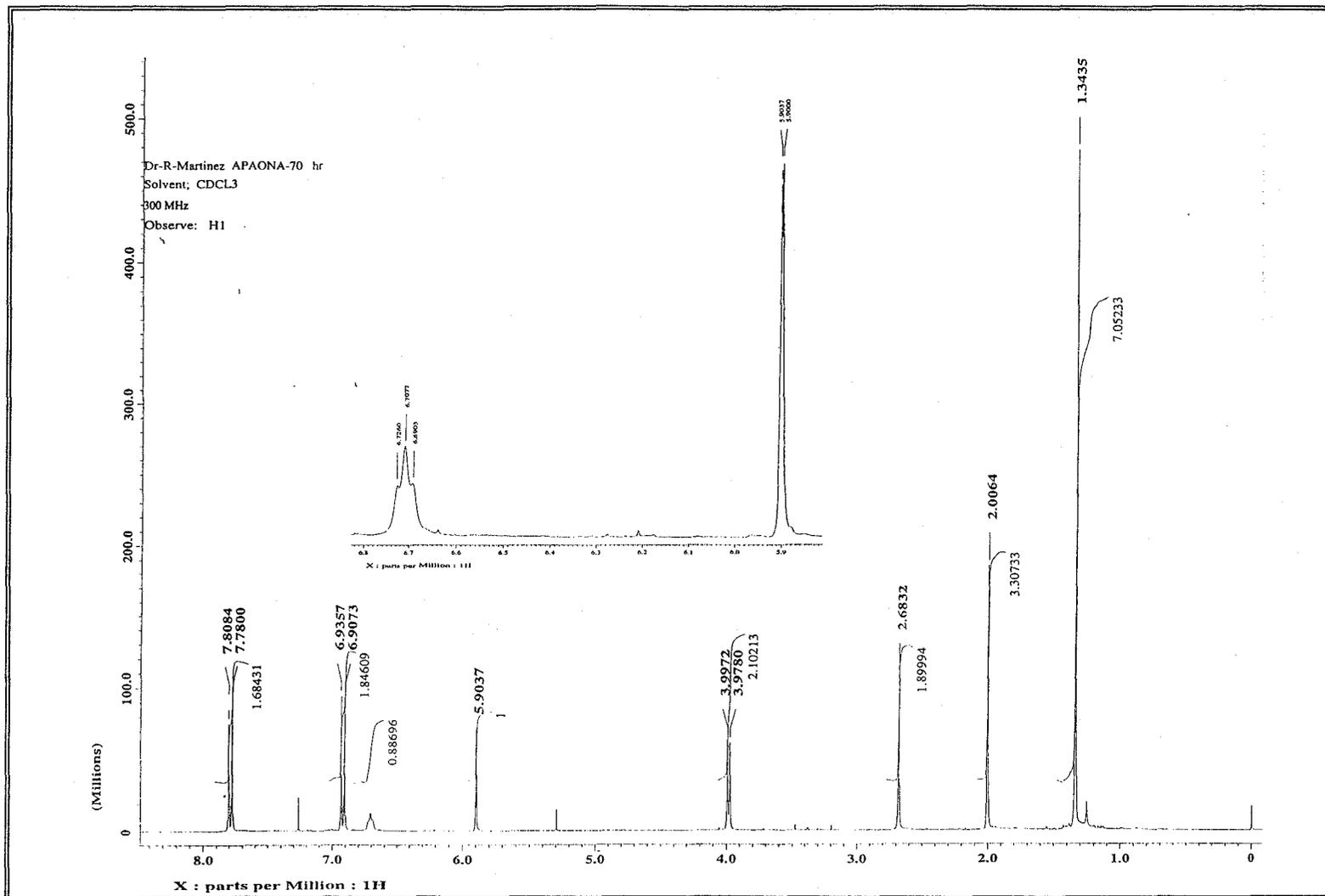
Espectro 6. FLOCK de la pirroloazepinona 29.



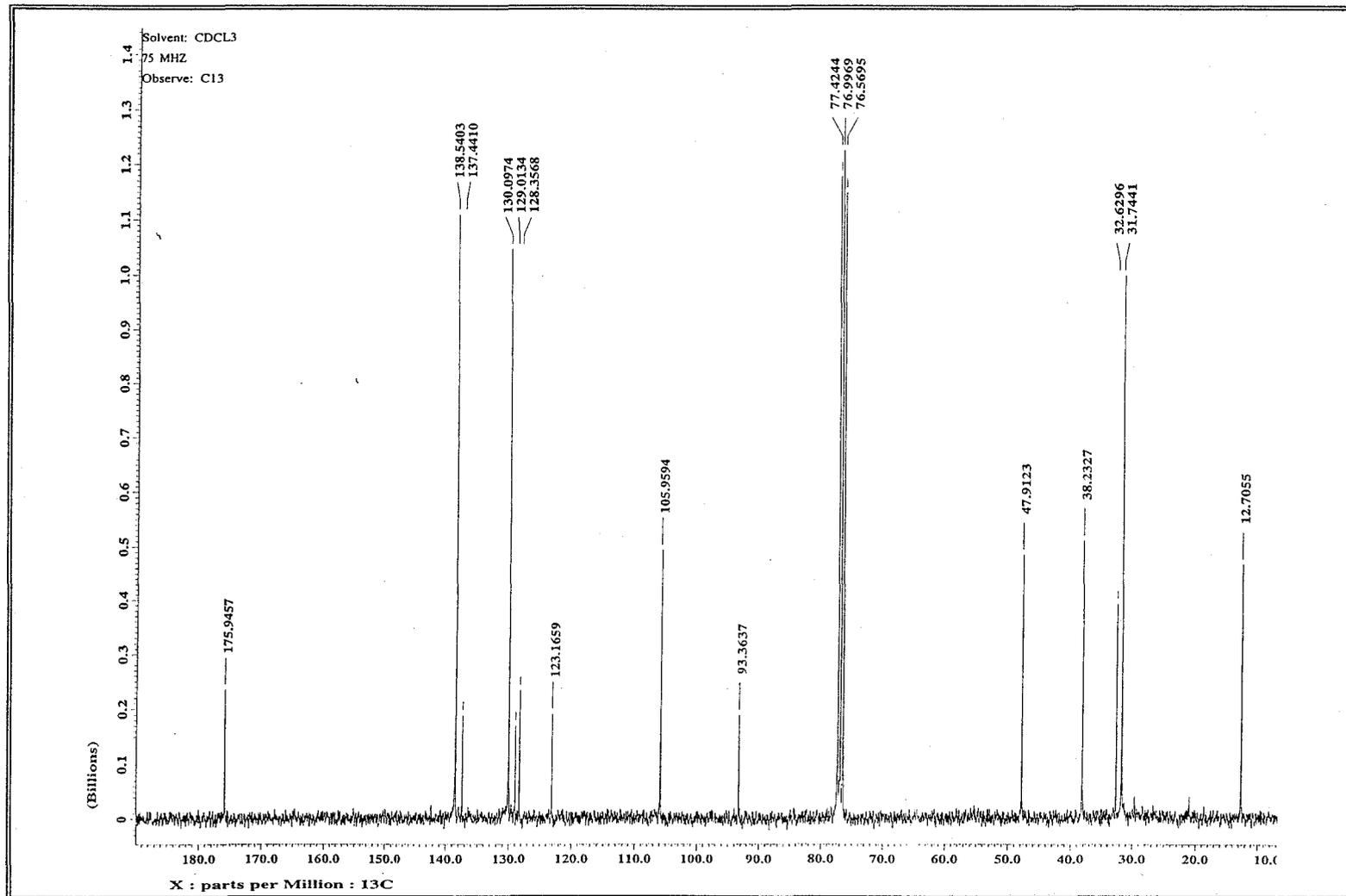
Espectro 7. EM de la pirroloazepinona 29..



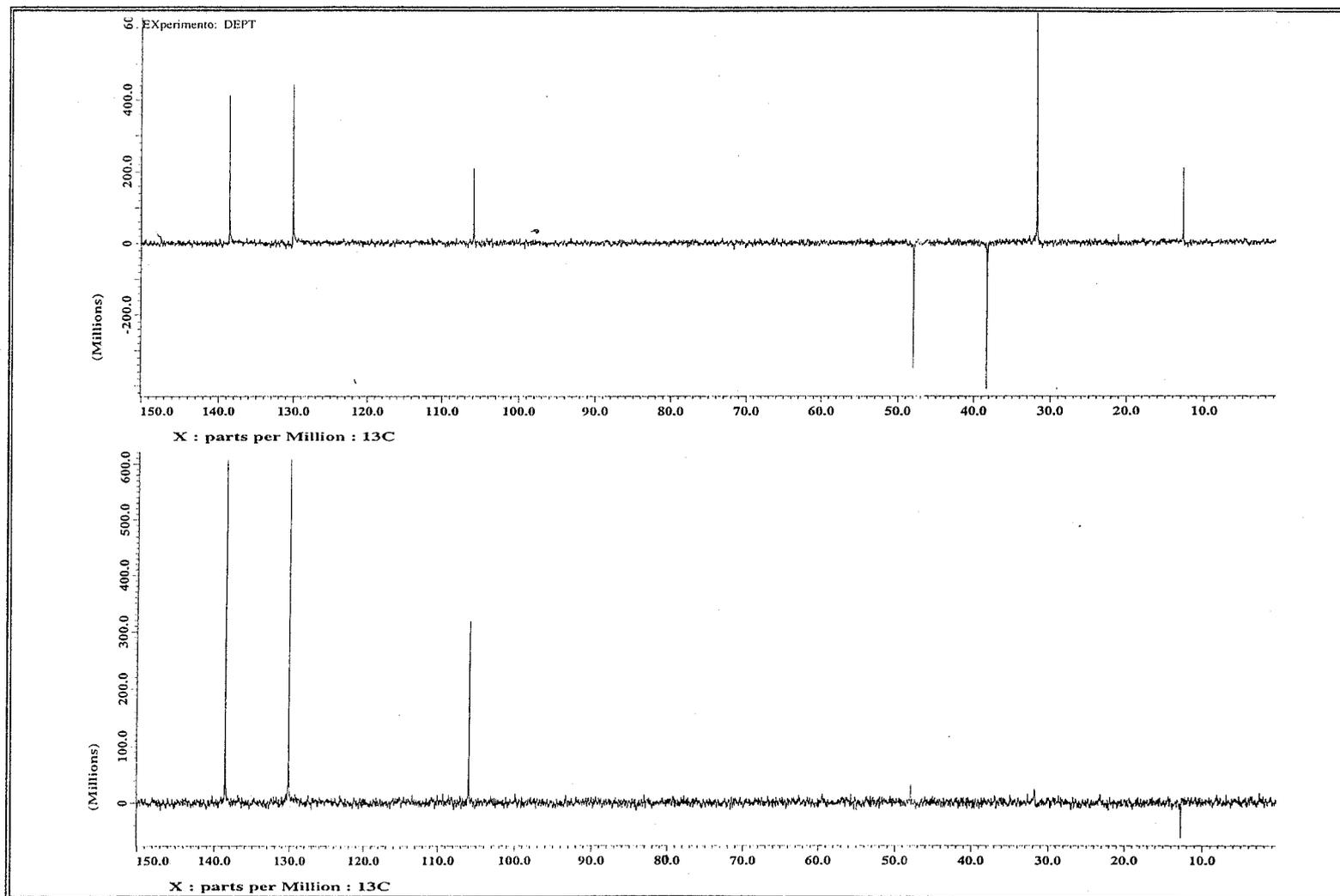
Espectro 8. IR de la pirroloazepinona **30**.



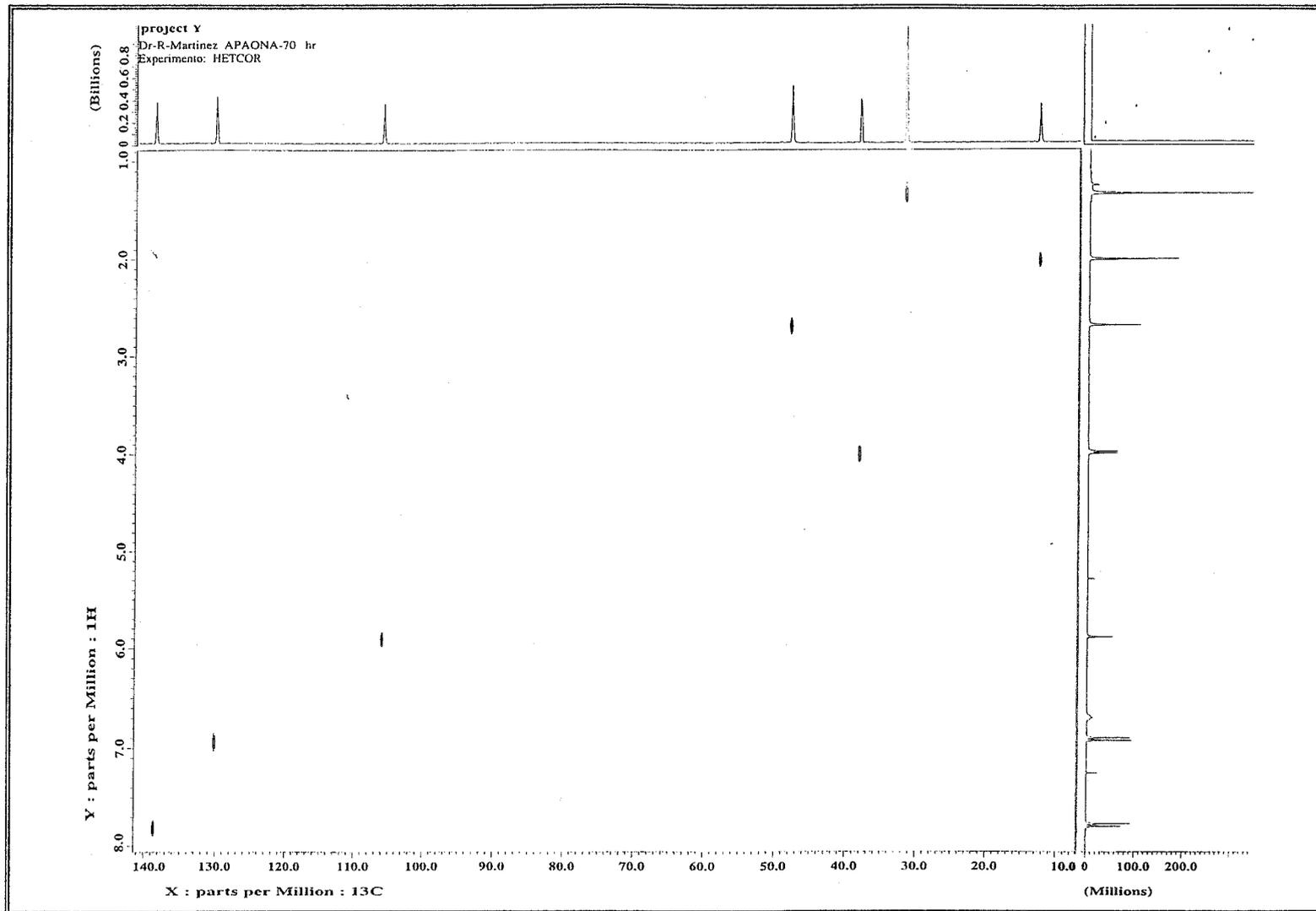
Espectro 9. RMN-¹H de la pirroloazepinona 30.



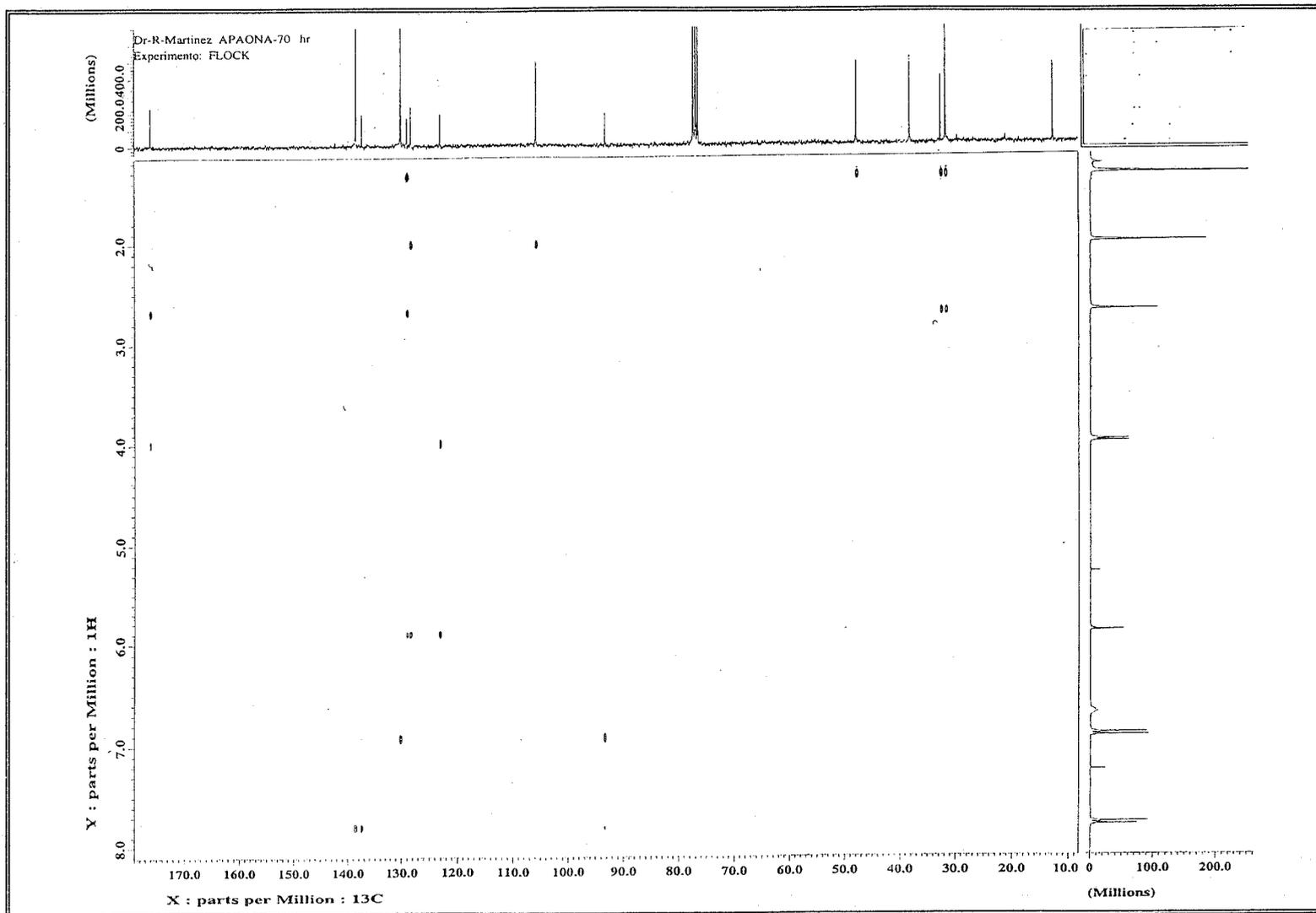
Espectro 10. RMN-¹³C de la pirroloazepinona 30.



Espectro 11. DEPT de la pirroloazepinona **30**.

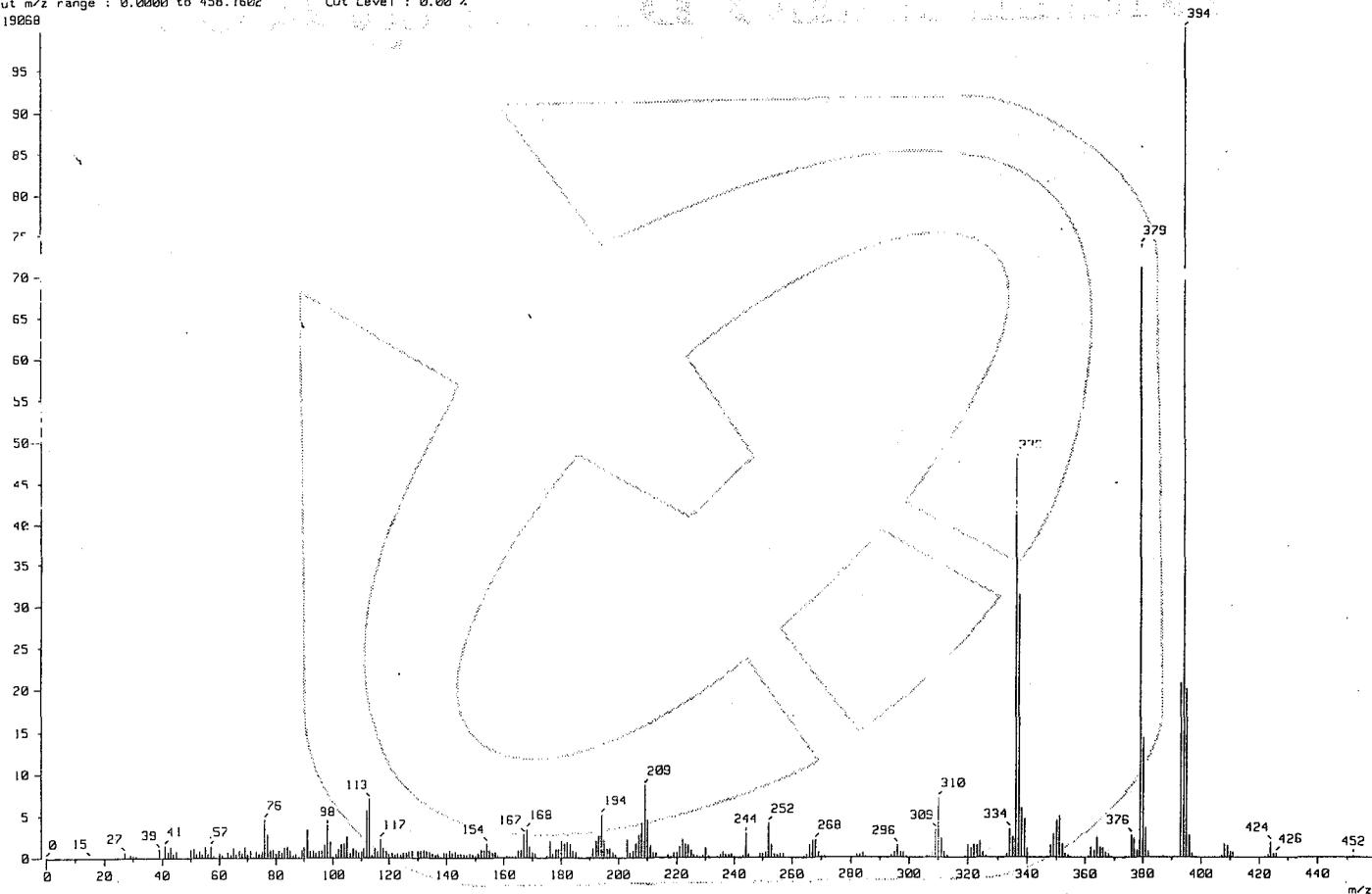


Espectro 12. HETCOR de la pirroloazepinona 30.



Espectro 13. FLOCK de la pirroloazepinona **30**.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 1.27 min Scan# : (18,69)-(16,35) Temp : 92.7 deg.C
BP : m/z 394.0000 Int. : 489.61
Output m/z range : 0.0000 to 458.1602 Cut Level : 0.00 %
5119268



Espectro 14. EM de la pirroloazepinona 30.